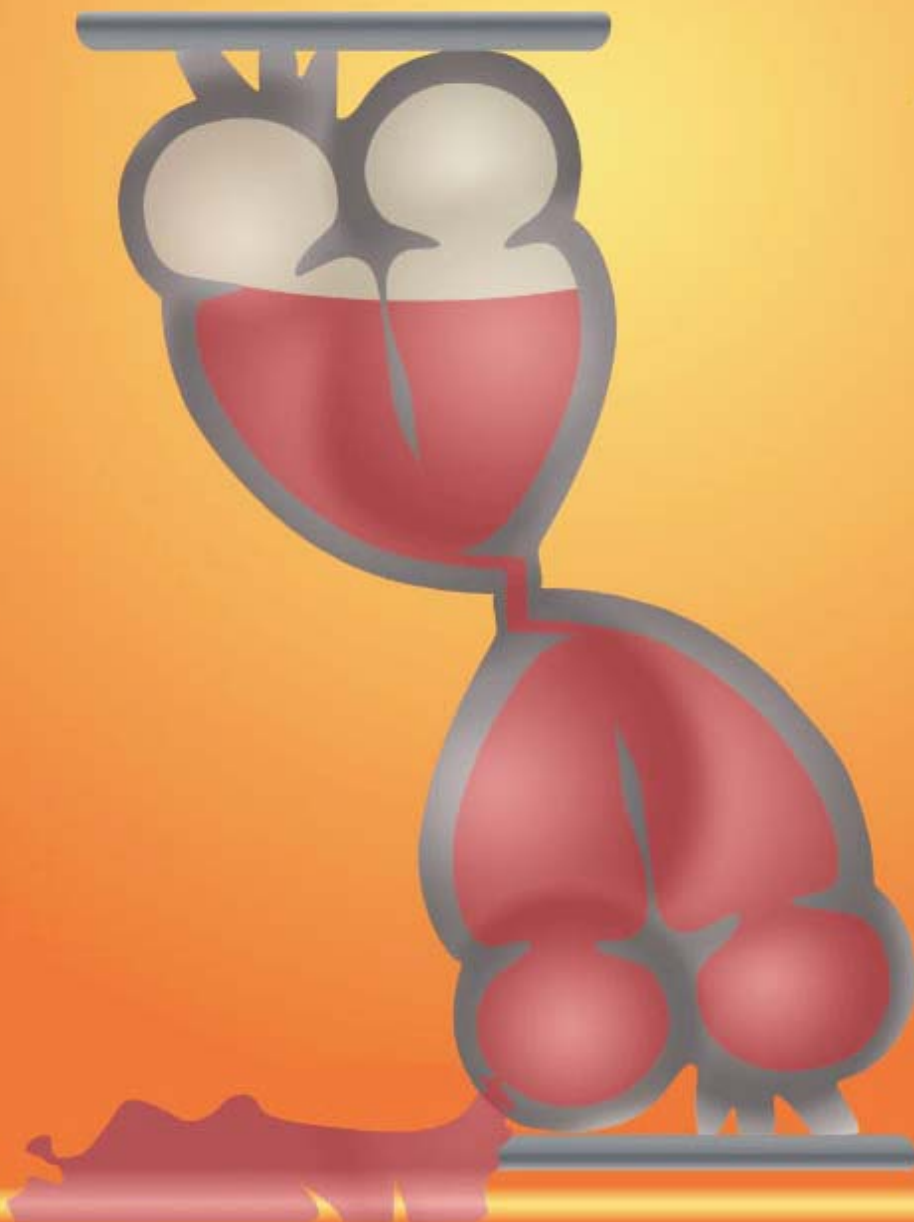


CARLOS LOVESIO

MEDICINA INTENSIVA



**SEXTA
EDICIÓN**



MEDICINA INTENSIVA

CARLOS LOVESIO

MEDICINA INTENSIVA

Sexta edición



www.corpuslibros.com

La presente es una publicación de:



MEDICINA INTENSIVA
Carlos Lovesio
6º Edición (julio de 2008)

Lovesio, Carlos
Medicina intensiva - 6a ed. - Rosario: Corpus Libros Médicos y Científicos, 2008.
2 148 p. ; 28 x 20 cm.
ISBN 978-950-9030-60-2
1. Medicina Intensiva. I. Título
CDD 616.028

DERECHOS RESERVADOS
© 2008 Corpus Editorial y Distribuidora
editorial@corpuslibros.com.ar
clovesio@corpus.com.ar
www.corpuslibros.com.ar
Suipacha 581 - Tel/Fax: (+54 341) 439 4978 / 437 1327
(S2002LRK) Rosario - Argentina
Editor: Esteban Oscar Mestre
Ilustración de tapa: Fabricio Fercher

ISBN 978-950-9030-60-2

Tirada: 1 000 ejemplares
Se terminó de imprimir en julio 2008
Rosario - Argentina

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



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

NOTA

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

Convendría recurrir a otras fuentes de datos, por ejemplo, y de manera particular, habrá que consultar la hoja de información que se adjunta con cada medicamento, para tener certeza de que la información de esta obra es precisa y no se han introducido cambios en la dosis recomendada o en las contraindicaciones para su administración. Esto es de particular importancia con respecto a fármacos nuevos o de uso no frecuente.

También deberá consultarse a los organismos de control de medicamentos de cada país para obtener información sobre los valores normales y medicamentos permitidos o recomendados.

CARLOS LOVESIO

Director del Departamento de Medicina Intensiva del
Sanatorio Parque. Rosario, Argentina
Director Médico del Sanatorio Parque. Rosario, Argentina
Ex-Presidente de la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva
Ex-Presidente de la Asociación de Terapia Intensiva de Rosario
Ex-Presidente del Círculo Médico de Rosario
Miembro Honorario de la Asociación Médica Argentina
Miembro Honorario de la Asociación Panamericana de Medicina
Miembro de Honor de la Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias
Miembro Acreditado de la Federación Panamericana e Ibérica de Sociedades
de Medicina Crítica y Terapia Intensiva
Miembro de la *Critical Care Medicine Society*

COLABORADORES

LUIS ÁNGEL

The South Texas Veterans Health Care System, y Hospital de Veteranos *Audie L. Murphy*, San Antonio, Texas, EE UU

ANTONIO ANZUETO

Profesor Asociado de Medicina, División de Enfermedades Pulmonares/Medicina Crítica, *Health Science Center at San Antonio*, Universidad de Texas, EE UU

ALEJANDRO C. ARROLIGA

Director de la Unidad de Medicina Intensiva y del Programa de Entrenamiento. Departamento de Medicina Pulmonar y Medicina Crítica. *The Cleveland Clinic Foundation*, Cleveland, Ohio, EE UU

VICENTE ARROYO

Profesor de Medicina. Servicio de Hepatología, Instituto de Enfermedades Digestivas, Hospital Clínico de Barcelona, Catalunya

MANUEL BARBATO

Médico del Centro de Tratamiento Intensivo, Hospital Maciel, Montevideo, Uruguay

ANA BARROS

Médico del Centro de Tratamiento Intensivo, Hospital Maciel, Montevideo, Uruguay

HOMERO BAGNULO

Director del Centro de Tratamiento Intensivo, Hospital Maciel, Montevideo, Uruguay

RAMÓN BATALLER

Médico del Centro de Tratamiento Intensivo, Hospital Maciel, Montevideo, Uruguay

CARLOS BATTAGLIOTTI

Ex-Profesor Titular de Clínica Médica y Terapéutica, Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Rosario, Argentina
Miembro Correspondiente Nacional de la Academia Nacional de Medicina

RINALDO BELLOMO

Departamento de Medicina Intensiva, *Austin and Repatriation Medical Center*, Melbourne, Australia

GUILLERMO A. BERBOTTO

Docente de Clínica Médica de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Rosario, Argentina

HUGO BERTULLO

Ex Profesor Adjunto de Cirugía, Facultad de Medicina de Montevideo, Uruguay
Jefe de la Unidad de Nutrición Especial, CASMU, Montevideo, Uruguay

FERNANDO BESSONE

Médico Gastroenterólogo. Sanatorio Parque, Rosario, Argentina

HECTOR BONACCORSI

Médico Cardiólogo. Coordinador del Servicio de Recuperación Cardiovascular del Instituto Cardiovascular de Rosario, Argentina

JUAN BORDATO

Servicio de Gastroenterología y Hepatología. Hospital de Niños *Víctor J. Vilela*. Rosario, Argentina

JUDITH BORDONES

Departamento de Anestesia, Pontificia Universidad Católica de Chile

ALEJANDRO BRUHN

Departamento de Anestesia. Pontificia Universidad Católica de Chile

JORGE CHIRIFE

Médico Cirujano. Sanatorio Parque, Rosario, Argentina

RAÚL CLASS

Ex-Becario del Servicio de Gastroenterología Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

JUAN A. DE PAULA

Subjefe del Servicio de Gastroenterología del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

ALFREDO DEL RÍO (H)

Director del Centro de Arritmias y Marcapasos del Sanatorio Parque de Rosario y Coordinador del Departamento de Arritmias del Instituto Cardiovascular de Rosario, Rosario, Argentina

RAFAEL DÍAZ

Co-Director del Departamento de Cardiología del Instituto Cardiovascular de Rosario, Rosario, Argentina

ARIEL DOGLIOTTI

Médico Cardiólogo. Coordinador del Servicio de Recuperación Cardiovascular del Instituto Cardiovascular de Rosario, Argentina

OSVALDO FREDDI

Centro de quemados, Sanatorio Plaza, Rosario, Argentina

ANA FUMAGALLI

Médica Neuróloga. Sanatorio Parque, Rosario, Argentina

JORGE GALMES

Médico Cirujano. Sanatorio Parque, Rosario, Argentina

MIGUEL GARROTE

Médico Neurocirujano. Director del Departamento de Neurología y Neurocirugía del Hospital de Agudos *Clemente Álvarez*, Rosario, Argentina

ROBERTO L. GONZÁLEZ

Médico de la División de Terapia Intensiva del Hospital de Infecciosas *Francisco J. Muñiz*, Buenos Aires

JORGE GONZÁLEZ ZUELGARAY

Jefe de Electrofisiología y Electrocardiografía del Hospital *Argerich* de Buenos Aires, Argentina

ALEJANDRO GUTIÉRREZ

Médico Neurólogo. Centro de Epilepsia, Sanatorio Parque, Rosario, Argentina

STEPHEN HARBARTH

División de Enfermedades Infecciosas, *The Children's Hospital*, Boston, Massachusetts, EE UU

GLENN HERNÁNDEZ POBLETE

Profesor Adjunto, Programa de Medicina Intensiva, Departamento de Anestesia, Pontificia Universidad Católica de Chile

MARÍA F. JIMÉNEZ

Médica del Servicio de Cirugía, *The Toronto Hospital General Division*, Toronto, Ontario, Canadá

GUILLERMO KESTENS

Cirujano Plástico. Sanatorio Parque, Rosario, Argentina

DANIEL KERTESZ

Médico del Centro de Tratamiento Intensivo, Hospital *Maciel*, Montevideo, Uruguay

CHRISTOPHER KIBBLER

Departamento de Microbiología Médica, *Royal Free Hospital*, Londres, Inglaterra

STEPHEN LAPINSKY

Departamento de Medicina, *Mount Sinai Hospital*, y Universidad de Toronto, Canadá

JOSÉ LASERRA

Centro de Tratamiento Intensivo, Hospital *Maciel*, Montevideo, Uruguay

LUCIANO L. LOVESIO

Médico Intensivista. Sanatorio Parque, Rosario, Argentina

JOHN C. MARSHALL

Profesor de Cirugía, *The Toronto Hospital General Division*, Toronto, Canadá

CLAUDIO MASCHERONI

Médico Nefrólogo. Rosario, Argentina

HUGO MÉCOLI

Médico Anestesiólogo. Departamento de Anestesia del Sanatorio Parque, Rosario, Argentina

MARTÍN MENOYO

Médico Cardiólogo, Instituto Cardiovascular de Rosario, Argentina

NÉSTOR MOLFINO

Profesor Asistente de Medicina, División Respiratoria, Universidad de Toronto, Canadá

Profesor Adjunto de Medicina, Departamento de Medicina, *McGill University*, Montreal, Canada

Vicepresidente, Asuntos Científicos, *Theratechnologies Inc.*, Montreal, Canadá

JOSÉ NALLINO

Médico Neurocirujano. Sanatorio Parque, Rosario, Argentina

DIEGO NANNINI

Médico Cardiólogo. Departamento de Cardiología, Sanatorio Parque, Rosario, Argentina

ESTEBAN C. NANNINI

Médico Infectólogo. Sanatorio Parque, Rosario, Argentina

ESTELA OLANO

Coordinadora del Centro de Tratamiento Intensivo, Hospital *Maciel*, Montevideo, Uruguay
Presidente de la Sociedad Uruguaya de Nutrición

ANDRÉS ORLANDINI

Médico Cardiólogo. Departamento de Ecocardiografía del Instituto Cardiovascular de Rosario, Rosario, Argentina

ERNESTO PAOLASSO

Co-Director del Departamento de Cardiología del Instituto Cardiovascular de Rosario, Rosario, Argentina

HÉCTOR PELLEGRINO

Médico Cirujano. Director del Centro de Emergencia y Trauma, Rosario, Argentina

HECTOR M. PERELMUTTER

Jefe de la Unidad de Inmunodeprimidos, División de Terapia Intensiva, Hospital de Infecciosas *Francisco J. Muñiz*, Buenos Aires

DIDIER PITTET

Infection Control Program, Departamento de Medicina Interna, *Hopital Cantonal Universitaire*, Geneva, Suiza

CARLOS POY

Médico Cardiólogo. Director de Unidad Coronaria, Sanatorio Parque, Rosario, Argentina

VIVIANA PUCCHINI

Médica Cardióloga. Directora del Departamento de Ecocardiografía, Sanatorio Parque, Rosario, Argentina

MARÍA V. REGGIARDO

Docente de la Cátedra de Gastroenterología. Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Rosario, Rosario, Argentina

CLAUDIO RONCO

Departamento de Nefrología, Hospital *San Bartolo*, Vicenza, Italia

ANDRÉS ROSELLÓ

Médico del Centro de Tratamiento Intensivo, Hospital *Maciel*, Montevideo, Uruguay

JAVIER RUIZ MORENO

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital *Sagrat Cor*, La Alianza, Catalunya

ESTUARDO SALGADO YEPEZ

Médico Intensivista, Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva Clínica *La Merced*, Quito, Ecuador

JORGE A. SAN JUAN

Jefe del Departamento de Atención Intensiva al Paciente Infeccioso Crítico, Hospital de Infecciosas *Francisco J. Muñiz*, Buenos Aires, Argentina
Director Asociado de la Carrera de Médicos Especialistas Universitarios en Medicina Crítica y Terapia Intensiva de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires, Argentina

LUIS SABATTINI

Profesor Adjunto de Obstetricia. Facultad de Medicina de la Universidad de Rosario, Argentina

H. DANIEL SARANO

Médico Nefrólogo. Director del Departamento de Nefrología y Diálisis, Sanatorio Británico, Rosario, Argentina

DAVID SZPILMAN

Presidente de la Sociedad *Brasileira de Salvamento Acuático*. Médico del Centro de Recuperación de Ahogados de Barra de Tijuca, Río de Janeiro, Brasil

MARÍA TABOADA

Médica Neuróloga. Centro de Epilepsia, Sanatorio Parque, Rosario, Argentina

HUGO TANNO

Profesor de la Cátedra de Gastroenterología. Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Rosario, Rosario, Argentina

ENRIQUE TUERO

Médico Cardiólogo. Departamento de Ecocardiografía del Instituto Cardiovascular de Rosario, Rosario, Argentina

JUAN URIZ

Servicio de Hepatología, Instituto de Enfermedades Digestivas, Hospital Clínico de Barcelona, Catalunya

M. CAROLA VALENTI

Desarrollo de Sistemas Expertos en Medicina. Rosario, Argentina

FEDERICO G. VILLAMIL

Director Médico, Unidad de Hepatología, Cirugía Hepatobiliar y Trasplante Hepático, Fundación Favalaro, Buenos Aires, Argentina

OSCAR A. VILLAR

Jefe Unidad de Terapia Intensiva, División de Terapia Intensiva. Hospital de Infecciosas *Francisco J. Muñiz*, Buenos Aires, Argentina

JEAN L. VINCENT

Profesor de Medicina, Departamento de Medicina Intensiva, *Erasmee University Hospital, Free University of Brussels*, Bélgica

JULIO D. VOROBIOFF

Médico gastroenterólogo. Unidad de Hígado y Laboratorio de Hemodinamia Hepática, Sanatorio Parque y Fundación *Dr. J. Roberto Villavicencio*, Rosario, Argentina

CHARTCHAI WATANAKUNAKORN

Profesor de Medicina Interna. *Northeastern Ohio University College of Medicine*
Director of Infectious Disease Section, Department of Internal Medicine, St. Elizabeth Health Center. Youngstown, Ohio, EE UU

BRIAN J. WOODCOCK

Profesor Asistente de Anestesiología y Medicina Intensiva. Director de Medicina Intensiva, Departamento de Anestesiología, Universidad de Michigan, Ann Arbor, Michigan, EE UU

GERARDO ZAPATA

Médico Cardiólogo. Coordinador de la Unidad Coronaria del Instituto Cardiovascular de Rosario, Rosario, Argentina

ÍNDICE GENERAL

PRÓLOGO 17

MÓDULO I: La Unidad de Terapia Intensiva

CAPÍTULO 1 19
Requerimientos generales de una Unidad de Terapia Intensiva
CARLOS LOVESIO

CAPÍTULO 2 23
Limitación y suspensión de los tratamientos en el paciente crítico
HOMERO BAGNULO

CAPÍTULO 3 28
Informática en terapia intensiva
CARLOS LOVESIO Y M. CAROLA VALENTI

CAPÍTULO 4 33
Gestión de servicios de medicina intensiva: presente y futuro
JAVIER RUIZ MORENO

CAPÍTULO 5 42
El derecho médico
ROBERTO VÁZQUEZ FERREYRA

MÓDULO II: Patología Crítica Respiratoria

CAPÍTULO 6 53
El oxígeno en el organismo
CARLOS LOVESIO

CAPÍTULO 7 71
Insuficiencia respiratoria aguda en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica
CARLOS LOVESIO

CAPÍTULO 8 86
Asma casi fatal
NÉSTOR MOLFINO

CAPÍTULO 9 102
Shock anafiláctico
CARLOS LOVESIO

CAPÍTULO 10 106
Tromboembolismo pulmonar
CARLOS LOVESIO

CAPÍTULO 11 136
Síndrome de dificultad respiratoria aguda
LUIS ÁNGEL, ALEJANDRO ARROLIGA Y ANTONIO ANZUETO

CAPÍTULO 12 165
Patología respiratoria crítica de causa neurológica y neuromuscular
CARLOS LOVESIO

CAPÍTULO 13 192
Neumonías graves de la comunidad
HOMERO BAGNULO

CAPÍTULO 14 210
Neumonía en los pacientes en asistencia respiratoria mecánica
CARLOS LOVESIO

CAPÍTULO 15 232
Sinusitis nosocomial
CARLOS LOVESIO

CAPÍTULO 16 235
Manejo de la vía aérea en terapia intensiva
BRIAN J. WOODCOCK

CAPÍTULO 17 255
Síndromes de broncoaspiración
CARLOS LOVESIO

CAPÍTULO 18 264
Lesiones agudas por inhalación
CARLOS LOVESIO Y ANA FUMAGALLI

CAPÍTULO 19 274
Ahogamiento
DAVID SZPILMAN

CAPÍTULO 20 282
Hemoptisis masiva
CARLOS LOVESIO

CAPÍTULO 21 290
Embolismos pulmonares no trombóticos
CARLOS LOVESIO

CAPÍTULO 22 302
Patología crítica pleural
LUCIANO L. LOVESIO

CAPÍTULO 23 311
Asistencia respiratoria mecánica
CARLOS LOVESIO

CAPÍTULO 24 348
Monitoreo del paciente en asistencia respiratoria mecánica
CARLOS LOVESIO

CAPÍTULO 25 368
Otras técnicas y métodos de asistencia de la respiración
CARLOS LOVESIO

MÓDULO III: Patología Crítica Cardiovascular

CAPÍTULO 26 389
El monitoreo hemodinámico
CARLOS LOVESIO, ARIEL DOGLIOTTI Y HÉCTOR BONACCORSI

CAPÍTULO 27..... 434

La ecocardiografía

VIVIANA PUCCHINI

CAPÍTULO 28..... 454

Síndromes isquémicos agudos

ERNESTO PAOLASSO Y RAFAEL DÍAZ

CAPÍTULO 29..... 491

Shock cardiogénico

GERARDO ZAPATA

CAPÍTULO 30..... 503

Insuficiencia cardíaca aguda

CARLOS POY Y CARLOS LOVESIO

CAPÍTULO 31..... 517

El corazón derecho en el paciente crítico

CARLOS LOVESIO

CAPÍTULO 32 527

Arritmias en unidades de cuidados intensivos

ALFREDO DEL RÍO (H) Y JORGE GONZÁLEZ ZUELGARAY

CAPÍTULO 33..... 551

Hipertensión pulmonar

CARLOS LOVESIO

CAPÍTULO 34..... 567

Urgencias y emergencias hipertensivas

DIEGO NANNINI

CAPÍTULO 35..... 578

Patología del pericardio

ANDRÉS ORLANDINI, ENRIQUE TUERO Y OSVALDO COSTAMAGNA

CAPÍTULO 36..... 588

Emergencias aórticas

ENRIQUE TUERO Y CARLOS LOVESIO

CAPÍTULO 37..... 612

Drogas vasoactivas en el paciente crítico

JEAN LOUIS VINCENT

CAPÍTULO 38..... 618

Paro cardiorrespiratorio

CARLOS LOVESIO

CAPÍTULO 39..... 635

El posoperatorio de cirugía cardiovascular

ARIEL DOGLIOTTI, HECTOR BONACCORSI Y MARTIN MENOYO

CAPÍTULO 40..... 667

Asistencia circulatoria mecánica

HÉCTOR BONACCORSI, ARIEL DOGLIOTTI Y MARTÍN MENOYO

**MÓDULO IV: Patología Crítica
Gastroenterológica**

CAPÍTULO 41..... 677

Patología esofágica crítica

CARLOS LOVESIO

CAPÍTULO 42..... 683

Hemorragia digestiva alta grave

CARLOS LOVESIO

CAPÍTULO 43..... 701

Hemorragia digestiva por várices esofágicas

JULIO D. VOROBIOFF Y JUAN BORDATO

CAPÍTULO 44..... 717

Hemorragia digestiva masiva baja

JORGE CHIRIFE

CAPÍTULO 45..... 724

El intestino en el paciente crítico

RAÚL R. CLOSS Y JUAN DE PAULA

CAPÍTULO 46..... 732

Enfermedad inflamatoria intestinal

CARLOS LOVESIO Y JORGE CHIRIFE

CAPÍTULO 47..... 740

Isquemia intestinal o mesentería

CARLOS LOVESIO

CAPÍTULO 48..... 750

Diarrea aguda en terapia intensiva

RAÚL R. CLOSS Y JUAN A. DE PAULA

CAPÍTULO 49..... 762

La infección abdominal en el paciente crítico

MARÍA F. JIMÉNEZ Y JOHN C. MARSHALL

CAPÍTULO 50..... 778

Pancreatitis aguda

CARLOS LOVESIO

CAPÍTULO 51..... 803

Patología crítica de la vía biliar

CARLOS LOVESIO Y JORGE GALMES

CAPÍTULO 52..... 813

Fístulas digestivas

CARLOS LOVESIO

CAPÍTULO 53..... 822

Encefalopatía hepática

MARÍA V. REGGIARDO Y HUGO TANNO

CAPÍTULO 54..... 835

Infecciones en el paciente cirrótico

HUGO TANNO

CAPÍTULO 55..... 842

Insuficiencia hepática aguda fulminante

FEDERICO VILLAMIL

CAPÍTULO 56..... 856

Síndrome hepatorenal

JUAN URIZ, RAMÓN BATALLER Y VICENTE ARROYO

CAPÍTULO 57..... 863

Patología hepática crítica

CARLOS LOVESIO

CAPÍTULO 58..... 877
Síndrome compartimental abdominal
CARLOS LOVESIO

MÓDULO V: La Injuria Traumática

CAPÍTULO 59..... 889
Atención inicial del politraumatizado
CARLOS LOVESIO Y HÉCTOR PELLEGRINO

CAPÍTULO 60..... 909
Shock hipovolémico
CARLOS LOVESIO

CAPÍTULO 61..... 931
Traumatismos encefalocraneanos
MIGUEL GARROTE

CAPÍTULO 62..... 960
Traumatismos maxilofaciales
A. ROSELLÓ, H. BAGNULO Y D.KERTESZ

CAPÍTULO 63..... 967
Traumatismos raquimedulares
JOSÉ NALLINO

CAPÍTULO 64..... 986
Traumatismos de tórax
CARLOS LOVESIO

CAPÍTULO 65..... 1019
Traumatismos de abdomen
CARLOS LOVESIO

CAPÍTULO 66..... 1052
Traumatismos de pelvis
CARLOS LOVESIO

CAPÍTULO 67..... 1064
Traumatismos graves de los miembros
CARLOS LOVESIO

CAPÍTULO 68..... 1079
La injuria térmica
CARLOS LOVESIO

CAPÍTULO 69..... 1092
Quemaduras graves
OSVALDO FREDDI Y GUILLERMO KESTENS

CAPÍTULO 70..... 1105
Síndrome de disfunción orgánica múltiple
CARLOS LOVESIO

MÓDULO VI: Patología Crítica Neurológica

CAPÍTULO 71..... 1115
Evaluación clínica del paciente en coma
CARLOS LOVESIO

CAPÍTULO 72..... 1130
Monitoraje neurológico
MIGUEL GARROTE

CAPÍTULO 73..... 1143
Síndrome compartimental cerebral
CARLOS LOVESIO

CAPÍTULO 74..... 1163
Ataque cerebral o accidente cerebrovascular isquémico
MIGUEL GARROTE Y CARLOS LOVESIO

CAPÍTULO 75..... 1204
Hemorragia subaracnoidea
MIGUEL GARROTE Y CARLOS LOVESIO

CAPÍTULO 76..... 1229
Hemorragia intraencefálica no traumática
MIGUEL GARROTE

CAPÍTULO 77..... 1246
Estatus epiléptico
ALEJANDRO GUTIÉRREZ Y MARÍA TABOADA

CAPÍTULO 78..... 1257
Meningitis bacteriana
ROBERTO L. GONZÁLEZ, OSCAR A. VILLAR, HECTOR M. PERELMUTTER Y JORGE A. SAN JUAN

CAPÍTULO 79..... 1270
Colecciones supuradas del sistema nervioso central
HÉCTOR M. PERELMUTTER, OSCAR A. VILLAR, ROBERTO L. GONZÁLEZ Y JORGE A. SAN JUAN

CAPÍTULO 80..... 1288
Las encefalitis
OSCAR A. VILLAR, ROBERTO LUIS GONZALEZ, HECTOR M. PERELMUTTER Y JORGE A. SAN JUAN

CAPÍTULO 81..... 1298
Encefalopatías metabólicas
CARLOS LOVESIO

CAPÍTULO 82..... 1310
Analgesia, sedación y relajación en el paciente crítico
CARLOS LOVESIO Y HUGO MÉCOLI

MÓDULO VII: Patología Endocrinometabólica

CAPÍTULO 83..... 1331
Metabolismo del agua, del sodio y de la osmolalidad
DR. CARLOS LOVESIO

CAPÍTULO 84..... 1356
Metabolismo del potasio
CARLOS LOVESIO

CAPÍTULO 85..... 1366
Metabolismo del calcio
CARLOS LOVESIO

CAPÍTULO 86..... 1378
Metabolismo del fósforo
CARLOS LOVESIO

CAPÍTULO 87..... 1383
Metabolismo del magnesio
CARLOS LOVESIO

CAPÍTULO 88..... 1389

Equilibrio ácido base

CARLOS LOVESIO

CAPÍTULO 89..... 1403

Acidosis metabólica

CARLOS LOVESIO

CAPÍTULO 90..... 1416

Alcalosis metabólica

CARLOS LOVESIO

CAPÍTULO 91..... 1422

Acidosis respiratoria

CARLOS LOVESIO

CAPÍTULO 92 1425

Alcalosis respiratoria

CARLOS LOVESIO

CAPÍTULO 93..... 1430

Trastornos mixtos del equilibrio ácido base

CARLOS LOVESIO

CAPÍTULO 94..... 1436

Cetoacidosis diabética

CARLOS LOVESIO

CAPÍTULO 95..... 1447

Síndrome hiperglucémico hiperosmolar

CARLOS LOVESIO

CAPÍTULO 96..... 1451

Síndrome de hipoglucemia

CARLOS LOVESIO

CAPÍTULO 97..... 1463

Emergencias tiroideas

CARLOS LOVESIO

CAPÍTULO 98..... 1472

Patología suprarrenal crítica

CARLOS LOVESIO

CAPÍTULO 99..... 1488

El paciente obeso en terapia intensiva

CARLOS LOVESIO

MÓDULO VIII: Patología Crítica Renal

CAPÍTULO 100..... 1497

Injuria renal aguda

H. DANIEL SARANO Y CLAUDIO MASCHERONI

CAPÍTULO 101..... 1522

Insuficiencia renal aguda en situaciones especiales

H. DANIEL SARANO Y CLAUDIO MASCHERONI

CAPÍTULO 102..... 1543

Prevención y tratamiento no dialítico de la insuficiencia renal aguda

H. DANIEL SARANO Y CLAUDIO MASCHERONI

CAPÍTULO 103..... 1551

Terapias continuas de depuración extrarrenal

CLAUDIO RONCO Y RINALDO BELLOMO

MÓDULO IX: Patología Crítica Infectológica

CAPÍTULO 104..... 1567

La infección en terapia intensiva

CARLOS LOVESIO

CAPÍTULO 105..... 1573

El control de la infección en terapia intensiva

DIDIER PITTET Y STEPHEN J. HARBARTH

CAPÍTULO 106 1580

El paciente febril en terapia intensiva

CARLOS LOVESIO

CAPÍTULO 107..... 1588

Sepsis sistémica

CARLOS LOVESIO

CAPÍTULO 108..... 1624

Infecciones relacionadas con dispositivos intravasculares

CARLOS LOVESIO

CAPÍTULO 109..... 1640

Endocarditis infecciosa aguda

CHATRCHAI WATANAKUNAKORN

CAPÍTULO 110..... 1659

Infecciones por *Candida*

CARLOS LOVESIO

CAPÍTULO 111..... 1676

La infección en pacientes neutropénicos y con trasplante de células progenitoras

CHRISTOPHER KIBBLER

CAPÍTULO 112..... 1701

Infecciones en recipientes de trasplantes de órganos sólidos

CARLOS LOVESIO

CAPÍTULO 113..... 1724

La infección por VIH en la unidad de terapia intensiva

ESTEBAN NANNINI

CAPÍTULO 114..... 1739

Infecciones graves adquiridas en la comunidad

CARLOS LOVESIO

CAPÍTULO 115..... 1776

Enfermedades producidas por neurotoxinas

Jorge A. SAN JUAN, OSCAR A. VILLAR, HÉCTOR M. PERELMUTTER Y ROBERTO L. GONZÁLEZ

CAPÍTULO 116..... 1785

Antimicrobianos, antimicóticos y antivirales

CARLOS LOVESIO

CAPÍTULO 117..... 1834
Resistencia bacteriana
ESTEBAN NANNINI Y CARLOS LOVESIO

MÓDULO X: La Nutrición en el Paciente Crítico

CAPÍTULO 118..... 1867
Evaluación nutricional en el paciente crítico
HUGO BERTULLO Y ESTELA OLANO

CAPÍTULO 119..... 1876
Requerimientos nutricionales
CARLOS LOVESIO

CAPÍTULO 120..... 1884
Respuesta metabólica durante el ayuno, la sepsis y la injuria
CARLOS LOVESIO

CAPÍTULO 121..... 1899
Nutrición enteral
CARLOS LOVESIO

CAPÍTULO 122..... 1910
Nutrición parenteral
CARLOS LOVESIO

CAPÍTULO 123..... 1919
Soporte nutricional en situaciones especiales
GLENN HERNÁNDEZ POBLETE Y ALEJANDRO BRUHN

CAPÍTULO 124..... 1930
Inmunonutrición
GLENN HERNÁNDEZ POBLETE Y JUDITH BORDONES

MÓDULO XI: Patología Crítica Oncohematológica

CAPÍTULO 125..... 1935
Evaluación de los trastornos de la hemostasia
CARLOS LOVESIO

CAPÍTULO 126..... 1948
Coagulopatías adquiridas en el paciente crítico
CARLOS LOVESIO

CAPÍTULO 127..... 1968
Los estados de hipercoagulabilidad
CARLOS LOVESIO

CAPÍTULO 128..... 1979
Farmacoterapéutica en coagulación y trombosis
CARLOS LOVESIO

CAPÍTULO 129..... 2010
Vasculitis sistémicas
CARLOS BATTAGLIOTTI Y GUILLERMO BERBOTTO

CAPÍTULO 130..... 2021
Emergencias oncológicas
CARLOS LOVESIO

CAPÍTULO 131..... 2033
La transfusión de sangre en terapia intensiva
CARLOS LOVESIO

MÓDULO XII: Patología Crítica en el Embarazo y Parto

CAPÍTULO 132..... 2045
Patología respiratoria crítica durante el embarazo
STEPHEN LAPINSKY

CAPÍTULO 133..... 2068
Emergencias hipertensivas en el embarazo
CARLOS LOVESIO Y LUIS SABATTINI

CAPÍTULO 134..... 2083
Sepsis en obstetricia
HOMERO BAGNULO Y MIGUEL BARBATO

CAPÍTULO 135..... 2088
Patología hepática crítica durante el embarazo
CARLOS LOVESIO Y FERNANDO BESSONE

CAPÍTULO 136..... 2098
Insuficiencia renal aguda en el embarazo
H. DANIEL SARANO Y CLAUDIO MASCHERONI

CAPÍTULO 137..... 2104
Hemorragia posparto
CARLOS LOVESIO Y LUIS SABATTINI

CAPÍTULO 138..... 2108
Patología neurológica crítica en el embarazo
CARLOS LOVESIO

CAPÍTULO 139..... 2116
Reanimación cardiopulmonar durante el embarazo
CARLOS LOVESIO

MÓDULO XIII: La Muerte Cerebral en Terapia Intensiva

CAPÍTULO 140..... 2121
La muerte cerebral y el donante cadavérico
CARLOS LOVESIO

MÓDULO XIV: El Factor Pronóstico

CAPÍTULO 141..... 2133
El factor pronóstico en terapia intensiva
CARLOS LOVESIO

ÍNDICE ANALÍTICO 2141

PRÓLOGO

En los últimos 50 años, una serie de avances en la metodología diagnóstica y en las técnicas terapéuticas produjo cambios sustanciales en la atención de los enfermos, creando un paradigma nuevo en la medicina.

La aplicación de dicha metodología diagnóstico-terapéutica tuvo como consecuencia inmediata el abordaje de verdaderos desafíos en padecimientos hasta ese momento uniformemente fatales. Con ello, se hizo progresivamente necesario un nuevo modelo de médico, que debía encargarse de asistir a los grandes desequilibrios fisiológicos que ahora podían y debían ser controlados. De tal forma, y de modo casi imperceptible, fue surgiendo el perfil del médico intensivista.

Uno de los mayores problemas que este médico debió afrontar en los inicios de la especialización fue la dificultad en la obtención de la información. En efecto, tratándose de una especialidad naciente, era obvio que no se disponía de un *corpus* de conocimiento ordenado y, como consecuencia, el mismo debía ser buscado en artículos dispersos en libros y revistas de otras especialidades, en muchos casos con un enfoque personalizado que podía dificultar su interpretación y aplicación en el ámbito de la terapia intensiva.

En el año 1980, con un grupo muy reducido de colaboradores, el Director de la presente obra se dio a la tarea de reunir la información existente y a partir de ello surgió la primera edición de Medicina Intensiva, que vio la luz en el año 1981. Desde esa primera edición, la obra sufrió sucesivas ampliaciones y modificaciones hasta llegar a esta sexta edición, totalmente reformulada en su contenido, aunque sin modificar su estilo inicial. Los cambios a que se hace referencia no solamente se refieren a aspectos técnicos de índole diagnóstica o terapéutica, sino también de naturaleza ética, económica y de filosofía de trabajo.

En el área de los avances diagnósticos y terapéuticos, quizá deba destacarse como particularmente importante la amplia accesibilidad de la información referente a los mismos. En efecto, a las dificultades en la adquisición de los conocimientos que existían hace 30 años atrás, se contraponen en la actualidad una abusiva e inabordable cantidad de material, de lo cual el ejemplo más notable es la información electrónica brindada por la *web* de Internet. En esta maraña de información, el médico muchas veces carece del tiempo, y más importante aún, de la metodología de discernimiento para reconocer y jerarquizar aquello que más se aproxime al tan mentado concepto de medicina basada en la evidencia.

Con respecto a los aspectos éticos, en el curso de los últimos años se ha hecho evidente que el objetivo final de la medicina en general y de la medicina intensiva en particular no puede ser el mantenimiento de la vida a cualquier costo, sino la obtención de una calidad de vida aceptable a un adecuado coste social. La ética al final de la vida es uno de los problemas más apasionantes de la actual discusión referida a los fines y objetivos de la medicina. A ello se agrega el crecimiento cada vez más significativo de los aspectos relacionados con el Derecho Médico.

Por último, en un contexto de recursos finitos, la medicina intensiva parece requerir medios infinitos. Un nuevo enfoque de la situación, basado en una justa evaluación de costes, eficiencia, beneficios y riesgos, se está abriendo paso en los inicios del milenio.

El análisis de la problemática del paciente crítico desde las múltiples perspectivas hasta aquí señaladas hace imposible que un solo individuo cuente con el conocimiento y el criterio necesarios para brindar una información depurada, completa y adecuada. Es por ello que esta Sexta edición de Medicina Intensiva es una obra de un equipo multidisciplinario internacional, que incluye más de 80 colaboradores. La obra continúa manteniendo las características de módulos de las ediciones anteriores, pero en este caso, varios de ellos han sido asignados a coeditores responsables de su diseño y supervisión. Así, el módulo de Patología Crítica Cardiológica ha sido supervisado por los Dres. Ernesto Paolasso y Rafael Díaz, el módulo de Patología Crítica Neurológica por el Dr. Miguel Garrote, y el módulo de Patología Crítica Nefrológica por el Dr. H. Daniel Sarano. Los distintos capítulos han sido desarrollados por expertos con amplia experiencia, pero se ha tratado de mantener una unidad de criterio en la obra a través de una permanente participación del Director en la redacción final.

El Director queda reconocido de la labor de los distintos colaboradores, quienes en un esfuerzo desinteresado han contribuido a la presentación definitiva de la obra. La Editorial Corpus de Rosario ha brindado una edición prolija y acabada del complejo material que se entregó para su elaboración.

CARLOS LOVESIO
Rosario, 2008

LA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA

CAPÍTULO 1

Requerimientos generales de una unidad de terapia intensiva

DR. CARLOS LOVESIO

LOS OBJETIVOS DE LA MEDICINA INTENSIVA

Para establecer las características que debe reunir una Unidad de Terapia Intensiva o Unidad de Cuidados Intensivos, es conveniente analizar previamente qué se entiende por paciente crítico y cuáles son los objetivos de la Medicina Intensiva.

Existen dos aspectos que definen a un paciente crítico. El primero es el que establece la necesidad de ejercer sobre él una serie de controles estrictos, lo que se conoce como monitoreo. El segundo es el que reconoce la necesidad del empleo de tratamientos especiales y/o inmediatos.

Los pacientes críticos son aquellos que se encuentran en una situación de inestabilidad fisiológica en la cual pequeños cambios funcionales pueden llevar a un serio deterioro global, con daño orgánico irreversible o muerte. El monitoreo, intermitente o continuo, está destinado a detectar estos cambios precozmente, a fin de proveer un tratamiento adecuado y restablecer una situación fisiológica más estable, previniendo de tal modo el daño orgánico o la muerte.

El segundo aspecto que define a los pacientes críticos es la necesidad de recibir tratamientos especiales. Estos tratamientos pueden ser urgentes, como el empleo de drogas vasoactivas en pacientes en shock; intermitentes, como la diálisis; o continuos, como la ventilación mecánica. A su vez pueden estar dirigidos a curar al paciente, como el empleo de antibióticos; o a sostener las funciones orgánicas hasta que el organismo pueda retomar una función adecuada, tal el caso de la contrapulsación aórtica durante el postoperatorio de cirugía cardíaca, o la asistencia respiratoria en el síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Para cumplir con las actividades y objetivos precedentes, la Medicina Intensiva debe encuadrarse en un contexto multidisciplinario y multiprofesional, y debe existir una relación armónica entre los recursos humanos, tecnológicos, farmacológicos y arquitectónicos. En el presente módulo se analizarán los aspectos generales que deben satisfacer dichos recursos.

LA ESTRUCTURA FÍSICA

El diseño de la unidad

El diseño de la planta física de una Unidad de Terapia Intensiva debe ser establecido sobre la base de los pacientes que presuntamente serán asistidos en ella. En este sentido, para reconocer esta relación es clásica la frase “la forma sigue a la función”.

Las características de la planta física deben ser tales que faciliten: 1) la observación directa de los pacientes como parte

de la función de monitoreo; 2) la vigilancia de los monitores de variables fisiológicas; 3) la realización de intervenciones terapéuticas de rutina y de emergencia; y 4) la obtención y el almacenamiento de la información referida al cuidado de los pacientes. Siguiendo a L. Hudson, parece conveniente diseñar una unidad nueva en dos etapas, en cada una de las cuales se fijarán objetivos y se involucrará a un grupo de individuos determinados.

En la primera etapa, o de planeamiento, se deberán reunir los arquitectos, los médicos responsables del área y la jefa de enfermeras, y un representante de la administración del hospital. En esta fase, los arquitectos deberán establecer varios planos alternativos, que serán discutidos con los representantes médicos hasta definir la idea más aproximada al proyecto final.

En la segunda etapa, el grupo deberá expandirse, incorporando a representantes de todos los departamentos que van a trabajar en la Unidad, incluso los de terapia respiratoria, radiología, farmacia, servicios centrales y control de infección. Los representantes de estos departamentos podrán proveer información útil para establecer un diseño final lo más libre posible de incongruencias o “errores de planeamiento”.

El número de camas

La mayoría de las recomendaciones en este sentido establecen que la sala ideal no debe tener menos de 8 camas ni más de 12, lo cual permite una adecuada división de los recursos humanos y un adecuado rendimiento económico.

Existen varias maneras de establecer el número de camas necesarias en una institución en particular. Las fórmulas generales se basan en el número total de camas del hospital y en el porcentaje de camas médicas/quirúrgicas que deben estar disponibles para el cuidado especializado. Una recomendación aceptable es utilizar valores históricos de ocupación de camas de pacientes críticos, ya sea en la misma institución o en instituciones similares en la misma área geográfica.

Los requerimientos de espacio

Una vez que se ha establecido el número de camas de la unidad, se debe establecer el tamaño total de la misma. En adición al número de camas, existen otros determinantes del espacio. En efecto, en una UTI se requieren distintos tipos de espacios: 1) el espacio asignado para las camas, incluyendo el lugar necesario para los equipos de control y la actividad a desarrollar; 2) el espacio de soporte para todas las actividades dentro de la unidad, incluyendo central de monitoreo, sección para preparación de drogas, áreas limpias y sucias de soporte, etc.; 3) los espacios de apoyo técnico, que incluyen áreas de reunión, sala de visión de radiografías, archivos, áreas de almacenamiento de equipamiento, oficina del director, habitaciones de médicos de guardia, etc. A ello deben agregarse los espacios de tránsito, tanto para el personal de la unidad como para los visitantes.

La localización de la Unidad

En esta situación se presentan dos posibilidades distintas: el diseño de una unidad nueva o el reacondicionamiento de una preexistente. En cualquiera de las dos situaciones se deberá

tener en cuenta que existen servicios que deben estar próximos a la Unidad, otros que deben estar a distancia y otros en que es indiferente. Por ejemplo, es deseable que una UTI que se ocupa fundamentalmente de pacientes quirúrgicos esté localizada lo más próxima posible al área quirúrgica y a la sala de emergencia. También es conveniente tener cerca el departamento de diagnóstico por imágenes; y si no se dispone de un laboratorio cercano en la institución, tener en la unidad un equipo para los exámenes de rutina inmediata.

Un aspecto a tener en cuenta son las vías de comunicación, incluyendo el servicio de ascensores para traslado a otras áreas de la institución. Se debe prever una circulación separada para el personal de la unidad y para los visitantes. Por su parte, el traslado de y hacia la unidad debe poder hacerse a través de corredores separados de aquellos utilizados por el público general. Se debe poder preservar la privacidad de los pacientes, y se debe poder realizar el transporte rápidamente y sin obstrucciones.

Distribución espacial dentro de la Unidad

En adición al tamaño de la unidad y el número total de camas, también se debe establecer la distribución espacial de las camas y su relación con las demás. En este sentido se pueden utilizar tres diseños, cada uno con ventajas y desventajas.

El primero es la disposición en una estructura abierta con múltiples camas situadas en un solo ambiente. En este caso la forma puede ser variable, dependiendo de la superficie a utilizar (Fig. 1/1). El segundo es la habitación privada, eventualmente orientada como para que sea posible controlar varias habitaciones desde una estación central. El tercero es una solución intermedia, en habitaciones de dos o cuatro camas, con una central de enfermería en cada habitación.

La desventaja del diseño abierto es el alto nivel de actividad constante, con excesiva cantidad de ruidos, falta de privacidad

de los pacientes y posibilidad de desarrollo de infecciones cruzadas. La ventaja de este diseño, particularmente si la unidad es pequeña, es el menor requerimiento de personal en función de la tarea colaborativa desarrollada por el mismo.

El diseño de habitación individual involucra un alto costo de enfermería, ya que para un cuidado de excelencia se requiere una enfermera por habitación, y un auxiliar para las tareas de higiene de los pacientes. El riesgo de estas unidades es la desatención del paciente en caso de no disponer de una adecuada dotación de enfermería.

Al momento actual no existe una recomendación firme para ninguno de estos diseños, y se han incorporado otras alternativas como la separación por mamparas vidriadas, unidades circulares con acceso individual, etc. Aun en países con alto nivel de asistencia, como en EE.UU., la tendencia actual a la contención de costos hace muy poco práctica la opción de Unidades de Terapia Intensiva con habitaciones individuales.

El espacio de una cama

Una consideración muy importante al diseñar la unidad es establecer el espacio por cama, incluyendo el área de apoyo adyacente. El requerimiento mínimo para cada cama exigido por la legislación de nuestro país es de 9 m², debiendo considerarse las necesidades implícitas en los equipos de asistencia y monitoreo habituales, y el espacio necesario para equipos de uso no continuo, como máquinas para hemodiálisis, equipos de circulación extracorpórea, equipos de plasmaferesis, etcétera.

El diseño debe permitir un libre acceso al paciente por todos los lados de la cama. Este acceso generalmente es afectado por el emplazamiento de la cama y por el tipo de monitores o fuentes de electricidad, oxígeno, aspiración, etc., que se conectan con ella. La mayoría de las unidades

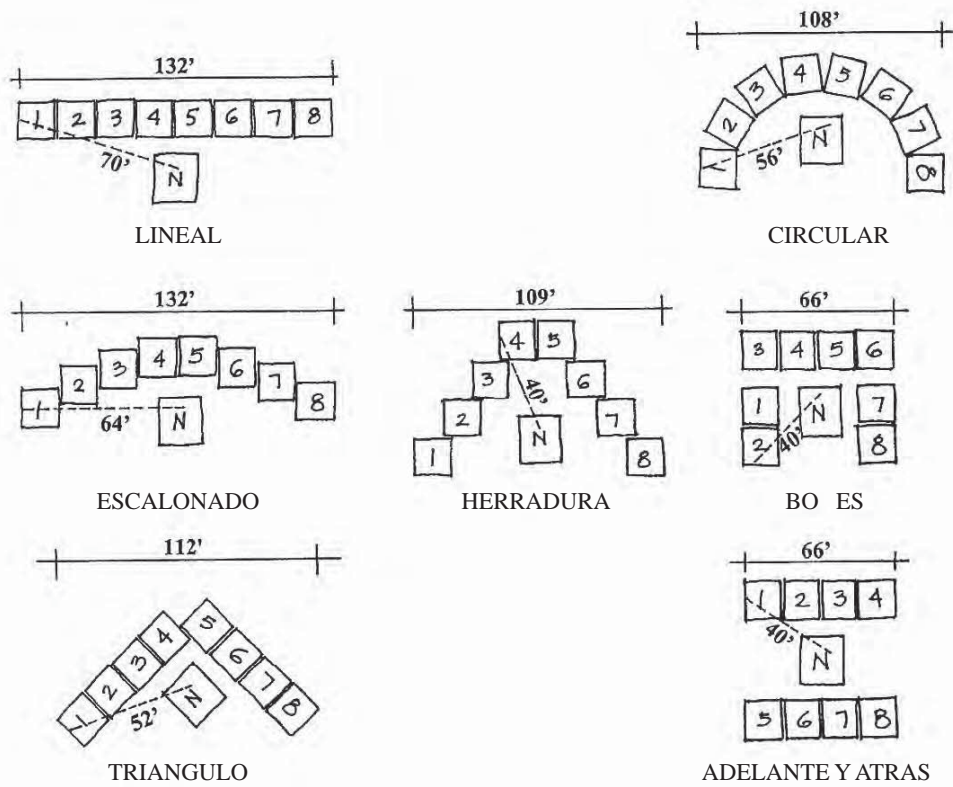


Fig. 1/1. Geometrías posibles de las unidades de Terapia Intensiva.

en la Argentina cuentan con un sistema de monitoreo y de fuentes de poder a la cabecera de la cama, lo cual, en general, dificulta el libre acceso a la cabeza del paciente.

En tal sentido son preferibles las columnas fijas al techo.

Una de las consideraciones críticas para el diseño específico es que se debe mantener una adecuada observación de los pacientes y de sus sistemas de monitoreo. Entre los cambios más significativos de los últimos años se encuentra la aplicación de equipos de computación para el manejo de la información recogida en la Unidad. Las unidades de trabajo a la cabecera de la cama son de gran utilidad para el registro de enfermería, y en lo posible deben ser conectadas a los monitores de cabecera para registrar y almacenar automáticamente los signos vitales. También se puede lograr la interconexión con el laboratorio para la disposición inmediata de la información bioquímica.

Es conveniente disponer de un espacio de almacenamiento particular para cada cama. En el mismo se deberán ubicar los medicamentos, el material descartable, los utensilios propios del paciente y otros enseres necesarios para una atención rápida y eficiente.

Otro elemento fundamental del diseño es la localización de las piletas para lavado de manos. Una disposición ideal debería incluir una pileta por cama, pero aun en aquellas unidades que cuentan con una disposición adecuada de lavabos, no resulta fácil incluir esta disciplina en el personal de asistencia.

Otras consideraciones a tener en cuenta son 1) la posibilidad de mantener en los pacientes críticos la orientación en el tiempo, fundamentalmente en la secuencia día-noche, para lo cual es muy útil disponer de ventanas con vista al exterior; 2) el ayudar a mantener en el paciente una patente de sueño adecuada; 3) el mantener un correcto nivel de estímulo sensorial.

Utilitarios

Cada UTI debe tener fuentes de poder eléctrico, de agua, oxígeno, aire comprimido, vacío y control ambiental (temperatura, humedad, iluminación) capaces de sostener las necesidades de los pacientes y del equipo de asistencia bajo situaciones normales y de emergencia, debiendo cumplir con los requerimientos y standard de las respectivas entidades de control.

La recomendación actual es utilizar una columna de utilitarios en relación con cada cama, la cual provee las conexiones para las fuentes de energía eléctrica, oxígeno, aire comprimido y vacío, conteniendo los controles para temperatura e iluminación. Esta podrá estar montada del techo y en relación con un ángulo de la cama. Si no se puede disponer de estas columnas, los servicios precedentes deben ser aportados desde la pared que está en relación con la cabecera de la cama.

Las disposiciones respecto de los requisitos de cada uno de los elementos precedentes son formuladas por las autoridades de salud, y varían para cada país e incluso para cada localidad dentro de un mismo país. Todas ellas, sin embargo, deberán proveer el máximo de eficiencia y seguridad, tanto para los pacientes como para el personal de asistencia.

LOS RECURSOS HUMANOS

La práctica de la medicina intensiva se debe llevar a cabo en un ambiente hospitalario o sanatorial, dedicado a y definido por las necesidades de los pacientes críticamente enfermos.

Los pacientes críticos presentan necesidades especiales de monitoreo y soporte vital que debe ser provisto por un grupo humano, incluyendo un médico con los conocimientos básicos, la habilidad técnica, el tiempo necesario y la presencia física

permanente para proveer dicho cuidado en forma inmediata y adecuada. Este cuidado debe ser continuo y preventivo por naturaleza, asegurando que el paciente sea manejado de una manera eficiente, humana y segura, utilizando recursos finitos de modo de asegurar una alta calidad de cuidado y una evolución óptima.

La medicina de cuidado crítico debe ser provista por intensivistas, que son individuos entrenados formalmente y capaces de brindar tales servicios, y que se encuentran libres de obligaciones competitivas, tales como áreas de cirugía o responsabilidades administrativas. Los intensivistas en práctica deben participar en un sistema que garantice la provisión de todos los servicios necesarios durante las 24 horas del día. La relación con los otros servicios deberá estar establecida en el organigrama de funcionamiento de la institución.

Las áreas de responsabilidad de la Unidad de Terapia Intensiva incluyen: a) el cuidado de pacientes; 2) la administración de la unidad; 3) la educación médica continuada; y 4) la investigación clínica. La intensidad de ejercicio de cada una de estas actividades varía según el nivel de cada unidad, pero todas ellas deben ser realizadas en cierta medida en todas las unidades, única forma de cumplir adecuadamente con su función específica, que es el cuidado integral del paciente crítico.

La Unidad de Terapia Intensiva debe ser dirigida por un médico director. Este, en base a su entrenamiento, interés, tipo de práctica y tiempo disponible debe poder asumir la dirección clínica, administrativa y educativa de la Unidad. Específicamente, el director de la Unidad debe ser un médico especialista, que regularmente se encuentre involucrado en el cuidado de los pacientes en la unidad y que disponga de tiempo para controlar aspectos administrativos y de formación médica continuada del equipo del servicio. El director médico es el responsable de la calidad, seguridad y adecuación del cuidado de todos los pacientes de la unidad.

Además del director médico, la unidad debe contar con un médico o más, de acuerdo con la magnitud de los servicios que brinda, presente durante las 24 horas todos los días, que al menos maneje las emergencias, incluyendo la reanimación cardiopulmonar, el control de la vía aérea, shock, trauma complejo, etc. Además, un equipo de consultores especialistas debe estar disponible en caso de necesidad, y participar en las rondas de seguimiento de pacientes con patologías específicas.

El equipo de enfermería debe estar entrenado para el servicio en la unidad. Es muy conveniente la presencia de un enfermero director a fin de establecer las líneas de autoridad y responsabilidad para brindar la atención de enfermería óptima en términos de calidad, seguridad y adecuación.

La exacta relación entre enfermeros y pacientes aún no se ha establecido. Sin embargo, un mínimo de un enfermero por cada tres pacientes se considera imprescindible durante las 24 horas del día. Los pacientes más graves pueden requerir un enfermero personal.

Además del personal permanente precedentemente citado, otros profesionales son imprescindibles para el adecuado funcionamiento de la unidad, incluyendo kinesiólogos, terapeutas físicos, terapeutas respiratorios, psicólogos, etcétera.

EL EQUIPAMIENTO DE LA UNIDAD

Por definición, una Unidad de Terapia Intensiva debe tener la capacidad de proveer monitoreo básico y ofrecer un apoyo terapéutico completo al paciente crítico. A los fines de cumplir con estos objetivos, toda UTI debe disponer de

los siguientes elementos:

- a. Monitoreo continuo de electrocardiograma, con alarmas de baja y alta frecuencia.
- b. Monitoreo arterial continuo, invasivo y no invasivo.
- c. Monitoreo de presión venosa central y de presión de arteria pulmonar.
- d. Equipo para el mantenimiento de la vía aérea, incluyendo laringoscopio, tubos endotraqueales, etcétera.
- e. Equipo para asistencia ventilatoria, incluyendo bolsas, ventiladores, fuente de oxígeno y de aire comprimido.
- f. Equipo para realizar aspiración.
- g. Equipo de resucitación, incluyendo cardioversor y desfibrilador, y drogas para el tratamiento de las emergencias.
- h. Equipo de soporte hemodinámico, incluyendo bombas de infusión, equipos de calentamiento de sangre, bolsas de presurización, filtros de sangre.
- i. Monitores de transporte.
- j. Camas con cabecera desmontable y posiciones ajustables.
- k. Marcapasos transitorios.
- l. Equipos de control de temperatura.
- m. Sistema de determinación de volumen minuto cardiaco.
- n. Registro de oximetría de pulso para todos los pacientes que reciben oxígeno.
- ñ. Registro de capnografía para los pacientes que se encuentran en asistencia respiratoria mecánica.
- o. Ecografía a la cabecera del paciente.
- p. Acceso al departamento de diagnóstico por imágenes para realización de tomografía computada, centellografía; y al laboratorio de cateterización cardiaca.
- q. Posibilidad de realización de broncofibroscopía.
- r. Equipamiento para monitoreo de presión intracraneana y saturación de oxígeno en el bulbo de la yugular.

En servicios de derivación y en aquellos con alto volumen de cirugía cardiovascular también se deberá disponer de sistema de oxigenación extracorpórea, balón de contrapulsación aórtica, dispositivo de asistencia ventricular izquierda y posibilidad de administración de óxido nítrico.

El progreso continuo de la tecnología en los equipos de utilización habitual en la monitorización y tratamiento de los pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos ofrece sin duda cada vez más posibilidades de actuación. Al mismo tiempo, esta alta tecnología conlleva mayores costos, no siempre posibles de ser soportados por las instituciones de salud. Uno de los aspectos a tener en cuenta es el elevado costo del mantenimiento y de la reparación, no siempre adecuadamente evaluado en el momento de la adquisición.

Una de las preocupaciones de las instituciones de salud es el desarrollo y la adecuación de la tecnología necesaria a los requerimientos de cada caso particular. En el año 1981, la Federación Panamericana e Ibérica de Medicina Crítica y Terapia Intensiva creó el Comité Científico Técnico. Este surgió después de varios encuentros entre representantes de las sociedades médicas y varias industrias biomédicas, especialmente interesados en establecer la necesaria comunicación entre intensivistas e industriales.

Los fines del Comité incluyeron:

- a. El estudio teórico y práctico de los problemas de equipamiento técnico, fármacos, material descartable y de cualquier otro equipo que sea utilizado en las unidades de medicina crítica dentro del ámbito de la Federación.
- b. Colaborar en el desarrollo y estructuración de la medicina crítica y, por ello, de la asistencia sanitaria en general.
- c. Facilitar las relaciones entre los miembros de la Federación

y la industria biomédica.

- d. Contribuir a la formación de médicos y enfermeras especialistas en medicina crítica, especialmente en las áreas de manejo y utilización del material descrito en el apartado a.
- e. Colaborar en el mayor rendimiento del material de equipamiento, tanto técnico como de fármacos y descartable, con el que han de dotarse las unidades de medicina intensiva.

Parece claro que el ideal sería disminuir los costos innecesarios, sin menoscabo de la calidad de la asistencia que se presta a los enfermos. Para ello es imprescindible el perfecto conocimiento de los equipos, fármacos y descartables, su categorización en diferentes niveles, así como el establecimiento del tipo de pacientes que se prevé atender, y a partir de estas premisas adecuar la dotación real de la unidad a las necesidades asistenciales.

Al momento actual, el Comité ha elaborado distintas normas para la adquisición de material y de requerimientos mínimos de equipos, incluyendo respiradores, bombas de infusión, monitores y soluciones, que son de particular interés para todos aquellos involucrados en el manejo administrativo asistencial de las Unidades de Cuidado Intensivo.

El monitoraje fisiológico

Cada cama debe disponer de la posibilidad de monitoraje completo, que incluye la presentación y el análisis de una o más derivaciones electrocardiográficas, al menos dos presiones, y la medición directa o indirecta de los niveles de oxígeno arterial. Esto debe ser mostrado tanto en formato analógico como digital, para proveer la forma visual de las ondas y la interpretación numérica de frecuencia y valores máximos, mínimos y medios de los distintos registros. Cada monitor debe tener la capacidad de registrar en papel al menos dos ondas analógicas en forma simultánea en un formato de dos canales. Debe disponer de alarmas para los valores críticos preestablecidos, tanto audibles como visibles.

Los monitores de cabecera deben estar localizados para permitir un fácil acceso y visión, y no deben interferir con la visualización o el libre acceso al paciente. Si bien puede existir una conexión de los monitores de cabecera a una central de monitoreo, ésta de ningún modo puede reemplazar los controles a la cabecera del paciente.

Es deseable obtener los siguientes registros:

Electrocardiograma. Deben ser mostradas en forma continua una o más derivaciones electrocardiográficas. Es recomendable que se pueda evaluar en forma computarizada la frecuencia y realizar un análisis de la forma de onda, y deben existir alarmas para asistolia, taquicardia y fibrilación ventricular, y frecuencias cardiacas máxima y mínima preestablecidas. Es deseable contar con una función de memoria para reconocimiento de arritmias.

Ondas de presión. El equipo de monitoraje debe tener la capacidad de mostrar en forma analógica al menos dos presiones en forma simultánea. En adición, se deben poder mostrar en forma digital los valores máximo, mínimo y medio de las presiones constatadas. Las alarmas deben indicar los valores críticos para los parámetros precedentes; y se deben poder registrar las ondas en forma simultánea con el electrocardiograma.

Parámetros respiratorios. Cada estación de cabecera debe tener la capacidad de mostrar en forma continua la oximetría de pulso. También se debe contar con un registro de CO₂ de fin de espiración o medida de PCO₂ transcutáneo, en particular en los pacientes en asistencia respiratoria mecánica. Debe estar disponible un control de frecuencia respiratoria para

los pacientes en riesgo de apnea.

Volumen minuto cardiaco (VMC) y variables derivadas. Es imprescindible en las UTI contar con la posibilidad de la determinación a la cabecera de la cama del VMC, y la capacidad de obtener una serie de índices derivados hemodinámicos y respiratorios.

Otros parámetros. Los monitores modernos cuentan con la capacidad de mostrar valores de temperatura, frecuencia respiratoria, amplitud del segmento ST, presiones no invasivas, saturación venosa de oxígeno, electroencefalograma continuo y otros parámetros fisiológicos. Además, cuentan con un sistema de almacenamiento de datos que permite revisar en forma histórica los acontecimientos de las últimas horas.

El equipamiento de asistencia respiratoria mecánica

Una de las actitudes terapéuticas más frecuentes en las unidades de cuidado intensivo es la asistencia respiratoria mecánica. En los últimos años se ha producido una notable evolución en la tecnología de los equipos de asistencia respiratoria, especialmente a partir de la introducción de los sistemas microprocesados para el control de los mismos.

Conociendo el tipo de patología que se atiende en la unidad y la proporción de pacientes de mayor o menor gravedad, se podrán prever las necesidades de equipamiento. En este sentido, es conveniente contar con “respiradores pesados”, reconociendo como tales aquellos que pueden asumir todas las funciones reconocidas para los equipos de alta complejidad.

Los requerimientos para este tipo de respiradores incluyen la posibilidad de realizar respiraciones controladas y asistidas, por volumen o presión, con ventilación mandatoria intermitente sincronizada, y soporte de presión; disponer de ciclado por tiempo, flujo o presión; realizar presión positiva de fin de espiración; contar con mezclador de oxígeno-aire que permita concentraciones confiables de la mezcla gaseosa; disponer de sistemas de alarma de desconexión, baja presión de oxígeno, falla eléctrica, presiones límites en la vía aérea; monitorizar la presión en la vía aérea, la FiO_2 , la temperatura del aire inspirado, la frecuencia respiratoria, el volumen corriente y el volumen minuto, y la relación I:E. Es recomendable, además, disponer de un sistema de monitoreo visual de curvas de presión, flujo y volumen, así como los correspondientes lazos; y que a su vez permita una información sumaria de la mecánica respiratoria.

Información computarizada

El empleo de una información computarizada a la cabecera del paciente se ha hecho corriente en muchas unidades de cuidado intensivo. Las terminales a la cabecera de la cama facilitan el manejo del paciente, permitiendo a los médicos y enfermeros permanecer al lado del mismo durante el proceso de ingreso y registro de la información. Para minimizar los errores, es recomendable que las variables obtenidas por los monitores puedan ser ingresadas en forma automática. En adición, el sistema debe estar interconectado con otros sistemas del hospital, permitiendo el ingreso de datos provenientes de otros servicios, como laboratorio, radiología, etcétera.

BIBLIOGRAFÍA

- Comité Científico-Técnico, Federación Panamericana Ibérica de Medicina Crítica y Terapia Intensiva: Informe sobre normas mínimas para la adquisición de material y clasificación de equipos, dispositivos, material descartable y soluciones, Marzo 1987.
- Ferdinand P., and Members of the Task Force of the European Society of Intensive Care Medicine: Recommendations on minimal requirements for intensive care departments. *Intensive Care Med* 23:226-1997

- German Interdisciplinary Association of Critical Care Medicine: Excerpt from Recommendations on Problems in Emergency and Intensive Care Medicine. Edited by A. Karimi, W. Dick. October 1999
- Hoyt J., Harvey M., Axon D.: The critical care unit: design recommendations and standards. En Shoemaker, Ayres S., Grenvik A., Holbrook: *Textbook of Critical Care*, Saunders, Philadelphia 1997
- Hudson L.: Design of the Intensive Care Unit from a monitoring point of view. *Respiratory Care* 30:549-1985
- Kirk Hamilton D.: Design for flexibility in Critical Care. *New Horizons* 7:205-1999
- Piergeorge A., Cesarano F., Casanova D.: Designing the critical care unit: a multidisciplinary approach. *Crit Care Med* 11:541-1981
- Seiner A.: The ICU of the future. *Reengineering Critical Care*. *New Horizons* 7:176-1999
- Task Force on Guidelines, Society of Critical Care Medicine: Recommendations for services and personnel for delivery of care in a critical care setting. *Crit Care Med* 16:809-1988
- Task Force on Guidelines, Society of Critical Care Medicine: Recommendations for critical care unit design. *Crit Care Med* 16:796-1988
- Thijs L., and Members of the Task Force of the European Society of Intensive Care Medicine: Continuous quality improvement in the ICU: general guidelines. *Intensive Care Med* 23:125-1997
- Vincent J., and Members of the Task Force of the European Society of Intensive Care Medicine: Guidelines for the utilisation of intensive care units. *Intensive Care Med* 20:163-1994

CAPÍTULO 2

Limitación y suspensión de los tratamientos en el paciente crítico

DR. HOMERO BAGNULO

INTRODUCCIÓN

La tecnología de que dispone en la actualidad la medicina crítica es capaz de mantener las funciones vitales por largos períodos de tiempo, pero sin que ello conduzca a la curación o a la reparación, al menos parcial, de los procesos subyacentes que condujeron al paciente a esta situación. En esta circunstancia, se comprometen recursos de alto costo y en oportunidades limitados en su número, como son las camas disponibles de los Centros de Tratamiento Intensivo, en pacientes con escasas perspectivas de sobrevivencia, o cuya calidad de vida, en caso de sobrevivir, será muy pobre: coma prolongado, dependencia absoluta de enfermería o de la familia para las actividades de la vida diaria. El problema reside en determinar qué pacientes deben recibir cuidados máximos de la tecnología de que se dispone y cuándo estos niveles de asistencia deben ser restringidos, limitados o aún suprimidos. En esta discusión están planteados principios éticos, filosóficos y religiosos que difieren en las distintas sociedades y en los individuos que las integran. Lo que es evidente es que el viejo criterio de que “la vida es sagrada a cualquier costo”, hoy en día se halla en revisión.

El ingreso de un paciente a un área crítica es a consecuencia, en general, de una enfermedad aguda o de una descompensación de una afección crónica. Si el paciente

no tiene elementos que puedan revertirse con un tratamiento agresivo y su condición se debe sólo a la progresión de su afección, o si su condición aguda es de tal magnitud que la reversión del cuadro es imposible, el ingreso a medicina intensiva no está justificado. Sin embargo, con relativa frecuencia, al momento de recibir al paciente el médico no puede establecer claramente estas distinciones y por tanto se requiere de un lapso en el cual implementar métodos de diagnóstico y tratamientos esperando obtener una respuesta. Si ésta no se produce y no se evidencian factores capaces de revertirse con un tratamiento apropiado, se debe considerar la limitación o la suspensión de las medidas.

Los médicos actuantes deben, por lo tanto, estar preparados para el retiro de medidas o para limitar la aplicación de las mismas si la muerte, que se juzga inevitable, está siendo prolongada en forma irrazonable. Esto conduce al concepto de futilidad en medicina, que representa una situación en la que tratamientos ulteriores parecen inútiles. Intervenciones médicas fútiles son aquellas que serán inefectivas e incapaces de alcanzar un objetivo o resultado deseado, en este caso, la mejoría o curación del paciente. Un acto médico debe ser capaz de permitir mejorar la calidad de vida del paciente al mismo tiempo que prolongar ésta de tal manera que la persona pueda llegar a cumplir algunos de los objetivos que se ha propuesto antes de la muerte.

El médico actual debe ser capaz de reconocer a aquellos pacientes que se encuentran en el tránsito a la muerte a pesar de la acción médica y ayudar a decidir al paciente y a los familiares cuales de las medidas terapéuticas existentes son apropiadas y cuales no. Deberá guiar al paciente, y más frecuentemente a los familiares, a través de una multitud de opciones médicas en un intento de lograr un balance entre la preservación de la vida y la calidad de vida, desafío muy significativo en el momento actual. Deberá tener presente que la tecnología sofisticada, cuando se utiliza en forma inapropiada, puede no salvar vidas ni mejorar la calidad de vida, sino "...transformar la muerte en un proceso prolongado, miserable e indigno" (Wood K., Marik P.).

La distinción entre enfermedad crítica y enfermedad terminal plantea en ocasiones serias dificultades, aun para el profesional más experimentado. A pesar de los dramáticos avances en la tecnología y los tratamientos en cuidados intensivos, la muerte continúa siendo común en las UTI, y menos predecible de lo esperado. En ocasiones, sólo en forma retrospectiva se reconoce la naturaleza terminal de una enfermedad crítica: en el Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatment (SUPPORT), la predicción de sobrevivida a los dos meses en pacientes graves fue del 50% una semana antes de la muerte, pero sólo del 20% en el día antes de la misma.

CATEGORÍAS DE TRATAMIENTO

El médico intensivista debe plantearse, luego de la cuidadosa evaluación de un paciente en particular, dentro de qué categoría éste está ubicado, sabiendo que las mismas pueden no ser definitivas y que en los días subsiguientes y de acuerdo con la evolución podrá ser reclasificado.

En un extremo se encuentran aquellos pacientes en los que existe una posibilidad cierta de que las medidas implementadas lo mejoren; esto implica el **soporte total** del paciente, debiendo aplicarse todo aquello que se considere avalado por la práctica médica. En el otro extremo están aquellos pacientes en los que, dada la progresión lesional y la falta de elementos de reversibilidad, se permitirá que

la afección siga su curso natural. A ellos se les aplicarán **cuidados paliativos**: analgesia y sedación, adecuada vía aérea, hidratación. Es de desear que el paciente permanezca en un área con acceso de la familia y por tanto, de acuerdo con las posibilidades institucionales, se alojará en una sala común o se dispondrá de una habitación, o mejor aún de un área dedicada a cuidados paliativos, con soporte de enfermería y psicológico para el paciente y su entorno.

Entre estos extremos existen otras opciones, a saber: el **soporte con límites preestablecidos**: el paciente tiene la posibilidad de beneficiarse con su permanencia en UTI, pero si se produce un evento adicional, por ejemplo un paro cardiorespiratorio o un nuevo parénquima en falla que requiera de soporte artificial, el proceso se considera irreversible y no se justifica implementar medidas adicionales. Ha descendido un peldaño, por lo que su situación cambió de estatus.

En los casos en que el paciente no responda al tratamiento instituido en un plazo determinado, o en los que la evaluación realizada por el equipo permite objetivar que la calidad de vida residual será inaceptable (ej.: injuria encefálica persistente), se considerará el **retiro de las medidas de soporte**. Es interesante comprobar que al equipo de asistencia le resulta de menor impacto emocional evitar instituir soportes que proceder a retirarlos. La misma situación de negación surge cuando el estado de deterioro puede ser atribuido a una actitud iatrogénica.

Por último, en oportunidades poco frecuentes en medicina intensiva pero habituales en otras especialidades como la hemato-oncología, el médico se enfrenta a la necesidad de decidir la instauración exclusivamente de **cuidados paliativos**, entendiéndose por tal el cuidado dirigido a aliviar el dolor y el disconfort en la medida de lo posible, aun cuando los mismos puedan acortar la vida de un paciente.

En un tiempo, la instauración de cuidados paliativos se consideraba la secuencia lógica del fracaso del cuidado intensivo. Este paradigma es evidente que debe ser cambiado. No existe ninguna razón para segregar a los pacientes que se están muriendo de los pacientes que pueden sobrevivir. Por otra parte, no es apropiado restringir los cuidados paliativos a los primeros, aun cuando los mismos hayan sido correctamente identificados, debido a que virtualmente todos los pacientes críticos y sus familiares pueden beneficiarse de una aproximación comprensiva al confort y a la comunicación que ofrecen los cuidados paliativos. El verdadero desafío es aplicar un modelo integrado en el cual el cuidado paliativo sea provisto como un componente del cuidado intensivo a todo paciente críticamente enfermo, aun aquellos con una razonable oportunidad de curación o de una larga vida con enfermedad crónica.

CAUSAS DE RECHAZO DE INGRESO A UTI

El impedir el acceso de un paciente a UTI se produce habitualmente en tres circunstancias:

- 1. Ingresos no necesarios.** Se trata de pacientes de escasa complejidad cuyo manejo en sala o en un área de emergencia o en recuperación postoperatoria es factible. En el medio local es habitual que, dada la escasa dotación de recursos de enfermería o de materiales en sala común, el intensivista se enfrente a solicitudes de ingreso no necesarias. El evitar esta situación se asocia con un significativo ahorro de costos institucionales y psicológicos para el paciente y su familia.
- 2. Ingresos no justificados.** Estos se vinculan en general a:
 - I) Pobre calidad de vida previa (pacientes con grave deterioro intelectual, que no deambulan, incontinentes, etcétera).

- II) Pacientes con afecciones subyacentes en etapa final que presentan una brusca agravación: neoplásicos con metástasis, ya tratados, que agregan cuadros infecciosos por su deterioro inmunológico.
- III) Pacientes que previamente presentaban un pobre pronóstico a corto plazo: cirróticos clase C de Childs en los que se ha descartado el trasplante hepático.
- IV) Pacientes en los que la probabilidad de muerte durante su estancia en UTI es *a priori* mayor de un 95%. La posibilidad de que excepcionalmente algún paciente en esta categoría sobreviva no invalida el criterio, ya que la futilidad siempre se analiza en un contexto de probabilidades. Independientemente del límite que se seleccione, siempre habrá un sobreviviente potencial en el que no se predijo la sobrevida. Como ya se ha establecido claramente, las inferencias estadísticas sobre lo que pasará a grupos de pacientes no permiten predicciones sobre evoluciones individuales. Más aún, la tendencia natural a recordar los casos inusuales, sobre todo cuando son exitosos, predispone a los médicos a tomar decisiones en base a ciertas experiencias de curaciones imprevistas, lo cual es equivocado.

3. **Escasa disponibilidad de camas.** Todo terapeuta se ha enfrentado a la dolorosa experiencia de tener que rechazar ingresos que se beneficiarían con la atención en UTI, por la carencia de camas. Para evitar esta situación, se debe hacer un esfuerzo significativo para impedir las dos situaciones previamente consideradas.

Para cumplimentar adecuadamente el ingreso de un paciente a UTI, conviene evaluar correctamente las siguientes variables (Tuxen D.).

1. Edad del paciente;
2. Número de funciones en falla;
3. Circunstancias vitales: si está en un hospital psiquiátrico, en un centro geriátrico, etc.;
4. Nivel de dependencia: si es capaz de realizar su higiene personal y su alimentación, si necesita apoyo para estas tareas, si es capaz de manejar dinero, etc.;
5. Movilidad: si puede realizar tareas sencillas, caminar, solo o con ayuda, si no sale de su casa, si requiere silla de ruedas, si no se moviliza de la cama, etc.;
6. Estado mental: demenciado, desorientado, desmemoriado, incontinente, etc.;
7. Si tiene afecciones subyacentes y en qué etapa evolutiva se encuentran las mismas.

LIMITACIÓN DE LA TERAPÉUTICA

Una vez que el paciente ingresa a Medicina Intensiva, puede requerir desde el inicio todas las medidas de soporte de que actualmente se dispone: asistencia respiratoria mecánica, monitoreo invasivo, inotrópicos, hemodiálisis, antibioticoterapia, nutrición; pero la situación más corriente es que estos soportes se incrementen gradualmente. Una medida que resulta adecuada en algunos casos es limitar el nivel de los soportes a los que el paciente está actualmente recibiendo y no incrementarlos. La justificación de esta decisión está basada en que, si el paciente no responde a los tratamientos ya instituidos y requiere de nuevas medidas, su pronóstico está empeorando y por tanto éstas no estarían justificadas. Este principio se aplica en la medida en que no se hayan presentado nuevas interurrencias o, lo que no es infrecuente, iatrogenias, que sean la causa del agravamiento.

El nivel más evaluado de limitación del tratamiento es **la orden de no resucitación**, pero también se pueden limitar procedimientos dialíticos, e inclusive nuevos soportes ventilatorios,

tal el caso de pacientes en ventilación no invasiva, a los que se considera que la ventilación invasiva prolongará la estancia en UTI pero que no logrará que sobrevivan.

Dentro de esta estrategia ha resultado de suma utilidad el concepto desarrollado por la Sociedad Australiana de Medicina Intensiva conocido como “*One Way Wean*”: destete sin retorno. De acuerdo con esto el paciente es “destetado” de una medida de soporte vital: ARM, apoyo inotrópico, etc., manteniendo el resto del tratamiento de modo tal que sus posibilidades de éxito sean máximas. Habitualmente se trata de soportes prolongados en el tiempo, los que se retiran con todo el apoyo que el paciente requiera. Si el destete es exitoso, se continúa con el nivel de cuidado óptimo, pero en caso de que el retiro fracase, el paciente es sedado y pasa a recibir únicamente medidas de confort.

Recientemente, Prendergast y col. analizaron como mueren los pacientes en UTI. En su primer estudio, comparó la forma de morir en su unidad en dos periodos diferentes de tiempo, 1987 a 1988 y 1992 a 1993, para determinar en que medida se habían implementado medidas de reanimación cardiopulmonar previo a la muerte y en que medida se limitaron los tratamientos antes de la muerte. Comprobó que la incidencia de reanimación cardiopulmonar había disminuido en su unidad del 49% al 10% y que la incidencia de suspensión o no implementación de ciertas terapéuticas había aumentado del 51% al 90% en todos los casos de muerte. En un segundo estudio extendido a 131 unidades en 38 estados de EE.UU. en un periodo de seis meses, comprobó resultados similares.

En un estudio similar llevado a cabo en 31 unidades en 17 países europeos se observaron resultados parecidos. En total, el porcentaje de pacientes que morían con alguna limitación terapéutica alcanzó al 72,6%, similar a lo que ocurría en EE.UU. Sin embargo, se debe tener en cuenta que existen grandes variaciones de práctica entre las diferentes unidades, con incidencia de reanimación cardiopulmonar previa a la muerte variando entre el 5% y el 50%. Ello debe imputarse a características regionales, culturales, religiosas, y en muchas ocasiones, del staff médico que asiste la unidad.

EL ROL DEL MÉDICO

Un problema central en el proceso de toma de decisiones al final de la vida es el rol del médico en dicho proceso. En el pasado el médico en general dictaba el curso de acción o el plan de tratamiento para sus pacientes, concepto referido como *paternalismo médico*. Aun hoy día, en muchas partes del mundo, las decisiones médicas se toman de esta manera con escasa participación del paciente o de la familia. En estas culturas el paciente está conforme con esta forma de toma de decisiones. Mas recientemente, sin embargo, y a partir fundamentalmente de la corriente establecida en EE.UU., el concepto de la *autonomía del paciente* forma parte de la toma de decisiones médicas. En su forma extrema, el concepto de autonomía del paciente establece que el rol del médico es sólo el de experto que establece los caminos diagnósticos y ofrece los planes de tratamiento disponibles, con sus riesgos y beneficios. El paciente debe elegir en forma independiente el curso de acción.

La modalidad más recomendada en la actualidad, sin embargo, es aquella que se asocia con la posibilidad de compartir información y responsabilidad (*shared approach*). En efecto, el médico está obligado a ofrecer o recomendar el curso de acción. En el caso particular de los pacientes en terapia intensiva, esta participación combinada generalmente involucra a los familiares, quienes deben ser adecuadamente informados no solamente de las opciones terapéuticas, con sus ventajas y

desventajas, sino fundamentalmente del pronóstico y de la evolución posible del paciente. En última instancia, la situación queda enmarcada en la capacidad de compromiso individual de cada médico y de cada grupo familiar, en particular en las decisiones que involucran la aplicación, no aplicación o suspensión de medidas terapéuticas al final de la vida.

La *International Consensus Conference on End-of-Life Care* en el 2003 (Taylor Thompson y col.), recomienda esta aproximación compartida a la toma de decisiones al final de la vida. El proceso debe comenzar tempranamente, durante la admisión a terapia intensiva, con una reunión en la cual se toma contacto con la familia, informativa y de conocimiento mutuo. En este momento se deben analizar las ventajas y desventajas de la toma consensuada de decisiones. La clave para la satisfacción familiar respecto a la toma de decisiones en forma compartida es una adecuada comunicación. Muchos conflictos pueden ser resueltos o minimizados si las discusiones se focalizan en objetivos, pronóstico, y opciones terapéuticas en esta etapa inicial, y si se establece un circuito de confianza entre todas las partes desde este momento. "El proceso es el de la negociación, y el resultado estará determinado por las personalidades y deseos de los participantes".

SUSPENSIÓN DE MEDIDAS DE SOPORTE

En quiénes? La consideración del retiro de las medidas de soporte se realiza en variadas circunstancias. Se analizan a continuación algunas de las más habituales en la práctica local.

Cuando el paciente tiene una completa dependencia del tratamiento que está recibiendo y aún con breves interrupciones (para aspirar la vía aérea, para reponer las infusiones, etc.) se evidencia un importante deterioro, y teniendo en cuenta que no quedan otros tratamientos disponibles de la afección causante, se impone la consideración de la suspensión de dichas medidas. Otra situación es aquella en que la afección determinante del cuadro no puede ser resuelta y compromete toda posible sobrevida; tal es el caso de los pacientes con focos peritoneales en los que el cirujano manifiesta que no existe solución posible. En esta categoría también se encuentran los pacientes en coma mantenido con niveles de Escala de Glasgow menores de 6.

Cuándo? La decisión de retirar los soportes vitales surge durante el tiempo de permanencia en la unidad, y es excepcional que se adopte antes de las 48 horas. Se vincula a la evolución del paciente, a su peoría y a su falta de respuesta a los tratamientos instituidos. Se desarrolla un consenso progresivo del equipo médico, de enfermería y de los familiares con esta medida. La misma implica un diagnóstico certero, disponer de suficiente información pronóstica y sobre la calidad de vida previa del paciente. Esto último puede requerir varias entrevistas con diferentes miembros de la familia.

Cómo? Una vez planteado el tema se debe llegar a un consenso entre el equipo de asistencia actuante. Pero en tanto éste no se alcance, no deben introducirse nuevas medidas terapéuticas. El resto del tratamiento continuará igual salvo las medidas que se hayan decidido retirar. Esta situación puede ser rediscutida a pedido de alguno de los integrantes del grupo tratante. La decisión alcanzada debe ser anotada en la historia clínica.

Es importante la participación de enfermería en este proceso, ya que es habitual que se suspendan soportes y sin embargo se mantengan cuidados de enfermería fútiles, que no hacen al confort del paciente.

El rol de la familia. En las circunstancias de suspensión

de las medidas de soporte, el paciente raramente es competente, por lo que la consideración de este tema se realizará primordialmente con la familia. Involucrar a la familia es, antes que nada, un derecho de la misma, por lo que es necesario que estén en conocimiento de la situación clínica y de las implicancias pronósticas. En cada caso se debe considerar si esa familia en particular está en condiciones de tomar decisiones, si ha hablado con el paciente de sus expectativas vitales y de qué hacer ante estas situaciones. Esta temática está siendo introducida por los medios de comunicación progresivamente en las consideraciones de los pacientes con patologías crónicas y muy especialmente a partir de la epidemia de SIDA. Por tanto, se debe establecer si el paciente nominó surrogantes, cuánto conocen éstos de los sentimientos de aquél, y si están capacitados afectivamente para decidir en situaciones límites.

En la práctica, en nuestro medio los familiares, si bien no quieren tomar la decisión, solicitan participar en el proceso de toma de dicha decisión. El autor considera que no se debe hacer caer el peso de estas decisiones sobre la familia, por las implicancias negativas que esto llega a tener en ciertas circunstancias y que pueden dificultar la elaboración del duelo.

Cuando se debe vincular a la familia en la toma de decisiones respecto del retiro de medidas, se presentan diversas situaciones, que según Tuxen pueden esquematizarse en cuatro niveles:

1. La muerte es inevitable e inminente (por ej.: hemorragia intracraneana masiva). En estos casos habitualmente la familia no está preparada por lo repentino del suceso, y la suspensión de medidas debe evitar comprometer a una familia profundamente afectada. Una situación particular plantea en esta circunstancia la requisitoria sobre donación de órganos, lo cual es un capítulo aparte de esta temática en la actualidad.
2. La muerte es inevitable. Caso de sepsis con cuatro o cinco disfunciones orgánicas. La familia está muy perturbada por la situación, que no había sido discutida con el paciente. En estos casos no parece ser de mayor utilidad, ni al paciente ni a la familia ni al grupo médico, comprometer a aquélla en la toma de decisiones.
3. La muerte es inevitable y el equipo médico ha elaborado la decisión de retirar soportes. Se debe introducir paulatinamente el tema de manera tal que los familiares puedan cuestionar, acordar, apoyar, sin cargar con el peso de la decisión.
4. La muerte es una condición posible, las perspectivas de sobrevida son pocas. Es importante que la familia aporte su propia opinión así como la que previamente hubiera referido el paciente. Esto ayudará en la toma de decisión del equipo médico. Esta situación se presenta en pacientes con patología crónica (EPOC, SIDA, neoplásicos) que puedan haber dejado una opinión expresa a sus familiares.

De acuerdo con la literatura de consulta disponible en la actualidad y con la experiencia desarrollada por los grupos de trabajo locales sobre esta temática, parece oportuno evaluar algunos elementos que pueden ayudar en la situación de retiro de medidas.

Resulta de gran utilidad en esta situación permitirles tiempo a los familiares para estar junto al paciente, antes de proceder a la suspensión de medidas, de preferencia en una habitación individual. Pese a algunas opiniones en contrario, parece preferible que el retiro se realice en forma paulatina y que no sea seguido en forma inmediata del fallecimiento, ya que esto es en ocasiones muy movilizador

para el equipo actuante. Es importante mantener y aun incrementar la sedación para evitar disnea, disconfort y más aún el despertar del paciente si éste está acompañado de familiares que han solicitado tal sedación, lo que ocurre frecuentemente.

Luego del fallecimiento es importante mantener nuevamente contacto con los familiares en una o dos oportunidades e inclusive estar disponible en días posteriores para preguntas que pudieran surgir.

Una asignatura pendiente en la mayoría de las unidades es establecer quién modula el estrés de aquellos que han estado a cargo del cuidado de estos pacientes, sobre todo en casos de enfermos jóvenes con estadías prolongadas. No está previsto en las estructuras habituales en nuestro medio quién debe cumplir con esta función, que cada vez parece más relevante.

La dificultad en la suspensión de los tratamientos. Es habitual comprobar que, como lo expresan en una editorial Kasrlawish y Hall, en pacientes sin expectativa alguna de sobrevivida se mantienen medidas sin que nadie del equipo tratante plantee el retiro de las mismas.

Hay situaciones que indudablemente favorecen o determinan esta actitud, a saber: 1. Pacientes jóvenes; 2. Cuando no se cuenta con un diagnóstico preciso; 3. Cuando hubo una iatrogenia que fue determinante de la situación actual; 4. Cuando existe compromiso emocional con el paciente o la familia, vinculado generalmente con una estadía prolongada, múltiples ingresos previos, un conocimiento previo del paciente o de su familia, situaciones éstas que se dan más comúnmente en comunidades con mayor conocimiento entre sus integrantes; 5. Si recientemente se hubiere instaurado alguna técnica de soporte o nueva medicación, se hace más difícil proceder a la suspensión, de allí que no deban instaurarse nuevas medidas mientras el equipo no haya definido la conducta a seguir; 6. Cuando retirar un soporte determinará la muerte en forma inmediata, tal el caso de la ARM; y 7. Cuando se suspende una medida con la cual el equipo no está familiarizado por no ser de manejo habitual, tal el caso de la plasmaféresis o de la asistencia circulatoria mecánica, lo que implica una dificultad adicional.

Se debe tener en cuenta que el retiro de los soportes no debe significar el abandono del tratamiento. Lo que se inicia es un tipo diferente de cuidado en donde se debe tener primariamente presente aliviar el sufrimiento, brindarle compañía al paciente, proporcionar un ambiente silencioso y con cierto grado de bienestar. En esta etapa se debe privilegiar la comunicación con la familia y con el paciente, en caso de mantener éste la lucidez. Es muy importante evitar procedimientos innecesarios y retirar equipos de la habitación. Es frecuente ver controles de enfermería reiterados en forma horaria que impiden el descanso y perturban la sedación, que se mantienen sólo por la falta de comunicación entre los miembros del equipo actuante.

CONCLUSIÓN

El concepto de cuidados paliativos en el paciente crítico deberá desarrollarse rápidamente en las UTIs, tal como existe ya en otros medios. Cada día existen más pacientes que entran en esta categoría. En la sociedad actual, la calidad de los cuidados paliativos importa tanto como la medicina curativa. Se debe educar al equipo médico para que estas tareas también puedan resultar gratificantes y enriquecedoras.

En el Consenso Internacional sobre Futilidad, Crippen sostiene que: "Debemos estar preparados para retirar soportes tecnológicos cuando, en nuestro mejor juicio se prolonga

una muerte inevitable en lugar de una vida útil". Llama la atención la dificultad en el abordaje de esta temática en el medio local, pese a que la misma lleva años de discusión en Australia, algunos países europeos y, con algunos matices vinculados a aspectos médicos legales, también en Estados Unidos. El autor considera de particular importancia que la futilidad médica, el retiro de medidas y los cuidados paliativos en el paciente crítico sean motivo de desarrollos futuros tanto en congresos como en trabajos científicos. Por otra parte, la comunidad en su totalidad debe participar del estudio de esta temática, por lo que la misma debe ser introducida a través de los medios de comunicación masivos.

BIBLIOGRAFÍA

- Asch D., Faber Langendoen K., Shea J.: The sequence of withdrawing life sustaining treatment from patients. *Amer J Med* 107:153-1999
- Carlet J., Thijs L., Antonelli M.: Challenges in end-of-life care in the ICU. Statement of the 5th International Consensus Conference in Critical Care: Brussels, Belgium, april 2003. *Intensive Care Med* 30:770-2004
- Civetta J.: A practical approach to futile care. *Bulletin of the American College of Surgeons*: 61: 24-1996
- Gavrin J.: Ethical considerations at the end of life in the intensive care unit. *Crit Care Med* 35:(Suppl)S85-2007
- Karlawish T., Hall J.: Managing death and dying in the Intensive Care Unit. *Am J Respir Crit Care Med*: 155:1-1997
- Koch K. (Edit): Medical Ethics. *Crit Care Clinics*. 12:1-1996
- Laserra J., Luzardo G., Bagnulo H.: Muerte en Medicina Intensiva. Análisis epidemiológicos de 296 pacientes fallecidos en un año. *Paciente Crítico* 6:S-13-1993
- Levy M., Ward N.: End-of-life issues in the ICU: innovations and challenges. 11th Critical Care Refresher. Society of Critical Care Medicine. Orlando, Florida, 2007
- Lo B., Snyder L., Sox H.: Care at the end of life: Guiding practice where there are not easy answers. *Ann Inter Med* 130:772-1999
- Luce J.: Making decisions about the forgoing of life-sustaining therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 156:1715-1997
- Luce J., Raffin T. (Edit): *Ethical Issues in Critical Care*. New Horizons 5:1-1997
- Lynn J., Harrell F., Cohn F.: Prognoses of seriously ill hospitalized patients on the days before death: implications for patient care and public policy. *New Horizons* 5:56-1997
- Mazza M., Benedetti R.: Decisiones en enfermos terminales. *Paciente Crítico*, 7:179-1994
- Nelson J., Danis M.: End-of-life care in the intensive care unit: where are we now? *Crit Care Med* 29: (Suppl)N2-2001
- Prendergast T., Luce J.: Increasing incidence of withholding and withdrawal of life support from the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med*. 155:15-1997
- Snider G.: Withholding and withdrawing life-sustaining therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 151:279-1995
- Society of Critical Care Medicine Ethics Committee. Consensus Statement on the Triage of Critically Ill Patients. *JAMA* 271:1200-1994
- Sprung C., Cohen S., Sjøkvist P.: End-of-life practices in European Intensive Care Units. The Ethicus Study. *JAMA* 290:790-2003
- Taylor Thompson B., Cox P., Antonelli M.: Challenges in End-of-Life in the ICU: Statement of the 5th International Consensus Conference in Critical Care: Brussels, Belgium, April 2003: Executive Summary. *Crit Care Med* 32:1781-2004
- Thompson D.: Principles of ethics: in managing a critical care unit. *Crit Care Med* 35:(Suppl)S2-2007
- Tuxen D.: "Death and dying in ICU". Conferencia, Montevideo 20/07/1999
- Wood K., Marik P.: ICU care at the end of life (Editorials) *Chest* 126:1403-2004

CAPÍTULO 3

Informática en terapia intensiva

DR. CARLOS LOVESIO, M. CAROLA VALENTI

CONCEPTO

La informática médica es la disciplina que se ocupa del estudio de todos los aspectos relacionados con el manejo y el uso de la información biomédica, incluyendo la computación médica y el estudio de la naturaleza de la información en medicina.

La Unidad de Terapia Intensiva es un medio favorable para el desarrollo y la evaluación de la tecnología informática, en particular debido a la gran cantidad de datos que en forma rutinaria son recogidos, almacenados y eventualmente utilizados en esta área.

El empleo efectivo de un sistema que contribuya al manejo de los datos, a través del poder actualmente disponible de la computación, puede servir a varias funciones si el médico y el equipo administrativo pueden ser asistidos materialmente en el cuidado de los pacientes y en el gerenciamiento de la unidad. Primero, se puede tener un acceso más adecuado a la información y a la manipulación de los datos, como para que el médico pueda arribar en tiempo adecuado a una decisión efectiva, disminuyendo las dificultades creadas por la pérdida o superposición de la información. Segundo, se pueden utilizar datos provenientes de múltiples fuentes para obtener un resultado integrado. Finalmente, los sistemas pueden evolucionar utilizando métodos inferenciales que permitan la detección de asociaciones entre varios tipos de datos, lo cual podría permitir reconocer determinadas patentes de eventos que podrían ser potencialmente riesgosas, y de tal modo adelantarse a los acontecimientos clínicos.

Otra utilidad potencial de la informática aplicada en UTI es el análisis secundario de los datos recolectados con propósitos clínicos para obtener información y modificar pautas administrativas.

DESARROLLO DE UN SISTEMA DE MANEJO INTEGRAL DE LA INFORMACIÓN

La historia clínica es una parte integral de cualquier sistema de asistencia médica, ya que permite documentar el cuidado brindado al paciente. A pesar de los recientes avances tecnológicos en el campo de la computación, la historia clínica continúa siendo realizada "sobre papel". En USA, el Institute of Medicine ha definido la historia clínica computarizada o EMR (*electronic medical record*) como "una historia clínica electrónica que reside en un sistema especialmente diseñado para brindar al operador un acceso completo a datos exactos, alarmas, sistemas de soporte de toma de decisiones, enlaces con bases de datos de conocimiento médico, y otras ayudas". Desgraciadamente, no existen en la actualidad sistemas comerciales que cumplimenten en su totalidad los requerimientos implícitos en la definición anterior.

Se ha reconocido desde hace tiempo que la historia clínica tradicional "escrita a mano" tiene una serie de limitaciones importantes, incluyendo:

1. La misma puede ser físicamente inaccesible.
2. Se trata de una información pobremente organizada, disponible sólo en el orden en que fue recogida, y en muchos casos ilegible.
3. Los instrumentos de UTI, que en la actualidad son en su mayoría electrónicos y digitales, requieren que los datos que brindan sean tomados por el hombre y pasados a mano a la historia.
4. El análisis retrospectivo de los datos para investigación requiere de un gran consumo de tiempo, y en muchos casos se dificulta por la carencia de parte de la información requerida o por el gran volumen de la misma.

En función de lo anterior, se considera que un sistema computarizado de manejo de la información de los pacientes críticos presenta muchas ventajas, entre las que se destacan:

1. Mejor acceso a la información. Los datos están disponibles para la revisión en forma inmediata; y en un sistema en red, desde distintos sitios al mismo tiempo.
2. La documentación es más legible.
3. Existe un mínimo de duplicación de la información.
4. La computadora puede recordar al personal datos importantes que de otro modo pueden no ser incorporados.
5. Se elimina el tiempo empleado en la realización de cálculos, y los resultados son más exactos.
6. Se pueden integrar datos gráficos: radiografías, electrocardiogramas, ondas de presiones, etcétera.
7. Se facilita el reconocimiento de determinadas tendencias en el paciente.
8. Cuando existen múltiples problemas en el paciente, los mismos pueden ser seguidos más fácilmente.
9. Existe una mejor continuidad del tratamiento en lo que se refiere a la asistencia de enfermería.
10. El proceso de control de calidad se hace más automatizado.
11. Es posible establecer una serie de alarmas para situaciones críticas en cuanto a parámetros hemodinámicos, de asistencia respiratoria, de laboratorio, etcétera.
12. Pueden ser automatizados los cálculos destinados a establecer los scores de severidad de enfermedad, características de la asistencia terapéutica, etcétera.

No obstante, el desarrollo y la implementación de un sistema integrado de manejo de los datos de los pacientes en terapia intensiva presentan considerables desafíos. Estos pueden clasificarse en aquellos derivados de la adquisición, de la calidad, del manejo y del almacenamiento y de la transferencia de los datos; de la presentación de los mismos para fines clínicos y de investigación; de la confidencialidad de muchos de ellos; y del costo y soporte logístico requerido para mantener y permitir el crecimiento de los sistemas operativos.

Adquisición de los datos. Una de las características más importantes de un sistema computarizado en UTI es su capacidad de integrar datos desde múltiples fuentes. Una revisión reciente de las fuentes de datos en una UTI de cardiocirugía demostró que se obtenían datos a partir de 18 fuentes distintas. Los datos de laboratorio constituyen con mucho la información más voluminosa adquirida desde fuera de la unidad.

Un sistema útil en UTI debe minimizar el costo y el trabajo asociado con el ingreso de los datos. En este sentido son deseables las interfaces con los dispositivos capaces de generar señales digitales, debido a que reducen el trabajo de recolección manual de los datos, pero tienen una serie de dificultades operativas. El primer problema es la adecuada identificación de la señal digital ligada a un paciente en

particular. Segundo, dado el potencial de los dispositivos tales como los transductores de generar señales erróneas, la calidad de los datos recogidos en forma automática no puede ser asegurada. El mantenimiento de un flujo de datos puede ser problemático cuando el paciente se mueve para procedimientos o es trasladado fuera de la unidad. Otro problema es la secuencia en el tiempo de la obtención de los datos, para evitar a la vez la recolección de un número infinito de datos, y la pérdida de datos de valor. Por último, una significativa cantidad de datos continúa requiriendo el ingreso manual, como por ejemplo los relacionados con el examen físico.

Calidad de los datos. Es fundamental asegurar la exactitud de los datos analizados y presentados para mantener la confianza en cualquier sistema de información en UTI. Se han sugerido varias medidas prácticas para minimizar la perpetuación de datos erróneos. Ellos incluyen el control frecuente de los datos por el personal médico o de enfermería para aumentar la posibilidad del reconocimiento de los errores; el desarrollo de filtros que eliminen la entrada de datos fuera de los límites de credibilidad clínica; el chequeo cruzado entre los distintos sistemas (ej.: frecuencia cardíaca determinada a la vez por el ECG, línea arterial y oximetría de pulso); la minimización de la entrada manual de datos; y la generación frecuente de informes que requieran la verificación de la exactitud de los datos por el médico responsable.

Manejo y almacenamiento de los datos. Cada paciente genera en la UTI una cantidad considerable de datos, y la necesidad de limitar la cantidad almacenada presenta un desafío significativo. Cuáles son los datos, con qué intervalo de tiempo, o con qué límites de valores, deben los mismos ser capturados y almacenados? Los problemas generados por estos interrogantes se encuentran en investigación activa, aunque al momento actual no existen reglas uniformes sobre qué datos se deben seleccionar y cuán frecuentemente se deben recoger. Gardner y col. han propuesto recientemente ciertas recomendaciones al respecto. En nuestra opinión, el sistema ideal debería capturar todos aquellos valores que salen de los límites de tolerancia fisiológica establecidos para un paciente en particular, realizando además una captura por tiempo para establecer la "banda de normalidad". Otras sugerencias incluyen los valores medios para un período definido de tiempo, la desviación estándar como una medida de la variabilidad, o la selección por el operador de los datos considerados de utilidad.

Es importante tener presente que no son muchos los datos utilizados en la toma de decisiones respecto del manejo del paciente. Antes de establecer cualquier algoritmo para determinar la captura de datos, se debe conocer cuáles son los que se utilizan en un paciente en particular para la realización de diagnósticos y para la toma de decisiones terapéuticas. Si bien en el momento actual se dispone de sistemas de almacenamiento de alta capacidad, el volumen de los datos almacenados puede encontrarse en relación inversa con la posibilidad de su análisis para fines de asistencia e investigación.

Transferencia de los datos. Para que el sistema informático sea útil, el médico o el investigador clínico deben tener un acceso fácil a la información. Esto requiere que el sistema esté desarrollado sobre la base de una codificación uniforme de todos los datos del paciente. Además, existe una necesidad creciente de estandarizar la codificación de modo que la información pueda ser compartida por distintas plataformas con diferentes sistemas operativos. Al momento actual, se encuentra significativamente dificultada la capacidad de

utilizar una gran cantidad de información a partir de varias áreas de la misma institución, o de varias instituciones, por la imposibilidad de transferir fácilmente los datos entre los distintos sistemas informáticos. En el año 1986, se realizó un primer intento para lograr un sistema estándar de intercambio que se conoce como MEDIX.

La seguridad del sistema. Existen tres conceptos clave en el término seguridad: 1) la información debe ser protegida de cambios o pérdida; 2) los datos confidenciales deben ser mantenidos como tales; 3) se debe contar con un programa de control de las características precedentes.

La seguridad con respecto a los cambios se mantiene haciendo que los datos definitivamente aceptados sólo puedan ser leídos a través de una combinación de técnicas de software y hardware. La seguridad con respecto a las pérdidas se logra realizando un almacenamiento redundante en localizaciones físicas separadas, y por la copia sistemática (backup) de la información, en discos, cintas u otro medio físico adecuado.

El aspecto más importante de la seguridad de la información médica es la posibilidad de que no se violen los datos confidenciales. Ello se logra permitiendo el acceso a la información solamente a los individuos apropiados. Los sistemas electrónicos tienen la capacidad de mantener la confidencialidad mucho más que los sistemas en papel. El componente principal para el mantenimiento de los datos confidenciales es la aceptación del concepto por parte del grupo de trabajo. Las políticas y procedimientos destinados a mantener dicha confidencialidad incluyen la posibilidad de reconocer a los usuarios del sistema y determinar a qué datos tendrá acceso un usuario determinado. El reconocimiento se basa primariamente en el empleo de una clave que cada usuario debe mantener en secreto y utilizar en exclusividad. El cumplimiento de esta premisa debe ser controlado en forma indirecta por el sistema, detectando condiciones imposibles tales como el ingreso simultáneo del mismo usuario desde dos lugares remotos. Es necesario eliminar la posibilidad de ingreso a los individuos particularmente indisciplinados. Una vez autorizado el ingreso, y en función de la clave particular, el sistema permitirá la realización de funciones específicas. Estas funciones permitidas están determinadas sobre la base de las tareas que desempeña el individuo autorizado.

Se debe asegurar que todos los usuarios reconocidos por el sistema puedan lograr el acceso apropiado. Si un usuario legítimo no puede acceder al sistema para realizar su actividad, puede dificultar el funcionamiento siguiente de la red. Por tanto, hacer la seguridad demasiado rígida puede ser contraproducente, en el sentido de impedir un buen funcionamiento del sistema.

El o los operadores principales del sistema deben definir los datos confidenciales que requieran una máxima protección. A partir de allí se diseñará una "barrera de fuego" consistente en políticas, procedimientos, características de software y hardware que controlen el acceso al área que contiene los datos confidenciales.

SISTEMAS INFORMÁTICOS EN TERAPIA INTENSIVA (SIUTI)

La decisión institucional de establecer un soporte informático adecuado requiere de una aproximación multidisciplinaria al problema. Se debe constituir una estructura integrada por representantes del cuerpo médico, del grupo de enfermería, y del área administrativa; así como un soporte técnico dedicado,

incluyendo un grupo de ingenieros de sistema responsables durante las 24 horas de los componentes de hardware y de software, programación, configuración y soporte. Aunque varias empresas han diseñado sistemas de manejo de datos en UTI por casi 20 años, la mayoría de ellos no han ganado la aceptación de los usuarios. Muchos sistemas instalados nunca pudieron ser implementados exitosamente, y fueron abandonados.

Es fundamental establecer que un SIUTI debe ser configurado y manejado desde la perspectiva de los médicos responsables del cuidado de los pacientes. Esta metodología asegura la utilidad clínica del mismo una vez que es implementado, a través de un medio en el cual la información pueda ser incorporada y solicitada al sistema con relativa facilidad. Este factor es particularmente importante en el manejo de los pacientes críticos, que pueden ser asistidos por varios equipos médicos, y en los cuales los requerimientos de información pueden ser múltiples y en variados momentos.

Un SIUTI satisfactorio debe permitir la incorporación de los datos demográficos del paciente, la historia clínica que en lo posible debe responder a modelos preestablecidos con un mínimo de datos de incorporación necesaria, interface con los monitores de cabecera para el ingreso de signos vitales, interface con el sistema del laboratorio, disponibilidad de establecer un plan terapéutico con interface con el departamento de farmacia y posibilidad de empleo por el personal de enfermería, interface con los ventiladores, bombas intravenosas y otros dispositivos, posibilidad de establecer en forma automatizada índices pronósticos, de aplicación terapéutica, etc. (APACHE, TRISS). Es altamente deseable que se pueda incorporar material gráfico, en particular estudios radiológicos, fotografías de lesiones, esquemas quirúrgicos, etcétera.

Para facilitar el empleo, un SIUTI debe estar diseñado como para disponer de una estación de trabajo individual para cada cama de UTI. Deben existir estaciones adicionales en los puestos de trabajo de enfermeras y médicos, y en la oficina del director de la unidad. Es necesario que el personal médico y de enfermería tenga un acceso fácil al sistema y pueda interaccionar con el mismo en forma continua.

Un sistema bien diseñado de SIUTI debe permitir un uso clínico variado y prácticamente sin límites, asegurando la confidencialidad de la información sensible del paciente. Los datos deben poder ser ingresados y consultados desde cualquier estación de trabajo por el personal autorizado. La estación de trabajo a la cabecera del paciente debe servir como punto focal del análisis del mismo, en conjunción con el apropiado examen de éste. La correlación entre los hallazgos del paciente y la información almacenada es facilitada por un SIUTI que utilice estaciones de trabajo a la cabecera del paciente. Con un sistema bien diseñado, el usuario debe poder evaluar los signos vitales, datos de laboratorio, balances, medicaciones y notas de enfermería en forma retrospectiva.

Se ha comprobado que para poder evaluar la morbilidad, mortalidad y adecuación de la utilización de los recursos de una unidad se debe disponer de indicadores de la severidad de la enfermedad de los pacientes ingresados. En este sentido, el Score APACHE y similares han sido diseñados para establecer dicha normatización. La implementación de los mismos, sin embargo, requiere de una revisión de la historia clínica y una tabulación manual de resultados, con gran consumo de tiempo. Los sistemas computarizados en UTI deben integrar todos los datos requeridos y deben hacer posible la evaluación en tiempo real de la adecuación de la utilización. En este sentido, estos sistemas han demostrado

ser útiles para el análisis de las prácticas de manejo, eficacia y relación costo/eficiencia de la Unidad.

Para completar el sistema, el SIUTI debe poder permitir importar datos de la historia clínica previa del paciente, en casos de que exista un sistema computarizado general del hospital; y exportar datos del mismo hacia el resto del hospital y consultorios, una vez que el paciente es dado de alta de la unidad.

Un aspecto distintivo y recomendable del sistema es que el mismo disponga de un Capítulo de docencia y toma de decisiones. En el mismo se podrá consultar la información relacionada con la patología del paciente en tratamiento, y las sistemáticas a implementar en cada caso particular. En la actualidad, con la amplia difusión de Internet, se puede establecer una conexión *on-line* con distintas bases de datos que facilitan las tomas de decisiones en forma casi instantánea. En tal sentido, el Children's Hospital Informatics Program del Harvard Medical School se encuentra desarrollando un proyecto cuyo objetivo es establecer un sistema inteligente de monitoreo *on line* para unidades de terapia intensiva a través de la World Wide Web.

PROTOCOLOS COMPUTARIZADOS DE TOMA DE DECISIONES

Uno de los beneficios más importantes que se pueden obtener de un sistema de informatización en terapia intensiva es el diseño de protocolos de toma de decisiones. En este sentido, existen herramientas de soporte para la toma de decisiones en terapéutica antibiótica, manejo nutricional y asistencia respiratoria mecánica. Los componentes principales de un sistema de soporte de toma de decisiones clínicas son un acceptor de datos de ingreso, una base de conocimiento, y un sistema de inferencia de respuestas. El sistema aplica reglas en función de los datos de ingreso, para tomar decisiones. Generalmente estos sistemas funcionan con el formato "if-then". Un ejemplo sería: "If (si) la PaO₂ es menor de 50 mm Hg, then (entonces deberá) aumentar la FiO₂ en 5 %".

Alan Morris ha diseñado y validado en el LDS Hospital en Salt Lake City, un protocolo computarizado para el manejo de la ventilación mecánica, que incluye la evaluación respiratoria, ventilación, oxigenación, destete y extubación, en pacientes con SDRA. El proceso de desarrollo de un protocolo como el indicado es complejo, requiriendo de la participación de un grupo multidisciplinario, con un gran apoyo logístico y económico.

El protocolo de asistencia respiratoria del Hospital LDS se desarrolló a través de un período de cuatro años, siguiendo un proceso en seis etapas. En la primera etapa se diseñó la lógica del protocolo, a través del consenso del grupo médico encargado de la asistencia de los pacientes con insuficiencia respiratoria, incluyendo la colaboración de expertos internacionales (*Etapas 1*). En la segunda etapa, el diagrama de flujo desarrollado en papel fue utilizado a la cabecera de la cama para evaluar inicialmente la lógica (*Etapas 2*). Una vez que esta lógica fue completada y razonablemente correcta, el protocolo fue computarizado (*Etapas 3*). Una vez computarizado, se lo validó contra los datos de archivo (*Etapas 4*). A medida que el protocolo se hacía más complejo, el empleo de los diagramas de flujo en papel a la cabecera de la cama se hizo extremadamente dificultoso. En este caso, la lógica se computarizó y se testeó inicialmente (*Etapas 3 y 4*) y luego se evaluó a la cabecera de la cama (*Etapas 2*). Una vez que se consideró que la lógica del protocolo respondía adecuadamente y podía ser validada contra los datos de archivo, fue probada

en un ensayo clínico (*Etapa 5*). Una vez que el protocolo fue refinado y evaluado a la cabecera de la cama, se le dio forma final y comenzó a ser utilizado en forma rutinaria en la clínica (*Etapa 6*).

El protocolo precedente fue utilizado, en su forma de diagrama de flujo en papel y en pacientes, por más de 40.000 horas y en más de 125 pacientes con SDRA hasta el año 1990. El protocolo pudo controlar el cuidado de los pacientes durante el 94 % del tiempo. El éxito alcanzado por el protocolo de computación y su aceptación por el grupo médico demostró que es posible el control de la terapéutica de los pacientes críticos con dispositivos de este tipo.

Koski y col., por su parte, han diseñado un sistema destinado a evaluar el estado hemodinámico de los pacientes en UTI. En el mismo se examina la capacidad de un sistema de soporte de decisiones para identificar cuatro estados patológicos en el posoperatorio de cirugía cardíaca: estado hiperdinámico, estado hipovolémico, hipoventilación y falla ventricular izquierda; y notificar al usuario sobre la gravedad de estos estados por dos niveles de alarma: alerta y urgencia. Alerta indica una condición inminente y urgencia un estado patológico existente. El estudio se realizó en dos fases, la primera fue la validación inicial del sistema y la segunda de refinamiento. La sensibilidad de las alarmas fue del 100 %, con especificidad en la segunda fase del 73,9 % y del 70,0 % para las urgencias y alertas, respectivamente.

Scott Evans y col., a su vez, desarrollaron un programa computarizado para la toma de decisiones que asiste a los médicos para el uso de agentes antimicrobianos. El programa presenta información epidemiológica y realiza recomendaciones sobre el régimen antimicrobiano a emplear en la situación particular del paciente en estudio.

En el futuro, los protocolos precedentes podrían ser trasladados a otras patologías y a otros servicios. Sin embargo, es necesario que se cumplan ciertos requisitos para asegurar su éxito. Primero, los médicos deben estar convencidos de la utilidad de ser apoyados en su tarea por protocolos. Es muy difícil para el médico dejar de lado su estilo personal para adherir a protocolos, fundamentalmente si no ha participado en el diseño de los mismos. El segundo aspecto es la implementación de los protocolos. Pueden ser utilizados protocolos en papel; sin embargo, los mismos suelen ser confusos y dificultan el seguimiento a la cabecera del paciente. Una versión computarizada asegura una mejor interpretación de los eventos, incluso en las situaciones de crisis. En este sentido, el material disponible puede ser variable, existiendo ya en el mercado secciones o protocolos completos que pueden operar en forma independiente en una PC. El tercer aspecto es el entrenamiento apropiado y la introducción de los protocolos en el grupo de enfermería. Se ha comprobado que la aceptación mejora dramáticamente con un programa educativo introductorio antes del empleo clínico definitivo.

SISTEMA ORIENTADO POR DIAGNÓSTICO

Entre los años 1997 y 1999 se desarrolló en la Unidad de Terapia Intensiva del Sanatorio Parque de Rosario un sistema informático basado en una filosofía particular. La arquitectura del sistema se muestra en la Fig. 3/1.

Para el diseño del software, se partió del conocimiento de que la casi totalidad de los pacientes que ingresan a Terapia Intensiva lo hacen con un diagnóstico definido: SDRA, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, etc. Ante ello, se consideró adecuado diseñar modelos de historias clínicas para cada patología, con un texto estructurado y una

plataforma, en los cuales se incluyen datos demográficos del paciente, antecedentes destacados, características de la patología actual, examen físico, exámenes de laboratorio, otros exámenes complementarios y tratamiento. Ello asegura inicialmente que todos los pacientes ingresados con una patología determinada tendrán una historia clínica de idéntico diseño, en la cual los aspectos más destacados y que nunca podrán ser obviados son los referidos a la patología en curso. Esto evita las dificultades, errores y olvidos de los programas basados en sistemas de edición de texto, así como la duplicación de la información, la reiteración de pedidos de exámenes complementarios, etc. Para cada patología se estableció un conjunto específico de análisis de laboratorio y de estudios complementarios, y en el momento de asignar la patología, el programa genera el pedido correspondiente al laboratorio y a otros servicios. Obviamente, se pueden añadir exámenes de cualquier tipo en función de aspectos particulares del paciente.

Una vez que el médico establece el tratamiento para el paciente, el programa distribuye el mismo en las próximas 24 horas, espaciado por períodos horarios, en una grilla particular que será utilizada por la enfermera. Además, genera automáticamente el pedido para farmacia y alimenta una base de datos de consumo. La enfermera ingresa al programa en el momento en que tiene que realizar una medicación en particular, y una vez efectuada la misma valida tal realización, lo cual queda asentado en otra parte de la memoria del sistema. La secuencia terapéutica puede ser modificada en cualquier momento por un médico autorizado a ingresar a esta parte del programa.

La enfermera dispone de otra grilla, también pautada por horas, donde ingresa todos los datos cuantificables del paciente: valores hemodinámicos, valores respiratorios, datos por el balance, etcétera.

La evolución diaria se realiza con un modelo común para todas las patologías, en el cual se establecen las variables del paciente distribuidas por aparatos, los análisis, exámenes complementarios, tratamiento. Tanto los análisis como el tratamiento funcionan con la misma lógica que la hoja de ingreso. Por otra parte, si el paciente presenta una complicación que corresponda a alguno de los modelos preestablecidos de historia clínica (ej.: el paciente ingresa con un infarto de miocardio y desarrolla un accidente cerebrovascular), se incorpora el modelo de historia clínica correspondiente, con lo cual se genera una base de datos por patologías, tanto de ingreso como surgidas en la unidad. Se dispone de una hoja especial de interconsulta que se incluye en caso de que el paciente presente alguna complicación que no corresponda a las patologías codificadas y que requiera de la atención de un especialista en particular.

En función de los datos ingresados, el programa genera en forma automática los valores de APACHE II y de TISS de cada paciente en forma diaria, lo cual permite establecer un adecuado control de la gravedad de patología que se asiste, y relacionar ésta con la mortalidad.

La base de datos del programa tiene múltiples posibilidades de ingreso: por patologías, por datos del examen físico, por datos de laboratorio, por exámenes complementarios puntuales, etcétera.

El programa permite realizar, además, un control administrativo satisfactorio de la Unidad, en particular en cuanto a los consumos de medicamentos y material descartable, generación de exámenes complementarios, etc., ya que la automatización de los pedidos y la producción de una base de datos en función de los mismos, permite tal control.

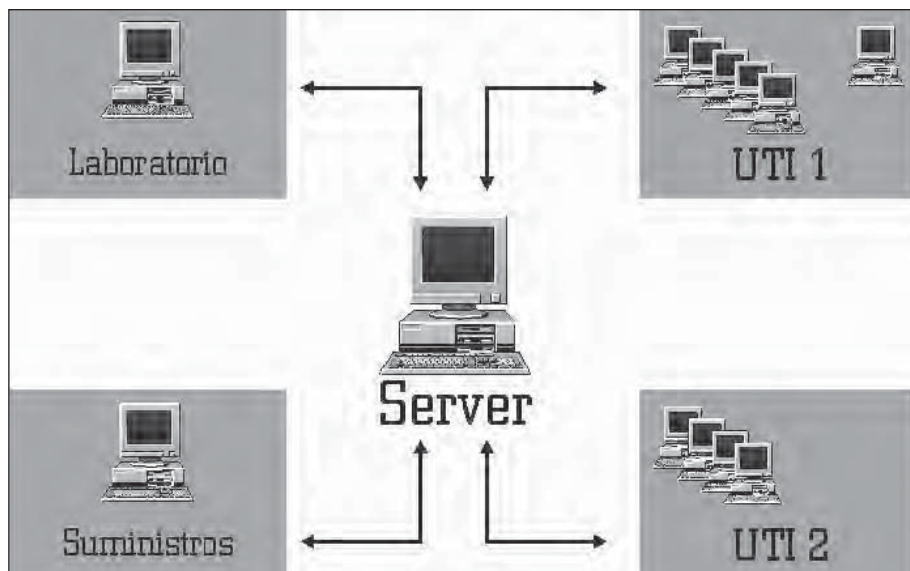


Fig. 3/1. Equipamiento informativo de la UTI del Sanatorio Parque Rosario - Argentina

Por último, se puede tener acceso a material de referencia, tal como fórmulas, protocolos de diagnóstico y tratamiento y vademecum. Todo ello convierte al sistema en una poderosa herramienta de trabajo dentro de la Unidad.

FICHA TÉCNICA

Herramienta de Desarrollo: GeneXus (The Intelligent Tool – de ARTech)

Esta Herramienta de Desarrollo utiliza tecnología de última generación (basada en el conocimiento), y está totalmente integrada al entorno Windows y a sus herramientas.

Lenguaje de Producción y Ejecución: Visual FoxPro.

Estructura de los Datos: Los datos almacenados por el Sistema residen en Bases de Datos normalizadas (en Tercera Forma Normal), lo que implica asegurar un crecimiento dinámico y “prolijo” del Sistema de acuerdo a necesidades futuras, así como también un acceso más rápido, seguro y eficiente a la información.

Las tablas que almacenan la información son altamente compatibles y fácilmente exportables a otros Sistemas y Herramientas. Los datos están organizados en Módulos y a cada uno de éstos le corresponde una tabla de datos, con lo cual se evita la existencia de Tablas excesivamente grandes y se facilita el “recorrer” la historia clínica del paciente. El Sistema controla la integridad referencial de los datos entre tablas y evita las redundancias.

La optimización en el uso de la información registrada incluye la integración de Herramientas de Escritorio (WORD, EXCEL, Graficadores, etc.) y la posibilidad de asimilar informes específicos de todos los servicios (Laboratorio, ecografía, radiología, imágenes, etc.)

Ambiente de Trabajo: Multiusuario, entorno visual.

Las estaciones de trabajo utilizan Sistema Operativo Windows 95/98.

La Aplicación fue diseñada con la posibilidad de migrar a otras plataformas, teniendo en cuenta que la tendencia actual en este tipo de Software es la de utilizar la filosofía Cliente – Servidor.

Configuración de la Red: Un Servidor dedicado con dos discos rígidos (con Controladora SCASI); Estaciones de Trabajo conectadas al Servidor por medio de tres Hubs (para fragmentar la Red en tres Sectores principales) y

Cableado Estructurado (UTP Nivel 5); Red Novell 4.11 IntranetWare. La grabación de datos se realiza en forma simultánea en los dos discos como medida de seguridad.

La instalación de la Unidad de Terapia Intensiva del Sanatorio Parque consta de nueve camas divididas en dos salas (una de cuatro camas y una de cinco camas –una de las cuales es de aislamiento total) Cada cama tiene asociada una Estación de Trabajo.

El Servidor está conectado a una UPS para evitar problemas con variaciones o suspensión del suministro eléctrico y se encuentra ubicado en un área de acceso restringido, funcionando durante las 24 horas. A él se conectan las Terminales correspondientes a cada cama, a la oficina del Director de la Unidad, al Laboratorio y a la Oficina de Suministros.

Existen 2 Impresoras, una de uso exclusivo para una Terminal y otra de uso compartido para todos los usuarios de la Red.

Seguridad: La Aplicación posee su propio Sistema de Seguridad, administrado por el Director de la Unidad, quien puede incorporar o eliminar Usuarios y determinar el alcance de sus funciones. Cada Usuario puede cambiar su clave personal cuando y cuantas veces lo considere necesario.

El Código de Usuario queda asociado a diversos datos de las Tablas (medicación aplicada, valores registrados, etc.) con lo cual se puede identificar al responsable de cada uno de ellos.

La identificación de Estación de Trabajo que proporciona Novell permite, junto con el Código y Clave de Usuario, la correcta asignación de accesos a la información.

BIBLIOGRAFÍA

- Barrows R., Clayton P.: Privacy, confidentiality, and electronic medical records. *J Amer Med Informatics Assoc* 3:139-1996
- Booth F.: Computerized physiologic monitoring. *Crit Care Clin* 15:547-1999
- Buchman T.: Computers in the Intensive Care Unit; promises yet to be fulfilled. *Intensive Care Med* 10:234-1995
- Clemmer T., Gardner R.: Medical informatics in the intensive care unit: state of the art 1991. *Intern J Clin Monitoring and Computing* 8:237-1992
- East T., Morris A., Wallace C.: A strategy for development of computerized critical care decision support systems. *Intern J Clin Monitoring*

- and Computing 8:263-1992
- East T.: Computers in the ICU: Panacea or plague? *Respir Care* 37:170-1992
- Escobar Castellon F., Escobar Castellon J., Samperiz Legarre A.: Informatización de la historia clínica en un servicio de medicina interna. *Med Clin (Barc)* 99:17-1992
- Gardner R., Shabot M.: Computerized ICU data management: pitfalls and promises. *Intern J Clin Monitoring and Computing* 7:99-1990
- Gardner R., Hawley W., East T.: Real time data acquisition: Recommendation for the medical information bus (MIB). *Int J Clin Monit Comput* 8:251-1992
- Hammond J., Johnson H., Varas R.: A qualitative comparison of paper flowsheets vs a computer based clinical information system. *Chest* 99:155-1991
- Jastremski C.: Nursing informatics: issues for Critical Care Medicine. *Crit Care Clin* 15:563-1999
- Kohane I., Greenspun P., Fackler J.: Building National Electronic Medical Record Systems via the WWW. *J Amer Med Informatics Assoc* 3:191-1996
- Koski E., Sukuvaara T., Makivirta A.: A knowledge-based alarm system for monitoring cardiac operated patients-assessment of clinical performance. *Int J Clin Monit Comput* 11:79-1994
- McDonald C., Hammond W.: Standard formats for electronic transfer of clinical data. *Ann Intern Med* 110:333-1989
- Morris A., Wallace C., Clemmer T.: Computerized protocol controlled clinical trial of new therapy which includes ECCO₂ for ARDS. *Am Rev Respir Dis* 145:A184-1992
- Sado A.: Electronic medical record in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 15:499-1999
- Scott Evans R., Pestatnik S., Classen D.: A computer-assisted management program for antibiotics and other antiinfective agents. *N Engl J Med* 338:232-1998
- Tonnesen A.: ICU information systems. URL: www.anes.uth.tmc.edu/cc/is/infosys.html. Consultado 27-02-1999
- Wang K., Kohane I., Bradshaw K., Fackler J.: A real time patient monitoring system on the World Wide Web. URL: gray.lcs.mit.edu/publication/amia_icu.html. Consultado 27-02-1999

gestión universalmente aceptados y acorde también, aunque en menor medida, con las nuevas tendencias; pues si bien la razón de ser de la medicina intensiva (MI) no cambia ni cambiará, sí lo hace y a ritmo acelerado la manera de gestionar las organizaciones sanitarias y, por ende, la de los SMI.

La finalidad de este capítulo es analizar los conceptos de gestión que pueden ser útiles para los responsables de los SMI, habiéndose clasificado tales conceptos en cuatro grupos: “Conceptos clásicos de gestión universalmente aceptados”, “Ventaja competitiva y cadena de valor en MI”, “Tendencias actuales en gestión sanitaria” y la “MI como competencia esencial hospitalaria”. En lenguaje más coloquial, se pretende que el responsable del SMI, por una parte, distinga entre lo que “está obligado a saber” (analogía: ventilación mecánica) y entre lo que “tiene que ir introduciéndose de manera progresiva” (analogía: nuevos circuitos de ventilación); y, por otra, que considere que la gestión del SMI ha de orientarse siempre al logro de la ventaja competitiva y reflejarse como una competencia esencial.

El enfoque de este capítulo es necesariamente genérico, y se trata de que sus contenidos sean útiles para SMI de titularidad pública o privada, pequeños o grandes, clásicos o de reciente creación. Podría preguntarse el lector si ha de serle útil o no este capítulo, al pensar probablemente que su SMI es tan particular, que su hospital es tan singular y que su coyuntura es tan específica. Y la respuesta sería que sí, dado que los conceptos clásicos y las tendencias a los que antes se hacía referencia, son útiles en cualquier caso, siendo lo específico su implementación.

PREMISAS DE PARTIDA COMUNES A CUALQUIER ENFOQUE DE GESTIÓN EN MEDICINA INTENSIVA

Cualquiera que sea el planteamiento, cualquiera que sea el enfoque de gestión de un SMI, el mismo deberá recoger una serie de puntos a modo de condicionantes de partida o premisas que son comunes a cualquier situación o coyuntura, los que se exponen en el siguiente apartado y se resumen en la Tabla 4/1.

Establecimiento de una misión, o una razón de ser

Un aspecto significativo de los SMI es la ausencia de una misión formal, o de una declaración de propósitos, o de una declaración de principios; aunque tal ausencia, desde luego, no es exclusiva de estos servicios.

La misión es la razón de ser de una organización, y, para muchos autores, también es el punto de partida en el proceso de la dirección estratégica; o la primera consideración en la que se basan los propósitos, los objetivos estratégicos y el desarrollo de las estrategias (Higgins y Vincze, 1989).

Lazer y Culley (1983) establecen que la misión es la razón de ser más importante para la existencia de la organización. Para estos autores, la misión tiene que ver con una pregunta histórica formulada ya por Drucker en 1954: “¿cuál

Tabla 4/1. Premisas comunes a cualquier enfoque de gestión en medicina intensiva.

- Establecimiento de una misión
- Asumir situaciones de costo de oportunidad
- Consideración de los cuatro principios de la bioética
- Utilizar criterios de efectividad y de eficiencia económica
- Aceptar una situación de racionalización
- Implantar una política de gestión de la calidad

CAPÍTULO 4

Gestión de servicios de medicina intensiva: presente y futuro

DR. JAVIER RUIZ MORENO

INTRODUCCIÓN

La responsabilidad social de los servicios de medicina intensiva (SMI), relacionada directamente con la prestación de un servicio humano a la comunidad, no puede enmascarar una obligación ciertamente ética: la necesidad de racionalizar la utilización de los mismos, lo que también forma parte de su responsabilidad social.

A partir de esta doble realidad, prestación de un servicio humano y necesidad de racionalizar la utilización, los médicos responsables y los médicos asistenciales de los SMI deben tratar de llevar a cabo sus tareas acorde con criterios de

es nuestra actividad (o negocio)?” y “¿cuál debería ser?”. Ackoff (1987) se ha mostrado de acuerdo con esta idea, tras establecer que el concepto de misión no tiene tanto que ver con aquello que la organización tiene que llevar a cabo para sobrevivir como con aquello que la organización tiene que hacer para tener éxito.

Una propuesta de lo que podría ser una misión para un SMI genérico fue formulada por Ruiz en 1990. Esta propuesta sugería que la misión de un SMI podría ser la de “proporcionar la mejor atención médica posible a todos los pacientes críticamente enfermos que, por alguna razón, acudieran a un hospital; para contribuir, así, al bienestar social de la comunidad”.

Más allá de una falta formal, la ausencia de una misión no favorece precisamente que los SMI obtengan algún tipo de ventaja competitiva; a lo cual se agrega la desventaja de facilitar la superposición habitualmente existente entre objetivos asistenciales y objetivos docentes o de investigación. En cualquier caso, la existencia de una misión favorece el establecimiento de criterios acertados de admisión, de atención y de alta en MI, o criterios de gestión en pacientes críticos.

Asumir situaciones de costo de oportunidad

Como consecuencia directa de la escasez y limitación de recursos, el empleo de los mismos en una determinada actividad, una admisión en UTI, por ejemplo, conlleva, al mismo tiempo, el no empleo en otra determinada actividad, una negación de admisión, por ejemplo; habiéndose producido, por tanto, un proceso de elección (*triage*). El establecimiento de criterios de admisión, atención y alta en MI conlleva necesariamente múltiples situaciones de costo de oportunidad.

El concepto de costo de oportunidad puede definirse como el valor del sacrificio de la mejor alternativa de todas las desechadas o el valor del mejor uso alternativo al que se renuncia tras llevar a cabo una elección. Expresado de otro modo, sería también el reflejo de la oportunidad perdida en un proceso de elección económica. Como destaca Drummond (1983), la importancia del concepto tiene que ver con el hecho de que el concepto económico de costo surge de la noción de usos alternativos de los recursos, que, por definición, son siempre escasos frente a unas necesidades ilimitadas; y que el concepto debe ser claramente diferenciado del concepto estrictamente contable de costo, es decir, el costo monetario.

Por tanto y en definitiva, el costo de oportunidad consiste en las cosas a las que se renuncia (un monitor para obtención de parámetros hemodinámicos, por ejemplo) o una medida de aquello a lo que se renuncia cuando se toma una determinada decisión en lugar de otra.

En base a este concepto, todos los días de todos los años en todas las unidades de cuidados intensivos (UCI) se producen costos de oportunidad al admitir, mantener o dar de alta a un paciente; desde que este proceso de elección conlleva, por ejemplo, la no admisión de otro paciente por alguien, con mayor o menor criterio, que decide que o bien es menos crítico o menos reversible que el paciente admitido. Así, pues, desde la perspectiva socioeconómica y de forma taxativa, el costo de admitir a un paciente y no a otro en una UCI *no debe* traducirse en lo que el paciente admitido cuesta monetariamente ni medirse en tiempo de estadía. Más bien, el costo tiene que ver con la oportunidad perdida de no haber ingresado al paciente que ha sido rechazado.

Consideración de los principios de la bioética

Es obvio que cualquier planteo que se formule con respecto

a la Gestión de servicios en MI debe ajustarse a los cuatro principios que rigen la bioética: autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia. La pregunta a formular quizá sea si el cumplimiento estricto de estos principios no es una utopía más que una posibilidad realizable.

Asumir criterios de efectividad y de eficiencia económica

Aunque no por clásico menos vigente, cualquier organización o cualquier empresa está sin discusión obligada a ser, primero, efectiva; y después, económicamente eficiente. No son obviamente una excepción los SMI, que han de lograr la máxima efectividad posible, medida por ejemplo, en mortalidad ajustada por riesgo, al mejor costo monetario posible, lo que define la eficiencia económica.

Cabe recordar que efectividad hace referencia al nivel de resultados obtenido en relación con el esperado y en condiciones reales. La eficacia es lo mismo, pero en condiciones experimentales, o sea no reales. Eficiencia económica hace referencia al grado de efectividad alcanzado en relación con su costo monetario.

Aceptar una situación de racionalización

Se produce una situación de *racionalización* cuando, emprendida una acción hay: a) un reconocimiento explícito de que los recursos son limitados y cuando, encarada la escasez, b) se ha desarrollado un método para distribuir esos recursos de una manera objetiva y razonable (Callahan, 1992).

Para Priester y Caplan (1989), una situación de racionalización en el entorno sanitario se da cuando el proveedor de la salud toma una decisión consciente y argumentada en un contexto de irremediable escasez, en el que a uno o más pacientes se les niega el acceso o la provisión de un determinado servicio asistencial que los aliviaría o restauraría una disfunción, mientras que a otros pacientes no se les niega. De hecho, se trata de un costo de oportunidad. En este caso particular, la racionalización supone que la prestación denegada es tanto efectiva como deseada.

Reagan (1988) establece que el concepto de racionalización ocurre cuando hay una deliberación previa a la asignación de recursos entre las personas, por ejemplo, quién se beneficia del recurso y en qué orden de prioridades, asumiendo que la asignación va más allá de las necesidades asistenciales individuales establecidas para cada paciente; incluyendo tanto la comparación de necesidades como la equidad social.

Acójase ahora el lector a cualquiera de estos tres autores y comprenderá cuán importante es este concepto en MI. En efecto, acorde con Callahan, la oferta de recursos en las UTI es limitada, pero la demanda no; normalmente ésta es incontrolada, aunque no inducida; por lo que los intensivistas “han desarrollado métodos para distribuir esos recursos de una manera objetiva y razonable” desde hace lustros, tales como, por ejemplo, el TISS, el APACHE, el SAPS, todos ellos progresivamente actualizados.

Acorde con Priester y Caplan, cada día “se niega el acceso a una cama de UCI a uno o más pacientes que se aliviarían o restaurarían una disfunción, mientras que a otros pacientes se les acepta”; y el médico intensivista que lleva a cabo el *triage* es consciente de que niega una “admisión tan efectiva como deseada”. Pero en un “contexto de irremediable escasez” la decisión de ese médico es ética si es “consciente y argumentada”.

Y acorde con Reagan, se asume todos los días en MI que, más allá de las necesidades individuales, la asignación pasa por “la comparación de necesidades y la equidad social”, o, más claramente, por pensar también en el paciente crítico que acudirá mañana.

En definitiva, la adecuada gestión de cualquier SMI ha de asumir que hay que racionalizar o seleccionar. O expresado tan clara como éticamente, negar con argumentos accesos tan efectivos como deseados.

Soportar una política de gestión de calidad

La calidad podría conceptualizarse como la relación existente entre los medios y el fin (Rhee, 1987). En salud, los medios son todo lo que comprende los cuidados de la salud, y el fin es su mejora. En cualquier situación dada y sin tener en cuenta el costo monetario, el mayor nivel de calidad se conseguiría tras elegir la estrategia que logrará la máxima mejora de la salud; dentro de los límites del conocimiento y de las posibilidades de cada paciente. Dentro de estos límites, cualquier distanciamiento de la máxima mejora posible significaría una menor calidad.

Una buena política de gestión de la calidad en MI requiere analizar y evaluar la utilización de los recursos; todo a través de la gestión de la utilización (*utilization management* y *utilization review*), de un staff médico explícito (*medical staff peer review* y *peer review process*), y de la gestión del riesgo (*risk management*).

A partir de estas premisas, los SMI han de adaptar su gestión a la titularidad jurídica del hospital, al modelo organizacional hospitalario, a la coyuntura del momento y a lo que la comunidad demande.

CONCEPTOS DE GESTIÓN SANITARIA “UNIVERSALMENTE” ACEPTADOS

En medicina la anamnesis continúa siendo un instrumento extraordinariamente útil. Del mismo modo ocurre en gestión, donde muchos conceptos tienen un origen muy pretérito. Como la anamnesis o como la exploración física en medicina, estos conceptos siguen teniendo plena vigencia, son universalmente aceptados para gestionar organizaciones públicas o privadas y, por lo tanto, su consideración a la hora de gestionar un SMI es fundamental. A continuación, se exponen tales conceptos, pero recordando que todos ellos quedan siempre supeditados a la asunción de las premisas anteriores.

Conceptos de economía de la salud

Los conceptos de economía de la salud que ahora se presentan, juntamente con los ya expuestos sobre el tema en el apartado anterior, se citan en la Tabla 4/2.

Costo monetario. Por lo expuesto en el ámbito de la MI en muchos fueros en la última década, no parece necesario exponer nuevamente el concepto de costo monetario. Cabe recordar, no obstante, tres aspectos.

Primero, los SMI deben intentar basarse siempre en una estructura de costo variable y no en una estructura de costo fijo.

Segundo, es fundamental la identificación de los costos, fijos o variables, que se relacionan directamente con el SMI (costos directos) y cuáles lo hacen de forma indirecta (costos indirectos).

Y tercero, los responsables de los SMI han de saber qué costos son controlables y cuáles no; la responsabilidad sobre el costo sólo puede exigirse, claro está, cuando éste es

controlable.

Economías de escala. Las economías de escala tienen lugar cuando se producen reducciones en el costo medio de producción, a medida que se incrementa el volumen de ésta. Expresado de otro modo, ocurren economías de escala cuando se obtienen beneficios como consecuencia de la disminución de los costos de producción unitarios de un bien o de un servicio, por ejemplo la atención de un paciente crítico. Las economías de escala conllevarían, pues, la disminución de los costos medios de la empresa, de forma paralela a su crecimiento. En el ámbito de la MI, la consideración de las economías de escala en el diseño estructural de una UCI es fundamental, afectando, por ejemplo, al número de diplomados de enfermería o a la monitorización.

Economías de alcance. Las economías de alcance se producen cuando al prestarse dos o más servicios los costos monetarios disminuyen. O cuando el costo de producir un conjunto de bienes o de servicios es menor que el de producirlos separadamente.

Probablemente a muchos médicos intensivistas no familiarizados con el concepto se les ocurrirá un ejemplo: Se producirían economías de alcance al atender en una misma UCI a todos los pacientes críticos de un hospital, en vez de hacerlo en unidades diferentes, tales como, por ejemplo, unidades coronarias.

Relaciones de agencia. Las relaciones de agencia tienen lugar cuando una parte o una interesada (el principal), por ser profana en un conocimiento específico, encarga o delega, o contrata a otra persona (el agente) que, se supone, posee un mayor nivel de conocimiento o información, para que actúe en su nombre.

Las relaciones de agencia se encuadran en el marco de la Teoría de la Agencia, teoría ésta desarrollada y conceptualizada en base a las aportaciones fundamentalmente de Stigler (1961), Demsetz (1968), Cheung (1969), Spence y Zeckhauser (1971), Alchian y Demsetz (1972) y Ross (1973).

Jensen y Meckling (1976) desglosan en tres los componentes del costo de agencia, o el costo extraordinario inducido por la relación de agencia: 1) Costo de pérdida residual, o la diferencia entre el nivel esperado y el nivel observado por el principal de comportarse el agente de manera óptima, o la pérdida -para el principal- derivada de aquellas decisiones tomadas por el agente no compartidas por aquél; 2) Costo de supervisión o de monitorización; y 3) Costo de fianza, o el derivado de las limitaciones o restricciones impuestas al agente en cuanto a sus atributos para tomar decisiones. El costo de fianza, tiene una extraordinaria importancia en MI desde que ha de ser inversamente proporcional al número de atributos otorgados al director del SMI. En otras palabras, al descentralizar las decisiones y crear una confianza de gestión, disminuye el número de limitaciones sobre el responsable del servicio, por lo que se anula o disminuye el costo de limitar o de no fiarse.

Conceptos de política de empresa

Los conceptos de economía de la salud que ahora se presentan, juntamente con los ya expuestos sobre el tema en el apartado anterior, se exponen en la Tabla 4/3.

Tabla 4/2. Conceptos de economía universalmente aceptados

• Costo de oportunidad	• Costo monetario
• Situación de racionalización	• Economías de escala
• Efectividad	• Economías de extensión
• Eficiencia económica	• Relación de agencia

Tabla 4/3. Conceptos de política de empresa

• Misión de la empresa
• Estrategia
• Niveles de estrategia
• Ventaja competitiva y cadena de valor

Estrategia. Por la ambigüedad del término, es difícil dar una definición de estrategia. Mintzberg y Quinn definen el término desde las cinco "P" de la estrategia: Estrategia como un *plan* (plan), como un *ploy* (táctica), como un *pattern* (secuencia de fases), como una *position* (posición), como una *perspective* (perspectiva).

Para Glueck y Jauch, "la estrategia es un plan unitario, general e integrado, que relaciona las ventajas competitivas de la firma con los retos del entorno y que tiene por objeto garantizar que los objetivos de la empresa se consigan mediante la realización apropiada por parte de la organización". En la misma línea, Henderson establece que es una búsqueda expresa de un plan de acción, para desarrollar la ventaja competitiva de la empresa, o incrementarla.

Niveles de estrategia. Clásicamente, existen dos grandes niveles de estrategia, la estrategia corporativa y la estrategia de negocio. Para el responsable de un SMI, es muy importante distinguir entre uno y otro nivel.

La estrategia corporativa define las actividades de la empresa (o del hospital), y conlleva también definir formalmente el tipo de organización; por lo que depende fundamentalmente de la dirección de la empresa (o del hospital).

La estrategia de negocio intenta determinar dónde debería competir la empresa en cada una de sus actividades; definiendo, además, cómo cada una de sus unidades empresariales debería competir para obtener ventaja competitiva. Puede relacionarse, pues, con el concepto de unidad de negocio o unidad empresarial estratégica (*strategic business unit*). Mientras que la estrategia corporativa depende de la dirección del hospital, la estrategia de negocio debería en gran parte depender de cada uno de los responsables de los servicios asistenciales.

Porter (1980) desarrolló un modelo de estrategias de negocio (estrategias genéricas) que es mayoritariamente utilizado hoy en día. Se puede obtener ventaja competitiva bien en base a costos más bajos bien en base a algún tipo de diferenciación. Lógicamente, no es suficiente con alcanzar una ventaja. La misma ha de sostenerse en el tiempo (ventaja competitiva sostenida). El ámbito competitivo puede ser amplio o reducido; cuando este ámbito es reducido, la ventaja se consigue a través de una estrategia de enfoque de costo o de enfoque de diferenciación.

En resumen, la estrategia corporativa se pregunta "en qué tipo de actividades se debe competir", mientras que la estrategia de negocio se pregunta "cómo competir específicamente por actividad o negocio".

Para Porter, las reglas de la competencia están englobadas en cinco fuerzas competitivas: 1) nuevos competidores, 2) servicios sustitutos, 3) poder negociador de los clientes, 4) poder negociador de los proveedores, y 5) competidores existentes.

En el ámbito de la MI, la aparición de nuevos SMI (1 fuerza) no ha de preocupar a las sociedades científicas relacionadas con la MI, pero sí a los SMI ya existentes.

Los servicios sustitutos (2 fuerza), como UCI no acreditadas o salas de reanimación que atienden a pacientes críticos deben preocupar a todos los que defienden la especialidad; no sólo por una razón básica (garantía de la calidad asistencial), sino también porque disminuye el número de clientes.

El poder negociador de los clientes (3 fuerza) condiciona, por ejemplo, que los médicos intensivistas tengan que informar mejor y durante más tiempo al cliente, garantizando, así, la calidad percibida por éste.

El poder negociador de los proveedores (4 fuerza) encarece el costo de las adquisiciones, siendo esto especialmente

relevante cuando el proveedor es monopólico. Un ejemplo lo constituiría una compañía farmacéutica que ofreciera un antibiótico en exclusiva.

Finalmente, los competidores existentes (5 fuerza) -entiéndase, por ejemplo, áreas de urgencias, servicios de cardiología, áreas de reanimación...-, en el legítimo ejercicio de sus derechos en un entorno de libre mercado y supuesta competencia perfecta, intentan ser cada vez más atractivos para recibir pacientes críticos.

Conceptos de calidad

La calidad puede conceptualizarse como la relación existente entre los medios y el fin (Rhee, 1987). En MI, una buena política de gestión de la calidad requiere analizar y evaluar la utilización de los recursos.

Modernamente, la consideración del *benchmarking* clínico en MI (ver más adelante) es algo potencialmente muy útil.

VENTAJA COMPETITIVA Y CADENA DE VALOR

Porter (1985) introdujo el concepto de cadena de valor como instrumento empresarial de análisis interno, concepto éste relacionado con el de ventaja competitiva (Porter, 1980). La cadena de valor fragmenta a la empresa en sus actividades estratégicas: cinco actividades primarias: logística interna, operaciones, logística externa, mercadotecnia y ventas, y servicio postventa, y cuatro actividades auxiliares: infraestructura, recursos humanos, desarrollo tecnológico y abastecimiento.

Estableciendo que el concepto de valor se relaciona con lo que el cliente está dispuesto a pagar, ¿cuánto estaría dispuesto a pagar un paciente crítico por no morir en una UCI?; o, ¿cuál es la razón de ser de las UCI si no la de contribuir a que pacientes críticos reversibles se reincorporen a la sociedad?

Las cinco actividades primarias y las cuatro actividades auxiliares que constituyen la cadena de valor genérica de un supuesto SMI se han analizado con anterioridad (Ruiz, 1996, 1998), mostrando ahora tan sólo un resumen en la Tabla 4/4.

Las claves para obtener ventaja en los SMI en base al bajo costo, se obtienen por la integración en un sistema de valor (con proveedores, con otros hospitales, con compañías de seguros, etc.), por compartir costos, por crear economías de escala y posibilitar economías de alcance, por considerar el *resource - based view* (ver siguiente apartado), por la flexibilidad laboral, y por no ignorar las relaciones y los costos de agencia.

Las ventajas también se pueden obtener en base a la diferenciación, por generar barreras de entrada, por emitir señales a los competidores, por ejercer una política de liderazgo, por gestionar la calidad, por especializarse en determinadas líneas de producto, por aplicar procedimientos que los competidores no hacen (ventilación no invasiva, por ejemplo), por diseñar una política de atención al familiar, etcétera.

El concepto de barrera de entrada hace referencia al conjunto de factores que coloca en situación de desventaja a un potencial entrante en un mercado, frente a las empresa ya establecidas en el sector. En este sentido, los SMI, fundamentalmente en base al *know how* de sus profesionales y a su tecnología característica, pueden diferenciarse de otros centros de responsabilidad asistenciales.

Identificados sus productos (o casos), los SMI pueden diferenciarse emitiendo señales a los competidores sobre la alta calidad dada; retrayendo a estos competidores (otros especialistas) a que entren en el mercado. Balachander y Srinivasan evidencian que señalar a los competidores un

alto nivel de calidad para un determinado producto puede establecerles una barrera de entrada.

Quizás el ejemplo más evidente en MI sería el hacerse cargo del traslado de pacientes críticos: ¿Qué otros especialistas pueden garantizar más la calidad en tal traslado? Sin embargo, ¿emiten los intensivistas señales de su superioridad técnica a los competidores en esta línea de producto?

Rayport y Sviokla (1994, 1995) introdujeron y desarrollaron el concepto de cadena de valor virtual, partiendo de la base de que una transacción en el espacio de mercado ('*marketspace*') es diferente de una transacción en el lugar de mercado ('*marketplace*'), por la tecnología de la información, convirtiéndose en irrelevante el lugar en donde se realiza la compraventa. Rayport y Sviokla advierten que

Tabla 4/4. Cadena de valor

Actividades primarias del Servicio de Medicina Intensiva

- Logística interna o de entrada
- Existencias
- Farmacia
- Admisión de pacientes críticos
- Asignación y distribución de camas (*triage*)
- Procesos
- Asistenciales
- Docencia
- Investigación si está contemplada
- Logística externa o de salida
- Alta de pacientes críticos
- Docencia
- Investigación
- Mercadotecnia y promoción
- Memoria anual del SMI
- Promoción en foros científicos, productividad científica
- Servicio postalta
- Colaboración con los centros a los que se envía el cliente
- Seguimiento de los pacientes críticos
- Análisis costo/efectividad de los procedimientos indicados en UTI y otras dependencias.

Actividades auxiliares del hospital

- Abastecimiento
- Existencias
- Circuitos del SMI
- Farmacia
- Desarrollo tecnológico
- Equipos fijos característicos del SMI
- Actividades de desarrollo tecnológico
- "Know how" (saber hacer) de los profesionales del servicio
- Mantenimiento de equipos
- Sistema de información para la gestión del SMI
- Dirección de personas
- Cómo se lleva a cabo la búsqueda de los profesionales?
- Hasta qué punto el SMI es atractivo para esos profesionales?
- Cómo se lleva a cabo la contratación?
- Cómo se forma el profesional que lo requiera?
- Cómo se contribuye al desarrollo profesional de las personas?
- Cómo se incentiva a los profesionales?

Infraestructura

- Estructura física del SMI
- Organización formal e informal del SMI
- Planificación del SMI
- Gestión de la calidad
- Contabilidad general y analítica

la cadena de valor virtual no desplaza a la cadena de valor -¿ya clásica?- de Porter, sino que, más bien, la superpone y la complementa; de forma y manera que las empresas deben operar simultáneamente en el 'marketplace' (Porter) y en el 'marketspace' (virtual), combinando una secuencia lineal de actividades (cadena de valor física) con una secuencia no lineal -al ser una matriz de entradas y salidas potenciales- (cadena de valor virtual).

TENDENCIAS ACTUALES EN GESTIÓN SANITARIA: SU IMPLICANCIA EN MEDICINA INTENSIVA

Los conceptos expuestos en el apartado anterior pueden considerarse como clásicos; los que ahora se presentan, en cambio, son de reciente incorporación (Tabla 4/5). Cabe decir, sin embargo, que todas las tendencias actuales en gestión son conceptos bien recuperados, bien reconceptualizados, bien rebautizados de conceptos previos.

Reingeniería de empresa

El concepto de reingeniería de empresa, un concepto ciertamente revolucionario, se debe a Hammer (1990), y su formalización definitiva a Hammer y Champy (1993). La reingeniería exige abandonar las ideas básicas de la organización moderna; y puede definirse como 'el rediseño *radical* de los procesos del negocio para conseguir mejoras espectaculares en los resultados de la empresa'.

En esencia, la reingeniería trata de llegar a la raíz de los problemas, de reinventar el negocio y de aumentar extraordinariamente el rendimiento (100 %); todo centrándose en el concepto de reestructuración radical de los procesos de una compañía, de su organización y de su cultura. Tales procesos deben servir al cliente por encima de cualquier cosa, y no se realizarían bien si cumplieran con lo establecido por el gestor pero no sirvieran a aquél (valor añadido para el cliente). No sólo hay que mejorar las cosas que generan valor añadido para el cliente, sino que, además, hay que cambiar o eliminar las demás.

En el sector sanitario, entre las muchas publicaciones existentes sobre el tema, es recomendable para cualquier médico preocupado por el futuro de la salud, la lectura del artículo de Vaughan y Vaughan (1997). Estos autores recomiendan la utilización de la reingeniería nada menos que para reinventar la especialidad de la anestesiología y también el proceso perioperatorio.

En MI, muchos de sus procesos característicos se podrían beneficiar diseñándolos en base a los principios de la reingeniería.

Evaluación comparativa (o *benchmarking*)

El concepto de *benchmarking*, descrito formalmente por Tucker, Zivan y Camp en 1987, hace referencia a la proposición de metas por parte de una empresa en base a comparaciones y evaluaciones entre los resultados de la misma y las mejores del sector o de cualquier otro; todo con la finalidad de aprender de las empresas que ostentan el liderazgo. Utilizando normas

Tabla 4/5. Tendencias actuales en gestión sanitaria

- Reingeniería de empresa
- Hipercompetencia
- *Benchmarking*
- *Outsourcing*
- Tecnología de la Información
- *Managed care*
- *Resource - based view*

externas, objetivas y cuantitativas, el *benchmarking* es, de hecho, una herramienta de la mejora continua de la calidad, que se utiliza para mejorar resultados una vez que se han establecido objetivos. El proceso incluye la comparación con las empresas del sector y la copia de todo aquello que la competencia hace mejor, lo que ha de permitir la *evaluación comparativa* (Bogan y English, 1993); siendo ésta, dicho sea de paso, la traducción probablemente más correcta de *benchmarking* en castellano.

El *benchmarking* es también un instrumento útil para mejorar la ventaja competitiva de la empresa (Boxwell, 1995; Fitzenz, 1995), al contribuir al mejor análisis de su cadena de valor, y, en consecuencia, útil también para orientarse mejor al cliente.

En el ámbito de la Medicina Intensiva, Dobb (1996) llama la atención sobre la importancia y las ventajas que el *benchmarking* puede tener en esta especialidad, dado que se dispone de sistemas específicos de *case-mix* que favorecerían su buena aplicación.

Con independencia de como quiera clasificarse el *benchmarking*: competitivo, estratégico, cooperativo o de grupo, colaborador, interno, funcional, genérico, clínico; todos los tipos tienen algo en común: impulsan a los directivos a mirar externamente a sus organizaciones, a sus competidores o a otras compañías que sean las mejores en su sector, y a utilizar el saber colectivo de estas organizaciones para fortalecer a su propia organización. Todos buscan un enfoque externo en la búsqueda de mejoras para realizar saltos cuantitativos en lugar de mejoras graduales. A nivel particular, obviamente, es el *benchmarking* clínico el que más interesa a la medicina intensiva.

El *benchmarking* clínico es una herramienta del proceso de *mejora continua de la calidad* que requiere un compromiso duradero de todos los estamentos de la organización para lograr el éxito tras su aplicación. Como herramienta de la mejora continua de la calidad el *benchmarking* clínico es una actividad progresiva que consiste en la comparación de las prácticas clínicas de una organización con aquellas otras prácticas del entorno que se cree son las mejores. Es importante destacar que el *benchmarking* clínico trata de mejorar los resultados una vez identificadas las mejores prácticas, en vez de enfocarse en línea con los planteamientos propios y más tradicionales de la mejora continua de la calidad, sobre los resultados que se sitúan por debajo de un umbral o de un estándar preestablecidos. Las políticas de calidad orientadas en base a estándares logran identificar y separar las "manzanas podridas", pero no mejoran, a diferencia de lo conseguido con el *benchmarking* en general, el proceso en su conjunto (Paz). Así, pues, esta nueva herramienta permite averiguar hasta qué punto podría mejorar un proceso si se adaptara lo realizado por las organizaciones que desarrollan las mejores prácticas.

En relación con el *benchmarking* clínico, Zimmerman (1998) destaca varios aspectos a tener en cuenta. En primer lugar, desde las diferentes perspectivas en que puede plantearse el *benchmarking* clínico, Zimmerman se inclina por el enfoque más relacionado con la calidad; pero sugiere que el *benchmarking* clínico puede aplicarse tanto en procesos asistenciales como en procesos de gestión.

Zimmerman utiliza el concepto de *benchmark*, que, al definirse como el mejor valor conocido de un parámetro específico, debe diferenciarse del concepto de estándar, un valor a alcanzar, pero no necesariamente el mejor posible. Utiliza también el concepto de las mejores prácticas, lo que favorece la generación de más valor para el enfermo.

Zimmerman plantea también una excelente discusión sobre la mortalidad ajustada por riesgo, cuestionando su uso tradicional como medida adecuada de calidad; más bien se trataría de identificar procesos asistenciales y prácticas que se asocian con unos resultados mejores. Inevitablemente, al existir pocas medidas fiables, las observaciones cualitativas, relacionadas tanto con los procesos clínicos como con la gestión, cobran relevancia.

Tecnología de la información y ventaja competitiva

La tecnología de la información sólo es útil si está orientada al servicio de una estrategia competitiva (Farlan, 1984; Hopper, 1990). Obviamente, la inadecuada aplicación de la tecnología de la información puede ser catastrófica para la ventaja competitiva (McGaughey, 1994). Los criterios sugeridos por Sethi y King (1994) podrían ser válidos para asegurar su correcta aplicación.

En sanidad, se puede obtener ventaja a través de la tecnología de la información (Moriarty, 1992, 1993). Una manera de obtener ventaja en costos en los hospitales es dar la tecnología de la información a los médicos, al reducirse los costos de agencia (Kian, 1995).

Resource-based view (rbv)

El *resource-based view* es un modelo estratégico orientado al buen uso de los recursos. La conceptualización empresarial de cómo se pueden combinar mejor los recursos es relativamente moderna (Penrose, 1959). Teece (1980) estableció después cómo la aplicación de economías de alcance pueden mejorar la utilización de los recursos de la empresa. Dierckx y Cool (1989) reconocieron que la buena gestión de las existencias contribuía al logro de la ventaja competitiva de la empresa, y Chatterjee y Wernerfelt (1991), que el patrón de diversificación de la empresa se relacionaba directamente con sus recursos disponibles.

En relación con la tecnología característica de las UCI, existen muchas posibilidades para utilizar el *resource-based view* en los SMI.

Contratación externa de información (outsourcing)

La contratación externa de la tecnología de información, parcialmente o en su totalidad, por parte de una empresa es otra herramienta actual en política de empresa. Normalmente, tal contratación externa se lleva a cabo o para ahorrar dinero o para concentrar toda la tecnología de la información en actividades estratégicas de la cadena de valor.

La inevitable crítica a la contratación externa de tecnología es que la empresa contratante puede perder parte del control de la información. Para evitar tal problema, la contratación puede hacerse de manera selectiva y no global.

Hipercompetencia

La hipercompetencia de D'Aveni está basada en el modelo de los 'Cuatro terrenos' (costo/calidad, bolsillos llenos, plaza fuerte y oportunidad/saber hacer) y de las nuevas '7 S' (satisfacción de los *stakeholders*, *soothsaying*, *speed*, *shifting*, *signaling*, *surprise* y *simultaneity*). En esencia, la hipercompetencia no busca la ventaja competitiva sostenida (Porter), sino la ruptura del mercado.

Muchas de las disputas corporativistas actuales entre la MI y otras especialidades se resolverán favorablemente para la especialidad que se acerque más a las '7S'. Piénsese, por ejemplo, en la reivindicación del paciente grave que acude a urgencias y analcese, por ejemplo, la *speed* (velocidad), o la *surprise* (factor sorpresa).

Asistencia gestionada

En esencia, la filosofía de la asistencia gestionada (o *managed care*) comprende concientizar sobre el costo, su contención e incentivar medidas preventivas para reducirlo. La asistencia gestionada se podría conceptualizar como un proceso orientado al comprador de servicios sanitarios, para que éste pueda influenciar en el proveedor del servicio para elegir la mejor alternativa económica y más acorde, por tanto, a planteamientos basados en análisis costo/resultado. La asistencia gestionada se centra también en la calidad (Bloomberg, 1994) y en su evaluación (Jones, 1994); y es lo suficientemente flexible para entroncar con modernas tendencias de la organización de la división médica (Burns y Thorpe, 1993).

La asistencia gestionada se desarrolló a gran escala en EE.UU durante la década de los ochenta. Hoy en día, más de 100 millones de americanos cubren sus necesidades sanitarias en base a este tipo de asistencia (Gabel, 1994); un 66 % lo hará en el año 2.000 y un 80 % en el año 2.020. Sin embargo, aun no se ha demostrado de manera clara que con este sistema de organización no se merma la calidad asistencial una vez reducidos los costos monetarios (Maynard, 1995).

¿Cómo implicar en todo esto a los SMI ...? Acorde con la asistencia gestionada y desde el Bureau of Health Professions de EE.UU, las necesidades asistenciales de la población pueden atenderse mejor en base a médicos de asistencia primaria que con médicos especialistas o subespecialistas (Gamliel, 1995). Cabe destacar que los pacientes no pueden acudir a médicos ajenos a la organización *managed care*, y sólo los médicos adscritos a ésta pueden, por ejemplo, autorizar que los pacientes sean visitados por otros que no pertenezcan a la organización. En este marco, los médicos de asistencia primaria (*gatekeepers*, Slee y Slee, 1991) pueden decidir, por ejemplo, a qué especialistas no entregados envían a sus pacientes, o a qué UCI refieren sus pacientes críticos.

Los médicos generalistas gestionarían íntegramente la salud de los compradores de servicios, pudiendo gestionar un presupuesto (Finlandia), un fondo (Reino Unido) e, incluso, crear un consorcio de compra (Alemania y Reino Unido, Ramón, 1995). El SMI no podría ignorar ese presupuesto o ese consorcio de compra.

El SMI ofertaría sus servicios al comprador teniendo que asegurar la efectividad y la eficiencia (pacientes críticos reversibles con una necesidad de recursos característicos de las UCI) o, como se está estableciendo en Noruega (Ramón, 1995), teniendo que demostrar que los pacientes están afectados de enfermedades que amenazan la vida (prioridad primera en una escala de cinco niveles).

Al médico generalista se le otorgarán más atributos que al médico intensivista; lo que requerirá un gran cambio cultural: “¿Cómo yo que estoy mejor formado he de hacer caso a un médico generalista que ni siquiera es especialista ...?”. Pues porque aquél quizá sabrá objetivar mejor el valor añadido generado en la UCI. Debe resaltarse, no obstante, que si bien el costo por caso clínico ha de disminuir, el costo medio por día de la UCI, obviamente, puede aumentar, como consecuencia de no admitir pacientes que sólo requiriesen monitorización. En EE. UU., Chalfin (1995) llama la atención sobre el potencial impacto de la ‘asistencia gestionada’ en MI.

En MI, la asistencia gestionada exigirá, pues, un gran cambio cultural, pero el entorno favorece que pueda ocurrir cualquier cosa, por ejemplo que un *gatekeeper* pueda decirle al subespecialista que suspenda la administración de óxido nítrico en un paciente con SDRA.

Finalmente, la asistencia gestionada basada en el *patient focused care* o *patient centered care*, se fundamenta en diseñar y orientar los procesos del hospital en el paciente, y no en otros criterios; todo lo cual guarda una estrecha relación con el concepto de ‘reingeniería’ expuesto líneas arriba. En los procesos relacionados con el *patient focused care*, el papel del director del SMI es fundamental (Mallic, 1995).

LA MEDICINA INTENSIVA COMO COMPETENCIA ESENCIAL

En base al concepto de intento estratégico establecido por Hamel y Prahalad en 1989, que hacía referencia a la obsesión por mejorar todos los niveles de la organización para conseguir el liderazgo y, también, a las restricciones que condicionaban los esquemas tradicionales de política de empresa sobre la estrategia, estos autores definen (1990, 1993, 1994) nuevos conceptos estratégicos de extraordinaria importancia: arquitectura estratégica, previsión y, sobre todo, competencia esencial.

Para Hamel y Prahalad, la competitividad de una empresa se deriva de su competencia esencial, o aquellas que derivan del aprendizaje colectivo de la organización y se relacionan con la coordinación de la producción y la armonización y la integración de todas las tecnologías. La empresa, más que un conjunto de negocios o actividades, ha de ser un conjunto de aptitudes y de competencia esencial (cartera de competencias), siendo las competencias profesionales de cada empresa la base para adaptarse a las nuevas oportunidades generadas por el cambio, allá en donde se encuentre, y también la base para lograr la ventaja competitiva; la adhesión a los esquemas clásicos de organización empresarial (límites organizativos expresados por los autores como “camisa de fuerza de perspectivas limitadas y limitadoras”) frena el desarrollo potencial de la competencia esencial.

Al igual que la reingeniería de empresa, la identificación, el mantenimiento y el desarrollo de la competencia esencial requieren un cambio también radical de la empresa, que comprende la posibilidad de acceder a un mercado diversificado, mejorar el valor del producto para el cliente y la difícil imitación por parte de los competidores. Posteriormente, la empresa debe preguntarse hasta qué punto una competencia esencial es básica para mantener la ventaja competitiva de la empresa y, si es así, debe entonces volcarse en el desarrollo de tal competencia esencial.

Hamel y Prahalad destacan cómo las competencias esenciales profesionales, a diferencia de los activos tangibles, que se deterioran con el tiempo y se amortizan, no disminuyen con el uso, sino que mejoran cuando se fomentan y se comparten, estableciéndose, entonces, sinergias. Pero las aptitudes han de fomentarse y los conocimientos hay que mantenerlos vivos, porque, entre otras razones, son el motor de las futuras actividades. Hasta tal punto son importantes las competencias esenciales, que los directivos de las diversas partes de una empresa o unidades de negocio, deberían disputarse más las competencias esenciales que no los presupuestos o la asignación de activos tangibles. Aunque en confrontación con un principio clásico en marketing, por el cual es el atractivo del mercado el que regula la diversificación, las competencias esenciales profesionales, en función de sus capacidades, pueden también orientar la oferta de productos.

‘Cuando una empresa piensa más en reducir plantilla que en mejorar, está renunciando a los negocios del presente’ (la reducción de plantilla no es más que una fácil opción); “cuando una empresa mejora sin hacerse diferente, renuncia

a los negocios del futuro”; y “cuando una empresa crece tras fusionarse con otra sin obtener una diferenciación, se equivoca” (“dos borrachos no hacen una persona sensata”), son frases de Hamel y Prahalad que harán pensar al lector en el sector sanitario. Lamentablemente, es evidente que el sector sanitario no considera demasiado las competencias esenciales, ni siquiera las profesionales. Y es evidente también que si los SMI se organizaran en base a competencias esenciales el futuro de la MI, bien como especialidad formal o bien como especialidad de hecho, quedaría más garantizado.

En efecto, la MI cumple con todos los criterios para ser considerada como un núcleo de competencias esenciales dentro del hospital como empresa, al ser los SMI ciertamente depósitos de competencias esenciales. Así, en los SMI se desarrollan competencias esenciales que tienen que ver con la característica asistencial polifacética del médico intensivista, que se traduce en la generación de economías de escala y de economías de alcance, con su alto nivel técnico, con su capacidad para tomar con criterio y en muy poco tiempo decisiones trascendentales y vitales, con su facilidad para asignar o no asignar recursos a un determinado paciente (costo de oportunidad), con la realidad de ser el último eslabón de la cadena asistencial en pacientes reversibles, con la inevitabilidad de ser siempre docente, con su facilidad para innovar... En definitiva, los SMI, más que definirse por su cartera de productos, podrían definirse mejor por su cartera de competencias esenciales. Más aún, y desde una perspectiva de marketing (ver líneas arriba), podrían incluso ser los propios médicos intensivistas quienes mejor orientaran al mercado en la utilización de aparatos de electromedicina se refiere.

Sin embargo, la realidad actual de la MI está muy alejada del concepto de competencias esenciales. Así, cuando un SMI reduce su tamaño por mera cuestión presupuestaria renuncia a la posibilidad de orientarse a la atención de nuevos pacientes críticos; y cuando un SMI mejora simplemente por mantener su estructura pero sin diferenciarse, pierde los clientes del futuro; piénsese, por ejemplo, en la captación de pacientes críticos por las áreas de urgencias. La realidad actual hace que los gestores de los hospitales piensen siempre más en los activos tangibles de los SMI y en cómo limitarlos que en los activos intangibles y los valores que encierran las personas adscritas a los SMI y las competencias esenciales que generan.

El concepto de activos intangibles

Ya en 1957, Argyris sentaba de manera implícita las bases del concepto de activo intangible; o aquel activo que no se puede comprar, o que no se puede imitar, o que no puede ser fácilmente sustituido. Las aportaciones de Hamel y Prahalad se relacionan con la inversión en talento, lo cual es un ejemplo de activo intangible. Los autores insisten que competencias esenciales no significa invertir más dinero y ni siquiera compartir costos, pero si se relaciona con la competencia profesional y las aptitudes de los profesionales (activos intangibles), que han de servir a toda la empresa y no sólo a determinadas unidades de negocio o a determinadas áreas funcionales. En el ámbito de la MI, es evidente que los médicos intensivistas, en base a su *know how* (saber hacer) sirven más o al menos, pueden potencialmente hacerlo, a los intereses del hospital como empresa que sólo a los del SMI, al atender pacientes críticos fuera del espacio físico estricto de UCI.

En sus tres modelos de organizaciones dominantes, Handy (1989) define el tercer modelo como la Triple I (válido en inglés y en castellano): información, inteligencia e ideas.

Handy recomienda que los profesionales con inteligencia y con ideas no pueden ser simplemente tratados como meros empleados o como meros gestores, sino más bien, añadimos nosotros, como activos intangibles clave para el futuro de la empresa. En los SMI, sus profesionales adscritos se ajustan perfectamente a los requerimientos del tercer modelo de Handy.

Grundy (1993), analizando los vínculos de la estrategia con la política de inversiones de la empresa, incluye a los activos intangibles entre los factores de decisión a considerar. Los activos intangibles son, de hecho, como ‘cajas negras’, que son importantes en las decisiones iniciales y lo pueden ser también en la implementación de la decisión. Sin embargo, advierte este autor que los activos intangibles pueden generar valor, pero también destrucción. En otras palabras, un gestor no tiene por qué tener siempre a su lado a los activos intangibles que identifique, o la inteligencia y las ideas de los profesionales siempre a su favor; por lo que resulta fundamental que la estrategia del SMI esté siempre en línea con la estrategia corporativa del hospital como organización superior.

Para Nomen (1996), el núcleo estratégico de la empresa está en su capacidad intelectual, en los activos intangibles que posea o controle y en los activos de propiedad intelectual, entre los que se encuentra el *know-how*; todo lo cual comporta el factor de diferenciación de la empresa. Las personas con una conjunción de formación, experiencia y creatividad son las que, con algo de suerte, dan nacimiento a activos intangibles. Nomen define también dos teoremas al respecto. El primero es el teorema de la relevancia: siendo los activos intangibles los generadores de margen, las empresas han de asignar recursos allá donde los activos tengan lugar. Y el otro, el teorema de la escala: si una empresa carece de activos intangibles, su única salida son las economías de escala y la curva de aprendizaje, ejecutando para terceros una función determinada con un menor costo y una mayor calidad.

BIBLIOGRAFÍA

- Ackoff R.: Mission Statements. *Planning Rev.* 15:30-1987
- Alchian A., Demsetz H.: Production, information costs, and economic organization. *Am Econ Rev.*; 62:777-1972
- Argyris C.: Personality and organization. Harper & Row, Publishers, Nueva York, EUA. 1957
- Bachman R.: Reengineering a health care facility. Turning an organization on its head. *Physician Executive*, August; 22:25-1996
- Balachander B., Srinivasan K.: Selection of product line qualities and prices to signal competitive advantage. *Management Sci* 40:824-1994
- Bellon E., Feron M., Marchal G.: Design for user efficiency in a dedicated ICU viewing station. *Med Inform* 19:161-1994
- Berwick D., Gilbert Knapp M.: Theory and practice for measuring health care quality. *Health Care Financing Rev*, Annual Suppl. 49 -1987
- Bloomberg M.: A glossary of managed care terms. American College of Physician Executives, Tampa, Florida 33609, EUA. 1994.
- Bogan C., English M.: Benchmarking: A wakeup call for board members (and CEOs too). *Planning Rev*, July/August 28-1993
- Boxwell R.: Benchmarking para competir con ventaja. McGraw-Hill / Interamericana de España S.A., Madrid
- Burns L., Thorpe D.: Trends and models in physician - hospital organization. *Health Care Manage Rev*, Fall; 18:7-1993
- Callahan D.: Symbols, rationally, and justice: Rationing health care. *Am J Law & Med*, 38 (Nos. 1 & 2): 1-13. 1992
- Chalfin D.: Healthcare reform in the United States: The impact upon critical care medicine. *Intensive Care World*, 14:156-1994
- Chatterjee S., Wernerfelt B.: The link between resources and type of diversification: theory and evidence. *Strategic Management J*, 12: 33-1991

- Cheung S.: Transaction costs, risk aversion, and the choice of contractual arrangements. *J Law and Economics*, 12 (1): 23-42. 1969
- D'Aveni R.: *Hypercompetition: managing the dynamics of strategic maneuvering*. Free Press, N.Y Nueva York, USA. 1994
- Demsetz H.: The cost of transacting. *Quarterly J Econ* 82: 33-1968
- Diericks, I., Cool K.: Asset stock accumulation and sustainability of competitive advantage. *Management Sci* 35: 1504-1989
- Dobb G.: 'Benchmarking' in intensive care. *Intensive Care World*, 13: 88-1996
- Drucker P.: *The practice of management*. Harper & Row, Nueva York, NuevaYork, EE.UU. 1954
- Drucker P.: *Management: tasks, responsibilities, practices*. Harper & Row, Nueva York, EE.UU. 1973
- Drummond M.: *Principios de Evaluación Económica en Asistencia Sanitaria*. Páginas 26-28. Instituto de Estudios Laborales y de la Seguridad Social, Primera Edición, Madrid, España. 1983
- Farlan W.: *Information technology changes the way you compete*. Harvard Business Rev, May / June 83-94. 1984
- Fitzenz J.: *Benchmarking staff*. Ediciones Deusto S.A., Bilbao. 1995
- Gabel J., Liston D., Jensen G.: The health insurance picture in 1993: some rare good news. *Health Affairs* 13: 327-1994
- Gamliel S., Politzer. R., Rivo L.: *Managed care on the march: Will physicians meet the challenge?*. *Health Affairs*, Summer 131-1995
- Garvin C.: *Buiding a learning organization*. Harvard Business Rev, July - August 78 - 1993
- Gharra S., Reinert S., Croffi E.: *Analysis of the effect of conversion from open to closed surgical intensive care unit*. *Ann Surg* 229:163-1999
- Gluek W., Jauch L.: *Business Policy and Strategic Management*. McGraw Hill Book Company, New York, EE.UU. 1984
- Goodman D., Fisher E.: *Benchmarking the US physician workforce. An alternative to needs-based or demand - based planning*. *JAMA*, 276:1811-1996
- Grundy C.: *Putting value on a strategy*. *Long Range Planning*, June 26(87) 1993
- Hamel G., Prahalad C.: *Strategic intent*. Harvard Business Rev., May -; 63- June 1989
- Henderson B.: *The origins of strategy*. Harvard Business Rev, November-December 1989
- Hamel G., Prahalad C.: *Competing for the future*. Harvard University Press, Cambridge, Massachussets, USA. 1994
- Hammer M.: *Reengineering Work: don't automate, obliterate*. Harvard Business Rev, July / August 1990
- Hammer M., Champy J.: *Reengineering the corporation: a manifest for business revolution*. Harper Collins Publishers, Inc., New York, NY, EUA. 1993
- Handy C.: *The age of unreason*, Business Books, Londres, R.U. 1989
- Higgins J., Vincze J.: *Strategic management. Text and cases*. Páginas 10 y 337. The Dryden Press, Chicago, Illinois, EE.UU. 1989
- Hopper M.: *Rattling SABRE - new ways to compete on information*. Harvard Business Rev; 118 May/June 1990
- Iezzoni L.: *Risk Adjustment for measuring health care outcomes*. Health Administration Press, Ann Arbor, Miami, EE.UU. 1994
- Jensen M., Meckling W.: *Theory of the firm: managerial behavior, agency costs and ownership structure*. *J Financial Econ*, October 3: 305-1976
- Jones F., Schoenbaum S., Hollerman C.: *A glossary of medical quality management terms*. American College of Physician Executives, Tampa, Florida 33609, EE.UU. 1994
- Kian, L., Stewart M., Bagby C.: *Justifying the cost of a computer - based patient record*. *Health Care Fin Manage*, July 1995
- Lazer W., Culley, J.: *Marketing management, foundations and practices*. Houghton Mifflin, Boston, Massachussets, EE.UU. 1983
- Mallick R., Strosberg M., Lambrinos J.: *The intensive care unit medical director as manager. Impact of performance*. *Medical Care*, 33, 611-1995
- Maynard A.: *Managed competition: what is the evidence base?* *Europ J P Health*, 5: 293-1995
- McGaughey R., Snyder C.: *Implementing information technology for competitive advantage: risk management issues*. *Information & Management*, 26: 273-1994
- Mintzberg H., Quinn J.: *The strategy process. Concepts, contents, cases*. Prentice - Hall International Editions. EUA. 1991
- Moriarty D.: *Strategic information systems planning for health service providers*. *Health Care Manage Rev*, 1992
- Moriarty D.: *Strategic Information Systems*. In *Healthcare information systems management*. Harvard School of Public Health, Harvard University, Boston, Massachussets, USA. August, 1993
- Nomen E.: *Activos intangibles y política de empresa*. Harvard Deusto Business Rev, Marzo / Abril 17 -20-1996
- Penrose E.: *The theory of growth of the firm*. Basil Blackwell, London, U.K. 1959
- Porter M.: *Competitive Strategy: Techniques for Analyzing Industries and Competitors*. The Free Press, A Division of Macmillan, Inc., New York, EE.UU.. 1980
- Porter M.: *Competitive advantage. Creating and sustaining superior performance*. The Free Press, New York, EE.UU. 1985
- Prahalad C., Hamel G.: *The core competence in the corporation*. Harvard Business Rev. May - June 1990
- Priester R., Caplan A.: *Ethics, cost containment, and the allocation of scarce resources*. *Invest Radiology*; 24:918-1989
- Ramón Rodríguez J.: *Tendencias Sanitarias en Europa: Hacia el Managed Care*. Página 16. Coopers & Lybrand, Edición Española
- Rayport J., Sviokla J.: *Managing in the marketpace* Harvard Business Rev, November-December, 1994
- Rayport J., Sviokla J.: *Exploiting the virtual value chain*. Harvard Business Rev, November-December, 1995
- Reagan M.: *Health care rationing. What does it mean?*. *N Eng J Med* 319:1149-1988
- Rhee K., Donabedian A., Burney R.: *Assesing the quality of care in a hospital emergency unit: A framework and its application*. *Qual Rev Bull*, 13:4-1987
- Ross S.: *The economic theory of agency: the principal's problem*. *Am Econ Rev*, 63:134-1973
- Ruiz J., García L., González Y.: *Bases para la organizacion de un servicio de medicina intensiva estandar de un hospital español*. Páginas 369-384. En 'Estrategias de Cambio y Desarrollo organizativo en los Servicios Sanitarios', Editor: EADA, Barcelona. 1990
- Ruiz J.: *'Hacia la obtención de la ventaja competitiva en medicina intensiva'*. Cuadernos de Investigación, No. 39. EADA, Barcelona, 1996
- Ruiz J.: *La gestión de los servicios de medicina intensiva: presente y futuro*. *Med. Intensiva* 21:200-1997
- Ruiz J.: *Hacia la obtención de la ventaja competitiva en medicina intensiva'*. En 'Instrumentos de gestión en medicina intensiva', Editor: Ricardo Abizanda. Ediciones Ergon, S.A., Madrid. España. 1998
- Ruiz J.: *Benchmarking en medicina intensiva*. *Med. Intensiva*; 22: 308-1988
- Sethi V., King W.: *Development of measures to assess the extent to which an information technology application provides competitive advantage*. *Management Sci*, December 1994; Vol. 40, No. 12: 1601-1627
- Sirio C.: *Patient management strategies to contain cost in the ICU*. *Semin Resp Crit Care Med* 20:253-1999
- Slee V., Slee D.: *Health Care Terms*. Tringa Press, 2ª. Edition, St. Paul, Minnesota, EE.UU. 1991
- Spence M., Zeckhauser R.: *Insurance, information, and individual action*. *Am Econ Rev*, 61:380-1971
- Stigler G.: *The economics of information*. *J Political Econo*, June 69: 213-1961
- Teece D.: *Economies of scope and the scope of the enterprise*. *J. Econ Behavior Org.* (1): 223-1980

- Tucker F., Zivan S., Camp R.: How to measure yourself against the best. *Harvard Business Rev*, 1987; 65 (1): 8
- Vaughan R., Vaughan S.: Reiventing a medical specialty. *Physician Executive*, 23:4-1997
- Vázquez G., Rosado B., Cerdá M.: Estudio multicéntrico "Proyecto de Análisis Epidemiológico de los Enfermos Críticos". (PAEEC). *Med Intensiva*; 17:47-1993
- Zimmerman J.: Utilización del benchmarking para mejorar los resultados de los servicios de medicina intensiva. *Med. Intensiva*; 22:313-1988

CAPÍTULO 5

El derecho médico

DR. ROBERTO VÁZQUEZ FERREYRA

INTRODUCCIÓN

Refiriéndose a la medicina y al derecho, dice el Profesor Dr. Serafín De Abajo Olea que "Las dos son las ciencias sociales más antiguas, y mientras una se encarga de regular las relaciones entre los miembros de la comunidad, la otra procura la salud y bienestar integral de sus individuos, teniendo desde tiempos inmemoriales estrechos lazos. Ambas persiguen fines altruistas, procuran el bien común, cuentan con individuos entregados al servicio de sus semejantes y tanto la una como la otra aspiran al rigor científico de sus postulados y a la averiguación de la verdad como fórmula para resolver los problemas que se les presentan."

Ambas ciencias se involucran en la defensa de los más preciados bienes humanos: la vida, la salud, la libertad, la dignidad humana. Este encuentro de la Medicina con el Derecho se ha acentuado notablemente en la última parte del siglo pasado, debido fundamentalmente a dos fenómenos propios cada uno de ellos de las respectivas ciencias.

Por un lado la Medicina evolucionó de manera impen-sada. Allí donde antaño el médico debía resignarse y toda su actuación se limitaba a acompañar al paciente en su enfermedad o en su muerte, en la actualidad aparecen nuevas formas de diagnóstico y tratamiento que en algunos casos pueden llevar a un verdadero encarnizamiento terapéutico, tantas veces cuestionado.

Pero en esa misma evolución, la medicina altera la vida misma, aún antes del nacimiento y aún después de la muerte. Basta recordar las nuevas formas de reproducción asistida, o todo lo referido a los trasplantes de órganos cadavéricos.

Se asiste a avances científicos en el campo de la medicina que muchas veces aparecen como milagrosos, la investigación en procura de nuevas drogas o terapias no tiene límites, y todo ello es acompañado por el Derecho, que en muchos casos debe buscar soluciones para temas absolutamente novedosos.

Por su parte, el Derecho, y sobre todo a partir de la segunda gran guerra con la consagración de los Derechos Fundamentales de la persona, y las nuevas cartas constitucionales, brinda a la persona humana una tutela amplia, procurando

su máximo desarrollo en libertad.

Aparecen nuevos derechos fundamentales, el catálogo se amplía y así surgen entre otros el propio derecho a la vida desde la concepción, la tutela de la dignidad humana, la tutela de la intimidad, de la libertad, y más recientemente de la llamada autonomía personal, derecho este último que da sustento al tan mentado "consentimiento informado".

Un lugar especial ocupa el derecho a la salud, el que a partir de 1994 es expresamente mencionado en el nuevo artículo 42 CN y en los instrumentos internacionales dotados de jerarquía constitucional conforme al art. 75 inc. 22., llegando a catalogarse al Derecho a la salud no sólo como un derecho individual, sino también como derecho de incidencia colectiva, y en todo caso como uno de los derechos humanos fundamentales.

Todo esto repercute ampliamente en el desarrollo de la medicina, buscando soluciones, poniendo límites, regulando, o dejando libremente a las fuerzas sociales encontrar los caminos más adecuados. El Derecho ha evolucionado notablemente en la búsqueda de mayor tutela a la persona humana en todas las etapas de su existencia, aún antes de su concepción y después de su muerte.

Este desarrollo de ambas ciencias marca una nueva tendencia que repercute en forma directa y práctica. De una medicina paternalista en la que la decisión médica no podía ser influenciada por la voluntad del paciente, se pasa a un respeto de la autonomía de este último quien cobra un rol fundamental en las decisiones que hacen a su propia salud, a su propia vida.

Sumado a todo ello, los nuevos desarrollos exigen soluciones que ningún jurista antes haya tenido que pensar. Basta ejemplificar con la solución que hace pocos años la Corte Suprema de Justicia de la Nación tuvo que dar al caso del feto anencefálico. Solución jurisprudencial práctica, pero solución al fin frente a una situación que sin los desarrollos propios de la medicina actual, nunca antes se hubiera presentado.

Con palabras de Fernández Costales en su discurso de ingreso en la Real Academia ya citado: "El progreso impresionante de la Medicina y de las denominadas Biomedicina y Biotecnología incide de forma directa en el Derecho y esa es precisamente la razón por la que el Derecho se interesa cada vez más en la Medicina, ante la necesidad, como hecho social básico, de conseguir una adecuada regulación legal de la protección de la persona y de la salud en las ciencias médicas y jurídicas[...] el médico trata de resolver sobre todo la patología individual, el jurista tiene acceso con más frecuencia y oportunidad a la patología social, es decir, actúa aquél cuando es vulnerada la salud y éste cuando es transgredida la Justicia."

"Pensemos en la ligaduras tubarias, en las personas encarceladas a las que por hallarse en peligro de muerte hay que concederles prisión domiciliaria, en los pacientes que se niegan a que se les ampute un miembro, en los transexuales que mediante cirugías apropiadas quieren cambiar de sexo, en cuantos que por objeción de conciencia resisten las transfusiones de sangre, etc. En todos esos pocos ejemplos convergen pautas constitucionales y bioéticas en torno a la salud." (Bidart Campos)

Todo este interactuar de la Medicina y el Derecho da lugar a una nueva ciencia conocida como Bioética, para más acá en el tiempo abrir el camino para la consagración del llamado Derecho médico, rama en la que el médico y el paciente son los sujetos de la principal relación jurídica. Dentro de este nuevo campo conocido como Derecho médico, se encuentra

uno de sus capítulos referidos a la responsabilidad de los profesionales de la salud, la que puede ser de naturaleza tanto civil como penal.

En cuanto a la Bioética, conforme opinan estudiosos del tema, fue en el año 1971 cuando el profesor de oncología de Estados Unidos de Norteamérica Van Rensselaer Potter comienza a utilizar ese neologismo “cual puente o superación de la dicotomía entre las ciencias biológicas y la ética (los valores éticos no pueden separarse de los hechos biológicos, *Bioethics: Bridge to the future*, 1971)”. Se ha afirmado que la Bioética se ha constituido en uno de los grandes temas convocantes y seguramente seguirá siéndolo en el siglo XXI (Rabinovich-Berkman).

En cuanto a la relación de la bioética con el Derecho médico, es indiscutible a punto tal que muchas veces resulta difícil separar los límites entre una y otra ciencia, si es que existen esos límites. En más de una ocasión, el Derecho busca sus respuestas en la bioética. No debe perderse de vista que fue precisamente el desarrollo de la bioética el que impulsó el respeto cada vez mayor de los derechos de los pacientes, y esto a su vez ha sido también una de las concausas de la mayor cantidad de reclamos judiciales contra los profesionales del arte de curar.

En un informe del Programa Regional de Bioética para América Latina y el Caribe, dependiente de la Organización Panamericana de la Salud y de la Organización Mundial de la Salud se explica que: “La tendencia respecto a los derechos del paciente se refleja en la voluntad de contar con los derechos reconocidos frente a la evolución a menudo incontrolable de las técnicas médicas. La conciencia que cada uno tiene de disponer libre e individualmente de su vida o de su salud no se puede pasar por alto. Participar en la decisión de su tratamiento primero implica un derecho de acceso a la asistencia médica, confirmado por todos los textos internacionales que afirman el derecho a la salud”. Entre los documentos internacionales no puede dejar de mencionarse al Convenio relativo a los Derechos Humanos y la Biomedicina aprobado por el Comité de Ministros de la Unión Europea en fecha 19 de noviembre de 1996.

Entre los derechos fundamentales de los pacientes se suele enumerar: a) derecho a ser tratado con atención considerada y respetuosa, b) a recibir información médica completa sobre su diagnóstico, tratamiento y pronóstico, en términos que pueda entender a grado razonable. Si, desde el punto de vista médico, no conviene informar al paciente mismo, estas informaciones deben ser transmitidas a cualquiera otra persona apropiada de sus familiares o amigos cercanos, c) a rechazar el tratamiento hasta el grado que permita la ley y a estar informado de las consecuencias médicas de su decisión, d) a la confidencialidad de su tratamiento, e) a esperar que dentro de las posibilidades, el hospital satisfaga de modo razonable su petición de ser atendido, f) a estar informado si el hospital se propone que su cuidado sirva para una experimentación que pueda influir sobre el tratamiento y tiene derecho a rechazar tal experimentación, g) a esperar que el tratamiento continúe por un tiempo razonable, etcétera.

La importancia que ha cobrado la bioética en los últimos años, ha dado lugar a la creación de los comités de bioética, los que integrados por expertos de diversas disciplinas (médicos, abogados, economistas, sociólogos, filósofos, religiosos, etc.) tratan de dar respuesta a los nuevos planteos que presenta esta ciencia. En la práctica, estos comités han cumplido un papel muy importante no sólo en el análisis abstracto de los problemas sino también asesorando a los miembros de una institución asistencial frente a un caso concreto.

En el orden nacional, por Decreto 426/98 (B.O. del 21/4/98) se creó la Comisión Nacional de Ética Biomédica, la que debe funcionar en el Ministerio de Salud y Acción Social. Entre sus objetivos figuran los siguientes: a) brindar asesoramiento a todo tipo de instituciones sobre temas específicos de Ética Médica y Biomédica, b) fomentar la enseñanza de la Ética Biomédica, c) promover que en todas las instituciones de la salud se organicen y funcionen Comités de Ética y Biomédica, d) participar en actividades académicas, la investigación y docencia vinculadas a los objetivos de la Comisión, etcétera. Por su parte la ley 24.742 (B.O. del 23/12/96) impone la obligatoriedad de crear Comités Hospitalarios de Ética en todo hospital del sistema público de salud y seguridad social.

Sostuvimos antes que la bioética, al igual que estos comités pueden ser un aliado fundamental en la prevención de la mala praxis médica. En este sentido se ha dicho “Hay una función que el Comité cumple cotidianamente y casi sin querer, la de prevención a través de un asesoramiento oportuno. Es bien conocido el temor que los profesionales de la salud sienten ante los juicios de mala praxis. Las demandas judiciales por prácticas médicas se han incrementado; pudiéndose señalar como causas de este hecho entre otras la precarización, la falta de atención por falta de recursos o su mala distribución, la complejidad de las nuevas terapias que carecen de una adecuada regulación jurídica, la innovación tecnológica que no da tiempo siquiera para pensar lo que modifica, la proletarización de la profesión médica, la importancia cada vez mayor de las prepagas o de las obras sociales, la mayor difusión por los medios masivos de temas de salud y afirmación cada vez más clara de los derechos de los pacientes. Por supuesto no debemos olvidar los abusos que inescrupulosos hacen de la industria del juicio. Todo esto acarrea en el médico un temor fundado que incide en la relación médico-paciente, mina un vínculo que debería ser fiduciario y baja la calidad del acto médico. Es aquí que el Comité Hospitalario de Ética por medio de su asesor letrado aconseja al médico y al paciente, eventualmente si fuera el caso amparándolos, para que la relación médico-paciente se realice en el clima de privacidad y respeto que la constituye esencialmente...” (Cragnó y Estévez)

Un claro ejemplo del papel fundamental que pueden cumplir los dictámenes bioéticos se encuentra en el caso “Servicio de Salud Mental del Hospital Interzonal de Agudos de Mar del Plata s/ amparo” fallado por el Juez Criminal y Correccional Nº 3 de la ciudad de Mar del Plata en fecha 21/10/93.

En el caso, se trataba de un amparo promovido por médicos de diversas especialidades que se desempeñaban en el Servicio de la Salud Mental del Hospital Interzonal General de Agudos de Mar del Plata. Fundamentaban el amparo en la situación de riesgo a la que estaban sometidos los pacientes internados en dicho servicio en razón de que por falta de infraestructura, estaban mezclados los pacientes sanos con los pacientes infectados con HIV, lo que exponía a los primeros a una grave posibilidad de contagio. En su presentación, los médicos expresaron que habida cuenta que el elevado porcentaje de pacientes HIV que presentaban complicaciones neurológicas o psiquiátricas, se requería la urgente adopción de medidas de bioseguridad a fin de evitar posibles contagios a otros pacientes psiquiátricos internados en el servicio, no portadores, muchos de ellos verdaderamente alineados, quienes carecen de la capacidad de comprender los riesgos y para cuidarse a sí mismos, por lo que se hallaban expuestos, en consecuencia, a intercambios sexuales

promiscuos, por momentos imposibles de evitar, en razón de que el servicio carecía de la infraestructura necesaria en cuanto a medidas de seguridad.

Los profesionales destacaron la posibilidad de atender a los pacientes psiquiátricos con HIV, pero sostuvieron que por razones científicas y de ética profesional, debían proteger no sólo a los pacientes infectados, sino también a los alienados libres de infecciones.

El objeto del amparo consistía en lograr que la Provincia de Buenos Aires realice las obras de infraestructura necesarias a efectos de que puedan alojarse a los pacientes infectados de HIV sin que entren en contacto con los que estaban libres de infecciones.

En la causa, el juez dictó una resolución por la que solicitó el asesoramiento del comité de Bioética e los Hospitales Interzonal General de Agudos y Materno Infantil de Mar del Plata.

Fue así que dicho Comité presentó un informe al tribunal con determinadas recomendaciones entre las que propiciaba la adopción de medidas máximas de bioseguridad, que aseguren la separación de los pacientes psiquiátricos HIV del resto de los hospitalizados para no comprometer el bienestar de los restantes enfermos y del propio equipo sanitario. A juicio del Comité, las autoridades competentes debían arbitrar los medios que correspondieren para dar cumplimiento a esas medidas de bioseguridad, toda vez que la medicina considerada como empresa moral ha de velar por los valores vitales, la integridad y la incolumidad de todas las personas que se encuentran bajo su cuidado.

Haciendo suyo el dictamen bioético, el juez hizo lugar al amparo, ordenando a la provincia de Buenos Aires que adopte las medidas de bioseguridad necesarias tendientes a la protección del derecho constitucional a la salud de los pacientes psiquiátricos internados en el referido servicio médico.

Hace poco tiempo la opinión mundial se vió conmovida por un caso de eutanasia en el cual estaban en juego importantes aspectos de la bioética. Tal fue la importancia de la cuestión que llegó a intervenir el presidente de los Estados Unidos de Norteamérica. Se trata del caso de Terry Schiavo, una paciente de 41 años que se encontraba en estado vegetativo desde hacía 15 años, siendo alimentada por un tubo alimentario. Se planteó la opción de desconectar el sistema que la mantenía con vida a lo que se hizo lugar con intervención de la justicia, falleciendo al poco tiempo. El sistema técnico que la mantenía con vida ya había sido desconectado dos veces en años anteriores. La decisión de desconectar los mecanismos fue solicitada por el esposo de la enferma pero resistida por los padres de Terry. Luego de varias tramitaciones legales y judiciales se procedió a la desconexión y finalmente la paciente falleció. Un caso semejante también fue resuelto por la Corte de la provincia de Buenos Aires, pero desautorizando la desconexión, pues a través de ella sólo se pasaba a la paciente alimentación.

Uno de los problemas que presenta la interrelación entre el derecho y la medicina es la marcada proliferación de normas de distinta naturaleza, tanto a nivel nacional como provincial, municipal o de la propia ciudad autónoma de Buenos Aires. Así por ejemplo la Ley 17132 de ejercicio de la medicina con todas sus posteriores reformas, la ley 22.990 de sangre, la Ley de trasplante de órganos, la ley 24.004 de enfermería, la ley del Sida y su Decreto reglamentario, etc., por solo mencionar algunas.

Siendo todo lo vinculado al ejercicio de la medicina materia no delegada por las provincias al Gobierno federal, cada

uno de los estados provinciales tiene facultades propias en cuanto a su reglamentación. Así por ejemplo en la Provincia de Santa Fe, entre otras normas encontramos la ley de ejercicio de la medicina, un Decreto Ley que aprueba el Código de Ética de la Confederación Médica Argentina, la norma de entidades de medicina prepaga, la ley de sangre, etc. En la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, entre otras normas encontramos la ley básica de salud número 153, y todo un abanico de otras disposiciones vinculadas con el derecho médico. Esta verdadera inflación normativa ha llevado a ironizar en el sentido de que de seguir así, cada médico deberá tener a su lado a un profesional del derecho antes de realizar cualquier acto médico.

LA RESPONSABILIDAD MÉDICA

Dentro del Derecho Médico, un capítulo fundamental lo ocupa el de la responsabilidad jurídica, ya sea en su variante civil o penal.

La responsabilidad civil médica no es un tema novedoso. Los primeros antecedentes ya se encuentran en el Código de Hammurabi. Así por ejemplo en su numeral 217 prescribía: "Si un médico operare a un hombre gravemente herido con una lanceta de bronce y salvare la vida de este hombre, o si operase con una lanceta de bronce una catarata y salvare el ojo del hombre, recibirá 10 siclos de plata". Pero en el numeral 218 disponía: "Si destruyere el ojo del hombre, será castigado con la amputación de la mano".

Los actos médicos negligentes han estado presentes desde los primeros tiempos de la historia. Así por ejemplo, investigaciones últimas revelan que Alejandro Magno falleció en el año 323 a.C. como consecuencia del suministro erróneo de una medicina.

Si se pasa revista a las colecciones jurisprudenciales de nuestro país se comprueba que el tema de la responsabilidad civil de los profesionales del arte de curar era algo extraño por no decir ausente hasta los últimos años de la década de 1970. Pero a partir de los años ochenta comenzó a verse un aumento notable de sentencias en las que se trataban cuestiones referidas a la responsabilidad civil de los médicos y establecimientos asistenciales.

En la actualidad, se puede afirmar que se está viviendo una verdadera fiebre de la responsabilidad civil médica. Los juicios por la vulgarmente denominada "mala praxis" aumentan día a día, y este es un fenómeno que no es exclusivo de nuestro país.

El diario *Los Andes* de Mendoza en su edición del 4 de septiembre de 2004 titulaba "Uno de cada diez médicos tiene juicios por mala praxis", dando a entender que existe una litigiosidad indebida.

El *Sun Sentinel* del Estado de Florida (EE.UU.) en su edición del 16 de marzo de 2003 informaba que debido a la alta litigiosidad se había producido un aumento considerable en los costos del seguro por lo que muchos profesionales decidían ejercer la medicina sin seguro de *medical malpractice*, aún sabiendo que si se daña al paciente y se establece la responsabilidad del profesional, ello terminaría con los ahorros de toda una vida.

La página de Internet www.diariomédico.com en fecha 22 de septiembre de 2004 bajo el título "Aumenta un 39% el número de reclamaciones en Barcelona" informaba que "El número de reclamaciones de pacientes contra médicos que ejercen en Barcelona sufrió el año pasado un repunte al alza, del 39% respecto al 2002, tras cuatro años de descenso sostenido, según datos del Colegio Oficial de Médicos de la provincia (COMB). Al cierre del 2003 se habían abierto un

total de 323 expedientes que afectan a 412 médicos, cuando en 2002 se registraron 199 nuevos casos de reclamación con 264 facultativos implicados. El número de médicos objeto de reclamación el año pasado es la quinta cifra anual más alta contabilizada en los últimos catorce años (438 en 1991, 418 en 1995, 414 en 1996, 414 en 1999 y 412 en 2003)[...] En cuanto a los motivos de reclamación, según la incidencia relativa a 3875 reclamaciones durante el período que va desde 1990 a 2003, el 28 por ciento se refieren a deficiencias en la práctica quirúrgica, el 16 por ciento a errores en el diagnóstico y el 13 por ciento a deficiencias en el seguimiento clínico. La experiencia de los últimos años en el Colegio de Médicos de Barcelona también refleja que finalmente, la mayor parte de los expedientes se resuelven sin declaración de responsabilidad (87,2 por ciento)[...] El aumento de reclamaciones en Barcelona es tanto más preocupante por cuanto pueda ser indicio de una tendencia general que se produce precisamente en un momento de crisis del aseguramiento de la responsabilidad sanitaria.”

El notable incremento de reclamaciones por responsabilidad civil médica ha llevado a las distintas organizaciones profesionales a reclamar reformas legislativas, tales como la reducción del plazo prescriptivo general, mayores exigencias a la hora de conceder el beneficio de litigar sin gastos, diferenciar el homicidio culposo producido por accidentes de tránsito de aquél que se produce en el ejercicio de la medicina, etcétera.

El diario *La Nación* de Argentina, en su edición del día 9 de abril de 2004 publicaba una noticia con el siguiente título: “Reclaman medidas para racionalizar los juicios por mala praxis médica: las demandas costaron u\$s 890 millones en diez años, las aseguradoras sostienen que existe un abuso del beneficio de litigar sin gastos”. En el cuerpo de la nota, entre otros datos se menciona que los casos que llegan a condena, por lo general no superan el 20% del monto del reclamo original, lo que da la idea de que se está frente a reclamos exagerados que se hacen bajo el manto de impunidad que otorga el beneficio de pobreza.

Si quisiéramos detenernos en las causas de este aumento de la litigiosidad, seguramente encontraríamos unas cuantas, y seguramente nos olvidaríamos de muchas más, pero en ese intento no podríamos dejar de señalar las siguientes:

- a- Ruptura de la relación médico-paciente influenciado por una masificación y despersonalización de la medicina. “La despersonalización de la práctica médica es un estado actual frecuente: los pacientes ya no confían en los médicos y a éstos les resulta difícil disfrutar de la profesión”.
- b- La forma en que los profesionales de la medicina deben trabajar para lograr un mínimo sustento, en jornadas agotadoras y sin medios adecuados.
- c- La cada vez menor capacitación de los profesionales. “Con la organización actual, es difícil no graduarse. Creo firmemente, por el contrario, que las ventajas de la educación terciaria deben estar disponibles sólo para los decididos a realizar el esfuerzo necesario para capacitarse. No se debe engañar a los adolescentes haciéndoles creer que es posible obtener algo sin esfuerzo.” (Roncoroni A.)
- d- Mayor conciencia ciudadana respecto de los derechos que cada uno tiene, en particular, la posibilidad de reclamar una indemnización de aquél que nos ha causado un daño injusto.
- e- Sumado a lo anterior, la difusión periodística que se da a algunos casos de “mala praxis médica”. Así por ejemplo un matutino de la ciudad de Rosario publicaba una página entera dedicada a un caso de responsabilidad médica

bajo el título “Condena millonaria contra una clínica por contagiar SIDA a una beba”.

- f- Los marcados avances de la medicina han generado innumerables beneficios para la población, pero en casos particulares general riesgos imprevisibles o inevitables que pueden ocasionar daños a los pacientes.
- g- La posibilidad de iniciar un juicio sin riesgo por parte de quienes son insolventes y recurren al beneficio de pobreza.
- h- La falsa creencia de que la medicina se ha convertido en una ciencia que lo puede todo. Y ello muchas veces propulsado por algunos profesionales a través de publicidades reñidas con la ética.

Respecto del último punto, se advierte que la mayoría de las demandas que son rechazadas por los tribunales, se trata de supuestos en los cuales los pacientes o sus familiares creen que la medicina no tiene límites y que puede garantizar resultados. Demandas en las que no se admiten los límites propios de esta ciencia en la que el álea y la voluntad de Dios siempre estarán presentes. Por otra parte, muchas veces la sociedad recibe mensajes incorrectos cuando en forma masiva se da a publicidad los avances de la medicina, avances que en más de una oportunidad no han pasado aún por las etapas experimentales más elementales.

“El avance de esta creencia en el progreso incontenible de la ciencia en su relación con la medicina conduce a una corriente de pensamiento que comienza con la equivocada equiparación de la ciencia básica con la práctica de la medicina, continúa con el imperativo tecnológico que indica que todo lo que puede hacerse debe hacerse (más medicina es mejor medicina) y concluye con la inducción de que están próximos las resoluciones de todas las enfermedades incurables y el anuncio de la prolongación de la vida media hasta un número de años hoy impensable para la especie humana. El mensaje de William Osler, de hace más de cien años, sobre la concepción de la medicina como la ciencia de la incertidumbre y el arte de la probabilidad continúa hoy vigente, más aún cuando percibimos que el avance del conocimiento no nos libera de la perplejidad ante los diagnósticos, de las características grises y borrosas de las decisiones ni de las ilusiones transitorias de algunos resultados[...] la incertidumbre significa dudar entre dos o más posibilidades, perplejidad cierta en la toma de decisión para solicitar un examen complementario, establecer un diagnóstico o indicar un procedimiento terapéutico. La incertidumbre no abandonará jamás a la práctica de la medicina, porque ésta se plasma y se resume en un acto único, singular e irrepetible frente a varias posibilidades. Sin duda que la mejor comprensión de los fenómenos involucrados en cada enfermedad ha estrechado el margen de incertidumbre a la hora del juicio clínico, pero también es cierto que las nuevas disponibilidades de acciones conspiran contra la seguridad absoluta, porque se suman variadas opciones en cada caso. Sólo en algunas enfermedades crónicas puede esperarse que un resultado temprano indique con certeza el nombre y apellido de la enfermedad, pero en la mayoría de las situaciones iniciales, y frecuentes en las agudas, los diagnósticos presuntivos y las decisiones tienen sólo un margen de aproximación asistido por el estudio de la probabilidad, que no es más que un número estadístico, pero que no aporta la certeza de la ubicación de cada situación clínica. Finalmente “una corriente de pensamiento que ha definido a la muerte como un conjunto de enfermedades previsibles y que ha dicho que cada investigador puede actuar como un francotirador, eliminando uno tras otro a todos los enemigos: el cáncer,

la cardiopatía coronaria, la enfermedad de Alzheimer, la diabetes, el sida, etc., genera una cultura de investigación imperativa y de muerte siempre evitable, que es contraria a la admisión de que la muerte también forma parte de la vida[...]" (Gherardi C.)

Dentro de las diversas especialidades médicas, hay algunas que estadísticamente se encuentran más comprometidas. Así por ejemplo obstetricia, cirugía, traumatología van a la punta. Hubo una época en que los anestesiólogos estaban muy expuestos, pero a partir de la realización de protocolos de actuación cumplidos al pie de la letra, han logrado disminuir la siniestralidad en forma manifiesta. En cuanto a los profesionales que desarrollan su labor en salas de terapia intensiva, es justo decir que casi no se conocen casos que comprometan su responsabilidad. Tal vez ello por la propia situación de los pacientes que se encuentran internados en salas de cuidado intensivo, en donde todos los ojos de los médicos y auxiliares están puestos las 24 horas sobre el paciente. Esta es otra realidad insoslayable. La mayoría de los casos de responsabilidad médica que terminan en condena vienen referidos a situaciones o atenciones que en principio no implicaban mayor riesgo.

La cuestión en definitiva está en manos de los jueces, quienes con suma prudencia en cada caso deberán separar las aguas entre lo que es un acto médico culposo de los riesgos propios de toda enfermedad, reconociendo que ésta al igual que la propia muerte están en la naturaleza humana.

Nociones previas sobre la responsabilidad civil

La responsabilidad civil de los médicos se inserta en la Responsabilidad Civil general denominada también Teoría General de la Reparación o Derecho de Daños, materia jurídica que ha sufrido una marcada evolución en los últimos treinta años.

El Derecho de Daños tiene por objeto el estudio de todo lo referido a la prevención y reparación de un daño injusto. Y su concreción se realiza a través del pago de una indemnización en dinero, siempre que estén presentes los cuatro presupuestos del deber de responder.

Para que la función indemnizatoria o reparadora del Derecho de Daños tenga lugar es preciso que se den los cuatro presupuestos indispensables: a) antijuridicidad, b) daño, c) factor de atribución y d) relación de causalidad.

En cuanto a la antijuridicidad, hoy en día hay acuerdo en que el *nominen laedere* tiene jerarquía constitucional. Muchas veces un acto médico genera un daño al paciente. Así por ejemplo una persona enferma del corazón que requiere una cirugía coronaria seguramente deberá padecer una cicatriz en su cuerpo lo que ordinariamente podría configurar un daño estético. Más a nadie se le ocurriría reclamar una indemnización contra el cirujano interviniente pues ese perjuicio se encuentra justificado y por ende deja de ser antijurídico. La justificante por excelencia es el estado de necesidad en virtud del cual se ha ocasionado un daño menor para evitar uno mayor.

En cuanto al daño en sí mismo podemos decir que en nuestro sistema jurídico encontramos sólo dos tipos de perjuicios jurídicos: a) el daño material o patrimonial y b) el daño moral o extrapatrimonial.

En lo que hace al factor de atribución, puede ser subjetivo u objetivo. Los factores subjetivos son el dolo y la culpa, mientras que los factores objetivos de atribución configuran un catálogo abierto, pudiéndose enumerar al riesgo creado, la equidad, la garantía, la igualdad ante las cargas públicas, la equidad, etcétera.

Tratándose de responsabilidad civil médica afirmamos categóricamente que el factor de atribución aplicable por excelencia es la culpa (arts. 512 y 1109 Código Civil). Los profesionales de la salud sólo pueden asumir obligaciones de medios y por ende para que quede comprometida su responsabilidad se hace necesario que quede patentizado un actuar negligente, imprudente o imperito, es decir un obrar culpable.

Tiene dicho la Dra. Elena Highton, actual Ministro de la Corte Suprema de Justicia de la Nación: "...Se ha entendido que en materia de mala praxis médica existen tres principios básicos: 1) la obligación del médico es de medios y no de resultado de manera que la sola presencia del daño no implica, sin más, causal de atribución de responsabilidad; 2) corresponde a quien inculpa al médico, probar la negligencia o impericia, sin perjuicio del deber moral e inclusive jurídico del demandado, de colaborar en el esclarecimiento de la verdad, y 3) la prueba relevante es el dictamen de la pericia médica, en tanto asesora sobre temas que normalmente escapan a la formación profesional del Juez. Además, dicha prueba adquiere un particular valor cuando es confiada al cuerpo médico forense, por la seriedad, peso científico y objetividad que cabe reconocerle." (Elena Highton "Prueba del daño por mala praxis" en "Revista de Derecho de Daños – La prueba del daño II" Rubinzal Culzoni vol 5, pág. 62).

Es este el criterio que desde hace años viene sosteniendo la Corte Suprema de Justicia de la Nación, según el cual: *"En los juicios en los que se debate la responsabilidad médica la prueba debe versar no sólo sobre el resultado negativo del tratamiento o de la intervención quirúrgica, sino también sobre los actos u omisiones del profesional que demuestran una actividad negligente, imprudente o falta de pericia necesaria, pues aquella no queda comprometida si la conducta considerada reprochable no está probada suficientemente."*

Razones fácticas y jurídicas impiden a los médicos y demás profesionales del arte de curar garantizar un resultado a sus pacientes. Y ello es aplicable a cualquier especialidad médica.

Obviamente que la intención de ocasionar un daño, es decir el dolo delictual, también comprometerá la responsabilidad del profesional como la de cualquier persona, pero es justo decir que en la jurisprudencia no se registran supuestos de responsabilidad dolosa por parte de profesionales del arte de curar.

Finalmente y en lo que hace a los presupuestos del deber de responder, digamos que la relación de causalidad busca establecer una relación de causa a efecto entre el acto médico y el daño sufrido por el paciente.

Un detalle de singular importancia es recordar que la responsabilidad civil puede ser contractual o extracontractual. Por lo general cuando el reclamante es el propio paciente, estamos frente a un supuesto contractual, mientras que si el paciente fallece como consecuencia del acto médico, el reclamo tiene naturaleza extracontractual. La principal diferencia práctica entre una y otra tiene que ver con el plazo de prescripción; es decir el tiempo que tiene la presunta víctima para iniciar el reclamo judicial. Tratándose de responsabilidad contractual el plazo es de diez años mientras que en el caso de la responsabilidad extracontractual se reduce a dos años.

El consentimiento informado

El tema del consentimiento informado ha merecido amplio tratamiento en los últimos tiempos por parte de la doctrina,

mientras que la jurisprudencia también ha tenido oportunidad de expedirse marcando algunos límites.

Así por ejemplo la jurisprudencia tiene dicho que “Si bien puede ser conveniente requerir el consentimiento informado por escrito, nada autoriza a que ello se imponga como regla infranqueable, ello por cuanto el consentimiento puede ser prestado en forma verbal o escrita[...] la falta de información de técnicas alternativas, no puede ser enunciado para invalidar el consentimiento prestado, cuando las demás técnicas son inferiores en cuanto a sus beneficios y más riesgosas para la salud del paciente.”

Es que no se requiere ningún requisito especial de índole formal para la validez del consentimiento. Por ello los tribunales han dicho que “He tenido oportunidad de pronunciarme en el sentido de que no debe endilgarse al médico demandado la carga de acreditar que la paciente fue informada adecuadamente de los riesgos de la intervención quirúrgica a que fue sometida (Cam. Nac. Civil Sala C, 11/11/99 “Arnedo de Camera c/ Heinsius, Ricardo s/ daños”). Allí recordé lo expresado acerca de que en nuestro derecho no existe una norma positiva que justifique la inversión de la carga de la prueba en materia de responsabilidad médica ni en materia de consentimiento informado (Highton-Wierzba pag. 147, n° 215). Estas autoras pusieron de relieve que en sistemas como el de EE.UU. y Canadá, que han elaborado ampliamente la noción de consentimiento informado, inclusive haciendo primar el concepto de autodeterminación por sobre el de orden público, y por tanto siendo mucho más exigentes en cuanto a la información que debe darse a los pacientes, no han adoptado por regla general una solución de inversión de carga probatoria (Highton- Wierzba). La Sala D de esta Cámara se ha pronunciado explícitamente en el sentido de que pesa sobre la actora demostrar que no fue informada adecuadamente (Cám. Nac. Civ. Sala D, 11/3/99 “García, Ricardo c/ Instituto Cardiovascular del Hospital Israelita s/ daños” voto del Dr. Bueres)[...] La actora en la demanda no dice que hubiera rechazado el tratamiento quirúrgico propuesto por el médico de haber conocido los riesgos.”

Respecto del consentimiento informado, todos los médicos deben cumplir con él, siendo lo más adecuado que se instrumente por escrito a los efectos de evitar inconvenientes en lo futuro. Es que en un futuro juicio habrá que probar que se obtuvo el consentimiento informado. Y la mejor prueba es el documento escrito y firmado. Este es uno de los aspectos más importantes para prevenir juicios de responsabilidad civil: instrumentar por escrito el consentimiento informado de todo acto médico.

LA HISTORIA CLÍNICA

Si bien es cierto que el contrato de prestaciones médicas es de forma libre o no formal también es realidad que por lo general es de tracto sucesivo. Precisamente, el desarrollo de la vida de dicho contrato se refleja en un documento que se irá completando a lo largo del proceso de atención médica, y como tal servirá para identificar en un futuro la calidad de dichos servicios, y muy particularmente se convertirá en una herramienta probatoria de singular importancia a la hora de determinar responsabilidades civiles, penales o administrativas. En lo inmediato, su importancia viene dada porque asegura una adecuada prestación de servicios, sirviendo como guía a los profesionales intervinientes.

Es así que se insiste en el carácter de tracto sucesivo de la prestación médica, y admitido ese carácter de continuidad, cuando sea necesaria su reanudación, bastará con una consulta rápida a la historia clínica, al contenerse en ella todos

los datos de interés del paciente. “En definitiva, la historia clínica, además de constituir un importante complemento del deber de informar, posee un indudable carácter instrumental respecto a la prestación de asistencia médica”.

Cuando hablamos de historia clínica hacemos referencia también a la ficha de consultorio externo.

Ese documento del que venimos hablando -que en realidad se trata de una documentación compleja, pues está compuesto por diversos elementos o partes-, es la historia clínica, y reviste cada vez mayor importancia debido a los cambios operados en el ejercicio de la medicina tal como se ha visto en apartados anteriores. Es que el respeto cada vez más exigido de la autonomía del paciente, abandonando las viejas formas paternalistas, exige la realización de una medicina documentada, y es precisamente la historia clínica, la mejor instrumentación del actuar profesional. Es por ello que se ha afirmado que “En íntima relación con el deber de informar, la historia clínica constituye un documento de gran trascendencia a efectos probatorios, puesto que en él se refleja todo lo relativo a la enfermedad del paciente.” (A. Sánchez Gómez)

La historia clínica ha sido definida como “la relación ordenada y detallada de todos los datos y conocimientos, tanto anteriores, personales y familiares, como actuales relativos a un enfermo, que sirve de base para el juicio acabado de la enfermedad actual”.

Por nuestra parte juzgamos que tal definición resulta insuficiente pues en el citado documento, obran o deben obrar no sólo los antecedentes del paciente y su estado actual, sino también la ficha de anamnesis, los estudios ordenados y realizados, el diagnóstico, la terapia o tratamientos a aplicar, la evolución del paciente y los resultados logrados, la medicación suministrada; en caso de cirugía, el correspondiente protocolo quirúrgico donde deberá constar detalladamente la integración del equipo médico interviniente, el parte anestésico, los estudios complementarios, la ubicación del paciente dentro del establecimiento asistencial, el personal médico y paramédico que lo ha atendido, etc. Es decir todos los datos que de una manera precisa y completa detallan el servicio médico y auxiliar suministrado.

Por ello resulta más acertada la definición que brinda el punto número 8 de la Carta de Derechos y Deberes de los Pacientes, del Plan de Humanización de Hospitales del Insalud (España) según el cual la historia clínica es la información realizada por escrito de todo el proceso médico del paciente, incluyendo las pruebas realizadas en el mismo.

Esta documentación ha sido considerada por Fernández Costales como absolutamente necesaria, e insiste sobre todo en que se desarrolle por escrito, a lo largo de las fases en que se desarrolla el contrato de servicios médicos, ya que proporciona una mayor seriedad y seguridad científica, evitando posibles negligencias de acción u omisión. “Esta documentación debe realizarse desde el mismo momento del contacto personal del médico y del paciente”.

En base a ello, se ha dicho que el carácter completo y permanente de la historia clínica de un paciente es en la medicina moderna una condición de calidad de los cuidados médicos o de la correcta asistencia facultativa.

Gherzi también pone el acento en la importancia de la instrumentación de las distintas secuencias médicas en la vida del paciente por su trascendencia para juzgar la responsabilidad por daños producidos en el enfermo, y sobre todo para darnos la clave en la relación de causalidad.

Por su parte, Andorno ha manifestado lo siguiente en un comentario a fallo. “Resulta de interés recordar que indu-

dablemente, la instrumentación de las distintas secuencias médicas en la vida del paciente es de una importancia trascendente para juzgar la responsabilidad de daños producidos al enfermo, ya que puede darnos la clave de la mencionada relación de causalidad. De allí por tanto el valor que tiene en esta materia la denominada historia clínica.”

No obstante la importancia que tiene este documento, en nuestro país “no existen parámetros legales para la confección de las historias clínicas”.

En nuestro medio, y desde la ciencia jurídica, han prestado especial atención al tema de la historia clínica Albanese y Zuppi, quienes manifiestan que el derecho a la información que tienen los pacientes significa que éstos tienen derecho a consultar su historia clínica para comprobar la realización del tratamiento. Para los autores citados, el deber de los médicos de llevar la historia clínica se justifica no sólo con fines terapéuticos, sino también como elemento fundamental en la medicina informada, pues permite a la parte damnificada por un error médico, recurrir a las informaciones que el profesional ha debido documentar, pudiendo concurrir así a los tribunales en pie de igualdad.

En este sentido, la jurisprudencia tiene dicho que “Las anotaciones que los profesionales médicos hacen en la historia clínica no son tareas administrativas sino de índole profesional que, como tales, deben ser realizadas con rigor, precisión y minucia, pues de ello depende el correcto seguimiento de la evolución del paciente, que es visitado por diversos profesionales que adecuan su tarea a la evolución consignada. Por ello, un error o una omisión puede derivar en consecuencias graves y hasta fatales.”

En cuanto al contenido de la historia clínica, dicen que está generalmente integrada por lo que se denomina resultados experimentales, tales como los análisis clínicos, radiografías, resultados de laboratorio, etc., así como los informes escritos o magnetofónicos que constituyen lo que se llama el diagnóstico clínico y la terapéutica. Obviamente que la historia clínica es el mejor medio en el cual instrumentar el consentimiento informado.

Sobre el contenido de la historia clínica, la jurisprudencia ha dicho que “La historia clínica no es el simple relato, la decisión de una enfermedad aislada; comprende además el comentario, las consideraciones del médico al terminar de analizar el enfermo y valorar los datos recogidos según su criterio; debe ser clara, precisa, completa y metódicamente realizada. Y su confección incompleta constituye presunción en contra de la pretensión eximitoria del profesional.”

En la historia clínica se debe dejar debidamente documentada toda la información -al menos la más importante- que se dé al paciente. De esta manera, y por escrito quedaría constancia del cumplimiento del deber de informar tal como se ha explicado en líneas anteriores. Asimismo y para mayor tranquilidad en cuanto a la prueba, se debe pedir al paciente que estampe su firma y que por escrito dé su consentimiento en los casos requeridos por ley o que lo aconseje la buena práctica médica. Todo ello en documentación que formará parte de la historia clínica. Incluso si existe información que a criterio de los médicos y por distintas razones deba ser ocultada al paciente, también es aconsejable dejar constancia del motivo de tal proceder.

Un médico que se ha dedicado a analizar la historia clínica, la califica como el ABC del acto médico. Este profesional, entre otros consejos, señala que “La confección misma de la historia clínica es muy importante, pues hay que tener en cuenta que otras personas que acceden a este documento,

no son médicos, más aún quien finalmente dictaminará, en una controversia o investigación penal, es precisamente una persona no médica, por lo tanto es necesario que, tengamos presente la posibilidad real del impacto subjetivo que causará a dichas personas, quienes aún inconscientemente harán un primer juzgamiento *a priori* de la posible personalidad de quienes hayan intervenido en su confección, sin que eso signifique que sean grafólogos eruditos, cuando se observa cualquier manuscrito sucede así, no sólo por las formas grafológicas sino por el tipo de redacción, la sintaxis, etc., se forma ineludiblemente una personalidad del autor sea finalmente cierta o no, pero que contribuye a inclinar la balanza en uno u otro sentido.” (De la Vega E.)

En el mismo trabajo citado en la nota anterior se lee: “Qué importante es tomar en cuenta respecto de la enfermedad actual el recuento minucioso y detallado de todo lo que surge de ello, [...] cuántas veces no pocos profesionales se lamentaron omitir ciertos detalles que en su oportunidad los minimizó o no les dio la importancia necesaria. Ejemplificando; no es lo mismo una enfermedad que comenzó el mismo día de la confección de la historia clínica que otra que comenzara 30 días antes, como ocurre en los casos de síndrome febril prolongado donde seguramente ya hayan intervenido otros profesionales, a los que también les correspondería ser partícipes de lo que se llama responsabilidad médica. No está demás referirse al párrafo de antecedentes y señalar todos y cada uno de ellos, ya sean los personales, hereditarios o patológicos. Hay que recordar siempre que lo que no se anota se da por obvio (es peor ya que constituye una omisión). En cuanto al examen semiológico, cuando más experto se hace uno, más valora lo que nuestros profesores en su oportunidad nos imponían: El minucioso, ordenado y detallado paso (transcripción) del prolijo examen anotando aun los valores o parámetros que se encuentran dentro de límites fisiológicos normales. Siempre ejemplificando; si se trata de un paciente cuya enfermedad de base es la hipertensión arterial, aunque en el momento del examen esté normotenso y no se anote esta circunstancia y el óbito (circunstancia posterior) sea consecuencia de un ACV, seguramente el juez inferirá que hubo omisión en el mejor de los casos. Imaginemos que si de anotar lo menos posible se tratara, sería mejor no confeccionar la historia clínica. Con ello erróneamente estamos siguiendo el consejo de legos que sostienen que escribir menos es sinónimo de errar menos, sin que ello signifique extralimitarse en divagar que ello sí puede entrañar en aumentar el riesgo del tema en cuestión [...] Es casi condición *sine quanon* hacer mayor énfasis en el aparato o sistema que se encuentre en estrecha relación con el diagnóstico presuntivo, con el auxilio indispensable del especialista correspondiente, no sin antes marcar puntualmente los síntomas y signos positivos que merecieron consideración para su llamado a interconsulta, además debe consignarse en la historia clínica, el pedido éste y la vía de su notificación a quien correspondiere aunque lleve el hecho de perder 30 segundos más, que finalmente será una segura ganancia.”

Una buena prueba de la necesidad de anotar todos los datos posibles en la historia clínica, aun los que reflejan estados normales, lo constituye un fallo de la sala F de la C.N. Civil. En el caso se trataba de una niña que nació prematura estando internada cinco días en un hospital público, siendo derivada con posterioridad a una clínica privada donde estuvo 53 días. En ambos centros asistenciales permaneció en incubadora, recibiendo en todo momento oxígeno para facilitar su respiración.

Al poco tiempo de externada se comprobó que la pequeña tenía una ceguera irreversible. La causa de la ceguera sin lugar a dudas obedecía a un exceso en el nivel de oxígeno en la sangre de la niña. Indudablemente esa dosis extra de oxígeno había sido recibida mientras estaba en la incubadora de alguno de los dos centros asistenciales (o de ambos).

Como no se pudo determinar en cuál de los dos nosocomios se había cometido el error al suministrar oxígeno en demasía, el tribunal condenó a ambos en forma solidaria. Y el fundamento para llegar a esa doble condena pasa por la confección insuficiente de las historias clínicas. Así es que se lee en el fallo: “Por cierto, en autos no tenemos una demostración acabada de cuál fue el momento en el que el oxígeno fue suministrado en proporción indebida. Las historias clínicas de ambos hospitales demuestran que el control de presencia de oxígeno en sangre no sólo no fue constante sino que tampoco se practicó durante todos los días en que se realizó dicho suministro[...]De manera que lo decisivo aquí, para imputar responsabilidad a los nosocomios, es que no hubo control con la frecuencia indispensable respecto del nivel de oxígeno en sangre, para evitar que ese exceso produjera lo que en definitiva produjo. Ello surge, repito, de las historias clínicas”. Como se puede apreciar, distinta hubiera sido la solución si en la historia clínica de alguno de los centros de salud se hubiera dejado constancia del control del nivel de oxígeno, aun cuando se hubiera tratado de valores normales. La falta de todo dato al respecto permitió inferir al tribunal —con acierto— que no había existido control alguno.

Es muy importante conservar la documentación médica. En un precedente judicial, y con referencia al parte anestésico, se sostuvo que “Dado que por expresa disposición legal los hospitales y establecimientos asistenciales privados están obligados a custodiar el parte anestésico (art. 22, ley 17.132) y tienen la carga de aportarlo al expediente, a fin de dilucidar la verdad de los hechos (art. 388 Cód. Procesal), la falta de tal elemento de prueba justifica hacerlos responsables de los daños experimentado por los actores.”

Respecto a la propiedad de las historias clínicas, se trata de una cuestión de difícil solución, pues sobre ella tienen derechos el ente asistencial, el médico tratante y también el paciente.

En el derecho comparado, por lo general no se reconoce a los pacientes el derecho de propiedad sobre su historia clínica, la que corresponde al médico o establecimiento asistencial. Sin perjuicio de ello, es pacífica la opinión que reconoce al paciente el derecho a conocer el contenido de la misma, es decir el libre acceso a su historia clínica. Tal derecho del paciente no podría jamás ser desconocido pues tratándose de datos que hacen a su salud, guardan estrecha vinculación con el derecho a la intimidad por lo que juega aquí un rol fundamental toda la elaboración jurídica formulada alrededor de este derecho de la personalidad, en especial, el derecho de acceso a la información que corresponda a los datos íntimos, en este caso del paciente.

Generalmente, los pacientes no tienen libre acceso a la historia clínica, pues los establecimientos asistenciales y los profesionales de la salud no son muy adictos a permitir la lectura de estos documentos por parte de los enfermos. Por ello, es común que toda cuestión relativa al enjuiciamiento de una prestación médica -y muy especialmente en las causas por mala práctica- comience con una medida de aseguramiento de prueba consistente en el secuestro de la historia clínica.

Sobre esto, y más particularmente en relación al alta

médica, en España, la Exposición de Motivos de la Orden Ministerial de 6 de setiembre de 1984 establece que es una práctica generalizada en la casi totalidad de los hospitales suministrar una información escrita al paciente, familiar o representante en la que se recoge el motivo del ingreso y el proceso de la enfermedad durante el mismo, así como el diagnóstico y recomendaciones terapéuticas; esta información es denominada “informe de alta”. Esta práctica ha sido confirmada legalmente por la ley General de Sanidad en su art. 10.11. Fernández Costales dice que “El informe de alta, por tanto se adecua al derecho a la información de los pacientes, convirtiéndose también por su naturaleza en un documento que permite evaluar externa e internamente la calidad de la asistencia prestada en el establecimiento, siendo asimismo una información necesaria y utilizable para la continuidad de la asistencia al paciente dado de alta, bien sea por otros niveles de atención, fundamentalmente por el médico general, o en otros hospitales.”

Frente a historias clínicas ilegibles o que resultan inexplicables incluso para los peritos, aconsejamos a los profesionales que las practiquen en la forma más prolija, detallada y exhaustiva. No se trata de volcar conocimientos o términos científicos en un lenguaje vulgar, sino que su lectura e interpretación realizada por cualquier médico permita tener una idea clara de todas las prestaciones y demás medios puestos a disposición del paciente.

Por último, agregamos que en caso de muerte del paciente, los derechos de éste sobre la historia clínica se traspasan a sus herederos y a toda otra persona que pudiera tener legitimación activa en un eventual juicio por responsabilidad civil en el cual la historia clínica sirva de prueba.

Sobre todos estos aspectos los tribunales han dicho: “La historia clínica, ese documento médico, es la mejor fuente de información para evaluar la calidad de la atención médica brindada al paciente, siendo un derecho de éste que se deje constancia en el mismo de todo lo que se realiza, para entre otros supuestos, ser en su momento evaluado, determinando según su resultado el comportamiento médico desde diferentes ángulos, técnico, legal, administrativo “(C. Civil y Com., sala 2ª, de Morón, 28/2/91, Juris, 87-168)”

Existen múltiples fallos, tanto en materia civil como penal, en los cuales se han tratado cuestiones relativas a la historia clínica, en particular, referidas a su validez probatoria y a los efectos derivados de su inexistencia o irregularidad.

Así por ejemplo, en el más alto nivel judicial de la provincia de Buenos Aires se ha sostenido que las historias clínicas no son informes periciales, ni por su forma ni por su contenido.

En algunos fallos se restó importancia a las irregularidades que presentaba la historia clínica. En un caso concreto la historia clínica carecía de datos sumamente importantes tales como la constancia de la temperatura, frecuencia cardíaca y diuresis del recién nacido muerto. En la oportunidad, el tribunal sostuvo:

“En los casos en que se acciona por responsabilidad del médico, lo significativo no es el cumplimiento o no de determinadas reglas del arte médico -en el caso, omisiones en la historia clínica- sino si ellas pudieron o no tener gravitación en el desenlace fatal.” (C. N. Civ., sala C, 23/8/79, LA LEY, 1979-D, 335)

“Si la historia clínica elaborada por el médico accionado es sumamente deficiente, al no reflejar la totalidad de las circunstancias que hubiesen permitido reconstruir con exactitud el cuadro clínico de la paciente, esa falencia, si bien podría constituir una presunción en contra del citado profesional,

que aunada a otros elementos puede llevar a la convicción de la negligencia profesional, por sí sólo es insuficiente para establecer que no se practicaron las diligencias que el arte exigía, más aún si, como en el caso, el médico tratante tuvo consultas con otros del elenco estable de la clínica y el propio accionante reconoce la realización de análisis que estarían en su poder y que no presentó a juicio.” (C.N.Civ., sala E, 26/8/87, del voto del doctor Dupuis, ED, 126-449)

Los fallos mayoritarios juzgan en contra del profesional ante la inexistencia de historia clínica o la presencia de irregularidades en la misma. Así lo recuerda Lorenzetti, cuando afirma que se ha llegado a afirmar que la falta de datos en la historia clínica, que es un recurso que muchas veces conduce a la imposibilidad de probar, constituye una violación al deber de colaboración procesal y conduce a un análisis desfavorable de la conducta del demandado.

“Frente al derecho del paciente a ser informado y a acceder a la historia clínica, surge como contrapartida la obligación del médico de llevar un correcto registro del tratamiento.” (C.N.Civ., sala D, 12/5/92, “S, J.E. c. Entel”, ED del 14/10/92)

“Tratándose de la actuación de un profesional de la medicina no puede pensarse que los defectos de la historia clínica no puedan imputársele o sirvan para desobligarlo, por cuanto hace a su responsabilidad la correcta, eficiente y positiva prestación de sus servicios, para lo cual cuenta -dados los avances de la ciencia- con un equipamiento teórico y técnico cada vez más idóneo. En consecuencia la historia clínica debe imperiosamente contener una descripción exacta de todos los estudios y análisis que se hayan practicado y, en caso de operación quirúrgica, una descripción plena de todos los síntomas que aconsejaron practicarla[...]. Las omisiones en las anotaciones asentadas en una historia clínica deben ser valoradas en juicio como antecedentes contrarios a la posición del médico actuante en el acto quirúrgico, ello considerando que la exacta y veraz aportación de los datos demostraría acabadamente la existencia del cuadro que obligara a la realización de la intervención[...]. Los profesionales de la medicina poseen el derecho de ampararse en una historia clínica veraz y completa. Asimismo, deben soportar las consecuencias adversas que pueden extraerse en caso de resultar la misma deficiente por cuanto las omisiones detectadas pueden aparecer como un eventual intento de proteger su propia posición ante las falencias o defectos del diagnóstico o del acto quirúrgico practicado.” (C.N.Civ., sala J, 29/9/94, “G. de J. c. R.A.”, LA LEY, 1995-D, 550)

“Constituye una presunción en contra del profesional la inexistencia de historia clínica o la existencia de irregularidades en la misma. En el caso, aquélla no consigna el diagnóstico, habiéndose dejado constancia de que el estudio arteriográfico no muestra malformaciones, lo que fue contradicho por el propio facultativo al declarar que aquél revelaba trombosis” (C.Civil y Com. Junín, “González, Julián c. Centro Médico.”, 15/12/94, Zeus, Boletín del 9/8/95)

“Si la historia clínica ostenta importantes omisiones, es una situación que en modo alguno puede perjudicar a la reclamante, pues reconocida la especial relevancia de los asientos médicos, el obrar omisivo de la demandada dificulta o entorpece a la actora para determinar la culpa del galeno. Es decir, se ha quebrantado un deber de colaboración del demandado en facilitar la prueba, sea del obrar culposo, fuese del obrar impecable, con lo que sólo él puede perjudicarse en ausencia de acreditación de uno u otro extremo, ya que el cumplimiento de la carga de la otra parte se vio obstaculizada por el accionar suyo, que de por

sí es negligente, dado que le era exigible la aportación de datos para coadyuvar a la difícil actividad esclarecedora de hechos de la naturaleza de los que se trata, incumpléndose por otra parte el deber legal impuesto por la ley 17.132.” (C.Civil y Com. Morón, sala 2ª, 10/4/90, del voto del doctor Conde, Juris, 87-168)

“La carencia de la historia clínica priva de un elemento valioso para la prueba de la responsabilidad médica y debe perjudicar a quien le era exigible como deber de colaboración en la difícil actividad probatoria y esclarecimiento de estos hechos.” (C. Apel. Civil, Com. y Lab. Venado Tuerto, Santa Fe, acuerdo 31 del 14/4/92, inédito)

El verdadero alcance de las omisiones e irregularidades de la historia clínica. Como se ha visto hasta aquí, la jurisprudencia, en líneas generales, ha considerado que una historia clínica irregular, mal confeccionada, o lisa y llanamente la inexistencia de historia clínica importa un serio y grave indicio para tener por acreditada la negligencia profesional.

De esta manera y a través de la prueba de presunciones, esa historia clínica insuficiente se constituye en un indicio más que deberá ser tenido en cuenta por el tribunal a la hora de analizar las conductas de los profesionales.

Pero claro está, una simple falta en la documentación que se viene analizando no puede constituirse en prueba suficiente para tener por acreditada la culpa médica, y mucho menos la relación causal que es elemento de la responsabilidad distinto al factor de atribución.

Debe insistirse en esto último. No se puede confundir relación causal con culpabilidad; ambos son presupuestos distintos del deber de responder. En materia de responsabilidad civil médica, muchas veces se incurre en esta confusión. Ello tal vez obedece al hecho de que ambos presupuestos generalmente van estrechamente unidos. En este sentido, en la Sala 1º del Tribunal Supremo Español, “No faltan ocasiones en que la constatación del nexo causal y de la culpa van tan estrechamente engarzadas que su delimitación se convierte en una labor muy complicada. Precisamente como consecuencia de esta dificultad, el Tribunal Supremo ha confundido la relación de causalidad con la culpa, llegando a fundamentar sus fallos en una falta de negligencia cuando en realidad lo que ocurría es que no se daba el nexo causal entre el acto médico y el daño. Tal vez esto suceda porque como bien señala González Morán, la jurisprudencia pone más énfasis en el descubrimiento de la conducta culposa del agente que en establecer el nexo de causalidad.”

Lo expuesto en el párrafo anterior fue claramente desarrollado en un fallo de la Cámara Nacional Civil, a través de su Sala D con voto del Dr. Alberto J. Bueres.

En la sentencia citada, Bueres explica que como paso previo al análisis de la culpabilidad de los demandados se hace necesario analizar la relación causal o de autoría. Si no se prueba el nexo causal entre la conducta del demandado y el resultado lesivo, se hace innecesario discurrir sobre el asunto de la culpa médica ya que el elemento subjetivo interesa para imputar jurídicamente (*imputatio iuris*) el daño al dañante o dañantes.

En el caso concreto, se comprobaron algunos defectos en la confección de la historia clínica. Ello tal vez hubiera podido ser un indicio en la demostración de la culpa galénica, pero insuficiente -a falta de otros elementos- para tener por acreditada la relación causal.

Es cierto que una historia clínica irregular es un fuerte indicio para tener por acreditada la culpa profesional a través del mecanismo de las presunciones, y ello a su vez puede constituir

un primer paso para lograr una presunción causal. Pero para que ese solo elemento tenga poder convincente debe estar conectado a otros indicios o presunciones. Por ello, y como bien se expone en el fallo de la Sala D, “El criterio de probabilidad que debe tener en cuenta el juez, no se observa entonces, al ser el hecho de redactar una historia clínica con algunos defectos infértil para deducir de él un elemento vital –el de la causalidad de forma lisa y llana o, en su caso, el de la culpabilidad, y, a través de éste, el de la causalidad.”

En resumidas cuentas, la doctrina que puede extraerse del fallo en cuestión, al que adherimos en su totalidad, es que una historia clínica irregular puede constituir un fuerte indicio para tener por presumida la existencia de culpa por parte de los profesionales intervinientes, mas ello en principio no puede funcionar aisladamente, sino que se hace necesario conjugarlo con otros indicios cuya prueba deberá aportar también el accionante.

Lo mismo puede decirse de la relación causal pues como regla general, ésta no puede deducirse de la simple existencia de una historia clínica irregular. Ello sin perjuicio de la tesis de la creación injustificada de un estado de riesgo que en determinados casos puede servir como instrumento para aligerar la prueba de la relación causal.

ALGUNOS CASOS DE RESPONSABILIDAD CIVIL

Médico de guardia. Un paciente es conducido a una clínica privada a las seis de la mañana del día 5 de junio, siendo allí examinado por el médico de guardia que emitió diagnóstico presunto de colecistopancreatitis quien lo medicó con hidratación parenteral, antiespasmódicos, analgésicos y antiácidos, ordenando estudios de laboratorio. Asimismo convocó al cirujano de la clínica. El médico de guardia había iniciado sus tareas el sábado 4 de junio a las 21 horas y debía entregar la guardia el domingo 5 a las 21 horas. El cirujano que estaba de guardia pasiva concurre a ver al paciente en horas del mediodía del día 5 retirándose luego de evaluarlo, considerando que en ese momento no presentaba sintomatología para intervención quirúrgica, pues aun cuando se habían realizado los estudios de laboratorio, no estaban listos los radiológicos.

En la historia clínica no aparece asentado ningún otro control médico hasta el día 6 de junio, oportunidad en que se piden otros estudios de laboratorio y colecistografía oral, esofagograma y radiografía de estómago con determinadas características. Se comprueba una perforación visceral.

El Cuerpo Médico Forense señaló en su pericia que aun cuando la dolencia que realmente portaba el paciente es muy poco frecuente, y muchas veces no tenida en cuenta como diagnóstico diferencial, es signada por una altísima mortalidad. Por ello el Cuerpo Médico Forense llama la atención de que ante el cuadro de abdomen agudo que presentaba el paciente al arribar a la guardia no se le solicitara radiografía de tórax y abdomen, ya que de haberse realizado en forma urgente, probablemente hubieran colaborado con el diagnóstico de certeza.

El médico de guardia alegó que había ordenado las radiografías pero que el radiólogo de la clínica no se presentó pese a los llamados que le hizo.

Curiosamente tal pedido de radiografías no figuraba asentado en la historia clínica. El médico de guardia también alegó que el cirujano coincidió en que no había que someter al paciente a cirugía, pero tal parecer se manifestó al mediodía del domingo 5 siendo que el cirujano nunca más fue llamado a ver al paciente.

Las radiografías se hicieron el día 6 cuando el paciente

ya estaba en estado casi terminal, a punto que falleció ese día a las seis horas.

Aún cuando el médico de guardia hubiera ordenado las radiografías el mismo día 5, a criterio del tribunal, su responsabilidad es inexcusable. Ello por cuanto no volvió a revisar al paciente en ninguna oportunidad hasta que concluyó su guardia, ni tampoco urgió la presencia de un radiólogo. Tal vez de haber procedido de otra manera, el paciente hubiera sido remitido a terapia intensiva donde su suerte podía haber sido distinta.

El paciente tenía 19 años, y falleció víctima de un paro cardiorrespiratorio no traumático derivado de una hernia diafragmática estrangulada y perforada en tórax y la consecuente peritonitis aguda.

Se condenó al médico de guardia y a la clínica a pagar una indemnización a los padres del menor. Más allá del actuar del médico de guardia, y poniéndonos en la hipótesis de que en realidad indicó las radiografías y estuvo en constante control del paciente, lo cierto es que al no haber asentado nada de ello en la historia clínica, se aseguró su condena.

Falta de camas. Un problema al que enfrentan con cierta frecuencia las instituciones médicas es el de la falta de camas en unidades de terapia intensiva.

Sobre el particular, la Sala E de la Cámara Nacional Civil en fecha 3 de diciembre de 1996 ha sentenciado que: “Si el centro asistencial cumplió con las diligencias exigidas por la naturaleza de la obligación asumida, en cuanto a la admisión, tratamiento y seguimiento del paciente, así como también el intento de derivarlo a otros nosocomios frente al hecho de la falta de camas disponibles en terapia intensiva, es claro que no se encuentra comprometida su responsabilidad, sobre todo si no se ha acreditado que la ausencia de ese ámbito haya sido la causa que produjo el deceso de la paciente.”

Paciente gravemente comprometido por su cuadro de salud. Tiene dicho la Sala F de la Cámara Nacional Civil en fecha 15 de agosto de 2002 que “Si el paciente ingresó a la unidad de terapia intensiva gravemente comprometido y con pocas posibilidades de revertir la situación y el Cuerpo Médico Forense indica que era muy factible que a pesar de la toma de medidas con mayor celeridad no hubiese existido una mejor evolución, en ese contexto no resulta contradictorio hacer un reproche moral a la clínica, aunque exonerándola de responsabilidad civil[...] La condena a una institución que tomó a un paciente gravemente comprometido y en mal estado general cuando la situación fatal ya estaba desencadenada y el pronóstico era absolutamente reservado, sería contraria a los intereses de los pacientes, pues no habría institución que tomara a su cargo el ingreso de éstos cuando haga lo que haga –o no– la factibilidad es que la evolución sería la misma.”

Paciente con intento de suicidio. Se trata de un caso ocurrido en España que llegó al Tribunal Supremo. Se trataba de un joven que fue atendido en el servicio de urgencias de un hospital debido a que durante la noche se había provocado unos cortes en ambas muñecas. El médico que lo atendió suturó las heridas que no eran de gravedad y aconsejó a los padres que lo llevaran a revisión por su psiquiatra. Al salir del hospital el joven se perdió de la vigilancia de sus padres y a las pocas horas se colocó en las vías del tren logrando su cometido inicial. La familia del joven demandó a la institución.

El Tribunal Supremo Español consideró que resulta evidente que por los servicios médicos de urgencia que se limitaron a curar las heridas de la muñeca, se omitió el deber de dar una

determinada respuesta médica a quien se encontraba privado de la capacidad normal de discernimiento, circunscribiéndose a dar unos consejos a sus padres, lo que sin ninguna duda pone de relieve la omisión por parte de aquellos servicios, de los medios adecuados para seguir o controlar la alteración mental del paciente y de esa omisión se derivó en una relación de causalidad directa y eficaz. A efectos de poder apreciar si ha habido o no una ruptura del nexo causal, ha de determinarse si debido a la alteración mental era previsible que el paciente se comportase creando riesgos, que en condiciones de normalidad cualquier persona eludiría, pues si esa persona no se encuentra en tales condiciones de normalidad y ello es conocido por el servicio sanitario, éste tiene el deber de vigilar cuidadosamente el comportamiento de quien se encuentra privado de una capacidad normal de discernimiento, y ello sin perjuicio de que la actuación de éste último debe ser tenida en cuenta para atemperar la indemnización procedente.

Diversidad de tratamientos. Muchas veces los médicos se enfrentan a más de un camino frente al cuadro que presenta un paciente. El tema ha dado lugar a reiterados pronunciamientos judiciales, los que concuerdan en que si existen opiniones divididas sobre un problema médico, el juez no ha de tomar partido en la controversia adjudicando responsabilidad profesional. La culpa comienza donde terminan las discusiones científicas. Debe por ende descartarse la mala praxis cuando se le ofrecen al médico varias opciones admisibles científicamente, y elige aquella que según su criterio resulta más apta según las circunstancias del caso. En otras palabras, los tribunales no deben intervenir cuando se está en el ámbito de la discrecionalidad y de la libre elección de la técnica que cabe al profesional; libre elección que tiene que ser tolerada en tanto las estrategias posibles resulten aptas, científicamente recomendables, y respeten el principio de beneficencia.

BIBLIOGRAFÍA

- Albanese S., Zuppi A.: "Los derechos de los pacientes en el complejo sistema asistencial", LA LEY, -B, 754, 1989
- Albanese S.: "Relación médico paciente: el derecho a informar y el acceso a la historia clínica", LA LEY, -E, 248, 1990
- Andorno L.: "Responsabilidad civil médica. Deber de los facultativos. Valor de las presunciones judiciales. Responsabilidad de las clínicas y establecimientos médicos", JA, -II-76-1990
- Agrest A.: La opinión de un Académico de Medicina: Malpráctica médica. E.D. Tomo 175, Pag 1006.
- Bidart Campos G.: "Lo viejo y lo nuevo en el Derecho a la Salud entre 1853 y 2003" en publicación del Colegio Público de Abogados de la Ciudad de Buenos Aires.
- Bueres A.: "Responsabilidad civil de los médicos", Tomo 2, 2ª ed., Ed. Hammurabi, 1992.
- Cámara Nacional de Apelaciones en lo Civil, Sala H, 18 de octubre de 2002 "P., Demetrio c/ Prestaciones médico asistenciales y otros s/ daños" consultado en www.argentinajuridica.com/sj/pulla.htm.
- Cám. Nac. Civil Sala C, 19/7/02 www.ElDial.com.ar/nuevodial/jue3.asp del 29/8/02.
- Cam. Nac. Civ. Sala H, 18 de septiembre de 1996, "G.E. de L. C/ Obra Social del Personal de la Industria del Calzado y otro", La Ley, diario del 11 de junio de 1997
- C.N.Civ., sala F, 16/9/93 en autos "Ramírez, Ramón c. O.S.P.A.G.", JA, semanario del 1/6/94.
- C.Civil y Com. San Nicolás, 24/3/94 en autos "R. C., Ramona c. G., L.", JA, semanario del 15/3/95.
- C.S.J.N "Schauman de Scaiola, Martha S. c/ Provincia de Santa Cruz y otro", RCyS, Año II, N° 2, pág. 67. 06/07/99
- De Abajo Olea S.: Discurso de presentación del Profesor Dr. Javier Fernández Costales como Académico Correspondiente de Honor de la Real Academia de Medicina del Principado de Asturias. Sesión celebrada en Oviedo, España el 26 de febrero de 2004. Publicado por la Real Academia de Medicina del Principado de Asturias
- De la Vega E.: "La historia clínica": El ABC del acto médico", Revista del Colegio Médico de Rosario, N° 45, mayo de 1993.
- Díaz Regañón C.: "El Régimen de la Prueba en la Responsabilidad Civil Médica" Edit. Aranzadi, Pamplona 1996
- Fernández Costales J.: "El contrato de servicios médicos", p. 196, Ed. Civitas, Madrid, 1988
- Fernández Costales J.: "La Medicina y el Derecho Civil en el siglo XXI: la protección de la persona y de la salud en las ciencias médicas y jurídicas" Oviedo, 2004.
- Diccionario Terminológico de Ciencias Médicas; 10ª edición, Edit. Salvat, Barcelona 1968
- Gherardi C.: "La medicina y el progreso científico", publicado en el Diario La Nación del 3 de febrero de 2004
- Gheri C.: Responsabilidad por prestación médico asistencial. Ed. Hammurabi, 1987
- Cragno N., Estévez A.: Comités hospitalarios de ética: naturaleza y funciones. Jurisprudencia Argentina, 28 octubre 1998
- Lorenzatti R.: Responsabilidad civil del médico y establecimientos asistenciales, en "Derecho de daños" en homenaje al profesor doctor Jorge Mosset Iturraspe, p. 527, Ed. La Rocca, 1989
- Marín R.: "La muerte de un mito" en La Nación, ejemplar del 15 de febrero de 2004
- Mariona F., Sandoval Luque E.: "Breves reflexiones sobre la historia clínica" en Jurisprudencia Argentina, semanario del 8 de julio de 1998.
- Rabinovich-Berkman R.: En comentario a la obra de Eduardo Luis Tinant: "Antología para una Bioética Jurídica" La Ley, Buenos Aires 2004 – Publicado el comentario en La Ley, diario del 15 de abril de 2005
- Ryckmans y Meert-van de Put, "Le droits et les Obligations des médecins", p. 175, Bruselas, 1971
- San Román E.: "Los médicos y los mercaderes" publicado en La Nación, ejemplar del Martes 28 de septiembre de 2004
- Sánchez Gómez A.: "Contrato de Servicios Médicos y Contrato de Servicios Hospitalarios" Edit. Tecnos, Madrid 1998
- Vázquez Ferreyra R.: "La Teoría general de la reparación del daño y los presupuestos del deber de responder" J.A. 1986-III-878 y "Los presupuestos de la responsabilidad civil" en Revista General de Legislación y Jurisprudencia, enero- Madrid, febrero de 1989
- Vázquez Ferreyra R.: "La prueba de la relación causal en la responsabilidad civil –hacia un alivio de la carga probatoria.–" La Ley -D-988-1996
- Vázquez Ferreyra R.: "Daños y perjuicios en el ejercicio de la medicina" Edit. Hammurabi, 2ª edición 2002

PATOLOGÍA CRÍTICA RESPIRATORIA

CAPÍTULO 6

El oxígeno en el organismo

DR. CARLOS LOVESIO

INTRODUCCIÓN

La evolución de los organismos unicelulares requirió del desarrollo de métodos eficientes para utilizar la energía contenida en los compuestos carbonados. Las células desarrollaron estructuras especializadas, las mitocondrias, para utilizar el oxígeno molecular como aceptor de los electrones provenientes de los compuestos orgánicos. A partir de ello fueron capaces de generar y almacenar grandes cantidades de energía en forma de adenosin-trifosfato (ATP).

En los vertebrados superiores, el aporte de oxígeno a los tejidos se lleva a cabo por la acción combinada de los pulmones, el sistema cardiovascular y la sangre. El oxígeno atmosférico se pone en íntimo contacto con la sangre en los capilares pulmonares. Allí se difunde a través de la membrana alveolocapilar en los eritrocitos, donde se une a la hemoglobina. La acción de bomba del corazón transporta la sangre hasta los capilares tisulares, donde un proceso inverso libera el oxígeno de la hemoglobina y permite su difusión pasiva al interior de las células.

Como se muestra en la Fig. 6/1, el proceso precedente se realiza a través de un gradiente decreciente de presión parcial de oxígeno desde la atmósfera hasta la mitocondria celular. El objeto de este sistema de transporte es asegurar que aun las células más remotamente situadas se expongan a una adecuada concentración de oxígeno.

PRINCIPIOS DE INTERCAMBIO GASEOSO

La función más importante del pulmón es la captación del oxígeno del aire para transferirlo a la sangre arterial, y la eliminación del dióxido de carbono desde la sangre venosa mezclada hacia el medio ambiente. El intercambio gaseoso es un proceso pasivo, en el cual el gas difunde desde una región de alta presión a otra de baja presión.

Para comprender la transferencia de gases a nivel pulmonar, es conveniente analizar en primera instancia lo que ocurre en una unidad pulmonar aislada. Para ello, conviene asumir que en dicha unidad se produce una mezcla rápida del gas, y que no existe un problema de difusión, de modo que las tensiones de los gases al final del capilar pulmonar se encontrarán en equilibrio con las del gas alveolar (Fig. 6/2). Asumiendo una determinada composición para el gas inspirado y para los gases en la sangre venosa mezclada que llega al capilar, la composición gaseosa en el alvéolo y en la sangre al final del capilar estará determinada principalmente por la relación entre la ventilación alveolar (VA) y la perfusión (Q). Los valores de los gases se expresan en unidades Torr (mm Hg) o en kilopascales (kPa). Para convertir los mm de mercurio en kPa se deben multiplicar por 0,1333.

La importancia de la relación VA/Q en la determinación de la composición del gas alveolar y en la de la sangre de fin de capilar puede ser apreciada considerando el intercambio a través de una curva de disociación lineal. A partir de un análisis matemático complejo, se puede comprobar que:

$$PA = Pc' = [(VA/Q)EPI + \lambda PV] / [VA/Q + \lambda]$$

Donde:

PA: presión del gas alveolar

Pc': presión del gas en el final del capilar

VA/Q: relación entre la ventilación alveolar y la perfusión

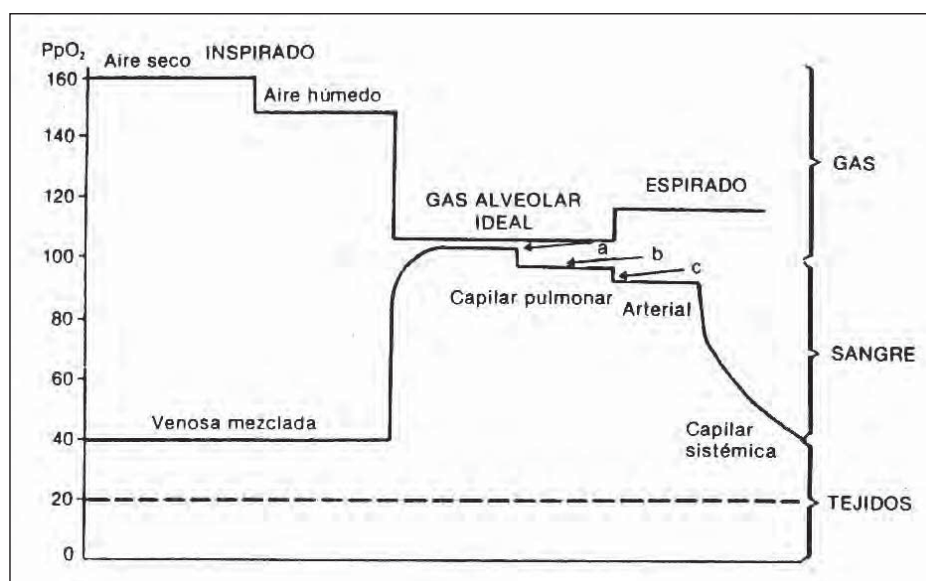


Fig. 6/1. Transferencia de oxígeno entre el aire ambiente y los tejidos (ver texto).

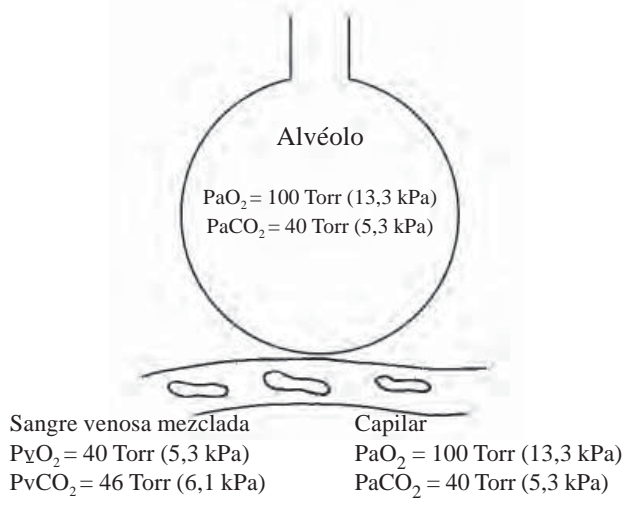


Fig. 6/2. Presiones parciales de los gases en los compartimentos alveolar y sanguíneos.

- EP_I: relación de ventilación alveolar inspirada y expirada
- λ : coeficiente de partición de Ostwald
- P_v: presión del gas en el ingreso venoso

La ecuación precedente es importante por cuanto la misma demuestra que las tensiones de los gases a nivel alveolar y al final de la sangre capilar están determinadas exclusivamente por la relación V_A/Q para tensiones particulares en el aire inspirado y en la sangre venosa mezclada.

Si se consideran dos gases intercambiando en forma simultánea en la misma unidad pulmonar, la magnitud de la transferencia de cada gas dependerá de la composición de gases en la mezcla inspirada y en la sangre venosa mezclada y de la relación V_A/Q , debido a que esta última determina la P_A y P_c para cada gas. La disminución de la PO₂ desde la tráquea al alvéolo es explicada principalmente por la presencia del dióxido de carbono a nivel alveolar (P_ACO₂). Sin embargo, el cambio en la PO₂ no es igual a la P_ACO₂, puesto que es captada una mayor cantidad de oxígeno en relación con la cantidad eliminada de dióxido de carbono. Bajo una situación de estado estable normal, aproximadamente 250 ml de oxígeno son adicionados por el pulmón a la circulación por minuto, el denominado VO₂; mientras que se eliminan 200 ml de CO₂, el VCO₂. La relación VCO₂/VO₂ es el cociente respiratorio (R o RQ), de modo que el R normal es aproximadamente de 0,8. Por lo tanto, a medida que el aire se mueve desde la tráquea al alvéolo, la PO₂ disminuirá 1,2 mmHg por cada 1 mmHg de aumento en la PaCO₂. Si la PO₂ traqueal es de 150 mmHg y si la P_ACO₂ es de 40 mmHg, la presión parcial de oxígeno a nivel alveolar (P_AO₂) será de 102 mmHg.

Para intentar comprender el intercambio gaseoso en todo el pulmón, conviene comenzar por analizar el diagrama en tres compartimentos propuesto por Riley y Cournand, que divide el pulmón en un compartimento no ventilado, donde la relación V_A/Q es cero (*shunt*), y un compartimento no perfundido donde la relación V_A/Q es infinita (espacio muerto) (Fig. 6/3). El tercer compartimento (ideal o i) es el que tiene una ventilación y perfusión finita que es la requerida para satisfacer las demandas metabólicas del organismo tal como están determinadas por la relación de intercambio respiratorio (R): relación entre la producción de CO₂ y el consumo de O₂. El punto ideal de V_A/Q representa la composición de gas que existiría en el alvéolo y en la sangre arterial si no hubiera ninguna dispersión de la V_A/Q .

Este modelo es una simplificación, debido a que no reco-

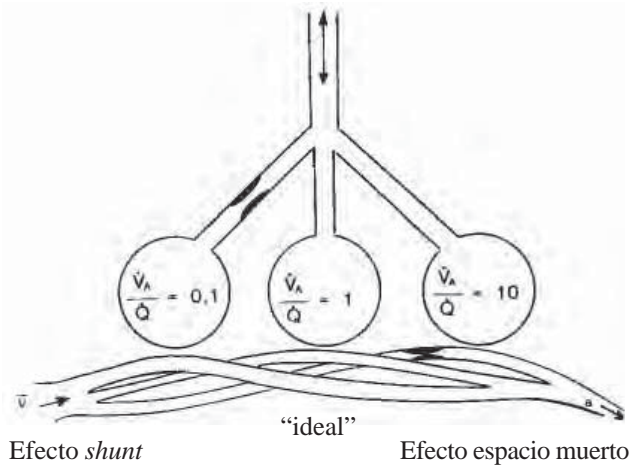


Fig. 6/3. Modelo del pulmón de tres compartimentos. En el centro el pulmón ideal, $V_A/Q = 1$.

noce que en el pulmón existe una gran dispersión de la V_A/Q . La continua variación en la V_A/Q supera ampliamente las posibilidades de esta descripción. Sin embargo, el modelo es suficiente debido a que provee parámetros para definir todos los defectos de intercambio gaseoso debidos a anomalías en la distribución de V_A/Q o desigualdades de la relación ventilación-perfusión. Por esta razón, el modelo de tres compartimentos provee los fundamentos teóricos para la evaluación de la hipoxemia detectada en los exámenes de gases en sangre arterial, de los cuales se derivan la mayoría de los índices utilizados en la clínica.

Debido a la dispersión de la V_A/Q , la composición media de gases en el alvéolo y en la sangre arterial no es la misma que la composición ideal de gases en sangre. Como se puede ver en la Fig. 6/4, el aumento en el grado de desigualdad V_A/Q determinará que el punto en sangre arterial (a) y el punto de gas alveolar mezclado (A) migren desde el punto ideal (i). La migración de los valores alveolar y arterial se hará más evidente a medida que el grado de desigualdad V_A/Q aumente.

La magnitud de esta migración desde el punto ideal provee una medida de la cantidad de desigualdad V_A/Q . Las formas más comunes de valorar esta desigualdad son la diferencia alvéolo-arterial de oxígeno (AaD_{O2}), la admisión venosa (Q_{va}) y el espacio muerto alveolar (V_D/V_T).

La diferencia alvéolo-arterial de tensión de oxígeno [P(A-a)O₂] es la más simple de las tres medidas de la desigualdad V_A/Q , debido a que se tienen que medir solamente dos tér-

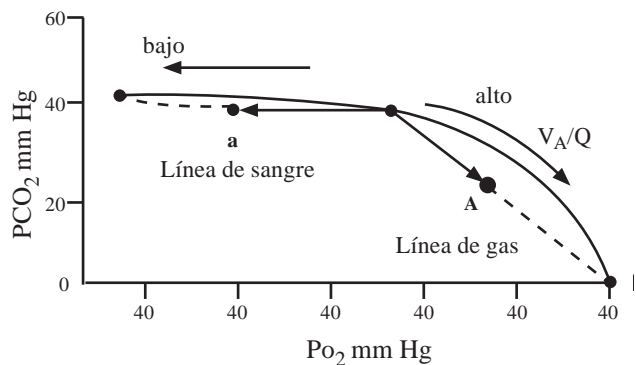


Fig. 6/4. Diagrama oxígeno-dióxido de carbono donde se observa la dispersión en función de las variaciones de la relación V_A/Q .

minos: PAO_2 y PaO_2 . Desgraciadamente, la PAO_2 es difícil de medir. La PAO_2 ideal puede ser estimada con la ecuación de la composición de gas inspirado, donde la $PACO_2$ se toma en forma aproximativa a partir de la PCO_2 arterial.

$$PAO_2 = PIO_2 - PACO_2/R$$

$$P(A-a)O_2 = [PIO_2 - PaCO_2/R] - PaO_2$$

La admisión venosa (Qva) representa la proporción del flujo sanguíneo pulmonar que actúa como si pasara a través de una zona del pulmón que tuviese una V_A/Q igual a cero. La fórmula para obtener este valor es: $Qva = (CiO_2 - CaO_2)/(CiO_2 - CvO_2)$, donde CiO_2 representa el contenido ideal de oxígeno. Este no puede ser medido directamente, pero se puede estimar a partir de la PO_2 alveolar ideal. Es necesario medir la PvO_2 , por lo que se debe contar con un catéter en arteria pulmonar.

La ventilación minuto o ventilación total es la cantidad de aire movida hacia y desde el pulmón por minuto. Cuantitativamente, la cantidad de aire inspirado en el minuto (V_I) es ligeramente superior a la cantidad expirada (V_E). Clínicamente esta diferencia no es importante, y por convención la ventilación minuto se mide como la muestra expirada y se simboliza V_E . La misma es el resultado de multiplicar la frecuencia respiratoria (f) por el volumen corriente (V_T).

La V_E es la suma de la ventilación alveolar y la ventilación del espacio muerto. La ventilación alveolar (V_A) es el volumen de aire respirado por minuto que alcanza el alvéolo y participa en el intercambio gaseoso. Desde el punto de vista fisiológico, la V_A es el volumen de aire alveolar que en el minuto toma parte en el intercambio gaseoso con los capilares pulmonares. El aire que alcanza los alvéolos, pero que por alguna razón no toma parte en el intercambio gaseoso, no se considera parte de la V_A . Estas regiones alveolares que no participan del intercambio gaseoso constituyen el espacio muerto alveolar.

La ventilación del espacio muerto es la parte de la ventilación minuto que no toma parte en el intercambio gaseoso. La ventilación del espacio muerto (V_D) incluye: 1) el aire que entra sólo a las vías aéreas, referido como espacio muerto anatómico, y 2) el aire que alcanza los alvéolos pero que no intercambia gases con los capilares. La combinación de estas dos áreas se define como espacio muerto fisiológico.

En la práctica, la V_E es relativamente fácil de medir por espirometría. Por el contrario, ni la V_A ni la V_D son medidas en la clínica. El espacio muerto se expresa como una relación relativa al volumen corriente. Cuando se quiere expresar en función de la ventilación minuto, se multiplica por la frecuencia respiratoria.

$$V_D/V_T = (PiCO_2 - P_A CO_2) / (PiCO_2 - P_I CO_2)$$

Aunque la $PiCO_2$ (presión ideal de CO_2) puede ser estimada a partir de la $PaCO_2$, el gas alveolar promedio no tiene una realidad física tangible, y a diferencia de la PAO_2 , la $PA CO_2$ no puede ser aproximada de medidas clínicas. En lugar de la $PA CO_2$, se utiliza para el cálculo la PCO_2 espirada. En este caso, el espacio muerto medido incluye el espacio muerto anatómico. La combinación del espacio muerto alveolar y del espacio muerto anatómico constituye el denominado espacio muerto fisiológico, o V_D/V_T . Se puede calcular con la siguiente ecuación, asumiendo que la $P_I CO_2$ (Presión inspirada de CO_2) es cero.

$$V_D/V_T = (PaCO_2 - P_E CO_2)/PaCO_2$$

Difusión del oxígeno

El oxígeno entra a la sangre por difusión desde los alvéolos a los capilares pulmonares. La siguiente ecuación es relevante para describir la difusión de oxígeno (DO_2):

$$Difusión O_2 = K \times S/\pi \times \Delta P$$

donde la difusión del oxígeno hacia la sangre en el pulmón o desde la sangre hacia los tejidos es descrita por la ley de Fick, que establece que la difusión es directamente proporcional a la permeabilidad del oxígeno dentro del medio de difusión (K), al área de superficie para la difusión (S), y al gradiente de presión (ΔP) a través de la barrera de difusión, e inversamente proporcional a la distancia de difusión (π). En el pulmón, la barrera de difusión es la membrana alveolo-capilar.

La capacidad de difusión del pulmón para el oxígeno (DLO_2) es la cantidad de oxígeno que el pulmón puede transferir desde el alvéolo hacia la sangre. La unidad para la DLO_2 es $ml O_2/min/mmHg$ de presión de pasaje. Si se transfieren 250 ml de oxígeno por minuto, y si la diferencia alveolocapilar de PO_2 promedio es de 25 $mmHg$, la DLO_2 será de 10 $ml O_2/min/mmHg$.

La medición de la DLO_2 es técnicamente difícil puesto que el gradiente de difusión cambia constantemente a lo largo del capilar. Utilizando los valores presentados anteriormente, el gradiente inicial para la difusión de oxígeno es 62 $mmHg$, y el gradiente final es próximo a cero. Esta disminución del gradiente a través del capilar es no lineal, y el gradiente promedio sólo puede ser establecido por cálculo matemático.

En la práctica, la capacidad de difusión pulmonar se mide haciendo inhalar al paciente monóxido de carbono (CO) en una cantidad pequeña. La capacidad normal de difusión del pulmón para el CO ($DLCO$) depende de la edad, el sexo y la altura, y varía entre 20 y 30 $ml CO/min./mmHg$. La razón para utilizar este gas es que tiene un comportamiento similar al oxígeno en cuanto a sus características de difusión.

En la práctica, la $DLCO$ es útil si es normal, puesto que una $DLCO$ normal implica una capacidad de difusión normal para el oxígeno. Si la $DLCO$ está reducida, se deben considerar varias alternativas, y no se debe concluir que la capacidad de difusión del pulmón para el oxígeno se encuentra alterada.

Puesto que la reducción de la capacidad de difusión pulmonar no se asocia con una hipoxemia significativa en reposo, el test de $DLCO$ no es útil para evaluar la mayoría de las anomalías del intercambio gaseoso. No existe una correlación entre la $DLCO$ y el valor de los gases en sangre en reposo. El test de $DLCO$ puede proveer información útil en pacientes con enfermedad intersticial pulmonar, ya sea como evidencia de la progresión de la enfermedad o para evaluar la respuesta al tratamiento. La $DLCO$ también se correlaciona con la desaturación de oxígeno durante el ejercicio.

EL TRANSPORTE DE OXÍGENO

El gas de mayor importancia para la vida es el oxígeno. El oxígeno es poco soluble en agua y en el plasma. Como consecuencia, la mayoría de los organismos multicelulares con un sistema cardiovascular han debido desarrollar un pigmento respiratorio que sirva para unirse y transportar el oxígeno en la sangre. En los invertebrados, el pigmento respiratorio, habitualmente la hemocianina, circula libre en solución. En los vertebrados, el pigmento respiratorio, la hemoglobina, se encuentra dentro de los glóbulos rojos en los cuales está protegida del estrés oxidativo del medio y donde su unión con el oxígeno puede ser finamente regu-

lada de acuerdo a interacciones alostéricas y cooperativas. Los glóbulos rojos de los peces, anfibios, reptiles y aves son nucleados. Las células rojas anucleadas son exclusivas de los mamíferos. Existen varias explicaciones evolutivas para la pérdida del núcleo de los glóbulos rojos, pero la más probable es que al carecer de núcleo y de mitocondria, no se plantea un conflicto de intereses entre la actividad como consumidor y como proveedor de oxígeno por parte de esta célula.

El oxígeno es transportado en la sangre primariamente por la hemoglobina. Bajo condiciones normales, una mínima cantidad de oxígeno se encuentra disuelta en la sangre. El contenido total de oxígeno, expresado en mililitros de oxígeno por decilitros de sangre, se obtiene mediante la siguiente ecuación:

$$\text{Contenido de O}_2 = (1,39 \times \text{Hb} \times \text{SaO}_2) + (0,003 \times \text{PaO}_2)$$

donde Hb es la concentración de hemoglobina en g/dl, 1,39 son los mililitros de oxígeno que se combinan con 1 g de hemoglobina, SaO₂ es el porcentaje de saturación de la hemoglobina, PaO₂ es la tensión de oxígeno en mmHg, y 0,003 son los mililitros de oxígeno disueltos en 100 ml de sangre.

La curva de disociación de la hemoglobina describe la relación entre la saturación de la hemoglobina y la tensión de oxígeno en la sangre (Fig. 6/5). Pueden producirse alteraciones menores en la disposición sigmoidea de la curva, pero las mismas carecen de significado fisiológico. La interacción entre el monóxido de carbono y el oxígeno constituye una importante excepción.

La P50 se define como la PO₂ requerida para producir una saturación del 50% de la hemoglobina, y es una manera conveniente de expresar la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno. La P50 normal en los humanos a nivel del mar es de alrededor de 27 mm Hg. Una reducción de la P50 indica un aumento en la afinidad del oxígeno y una desviación de la curva hacia la izquierda. Un aumento en la P50 indica una disminución en la afinidad del oxígeno y una desviación de la curva a la derecha.

La curva característica de disociación del oxígeno es importante por varias razones. La porción relativamente plana superior permite que se obtenga una saturación prácticamente máxima de oxígeno a un gran rango de tensiones de

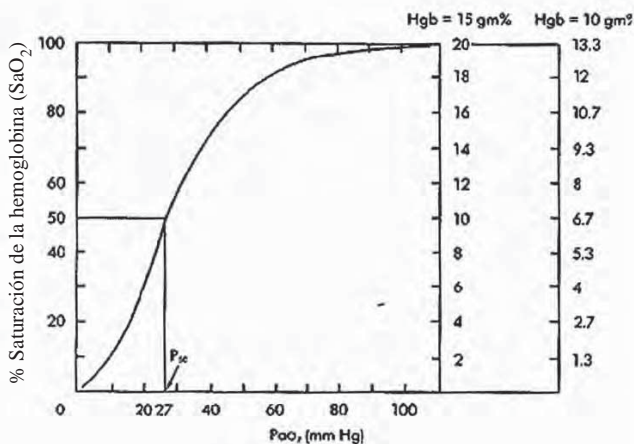


Fig. 6/5. Curva de relación PaO₂ y saturación de oxígeno. A la derecha se indica el contenido de oxígeno arterial para distintos valores de hemoglobina.

oxígeno arterial. Por tanto, una moderada caída de la PaO₂ arterial desde lo normal producirá reducciones mínimas en el contenido de oxígeno arterial. Por otra parte, la porción ascendente rápida de la curva permite la liberación de grandes cantidades de oxígeno con sólo pequeños gradientes de tensión del gas.

Son múltiples los factores que pueden modificar la curva de disociación del oxígeno de la hemoglobina (Fig. 6/6). A continuación se analizarán los más importantes desde el punto de vista fisiológico.

Alteraciones de la PaCO₂. Bohr y col. establecieron que las modificaciones de la PaCO₂ producen cambios en la afinidad del oxígeno, moviendo la curva de disociación a través de la abscisa. Esto se une a los efectos del oxígeno sobre la curva de disociación del CO₂, lo que se conoce como efecto Haldane. Puesto que estos dos efectos son imágenes especulares del mismo proceso, pueden ser unificados en la expresión de efecto Bohr-Haldane. La importancia fisiológica del efecto Bohr-Haldane para el intercambio gaseoso pulmonar se ha considerado mínima para la transferencia de oxígeno pero considerable para la de dióxido de carbono. Haldane consideró que más del 50% de la salida del CO₂ se debe atribuir a la captación del oxígeno. Su estimación no tomó en cuenta la ley de conservación de las masas, y en la actualidad se admite que el efecto Bohr-Haldane tiene mínima importancia para la transferencia de cualquiera de los gases. Sin embargo, podría ser de importancia para el intercambio de gases a nivel tisular, y es de utilidad para comprender la relación entre tensión y saturación de oxígeno.

Ion hidrógeno. En la actualidad se admite que la concentración del hidrógeno es el factor más importante que media los cambios en la afinidad del oxígeno por la hemoglobina. Cualquier cambio en la concentración de hidrógeno altera la afinidad del oxígeno por la hemoglobina.

Se ha demostrado que un aumento en la concentración de hidrógeno y en la unión de protones retarda la unión del oxígeno a la hemoglobina, resultando en una disminución en la afinidad y en un aumento en la P50.

2-3-difosfoglicerato. El 2-3difosfoglicerato (2,3 DPG) es producido exclusivamente en los eritrocitos a través de una vía alternativa de la glicolisis anaeróbica. El mismo disminuye la afinidad del oxígeno para la unión con la hemoglobina, lo que tiende a mantener a la molécula en la forma deoxi, y también por un efecto Donnan. El control de la síntesis de 2,3 DPG probablemente sea mediado por el pH intracelular.

El almacenamiento de la sangre determina una disminu-

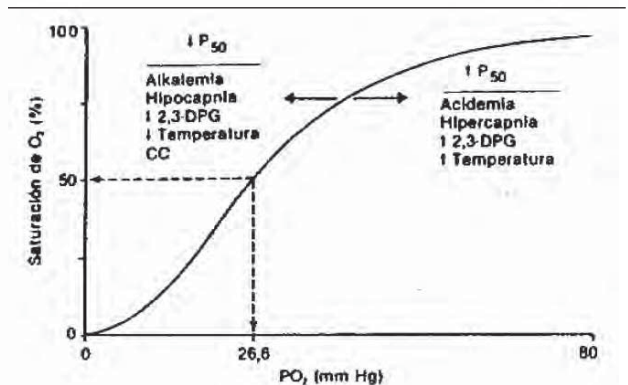


Fig. 6/6. Factores que modifican la curva de disociación de la hemoglobina.

ción sustancial en el 2,3 DPG en el tiempo, produciendo un aumento en la afinidad del oxígeno. Se ha insistido en que la transfusión de grandes cantidades de sangre puede llevar a una alteración de la oxigenación tisular. Este problema es más teórico que real, ya que sólo la transfusión de grandes cantidades de sangre en forma rápida puede producir esta situación.

Temperatura. La temperatura corporal tiene un efecto profundo en la posición de la curva de disociación del oxígeno. La desviación de la curva a la derecha en la hipertermia es de poco significado. Por otro lado, en la hipotermia, las temperaturas en el rango de 25 a 30°C pueden resultar en descensos de la P50 a 15,8 a 19,7 mm Hg, respectivamente. Estos cambios son de significación para la interpretación de los datos de gases en sangre, debido a que se altera la relación normal entre contenido y tensión de oxígeno.

Tipo de hemoglobina. Se ha descrito un gran número de hemoglobinas atípicas, pero rara vez se ha observado la presencia de una hemoglobina con afinidad alterada por el oxígeno.

Monóxido de carbono. El monóxido de carbono tiene un efecto considerable sobre la capacidad de transporte de oxígeno por la hemoglobina. Primero, la unión directa del monóxido de carbono a la hemoglobina reduce la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre. Segundo, la curva de disociación del oxígeno asume una forma más hiperbólica, con unión simultánea al oxígeno y al monóxido de carbono. Estos cambios en la forma magnifican la pérdida de la capacidad de transporte de oxígeno. La interacción monóxido de carbono-oxígeno también causa una desviación a la izquierda de la curva de disociación, dificultando aún más la liberación de oxígeno en los tejidos.

Se debe tener en cuenta que en presencia de monóxido de carbono en sangre, la PaO₂ será normal, pero existirá una disminución significativa de la SaO₂, y por tanto del contenido de oxígeno arterial. Para evaluar la SaO₂ en forma adecuada, se debe realizar una medición directa de la misma con un cooxímetro, o simplemente realizando una oximetría de pulso.

Metahemoglobinemia. La metahemoglobina se produce cuando el Fe⁺⁺ de la hemoglobina es oxidado a Fe⁺⁺⁺. La hemoglobina así oxidada es incapaz de transportar oxígeno. Normalmente, alrededor del 1,5% de la hemoglobina se encuentra en forma oxidada; una cantidad mayor define el estado de metahemoglobinemia. La metahemoglobinemia se asocia con hipoxia por dos mecanismos: 1) reducción de la cantidad de oxígeno transportado por la hemoglobina, con una reducción en el contenido arterial de oxígeno; 2) mayor fijación del oxígeno que se une a la hemoglobina, lo cual lo hace menos disponible a nivel tisular. Como en el caso de la intoxicación por monóxido de carbono, la PaO₂ estará dentro de límites normales, pero la SaO₂ estará muy disminuida.

En contraste con el monóxido de carbono, la metahemoglobina se asocia con profunda cianosis, debido al color de la hemoglobina oxidada. Los pacientes con 1,5 gm% de metahemoglobina aparecen cianóticos, pero no están particularmente hipóxicos ni sintomáticos. En contraste, la cianosis por hipoxemia requiere un valor de más de 5 gm% de hemoglobina desaturada a nivel capilar.

Aunque la metahemoglobinemia puede producirse como un defecto heredado, en los adultos habitualmente es el resultado de una reacción idiosincrásica a ciertas drogas oxidantes, en particular nitritos y sulfonamidas. Otras drogas que pueden estar implicadas son la benzocafina, metoclopramida, pilocarpina, trimetoprim y dapsonas.

MECANISMOS PRODUCTORES DE HIPOXEMIA

La hipoxemia es una reducción en la presión parcial de oxígeno en la sangre arterial. La hipoxia, por su parte, es una disminución en la presión parcial de oxígeno a nivel tisular, reflejando la presencia de hipoxemia, un defecto en el transporte de oxígeno, una disminución en el volumen minuto cardíaco, o una variedad de otras anomalías que pueden alterar la saturación y el contenido de oxígeno en ausencia de enfermedad pulmonar. Virtualmente cualquier enfermedad pulmonar puede producir hipoxemia. Por esta razón, la manera más práctica de analizar la hipoxemia es desde el punto de vista fisiopatológico, en función de su mecanismo de producción (Tabla 6/1).

Inadecuada presión parcial de oxígeno en la mezcla gaseosa inspirada

Si la tensión de oxígeno en el aire se reduce, ya sea por una baja presión barométrica o por respirar una mezcla artificial de gases con una concentración de oxígeno reducida, se produce una disminución en la presión parcial de oxígeno arterial. La severidad de la hipoxemia estará directamente relacionada con la disminución en la tensión inspirada de oxígeno (PIO₂). La hipoxemia que ocurre en las altas alturas es un ejemplo característico. A nivel del mar, la presión barométrica es de 760 mmHg y tiene una PIO₂ de 149 mmHg. A una altitud de casi 3.000 m, la presión barométrica será de 525 mmHg con una tensión de oxígeno inspirado de 110 mmHg. Debido a que no existe ninguna anomalía en el intercambio de gases, el gradiente alvéolo-arterial de oxígeno será normal.

Hipoventilación

La hipoventilación es una reducción en la ventilación minuto total y se refiere habitualmente como hipoventilación pura. La hipoventilación alveolar es una reducción en el aporte de gas desde el medio ambiente hacia el alvéolo. La hipoventilación alveolar produce un aumento en la PaCO₂ y una disminución similar pero no necesariamente igual en la PaO₂. Dos mecanismos fisiológicos distintos pueden ser responsables de la retención de CO₂ que se constata en la hipoventilación alveolar. Primero, por una reducción en la ventilación minuto (hipoventilación pura), y segundo, por un aumento en el espacio muerto fisiológico debido a un desbalance ventilación/perfusión sin que se produzca un aumento compensatorio en la ventilación minuto total. En ambas circunstancias, existe una incapacidad del centro respiratorio

Tabla 6/1. Causas fisiológicas de disminución de la PaO₂

Causas	Efectos sobre la P(A-a)O ₂
No respiratorias	
Shunt intracardiaco derecha a izquierda	Aumentada
Disminución de la PIO ₂	Normal
Baja presión barométrica o baja FiO ₂	Normal
Baja PvO ₂ (sólo en presencia de admisión venosa)	
Respiratorias	
Trastorno de difusión	Aumentada
Hipoventilación (aumento PaCO ₂)	Normal
Shunt intrapulmonar derecha a izquierda	Aumentada
Alteración de la relación V _A /Q	Aumentada
Artefactos	
Recuento elevado de glóbulos blancos	
Hipertermia	

para responder al aumento en la PaCO_2 .

En la hipoventilación pura, el pulmón es normal, sin un cambio apreciable en el gradiente alvéolo-arterial. No es infrecuente que la hipoventilación se produzca en asociación con otras causas de hipoxemia que pueden elevar la diferencia alvéolo/arterial de oxígeno ideal. En estas circunstancias, la hipoventilación pura es sugerida por la presencia de una severa hipoxemia con sólo una moderada elevación en el gradiente alvéolo-arterial ideal. La restauración de la ventilación normal resultará en la pronta resolución de la hipoxemia y de la hipercapnia. Por otra parte, la administración de oxígeno corregirá la hipoxemia pero no la hipercapnia. Un ejemplo típico de esta forma de hipoxemia es la asociada con enfermedades neuromusculares.

Shunt derecha-izquierda

La sangre venosa que entra a la circulación arterial sin ser expuesta al gas alveolar se denomina flujo de *shunt*. Los *shunts* intrapulmonares se producen cuando un alvéolo perfundido está colapsado o lleno con fluido de tal modo que no se produce ventilación alveolar.

En contraste con el *shunt* intrapulmonar, el *shunt* extrapulmonar se asocia con el pasaje de sangre venosa a la porción postcapilar de la circulación pulmonar, ya sea a través de vías anómalas o a través de vías normales tales como la circulación bronquial. En el individuo normal, aproximadamente el 3% del volumen minuto cardiaco es *shunteado* y prácticamente todo el *shunt* es extrapulmonar.

El *shunt* derecha-izquierda invariablemente resulta en hipoxemia con efecto nulo o mínimo sobre la PCO_2 . La explicación de esta diferencia reside en la diferente pendiente de las curvas de disociación para el CO_2 y para el O_2 en la sangre. Debido a la morfología de la curva de disociación del oxígeno, la tensión de oxígeno arterial es considerablemente afectada por los *shunt* de derecha a izquierda.

La inhalación de oxígeno puro no corrige la anomalía en el intercambio de oxígeno que acompaña al *shunt*. El alvéolo normal no puede aumentar el contenido de oxígeno de la sangre en forma significativa debido a que la hemoglobina está casi totalmente saturada, aun cuando se respira aire, y sólo pequeñas cantidades de oxígeno pueden ser disueltas en la sangre. Por lo tanto, la inhalación de oxígeno puro no mejora el contenido de oxígeno de la sangre.

Trastorno de difusión

Cuando la sangre capilar sale del alvéolo sin haber realizado un intercambio completo de gases, se produce una limitación de la oxigenación por difusión incompleta. La difusión a través de la membrana alvéolo-capilar es función del grosor de la membrana, del área de superficie alveolar y capilar, del volumen de sangre capilar y del tiempo de tránsito capilar. En todo momento se produce una combinación de estos factores, haciéndose difícil aislar el factor predominante. Se admite que en la mayoría de los estados patológicos, las limitaciones de la difusión juegan un rol menor en el origen de la hipoxemia. Si bien el equilibrio de difusión incompleto puede ser responsable de la hipoxemia en algunas circunstancias, puede ser fácilmente corregido con oxígeno suplementario.

Alteraciones de la relación ventilación-perfusión

Se ha comprobado que el desbalance VA/Q es la causa más común de hipoxemia, como resultado de la presencia de unidades pulmonares con baja relación VA/Q. Se analizará a continuación el mecanismo productor de hipoxemia. En

la Fig. 6/5, la presión parcial de oxígeno arterial (PaO_2) se relaciona con el contenido arterial de oxígeno; ésta es la curva de disociación del oxígeno para un contenido de hemoglobina de 15 gramos por ciento. La pendiente de la curva es la misma que cuando la PaO_2 se enfrenta contra el porcentaje de saturación de oxígeno de la hemoglobina. Se observa que la curva es casi plana en el rango fisiológico de PaO_2 (por encima de 70 mmHg), y cae gradualmente por debajo de 60 mmHg. Se muestran además los puntos representativos del contenido de oxígeno para tres unidades separadas alvéolo-capilares. Estas unidades tienen una VA/Q de 0,1, 1,0 y 10,0. Se observa que el decremento en la oxigenación capilar producido por la unidad de baja VA/Q no es compensado por la unidad con elevada VA/Q.

Las unidades con baja relación VA/Q tienen valores bajos de PO_2 alveolar. La sangre que perfunde estas unidades tienen una baja presión de oxígeno (PcO_2), y por tanto, un bajo contenido de oxígeno al final del capilar. Si existe un rango de unidades con VA/Q entre 1,0 y 0, el resultado será la hipoxemia, puesto que los bajos contenidos de oxígeno se mezclarán con contenidos normales de oxígeno. En efecto, si bien el desbalance VA/Q implica que al menos algunas unidades están hiperventiladas (alta relación VA/Q), mientras que otras están hipoventiladas (baja relación VA/Q), la forma de la curva de disociación del oxígeno hace que sea imposible que las unidades con relación VA/Q alta puedan balancear a las de VA/Q baja.

La PaO_2 final está determinada no por un promedio de las presiones parciales de oxígeno, sino por un promedio de los contenidos de oxígeno. Esto parece confuso al principio, especialmente cuando se acepta que la PaO_2 determina la saturación de oxígeno y que la saturación de oxígeno es un determinante del contenido de oxígeno. Sin embargo, la curva de disociación del oxígeno muestra que cuando alícuotas de distinto contenido de oxígeno se mezclan, la PO_2 resultante no es un promedio de las PO_2 mezcladas, sino un promedio de los contenidos de oxígeno mezclados. Las presiones parciales de los gases no se promedian entre sí cuando alícuotas iguales de sangre se mezclan. Son los contenidos del gas los que se mezclan y se promedian entre sí.

La PO_2 alveolar determina la PO_2 arterial y el porcentaje de saturación de oxígeno en el capilar pulmonar; el porcentaje de saturación de oxígeno y el contenido de hemoglobina determinan el contenido de oxígeno. Cuando un grupo de contenidos de oxígeno capilar se mezclan, el contenido de oxígeno promedio determinará la PaO_2 . Un análisis detallado de la curva de disociación permite entender este importante punto.

La hiperventilación de algunas unidades no agrega oxígeno como para balancear el bajo contenido de las unidades hipoventiladas. La hiperventilación puede aumentar la PaO_2 en las unidades con alta VA/Q, pero por encima de una PaO_2 de 70 mmHg, no existe un mayor incremento en el contenido de oxígeno de la sangre que sale de estas unidades. El resultado es un contenido de oxígeno final determinado principalmente por las áreas con baja relación VA/Q y una PaO_2 resultante que es menor que la que se puede predecir por el promedio de los valores de PO_2 de cada capilar pulmonar.

Efectos de la baja presión de oxígeno en sangre venosa mezclada

La presencia de una baja presión de oxígeno en la sangre venosa mezclada (PvO_2) es una causa no respiratoria que puede producir una disminución de la presión de oxígeno en sangre arterial. Sólo

en presencia de *shunt* o de una relación VA/Q baja, la presencia de una PvO_2 baja puede disminuir la PaO_2 .

Los factores que afectan el contenido de oxígeno en sangre venosa (CvO_2) son el volumen minuto cardíaco, el contenido de hemoglobina y el consumo de oxígeno. Cuando se reducen el volumen minuto o la cantidad de hemoglobina, la cantidad de oxígeno aportada al sistema capilar estará disminuida; si el consumo de oxígeno continúa siendo el mismo, la cantidad de oxígeno que regrese a la parte derecha del corazón estará reducida. Esta reducción también se pone en evidencia cuando el contenido de oxígeno aportado a los tejidos permanece estable, pero aumenta el consumo a nivel tisular.

Si no existe admisión venosa, la sangre venosa mezclada se oxigenará en su totalidad en un pasaje a través del pulmón. En presencia de admisión venosa (baja relación VA/Q o *shunt*), parte de la sangre venosa mezclada no será oxigenada al pasar por el pulmón y se mezclará con la sangre oxigenada en las venas pulmonares. El contenido de oxígeno resultante estará determinado por la cantidad relativa de sangre que pase por el pulmón normal y por el sector de admisión venosa.

CUANTIFICACIÓN DEL INTERCAMBIO GASEOSO PULMONAR

La hipoxemia es un problema frecuente en la unidad de terapia intensiva. La rápida evaluación y el adecuado tratamiento son necesarios para prevenir un daño orgánico irreversible. Es esencial disponer de métodos simples y objetivos para el monitoreo del intercambio gaseoso a fin de poder manejar a los pacientes críticos. La importancia de la evaluación del intercambio gaseoso ha llevado a la derivación de numerosos parámetros para cumplir tal objetivo, aunque ningún parámetro aislado permite establecer en forma exacta la eficacia del intercambio gaseoso en los pacientes en UTI. Los aspectos atinentes a las determinaciones del intercambio gaseoso pulmonar se analizan en el capítulo de monitoreo del paciente en asistencia respiratoria mecánica.

EVALUACIÓN DE LAS CAUSAS DE HIPOXEMIA

Con la información provista en los apartados anteriores, se puede desarrollar un algoritmo simple para evaluar la causa de la hipoxemia en un paciente en particular. El primer paso para evaluar la causa de la hipoxemia es calcular la diferencia alveolo-arterial de oxígeno ($AaDO_2$). Si este gradiente se encuentra dentro de límites normales para el paciente, la causa no está relacionada con una enfermedad pulmonar, pudiendo deberse la hipoxemia a una hipoventilación alveolar o a una reducción en la tensión de oxígeno inspirado. Se debe tener en cuenta, sin embargo, que esta capacidad de la $AaDO_2$ para reflejar el origen de la anormalidad en el intercambio gaseoso pulmonar se reduce en presencia de hipercapnia.

La hipoventilación, caracterizada por el aumento de la $PaCO_2$, no produce, por sí misma, un aumento en la $AaDO_2$. Esto es debido a que el aumento de la $PaCO_2$ disminuye a la vez la PAO_2 y la PaO_2 . Para establecer si la causa de la hipoxemia es la hipoventilación, basta con determinar la $PaCO_2$. Si está elevada, la hipoventilación es al menos una razón para la disminución de la PaO_2 . Si la $AaDO_2$ es normal en presencia de una $PaCO_2$ elevada, la hipoventilación es la causa exclusiva de la reducción en la PaO_2 . Esta hipoventilación puede ser producida por causas no pulmonares tales como la depresión nerviosa o la parálisis de los músculos respiratorios. Por otra parte, la hipercapnia se acompaña invariablemente de una $AaDO_2$ elevada en los pacientes con enfermedades pulmonares que alteran la relación VA/Q o la

difusión de los gases.

Una tensión de oxígeno reducida en el aire inspirado como causa de la hipoxemia es habitualmente fácil de determinar conociendo la altura. En el caso particular de pacientes transportados por aire es prudente monitorizar la presión de la cabina. En pacientes en asistencia respiratoria mecánica, es necesario establecer la composición de la mezcla del gas inspirado.

La presencia de un *shunt* intracardiaco derecha-izquierda es rara en el adulto. El diagnóstico habitualmente se establece con la historia del paciente, el examen físico y la radiografía de tórax, aunque su confirmación puede requerir de la ecocardiografía o de la cateterización cardiaca.

Un aumento en la $AaDO_2$ es el parámetro clave para establecer la presencia de una alteración en el intercambio gaseoso pulmonar, en particular por un aumento de la admisión venosa. La admisión venosa puede ocurrir en una de tres situaciones, de las cuales sólo dos constituyen un verdadero *shunt*.

- a.- El *shunt* anatómico se produce cuando la sangre evita el pulmón a través de un canal anatómico, tal como una comunicación intracardiaca, o la unión de una rama de la arteria pulmonar con las venas pulmonares.
- b.- El *shunt* fisiológico se produce cuando una parte del volumen minuto cardíaco pasa a través de la vasculatura pulmonar normal sin tomar contacto con el aire alveolar. No existe una conexión anormal entre los vasos sanguíneos, sino una severa redistribución del flujo sanguíneo pulmonar. El *shunt* fisiológico se observa en condiciones tales como el edema pulmonar, la neumonía y la atelectasia lobar.
- c.- Se produce una baja relación VA/Q cuando atraviesa el capilar pulmonar una cantidad mayor de sangre de la que puede ser totalmente oxigenada por el aire alveolar. En este caso el flujo sanguíneo está expuesto a cierta cantidad de aire alveolar.

En el pasado, se recomendó la administración de oxígeno al 100% para determinar si la hipoxemia se debía a áreas de baja relación VA/Q o a un *shunt*, ya que en el primer caso dicha administración corregía la hipoxemia. En la actualidad se sabe que la administración de oxígeno al 100% puede convertir a las áreas de baja VA/Q en áreas de ventilación cero, por colapso alveolar al absorberse totalmente el oxígeno. Aunque esta técnica pueda establecer el porcentaje de *shunt*, en general no afecta la terapéutica.

Los pacientes con hipoxemia severa a pesar del empleo de fracciones inspiradas de oxígeno elevadas requieren mayor evaluación. En este caso es recomendable determinar la concentración de hemoglobina, la saturación de oxígeno de la sangre venosa mezclada y el volumen minuto cardíaco. En presencia de un *shunt* derecha a izquierda, la hipoxemia en sangre venosa mixta puede agravar la hipoxemia arterial. La tensión de oxígeno en sangre venosa mezclada disminuye en presencia de hipoxemia, y este decremento puede agravarse por anemia o reducción del volumen minuto cardíaco. Ambas circunstancias aumentan la diferencia arterio-venosa de oxígeno. Aunque la hipoxemia en sangre venosa mezclada no es la causa primaria de la hipoxemia arterial, puede contribuir al grado de ésta producida por *shunts* derecha-izquierda. El mismo mecanismo también puede actuar en presencia de un grado significativo de desigualdad VA/Q.

EL APORTE DE OXÍGENO A LOS TEJIDOS

El sistema cardiovascular distribuye la sangre a través del organismo, pero es la microcirculación en particular la que regula en forma activa y pasiva la distribución de los glóbulos rojos y el plasma a los órganos individuales. Una vez superadas las arteriolas, el flujo microvascular se distribuye

en forma pasiva a través de la red capilar y otros lechos vasculares tales como los sinusoides hepáticos, de acuerdo con la resistencia vascular local (diámetro y longitud) y con las propiedades hemoreológicas (viscosidad sanguínea y deformabilidad de los glóbulos rojos).

La microcirculación es un sistema integrado diseñado para asegurar que la disponibilidad de oxígeno alcance o exceda las demandas celulares a través de los distintos tejidos. Dentro del contexto del sistema cardiovascular, el transporte de oxígeno debe ser considerado como un flujo de oxígeno desde el pulmón, con alta PO_2 , hasta los tejidos con baja PO_2 , involucrando mecanismos de transporte convectivos y difusivos.

Transporte difusivo de oxígeno. El oxígeno difunde a través de distancias relativamente cortas en función de un gradiente de presión parcial. El gradiente de PO_2 existe a través de los vasos sanguíneos y en los tejidos. En 1919 Krogh y Erlang desarrollaron un modelo matemático de transporte de oxígeno basado en una geometría cilíndrica simple y asumiendo que cada capilar suple un volumen único de tejido. Actualmente se conoce que el oxígeno difunde desde las arteriolas y los capilares en cualquier dirección en base solamente al gradiente local de PO_2 ; sin embargo, el modelo de Krogh aun es instructivo, especialmente en condiciones de limitación de la difusión. La difusión de oxígeno está limitada por la solubilidad del oxígeno (k), la difusividad del oxígeno (D) y el gradiente de PO_2 (dPO_2/dr). La distancia crítica de difusión de oxígeno, que es la máxima distancia a la cual se puede encontrar una mitocondria de la fuente de oxígeno sin sufrir un deterioro funcional, está determinada por estos parámetros de difusión, por la PO_2 capilar y por el consumo tisular de oxígeno. Las distancias características de difusión se encuentran en el rango de 10 a cientos de micrones. En qué medida un tejido está adecuadamente oxigenado dependerá del aporte microvascular local de oxígeno, de la distancia crítica de difusión del oxígeno y de la distancia intercapilar.

El gradiente de PO_2 es responsable del movimiento neto de oxígeno desde una región de alta PO_2 a una región de baja PO_2 ; como tal, en la medida que el gradiente de PO_2 aumenta también lo hará el flujo de oxígeno, o la cantidad de oxígeno que difundirá fuera de los vasos por unidad de superficie y por tiempo. El flujo de oxígeno se describe en forma matemática por la primera ley de Fick de la difusión: Flujo de oxígeno = $-kD \times dPO_2/dr$.

El signo negativo en la expresión convierte la pendiente negativa del gradiente en un valor positivo. La difusión es la que facilita el movimiento de oxígeno desde los alveólos pulmonares hacia los glóbulos rojos de los capilares en los pulmones, y desde los glóbulos rojos hacia los tejidos en la periferia.

Transporte convectivo de oxígeno. Debido a que el oxígeno tiene una baja solubilidad en el plasma, es el flujo específico de los glóbulos rojos, y no el de la sangre total, el que determina la disponibilidad de oxígeno; de acuerdo con ello, la capacidad de transporte de oxígeno de los eritrocitos, facilitada por la hemoglobina, es esencial para el transporte convectivo del oxígeno a través de grandes distancias por la sangre. Dentro de los glóbulos rojos, el oxígeno se une a la hemoglobina de forma que se altera la conformación tetramérica de ésta. El significado fisiológico de la interacción entre el oxígeno y la hemoglobina se refleja en la naturaleza sigmoidea de la curva de disociación de la hemoglobina.

En los grandes vasos sanguíneos, el transporte convectivo de oxígeno se calcula como el producto del flujo sanguíneo o volumen minuto cardíaco, la concentración de hemoglobina,

la saturación de la hemoglobina, y la capacidad de unión de la hemoglobina al oxígeno.

$$DO_2 = Q \times [(Hb \times 1,39 \times SaO_2) + (PaO_2 \times 0,003)]$$

$$DO_2 = 5,0 \text{ L/min.} \times [(15 \text{ g/dL} \times 1,39 \text{ mL/g} \times 0,97) + (0,003 \times 100 \text{ mm Hg})] \times 10 = 1000 \text{ mL/min}$$

En la microcirculación, la hemodinamia capilar puede ser cuantificada como el flujo de glóbulos rojos o como el índice de aporte de glóbulos rojos (SR). El flujo de glóbulos rojos o el SR (glóbulos rojos por segundo) depende de la velocidad de los glóbulos rojos y del hematocrito capilar.

La relación entre la geometría microvascular, la hemodinamia capilar, la densidad capilar funcional, y el transporte de oxígeno son de particular importancia en la fisiopatología de la enfermedad crítica debido a que la respuesta inflamatoria sistémica induce cambios remotos en la microvasculatura que pueden contribuir a la injuria tisular y en última instancia al fallo orgánico.

Recientemente, Kuper y col., han propuesto una concepción totalmente inversa al análisis anterior, hablando del remolino (whirlpool) de oxígeno. El modelo de descenso en cascada de la presión parcial de oxígeno desde la atmósfera hasta la célula (Fig. 6/1) implica un flujo neto de oxígeno desde la atmósfera hacia los tejidos, determinado por el aporte de oxígeno provisto por la función cardiopulmonar. Las células se nutrirían por la difusión pasiva de oxígeno desde el capilar hacia el citoplasma. El modelo propuesto, aborda el problema desde la perspectiva celular, y sugiere que la transferencia de oxígeno está determinada por el remolino (con efecto de succión) creado por el consumo de oxígeno a nivel celular. Ello significa que la célula, al consumir oxígeno, crea un gradiente negativo con respecto al capilar, generando ello una transferencia desde el capilar a la célula, el cual estará determinado por el consumo realizado por ésta. A su vez, al disminuir la tensión en el capilar, se producirá una disminución en la saturación de oxígeno en la sangre venosa, y ello determinará el volumen de captación a nivel pulmonar, y así sucesivamente. De modo que la disponibilidad no sería lo que determina el consumo, sino a la inversa, el consumo sería el que establecería la disponibilidad necesaria.

El rol de la hemoglobina en la regulación local de la liberación de oxígeno. El sistema automático de contrarregulación responsable de regular la liberación de oxígeno a nivel tisular es capaz de monitorizar y regular el aporte de oxígeno a través de los lechos microvasculares. Bergfeld y Forrester fueron los primeros en demostrar que los glóbulos rojos expuestos a condiciones hipóxicas liberaban adenosina trifosfato (ATP). Puesto que el ATP es un potente vasodilatador, los autores propusieron que los glóbulos rojos que transcurren a través de una región hipóxica pueden estimular la vasodilatación local y aumentar el flujo sanguíneo. Otros autores demostraron que el ATP inyectado en las arteriolas produce vasodilatación local, en la cual participan receptores purinérgicos (P_2Y_1 y P_2Y_2) localizados en el endotelio de estos vasos. El ATP se une al P_2Y_1 y al P_2Y_2 del endotelio vascular induciendo al mismo a producir óxido nítrico, prostaglandinas y factor hiperpolarizante derivado del endotelio, con lo cual se produce vasodilatación por relajación del músculo liso vascular. Collins y col. demostraron que el ATP inyectado en las vénulas postcapilares produce vasodilatación de las arteriolas circundantes.

En 1996, Stamler y col. propusieron que los glóbulos rojos

son responsables de regular el aporte de oxígeno a través del transporte de NO, producido en el pulmón, a la periferia en la forma de un compuesto bioactivo de S-nitrosothiol (SON). Este sería un potente vasodilatador, transportado por la hemoglobina y liberado en la medida en que la saturación de oxígeno de la hemoglobina disminuye en respuesta a las demandas locales de oxígeno.

La posibilidad de que la hemoglobina desempeñe un rol clave en la regulación del tono vascular y por lo tanto en la liberación de oxígeno ha generado considerable interés, y ha elevado al glóbulo rojo de un simple transportador de oxígeno a una célula idealmente diseñada para monitorizar y regular la liberación de oxígeno a través de todo el lecho microvascular.

RELACIÓN ENTRE DISPONIBILIDAD Y CONSUMO DE OXÍGENO

Es importante distinguir entre el transporte de oxígeno (TO_2) y la disponibilidad de oxígeno (DO_2). Estos dos términos han sido utilizados en forma intercambiable, aunque representan fenómenos distintos. El transporte de oxígeno (TO_2) es el flujo de oxígeno que brinda el corazón al circuito arterial. La fracción de oxígeno que llega a los tejidos constituye la disponibilidad de oxígeno (DO_2). En otros términos, la disponibilidad de oxígeno es la cantidad de oxígeno que llega a los capilares de los tejidos metabólicamente activos. Un ejemplo de la diferencia entre la DO_2 y el TO_2 es el *shunt* arteriovenoso, en el que el TO_2 puede ser normal pero la DO_2 puede ser cero. A pesar de esta diferencia conceptual, a los fines prácticos se han asimilado los conceptos de TO_2 y DO_2 .

El consumo de oxígeno puede diferir de la captación de oxígeno, que es el volumen de oxígeno extraído de la mezcla gaseosa inspirada y medido con el uso de una carta metabólica.

La demanda de oxígeno es la cantidad de oxígeno requerida por los tejidos para mantener el metabolismo aeróbico. Al presente, la demanda de oxígeno es difícil de medir clínicamente debido a que la misma está determinada a nivel tisular. Cuando la demanda de oxígeno excede el consumo se desarrolla un metabolismo anaerobio. La demanda de oxígeno tisular varía en respuesta a cambios en el metabolismo tisular, tanto en circunstancias fisiológicas como patológicas.

La disponibilidad de oxígeno (DO_2). La disponibilidad de oxígeno se define como el volumen de oxígeno eyectado desde el ventrículo izquierdo en cada minuto, y se calcula como el producto del volumen minuto cardiaco y el contenido de oxígeno arterial, según la fórmula ya analizada:

$$DO_2 = Q \times [(Hb \times 1,39 \times SaO_2) + (PaO_2 \times 0,003)]$$

donde Q es el volumen minuto cardiaco, Hb es la concentración de hemoglobina, SaO_2 es la saturación arterial de oxígeno, PaO_2 es la tensión parcial de oxígeno arterial y 1,39 es la cantidad de oxígeno unido a un gramo de hemoglobina. El valor normal se obtiene multiplicando por un factor de ascenso de 10. Utilizando los valores normales, se obtienen los siguientes resultados:

$$DO_2 = 5,0 \text{ L/min.} \times [(15 \text{ g/dL} \times 1,39 \text{ mL/g} \times 0,97) + (0,003 \times 100 \text{ mm Hg})] \times 10 = 1000 \text{ mL/min}$$

Se considera más apropiado expresarlo en función de la superficie corporal, para lo cual en lugar de utilizar el valor de volumen minuto cardiaco se utiliza el de índice cardiaco. En tal caso el valor normal oscila entre 350 y 550 mL/min/m².

De los factores precedentes, el volumen minuto cardiaco es el determinante más importante de la DO_2 . En efecto, una

disminución en la concentración de oxígeno o en la SaO_2 puede ser compensada por un aumento en el volumen minuto cardiaco, mientras que lo opuesto no es posible. Ello es debido a que la SaO_2 normalmente es cercana al 100%, no pudiendo aumentar, y la concentración de hemoglobina no se puede cambiar en forma aguda. En adición, las transfusiones de sangre no siempre aumentan la DO_2 , debido a que el volumen minuto cardiaco habitualmente disminuye como resultado del aumento concomitante en la viscosidad sanguínea. Por ello es que en condiciones fisiológicas, el volumen minuto cardiaco debe adaptarse en forma constante a las necesidades de oxígeno del organismo.

Si bien no existe una opinión unánime al respecto, hay bastante consenso en que la DO_2 que debería mantenerse en los pacientes críticos para lograr una evolución aceptable debería oscilar entre 400 y 600 mL/min/m².

El consumo de oxígeno (VO_2). El consumo de oxígeno es el volumen de oxígeno utilizado por los tejidos por minuto. El VO_2 puede ser calculado ya sea utilizando la ecuación de Fick reversa o por medición directa de los volúmenes y de las concentraciones de los gases inspirados y expirados. La ecuación de Fick reversa es la siguiente:

$$VO_2 = Q \times (CaO_2 - CvO_2)$$

donde CaO_2 y CvO_2 son el contenido arterial y venoso de oxígeno, respectivamente. El valor normal de consumo de oxígeno es de 240 mL/min o de 170 mL/min/m² si se expresa por la superficie corporal.

El consumo de oxígeno en reposo representa alrededor del 25% de la disponibilidad de oxígeno, dejando una gran reserva de oxígeno que puede ser extraída bajo condiciones de estrés.

Índice de extracción de oxígeno. El índice de extracción de oxígeno es una expresión matemática de la avidez de los tejidos por el oxígeno. El índice de extracción de oxígeno (O_2ER) es la fracción del oxígeno disponible que es consumido, siendo calculado del siguiente modo:

$$O_2ER = (CaO_2 - CvO_2)/CaO_2$$

$$O_2ER = VO_2/DO_2$$

variando su valor normal entre 0,23 y 0,30%. El O_2ER aumenta cuando aumenta el VO_2 sin un aumento concomitante de la disponibilidad, como ocurre durante el ejercicio, convulsiones, fiebre o excitación; o cuando disminuye la disponibilidad y se mantiene constante el consumo, hecho este de gran trascendencia en los pacientes críticos, en particular en aquellos con depresión miocárdica, hipovolemia, hipoxemia o anemia.

El VO_2 observado ($^{\circ}VO_2$) por el médico (ya sea medido o calculado) es el producto de la DO_2 observada y de una O_2ER observada, de modo tal que $^{\circ}VO_2 = ^{\circ}DO_2 \times ^{\circ}O_2ER$. En forma similar, el requerimiento específico de un determinado paciente (nVO_2) puede ser formulado como el producto de la DO_2 necesitada y la O_2ER necesitada: $nVO_2 = nDO_2 \times nO_2ER$. Cualquier cambio en la relación entre $^{\circ}DO_2$ y nDO_2 debe ser balanceado por un cambio inverso en la extracción para mantener el consumo, y viceversa. Cuando la $^{\circ}VO_2/nVO_2$ no puede ser mantenida igual a 1, se produce disoxia. En tal sentido, se pueden describir tres índices de performance: $^{\circ}VO_2/nVO_2$ como un índice de performance global, de modo que un valor por debajo de 1 es indicativo de shock; $^{\circ}DO_2/nDO_2$ como un índice de performance circulatoria, con un valor por debajo de 1 indicando un fallo circulatorio; y $^{\circ}O_2ER/nO_2ER$ como un índice de performance tisular, con un valor por debajo de 1 indicando fallo tisular o hipoxia citopática. En este último caso, existe un déficit en la extracción de oxígeno de modo que la SvO_2 no necesariamente disminuirá, aun en presencia de una inadecuada relación VO_2/DO_2 .

Análisis de la relación DO_2/VO_2

En años recientes se ha insistido sobre el estudio de la relación entre la disponibilidad y el consumo de oxígeno, ya que se considera que existe una interdependencia entre ambas variables. Se analizará a continuación dicha relación en distintas circunstancias fisiológicas y patológicas.

a.- Variación primaria del VO_2 .

Cuando el consumo de oxígeno aumenta en forma primaria, como en el ejercicio, la fiebre, las convulsiones y la excitación, la disponibilidad acompaña dicho aumento resultando en una relación lineal como la indicada en la Fig. 6/7.

Este tipo de relación lineal muestra una dependencia del aporte ante las variaciones independientes del consumo. Este fenómeno se ha llamado dependencia fisiológica, haciendo referencia a lo que ocurre específicamente durante el ejercicio.

b.- Disminución primaria de la DO_2

Cuando disminuye la disponibilidad de oxígeno, como ocurre en la hipoxemia, la disminución del volumen minuto cardíaco o la anemia, el organismo puede mantener el consumo constante, mediante el aumento progresivo de la extracción. En su inicio, la curva es de tipo plateau o en meseta, pero si la disminución de la disponibilidad alcanza un valor crítico, el consumo también disminuirá (Fig. 6/8). El punto de cambio en el comportamiento del consumo de oxígeno se denomina DO_2 crítica. En un estudio de 17 pacientes graves sépticos y no sépticos, este nivel crítico de DO_2 varió entre 2,1 y 6,2 mL/min/kg, con un valor medio de $4,16 \pm 0,34$ mL/min/kg, o aproximadamente 300 mL/min para un paciente de 75 kg. A ese nivel se produce un brusco incremento en la concentración de lactato, indicando el desarrollo de metabolismo anaerobio. El aspecto final de la curva es de tipo bimodal.

c.- Variaciones de la DO_2 y del VO_2 en el paciente crítico.

Cuando se examina la relación DO_2/VO_2 en los pacientes críticos, y particularmente en los sépticos y o con Síndrome de dificultad respiratoria aguda, se encuentra frecuentemente una curva caracterizada por la ausencia de la meseta al incrementar o disminuir la disponibilidad, como si el consumo dependiera de los valores de aporte en todos los niveles de éste (Fig. 6/9). Esto es exactamente lo inverso de lo que ocurre durante el ejercicio normal, sin poder definir en estas circunstancias un punto crítico. Esta relación, que se ha denominado dependencia patológica, se ha intentado atribuir a la existencia de una deuda de oxígeno previa, apoyando este concepto la asociación frecuente de esta relación con el aumento de

los niveles de ácido láctico. Los pacientes que presentan una dependencia patológica del consumo con respecto a la disponibilidad tendrían mayor mortalidad que los que presentan una curva con una meseta identificable.

Este concepto de deuda de oxígeno ha motivado a algunos autores a recomendar una conducta terapéutica destinada a mantener altos valores de disponibilidad y consumo, para tratar de prevenir la aparición de dicha deuda y el síndrome de fallos orgánicos múltiples consecuente; en particular en pacientes en shock o con riesgo de padecerlo, con sepsis grave, en los posoperatorios de alto riesgo y en los casos de disfunción orgánica. En tal sentido, se ha propuesto mantener la DO_2 por encima de 600 mL/min/m² y el VO_2 por encima de 170 mL/min/m². Con tal metodología se ha comprobado una disminución en la mortalidad en algunos grupos de pacientes. Los pacientes que mejoran su morbimortalidad cuando se alcanzan los objetivos terapéuticos precedentes son aquellos en los que durante el preoperatorio se logra aumentar la DO_2 , impidiendo así la aparición de la deuda de oxígeno mencionada.

Los conceptos precedentes constituyeron el eje de una gran controversia en el tratamiento de los pacientes con shock y fallo orgánico múltiple, ya que existen autores que no han podido demostrar una mejoría cuando se usaron los valores mencionados, llamados supranormales. En un metaanálisis de Hayland, Cook y col., sobre los siete trabajos mayores destinados a aumentar la DO_2 en pacientes críticos, se concluye que "las intervenciones destinadas a lograr valores suprafiológicos de índice cardíaco, DO_2 y VO_2 no redujeron significativamente la mortalidad en los pacientes críticamente enfermos".

Ronco y col. han cuestionado el concepto de dependencia patológica, atribuyendo su aparición a problemas metodológicos en la determinación de la relación DO_2/VO_2 por un acople matemático de valores, y no por la existencia real de una deuda de oxígeno.

El concepto de acople matemático deriva del modo de determinación de la disponibilidad y del consumo, utilizando la ecuación de Fick. Como ya se explicó, las fórmulas de obtención de ambos parámetros utilizan tanto el volumen minuto cardíaco como el contenido arterial de oxígeno. De tal modo, si se produce un error en más o en menos en la medición de uno de estos valores, ello se traducirá en un aumento o disminución artificial o metodológico tanto de la disponibilidad como del consumo, configurándose una aparente dependencia cuando en realidad sólo ha existido un error en la medición.

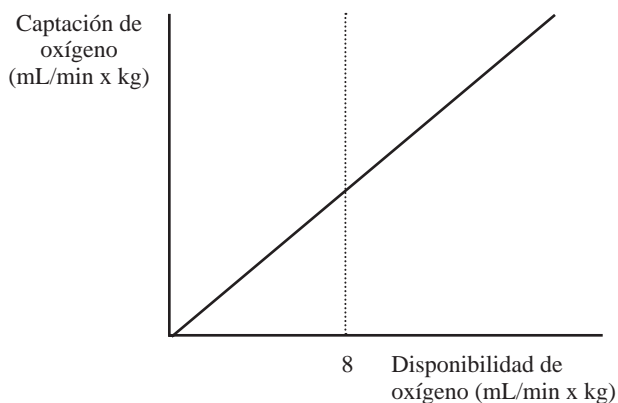


Fig. 6/7. Relación entre la disponibilidad y el consumo de oxígeno durante el ejercicio (relación lineal).

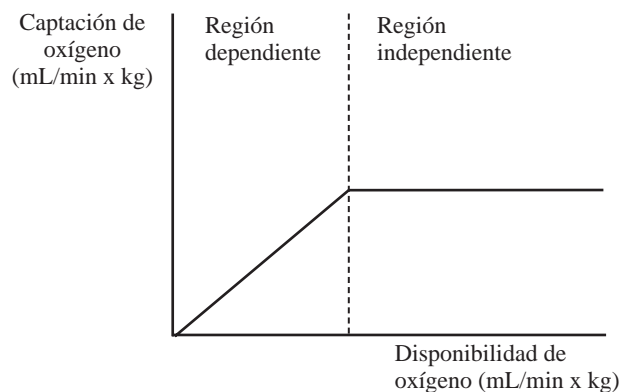


Fig. 6/8. Relación entre la disponibilidad y el consumo de oxígeno en condiciones normales.

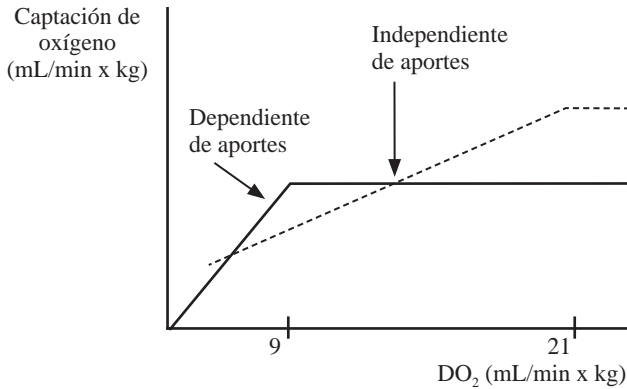


Fig. 6/9. Captación de oxígeno en función del aporte en situación normal (línea llena), en sepsis y en SDRA (línea de puntos).

Para confirmar esta presunción, Ronco y col. realizaron mediciones de la disponibilidad y del consumo en un grupo de pacientes críticos utilizando la fórmula de Fick para calcular ambos parámetros y simultáneamente midieron el consumo utilizando un calorímetro. Al medir el VO_2 con un método diferente que el utilizado para calcular la DO_2 , los errores de medición se relacionan al azar y no se puede producir un acople matemático. Cuando se correlacionaron las variables utilizando los valores obtenidos con el catéter de arteria pulmonar, se obtuvo la curva de dependencia patológica ya descrita. Cuando, en cambio, se correlacionaron la DO_2 obtenida con la medición del catéter de arteria pulmonar y el VO_2 obtenido por calorimetría indirecta, la dependencia patológica desapareció. Este hallazgo, confirmado por otros autores, cuestiona la teoría de la dependencia patológica como evidencia de una deuda de oxígeno, y quitaría sustento al aumento terapéutico de la disponibilidad propuesto para el tratamiento de los pacientes críticos.

Además de los inconvenientes metodológicos citados, la determinación de la DO_2 y del VO_2 globales, sólo permite tener un conocimiento de lo que ocurre en el organismo como

un todo, sin poder discernir las circunstancias particulares de los distintos órganos y tejidos. En los últimos años se han propuesto métodos de monitoreo regional o tisular que permiten un mejor análisis de las condiciones individuales, y como tal una mejor aproximación terapéutica al problema del aporte energético a los tejidos.

LA EVALUACIÓN DE LA OXIGENACIÓN TISULAR

El mantenimiento de un adecuado transporte de oxígeno a los tejidos es un objetivo primario del manejo de los pacientes críticos. Por tal razón, la evaluación de la oxigenación tisular es esencial. Una técnica ideal para medir la oxigenación tisular debe proveer una información en tiempo real cuantitativa, exacta y reproducible sobre el aporte de oxígeno y la utilización del mismo por los lechos tisulares específicos. En adición, la misma debe distinguir claramente entre los compartimentos evaluados, ya sean arterial, venoso, microcirculatorio o tisular. Existe una heterogeneidad en el aporte y la demanda de oxígeno entre órganos así como a nivel de cada órgano; esta heterogeneidad aumenta durante los estados de shock y sepsis. Esto implica que las medidas regionales deben ser realizadas a nivel de los órganos más sensibles a las condiciones que producen la enfermedad crítica, haciendo que una PO_2 crítica común a todos los tejidos no sea una medida confiable. Para las aplicaciones clínicas, los dispositivos de medición deben ser seguros, no invasivos y fáciles de aplicar.

Las técnicas destinadas a la medición de la oxigenación tisular pueden ser divididas en dos grupos (Tabla 6/2). Las primeras utilizan las propiedades electroquímicas de metales nobles para medir el contenido de oxígeno de los tejidos. En este grupo se encuentran los electrodos de oxígeno tipo Clark, las agujas implantables, y los electrodos de superficie. El segundo grupo de técnicas utiliza las propiedades ópticas de la hemoglobina y de indicadores que miden la saturación de la hemoglobina, PO_2 , PCO_2 o pH.

Dosaje del lactato sérico

La elevación del lactato sérico se ha considerado como un

Tabla 6/2. Técnicas de medición para la determinación de la oxigenación tisular.

Técnica	Método	Variable
Electrodo de oxígeno	Electrodo polarográfico (aguja, catéter o electrodo de superficie)	PO_2
Optodos	Determinación óptica de pH, PCO_2 y PO_2 por fluorescencia	pH, PCO_2 , PO_2
Espectroscopía cercana al infrarrojo	Análisis de absorbencia del espectro de luz infrarroja	Volumen de sangre, Hb/HbO ₂ , citocromo aa3
Espectrofotometría de reflectancia	Análisis espectral de la luz reflejada	Saturación regional de Hb
Fluorescencia de NADH	Imagen de fluorescencia	Estado energético mitocondrial
Pd-porfirin fosforescencia	Fosforescencia de Pd-porfirina	PO_2
Tonometría	Medida de PCO_2 con un tonómetro gástrico	PCO_2 intestinal
Imagen de citoescaner	Visualización directa de la microcirculación	Arquitectura de la microvasculatura; velocidad de los glóbulos rojos

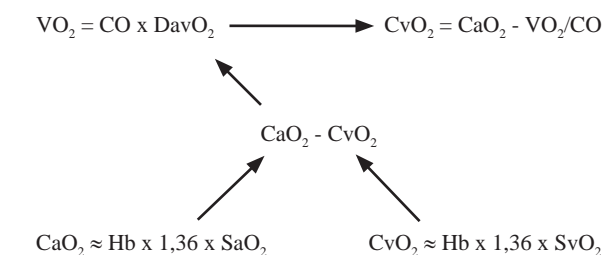
marcador sensible de la hipoxia tisular en los pacientes críticos. La concentración de lactato sérico podría ser una medida aceptada de la oxigenación tisular en esta situación. Sin embargo, la hipoxia no es la única condición asociada con un aumento del lactato. Por otra parte, el ácido láctico es eliminado de la circulación por el hígado, los riñones y, en muchos casos, por el músculo. Esto explica que se pueda producir un metabolismo anaeróbico significativo sin que se detecten elevaciones del lactato sérico. Por último, el lactato es un marcador global de hipoxia tisular, pudiendo no detectar las situaciones locales. En efecto, es concebible que exista una significativa hipoxia en un órgano aislado con muy poco impacto sobre el dosaje de lactato, debido a la dilución del efluente del tejido isquémico con la sangre proveniente del resto de los tejidos oxigenados.

Se ha reconocido que la relación lactato/piruvato sería superior al lactato sérico aislado para la detección de la hipoxia tisular. Desgraciadamente, los métodos existentes para la determinación rápida de piruvato sérico son inexactos, lo que hace que la medida de esta variable sea poco práctica.

La oximetría venosa

El contenido de oxígeno en sangre venosa mezclada (CvO₂) puede ser medido en la arteria pulmonar y refleja la relación entre las necesidades totales de oxígeno del organismo y el volumen minuto cardiaco bajo condiciones de CaO₂ constantes. La SvO₂ es el factor más importante que determina el CvO₂ puesto que el oxígeno físicamente disuelto evidenciado por la PvO₂ es despreciable y la hemoglobina se mantiene constante por cierto periodo de tiempo en la mayoría de las circunstancias clínicas. Debido a esta relación, la SvO₂ ha sido propuesta como un parámetro que describe la adecuación de la oxigenación tisular (Fig. 6/10).

La SvO₂ disminuye cuando la disponibilidad de oxígeno está comprometida o cuando la demanda de oxígeno sistémica excede al aporte. Cuando los mecanismos compensatorios son superados y la SvO₂ permanece baja, se produce hipoxia tisular y acidosis láctica (Tabla 6/3). Mediante el empleo de oximetría de infrarrojos, que se basa en la espectrofotometría de reflexión, se puede monitorizar la SvO₂ en forma continua. La luz se trasmite a la sangre, se refleja en los glóbulos rojos, y se lee en un detector. La cantidad de luz reflejada a diferentes longitudes de onda varía dependiendo



- VO₂: consumo de oxígeno
- CO: índice cardiaco
- ΔaO₂: diferencia arteriovenosa de oxígeno
- CvO₂: contenido venoso de oxígeno
- CaO₂: contenido arterial de oxígeno
- SaO₂: saturación arterial de oxígeno
- SvO₂: saturación venosa de oxígeno

Fig. 6/10. Cálculo del consumo de oxígeno (VO₂) de acuerdo al principio de Fick.

de la concentración de hemoglobina y de oxihemoglobina. El catéter utilizado es un catéter de Swan-Ganz con un canal para la proyección de luz.

La medición de la SvO₂ requiere de la inserción de un catéter de arteria pulmonar, procedimiento costoso e invasivo. Alrededor del 1969, Scheinman y col., investigaron en que medida la saturación de oxígeno en la sangre venosa central (ScvO₂) reflejaba los cambios en la SvO₂. Puesto que la cateterización venosa central se realiza por distintas razones en los pacientes críticos, sería muy útil si la ScvO₂ funcionara como un equivalente de la SvO₂.

Las saturaciones venosas de O₂ difieren en varios órganos puesto que estos extraen diferentes cantidades de oxígeno. Es razonable, por lo tanto, que la saturación de oxígeno venoso dependa del sitio de medición. En sujetos sanos, la saturación de oxígeno en la vena cava inferior es mayor que en la vena cava superior. Mas comúnmente, los catéteres venosos se insertan a través de la vena yugular o de la vena subclavia. Por ello, la saturación venosa central refleja la saturación de la parte superior del cuerpo. Puesto que la arteria pulmonar contiene una mezcla de sangre proveniente de ambas cavas, la SvO₂ es mayor que la saturación de oxígeno en la vena cava superior. Se debe tener en cuenta además en que lugar se encuentra el extremo del catéter: vena cava, aurícula derecha o incluso ventrículo derecho.

La diferencia fisiológica entre ScvO₂ y SvO₂ no es constante y puede ser afectada por varias condiciones, incluyendo la anestesia general, trauma encefalocraneano, redistribución de la sangre como ocurre en el shock, o la presencia de *shunt* en la microcirculación o muerte celular.

Durante la anestesia, la ScvO₂ puede exceder la SvO₂ hasta en un 6%. Esta observación puede ser explicada por los efectos de los anestésicos inhalantes que aumentan el flujo sanguíneo cerebral y por lo tanto reducen la extracción de O₂. Esto lleva a un aumento de la SO₂ en la vena cava superior.

La reversión de la diferencia fisiológica entre ScvO₂ y SvO₂ puede ser observada en los estados de shock. Durante el deterioro hemodinámico, el flujo sanguíneo mesentérico disminuye debido a un aumento en la extracción de O₂ en estos órganos. Naturalmente, esto se asocia con la desaturación venosa en la parte inferior del cuerpo. Por otra parte, el flujo sanguíneo cerebral se mantiene por cierto periodo causando una disminución tardía de la ScvO₂ en comparación con la SvO₂.

Varios estudios en animales han sido realizados para probar

Tabla 6/3. Límites de la saturación de oxígeno en sangre venosa mezclada.

SvO ₂ > 75%	Extracción normal Aporte supera a la demanda Déficit de captación de oxígeno a nivel celular
75% > SvO ₂ > 50%	Extracción compensatoria Aumento de la demanda o disminución del aporte
50% > SvO ₂ > 30%	Agotamiento de la extracción Comienzo de la acidosis láctica El aporte de oxígeno es menor que la demanda
30% > SvO ₂ > 25%	Acidosis láctica severa
SvO ₂ < 25%	Muerte celular

la utilidad de la ScvO₂ como un sustituto de la SvO₂. Se han informado altos coeficientes de correlación entre ScvO₂ y SvO₂ en distintas condiciones. Como en condiciones experimentales, se ha demostrado una buena correlación entre ScvO₂ y SvO₂ en los pacientes críticos. Se ha concluido por lo tanto que la ScvO₂ puede brindar información adecuada sobre la SvO₂. Sin embargo, en condiciones tales como el shock o la anestesia general se puede afectar la diferencia fisiológica entre SvO₂ y ScvO₂. Se ha argumentado, en tales circunstancias, que la correlación entre ScvO₂ y SvO₂ es clínicamente inaceptable en los pacientes críticos. Sin embargo, más importante que la predicción precisa de la SvO₂ es la cuestión de si los cambios en la SvO₂ que indican un deterioro hemodinámico o un efecto del tratamiento son reflejados por los cambios simultáneos en la ScvO₂. Una serie de estudios confirman que la ScvO₂ difiere de la SvO₂ pero los cambios en la SvO₂ se acompañan por cambios paralelos en la ScvO₂. Los autores concluyen que la medición continua de la ScvO₂ puede ser aceptable y conveniente para establecer la adecuación de la relación de disponibilidad/consumo de oxígeno. Aunque la diferencia entre SvO₂ y ScvO₂ aumenta luego del inicio del shock séptico, las curvas de ambos parámetros cambian en paralelo.

Puesto que el monitoreo de la ScvO₂ aparece promisorio en el campo experimental, se han llevado a cabo varios estudios clínicos incluyendo un ensayo con un número elevado de pacientes en diferentes estados de shock. Rivers y col. demostraron en pacientes con sepsis severa y shock séptico que la resucitación temprana y agresiva guiada por la ScvO₂ en adición a la presión venosa central y a la presión arterial media reduce la mortalidad a 28 días del 46,5% al 30,5%. Comparado con el grupo tratado en forma convencional, el grupo de control de ScvO₂ recibió más fluidos, más frecuentemente dobutamina y más transfusiones durante las primeras seis horas de tratamiento. Otros contextos en los cuales la determinación de la ScvO₂ ha demostrado ser ilustrativa es en pacientes con trauma, fallo cardiaco y durante la resucitación cardiopulmonar.

Pearse y col., y Jakob y col., han llevado a cabo estudios de evaluación de la ScvO₂ en el perioperatorio y posoperatorio de pacientes quirúrgicos de alto riesgo, comprobando que la disminución de la misma por debajo de un umbral variable entre 65 y 73%, se asocia con un aumento de la incidencia de complicaciones.

El deterioro de la microcirculación o la falla en la captación de oxígeno a nivel celular, como ocurre en la sepsis severa y en el shock séptico, induce una deficiencia en la extracción de oxígeno de modo que la SvO₂ no necesariamente disminuirá, aun en presencia de una inadecuada relación VO₂/DO₂. En esta situación, una SvO₂ normal no es equivalente de una adecuada perfusión orgánica. Finalmente, la SvO₂ es un índice global de oxigenación, y no provee información sobre la perfusión regional.

Recientemente, Pulsion Medical Systems ha diseñado un equipo para la determinación continua de la oximetría venosa central compatible con la mayoría de los catéteres intravenosos multilumen (CeVOX®). Aun no está definitivamente determinado si este monitoreo podrá modificar la evolución final de los pacientes críticos.

Diferencia venoarterial de CO₂

El gradiente venoarterial de CO₂ (Δ PCO₂) es la diferencia entre la presión parcial de anhídrido carbónico de la sangre venosa mezclada (PvCO₂) y la PCO₂ de la sangre arterial (PaCO₂): Δ PCO₂ = PvCO₂ - PaCO₂.

La PaCO₂ y la PvCO₂ son las presiones parciales del CO₂ disuelto en la sangre arterial y venosa mezclada, respectivamente, que representan sólo una fracción del contenido de CO₂ arterial (CaCO₂) y venoso (CvCO₂).

La ecuación de Fick aplicada al CO₂ indica que la excreción de CO₂ (VCO₂), equivalente a la producción de CO₂ en el estado estable, es igual al producto del volumen minuto cardiaco (VMC) por el gradiente venoarterial de CO₂: $VCO_2 = VMC (CvCO_2 - CaCO_2)$.

A pesar del aspecto curvilíneo global de la relación entre la PCO₂ y el contenido de CO₂ en la sangre, existe una relación relativamente lineal entre el contenido y la presión parcial de anhídrido carbónico en el rango fisiológico habitual de contenido de CO₂, de modo que se puede reformular la ecuación de Fick (ecuación de Fick modificada) y sustituir el CCO₂ por la PCO₂, según: Δ PCO₂ = k · (VCO₂/VMC); donde k es asumida como una constante. Por tanto, el Δ PCO₂ puede ser relacionado en forma lineal con la producción de CO₂ y en forma inversa con el VMC. En definitiva, el gradiente venoarterial de CO₂ depende de la producción de CO₂ y de la eliminación del gas por el pulmón, dependiente ésta del VMC.

Producción aeróbica de CO₂. A nivel celular, la generación aeróbica de CO₂ es un producto terminal normal de la fosforilación oxidativa mitocondrial. Por tanto, en condiciones aeróbicas, el CCO₂ en la sangre venosa es mayor que en la sangre arterial. Bajo estas condiciones normales, la producción total de CO₂ (VCO₂) está directamente relacionada con el consumo global de oxígeno (VO₂), según: $VCO_2 = R \times VO_2$; donde R es el cociente respiratorio, que no es una constante sino que varía entre 0,7 y 1,0 en función de la fuente energética predominante.

Cuando la fuente de energía principal son los lípidos, R se acerca a 0,7, mientras que en condiciones de alto consumo de carbohidratos R se aproxima a 1,0. Por lo tanto, la producción aeróbica de CO₂ aumenta ya sea con el aumento del metabolismo oxidativo, por ejemplo con el ejercicio; o para un VO₂ constante, cuando un régimen alimentario equilibrado es reemplazado por un régimen con gran contenido de carbohidratos. Bajo ambas condiciones, CvO₂ - CaCO₂ y Δ PCO₂ aumentarán, excepto que el VMC cardiaco aumente en forma proporcional.

Producción anaeróbica de CO₂. Cuando se producen condiciones de hipoxia tisular, la producción de CO₂ aeróbica se reduce y la producción anaeróbica de CO₂ puede aumentar. En esta situación han sido identificadas dos fuentes posibles de CO₂: 1) el tamponaje del exceso de H⁺ por iones HCO₃⁻, con la ulterior disolución del CO₃H₂ en CO₂ y H₂O, y 2) la descarboxilación de los intermediarios metabólicos. En condiciones de hipoxia, los iones H⁺ son generados por dos mecanismos: 1) excesiva producción de ácido láctico debido a una aceleración de la glicólisis anaeróbica, puesto que el piruvato no puede ser metabolizado a través del ciclo de Krebs, y 2) hidrólisis del ATP y del ADP, que ocurre en condiciones de anaerobiosis.

La evidencia de la producción anaeróbica significativa de CO₂ en los órganos hipóxicos no es fácil de evidenciar. En efecto, el flujo sanguíneo venoso eferente puede ser suficientemente eficiente como para eliminar el CO₂ producido en casos de una marcada disminución en la producción aeróbica de CO₂. Por lo tanto, la PCO₂ puede no estar aumentada en la sangre venosa y la producción anaeróbica de CO₂ no ser detectada. Sin embargo, si los flujos eferentes y aferentes de sangre son artificialmente detenidos, la hipoxia puede ser lo suficientemente prolongada como para que la producción

anaeróbica de CO_2 pueda ser detectada midiendo ya sea un aumento en la PCO_2 del effluente venoso del órgano o un aumento en la PCO_2 en el órgano en sí mismo, y esto a pesar de una profunda disminución en la producción aeróbica de CO_2 .

Influencia del volumen minuto cardiaco (VMC) en el ΔPCO_2 . A partir de la ecuación modificada de Fick, ΔPCO_2 se correlaciona en forma inversa con el VMC, de modo que para una determinada VCO_2 , el ΔPCO_2 deberá aumentar en una proporción similar a la de la disminución en el VMC e inversamente.

La elevación del ΔPCO_2 como consecuencia de la reducción del VMC, bajo condiciones de producción estable de CO_2 , puede ser explicada por el fenómeno de estancamiento de CO_2 . Debido al tiempo de tránsito enlentecido, una cantidad mayor de lo normal de CO_2 por unidad de sangre que pasa por el lecho microvascular generará hipercapnia en la circulación venosa. En la medida en que la ventilación pulmonar sea adecuada, una caída del VMC se asociará con un gradiente mayor entre PvCO_2 y PaCO_2 . Sin embargo, algunos autores han observado en animales sometidos a respiración espontánea que el aumento en el ΔPCO_2 asociado con una reducción del VMC y una estabilidad del VO_2 , puede resultar de una disminución de la PaCO_2 sin modificación de la PvCO_2 . En efecto, bajo condiciones de respiración espontánea, la hiperventilación estimulada por la reducción del flujo sanguíneo puede disminuir la PaCO_2 y producir el aumento en el ΔPCO_2 , sin que exista necesariamente un aumento concomitante en la PvCO_2 .

Uso clínico del ΔPCO_2 . A partir de las consideraciones teóricas precedentes, han sido propuestos dos modos diferentes de uso clínico del ΔPCO_2 ; el ΔPCO_2 puede ser utilizado como un marcador del VMC en pacientes relativamente estables; o el ΔPCO_2 puede ser utilizado como un marcador de hipoxia tisular en pacientes severamente enfermos. Desgraciadamente, se ha demostrado que ninguno de estos usos puede ser recomendado, debido a las complejas interrelaciones que existen en los pacientes críticos entre el VMC y la producción tanto aeróbica como anaeróbica de CO_2 . Esto hace que la interpretación a la cabecera del paciente del ΔPCO_2 y de sus cambios sea particularmente dificultosa.

Ni el aumento en el ΔPCO_2 ni el aumento brusco del mismo pueden detectar con certeza el comienzo o la agravación de la hipoxia tisular. En efecto, aunque se puede encontrar un aumento lento o brusco en el ΔPCO_2 en condiciones aeróbicas, el mismo también puede ser consecuencia de un flujo sanguíneo muy bajo en respuesta a una demanda de oxígeno, con riesgo más o menos inmediato de producción de hipoxia tisular verdadera. Un ΔPCO_2 normal no excluye la presencia de una profunda hipoxia tisular global cuando el flujo sanguíneo está mantenido, o cuando en presencia de una hipoxia local el tejido hipóxico está poco perfundido. Esta conclusión no indica que no se produzca producción anaeróbica de CO_2 en condiciones de hipoxia tisular, sino que los cambios en el ΔPCO_2 no constituyen un método recomendable para detectar la producción anaeróbica de CO_2 . Lo que se puede establecer con certeza es que el ΔPCO_2 es indicativo de la adecuación o no del flujo venoso para eliminar la cantidad producida de CO_2 .

Resonancia magnética nuclear con Fósforo 31 (31 P-NMR)

Desde que Hoult y col. informaron el primer espectro de P-NMR en el músculo de la rana, las técnicas de NMR han sido ampliamente aplicadas en la investigación, evaluando

desde el metabolismo de bacterias en suspensión hasta el de animales e incluso humanos.

Utilizando la P-NMR se pueden medir con precisión los niveles de fosfocreatina, ATP y fósforo inorgánico en diferentes tejidos blanco. También pueden ser medidos los cambios temporales de estos intermediarios metabólicos en respuesta a las variaciones de la oxigenación tisular.

La 31 P-NMR es un método muy confiable pero no disponible todavía para propósitos clínicos.

Electrodos para medición de PO_2 y pH tisular

Kessler y col. describieron un método para medir el pH intracelular y la PO_2 utilizando electrodos tipo Clark directamente adosados a la superficie de los tejidos blanco. El método permite detectar una rápida caída en la oxigenación tisular luego de una injuria isquémica, hipoxémica o séptica. También se puede obtener información sobre la capacidad reguladora de la microcirculación.

La técnica es invasiva, siendo necesario un acceso quirúrgico al músculo u otro tejido por monitorear. Están siendo desarrolladas y validadas en la actualidad agujas con electrodos para este fin.

Espectroscopia cercana al infrarrojo

Jobsis y Hampson y Piantadosi describieron una técnica destinada a evaluar las fracciones oxi y desoxihemoglobina y mioglobina y el estado redox de otras moléculas metálicas como el citocromo a-a3. Usando un dispositivo especial, se detectan cambios en el estado de oxigenación de las moléculas mencionadas a medida que varía el transporte de oxígeno. La mayoría de los trabajos clínicos con este método han estado dirigidos a valorar la oxigenación cerebral en los síndromes isquémicos cerebrales agudos.

Medición tonométrica del pH intramucoso gástrico (pHi)

La tonometría es un método diseñado para evaluar el estado de oxigenación de la mucosa intestinal. Ha sido utilizado ampliamente en investigación experimental y actualmente se ha difundido su empleo clínico.

La reciente inclusión de la tonometría en gran número de unidades de cuidado intensivo ha permitido un desarrollo clínico mayor de esta técnica de monitoreo de la oxigenación tisular con respecto a las mencionadas más arriba.

Una serie de experimentos han demostrado que la tensión de un gas en el lumen de una víscera hueca (tracto digestivo, vesícula biliar, vejiga urinaria) es la misma que en las capas superficiales de su mucosa. Este conocimiento fue empleado por primera vez en 1959 por Boda y col., quienes utilizaron la tonometría gástrica para estimar la PCO_2 arterial, midiendo la PCO_2 en una solución salina mantenida durante un cierto período equilibrada en un balón gástrico. Estos autores encontraron una correlación estrecha entre los valores de PCO_2 gástrica con los de PCO_2 de fin de espiración, con la excepción de aquellos pacientes que presentaban inestabilidad hemodinámica. En ellos, la PCO_2 registrada en el tonómetro era mucho más alta que la PCO_2 del final de espiración.

Basado en la información disponible, se considera que la PCO_2 en la luz gástrica se encuentra en equilibrio con la PCO_2 de la mucosa gástrica. Si la PCO_2 luminal es medida por tonometría y la concentración de bicarbonato mucoso estimada, asumiendo que la concentración de bicarbonato en la mucosa y en la sangre arterial es la misma, se puede hacer el cálculo del pH intramucoso (pHi), utilizando la ecuación de Henderson-Hasselbach.

Para medir tonométricamente la PCO_2 gástrica (PtCO_2), se

hace necesario el uso de un tonómetro gástrico. El dispositivo consiste en un tubo nasogástrico modificado, el denominado catéter TRIP-NGS, Tonometrics Inc., Worcester, Ma., EE.UU. El mismo tiene dos orificios colectores comunes y un tercero conectado a través de un tubo impermeable a un balón de silicona ubicado al final del dispositivo nasogástrico. Este tercer orificio permite llenar el balón con solución salina y tomar muestras para mediciones de PCO_2 . El balón es permeable al gas y permite un equilibrio de la PCO_2 , sujeto al tiempo, entre la solución salina y los tejidos y fluidos circundantes.

Para obtener una medición de pHi confiable es necesaria la confirmación de la posición del balón en la luz del estómago por medio de una radiografía directa. Una vez establecida tal posición, se deben inyectar en el tonómetro 2,5 ml. de solución salina al 0,9%. Luego de un período adecuado de equilibrio, se toma una muestra de la solución, descartando el primer ml. que está llenando el espacio muerto del tubo. La PCO_2 de la muestra salina es medida en un aparato de gases en sangre simultáneamente con una muestra de sangre arterial. Finalmente, el pHi se calcula con la fórmula $pHi = 6,1 + \log [HCO_3^- \text{ arterial} / (F \times 0,03 \times PCO_2 \text{ tonometrada})]$ donde F es un factor tiempo dependiente provisto por el fabricante.

Una dificultad teórica en el cálculo del pHi tonométrico es la presunción de que la concentración de bicarbonato en la mucosa gástrica está en equilibrio con la concentración de bicarbonato en la sangre arterial. Se debe tener en cuenta, sin embargo, que el equilibrio depende de condiciones dinámicas y las diferencias de concentración pueden estar relacionadas al índice de recambio. Por ejemplo, una administración rápida de bicarbonato de sodio puede invalidar el cálculo del pHi tonométrico porque el equilibrio entre la sangre y la mucosa gástrica lleva más tiempo que el empleado en la medición.

A pesar de las dificultades precedentes, una serie de estudios en animales han validado la tonometría. Existe una buena correlación entre las mediciones de pH tonométricas y las realizadas directamente con electrodos intramucosos en diferentes situaciones, principalmente durante el shock provocado por la administración de endotoxina. En los estados de flujo sanguíneo muy bajo o ausente, la correlación no es tan buena y los valores de tonometría tienden a subestimar la caída del pHi . Sin embargo, la tendencia de los cambios en el pHi es previsible y reproducible.

Recientemente se ha introducido un nuevo dispositivo para medir la PCO_2 regional en la luz intestinal, utilizando un tonómetro de aire y un catéter colocado en el estómago o en el colon. El Tonocap® (Tonometrics Division, Instrumentarium Corp., Finland) automáticamente insufla aire en el balón, después de un tiempo de estabilización aspira el mismo y mide la PCO_2 . Puesto que todo el sistema de medición, desde

el balón hasta el sensor infrarrojo, es un circuito cerrado que evita la manipulación y el transporte de la solución hasta el laboratorio de gases en sangre, el Tonocap® puede eliminar fuentes de error asociadas con la tonometría salina convencional. Por otra parte, la tonometría de gas es más rápida que la tonometría salina, puesto que la difusión del CO_2 al balón es cinco veces más rápida que hacia la solución salina. El sistema Tonocap® es un dispositivo mejor que la tonometría salina convencional, ya que es mucho menos complejo y probablemente se asocie con menos errores (Fig. 6/11). Se ha sugerido que los valores críticos de PCO_2 en la mucosa gástrica se encuentran en el rango de 48 mm Hg, y la diferencia entre la PCO_2 de la mucosa y la $PECO_2$ en valores por debajo de 12 mm Hg. Schlichting y Bowles, por su parte, consideran que existe disoxia cuando los valores de PCO_2 en la mucosa alcanzan 65 mm Hg y un gap de PCO_2 de 25 a 35 mm Hg.

Significado de la acidosis intramucosa. La determinación del pHi ha permitido obtener una serie de evidencias respecto de la importancia de la evaluación de la oxigenación tisular a nivel regional. En primer lugar, el pHi medido tonométricamente es un reflejo confiable del pH tisular y un buen método para monitorear la oxigenación tisular regional. En segundo lugar, el pHi ha demostrado ser una importante herramienta para pronosticar las complicaciones y la mortalidad en los pacientes críticos y con riesgo quirúrgico aumentado. Por último, la normalización del pHi ha sido utilizada como objetivo terapéutico, aunque los resultados de los estudios más recientes no han podido confirmar la existencia de una relación entre dicha normalización y la evolución final. Por otra parte, aún queda una cantidad considerable de incertidumbres acerca del real significado de la acidosis intramucosa, en particular en el curso de la sepsis severa y del shock séptico.

La PCO_2 mucosa puede elevarse por dos mecanismos. Como la PCO_2 tisular se aproxima a la PCO_2 arterial, un aumento de la PCO_2 arterial puede reflejar un estado de hipoventilación con acumulación sistémica de CO_2 y un metabolismo aeróbico normal, o sea ser consecuencia de una acidosis respiratoria. Alternativamente, un aumento de la PCO_2 tisular puede ser el resultado del metabolismo anaeróbico y de la producción neta de iones hidrógeno, con el consiguiente tamponamiento por el bicarbonato tisular. En efecto, en la acidosis metabólica se produce la secuencia $H^+ + CO_3^{2-} \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow H_2O + CO_2$. La producción neta de hidrógeno es el resultado de la hidrólisis del ATP en exceso de su regeneración. Durante la acidosis metabólica local, el aumento del CO_2 tisular refleja el tamponaje del hidrógeno metabólico, más que el CO_2 que se produce en el ciclo del ácido tricarbónico, que requiere para producirse de condiciones aeróbicas.

Las evidencias experimentales sugieren que los cambios en la PCO_2 tisular producidos por acidosis respiratoria son menores en comparación con los producidos por el tamponamiento del hidrógeno resultante de la disoxia tisular. En definitiva, el mecanismo subyacente más frecuentemente aceptado para explicar la acidosis intramucosa es la hipoxia tisular.

No es posible definir claramente cuál es la influencia de la hipoxia tisular, las alteraciones metabólicas y la liberación del CO_2 generado aeróbicamente sobre el valor del pHi gástrico que definitivamente se mide. De todos modos, el comportamiento del pHi alerta sobre los cambios regionales del metabolismo energético que el monitoreo de parámetros sistémicos de oxigenación no es capaz de detectar.

Se ha demostrado que la acidosis intramucosa predice la evolución, en términos de complicaciones y mortalidad, en



Fig. 6/11. El dispositivo Tonocap®

pacientes que son sometidos a cirugía aórtica, cirugía cardíaca, y pacientes con politraumatismos. Mark y col. describieron que el pHi gástrico es una mejor herramienta pronóstica del síndrome de disfunción orgánica múltiple y muerte que las variables derivadas del TO_2 y VO_2 en los pacientes con sepsis. Mohsenifar y col., por su parte, mostraron que la acidosis gástrica mucosa puede ser un pronosticador temprano de fracaso en el retiro de la asistencia respiratoria mecánica, debido probablemente al desvío de sangre desde el lecho esplácnico hacia los músculos respiratorios sobreexigidos.

En una población heterogénea de pacientes quirúrgicos de cuidados intensivos, Gys y col. comprobaron que aquellos con acidosis intramucosa tenían peor pronóstico que los que cursaban con pHi normal en las primeras 72 horas.

Las medidas del pHi, obtenidas en el momento de la admisión a la UTI y luego de 12 horas, parecen predecir la supervivencia en los pacientes clínicos y quirúrgicos. Doglio y col. pudieron establecer el efecto de las intervenciones terapéuticas en la evolución del pHi, encontrando importantes diferencias en la mortalidad de acuerdo con los valores de pHi gástrico inicial y luego de 12 horas. Los pacientes en los que las maniobras terapéuticas no fueron efectivas para corregir el pHi bajo inicial, tuvieron un mayor índice de mortalidad, mientras que la sobrevida fue mejor en aquellos cuyo pHi volvió a valores normales durante las primeras 12 horas de su estadía en la UTI. Los pacientes con pHi normal al ingreso y también 12 horas más tarde tuvieron el índice de mortalidad más bajo. Podría afirmarse que la mayor supervivencia en los pacientes con pHi gástrico normal durante las primeras 12 horas en la UTI avala el argumento del empleo de este parámetro como monitor de la hipoxia tisular local.

En conjunto, los estudios citados han demostrado que un pHi bajo es un buen predictor de una mala evolución. Esta capacidad predictiva del pHi se ha atribuido a su capacidad para detectar la hipoxia intestinal, aunque el valor bajo del pHi puede ser consecuencia de la hipoperfusión sin hipoxia. El valor potencial de detectar la hipoxia intestinal es doble. Primero, el lecho esplácnico y especialmente la mucosa intestinal son susceptibles a la hipoperfusión y a la hipoxia debido a la redistribución del flujo sanguíneo desde el intestino y a la presencia de mecanismos de contracorriente en los villi intestinales. Como resultado, la hipoxia de la mucosa intestinal puede ser un signo de alarma precoz de una inadecuada disponibilidad de oxígeno global. Segundo, la hipoxia de la mucosa intestinal puede tener efectos deletéreos por sí misma, desempeñando un rol en el desarrollo de el fallo multiorgánico como resultado del aumento de la permeabilidad intestinal y de la traslocación de bacterias y endotoxinas a través de la pared intestinal. Por ello, la corrección del pHi bajo mediante el tratamiento destinado a la corrección de la hipoxia mucosa debería resultar en una mejoría en la evolución. Una revisión prolija de la literatura, sin embargo, sugiere que el pHi no es una buena medida de la oxigenación mucosa intestinal, y las evidencias que relacionan el pHi, el aumento de la permeabilidad, la traslocación bacteriana y la mala evolución no son sustanciales.

Hasta el momento actual, el pHi gástrico nunca ha sido validado como una medida de la oxigenación de la mucosa gástrica o intestinal. El pHi intestinal y la oxigenación de la mucosa han sido medidos en forma simultánea en dos estudios (Vallet y col., y VanderMeer y col.), con resultados contradictorios. Aun si el pHi gástrico pudiera ser considerado como un signo de alarma precoz de la inadecuada disponibilidad de oxígeno, el mismo podría no ser una variable útil contra la cual titular la resucitación, debido a que la restauración de la perfusión

intestinal a valores normales no necesariamente resulta en una mejoría del pHi o de la oxigenación mucosa.

El mayor estudio de una terapéutica guiada por el pHi, fue llevado a cabo por Gutiérrez, Palizas, Doglio y col. Los autores diseñaron un ensayo multicéntrico para evaluar la eficacia de un protocolo de resucitación dirigido a lograr un pHi gástrico normal ($>7,35$) como meta terapéutica. Fueron randomizados 260 pacientes críticos, con valores de APACHE II entre 15 y 25, en grupos control y activo. A su vez los grupos control y activo fueron divididos en grupos adicionales, de acuerdo con el pHi gástrico de admisión. Luego de la randomización resultaron cuatro grupos: "a" y "b", control y activo respectivamente con pHi gástrico en la admisión normal, y "c" y "d", control y activo con pHi gástrico en la admisión bajo. Los grupos control fueron resucitados utilizando como metas terapéuticas parámetros clínicos y hemodinámicos convencionales. En los grupos activos, si el pHi gástrico era menor de 7,35 luego de la resucitación convencional, se seguía un protocolo especial de expansión de volumen y/o infusión de dobutamina que apuntaba a elevar el pHi a valores normales. En pacientes admitidos con pHi gástrico normal la evolución mejoró en forma significativa en el grupo activo, es decir cuando se seguía el protocolo de resucitación activa con la corrección del pHi como meta. Pese a que en este grupo los pacientes ingresaban con pHi normal, se observó un descenso del mismo en el 90% de los casos durante su estadía en la UTI. La mejoría en la evolución podría ser explicada por el reconocimiento temprano de la acidosis intramucosa seguido por una rápida corrección aumentando el transporte de oxígeno global, no permitiendo de esta manera un daño tisular severo. Como contrapartida, en los pacientes con pHi gástrico de admisión bajo ($<7,35$), los sucesivos aumentos en el transporte de oxígeno en el grupo activo no mejoraron los resultados finales. Este hecho podría ser explicado asumiendo que en los grupos con pHi bajo en la admisión, la acidosis intramucosa había estado presente durante un período prolongado de tiempo, produciendo como consecuencia un daño tisular irreversible en algunos casos. También es posible que el protocolo utilizado para aumentar el transporte de oxígeno no fuera el apropiado para resolver los severos disturbios metabólicos presentes.

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

Capnometría sublingual

En los últimos años la capnometría sublingual ha surgido como una alternativa potencial para el monitoreo de la perfusión tisular, sin algunos de los inconvenientes que dificultan el empleo generalizado de la tonometría gástrica.

La hipercapnia tisular es ubicua en los estados de shock. Las limitaciones metodológicas de la tonometría gástrica

han llevado a buscar sitios alternativos para el monitoreo de la PCO_2 tisular. Nakagawa y col. sugirieron que la mucosa sublingual podía ser un sitio adecuado. La mucosa sublingual es una superficie altamente vascularizada a partir de las arterias sublinguales, que son ramas de las arterias linguales, a su vez ramas de la arteria carótida externa. En adición al esófago, la región sublingual no pertenece al lecho esplácnico.

Los estudios experimentales y clínicos relacionados con la capnometría sublingual han utilizado dos dispositivos diferentes: el electrodo MI-720 CO_2 (Microelectrodes) y el CapnoProbe SL Monitoring System (Nellcor). El MI-720 necesita ser calibrado en gases con valores conocidos de CO_2 antes de ser utilizado. Aunque no fue diseñado originalmente para ser utilizado debajo de la lengua, es el dispositivo que se ha utilizado en la mayoría de los estudios experimentales relacionados con la medida de la PCO_2 tisular. El CapnoProbe fue diseñado especialmente para la medición de la $PslCO_2$ y se ha utilizado en la mayoría de los estudios clínicos. Consiste en un sensor descartable, constituido por un optodo que sensa el CO_2 . El rango de determinación es de 30 a 150 mmHg. En la actualidad, la compañía productora ha retirado el dispositivo del mercado debido a que se comprobó que un grupo de pacientes que lo utilizaron desarrollaron infecciones graves por *Burkholderia cepacia*, que probablemente haya estado contenida en la solución buffer que conserva al producto.

Hasta la actualidad se han realizado cuatro estudios clínicos destinados a evaluar la capnometría sublingual en los pacientes críticos (Weil y col., Marik, Marik y Bankow y Rackow y col.). Toledo Macial y col., realizando monitoreo simultáneo de la $PslCO_2$ con el CapnoProbe y de la circulación sublingual con un dispositivo de polarización espectral (Cytoscan), pudieron demostrar una significativa correlación entre la $PslCO_2$ y el porcentaje de capilares sublinguales perfundidos en un grupo de pacientes con shock séptico. El $\Delta PslCO_2$ parece estar determinado principalmente por el flujo sanguíneo de la microcirculación sublingual.

Al momento actual, existen ciertos interrogantes y limitaciones con el empleo del dispositivo de medición de la $PslCO_2$: a) la interpretación correcta de la PCO_2 tisular no siempre es fácil de realizar, ya que ciertas variables pueden interferir con su medición, aun cuando sea realizada en la mucosa sublingual; b) la mucosa sublingual puede no ser tan susceptible a la isquemia como el tracto gastrointestinal, de modo que puede no comprometerse tan rápidamente en los estados de shock; c) pueden existir diferencias en la cinética de la $PslCO_2$ en diferentes tipos de shock; d) la ausencia de un gold standard de la disoxia dificulta la comparación con la $PslCO_2$; e) falta de un valor bien establecido de la $\Delta Psl-aCO_2$ en condiciones normales y patológicas; y f) se desconoce si la corrección del $\Delta Psl-aCO_2$ mejora el pronóstico. Sin embargo, teniendo en cuenta que la medición de la $PslCO_2$ es técnicamente simple y no invasiva, es posible que nuevos estudios permitan establecer su real utilidad en el manejo de los pacientes críticos.

LA RESPIRACIÓN CELULAR

Muchas actividades celulares requieren energía en la forma de oxígeno, la cual se obtiene primariamente por la degradación del ATP y otros compuestos de alta energía. El oxígeno debe estar presente en cantidades suficientes en la mitocondria para mantener una concentración efectiva de ATP en el sistema de transporte de electrones. Las células deben realizar una serie de actividades esenciales para la supervivencia, incluyendo el transporte de membrana, crecimiento, reparación celular y

mantenimiento de los procesos metabólicos. En adición, las células también tienen funciones facultativas tales como la contractilidad, transporte de electrolitos o proteínas, motilidad y varias actividades de biosíntesis. Si la disponibilidad de oxígeno es limitada, el consumo de oxígeno puede disminuir y aparecer una dependencia del aporte. Las funciones facultativas son las primeras que se alteran, conduciendo a la disfunción orgánica. Si la situación se hace más grave, no se pueden mantener las funciones obligatorias y se producen alteraciones irreversibles.

La respiración puede ser definida como la transferencia ordenada de electrones realizada por la maquinaria metabólica celular desde los compuestos orgánicos hacia el oxígeno. Este proceso produce fosfatos de alta energía en la forma de ATP para proveer la energía necesaria para que las células y los tejidos realicen sus funciones.

La Fig. 6/12 muestra las vías metabólicas responsables de la generación de ATP. La oxidación de carbohidratos, aminoácidos y ácidos grasos en el citoplasma tiene como vía final común la producción de acetil CoA. Esta molécula entra en el ciclo del ácido tricarbóxico y produce dos moléculas de CO_2 y cuatro pares de electrones. La nicotinamida-adenina-dinucleótido (NAD^+) y la flavina-adenina-dinucleótido (FAD^+) sirven como aceptores de electrones y los transportan hasta la mitocondria en forma de $NADH$ y $FADH$. Una vez en la mitocondria, el par de electrones se mueve en una serie de reacciones de oxidorreducción en el sistema de los citocromos. Cada reacción de oxidorreducción se asocia con un nivel progresivamente menor de energía hasta que el citocromo final reduce el oxígeno molecular. Durante este proceso se genera gran cantidad de energía bajo forma de ATP. Esto se denomina fosforilación oxidativa y es una característica de todas las células aeróbicas.

El ATP producido es hidrolizado por las ATPasas para proveer la energía necesaria para las distintas funciones celulares y para preservar la función de la membrana celular. La hidrólisis del ATP produce ADP, fosfato inorgánico (Pi) e iones hidrógeno. Cuando el aporte de oxígeno es adecuado, el ADP, el Pi y el hidrógeno son reutilizados en la mitocondria para producir ATP a través de la fosforilación oxidativa. De tal forma, la concentración en el citoplasma de ADP, Pi e hidrógeno se mantiene baja.

Cuando la fosforilación oxidativa no es suficiente para satisfacer las necesidades energéticas celulares, comienzan a utilizarse fuentes energéticas anaeróbicas. Las reacciones celulares de producción de ATP en anaerobiosis incluyen la glicólisis, la reacción de la creatinquinasa y la reacción de la adenilquinasa.

Durante la hipoxia, la producción aeróbica de ATP no alcanza a cubrir los requerimientos tisulares y se comienza a acumular AMP en el citosol. Esto estimula la glicólisis con la producción de lactato y la generación de ATP a través de: $Glucosa + 2Pi + 2ADP \rightarrow 2\text{ lactato} + 2ATP + 2H_2O$.

El aumento de la vía glicolítica durante la hipoxia se denomina efecto Pasteur. La producción de ATP por la glicólisis anaeróbica es escasa -2 moles de ATP por mol de glucosa-, en comparación con la fosforilación oxidativa, en la cual se producen 36 moles de ATP por mol de glucosa. La glicólisis tiene la desventaja adicional de incrementar la concentración citosólica de lactato.

Otra fuente de ATP es la reacción de la creatinquinasa, en la cual la fosfocreatina es utilizada para fosforilar el ADP. Esta reacción se lleva a cabo en el músculo esquelético, corazón y cerebro; y tiene múltiples ventajas. Además de proveer una fuente de ATP, también previene la acumulación citosólica

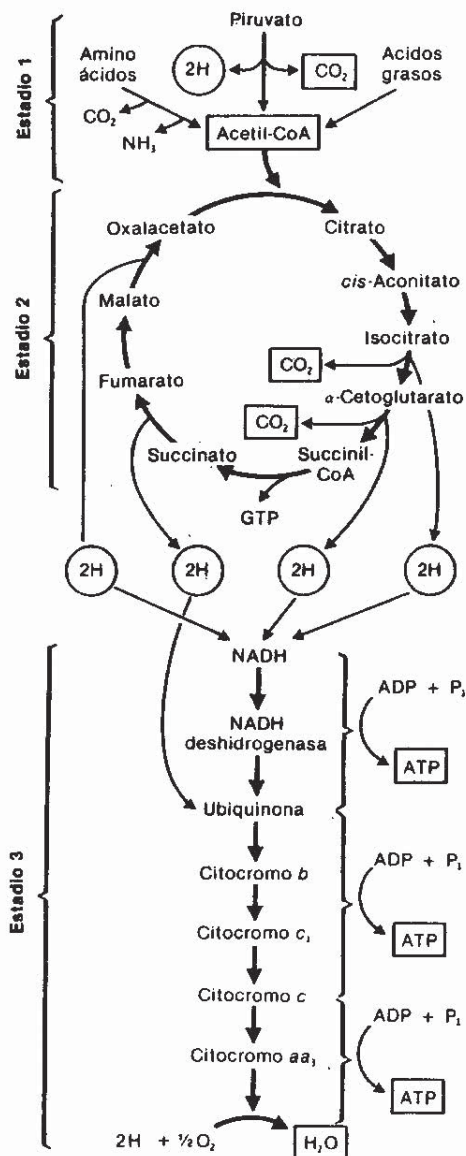


Fig. 6/12. Estadios de la respiración celular.

de ADP e hidrógeno. Sin embargo, es de beneficio limitado durante la hipoxia dada la escasa concentración tisular de fosfocreatina.

El nivel crítico de oxígeno requerido para que la fosforilación oxidativa funcione normalmente in vivo es desconocido, pero existen ciertos datos inferidos de sistemas experimentales. En preparaciones de mitocondrias aisladas no hay un decremento significativo en la respiración de estas organelas hasta que la PO₂ en el medio de perfusión disminuye por debajo de 0,5 mmHg. En animales intactos y en el hombre sano, el nivel crítico de PO₂ parece ser alrededor de 20 mmHg, a juzgar por las funciones orgánicas y por los niveles de ATP. Se admite que en los pacientes críticos existirían otros factores, además de la PO₂, que regularían la integridad de los procesos metabólicos.

BIBLIOGRAFÍA

Bateman R., Sharpe M., Ellis C.: Microvascular dysfunction in sepsis: hemodynamics, oxygen transport, and nitric oxide. *Crit Care* 7 (DOI 10.1186/cc2353) 2003

- Bilkovski R., Rivers E., Horst H.: Targeted resuscitation strategies after injury. *Curr Opin Crit Care* 10:529-2004
- Bloos F., Reinhart K.: Venous oximetry. *Intensive Care Med* 31:911-2005
- Caille V., Squara P.: Oxygen uptake-to-delivery relationship: a way to assess adequate flow. *Crit Care* 19(Suppl3):S4 (doi:10.1186/cc4831) 2006
- Chawla L., Zia H., Gutierrez G.: Lack of equivalence between central and mixed venous oxygen saturation. *Chest* 126:1891-2004
- Cohn S., Crookes B., Proctor K.: Near infrared spectroscopy in resuscitation. *J Trauma* 54:S199-2003
- Dueck M., Klimek M., Appenrodt S.: Trends but not individual values of central venous oxygen saturation agree with mixed venous oxygen saturation during varying hemodynamic conditions. *Anesthesiology* 103:249-2005
- Ellis C., Jagger J., Sharpe M.: The microcirculation as a functional system. *Critical Care* 9 (Suppl 4):S3 (DOI 10.1186/cc3751), 2005
- Gomersall C., Joynt G., Freebairn R.: Resuscitation of critically ill patients based on the results of gastric tonometry: a prospective, randomized, controlled trial. 28:607-2000
- Hameed S., Aird W., Cohn S.: Oxygen delivery. *Crit Care Med* 31: (Suppl 12) S658-2003
- Heard S.: Gastric tonometry: the hemodynamic monitor of choice (Pro). *Chest* 123: 469S-2003
- Huang Y.: Monitoring oxygen delivery in the critically ill. *Chest* 128:(Suppl):S554-2005
- Jacob S., for the Collaborative Study Group on Perioperative ScvO₂ Monitoring: Multicentre study on peri- and posoperative central venous oxygen saturation in high-risk surgical patients. *Crit Care* 10:R158 (doi:10.1186/cc5094) 2006
- Kuper M., Soni N.: The oxygen whirlpool. En Vincent J. (Edit.) 2004 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Springer, Berlin, 2004
- Leach R., West A.: Regional oxygen delivery and cellular oxygen utilisation: the new goal-directed therapies? *Brit J Intensive Care* 13:52-2003
- Levy M.: Pathophysiology of oxygen delivery in respiratory failure. *Chest* 128:(Suppl):S547-2005
- Marik P.: Sublingual capnography: a clinical validation study. *Chest* 120:923-2001
- Mohsenifar Z., Goldblach P., Tashkin D.: Relationship between oxygen consumption and oxygen delivery in adult respiratory distress syndrome. *Chest* 84:267-1983
- Mohsenifar Z., Hay A., Hay J.: Gastric intramural pH as a predictor of success or failure in weaning patients from mechanical ventilation. *Ann Intern Med* 119:794-1993
- Mythen M., Webb A.: Perioperative plasma volume expansion reduces the incidence of gut mucosal hypoperfusion during cardiac surgery. *Arch Surg* 130:423-1995
- Pearse R., Rhodes A.: Mixed and central venous oxygen saturation. En Vincent J. (Edit.) Yearbook of Intensive Care And Emergency Medicine. Springer, Berlin, 2005
- Pearse R., Dawson D., Fawcett J.: Changes in central venous saturation after major surgery, and association with outcome. *Crit Care* 9:R694-2005
- Rackow E., O'Neil P., Astiz M.: Sublingual capnography and indexes of tissue perfusion in patients with circulatory failure. *Chest* 120:1633-2001
- Raffin T.: Indications for arterial blood gas analysis. *Ann Intern Med* 105:390-1986
- Reinhart K., Kuhn H., Hartog C.: Continuous central venous and pulmonary artery oxygen saturation monitoring in the critically ill. *Intensive Care Med* 30:1572-2004
- Reinhart K., Bloos F.: The value of venous oximetry. *Curr Opin Crit Care* 11:259-2005

- Rivers E., Ander D., Powell D.: Central venous oxygen saturation monitoring in the critically ill patient. *Current Opinion in Crit Care* 7:204-2001
- Rivers E.: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345:1368-2001
- Rixen D., Siegel J.: Oxygen debt and its metabolic correlates as quantifiers of the severity of hemorrhagic and posttraumatic shock. *Critical Care* 9 (DOI 10.1186/cc3526), 2005
- Robin E., Costecalde M., Lebuffe G.: Clinical relevance of data from the pulmonary artery catheter. *Critical Care* 10:(Suppl 3):S3 (doi: 10.1186/cc4830) 2006
- Roumen R., Vreugde J., Goris R.: Gastric tonometry in multiple trauma patients. *J Trauma* 36:313-1994
- Sato Y., Weil M., Tang W.: Tissue hypercarbic acidosis as a marker of acute circulatory failure (shock). *Chest* 114:263-1998
- Schlichtig R., Bowles S.: Distinguishing between aerobic and anaerobic appearance of dissolved CO₂ in the intestine during low flow. *J Appl Physiol* 76:2443-1994
- Sevinghaus J., Kelleher J.: Recent developments in pulse oxymetry. *Anesthesiology* 76:1018-1992
- Toledo Maciel A., Creteur J., Vincent J.: Tissue capnometry: does the answer lie under the tongue? *Intensive Care Med* 30:2157-2004
- Vallet B., Wiel E., Lebuffe G.: Resuscitation from circulatory shock: an approach based on oxygen derived parameters. En Vincent J. (Edit.) *Yearbook of Intensive Care And Emergency Medicine*. Springer, Berlin, 2005
- Vincent J., De Backer D.: Oxygen transport: the oxygen delivery controversy. *Intensive Care Med* 30:1990-2004
- Walsh T., Monaco F.: Gas exchange measurement in the ICU. En Vincent J. (Edit.) *Yearbook of Intensive Care And Emergency Medicine*. Springer, Berlin, 2005

CAPÍTULO 7

Insuficiencia respiratoria aguda en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

DR. CARLOS LOVESIO

DEFINICIONES

La Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un término general e inespecífico que hace referencia a un grupo de síntomas relacionados con la respiración: tos crónica, expectoración, grados variables de disnea de ejercicio, y una disminución significativa y progresiva del flujo aéreo espiratorio; los que no se modifican apreciablemente en un período de meses. La mayoría de los pacientes con EPOC son fumadores.

La limitación al flujo aéreo no muestra mayor reversibilidad en respuesta al empleo de agentes farmacológicos. Pueden existir manifestaciones de hiperinflación y de disminución de la capacidad de difusión. En los exámenes postmortem se encuentran daños inflamatorios en la vía aérea (bronquitis) y/o en los alvéolos (enfisema).

La definición de EPOC es básicamente fisiológica, por lo que requiere para confirmar el diagnóstico un estudio espirométrico con Volumen Espiratorio Forzado de Primer

Segundo (FEV₁) menor al 80% del valor teórico normal y una relación FEV₁/Capacidad Vital Forzada (CFV) menor al 70% sin respuesta o parcialmente reversible a la medicación broncodilatadora.

La **Bronquitis crónica** se define por la presencia de tos productiva crónica durante más de tres meses en dos años sucesivos en un paciente en el cual se descartan otras causas de tos con expectoración. Los pacientes con bronquitis crónica pura habitualmente no muestran evidencias fisiológicas ni radiográficas de hiperinflación. Los exámenes de difusión son normales o casi normales.

El **Enfisema** se define como un agrandamiento permanente anormal de los espacios aéreos distales a los bronquiolos terminales, acompañado por destrucción de sus paredes y sin fibrosis característica. La destrucción es definida por la falta de uniformidad en la patente de agrandamiento de los espacios aéreos. La apariencia habitual de los acinos y sus componentes está alterada y muchos de ellos han desaparecido.

Clínicamente, los pacientes con enfisema presentan grados variables de disnea de ejercicio y una limitación irreversible del flujo aéreo. También presentan anomalías en la interfase aire-sangre que se manifiesta por una disminución en la captación de monóxido de carbono, e hiperinflación.

Se debe destacar que la bronquitis crónica es definida en términos clínicos, mientras que el enfisema, en términos de anatomía patológica, pero es necesario reconocer que ambos habitualmente coexisten, ya que son causados por el mismo factor etiológico: el hábito de fumar. El hábito de fumar es el mayor factor de riesgo para el desarrollo de EPOC y es responsable del 85% de los casos. Sin embargo, sólo el 10-20% de los fumadores desarrollan EPOC, lo que sugiere un factor de susceptibilidad genético subyacente. Otros factores de riesgo incluyen la contaminación del aire, especialmente con dióxido de sulfuro y material particulado, las infecciones pulmonares en la infancia, las infecciones por virus latentes y la baja ingesta de antioxidantes.

En el pasado también se incluyó dentro de la definición de EPOC al asma, pero en la actualidad, y en función de la presencia especial de inflamación reversible en la misma, se considera práctico separar esta condición del grupo de enfermedades pulmonares obstructivas crónicas.

PATOLOGÍA

Los cambios patológicos característicos de la EPOC se localizan en las vías aéreas centrales, en las vías periféricas, en el parénquima y en la vasculatura pulmonar. En las vías aéreas centrales (tráquea, bronquios y bronquiolos mayores de 2 a 4 mm de diámetro) las células inflamatorias infiltran el epitelio de la superficie. El aumento en el número de células secretoras se asocia con una hipersecreción de moco. En las vías aéreas periféricas, la inflamación crónica conduce a ciclos repetidos de injuria y reparación de la pared de las vías aéreas. El proceso de reparación produce una remodelación estructural de las vías aéreas, con aumento del contenido de colágeno y la formación de tejido fibroso, que estrecha la luz y produce una obstrucción fija al flujo de gas.

La destrucción del parénquima pulmonar en pacientes con EPOC se caracteriza por la presencia de enfisema centrilobular. Este involucra la dilatación y destrucción de los bronquiolos respiratorios. Estas lesiones se producen más frecuentemente en las regiones superiores del pulmón en los casos moderados, pero en la enfermedad avanzada el proceso afecta a todo el pulmón y también involucra la destrucción de los lechos capilares.

Los cambios vasculares en la EPOC se caracterizan por un engrosamiento de la pared vascular que se inicia precozmente en la historia natural de la enfermedad. El estrechamiento de la íntima es el primer cambio estructural, seguido por un aumento en la capa muscular y la infiltración de la pared vascular con células inflamatorias.

FISIOPATOLOGÍA

Los cambios patológicos producen los correspondientes cambios fisiológicos característicos de la enfermedad, incluyendo hipersecreción de mucus, disfunción ciliar, limitación del flujo en la vía aérea, hiperinflación pulmonar, anormalidades del intercambio gaseoso, hipertensión pulmonar y cor pulmonale. Esto usualmente se produce en este orden en el curso de la enfermedad. La hipersecreción de moco y la disfunción ciliar conducen a la producción crónica de tos y expectoración. Estos síntomas pueden estar presentes por muchos años antes de que aparezcan otras anormalidades fisiológicas. La limitación al flujo aérea espiratorio, medido por espirometría, es el cambio fisiológico fundamental de la EPOC y el elemento clave del diagnóstico de la enfermedad. Es causado por la obstrucción fija de la vía aérea y el consecuente aumento en la resistencia al flujo gaseoso.

En la EPOC avanzada, la obstrucción de la vía aérea, la destrucción parenquimatosa y las anormalidades en el lecho vascular reducen la capacidad del pulmón para el intercambio gaseoso, produciendo hipoxemia y más tarde hipercapnia. La hipertensión pulmonar, que se desarrolla tardíamente en el curso de la EPOC, es la mayor complicación cardiovascular de la enfermedad y se asocia con el desarrollo de cor pulmonale y mal pronóstico.

DIAGNÓSTICO

La mayoría de los pacientes son fumadores de cigarrillos de muchos años, probablemente en exceso de 20 cigarrillos diarios. Los dos síntomas principales de la EPOC son la disnea y la expectoración, que puede o no ser productiva de

un esputo purulento. Es común una historia de tos productiva persistente o infecciones recurrentes, en especial en invierno. La tos y la expectoración en general son más importantes en la mañana, pero no tienen relación con la severidad de la enfermedad. Es poco frecuente que exista un volumen excesivo de esputo, siendo en este caso sugerente de bronquiectasias. La hemoptisis debe alertar al médico sobre la presencia de un carcinoma bronquial, ya que se trata de una asociación frecuente, pero también puede deberse a una exacerbación infecciosa.

La disnea es un hallazgo común de las exacerbaciones infecciosas agudas, pero también puede ser común en la actividad diaria, desarrollándose en forma insidiosa durante años. Muchos pacientes pueden haber perdido más del 50% de su FEV₁ predecible cuando la disnea se hace significativa. Las sibilancias pueden asociarse a la disnea, e interpretarse como una manifestación de asma.

No existen hallazgos específicos en el examen físico, aunque los signos de hiperinflación del tórax pueden ser altamente sugestivos de enfisema. Los mismos incluyen un tórax en tonel, por aumento del diámetro antero-posterior, el uso de los músculos accesorios de la respiración, la reducción de la distancia cricoesternal, el movimiento paradójico de las costillas inferiores en la inspiración, la retracción intercostal, la respiración con los labios entrecerrados, la presencia de tórax hiperresonante, y la prolongación del tiempo espiratorio. Ninguno de estos signos es específico de EPOC y no se correlaciona con la severidad de la enfermedad, lo cual enfatiza la necesidad de la evaluación objetiva con pruebas de función pulmonar.

A medida que la enfermedad progresa, pueden aparecer signos de disfunción ventricular derecha (*cor pulmonale*) debido a los efectos de la hipoxemia crónica y de la hipercapnia, los que incluyen edemas periféricos, aumento de la presión venosa yugular, congestión hepática y presencia de asterixis.

La presencia de enfisema puede ser sospechada en la radiografía de tórax de rutina, pero no es una técnica sensible para el

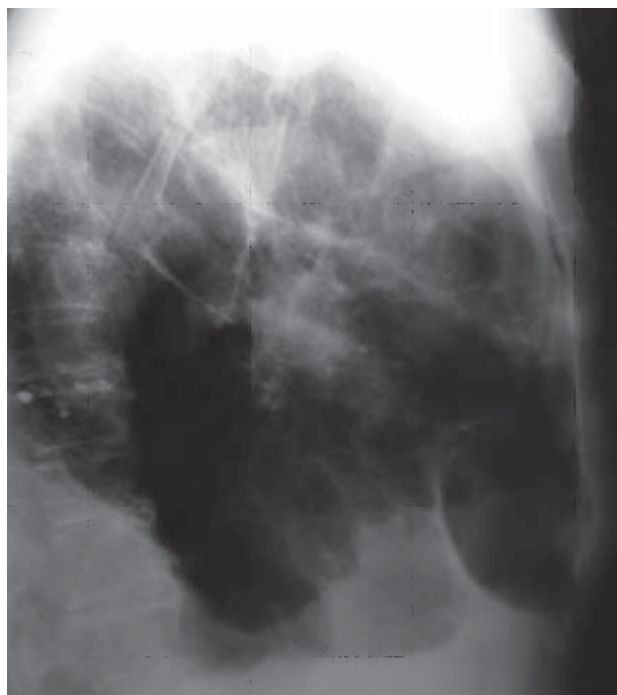
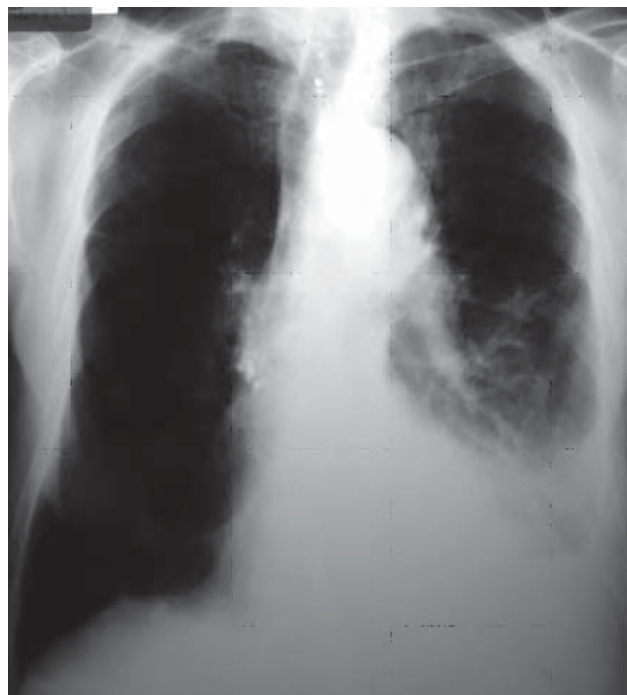


Fig. 7/1. Paciente con severa enfermedad pulmonar obstructiva crónica de tipo enfisema pulmonar. Se observa el aumento del aire residual, imágenes bullosas y aplanamiento diafragmático.

diagnóstico (Fig. 7/1). La presencia de pulmones voluminosos con un mediastino estrecho y diafragmas aplanados es típico del enfisema. En adición, pueden evidenciarse la presencia de bullas y una distribución irregular de la vasculatura pulmonar. En la enfermedad más avanzada, la presencia de hipertensión pulmonar puede ser sospechada por la prominencia de la vasculatura hilar. La radiografía de tórax no es un buen indicador de la severidad de la enfermedad, y no permite identificar a pacientes con EPOC sin enfisema significativo. Sin embargo, la radiografía es útil para reconocer complicaciones durante las exacerbaciones agudas y para excluir otras patologías como el cáncer de pulmón.

La tomografía computada de tórax, en especial con la técnica de alta resolución, tiene una mayor sensibilidad y especificidad que la radiografía de tórax para diagnosticar y establecer la severidad del enfisema (Fig. 7/2). La TAC puede identificar áreas de enfermedad bullosa que sean susceptibles de cirugía que no se evidencian en la radiografía, y es útil para predecir los resultados de la cirugía. La TAC también es capaz de diferenciar entre los distintos tipos patológicos de enfisema y la presencia de complicaciones asociadas (Fig. 7/3). Sin embargo, el empleo de esta técnica no es recomendable como método de evaluación rutinaria, quedando reservada

para pacientes en los cuales el diagnóstico es dudoso, en busca de patologías coexistentes y para establecer la posibilidad de una intervención quirúrgica.

Las pruebas de función pulmonar son necesarias para el diagnóstico y la evaluación de la severidad de la enfermedad y son útiles para seguir la evolución. La espirometría es el estudio más reproducible, estandarizado y objetivo para identificar la limitación de los flujos espiratorios. El FEV_1 y la relación FEV_1/FVC son los dos parámetros de mayor utilidad. El FEV_1 es fácilmente medible, tiene menos variabilidad que otros parámetros de obstrucción de la vía aérea y se dispone de tablas de valores de referencia confeccionadas con ecuaciones de predicción según edad, sexo y estatura.

La espirometría se emplea en la EPOC para diagnosticar la limitación del flujo aéreo, evaluar el grado de severidad, valorar la respuesta al tratamiento e identificar la progresión de la enfermedad. La relación FEV_1/FVC es la medida más sensible de limitación al flujo aéreo. Una relación FEV_1/FVC disminuida ($< 70\%$) con un FEV_1 mayor que el 80% del teórico es considerado un signo temprano de limitación al flujo aéreo. Una relación FEV_1/FVC disminuida con un FEV_1 menor del 80% del teórico confirman la presencia de

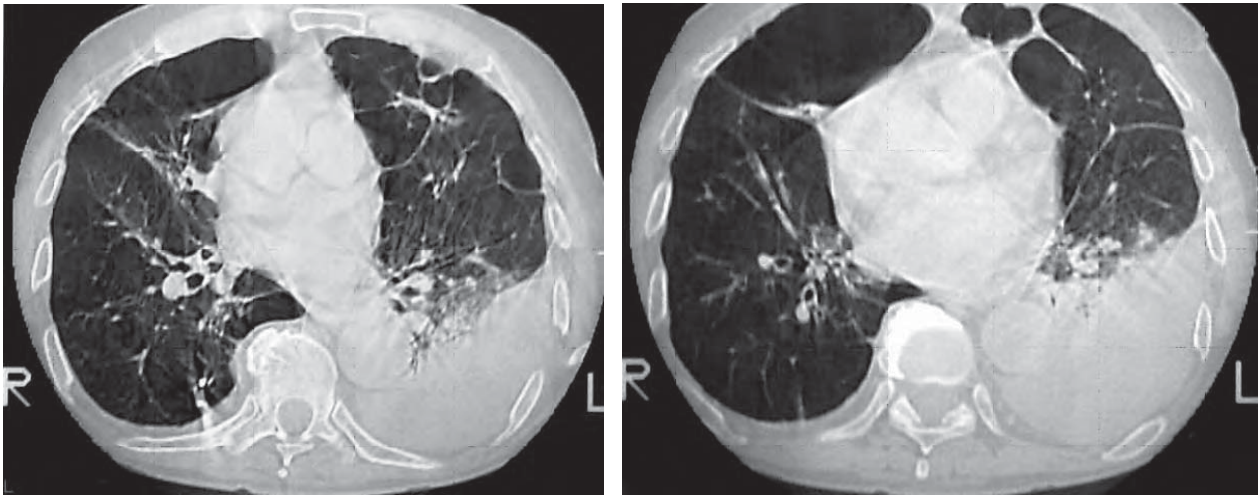


Fig. 7/2. Tomografía axial computada de tórax de alta resolución en paciente con severo enfisema pulmonar. Se observa la alteración de la arquitectura pulmonar y la presencia de numerosas bullas.

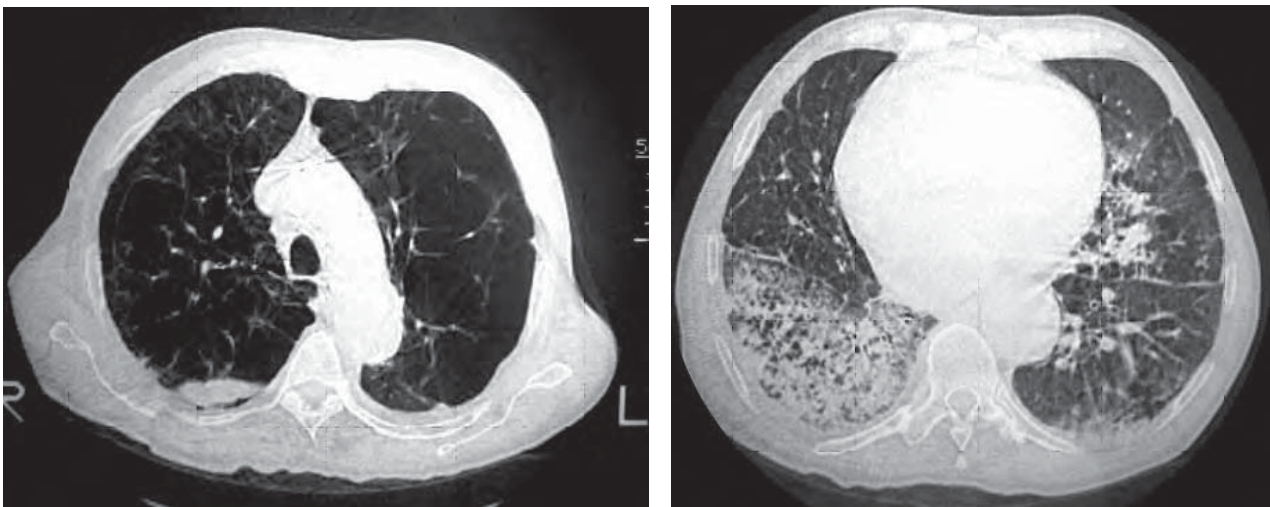


Fig. 7/3. Tomografía axial computada de tórax de alta resolución en paciente con enfisema pulmonar con grandes bullas bilaterales. Proceso infeccioso agregado en base de pulmón derecho.

obstrucción al flujo aéreo.

No existe una correlación absoluta entre los síntomas, el FEV₁ y la hipoxemia. Es recomendable la evaluación regular de la hipoxemia en todos los pacientes con EPOC moderada a severa. Más que los análisis regulares de gases en sangre arterial, es recomendable utilizar la oximetría de pulso, ya que se trata de un método simple y no invasivo con alta confiabilidad. Una estrategia razonable es realizar oximetría de pulso en todos los pacientes, y hacer análisis de gases en sangre arterial sólo en aquellos con una saturación arterial de menos de 93%, que representaría un valor de PaO₂ de alrededor de 60 mm Hg. También se deben realizar exámenes de gases en sangre en pacientes con sospecha de retención de CO₂, aunque esto rara vez ocurre en ausencia de hipoxemia arterial y desaturación.

La poliglobulia es infrecuente en pacientes que viven a nivel del mar y que tienen un valor de PaO₂ mayor de 55 mm Hg; su frecuencia aumenta cuando la PaO₂ disminuye de este valor.

EVALUACIÓN DE LA SEVERIDAD

La severidad de la EPOC puede ser evaluada en base al grado de obstrucción de la vía aérea. Es de utilidad adoptar un sistema de estratificación de gravedad como el propuesto por la Iniciativa Global en EPOC (GOLD). La presencia de un FEV₁ post-broncodilatador menor de 80% del valor teórico normal, en combinación con una relación FEV₁/FVC x 100 menor de 70%, confirman la presencia de obstrucción no totalmente reversible. La valoración de la gravedad está basada en el nivel de los síntomas, el grado de las anomalías espirométricas y la presencia de complicaciones como la insuficiencia respiratoria. Todos los valores del FEV₁ que se consideran son post-broncodilatador y en comparación con el valor teórico normal.

Estadio 0. En riesgo. Existen síntomas crónicos (tos y expectoración) pero la espirometría es aún normal (FEV₁/FVC > 70% y FEV₁ pre BD > 80%).

Estadio I. EPOC leve. FEV₁/FVC < 70% pero FEV₁ > 80%. Puede o no haber síntomas crónicos.

Estadio II. EPOC moderada. FEV₁/FVC < 70% y FEV₁ > 50% y < 80%. Existe generalmente progresión de los síntomas crónicos y el paciente usualmente requiere atención médica por exacerbaciones o disnea de esfuerzo.

Estadio III. EPOC grave. FEV₁/FVC < 70% y FEV₁ > 30% y < 50%. Suele haber disnea de esfuerzo, deterioro de la calidad de vida y las exacerbaciones son de riesgo.

Estadio IV. EPOC muy grave. FEV₁/FVC < 70% y FEV₁ < 30% o presencia de insuficiencia respiratoria crónica aun con FEV₁ > 30% o signos de insuficiencia cardiaca derecha.

La clasificación mencionada toma esencialmente en cuenta la gravedad de la obstrucción a través del grado de disminución del FEV₁. Sin embargo, existe una tendencia a incorporar otros factores como el grado de disnea (síntomas), el índice de masa corporal (estado nutricional) y la prueba de caminata de seis minutos (tolerancia al ejercicio). Este tipo de clasificación multidimensional puede ofrecer un enfoque más integral que aprecia con mayor amplitud la heterogénea repercusión de la EPOC en cada paciente.

PRONÓSTICO

Los factores predictores de mortalidad en los pacientes con EPOC son la edad avanzada, la severidad de la obstrucción de la vía aérea indicada por el FEV₁, la severidad de la hipoxemia, y la presencia de hipercapnia. En personas con una obstrucción moderada de la vía aérea, pero con un FEV₁ >

1,0 litro, existe un aumento muy limitado de la mortalidad a los 10 años en comparación con una población de la misma edad y sexo. Datos recientes sugieren que la presencia de una marcada reversibilidad en la obstrucción al flujo aéreo es de buen pronóstico.

En personas con FEV₁ menores de 0,75 litros, la mortalidad aproximada a un año es del 30% y a los 10 años del 95%. Algunos pacientes, sin embargo, tienen una supervivencia mayor. Ello se ha atribuido a que la muerte generalmente ocurre como consecuencia de una complicación médica, tal como insuficiencia respiratoria aguda, neumonía comunitaria grave, neumotórax, insuficiencia cardiaca o tromboembolismo pulmonar.

La disminución anual en el valor del FEV₁ también puede brindar información sobre el pronóstico. El FEV₁ al diagnóstico puede ser un predictor de la supervivencia a largo tiempo. La pérdida anual del FEV₁ es de alrededor de 20-30 ml/año luego de la edad de 30 años en los individuos normales no fumadores. En los fumadores susceptibles de desarrollar EPOC, la magnitud de la pérdida puede alcanzar a 50-90 ml/año, y esta población susceptible debe ser alertada sobre la necesidad de dejar el hábito de fumar.

TRATAMIENTO

Recientemente, Pauwles y col. propusieron una secuencia de tratamiento para los pacientes con EPOC estable, caracterizada por un aumento progresivo de las medidas terapéuticas, dependiendo de la severidad de la enfermedad. La estrategia de tratamiento está basada en una evaluación individualizada de la severidad de la enfermedad y en la respuesta a las medidas implementadas. La severidad de la enfermedad está determinada por las manifestaciones clínicas y la limitación al flujo aéreo, así como por otros factores tales como la frecuencia y la severidad de las exacerbaciones, complicaciones, fallo respiratorio, comorbilidades y el estado general de salud del paciente. Las medidas citadas, explicitadas en la Tabla 7/1, sólo serán analizadas para los aspectos atinentes a la forma grave de la enfermedad, con insuficiencia respiratoria asociada.

INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA

DEFINICIÓN

La insuficiencia respiratoria aguda se define como la incapacidad aguda del pulmón para mantener una adecuada oxigenación de la sangre, acompañada o no de un trastorno concomitante en la eliminación de dióxido de carbono.

Arbitrariamente, los valores de gases en sangre arterial que son aplicables a esta definición corresponden a una PaO₂ de menos de 50 mm Hg y una PaCO₂ normal o elevada, descartando que se trate de un mecanismo compensatorio de una alcalosis metabólica. Si la PaCO₂ excede de 50 mm, se admite la existencia de una insuficiencia ventilatoria.

De acuerdo con la definición precedente, se pueden reconocer dos tipos de insuficiencia respiratoria: una en la cual hay hipoxemia sin hipercapnia, que se analizará específicamente en el capítulo de "Síndrome de dificultad respiratoria aguda"; y otra en la cual coexisten hipoxemia e hipercapnia, a la cual se ha denominado insuficiencia o falla ventilatoria.

El común denominador que conlleva a la combinación de hipoxemia e hipercapnia es la incapacidad para mantener una adecuada ventilación alveolar, suficiente para eliminar el CO₂ producido por el organismo. Desde un punto de vista simplista, la hipoventilación alveolar que determina un

Tabla 7/1. Terapéutica individualizada en función de la gravedad de la EPOC (Pauwles y col., estudio GOLD).

Estadio	Características	Tratamiento recomendado	
0: En riesgo	Síntomas crónicos (tos, expectoración) Espirometría normal	Evitar factores de riesgo	
I: EPOC leve	FEV ₁ /FVC <70% FEV ₁ >80%	Broncodilatadores de acción corta	
II: EPOC moderada	IIA: FEV ₁ /FVC <70% FEV ₁ entre 50 y 80% IIB: FEV ₁ /FVC <70% FEV ₁ entre 30 y 50%	Tratamiento regular con uno o más broncodilatadores Rehabilitación	Corticoides inhalados si existen síntomas significativos y si hay respuesta favorable
III: EPOC severa	FEV ₁ /FVC <70% FEV ₁ <30%	Tratamiento regular con uno o más broncodilatadores Rehabilitación	Corticoides inhalados si existen síntomas significativos y si hay respuesta favorable Tratamiento de las complicaciones Terapéutica con oxígeno domiciliario Cirugía si se considera

aumento de la presión parcial de dióxido de carbono arterial puede ser causada por un trastorno neuromuscular, o por una causa estrictamente pulmonar. En este grupo se encuentra la insuficiencia respiratoria que sobreviene en pacientes portadores de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, a la cual se hará referencia en este capítulo.

FISIOPATOLOGÍA

La patogénesis de las exacerbaciones agudas de la EPOC no ha sido determinada en su totalidad. Existe un evento desencadenante (ver más adelante) que conduce a una compleja interacción entre mediadores inflamatorios y células inflamatorias. Las proteínas mediadoras, tales como el leucotrieno B₄, interleukina-6 y 8, y endotelina-1 se encuentran aumentadas en el esputo de pacientes con exacerbaciones agudas. Estas proteínas funcionan como quimioattractantes, y en ciertos casos, tienen efectos directos sobre los mecanismos respiratorios. La endotelina, por ejemplo, se ha comprobado que es un potente bronco y vasoconstrictor.

El estrés oxidativo desempeña un rol en la EPOC y aun mayor en las exacerbaciones agudas. El estrés oxidativo puede exacerbar la EPOC por varios modos, incluyendo la activación de genes para el TNF α , interleukina-8 y otros mediadores inflamatorios; la producción de daño oxidativo por antiproteasas; y la contracción directa de los vasos y bronquios en el pulmón.

Durante las exacerbaciones de la EPOC, episodios de inflamación, broncoespasmo e hipersecreción de moco producen un estrechamiento de la vía aérea, aumento de la alteración de la relación ventilación/perfusión e hipoxemia. El trabajo respiratorio aumenta para superar la resistencia de la vía aérea y la hiperinsuflación dinámica. Como resultado del aumento del trabajo respiratorio, los músculos respiratorios utilizan más oxígeno, agravando la deuda de oxígeno global.

Investigaciones recientes han demostrado que la fatiga de los músculos respiratorios producida por una serie de factores asociados con la EPOC, conduce a una incapacidad de aquéllos para contrabalancear la carga mecánica impuesta por el aparato respiratorio, y como consecuencia a un deterioro

del intercambio gaseoso.

La noción de balance entre carga mecánica y función muscular es fundamental para comprender el proceso patológico de la insuficiencia respiratoria aguda en la EPOC. El estímulo nervioso conduce a la contracción de los músculos respiratorios con el propósito de generar una presión negativa intratorácica que produzca el flujo de gas al interior del pulmón. Esta generación de presión debe ser suficiente para superar la resistencia al flujo aéreo así como la elastancia del pulmón y de la pared torácica. En la medida en que la presión sea suficiente para vencer estas resistencias, el volumen corriente y la ventilación alveolar serán adecuados. Una serie de factores en combinaciones variables pueden interferir con las relaciones de presiones precitadas (Tabla 7/2). La obstrucción al flujo aéreo espiratorio es el hallazgo principal en las exacerbaciones de la EPOC. La base morfológica de la reducción del flujo espiratorio incluye cambios obstructivos en la vía aérea (bronquitis), así como cambios destructivos en las unidades bronquioalveolares terminales (enfisema). Estos cambios morfológicos se asocian con los equivalentes cambios fisiológicos de un aumento en la resistencia al flujo aéreo espiratorio y una disminución en la retracción elástica pulmonar.

La posibilidad de aumentar el flujo aéreo espiratorio está marcadamente limitada en estos pacientes. La reducción de la retracción elástica y el aumento en la resistencia espiratoria favorecen el colapso dinámico de la vía aérea. Este colapso dinámico produce valores de resistencia espiratoria medios que exceden significativamente a la resistencia inspiratoria, y además provoca hiperinsuflación.

En personas que respiran a frecuencias normales, la capacidad residual funcional (CRF) es definida como el punto de presión neta cero de retracción estática del sistema respiratorio, en el cual la presión de retracción elástica que tiende al colapso del pulmón se iguala con la fuerza opuesta de expansión de la pared torácica. En pacientes con limitación al flujo aéreo, como en la EPOC, el pulmón no se vacía completamente antes del próximo esfuerzo inspiratorio, resultando en volúmenes pulmonares de final de

espiración mayores que la CRF. Esto resulta en un progresivo incremento en los volúmenes pulmonares, hasta alcanzar un nuevo punto de equilibrio (Fig. 7/4). El volumen de aire atrapado aumenta en presencia de volúmenes corrientes elevados, aumento de la resistencia al flujo espiratorio y alta compliance pulmonar; así como con la disminución del tiempo espiratorio. La *hiperinflación dinámica* hace referencia al aumento progresivo en los volúmenes pulmonares consecuentes a este vaciamiento incompleto. La auto PEEP o PEEP intrínseca (PEEPi), por su parte, se refiere al estado de elevada presión neta de retracción elástica del sistema respiratorio al final de la espiración que ocurre en los pulmones con hiperinflación dinámica. Esta elevada presión alveolar de fin de espiración también se ha denominado PEEP oculta, debido a que no es registrada en el manómetro de presión del ventilador, debido a que el mismo se comunica con la presión atmosférica durante la exhalación. Para su detección se debe ocluir la línea espiratoria del respirador al final de la espiración, y diferir transitoriamente la próxima inspiración, o activar el botón de pausa de fin de espiración en los ventiladores provistos con este dispositivo.

En condiciones normales, la presión de retracción elástica al final de la espiración (Prs) alcanza un punto de equilibrio (cero) y el paciente debe generar un pequeño esfuerzo inspiratorio a presión negativa para iniciar el flujo aéreo inspiratorio. En presencia de un colapso dinámico de la vía aérea y de

hiperinflación dinámica, en cambio, la Prs persiste positiva al final de la espiración, continuando el flujo espiratorio. El paciente debe generar una fuerza negativa inspiratoria igual y opuesta al nivel de Prs al final de la espiración, antes de que se inicie el flujo inspiratorio. Esta hiperinflación dinámica genera una carga de trabajo adicional al proceso de inspiración, que puede contribuir al disconfort respiratorio, a la fatiga de los músculos respiratorios y a una alteración del ciclo respiratorio.

Las complicaciones potenciales de la hiperinflación dinámica son: a) un aumento del trabajo respiratorio durante la ventilación espontánea o en la ARM en modo asistido; b) un compromiso cardiovascular secundario a una elevada presión intratorácica; y c) un aumento en el riesgo de barotrauma.

La hiperinflación, además, reduce la capacidad de generar presión de los músculos respiratorios, en particular del diafragma, motivo por el cual se produce un aumento compensador en la actividad de los músculos intercostales, escaleno y esternocleidomastoideo. La hiperinflación es una causa conocida de fatiga de los músculos respiratorios. Aunque se ponen en juego mecanismos adaptativos, la hiperinflación disminuye la capacidad de generar presión de las fibras musculares debido a que las mismas se desplazan a una posición menos favorable de la curva de longitud/tensión. En adición, la hiperinflación afecta la disposición geométrica de las fibras y la interacción entre distintos grupos musculares.

La falla respiratoria en la EPOC se define por la presencia de hipoxemia sistémica y eventual hipercapnia. El mecanismo primario de la hipoxemia en estos pacientes resulta de la alteración de la relación V/Q. Se han reconocido zonas de alta y de baja relación V/Q. La severidad de la alteración del intercambio gaseoso en un paciente en particular estará determinada por múltiples variables, incluyendo el nivel de ventilación alveolar total, de perfusión vascular pulmonar total, y de la relación de estas variables en unidades alveolares individuales.

La dispersión de la V/Q en las distintas unidades determina un intercambio gaseoso ineficiente que conduce a un requerimiento ventilatorio aumentado para mantener la oxigenación arterial y la PaCO₂.

Tabla 7/2. Factores que contribuyen a la descompensación en la EPOC

1.- Falla en la generación de presión muscular

a) Disminución del estímulo central

- Hipotiroidismo
- Lesión del tronco encefálico
- Sobredosis de drogas

b) Falla en la transmisión neuromuscular

- Enfermedades neuromusculares: miastenia, Guillain-Barré, porfirias
- Lesiones medulares
- Empleo de aminoglucósidos
- Polineuropatía del paciente crítico

c) Debilidad muscular

- Miopatías
- Trastornos electrolíticos: hipopotasemia, hipocalcemia, hipomagnesemia

2.- Aumento de las resistencias toracopulmonares

a) Carga resistiva

- Obstrucción de la vía aérea
- Edema y secreciones en las vías aéreas
- Broncoespasmo
- Obstrucción dinámica de la vía aérea

b) Retracción elástica pulmonar

- Atelectasias
- Edema alveolar
- Infección
- PEEPi

c) Retracción elástica del tórax

- Fracturas costales con balanceo
- Derrame pleural
- Neumotórax
- Ascitis
- Cifoescoliosis
- Obesidad

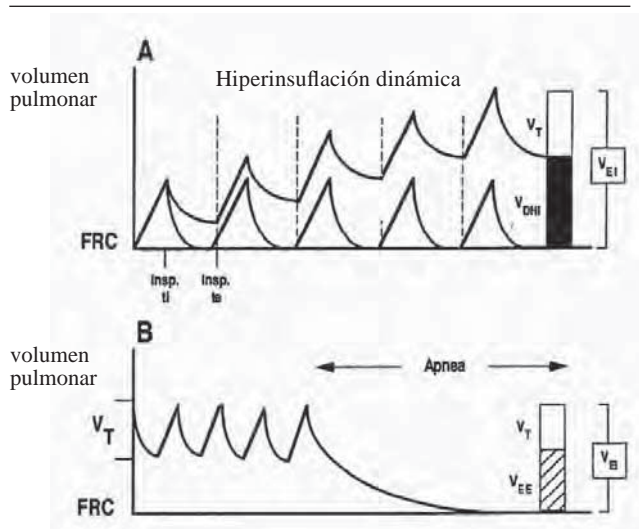


Fig. 7/4. (A): Hiperinsuflación dinámica. FRC: capacidad residual funcional; VT: volumen corriente; VEI: volumen (por encima de la FRC) al final de la inspiración; VDHI: volumen (por encima de la FRC) debido a la hiperinsuflación dinámica. (B): medida del VEI y del VEE (volumen por encima de la FRC al final de la espiración), utilizando un período de apnea prolongado (Tuxen D., Lane S., 1987).

Durante mucho tiempo se admitió que el estímulo respiratorio central de los pacientes con EPOC estaba deprimido, siendo responsable de hipoventilación e hipercapnia. Estudios recientes con la técnica de medición de la presión generada 100 mseg luego del inicio de un esfuerzo inspiratorio realizado a la capacidad residual funcional contra una vía aérea cerrada (P0,1) -la cual es un índice del estímulo respiratorio central-, han demostrado que en los pacientes con EPOC este valor está aumentado. Esto sugiere que el aumento de la PaCO₂ observado no es secundario a una disminución del estímulo de los centros respiratorios, lo cual está avalado por el hecho de que la P0.1 se ha encontrado aún más elevada en pacientes con EPOC en insuficiencia respiratoria aguda, comparada con el valor observado en el estado estable.

Se admite que la causa principal de la hipercapnia en los pacientes con EPOC es un aumento de la relación Vd/Vt. Esta relación, que alcanza al 0,35 en los sujetos normales, puede llegar al 0,6 en la EPOC estable y aún más (0,75-0,80) en los episodios de descompensación. Los cambios precedentes son particularmente significativos en presencia de una respuesta respiratoria rápida y superficial, característica de los pacientes con EPOC descompensada.

En resumen, las alteraciones en el intercambio gaseoso producen un aumento en las demandas ventilatorias en los pacientes con EPOC. Para cada nivel de ventilación alveolar, el trabajo respiratorio está incrementado por las elevadas resistencias en las vías aéreas. La hiperinflación dinámica secundaria a la obstrucción fija al flujo aéreo resulta en un aumento de la carga elástica. La combinación de estos factores explica la relación anormal entre la ventilación y los requerimientos energéticos de los músculos respiratorios en los pacientes con EPOC (Fig. 7/5). La única manera de corregir estas distorsiones es reduciendo la carga impuesta tratando su causa, o descargando transitoriamente a los músculos respiratorios mediante la asistencia respiratoria mecánica. Los cambios cardiovasculares en los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda por EPOC dependen de la presencia de hipertensión pulmonar. Si bien la hipertensión pulmonar frecuentemente está presente en los períodos intercríticos en los pacientes en Estadio III, la misma se agrava durante las exacerbaciones agudas. Los cambios en la presión media pulmonar están relacionados con el grado de hipoxemia y generalmente retornan a los niveles basales cuando la exacerbación remite.

La presión pleural positiva que se asocia con la hiperinflación dinámica puede limitar el retorno venoso, agravando la disfunción del ventrículo derecho. La determinación de la presión capilar pulmonar en presencia de hiperinflación dinámica puede sobrestimar la presión de lleno del ventrículo izquierdo, y asociarse con hipovolemia efectiva si se somete al paciente a una restricción hídrica.

FACTORES PRECIPITANTES

En los pacientes con EPOC, no siempre es posible identificar un factor de descompensación capaz de producir una falla respiratoria progresiva. Aunque se han descrito un número considerable de factores precipitantes, la frecuencia relativa de los mismos no es conocida. En la Tabla 7/3 se indican los factores precipitantes más conocidos de descompensación aguda que requieren internación.

Infecciones. Las infecciones se consideran la causa principal de las exacerbaciones agudas en los pacientes con EPOC, aunque el rol preciso de las mismas no ha sido dilucidado. Tanto las bacterias como los virus se han involucrado en este sentido. Los virus responsables de exacerbaciones, en

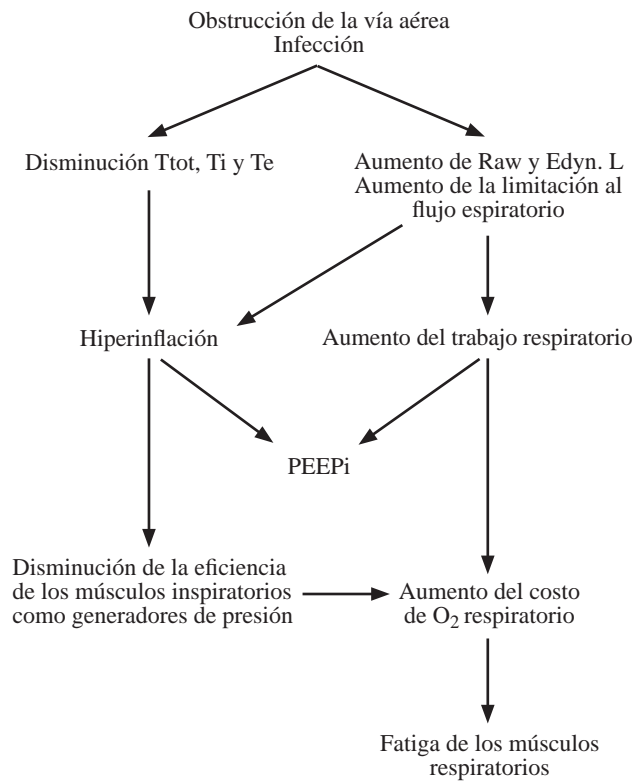


Fig. 7/5. Esquema de la fisiopatología de la insuficiencia ventilatoria aguda en la EPOC.

orden decreciente de importancia, son el Influenzae, los Rinovirus y el Virus Sincicial Respiratorio. Múltiples estudios han confirmado que la infección viral del aparato respiratorio produce alteración de las defensas del huésped de un modo tal que aumenta la colonización o la infección con bacterias patógenas. En este sentido, los agentes más frecuentemente asociados son *H. influenzae*, *S. pneumonia*, *H. parainfluenzae* y *Branhamella catarrhalis*. En los pacientes graves, siempre es necesario considerar la posibilidad de infección con *Pseudomonas aeruginosa*.

Enfermedades cardiacas. La descompensación en pacientes con EPOC puede ocurrir como consecuencia de una afectación cardiaca, incluyendo enfermedad coronaria, arritmias y cor pulmonale.

Con respecto a la enfermedad arterial coronaria, se admite que el 27% de los pacientes con EPOC mueren de patología coronaria más que del problema pulmonar. La enfermedad coronaria está agravada por la presencia de hipoxemia y/o hipercapnia producida por la EPOC.

Las arritmias cardiacas no son frecuentes en los pacientes

Tabla 7/3. Factores precipitantes de exacerbaciones en la EPOC

Infección	Enfermedad cardiaca
Bacteriana	Arritmias
Viral	Enfermedad coronaria
Ambientales	Fármacos
Alérgenos	β bloqueantes
Irritantes ocupacionales	Sedantes y narcóticos
Humedad	Neumotórax
Polución	Tromboembolismo pulmonar
Oxigenoterapia	Fatiga de los músculos respiratorios

con EPOC, afectando al 12% de aquellos con exacerbaciones agudas. Se han reconocido tanto arritmias supraventriculares como ventriculares, pero en la insuficiencia ventilatoria aguda, más del 80% de las arritmias son de origen supraventricular. La propensión a las arritmias puede ser agravada por la presencia de hipoxemia, hipercapnia o intoxicación con teofilina.

El *cor pulmonale* es una alteración en la estructura y/o la función del corazón derecho, secundaria a la hipertensión pulmonar resultante de la afectación parenquimatosa o vascular pulmonar.

Efecto de drogas. Una serie de fármacos pueden agravar la enfermedad obstructiva pulmonar de base. En tal sentido, los agentes β bloqueantes, en particular, se han asociado con exacerbaciones de la enfermedad. En ocasiones, los agentes tópicos, como el timolol, utilizados para el tratamiento del glaucoma, han precipitado una crisis de broncoespasmo.

Los sedantes e hipnóticos invariablemente producen cierto grado de depresión respiratoria como manifestación secundaria de su acción. Estas drogas están contraindicadas en pacientes con EPOC, ya que pueden desencadenar una descompensación aguda.

Terapia con oxígeno. La administración de una excesiva concentración de oxígeno, en particular en pacientes con hipercapnia crónica, puede conducir a una hipercapnia progresiva y acidosis respiratoria. Se ha sostenido que este efecto sería consecuencia de la supresión de la descarga neuronal para producir la ventilación, que estaría mantenida en estos pacientes por la hipoxemia. Esto no se ha podido demostrar; y se admite que los aumentos de la PaCO_2 asociados con la oxigenoterapia serían dependientes de una desviación de la curva de disociación Hb- CO_2 (efecto Haldane) y en parte por el aumento en el espacio muerto. Se debe tener presente, por fin, que los pacientes pueden progresar a la insuficiencia respiratoria grave a pesar de la oxigenoterapia, como consecuencia de la fatiga muscular, de allí que sea necesario un control permanente de los mismos durante el tratamiento no invasivo.

Neumotórax. El neumotórax es una complicación conocida de la EPOC, capaz de precipitar una falla respiratoria aguda. El diagnóstico puede ser dificultoso ya que los hallazgos clínicos y radiológicos pueden ser confusos en presencia de una hiperclaridad propia del enfisema. Los pacientes con déficit de alfa1-antitripsina y grandes bullas están en riesgo particular de desarrollar esta complicación.

Embolismo pulmonar. En la autopsia, hasta el 50% de los pacientes con EPOC muestran evidencias de patología tromboembólica pulmonar, lo cual se ha atribuido a la presencia de un estado hipercoagulable característico de la enfermedad. El diagnóstico también es dificultoso, ya que la mayoría de los pacientes en los que se sospecha el embolismo pulmonar, presentan un centellograma de pulmón de difícil interpretación. En estos casos, se recomienda evaluar con ecografía los miembros inferiores. Si los estudios de los miembros son normales, y la sospecha de tromboembolismo pulmonar (TEP) es elevada, se recomienda la realización de una angiografía pulmonar, o en su defecto iniciar tratamiento específico.

Evalutando los pacientes con TEP y EPOC en el estudio PIOPED, Carson y col. comprobaron que la coexistencia de estas dos enfermedades aumenta significativamente la mortalidad atribuible a cada una de ellas por separado.

Cirugía. La anestesia general deteriora la función pulmonar y el intercambio gaseoso en los sujetos sanos. Algunos de los mecanismos involucrados incluyen la dis-

minución de la capacidad residual funcional, el cierre de los alvéolos, las alteraciones en la función diafragmática y la interferencia con la vasoconstricción hipóxica. Estas alteraciones persisten por períodos variables luego de la cirugía, y en los pacientes con EPOC con reserva marginal de la función pulmonar, las mismas pueden desencadenar insuficiencia respiratoria y requerir de asistencia mecánica en el período posoperatorio. Ciertos tipos de cirugía no pulmonares, tales como la cirugía de revascularización coronaria y las intervenciones en el abdomen superior, presentan el mayor riesgo.

Fatiga muscular respiratoria. Se define la fatiga muscular respiratoria como la pérdida de la capacidad de los músculos para desarrollar fuerza y o velocidad en respuesta a un estímulo, siendo esta pérdida de fuerza reversible con el reposo. La fatiga es el resultado de un exceso de demanda energética en relación con el aporte de energía. La causa del aumento de la demanda de oxígeno en los pacientes con EPOC reside en un aumento de la demanda ventilatoria, aumento del trabajo respiratorio y reducción de la eficacia mecánica. La reversión de la fatiga muscular generalmente requiere de un período de reposo para la recuperación de la función muscular.

Al presente, la fatiga muscular respiratoria es considerada más como un proceso continuo que como un evento agudo aislado. El proceso comienza cuando los músculos respiratorios son sujetos a una carga mecánica excesiva, lo cual conduce a una serie de cambios dentro de la cadena de comando neuromuscular.

Las terapéuticas que reducen la carga de trabajo obviamente reducen la demanda energética. Desde el punto de vista del aporte energético, una serie de factores metabólicos influyen sobre la capacidad de los músculos respiratorios y requieren una particular atención (Tabla 7/4). Estos factores metabólicos no precipitan falla respiratoria en los sujetos normales, pero pueden desencadenar la falla en el contexto de una alta demanda ventilatoria, como ocurre en los pacientes con EPOC.

EVALUACIÓN INICIAL

Las exacerbaciones agudas frecuentemente hacen necesaria la internación y el pronto inicio del tratamiento en los pacientes con EPOC en Estadios II o III. En general, los criterios para la internación incluyen la severidad de la disnea, la determinación de la presencia de insuficiencia respiratoria, la mala respuesta al aumento de la terapéutica en domicilio o en visitas a salas de guardia, el grado de *cor pulmonale*, y la presencia de complicaciones tales como bronquitis severa, neumonía u otra condición mórbida.

Los síntomas de la insuficiencia respiratoria aguda constituyen por lo común manifestaciones inespecíficas de la hipoxemia y de la hipercapnia, o son el resultado de la enfermedad de base. Clásicamente se reconocen síntomas respiratorios,

Tabla 7/4. Factores no mecánicos que contribuyen a la fatiga muscular respiratoria en pacientes con EPOC

Drogas	Trastornos electrolíticos
Sedantes	Hipocalcemia
Paralizantes	Hipokalemia
Trastornos endocrinos	Hipofosfatemia
Hipo o hipertiroidismo	Hipomagnesemia
Empleo de glucocorticoides	Anormalidades del intercambio gaseoso
Estado nutricional	Hipoxemia
Disponibilidad de oxígeno	Hipercapnia

neurrológicos, circulatorios y metabólicos generales.

Los síntomas respiratorios habitualmente reflejan la enfermedad subyacente, y pueden consistir en producción aumentada o disminuida de esputo con cambios en sus características, aumento de la disnea o aparición de nuevos síntomas y signos pulmonares, tales como dolor torácico o hemoptisis asociados con tromboembolismo pulmonar, fiebre asociada con infección, etc. Pueden apreciarse cambios radiográficos, como infiltrados pulmonares y mayor hiperinsuflación pulmonar. El aumento en la obstrucción al flujo aéreo se aprecia por signos auscultatorios (roncus, sibilancias), y por un descenso del FEV₁.

En las exacerbaciones agudas es frecuente el hallazgo de trastornos neurológicos. Estos han sido atribuidos principalmente a la retención de CO₂, mientras que la hipoxemia y la acidosis son factores coadyuvantes. Los síntomas tempranos de la retención de CO₂ son debilidad, fatiga, cefaleas matinales, confusión, ocasionalmente hiperactividad, y períodos maníacos. Cuando los niveles de PaCO₂ son muy elevados, y tal vez contribuyan otros factores, aparece el estado de obnubilación que puede progresar al coma. Los signos físicos observados son temblor, asterixis, debilidad, incoordinación motora, edema de papila y hemorragias retinianas. En algunos casos de acidosis respiratoria se ha descrito el síndrome de pseudotumor cerebral, con aumento de la presión del LCR y papiledema.

Como ya se adelantó, el efecto más significativo de la insuficiencia respiratoria aguda sobre el aparato cardiovascular es la hipertensión pulmonar imputable a la hipoxia. La frecuencia de arritmias en pacientes hospitalizados por EPOC bajo monitoreo continuo es muy elevada, siendo las más frecuentes las supraventriculares.

Debe ser investigada la presencia de signos referidos a fatiga muscular, puesto que indican extrema severidad de la descompensación y la posibilidad de paro respiratorio. Los hallazgos incluyen un patrón de respiración rápida y superficial, respiración paradójica y alternancia respiratoria. La manifestación más frecuente pero menos específica es la respiración rápida y superficial.

Los exámenes complementarios recomendados incluyen la determinación del estado ácido base, en el cual se puede establecer la magnitud de la hipoxemia y el grado de acidosis respiratoria asociado a la retención de CO₂; la obtención de una radiografía de tórax; la determinación de los niveles de teofilina si el paciente se encuentra en tratamiento con esta droga; y el monitoreo continuo de ECG y de oximetría de pulso. Pueden ser necesarios otros estudios ante sospechas diagnósticas específicas: cultivos de esputo y sangre, centellograma pulmonar o ecografía de las venas de los miembros inferiores, etcétera.

La presencia de hipoxemia, hipercapnia y acidosis ha sido utilizada para definir la insuficiencia respiratoria aguda, pero es difícil establecer niveles específicos de PaCO₂ y de PaO₂ debido a que, en pacientes con EPOC, los valores basales son marcadamente anormales. Es más útil definir la insuficiencia respiratoria aguda como un disturbio funcional de los mecanismos fisiológicos manifestado por dos criterios de gases en sangre arterial: 1) un cambio significativo desde los niveles basales: una disminución en la PaO₂ basal y o un aumento en la PaCO₂, este último acompañado de acidemia; y 2) un nivel de PaO₂ o de pH asociado con morbilidad y mortalidad potencial.

Teniendo en cuenta los conceptos anteriores, los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda generalmente presentan una PaO₂ menor de 55 mm Hg y o una PaCO₂

mayor de 50 mm Hg. El pH es muy útil para evaluar el grado de hipoventilación aguda en relación con el grado de hipoventilación crónica que es compensada por el sistema renal. Debido a que la compensación renal de la acidosis por retención de bicarbonato habitualmente toma varios días, el pH y la PaCO₂ pueden ser utilizados para evaluar el grado de acidosis respiratoria aguda versus crónica. En la acidosis respiratoria aguda sin compensación renal, el pH disminuye 0,08 por cada 10 puntos de aumento en la PaCO₂. En la acidosis respiratoria crónica con compensación renal normal, el pH disminuye 0,03 por cada 10 puntos de aumento en la PaCO₂. Esta relación entre PaCO₂ y pH es particularmente útil para evaluar las exacerbaciones en los pacientes con EPOC, debido a que los mismos frecuentemente se presentan con una acidosis respiratoria aguda sobreimpuesta sobre una forma crónica.

CRITERIOS DE HOSPITALIZACIÓN Y ALTA

El propósito de la hospitalización es tratar la descompensación aguda del paciente y las condiciones mórbidas asociadas, a los efectos de prevenir un mayor deterioro y la eventual readmisión, que ocurre en el 7% de los pacientes dentro de las dos semanas de la alta inicial.

El consenso general establece la necesidad de hospitalización en los pacientes con hipoxemia aguda severa o hipercapnia; sin embargo, deterioros menos extremos de los gases arteriales pueden no contribuir en la decisión. Algunos autores sugieren la determinación de los valores espirométricos para establecer la necesidad de internación, pero en general existe poca correlación entre éstos y la evolución aguda de los pacientes. En la Tabla 7/5 se indican los criterios recomendados por la ATS para la admisión en Unidades de Terapia Intensiva de los pacientes con exacerbaciones agudas de la EPOC.

No existen datos suficientes para establecer la duración de la hospitalización en pacientes individuales. En la Tabla 7/6 se indican algunas de las recomendaciones propuestas por una reunión de consenso sobre el tema. La mayoría de los datos recientes sugieren que la hospitalización prolongada puede ser evitada, y obtenerse buenos resultados a distancia, si al alta el paciente es sometido a un plan de cuidado multidisciplinario que incluya asistencia quinésica, farmacológica, nutricional y psicosocial.

PRONÓSTICO

El pronóstico definitivo de los pacientes con EPOC que requieren ventilación mecánica por una descompensación aguda es malo y depende de factores premórbidos tales como el grado de obstrucción al flujo aéreo y el estado funcional. Weiss y Hudson revisaron 11 estudios con una mortalidad hospitalaria promedio del 43%. Menzies y col. informan una mortalidad en UTI del 27% y al año del 62%; y Ludwigs

Tabla 7/5. Indicaciones para la admisión en UTI de pacientes con exacerbaciones agudas de la EPOC

- Disnea severa que no responde adecuadamente al tratamiento inicial de emergencia.
- Confusión, letargia o fatiga muscular respiratoria, caracterizada por movimiento diafragmático paradójico.
- Hipoxemia persistente o agravada a pesar de la administración de oxígeno suplementario, o acidosis severa o en aumento (pH < 7,30)
- Requerimiento de asistencia ventilatoria mecánica, ya sea por técnicas no invasivas o por intubación traqueal.

Tabla 7/6. Criterios de descarga para pacientes con exacerbaciones agudas de la EPOC

- a. Requerimiento de β agonistas inhalados con una frecuencia no menor de cuatro horas.
- b. Capacidad de deambular en la habitación.
- c. Paciente capaz de alimentarse y de dormir sin interrupciones frecuentes por disnea.
- d. Si existe hiperreactividad de la vía aérea, la misma debe estar adecuadamente controlada.
- e. Las determinaciones de gases en sangre han permanecido estables por 24 horas.
- f. El paciente o su cuidador comprenden adecuadamente el uso de los medicamentos.
- g. Se puede asegurar una adecuada asistencia domiciliaria y un plan de control reglado.

y col., una mortalidad en UTI, hospitalaria y a los dos años del 50, 53 y 58%, respectivamente. Estos datos están en consonancia con los del trabajo reciente de Seneff, Wagner, Knaus y col., en el cual se evaluaron 362 admisiones por exacerbaciones de EPOC provenientes del banco de datos del estudio APACHE III, que incluye un total de 17.440 admisiones a UTIs.

En el estudio citado, la mortalidad hospitalaria para los pacientes admitidos a una UTI por exacerbaciones agudas de la EPOC alcanzó al 24%, y, para los pacientes de más de 65 años de edad, la incidencia de muerte en los próximos 11 meses alcanzó al 59%. El factor de riesgo mayor tanto para la mortalidad hospitalaria como para la muerte subsiguiente fue el desarrollo y severidad de la disfunción de órganos no respiratorios. La severidad de la exacerbación aguda, como se refleja por las anormalidades de la fisiología respiratoria, no tiene influencia en la mortalidad hospitalaria, pero tiene una significativa influencia en la sobrevida a los 180 días. Una estadía prolongada en el hospital antes de la admisión a UTI también tiene importancia en la mortalidad hospitalaria, pero la edad es de importancia menor tanto para la mortalidad hospitalaria como para la sobrevida a largo tiempo. El empleo de asistencia respiratoria mecánica no tiene un impacto significativo sobre la mortalidad inicial o tardía, cuando los otros factores de riesgo son tomados en consideración. En la serie estudiada, la mortalidad para los pacientes ventilados alcanzó al 47%.

La conclusión final de este estudio es que la mortalidad en corto tiempo (hospitalaria) se asocia fundamentalmente con el desarrollo y la severidad de disfunción de otros órganos y sistemas (Falla pluriparenquimatosa). La mortalidad luego del alta, por su parte, también está considerablemente influenciada por la falla de otros órganos y sistemas, pero también por la severidad de la disfunción respiratoria.

Los pacientes con disfunción pulmonar severa generalmente presentan patologías coexistentes y es probable que desarrollen complicaciones extrapulmonares. Un estudio reciente de Manen y col., informó que el 73% de los pacientes con EPOC estable presentaban al menos una comorbilidad crónica no respiratoria (C-NRC), y esto constituyó un predictor independiente de hospitalización por exacerbaciones. Una C-NRC, habitualmente cardiovascular, se encontró en el 42 al 97% de los pacientes con exacerbaciones de EPOC que requirieron hospitalización. Las C-NRC impactan la sobrevida a corto y largo plazo de los pacientes con EPOC hospitalizados por exacerbaciones agudas. Por otra parte, el desarrollo de una comorbilidad no respiratoria compli-

cando la insuficiencia respiratoria puede afectar en forma adversa la evolución en el hospital y a los seis meses en las exacerbaciones agudas de la EPOC. El efecto de las comorbilidades sobre la evolución a corto y largo tiempo ha sido poco evaluado en los estudios existentes.

TRATAMIENTO

Oxigenoterapia

La consecuencia más importante de la hipoxemia es la hipoxia tisular. Por tanto, la primera actitud ante los pacientes con EPOC descompensada es corregir o prevenir una hipoxemia riesgosa. Idealmente, se debe obtener un valor basal de gases en sangre antes de iniciar la terapéutica con oxígeno. También se deben tomar en consideración las otras variables del transporte de oxígeno, incluyendo la presencia de un adecuado volumen minuto cardíaco y de una buena concentración de hemoglobina.

El método más común de administración de oxígeno es la cánula dual nasal estándar. Es de bajo costo, relativamente confortable y aceptada por la mayoría de los pacientes. Sin embargo, la FiO_2 que brinda es sumamente variable.

La máscara simple, con un volumen de 100 a 300 ml, libera una FiO_2 entre 35 y 55% con un flujo de 6 a 10 l/min. Se recomienda emplear un flujo mayor de 5 l/min. para lavar el CO_2 . Esta máscara tampoco permite una adecuada titulación de la FiO_2 .

Si se requiere un nivel de FiO_2 relativamente conocido y constante, es recomendable el empleo de una máscara tipo Venturi. Esta máscara, cuando se administra un flujo de oxígeno conocido, mantiene una relación fija entre el oxígeno y el aire ambiente, permitiendo una FiO_2 constante. Existen máscaras para brindar 24, 28, 31, 35 y 40% de oxígeno.

Si se requiere una FiO_2 mayor del 40%, es necesario utilizar una máscara de no reventilación con reservorio y válvula unidireccional. El flujo de oxígeno dentro del reservorio debe ser de 8 a 10 l/min., para que el paciente inhale una alta concentración de oxígeno. Esta elevada concentración de oxígeno puede crear riesgo de retención de CO_2 .

El objetivo de la oxigenoterapia es corregir la hipoxemia a un nivel de $PaO_2 > 60$ mm Hg o $SaO_2 > 90\%$. Estos valores corresponden a un contenido de oxígeno en sangre arterial (CaO_2) de alrededor de 18 vol %. Debido a las características de la curva de disociación de la hemoglobina, el aumento de la PaO_2 por encima de 60 mm Hg brinda muy poco beneficio adicional, y puede aumentar el riesgo de retención de CO_2 . Por tanto, es recomendable que el flujo inicial se ajuste para obtener una PaO_2 ligeramente por encima de 60 mm Hg.

Es conveniente monitorizar los valores de $PaCO_2$ y de pH mientras se está titulando el flujo de oxígeno. En general, los pacientes que reciben oxígeno como para llevar la PaO_2 a 60 mm Hg no presentarán retención de CO_2 ni acidosis respiratoria. Se debe tener presente, sin embargo, que algunos pacientes pueden presentar una acidosis respiratoria progresiva como complicación de la administración de oxígeno, y en estos casos puede ser necesario recurrir a la asistencia respiratoria mecánica.

Luego del ajuste inicial, se deberá mantener al paciente con una $PaO_2 > 60$ mm Hg o $SaO_2 > 90\%$. Si se produce retención de CO_2 , se controlará el pH: si no existe acidemia, se debe aceptar que esta CO_2 elevada es crónica. Si existe acidosis progresiva, se deberá recurrir a una máscara de Venturi para controlar estrictamente la FiO_2 . Si a pesar de ello no se logra una adecuada estabilización, el paciente deberá recibir asistencia ventilatoria. Todos los demás tratamientos deberán

ser optimizados, incluyendo el empleo de broncodilatadores, tratamiento de la infección y de la insuficiencia cardiaca.

En la Fig. 7/6 se muestra un algoritmo modificado de Carter para conducir la oxigenoterapia en los pacientes internados con EPOC descompensada.

Farmacoterapéutica

El tratamiento farmacológico en estos casos debe ajustarse a las siguientes variables: 1) grado de broncoespasmo reversible; 2) terapia previa en el período de estabilidad; 3) empleo reciente de drogas y evidencia de toxicidad posible; 4) capacidad del paciente para cooperar con la ingesta o inhalación de drogas; 5) presencia de contraindicaciones para determinadas drogas; 6) causas específicas o complicaciones relacionadas con la exacerbación.

Los broncodilatadores inhalatorios han demostrado producir mejoría sintomática en pacientes con EPOC. La ausencia de respuesta a broncodilatadores en una prueba espirométrica no predice la ausencia de efecto en el tratamiento posterior.

Los agonistas β_2 continúan siendo las drogas de elección para el tratamiento de los síntomas de la EPOC en las exacerbaciones agudas, debido a su rápido inicio de acción. Los pacientes deben ser tratados con una solución inhalante administrada por nebulización, o con una dosis reglada con una aerocámara. Los broncodilatadores β_2 agonistas más utilizados son el albuterol (aplicador 100-200 μg o nebulización con 0,5-2,0 mg) cada 30/60 minutos hasta la mejoría o intolerancia y luego cada 4-6 horas; y el fenoterol (aplicador 12-24 μg) cada 30-60 minutos hasta la mejoría o intolerancia y luego cada 12 horas. Su duración de acción es intermedia (6 horas), y

el efecto comienza a los cinco minutos, alcanzando el pico entre los 30 y los 60 minutos. En estos casos no es aceptado el empleo de aerosoles de acción prolongada. Existen pequeñas diferencias entre los agonistas β_2 , con respecto a la especificidad al receptor, al comienzo de la acción y a la duración de los efectos.

Los aerosoles de anticolinérgicos no han sido adecuadamente evaluados como drogas de primera indicación en la EPOC, aunque su uso se ha visto favorecido en los pacientes que tienen una respuesta insuficiente a los β agonistas. La droga habitualmente utilizada es el ipratropio (dos disparos (18-36 μg); o nebulización de 0,5 mg en solución fisiológica. Se han utilizado dosis altas del mismo sin mayores efectos colaterales. Su prolongada vida media permite su empleo cada 4 a 8 horas. Las recomendaciones más recientes indican aumentar la dosis de ipratropio hasta seis disparos cada 6-8 horas, y luego adicionar un β_2 agonista hasta cuatro disparos cada seis horas o más, según requerimientos.

En pacientes refractarios, se deben utilizar en forma combinada los β_2 agonistas con el ipratropio. Existen evidencias de que pueden actuar en forma sinérgica, sin aumento de los efectos adversos con el uso combinado. Esto parece ser particularmente cierto en pacientes que requieren dosis elevadas de β_2 agonistas para conseguir una respuesta adecuada.

Si la terapéutica precedente no es totalmente efectiva, se puede adicionar teofilina. La droga se administrará como aminofilina intravenosa en las exacerbaciones severas, en las dosis indicadas en la Tabla 7/7. Es recomendable el dosaje del nivel sérico de la droga para evitar sobredosis. En la mayoría de los pacientes, un nivel de teofilina entre 8 y

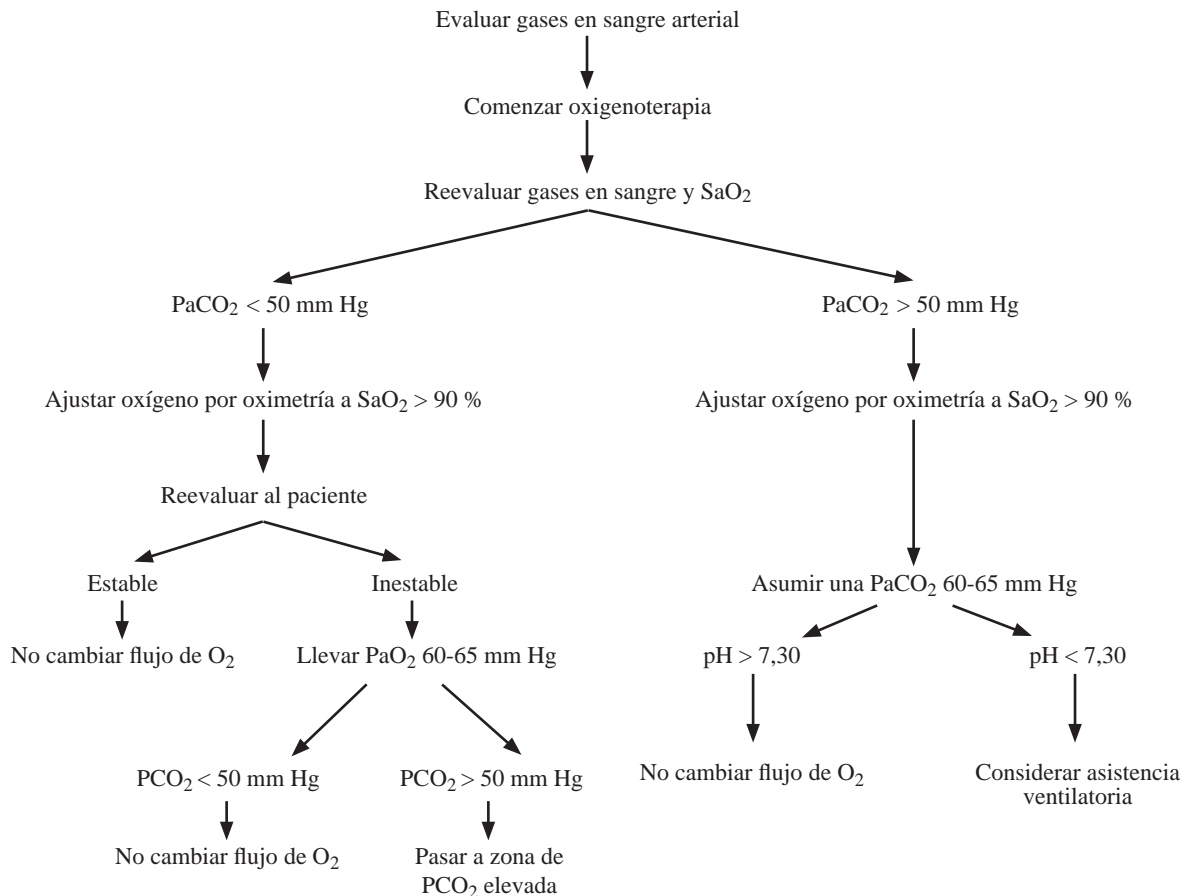


Fig. 7/6. Algoritmo para corregir la hipoxemia en los pacientes con exacerbaciones de la EPOC.

Tabla 7/7. Dosis sugerida de aminofilina

1. Dosis inicial: 2,5-5 mg/kg. (carga), administrar en 30 minutos
2. Luego de los 30 minutos: 3 mg/kg. (segunda carga), si es necesaria, lentamente
3. Subsecuentemente: dosis de mantenimiento: 0,5 mg/kg. por hora, modificar de acuerdo con los síntomas y niveles séricos.

12 µg/ml es apropiado, aunque algunos pacientes pueden tolerar niveles más elevados con mejor respuesta terapéutica. Cuando el paciente mejora, se puede pasar a un compuesto de acción prolongada por vía oral. La teofilina ha demostrado ser efectiva en las exacerbaciones de la EPOC, pero se debe evitar la sobredosis con efectos tóxicos.

Los corticoides pueden ser útiles si hay un componente broncoespasmódico, aunque existen muy pocos datos que sostengan la utilidad del empleo de los mismos en las exacerbaciones de la EPOC. Algunos autores admiten que el 10% de los pacientes con exacerbaciones agudas de la EPOC pueden responder adecuadamente al empleo de corticoides. Se debe evitar la administración prolongada en aquellos pacientes que presentan una respuesta limitada.

Aunque el rol de los corticoides inhalados en los pacientes con EPOC estable requiere mayor evaluación, su uso en algunos casos puede ser beneficioso tanto en el corto como en el largo plazo. En tal sentido, los resultados del *International COPD Study Group*, publicados por Paggiaro y col, muestran una significativa reducción en las exacerbaciones moderadas o severas en los pacientes con EPOC que fueron tratados con propionato de fluticasona por vía inhalatoria en dosis de 500 mcg dos veces por día.

La adición de corticoides sistémicos es recomendable en el manejo hospitalario de las exacerbaciones agudas de la EPOC. Los mismos acortan el tiempo de recuperación y contribuyen a restaurar la función pulmonar más rápidamente. Se deben considerar en adición a los broncodilatadores en pacientes con un FEV₁ menor del 50% del predecible. La dosis exacta a administrar se desconoce, aunque lo recomendado es 30 a 40 mg de prednisona diarios por 10 a 14 días.

En la Tabla 7/8 se indica un método progresivo de aplicación de broncodilatadores en pacientes con EPOC, en función de la sintomatología.

Como ya se citó, si bien múltiples causas pueden conducir a la exacerbación de la EPOC, la causa más comúnmente identificable es la infección del tracto respiratorio superior. Los antibióticos han sido utilizados durante años para tratar pacientes con exacerbaciones de bronquitis crónica, pero la eficacia de esta terapéutica no es clara. En un metaanálisis reciente, realizado por Saint S. y col., se constató una mejoría pequeña pero estadísticamente significativa atribuible al empleo de antibióticos en estas circunstancias. Esta mejoría fue más evidente en pacientes con muy bajos valores basales de flujo aéreo.

La presencia de un infiltrado pulmonar constituye un problema totalmente distinto. La neumonía es muy mal tolerada por los pacientes con EPOC, llevando rápidamente a la dependencia de la asistencia respiratoria mecánica. El tratamiento antibiótico en estos casos debe ser de cobertura amplia, incluyendo gérmenes Gram positivos (neumococo), Gram negativos (*Hemophilus influenzae*), y enterobacterias. La conducta habitual es el empleo de una cefalosporina de tercera generación o una quinolona del tipo de la levofloxacina. El tiempo de tratamiento es variable, aunque la tendencia actual es a reducir el mismo a cinco a siete días.

En un estudio reciente, Fraisse y col. comprobaron la

elevada incidencia de trombosis venosa profunda (TVP) en este grupo de pacientes. En efecto, evaluando la profilaxis con nadroparina versus placebo, establecieron que la incidencia de TVP alcanzó al 15,5% en el grupo de nadroparina y 28,2% en el grupo placebo, justificando ampliamente el empleo de profilaxis en estos pacientes.

El tratamiento del tromboembolismo pulmonar en los pacientes con EPOC descompensada es similar al de la población general. Algunos autores sostienen que en estos pacientes, con severo deterioro de la función cardíaca derecha, podría ser de particular utilidad el empleo de drogas fibrinolíticas.

El empleo de sedantes y analgésicos puede ser dificultoso, debido al riesgo de depresión respiratoria. En casos de severa agitación, es recomendable el empleo de dosis crecientes de benzodiazepinas, en particular las de acción corta o ultracorta, prestando particular atención a la posibilidad de que en esta situación se requiera el empleo de asistencia ventilatoria de urgencia.

Reemplazo de volemia

La determinación del estado de la volemia suele ser dificultosa en pacientes con EPOC descompensada. El distress respiratorio y la ingesta inadecuada previa a la admisión pueden producir un balance fluido negativo, enmascarado por los signos de sobrecarga cardíaca derecha. La diuresis y la restricción de líquidos en esta situación pueden tener efectos desfavorables, en particular si el volumen minuto cardíaco está limitado por la insuficiencia derecha y el paciente está hipoxémico y marginalmente perfundido. Por otra parte, uno de los factores precipitantes de la insuficiencia respiratoria es la falla ventricular izquierda, la cual exige un tratamiento adecuado.

En la mayoría de las circunstancias estas dificultades pueden ser resueltas con el examen físico y la radiografía de tórax. Ocasionalmente, sin embargo, es necesario recurrir al empleo de un catéter de arteria pulmonar para evaluar adecuadamente el estado de la volemia.

Movilización de secreciones

La presencia de hipersecreción bronquial y de retención de secreciones es frecuente en pacientes con EPOC. Aunque el aumento de las secreciones en la vía aérea se puede correlacionar escasamente con la obstrucción al flujo aéreo, la presencia de hipersecreción crónica se relaciona con las admisiones por exacerbaciones agudas, y pueden contribuir al riesgo de

Tabla 7/8. Método progresivo de aplicación de broncodilatadores en la EPOC

Paso 1. - Síntomas menores:

Prescribir agonistas β₂ de acción corta en aerosol inhalado, 1 o 2 disparos cada 2-6 horas. Dosis máxima: 8 a 12 disparos por día.

Paso 2. - Síntomas nuevos o moderados:

Ipratropio en aerosol inhalado: 2-6 disparos cada 6-8 horas, más Agonistas β₂ de acción corta en aerosol inhalado, 1-4 disparos según requerimientos o como suplemento regular.

Paso 3. - Si la respuesta al paso 2 no es satisfactoria o hay un aumento moderado de los síntomas:

Adicionar teofilina 200-400 mg dos veces por día
Considerar albuterol 4-8 mg por vía oral dos veces por día, y
Considerar empleo de mucolíticos.

Paso 4. - Para pacientes con síntomas continuos:

Considerar el empleo de corticoides inhalados o por vía oral

muerte en pacientes con severo deterioro ventilatorio.

Durante las exacerbaciones agudas, muchos factores, tales como las infecciones virales o bacterianas, estimulan el aumento en la producción de moco, alteran las propiedades viscoelásticas de éste, y alteran el mecanismo de clearance mucociliar.

Aunque la fisioterapia con drenaje postural ha sido considerada un método estándar en los pacientes con enfisema y bronquitis crónica, su valor en los pacientes hospitalizados con exacerbaciones agudas de la EPOC no se ha documentado. Se debe evitar la succión nasotraqueal de los pacientes no intubados, o limitarla a un empleo por corto tiempo. Ni los mucolíticos inhalados ni la hidratación sistémica han demostrado beneficio en esta situación.

ASISTENCIA VENTILATORIA

La obstrucción progresiva al flujo aéreo puede dificultar la oxigenación y o la ventilación hasta el punto de hacer necesaria la ventilación asistida. El objetivo de la ventilación asistida en este contexto clínico es soportar al paciente en el corto tiempo, durante el curso de la insuficiencia respiratoria aguda, y mejorar el intercambio gaseoso y el estado funcional en pacientes con ventilación crónicamente deficitaria.

Aunque no existen indicaciones objetivas para determinar el momento ideal de iniciar el soporte ventilatorio, éste beneficia a dos grupos de pacientes: 1) aquellos que han experimentado un agravamiento progresivo de la acidosis respiratoria y/o han alterado su estado mental, a pesar de un agresivo tratamiento farmacológico y ventilatorio sin asistencia; y 2) aquellos con hipoxemia clínicamente significativa que se ha agravado pese al aporte de oxígeno suplementario por las técnicas antes descritas. Al decidir iniciar la asistencia ventilatoria, el médico debe seleccionar una serie de modos ventilatorios, incluyendo ventilación no invasiva o invasiva, y en este último caso, por qué vía y con qué método.

Ventilación no invasiva

La ventilación no invasiva incluye varias técnicas para aumentar la ventilación alveolar sin necesidad de intubación endotraqueal. Las ventajas teóricas de esta modalidad incluyen evitar las complicaciones asociadas con la intubación endotraqueal, mejorar el confort del paciente, y preservar los mecanismos de defensa de la vía aérea, el habla y la deglución. Por otra parte, la ventilación no invasiva provee una mayor flexibilidad para la institución y remoción de la ventilación mecánica. Los métodos no invasivos incluyen la presión negativa externa, la oscilación de la pared torácica y la ventilación con presión positiva administrada por máscara, que será analizada en este apartado.

Al momento actual existen dos métodos principales de ventilación no invasiva a presión positiva: uno de ellos, la presión continua en la vía aérea (CPAP) administrada por máscara bucal o nasal, que mejora el intercambio de oxígeno en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica; y el otro, la ventilación a presión positiva intermitente (IPPV) aplicada con equipos diseñados especialmente o bien con respiradores convencionales, que pone en reposo los músculos respiratorios de los pacientes con falla respiratoria crónica producida por enfermedades neuromusculares o EPOC.

En los pacientes con exacerbaciones de la EPOC respirando espontáneamente, la auto-PEEP puede alcanzar a $6,5 + 2,5$ cm H₂O. En estos casos, la aplicación de CPAP con máscara

a un nivel ligeramente inferior a la auto-PEEP (85% del valor inicial) reduce significativamente la sobrecarga inspiratoria sin agravar la hiperinflación pulmonar. En las exacerbaciones agudas el efecto de la máscara de CPAP sobre el intercambio gaseoso se relaciona con el tiempo de aplicación, lográndose buenos efectos con la aplicación prolongada.

La aplicación de una máscara de IPPV, sin CPAP, en las exacerbaciones agudas de la EPOC se asocia con reducción de la actividad diafragmática, aumento del V_{tot}, disminución de la frecuencia respiratoria y mejoría en el intercambio gaseoso. Cuando se aplica una presión adecuada, la mejoría en el intercambio gaseoso es rápida y proporcional a los incrementos en el V_e. Con un nivel de presión inspiratoria de 20 cm H₂O, se constató una reducción significativa en la frecuencia respiratoria y en la PaCO₂.

La ventilación no invasiva ha sido evaluada en muchos estudios no controlados y en cinco estudios controlados randomizados en insuficiencia respiratoria aguda. Los estudios muestran resultados positivos con un índice de éxito del 80 al 85%. Tomados en conjunto, presentan evidencias que la técnica aumenta el pH, reduce la PaCO₂, reduce la severidad de la disnea en las primeras cuatro horas de tratamiento, y disminuye el tiempo de estadía en el hospital. Más importante aún, esta intervención reduce la incidencia de intubación y la mortalidad. Sin embargo, la ventilación no invasiva no es apropiada para todos los pacientes, como se indica en la Tabla 7/9. En el estudio multicéntrico randomizado, prospectivo, realizado en Francia, comparando la ventilación no invasiva con la terapia médica estándar en los pacientes con EPOC, Brochard y col. mostraron que el empleo de la ventilación con presión de soporte no invasiva (nPSV) reducía significativamente la necesidad de intubación endotraqueal (26% vs 74%). La frecuencia de complicaciones fue significativamente menor en el grupo de nPSV (16% vs 48%). La mortalidad intrahospitalaria también se redujo (9% vs 28%).

En un metaanálisis de Keenan y col., evaluando los distintos trabajos de asistencia respiratoria no invasiva, se concluye que la adición de ventilación a presión positiva no invasiva a la terapéutica estándar en pacientes con insuficiencia respiratoria causada por una exacerbación de la EPOC, mejora la sobrevida y disminuye la necesidad de intubación endotraqueal. Plant y col., por su parte, realizando un estudio en Inglaterra, comprobaron que el empleo precoz de ventilación no invasiva en salas generales en pacientes moderadamente acidóticos con EPOC permite una mejoría más rápida de las variables fisiológicas, una reducción en la necesidad de asistencia ventilatoria mecánica y una reducción en la mortalidad hospitalaria.

Para iniciar la IPPV con ventilación asistida/controlada, se recomienda fijar el volumen corriente entre 10 y 12 ml/kg; el flujo debe ser elevado (60 ml/seg.), y la sensibilidad colocada al máximo para lograr una buena adaptación al respirador. Luego se ajustarán los controles para cada paciente en particular, tratando de mantener la presión pico de la vía aérea entre 20 y 30 cm H₂O. Anton y col. comprobaron que el mantenimiento de un adecuado nivel de conciencia y la mejoría en el pH y en la PaCO₂ luego de una hora de ventilación no invasiva se asocian con una adecuada respuesta a la técnica en pacientes con EPOC descompensada.

Para el éxito y la seguridad en el empleo de las técnicas de ventilación no invasiva se requiere cumplir los siguientes presupuestos: 1) experiencia institucional y adecuada preparación para la realización de las mismas por los médicos, enfermeras y técnicos en respiración; 2) personal entrenado en la unidad para el manejo de las técnicas, que requieren

un monitoreo permanente del paciente, y preparación para intubación de emergencia; y 3) paciente adecuado: debe estar alerta, tolerar la técnica sin agitación, presentar estabilidad hemodinámica, capacidad para controlar la vía aérea y eliminar secreciones, y ausencia de secreciones copiosas. Se debe tener presente que la técnica no invasiva ha demostrado ser menos efectiva en pacientes con neumonía o insuficiencia cardíaca congestiva como causa de la exacerbación.

Asistencia ventilatoria mecánica

Se debe considerar la asistencia ventilatoria mecánica en aquellos pacientes con exacerbaciones agudas de la EPOC que no presentan mejoría clínica con los tratamientos farmacológicos y otras técnicas ventilatorias no invasivas. Las indicaciones para iniciación de asistencia ventilatoria durante las exacerbaciones agudas de la EPOC incluyen signos de fatiga de los músculos respiratorios, agravamiento de la acidosis respiratoria y/o deterioro del estado mental (Tabla 7/10). Recientemente, Soo Hoo y col. comprobaron la existencia de un punto de corte satisfactorio para la necesidad de intubación y ARM en pacientes con EPOC, en función del pH. Así, rara vez requirieron ARM los enfermos con $\text{pH} > 7,25$, mientras que más del 50% de aquellos con $\text{pH} < 7,25$ y más del 70% de aquéllos con $\text{pH} < 7,20$ requirieron intubación y ARM.

El objetivo principal de la asistencia ventilatoria en esta situación es poner en reposo los músculos ventilatorios y restaurar el intercambio gaseoso a un nivel basal estable. Al mismo tiempo, se deberán evitar las complicaciones asociadas con la ventilación mecánica y se deberá iniciar la discontinuación de la asistencia tan pronto como sea posible.

Teniendo en cuenta las ventajas y desventajas de las distintas técnicas de asistencia respiratoria mecánica actualmente disponibles y la compleja fisiopatología de la descompensación aguda de la EPOC, es conveniente contar con una estrategia de trabajo para asistir a estos pacientes. Los elementos principales se describen a continuación:

a. - Cuando se inicia la ARM, el volumen corriente y la frecuencia respiratoria deben ser lo suficientemente bajos como para evitar el descenso brusco de la PaCO_2 con la consiguiente alcalemia aguda, minimizar la hiperinflación y prevenir el desarrollo de hipotensión arterial. Es importante recordar que algunos pacientes pueden presentar una brusca caída del volumen minuto cardíaco e incluso una disociación electromecánica en el momento del inicio

de la ventilación. Esto puede ocurrir si la ventilación a presión positiva incrementa la presión positiva de fin de espiración, aumentando de tal modo la presión intratorácica y disminuyendo el retorno venoso al corazón derecho.

- b. - Es necesario revertir el proceso de base que condujo a la descompensación aguda. Pueden ser requeridos inicialmente varios días de reposo ventilatorio prácticamente completo, y durante este período, la estrategia de hipercapnia permisiva puede ser útil. Durante la fase aguda de falla respiratoria los pacientes están generalmente extenuados y necesitan reposo para revertir la fatiga de los músculos respiratorios. Aun sin sedación, un soporte ventilatorio adecuado permitirá un descanso conveniente. En ocasiones, sin embargo, se requiere una moderada sedación, ya que las demandas ventilatorias pueden ser muy elevadas a pesar de la terapéutica.
- c. - Es fundamental optimizar la función cardiovascular, el estado hidroelectrolítico y nutricional, el confort y el estado mental.
- d. - No se debe someter al paciente más allá del punto de una incipiente fatiga o disnea tolerable. Los ritmos respiratorios caóticos, el empleo vigoroso de los músculos accesorios, la diaforesis y una aumentada frecuencia en relación con el volumen corriente, indican que es necesario proveer un mayor soporte ventilatorio.
- e. - Deben ser evitadas las complicaciones de la hiperinflación dinámica mediante un adecuado reconocimiento y terapéutica. El control de la hiperinflación dinámica se logra facilitando un conveniente vaciamiento pulmonar mediante la reducción del tiempo inspiratorio y la prolongación del tiempo espiratorio. La reducción de la ventilación minuto prolonga en forma efectiva el tiempo espiratorio, siendo recomendables volúmenes corrientes de 5-8 ml/kg y frecuencias de 8-10 respiraciones por minuto. El tiempo inspiratorio puede ser acortado aumentando la velocidad del flujo inspiratorio por encima de 60 litros/minuto, lo que puede crear presiones pico elevadas en la vía aérea aunque sin afectar las presiones alveolar y en la meseta. El empleo de tubos no compresibles también reduce el tiempo inspiratorio disminuyendo el volumen que el ventilador debe liberar a fin de obtener el VT preestablecido.
- f. - En presencia de PEEPi por limitación del flujo espiratorio, la sensibilidad del trigger puede ser mejorada utilizando una PEEP externa cuyo valor sea de alrededor

Tabla 7/9. Criterios de selección y exclusión para ventilación no invasiva

Criterios de selección (al menos deben estar presente dos)	Criterios de exclusión
Disnea moderada a severa con empleo de los músculos accesorios y motilidad abdominal paradójal	Paro respiratorio
Acidosis moderada a severa ($\text{pH} 7,30-7,35$) e hipercapnia ($\text{PaCO}_2 45-60$ mm Hg)	Inestabilidad cardiovascular (hipotensión, arritmias, infarto de miocardio)
Frecuencia respiratoria > 25 respiraciones/min.	Deterioro del estado mental
	Paciente no cooperativo
	Alto riesgo de aspiración
	Secreciones viscosas o abundantes
	Cirugía facial o gastroesofágica reciente
	Trauma craneofacial, anomalías nasofaríngeas
	Obesidad mórbida

Tabla 7/10. Indicaciones de ARM en la EPOC descompensada

1. Pacientes en apnea o con severo deterioro de la patente respiratoria
2. Pacientes con trastorno de conciencia e imposibilidad de toser adecuadamente, o en riesgo de broncoaspiración
3. Pacientes que producen excesiva cantidad de secreciones
4. Pacientes severamente agitados con empleo de músculos accesorios y respiración paradójal
5. Pacientes con acidosis respiratoria severa o progresiva ($\text{pH} < 7,25$) o hipercapnia ($\text{PaCO}_2 > 60$ mm Hg)
6. Pacientes con inestabilidad hemodinámica o arritmias graves
7. Pacientes que no mejoran con el tratamiento con ventilación no invasiva
8. Otras complicaciones (anormalidades metabólicas, sepsis, neumonía, embolismo pulmonar, barotrauma, derrame pleural masivo)

del 85% de la PEEPi. Esto reduce el esfuerzo para iniciar la inspiración y el gasto energético. Si la PEEPi es debida a una obstrucción al flujo o a una contracción inadecuada de los músculos accesorios de la ventilación, la adición de PEEP externa no mejora la sensibilidad del trigger y aumenta la hiperinflación, como se puede constatar por el aumento de la presión en la vía aérea. Esto se puede asociar con deterioro de la mecánica respiratoria, de la actividad muscular y de la hemodinamia.

Otra razón para considerar el empleo de PEEP en pacientes con obstrucción severa al flujo aéreo está relacionada con la posibilidad de mejorar la distribución de la ventilación. Se ha comprobado que los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva atrapan gas cuando asumen el decúbito lateral o la posición supina horizontal. La PEEP podría reabrir estas vías aéreas y restaurar una distribución más normal de la ventilación.

- g. - En todos los pacientes intubados que mantienen una respiración espontánea, la resistencia del tubo endotraqueal debe ser anulada mediante el empleo de un nivel de soporte de presión que dependerá del diámetro del tubo y de la ventilación mecánica, oscilando entre 4 y 12 cm H₂O.
- h. - En los pacientes ventilados mecánicamente se debe asegurar una adecuada liberación de broncodilatadores βadrenérgicos y anticolinérgicos a través de nebulizadores de bajo volumen, o inhaladores de tipo aerocámara. Estas medicaciones, en dosis adecuadas, pueden reducir la resistencia en la vía aérea y la hiperinflación.
- i. - En general, los pacientes con obstrucción severa al flujo aéreo, no toleran la transición brusca entre el soporte total y la respiración espontánea. Por tanto, el aporte de la máquina debe ser retirado en forma gradual, en función de la tolerancia del paciente.

En la Tabla 7/11 se indican los efectos adversos tanto de la insuficiente asistencia como de la asistencia excesiva de la ventilación en pacientes con EPOC descompensada que requieren asistencia respiratoria mecánica.

En cuanto a las estrategias de desconexión, el tubo en T, la SIMV y la presión de soporte, son diferentes formas de graduar las contribuciones del paciente y del ventilador al trabajo respiratorio. No se ha demostrado una clara superioridad de un método sobre otro en este contexto (Vitacca y col.). En las condiciones clínicas habituales, la técnica de desconexión no es tan importante como la evolución del paciente y la identificación de enfermedades crónicas subyacentes o de procesos agudos sobrepuestos que interfieren con la recuperación. Un ensayo empírico de tres a cinco minutos de estrecha observación a la cabecera del pa-

ciente generalmente provee una información capital, especialmente cuando se ha demostrado una tendencia a la inestabilidad en intentos anteriores de retiro. Durante este breve período, la relación frecuencia/volumen corriente puede proveer una guía simple y satisfactoria sobre la tolerancia: valores mayores de 100 respiraciones/min./litro indican un pronto agotamiento y exigen suspender el intento.

- j.- En la mayoría de los pacientes, se puede realizar la extubación cuando respiran satisfactoriamente con un nivel de presión de soporte de 5 a 7 cm H₂O y 3 a 5 cm H₂O de CPAP. Luego de la extubación, se debe tener especial cuidado en el mantenimiento de un adecuado clearance de secreciones, efectiva oxigenación, apropiado soporte cardiovascular y adecuado ritmo sueño-vigilia. Aunque es importante proveer un adecuado nivel de calorías, el aporte oral puede ser riesgoso en los primeros días postextubación; la deglución alterada debe ser detectada para evitar la aspiración. Es recomendable el empleo de dietas especiales para evitar la producción de valores elevados de CO₂.
- k.- La ventilación intermitente o nocturna no invasiva puede ayudar a proveer un apoyo temporario en el período inestable postextubación en ciertos pacientes con función ventilatoria limitada.

Los riesgos mayores asociados con la asistencia ventilatoria mecánica incluyen la neumonía asociada al ventilador, el barotrauma pulmonar y las complicaciones laringotraqueales asociadas con la intubación y o la traqueostomía. En adición a estos riesgos generales, existen tres problemas especiales en la ventilación de pacientes con EPOC. El primero es la hiperventilación, que determina una alcalosis respiratoria aguda, especialmente en pacientes con hipercapnia crónica. El segundo es el inicio de una compleja interacción pulmonar y cardiovascular que resulta en hipotensión sistémica. El tercero es la creación o agravación de la auto PEEP, especialmente si el tiempo espiratorio es inadecuado o si existe hiperinflación dinámica.

En los últimos años, los resultados del tratamiento de la insuficiencia respiratoria en los pacientes con EPOC han mejorado probablemente por dos razones. La primera está relacionada con la comprensión y la aplicación clínica de una serie de características fisiopatológicas, tales como la fatiga muscular respiratoria, la carga de trabajo respiratorio, la hiperinflación y el barotrauma. La segunda es el progreso en los equipos de asistencia respiratoria mecánica y de monitoreo, que tiene como resultado una asistencia menos traumática, con una mejor sincronización entre el paciente y la máquina.

BIBLIOGRAFÍA

- Anton A., Guell R., Gomez J.: Predicting the result of noninvasive ventilation in severe acute exacerbations of patients with chronic airflow limitation. *Chest* 117:828-2000
- Antonelli M., Pennisi M., Montini L.: Noninvasive ventilation in the clinical setting: experience from the past 10 years. *Critical Care* 9:98-2005
- Appendini L., Patessio A., Donner C.: Exacerbations of COPD : the role of invasive mechanical ventilation. En Vincent J. (Edit.) 2005 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Springer, Berlin, 2005
- British Thoracic Society Standards of Care Committee: Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Thorax* 57:192-2002
- Donnelly L., Rogers D.: Therapy for Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the 21st century. *Drugs* 63:1973-2003

Tabla 7/11. Efectos adversos de la asistencia respiratoria mecánica inadecuada en pacientes con EPOC descompensada

Asistencia insuficiente

- Taquipnea
- Disconfort
- Hipercapnia

Asistencia excesiva

- Aumento de la hiperinsuflación
- Ciclado retardado
- Aumento de la PEEPi
- Aumento de respiraciones inefectivas
- Disconfort

- Fraisse H., Holzapfel L., Couland J.: Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 161:1109-2000
- Gne R., Giugno E., Abbate E. y Grupo de Consenso de EPOC: Nuevo consenso argentino de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Medicina (Buenos Aires)* 63:419-2003
- Jolliet P., Tassaux D.: Patient-ventilator interaction in chronic obstructive pulmonary disease. *Critical Care* 10:236 (doi:10.1186/cc5073) 2006
- Laghi F., Tobin M.: Disorders of the respiratory muscles. *Am J Respir Crit Care Med* 168:10-2003
- Mal H.: Prevalence and diagnosis of severe pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 13:114-2007
- Manen J., Bindels P., Ijzermans C.: Prevalence of comorbidity in patients with a chronic airways obstruction and controls over the age of 40. *J Clin Epidemiol* 54:287-2001
- Niewoehner D., Lokhnygina Y., Rice K.: Risk indexes for exacerbations and hospitalizations due to COPD. *Chest* 131:20-2007
- Palm K., Decker W.: Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Emerg Med Clin N Am* 21:331-2003
- Pauwels R., Buist A., Calderley P.: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO (GOLD) Workshop Summary. *Am J Respir Crit Care Med* 163:1256-2001
- Peters S.: Continuous bronchodilator therapy. *Chest* 131:286-2007
- Plant P., Owen J., Elliott M.: Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards. *Lancet* 355:1931-2000
- Rennard S.: New therapeutic drugs in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 8:106-2002
- Scala R., Bartolucci S., Naldi M.: Co-morbidity and acute decompensations of COPD requiring non-invasive positive-pressure ventilation. *Intensive Care Med* 30:1747-2004
- Soo Hoo G., Haleimian N., Santiago S.: Hypercapnic respiratory failure in COPD patients: response to therapy. *Chest* 117:169-2000
- Squadrone E., Frigerio P., Fogliati C.: Noninvasive vs invasive ventilation in COPD patients with severe acute respiratory failure deemed to require ventilatory assistance. *Intensive Care Med* 30:1303-2004
- Stoller J.: Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 346:988-2002
- Vitacca M., Vianello A., Colombo D.: Comparison of two methods for weaning patients with COPD requiring mechanical ventilation for more than 15 days. *Am J Respir Crit Care Med* 164:225-2001
- Ziment I.: The beta agonist controversy: impact in COPD. *Chest* 107:S199-1995

del pulmón más común, tanto en los países desarrollados como en los en vías de desarrollo. Existen evidencias que su prevalencia ha aumentado en los últimos 20 años. Todos los pacientes con asma están en riesgo de presentar exacerbaciones caracterizadas por un aumento progresivo en la dificultad respiratoria, tos, broncoespasmo o rigidez torácica, y por una disminución en el flujo espiratorio que puede ser cuantificada por medidas simples de la función pulmonar tales como el flujo pico espiratorio (PEFR) y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁).

La primera descripción del asma fulminante se atribuye a Arateus di Cappadocia (81-131 a.C.), habiendo reconocido Moisés Maimónides, más tarde, la naturaleza potencialmente fatal del asma en su Tratado del asma. Luego de estas primeras descripciones de ataques casi fatales o fatales de asma, Osler recogió algunas nociones fundamentales sobre la fisiopatología del asma grave y fatal. Hacia finales del siglo XIX estas hipótesis incluían: 1) la noción de que el asma se debe a un espasmo de los músculos bronquiales; 2) la posibilidad de que el ataque sea debido a hiperemia de la membrana mucosa bronquial (Traube), a turgencia vasomotora (Webber) y/o a edema hiperémico difuso (Clark); y 3) el concepto de que en muchos casos existía inflamación de los pequeños bronquiolos (Curschmann). En los individuos con asma estable estas hipótesis no fueron estudiadas hasta muy recientemente. Por lo tanto, el rol específico de los hallazgos fisiopatológicos propuestos en el asma fatal permaneció poco conocido. A pesar del desarrollo de nuevas modalidades terapéuticas, y debido quizá a esta falta de conocimiento sobre la patogénesis del asma, la morbimortalidad por asma no ha disminuido como era de esperar.

La cuestión fundamental de cómo y por qué algunos pacientes mueren de asma ha ocupado un importante capítulo en la historia del estudio de esta patología. Una de las dificultades encontradas ha sido no sólo la fisiopatología compleja y parcialmente conocida de la enfermedad, sino la interacción variable de factores tales como la educación del paciente y del médico, las drogas utilizadas, las relaciones con el ambiente y el estado socioeconómico de la población afectada. El mejor conocimiento de los factores precedentes contribuirá a obtener un mejor pronóstico en los pacientes con asma grave.

ASMA SEVERA: DEFINICIONES

Se han utilizado múltiples términos para referirse a los pacientes asmáticos que presentan una enfermedad severa que es difícil de tratar. El National Institute of Health Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma ha caracterizado al asma severo, persistente, en pacientes no tratados, por la presencia de varios criterios: síntomas continuos (que frecuentemente ocurren de noche) que producen una limitación en la actividad física; exacerbaciones frecuentes; obstrucción persistente con un volumen expiratorio forzado en un segundo (FEV₁) y o un flujo expiratorio pico (PEF) de menos del 50% de los valores predichos; y una variabilidad diurna del PEF mayor del 30%.

El asma severo, definido como una enfermedad que no responde al tratamiento corriente, incluyendo corticoides administrados por vía sistémica, es un subgrupo importante del asma y se estima que el 5-10% de los pacientes está afectado por esta forma de enfermedad. El "asma dificultoso", definido como el fenotipo de asmático caracterizado por una incapacidad de alcanzar el control a pesar de dosis máximas recomendadas de esteroides inhalados, constituye una gran

CAPÍTULO 8

Asma casi fatal

DR. NÉSTOR MOLFINO

INTRODUCCIÓN

El asma es un desorden inflamatorio crónico de las vías aéreas asociado con hiperrespuesta, limitación reversible al flujo aéreo y síntomas respiratorios. Es la enfermedad crónica

proporción de pacientes con asma severo persistente. El término *brittle asthma* describe subgrupos de pacientes con asma severa, inestable, que presentan una amplia variación del PEF a pesar de altas dosis de esteroides inhalados.

El asma nocturna es la patente más común de inestabilidad del asma, y habitualmente se debe a un tratamiento subóptimo. Algunos pacientes inestables con asma pueden presentar un deterioro temprano en la mañana y una agravación adicional a la tarde. El asma premenstrual es una patente característica de inestabilidad que se caracteriza por un aumento de los síntomas y una disminución del PEF dos a cinco días antes del periodo menstrual, que mejora una vez que se inicia la menstruación.

El asma resistente a esteroides hace referencia a aquellos raros pacientes con asma crónica que no responden a la administración de altas dosis de corticoides (10 a 14 días de 20 mg o más de prednisona administrados dos veces por día). El asma dependiente de esteroides se define como el asma que puede ser controlado sólo con altas dosis de esteroides orales y que constituye un continuum con el asma resistente a esteroides.

Las exacerbaciones del asma se caracterizan por episodios agudos o subagudos de disnea, tos o broncoespasmo, o cualquier combinación de dichos síntomas. Las exacerbaciones se asocian con obstrucción de la vía aérea que puede ser documentada y cuantificada con mediciones del PEF o del FEV₁. Las mediciones objetivas de la obstrucción de la vía aérea se consideran más adecuadas para indicar la severidad de una exacerbación que la severidad de los síntomas. La intensidad de las exacerbaciones puede variar de leve a severa. En los pacientes que se atienden en los servicios de emergencia, la severidad de la obstrucción en términos del FEV₁ es, en promedio, del 30-35% del predicho.

El asma agudo severo describe el ataque grave de asma que pone al paciente en riesgo de desarrollar una insuficiencia respiratoria, condición referida como estatus asmático. El curso en el tiempo de la crisis asmática así como la severidad de la obstrucción de la vía aérea puede variar considerablemente.

Utilizando datos provenientes de la historia clínica, se puede clasificar a los pacientes con un riesgo aumentado de morir por asma en dos grupos distintos (Tabla 8/1). Un grupo está constituido por individuos que sufren un deterioro severo fulminante de la función de la vía aérea (*brittle asthma*); y el otro, por sujetos con crisis de asma de larga duración. Aunque en algunos asmáticos pueden superponerse las características de ambos grupos, se ha postulado que los ataques de asma casi fatal ocurren en estos individuos por dos mecanismos fisiopatológicos diferentes.

El mayor número de muertes por asma (80-85%) se produce en pacientes con asma severa y mal controlada que se deterioran gradualmente en días o semanas, los llamados de "comienzo lento-arribo tardío" o de tipo I. Es importante identificar estos pacientes utilizando un adecuado cuestionario y exámenes de función pulmonar, debido a que cuando este tipo de pacientes presentan síntomas, aun leves, pueden estar en gran riesgo de muerte. Una variación de esta patente es una historia de enfermedad inestable, que responde parcialmente al tratamiento, sobre el cual en algún momento se sobreimpone un ataque mayor. En ambas situaciones, la falla respiratoria hipercápnica y la acidosis mixta progresan y el paciente puede sucumbir por asfixia. El examen patológico en estos casos muestra una obstrucción extensa de la vía aérea por moco denso y viscoso, una mezcla de células epiteliales e inflamatorias, descamación epitelial, edema de la mucosa

y una intensa infiltración eosinofílica de la submucosa.

En una pequeña proporción de pacientes, la muerte por asma puede ser súbita e inesperada (asma agudo asfíctico), sin antecedentes obvios de un deterioro prolongado del control del asma, conociéndose a este grupo como el de "comienzo brusco" o tipo II. Estos casos siguen a la exposición a alérgenos o irritantes, estrés, inhalación de drogas ilícitas o el empleo de agentes antiinflamatorios no esteroides o β bloqueantes en pacientes susceptibles; la infección no es un factor desencadenante. Los individuos afectados desarrollan una falla respiratoria hipercápnica severa rápida, con una acidosis mixta metabólica y respiratoria, y sucumben por asfixia. Sin embargo, si se tratan en forma médica y con asistencia ventilatoria, estos pacientes muestran una mejoría rápida y total. El examen patológico en estos casos muestra una vía aérea sin tapones mucosos, y en la mayoría de los casos, una mayor proporción de neutrófilos que de eosinófilos infiltrando la submucosa.

En un estudio de pacientes asmáticos que sufrieron deterioro agudo severo y que requirieron asistencia ventilatoria, se confirmaron las características diferenciales de los dos grupos descritos. Los hallazgos en los pacientes asmáticos que desarrollaron asfixia súbita fueron diferentes de los de los sujetos que sufrieron un agravamiento gradual, sugiriendo diferentes mecanismos fisiopatológicos causales. Las consideraciones precedentes avalan los estudios epidemiológicos que informan que si bien en numerosos casos las muertes por asma ocurren en sujetos que no concurren rápidamente al hospital, en algunos de ellos, la muerte es inevitable debido a la forma fulminante del deterioro del flujo aéreo.

FISIOPATOLOGÍA

Las exacerbaciones del asma pueden ser producidas por diferentes desencadenantes que inducen inflamación de la vía aérea o que provocan broncoespasmo agudo, o ambos. Los

Tabla 8/1. Patentes de fallo respiratorio agudo potencial en el asma

	Grupo I Asma agudo severo	Grupo II Asma agudo asfíctico
Sexo	Mujer - Varón	Varón - Mujer
Curso en el tiempo	Comienzo subagudo (días). "Lento comienzo-arribo tardío"	Deterioro agudo (horas o minutos)
Frecuencia	80-90%	10-20%
Patología	1.- Edema de la pared 2.- Hipertrofia de las glándulas mucosas 3.- Secreciones espesas, eosinofilia	1.- Bronquios más o menos limpios 2.- Broncoespasmo agudo 3.- Bronquitis neutrofílica, no eosinofílica 4.- Proliferación de glándulas mucosas
Respuesta al tratamiento	Lenta	Rápida
Prevención	Posible	(?)
Factor desencadenante	En general infecciones del tracto respiratorio superior	En general alérgenos respiratorios, ejercicios o estrés psíquico

desencadenantes varían de persona a persona y de momento a momento. Los principales desencadenantes identificados clínicamente han sido alérgenos ambientales, pululantes aéreos, infecciones del aparato respiratorio, ejercicio, cambios climáticos, alimentos, aditivos, drogas y emociones extremas. Otros factores que pueden producir exacerbaciones son la rinitis, sinusitis bacteriana, poliposis, reflujo gastroesofágico, menstruación y embarazo. El mecanismo de la limitación al flujo aéreo varía de acuerdo al estímulo.

El estrechamiento progresivo de la vía aérea debido a inflamación y/o aumento del tono del músculo liso bronquiolar son los elementos fundamentales del ataque de asma, que conducen a un aumento de la resistencia al flujo aéreo, hiperinflación pulmonar y alteración de la relación ventilación/perfusión. Si no se corrige la obstrucción de la vía aérea, se produce una insuficiencia respiratoria como consecuencia de aumento del trabajo respiratorio, ineficiencia del intercambio gaseoso y agotamiento de los músculos respiratorios. Recientemente se ha destacado el rol de las alteraciones estructurales crónicas en la progresión del daño, lo que se ha denominado "remodelamiento de la vía aérea". Este proceso depende de la activación de células específicas Th2 e involucra una gran variedad de células inflamatorias así como elementos tisulares estructurales. El rol preciso de cada una de estas células y mediadores no se ha definido totalmente.

En los últimos años se han producido dos avances significativos en el conocimiento de la fisiopatología del ataque de asma grave: 1) se ha determinado que la asfixia es el factor contribuyente predominante de la muerte por asma; y 2) es mucho mejor conocido el mecanismo por el cual se desarrolla la limitación al flujo aéreo y conduce a la asfixia.

Siempre se consideró que la asfixia y/o las arritmias cardíacas eran los eventos fisiopatológicos mayores relacionados con la muerte por asma. Debido a que la mayoría de las muertes continúan ocurriendo fuera del hospital y muchas son precedidas por un deterioro rápido y severo, los datos que examinan los mecanismos fisiopatológicos que conducen a la muerte por asma son escasos. Sin embargo, los estudios que evalúan pacientes que sufren episodios de asma casi fatal pueden servir como inferencia para asumir que los mecanismos fisiopatológicos predominantes hallados en el asma casi fatal son similares a aquellos que se producen en pacientes que mueren por asma. Aunque esta metodología presenta limitaciones mayores, ha brindado datos fisiológicos y bioquímicos que pueden considerarse fundamentales para entender la fisiopatología de la muerte por asma. Molfino y col. estudiaron 10 pacientes que llegaron al hospital en paro respiratorio o en quienes éste se desarrolló dentro de los 20 minutos que siguieron a la admisión. Estos pacientes tenían características similares a aquellos descritos anteriormente en pacientes con alto riesgo de morir por asma, incluyendo una larga historia de enfermedad en pacientes jóvenes o de edad media, ataques graves u hospitalizaciones previas, retardo en obtener atención médica, y comienzo súbito o progresión rápida de la crisis. Ellos también exhibieron marcada hipercapnia ($\text{PaCO}_2 = 97,1 \pm 31,1$ mm Hg) y acidosis ($\text{pH} = 7,01 \pm 0,11$) antes del inicio de la ventilación mecánica. Además, cuatro pacientes presentaron hipokalemia a la admisión con un valor de $3,4 \pm 0,3$ mEq/l. A pesar de la acidosis respiratoria severa, ningún paciente presentó arritmias cardíacas de gravedad durante la resucitación o durante la hospitalización. Aunque un paciente presentó una fibrilación auricular y otro una bradicardia sinusal relativa, ambas arritmias revirtieron a ritmo sinusal luego del inicio de la ventilación con oxígeno, demostrando la naturaleza secundaria de tales disturbios. El

efecto de la hipoxemia sobre las arritmias cardíacas fue descrito en perros por Collins y col., quienes demostraron que las mismas podrían ser inducidas por bajas dosis de isoprenalina en presencia de hipoxemia. A pesar de ello, considerando los estudios experimentales y en humanos, se puede establecer que la hipoxemia moderada no parece aumentar el riesgo de desarrollo de disturbios del ritmo cardíaco, aunque la misma debe ser tratada para prevenir el desarrollo de una forma severa y una posible evolución fatal.

Es importante reconocer que los pacientes examinados en el estudio del autor podrían no ser representativos de los pacientes que mueren por asma. Sin embargo, dada la severidad de los datos clínicos y bioquímicos a la admisión, los sujetos ciertamente se encontraban en riesgo potencial de desarrollar un ataque fatal, y probablemente hayan sobrevivido debido a que fueron tratados adecuadamente en el hospital. Por tanto, los mismos seguramente representaban un subgrupo de pacientes con alto riesgo de morir por asma y, en consecuencia, los datos pueden extrapolarse al asma fatal.

La limitación severa al flujo aéreo per se es la causa de la muerte en la mayoría de los casos de asma. La obstrucción fulminante de la vía aérea puede ocurrir en el asma agudo debido a la combinación de una labilidad de la vía aérea, la obstrucción severa o parcialmente reversible preexistente, el estímulo aplicado y la capacidad del paciente de responder a las alteraciones en la geometría de la vía aérea. El acortamiento excesivo del músculo bronquial parece ser la causa de la descompensación brusca y de la muerte en ciertos casos de asma. Esto es probablemente así en pacientes que mueren por obstrucción severa y de instalación rápida, en los cuales no se detectan tapones mucosos ni edema submucoso en la vía aérea en el examen postmortem. Bai encontró un aumento en la respuesta máxima a los agonistas contráctiles tales como la histamina, estimulación eléctrica y acetilcolina en el músculo liso bronquial obtenido de pacientes que murieron de ataques de asma. Además, el autor descubrió una respuesta disminuida de relajación a los β_2 agonistas y a la teofilina en estos tejidos. No es claro en qué medida los cambios precedentes resultan de una modificación de la activación muscular, de la carga impuesta al músculo liso de la vía aérea o de la capacidad de acortamiento del mismo.

Por otra parte, los pacientes que sufren de asma casi fatal generalmente tienen las vías aéreas ocupadas por tapones mucosos. El mecanismo en estos casos sería un proceso inflamatorio excesivo en la submucosa y en la luz que determina un estrechamiento severo de la vía aérea cuando se asocia con una contracción muscular normal o excesiva. En este sentido, se ha comprobado que en pacientes con asma fatal los eosinófilos son más abundantes en el músculo de la vía aérea central que en los espacios intraepiteliales. En adición, se ha comprobado que los pacientes que mueren con crisis de menos de una hora de duración, tienen más neutrófilos en la submucosa y menos eosinófilos cuando se comparan con pacientes que mueren luego de crisis de más de 2,5 horas. Estos hallazgos brindan el soporte inmunohistológico para los distintos mecanismos involucrados en la obstrucción de la vía aérea en el asma casi fatal o fatal. Sea por un acortamiento del músculo liso o por la presencia de inflamación excesiva, la obstrucción severa conduce a alteraciones gasométricas importantes.

Varios autores han evaluado la magnitud de hipoxemia, hipercapnia y acidosis que puede tolerar el humano, y en casos de estar presentes, cuáles serían los efectos posibles de las drogas antiasmáticas, en particular los agonistas β_2 sobre la función cardíaca en esta particular circunstancia.

Las arritmias cardíacas pueden ocurrir a pesar de una adecuada oxigenación debido a la cardiotoxicidad directa de las drogas o debido a la hipokalemia. La hipokalemia puede ser producida por el empleo de drogas antiarrítmicas, y se puede asociar con debilidad muscular, pero la importancia de su rol en el asma grave no está clara. Se ha observado un aumento de la incidencia de muerte en asmáticos que utilizan soluciones nebulizadas conteniendo agonistas β_2 en el domicilio, sugiriendo que la muerte cardiovascular puede ocurrir en pacientes predispuestos tratados con estas drogas en ausencia de oxígeno suplementario.

La obstrucción severa de la vía aérea afecta la mecánica pulmonar, resultando en un aumento dramático en el trabajo respiratorio a medida que el paciente utiliza sus músculos accesorios para vencer la resistencia al flujo de aire. En el asma severo, no es infrecuente encontrar una presión transpulmonar mayor de 50 cm. H₂O. La espiración se hace activa más que pasiva con flujos bajos y tiempos respiratorios progresivamente más largos. El paciente respira a volúmenes pulmonares progresivamente mayores para poder espirar el aire, resultando en el desarrollo de hiperinflación dinámica y atrapamiento aéreo.

La hiperinsuflación es un hallazgo constante en el asma agudo como resultado de una constante de tiempo prolongada del sistema respiratorio, lo cual se asocia con la producción de presión positiva alveolar al final de la espiración (PEEPi). La magnitud de la PEEPi y de la presión alveolar están directamente relacionadas con la ventilación minuto y la constante de tiempo mecánica del aparato respiratorio, e inversamente relacionadas con el tiempo espiratorio. Existe también una hiperinsuflación regional debido a la falta de homogeneidad en las constantes de tiempo de diversas regiones alveolares. Estos factores aumentan el riesgo de barotrauma y de deterioro hemodinámico y tienen importantes implicancias en relación con la técnica de asistencia respiratoria mecánica a implementar (ver más adelante).

La hiperinflación dinámica tiene efectos desfavorables significativos en la mecánica pulmonar. Primero, la hiperinflación dinámica desvía la respiración corriente hacia una zona menos complaciente de la curva presión volumen del sistema, generando un mayor trabajo respiratorio. Segundo, el aplanamiento del diafragma reduce la generación de fuerza debido a que la contracción del músculo es el resultado de un estiramiento desventajoso de la fibra. Tercero, la hiperinflación dinámica aumenta el espacio muerto, aumentando el volumen minuto requerido para mantener una adecuada ventilación. En definitiva, el asma aumenta los tres componentes de carga del sistema respiratorio, la resistencia, la elastancia y el volumen minuto. Finalmente, en el asma agudo severo, el flujo sanguíneo diafragmático también se reduce. Bajo estas condiciones de sobrecarga, en el caso de persistencia del ataque, los músculos ventilatorios no podrán sostener un adecuado volumen corriente y se producirá la insuficiencia respiratoria.

El asma agudo severo altera profundamente el estado y la función cardiovasculares. Durante la espiración forzada, el aumento en la presión intratorácica disminuye el retorno venoso y el llenado ventricular derecho, los cuales aumentan rápidamente en la próxima fase inspiratoria. El llenado ventricular derecho rápido en la inspiración, al desviar el septum interventricular hacia la izquierda, puede producir una disfunción diastólica del ventrículo izquierdo y un lleno incompleto. La gran presión intratorácica negativa generada durante la inspiración aumenta la poscarga ventricular izquierda y dificulta el vaciamiento

sistólico. La presión en la arteria pulmonar también puede estar aumentada debido a la hiperinflación pulmonar, resultando en un aumento de la poscarga ventricular derecha. Estos eventos en el asma agudo severo pueden acentuar la reducción inspiratoria normal en el volumen de eyección ventricular izquierdo y en la presión sistólica, llevando a la aparición del pulso paradójico, caracterizado por una significativa reducción de la presión arterial sistólica en la inspiración. Una variación mayor de 12 mm Hg en la presión sistólica entre la inspiración y la espiración representa un signo de severidad en la crisis asmática. En los estadios avanzados, cuando se produce la fatiga de los músculos ventilatorios, el pulso paradójico puede disminuir o desaparecer cuando disminuye la fuerza de generación. Finalmente, si la presión que rodea al corazón continúa aumentando con la hiperinflación progresiva, se produce una compresión mecánica del corazón y de los vasos coronarios que puede asociarse con isquemia de miocardio y deterioro de la función cardíaca.

IDENTIFICACIÓN DE LOS ASMÁTICOS CON RIESGO DE MUERTE

Aunque la muerte por asma es relativamente rara, tanto en los pacientes ambulatorios como en los hospitalizados, y sólo el 5% de todos los asmáticos requieren hospitalización, todo médico debe estar en condiciones de identificar a los pacientes que están en riesgo de morir por asma. El adecuado reconocimiento de estos pacientes, la admisión inmediata y la implementación de medidas terapéuticas relativamente simples pueden prevenir o revertir la insuficiencia respiratoria en la mayor parte de los casos.

El marcador epidemiológico más específico asociado con un aumento del riesgo de muerte por asma es la necesidad de hospitalización en el año que precede al evento fatal o casi fatal. Esto es particularmente cierto si las admisiones son recurrentes y si el sujeto ha requerido asistencia ventilatoria en alguna de ellas. A pesar de esto, sólo en el 36% de los casos fatales se encuentra una historia de admisiones recurrentes, y la asistencia ventilatoria sólo se usa en alrededor del 6% de tales casos. Por tanto, las características específicas de la enfermedad que ponen al paciente en riesgo de muerte aún no han sido definidas totalmente.

En la Tabla 8/2 se indican una serie de características conocidas que identifican a los pacientes con riesgo de muerte por asma. Aunque la ocurrencia previa de eventos graves y la necesidad de hospitalización dentro del último año tienen un valor predictivo positivo, existen enfermos que requieren múltiples drogas, tienen grandes variaciones en su función pulmonar y exhiben desórdenes psicológicos asociados, pero nunca experimentan un episodio de insuficiencia respiratoria.

Algunos factores pueden tener una relación casual o indirecta más que causal. En tal sentido se han incluido la asistencia frecuente a servicios de emergencia de individuos indigentes,

Tabla 8/2. Factores demográficos y epidemiológicos hallados en sujetos que sufren ataques de asma casi fatal

Edad	Raza
Exacerbaciones previas fulminantes	Admisión al hospital en el último año
Manejo general inadecuado	Problemas psicológicos y sociales
Falta de acceso al sistema de cuidado médico	Polimorfismo de β_2 adrenorreceptores
Uso de altas dosis de agonistas β_2 inhalados	Uso de tranquilizantes mayores

factores tales como la edad y raza, que también pueden ser indicativos de problemas socioeconómicos más que de la gravedad de la enfermedad, etc. En tal sentido, en algunos países desarrollados se ha mostrado que el factor que más condiciona el lugar de tratamiento del ataque de asma es el tipo de cobertura médica del paciente. Por último, la calidad del aire respirado, tanto en el domicilio como en el medio habitual de vida, podría ser importante en la severidad del asma en pacientes con bajo nivel socioeconómico.

Se ha comprobado que la falta de un adecuado control del asma es un factor importante relacionado con la posibilidad de muerte. Es posible que un grupo significativo de individuos con mayor riesgo de asma fatal o casi fatal esté constituido por pacientes que no cumplen adecuadamente con la terapéutica convencional. Las razones de falta de continuidad con el tratamiento son numerosas, variando entre el estado socioeconómico hasta diversos perfiles de personalidad.

Los individuos con asma y sus familiares pueden presentar una alta incidencia de desórdenes psicológicos (ataques de pánico), y también pueden tener un alto nivel de negación de la enfermedad, lo cual puede asociarse con un riesgo aumentado de asma fatal. Además, parece existir una marcada diferencia psicológica entre los pacientes con brittle asthma y aquellos con asma grave progresivo, los cuales aparentemente reciben diferentes niveles de soporte familiar. Los pacientes del grupo de brittle asthma parecen utilizar más automedicación y recibir menos soporte familiar durante los ataques agudos. Esto podría estar relacionado con los informes recientes sobre la asociación entre la suspensión del uso de tranquilizantes mayores y la muerte por asma.

En los últimos años ha sido debatido el posible aumento en el riesgo de muerte por asma debido al empleo crónico de agonistas β_2 . Aunque existe evidencia que sugiere que los agonistas β_2 se deben utilizar a demanda más que regularmente, el mecanismo por el cual los mismos pueden deteriorar el estado asmático es especulativo. Muy probablemente, cuando el asma se agrava, la necesidad de aumentar la dosis de agonistas β_2 inhalados podría ser un marcador del asma descontrolado y, en forma indirecta, un marcador del riesgo de morir por asma. Si bien se ha comprobado una asociación entre el consumo de agonistas β_2 y el riesgo de muerte, esto podría no indicar una asociación causal sino ser un marcador de la severidad del asma. Sobre lo que existe consenso es que el subempleo de antiinflamatorios en el periodo que precede al ataque agudo severo agrava el pronóstico.

Por otra parte, se ha sugerido un riesgo real de muerte cardiovascular en asmáticos cuando se asocian agonistas β_2 en forma oral o nebulizados y teofilina, en ciertas poblaciones de asmáticos tratados en forma ambulatoria. Aunque la asociación del tratamiento del broncoespasmo con agonistas β_2 inhalados y muerte cardiovascular ha sido sugerida en numerosos estudios, la existencia de tal asociación durante el tratamiento del asma agudo en el Departamento de Emergencia es improbable.

Más recientemente, estudios farmacogenéticos han sugerido una asociación entre polimorfismo de los adrenorreceptores y la severidad del asma, así como con la respuesta a los agonistas inhalados. En síntesis, se admite que la sustitución del aminoácido ARG por GLY 16 es más prevalente en los asmáticos esteroides dependientes y en aquellos con asma nocturno que en niños asmáticos y no asmáticos homocigotas para el ARG16, que responden mejor al salbutamol inhalado. La sustitución de GLN 27 por GLU se asocia con menos hiperreactividad bronquial y no se asocia con la respuesta a los broncodilatadores inhalados en niños. Debido a

que en la patogénesis del asma están involucrados múltiples genes, es probable que múltiples mecanismos moleculares estén involucrados en la resistencia a los glucocorticoides. Se necesitan nuevos estudios que identifiquen las diferentes formas de resistencia para examinar el pronóstico o la respuesta terapéutica de estos diferentes subtipos de pacientes.

A partir de la evidencia existente, se pueden establecer una serie de conclusiones respecto del tratamiento del asma con agonistas inhalados y su relación con el asma casi fatal: 1) la mayoría de los pacientes que se presentan con asma casi fatal están subtratados con antiinflamatorios; 2) el control del asma se logra mejor con esteroides inhalados; 3) los agonistas β_2 inhalados deben ser prescritos y utilizados inicialmente a demanda, y luego deben ser indicados sobre una base reglada para lograr el control del asma; 4) los agonistas β_2 inhalados son el mejor tratamiento en el asma agudo severo debido a su potente efecto broncodilatador; 5) la necesidad de utilizar agonistas β_2 en forma regular indica una falta de control del asma y un mayor riesgo de desarrollo de asma casi fatal; 6) existen evidencias de un efecto causal que implica a las soluciones nebulizadas sin oxígeno de estas drogas en la evolución fatal; y 7) el genotipo de algunos pacientes puede influenciar la severidad del asma y la respuesta al tratamiento.

La crisis de asma que compromete la vida es fácilmente reconocible. El paciente puede presentarse en paro respiratorio o, más frecuentemente, con una combinación de disnea severa, dificultad para hablar, uso de los músculos accesorios de la respiración, tórax silente en la auscultación, alteración del estado de conciencia y una PaCO_2 mayor de 50 mm Hg. Los signos y síntomas que indican un ataque de asma potencial o inmediatamente crítico para la vida se indican en la Tabla 8/3. El reconocimiento de esta situación habitualmente es sencillo cuando el paciente o sus familiares relatan el antecedente de episodios similares. En estos casos, una admisión y un tratamiento rápidos pueden salvar la vida del paciente.

Se debe tener presente que las definiciones precedentes no reflejan los eventos vistos en la práctica. En efecto, menos de un cuarto de los pacientes que ingresan a una sala de emergencia con alguno de los parámetros descritos se encuentran lo suficientemente graves como para ser hospitalizados. En varios estudios, alrededor del 75% de estos pacientes mejoran dentro de las dos horas, independientemente de la presen-

Tabla 8/3. Reconocimiento de un ataque de asma casi fatal

Hallazgos que potencialmente comprometen la vida

Cualquiera de los siguientes indica un ataque de asma severo:

- Actividad de los músculos accesorios de la respiración
- Aumento de las sibilancias y dificultad respiratoria
- Pacientes incapaces de completar una sentencia sin respirar o que no pueden levantarse de una silla o de la cama
- Frecuencia respiratoria > 25 respiraciones/minuto
- Frecuencia cardíaca persistentemente > 110 latidos/minuto
- Pico flujo espiratorio < 50% del predecible o bien < 200 l/min.
- Pulso paradójico > 25 mm Hg.
- Saturación arterial de oxígeno menor de 91%

Hallazgos que comprometen la vida en forma inminente

Cualquiera de los siguientes indica un ataque de asma muy severo:

- Tórax silencioso a la auscultación
- Cianosis
- Bradicardia
- Agotamiento, confusión o alteraciones de la conciencia
- Desaparición del pulso paradójico

tación inicial. En forma pragmática, un episodio severo es aquel que pone en peligro la vida o que requiere un tiempo prolongado de terapéutica para resolverse. Una manera útil de establecer la distinción en forma relativamente rápida es incorporar la respuesta inmediata a los agonistas β_2 . Se ha sugerido que la severidad es mejor definida en términos de la evolución que en términos de la presentación inicial del paciente.

FACTORES PRECIPITANTES DEL ATAQUE CASI FATAL

Existen factores que pueden agravar el asma y que justifican la necesidad de reevaluaciones o cambios en el hábitat y en la medicación. Si alguno de estos factores persiste, puede originar un asma casi fatal. En la admisión a un Departamento de Emergencia, y a fin de prevenir subsecuentes episodios de asma casi fatal, es importante realizar un adecuado interrogatorio del paciente y o sus familiares, a fin de identificar, en lo posible, un factor causal predominante. Una duración prolongada del ataque y un tiempo progresivo de desarrollo de los síntomas pueden ser indicativos de la presencia de una inflamación de la vía aérea; mientras que el deterioro rápido sugiere un efecto predominante de contracción de la musculatura lisa de la vía aérea.

Arnold y col., evaluaron en forma prospectiva 261 episodios de asma agudo, y hallaron que el 46% había comenzado dentro de las 24 horas previas a la presentación, mientras que el 13% se produjo dentro de la hora del inicio de los síntomas. Este período puede variar dependiendo de una serie de factores, pero estos datos confirman claramente que existe un grupo de pacientes en los cuales el deterioro se puede producir en forma fulminante.

El asma que compromete la vida es más común en los jóvenes, a pesar de que puede ocurrir a cualquier edad y sin distribución por sexos. Aunque existen variaciones estacionales, este tipo de episodio puede ocurrir en cualquier momento del día y en cualquier día de la semana. En algunas áreas geográficas, sin embargo, se ha informado que las muertes por asma son más comunes los fines de semana. Un hecho interesante que se ha observado es que la mortalidad podría estar en relación con la experiencia de los médicos que asisten a estos pacientes.

En la Tabla 8/4 se indican los factores que pueden desencadenar un episodio de asma casi fatal. En un estudio, algunos pacientes que desarrollaron asfixia súbita presentaron como factores precipitantes exposición masiva a alérgenos (3 de 10), o estrés emocional (4 de 10). En contraste, la mayoría de los pacientes (15 de 24) que requirieron ventilación mecánica luego de un deterioro gradual de su función respiratoria, tenían una infección como factor precipitante. La importancia de los alérgenos como factores desencadenantes de asma casi fatal o fatal ha sido destacada por muchos autores.

La British Thoracic Society ha establecido que la muerte por asma es más frecuente en los pacientes atópicos que en los no atópicos.

Algunas drogas, tales como los β bloqueantes, aspirina y antiinflamatorios no esteroideos pueden precipitar ataques de asma casi fatal. En el estudio de Picado y col., sobre 92 pacientes que requirieron ventilación mecánica debido al asma, la aspirina actuó como factor precipitante en el 8% de los casos.

Ciertos alimentos también pueden provocar casos raros de asma casi fatal y fatal en niños. Sampson y col. identificaron seis niños que murieron por reacciones anafilácticas a alimentos y otros siete que requirieron intubación. De los

Tabla 8/4. Factores precipitantes de episodios de asma casi fatal.

-Alérgenos	-Infecciones
-Falta de adecuada evaluación o tratamiento	-Polución aérea dentro o fuera del hogar
-Cambios estacionales	-Estrés emocional
-Empleo de drogas	

13, 12 tenían asma bien controlada. Las reacciones fueron provocadas por maní, nueces, huevos y leche, todos los cuales están contenidos en alimentos habituales. Los pacientes que murieron tuvieron síntomas 3 a 30 minutos desde la ingestión del alérgeno, pero sólo dos recibieron epinefrina en la primera hora. Todos los pacientes que sobrevivieron tuvieron síntomas dentro de los cinco minutos de la ingesta del alérgeno, y todos menos uno recibieron epinefrina dentro de los 30 minutos.

A pesar del mejor control del asma, el número de episodios de asma agudo casi fatal se ha incrementado en los últimos años en ciertas partes del mundo. Ello podría corresponder a cambios estacionales o a factores de contaminación ambiental.

Está controvertido el rol de la hiperreactividad de la vía aérea como determinante del riesgo de asma casi fatal o fatal. En un grupo de pacientes que sobrevivieron a un paro respiratorio, Molfino y col. comprobaron un aumento en la respuesta de la vía aérea a la metacolina dentro de un rango descrito como muy severo ($PC_{20} < 0,1$ mg/ml cuando el paciente fue evaluado 8-16 semanas después del alta). Otros estudios difieren del precedente. Se admite que otros factores no definidos, distintos de la inflamación, también podrían ser determinantes de la hiperrespuesta bronquial. La evidencia epidemiológica sugiere que el uso de esteroides inhalados, al disminuir la hiperreactividad bronquial, podría disminuir el riesgo de ataques fatales o casi fatales de asma.

CUADRO CLÍNICO

La mayoría de los pacientes que presentan un ataque agudo que requiere terapéutica intensiva se presentan con una constelación de síntomas que incluyen disnea, expectoración y sibilancias. Los primeros dos pueden ocurrir como entidades aisladas. Ningún signo o síntoma está uniformemente presente. La disnea está ausente en el 18% de los casos, y las sibilancias están ausentes en el 5% de los casos. Los signos físicos que se encuentran habitualmente son taquipnea, taquicardia, broncoespasmo, hiperinflación, empleo de músculos accesorios, pulso paradójico, diaforesis, cianosis y obnubilación. El empleo de los músculos accesorios se observa en alrededor del 30% de los casos en la presentación, el pulso paradójico en el 15-20%, la sudoración en el 12% y la cianosis en menos del 1%. Los cambios en el estado mental deben ser considerados como un alerta de una catástrofe inminente.

La sudoración, el uso de los músculos accesorios, el pulso paradójico y la incapacidad de comunicarse se asocian con la presencia de un estrechamiento significativo de la vía aérea. Es importante destacar que la ausencia de estos signos no excluye un episodio grave. Está bien establecido que los pacientes con un broncoespasmo severo pueden tener síntomas mínimos. Las sibilancias son un mal indicador del deterioro funcional. Las mismas generalmente aumentan a medida que la obstrucción se resuelve y la capacidad del paciente para movilizar aire en sus pulmones mejora. Más importante, la ausencia de sibilancias es indicativa de la gravedad del cuadro. Un tórax quieto en un paciente asmático disneico u

obnubilado es indicativo de un evento grave. Por último, se debe tener en cuenta que algunos individuos no asocian la magnitud de su obstrucción con la intensidad de los síntomas, y como resultado, pueden retardar la asistencia al médico hasta que la reserva pulmonar está exhausta.

En general, el tratamiento adecuado de la obstrucción al flujo aéreo se asocia con una disminución de la frecuencia cardíaca, aunque algunos pacientes que mejoran sintomáticamente continúan taquicárdicos debido a los efectos cronotrópicos de los broncodilatadores. Aunque puede ser dificultoso distinguir entre la taquicardia relacionada con el asma y la producida por el tratamiento, los pacientes que notan una mejoría subjetiva pero que exhiben un temblor fino es probable que estén recibiendo una dosis excesiva de β adrenérgicos. Específicamente, los ancianos tienden a tener con mayor frecuencia taquicardia relacionada con el tratamiento.

Crompton ha definido al "asmático catastrófico" como al sujeto que desarrolla un ataque de asma brusco y severo a pesar de estar recibiendo tratamiento que controla los síntomas en la mayoría de los pacientes. Se pone énfasis en el hecho de que muchos asmáticos de este tipo tienen una rápida declinación en la función ventilatoria antes del inicio del ataque catastrófico, haciendo que estos episodios sean muy difíciles de prever. Otros asmáticos desarrollan un deterioro progresivo del flujo aéreo aun cuando están en tratamiento en el departamento de emergencia. En forma característica muestran un aumento de la disnea, una disminución de las sibilancias, valores normales o altos de PaCO_2 y una disminución en la PaO_2 y en las determinaciones de FEV_1 . En este sentido, Hetzel y col. estudiaron la incidencia de episodios de paro ventilatorio inesperado, algunos de los cuales condujeron a la muerte súbita, en 1.169 admisiones consecutivas por asma. Los criterios clínicos aceptados de ataque severo no estuvieron presentes en algunos de estos episodios, los cuales parecieron ser leves. En este estudio, y en uno de los del autor, el riesgo de muerte súbita en algunos pacientes no siempre estuvo relacionado con la severidad del ataque. Sin embargo, se demuestra una relación con la presencia de una variación diurna excesiva en el pico flujo espiratorio (PEFR). Otros estudios que examinaron el asma casi fatal demostraron que estos episodios se asocian con un deterioro más rápido o más severo que el observado en los ataques que no comprometen la vida. Esto sugiere que el tiempo que transcurre hasta que el paciente recibe un tratamiento adecuado puede ser crítico para evitar el asma fatal, puesto que la severidad de la obstrucción, aunque no evidente de inicio, puede aumentar muy rápidamente.

Este deterioro rápido también puede ocurrir luego de que el paciente es admitido al hospital, y en ocasiones luego del alta, aun con un $\text{FEV}_1 > 70\%$. En forma periódica son actualizados los criterios para la admisión al hospital de los pacientes con asma agudo severo tratados en el Departamento de Emergencia (Tabla 8/5).

La falta de reconocimiento de un ataque grave de asma puede tener consecuencias desastrosas. Una serie de informes recientes destacan que, a pesar de la proliferación de guías para tratar el asma, aún existe, en algunos ambientes, incluidos los de especialistas, una implementación inadecuada de las mismas. Una investigación reciente en salas de emergencia de Canadá, demostró que sólo el 46% de los médicos utilizan ocasionalmente el FEV_1 en el Departamento de Emergencia, y que prescriben broncodilatadores en el 73% de los casos, mientras que el 27% utilizan dosis menores de

las recomendadas de agonistas β_2 . Sólo el 51% de los médicos prescriben esteroides orales al alta del Departamento de Emergencia. Las razones para esta falta de tratamiento adecuado son especulativas, y pueden incluir una percepción incorrecta de la severidad relativa del asma en comparación con otras condiciones de emergencia y el hecho de que cuando son tratados, independientemente del modo, la mayoría de los asmáticos presentan un buen pronóstico. En definitiva, no es improbable que sean muy frecuentes una evaluación rápida e incompleta y un tratamiento subóptimo, a pesar de la evidencia de la importancia de un pronto reconocimiento, evaluación y tratamiento del asma grave.

DETERMINACIONES CUANTITATIVAS

La causa más importante de insuficiencia respiratoria y asma fatal es la subestimación de la severidad de un ataque determinado. Muchos pacientes se adaptan a la obstrucción crónica de la vía aérea y pueden parecer menos graves durante las exacerbaciones que lo que indican las medidas objetivas de obstrucción al flujo. En efecto, la severidad de la obstrucción al flujo de aire no puede ser adecuadamente juzgada solamente por medio de los síntomas y signos. La determinación de medidas de función pulmonar provee una evaluación más clara de la obstrucción, pero ello depende del empleo de una buena técnica y de una adecuada colaboración del paciente.

Las determinaciones objetivas de la ventilación y del intercambio gaseoso son útiles para establecer un nivel basal de compromiso y evaluar la respuesta al tratamiento. Los exámenes que cuantifican la obstrucción de la vía aérea, tales como la velocidad del flujo expiratorio pico (PEFR) (velocidad máxima a la cual el aire es exhalado del pulmón cuando el paciente exhala en un flowmeter o un espirómetro; es medido en un instante, pero la unidad se expresa en litros por minuto) y la medición del volumen expiratorio forzado en

Tabla 8/5. Factores de riesgo para hospitalización inmediata en pacientes asmáticos.

Antecedentes:	Patente de asma lábil
	Refractariedad del episodio a la terapéutica con broncodilatadores
	Ventilación mecánica en episodio previo
	Empleo exagerado de drogas depresoras
	Asma dependiente de corticoides
	Presencia de otras enfermedades graves: insuficiencia cardíaca
Examen físico:	Dificultad para hablar
	Alteración del estado mental
	Pulso paradójico
	Tórax silencioso
	Movimientos paradójicos del tórax
	Prolongación de la relación I:E
	Inestabilidad hemodinámica
	Cianosis
Radiografía de tórax en asociación con un ataque de asma:	Neumotórax
	Atelectasias
	Neumopatía
Pruebas de función pulmonar: (*)	$\text{FEV}_1 < 750 \text{ ml}$ o $< 30\%$ del valor predicho
	Disminución creciente del flujo aéreo
Gases en sangre: (*)	$\text{PaO}_2 \leq 60 \text{ mm Hg}$ a pesar de oxígeno suplementario
	$\text{PaCO}_2 \geq 40 \text{ mm Hg}$
	Acidosis respiratoria o mixta

(*) En ausencia de respuesta al tratamiento médico

un segundo (FEV₁) (volumen exhalado en el primer segundo de una espiración forzada en un espirómetro, expresado en litros) son especialmente importantes en los pacientes con compromiso persistente y severo de la función respiratoria. Se debe tener en cuenta que no existen valores absolutos de FEV₁ o PEFR que permitan predecir adecuadamente la severidad de la hipoxemia, por lo que estas determinaciones deben realizarse en forma conjunta con la evaluación de gases en sangre u oximetría de pulso.

El PEFR mide la obstrucción en la vía aérea gruesa. El FEV₁ es más sensible para la severidad de la obstrucción total de la vía aérea y de la ventilación, y es más exacto debido a que es menos dependiente del esfuerzo del paciente que el PEFR, aunque este es más fácil de realizar en el Departamento de Emergencia. Un valor pretratamiento de PEFR o FEV₁ menor del 50% del predecible indica una obstrucción severa. Aunque Rodrigo y Rodrigo notaron que el PEFR a la presentación y a los 30 minutos del inicio del tratamiento puede ser útil para predecir si el paciente deberá ser internado, otros estudios no han comprobado igual utilidad del método.

En síntesis, los síntomas y signos guían las decisiones terapéuticas, pero las determinaciones repetidas de PEFR y de FEV₁ comparadas con los datos basales, en asociación con el control continuo de la SpO₂, son críticas para evaluar la severidad de la obstrucción de la vía aérea, la adecuación del intercambio gaseoso y la respuesta al tratamiento.

LABORATORIO

Las anormalidades características de los gases en sangre en el ataque de asma agudo incluyen una combinación de hipoxemia, hipocapnia y alcalosis respiratoria. Generalmente, cuanto más severa es la obstrucción menor será la PaO₂; sin embargo, el coeficiente de correlación no es elevado. En forma característica, la mayoría de los ataques de asma no se asocian con una hipoxemia marcada ni con una desaturación arterial. El promedio de PaO₂ en los informes de la literatura es de 69 mm Hg a nivel del mar. A diferencia de la EPOC, la tensión de oxígeno rara vez disminuye de 50 mm Hg. Ello justifica la infrecuente presencia de cianosis.

Estudios en pacientes con insuficiencia respiratoria secundaria a asma severo utilizando la técnica de eliminación de múltiples gases inertes han demostrado que las alteraciones de la relación V/Q con escaso efecto *shunt* constituyen un hallazgo característico del intercambio gaseoso; estos estudios demostraron que una sustancial fracción de la perfusión se asocia con áreas de pulmón con baja relación V/Q. Por ello, la desigualdad regional de la V/Q es el mecanismo más importante de la hipoxemia. La observación de que se pueden resolver los signos y síntomas del asma agudo y pueden mejorar las medidas espirométricas en forma significativa mientras persiste la hipoxemia es consistente con la noción que la terapéutica broncodilatadora produce una mejoría rápida del broncoespasmo de la vía aérea mayor, mientras que la inflamación de la pequeña vía aérea persiste con la asociada desigualdad de la relación V/Q e hipoxemia.

Puede producirse hipoventilación alveolar debido al extenso relleno de la vía aérea y a la severa obstrucción, a la depresión farmacológica de la respiración, a la fatiga ventilatoria por la respiración contra una carga mecánica aumentada, o por anormalidades en los mecanismos de control ventilatorio. Sin embargo, los pacientes generalmente hiperventilan, produciendo una reducción en la PaCO₂. La retención de CO₂ se observa sólo en el 10% de los pacientes que requieren asistencia en la guardia. Cuando ello ocurre, el FEV₁ es menor del 20% del predicho. Aun así, la elevación es modesta,

variando entre 10 y 15 mm Hg por encima de lo normal. La normocarbia se observa en el 15 al 20% de los casos. Debido a que frecuentemente se asocia con una marcada reducción en el FEV₁, debe ser vista como un marcador de insuficiencia respiratoria inminente.

La acidosis respiratoria está presente en los pacientes hipercápnicos que sufren un deterioro rápido, y en la forma severa o avanzada de la enfermedad coexiste una acidosis láctica. La patogénesis de la acidosis láctica en el asma agudo severo no ha sido totalmente dilucidada. Existen varios mecanismos probablemente involucrados: el empleo de altas dosis de βagonistas, el aumento manifestado en el trabajo respiratorio resultante en un metabolismo anaerobio de los músculos ventilatorio y la sobreproducción de ácido láctico, la coexistencia eventual de una profunda hipoxia tisular, la presencia de alcalosis intracelular, y la disminución del clearance de lactato por el hígado debido a la hipoperfusión.

La presencia de acidosis respiratoria siempre indica un ataque asmático que potencialmente compromete la vida y que requiere una intervención urgente. La presencia de acidosis respiratoria no necesariamente indica la necesidad de asistencia respiratoria mecánica, ya que la obstrucción de la vía aérea y la hipercapnia pueden ser revertidas por un tratamiento médico convencional agresivo. Por otra parte, estudios recientes con el empleo de la técnica de hipercapnia permisiva han demostrado que los pacientes pueden tolerar una acidosis respiratoria severa si están adecuadamente oxigenados. Si se evita la hipoxemia, la acidosis respiratoria puede ser bien tolerada. Sin embargo, es importante aclarar que es probable que los pacientes que no se encuentran en el hospital y que ingresan con acidosis respiratoria severa, estén hipoxémicos, ya que no están respirando una mezcla enriquecida en oxígeno. Asumiendo una PaCO₂ de 80 mmHg, en el mejor de los casos de un gradiente A-aO₂ de sólo 10 mmHg y un coeficiente respiratorio normal de 0,8, y basado en la ecuación de gas alveolar, se obtiene una PaO₂ de 40 mm Hg. Esto, asociado a la desviación a la derecha de la curva de disociación de la hemoglobina, puede ser indicativo de una severa hipoxemia tisular. Aunque los efectos de los agonistas β₂ inhalados en presencia de una hipoxemia severa no son conocidos, la evidencia epidemiológica sugiere que la muerte cardiaca puede ser más frecuente en los pacientes que reciben estas drogas en el domicilio, donde es improbable que se administre en forma concomitante un suplemento de oxígeno.

Se debe realizar un hemograma completo en pacientes con fiebre y o esputo purulento. La determinación de los niveles séricos de teofilina es mandatoria en todo paciente en tratamiento con teofilina. Finalmente, es prudente determinar los electrolitos en pacientes que han recibido diuréticos regularmente y en pacientes con enfermedad cardiovascular, debido a que el empleo excesivo de βagonistas puede disminuir los niveles séricos de potasio, magnesio y fosfato.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Una serie de condiciones pueden simular o complicar el diagnóstico de asma agudo. La ausencia de una historia de asma, particularmente en un adulto, debe alertar al médico sobre un diagnóstico alternativo. La insuficiencia cardiaca congestiva, en particular la insuficiencia cardiaca izquierda o la estenosis mitral, ocasionalmente se presentan con episodios de respiración corta acompañados de broncoespasmo. El problema diagnóstico más común y dificultoso en el asma es su diferenciación con la enfer-

medad pulmonar obstructiva crónica. En sujetos de más de 40 años, la distinción entre EPOC y asma es dificultosa, sino imposible. Una serie de causas que producen obstrucción laringea, traqueal o bronquial pueden asociarse con respiración corta, broncoespasmo localizado, estridor inspiratorio sobre la tráquea o hiperinflación unilateral en la radiografía de tórax, y simular un ataque de asma. El tromboembolismo pulmonar recurrente puede manifestarse por ataques de disnea, y rara vez, por broncoespasmo. En los niños y en los ancianos se debe considerar la posibilidad de la inhalación de un cuerpo extraño, en particular en individuos con alteración del estado mental o enfermedad neuromuscular. Finalmente, los episodios recurrentes de disnea súbita en reposo pueden ser producidos por el síndrome de hiperventilación.

COMPLICACIONES

El neumotórax eventualmente asociado con neumomediastino, enfisema subcutáneo, neumopericardio y fístula traqueoesofágica (en los pacientes en asistencia mecánica respiratoria) son complicaciones raras pero potencialmente severas del ataque agudo severo de asma. La isquemia miocárdica debe ser considerada en los ancianos con enfermedad arterial coronaria. Los tapones mucosos y las atelectasias no son raros y habitualmente responden a un tratamiento adecuado. Otras complicaciones a considerar incluyen toxicidad por teofilina, acidosis láctica, disturbios electrolíticos (hipokalemia, hipofosfatemia, hipomagnesemia), miopatía y en última instancia lesión cerebral por anoxia.

INTERNACIÓN DEL PACIENTE CON ASMA GRAVE

Del total de pacientes con ataque de asma que consultan en las Salas de Emergencia, una proporción variable entre el 11 y el 31% no responde al tratamiento y deben ser internados. Dado que la gran mayoría puede continuar su tratamiento en el hogar, es conveniente contar con índices precisos, de alta sensibilidad y especificidad, a fin de internar sólo a aquellos que ineludiblemente lo requieren. Rodrigo y Rodrigo (1995) han propuesto que dicha evaluación sea realizada recién 30 minutos después de haber iniciado el tratamiento con oxígeno, broncodilatadores β_2 adrenérgicos por vía inhalatoria y corticoides. Ello permite incluir en la predicción la respuesta muy variable que se obtiene al tratamiento, a fin de evitar la internación de pacientes que responden rápidamente a pesar de presentarse con obstrucción inicial muy severa. El índice consiste en un score de 0 a 3 obtenido a partir del promedio de tres parámetros: la severidad de la obstrucción evaluada por el PFE con relación al teórico normal, la mejoría obtenida en el mismo parámetro desde el comienzo del tratamiento y el uso de los músculos accesorios evaluado por la retracción del esternocleidomastoideo. Dicho índice contaría con una sensibilidad de 0,83 y una especificidad de 0,97. Si estos hallazgos se confirman en otros estudios, podrían utilizarse en forma generalizada.

La internación en una unidad de terapia intensiva es aconsejable cuando el paciente presenta algunas de las siguientes condiciones:

- Falta de respuesta a la terapéutica inicial en el departamento de emergencia.
- Presencia de confusión, excitación, otros signos que presagien un paro respiratorio, o deterioro del nivel de conciencia.
- Presagio de paro respiratorio: hipoxemia a pesar del empleo de oxígeno adicional ($\text{PaO}_2 < 60 \text{ mm Hg}$) y/o PaCO_2

$> 45 \text{ mm Hg}$ (aunque puede existir insuficiencia respiratoria con niveles normales o bajos de PaCO_2).

- Paro respiratorio.

PRONÓSTICO

En muchos países, la mortalidad por asma aumentó desde el año 1960 hasta mediados de la década del 80, alcanzando una meseta y luego declinando. Se debe tener en cuenta que la mayoría de las muertes son prevenibles, y una práctica útil es asumir que cada exacerbación es potencialmente fatal.

De los pacientes con estado de mal asmático admitidos a una unidad de terapia intensiva, entre el 10 y el 30% requerirán asistencia respiratoria mecánica. En los últimos años la mortalidad de los pacientes en estatus asmático que requieren ventilación mecánica ha disminuido significativamente. Esta disminución puede reflejar un diagnóstico más precoz, un agresivo tratamiento médico, y una mejoría en las técnicas de asistencia ventilatoria. La muerte por asma en los pacientes ventilados parece haber disminuido aún más luego de la aplicación de la técnica de hipercapnia permisiva (ver más adelante).

TRATAMIENTO

La severidad de la exacerbación del asma determina el tratamiento. Los objetivos del tratamiento pueden resumirse en el mantenimiento de una adecuada saturación de oxígeno arterial con la administración de oxígeno suplementario, la disminución de la obstrucción de la vía aérea con la administración repetida de broncodilatadores inhalados de acción rápida (β agonistas y anticolinérgicos) y la reducción de la inflamación de la vía aérea y la prevención de futuras recaídas con la administración inmediata de corticosteroides sistémicos.

Oxígeno

La colocación de un oxímetro de pulso y la administración de oxígeno suplementario deben ser las primeras acciones al comenzar la evaluación y tratamiento de un ataque severo de asma. Considerando que la muerte de estos pacientes es causada por hipoxemia, la neutralización de la misma es el objetivo del tratamiento inicial, manteniendo una saturación de O_2 de pulso (SpO_2) mayor de 92% (mayor del 95% en mujeres embarazadas).

Se debe señalar que en la mayoría de los pacientes la hipoxemia suele ser leve, pudiendo lograrse su corrección con la administración de O_2 a bajo flujo (2 a 4 l/min.) por vía nasal, lo cual permite efectuar la medicación inhalatoria por vía oral. La demostración de hipoxemia refractaria a la administración de oxígeno debe sugerir complicaciones como atelectasia, barotrauma, neumonía, broncoaspiración, y ser rápidamente evaluada por medio de una radiografía de tórax y medición de gases en sangre.

Cuando existe hipercapnia, la administración de O_2 en concentraciones controladas puede lograrse por medio de máscaras basadas en el principio de Venturi, indicando concentraciones crecientes (24, 28, 31%) hasta alcanzar la saturación deseada. Debe tenerse en cuenta que la prioridad es neutralizar la hipoxia tisular, mecanismo esencial de la muerte en estos pacientes. En casos de asma casi fatal, la hipercapnia es sólo un factor importante como indicador de fatiga muscular, más que de alteraciones del equilibrio ácido base.

Agonistas β_2 adrenérgicos

Los receptores adrenérgicos se clasifican en α y β receptores. Los receptores β se clasifican a su vez en β_1 , β_2 y β_3 . De estos,

los receptores β_2 son los más importantes en el tratamiento del asma. Los mismos se localizan en virtualmente todos los tejidos, pero en forma más prominente en el pulmón en el músculo liso, células epiteliales, células inmunes, glándulas y pared alveolar. Los receptores β_1 son los más importantes en el corazón donde su estimulación conduce a un incremento en la actividad inotrópica y cronotrópica.

Al igual que todos los receptores adrenérgicos, los receptores β_2 son miembros de la superfamilia de proteínas G acopladas a la superficie celular como receptores. Luego que un agonista se une al receptor, la estructura conformacional de la proteína G cambia, activando a la adenilciclasa, que cataliza la conversión del ATP en AMPc. El AMP cíclico afecta la respuesta fisiológica, en forma específica para cada tipo celular. En el pulmón, los agonistas β_2 al unirse a los receptores específicos, activan a la proteína G y a la adenilciclasa del músculo liso, conduciendo a la activación de la proteína quinasa A, la que inhibe la fosforilación de la miosina y disminuye la concentración de calcio iónico intracelular, produciendo relajación.

El efecto terapéutico mayor de los β agonistas es mejorar la función de la vía aérea por la relajación del músculo liso bronquial. También proveen otros beneficios, actuando sobre las células endoteliales y las células inflamatorias. El significado clínico de estas acciones es incierto. Los β agonistas disminuyen la liberación de histamina tanto de los basófilos como de las células cebadas y de la prostaglandina D_2 por las células cebadas. Inhiben la explosión oxidativa y la liberación de tromboxano y leucotrieno C_4 por los eosinófilos, y la liberación de citoquina por los monocitos y linfocitos. Los receptores β_2 en los macrófagos alveolares son desensibilizados por el tratamiento con β agonistas. Tanto la función oxidativa de los neutrófilos como la liberación de mediadores también son inhibidas por los β agonistas.

El empleo regular de β agonistas de corta duración puede resultar en tolerancia. La tolerancia se desarrolla a los efectos sistémicos incluyendo la taquicardia, hipokalemia, hiperglucemia, temblor y palpitaciones. La tolerancia puede ser causada por la desensibilización del receptor, que puede ocurrir por tres mecanismos: 1) fosforilación del receptor, 2) secuestro o internalización, y 3) sub-regulación. La sub-regulación se desarrolla en días o semanas de uso repetido y puede acortar la broncodilatación provista por un agonista de acción corta. La taquifilaxis al efecto pico inmediato broncodilatador, sin embargo, no se desarrolla con el uso regular de β agonistas en pacientes asmáticos. La disminución en la duración de los efectos habitualmente no es clínicamente relevante cuando la medicación es utilizada para revertir los síntomas agudos.

Se debe tener presente que la saturación de oxígeno inicialmente puede disminuir durante la terapéutica, debido a que los β agonistas producen tanto broncodilatación como vasodilatación, e inicialmente pueden aumentar el *shunt*o intrapulmonar.

Los broncodilatadores presurizados de acción intermedia, salbutamol o albuterol -Ventolin®- (100 mcg por “disparo”), fenoterol -Berotec®- (100/200 mcg por “disparo”) y terbutalina (500 mcg por “disparo”), son las drogas más frecuentemente utilizadas, presentando efectos clínicos similares. Las drogas de acción más prolongada, formoterol y salmeterol, no están indicadas en el acceso agudo dado su comienzo de acción más lento y la mayor duración de eventuales efectos colaterales.

Son necesarias dosis altas y frecuentes, debido a que la curva dosis-respuesta de estas drogas es afectada por

la severidad de la broncoconstricción y la inflamación de las vías aéreas. A ello se une la menor deposición bronquial secundaria a la obstrucción de las vías aéreas y a la respiración superficial de estos pacientes. La dosis recomendada de aerosoles presurizados es de dos a cuatro disparos cada 10 minutos durante tres horas. La dosis por vía de nebulizaciones es de 2,5 mg (0,5 ml de la solución al 0,5% diluidos en 3 ml de suero fisiológico) cada 15 minutos hasta alcanzar 15 mg, reiterándose luego cada 30-60 minutos. En los casos severos existe una tendencia a administrar esta medicación en forma continua, hasta lograr una respuesta clínica favorable, aunque estudios recientes no han demostrado ventajas de esta modalidad sobre la forma intermitente. Cuando se indican por nebulización es de importancia hacerlo directamente por vía bucal, a fin de inhalar la totalidad de la dosis, evitando la pérdida de la droga que se deposita en la superficie cutánea durante la administración por máscara facial.

La forma de administración inhalatoria es motivo de controversia. Se ha indicado recientemente que la administración de aerosoles presurizados por medio de una aerocámara es igualmente efectiva que las nebulizaciones, además de ser un método más rápido, simple y de menor costo. Otros autores han hallado una respuesta mayor y más veloz con las nebulizaciones. En los pacientes que reciben dosis altas y repetidas de agentes β adrenérgicos debe ser vigilada la aparición de hipoxemia, hipokalemia y arritmias.

Epinefrina o terbutalina parenteral

Debe ser considerada la administración subcutánea de epinefrina o terbutalina en pacientes que no responden adecuadamente al salbutamol nebulizado en forma continua, y en aquellos pacientes incapaces de colaborar por depresión del estado mental. También puede ser utilizada en pacientes intubados que no responden a la terapéutica inhalatoria. La epinefrina también puede ser administrada efectivamente a través del tubo endotraqueal en situaciones extremas. La epinefrina se debe administrar por vía subcutánea en dosis de 0,3-0,4 ml de la solución 1:1000 cada 20 minutos por tres dosis. La terbutalina puede ser administrada por vía subcutánea (0,25 mg) o en infusión intravenosa comenzando con una dosis de 0,05-0,10 μ g/kg/min. La terbutalina por vía subcutánea es recomendable en el embarazo debido a que parece ser más segura que la epinefrina.

La administración intravenosa de β agonistas es una opción en situaciones extremas y debe ser considerada en el tratamiento de pacientes que no han respondido al tratamiento inhalatorio o subcutáneo, y en aquellos en paro respiratorio inminente, o en pacientes no adecuadamente ventilados y severamente hiperinflados, a pesar de un manejo adecuado del ventilador. En un informe de Smith y col., 27 pacientes con edades entre 19 y 58 años fueron tratados con epinefrina intravenosa por exacerbaciones agudas del asma, con una dosis media de ataque de 200 μ g y una infusión ulterior de 3 a 20 μ g/min, con una buena respuesta terapéutica y sin ningún efecto adverso significativo.

Corticosteroides

Los corticoides por vía sistémica mejoran la función pulmonar, disminuyen el número de internaciones y previenen la recurrencia de los episodios. Constituyen una medicación esencial en el tratamiento del acceso agudo de asma. Su efecto se ejerce a través de mecanismos variados: acción antiinflamatoria reduciendo la activación y el reclutamiento celular, potenciación de los receptores β_2 , disminución de la

permeabilidad capilar, reducción de la producción de mucus. Para obtener estos efectos el mecanismo molecular implica la unión del glucocorticoide con el receptor citoplasmático, seguido de su transferencia al núcleo e interacción con el DNA para la posterior transcripción genética y síntesis de nuevas proteínas, lo cual lleva cierto tiempo. La acción terapéutica deseada no es por lo tanto inmediata, demorando algunas horas (6 a 12) en comenzar a producirse. No obstante, su acción beneficiosa ha sido probada en forma concluyente, no debiendo omitirse su pronta administración al iniciarse el episodio. La demora en indicarlos ha sido señalada como uno de los factores de riesgo de muerte en el acceso agudo de asma.

La dosis óptima de corticosteroides sistémicos no ha sido establecida. Las recomendaciones del National Asthma Education Program's Expert Panel Report 2 son para los adultos, una dosis de prednisona, metilprednisolona o prednisolona de 120 a 180 mg/día en tres o cuatro dosis divididas durante las primeras 48 horas, luego 60 a 80 mg/día hasta que el PEFr alcance al 70% del valor predicho.

Para el tratamiento ulterior también existen distintas recomendaciones. La dosis usual recomendada por las guías inglesas es de 30-40 mg de prednisolona por día durante tres semanas, y por las guías canadienses 30 a 60 mg de prednisona por 7 a 14 días. Ambas organizaciones recomiendan la discontinuación abrupta si el paciente no se deteriora. Las guías americanas sugieren 20 mg de prednisona durante 3 a 10 días y no ofrecen recomendaciones sobre como seguir el tratamiento.

La utilidad de los corticoides por vía inhalatoria en el asma agudo nunca había sido demostrada ni recomendada su uso con tal fin. Recientemente, Rodrigo y Rodrigo compararon, en un estudio randomizado, doble ciego, en pacientes con episodio severo de asma (VEF_1 25 a 27% del teórico), la administración de flunisolida en altas dosis más salbutamol con un grupo control que recibía sólo salbutamol más placebo. La dosis fue de 400 mcg de salbutamol y 1 mg de flunisolida (cuatro disparos de cada aerosol) cada 10 minutos por un lapso de tres horas, alcanzando una dosis total de 18 mg de flunisolida. La mejoría obtenida en el PFE y VEF_1 entre los 90 y 120 minutos de tratamiento en quienes recibieron corticoides inhalados representó un aumento de alrededor del 20% sobre el grupo que recibió sólo β agonistas y placebo. Ello sugiere un efecto tóxico del fármaco (vasoconstricción, disminución de la permeabilidad de la membrana capilar y disminución de la producción de moco). También se apreciaron mejorías en un índice promedio de variables clínicas y una marcada disminución en el número de internaciones.

Un metaanálisis más reciente de los mismos autores establece que en una evaluación a las tres horas del ingreso, sólo las dosis elevadas de corticoides inhalados mejoran significativamente la función pulmonar en comparación con placebo. Los corticoides por vía intravenosa u oral sólo producen una mejoría moderada de dicha función al cabo de 6 a 24 horas.

Las guías actuales de tratamiento del asma recomiendan el empleo de corticoides inhalados como primera línea de terapéutica para todos los estadios de asma persistente. Los corticoides son las drogas más potentes y efectivas para el control a largo tiempo del asma. Sus variadas acciones sobre el proceso inflamatorio explican su eficacia como terapéutica preventiva. Sus efectos clínicos incluyen la reducción en la severidad de los síntomas, la mejoría en la función pulmonar, la disminución de la hiperreactividad de la vía aérea, la pre-

vención de las exacerbaciones y posiblemente la prevención del remodelamiento de la vía aérea. Un hallazgo interesante con respecto al empleo de corticoides inhalados fue realizado por Suissa y col., quienes comprobaron que el empleo regular de bajas dosis de corticosteroides inhalados se asocia con una disminución del riesgo de muerte por asma.

Aminofilina

Es un derivado de las metilxantinas que se ha reconocido como un útil y potente agente broncodilatador. La droga actúa aumentando la actividad de la adenilciclasa por un mecanismo distinto del de la epinefrina y las drogas β estimulantes. El rol de la aminofilina en el tratamiento de las exacerbaciones agudas del asma permanece controvertido. Aunque se ha demostrado que no brinda ningún efecto aditivo sobre las dosis adecuadas de agonistas β_2 , puede beneficiar el estímulo respiratorio central o la función de los músculos respiratorios y prolongar la respuesta a los β_2 agonistas entre dosis. No es recomendable la administración intravenosa de aminofilina en el departamento de emergencia, pero puede tener un rol en el tratamiento de pacientes hospitalizados con asma grave en terapia intensiva.

La dosis de carga de aminofilina es de 6 mg/kg/EV en 20 minutos en pacientes que no se encuentran en tratamiento con la droga. En quienes reciben aminofilina, una dosis de 3 mg/kg en 20 minutos es segura. La dosis de mantenimiento recomendada es de 0,8 mg/kg/hora en fumadores sin otra patología y en niños entre 9 y 16 años de edad. En pacientes no fumadores, la dosis recomendada es de 0,5 mg/kg/hora, y en pacientes con edema agudo de pulmón o enfermedad hepática es de 0,1 a 0,2 mg/kg/hora. La ampolla de aminofilina para empleo parenteral contiene 200 mg.

Los efectos tóxicos de la aminofilina son raros por debajo de 20 mcg/l de suero, aunque en el inicio de la terapéutica pueden aparecer temblor, nerviosismo e insomnio. Estos efectos colaterales son bien tolerados y no indican toxicidad. Los signos precoces de toxicidad consisten en náuseas, vómitos, diarrea, calambre abdominal, cefaleas, nerviosismo y taquicardia. Los efectos más serios incluyen extrasistolia ventricular, confusión mental y convulsiones. Los efectos cardiovasculares tóxicos ocurren más frecuentemente en pacientes con hipoxia y acidosis.

Es importante medir el nivel sérico manteniéndolo entre 8 y 12 mcg/l para evitar efectos tóxicos. A su vez, deben tenerse en cuenta ciertas circunstancias o drogas que disminuyen su metabolismo aumentan su nivel sanguíneo y probabilidad de toxicidad como la insuficiencia cardiaca, hepática, uso concomitante de macrólidos, cimetidina, ciprofloxacina.

Antimuscarínicos

Los compuestos derivados de la atropina ejercen su acción mediante el bloqueo de los receptores muscarínicos, por competición con la acetilcolina liberada por acción vagal, impidiendo su efecto broncoconstrictor. El bromuro de ipratropio es la droga disponible en la actualidad. Su estructura de amina cuaternaria, en contraposición a las aminas terciarias como la atropina, limita su absorción sistémica minimizando sus posibles efectos colaterales.

Actualmente se debe considerar el uso del bromuro de ipratropio (Atrovent®) en aquellos pacientes que no responden adecuadamente a β agonistas y corticoides. La dosis por vía de aerosol presurizado en el asma agudo es de 5 a 10 disparos de 20 mcg utilizando aerocámara cada 20 minutos, o bien por vía de nebulizaciones en dosis de 0,5 mg de solución diluida en 3 ml de suero fisiológico cada hora. El comienzo de acción

es de aproximadamente 20 minutos, con un efecto máximo en 1 a 2 horas. Sus efectos colaterales son escasos.

En un metaanálisis reciente, Rodrigo y Rodrigo comprobaron que la adición del ipratropio a los β agonistas ofrece una mejoría estadísticamente significativa, aunque modesta, en la función pulmonar, así como una reducción en la incidencia de admisiones hospitalarias. Es posible que el desarrollo de antimuscarínicos con acción más selectiva sobre los receptores M1 y M3 pueda ampliar su indicación en el futuro. Se dispone de un nuevo compuesto, el tiotropium (Spiriva®), de acción prolongada, que ha demostrado ser útil en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Sulfato de magnesio

La búsqueda de otros agentes broncodilatadores útiles en el tratamiento del episodio agudo de asma ha conducido al uso del sulfato de magnesio. Su mecanismo de acción no es conocido. Se conoce que el magnesio regula el movimiento del calcio a través de la membrana celular reduciendo la captación del calcio por el músculo liso bronquial, lo cual produce broncodilatación. El magnesio también inhibe la liberación de histamina de las células cebadas, lo que disminuye la respuesta de mediadores inflamatorios.

El magnesio se administra en dosis de 1 a 2 g por vía endovenosa en un lapso de 20 minutos, seguido en ocasiones por igual dosis en goteo continuo en cuatro horas. El efecto del magnesio se hace evidente en dos a cinco minutos luego de la iniciación del tratamiento pero rápidamente desaparece su efecto cuando se suspende la infusión. Es una droga segura, con escasos efectos colaterales, debiendo preverse el riesgo de intoxicación en pacientes con insuficiencia renal. Los efectos colaterales descritos incluyen hipotensión, sensación de calor y rubor. Los pacientes tratados con magnesio deben ser controlados para el desarrollo de arritmias cardíacas, anomalías neurológicas y fallo renal.

Aunque se han informado resultados conflictivos con el empleo del magnesio en las exacerbaciones del asma, un metaanálisis mostró que el magnesio aumenta el PEFr en 52 l/min y el FEV₁ en un 10% y reduce la hospitalización en pacientes con exacerbaciones severas del asma (Rowe y col.). Sin embargo, cuando se analizaron todos los pacientes tratados, no se comprobó que el uso del magnesio mejorara los índices de función pulmonar ni la incidencia de internación.

Heliox

El flujo de aire que circula en la tráquea y bronquios más gruesos es turbulento, siendo habitualmente laminar en las vías aéreas de menor diámetro, y existiendo zonas intermedias de flujo transicional. En el caso del flujo turbulento, la resistencia al flujo gaseoso en las vías aéreas de mayor diámetro es proporcional a la densidad del gas mientras que en las más periféricas lo es a la viscosidad del mismo. La combinación de helio con oxígeno resulta en un gas (Heliox) de viscosidad similar a la del aire pero cuya densidad es sustancialmente menor. Esta mezcla se ha utilizado a fin de tratar patologías donde predomina el flujo turbulento (asma, lesiones obstructivas de las vías aéreas superiores, procedimientos endoscópicos), en proporciones variables de helio y oxígeno a fin de atenuar en forma rápida el incremento de la resistencia de las vías aéreas mientras producen su efecto la medicación o los procedimientos realizados.

Diversos estudios han arrojado resultados favorables con el uso de Heliox en el episodio agudo, severo, de asma bron-

quial, demostrándose mejoría en el FEV₁ y disminución del pulso paradójico y mejoría en el intercambio gaseoso, tanto en pacientes que respiraban espontáneamente como en los ventilados mecánicamente. Debido a que el Heliox no ha demostrado ser beneficioso en pacientes con exacerbaciones moderadas del asma, su uso no es recomendado en forma rutinaria para todas las exacerbaciones del asma. El Heliox debe ser considerado para su uso en pacientes con obstrucción severa o en pacientes con acidosis respiratoria que no responden al tratamiento convencional.

Antibióticos

No se ha demostrado diferencia en la evolución de los pacientes con exacerbaciones asmáticas entre grupos que recibieron o no recibieron antibióticos en lo referente a la función pulmonar, evolución o duración de la internación. Los antibióticos no parecen desempeñar un rol de importancia, dado que las infecciones respiratorias que desencadenan el asma son habitualmente virales. Su indicación debe reservarse para aquellos pacientes con evidencias clínicas de neumonía, sinusitis aguda o hallazgos que sugieran infección por *Mycoplasma* o *Chlamydia*s.

Modificadores de los leucotrienos

Los modificadores de los leucotrienos ejercen sus efectos inhibiendo la acción de los leucotrienos, que producen broncoconstricción. Las drogas en este grupo incluyen antagonistas de los receptores de leucotrienos: montelukast, zafirlukast y pranlukast; e inhibidores de la 5-lipooxigenasa: zileuton. Sus efectos beneficiosos incluyen la mejoría en la función pulmonar, mejoría en los síntomas, y disminución de los requerimientos de β agonistas de acción corta. Un ensayo de dos dosis de zafirlukast oral (20 mg y 160 mg) para el tratamiento del asma agudo en el departamento de emergencia demostró mejoría en la función pulmonar y en la disnea y una disminución en la admisión al hospital en el grupo de 160 mg. En otro estudio, el empleo de montelukast intravenoso versus placebo demostró una mejoría modesta en el FEV₁ en el grupo de la droga en estudio. A pesar de sus beneficios en el tratamiento de largo tiempo del asma, su empleo en el ataque agudo no es recomendable hasta que se realicen nuevos estudios.

Anestésicos

El halotano, isoflurano y sevoflurano tienen potentes efectos broncodilatadores en pacientes asmáticos que se encuentran en asistencia respiratoria mecánica y que no han respondido a los β agonistas convencionales. La evidencia experimental indica que estas drogas tienen un efecto directo sobre el músculo liso bronquial mediado por acciones sobre los canales dependientes de calcio, así como un efecto de modulación vagal sobre los mecanismos broncoconstrictores. Por otra parte, estas drogas reducen el tono vascular pulmonar produciendo una disminución en la presión de la arteria pulmonar en el asma agudo. La respuesta broncodilatadora se evidencia por un descenso en la presión pico en la vía aérea dentro de minutos, asociado con mejoría de la distribución de la ventilación y una reducción del atrapamiento aéreo. Es obvio que la administración de estos anestésicos en UTI plantea problemas importantes de logística.

VENTILACIÓN MECÁNICA

Principios de ventilación mecánica

La obstrucción severa de la vía aérea que requiere ventilación mecánica se asocia con cierto grado de hiperinflación

dinámica. Debido a que el flujo espiratorio se prolonga como consecuencia del aumento de la resistencia en la vía aérea, la exhalación del volumen corriente inspirado se interrumpe por la próxima respiración. A medida que esto ocurre, el volumen pulmonar aumenta. Como consecuencia de ello la retracción elástica pulmonar y el calibre de la pequeña vía aérea también aumentan, resultando en una mejoría del flujo espiratorio. Con la hiperinflación progresiva, se llega a un punto de equilibrio en el cual todo el volumen inspirado es exhalado antes de la próxima inhalación.

Este proceso es adaptativo en presencia de una obstrucción moderada y con volúmenes pulmonares no exageradamente altos. En presencia de obstrucción severa, se producen una serie de alteraciones desfavorables que incluyen ineficacia mecánica de los músculos inspiratorios, disminución de la compliance pulmonar y un aumento de la carga inspiratoria por la presencia de PEEPi. En casos muy severos, la hiperinflación requerida para mantener la normocapnia produce agotamiento muscular progresivo e hipoxemia creciente. En estos casos, es necesario recurrir a la ventilación mecánica.

Durante la ventilación mecánica, los factores críticos que determinan el grado de hiperinflación dinámica son el volumen corriente inspirado, el tiempo espiratorio, y la severidad de la obstrucción de la vía aérea. Se debe recurrir a estrategias de ventilación que minimicen la hiperinflación dinámica, utilizando un volumen corriente bajo y un tiempo espiratorio prolongado, mediante el aumento del flujo inspiratorio y la disminución de la frecuencia respiratoria.

Indicaciones de asistencia respiratoria

Es obvio que si el paciente ingresa apneico o marcadamente hipopneico durante un ataque severo de asma, la intubación de emergencia es mandatoria. Es más difícil decidir cuándo intubar y ventilar si se trata de un paciente consciente que tiene severa dificultad para respirar y colabora parcialmente con la terapéutica pero no mejora a pesar de un tratamiento intensivo. La presencia de disnea severa asociada con acidosis respiratoria ($\text{PaCO}_2 > 55$ mmHg; $\text{pH} < 7,25$) o un aumento rápido de la PaCO_2 a pesar de un tratamiento apropiado son indicaciones razonables para iniciar la ventilación mecánica. Sin embargo, la existencia aislada de hipercapnia no justifica esta determinación. Un factor importante en la decisión de intubar es el aspecto general del paciente. Un paciente fatigado, con una frecuencia respiratoria y una intensidad del esfuerzo inspiratorio decreciente, con dificultad progresiva para hablar y con una disminución de su nivel de alerta, requerirá de intubación antes que el paciente con niveles comparables de PaCO_2 y pH pero que está alerta, coopera con el tratamiento y tiene buena fuerza muscular. Se debe tener en cuenta que el objetivo principal de la ARM es resolver la hipoxemia.

Técnica de intubación y adaptación a la ARM

Debido a que la intubación es dificultosa en los pacientes asmáticos, la misma se debe realizar en forma semi-electiva, antes del paro respiratorio. La intubación debe ser realizada en un ambiente controlado por un médico con experiencia reconocida en intubación y manejo de la vía aérea. Se recomienda utilizar una técnica de intubación de secuencia rápida, previa sedación con benzodicepinas, propofol o ketamina. La colocación del tubo endotraqueal suele conducir en forma inmediata a un agravamiento del broncoespasmo como consecuencia del estímulo traqueal, siendo necesaria la sedación del paciente, habitualmente con la adición de

bloqueantes neuromusculares, y la ventilación manual con O_2 100% por medio de un tubo en T. También es habitual que luego de la intubación del paciente con asma severo y como consecuencia de la aplicación de presión positiva se produzca hipotensión sistémica. Se debe tener particular cuidado en no hiperventilar a estos pacientes.

Una vez logrado el control de la vía aérea es necesario continuar con sedación adecuada para permitir una buena adaptación al respirador. La sedación mejora el confort del paciente, disminuye el consumo de oxígeno y la producción de anhídrido carbónico. Se pueden utilizar diversos agentes con este fin. El uso de midazolam (3 a 10 mg por vía endovenosa) y pancuronio (0,06 a 0,15 mg/kg) o rocuronio permite alcanzar rápidamente un nivel adecuado de sedación y relajación muscular. El mantenimiento posterior del nivel de sedación puede efectuarse con midazolam (5 a 10 mg/hora y bolos según necesidad) o lorazepam (1 a 5 mg/hora). También puede utilizarse propofol (infusión endovenosa de 60-80 mg/min. con un máximo de 2 mg/kg hasta conseguir sedación adecuada, seguida por una dosis de mantenimiento de 2-10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hora}$) cuyo rápido comienzo de acción y finalización, carencia de efectos adversos cardiovasculares y sedación anestésica profunda ofrece ventajas y permite evitar el empleo de bloqueantes neuromusculares. Las dosis son variables según el tipo de paciente y la administración concomitante de otros agentes, como el midazolam, que pueden actuar sinérgicamente. La administración prolongada de propofol se puede asociar con convulsiones generalizadas, aumento de la producción de dióxido de carbono e hipertrigliceridemia. Resulta conveniente guiar la administración de estas drogas por índices como la escala de sedación de Ramsey.

Los opioides no son recomendables para la sedación en asmáticos debido a su potencial de inducir hipotensión a través de la combinación de vasodilatación directa, liberación de histamina y bradicardia mediada por vía vagal. Los opiodes también pueden inducir náuseas y vómitos, disminuir la movilidad intestinal y deprimir el estímulo ventilatorio.

El empleo de relajantes neuromusculares debe quedar reservado para aquellos pacientes que estando bien sedados no presentan una buena adaptación a la ventilación mecánica. La parálisis puede contribuir a una mejor adaptación del paciente al ventilador y a evitar el riesgo de barotrauma. Los agentes de elección son los bloqueantes no depolarizantes, pancuronio, vecuronio y cis-atracurium, que tienen mínima toxicidad cardíaca.

Parámetros de inicio de la ventilación

La estrategia de aplicación de ARM en el asma severo ha variado considerablemente en los últimos años. Hasta 1984 todas las series publicadas mostraban una apreciable mortalidad (entre 9 y 38%) utilizándose una ventilación con alto volumen corriente (10 a 15 ml/kg) a fin de reducir la hipercapnia a cifras normales. Las complicaciones detalladas en las series (hipotensión 25%, neumotórax 13%) sugirieron que buena parte de la mortalidad podría deberse a complicaciones por exceso de presión (barotrauma) o volumen (volutrauma) resultantes de la aplicación de la ventilación mecánica. La técnica recomendada en la actualidad (Tabla 8/6) tolera la persistencia de la hipercapnia (hipercapnia permisiva) y consiste en utilizar volúmenes corrientes relativamente bajos (5-8 ml/kg) y una frecuencia respiratoria de 10 a 12 resp/min. A los fines de prolongar el tiempo espiratorio se debe utilizar un

Tabla 8/6. Parámetros recomendados de inicio de la ventilación en pacientes con asma grave (Levy y col.)

Parámetro	Recomendación
Modo	Ventilación controlada por presión
Frecuencia respiratoria	10 ± 2 respiraciones/minuto
Volumen corriente	5-8 mL/kg.
Ventilación minuto	6-8 L/min.
PEEP	0 cm H ₂ O
Flujo inspiratorio	80 - 100 L/min
Presión en la meseta	< 35 cm H ₂ O
Relación I:E	>1:3
FiO ₂	1,0 (titular para lograr SpO ₂ >92%)

flujo inspiratorio elevado (70-100 L/min.). La hipoxemia se corrige aumentando la FiO₂ más que aplicando PEEP, que puede agravar el riesgo de barotrauma por aumentar la hiperinflación pulmonar.

La hipotensión puede complicar el inicio de la ventilación mecánica. Para reducir los efectos hemodinámicos adversos de la PEEP_i, se recomienda ventilar al paciente con bolsa con 100% de oxígeno a una baja frecuencia mientras se infunde un aporte extra de solución fisiológica previo a las maniobras de intubación. En pacientes con severa hiperinflación, se puede producir hipotensión severa e incontrolable, que se puede mejorar desconectando al paciente del ventilador y permitiendo una pausa espiratoria de 40 segundos.

Manejo ventilatorio

La técnica ventilatoria destinada a minimizar la presión de insuflación utilizando bajos niveles de ventilación minuto se suele asociar con hipercapnia y acidosis respiratoria. En ausencia de un aumento de la presión intracraneana, hemorragia digestiva activa o hipertensión pulmonar, la acidosis respiratoria con niveles elevados de PaCO₂ generalmente es bien tolerada por el paciente sedado, produciendo rara vez arritmias cardíacas e hipertensión. No es recomendable la corrección con bicarbonato, excepto que el pH disminuya por debajo de 7,10. Si se intenta aumentar la ventilación minuto (para reducir la PaCO₂) aumentando la frecuencia respiratoria, invariablemente se producirá una reducción en el tiempo espiratorio y en la relación I:E, un aumento en el atrapamiento aéreo, y paradójicamente se puede producir un aumento de la PaCO₂.

La presión inspiratoria en la meseta y el nivel de PEEP_i reflejan la hiperinflación dinámica. En este sentido, se recomienda mantener un nivel de presión en la meseta inferior a 35 cm H₂O y de PEEP_i inferior a 15 cm H₂O. A medida que la obstrucción de la vía aérea disminuye, se produce un aumento espontáneo y progresivo de la ventilación minuto con niveles aceptables de presiones inspiratorias y disminución de la hiperinflación dinámica. Cuando la PaCO₂ se aproxima a lo normal, el nivel de sedación se puede reducir, las drogas neuromusculares se deben suspender y el paciente debe ser evaluado para el retiro de la asistencia respiratoria.

Informes anecdóticos han sugerido que la aplicación de PEEP externa podría ser beneficiosa durante la ventilación mecánica de pacientes con asma severo. Sin embargo, no parece haber ninguna razón para justificar el empleo de PEEP externa en pacientes bajo ventilación mecánica controlada.

Una vez que el paciente se ha estabilizado en el respirador, es esencial que los agentes farmacológicos descritos

anteriormente sean continuados, a fin de tratar la enfermedad de base. Todos los pacientes deben recibir corticosteroides parenterales, excepto que exista una contraindicación formal, altas dosis de βagonistas y antimuscarínicos. La administración de aerosoles a pacientes en ARM exige la consideración de varias variables, incluyendo el tipo de nebulizador a utilizar, tiempo de actuación, modo ventilatorio, volumen corriente, humidificación del circuito y adaptación del paciente. Se debe reconocer que la administración de aerosoles por un nebulizador colocado cerca del tubo endotraqueal permite la liberación de una pequeña fracción de la droga al sitio de acción, debiendo realizarse los ajustes de los parámetros respiratorios para lograr la mejor combinación de aporte de drogas y asistencia respiratoria.

Efectos adversos de la ARM

El tratamiento del asma severo con ARM se asocia con una serie de complicaciones potencialmente graves, de las cuales las más frecuentes son la hipotensión arterial, el barotrauma y los efectos adversos de las medicaciones utilizadas.

La incidencia de hipotensión durante la ventilación mecánica para el asma severo es aproximadamente del 25%. La hipotensión generalmente ocurre inmediatamente después de la intubación. En el momento de la intubación, varios factores actúan en forma combinada para producir una caída en la presión arterial. El asma severo se asocia con una elevada presión negativa intratorácica durante la respiración espontánea. Al instituir una ventilación con presión positiva, en el contexto de una severa obstrucción al flujo aéreo con hiperinflación dinámica, la presión intratorácica se hace marcadamente positiva. El resultante aumento en la presión en la aurícula derecha produce una reducción significativa en el retorno venoso. El empleo de sedación intravenosa también contribuye al descenso de la presión arterial induciendo una vasodilatación sistémica.

El tratamiento inicial del descenso de la presión arterial es la administración de fluidos y la suspensión de la asistencia respiratoria permitiendo un periodo de espiración prolongado (20 a 40 segundos). Si la presión arterial no se normaliza, se debe considerar la posibilidad de un neumotórax o una disfunción miocárdica. La hipotensión rara vez es consecuencia de una depresión miocárdica, la cual puede ser producida por una profunda hipoxemia o por una activación simpática masiva previa a la intubación.

La incidencia de barotrauma varía ampliamente, pero la incidencia promedio es del 10 al 15%. Esta incidencia ha disminuido con el empleo de volúmenes corrientes progresivamente más bajos. En el asma severo, la entrada de aire en el espacio pleural se puede asociar con una profunda hipotensión e incluso con una disociación electromecánica. Se requiere sólo una pequeña cantidad de aire intrapleural para producir un neumotórax hipertensivo cuando el pulmón está groseramente hiperinsuflado. Clínicamente puede ser difícil establecer la causa del deterioro hemodinámico, el cual puede deberse al neumotórax o a la hiperinflación pulmonar per se. Excepto que la evidencia de neumotórax sea inequívoca, se debe realizar un test de apnea previo a cualquier intento de drenar el aire pleural.

La parálisis muscular por períodos mayores de 48 horas con bloqueantes neuromusculares se ha asociado al desarrollo de una miopatía severa con parálisis/paresia prolongada de los miembros y, en ocasiones, secuelas severas. La patogénesis de esta miopatía no ha sido establecida. El cuadro anatomopatológico ha revelado inflamación y necrosis muscular

ya ha sido atribuido al uso de dichas drogas y, quizás, a su asociación con dosis elevadas de corticosteroides. Ello ha llevado a recomendar que el período de parálisis muscular necesario para lograr la adaptación del paciente al respirador sea lo más breve posible (menor de 24 horas) prosiguiendo la sedación con drogas que eviten el bloqueo neuromuscular. En caso de requerirse agentes paralizantes es útil monitorear el grado de bloqueo por medio de la estimulación eléctrica del nervio cubital.

Liberación del ventilador

Una vez que la PaCO₂ ha retornado a lo normal, el paciente estará en condiciones de ser sometido a un ensayo de respiración espontánea utilizando un tubo en T o CPAP. Dependiendo del tamaño del tubo endotraqueal, algunos autores recomiendan utilizar una presión de soporte inspiratorio entre 5 y 8 cm H₂O para vencer la resistencia propia del tubo. Si el paciente permanece alerta con signos vitales aceptables y buen intercambio gaseoso luego de 60-120 minutos de respiración espontánea, se procederá a la extubación.

El autor utiliza cuatro parámetros para asegurar que la extubación será exitosa en el 100% de los casos: gases en sangre normales, FEV₁ > 1 litro luego de empleo de βagonistas, ausencia absoluta de PEEPi y Pimax ≥ 25 cmH₂O. Se controlará al paciente durante un período de 24 horas en terapia intensiva para asegurar una adecuada recuperación clínica.

Ventilación no invasiva

Una opción intermedia para pacientes que no responden rápidamente al tratamiento farmacológico pero que aún se encuentran en condiciones mentales como para cooperar sin requerir intubación y ARM en forma inmediata es la ventilación no invasiva a través de una máscara facial. Sus ventajas son la menor necesidad de sedantes o relajantes musculares y evitar los riesgos potenciales derivados de la intubación traqueal. No todos los pacientes con asma agudo, que presentan habitualmente extrema "sed de aire", toleran la colocación de la máscara. La utilización de presiones iniciales en dos niveles (inspiratorio de 8 a 10 cm H₂O, espiratorio 2-4 cm H₂O) que luego son regulados de acuerdo con la adaptación del paciente, puede disminuir el trabajo respiratorio y evitar la fatiga muscular mientras hace efecto el tratamiento farmacológico.

Cuando la mejoría es dramática y persiste por algunas horas, se debe iniciar la remoción de la máscara o la reducción de la presión de soporte. Si el paciente no mejora claramente o parece encontrarse en un estado marginal con la ventilación no invasiva, se ha comprobado que la remoción de la misma puede precipitar un deterioro muy rápido, de modo que se debe disponer de todos los elementos de intubación y personal entrenado para proceder al próximo nivel de tratamiento.

Son necesarias series mayores con estudios controlados antes de recomendar esta opción en pacientes con asma severo que no responden inicialmente al tratamiento farmacológico.

PREVENCIÓN

En los pacientes que han sufrido un ataque grave de asma y que han sido dados de alta del hospital, es necesario implementar un adecuado programa de seguimiento. Estos pacientes tienen una incidencia de mortalidad del 10% en el año subsecuente al evento. La admisión rápida a servicios especializados y un adecuado plan de control parecen reducir

esta mortalidad. Analizando la evolución de los pacientes que han sufrido un ataque de asma casi fatal, es evidente que los sujetos que cumplen con un programa de seguimiento regular tienen buena sobrevida; por el contrario, aquellos que no son complacientes con los tratamientos prescritos tienen riesgo de recaídas y de muerte.

En la actualidad, se admite que el programa más razonable para utilizar en pacientes dados de alta luego de un evento casi fatal de asma, es proveer adecuadas dosis de terapéutica antiinflamatoria inhalada, monitoreo periódico y regular del flujo pico, y una buena comunicación con el médico o servicio especializado durante el seguimiento.

Es imprescindible la educación de los pacientes y de sus familiares. Varios consensos internacionales han establecido las medidas que debe tomar el paciente durante un ataque agudo de asma y mientras se dirige al hospital. Un estudio de seguimiento durante ocho años en el cual se evaluaron 75 niños que sufrieron ataques graves de asma, mostró que la intervención agresiva y rápida previene la muerte por asma y provee una buena contención a pacientes y familiares.

Varios autores han informado deficiencias en los programas de manejo ambulatorio de los episodios de asma casi fatal, aun en los países industrializados. Campbell y col. hallaron que antes de un ataque de asma casi fatal, el 79% de los pacientes habían concurrido a un servicio de asistencia en las últimas semanas, y 27% de los que utilizaban agonistas β₂ nebulizados en forma regular habían aumentado la dosis recientemente. En adición, menos del 50% habían sido instruidos para el empleo de esteroides inhalados, y sólo el 7% habían aumentado o adicionado esteroides orales al régimen de tratamiento luego de un evento casi fatal.

Por último, se ha comprobado que existe una diferencia en los pacientes que han sufrido un ataque casi fatal entre el conocimiento que tienen de su enfermedad y las conductas que adoptan con respecto a ella. Los factores asociados con esta disociación conocimiento-conducta parecen ser fundamentalmente socioeconómicos: ansiedad, pesimismo, costo médico, rol laboral. Los factores que pueden modificar esta disociación son una adecuada relación médico-paciente, existencia de un plan de acción, disponibilidad de corticoides orales y de autocontrol con determinaciones de flujo pico.

BIBLIOGRAFÍA

- Adams B., Cydulka R.: Asthma evaluation and management. *Emerg Med Clin N Am* 21:315-2003
- Apner A., Reisine S., Kennedy D.: To identify the demographic predictors of asthma treatment site: outpatient clinic, emergency department, or hospital. *Ann Allergy Asthma Immunol* 79:353-1997
- Arnold A., Lane D., Zapata E.: The speed of onset and severity of acute severe asthma. *Br J Dis Chest* 76:157-1982
- Beatty C., Pierson D.: Mechanical ventilation in the adult patient with acute severe asthma. *Clin Pulmonary Med* 4:113-1997
- Behbehani N., Al-Mane F., D'yachkova Y.: Myopathy following mechanical ventilation for acute severe asthma: the role of muscle relaxants and corticosteroids. *Chest* 115:1627-1999
- Bellomo R., McLaughlin P., Tai E.: Asthma requiring mechanical ventilation: a low morbidity approach. *Chest* 105:891-1994
- Bohn D., Kisson N.: Acute asthma. *Pediatr Crit Care Med* 2:151-2001
- Bousquet J., Jeffery P., Busse W.: Asthma: from bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 161:1720-2000
- Braman S., Kaemmerlen J.: Intensive care of status asthmaticus. *JAMA*

- 264:366-1990
- Busse W., Schlegel S., Wenzel S.: Pathophysiology of severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 106:1033-2000
- Cohen N., Eigen H., Shaughnessy T.: Status asthmaticus. *Crit Care Clin* 13: 459-1997
- Corbridge T., Hall J.: The assessment and management of adults with status asthmaticus. *Amer J Respir Crit Care Med* 151:1296-1995
- Corbridge S., Corbridge T.: Severe exacerbations of asthma. *Crit Care Nurs Q* 27:207-2004
- Darioli R., Perret C.: Mechanical controlled hypoventilation in status asthmaticus. *Am Rev Respir Dis* 129:385-1984
- Dhuper S., Maggiore D., Chung V.: Profile of near-fatal asthma in an inner-city hospital. *Chest* 124:1880-2003
- Donahue J., Weiss S., Livingston J.: Inhaled steroids and the risk of hospitalization for asthma. *JAMA* 277:887-1997
- Donahue J.: Therapeutic responses in asthma and COPD: Bronchodilators. *Chest* 126: (Suppl 2):125S-2004
- Drazen J., Israel E., Boushey H.: Comparison of regularly schedule with as needed use of albuterol in mild asthma. *N Engl J Med* 335:841-1996
- Dutta E., Li J.: β agonists. *Med Clin North Amer* 991:1008-2002
- Eder W., Ege M., von Mutius E.: The asthma epidemic. *N Engl J Med* 355:2226-2006
- Fanta C.: Asthma management from emergency department to intensive care unit. En Sheffer A.: Fatal asthma. Marcel Dekker, Inc. New York, 1998
- Fernandez M., Villagra A., Blanch L: Non-invasive ventilation in status asthmaticus. *Intensive Care Med* 27:486-2001
- Fitzgerald J., Macklem P: Fatal asthma. *Annu Rev Med* 47:161-1996
- Fitzgerald M.: Acute asthma. *Brit Med J* 323:841-2001
- Gelb A., Schein A., Nussbaum E.: Risk factors for near-fatal asthma. *Chest* 126:1138-2004
- Gibbs M., Camargo C., Rowe B.: State of the art: Therapeutic controversies in severe acute asthma. *Acad Emerg Med* 7:800-2000
- Grunfeld A., Beverage R., Berkowitz J.: Management of acute asthma in Canada: an assessment of emergency physician behavior. *J Exp Med* 15:547-1997
- Jain S., Hanania N., Guntupalli K.: Ventilation of patients with asthma and obstructive lung disease. *Crit Care Clin* 14:685-1998
- Kass J., Castriotta R.: Heliox therapy in acute severe asthma. *Chest* 107:757-1995
- Keith Mansel J., Stogner S., Petrino M.: Mechanical ventilation in patients with acute severe asthma. *Amer J Med* 89:42-1990
- Kikuchi Y., Okabe S., Tamura G.: Chemosensitivity and perception of dyspnea in patients with a history of near-fatal asthma. *N Engl J Med* 330:1329-1994
- Kips J., Pauwels R.: Low dose inhaled corticosteroids an the prevention of death from asthma. *Thorax* 56 (Suppl II):ii74-2001
- Kolbe J., Vámos M., Fergusson W.: Differential influences of asthma self-management knowledge and self-management behavior in acute severe asthma. *Chest* 110:1463-1996
- Larj M., Bleecker E.: Therapeutic responses in asthma and COPD: corticosteroids. *Chest* 126:(Suppl 2):138S-2004
- Leatherman J.: Life threatening asthma. *Clin Chest Med* 15:453-1994
- Leatherman J.: Mechanical ventilation in severe asthma. En Marini J., Slutsky A. (Edit.): Physiological basis of ventilatory support. Marcel Dekker, New York, 1998
- Levy B., Kitch B., Fanta C.: Medical and ventilatory management of status asthmaticus. *Intensive Care Med* 24:105-1998
- Liggett S.: Polymorphisms of the β_2 adrenergic receptor and asthma. *Am J Resp Crit Care Med* 156:S156-1997
- Maddox L., Schwartz D.: The pathophysiology of asthma. *Annu Rev Med* 53:477-2002
- Magadle R., Yanay N., Weiner P.: The risk of hospitalization and near-fatal and fatal asthma in relation to the perception of dyspnea. *Chest* 121:329-2002
- Marik P., Varon J., Fromm R.: The management of acute severe asthma. *J Emerg Med* 23:257-2002
- McFadden E.: Fatal and near fatal asthma. *N Engl J Med* 324:409-1991
- McFadden E., Sanadi N., Strauss L.: The influence of parasympatholytics on the resolution of acute attacks of asthma. *Amer J Med* 102:7-1997
- McFadden E., Warren E.: Observations on asthma mortality. *Arch Inter Med* 127:142-1997
- McFadden E.: Acute severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 168:740-2003
- Meduri G., Cook T., Turner R.: Noninvasive positive pressure ventilation in status asthmaticus. *Chest* 110:767-1996
- Milgrom H., Bender B.: Current issues in the use of theophylline. *Am Rev Respir Dis* 147:S33-1993
- Mitchell I., Tough S., Semple L.: Near-fatal asthma: a population-based study of risk factors. *Chest* 121:1407-2002
- Molfini N., Nannini L., Martelli A.: Respiratory arrest in near-fatal asthma. *N Engl J Med* 324:285-1991
- Molfini N., Wright S., Katz I.: Effect of low concentrations of ozone on inhaled allergen responses in asthmatic subjects. *Lancet* 338:199-1991
- Molfini N., Slutsky A.: Near fatal asthma. *Eur Respir J* 7:981-1994
- National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Publication N° 97-4051 A., Bethesda, Maryland, 1997
- Neville E., Gribbin H., Harrison B.: Acute severe asthma. *Respiratory Medicine* 85:463-1991
- Newhouse M., Chapman K., McCallum A.: Cardiovascular safety of high doses of inhaled fenoterol and albuterol in acute severe asthma. *Chest* 110:595-1996
- Oppenheimer J., Nelson H.: Safety of long-acting beta-agonists in asthma: a review. *Current Opin Pulmon Med* 14:64-2008
- Papiris S., Kotanidou A., Malagari K.: Severe asthma. *Critical Care* 6:30-2002
- Pendergraft T., Stanford R., Beasley R.: Rates and characteristics of intensive care unit admissions and intubations among asthma-related hospitalizations. *Ann Alergy Asthma Immunol* 93:29-2004
- Pepe P., Marini J.: Occult positive end expiratory pressure in mechanically ventilated patients with airflow obstruction: the autoPEEP effect. *Am Rev Respir Dis* 126:166-1982
- Phipps P., Garrard C.: Acute severe asthma in the intensive care unit. *Thorax* 58:81-2003
- Raimondi A., Schottlender J., Lombardi D.: Treatment of acute severe asthma with inhaled albuterol delivered via jet nebulizer, metered dose inhaler with spacer, or dry powder. *Chest* 112:24-1997
- Rea H., Garrett J., Lanes S.: The association between asthma drugs and severe life threatening attacks. *Chest* 110:1446-1996
- Restrepo A., Ruben D., Peters B.: Near-fatal asthma: recognition and management. *Current Opin Pulmon Med* 14:13-2008
- Rodrigo G., Rodrigo C.: A new index for early prediction of hospitalization in patients with acute asthma. *Am J Emerg Med* 15:8-1997
- Rodrigo G., Rodrigo C.: Corticosteroids en the Emergency Department therapy of acute adult asthma. *Chest* 116:285-1999
- Rodrigo G., Rodrigo C., Burschtin O.: A meta-analysis of the effects of ipratropium bromide in adults with acute asthma. *Am J Med* 107:363-1999
- Rodrigo G., Rodrigo C.: Rapid-onset asthma attack. *Chest* 118:1547-2000
- Rodrigo G., Rodrigo C., Hall J.: Acute asthma in adults: a review. *Chest* 125:1081-2004
- Rowe Brian H., Camargo C.: The role of magnesium sulfate in the acute and chronic management of asthma. *Current Opin Pulmon Med* 14:70-2008
- Rowe B., Bretzlaff J., Bourdon C.: Intravenous magnesium sulfate treat-

ment for acute asthma in the emergency department: a systematic review of the literature. *Ann Emerg Med* 36:181-2000

Siwik J., Nowak R., Zoratti E.: The evaluation and management of acute, severe asthma. *Med Clin N Am* 86:1049-2002

Smith D., Riel J., Tilles I.: Intravenous epinephrine in life-threatening asthma. *Ann Emerg Med* 41:May 2003

Spitzer W., Suissa S., Ernst P.: The use of beta agonist and the risk of death and near death from asthma. *N Engl J Med* 326:501-1992

Stather D., Stewart T.: Mechanical ventilation in severe asthma. *Critical Care* 9 (DOI 10.1186/cc3733), 2005

Strunk R.: Identification of the fatality-prone subject with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 83:477-1989

Suissa S., Blais L., Ernst P.: Patterns of increasing beta agonist use and the risk of fatal or near fatal asthma. *Eur Respir J* 7:1602-1994

Suissa S., Ernst P., Benayoun S.: Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med* 343:332-2000

Tobin M.: Status asthmaticus. *Applied Cardiop Pathophys* 3:229-1990

Tuxen D., Lane S.: The effects of ventilatory pattern on hyperinflation, airway pressures, and circulation in mechanical ventilation of patients with severe air-flow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 136:872-1987

Warren E., McFadden E.: Sudden death in asthma. En P. J. Barnes, M. M. Grustein, A. R. Leff (Edit.): *Asthma*. Lippincott-Raven Publ., Philadelphia, 1997

Wasserfallen J., Schaller M., Feihl F.: Sudden asphyctic asthma: a distinct entity? *Am Rev Respir Dis* 142:108-1990

Williams T., Tuxen D., Scheinkestel C.: Risk factors for morbidity in mechanically ventilated patients with acute severe asthma. *Am Rev Respir Dis* 146:607-1992

Wrenn K., Slovis C., Murphy E.: Aminophylline therapy for acute bronchospastic disease in the Emergency Room. *Arch Intern Med* 115:241-1991

dos por las células cebadas producen la anafilaxia, cualquier evento que se caracterice por la activación de estas células puede producir el mismo cuadro clínico. La anafilaxia hace referencia a la reacción de activación de las células cebadas mediada por IgE, mientras que el término reacciones anafilactoideas define otras respuestas no mediadas por IgE, como las producidas por agentes químicos capaces de producir degranulación de las células cebadas. Las reacciones anafilactoideas no son mediadas por fenómenos inmunes. Se debe tener presente que la mayoría de las reacciones adversas a drogas no son alérgicas en naturaleza. La alergia a drogas mediada por IgE justifica sólo el 6 al 10% de todas las reacciones adversas a drogas.

AGENTES PRODUCTORES

La anafilaxia mediada por IgE ha sido implicada en múltiples reacciones producidas por drogas, agentes químicos, picaduras de insectos, alimentos, preservantes y agentes ambientales (Tabla 9/1). Los agentes capaces de producir anticuerpos IgE pueden ser antígenos o haptenos. Los haptenos son moléculas muy pequeñas como para desencadenar una respuesta inmune; sin embargo, se pueden unir a proteínas endógenas, tales como las globulinas séricas, y de este modo convertirse en antigénicos. Los haptenos más importantes por sus efectos en los humanos son la penicilina y antibióticos relacionados.

EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que los episodios de anafilaxia contribuyen o complican el curso hospitalario de 1 de cada 2.700 pacientes hospitalizados, y en EE.UU, estos episodios son responsables de 500 a 1.500 muertes anuales. La penicilina, las picaduras de insectos y los medios de contraste son los agentes causales de muerte más frecuentes.

La incidencia de reacciones anafilácticas y anafilatoideas durante la anestesia se calcula, de acuerdo con la gravedad de los síntomas, entre 1:5.000 y 1:7.000 pacientes anestesiados.

Tabla 9/1. Agentes frecuentemente implicados en el origen de reacciones anafilácticas y anafilatoideas

Antibióticos: penicilina y derivados, cefalosporinas, tetraciclina, estreptomina, eritromicina, anfotericina B, ciprofloxacina, vancomicina, cloranfenicol, clindamicina
Agentes antiinflamatorios: aspirina, salicilatos, antiinflamatorios no esteroideos, indometacina
Agentes narcóticos: morfina, meperidina, meprobamato, codeína
Agentes anestésicos: bloqueantes neuromusculares, procaína, lidocaína, cocaína, pentotal
Venenos: insectos (hormigas, abejas, avispas), reptiles
Quimioterápicos: asparaginasa, bleomicina, busulfan, cisplatino, ciclofosfamida, ciclosporina, daunorubicina, etopósido, fluorouracilo, melfalan, metotrexate, teniposide, tiotepa, vincristina
Agentes diagnósticos: sustancias de contraste yodadas, bromo-sulfaleína
Derivados de la sangre.
Antitoxinas: difteria, tétanos, rabia, paperas, fiebre amarilla, influenza
Macromoléculas: dextranos, enzimas, ACTH, heparina, insulina, progesterona, gammaglobulina humana, tripsina, protamina
Alimentos: huevo, leche, pescados, legumbres, maní, coco
Látex: guantes, drenajes, sondas

CAPÍTULO 9

Shock anafiláctico

DR. CARLOS LOVESIO

DEFINICIONES

Anafilaxia es el síndrome que se desencadena en un sujeto hipersensible ante la exposición subsecuente a un antígeno sensibilizante. El espectro de respuestas anafilácticas varía desde localizadas a sistémicas. La anafilaxia sistémica puede causar el shock anafiláctico y la muerte.

Los componentes necesarios para que se produzca una respuesta anafiláctica son: 1) un antígeno sensibilizante, habitualmente administrado en forma parenteral; 2) una respuesta de anticuerpos de clase IgE capaz de producir la sensibilización sistémica de las células cebadas y los basófilos; 3) la reintroducción del antígeno sensibilizante, habitualmente por vía sistémica; 4) la degranulación de las células cebadas con generación, liberación o ambas, de mediadores inflamatorios; y 5) la producción por los mediadores liberados de varias respuestas patológicas severas, manifestadas por la anafilaxia.

Debido a que los mediadores que son generados o libera-

Los agentes bloqueantes neuromusculares son la causa más frecuente identificada (54% de los casos), seguidos por el látex (22,3%), y los antibióticos (14,7%). La incidencia de los otros agentes anestésicos es mucho menor, especialmente cuando se considera la elevada frecuencia de su uso. Los mismos incluyen hipnóticos, coloides, opioides y anestésicos locales. De los bloqueantes neuromusculares, el que produce con más frecuencia anafilaxia es la succinilcolina, seguida por el rocuronio y el atracurio. Al presente, los accidentes anafilácticos contribuyen a la morbimortalidad anestésica, puesto que al menos el 6% son fatales y algunos conducen a un estado vegetativo persistente postanóxico.

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

En la anafilaxia participan tres procesos separados, siendo cada uno de ellos único y temporariamente distinto. El primero y el segundo no están asociados con ninguna manifestación clínica; el tercero conlleva una serie de reacciones en cadena de procesos que caracterizan al denominado shock anafiláctico.

En el primer estadio, o de sensibilización, un antígeno es introducido en la víctima, ya sea por la piel o a través del aparato respiratorio, gastrointestinal o genitourinario; o es administrado por vía inyectable. El antígeno estimula a las células plasmáticas a elaborar anticuerpos de la clase IgE.

El segundo estadio es denominado unión reversible y describe la interacción entre la región Fc de las moléculas de IgE con receptores específicos de los basófilos y de las células cebadas. Estas son las células efectoras.

El paso final se inicia cuando el antígeno se reintroduce en el organismo e interacciona con las moléculas de IgE. La combinación del antígeno con dos receptores vecinos de moléculas de IgE se denomina enlace cruzado. Esta interacción facilita los fenómenos bioquímicos intracelulares de las células efectoras que culminan con la liberación de los mediadores primarios.

Después de la activación de los basófilos y de las células cebadas existe una respuesta bifásica en los niveles intracelulares de AMPc y de GMPc. Un aumento inicial en los niveles de AMPc es seguido por un rápido descenso. Este descenso corresponde a la liberación de mediadores en el fluido extracelular. Tras la interacción entre IgE y antígenos, las células cebadas y los basófilos liberan una variedad de sustancias durante la reacción aguda. Estos mediadores primarios son preformados o sintetizados de novo durante la estimulación celular.

Aunque la mayoría de estos mediadores inducen efectos locales significativos, solamente la histamina es capaz de alcanzar la circulación en un estado activo. Por tanto, los síntomas de la anafilaxia pueden ser atribuidos primariamente a la acción local de múltiples mediadores liberados por las células cebadas, y a los efectos sistémicos de la histamina. En definitiva, la mayoría de los cambios producidos pueden ser atribuidos a la histamina, actuando a través de los receptores H₁ y H₂, prostaglandinas y leucotrienos.

La fisiopatología de las manifestaciones graves del shock anafiláctico ha sido analizada por varios autores. Las consecuencias de la liberación de mediadores por las células cebadas incluyen un aumento de la permeabilidad vascular debido a la formación de pasajes intercelulares entre las células endoteliales en las vénulas postcapilares. El aumento de la permeabilidad vascular produce edema tisular, que conduce a la urticaria, si la reacción está limitada a la epidermis; angioedema si se extiende a la dermis, edema laríngeo, congestión nasal, y edema intestinal con dolor abdominal,

distensión y diarrea. La contracción de la musculatura lisa produce broncoespasmo y calambres abdominales. La vasodilatación se asocia con enrojecimiento, cefaleas, reducción de la resistencia vascular sistémica, hipotensión y síncope. La estimulación de las terminaciones nerviosas en la piel es responsable del prurito, y la estimulación de los receptores histamínicos cardiacos produce taquicardia y posiblemente arritmias.

El shock por vasodilatación que se produce en la anafilaxia resulta de múltiples mecanismos, incluyendo la activación excesiva de mecanismos vasodilatadores, tales como la sobrerregulación de la síntesis de óxido nítrico que activa a la guanilato ciclasa soluble y produce cGMP, y la síntesis de prostaciclina que activan la adenilciclasa soluble y producen cAMP, ambos causantes de la defosforilación de la miosina y vasorelajación. Otros mediadores que son liberados por mecanismos no dependientes de IgE también pueden producir shock por diversos mecanismos; por ejemplo la protamina induce vasoconstricción pulmonar aguda.

CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones clínicas de las reacciones anafilácticas varían entre leves y graves, y se relacionan con múltiples factores, tales como la dosis, vía y absorción del antígeno, así como con el grado de sensibilización de la víctima. En algunas instancias, la reacción es localizada. Por ejemplo, la ingestión de una sustancia antigénica puede provocar náuseas, vómitos, diarrea y calambres abdominales. Estos síntomas pueden ser la única manifestación de la reacción alérgica, o el inicio de una respuesta sistémica grave. En forma similar, una reacción urticariana localizada puede aparecer en el sitio de una inyección o picadura de insecto precediendo a una reacción general. La aparición de coriza, picazón de garganta, sibilancias y disnea se asocia frecuentemente con la inhalación de una sustancia antigénica. Por otro lado, puede aparecer una reacción aguda sistémica sin ningún signo premonitorio (Tabla 9/2).

Los hallazgos clínicos dominantes de las reacciones anafilácticas son cutaneomucosas, cardiovasculares y bronquiales, ya sean aislados o en asociación. Las reacciones más graves habitualmente se desarrollan dentro de minutos de la exposición al alérgeno. Los síntomas típicos son eritema difuso, urticaria y angioedema de la boca y la cara, seguidos rápidamente de dificultad respiratoria por edema laríngeo, broncoespasmo y, en ciertas ocasiones, edema pulmonar. La úvula y las cuerdas vocales aparecen edematosas. Se auscultan sibilancias y prolongación de la espiración. Aparecen signos de shock, como hipotensión, alteración del estado mental y acidosis láctica. Las funciones hemostáticas se alteran y existen plaquetopenia y consumo de factores de coagulación por acción del PAF y de la anafilatoxina C5.

La manifestación cardiovascular más frecuente es una

Tabla 9/2. Espectro clínico de las reacciones anafilácticas y anafilatoideas

Leves	Moderadas	Graves
Eritema local	Vértigo	Hipotensión arterial
Prurito, urticaria	Reacción dérmica	Angioedema
Coriza	Edema de lengua	Estridor laríngeo
Náuseas y vómitos	Taquipnea	Arritmias y síncope
Diarrea	Taquicardia	Convulsiones
Sufusión conjuntival	Dificultad respiratoria	Shock
Ansiedad		Paro cardiaco

severa hipotensión. La taquicardia es de regla (120-150 por minuto). El pulso es difícil de percibir y puede ser sólo perceptible en las grandes arterias. Excepcionalmente puede haber bradicardia, especialmente si el paciente está en tratamiento con β bloqueadores. Pueden aparecer arritmias y trastornos de conducción. Como ya se adelantó, el shock por vasodilatación que se produce en la anafilaxia es consecuencia de múltiples mecanismos.

El paro cardíaco no es excepcional. Habitualmente es de origen anóxico, debido a un broncoespasmo severo e irreductible o a un shock prolongado. En algunos casos se produce un paro cardíaco inmediato, al inicio de la reacción anafiláctica. Este puede ser el resultado de una reacción antígeno-anticuerpo a nivel miocárdico o consecuencia de la acción directa de la histamina sobre el corazón.

En la Tabla 9/3 se establecen las características de las reacciones anafilácticas que se producen durante la anestesia. En estas circunstancias, se admite que las reacciones menos graves son anafilactoideas, mientras que la anafilaxia se presenta más comúnmente como una enfermedad grave.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Una serie de procesos patológicos producen algunos de los signos y síntomas de la anafilaxia. Sólo luego de haber eliminado a la anafilaxia como diagnóstico se deben considerar otras condiciones, debido a que el fracaso en identificar y tratar apropiadamente un episodio anafiláctico puede ser fatal.

Envenenamiento por pescado: generalmente se desarrolla dentro de los 30 minutos de ingerir pescados descompuestos, incluyendo atún, delfín o caballa. La intoxicación en estos casos se presenta con urticaria, náuseas, vómitos, diarreas y cefaleas. Se debe tratar con antihistamínicos.

Angioedema hereditario: esta forma hereditaria se debe distinguir del angioedema precoz de la anafilaxia o del angioedema medicamentoso. La urticaria no está presente en el angioedema hereditario. El angioedema se trata con inhibidores de la C_1 esterasa (Berinert®).

Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina se asocian con un angioedema reactivo en particular de la vía aérea superior. Esta reacción se puede desarrollar días o años después de iniciar la terapéutica con inhibidores de la ACE.

El ataque de asma casi fatal puede presentarse con broncoespasmo y estridor. En general, el ataque de asma no se asocia con urticaria o angioedema. El tratamiento del asma es muy diferente del tratamiento de la anafilaxia aun cuando el mecanismo de hipersensibilidad inmunológica sea común a ambos.

En algunas formas de ataque de pánico, se desarrolla un estridor funcional por aducción forzada de las cuerdas vocales. En estos casos no se asocia urticaria, angioedema ni hipotensión.

EVOLUCIÓN Y COMPLICACIONES

Los síntomas de la anafilaxia generalmente tienen su inicio dentro de minutos, pero ocasionalmente ocurren hasta una hora después de la exposición al antígeno desencadenante. Los síntomas y signos pueden seguir un curso unifásico, pero en ocasiones pueden progresar en ondas y presentar varias recaídas en las 24 horas posteriores al evento inicial. Alrededor del 20% de las reacciones anafilácticas tienen un curso bifásico. Alrededor de un tercio de las reacciones de la segunda fase son más severas que la reacción inicial.

Si se instaura un tratamiento adecuado en forma inmediata, la evolución generalmente es favorable en menos de 30 minutos. El eritema, broncoespasmo y descenso de la presión arterial son los primeros signos en regresar. La taquicardia y el edema facial pueden persistir por horas.

Las complicaciones dependen de la prolongación del shock y de la anoxia e incluyen: shock cardiogénico, insuficiencia renal, SDRA, insuficiencia hepática, CID, hemorragia digestiva, hipertensión endocraneana y coma vegetativo. En el 6% de los casos la evolución puede ser fatal. Los β bloqueantes pueden aumentar la incidencia y la severidad de la anafilaxia y pueden producir una respuesta paradójica a la epinefrina.

TRATAMIENTO

En la Tabla 9/4 se indica la secuencia de tratamiento que debe seguirse en un paciente con shock anafiláctico.

Control de la vía aérea y de la ventilación. La primera prioridad es la ventilación. Se debe lograr una adecuada vía aérea por cuanto la obstrucción alta es un riesgo significativo.

Tabla 9/3. Características de las reacciones anafilácticas y anafilactoideas en anestesia

Sistema	Cambios fisiológicos	Otros signos	Síntomas
Pulmonar	Aumento de la frecuencia respiratoria	Edema laríngeo, broncoespasmo, disminución de la compliance pulmonar, edema pulmonar, insuficiencia respiratoria, dificultad para ventilar, aumento de la presión pico en la vía aérea	Estridor, wheezing, tos, disnea, disconfort torácico
Cardiovascular	Disminución de la presión arterial, taquicardia, arritmias cardíacas, colapso cardiovascular	Disminución de la resistencia vascular sistémica, hipertensión pulmonar, paro cardíaco, disminución de la oximetría	
Cutáneos	Aumento de la temperatura cutánea	Urticaria, flush, edema periorbitario, diaforesis	Prurito, sensación de quemazón
Neurológicas	Inespecíficos	Desorientación, pérdida de conciencia	Vértigos, fotofobias
Gastrointestinal	Inespecíficos	Vómitos, diarreas	Náuseas, dolor abdominal
Renal	Necrosis tubular aguda	Oliguria	
Hematológicos	Coagulación intravascular diseminada	Aumento del hematocrito	

En tal sentido, el intento inicial debe ser la intubación orotraqueal, pero en caso de no lograrse, es recomendable realizar una cricotiroidotomía de urgencia. Puesto que estos pacientes pueden presentar edema pulmonar, es conveniente realizar una radiografía de tórax utilizando un equipo portátil.

Si se retarda la intubación, el paciente puede deteriorarse en un periodo muy corto de tiempo, con desarrollo de estridor progresivo, disfonía severa o afonía, edema laríngeo, edema lingual masivo, edema del cuello e hipoxemia. En este momento tanto la intubación traqueal como la cricotiroidotomía pueden ser dificultosas o imposibles. Los intentos de intubación traqueal pueden aumentar el edema laríngeo o comprometer la vía aérea con sangre en la orofaringe y mayor obstrucción.

El paralizar a los pacientes luego de un intento fallido de intubación traqueal puede ser fatal, debido a que la apertura glótica se estrecha y puede ser difícil su visualización debido al edema lingual y orofaríngeo y el paciente estar apneico. Si la intubación traqueal no es exitosa, aun la ventilación con máscara puede ser imposible, debido a que el edema laríngeo impide la entrada de aire. La parálisis farmacológica en este punto puede privar al paciente del único mecanismo de ventilación que son los intentos de ventilación espontánea.

Una vez realizada la intubación endotraqueal es conveniente asistir la ventilación con un respirador volumétrico. La FiO_2 ,

Tabla 9/4. Tratamiento del shock anafiláctico

1. Asegurar vía aérea y adecuada ventilación.
2. Colocar al paciente horizontal; si existe hipotensión, elevar los miembros inferiores.
3. Suspender la administración de cualquier droga presuntamente responsable del episodio.
4. En presencia de shock reemplazar volemia con soluciones hidroelectrolíticas y albúmina al 5%. Si el shock persiste luego del adecuado reemplazo de volemia y de la administración de norepinefrina, administrar por infusión endovenosa dopamina 5-15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$., o epinefrina 2-4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.
5. Determinar el sitio de introducción del alérgeno; si es una extremidad se coloca un torniquete proximal y se administra epinefrina localmente: 0,3 a 0,5 ml de una solución 1:1.000.
6. Infusión de catecolaminas: epinefrina subcutánea o endovenosa: 0,3 a 0,5 ml de solución 1:1.000 cada 5-10 minutos, o infusión continua de 1-5 $\mu\text{g}/\text{min}$. Infusión de noradrenalina: 5 a 10 $\mu\text{g}/\text{min}$.
7. Para el tratamiento del broncoespasmo: epinefrina repetida, aminofilina 5 mg/kg en 10 minutos seguido por 0,4 ml/kg/hora para mantener un nivel plasmático de 10 a 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$. El iprapropium puede ser especialmente útil para el tratamiento del broncoespasmo en pacientes que han recibido β bloqueantes.
8. En pacientes en tratamiento con β bloqueantes, administrar glucagon 1 a 2 mg por vía IV o IM.
9. En presencia de SDRA emplear asistencia respiratoria mecánica.
10. Monitoreo de presión arterial, electrocardiograma, gases en sangre, lactato, hematocrito, radiografía de tórax, estudio de coagulación. En cirugía: oximetría de pulso y $P_{\text{et}}\text{CO}_2$.
11. Otros agentes utilizables incluyen: difenhidramina 50-100 mg cada 6-8 horas, hidrocortisona 100 mg EV cada 4 horas, cimetidina 300 mg EV cada 3 horas.
12. Debido a la eficacia de la vasopresina en el shock con vasodilatación, la droga debe ser considerada en el tratamiento del shock anafiláctico que no responde a la terapéutica convencional. Observación durante 24-48 horas en UTI por el riesgo de repetición del episodio (respuesta bifásica).

el volumen corriente, la presión inspiratoria y la frecuencia respiratoria deberán ajustarse para obtener una PaO_2 de más de 60 mm Hg. Puede ser difícil obtener un adecuado volumen corriente a causa de la existencia de broncoespasmo intenso que exige picos elevados de presión en la vía aérea.

Tratamiento local. Cuando el fenómeno anafiláctico es subsecuente a una picadura de insecto o a la inyección de una droga, conviene utilizar un torniquete local en el miembro afectado a fin de retardar la absorción sistémica. La inyección local de epinefrina también puede ayudar a reducir la absorción del alérgeno.

Tratamiento farmacológico. La epinefrina es la droga de elección para el tratamiento agudo de la anafilaxia ya que permite revertir las manifestaciones graves tales como la broncoconstricción y la hipotensión a través del aumento de los niveles de AMPc en las células cebadas y basófilos. Los efectos β agonistas de la epinefrina permiten mejorar las condiciones inotrópicas y cronotrópicas del corazón, y las propiedades α agonistas elevan la presión arterial por aumento de la resistencia periférica. Se debe utilizar en dosis subcutánea o intramuscular de 0,3 a 0,5 ml de la solución 1:1.000 en las reacciones leves en los adultos, repetida cada 10 a 15 minutos. En presencia de reacciones severas con manifestaciones cardiovasculares se debe diluir 1 mg de la droga en 10 ml de solución fisiológica e inyectar 0,1 a 0,2 mg por vía intravenosa cada 5 a 10 minutos o menos, dependiendo del efecto obtenido. También se puede administrar por vía intratraqueal en dosis de 1-4 mg o por infusión constante en dosis de 0,1-0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. El dosaje en los niños es de 0,01 mL/kg hasta un máximo de 0,3 ml de una dilución 1:1.000.

La aminofilina es una droga muy útil si el broncoespasmo persiste después de la administración de epinefrina. Durante una reacción aguda y grave la aminofilina debe administrarse por vía endovenosa, utilizándose una dosis de carga de 5-6 mg/kg en 20 minutos, seguida por una infusión continua de 0,4-0,9 mg/kg/hora.

Los antihistamínicos bloquean los efectos periféricos de la histamina a través de una inhibición competitiva a nivel de receptores H_1 y H_2 . Las drogas recomendadas son la difenhidramina en dosis de 50-100 mg EV y la cimetidina en dosis de 300 mg EV cada 5 minutos.

Los corticoides son útiles para tratar o prevenir las reacciones de anafilaxia. También son útiles para manejar las reacciones urticarianas que acompañan a la anafilaxia. La dosis recomendada es de 100 a 200 mg de hidrocortisona con intervalos de cuatro a seis horas.

En los pacientes con shock anafiláctico tratados previamente con antagonistas β adrenérgicos, el tratamiento clásico puede ser ineficaz. En este caso se recomienda el empleo de glucagon en dosis de 1 a 2 mg cada cinco minutos por vía intravenosa o intramuscular. El glucagon tiene efectos inotrópicos, cronotrópicos y vasoactivos que son independientes de los β receptores, y también pueden inducir la liberación de catecolaminas endógenas.

Tratamiento del shock. Una maniobra terapéutica fundamental en el tratamiento del shock anafiláctico es la administración de fluidos a efectos de compensar la hipovolemia. Los líquidos a administrar incluyen soluciones electrolíticas y en casos graves albúmina o expansores plasmáticos. En general se requieren grandes volúmenes de fluidos: 1.000 a 2.000 ml deben ser administrados rápidamente, dependiendo de la presión arterial. En pacientes con bloqueo β adrenérgico, pueden requerirse hasta cinco a siete litros para lograr la estabilidad hemodinámica. Si no se logra una resolución rápida del shock, es recomendable la colocación de un catéter de arteria pulmonar a fin de monitorizar la función cardíaca.

Si el estado de shock persiste pese a la administración de expansores plasmáticos se debe recurrir al empleo adicional de agentes adrenérgicos. Al efecto, la droga preferida es la epinefrina en dosis endovenosas repetidas de 0,1-0,2 µg cada 5 a 10 minutos. Cuando la hipotensión persiste pese a este tratamiento, algunos autores recomiendan la infusión endovenosa continua de 2 a 4 µg/min., con monitoreo continuo de presión arterial y electrocardiograma. La infusión de dopamina, en dosis de 5 a 15 µg/kg/min., también es una opción útil para el tratamiento del shock refractario al tratamiento con expansores de volumen.

PROFILAXIS

La incidencia de reacciones anafilácticas graves puede reducirse significativamente en pacientes susceptibles utilizando ciertas medidas profilácticas. Las personas con sensibilidad conocida deben ser advertidas para evitar en lo posible la reexposición a los agentes causales.

La profilaxis es particularmente útil en pacientes sensibles a los medios de contraste que deben ser sometidos a un procedimiento radiológico. Se debe administrar un antihistamínico y corticoides. Para un adulto, se sugieren tres a cuatro dosis orales de 40 mg de prednisona a intervalos de seis horas, acompañada de ranitidina, 150 mg cada 12 horas. Aproximadamente una hora antes del estudio se administran 50 a 100 mg de difenilhidramina. Se debe contar con un acceso venoso adecuado y un equipo de reanimación en la sala.

Recientemente, Lorenz y col., estudiaron la incidencia y la relevancia clínica de la liberación de histamina en el perioperatorio en 240 pacientes quirúrgicos sometidos a anestesia estandarizada, con y sin profilaxis antihistamínica con dimetindene (H₁) y cimetidina (H₂). Los autores comprobaron que los pacientes sin profilaxis presentaron un 8% de reacciones graves relacionadas con la liberación de histamina cuando recibieron solución de Ringer y en el 26% cuando recibieron poligelina, mientras que los pacientes que recibieron antihistamínicos experimentaron tales reacciones en sólo el 2% de los casos.

Es necesario el control ulterior al episodio agudo de anafilaxia, debido a la posibilidad de la aparición de una segunda fase de reactividad. Aunque muchas de estas reacciones ocurren dentro de las una a ocho horas, pueden aparecer síntomas aun después de 24-48 horas. Algunos autores recomiendan mantener un tratamiento supresivo con corticoides y antihistamínicos durante cuatro días luego del episodio.

BIBLIOGRAFÍA

- Advances challenges in resuscitation: Anaphylaxis. *Circulation* 102 (Suppl 1):I-241-2000
- Advances challenges in resuscitation: Part 10.6: Anaphylaxis. *Circulation* DOI: 10.1161/circulationaha.105.166568 - 2005
- Bochner B., Lichtenstein L.: Anaphylaxis. *N Engl J Med* 324:1785-1991
- Carlson R., Bowles A.: Anaphylactic, anaphylactoid, and related forms of shock. *Crit Care Clin* 2:347-1986
- Carroll P.: Anaphylaxis. *RN* 64:45-December 2001
- Ellis A., Day J.: Diagnosis and management of anaphylaxis. *Can Med Assoc J* 169:307-2003
- Eon B., Papazian L., Gouin F: Management of anaphylactic and anaphylactoid reactions during anesthesia. *Clin Rev in Allergy* 9:415-1991
- Golden D.: What is anaphylaxis? *Cur Opinion in Allergy & Clin Immunol* 7:331- 2007
- Hollingsworth H., Giansiracusa D., Parada N.: Anaphylaxis. En Irwin R., Cerra F, Rippe J: (Edit.): *Intensive Care Medicine Vol 2. Second Edit.* Lippincott Raven, New York 1998

- Kaliner M.: Anaphylaxis. En Lockey R., Bukantz S.: *Fundamentals of immunology and allergy.* WB Saunders, Philadelphia 1987
- Kemp S., Lockey R., Wolf B.: Anaphylaxis: a review of 266 cases. *Arch Intern Med* 155:1749-1995
- Levy J.: Anaphylaxis and adverse drug reactions. *ASA Refresher Courses in Anesthesiology.* 33(1):155-2005
- Levy J., Adkinson N.: Anaphylaxis During Cardiac Surgery: Implications for Clinicians. *Anesthesia & Analgesia* 106:392- 2008
- Mauad T., Dolhnikoff M.: Pathologic similarities and differences between asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Cur Opinion Pulm Med* 14:31- 2008
- Mertes P: Recognition and management of anaphylactic and anaphylactoid reactions during anesthesia. *Special Report. Anesthesiology News,* december 2005
- Moneret Vautrin D., Laxenaire M.: Anaphylactic and anaphylactoid reactions. *Clin Rev in Allergy* 9:249-1991
- Mueller U.: Cardiovascular disease and anaphylaxis. *Cur Opinion Allergy & Clin Immunol* 7:337-341- 2007
- Pongracic J., Kim J.: Update on epinephrine for the treatment of anaphylaxis. *Cur Opinion in Pediatrics* 19:94- 2007
- Prescott Atkinson T., Kaliner M.: Anaphylaxis. *Med Clin North Amer* 76:841-1992
- Silverman H., Van Hook C.: Hemodynamic changes in human anaphylaxis. *Am J. Med* 77:341-1984
- Smith P, Sobotka A.: Physiologic manifestations of human anaphylaxis. *J Clin Invest* 66:1072-1980
- Sullivan T., Kulczycki A.: Immediate hypersensitivity responses. En Parker C.: *Clinical Immunology.* W.B.Saunders Co. Philadelphia 1980
- Yates A., de Shazo R.: Allergic and nonallergic drug reactions. *South Med J* 96:1080-2003
- Yunginger J.: Anaphylaxis. *Ann of Allergy* 69:87-1992

CAPÍTULO 10

Tromboembolismo pulmonar

DR. CARLOS LOVESIO

DEFINICIÓN

Se define con el nombre de tromboembolismo pulmonar (TEP) al estado clínico y anatomopatológico producido por la interrupción del riego sanguíneo de una porción del pulmón por obstrucción de su vaso aferente.

El embolismo pulmonar agudo, muchas veces no diagnosticado en vida, ha sido reconocido como una complicación común y la causa de muerte de muchos pacientes clínicos, quirúrgicos, traumatológicos, ortopédicos y ginecológicos. La gran mayoría de los émbolos se originan como trombos en las venas profundas del miembro inferior, se desprenden y son transportados al pulmón. El embolismo es con frecuencia de carácter repetitivo, y los pacientes corren el riesgo de morir en uno de los episodios, o de desarrollar un corazón pulmonar crónico.

Los estudios de autopsia han demostrado que la mayoría de los émbolos pulmonares se originan en las venas proximales de los miembros inferiores (Fig. 10/1). Estos datos han sido confirmados por series clínicas recientes. Estas observaciones establecen que la trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar son diferentes manifestaciones de la enfermedad tromboembólica. Debido a que el objetivo terapéutico en muchos casos es prevenir la recurrencia de un episodio embólico, la aproximación diagnóstica al embolismo pulmonar debe incluir ciertas consideraciones sobre la extensión y localización de la trombosis venosa.

FRECUENCIA

La incidencia verdadera del embolismo pulmonar en la clínica no ha sido determinada de manera concluyente. Las estimaciones habituales pueden ser cuestionadas puesto que no se emplean de ordinario exámenes confirmatorios, tales como la angiografía pulmonar, el centellograma de perfusión/ventilación o la tomografía helicoidal. En estudios realizados en EE.UU, se informó una incidencia de tromboembolismo venoso de alrededor de 1 en 1.000 habitantes por año. Por extrapolación, se puede estimar que más de 250.000 pacientes son hospitalizados por año en aquel país por tromboembolismo venoso, de los cuales 99.000 corresponden a TEP. De estos, el 12% mueren por la enfermedad dentro del mes del diagnóstico. Alrededor de un tercio de estas muertes ocurren en la primera hora ulterior al episodio.

Se debe tener presente que existe una considerable dificultad diagnóstica en esta área. Según un estudio de Sperry y col., sobre 812 casos documentados *postmortem* de tromboembolismo pulmonar, sólo el 34% había sido diagnosticado correctamente antes de la muerte; y también se comprobó una incidencia de 2,5% de diagnósticos *premortem* que no se confirmaron en la autopsia.

En estudios de autopsia, se ha comprobado una disminución de la incidencia de tromboembolismo pulmonar en los últimos años. En efecto, en un estudio de los UCSD Hospital en EE.UU, analizando tres series, se comprobó que la incidencia de TEP no sospechado disminuyó desde el 11,6% entre 1972-1974, al 6,3% entre 1982-1984, y al 1,5% entre 1992-1994.

ETIOPATOGENIA

Las tres causas que se han considerado como generadoras de trombosis venosas son: 1) una lesión primaria de la íntima que involucra el endotelio, la cual produce una reacción inflamatoria y secundariamente trombosis; 2) un retardo del flujo que determina una adhesión de los elementos figurados de la sangre a la íntima, generando trombosis; y 3) un incremento de la coagulabilidad de la sangre por cambios en las propiedades físicas o químicas de los elementos hemáticos. Las peculiaridades anatómicas del sistema venoso en el miembro inferior y en la pelvis son igualmente importantes.

Lesión íntima. El daño de la íntima explica ciertas formas de trombosis venosa, como las provocadas por catéteres, infección o esfuerzo. Sin embargo, no hay evidencias satisfactorias en el sentido de que la lesión íntima preceda a la trombosis de las venas profundas de los miembros inferiores.

Anatomía venosa. La trombosis venosa no ocurre indiscriminadamente en el organismo. En forma característica se localiza en zonas preestablecidas, que dependerían de una disposición especial de la anatomía venosa. Así, la vena femoral común y la terminación de la vena femoral profunda son sitios de elección de la trombosis primaria, especial-

mente en pacientes en reposo prolongado. La localización en estos lugares podría tener relación con una baja actividad fibrinolítica.

Modificaciones del flujo sanguíneo. El flujo laminar normal es perturbado a nivel de las angulaciones y bifurcaciones del árbol vascular. El flujo turbulento que se origina produce acúmulos locales de elementos de la sangre, que se depositan sobre la pared vascular originando microtrombos. Si a este hecho se le agrega el estasis venoso, las probabilidades de trombosis se incrementan de manera significativa. El estasis pone a las plaquetas en contacto con el endotelio vascular, previene la dilución normal de los factores activados de la coagulación por el flujo de sangre fresca, y retarda la llegada de inhibidores de la coagulación, todo lo cual promueve la formación del trombo.

Cambios en la sangre. El término estado hipercoagulable generalmente hace referencia a las anomalías en los factores solubles del plasma o en los elementos figurados, que se asocian con un aumento de la trombogénesis. Se han descrito al respecto aumento de los factores de coagulación, activación intravascular de factores, disminución de los inhibidores y aumento de factores plaquetarios.

La evidencia actual sugiere que la trombosis venosa se desarrolla probablemente sobre un endotelio normal. El proceso se inicia a nivel de un receso valvular de la vena, donde el estasis venoso local favorece la acumulación de factores de la coagulación activados, que no son removidos por la circulación. La generación local de trombina y el acúmulo subsiguiente de plaquetas conducen a la formación de un trombo plaquetario. La formación ulterior de fibrina estabiliza el trombo, el cual crece por deposición de sucesivas capas de fibrina y agregados plaquetarios. Cuando el trombo se propaga, ocluye la vena y en esta circunstancia se produce la trombosis retrógrada.

FACTORES PREDISPONENTES DE FLEBOTROMBOSIS

Sexo. Se admite que el tromboembolismo venoso es más común en la mujer durante la edad reproductiva, mientras que la incidencia en los ancianos es mayor en los varones.

Edad. Los estudios clínicos y necrópsicos demostraron una mayor frecuencia de trombosis venosa y embolismo en la edad media de la vida y en la ancianidad. Por debajo de los 40 años la frecuencia es baja, y por encima, se incrementa progresivamente, duplicándose la incidencia por cada 10 años de aumento de la edad. Se estima que la incidencia varía entre un caso por 1.000.000 personas/año en niños por debajo de los 15 años a cerca de un caso por cada 100

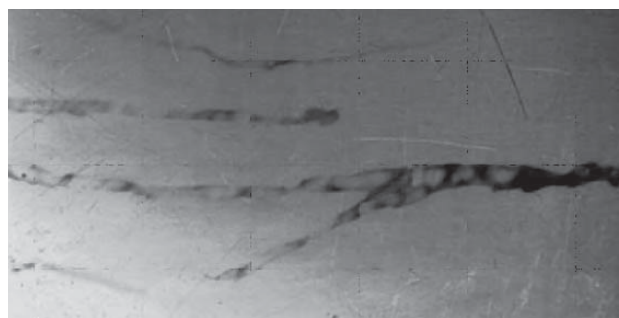


Fig. 10/1 Trombos venosos obtenidos de la arteria pulmonar durante una embolectomía pulmonar en paciente que presentó TEP masivo durante el acto operatorio de corrección de una fractura de tibia y peroné.

personas/año en adultos mayores de 85 años.

Inmovilización y reposo. Gibbs y Roberts han demostrado trombosis venosa de los miembros inferiores en 15 a 20% de pacientes que fallecen dentro de una semana de reposo en cama y en el 77 al 94% de los que fallecen pasado ese período. El riesgo de trombosis es particularmente elevado en personas mayores de 45 años que se encuentran en reposo por más de tres días. Esta asociación es importante para establecer la población de riesgo que se beneficiará con tratamiento profiláctico.

TEP previo. Se acepta que los pacientes con una historia previa de trombosis o embolismo están predispuestos a nuevos ataques.

Obesidad. Parece ser responsable de un incremento en la morbimortalidad general, y hay evidencias de que el riesgo de trombosis y embolia es mayor en personas excedidas de peso. Un estudio reciente identificó la obesidad como un factor de riesgo independiente para el tromboembolismo venoso luego del reemplazo total de cadera.

Diabetes. Movahed y col., realizando un estudio epidemiológico sobre un gran grupo de pacientes diabéticos en EE.UU., comprobaron que aquellos con diabetes mellitus tienen una prevalencia significativamente mayor de embolismo pulmonar e hipertensión pulmonar, independientemente de la presencia de hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca o hábito de fumar. La patogénesis de esta asociación se desconoce al momento actual.

Enfermedades cardiacas. La presencia de una enfermedad cardiovascular representa un factor de riesgo independiente para TEP. El infarto agudo de miocardio, la miocardiopatía isquémica y no isquémica, la insuficiencia cardiaca secundaria a enfermedad valvular, y la cardiomiopatía dilatada idiopática aumentan el riesgo de TEP. Este riesgo es especialmente elevado en pacientes en estadio III o IV de insuficiencia cardiaca.

Neoplasias. La frecuencia de tromboembolismo pulmonar es dos veces mayor en pacientes neoplásicos que en no neoplásicos. Los cánceres con alta incidencia de TEP son los del aparato genitourinario, el pulmón y el aparato digestivo. Como órganos aislados, la próstata y el páncreas parecen ser los más predisponentes. Los pacientes neoplásicos que reciben tratamiento quimioterápico se encuentran en mayor riesgo de TVP y TEP. La quimioterapia con L-asparaginasa es un factor de riesgo reconocido para tromboembolismo venoso.

Cirugía. Kakkar y col. han demostrado que la incidencia de TVP detectada por técnica radioisotópica oscila entre el 30 y el 35% de los pacientes sometidos a cirugía mayor. En sólo la mitad de estos casos existían evidencias clínicas de trombosis. Este trabajo también demostró que alrededor de la mitad de los casos de TVP ocurren en el período intraoperatorio y postoperatorio inmediato. Se inician en las venas de las pantorrillas y se extienden en sentido ascendente en un número variable de casos.

Cirugía ortopédica. Basado en los resultados de los estudios de detección de TVP en pacientes seleccionados para profilaxis, se comprobó que la prevalencia de TVP entre los siete y los 14 días que siguen al reemplazo total de cadera, reemplazo total de rodilla o cirugía de fractura de cadera es de alrededor del 50 al 60%, con una incidencia de TVP proximal de alrededor del 25%, 15 al 20% y 30%, respectivamente. La incidencia de TEP asintomático es menos cierta. En estudios en los cuales se realizó en forma rutinaria un centellograma de pulmón, entre el 7 y el 11% de estos pacientes presentaron un centellograma de alta probabilidad para TEP en las dos

semanas que siguieron a la cirugía.

Comparado con los resultados obtenidos con la evaluación de pacientes asintomáticos, la incidencia de TVP o TEP sintomático es mucho menos frecuente. En un estudio de 1.162 pacientes consecutivos sometidos a reemplazo total de cadera, a los cuales no se les administró profilaxis, la incidencia acumulativa de TVP a los seis meses fue del 3,4%; el TEP fue diagnosticado en el 1,6% con una incidencia de TEP fatal del 0,3%.

Tomando en cuenta los datos precedentes, se puede establecer una hipótesis respecto a la historia natural de la enfermedad tromboembólica luego de la cirugía ortopédica mayor. La enfermedad tromboembólica asintomática es frecuente, y en ausencia de profilaxis, afecta al menos a la mitad de estos pacientes. La mayoría de estos trombos se resuelven espontáneamente. En ciertos casos, sin embargo, la persistencia de injuria venosa, estasis debido a inmovilidad prolongada, o trombofilia concomitante, determina que el trombo se propague y se haga sintomático debido a oclusión venosa o embolización.

Traumatismos. Una Conferencia de Consenso del National Institute of Health estimó que la incidencia de trombosis venosa profunda en pacientes jóvenes con trauma multisistémico es de alrededor del 20%. Se ha demostrado una frecuencia particularmente elevada de tromboembolismo en pacientes con fracturas de fémur o tibia, fracturas de pelvis y columna, otros traumatismos y quemaduras.

Embarazo y puerperio. La incidencia global de trombosis y embolismo en el puerperio se ha estimado en 0,47% de los nacimientos. El embolismo pulmonar y la sepsis son las dos causas más importantes de muerte materna.

Durante el embarazo, todos los elementos de la triada de Virchow están presentes, creando condiciones ideales para la formación de trombos. La obstrucción mecánica al flujo de sangre, particularmente en el tercer trimestre, conduce al estasis. La mujer embarazada presenta un estado hipercoagulable debido a un aumento relativo de los factores VII, VIII, X y fibrinógeno, y una disminución relativa de la proteína S. La injuria endotelial durante el parto es frecuente y aumenta durante la operación cesárea. Entre las mujeres embarazadas, aquellas con preeclampsia, paridad mayor de cuatro, parto prematuro, prolongado reposo en cama, operación cesárea y una historia de empleo de tabaco se encuentran en riesgo mayor de TEP.

Contraceptivos orales. La evidencia estadística es muy sugestiva en el sentido de que los anticonceptivos orales incrementan el riesgo de trombosis venosa y arterial, y causan muertes por esta complicación. Antes de 1995, se admitía que el componente progestágeno de los contraceptivos orales no contribuía al riesgo de trombosis. Sin embargo, los datos más recientes muestran un mayor riesgo de trombosis venosa con las progestinas de tercera generación (desogestrel y gestodene) que con las de segunda generación. Mientras que los efectos benéficos de las progestinas de tercera generación sobre los niveles de colesterol HDL han sugerido que podrían disminuir el riesgo de trombosis arterial, la evidencia es que el riesgo relativo de trombosis venosa en las mujeres que utilizan estos contraceptivos orales es seis a nueve veces mayor que en las que no lo usan. Un estudio prospectivo demostró que el riesgo absoluto asociado con los contraceptivos de tercera generación alcanza al 1 por 1.000 mujeres que lo emplean de *novo* por año durante el primer año de uso.

Reemplazo estrogénico en la posmenopausia. Un metaanálisis basado en 12 estudios (Miller J. y col.) demostró que el empleo corriente de estrógenos en la posmenopausia se

asocia con un aumento al doble del riesgo de tromboembolismo venoso. Para un riesgo basal de TEV de 1,3 por 10.000 mujeres/año, la administración de estrógenos se asocia con un riesgo adicional de 1,5 eventos más. Cuando se considera la duración del uso, el riesgo incremental absoluto es de 3,2 eventos adicionales para los primeros 12 meses y 1,2 eventos adicionales luego de los 12 meses.

Varios estudios observacionales, así como tres estudios randomizados controlados contra placebo (citados por Duketis J.) han demostrado que las mujeres que utilizan una combinación de estrógenos-progestágenos presentan un aumento en dos a cinco veces en el riesgo de desarrollo de enfermedad tromboembólica en relación a las que no lo usan. Canonico y col. (ESTHER Study) han comprobado que los estrógenos orales pero no los transdérmicos se asocian con un aumento del riesgo de enfermedad TE; por su parte, los derivados norepregnano serían trombogénicos, mientras que la progesterona micronizada y los derivados pregnano parecen seguros con respecto al riesgo trombótico.

Un hecho a destacar es que las pacientes que presentan un factor V Leiden o una mutación del gen de la protrombina presentan un aumento significativo del riesgo de enfermedad tromboembólica cuando son expuestas a terapéutica de reemplazo hormonal.

Trastornos de coagulación. Las trombofilias constituyen un grupo de condiciones hereditarias que predisponen a la trombosis. Sobre la base de un análisis de multivariación se ha comprobado que una historia familiar positiva de TVP y TEP es un factor de riesgo independiente predictor de trombosis. La presencia de una historia familiar positiva aumenta el riesgo relativo de trombosis en sujetos con defectos genéticos entre tres y cinco veces.

Desde hace tiempo se han reconocido las deficiencias congénitas de los anticoagulantes endógenos proteína C, proteína S y antitrombina, pero su prevalencia, aun en pacientes con trombosis familiar, es baja. El descubrimiento reciente de dos trombofilias relativamente comunes, la resistencia a la proteína C activada asociada con un factor V Leiden anormal y la variante del gen de la protrombina 20210A, ha aumentado considerablemente la posibilidad de identificar un factor predisponente hereditario en pacientes con tromboembolismo.

La resistencia a la proteína C activada (APC) fue descrita originalmente por Dahlback y col. en 1993. En la mayoría de los casos, el defecto resulta de la sustitución de la adenina por la guanina en el nucleótido 1691 del gen del factor V, que determina que el residuo ARG 506 sea reemplazado por la GLU (Arg⁵⁰⁶Gln). La proteína resultante es el factor V Leiden, el defecto trombofílico hereditario más común en la raza blanca. La resistencia a la APC, causada por el factor V Leiden se encuentra en alrededor del 5% de toda la población occidental. Las prevalencias observadas varían debido a diferencias regionales. En pacientes no seleccionados con un primer episodio de TVP, el 20% tienen una mutación en el factor V. En la trombosis venosa familiar más del 50% de los individuos portan este defecto. Los heterocigotas para el factor V Leiden tienen un aumento del riesgo de trombosis de 4 a 10 veces, mientras que los homocigotas tienen un aumento del riesgo de 50 a 100 veces.

En 1996, Poort y col. describieron una mutación en la región 3' no trasladada del gen de la protrombina. La mutación resultante de una sustitución G a A en la posición 20210A, produce una elevación de los niveles plasmáticos de protrombina y se encuentra presente en alrededor del 2% de la población sana, con diferencias regionales. En pacientes

con un episodio inicial de TVP, esta mutación se encuentra en el 6% de los casos.

En adición, existe evidencia de que la hiperhomocistinemia también puede influir en el riesgo de trombosis. Se admite que en la actualidad se puede encontrar una anomalía genética predisponiendo a la trombosis en alrededor de un tercio de los pacientes no seleccionados con tromboembolismo venoso, y en más de la mitad de los pacientes con trombosis familiar.

En el reciente estudio LITE, por su parte, se comprobó que la elevación del factor VIII y del factor von Willebrand son factores de riesgo comunes para tromboembolismo venoso, y la elevación del factor VII podría ser un factor de riesgo posible para la misma situación.

Los anticuerpos antifosfolípidos son los defectos trombofílicos adquiridos más comunes e importantes. Se presentan como un grupo heterogéneo de anticuerpos dirigidos contra los fosfolípidos. Los anticuerpos antifosfolípidos comprenden inhibidores lúpicos y concentraciones elevadas de anticuerpos anticardiolipina. Estos anticuerpos se producen en una serie de circunstancias, incluyendo desordenes del tejido conectivo tales como el lupus sistémico, infecciones bacterianas, exposición a ciertas drogas, y en algunos casos en forma idiopática. La presencia persistente de los mismos se asocia con un aumento del riesgo de trombosis arterial y o venosa. Existe también una evidencia convincente que la presencia de anticuerpos antifosfolípidos se asocia con pérdida fetal recurrente.

Algunos pacientes tienen más de una trombofilia, y lo habitual es que coexista un factor V Leiden y otra anomalía, debido a que este factor es el que se presenta con más frecuencia. Se sugiere que los pacientes con defectos combinados se encuentran en mayor riesgo de TVP.

En resumen, las trombofilias son un factor de riesgo para trombosis, pero el riesgo no es el mismo en diferentes trombofilias (Tabla 10/1). El riesgo de trombosis es relativamente escaso en heterocigotos para el factor V Leiden o el factor II 20210A en relación con otros factores de riesgo. En contraste, el riesgo de trombosis es alto en la deficiencia de AT y en las trombofilias combinadas.

Internación en terapia intensiva (UTI). Los pacientes internados en UTI generalmente presentan varios factores predisponentes para el desarrollo de TVP y TEP. Los factores de riesgo adquiridos en la UTI son la ventilación mecánica, la inmovilidad, la presencia de catéteres venosos femorales, y el empleo de sedantes y drogas paralizantes. Tomados en conjunto diversos estudios destinados a evaluar la incidencia de trombosis venosa profunda en pacientes internados en UTI médicas, constataron que la misma oscila entre el 5 y el 33%. En un estudio en pacientes de alto riesgo en UTI que recibían profilaxis para TVP, se comprobó que la incidencia de trombosis fue del 12%. En otro estudio, se detectó la presencia de trombosis venosa por ultrasonografía en el 33% de los pacientes internados en UTI, a pesar que el 61% recibían profilaxis. Aunque esta incidencia es mucho más baja que la de los pacientes de alto riesgo, tales como aquellos con lesión traumática aguda espinal (49-100%), o los sometidos a artroplastia de rodilla (40-84%), es similar al riesgo del 22% de los pacientes de cirugía general que no reciben profilaxis. Es interesante destacar que hasta el 15% de las trombosis detectadas correspondieron a las extremidades superiores en relación con catéteres venosos.

Accidente cerebrovascular. La incidencia de TVP en esta población se ha calculado en un 42%, localizándose la mayoría de las veces en el miembro parético o paralizado.

Tabla 10/1. Prevalencia y riesgo relativo de trombosis en los estados hipercoagulables.

Estado hipercoagulable	Riesgo relativo de trombosis (Intervalo de confianza 95%)	Prevalencia
Factor V Leiden heterocigota	0,9 (0,5-1,6)	16%-54%
Factor V Leiden homocigota	79,4 (22-289)	1,5%
Factor V Leiden heterocigota y mutación de protrombina	5,4 (2,4-14,1)	6%
Deficiencia antitrombina	2,2 (1,0-4,7)	17%
Homocisteinemia	2,5 (1,2-5,2)	10%
Deficiencia proteína C	6,5 (1,8-24)	3%-15%
Deficiencia proteína S	0,7 (0,3-1,8)	1,5%-10%
Anticoagulante lúpico	11,1 (3,8-32,3)	5%-24%

En una revisión de 1.538 pacientes en un registro de ictus, la embolia pulmonar fue la causa de muerte en 13,6% del total de muertes producidas dentro de las tres semanas del episodio agudo.

Presencia de catéteres intravenosos. Aunque la mayoría de las embolias pulmonares se originan en las venas profundas de los miembros inferiores, se pueden producir embolias clínicamente significativas a partir de otros sitios de trombosis venosas, incluyendo las venas axilar, subclavia, ilíacas y de la pelvis. Los catéteres intravenosos son un factor de riesgo para el desarrollo de trombosis de las venas citadas. Para el caso particular de las trombosis provenientes de las extremidades superiores, se han establecido como factores de riesgo el número de punciones realizadas durante los intentos de colocación del catéter, el número de catéteres insertados y cambiados, la localización de los mismos, la duración de la cateterización, el tipo de catéter y fluidos utilizados, y la presencia de infecciones o estados hipercoagulables asociados.

Viajes prolongados. Existe un intenso debate sobre el riesgo potencial de desarrollo de TVP y TEP en los individuos que realizan viajes aéreos. La mayor evidencia en relación a la predisposición a la trombosis como consecuencia de los viajes surge de individuos que se presentan con embolismo pulmonar inmediatamente después del descenso. Dos análisis independientes sugieren que el riesgo de embolismo precoz aumenta en forma exponencial con el tiempo de vuelo por encima de las seis horas y puede alcanzar a 1 en 200.000 pasajeros que viajan en forma ininterrumpida por más de 12 horas. La explicación más probable es que el estasis venoso en las piernas durante la inmovilización prolongada favorecería el desarrollo de la trombosis. Los casos reportados sugieren que en la mayoría de ellos, la trombosis afectó a individuos que tenían otros factores de riesgo, como trombosis previa,

accidentes recientes u otras predisposiciones.

El reconocimiento de los factores precedentes es importante para establecer el denominado factor predictivo de probabilidad pre-test de embolismo pulmonar (ver diagnóstico).

Combinación de factores de riesgo. Las investigaciones recientes se han focalizado en la observación que muchos pacientes afectados tienen más de un factor de riesgo para trombosis venosa. Tales factores de riesgo pueden incluir condiciones hereditarias o combinaciones de factores hereditarios y adquiridos. Por ejemplo, los pacientes con más de un factor de riesgo hereditario se encuentran en mayor riesgo de trombosis venosa que los pacientes con un solo factor de riesgo. Así, la coexistencia del factor V Leiden y de mutaciones en el gen de la protrombina duplica el riesgo para trombosis venosa recurrente, comparada con portadores exclusivamente del factor V Leiden. Pacientes con condiciones trombofílicas congénitas que son colocados en situaciones de alto riesgo para trombosis, tales como el embarazo, el uso de contraceptivos orales o cirugía ortopédica, también parecen tener mayor riesgo de trombosis venosa que los pacientes similares que no tienen un estado trombofílico congénito.

PATOLOGÍA

La gran mayoría de los trombos embolizantes se originan en el árbol venoso de los miembros inferiores, y en la mayor parte de los casos fatales proceden de las venas iliofemorales. Aun en los pacientes con enfermedad cardíaca, predominan los émbolos formados en las venas de los miembros inferiores y la pelvis, y menos del 10% provienen del corazón. Se debe recordar, por otra parte, que la trombosis es con frecuencia bilateral, y el origen del tromboémbolo puede estar en el miembro menos sintomático.

Al mismo tiempo que se produce la trombosis, se inicia el proceso de resolución. El trombo se resuelve por uno o ambos de dos mecanismos: fibrinólisis y organización. La fibrinólisis hace referencia a la disolución del trombo por enzimas plasmáticas. Se trata de un proceso relativamente rápido, que se lleva a cabo en horas o varios días. Si la fibrinólisis no es totalmente efectiva, la organización concluye el proceso de resolución. Células de reparación infiltran el trombo residual y reemplazan los componentes tromboticos por tejido conectivo. El residuo fibroso se incorpora luego a la pared venosa y se reendoteliza. La organización habitualmente produce el engrosamiento de la pared venosa, lo que provee un nuevo núcleo para la futura formación de trombos. El engrosamiento puede incluir una o más válvulas venosas, haciendo a la vena incompetente. Cualquiera sea el proceso, la secuencia de resolución se completa en siete a 10 días. En este momento, el trombo inicial ha desaparecido o se ha incorporado a la pared de la vena.

Previo a la conclusión del proceso de resolución es posible el desprendimiento del trombo o de parte de él, y ello ocurre en particular con los trombos propagados que tienen sólo una pequeña fijación a la pared intimal. La ambulación, la movilización y los esfuerzos defecatorios son factores importantes en la génesis del desprendimiento.

Es difícil determinar la verdadera incidencia del embolismo pulmonar, pero se estima que el 15 al 20% de los trombos de las venas de la pantorrilla progresan, y que el 50% o más de los pacientes con trombos en el sector iliofemoral pueden embolizar. En pacientes con TVP documentada, pero sin síntomas clínicos de TEP, el centellograma de ventilación/perfusión revela que el 51% tienen una alta probabilidad de tener embolismo pulmonar, y sólo el 27% de aquellos con TVP proximal tienen un centellograma normal.

Los émbolos pueden localizarse en cualquier parte del árbol vascular del pulmón. Existe una preferencia por las localizaciones múltiples, y es habitual que se encuentren comprometidos los lóbulos inferiores del pulmón derecho. También es frecuente encontrar trombos de distintas edades, lo cual puede conducir a la presencia o no de áreas variables de infarto. Este hecho es importante por cuanto demuestra que estos pacientes sufren de sucesivas embolizaciones, y que la muerte puede ser prevenida si se realiza un diagnóstico precoz.

El infarto de pulmón se define desde el punto de vista anatómico como un área circunscrita de hemorragia local, por lo común periférica y subpleural, que histológicamente muestra necrosis del parénquima pulmonar. Existen formas incompletas de infarto que se caracterizan por hemorragia sin necrosis. En estos casos, la imagen radiográfica de infarto es transitoria. El número de pacientes con embolia de pulmón que desarrollan infarto es baja (10%), o sea que el embolismo sin infarto es la regla. El mecanismo que explica la aparición o no de infarto en presencia de embolia es la existencia de una vascularización doble, a través de la arteria pulmonar y de las arterias bronquiales, en el pulmón.

Un aspecto del embolismo que se ha hecho evidente a partir del empleo de la ecocardiografía para su evaluación es la persistencia de fragmentos embólicos atrapados en la aurícula o el ventrículo derechos. Estos eventos: fragmentación embólica y retención en las cavidades derechas, se asocian con embolización secundaria, pudiendo agravar el proceso inicial.

Es habitual que al cabo de un tiempo se produzca la restauración del flujo sanguíneo a nivel de una arteria pulmonar ocluida. Los factores que la facilitan son la retracción del trombo y la trombolisis, y la reducción y organización del trombo, con recanalización ulterior en otros casos.

FISIOPATOLOGÍA

Las manifestaciones clínicas que suceden a un episodio de TEP son en gran parte secundarias al desarrollo de hipertensión pulmonar, de magnitud y duración variables. El cuadro fisiopatológico se completa con las alteraciones estructurales y funcionales que se producen en el pulmón como consecuencia de la obstrucción vascular.

Consecuencias hemodinámicas. El impacto del material embólico sobre el tracto de salida del ventrículo derecho precipita un aumento en la impedancia de tal ventrículo que está relacionado predominantemente con la interacción entre el grado de obstrucción mecánica y el estado cardiopulmonar previo del paciente. En el caso de un TEP significativo, se produce un aumento agudo de los niveles de péptido natriurético atrial y péptido natriurético cerebral en respuesta a la elevación de la presión de la arteria pulmonar. Los efectos vasodilatadores y anti-renina angiotensina de estas sustancias en el contexto del TEP producen una disminución de la presión de la arteria pulmonar (mecanismo contraregulatorio). Cuando los mecanismos compensatorios se superan, se produce un aumento agudo de la presión arterial pulmonar.

A medida que aumenta la impedancia vascular ventricular derecha, el mantenimiento compensador del volumen minuto cardíaco (VMC) se logra por una combinación de taquicardia inducida por catecolaminas y la utilización de la reserva de precarga (fenómeno de Frank-Starling). Esta última, en conjunción con el aumento de la presión en las cavidades derechas, precipita la dilatación del ventrículo derecho y contribuye a un aumento del estrés parietal (estrés parietal = presión x radio). Un aumento ulterior en la impedancia

vascular del ventrículo derecho y del estrés parietal disminuirá la función sistólica ventricular derecha y el VMC. Es interesante destacar que la presión arterial media (PAM) puede ser mantenida en este momento por la vasoconstricción sistémica. A partir del punto inicial de la depresión del VMC, el aumento subsecuente de la impedancia ventricular derecha resultará en un aumento desproporcionado del volumen de fin de diástole ventricular derecho comparado con el volumen de fin de sístole. Este fenómeno, denominado *afterload mismatch*, consiste en que la presión de trabajo ventricular derecha excede al volumen ventricular, resultando en una disminución de la precarga ventricular izquierda dado el alineamiento en serie de los ventrículos. La precarga ventricular izquierda también se deteriora por la disminución de la distensibilidad ventricular izquierda consecuentemente con la desviación a la izquierda del septum interventricular y la rigidez pericárdica, ambos relacionados con el grado de dilatación ventricular derecha. En presencia de un volumen de eyección ventricular izquierdo disminuido, la PAM sólo puede ser mantenida por una vasoconstricción inducida por catecolaminas. La presión de perfusión coronaria ventricular derecha es dependiente del gradiente entre la PAM y la presión subendocárdica ventricular derecha (RVEDP). La disminución de la PAM producida por el tromboembolismo pulmonar, en asociación con el aumento de la presión subendocárdica ventricular derecha, deteriora la perfusión subendocárdica y el aporte de oxígeno, en un contexto de aumento del estrés parietal que produce a su vez un aumento de la demanda de oxígeno, culminando en fallo ventricular derecho. La presencia de shock o inestabilidad hemodinámica define el agotamiento y el fracaso de todos los mecanismos de compensación cardíacos y sistémicos.

En pacientes sin enfermedad cardiopulmonar previa, las manifestaciones clínicas y fisiológicas del TEP se relacionan en forma directa con el tamaño del émbolo. Se ha observado una buena correlación entre la magnitud de la obstrucción angiográfica y la presión arterial media pulmonar (PAMP), la presión auricular derecha, la PaO_2 y el pulso. La PAMP se eleva cuando más del 25-30% del lecho pulmonar está obstruido. En forma similar, los signos ecocardiográficos de dilatación ventricular derecha se hacen evidentes cuando más del 30% del lecho vascular está obstruido. Los datos precedentes tienen una serie de importantes implicancias. Primero, los pacientes sin evidencia de dilatación ventricular derecha o hipertensión pulmonar habitualmente tienen émbolos relativamente pequeños, cuya única manifestación clínica puede ser una disminución de la PaO_2 . Con anticoagulación apropiada la mortalidad en este grupo es de 0%. Segundo, debido a que la dilatación ventricular derecha comienza a producirse cuando el 30% del lecho pulmonar está obstruido, la mayoría de los pacientes informados en las series clínicas se encuentran en este grupo. La relación entre la resistencia vascular pulmonar y el grado de obstrucción anatómica es hiperbólico y no lineal, con un aumento dramático de la resistencia vascular pulmonar cuando la obstrucción excede el 60%. Esto justifica la observación que el VMC está característicamente normal o elevado en la mayoría de pacientes con TEP sin enfermedad cardiopulmonar previa, ya que la depresión del VMC es inusual con obstrucciones menores del 50%.

En contraste, los pacientes con enfermedad cardiopulmonar previa manifiestan en forma característica un grado mayor de deterioro cardiovascular con grados menores de obstrucción vascular pulmonar. En el *Urokinase Embolic Pulmonary Massive PE trial*, el 90% de los pacientes que se presenta-

ron en shock tenían enfermedad cardiopulmonar previa, y el 56% de los pacientes con enfermedad cardiopulmonar previa se presentaron en shock, comparado con el 2% de los pacientes sin enfermedad previa. La obstrucción de más del 50% del lecho pulmonar es rara vez reconocida en esta población, lo que sugiere que los pacientes con enfermedad cardiopulmonar previa que presentan un evento embólico masivo no sobreviven como para ser estudiados. En un grupo de pacientes con enfermedad cardiopulmonar previa y una obstrucción de alrededor del 23%, se constataron elevaciones significativas de la presión arterial pulmonar.

Un problema clínico particular es el deterioro hemodinámico que se observa en algunos pacientes con TEP en los primeros días que siguen a la embolización. Aunque el TEP puede ser inmediatamente fatal, un número importante de pacientes que eventualmente sucumben lo hacen uno o más días después de la presentación. Se admite que la causa de estas "muertes tardías" puede ser un deterioro progresivo de la función miocárdica, por infarto del ventrículo derecho u otra injuria celular; o un aumento en la poscarga debido a factores tales como embolismo recurrente, propagación del émbolo o liberación de mediadores vasoactivos a partir del mismo.

Alteraciones de la función pulmonar. Concomitantemente con la repercusión hemodinámica descrita, se producen fenómenos secundarios al TEP en otros sectores del pulmón.

Las alteraciones respiratorias primarias inducidas por el embolismo pulmonar consisten en defecto de síntesis del surfactante con colapso alveolar, atelectasias laminares, broncoespasmo y aumento del espacio muerto.

La obstrucción al flujo sanguíneo producida por un tromboémbolo causa alteraciones de la relación ventilación/perfusión. La relación V/Q se halla aumentada en las zonas ocluidas, con incremento del espacio muerto fisiológico; y disminuida en las zonas no afectadas a causa de la desviación de la sangre hacia ellas desde las áreas de oclusión. Esto conduce a un *shunt* funcional relativo de sangre hacia las venas pulmonares. Sin embargo, tales efectos no adquieren gran significación por la desviación concomitante del aire de los segmentos pulmonares mal perfundidos a los bien perfundidos, mediante los siguientes mecanismos: a) broncoconstricción regional a consecuencia de la disminución de la PCO₂ en las zonas afectadas; b) pérdida del surfactante alveolar en las zonas no perfundidas, y c) liberación de una sustancia con acción broncoconstrictora por el émbolo.

CLÍNICA

Se debe tener en cuenta que muchos episodios de TEP son subclínicos y pasan inadvertidos. Se admite que entre un 15 y un 30% de pacientes con TEP no presentan síntomas. Además, sólo el 50% de los pacientes con embolismo pulmonar tienen manifestaciones de trombosis de las venas profundas de los miembros inferiores.

Sasahara ha descrito tres síndromes clínicos típicos asociados con el TEP, a saber:

1. - Presencia de disnea súbita, sin otra causa que la explique, en pacientes con factores predisponentes de TEP. En estos pacientes, el electrocardiograma y la radiografía de tórax son habitualmente normales, pero la PaO₂ arterial por lo general está disminuida.
2. - Infarto pulmonar, caracterizado por la presencia de dolor pleurítico, con o sin hemoptisis o esputo hemoptoico y presencia de rales. La radiografía de tórax es casi siempre anormal, demostrando alteraciones parenquimatosas, derrame pleural o elevación del hemidiafragma respectivo.

3. - El síndrome de colapso circulatorio se puede manifestar por un síncope transitorio con recuperación, inestabilidad hemodinámica o paro cardíaco. El síncope se produce en el 8 al 14% de los pacientes con TEP y es debido a la obstrucción aguda a la eyección del ventrículo derecho. La disfunción ventricular derecha persistente conduce a la inestabilidad hemodinámica. En la situación más extrema, se produce paro cardíaco. De todos los paros cardíacos que se presentan a un servicio de emergencia, el 4,5% son secundarios a TEP. Tomando en cuenta los paros cardíacos con disociación electromecánica, el 36% son producidos por grandes émbolos pulmonares.

Embolismo masivo

El embolismo pulmonar masivo ocurre cuando se produce una obstrucción mecánica súbita del 50% o más del lecho arterial pulmonar. Esto puede reflejar una oclusión completa de una de las ramas mayores de la arteria pulmonar o, más frecuentemente, una obstrucción difusa de múltiples ramas arteriales. Esta reducción mecánica, asociada a espasmos vasculares reflejos, produce una hipertensión pulmonar suficiente como para causar insuficiencia cardíaca derecha.

En la serie de Gorham, el 41% de los pacientes fallecidos por embolismo pulmonar murieron en los primeros 10 minutos y el 66% en las primeras dos horas. Los estudios ulteriores señalaron que si la circulación es capaz de mantener la vida más allá de las dos horas y no se producen nuevas embolias, el paciente puede recuperarse.

El cuadro clásico del embolismo pulmonar masivo está dominado por el shock, la cianosis y la sed de aire. El shock es a menudo grave, con presión arterial apenas perceptible. La hiperactividad simpática se traduce por diaforesis intensa con piel fría y pálida. El pulso es rápido y de pequeño volumen, el segundo ruido cardíaco está acentuado, puede existir un cuarto ruido audible y son frecuentes las arritmias.

La cianosis es consecuencia tanto del descenso de la oxigenación arterial como del aumento de la extracción de oxígeno a nivel de los lechos periféricos mal perfundidos. La taquipnea y la dificultad respiratoria son particularmente notables y constituyen un buen signo diagnóstico. La radiografía de tórax puede ser normal, pero es frecuente observar la prominencia del arco de la arteria pulmonar asociado a hipoperfusión pulmonar periférica.

Se han descrito diversas características para definir la gravedad de un TEP:

- a. - Presión arterial sistólica por debajo de 90 mm Hg.
- b. - Hipoxemia, con PaO₂ inferior a 60 mm Hg.
- c. - Ritmo de galope derecho.
- d. - Presión arterial pulmonar superior a 30 mm Hg.
- e. - Obstrucción vascular mayor del 50% demostrada por angiografía.

La presencia de dos o más de estos valores se asocia con una grave situación hemodinámica.

En la muerte súbita que sigue a algunos episodios de embolismo pulmonar, ciertos autores han tratado de encontrar pruebas de fenómenos reflejos pulmonocoronarios. Sin embargo, no existen datos concluyentes respecto de la existencia de tales reflejos. En general, se admite que el mecanismo de la muerte súbita en el embolismo pulmonar responde a hipotensión arterial o espasmo coronario. Gorham ha ofrecido evidencias postmortem que establecen que todos los casos de muerte súbita consecutivos a un embolismo pulmonar relativamente menor pueden ser explicados por causas no embólicas, como la presencia de una enfermedad coronaria previa. En la Fig. 10/2 se indican los eventos fisiopatológicos

que se asocian con un embolismo pulmonar masivo.

Embolismo lobular

Disnea y taquipnea. Aunque no específicos, son hallazgos prácticamente constantes en el TEP. La hiperventilación es un signo útil para el diagnóstico, particularmente si no se encuentra en relación con la temperatura y la frecuencia cardiaca.

Dolor torácico. No es infrecuente y puede variar entre una vaga molestia retroesternal hasta una precordialgia intensa que simula el infarto agudo de miocardio. Este tipo de dolor anginoso es atribuible a la disminución del flujo coronario relativo, como consecuencia de la disminución de la presión aórtica y el aumento del consumo de oxígeno.

Tos y hemoptisis. La tos seca no productiva es muy frecuente. Por otra parte, la hemoptisis, considerada como un hallazgo característico del TEP, es en realidad una manifestación del infarto del pulmón, y sólo aparece en el 10 al 25% de los casos.

Signos clínicos. Los pacientes con TEP agudo desarrollan con frecuencia broncoconstricción de probable origen humoral. Pueden auscultarse sibilancias localizadas, unilaterales o bilaterales, así como también rales finos bilaterales, un frote pleural y disminución de la entrada de aire en ambos campos pulmonares en las zonas basales. Esto último se atribuye a la elevación de los diafragmas.

La cianosis es otro signo clásico del embolismo pulmonar, y se observa en la mayoría de los pacientes con cuadros clínicos graves. Se corresponde con un descenso de la PaO₂ y de la SaO₂. La taquicardia sinusal es también muy común,

y puede alcanzar valores de 120 latidos por minuto. La fiebre, entre 37 y 38°C, acompaña al 33% de los pacientes con embolismo pulmonar, y puede hacer confundir el cuadro con una neumopatía bacteriana.

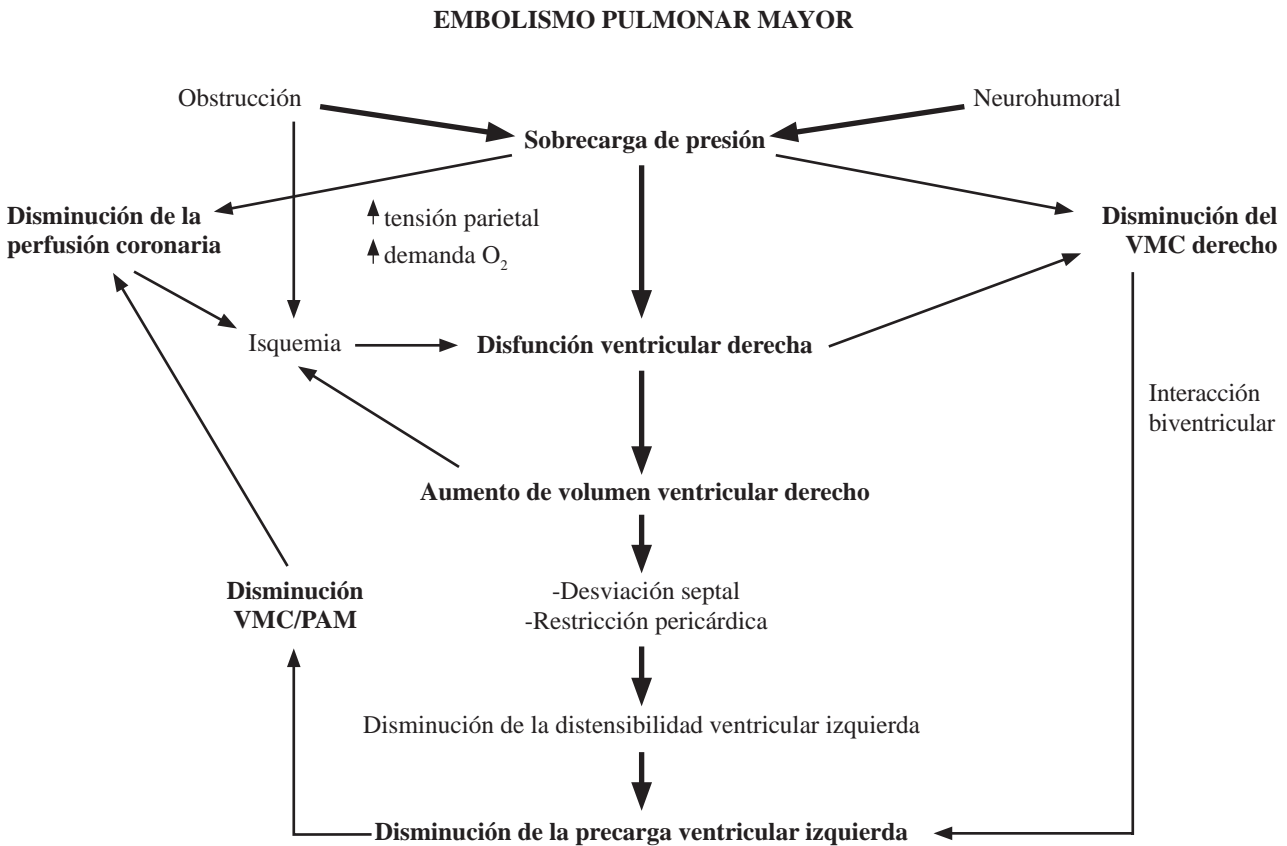
Signos cardiovasculares. Además de la taquicardia, en las formas graves se constata un aumento de la presión venosa yugular, ritmo de galope derecho, hipotensión y acentuación del componente pulmonar del segundo ruido. La aparición aguda de un desdoblamiento del segundo ruido, relativamente fijo, es patognomónica de corazón pulmonar agudo secundario a tromboembolismo. Se ha descrito la aparición de edema agudo de pulmón en pacientes con tromboembolismo pulmonar, el cual se atribuye a la disminución del flujo coronario con hipoxia miocárdica y falla ventricular izquierda.

La variabilidad del cuadro clínico del TEP ha sido bien establecida. La mayoría de los pacientes se presentan con una historia clínica inespecífica y síntomas y signos comunes a otros padecimientos cardiopulmonares, como disnea, taquicardia, taquipnea y fiebre. El número de pacientes que tienen hemoptisis, dolor pleural, frote y trombosis venosa evidente en los miembros es muy escaso.

ELECTROCARDIOGRAMA

Se ha comprobado que sólo el 20% de los pacientes afectados de TEP muestran signos electrocardiográficos compatibles con tal diagnóstico; y por otra parte, la mayoría de los cambios electrocardiográficos en el TEP son transitorios, y se alternan o desaparecen con la mejoría del estado circulatorio.

Wolff describe cinco tipos de trazados en pacientes con TEP:



VMC: volumen minuto cardiaco; PAM: presión arterial media

Fig. 10/2. Fisiopatología del embolismo pulmonar masivo.

- a. - Electrocardiograma normal.
- b. - Aspecto de isquemia subepicárdica anterior (ondas T invertidas y simétricas de V1 a V4 con o sin prolongación del QT); considerado como el signo más frecuente de TEP masivo.
- c. - Bloqueo de rama derecha transitorio.
- d. - Patente de *cor pulmonale* agudo (S1,Q3,T3) (Signo de Mc Ginn y White) (Fig. 10/3).
- e. - Cambios que simulan un infarto de miocardio de cara inferior.

Se han descrito, además, comienzo brusco de arritmias auriculares, particularmente fibrilación auricular y taquicardia paroxística auricular, onda P prominente y extrasístola ventricular.

Aunque los hallazgos electrocardiográficos clásicos de S1Q3T3 y de taquicardia sinusal son marcadores no sensibles de enfermedad y otros hallazgos no son específicos, las ventajas diagnósticas del ECG incluyen su capacidad de establecer diagnósticos alternativos tales como el infarto de miocardio y la pericarditis, la rapidez de su realización y su bajo costo.

LABORATORIO

La determinación de gases en sangre arterial en pacientes con TEP revela, generalmente, la presencia de hipoxemia. Sin embargo, ésta no es constante y pueden hallarse cifras normales en un 10 a 20% de pacientes. Por otra parte, se ha sugerido que en pacientes con embolismo masivo puede existir una PaO₂ normal, lo cual se atribuye a la disminución acentuada del volumen minuto cardiaco. La opinión aceptada es que una PaO₂ normal o un DA-a O₂ normal, no excluyen el tromboembolismo pulmonar.

El mecanismo de la hipoxemia en el TEP ha sido atribuido a diversas causas: *shunt* de derecha a izquierda por atelectasias regionales, irregularidad de V/Q, disminución de la capacidad de difusión y *shunt* de derecha a izquierda a nivel cardiaco en pacientes con foramen oval persistente y con gran incremento de la presión en las cavidades derechas. Se ha comprobado que los pacientes con un foramen oval patente y TEP presentan mayor hipoxemia y requieren mayor soporte inotrópico.

Un método interesante para sospechar el TEP en los pacientes en asistencia respiratoria mecánica es la presencia de una brusca caída de la SaO₂ evaluada por oximetría de pulso.

Otro de los parámetros en que se ha puesto particular interés desde el punto de vista diagnóstico es la medición de la PaCO₂ en la sangre arterial. Esta se halla habitualmente disminuida o dentro de límites normales a causa de la hiperventilación que acompaña al TEP y que da lugar a una moderada alcalosis respiratoria.

El embolismo pulmonar produce una anomalía V_A/Q caracterizada por la generación de un espacio muerto alveolar puro. En los pacientes en asistencia respiratoria mecánica, esto se manifiesta por la brusca caída en más de un 5% de la presión espirada de dióxido de carbono (P_ECO₂) medida por capnografía, lo cual es un signo de mucha sensibilidad para sospechar TEP.

Se ha descrito una tríada enzimática en el TEP caracterizada por aumento de la LDH, de la bilirrubina y de la TGO. Sin embargo, el valor de esta tríada ha sido cuestionado. En efecto, el hallazgo más frecuente (42%) es el aumento de la LDH, con bilirrubina y TGO normales. La tríada clásica sólo aparece en el 15% de los casos.

En la última década se han desarrollado una serie de exámenes de laboratorio destinados a reconocer marcadores de la activación de la coagulación y de la fibrinólisis. Los mismos incluyen el dímero D, los complejos TAT-III (TAT)

y los fragmentos 1+2 de la protrombina. El dímero D es un producto de degradación específico de la fibrina, que aparece sólo luego de la estabilización (*cross-linking*) de la red de fibrina y la subsecuente lisis por la plasmina.

El dímero D ha demostrado ser útil en clínica como test de exclusión de TEP en determinadas circunstancias. Aunque el dímero D tiene una vida media en la circulación de sólo cuatro a seis horas, la fibrinólisis continua de los trombos en el TEP aumenta la concentración plasmática del mismo por al menos una semana. Se admite que el reconocimiento de un nivel de dímero D por debajo de 500 µg/L en una prueba de ELISA descarta el diagnóstico de TEP agudo en pacientes con baja probabilidad clínica de la enfermedad. Menos del 1% de los pacientes con dímero D por debajo de esta cifra y baja sospecha clínica presentan un TEP. Los valores por encima de esta cifra no deben ser utilizados como prueba diagnóstica única de TEP, debido a su baja especificidad, cercana al 45%, en particular en pacientes que padecen de una condición asociada con la generación de fibrina, por ejemplo postoperatorio, sepsis, CID o traumatismos. El test tampoco tiene especificidad en ancianos, probablemente en relación con comorbilidades que aumentan los niveles de D-dímero en estas circunstancias, tales como la presencia de cáncer, inflamación, y cirugía reciente.

Shorr y col. comprobaron que en terapia intensiva, el 80% de los pacientes con sospecha pero no confirmación de TVP y TEP presentan elevación de los niveles de dímero D. Es evidente que una gran proporción de pacientes en UTI presentan un aumento de los niveles de dímero D atribuible a otras causas. A pesar de ello, Kollef y col. comprobaron que en forma aislada, el dímero D tiene un valor predictivo negativo del 93% en los pacientes en UTI, lo que permitiría obviar una investigación ulterior en un número limitado de pacientes.

Se ha demostrado que un test de reciente aparición, el VIDAS ELISA D-dímero, posee una sensibilidad del 100% para la exclusión de TVP. El empleo de este test en pacientes ambulatorios con baja o moderada posibilidad clínica pretest de enfermedad tromboembólica puede ser sumamente útil para evitar la realización de métodos de diagnóstico más costosos e invasivos.

Marcadores biológicos tales como la troponina y el péptido natriurético tipo cerebral (BNP) han emergido como importantes elementos en la estratificación de riesgo de los pacientes con TEP agudo. La elevación de estos marcadores se correlaciona

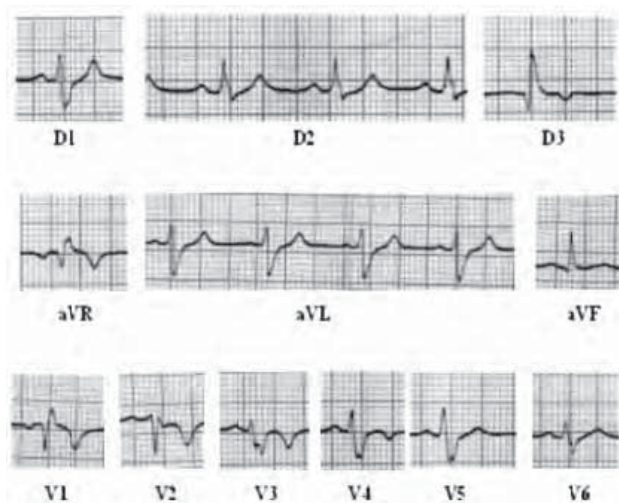


Fig. 10/3. Electrocardiograma con la patente S1, Q3, T3.

con la presencia de disfunción ventricular derecha, la que se ha establecido como un predictor independiente poderoso de la mortalidad precoz. El miocardio libera troponina cardiaca como resultado de microinfartos resultantes de la sobrecarga de presión del ventrículo derecho, mientras que los miocitos cardiacos aumentan la secreción de BNP en respuesta al estrés de estiramiento ventricular. La ausencia de elevación de ambos marcadores identifica pacientes de bajo riesgo con un valor predictivo negativo para muerte intrahospitalaria variable entre 97 y 100%. En pacientes con TEP y aumento de estos marcadores cardiacos se debe realizar un ecocardiograma transtorácico para evaluar la disfunción ventricular derecha.

RADIOGRAFÍA SIMPLE DE TÓRAX

Los signos apreciables con este método son inespecíficos y de menor precisión que los obtenidos mediante la angiografía. Se debe destacar que la principal evidencia de TEP es el contraste entre la pobreza de las manifestaciones radiológicas y la frecuente importancia del cuadro clínico. Sin embargo, la simpleza del método obliga a su empleo rutinario en todos los casos en que se sospecha un embolismo pulmonar.

Stuart Fisher ha clasificado los signos radiográficos de TEP como se indica en la Tabla 10/2.

A continuación se describen algunos de los signos más característicos asociados con el embolismo pulmonar en la radiografía simple de tórax.

- a. - *Pulmón hiperlúcido*. El aumento de la radiolucidez pulmonar refleja la hipoperfusión secundaria a la obstrucción de las ramas de la arteria pulmonar. Su presencia es orientadora de TEP y exige recurrir a otros métodos diagnósticos. Esta oligohemia se pone de manifiesto con más claridad cuando contrasta con la ingurgitación de zonas vecinas. Se trata de uno de los signos más específicos de TEP, siempre que se logren descartar otras causas, como el enfisema localizado y la hipoplasia o compresión de las arterias pulmonares.
- b. - *Hilio podado*. Este signo hace referencia al brusco cambio de calibre entre las ramas vasculares hiliares y las periféricas.
- c. - *Agrandamiento cardiaco*. El agrandamiento de las cavidades derechas es un signo inespecífico, pero adquiere mayor importancia cuando es posible demostrarlo en imágenes sucesivas.
- d. - *Prominencia del arco de la arteria pulmonar*. La prominencia y convexidad del tronco de la arteria pulmonar ha sido considerado como el cambio cardiovascular más frecuente en el TEP.
- e. - *Pleonemia*. Es un signo indirecto de TEP, puesto que indica el aumento de la circulación pulmonar en áreas sanas en forma secundaria a la desviación del flujo sanguíneo desde zonas obstruidas.
- f. - *Cor pulmonale*. La denominación de corazón pulmonar desde el punto de vista radiológico se refiere a la presencia de arterias hiliares salientes, la prominencia del cono de la pulmonar y el agrandamiento de las cavidades derechas, habitualmente acompañados por un rápido adelgazamiento de la vascularización periférica.
- g. - *Edema agudo de pulmón*. En el episodio agudo, el TEP puede acompañarse, por mecanismos que aún se discuten, de manifestaciones clínicas y radiológicas de edema de pulmón. La mayoría de las veces, sin embargo, esto sucede en pacientes con insuficiencia cardiaca previa, por lo que la explicación más habitual de este cuadro sería la falla ventricular izquierda asociada a una

disminución del flujo coronario, hipoxemia, arritmias, etcétera.

- h. - *Elevación del diafragma*. Este signo, habitualmente unilateral, es uno de los más frecuentes. Los factores causales son múltiples: disminución del volumen sanguíneo en la zona ocluida, broncoconstricción secundaria a la obstrucción vascular y restricción en la expansión motivada por el dolor torácico o la disnea.
- i. - *Derrame pleural*. Es un signo de considerable frecuencia en el TEP cuando se asocia al infarto de pulmón.
- j. - *Infarto de pulmón* (Fig. 10/4 y 10/5). El infarto de pulmón da lugar a una imagen de tipo exudativo, con localización predominante en la base derecha. La frecuencia con la cual el infarto de pulmón se asocia a la embolia es baja (10%). La imagen radiográfica clásica de cono truncado descrita por Hampton se define como una consolidación periférica, adosada a la pleura parietal o diafragmática, de base externa y cuyo vértice está casi invariablemente respetado. Esta imagen no es frecuente y por lo general no se observan imágenes características en la radiografía de tórax. La aparición de un infarto radiológico es índice de una embolia ya pasada, ya que se comprueba entre 12 y 48 horas después de la obstrucción y se resuelve habitualmente en una o más semanas.

CENTELLOGRAMA DE PULMÓN

Una manera útil de investigar el flujo sanguíneo pulmonar es mediante la inyección de macroagregados de albúmina sérica humana marcados con I^{131} . La distribución fraccional de las partículas inyectadas por vía endovenosa a nivel del lecho vascular pulmonar es determinada por el flujo sanguíneo arterial pulmonar regional en el momento de la inyección.

El centellograma de ventilación/perfusión de pulmón se consideró tradicionalmente como el primer método diagnóstico a implementar para diagnosticar el tromboembolismo pulmonar en pacientes con sospecha clínica del mismo. La recomendación es realizar un centellograma de perfusión inicialmente; si éste es normal, descarta el embolismo de pulmón; si en cambio es anormal, se debe realizar un centellograma de ventilación para establecer la comparación.

El problema fundamental del centellograma pulmonar reside en las dificultades de su interpretación. En la Tabla 10/3

Tabla 10/2. Signos radiográficos de tromboembolismo pulmonar.

-
- | | |
|---|--|
| A. - Signos de obstrucción vascular: | a.- Pulmón hiperclaro |
| | b.- Hilio reducido |
| | c.- Dilatación de la rama principal de la arteria pulmonar |
| | d.- Amputación vascular periférica |
| | e.- Hilio podado |
| | f.- Colaterales bronquiales visibles |
| B. - Signos secundarios en el sistema cardiovascular: | a.- Agrandamiento cardiaco |
| | b.- Prominencia del arco de la arteria pulmonar |
| | c.- Dilatación de vena cava superior y vena ácigos |
| | d.- Pleonemia |
| | e.- <i>Cor pulmonale</i> |
| | f.- Edema agudo de pulmón |
| C. - Signos secundarios en pulmón y pleura: | a.- Elevación de los diafragmas |
| | b.- Atelectasias |
| | c.- Derrame pleural |
| D. - Infarto de pulmón | |
-

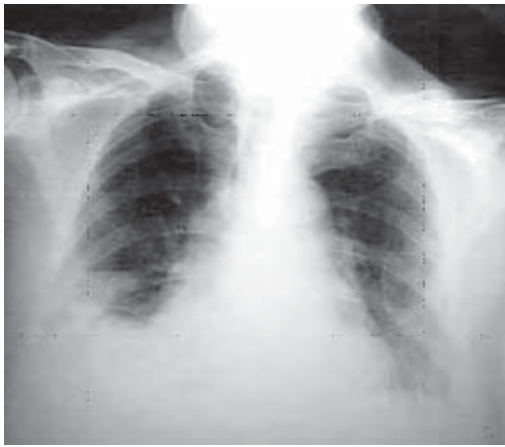


Fig. 10/4. Radiografía de tórax con infarto de pulmón de lóbulo inferior derecho, sobre elevación diafragmática.



Fig. 10/5. Infartos múltiples de pulmón en TEP post-cesárea. Cardiomegalia aguda.

se indican los criterios modificados del PIOPED (*Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis*) para la clasificación del centellograma de ventilación/perfusión (Gottschalk A., Sostman H.: J Nucl Med 34:1119-1993).

Es conveniente agrupar las categorías de probabilidad intermedia y baja con el común denominador de centellograma no diagnóstico, lo cual simplifica la clasificación a formas de alta probabilidad, no diagnóstica y normal.

En dos series recientes comparativas de centellograma contra angiografía (McMaster y PIOPED), las conclusiones que se obtuvieron fueron las siguientes:

a. - Un centellograma de perfusión normal excluye la posibilidad de embolismo pulmonar con significación clínica. El 14% de los pacientes en la serie PIOPED se encontraron en este grupo.

Tabla 10/3. Criterios modificados del PIOPED para la clasificación del centellograma de ventilación/perfusión

Alta probabilidad

Dos o más segmentos mayores con discordancia V/Q (Fig. 10/6)

Dos o más defectos de perfusión segmentarios o mayores en concordancia con anomalías radiológicas o con defectos de ventilación sustancialmente menores que los defectos de perfusión

Dos o más defectos de perfusión subsegmentarios y un defecto segmentario con radiografía normal y sin defecto de ventilación

Cuatro o más defectos de perfusión subsegmentarios con radiografía normal y ventilación normal

Probabilidad intermedia

Cualquier combinación de defectos de ventilación/perfusión no incluidos en las categorías de alta o de baja probabilidad

Baja probabilidad

Pequeños defectos de perfusión, independientemente del número, de los hallazgos ventilatorios o de las imágenes radiográficas

Defectos de perfusión sustancialmente menores que las anomalías radiográficas en la misma área

Defecto de perfusión segmentario único con radiografía normal, independientemente del estado de ventilación

Coincidencia de defectos de perfusión y ventilación

Normal

Sin defectos de perfusión

La perfusión coincide con el tamaño de los pulmones vistos en la radiografía de tórax

- b. - Un centellograma de perfusión informado de alta probabilidad (Fig. 10/6) se correlacionó con angiogramas positivos en el 88% de los casos. Esto implica que alrededor de uno de cada ocho pacientes con un centellograma de alta probabilidad no tiene embolismo pulmonar, y por lo tanto, será tratado con anticoagulantes sin necesidad. Por otra parte, sólo el 13% de la serie PIOPED presentaban esta patente.
- c. - En pacientes con centellogramas no definitivos (de baja probabilidad o de probabilidad intermedia) la correlación con la angiografía pulmonar no es buena. En el estudio de McMaster, de 52 pacientes con centellogramas de baja probabilidad, el 31% presentaron angiografías positivas para TEP. En el estudio PIOPED, de 755 pacientes con centellograma anormal, el 33% presentaron angiografía positiva para TEP. El 45% de estos presentaron centellograma de alta probabilidad, mientras que el resto se encontró en el grupo de centellograma de probabilidad intermedia.
- d. - La combinación de signos clínicos y centellograma anormal permite un alto grado de certeza diagnóstica cuando son coincidentes (96%). Las otras combinaciones de sospecha clínica y categorías centellográficas carecen de sensibilidad y especificidad.
- e. - En pacientes con centellograma no concluyente resulta útil la determinación del dímero D mediante técnica de ELISA. En caso de que el resultado sea negativo, es altamente improbable la presencia de TVP y TEP, mientras que si el resultado es positivo, se debe recurrir a un método de certificación, TAC-angiografía, arteriografía pulmonar

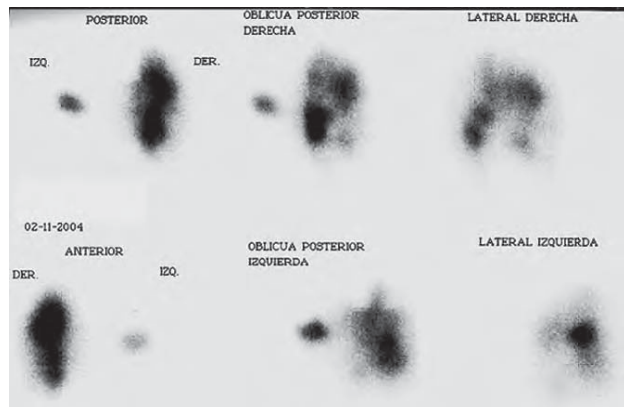


Fig. 10/6. Centellograma de pulmón con ausencia de perfusión en pulmón izquierdo.

- o estudio ultrasónico de miembros inferiores.
- f. - En pacientes con centellograma no diagnóstico (de probabilidad intermedia), es recomendable la evaluación de las venas de los miembros inferiores. En pacientes con ecografía negativa para trombosis venosa profunda, y buena reserva cardiovascular, es razonable descartar el diagnóstico de enfermedad tromboembólica (95%) y no realizar tratamiento anticoagulante.
- g. - En pacientes con centellograma indeterminado y una inadecuada reserva cardiovascular, evidenciada por edema agudo de pulmón, insuficiencia cardíaca derecha, hipotensión arterial, síncope, taquiarritmias agudas o insuficiencia respiratoria con $\text{PaO}_2 < 50$ mm Hg o $\text{PaCO}_2 > 45$ mm Hg, se debe implementar otro método diagnóstico o realizar tratamiento anticoagulante, ya que el pronóstico de estos pacientes, en caso de presentar un episodio embólico, es muy desfavorable, con una mortalidad del 8% a los 10 días.
- h. - En la práctica clínica, es frecuente el hallazgo de sospecha clínica con centellograma anormal e imposibilidad de empleo de otra técnica diagnóstica. En estos casos la probabilidad de TEP oscila entre 15 y 40%, y la mayoría de los autores recomiendan anticoagulación empírica si no existen contraindicaciones de magnitud.

El no continuar la investigación luego de un centellograma de V/Q no diagnóstico es el error más frecuente y más grave que se comete en los pacientes con sospecha clínica de tromboembolismo pulmonar.

ECOCARDIOGRAMA

La detección de cambios ecocardiográficos típicos representando un aumento de la presión en el ventrículo derecho depende del desarrollo de hipertensión pulmonar luego del evento tromboembólico. Se ha comprobado que el aumento de la presión en la arteria pulmonar se produce cuando la oclusión afecta al menos al 30% del lecho vascular pulmonar, y se ha reportado la presencia de hipertensión pulmonar en el 60 al 70% de todos los pacientes con TEP agudo. Varios autores han comprobado que el grado de dilatación ventricular derecha detectado por

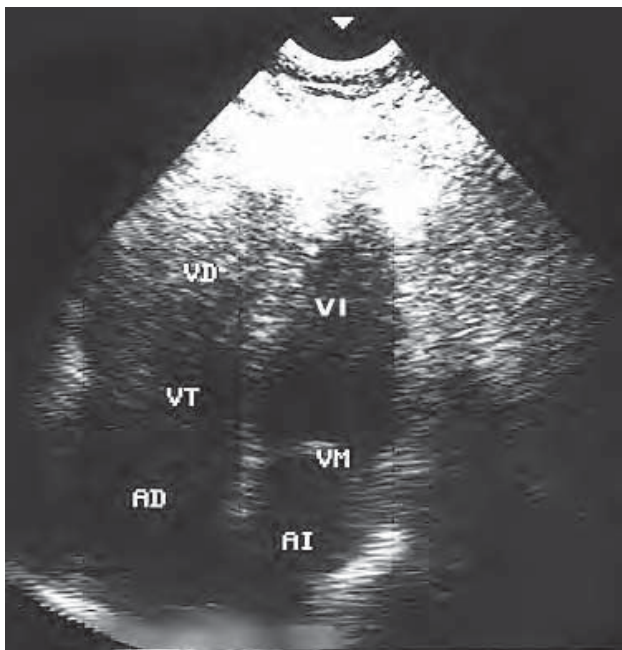


Fig. 10/7.a. Ecocardiograma de cuatro cámaras en paciente con TEP. Obsérvese la dilatación de las cavidades derechas.

Tabla 10/4. Hallazgos ecocardiográficos en el embolismo pulmonar

- | | |
|----|--|
| a. | - Tromboémbolos dentro del corazón derecho o arteria pulmonar |
| b. | - Dilatación del ventrículo derecho (RVEDD > 27 mm) (Fig. 10/7) e hipoquinesia ventricular derecha |
| c. | - Movimiento paradójal del septum |
| d. | - Reducción del tamaño ventricular izquierdo (LVEDD < 36 mm) y de la diferencia sistólica/diastólica |
| e. | - Dilatación de la arteria pulmonar |
| f. | - Aumento de la velocidad pico del jet de regurgitación tricuspídea (> 2,6 m/seg) |
| g. | - Pérdida del colapso fásico respiratorio de la vena cava inferior con la inspiración (Fig. 10/8) |
| h. | - Trombos en aurícula derecha: 17% |
| j. | - Apertura del foramen oval (35%) (posibilidad de ACV isquémico) |

ecocardiograma se correlaciona con la severidad angiográfica del TEP. Tal dilatación está habitualmente ausente en pacientes con eventos embólicos menores.

El Ecodoppler permite estimar en forma no invasiva la presión sistólica de la arteria pulmonar, a través de la medición de la velocidad de flujo del jet de regurgitación en la válvula tricúspide.

En la Tabla 10/4, tomada de Janata-Schwartzek y col., se muestran los distintos hallazgos ecocardiográficos referidos en el embolismo pulmonar.

El ecocardiograma transesofágico tiene una sensibilidad del 84% y una especificidad del 86% para detectar los trombos localizados centralmente y confirmados por TAC helicoidal, angiografía o durante la embolectomía quirúrgica. En pacientes con *cor pulmonale*, sin embargo, la técnica no permite el diagnóstico de los trombos localizados en las arterias lobales, lo que hace que la sensibilidad global para el diagnóstico de TEP en pacientes con *cor pulmonale* sea sólo del 58%. Por otra parte, el procedimiento no puede ser realizado en pacientes graves con disnea severa.

Se ha establecido que los signos ecocardiográficos de disfunción ventricular derecha en pacientes con TEP estables o inestables hemodinámicamente tienen una excelente

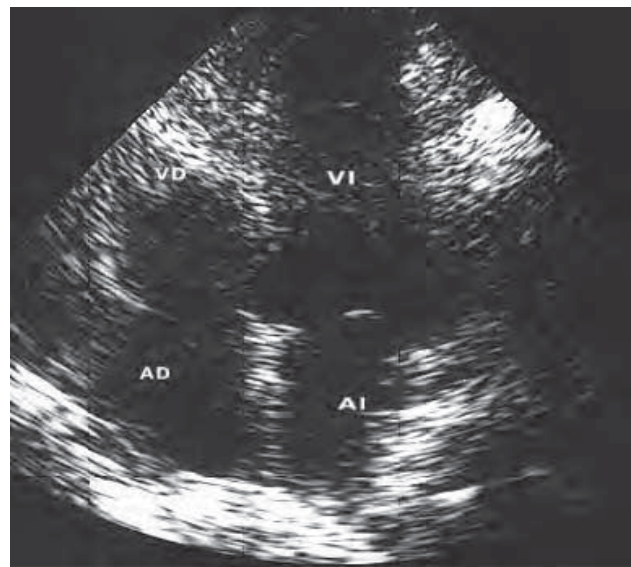


Fig. 10/7.b. Ecocardiograma de cuatro cámaras, mismo paciente anterior luego de tratamiento. Las cavidades derechas presentan tamaño normal.

sensibilidad y valor predictivo negativo para la mortalidad relacionada con la enfermedad. La mortalidad por TEP está confinada a pacientes con disfunción ventricular derecha, mientras que los pacientes con TEP con un ventrículo derecho normal que son apropiadamente anticoagulados tienen una mortalidad cercana al cero por ciento. Sin embargo, la especificidad y el valor predictivo positivo de la disfunción ventricular derecha como predictores de mortalidad en pacientes hemodinámicamente inestables son muy limitados.

La mayoría de los pacientes con falla ventricular derecha sobreviven cuando son tratados adecuadamente con terapéutica anticoagulante sola. Existe un pequeño subgrupo de pacientes con falla ventricular derecha cuya mortalidad excede la de los pacientes con función ventricular derecha normal, pero es apreciablemente menor que la de los pacientes con shock.

Bova y col., recientemente han puesto en duda el valor del ecocardiograma en el diagnóstico del TEP. Según los autores, la sensibilidad y especificidad del método varía entre el 29 y el 52% y entre el 96 y el 87%, respectivamente. Aunque el ecocardiograma sólo provee signos indirectos compatibles con las consecuencias hemodinámicas del TEP, el método es útil para detectar y excluir muchos de los procesos cardiovasculares que pueden simular al TEP, incluyendo el infarto agudo de miocardio, la disección aórtica y el hemopericardio. En los pacientes inestables que requieren tratamiento inmediato sin posibilidad de confirmación definitiva del TEP, situación habitual en los pacientes que se encuentran en terapia intensiva, esta información puede ser de mucha utilidad.

ANGIOGRAFÍA PULMONAR

La angiografía pulmonar constituyó el método más preciso para el diagnóstico de TEP durante años, recomendándose su realización cuando existe una duda diagnóstica fundada, la anticoagulación es riesgosa, o se debe efectuar tratamiento quirúrgico (ligadura de la vena cava, colocación de filtros o embolectomía pulmonar).

Al momento actual, si bien la angiografía pulmonar continúa siendo considerada el *gold standard* del diagnóstico del tromboembolismo pulmonar, es cierto que su empleo está limitado por una serie de factores, al punto que un número considerable de autores consideran que la misma sólo es estrictamente requerida en una minoría de pacientes (alrededor del 21%) en los cuales los hallazgos clínicos y del centellograma pulmonar o del estudio de los vasos de los miembros inferiores son discordantes.

El criterio único y absoluto para establecer el diagnóstico de TEP es un defecto de relleno dentro del árbol pulmonar opacificado (Fig. 10/9). Sin embargo, otra serie de signos angiográficos pueden ser muy útiles para establecer el diagnóstico, como se cita a continuación:

- a. - Sombra radiolúcida dentro de la sustancia de contraste en la arteria pulmonar o en cualquiera de sus ramas, con flujo sanguíneo retardado, disminuido o ausente, hacia la parte distal del pulmón afectado.
- b. - Amputación de una rama importante de la arteria pulmonar derecha o izquierda o de una o más ramas interlobulares principales. El segmento de pulmón distal a la obstrucción muestra una disminución en la perfusión, ayudando así a reconocer o sospechar la arteria afectada. Este signo no es patognomónico, ya que puede observarse también en neoplasias invasivas o fibrosis pulmonar extensa.
- c. - Retardo o estancamiento del flujo sanguíneo regional o segmentario. En el segmento afectado los vasos sanguíneos tardan en opacificarse, comparado con otras partes del pulmón. Cuando la oclusión es parcial, la fase venosa

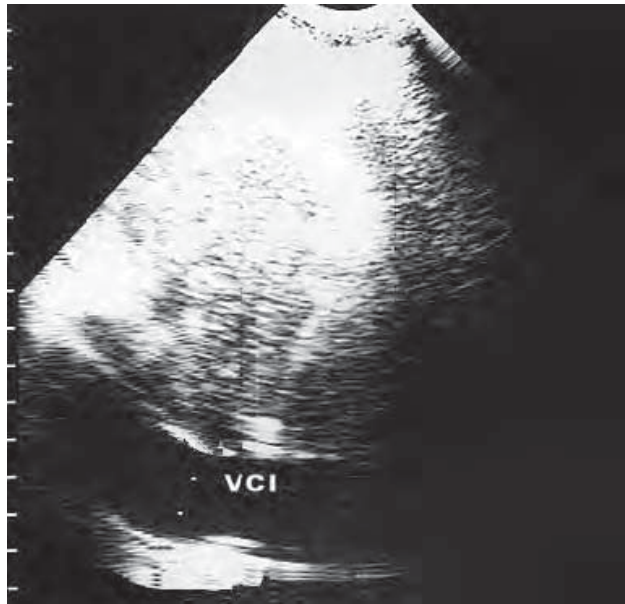


Fig. 10/8. Ecocardiograma en visión subcostal. Obsérvese la dilatación de la vena cava inferior.



Fig. 10/9. Angiografía pulmonar. Se observa la obstrucción de varias ramas de la arteria pulmonar izquierda.

del pulmón normalmente perfundido contrasta con una fase arterial o capilar del segmento afectado.

- d. - Estrechamiento irregular y podamiento de las arterias pulmonares de la zona media y periférica, o tortuosidad de las ramas periféricas más pequeñas de la arteria pulmonar. Estos son signos secundarios que cuando se acompañan de otros ayudan al diagnóstico. Se debe tener presente que con frecuencia la angiografía no reconoce los defectos limitados a las arterias subsegmentarias.

Se han referido complicaciones con el empleo de la angiografía pulmonar. Algunas, menores, incluyen arritmias cardíacas autolimitadas y reacciones alérgicas. Otras son mayores, tales como hemorragias murales del ventrículo

derecho, hipotensión acentuada y paro cardiaco. La técnica debe ser realizada en un medio dotado de un equipo de reanimación adecuado, y no debe realizarse si existe una severa hipertensión pulmonar.

TOMOGRAFÍA COMPUTADA Y RESONANCIA MAGNÉTICA

Se han descrito una serie de hallazgos tomográficos relacionados con el tromboembolismo pulmonar, incluyendo defectos de relleno intraluminales, oligohemia, dilatación de las arterias pulmonares, disminución del calibre de las ramas menores, y áreas de infarto. La tomografía convencional ha permitido el diagnóstico incidental del TEP, pero artefactos por movimientos y dificultades con el refuerzo vascular han limitado su utilidad en esta patología.

La tomografía helicoidal (H-CT) provee una mejor calidad de imagen del pulmón y de la opacificación vascular, siendo necesaria una menor cantidad de sustancia de contraste y un tiempo menor de exposición. Remy-Jardin y col. evaluaron prospectivamente un grupo de pacientes con H-CT y angiografía pulmonar y comprobaron que la sensibilidad y especificidad de la H-CT fue del 100% y del 96% respectivamente, para el embolismo pulmonar que afecta a los vasos centrales. Otras series han reportado sensibilidades del 96 al 100% y especificidad del 100%. Goodman y col., sin embargo, hallaron una sensibilidad de sólo el 63% y una especificidad del 89% cuando se consideran todas las formas de TEP. En un estudio reciente de Leising, la sensibilidad considerando a todos los grupos alcanzó al 69%, correspondiendo al 86% para los casos con TEP segmentario, y sólo al 28% para los casos con compromiso subsegmentario. La especificidad informada fue del 86%. En una revisión sistemática de la literatura, Rathbun y col. comprobaron que la sensibilidad de la TAC helicoidal varía entre el 53 y el 100%, y la especificidad entre el 81% y el 100%. Stein y col., utilizando una técnica de TAC-multislice combinada con imagen de fase venosa de miembros inferiores, excluyendo los estudios con mala calidad de imagen, obtuvieron una sensibilidad para el diagnóstico de embolismo pulmonar del 90% y una especificidad del 95%.

En la mayoría de los casos en que la H-CT es positiva para TEP, los émbolos son múltiples con defectos de relleno intraluminales en las grandes arterias centrales y en los vasos segmentarios y subsegmentarios. El signo más característico del embolismo agudo es un defecto de relleno central rodeado por material de contraste dentro de la luz del vaso; o un defecto excéntrico que se proyecta en la luz con un ángulo agudo entre el defecto de relleno y la pared del vaso (Fig. 10/10 y 10/11). El final abrupto de la opacificación en un vaso puede ser un signo de embolismo agudo, pero es poco frecuente observar esta oclusión completa. Si bien la H-CT no es altamente sensible para la detección de émbolos subsegmentarios, el verdadero significado clínico de estos émbolos no ha sido probado en forma concluyente. Se piensa generalmente que los mismos pueden tener significado en pacientes con limitada reserva cardiopulmonar, aunque en estudios recientes en que no se administraron anticoagulantes a pacientes con una alta incidencia de alteraciones cardiorespiratorias con TAC sin indicios de TEP, sólo se produjeron episodios embólicos en un número aislado de pacientes. (Bourriot K, y Tiffie Leblond I.).

En los pacientes en UTI, una ventaja de la angiotomografía sobre el centellograma es que permite una evaluación anatómica del tórax para reconocer otros procesos como

causas potenciales de compromiso respiratorio. En un estudio multicéntrico que incluyó 1.025 pacientes en departamentos de emergencia (Richman y col.), la prevalencia de TEP fue del 10%, comprobándose otros hallazgos significativos en el 59% de los pacientes, incluyendo infiltrados neumónicos, aneurismas de aorta y lesiones malignas.

La resonancia magnética por imágenes (MRI) interpretada por radiólogos entrenados ha demostrado tener una sensibilidad y especificidad del 95 al 100% para la detección de trombos en las arterias pulmonares. Meaney y col., hallaron una sensibilidad y especificidad para la MRI, comparada con la angiografía, del 100 y 95%, respectivamente. Otras series han informado cierta dificultad en la interpretación de los émbolos periféricos.

Sostman y col. han informado resultados preliminares de un estudio comparando la H-CT y la RMI en pacientes con sospecha de TEP. La sensibilidad de la H-CT fue del 75% con una especificidad del 89%. Cuando fue interpretada por expertos, la RMI alcanzó una sensibilidad del 71% y una especificidad del 97%.

La exactitud diagnóstica, así como el costo y las implicancias terapéuticas deben ser tenidos en cuenta antes de establecer recomendaciones para el empleo de estas mo-



Fig. 10/10. Tomografía helicoidal donde se observa una falta de relleno característica en la rama izquierda de la arteria pulmonar.

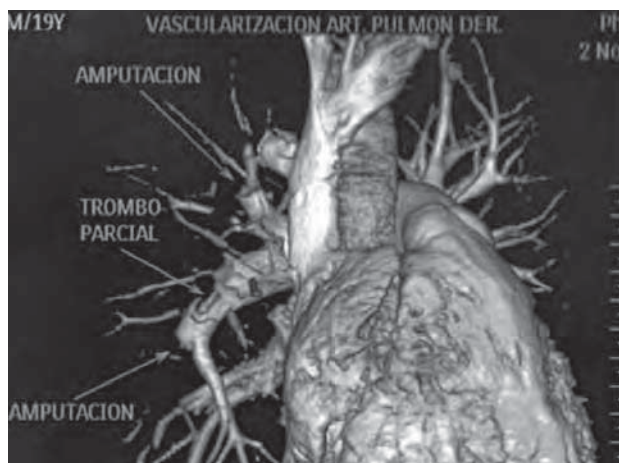


Fig. 10/11. Tomografía multislice (reconstrucción) donde se observan faltas de relleno y amputaciones características en ramas de la arteria pulmonar derecha.

dalidades diagnósticas en la práctica clínica rutinaria. En adición a mostrar la imagen del árbol pulmonar, la H-CT y la RMI proveen información adicional sobre el hilio, el mediastino y el parénquima pulmonar, y pueden detectar procesos que simulan un TEP. Tanto la H-CT como la RMI pueden aportar un medio no invasivo para la evaluación de casos particulares, como las pacientes embarazadas, y en el seguimiento de la resolución del émbolo, en particular luego del tratamiento con trombolíticos.

ESTUDIO HEMODINÁMICO

La presión pulmonar media suele ser normal después de un embolismo pulmonar en pacientes con corazón y pulmones previamente sanos, y por lo general requiere un defecto de perfusión del 25 al 30% antes de comenzar a elevarse. La presión media de la aurícula derecha es casi siempre normal en estos casos, de modo que una presión venosa central normal de ningún modo excluye el diagnóstico de embolismo pulmonar. La presión de la aurícula derecha aumenta en proporción con la magnitud de la obstrucción embólica, que por otra parte constituye el principal factor determinante de la presión media pulmonar. La presión auricular derecha aumenta considerablemente cuando la presión media en la arteria pulmonar excede de 30 mm Hg, lo cual generalmente corresponde a un 35-50% de obstrucción, estimado por angiografía. La presión pulmonar media nunca supera los 40 mm Hg en un paciente con corazón previamente sano. En efecto, se admite que esta presión es la máxima que puede ser generada por un ventrículo derecho normal. En cambio, si el embolismo pulmonar se desarrolla en un paciente con una afección cardiopulmonar previa, con hipertrofia ventricular derecha, la presión media en la arteria pulmonar puede alcanzar hasta 80 mm Hg.

A medida que el ventrículo derecho falla y el volumen minuto cardíaco disminuye, la presión en la arteria pulmonar desciende, a despecho de la presencia de una elevada resistencia vascular pulmonar. Por lo tanto, en pacientes que mueren por obstrucción embólica masiva, la elevación de la presión de la arteria pulmonar puede ser muy modesta.

La reducción del volumen minuto cardíaco es infrecuente en pacientes con corazón sano, pero puede disminuir significativamente cuando la obstrucción embólica supera el 50% del lecho pulmonar. En cambio, si preexiste una enfermedad cardiovascular, la disminución del volumen minuto cardíaco constituye la regla, aun con grados menores de obstrucción vascular.

En presencia de shock de origen indeterminado, la investigación hemodinámica a la cabecera del paciente es de gran valor para establecer la causa del fracaso circulatorio. En pacientes sin enfermedad cardiopulmonar previa, hay un perfil hemodinámico altamente sugerente de tromboembolismo pulmonar masivo: disminución del índice cardíaco, presión arterial pulmonar moderadamente elevada (<40 mm Hg) y resistencia vascular pulmonar significativamente aumentada (>400 dinas/seg./cm⁵). Es habitual que la presión diastólica pulmonar supere a la presión capilar pulmonar, creando un gradiente característico. La presión auricular derecha puede ser normal, lo cual se explica por la *compliance* relativamente elevada del ventrículo derecho.

En pacientes con enfermedad pulmonar concomitante, el valor diagnóstico del monitoreo hemodinámico se pierde, debido a la falta de especificidad del aumento de la resistencia vascular pulmonar. En efecto, una presión arterial pulmonar muy elevada (>50 mm Hg) es evidencia de una enfermedad cardiopulmonar previa.

La experiencia demuestra que el emplazamiento adecuado del catéter de arteria pulmonar puede ser dificultoso en pacientes con obstrucción masiva proximal de la arteria pulmonar, muy probablemente debido a la dilatación de las cavidades derechas y a la resultante regurgitación tricuspídea. Excepcionalmente, el coágulo puede adherirse al extremo del catéter, produciendo artefactos bruscos en las determinaciones o pérdida del registro de presión. Estos incidentes en el curso del control hemodinámico no son específicos pero sugerentes de tromboembolismo pulmonar.

EVALUACIÓN DEL SISTEMA VENOSO

La TVP de los miembros inferiores produce solamente dos fenómenos que pueden llevar a su detección: la inflamación de la pared de la vena y la obstrucción de ésta. La inflamación puede causar sensibilidad local, dolor y aumento de la temperatura; la obstrucción genera edema del área de drenaje. La inflamación asociada con la trombosis venosa es muy variable, por lo común escasa, lo cual hace que sus signos clínicos sean mínimos o estén ausentes. La obstrucción suele ser incompleta o involucra un área de drenaje pequeña, y por ende, el edema estará ausente. Se ha demostrado que el 50% de las TVP escapan a la detección clínica. El diagnóstico clínico de la TVP es insatisfactorio, debido a que los síntomas y signos son poco sensibles e inespecíficos. La sensibilidad es baja debido a que muchos trombos potencialmente riesgosos no son oclusivos y por lo tanto clínicamente silenciosos. La especificidad es baja debido a que los signos de TVP también pueden ser causados por procesos no trombóticos. Ante tal situación, se impone la utilización de métodos objetivos de diagnóstico. Aunque la flebografía se asocia con cierta morbilidad, es sustancialmente menor a la asociada con el empleo innecesario de anticoagulantes y una prolongada hospitalización (Fig. 10/12). En ocasiones, una tomografía abdominopelviana realizada con otros fines puede poner en evidencia una trombosis venosa (Fig. 10/13 y 10/14). Por otra parte, al momento actual existen métodos no invasivos de diagnóstico que pueden reemplazar a la flebografía en la mayoría de pacientes con sospecha clínica de TVP.

Evaluación por ultrasonidos. Al momento actual, muchos autores consideran al ultrasonido (US) como el método más adecuado para evaluar las venas de los miembros inferiores en búsqueda de TVP. La técnica recomendable de estudio incluye el ultrasonido con compresión con doble imagen (modo B y Doppler) o compresión con Doppler color.

Una vena normal se visualiza en el modo B como una pared muy fina y un lumen anecoico. Se presume que los coágulos son ecogénicos, pero esta ecogenicidad es extremadamente variable. La técnica de compresión es una extensión del modo B. Se observa que la simple presión de una vena con el transductor produce colapso luminal si la misma es normal. Si existen coágulos dentro de la luz, aun cuando no son visibles, el colapso venoso está dificultado o impedido. Los resultados actuales permiten establecer que una compresión venosa anormal en asociación o no con trombos intraluminales visibles son los hallazgos más sensibles para el diagnóstico de la TVP de los miembros inferiores. El diagnóstico de TVP puede ser realizado correctamente por el examen de las venas en tres localizaciones (femoral común, femoral superficial y poplítea) en orientación longitudinal y transversal. La TVP se diagnostica si no se logra comprimir la luz venosa en alguno de estos niveles. El Doppler pulsado permite una adecuada identificación de los vasos, la dirección del flujo y la calidad del mismo. Sin embargo, no agrega mucho a la evaluación con ecografía simple con compresión. El empleo de Doppler

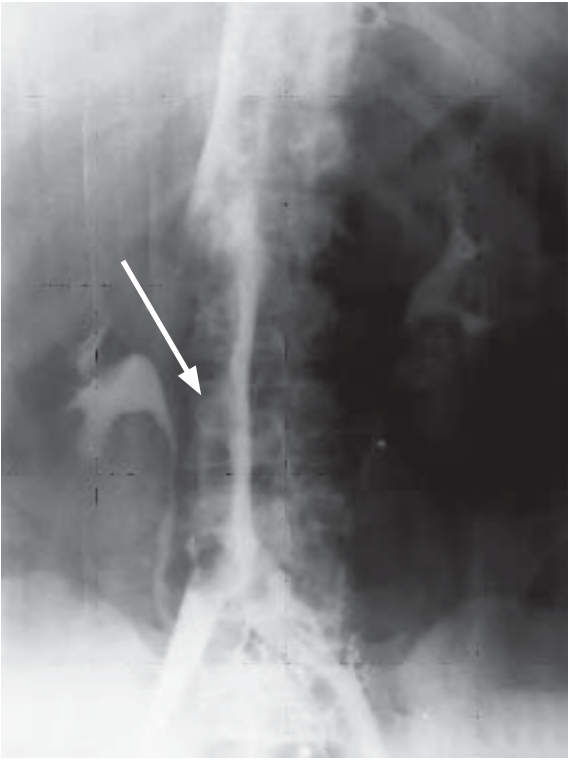


Fig. 10/12. Flebografía de la vena cava inferior donde se observa un defecto de relleno sobre la pared lateral derecha.

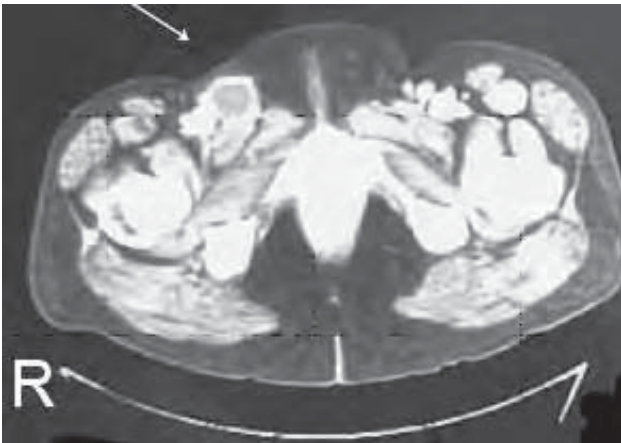


Fig. 10/13. TAC de pelvis. Obstrucción trombótica de la vena ílica en paciente con sepsis de origen obstétrico.



Fig. 10/14. TAC de abdomen. Trombosis de la vena cava inferior en paciente con enfermedad inflamatoria crónica del aparato digestivo.

color, por su parte, permite una rápida identificación de los vasos y la determinación de su permeabilidad (Fig. 10/15). La mayoría de los autores recomiendan la combinación del Doppler color con la compresión para lograr un examen más eficiente. La evaluación conjunta es óptima para las áreas femoral y poplítea. Cronan compiló los resultados de múltiples investigaciones con US de los miembros inferiores, totalizando 1.619 exámenes de pacientes con sospecha de TVP, obteniendo un 95% de sensibilidad y un 98% de especificidad. Las series precedentes hacen referencia a pacientes que se presentan con signos y síntomas agudos sugerentes de TVP.

Estudios recientes han demostrado que la técnica no es tan efectiva en individuos asintomáticos pero con alto riesgo de TVP (postcirugía, postrauma o pacientes en reposo). Aunque estos estudios demuestran que un resultado positivo en este grupo es útil para el diagnóstico, un resultado negativo es menos adecuado para excluir dicho diagnóstico. Los resultados falsos negativos se producen habitualmente en individuos con trombos pequeños, no oclusivos y limitados a las venas de la pantorrilla. La sensibilidad de la técnica en estas condiciones alcanza del 38 al 80% y la especificidad del 92 al 97%, de acuerdo con las series. Las técnicas ecográficas se consideran de elección en la evaluación diagnóstica de mujeres embarazadas con sospecha de trombosis venosa profunda.

Resonancia magnética por imágenes. La resonancia magnética por imágenes (RMI) ha sido evaluada recientemente en pacientes con sospecha de trombosis venosa de los miembros, tanto superiores como inferiores. En un grupo de 36 pacientes evaluados con RMI y flebografía, la sensibilidad de la RMI para el diagnóstico de TVP fue del 90% y la especificidad del 100%. Comparada con la flebografía, la RMI demostró claramente la extensión lesional de los trombos tanto en los estudios de miembros inferiores como de miembros superiores. Se ha sugerido que las mayores ventajas de esta técnica incluyen la certeza y la importante información con relación a la extensión central de los trombos, la diferencia entre inflamación aguda y trombosis crónica, y la presencia de afectación de los tejidos blandos. Los mayores inconvenientes de la RMI son su limitada disponibilidad y su alto costo.

La demostración de una trombosis venosa profunda de los miembros, no solamente contribuye a afirmar el diagnóstico de tromboembolismo, sino que resuelve la conducta a seguir, ya que independientemente de la existencia o no de embolia pulmonar, el paciente deberá recibir tratamiento anticoagulante. Teniendo en cuenta esta circunstancia, se recomienda realizar un estudio de detección de trombosis venosa profunda en los

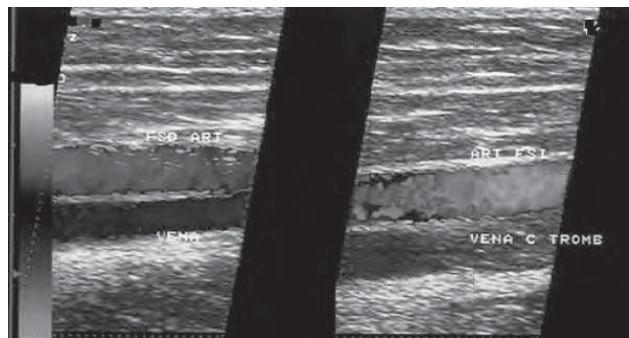


Fig. 10/15. Estudio comparativo de ambos miembros inferiores donde se constata la presencia de una obstrucción completa de la vena femoral superficial izquierda.

casos con sospecha clínica de tromboembolismo pulmonar y centellograma indeterminado, previo a la realización de un estudio más invasivo, siendo el estudio más recomendable en el momento actual la ultrasonografía con compresión.

A pesar de la aceptación del concepto anterior, es importante destacar que la ultrasonografía con compresión tiene una baja sensibilidad en los pacientes con TEP. En el estudio de Turkstra y col., sólo el 29% de los pacientes con embolismo pulmonar documentado tuvieron una ecografía anormal e indicativa de TVP. Esta sensibilidad es substancialmente menor que la encontrada en pacientes en los cuales existe la sospecha clínica de TVP, e incluso en la informada en pacientes asintomáticos pero con alto riesgo de TVP (50%). La baja sensibilidad del método en estas circunstancias se ha atribuido al hecho de que los trombos se hayan desprendido total o parcialmente y migrado al pulmón, dejando sólo pequeños trombos residuales en las pantorrillas, de muy difícil detección. En estos casos, es recomendable la repetición del estudio, habiéndose sugerido realizarlo los días 1, 3, 7 y 14.

Wells y col. han propuesto recientemente un algoritmo diagnóstico para la evaluación de la sospecha de trombosis venosa profunda basado en dos exámenes: el dímero D y la ultrasonografía de miembros inferiores (Fig. 10/16).

METODOLOGÍA DIAGNÓSTICA

Es conveniente establecer una adecuada metodología diagnóstica en los pacientes en quienes se sospecha un embolismo pulmonar, ya que permitirá una aproximación correcta antes de iniciar el tratamiento.

La sospecha clínica es clave en cualquier discusión de los métodos de diagnóstico, debido que el resultado de una prueba debe ser interpretado en el contexto del grado de sospecha clínica. Varios grupos han intentado crear reglas de decisión para clasificar los grados de sospecha clínica. Wells y col. desarrollaron un modelo clínico explícito para determinar la probabilidad pretest de embolismo pulmonar utilizando los hallazgos clínicos, electrocardiograma y radiografía de tórax. El modelo clínico explícito consiste en considerar si la presentación clínica del paciente en base a síntomas, signos y factores de riesgo es típica para embolismo pulmonar, y si existe o no un diagnóstico alternativo. Se evaluaron más de 1.200 pacientes y se separaron en subgrupos de baja, moderada y alta probabilidad. La prevalencia de embolismo pulmonar en los distintos subgrupos fue del 3%, 28% y 78%, respectivamente. En un intento de simplificar el modelo clínico explícito, se realizó un análisis de regresión logística sobre los datos recogidos, que luego fue validado. El resultado final se presenta en la Tabla 10/5.

Se ha demostrado que un test rápido de ELISA para dímero D puede excluir el TEP en alrededor de un tercio de los pacientes con sospecha de embolismo. Una aproximación integrada que incluya un test para dímero D, un centellograma de ventilación-perfusión pulmonar o una TAC espiral, en secuencia o en combinación en el contexto del modelo clínico de Wells, parece ser una estrategia segura y efectiva en pacientes ambulatorios con sospecha de embolismo pulmonar. Esta estrategia restringe la arteriografía pulmonar a un grupo muy pequeño de pacientes que presentan la combinación de una alta probabilidad en el centellograma y una baja probabilidad clínica, o la combinación de un centellograma no diagnóstico o una TAC espiral negativa con una alta probabilidad pretest de embolismo.

En función de los resultados obtenidos con los datos evaluados en la Tabla 10/5, Wells y col. han propuesto un algoritmo de diagnóstico, que se indica en la Fig. 10/17.

DIAGNÓSTICO DEL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR EN TERAPIA INTENSIVA

Como ya se adelantó, la TVP y el TEP son patologías frecuentes en terapia intensiva; pero en muchos casos el diagnóstico no se realiza durante la internación. La presencia de signos y síntomas compatibles permite la sospecha clínica, pero el examen físico y la aplicación de exámenes complementarios resultan dificultosos en el paciente crítico. La prueba del dímero D rara vez es útil en los pacientes en terapia intensiva, por la posibilidad de su positividad en muchas otras patologías existentes. La radiografía de tórax, el electrocardiograma y los gases en sangre pueden ser realizados con facilidad, pero rara vez contribuyen al diagnóstico.

En estas circunstancias, *el diagnóstico del TEP requiere de exámenes objetivos*. Como también se adelantó, la ultrasonografía de los miembros inferiores es muy sensible para el diagnóstico de la TVP sintomática, pero mucho menos en los pacientes asintomáticos o que eventualmente hayan embolizado los trombos. El centellograma de ventilación perfusión rara vez es útil en los pacientes críticos; aunque la sensibilidad en presencia de un estudio normal es esencialmente perfecta, los estudios habitualmente son no-diagnósticos en los pacientes en terapia intensiva. La tomografía multislice es sensible y específica para el embolismo en vasos mayores o segmentarios pero menos sensible en la población de terapia intensiva; la presencia de deterioro de la función renal y la necesidad de transporte fuera de la unidad disminuyen su utilidad. La tomografía, sin embargo, es muy útil para establecer diagnósticos alternativos; y puede ser útil para el diagnóstico de la trombosis venosa profunda de los miembros. En la Fig. 10/18 se indica una aproximación posible ante la sospecha de TEP agudo en terapia intensiva.

Debido al alto riesgo de enfermedad tromboembólica en los pacientes en terapia intensiva, y ante la dificultad para establecer

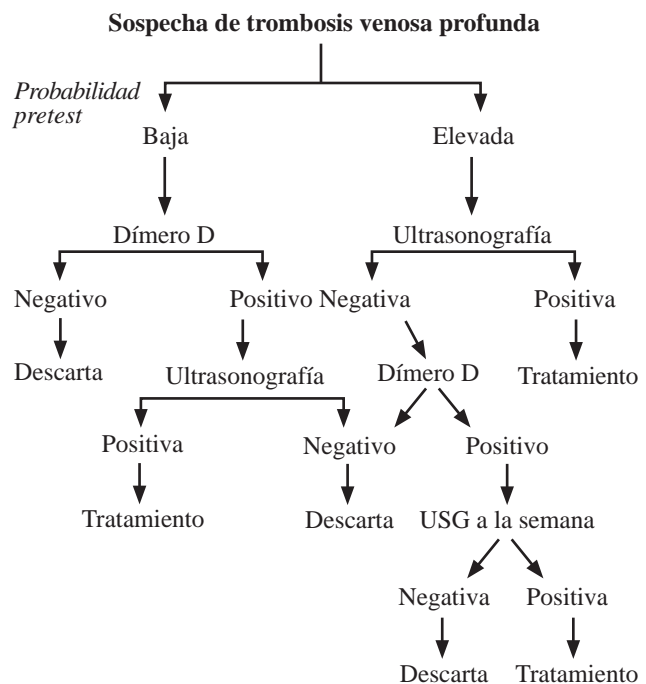


Fig. 10/16. Algoritmo diagnóstico ante la sospecha de trombosis venosa profunda de miembros inferiores.

Tabla 10/5. Variables utilizadas para determinar la probabilidad pretest de embolismo pulmonar.

Variable	Puntaje
Signos y síntomas clínicos de TVP (dolor a la palpación y tumefacción en la pantorrilla)	3,0
El diagnóstico de TEP es más probable que otro diagnóstico alternativo	3,0
Frecuencia cardiaca mayor de 100 latidos por minuto	1,5
Inmovilización o cirugía en las 4 semanas previas	1,5
TVP/TEP previo	1,5
Hemoptisis	1,0
Enfermedad maligna (en tratamiento, tratada en los últimos 6 meses, o en cuidados paliativos)	1,0

Baja probabilidad: < 2,0; probabilidad moderada: 2,0 a 6,0; alta probabilidad: > 6,0

el diagnóstico en esta población, la profilaxis es crucial.

PRONÓSTICO

El tromboembolismo venoso que se presenta clínicamente como trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar o ambos, se asocia con tres secuelas principales: tromboembolismo venoso recurrente no fatal, síndrome postrombótico y TEP fatal. En pacientes con TVP sintomática o TEP, el riesgo de tromboembolismo venoso no fatal recurrente se estima entre el 5 y el 10% durante el primer año luego del diagnóstico, y

alrededor del 2 al 3% por año en forma subsecuente.

El síndrome postrombótico, que se asocia con insuficiencia venosa crónica, edema de los miembros y dolor, se asume que ocurre en el 20 al 30% de los pacientes en los cinco años que siguen al episodio agudo. Se carece de datos concretos respecto de la complicación más grave de la enfermedad o cuál es el riesgo del TEP recurrente fatal. Las estimaciones existentes puede estar exageradas debido a la sobrerrepresentación de pacientes con enfermedad severa que es probable que se encuentren en un riesgo mayor de TEP fatal, y al

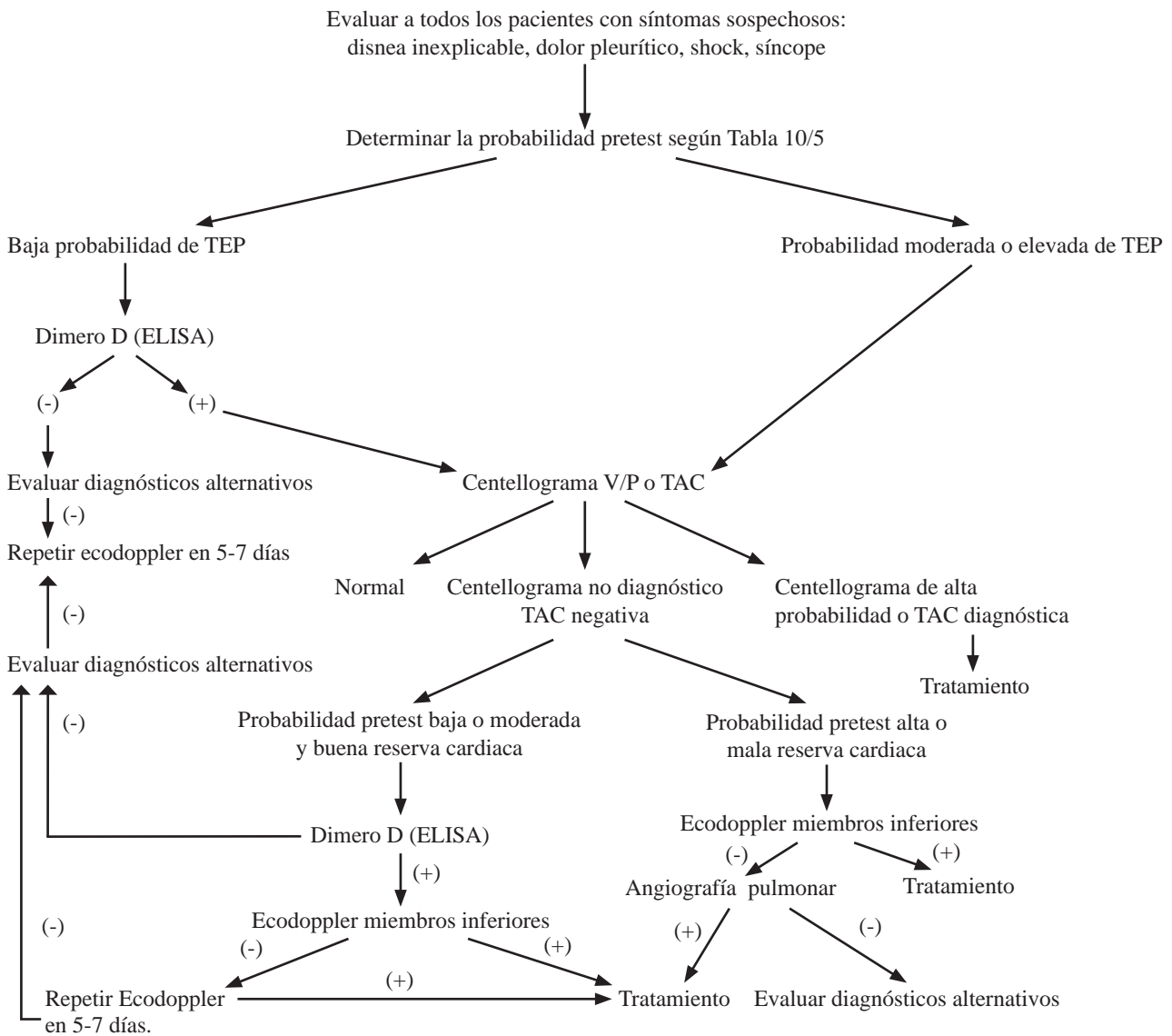


Fig. 10/17. Algoritmo diagnóstico para la evaluación inicial de pacientes con sospecha de embolismo pulmonar.

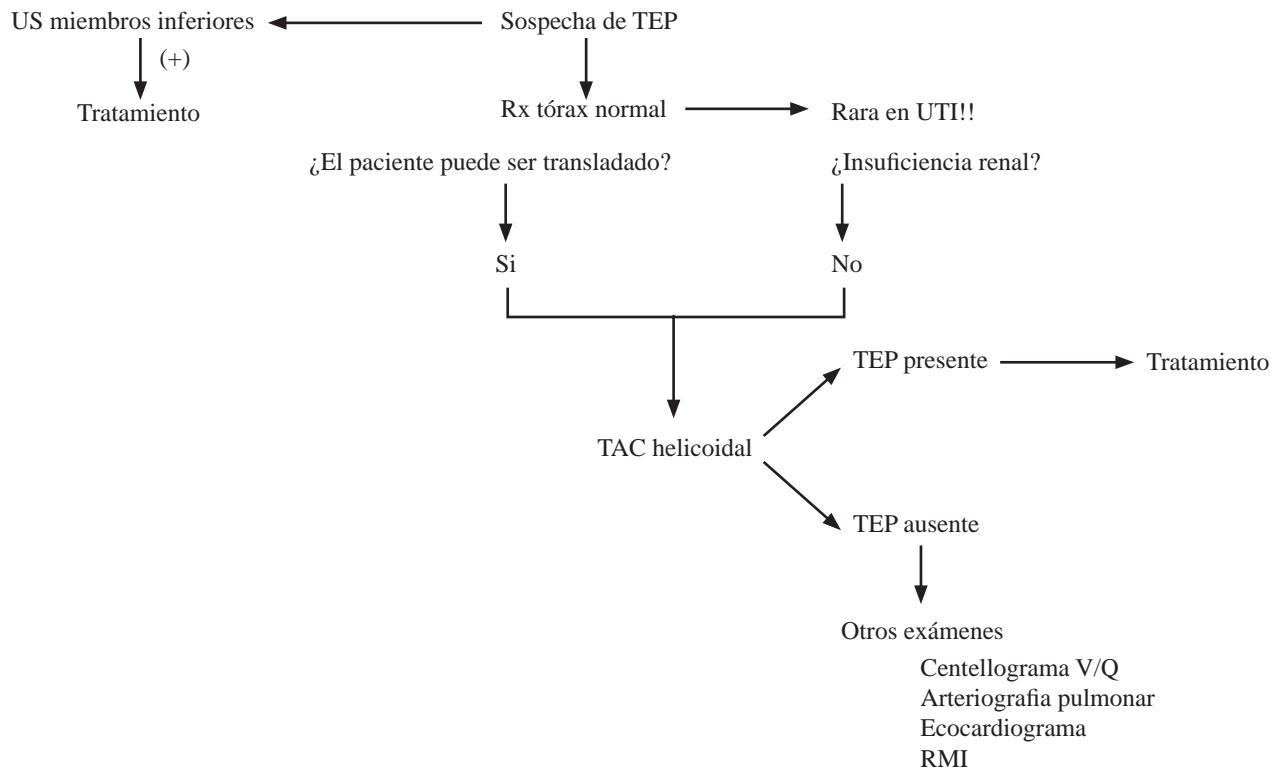


Fig. 10/18. Metodología a emplear ante la sospecha de TEP agudo en terapia intensiva (Tapson V).

sobrediagnóstico del TEP como causa de muerte en pacientes con trombosis previa, simplemente por la sospecha.

En un estudio de Douketis y col., se evaluó el riesgo de TEP fatal en pacientes con TVP o TEP sintomáticos que fueron tratados durante tres meses con terapia anticoagulante. Se obtuvieron dos conclusiones del análisis de esta población de pacientes: 1) el TEP fatal es un evento raro en pacientes con TVP o TEP tratados, tanto durante como luego de la terapia anticoagulante; y 2) los pacientes que se presentan con TEP es más probable que mueran de un TEP recurrente que aquellos que se presentan con TVP. En los pacientes que no presentaban una enfermedad comórbida asociada con una expectativa de vida limitada, el TEP fatal fue raro, ocurriendo en el 1% de los pacientes con TVP y en menos del 2% de los pacientes con TEP en el año que siguió al diagnóstico.

Una complicación recientemente descrita y jerarquizada es la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTC), que ocurre en un número muy limitado, menos del 2%, de pacientes con enfermedad embólica. En estos pacientes, un evento embólico que comúnmente pasa desapercibido en su fase aguda, resulta en la producción de un trombo organizado y recanalizado que obstruye o estrecha significativamente las arterias pulmonares mayores. Pengo y col., recientemente, han descrito una incidencia mayor de la enfermedad, aproximadamente el 4% de los pacientes dentro de los dos años de un primer episodio de embolismo pulmonar sintomático, sin incremento subsecuente de la incidencia. Los factores de riesgo potenciales incluyen la presencia de múltiples episodios de embolismo pulmonar, un gran defecto de perfusión, la edad joven, y la presentación idiopática del embolismo pulmonar. La esplenectomía se ha considerado un factor de riesgo particular para el desarrollo ulterior de HPTC. Si la obstrucción es de suficiente magnitud, puede producir un aumento de la poscarga ventricular derecha, hipertensión pulmonar, falla ventricular derecha o muerte. El tratamiento de la enferme-

dad es quirúrgico, incluyendo una tromboendarterectomía pulmonar a través de una endarterotomía bilateral.

MORTALIDAD

En los casos de TEP fatal, se ha comprobado que dos tercios de los mismos mueren dentro de la hora de la presentación, y que el TEP masivo anatómicamente ($\geq 50\%$ de obstrucción o \geq dos arterias lobares) justifica solamente la mitad de estas muertes, siendo el resto atribuibles a un embolismo submasivo o a un embolismo recurrente. La evolución del TEP parece estar relacionada tanto con el tamaño del émbolo como con el estado cardiopulmonar previo. Un émbolo masivo en un paciente con adecuada reserva cardiopulmonar y un embolismo submasivo en un paciente con reserva cardiopulmonar previa limitada pueden manifestar un curso hemodinámico y clínico similar. La Fig. 10/19 muestra la relación propuesta entre la mortalidad y la severidad, caracterizada por la integración del tamaño del émbolo y del estado cardiopulmonar.

Un aumento de la severidad se asocia con una relativa baja mortalidad siempre que se realice un tratamiento anticoagulante adecuado. Una combinación de tamaño del émbolo y estado cardiopulmonar capaz de producir shock o inestabilidad hemodinámica se asocia con una mortalidad de aproximadamente el 30%. Aumentos mínimos ulteriores en la severidad se asocian con paro cardíaco, con una mortalidad de más del 80% en las series reportadas.

La presencia de shock o inestabilidad hemodinámica es de particular importancia por varias razones. Primero, el shock define el fracaso de todos los mecanismos cardiopulmonares y sistémicos de compensación; segundo, la inestabilidad hemodinámica es reconocida como un indicador más adecuado de la magnitud del TEP que el grado de obstrucción angiográfica; y más importante aún, el shock o la inestabilidad hemodinámica se asocian con un aumento de la mortalidad de tres a siete veces. En este sentido, es de suma importancia reconocer que el TEP masivo, excepto

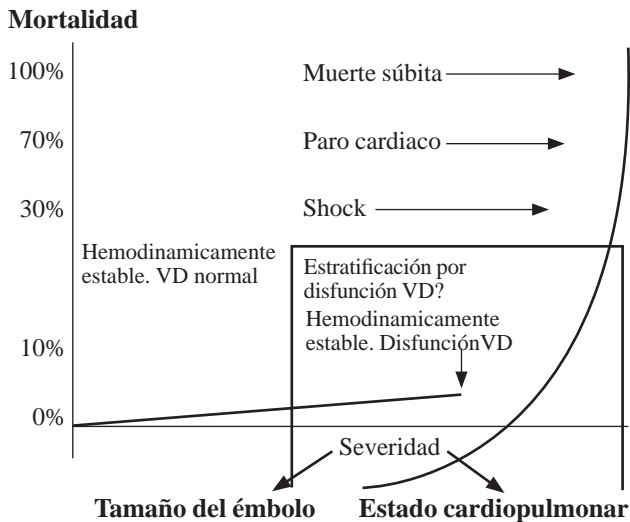


Fig. 10/19. Relación entre la mortalidad y la severidad en el tromboembolismo pulmonar.

que se acompañe de shock o inestabilidad hemodinámica, no se asocia con un aumento de la mortalidad. Por lo tanto, la presencia de shock o inestabilidad hemodinámica provee un discriminador precoz y efectivo entre sobrevivientes y no, que puede ser utilizado para definir el umbral de empleo de agentes fibrinolíticos (ver más adelante).

En el análisis de la mortalidad a un año del grupo de pacientes con TEP del proyecto PIOPED se comprobó que aquella alcanzaba al 23,8%. En tres estudios recientes, sin embargo, la mortalidad fue mucho menor. En el estudio COLUMBUS, la mortalidad fue del 2,2%, en el THÉSÉE (Simoneau y col.) fue de sólo el 1,0%, y en el ICOPER, la mortalidad por todas las causas alcanzó al 11,4% a las dos semanas y al 17,4% a los tres meses, siendo atribuibles el 50% de las muertes al TEP.

Se estima que la mortalidad en pacientes con TEP no tratado alcanza al 18,4%, reduciéndose al 2,5% cuando el padecimiento es adecuadamente tratado. Por lo tanto, cuando el TEP es adecuadamente diagnosticado y tratado, es una causa infrecuente de muerte, y la recurrencia se produce en un número pequeño de pacientes. La mayoría de las muertes se producen a causa de la enfermedad de base. Los pacientes con embolismo pulmonar que tienen cáncer, insuficiencia cardíaca congestiva o enfermedad pulmonar obstructiva crónica se encuentran en mayor riesgo de muerte dentro del año que los otros pacientes con TEP. Las muertes por TEP, así como la recurrencia de la enfermedad, tienden a ocurrir dentro de las dos semanas del diagnóstico. El tratamiento anticoagulante convencional se asocia con una baja mortalidad y con infrecuentes recurrencias. Cuando se produce la recurrencia, sin embargo, la misma se asocia con una elevada mortalidad.

PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA

La enfermedad tromboembólica tiene habitualmente su origen en una flebotrombosis de los miembros inferiores o de la pelvis, con ulterior desprendimiento de los émbolos y localización a nivel del árbol arterial pulmonar.

Las medidas para evitar la trombosis venosa profunda después de la cirugía tienden fundamentalmente a eliminar las complicaciones, a saber: la embolia pulmonar y el síndrome posttrombótico. Desgraciadamente, aun cuando existen guías

de profilaxis, el empleo de medidas preventivas continúa siendo muy variable. Una evaluación reciente demostró que sólo el 28% de los pacientes internados por razones médicas con factores de riesgo para enfermedad tromboembólica reciben profilaxis (Tapson y colaboradores).

La prevención efectiva de la formación de trombosis venosa parece ser una alternativa mejor que la investigación de amplios grupos de población seguida por el tratamiento de los casos positivos. Por otra parte, si todas las trombosis subclínicas fueran tratadas con dosis terapéuticas de anticoagulantes, probablemente serían mayores los efectos colaterales que los que existen con una profilaxis segura y efectiva. Por último, el despistaje extenso y el subsecuente tratamiento no previenen en forma total y efectiva la embolización y el riesgo de síndrome postflebítico.

La prevención de la trombosis de las venas profundas de los miembros inferiores es el primer eslabón en la cadena preventiva del desarrollo del TEP. Existen varias maneras de prevenir tal proceso: medios físicos tales como la reducción de peso en el preoperatorio de cirugía electiva y la estimulación eléctrica de las masas musculares, y medios farmacológicos.

Métodos físicos. La ambulación precoz postoperatoria y la fisioterapia han sido utilizadas como profilaxis de la trombosis venosa profunda por varias décadas. Sin embargo, este método preventivo no se ha correlacionado con una disminución de la incidencia de TEP fatal. Por otra parte, su efectividad no fue documentada con métodos diagnósticos sensibles.

La forma más simple de profilaxis consiste en la aplicación de dispositivos neumáticos que produzcan una compresión venosa intermitente y en sentido ascendente en los miembros inferiores. Los mismos generan una presión intermitente sobre las pantorrillas, aumentan el flujo venoso y en menor medida aumentan la actividad fibrinolítica. Las ventajas de estos métodos estriban en que no tienen riesgo de hemorragias y pueden ser aplicados en prácticamente todos los pacientes. Su empleo, sin embargo, no se encuentra ampliamente difundido. Esta técnica es la propuesta para pacientes con riesgo de sangrado ante la utilización de tratamientos farmacológicos, a saber: pacientes neuroquirúrgicos, aquellos con sangrado activo, trombocitopenia severa o cirugía ocular; o como adyuvante de la profilaxis farmacológica.

Métodos farmacológicos. El hallazgo más interesante en cuanto a la prevención de la trombosis venosa profunda ha sido el referente al empleo de dosis bajas de heparina. El uso de tales dosis ha sido justificado desde el punto de vista teórico por Yin y col., quienes demostraron que la inyección de pequeñas cantidades de factor X activado en venas con estasis producía trombosis, mientras que el estasis por sí no la producía. Se requieren cantidades limitadas de heparina para reducir la actividad del factor X.

En un estudio publicado por Collins y col. en 1988 sobre 78 ensayos randomizados que incluyeron 16.000 pacientes quirúrgicos, se demostró que el empleo perioperatorio de heparina subcutánea prevenía alrededor de la mitad de todas las embolias pulmonares y los 2/3 de todas las trombosis venosas profundas. La reducción de las muertes atribuidas al embolismo pulmonar fue particularmente significativa, y no fue seguida por un aumento de las muertes por otras causas, produciendo por tanto un descenso real de la mortalidad. La heparina reduce el riesgo de TVP y de TEP en pacientes sometidos a cirugía general, urológica, ortopédica y traumatológica. Este hallazgo, asociado al alto nivel de significación estadística de la reducción total de la mortalidad, provee un argumento

definitivo para el empleo sistemático de esta técnica en pacientes sometidos a cirugía.

Existe discusión respecto del régimen óptimo de heparina para la profilaxis en cirugía. En todos los estudios se recomienda iniciar el mismo previo a la cirugía y continuarlo por varios días o hasta que el paciente deambule. En la mayoría de los estudios americanos, se utiliza heparina sódica o cálcica en dosis de 5.000 U. dos horas antes de la cirugía y luego 5.000 U. cada 8 o 12 horas, por vía subcutánea, mientras que en Europa se utilizan frecuentemente las heparinas de bajo peso molecular en una sola dosis diaria de 7.500 U. Las heparinas de bajo peso molecular tienen tres ventajas potenciales sobre las heparinas no fraccionadas: a) una menor frecuencia de sangrado; b) una efectiva acción profiláctica con la administración de una sola dosis diaria; y 3) mayor eficiencia. Las heparinas de bajo peso tienen una mejor biodisponibilidad y una T1/2 más larga comparada con la heparina no fraccionada. Un metaanálisis reciente demostró una incidencia 20% menor de trombosis venosa con profilaxis con heparinas de bajo peso. Las mismas también son muy efectivas en la prevención en pacientes sometidos a cirugía electiva de cadera, donde las heparinas no fraccionadas no son totalmente efectivas. Se debe tener en cuenta que las distintas heparinas de bajo peso tienen distinto perfil farmacológico y deben ser adecuadamente estandarizadas.

En situaciones de alto riesgo, como luego de la cirugía de prótesis de cadera, se aconsejan regímenes alternativos. En EE.UU., el empleo de dosis ajustadas de anticoagulantes orales continúa siendo la forma más común de profilaxis luego del reemplazo total de cadera. Las ventajas primarias de los anticoagulantes orales son su comienzo tardío de acción, permitiendo que se produzca la hemostasia quirúrgica, y la posibilidad de ser utilizados luego de la descarga del hospital. En Europa, los anticoagulantes orales han sido abandonados para esta indicación, siendo reemplazados por las heparinas de bajo peso molecular. Si se utilizan anticoagulantes orales, los mismos se deben administrar en dosis suficientes para prolongar el INR a un valor de 2,0 a 3,0. Un valor menor no provee una protección óptima contra la TVP, y es improbable que reduzca el riesgo de sangrado. Las heparinas de bajo peso molecular han sido ampliamente estudiadas en esta indicación, y proveen una mayor eficacia y seguridad que las heparinas convencionales. En pacientes sometidos a prótesis total de rodilla, por su parte, se recomienda el empleo rutinario de tromboprofilaxis con heparinas de bajo peso molecular, a las dosis indicadas para pacientes de alto riesgo; el fondaparinux; o dosis ajustadas de anticoagulantes orales (INR: 2,0 a 3,0). En todos los casos es recomendable continuar la profilaxis al menos un mes a partir de la cirugía o hasta que el paciente deambule. En este último sentido, Douketis y col. comprobaron que en pacientes sometidos a prótesis de rodilla o de cadera, el tratamiento corto, durante tres semanas, se asociaba con un riesgo de TVP sintomática de 1 en 32 pacientes, y de TEP fatal de 1 en 1.000 pacientes dentro de los tres meses de la cirugía.

El valor de la profilaxis con dosis bajas de heparina podría extenderse a aquellos pacientes sometidos a estrogenoterapia o que presentan infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva, arritmias, accidente cerebrovascular, insuficiencia pulmonar, politraumatismo o enfermedades que requieren períodos prolongados de inmovilización. Samama y col. compararon dos dosis diferentes de enoxaparina (20 o 40 mg) con placebo en el estudio MEDENOX. El estudio evaluó la tromboprofi-

laxis en 1.102 pacientes agudos médicos que se encontraban en riesgo de complicaciones tromboembólicas debido a una restringida movilidad. En esta población, la dosis de 40 mg. redujo el riesgo del TEP en un 63%, mientras que la dosis de 20 mg. no demostró diferencia con el grupo placebo en cuanto a eficacia. Mismetti y col., por su parte, recientemente realizaron un metaanálisis de nueve ensayos en pacientes clínicos comparando HBPM con heparina no fraccionada (n = 4.669) y no demostraron diferencias significativas en cuanto a TVP, TEP clínico y mortalidad. Las HBPM se asociaron con menor sangrado (0,4% vs 1,2%).

Se debe destacar que el tratamiento profiláctico con heparina no brinda una protección absoluta. En el estudio ICOPER, el 29% de los pacientes que presentaron TEP habían sido sometidos a cirugía en los dos meses previos, y la mitad había recibido profilaxis perioperatoria. La observación de que un tercio de los pacientes en este estudio estaba recibiendo profilaxis en el momento en que se produjo el TEP sugiere que la misma fracasa con frecuencia, aunque estos hallazgos merecen nuevos estudios. En un trabajo de Hirsch e Ingenito, por su parte, se comprobó que en una Unidad de Terapia Intensiva Médica, el 34% de los pacientes que estaban recibiendo heparina o compresión neumática presentaron trombosis venosa profunda, mientras que ello sólo ocurría en el 32% de los pacientes que no la recibían. Esto sin embargo, podría depender del hecho que el grupo que recibía profilaxis constituía una población de mayor riesgo.

El consenso del American College of Chest Physicians ha establecido las contraindicaciones para la administración de heparina profiláctica: sangrado intracranial, lesión medular con un hematoma, sangrado interno no controlado, y coagulopatía no corregida. En el paciente traumatizado, las siguientes características no se consideran contraindicación en la medida en que no exista un sangrado activo: traumatismo de cráneo sin sangrado visible en la TAC, lesión espinal completa, laceraciones o contusiones de órganos internos, presencia de un hematoma retroperitoneal en asociación con una fractura pelviana.

La aspirina y otras drogas antiplaquetarias son altamente efectivas para reducir los eventos vasculares mayores en pacientes que se encuentran en riesgo o que presentan enfermedad aterosclerótica. La evidencia sugiere que los agentes antiplaquetarios también proveen cierta protección contra la TVP en pacientes hospitalizados que se encuentran en riesgo. Sin embargo, los consensos actuales no recomiendan el uso de aspirina sola como profilaxis para la TVP por varias razones. Primero, la mayoría de la evidencia citada a beneficio del uso de los agentes antiplaquetarios contra la TVP está basada en estudios de bajo estándar metodológico. Además, la menor eficacia de la aspirina en comparación con otros métodos de profilaxis ha sido demostrada en ensayos clínicos satisfactorios.

El inhibidor selectivo del factor Xa fondaparinux ha sido evaluado en ensayos clínicos adecuados que incluyeron más de 3.000 pacientes sometidos a cirugía abdominal de alto riesgo. La profilaxis con fondaparinux, establecida en el postoperatorio, fue comparada con la profilaxis con heparinas de bajo peso molecular. No se reconocieron diferencias significativas en la incidencia de TVP, sangrado mayor o muerte entre los dos grupos de profilaxis.

En la Tabla 10/6, modificada de Caprini J. y col., se establecen las indicaciones de profilaxis antitrombótica en distintas situaciones de riesgo, en función de la gravedad y de la metodología propuesta.

En la Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and

Tabla 10/6. Clasificación de los niveles de riesgo de TVP y conductas profilácticas propuestas

Evento tromboembólico	Bajo riesgo	Riesgo moderado	Riesgo elevado	Riesgo muy elevado
	Cirugía menor no complicada en pacientes menores de 40 años sin factores de riesgo clínico	Cirugía menor y mayor en pacientes entre 40 y 60 años sin otros factores de riesgo. Cirugía mayor en pacientes < 40 años sin factores de riesgo Cirugía menor en pacientes con factores de riesgo	Cirugía mayor en pacientes mayores de 60 años que tienen factores de riesgo adicionales o infarto de miocardio	Cirugía mayor en pacientes mayores de 40 años con ETE previa, enfermedad maligna, cirugía ortopédica, fractura de cadera, ACV, trauma medular o estado hipercoagulable
Venas de las pantorrillas %	2	10-20	20-40	40-80
Venas proximales %	0,4	2-4	4-8	10-20
Embolismo pulmonar clínico%	0,2	1-2	2-4	4-10
Embolismo pulmonar fatal %	0,002	0,1-0,4	0,4-1	1-5
Estrategia preventiva eficaz	No necesaria	LDUH (c/12 hs.) y IPC	LDUH (c/8hs.), HBPM y IPC	HBPM, anticoagulantes orales, LDUH a dosis ajustada

LDUH: dosis baja de heparina no fraccionada; HBPM: heparina de bajo peso molecular; IPC: compresión neumática intermitente; ETE: enfermedad tromboembólica; ACV: accidente cerebrovascular.

Thrombolytic Therapy (Chest 123:3:S338 September 2004) se establecieron las recomendaciones para el empleo de profilaxis antitrombótica en pacientes internados en terapia intensiva, que se enuncian a continuación:

- Se recomienda que, en la admisión a la unidad de terapia intensiva, todos los pacientes sean evaluados para su riesgo de TVP. De acuerdo a ello, la mayoría de los pacientes deben recibir trombopprofilaxis (Grado 1A).
- En los pacientes que se encuentran en alto riesgo de sangrado, se recomienda la profilaxis mecánica con métodos de compresión hasta que el riesgo de sangrado disminuya (Grado 1C+).
- En los pacientes con riesgo moderado de TVP (Ej.: pacientes con enfermedad médica o postoperatorio) se recomienda utilizar profilaxis con heparina no fraccionada o heparinas de bajo peso molecular (Grado 1A).
- En los pacientes que se encuentran en alto riesgo, tales como aquellos luego de trauma mayor o cirugía ortopédica, se recomienda profilaxis con heparinas de bajo peso molecular (Grado 1A).

En estudios recientes, se ha comprobado que el empleo de heparinas de bajo peso molecular administradas por vía subcutánea en pacientes en terapia intensiva no permite obtener niveles adecuados de la droga. Priglinger y col. determinaron la actividad anti-Xa en pacientes críticos y no críticos, y comprobaron que en los primeros la actividad anti-Xa alcanzaba niveles inferiores y menos prolongados en el tiempo que en los pacientes no críticos. En estos casos, se sugiere emplear dosis mayores o emplear la combinación de HBPM con métodos físicos de profilaxis.

Empleo de estatinas. Un análisis de subgrupos del *Heart Estrogen/progestin Replacement Study* (HERS) comprobó

una reducción del 50% del riesgo para tromboembolismo venoso en las mujeres posmenopáusicas que recibían inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (estatinas). Un estudio de cohorte retrospectivo comprobó una reducción del 22% del riesgo relativo de TVP en individuos seleccionados de 65 años o más que recibían terapéutica con estatinas. Si estos hallazgos se confirman, estos estudios podrían proveer nuevos datos sobre la patogénesis del tromboembolismo venoso en base a la capacidad de las estatinas de disminuir la formación de trombos y mejorar la fibrinólisis, reducir la inflamación y aumentar la capacidad anticoagulante de la proteína C a través de la modificación de los lípidos plasmáticos.

Interrupción de la vena cava. Recientemente se ha sugerido el empleo del filtro de vena cava como profilaxis del tromboembolismo pulmonar en pacientes politraumatizados con riesgo elevado, pese a profilaxis farmacológica convencional. Según algunos autores, en este grupo se deben incluir los pacientes con traumatismo de cráneo severo en coma, fracturas de pelvis con fracturas asociadas de huesos largos e injuria espinal con paraplejía o cuadriplejía.

TRATAMIENTO MÉDICO DEL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Oxigenación. La oxigenación debe ser mantenida mediante el empleo de oxígeno suplementario, ya sea por máscara o cánula nasal, dependiendo de la severidad del proceso. Puesto que una causa significativa de la hipoxemia es el aumento del *shunt* intrapulmonar, la oxigenación arterial puede no mejorar con estos métodos y hacer necesaria la asistencia respiratoria mecánica.

La asistencia respiratoria mecánica puede ser satisfac-

toria y mejorar la oxigenación arterial. Pueden producirse efectos desfavorables sobre la función ventricular derecha durante la ventilación mecánica, debido a que el aumento de la presión intratorácica produce un aumento en la poscarga ventricular derecha con mayor isquemia parietal y movimiento paradójico del septum, con descenso ulterior del volumen minuto cardíaco.

Soporte cardiocirculatorio. En pacientes admitidos en paro cardiorrespiratorio, se deben instituir maniobras de reanimación de acuerdo con las recomendaciones habituales.

En pacientes en shock, no se ha demostrado ningún beneficio con la expansión de volumen en presencia de tromboembolismo masivo. Los datos experimentales sugieren que la sobrecarga de volumen puede producir un deterioro hemodinámico aún mayor al aumentar la distensión del ventrículo derecho y el movimiento paradójico del septum, deteriorando el aporte de oxígeno al miocardio. La única excepción sería la presencia de deterioro hemodinámico asociado a la asistencia respiratoria mecánica. En estas condiciones, la expansión de volumen puede ser útil, siempre que se realice bajo control hemodinámico.

Los intentos de reducir la poscarga ventricular derecha con vasodilatadores en pacientes en shock han demostrado ser riesgosos. Los resultados experimentales muestran que la reducción concomitante de la resistencia vascular sistémica puede agravar la isquemia miocárdica por disminución de la presión de perfusión coronaria.

En presencia de volumen minuto cardíaco bajo con severa hipotensión sistémica, la imposibilidad de manejar la precarga y la poscarga limita las posibles intervenciones al empleo de agentes inotrópicos. En el TEP masivo, la combinación de estimulación α y β_1 con norepinefrina, puede mejorar directamente la función del ventrículo derecho, mientras que la estimulación β_2 puede producir un deterioro rápido y fatal. Se admite que la norepinefrina, en infusión endovenosa continua comenzando con una dosis de 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. y titulando de acuerdo con la presión arterial, sería la droga de elección para el apoyo inotrópico en este caso particular.

En presencia de volumen minuto cardíaco bajo con presión arterial relativamente mantenida, es poco probable que exista isquemia del ventrículo derecho, por lo cual la estimulación alfa adrenérgica no es beneficiosa. En estos casos,

la dobutamina, en dosis de 5-15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. ha demostrado ser clínicamente efectiva, lo cual también es evidente con el empleo de dopamina en dosis de 8-12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

La posible interacción entre la terapéutica fibrinolítica y los agentes farmacológicos citados, y el rol de su administración conjunta, debe ser evaluada. La embolectomía quirúrgica o por catéter puede ser apropiada en los casos extremos.

Tratamiento anticoagulante. No existen dudas hoy día de que el tratamiento primario del TEP agudo es médico, sea por medio de la anticoagulación o bien de la terapéutica trombolítica. Habitualmente, la terapéutica básica es la heparina, generalmente salvadora en pacientes con embolismo agudo, mientras que los anticoagulantes orales se utilizan para el tratamiento prolongado.

Los regímenes de tratamiento para la TVP y el TEP son similares debido a que ambas condiciones son manifestaciones del mismo proceso patológico. Cuando los pacientes con TVP son adecuadamente estudiados, la mayoría de aquellos que presentan TVP proximal también presentan TEP, sintomático o asintomático, y viceversa. Por otra parte, los ensayos clínicos en pacientes con TVP exclusivamente han validado regímenes terapéuticos que son similares a los utilizados en pacientes con TVP y TEP y en pacientes conocidos como portadores de TEP exclusivamente. La gran mayoría de pacientes con ETE que reciben adecuado tratamiento anticoagulante sobreviven.

El tratamiento curativo de la enfermedad tromboembólica justifica y exige el empleo de la heparina en dosis biológicamente activas. En este sentido, se recomienda utilizar el nomograma indicado en la Tabla 10/7.

Se ha demostrado en estudios experimentales y clínicos que la eficacia de la terapéutica con heparina depende de obtener un nivel crítico terapéutico de la droga dentro de las primeras 24 horas de tratamiento, lo cual correspondería a un nivel de heparinemia de 0,2 a 0,4 U de heparina por mililitro de sangre. El test de laboratorio más común para monitorizar la terapéutica heparínica en nuestro medio es el aPTT. La técnica más adecuada para ajustar la infusión de heparina es mantener el aPTT dentro de un rango terapéutico definido, entre 1,5 y 2,5 tiempos del control (55 a 85 segundos). Debido al estrecho rango terapéutico de la heparina, el aPTT debe ser medido al menos dos veces por día hasta

Tabla 10/7. Nomograma de ajuste de dosis de heparina (Modificado de Raschke y col.)

Dosis de carga: 80 U/kg en dosis en bolo.

Infusión de mantenimiento inicial: 18 U/kg por hora (20.000 U en 500 ml = 40 U/ml)

Ajuste de la infusión de mantenimiento: Medir el aPTT 6 horas después de iniciar la infusión de mantenimiento y ajustar como sigue:

aPTT, segundos	Bolo, U	Detener la infusión por ... minutos	Cambio de dosis en mL/hora	Repetir el aPPT
< 50	5000	0	+3	6 horas
50-59	0	0	+3	6 horas
60-87	0	0	0	mañana siguiente
88-95	0	0	-2	mañana siguiente
96-120	0	30	-2	6 horas
> 120	0	60	-4	6 horas

que el paciente establezca los valores dentro del rango precisado. Los hallazgos actuales indican que cuando el nivel no alcanza al valor de 1,5, existe un riesgo inaceptablemente elevado de TEP recurrente; pero por el contrario, no existe ninguna asociación entre los niveles supratrapéuticos del aPTT y el riesgo de hemorragia. El error más frecuente que se comete con la heparina es la elección de una dosis de mantenimiento inadecuada. Independientemente que la dosis de heparina se calcule en base al peso corporal o no, la dosis diaria generalmente es >30.000 UI (18 U x 70 kg x 24 hs = 30.240 UI). Cuando se utiliza heparina no fraccionada por vía subcutánea, la terapéutica se debe iniciar con una pequeña dosis de carga intravenosa (3.000 a 5.000 U), seguida por 17.500 U subcutánea cada 12 horas. La dosis debe ser ajustada ulteriormente para obtener un aPTT que corresponda a un nivel de heparina plasmática de 0,2 UI/ml en la hora previa a la nueva dosis subcutánea. Los requerimientos de heparina son habitualmente mayores en los primeros días luego del evento agudo; durante este periodo los controles de laboratorio deben ser más frecuentes. Luego de los primeros días, estos controles pueden ser obtenidos en forma diaria.

Varias heparinas de bajo peso molecular han sido comparadas con la heparina no fraccionada en enfermos hospitalizados para el tratamiento de la enfermedad tromboembólica. Los resultados de los estudios publicados hasta el año 1995 fueron agrupados en un metaanálisis (Kuijjer P., Prins M. y col.). Los resultados de éste indican que todas las preparaciones de heparinas de bajo peso molecular evaluadas fueron igual de efectivas y seguras que la heparina no fraccionada. Se debe destacar que las heparinas de bajo peso molecular se administraron por inyección subcutánea en dosis ajustadas al peso corporal y sin necesidad de control de anticoagulación. A partir del metaanálisis precedente, se realizaron varios ensayos randomizados. En algunos de ellos el tratamiento con heparinas de bajo peso molecular se realizó en forma domiciliaria. En todos ellos se comprobó la eficacia y la seguridad de las heparinas de bajo peso molecular en el tratamiento de la enfermedad tromboembólica. En un metaanálisis más reciente de Quinlan y col. (2004) se concluye que el tratamiento con dosis fijas de heparinas de bajo peso molecular parece ser tan efectivo y seguro como el tratamiento con dosis ajustadas de heparina no fraccionada por vía intravenosa para la terapéutica inicial del TEP no masivo. En pacientes con insuficiencia renal severa, se sugiere emplear heparina no fraccionada intravenosa en lugar de HBPM.

La mayoría de los estudios utilizan una dosis ajustada por kilo de peso de heparinas de bajo peso molecular, en una o dos administraciones diarias. Las dosis sugeridas son: para la enoxaparina (Clexane®): 1 mg (100UI)/kg/12 horas o 1,5 mg/kg una vez al día; para la nadroparina (Fraxiparina®): hasta 55 kg: 12.500 UI, hasta 80 kg: 15.000 UI, más de 80 kg: 17.500 UI, siempre cada 12 horas; para el reviparin: hasta 60 kg: 4.200 UI, más de 60 kg: 6.300 U, cada 12 horas; para el tinzaparin: 175 UI/kg cada 24 horas. En pacientes con pesos extremos, muy altos o muy bajos, o con insuficiencia renal, se recomienda el dosaje del factor antiXa. Para el caso particular de los pacientes con tromboembolismo pulmonar, se recomienda limitar su empleo a aquellos que no presentan riesgo de TEP fatal o de hemorragia.

En el ensayo Matisse Investigators se evaluó el fondaparinux (Arixtra®), un agente antitrombótico sintético con actividad específica anti-factor Xa, en pacientes con tromboembolismo pulmonar, en forma comparativa con heparina no fraccionada. Se incluyeron más de 1.000 pacientes en cada grupo. Los pacientes asignados a fondaparinux recibieron una inyección

única de la droga por vía subcutánea de 5,0 mg, si el peso corporal era de menos de 50 kg, 7,5 mg si el peso corporal era de 50 a 100 kg, y de 10,0 mg si el peso superaba los 100 kg. La eficiencia y la incidencia de efectos adversos fue similar para las dos terapéuticas. En opinión de los autores, debido a su simplicidad, la dosis única subcutánea de fondaparinux sin necesidad de controles de anticoagulación podría reemplazar a la administración de heparina no fraccionada en la mayoría de los pacientes con embolismo pulmonar. En un estudio del mismo grupo (Buller H. y col.) se comprobó que una dosis diaria de fondaparinux es efectiva para el tratamiento inicial de pacientes con TVP sintomática.

La terapéutica con anticoagulantes orales se debe iniciar en forma conjunta con la terapéutica con heparina, discontinuándose esta última entre el quinto y el séptimo día de tratamiento, siempre que el INR (*International Normalized Ratio*) se encuentre dentro del rango terapéutico (INR: 2,0 a 3,0), por lo menos durante 48 horas. Esta metodología es efectiva y evita cuatro o cinco días de internación en la mayoría de los pacientes, reduciendo los costos de la internación inicial. Una vez que el efecto anticoagulante y la dosis de anticoagulantes orales se han estabilizado, el INR se controlará semanalmente durante el primer mes del tratamiento, y luego mensualmente.

La enfermedad tromboembólica es una enfermedad crónica con exacerbaciones agudas. Múltiples ensayos clínicos en pacientes con TVP indican que cuando la heparina se administra durante 5 a 10 días y se sigue con una terapéutica anticoagulante oral adecuada, la frecuencia de TVP recurrente es de aproximadamente 5%. Debido a que el riesgo de recurrencia es especialmente elevado durante los primeros 6 a 12 meses que siguen al evento inicial, se admite que durante este periodo se debe mantener una terapéutica anticoagulante de intensidad estándar (INR entre 2,0 y 3,0) para lograr el mayor beneficio. Luego de los 12 meses, el riesgo de recurrencia disminuye, de modo que se puede mantener una menor intensidad de anticoagulación (INR: 1,5), logrando igual eficacia con menor riesgo de sangrado. Aunque el riesgo de recurrencia es el mismo luego de la TVP y del TEP, las consecuencias de la recurrencia, incluyendo eventos que ocurren luego de la fase inicial del tratamiento, parecen ser mucho más severas luego del embolismo pulmonar que de la TVP.

El mayor avance en la evaluación del riesgo de recurrencia del TEP luego de la suspensión del tratamiento anticoagulante es el reconocimiento reciente de que los pacientes que presentan una trombosis provocada por un factor de riesgo reversible mayor, tal como la cirugía, tienen un riesgo bajo de recurrencia (aproximadamente 3% por año), mientras que los pacientes con un episodio idiopático de TEP o que presentan un factor de riesgo persistente (ej. cáncer) tienen un riesgo elevado (aproximadamente 10% por año). A continuación se citan las recomendaciones sobre duración de tratamiento propuestas en la Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy (Chest 126:3:401S, September 2004).

- a. En pacientes con un primer episodio de TEP secundario a un factor de riesgo transitorio, se recomienda tratamiento con un anticoagulante oral por al menos tres meses (Grado 1A).
- b. En pacientes con un primer episodio de TEP idiopático se sugiere considerar el empleo indefinido de terapéutica anticoagulante (Grado 2A).
- c. En pacientes con TEP y cáncer, se recomienda el empleo de HBPM durante los primeros 3 a 6 meses (Grado 1A). Estos pacientes deben recibir luego tratamiento anticoa-

- gulante oral en forma indefinida o hasta que el cáncer sea resuelto (Grado 1C).
- d. En pacientes con un primer episodio de TEP que presentan anticuerpos antifosfolípidos o que tienen dos o más condiciones trombofílicas (Ej. combinación de factor V Leiden y mutación de protrombina 20210) se recomienda tratamiento por 12 meses (Grado 1C). Para estos pacientes, también se sugiere tratamiento anticoagulante indefinido (Grado 2C).
 - e. En pacientes con un primer episodio de TEP que tienen deficiencia documentada de antitrombina, deficiencia de proteína C o proteína S, o mutación del gen protrombina 20210 o factor V Leiden, homocisteinemia, o valores elevados de factor VIII, se recomienda tratamiento por 6 a 12 meses (Grado 1A). Se sugiere tratamiento indefinido como en pacientes con TEP idiopático (Grado 2C).
 - f. En pacientes con dos o más episodios documentados de TEP, se sugiere tratamiento indefinido (Grado 2A).
 - g. En pacientes que reciben tratamiento anticoagulante indefinido, la relación riesgo beneficio de la continuación de tal tratamiento debe ser reevaluada en cada paciente individual a intervalos periódicos (Grado 1C).

En el estudio multicéntrico *Nacional Institutes of Health-sponsored Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism (PREVENT)* (Ridker P. y col.), 50 pacientes con tromboembolismo venoso idiopático que habían completado al menos tres meses de dosis total de warfarina (INR: 2,0 a 3,0) fueron randomizados a duración indefinida de warfarina a dosis baja (INR: 1,5-2,0) versus placebo. En los pacientes tratados con warfarina, se produjo una reducción de dos tercios en la incidencia de recurrencia de TEV sin aumento de las hemorragias. Este estudio demostró que la prolongación de la anticoagulación de baja intensidad reduce la posibilidad de recurrencia y puede ser administrada en forma segura y efectiva en pacientes con TEV idiopático.

Empleo de drogas fibrinolíticas. Recientemente, Aracaso y Kreit han resumido la evidencia existente respecto al empleo de trombolíticos en el TEP, tal se indica en las siguientes consideraciones:

- a. La resolución de la obstrucción embólica dentro de las 24 horas de tratamiento es mejor con tratamiento trombolítico que con heparina sola, tal lo demostrado por angiografía, centellografía, ecocardiografía y medición de la presión en la arteria pulmonar. Sin embargo, una semana y un mes después del tratamiento, la resolución demostrada por el centellograma es la misma en pacientes tratados con rt-PA o con heparina (Nivel de evidencia I-II).
- b. En pacientes hemodinámicamente estables, no hay evidencias de que la terapéutica trombolítica reduzca la mortalidad o reduzca la frecuencia de tromboembolismo recurrente comparada con la terapéutica con heparina (Nivel de evidencia I-II).
- c. Basado en datos de pequeños estudios randomizados, la terapéutica trombolítica parece reducir la mortalidad en pacientes con shock debido a tromboembolismo masivo, probablemente por restaurar más rápidamente el flujo sanguíneo pulmonar y mejorar la función ventricular derecha (Nivel de evidencia II).
- d. Distintas observaciones demuestran que no está indicado el empleo de trombolíticos en pacientes estables hemodinámicamente con disfunción ventricular derecha, y sugieren que la presencia de shock con acidosis metabólica, y no simplemente el fallo circulatorio dependiente de vasopresores, sería la indicación formal para el empleo de estas drogas (Wood, 2002). En contra de esta recomen-

dación está el resultado del *Management Strategies and Prognosis of Pulmonary Embolism Trial (MAPPET-3)*, en el que Konstantinides y col. evaluaron 256 pacientes con TEP agudo y disfunción ventricular derecha, pero sin hipotensión ni shock. Los mismos fueron asignados en forma aleatoria a recibir heparina más tPA (bolo IV de 10 mg, seguido por una infusión IV de 90 mg en dos horas) o heparina más placebo. La terapéutica con heparina sola se asoció con una mayor necesidad de otros tratamientos (24,6% vs. 10,2%), incluyendo resucitación cardiopulmonar, ventilación mecánica, embolectomía de emergencia, empleo de vasopresores o trombolíticos. Estos hallazgos sugieren que la trombolisis debe ser considerada en pacientes con disfunción ventricular derecha y posible inestabilidad hemodinámica que se encuentran en alto riesgo de evolución adversa, incluyendo recurrencias eventualmente fatales

- e. Los tres agentes trombolíticos parecen ser igualmente eficaces y seguros cuando se emplean dosis equivalentes en un periodo corto de tiempo. La infusión en dos horas de rt-PA resulta en una lisis más rápida del coágulo cuando se compara con los regímenes de 12 o 24 horas de UK o SK (Nivel de evidencia II).
- f. El riesgo de hemorragia intracraneal y otros sangrados severos es substancialmente mayor en pacientes tratados con terapia trombolítica. El costo de la terapia trombolítica es mucho mayor que el de la terapia convencional con heparina.
- g. Basado en las consideraciones anteriores, se concluye que la indicación más apropiada para la terapéutica trombolítica es en pacientes con TEP masivo complicado con shock en ausencia de contraindicación para el empleo de trombolíticos.
- h. En la Tabla 10/8 se indican las dosis sugeridas de trombolíticos para el tratamiento del tromboembolismo pulmonar. La tendencia actual, basada en datos experimentales y clínicos, tiende a favorecer el empleo de regímenes más concentrados y de corta duración, que producirían una lisis más rápida del coágulo y una menor incidencia de complicaciones.

A diferencia del tratamiento del infarto de miocardio, no se requiere la infusión de heparina durante la trombolisis en el tromboembolismo pulmonar. Puesto que todos los regímenes utilizan dosis fijas o basadas en el peso corporal, no hay necesidad de monitorizar el aPTT, nivel de fibrinógeno,

Tabla 10/8. Agentes trombolíticos en el tromboembolismo pulmonar

Suspender infusión de heparina. Iniciar infusión de trombolíticos con un aPTT < 1,5 del control
<i>Estreptoquinasa:</i> 250.000 UI dosis de carga en 30 minutos seguido de 100.000 UI/hora durante 24 horas en TEP, y durante 48-72 horas en TVP
<i>Uroquinasa:</i> 4.400 UI/Kg dosis de carga en 10 minutos seguido de 4.400 UI/Kg/hora durante 12 horas en TEP, y durante 24-48 horas en TVP
Lisis de corto tiempo 1.000.000 UI en 10 minutos seguida de 2.000.000 UI en 110 minutos
Lisis en bolo: 15 a 20.000 U/kg en 10 minutos
<i>rt-PA:</i> 100 mg en infusión continua periférica durante dos horas, o 15 mg en bolo inicial, 50 mg en infusión en 30 minutos y 35 mg en infusión en una hora
Lisis en bolo: 0,6 mg/kg/2 minutos

u otro parámetro de coagulación durante la infusión. Luego de completar la terapéutica trombolítica, debe ser medido el aPTT. Si es <2,5 del valor control, se debe iniciar la administración de una infusión de heparina para mantener el aPTT en el rango de 1,5 a 2,5 el valor control. Si el aPTT excede el límite superior, debe ser medido cada dos a cuatro horas hasta que retorne al nivel terapéutico, en cuyo momento se debe iniciar la administración de heparina.

La trombolisis en la TVP teóricamente puede restaurar la permeabilidad venosa y la función, aunque esto no ha sido probado. La trombolisis en estos casos es más útil en pacientes con trombosis de la extremidad superior secundaria a catéteres venosos que deben permanecer en su lugar. También pueden ser utilizados trombolíticos en jóvenes con TVP iliofemoral con marcado edema y limitación funcional. A diferencia de la trombolisis en el TEP, que puede ser administrada por una vena periférica, los trombolíticos en la TVP deben ser administrados por catéter en forma dirigida. Los trombolíticos por vía periférica no acceden a un sistema venoso profundo totalmente obstruido.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL EMBOLISMO PULMONAR

Interrupción del flujo de la vena cava inferior. El 80% de los pacientes con tromboembolismo pulmonar pueden ser adecuadamente tratados con las drogas anticoagulantes. Queda, sin embargo, un 20% de casos en los cuales la interrupción venosa por encima de los trombos constituye una técnica de tratamiento más adecuada o conveniente. A continuación se citan las indicaciones de la interrupción venosa:

- a. - *Contraindicaciones de los anticoagulantes.* Existe un criterio casi unánime acerca de la conveniencia de la interrupción venosa en aquellos casos en que los anticoagulantes están contraindicados. Los pacientes con hemorragias o intervenciones quirúrgicas recientes sobre el SNC, articulaciones mayores, tracto urinario o retroperitoneo son malos candidatos al tratamiento anticoagulante, así como los portadores de discrasias sanguíneas o plaquetopenia inducida por heparina.
- b. - *Inadecuada respuesta al tratamiento anticoagulante.* Cuando sobrevienen nuevos episodios embólicos en pacientes bajo adecuado tratamiento anticoagulante, la experiencia demuestra que el aumento de la anticoagulación conlleva a un riesgo inaceptable de hemorragia con poca posibilidad de resolver el embolismo. En estos casos está indicada la interrupción venosa.
- c. - *Persistencia de causas favorecedoras del embolismo.* Un grupo importante en que la interrupción venosa efectiva resuelve el problema a largo plazo son aquellos cuyas causas predisponentes de embolismo pulmonar persisten: insuficiencia cardíaca crónica, policitemia, neoplasias, etcétera.
- d. - *Sobrevivientes de embolismo mayor.* Todos los pacientes que sobreviven a un episodio de embolismo pulmonar masivo, deberían ser sometidos a la interrupción de la vena cava. En caso de practicarse una embolectomía pulmonar, es necesaria la interrupción simultánea de la vena cava a causa del elevado índice de recurrencias.
- e. - *Embolismo precoz del embarazo.* Las pacientes con embolismo precoz durante el embarazo son candidatas de elección para la interrupción de la vena cava.
- f. - *Profilaxis en pacientes de alto riesgo.* En pacientes que serán intervenidos de cirugía espinal, neurológica o de cadera, y en pacientes con paraplejía o fracturas de pelvis, puede ser indicación la interrupción de la vena

cava si los otros métodos profilácticos se consideran contraindicados y el riesgo de embolismo es elevado.

- g. - *Presencia de trombo libre.* Recientemente se ha demostrado que la presencia de un trombo libre flotante en la zona ileofemoral se asocia con una incidencia del 60% de TEP a pesar de una adecuada anticoagulación. En adición, si el trombo flotante alcanza a la vena cava, la incidencia es del 27%, y la presencia de trombos bilaterales en ambos miembros inferiores se asocia con una incidencia del 43%, independientemente de la anticoagulación. Estas condiciones también serían indicación de colocación del filtro de vena cava.

Técnicas de interrupción del flujo de la vena cava inferior

Se describieron diversos métodos para la interrupción del flujo de la vena cava inferior. En nuestro medio se han utilizado la ligadura directa de la vena, la interrupción con dispositivo de teflon y el empleo de filtros.

Ha existido una considerable controversia respecto de cuál es la mejor técnica de interrupción del flujo de la vena cava. En pacientes con embolismo séptico o con múltiples émbolos pequeños que generan hipertensión pulmonar, la ligadura de la vena cava por debajo de las venas renales es de elección. La incidencia de secuelas postflebíticas se encuentra en el rango del 33%, y persiste un pequeño riesgo de embolización.

El empleo de filtros permite una interrupción satisfactoria de la vena cava inferior con una técnica sencilla que evita la anestesia general y la cirugía mayor. El filtro se coloca por intermedio de un aplicador, ya sea por la vena yugular o la vena femoral. El filtro se ha empleado en pacientes que presentan episodios repetidos de embolismo pulmonar a pesar de un buen tratamiento anticoagulante, en aquellos en que los anticoagulantes están contraindicados, en pacientes con embolismo pulmonar y shock, y después de la embolectomía pulmonar. La terapéutica con heparina, en aquellos casos en que no está contraindicada, se suspende tras la implantación del filtro durante 12 horas y luego se continúa por siete a 10 días en dosis convencionales. Algunos autores recomiendan continuar con anticoagulación oral.

El filtro de Greenfield es un dispositivo cónico de finas guías metálicas (Fig. 10/20). Fue construido de modo que el 80% de la profundidad del filtro pueda ser ocluido antes de que su sección transversal se reduzca en un 64%. Esto determina una adecuada captura de émbolos por la parte central del filtro con continuidad del flujo a través de la zona periférica de la vena cava. El filtro tiene una longitud de 4,6 cm y un diámetro de 3 cm en su base cuando está totalmente expandido. Se ha demostrado experimentalmente que puede atrapar émbolos de 2 mm o más. A causa de la persistencia del flujo sanguíneo a través de los coágulos atrapados y de la geometría cónica del dispositivo, se produce la lisis de los coágulos, manteniendo permeable el filtro. El mismo puede ser colocado por vía yugular o femoral, mediante una técnica percutánea, a través de una guía de Seldinger. La sepsis no es una contraindicación para la colocación de este filtro, ya que en caso de existir trombos infectados, los mismos pueden ser esterilizados con un tratamiento de dos semanas con antibióticos.

El filtro de Simon-Nitinol, por su parte, está compuesto de un material con memoria térmica (níquel y titanio) que permite ser colocado con un fino introductor y abrirse y fijarse a la vena cava a la temperatura del organismo.

Aunque no existe opinión definitiva al respecto, la mayoría de los autores recomiendan combinar la interrupción de la vena cava con la anticoagulación, si ésta no está contraindicada. Los beneficios sugeridos incluyen: a) prevención de la trombosis en el sitio de inserción; b) prevención de la obstrucción de la vena cava y de insuficiencia venosa; c) prevención de la embolización de un coágulo a partir de un filtro ocluido; d) prevención de la propagación o recurrencia de la TVP. La duración de esta terapéutica depende de la presencia de factores de riesgo para trombosis recurrente, siendo el tiempo mínimo recomendado de tres meses.

Un solo estudio controlado randomizado ha evaluado el empleo del filtro de vena cava. En este estudio (Decousos y col.), 400 pacientes con TVP proximal considerada de alto riesgo para TEP fueron randomizados para recibir un filtro de vena cava o no. Todos los pacientes recibieron anticoagulantes por al menos tres meses. El uso del filtro redujo la ocurrencia de TEP durante los primeros 12 días, pero luego de dos años, esto fue contrabalanceado por un aumento en la recurrencia de TVP, probablemente debido a trombosis en el sitio del filtro. A los dos años, no existió diferencia en la mortalidad entre los pacientes que tenían y los que no tenían filtro de vena cava.

En la actualidad existe la posibilidad del empleo de filtros transitorios. Las indicaciones para su colocación son similares a las de los filtros permanentes. El empleo de estos dispositivos tiene la ventaja de su remoción para evitar posibles complicaciones. Su empleo es ideal en pacientes que requieren una protección óptima durante un periodo crítico, durante el cual el riesgo de TEP es alto y la anticoagulación está contraindicada. Posteriormente, estos filtros pueden ser removidos si el riesgo de TEP disminuye, pero pueden ser dejados *in situ* si el riesgo persiste. Los tres filtros aprobados para esta indicación son el Gunther Tulip (Cook Inc), el OptEase (Cordes Endovascular) y el Recovery nitinol (Brad Peripheral Vascular). El Opt Ease puede ser recuperado desde la vena femoral, mientras que los otros dos deben ser extraídos desde la vena yugular.

Se ha comprobado que en la mayoría de los casos, los filtros transitorios no son retirados y persisten *in situ* a pesar de que su principal indicación es el empleo transitorio. Ello se asocia con una alta incidencia de trombosis residual y oclusión sintomática de la vena cava inferior, por lo que se ha recomendado reevaluar la utilidad potencial de esta práctica (Karmy-Jones y colaboradores)

Embolectomía pulmonar. La embolectomía pulmonar, u operación de Trendelenburg, es un procedimiento heroico, que se puede realizar en algunos pacientes con embolismo pulmonar masivo.

El procedimiento debe ser realizado hoy día con circulación extracorpórea en pacientes con embolismo pulmonar masivo confirmado angiográficamente, que presentan shock y que no responden a la terapéutica fibrinolítica. Schmid y col., por su parte, consideran que la decisión quirúrgica en los casos más graves debe estar basada en los hallazgos clínicos, sin recurrir a procedimientos diagnósticos invasivos. En los pacientes con embolismo pulmonar masivo que requieren masaje cardiaco externo, se debe intentar realizar una embolectomía inmediata. Sin la remoción mecánica del émbolo, estos pacientes fallecen.

Sasahara ha establecido las siguientes indicaciones de la embolectomía, cuando después de una hora de tratamiento médico intensivo: a) la presión sistólica sanguínea es menor de 90 mm Hg; b) el volumen minuto urinario es inferior a

20 ml por hora; y c) la PaO₂ es inferior a 60 mm Hg.

Una indicación formal de la embolectomía es el paciente que ha experimentado un paro cardiaco. El masaje cardiaco para la reanimación es en estos casos útil, ya que se ha demostrado que puede resultar eficaz para la fragmentación del émbolo y la propulsión de los fragmentos distalmente. Como resultado se observa que existe menor obstrucción en la circulación pulmonar central y una mejoría hemodinámica significativa.

En la experiencia de embolectomía pulmonar con asistencia con circulación extracorpórea citada por Gray y col., sobre 71 embolectomías realizadas en el período 1963-1986, la mortalidad global fue del 29%. En los pacientes que no habían presentado paro cardiaco previo a la operación, la mortalidad hospitalaria fue del 11%, mientras que en los que habían experimentado un paro cardiaco, esa mortalidad alcanzó al 64%. En 1994, Gulba y col. compararon la trombolisis sistémica y la embolectomía quirúrgica. La terapéutica lítica fue efectiva en el 73% de los pacientes, mientras que el tratamiento quirúrgico fue exitoso en el 85%. La mortalidad fue del 33% para el tratamiento médico y del 23% para el quirúrgico, respectivamente. Más recientemente, Aklog y col. y Yalamanchili y col. han demostrado que la embolectomía quirúrgica puede ser realizada con mínima mortalidad y morbilidad. Estos estudios informan una sobrevida del 89% y 92%, respectivamente, cuando la intervención quirúrgica se realiza precozmente. Ambos grupos atribuyen la alta sobrevida a la selección de pacientes y al tratamiento precoz.

Embolectomía pulmonar transvenosa. Greenfield describió un procedimiento que evita la anestesia general, la toracotomía y el bypass cardiopulmonar. Consiste en insertar



Fig. 10/20. Filtro de Greenfield.

un catéter a través de la vena femoral con anestesia local, conectado a un aspirador de vacío.

El catéter de embolectomía tiene una ventosa de un plástico blando radioopaco en el extremo que permite seguirlo bajo pantalla y no causa daño mecánico en su pasaje. Al comienzo, se inyecta sustancia de contraste para verificar la ausencia de trombosis en la vena ilíaca. Se adelanta el catéter hasta la arteria pulmonar. La presión pulmonar se monitorea con el catéter de Swan-Ganz. Se efectúa arteriograma pulmonar. Los émbolos recientes sueltos son rodeados por la sustancia opaca, cuando ésta no pasa es porque el émbolo está fijo. El extremo de succión se hace avanzar con aspiración lenta hasta que es obstruido por el émbolo. En ese momento, manteniendo la succión continua, se va retirando lentamente y en su extremo vienen los coágulos. Esta operación se debe repetir varias veces. Restaurados el gasto cardiaco y la presión sistémica, se repite el arteriograma para verificar el retorno de la perfusión. Una vez retirado el catéter, se coloca un filtro en la vena cava inferior. El procedimiento total se completa en alrededor de dos horas. A las 12 horas se reanuda la anticoagulación. Con este procedimiento se logra la extracción de los coágulos en el 90% de los casos y se obtiene una sobrevida del 77%.

Recientemente se ha introducido la trombolisis mecánica utilizando un catéter rotacional o un dispositivo de jet de solución salina a alta presión (*AngioJet Xppeedior catheter -Possis Medical-*). Aunque se han reportados éxitos inmediatos, la mayoría de estos estudios son pequeños y descriptivos, sin seguimiento sistemático a largo tiempo.

ESTRATEGIA TERAPÉUTICA EN EL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Como ya se citó, la heparina es la terapéutica efectiva en la mayoría de los pacientes con embolismo pulmonar (Fig. 10/21). En pacientes con contraindicación de anticoagulación, que presentan embolismo recurrente estando heparinizados, que se encuentran en riesgo de muerte a pesar de la terapéutica heparínica o que tienen falla circulatoria, es necesario

utilizar técnicas alternativas o complementarias.

Los pacientes con embolismo pulmonar que no son tratados tienen un riesgo del 30% de muerte por una embolización subsecuente. En caso de estar contraindicada la heparina o cuando se produce una hemorragia como consecuencia de su empleo, es preciso colocar un filtro en la vena cava inferior. El procedimiento tiene un riesgo mínimo.

Los pacientes con embolismo pulmonar recurrente probado sobre la base de nuevos defectos angiográficos o nuevos defectos de perfusión en el centellograma, que están en tratamiento con heparina, deben ser considerados fracasos de la anticoagulación. La mayoría de los autores sostienen que en estos casos se debe colocar un filtro de vena cava o utilizar terapéutica trombolítica.

Algunos pacientes que han sufrido una embolia de pulmón presentan un riesgo inaceptablemente alto de recurrencia pese al tratamiento heparínico. Estos pacientes tienen numerosos factores de riesgo, con escasa posibilidad de reducirlos en semanas. Algunos pacientes con enfermedad cardiopulmonar grave se encuentran en riesgo de muerte, no por la magnitud de la embolia, sino por la enfermedad cardiopulmonar preexistente: EPOC, insuficiencia cardiaca terminal, hipertensión pulmonar y tromboembolismo recurrente. Estos pacientes se benefician con la inserción profiláctica de un filtro de vena cava o, alternativamente, procediendo a la disolución de la fuente de émbolos con trombolíticos.

El número pequeño de pacientes graves con embolismo pulmonar masivo que sobreviven a la embolia inicial pero permanecen en shock obstructivo, tienen una elevada mortalidad. Es lógico que la terapéutica fibrinolítica, que produce la lisis rápida de los coágulos pueda ser útil en estas circunstancias.

Si la terapéutica trombolítica está absolutamente contraindicada, los pacientes en shock deben ser considerados candidatos para la embolectomía quirúrgica. Si no es posible realizar trombolíticos ni embolectomía, el paciente en shock presenta un riesgo extremadamente alto de muerte aun con pequeños émbolos ulteriores, por lo que se aconseja realizar una interrupción del flujo de la vena cava.

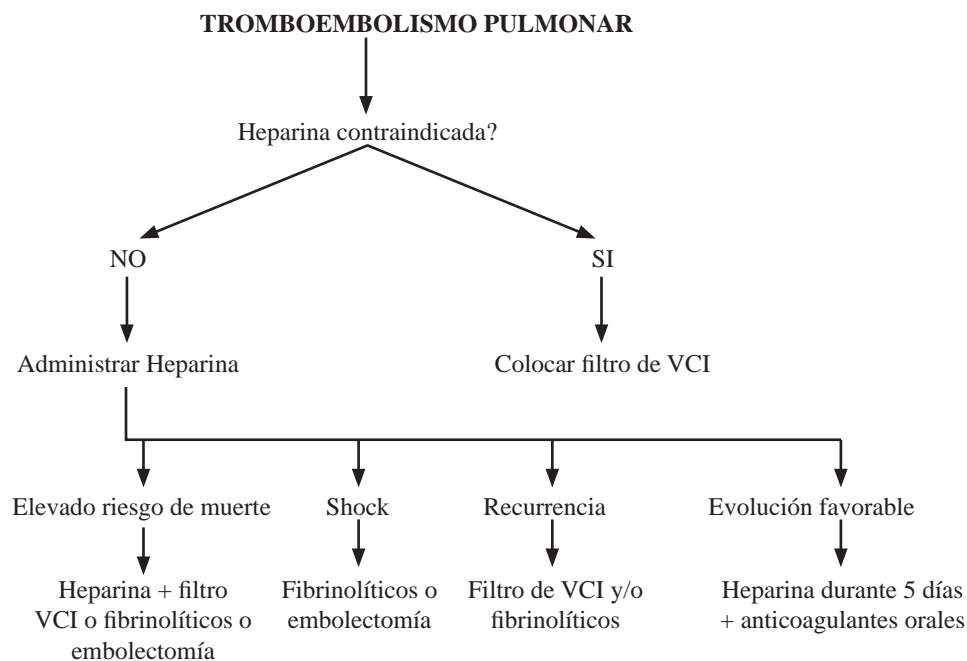


Fig. 10/21. Algoritmo de tratamiento del tromboembolismo pulmonar

BIBLIOGRAFÍA

- Aklog L., Williams C., Byrne J.: Acute pulmonary embolectomy: a contemporary approach. *Circulation* 105:1416-2002
- AlMahameed A., Bartholomew J.: Patients with acute pulmonary embolism should have an echocardiogram to guide treatment decisions. *Med Clin N Amer* 87:1251-2003
- Attia J., Ray J., Cook D.: Deep vein thrombosis and its prevention in critically ill adults. *Arch Intern Med* 161:1268-2001
- Auerbach A., Sanders G., Hambleton J.: Cost-effectiveness of testing for hypercoagulability and effects on treatment strategies in patients with deep vein thrombosis. *Am J Med* 116:816-2004
- Augustinos P., Ouriel K.: Invasive approaches to treatment of venous thromboembolism. *Circulation* 110 (Suppl1):27S-2004
- Bourriol K., Couffinhall T., Bernard V.: Clinical outcome after a negative spiral CT pulmonary angiogram in an in-patient population from cardiology and pneumonology wards. *Chest* 123:359-2003
- Bova C., Greco F., Misuraca G.: Diagnostic utility of echocardiography in patients with suspected pulmonary embolism *Am J Emerg Med* 21:180-2003
- British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group: British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism *Thorax* 58:470-2003
- Brown M., Rowe B., Reeves M.: The accuracy of the enzyme-linked immunosorbent assay D-Dimer test in the diagnosis of pulmonary embolism: a meta-analysis. *Ann Emerg Med* 40:133-2002
- Büller H., Davidson B., Decousus H.: Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 140:867-2004
- Buller A., Agnelli G., Hull R.: Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 126:3:401S, September 2004
- Canonico M., Oger E., Plu-Bureau G (ESTHER Study Group): Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women. *Circulation* 115:840-2007
- Caprini J., Arcelus J., Reyna J.: Effective risk stratification of surgical and nonsurgical patients for venous thromboembolic disease. *Semin Hematol* 38 (Suppl 5)12S-2001
- Cook R., Ashton R., Aughenbaugh G.: Septic pulmonary embolism. *Chest* 128:162-2005
- Crowther M., Kelton J.: Congenital thrombophilic states associated with venous thrombosis: a qualitative overview and proposed classification system. *Ann Intern Med* 138:128-2003
- Dalen J.: Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? *Chest* 122:1801-2002
- Donato A., Scheirer J., Atwell M.: Clinical outcomes in patients with suspected acute pulmonary embolism and negative helical computed tomographic results in whom anticoagulation was withheld. *Arch Intern Med* 163:2033-2003
- Douketis J., Eikelboom J., Quinlan D.: Short-duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement. *Arch Intern Med* 162:1465-2002
- Douketis J.: Hormone replacement therapy and risk for venous thromboembolism: what's new and how do these findings influence clinical practice? *Curr Opin Hematol* 12:395-2005
- Elicker B., Lee T., Webb W.: Role of Multislice Computed Tomography of the thorax for the evaluation of suspected pulmonary embolism. *Clin Pulmonary Med*. 14:157- 2007
- Farrell S., Hayes T., Shaw M.: A negative Simple-RED D-dimer assay result does not exclude the diagnosis of deep vein thrombosis or pulmonary embolus in emergency department patients. *Ann Emerg Med* 35:121-2000
- Fromm R.: Cardiac troponins in the intensive care unit: common causes of increased levels and interpretation. *Crit Care Med* 35:584-2007
- Gallagher E.: Clots in the lung. *Ann Emerg Med* 35:181-2000
- Gallus A., Goghlan D.: Travel and venous thrombosis. *Current Opinion in Pulm Med* 8:372-2002
- Garg K.: CT of pulmonary thromboembolic disease. *Radiol Clin North Am* 40:111-2002
- Geerts W., Heit J., Clagett G.: Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 119: (suppl 1)132S-2001
- Geerts W., Pineo G., Heit J.: Prevention of venous thromboembolism. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 126:3:338S, September 2004
- Gelfand E., Piazza G., Goldhaber S.: Venous thromboembolism guidebook, Fourth Edition. *Crit Pathways in Cardiol* 2:247-2003
- Gibson N., Sohne M., Buller H.: Prognostic value of echocardiography and spiral computed tomography in patients with pulmonary embolism. *Curr Opin Pulm Med* 11:380-2005
- Gossage J.: Early intervention in massive pulmonary embolism. *Postgr Med* 111:27-2002
- Haage P., Piroth W., Krombach G.: Pulmonary embolism: comparison of angiography with spiral computed tomography, magnetic resonance angiography, and real time magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med* 167:729-2003
- Heit J.: Risk factors for venous thromboembolism. *Clin Chest Med* 1:24-2003
- Hilton-Jones D.: When the patient fails to respond to treatment: myasthenia gravis. *Practical Neurol* 7:405- 2007
- Hunt Da.: Determining the Clinical Probability of Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism. *Southern Med J*. 100:1015- 2007
- Hvitfeldt P., Noer I., Moller J.: Clinical outcome of patients with suspected pulmonary embolism. A follow-up of 588 consecutive patients. *J Intern Med* 250:137-2001
- Hyers T., Agnelli G., Hull R.: Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 119(suppl 1):176S-2001
- Ian Paterson D., Schwartzman K.: Strategies incorporating spiral CT for the diagnosis of acute pulmonary embolism. *Chest* 119:1791-2001
- Jamieson S., Kapelanski D., Sakakibara N.: Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *Ann Thorac Surg* 76:1457-2003
- Janata Schwatczek K., Weiss K., Riezinger I.: Pulmonary embolism. Diagnosis and treatment. *Sem Thromb and Hemostasis* 22:33-1996
- Karmy-Jones R., Jurkovich G., Velmahos G.: Practice patterns and outcomes of retrievable vena cava filters in trauma patients: An AAST multicenter study. *J Trauma* 62:17-2007
- Kassai B., Boissel J., Cucherat M.: A systematic review of the accuracy of ultrasound in the diagnosis of deep venous thrombosis in asymptomatic patients. *Thromb Haemost* 91:655-2004
- Kearon C., Ginsberg J., Douketis J.: Management of suspected deep venous thrombosis in outpatients by using clinical assessment and D-dimer testing. *Ann Intern Med* 135:108-2001
- Kearon C.: Duration of therapy for acute venous thromboembolism. *Clin Chest Med* 24:63-2003
- Khan A., Cann A., Shah R.: Imaging of acute pulmonary emboli. *Thorac Surg Clin* 14:113-2004
- Kline J., Israel E., Michelson E.: Diagnostic accuracy of a bedside D-dimer assay and alveolar dead-space measurement for rapid exclusion of pulmonary embolism. A multicenter study. *JAMA* 285:761-2001
- Kline J., Nelson R., Jackson R.: Criteria for the safe use of D-dimer testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism: a multicenter US study. *Ann Emerg Med* 39:144-2002
- Kline J., Hernandez Nino J., Rose G.: Surrogate markers for adverse outcomes in normotensive patients with pulmonary embolism. *Crit Care Med* 34:2773-2006
- Kokturk N., Demir N., Oguzulgen I.: Fever in pulmonary embolism. *Blood Coagul Fibrinolysis* 16:341-2005
- Konstantinides S., Geibel A., Heusel G.: Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism.

- N Engl J Med 347:1143-2002
- Kruip M., Slob J., Schijen J.: Use of a clinical decision rule in combination with D-dimer concentration in diagnostic workup of patients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 162:1635-2002
- Laack T., Goyal D.: Pulmonary embolism: an unsuspected killer. *Emerg Med Clin N Am* 22:961-2004
- Lang I.: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: not so rare after all. *N Engl J Med* 350:2236-2004
- Layish D., Tapson V.: Pharmacological hemodynamic support in massive pulmonary embolism. *Chest* 11:218-1997
- Lee R.: Pulmonary embolism. *Chest Surg Clin N Am* 12:417-2002
- Leeper K.: Strategies for prophylaxis of VTE in the critically ill. 36^a Congress of the Society of Critical Care Medicine, Orlando, 2007
- Leizorovicz A., Cohen A., Turpie A.: Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 110:874-2004
- Menaker J., Stein D., Scalea T.: Incidence of Early Pulmonary Embolism After Injury. *J Trauma* 63:620- 2007
- Merli G., Spiro T., Olsson C., for the Enoxaparin Clinical Trial Group: Subcutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease. *Ann Intern Med* 134:191-2001
- Michota F.: Venous thromboembolism prophylaxis in the medically ill patient. *Clin Chest Med* 24:93-2003
- Millar J., Chan B., Nelson H.: Postmenopausal estrogen replacement and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 136:680-2002
- Morris T.: Diagnosis and prevention of DVTS. 9th Critical Care Refresher Course. Society of Critical Care Medicine, 34th Critical Care Congress. Phoenix, Arizona, USA, January 2005
- Movahed M., Hashemzadeh M., Jamal M.: The prevalence of pulmonary embolism and pulmonary hypertension in patients with type II diabetes mellitus. *Chest* 128:3568-2005
- Patrick Shields G., Turnipseed S., Panacek E.: Validation of the canadian clinical probability model for acute venous thrombosis. *Academic Emerg Med* 9:561-2002
- Pengo V., Lensiong A., Prins M.: Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 350:2257-2004
- Perlroth D., Sanders G., Gould M.: Effectiveness and Cost-effectiveness of Thrombolysis in Submassive Pulmonary Embolism. *Arch Inter Med.* 167:74- 2007
- Perrier A., Roy P., Sanchez O.: Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 352:1760-2005
- Piazza G., Goldhaber S.: Venous thromboembolism guidebook: Fifth edition. *Crit Pathways in Cardiol* 5:211-2006
- Priglinger U.: Prophylactic anticoagulation with enoxaparin: is the SC route appropriate in the critically ill? *Crit Care Med* 31:1405-2003
- Pruszczyk P., Torbicki A., Pacho R.: Noninvasive diagnosis of suspected severe pulmonary embolism: transesophageal echocardiography vs spiral CT. *Chest* 112:722-1997
- Quinlan D., McQuillan A., Eikelboom J.: Low molecular weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 140:175-2004
- Quiroz R., Kucher N., Zou K.: Clinical validity of a negative computed tomography scan in patients with suspected pulmonary embolism. A systematic review. *JAMA* 293:2012-2005
- Richman P., Courtney D., Friese J.: Prevalence and significance of non-thromboembolic findings on chest computed tomography angiography performed to rule out pulmonary embolism. *Acad Emerg Med* 11:642-2004
- Ridker P., Goldhaber S., Danielson E.: Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 348:1425-2003
- Sadosky A., Boie E., Stead L.: Pulmonary embolism. *Emerg Med Clin N Am* 21:363-2003
- Stein P., Hull R., Ghali W.: Tracking the uptake of evidence. Two decades of hospital practice trends for diagnosing deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 163:1213-2003
- Stein P., Woodard P., Hull R.: Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for detection of acute pulmonary embolism. An in-depth review. *Chest* 124:2324-2003
- Stein P., Fowler S., Goodman L.: Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 354:2317-2006
- Stein P., Hull R.: Multidetector computed tomography for the diagnosis of acute pulmonary embolism. *Cur Opin in Pulmonary Med* 13:384- 2007
- Stern J. B., Abehsera M., Grenet D.: Detection of pelvic vein thrombosis by magnetic resonance angiography in patients with acute pulmonary embolism and normal lower limb compression ultrasonography. *Chest* 122:115-2002
- Tapson V.: The problem of VTE in the critically ill: epidemiologic factors, diagnostic dilemmas. 36^a. Congress of the Society of Critical Care Medicine, Orlando, 2007
- Ten Wolde M., Sohne M., Quak E.: Prognostic value of echocardiographically assessed right ventricular dysfunction in patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 164:1685-2004
- The Matisse Investigators: Subcutaneous Fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 349:1695-2003
- Tick L., Ton E., van Voorthuizen T.: Practical diagnostic management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis by clinical probability test, compression ultrasonography, and D-dimer test. *Am J Med* 113:630-2002
- Tifile Leblond I., Mastora I., Radenna F.: Risk of subsequent pulmonary embolism after a negative spiral angiogram in patients with underlying pulmonary disease: a one year clinical follow up study. *Radiology* 232:461-2002
- Tracy J., Edlow J.: Ultrasound diagnosis of deep vein thrombosis. *Emerg Med Clin N Amer* 22:775-2004
- Tsai A., Cushman M., Rosamond W.: Coagulation factors, inflammation markers, and venous thromboembolism: The Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (LITE). *Am J Med* 113:636-2002
- Vandenbroucke J., Rosing J., Bloemenkamp K.: Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *N Engl J Med* 344:1527-2001
- Wells P., Anderson D., Rodger M.: Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and D-dimer. *Ann Intern Med* 135:98-2001
- Wells P., Anderson D., Rodger M.: Evaluation of D-Dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 349:1227-2003
- Wells P., Rodger M.: Diagnosis of pulmonary embolism: when is imaging needed? *Clin Chest Med* 24:13-2003
- Williams M., Aravindan N., Wallace M.: Venous thromboembolism in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 19:185-2003
- Wood K.: The presence of shock defines the threshold to initiate thrombolytic therapy in patients with pulmonary embolism. *Intensive Care Med* 28:1537-2002
- Wood K.: Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 121:877-2002
- Yalamanchili K., Fleisher A., Lehrman S.: Open pulmonary embolectomy for treatment of major pulmonary embolism. *Ann Thorac Surg* 77:819-2004
- Zotz R., Gerhardt A., Scharf R.: Prediction, prevention, and treatment of venous thromboembolic disease in pregnancy. *Semin Thromb and Hemost* 29:143-2003

CAPÍTULO 11

Síndrome de dificultad respiratoria aguda

DRES. LUIS ÁNGEL, ALEJANDRO ARROLIGA Y

ANTONIO ANZUETO

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda fue reconocido como una entidad clínica individual a partir de la descripción original de Ashbaugh, Petty y col. en 1967.

El Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA) es una entidad nosológica asociada con una alta mortalidad y morbilidad. Esta patología tiene un alto costo, tanto económico como en vidas humanas. La Injuria pulmonar aguda (ALI) y el SDRA se caracterizan por el inicio agudo de un daño de la membrana alvéolo-capilar acompañado de un incremento significativo de la permeabilidad de la misma. El aumento de la permeabilidad produce la acumulación de líquido en el espacio alveolar, con la consiguiente alteración del intercambio gaseoso.

DEFINICIÓN

En una Reunión de Consenso Americana-Europea (AECC), se establecieron los criterios de definición de la Injuria pulmonar aguda y del Síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Se reconoce que el espectro clínico de presentación incluye un continuo de alteraciones de los gases en sangre arterial así como de las anomalías radiográficas y de la compliance toraco-pulmonar; y que cualquier límite en ellos sería arbitrario en una definición del síndrome. De ahí podría explicarse en parte la diferencia en el pronóstico y la mortalidad en las distintas series. El Consenso aplica el término de Injuria pulmonar aguda (*Acute lung injury*: ALI) a un amplio espectro de este proceso patológico a definir más adelante. Asimismo, el término SDRA debería ser reservado para el extremo más grave de este espectro. De esta manera todos los pacientes con SDRA tienen ALI pero no todos los pacientes con ALI tienen SDRA.

La injuria pulmonar aguda (*Acute lung injury*) o ALI se define como un síndrome inflamatorio y de aumento de la permeabilidad capilar que está asociado con una serie de

anormalidades clínicas, radiológicas y fisiológicas que no pueden ser explicadas por insuficiencia cardíaca izquierda o hipertensión capilar pulmonar, aunque pueden coexistir. Hay múltiples causas que lo pueden producir como se analizará en el apartado de "Etiología".

Se propone utilizar, para la abreviación del Síndrome de dificultad respiratoria aguda, la sigla proveniente del inglés, ARDS, por ser comúnmente aceptada como otras abreviaturas en el lenguaje médico. Asimismo se sugiere continuar con la nomenclatura primitiva utilizando el término "agudo" en lugar de "adulto" de la descripción original, correspondiendo entonces "*Acute Respiratory Distress Syndrome*" o Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).

No se consideran portadores de ALI o SDRA los pacientes con hipoxemia e infiltrados pulmonares causados por sobrecarga de volumen y/o insuficiencia cardíaca izquierda o hipertensión venosa o auricular izquierda. Estos pacientes pueden eventualmente presentar SDRA además de edema pulmonar por aumento de la presión hidrostática.

Se excluyen algunas enfermedades crónicas tales como la fibrosis pulmonar, sarcoidosis y otras que podrían reunir estos criterios, excepto por su cronicidad. No obstante, esto no quita que pacientes que presentan patología pulmonar crónica puedan, ante factores desencadenantes específicos, presentar ALI o SDRA sobreagregado.

Los criterios recomendados para el diagnóstico de ALI y SDRA se muestran en la Tabla 11/1.

Si bien la anomalía del intercambio gaseoso no tiene una buena correlación con la magnitud del edema pulmonar, es útil como marcadora de la presencia y severidad del daño pulmonar. Se aceptó como índice de alteración del intercambio gaseoso el cálculo de la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$. Con respecto al límite de la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ para considerar la existencia de ALI se aceptó un valor arbitrario de <300 , y para SDRA de <200 .

No se consideró como requerimiento para la existencia de ALI o SDRA a la asistencia respiratoria mecánica (ARM). Esto se debe a distintas razones, entre otras, al hecho que algunos pacientes en un extremo del espectro eventualmente no la requieran; otros, aunque no comúnmente, sean pasibles de terapéuticas tales como CPAP; y otros porque la ARM sea intencionalmente evitada ante evidencias de la inutilidad de una terapéutica invasiva, por ejemplo en pacientes terminales. Sin embargo, se considera que en algún tipo de estudio es conveniente excluir a los pacientes no ventilados mecánicamente para permitir un mejor control de los parámetros pulmonares.

Tabla 11/1. Criterios recomendados para la definición de Injuria pulmonar aguda (ALI) y Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA).

	Tiempo	Oxigenación	Rx tórax	Presión capilar pulmonar
ALI	Aparición aguda	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ mm Hg (indistintamente del nivel de PEEP)	Infiltrados bilaterales en la Rx de tórax de frente	<18 mm Hg cuando fuera medida o sin evidencia clínica de hipertensión auricular izquierda
SDRA	Aparición aguda	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ mm Hg (indistintamente del nivel de PEEP)	Infiltrados bilaterales en la Rx de tórax de frente	<18 mm Hg cuando fuera medida o sin evidencia clínica de hipertensión auricular izquierda

Si bien la PEEP tiene un importante efecto sobre el *shunt* intrapulmonar y el intercambio gaseoso, no se la incluyó en el criterio de oxigenación. Una de las razones invocadas es que en ocasiones el efecto de un cierto nivel de PEEP es tiempo dependiente, siendo efectivo en un particular enfermo en minutos y en otros en horas. No todos los pacientes responden igualmente a ella e incluso en algunos se deteriora el intercambio gaseoso con su empleo. Villar y Perez-Méndez, sin embargo, insisten en la necesidad de referir el valor de PEEP en los pacientes ventilados, por cuanto el grado de oxigenación puede variar en relación con la PEEP aplicada. Entensoro y col., recientemente han analizado el impacto de la PEEP sobre la definición del SDRA, estableciendo que el 62% de los pacientes no reunieron los criterios preestablecidos al cabo de 24 horas de aplicación de la técnica.

No se consideró esencial la determinación de la presión arterial pulmonar enclavada para el diagnóstico en todos los casos, pero se reconoció su utilidad en algunos, fundamentalmente cuando el diagnóstico diferencial era el edema de pulmón cardiogénico.

Recientemente, Ferguson y col. han propuesto nuevos criterios para el diagnóstico del SDRA, conocidos como los criterios de Delphi, que incluyen:

1. - PaO₂/FiO₂ menor de 200 mm Hg (con PEEP mayor o igual a 10 cm H₂O)
2. - Comienzo dentro de las 72 horas
3. - Lesión pulmonar en dos o más cuadrantes en la radiografía de tórax
4. - Origen no cardiogénico
5. - *Compliance* estática pulmonar menor de 50 mL/cm
6. - Factor predisponente reconocido.

Los autores concluyen que estos criterios son más sensibles que los de la Conferencia Americana Europea.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia del SDRA se desconoce, sin embargo, diversos estudios sugieren una incidencia de 1,5 a 8,3 por 100.000 habitantes por año. Es posible que este valor subestime la verdadera incidencia, debido a que fueron seleccionados sólo los casos más graves. Se admite, sin embargo, que la incidencia real está por debajo del estimado original de 60 casos por 100.000 habitantes por año.

En los últimos años se han publicado muchos estudios con un adecuado poder para establecer la incidencia de ALI/SDRA. El estudio Acute Lung Injury Verification of Epidemiology (ALIVE) brinda los datos epidemiológicos más recientes a partir de un estudio prospectivo multinacional, involucrando 78 unidades de terapia intensiva de 10 países europeos. Durante un periodo de estudio de dos meses, se evaluaron 6.522 admisiones para establecer la incidencia de

Injuria pulmonar aguda (ALI). En la población total, la ALI fue identificada en el 7,1%. Solamente 26 casos se produjeron dentro de las 24 horas de la admisión, y los restantes 437 a posteriori. La ALI se produjo en el 15,8% de los pacientes admitidos con falla respiratoria aguda de todas las causas, y en el 16,1% de aquellas que requirieron ventilación. El estudio más reciente en EE.UU. utiliza la base de datos del National Institutes of Health, ARDS Network, que identificó en forma prospectiva los pacientes con ALI entre 1996 y 1999. Los datos indican que se reconocieron 22,4 casos de ALI por 100.000 personas/año en los hospitales académicos con más de 20 camas de UTI (Goss y col.). Sin embargo, los autores sugieren una estimación de 64,2 casos por 100.000 personas/año como más apropiada. Según Rubinfeld y col., por su parte, la incidencia de SDRA en EE.UU. debe ser calculada como 56 a 82 casos por 100.000 personas/año. En Australia, en un estudio de dos meses en tres estados, la incidencia de ALI/SDRA sobre 1.977 ingresos consecutivos a UTI fue de 34 casos por 100.000 personas año. En Argentina, Estenssoro y col., evaluando 3.050 ingresos en cuatro UTI durante un periodo de 15 meses, comprobaron una incidencia de SDRA del 7,7%.

Un estudio internacional de 28 días llevado a cabo por Esteban y col. comprobó que el 4,5% de los pacientes en UTI requieren ventilación mecánica por más de 12 horas y el 6,5% de los pacientes que requieren asistencia mecánica por insuficiencia respiratoria aguda tienen SDRA.

ETIOLOGÍA

El SDRA se presenta en las 12 a 72 horas que siguen a un evento condicionante. Diversas condiciones clínicas se han asociado con esta patología. Las causas pueden dividirse en directas, primarias o pulmonares; e indirectas, secundarias o extrapulmonares (Tabla 11/2). Entre las causas directas están las asociadas con substancias tóxicas que pueden dañar el epitelio pulmonar, incluyendo la aspiración de contenido gástrico, infecciones pulmonares e inhalación de gases tóxicos. Entre las causas indirectas están aquellas que dañan a los pulmones por medio de mediadores inflamatorios transportados por vía sanguínea, tal el caso de la sepsis, shock hipovolémico, pancreatitis, etcétera. Aunque se ha sugerido que hay diferencias en la patofisiología y la mecánica pulmonar entre pacientes con etiología directa e indirecta de SDRA, el pronóstico en relación a mortalidad en los primeros tres días está influenciado por la severidad inicial de la enfermedad y después por la presencia de complicaciones, desarrollo de nuevos episodios de sepsis y falla multisistémica. Recientemente, las investigaciones se han focalizado en factores directos asociados con la lesión pulmonar iatrogénica inducida por la ventilación mecánica. Este nuevo mecanismo es referido como injuria

Tabla 11/2. La injuria pulmonar en función de su mecanismo de producción.

Directo, primario o pulmonar	Indirecto, secundario o extrapulmonar
Contusión pulmonar	Trauma grave: craneal o extracraneal
Neumonía por aspiración	Sepsis severa
Infección pulmonar difusa	Pancreatitis aguda
Inhalación de gases tóxicos	Sobredosis de drogas
Ahogamiento y casi-ahogamiento	Transfusivnes múltiples
Injuria por reperfusión	Cirugía mayor
Embolismo graso	Bypass cardiopulmonar
Transfusión de sangre (TRALI)	Shock hipovolémico
Síndrome respiratorio agudo severo (SARS)	Embolia de líquido amniótico
Influenza aviar (H5N1)	Quemaduras graves

pulmonar asociada con el ventilador, y podría tener distintas características según que la injuria pulmonar inicial sea de origen pulmonar o extrapulmonar.

El factor de riesgo indirecto más común en la génesis del SDRA es la sepsis sistémica. En un estudio retrospectivo, Fein demostró que el 18% de todos los pacientes admitidos con sepsis desarrollaban SDRA. La incidencia es aún mayor en pacientes con traumatismos que se complican con sepsis. En un estudio de Pepe y col., el 38% de los pacientes con sepsis, el 30% de los pacientes con aspiración y el 17% de los pacientes con contusión pulmonar desarrollaron SDRA. Si se asocian dos factores de riesgo, la probabilidad es del 42%, y con tres factores asciende al 85%. En el estudio de Milberg sobre la frecuencia de la sepsis como factor predisponente del SDRA entre 1983 y 1993, la misma permaneció constante a través de los años, entre 35 y 50% de los casos.

PATOLOGÍA

Antes de analizar la patología del SDRA es conveniente recordar la anatomía normal de los espacios alveolares. La membrana alvéolo-capilar está formada por dos barreras separadas, el endotelio microvascular y el epitelio alveolar. La importancia crítica de la injuria epitelial tanto para el desarrollo como para la recuperación de este desorden ha sido recientemente enfatizada. El grado de lesión epitelial es un predictor importante de la evolución. El epitelio alveolar normal está compuesto por dos tipos de células. Los neumocitos tipo I constituyen el 90% de la superficie alveolar y son fácilmente lesionados. Las células cuboides tipo II constituyen el 10% restante del área alveolar, y son más resistentes a la injuria; sus funciones incluyen la producción de surfactante, el transporte iónico, y la proliferación y diferenciación hacia células tipo I luego de la injuria.

La pérdida de la integridad epitelial en la injuria pulmonar aguda tiene una serie de consecuencias. Primero, en condiciones normales, la barrera epitelial es mucho menos permeable que la barrera endotelial. Por lo tanto, la injuria epitelial puede contribuir al relleno alveolar. Segundo, la pérdida de la integridad epitelial y la lesión de las células tipo II altera el transporte fluido epitelial normal, dificultando la remoción de fluido de edema desde el espacio alveolar. Tercero, la lesión de las células tipo II reduce la producción y el recambio de surfactante, contribuyendo a las anomalías características de este último. Cuarto, la pérdida de la barrera epitelial puede conducir a la sepsis en pacientes con neumonía bacteriana. Finalmente, si la lesión del epitelio alveolar es severa, la reparación desorganizada o insuficiente puede conducir a la fibrosis.

En el intersticio pulmonar se encuentran las membranas basales de las células epiteliales y endoteliales, células mesenquimales, macrófagos y linfocitos. El espacio intersticial es un área dinámica, en constante actividad inmunológica, la cual está regulada de modo de no afectar el intercambio gaseoso. Los capilares alveolares, por su parte, tienen un endotelio no fenestrado que impide la difusión de la mayoría de las proteínas y otros elementos, desde el espacio vascular al intersticio pulmonar y eventualmente al espacio alveolar. Al igual que los neumocitos tipo I, las células endoteliales son muy susceptibles a cualquier daño, pero se diferencian en que tienen una gran capacidad de regeneración.

Uno de los conceptos más importantes en la patología del SDRA es el de daño alveolar difuso, el cual es considerado por la mayoría de los patólogos como el patrón clásico del daño pulmonar agudo. Histológicamente, el daño cursa en

tres fases: exudativa, proliferativa y fibrótica. En pacientes con SDRA, la transición de una fase a la siguiente se produce de una manera gradual, no existiendo una clara delimitación entre ellas, ni desde el punto de vista clínico ni histológico.

Fase exudativa. En modelos experimentales de ALI/SDRA, se han observado diferentes respuestas y alteraciones morfológicas del parénquima pulmonar según que el insulto sea directo (instilación intratraqueal de endotoxinas, complemento, TNF o bacterias) o indirecto del alvéolo (inyección intravenosa o intraperitoneal de endotoxinas). Esta distinción es importante debido a las vías que pueden determinar la expresión de las anomalías pulmonares.

Luego de un insulto directo, la estructura primariamente lesionada es el epitelio pulmonar. La lesión del epitelio alveolar conduce a la activación de los macrófagos alveolares y de la cascada inflamatoria, determinando el inicio de la inflamación pulmonar. El daño epitelial determina: 1) relleno alveolar (en condiciones normales la barrera epitelial es mucho menos permeable que la barrera endotelial), 2) reducción en la remoción de fluido de edema desde el espacio alveolar, por pérdida de la integridad epitelial y lesión de las células tipo II, lo que produce la disrupción del mecanismo de transporte fluido epitelial normal, 3) disminución en la producción y recambio del surfactante por lesión del neumocito tipo II, y 4) fibrosis. Por lo tanto, el daño prevalente luego del insulto directo es intraalveolar, con relleno alveolar por edema, fibrina, colágeno, agregados de neutrófilos y/o sangre (Fig. 11/1).

Cuando el insulto es indirecto, las lesiones pulmonares son originadas por mediadores liberados por un foco extrapulmonar en la circulación (Ej.: peritonitis, pancreatitis). El componente dañado es el endotelio pulmonar. La activación de la cascada inflamatoria resulta en un aumento de la permeabilidad de la barrera endotelial y el reclutamiento de monocitos, neutrófilos, plaquetas y otras células. Por lo tanto, la alteración patológica causada por un insulto indirecto se evidencia principalmente por congestión microvascular y edema intersticial, con una relativa preservación de los espacios intraalveolares.

Si bien la diferenciación anterior parece razonable desde el punto de vista fisiopatológico, es probable que los insultos directos e indirectos coexistan. Esto se observa en pacientes con neumonía donde un pulmón es inicialmente afectado en forma directa y el otro es injuriado en forma indirecta horas o días después a medida que la inflamación se disemina por pérdida de la compartimentalización.

Aunque los cambios funcionales y morfológicos sean similares, independientemente de la causa del SDRA, el insulto directo produce una respuesta inflamatoria más pronunciada, por ejemplo, el grupo de SDRA de origen pulmonar presenta un incremento tres veces mayor en la concentración de IL-8 y IL-10 en relación con el SDRA extrapulmonar, mientras que la IL-6 es dos veces mayor en el grupo pulmonar.

Es importante diferenciar entre las vías directas e indirectas de lesión, debido a que los cambios patológicos de base parecen variar en ambas condiciones: consolidación versus edema intersticial y colapso; al menos durante la fase inicial, y esto puede influenciar el tipo de tratamiento.

Fase proliferativa. Esta fase del daño alveolar difuso comienza en los días que siguen a la injuria inicial, haciéndose evidentes las primeras manifestaciones histológicas al final de la primera semana. El hallazgo más característico es la hiperplasia e hipertrofia de los neumocitos tipo II, los cuales al cabo de dos o tres semanas recubren completamente

las paredes alveolares. En esta fase, el daño de la membrana basal es aún más acentuado, lo cual permite la migración de mayor número de células inflamatorias al espacio alveolar, y al mismo tiempo retrasa el proceso de regeneración de los neumocitos tipo I, los cuales requieren una membrana basal intacta para tal fin. La otra característica de la fase proliferativa es la formación de tejido de granulación, el cual se origina en el exudado rico en proteínas y en las membranas hialinas presentes en el espacio alveolar. La formación del tejido de granulación es común en la mayoría de los tejidos después de cualquier daño. Sin embargo, en pacientes con SDRA este proceso a nivel pulmonar es desorganizado, lo cual permite una mayor proliferación de células inflamatorias y mesenquimales que conduce a la fibrosis pulmonar.

Este proceso es muy complejo y es una de las áreas en la que se está llevando a cabo una intensa investigación. Aunque no son conocidos todos los cambios que ocurren en esta fase, se ha comprobado que hay una migración de muchas células inflamatorias al espacio alveolar, principalmente macrófagos y fibroblastos. Los macrófagos producen varias interleuquinas, principalmente IL-1, IL-6 e IL-8, además del factor de necrosis tumoral. Estas citoquinas inflamatorias estimulan la producción de factores de crecimiento que promueven la migración y proliferación de fibroblastos en el espacio alveolar. Los fibroblastos secretan una variedad de proteínas tales como fibronectina, ácido hialurónico, proteoglicanos y colágeno que son la base para la formación de la matriz extracelular. Múltiples estudios clínicos en pacientes con SDRA severo, han demostrado que estos tienen niveles elevados de pro-colágeno I y III en el lavado broncoalveolar y en el plasma, indicativo de que hay un proceso activo de fibrosis en el espacio alveolar e intersticial. Este tejido de granulación llena totalmente los espacios alveolares, lo cual constituye la manifestación patológica de los hallazgos clínicos comúnmente observados, como son la disminución de la distensibilidad pulmonar y el empeoramiento de la oxigenación.

Otros hallazgos patológicos de la fase proliferativa son los cambios vasculares. Estos se manifiestan por la presencia de microtrombos en las pequeñas arterias y venas intraacinares, los cuales siguen un proceso de organización similar al descrito en el espacio alveolar. También es evidente la hipertrofia de la capa muscular de las arterias de pequeño calibre, lo cual se manifiesta clínicamente por hipertensión pulmonar.

Hasta recientemente, la mayoría de los estudios se habían focalizado en las células inflamatorias y en los fibroblastos.

Sin embargo, actualmente existe mucho interés en un proceso que no era evidente en el pasado, cual es la formación de capilares en el tejido de granulación. Este proceso permite el suministro de nutrientes y otros factores básicos para la proliferación de los fibroblastos y las células inflamatorias. En el futuro, el proceso de angiogénesis puede ser uno de los aspectos patológicos a los cuales se pueda dirigir la terapia del SDRA en la fase proliferativa.

Desde el punto de vista del manejo del paciente con SDRA, sería muy importante poder determinar por hallazgos clínicos y de laboratorio si el mismo se encuentra en la fase fibroproliferativa. La presentación clínica más común es la de un paciente con un cuadro definido de SDRA, el cual no mejora después de siete a 14 días, y por el contrario aparecen fiebre, leucocitosis y empeoramiento de los infiltrados preexistentes o aparición de nuevos en la radiografía. Desafortunadamente, estos hallazgos no son específicos, pueden estar ausentes hasta en un 40% de los casos, y además, son muchos los cuadros clínicos que tienen las mismas manifestaciones, incluyendo las neumonías nosocomiales. En algunos centros, el reconocimiento de la fase fibroproliferativa se hace por biopsia pulmonar (Fig. 11/2).

Fase fibrótica. En una minoría de pacientes en los cuales la fase proliferativa persiste sin autoregulación, se pasa a una etapa de fibrosis (Fig. 11/3). La fase fibrótica es debida, en parte, a la interurrencia de eventos caracterizada por una respuesta inflamatoria exacerbada, como lo son sepsis persistente, neumonías nosocomiales o empleo de fracciones elevadas de oxígeno. En esta fase se producen varios cambios histológicos. El más significativo es la presencia del péptido procolágeno III (PCP-III), que sirve como marcador de la fibrosis pulmonar. Los fibroblastos pulmonares activados secretan un procolágeno que es degradado a PCP-III. Se ha demostrado que la presencia del PCP-III en el fluido de BAL en pacientes con SDRA se correlaciona significativamente con la mortalidad y parece reflejar el desarrollo de la fibrosis pulmonar. En los últimos años, el uso de FiO_2 más bajas y de presión positiva al final de la espiración (PEEP) ha hecho que la frecuencia de fibrosis pulmonar sea mucho menor. En la actualidad, los pacientes que mueren debido al SDRA excepcionalmente presentan evidencias de fibrosis pulmonar.

Fase de resolución. Para aquellos pacientes que sobreviven a las fases exudativa y fibroproliferativa del SDRA, la etapa final resulta en la muerte o la recuperación. Los últimos estudios reconocen una mortalidad para el síndrome de aproximadamente 35%.

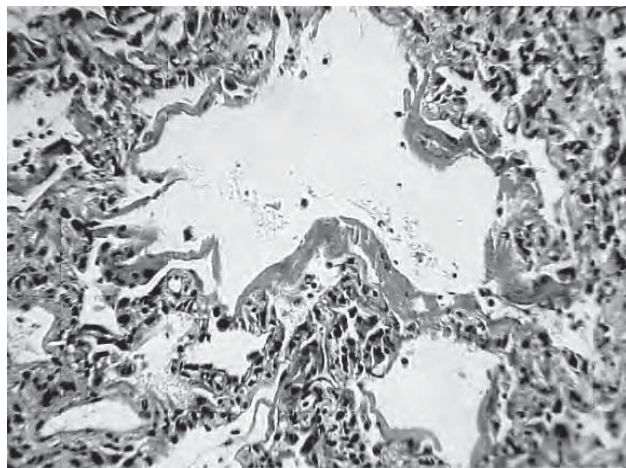


Fig. 11/1. Histopatología del SDRA en fase exudativa.

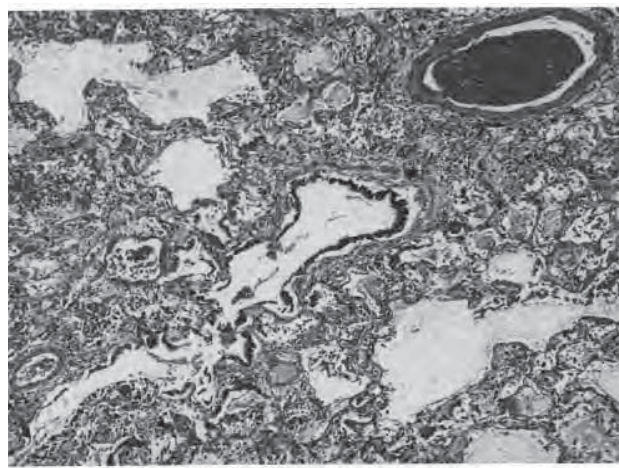


Fig. 11/2. Histopatología del SDRA en fase proliferativa.

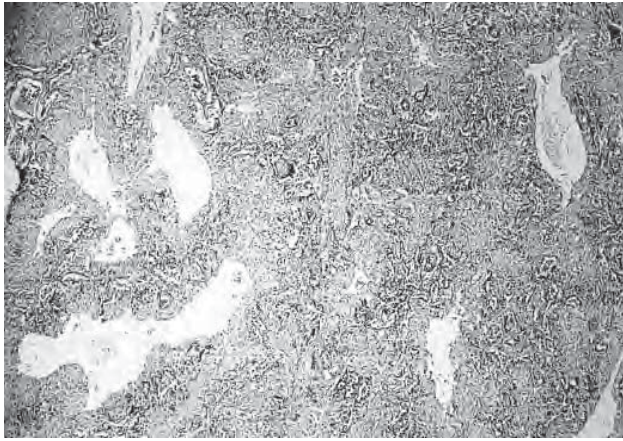


Fig. 11/3. Histopatología del SDRA en fase fibrótica.

El edema alveolar se resuelve por el transporte activo de sodio y probablemente cloro desde los espacios aéreos distales hacia el intersticio pulmonar. El agua lo hace pasivamente, probablemente a través de canales transcelulares de agua, las acuaporinas, localizadas primariamente en las células tipo I. El *clearance* de fluido alveolar es llamativamente precoz en el curso del SDRA. Una considerable cantidad de proteínas solubles e insolubles deben ser removidas desde los espacios aéreos. Las proteínas solubles parecen ser removidas primariamente por difusión entre las células alveolares. Las proteínas insolubles pueden ser removidas por endocitosis y transcitosis a través de las células epiteliales alveolares y por la fagocitosis de los macrófagos.

La resolución favorable del SDRA se relaciona con algunos cambios precoces en la histología del alvéolo. Los neutrófilos son el componente celular fundamental del fluido alveolar. A medida que la lesión se resuelve, los neutrófilos son reemplazados por macrófagos alveolares. Se admite que estos macrófagos, aunque capaces de inducir mayor injuria, desempeñan un rol importante en la resolución de la lesión.

Las células epiteliales alveolares tipo II son las progenitoras para la reepitelización del epitelio alveolar denudado. Estas células proliferan para cubrir la membrana basal, y luego se diferencian en neumonocitos tipo I, restaurando la arquitectura alveolar normal y aumentando la capacidad de transporte fluido del epitelio alveolar. Esta prolifera-

ción es controlada por factores de crecimiento epitelial, incluyendo los factores de crecimiento de queratinocitos y de hepatocitos.

Los mecanismos que conducen a la resolución del infiltrado de células inflamatorias y la fibrosis no son claros. El rol de los mecanismos de proapoptosis y de antiapoptosis tanto en la injuria como en la reparación del epitelio alveolar y del endotelio pulmonar constituye un área importante de futuras investigaciones.

PATOGÉNESIS

Los datos clínicos y experimentales han permitido establecer las características fisiopatológicas fundamentales del SDRA, resultantes de la injuria difusa de la membrana alvéolo-capilar, con el consiguiente edema pulmonar por aumento de la permeabilidad capilar. A ello se agrega la presencia de cambios agudos en el calibre de la pequeña vía aérea, que producen broncoespasmo y reducción de la compliance pulmonar; lesión de la circulación pulmonar, que provoca hipertensión pulmonar; y un defecto aparente en la utilización del oxígeno a nivel de la microvasculatura periférica (Fig. 11/4).

Lesión de la membrana alvéolo-capilar. La injuria aguda de la membrana alvéolo-capilar es un aspecto integral de la patogénesis del SDRA. La respuesta inespecífica del pulmón a los distintos agentes causales es consecuencia de dos atributos únicos del órgano: 1) la gran superficie del pulmón (130 m²) lo hace susceptible a los agentes nocivos inhalados; 2) la lesión pulmonar de origen sistémico es consecuencia de que todo el volumen minuto cardiaco pasa a través del pulmón transportando los agentes nocivos que circulan en la sangre.

En los últimos 25 años una extensa investigación ha confirmado que el endotelio vascular es un órgano altamente especializado metabólicamente activo que posee numerosas funciones fisiológicas, inmunológicas y sintéticas. Las mayores propiedades fisiológicas del endotelio pulmonar incluyen: a) la promoción de la antiagregación y la fluidez de la sangre, b) un refuerzo de la función de barrera, y c) la síntesis, metabolismo o captación de compuestos vasoactivos que modulan el tono vascular sistémico y local a nivel pulmonar. Esta última función parece contribuir a la inducción de la vasoconstricción hipóxica pulmonar.

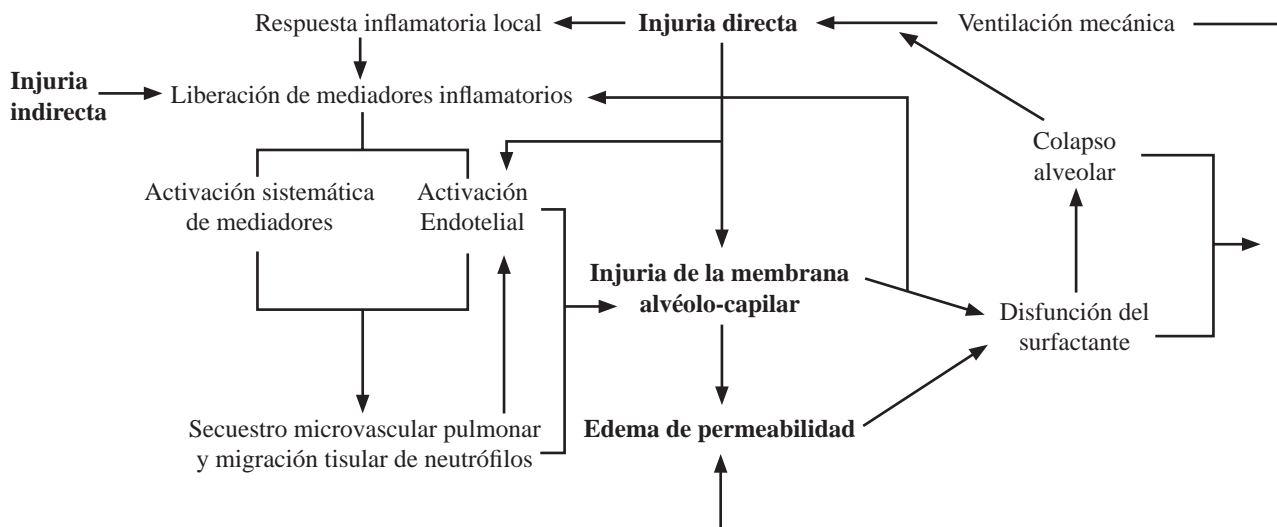


Fig. 11/4. Mecanismos fisiopatológicos de la Injuria pulmonar aguda y del Síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Muchas de las funciones precipitadas son constitutivas mientras que otras son inducidas luego de la activación endotelial por la exposición a estímulos proinflamatorios tales como las endotoxinas y o citoquinas. En este aspecto el endotelio pulmonar activado: a) expresa moléculas de adhesión leucocitaria, b) produce citoquinas, c) induce cambios en la integridad y el tono vascular, d) se convierte en procoagulante, y e) sobrerregula las moléculas HLA. El ALI y el SDRA se asocian con una intensa respuesta inflamatoria pulmonar con acumulación de mediadores pro y antiinflamatorios. Si el proceso proinflamatorio predomina, la activación endotelial es seguida por una injuria primero funcional y luego estructural del endotelio, produciendo alteraciones en todas las funciones metabólicas críticas, contribuyendo a la patogénesis del SDRA.

Se ha comprobado, además, que el grado de injuria de la membrana alvéolo-capilar es un factor crítico en la determinación de la severidad de la enfermedad; y su reconstitución es indispensable para la resolución del edema alveolar. Múltiples factores celulares y humorales han sido señalados como causales de daño capilar pulmonar: endotoxinas, neutrófilos, metabolitos del ácido araquidónico, PAF, complemento, otras quininas y plaquetas.

Aunque el SDRA se ha descrito en pacientes neutropénicos, la activación y transmigración de los neutrófilos (PMN) circulantes se considera que desempeñan un rol mayor en el desarrollo inicial del mismo. En muchos modelos animales, la eliminación de los PMN disminuye marcadamente la severidad del ALI. En adición, la recuperación de la neutropenia en algunos pacientes con injuria pulmonar se asocia con un deterioro de la función pulmonar. En contraste con la marginación fisiológica, el secuestro de neutrófilos refleja el proceso de acumulación de los mismos en la vasculatura pulmonar en respuesta a un estímulo inflamatorio. El sitio principal de migración leucocitaria en el pulmón es el lecho capilar. La migración de PMN en los distintos compartimentos del pulmón (intravascular, intersticial e intraalveolar) está regulada en forma diferencial, ya que los PMN pueden entrar al intersticio pulmonar sin avanzar al espacio alveolar. Sin embargo, el cruce de la barrera epitelial parece ser fundamental para inducir daño pulmonar y se asocia con un aumento en la mortalidad. Recientemente se ha prestado particular atención al mecanismo de la apoptosis de PMN en la génesis de la respuesta inflamatoria del SDRA.

Los macrófagos y las células endoteliales secretan citoquinas, que desempeñan un rol mayor en las etapas iniciales del ALI. El término citoquina se aplica a una amplia variedad de moléculas peptídicas derivadas de células, que actúan modificando la actividad funcional de la propia célula o de células vecinas. Un grupo de citoquinas, entre las que se encuentran el factor de necrosis tumoral (TNF α), la proteína inflamatoria de macrófagos (MP), distintas interleuquinas (IL), y otras, podrían actuar como quimioattractantes a nivel de la vasculatura pulmonar para producir la adhesividad de los neutrófilos y generar los cambios morfológicos del SDRA. El TNF α se ha considerado el mediador inicial de la sepsis, liberado por la activación de los macrófagos por las endotoxinas; y sería responsable de los distintos efectos atribuidos clásicamente a estas últimas, incluyendo el desarrollo de injuria pulmonar. Este factor también ha sido implicado como un importante modulador de la respuesta proinflamatoria por su capacidad de aumentar la expresión de moléculas de adhesión, tales como las ICAM-1 y las selectinas.

Los factores de transcripción (proteínas unidas al ADN

que regulan la expresión genética), son componentes mayores del mecanismo molecular responsable de la activación del endotelio inducido por citoquinas. Dentro de ellos, el factor nuclear κ B (NF- κ B) es un factor crucial para la expresión máxima de múltiples citoquinas involucradas en la patogénesis del ALI. El NF- κ B aumenta la transcripción de varios genes incluyendo citoquinas, factores de crecimiento, mediadores vasoactivos, moléculas de adhesión, inmunoreceptores y proteínas de fase aguda. Numerosos inductores se han implicado en la estimulación del NF- κ B, incluyendo citoquinas proinflamatorias, productos bacterianos y virales, y especies reactivas de oxígeno.

A los mediadores antes citados se deben agregar los efectos de la activación de la cascada de la coagulación, de la cascada del ácido araquidónico, la producción de endotelina y la liberación de óxido nítrico.

El rol del sistema de coagulación en la patogénesis del ALI y SDRA ha sido un área de creciente interés, en particular después del éxito clínico de la proteína C activada en el tratamiento de la sepsis severa. Un estudio reciente ha comprobado que en el SDRA en su etapa precoz existe una elevación del espacio muerto pulmonar, y este aumento es un predictor independiente de la mortalidad (Nuckton y col.). Este hallazgo sugiere que en el pulmón de pacientes con este síndrome, la obstrucción mecánica de los capilares pulmonares puede crear áreas con alto nivel de desigualdad ventilación/perfusión. Dicha obstrucción podría ser la consecuencia de un aumento de la actividad procoagulante, por aumento de la agregación plaquetaria y de factores específicos de la coagulación (vWF), y por una disminuida actividad fibrinolítica.

Un hallazgo primario en el SDRA es la acumulación anormal de agua extravascular en ambos pulmones, es decir edema pulmonar. La ecuación de Starling permite establecer la relación de fuerzas que explican los movimientos de agua a través de las membranas biológicas tales como la membrana alvéolo-capilar. Esta relación está expresada en la siguiente ecuación:

$$EVLW = \kappa A [(P_c - P_i) - \sigma(\pi_c - \pi_i)] - \text{flujo linfático}$$

Donde: ELVW: agua pulmonar extravascular, κ : coeficiente de filtración capilar, A: área de superficie de la membrana capilar, P_c : presión hidrostática capilar, P_i : presión hidrostática intersticial, σ : coeficiente de reflexión para la albúmina, π_c : presión coloidosmótica capilar, y π_i : presión coloidosmótica intersticial.

El aumento de la permeabilidad en los lechos microvasculares altera el flujo transvascular de fluidos en el pulmón y genera un edema pulmonar rico en proteínas. Normalmente, el endotelio es muy poco permeable a las proteínas. El flujo neto de líquido a través del endotelio microvascular en respuesta al gradiente normal de presiones está limitado por la fuerza osmótica ejercida por las proteínas intravasculares. El líquido y las proteínas que son filtradas lentamente en el intersticio pulmonar son reabsorbidas por los vasos linfáticos. Sin embargo, cuando el endotelio pulmonar está dañado y se hace más permeable, las moléculas proteicas se mueven libremente a través de los vasos, reduciendo de tal modo el gradiente osmótico proteico que se opone a la filtración. En este caso el flujo dependerá principalmente del nivel de presión vascular existente.

Existen cuatro mecanismos para proteger del edema que se oponen a su formación cuando las fuerzas de Starling pierden su balance, a saber: 1) aumento de la presión hi-

drostática intersticial, 2) reducción de la presión oncótica intersticial, 3) aumento de la presión oncótica capilar, y 4) aumento en la remoción de fluidos por los linfáticos. El flujo linfático es la más potente de estas fuerzas y puede aumentar hasta 15 veces su flujo basal, mientras que la presión oncótica es responsable de la mitad de los mecanismos protectores.

Recientemente se ha estudiado el rol del epitelio pulmonar en la patogénesis y resolución de la ALI, admitiéndose que la injuria aislada del endotelio pulmonar no sería suficiente para producir edema alveolar. Las células epiteliales, en este sentido, serían fundamentales para regular el transporte de fluidos a través de la membrana alveolar. La reabsorción de sodio y agua podría ser sobrerregulada con el fin de equilibrar la magnitud del edema formado, por mecanismos dependientes e independientes de catecolaminas, y muchos de estos mecanismos actuarían específicamente a nivel epitelial y serían relevantes en la recuperación de la lesión pulmonar. Aunque se considera que las células alveolares tipo II son las responsables primarias del transporte vectorial de iones y fluidos desde los espacios aéreos del pulmón, existe evidencia creciente que las células tipo I también son capaces de realizar un transporte activo de fluidos. Los estudios clínicos han provisto soporte a la hipótesis de que el transporte de fluidos a nivel epitelial sería un factor crítico en el establecimiento del pronóstico del SDRA.

En una serie de investigaciones se han identificados cambios significativos en el surfactante durante la etapa exudativa del SDRA. Estas alteraciones involucran el volumen de surfactante disponible y la composición de las moléculas de surfactante. Es controvertido si estos cambios desempeñan algún rol particular en el desarrollo del SDRA.

El edema pulmonar que resulta de un aumento de la permeabilidad microvascular en la injuria pulmonar aguda produce una disminución de los volúmenes pulmonares, reducción de la compliance pulmonar e infiltrados pulmonares bilaterales. Obviamente, si existe un aumento de la presión hidrostática microvascular del pulmón por falla ventricular izquierda o por sobrehidratación, la magnitud del edema pulmonar será mayor.

El *shunt* derecha izquierda producido por los alvéolos colapsados o llenos de líquido induce hipoxemia arterial, la cual es relativamente resistente a un aumento en la fracción inspirada de oxígeno (FiO₂). Si la fracción de *shunt* supera el 15 al 20% del volumen minuto cardíaco, para mejorar significativamente la oxigenación se requerirá de una reducción de dicha fracción.

Cambios agudos en el calibre de la vía aérea. Recientemente se ha insistido en el desarrollo de un aumento significativo de la resistencia de la vía aérea, con disminución de la compliance y desarrollo de hipoxemia en las fases precoces de la sepsis, antes de que se desarrolle un cambio en la permeabilidad microvascular. Esta hiperreactividad de la vía aérea estaría mediada por la acción broncoconstrictora de sustancias prostanoideas, o por los radicales libres liberados por los neutrófilos en interacción con otras células pulmonares.

Hipertensión pulmonar. La hipertensión pulmonar es una característica común de varios modelos experimentales de SDRA, pero no es una característica constante del síndrome en el hombre. Sin embargo, su investigación parece ser importante ya que se ha constatado que la hipertensión pulmonar como complicación del SDRA identifica a un grupo

de pacientes que parecen tener mayor riesgo de muerte.

El SDRA como marcador de la falla pluriparenquimatosa. Actualmente se tiende a aceptar que el SDRA es sólo una manifestación de un trastorno sistémico caracterizado por la disfunción de los sistemas pulmonar, renal, hepático, cardiovascular, gastrointestinal y neurológico. En efecto, la mortalidad en el SDRA rara vez es consecuencia de la hipoxemia por sí, sino que resulta de las complicaciones acumulativas de la falla pluriparenquimatosa. Un corolario de este concepto es que el SDRA es parte de un espectro de enfermedad, y como tal, comparte su fisiopatología con la del cuadro general.

La disfunción pulmonar presumiblemente es la manifestación clínica primera y más reconocible del síndrome de fallo multiorgánico. Se ha constatado que los pacientes sépticos con SDRA presentan una injuria endotelial que no queda limitada al territorio pulmonar. Estos pacientes presentan una pérdida insensible de volumen mayor que la que se puede justificar por la acumulación de líquido pulmonar y un defecto en la extracción periférica de oxígeno, de modo que se requiere una mayor disponibilidad de éste para sostener sus requerimientos periféricos. El trastorno precedente en el transporte de oxígeno a nivel celular crea un déficit de oxigenación, con la producción eventual de disfunción de otros órganos y sistemas.

Recientemente se ha insistido sobre el rol predominante que desempeña en el desarrollo de la lesión pulmonar el tipo de asistencia respiratoria mecánica aplicado. En este sentido, probablemente el hallazgo más importante relacionado con el trauma por el ventilador (barotrauma, volotrauma, atelectrauma y biotrauma) ha sido el descubrimiento que la respuesta inflamatoria desencadenada por la ventilación mecánica inadecuada está directamente relacionada con el fallo multiorgánico debido a la apoptosis celular en órganos distantes, y que las estrategias ventilatorias protectoras del pulmón pueden atenuar esta respuesta inflamatoria (ver más adelante).

CUADRO CLÍNICO

La patente clínica del SDRA es bastante característica. Se seguirá la clásica descripción de Moore en su obra *Post traumatic pulmonary insufficiency*.

Primera etapa: Injuria, resucitación y alcalosis. Este período sigue inmediatamente al episodio inicial de injuria, hemorragia, cirugía o sepsis. El estado de hipoflujo periférico ha sido solucionado por una variedad de medios como transfusiones masivas de sangre o soluciones coloides o cristaloides, antibióticos, sedantes y operaciones. La recuperación a partir de esta primera fase generalmente se produce sin complicaciones.

Si el enfermo evoluciona en sentido desfavorable, aparecen algunos signos que deben tenerse en cuenta: la necesidad continua de grandes cantidades de fluidos o vasopresores para mantener la presión arterial una vez que se ha controlado la pérdida; la hipoxemia arterial no obstante la hiperventilación espontánea con hipocapnia; la hipoxemia arterial que no se corrige con el aumento de la fracción inspirada de oxígeno; la incapacidad de restaurar el volumen y la composición normales de la orina; y la persistencia de la acidosis.

Segunda etapa: Estabilización hemodinámica y comienzo de la dificultad respiratoria. Este intervalo libre se caracteriza por una circulación estable. La presión arterial, el flujo periférico, la función renal y la perfusión tisular retornan a lo normal. Esta fase puede durar horas

o períodos tan largos como tres a cinco días, antes de que la insuficiencia respiratoria se convierta en elemento predominante. Ello ocurre a pesar de la estabilización hemodinámica.

La hiperventilación con hipocapnia persistente después de la injuria inicial es uno de los primeros indicios de persistencia de la falla respiratoria. Otros síntomas pulmonares, signos auscultatorios y hallazgos radiológicos son generalmente normales en este momento. La presión parcial de oxígeno en la sangre arterial se halla en niveles límites, y disminuye progresivamente la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$. Este incremento del gradiente alvéolo-arterial de oxígeno es característico del aumento de la admisión venosa.

Tercera etapa: Insuficiencia respiratoria progresiva. Los signos de dificultad respiratoria se acentúan: disnea, alto volumen minuto, hipoxemia e hipocapnia; y se hace necesario un manejo respiratorio intensivo. Se debe administrar oxígeno al 100% y, según la respuesta a éste, se considerará el empleo de asistencia respiratoria mecánica. La hipocapnia continúa en este período siempre que no se utilicen medios que depriman el centro respiratorio.

Si se establece asistencia ventilatoria, se comprueba que el paciente entra en una etapa de horas o días en que parece mejorar. No obstante, el examen muestra una progresión del proceso pulmonar. La auscultación revela rales crepitantes y roncus, y la radiografía muestra infiltrados difusos y algonosos.

Una asociación muy desfavorable es la incapacidad continua para oxigenar adecuadamente la sangre, la necesidad de una presión elevada en la vía aérea para lograr un volumen corriente satisfactorio, por disminución de la compliance pulmonar, y una progresiva incapacidad para mantener la ventilación espontánea.

Cuarta etapa: Evolución hacia la disfunción de múltiples órganos. Hasta hace algunos años, los pacientes con SDRA podían fallecer por una hipoxemia incontrolable. Hoy día, esta situación es infrecuente, ya que las modernas técnicas de asistencia respiratoria permiten controlar esta eventualidad. Sin embargo, es habitual constatar la aparición de disfunción progresiva de otros órganos y sistemas, lo cual en definitiva conduce al síndrome de falla pluriparenquimatosa, con su ominoso pronóstico (Fig. 11/5).

DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES

A pesar del empleo sistemático de la radiografía de tórax, su papel en la evaluación de los pacientes con SDRA no ha sido claramente establecido, tanto en lo que respecta a su valor para diferenciar el edema agudo pulmonar cardiogénico del SDRA, como en lo que atañe a su importancia en la evolución.

La consecuencia fisiológica de la injuria pulmonar difusa es el edema de pulmón por aumento de la permeabilidad. Las consolidaciones radiográficas generalmente se hacen visibles a medida que la hipoxemia progresa. La presencia de fluido proteináceo y de membranas hialinas en los espacios aéreos resulta habitualmente en una patente de consolidación de los espacios aéreos con broncograma aéreo. El compromiso es habitualmente bilateral, pero con frecuencia existe marcada asimetría. El grado de consolidación radiográfica se relaciona con el tipo, severidad y duración de la injuria pulmonar (Fig. 11/6 y 11/7). Con frecuencia existe derrame pleural, el cual puede ser detectado por radiografía o tomografía.

La radiografía de tórax también es importante para la evaluación de las complicaciones posibles en pacientes con SDRA en ARM, entre las cuales las más significativas son la infección nosocomial, el barotrauma y las complicaciones relacionadas con catéteres o tubos endotraqueales.

El empleo de la tomografía computada de tórax en el SDRA está limitado por la gravedad de la enfermedad y la dificultad para mantener una adecuada oxigenación del paciente durante el transporte y la realización del estudio. Sin embargo, cuando es posible su realización, brinda una información muy útil sobre el proceso en sí y las posibles complicaciones. En oportunidades, los hallazgos tomográficos exigen modificar la terapéutica.

A pesar de la típica consolidación difusa y uniforme de los espacios aéreos que se evidencia en la radiografía de tórax convencional de los pacientes con SDRA, la TAC de tórax muestra una distribución variable y no uniforme de la consolidación aérea, con un compromiso predominantemente localizado en las regiones dependientes del pulmón (Fig. 11/8).

Aplicando un análisis regional a la tomografía de tórax, se constató que las dimensiones alveolares, expresadas como

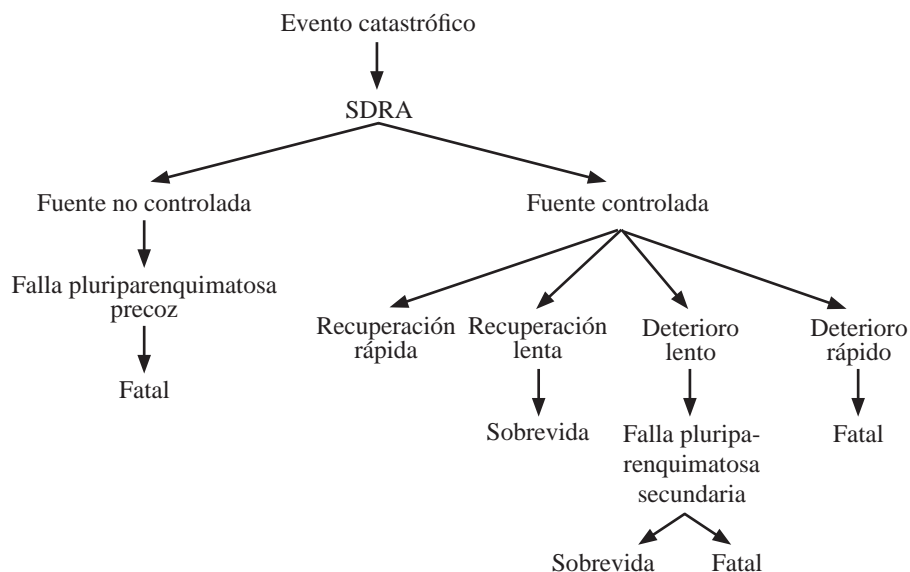


Fig. 11/5. Evoluciones posibles del SDRA.

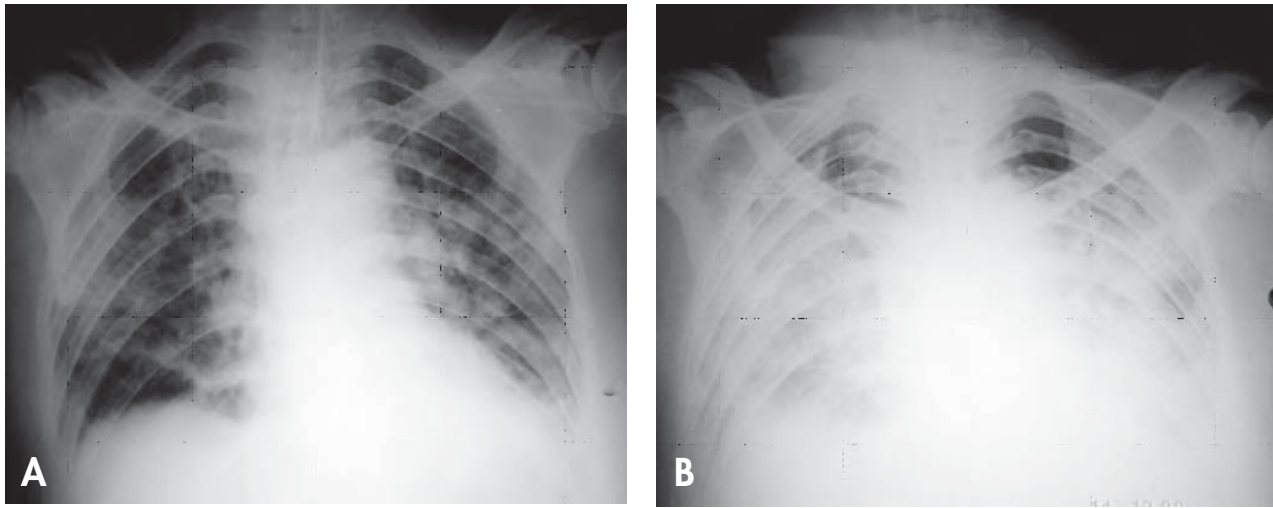


Fig. 11/6. Radiografía de tórax de paciente con Síndrome de dificultad respiratoria aguda. Obsérvense las imágenes exudativas en la Fig. A, y la progresión lesional afectando la totalidad de los campos pulmonares, en la Fig. B.



Fig. 11/7. Radiografía de tórax característica de un SDRA en etapa fibroproliferativa.

relación gas-tejido, están marcadamente reducidas en las regiones dependientes, siguiendo un gradiente gravitacional. En contraste, la distribución del edema es uniforme a través del parénquima pulmonar, sugiriendo que el proceso patológico está uniformemente distribuido. Como la masa total del pulmón en el SDRA es más de dos veces la del pulmón normal, el pulmón progresivamente se colapsa bajo su propio peso, eliminando el gas residual de las regiones dependientes con formación de atelectasias por compresión. A través de los conceptos precedentes es posible considerar al pulmón en el SDRA como compuesto por tres compartimentos: uno afectado por la enfermedad pero abierto en forma continua a los gases (zona de pulmón enfermo abierto), uno totalmente enfermo, sin ninguna posibilidad de aireación (zona de pulmón enfermo cerrado), y uno compuesto de alvéolos colapsados potencialmente reclutables, mediante el aumento de la presión en la vía aérea (zona de pulmón enfermo reclutable).

En la evolución del síndrome, la tomografía puede demostrar la mejoría progresiva, o por el contrario la evolución a la consolidación y a la fibroproliferación (Fig. 11/9).

La TAC también identifica quistes, bullas, lesiones cavitarias, neumatoceles o abscesos que no son totalmente diferenciables en la radiografía convencional. Estas anomalías pueden ser macroscópicas o microscópicas y pueden estar

distribuidas en forma difusa a través del pulmón. Pequeñas vesículas aéreas pueden ser manifestación de barotrauma asociado con el empleo de PEEP, o áreas de destrucción pulmonar secuelas al síndrome (Fig. 11/10).

Recientemente, Gattinoni y col. han utilizado la TAC de tórax para determinar el nivel óptimo de PEEP, en función del volumen de pulmón reclutable, considerando que en presencia de un alto porcentaje de pulmón potencialmente reclutable se debe utilizar un nivel de PEEP que puede superar los 15 cm de agua, mientras que en pacientes con una porción escasa de pulmón potencialmente reclutable se deben utilizar niveles de PEEP por debajo de 10 cm de agua.

Por último, la TAC también sería útil para evaluar los efectos terapéuticos de la PEEP en el síndrome. En el ALI/SDRA causado por un insulto directo (aspiración, neumonía) se debe esperar un compromiso multifocal del parénquima pulmonar, mientras que en el insulto indirecto (SDRA extrapulmonar), se debe esperar una alteración parenquimatosa más difusa y uniforme como resultado de la acción de los mediadores distribuidos por vía hematogena (Fig. 11/11). Se ha comprobado que con la injuria indirecta, la alteración es primariamente intersticial. En adición, el insulto pulmonar indirecto comúnmente resulta de una patología abdominal, siendo más prominentes las atelectasias basales debido al aumento de la presión intraabdominal generada por el des-



Fig. 11/8. Tomografía axial computada de paciente portador de SDRA en etapa exudativa.

plazamiento cefálico del diafragma. En la práctica, la patente morfológica de la tomografía en el ALI/SDRA pulmonar y extrapulmonar es habitualmente diferente. La reapertura inducida por la PEEP de las regiones colapsadas del pulmón está marcadamente influenciada por los hallazgos morfológicos del pulmón a PEEP cero. En pacientes con atenuaciones difusas en la TAC, la reapertura inducida por la PEEP de las regiones pulmonares colapsadas se distribuye en forma homogénea a través del pulmón siguiendo un eje cefalocaudal. En contraste, en los pacientes con atenuaciones en la TAC lobares y en parches, en los que los lóbulos superiores permanecen parcialmente aireados, la reapertura inducida por la PEEP de las regiones colapsadas del pulmón decrece desde el ápex hacia el diafragma mientras que se produce una sobredistensión pulmonar en las regiones normalmente aireadas del pulmón a PEEP cero.

LABORATORIO

Gases en sangre. El SDRA se caracteriza por una patente de gases en sangre típica, en la cual existe hipoxemia con normocapnia o hipocapnia.

La relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ha sido tomada como elemento definitorio del Síndrome, estableciendo que el mismo está presente cuando la misma es menor de 200 mm Hg. Se debe tener presente, sin embargo, que este valor puede variar en un mismo paciente en función de la FiO_2 utilizada, de la PaO_2 inicial y de la PEEP.

La hipoxemia, en general con valores de PaO_2 no superiores a 50 mm Hg respirando aire ambiente, tiene como carácter distintivo no corregirse satisfactoriamente con la inhalación de oxígeno.

En la Tabla 11/3 se indican los parámetros de oxigenación y sus modificaciones en el SDRA.

Proteinemia. Mangialardi y col. comprobaron que el



Fig. 11/9. Tomografía axial computada de paciente portador de SDRA en etapa proliferativo-fibrótica.

nivel sérico de proteínas y su cambio en el curso del tiempo constituyen variables significativas para la predicción del desarrollo de SDRA. Los pacientes con una proteína sérica menor de 6,0 g/dL, ganan más peso, tienen más días de ARM; y una mayor mortalidad que los pacientes con una proteína sérica normal. La asociación independiente entre la hipoproteinemia y el desarrollo y la evolución del SDRA sugiere que la presión coloidosmótica podría desempeñar un rol fisiopatológico mayor en esta forma de edema pulmonar.

MECÁNICA PULMONAR

Es reconocido que el SDRA se asocia con una alteración de las propiedades mecánicas del sistema respiratorio cuyas características principales son una reducción de la capacidad residual funcional y de la compliance del pulmón. La determinación de las curvas de Presión/volumen inspiratorias se ha utilizado en pacientes ventilados con SDRA para evaluar el estado y la progresión de la enfermedad, así como para optimizar el empleo de la asistencia respiratoria mecánica y de la PEEP.

El sistema respiratorio en los pacientes con SDRA exhibe una disminución de la *compliance* y un aumento de la resistencia cuando se compara con sujetos normales. Estas diferencias se reflejan en las características de la pendiente de insuflación de la curva de presión volumen (P/V) (Fig. 11/12). En un sistema respiratorio sano, las vías aéreas permeables conducen gas al parénquima pulmonar con elasticidad normal, dentro de una pared torácica con elasticidad normal. La resultante curva de insuflación P/V es esencialmente lineal hasta un punto de inflexión superior cercano a la capacidad pulmonar total; esta inflexión representa el cambio que ocurre en las propiedades elásticas del sistema con la sobredistensión. En contraste, los pacientes

Tabla 11/3. Parámetros de oxigenación en el SDRA.

Parámetro	Indicador de	Valor normal	SDRA
Gradiente A-aO ₂	Relación V/Q o difusión	10 mm Hg.	Aumento
Presión parcial O ₂	Efecto pulmonar sobre la sangre arterial	90-100 mm Hg	Disminución
Relación Qs/Qt	Relación V/Q	6%	Aumento
Diferencia a-vO ₂	Perfusión tisular	4 ml/dl	Variable
Saturación venosa O ₂	Oxigenación tisular	70%	Disminución

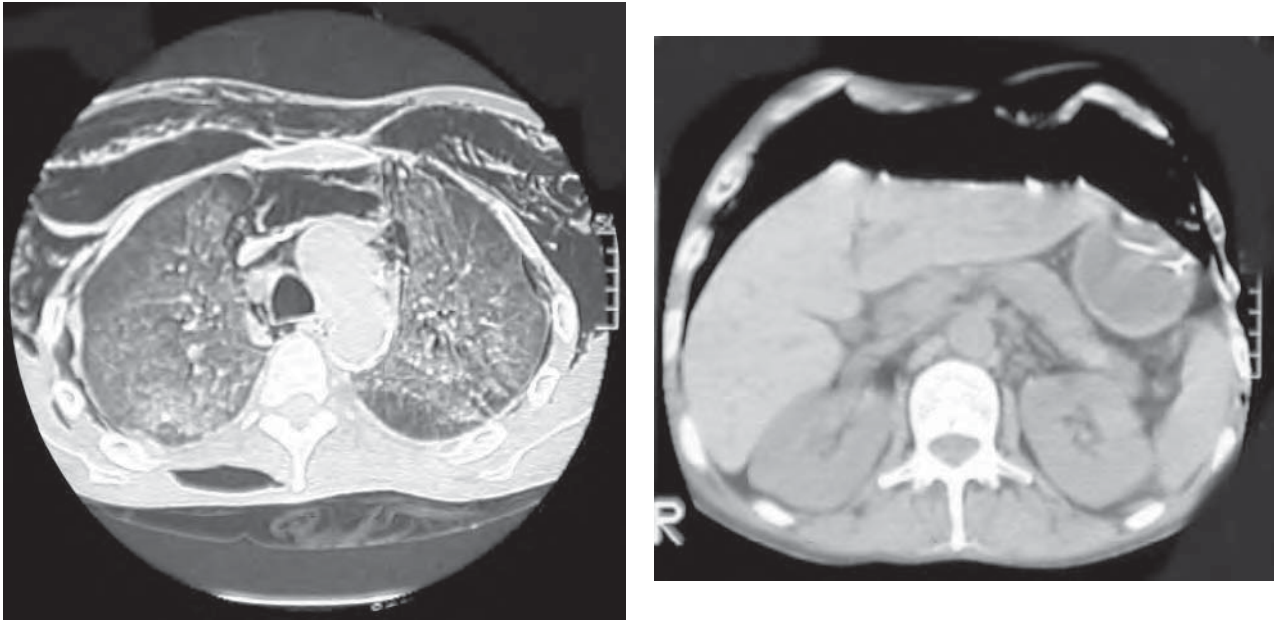


Fig. 11/10. Paciente con SDRA en asistencia respiratoria mecánica. Imágenes de barotrauma: enfisema subcutáneo, neumomediastino, neumoperitoneo.

con SDRA habitualmente presentan edema y colapso en el parénquima y en las vías aéreas al inicio de la inspiración, asociados con anomalías de la pared torácica. La re-

sultante curva de inflación en estos pacientes representa un fenómeno complejo, resultando habitualmente en una pendiente curvilínea. Esta característica particular de la curva

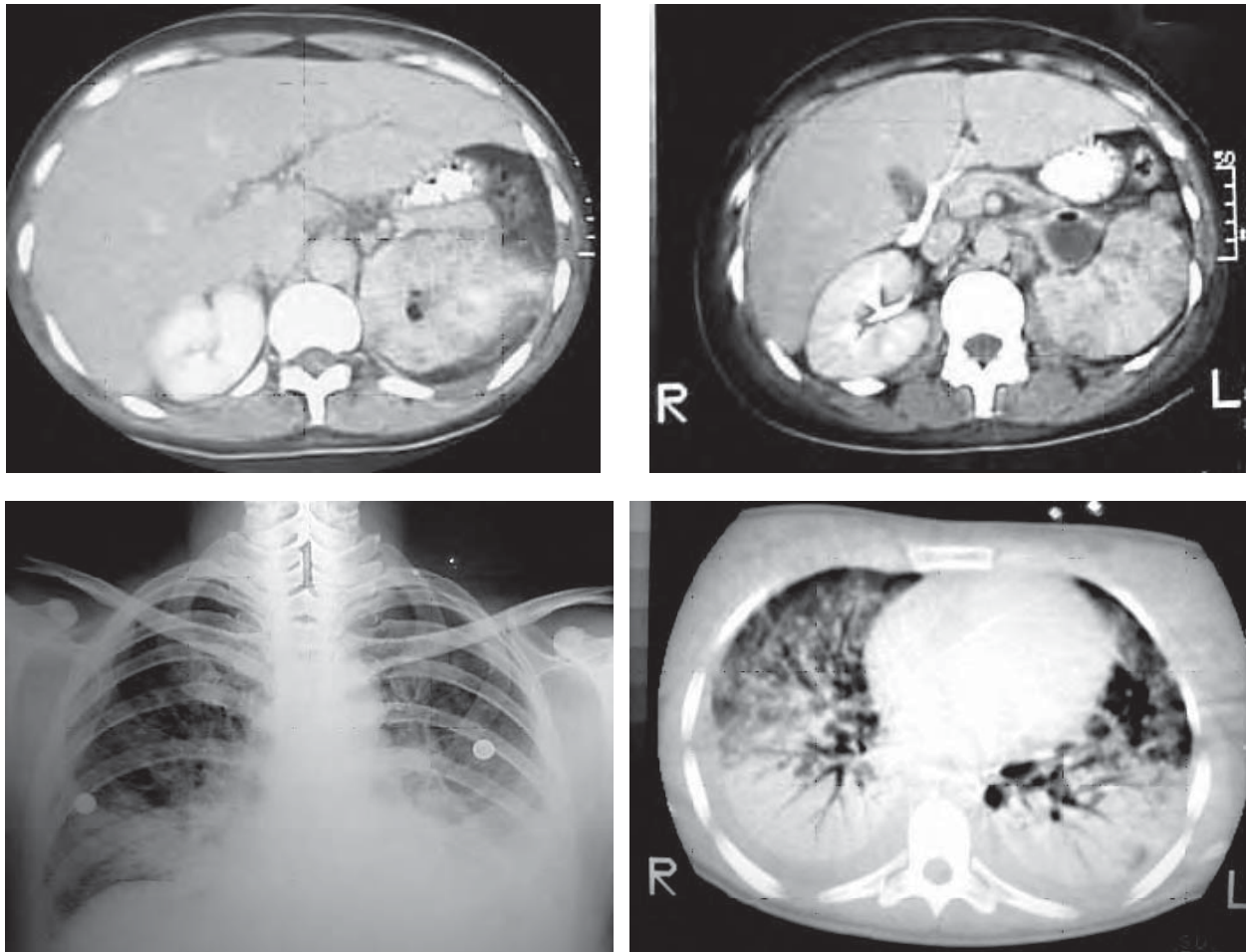


Fig. 11/11. Paciente diabética con pielonefritis enfisematosa (obsérvese el gas en el parénquima renal y en el uréter) que desarrolla SDRA. Se evidencia el compromiso característico del parénquima pulmonar.

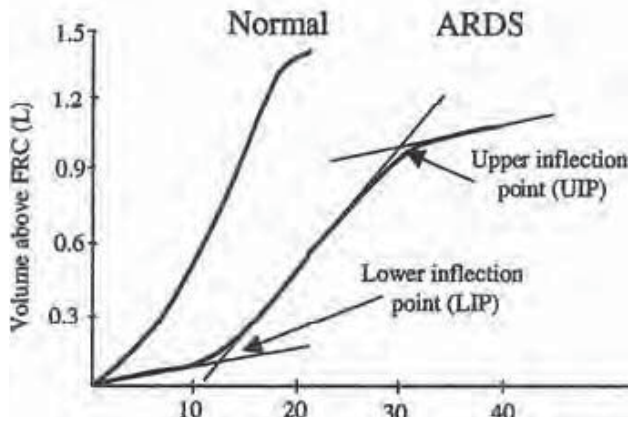


Fig. 11/12. Curva presión/volumen del aparato respiratorio en condiciones normales y en el SDRA.

de inflación P/V pone en evidencia una serie de procesos superpuestos tales como el reclutamiento de la vía aérea y de los alvéolos, expansión elástica anormal, deformación de la pared torácica, y sobredistensión no elástica del sistema respiratorio. El grado en el cual cada uno de estos fenómenos patológicos participa es variable de acuerdo a la naturaleza y extensión de la injuria pulmonar.

Cuando se diseña una curva P/V en un paciente con SDRA, se observa inicialmente una pendiente muy horizontal, evidenciando una compliance escasa, resultante de que muchas unidades pulmonares están consolidadas, llenas de líquido o colapsadas, requiriendo una presión de apertura relativa elevada. Por otra parte, la pequeña área de parénquima previamente aireada ("baby lung") no puede acomodar mucho aire, resultando en una ganancia pequeña de volumen. La curva resultante de compliance de este primer segmento es particularmente pobre cuando existe un colapso masivo de la vía aérea y cuando predomina el relleno alveolar. Una pendiente de inflexión con un ascenso abrupto marca la transición hacia el segundo segmento de la curva P/V. Esta área de transición es referida como el punto de inflexión inferior o P_{flex} . Por encima del P_{flex} , existe un segmento de alta compliance debido a que los aumentos de presión simultáneamente redistribuyen el fluido luminal, expanden las unidades pulmonares abiertas, y reclutan unidades atelectásicas que alcanzan su apertura una vez que se alcanza este punto de presión crítica. Inicialmente, estas nuevas unidades abiertas están localizadas en regiones no dependientes o intermedias del pulmón; a medida que la insuflación continúa, las zonas dependientes se ven progresivamente involucradas. Un tercer segmento corresponde al momento en el cual prácticamente todas las unidades reclutables están aireadas. Este segmento de la curva muestra las propiedades elásticas de las unidades abiertas en varios estadios de distensión. Este tercer segmento puede estar superpuesto con los segmentos tercero o cuarto. En el cuarto, segmento final de la curva de inflexión, existe una sobredistensión de unidades pulmonares, muchas de las cuales están localizadas en regiones no dependientes, y la curva se horizontaliza marcadamente hacia la derecha.

El hallazgo de un punto de inflexión inferior (P_{flex}) en la curva de presión volumen de los pacientes con SDRA, y el hallazgo de una relación estrecha entre el aumento en la oxigenación y un nivel de PEEP igual o por encima del P_{flex} , ha llevado a identificar la zona de inflexión con el reclutamiento de unidades de intercambio gaseoso, o sea con el reclutamiento alveolar. Este concepto ha sido modificado en la actualidad. Se ha confirmado que el reclutamiento

alveolar se produce en forma continua y a través de toda la rama inspiratoria de la curva PV. En contraste, el punto crítico para la de-aereación y de-reclutamiento (colapso pulmonar) fue identificado en niveles de presiones en la vía aérea por debajo del punto de máxima curvatura en la rama espiratoria. También se han comprobado diferencias en las curvas PV de deflación entre los tipos pulmonar y extrapulmonar del SDRA, confirmando que al menos en la etapa inicial, la mecánica respiratoria de los dos síndromes sería diferente.

En pacientes con SDRA, se admite que el P_{flex} representa el punto de apertura de la pequeña vía aérea colapsada (reclutamiento de la pequeña vía aérea), mientras que el reclutamiento alveolar verdadero, no evidente en la curva P/V, necesitaría presiones más elevadas, probablemente las alcanzadas en el pico o en la meseta.

Se debe tener presente que una vez lograda la apertura alveolar con la aplicación de presión positiva de fin de espiración, la presión necesaria para mantener el alvéolo abierto será menor que la presión necesaria para abrirlo. Esto sería una ventaja para evitar el barotrauma (Ver tratamiento).

Recientemente se ha destacado la importancia del punto de inflexión superior, que indicaría el valor de presión al cual los alvéolos comienzan a sobredistenderse. Se admite que la sobredistensión pulmonar en el SDRA induce lesión, y que la ventilación con volúmenes corrientes elevados afecta en forma negativa la sobrevida. Recientemente se ha sugerido que el punto de inflexión superior puede indicar el final del reclutamiento mas que el comienzo de la sobredistensión, aun si ambos mecanismos están ciertamente asociados con elevados niveles de presión traspulmonar. Si la parte lineal de la curva P/V refleja el reclutamiento, la parte aplanada de la curva puede representar el final progresivo del reclutamiento asociado con el aumento paso a paso del volumen pulmonar. Basado en esta hipótesis, el punto de inflexión superior puede representar el rango de presión al cual el proceso de reclutamiento continuo llega a su final durante la insuflación.

Durante la deflación, la relación presión volumen se desvía a la izquierda, o sea que se requiere menos presión para mantener un determinado volumen de gas en los espacios aéreos. La razón fundamental de esta desviación es que durante la inflación previa y el consiguiente reclutamiento de los espacios aéreos, la monocapa de surfactante se dispone para reducir la tensión superficial. El objetivo primario de la PEEP es prevenir el colapso al final de la espiración (de-reclutamiento). La PEEP preserva un cierto volumen de gas en los espacios aéreos al final de la espiración y la estructura del surfactante, mejorando las propiedades mecánicas del pulmón y la relación V/Q.

Recientemente ha surgido un renovado interés en relación a la parte de la deflación de la curva P/V. Esto es debido al hecho que la PEEP constituye una maniobra exclusivamente espiratoria, sugiriendo que la curva de deflación que inmediatamente precede a la PEEP puede desempeñar un rol importante en las reglas que rigen el reclutamiento y el de-reclutamiento. Puesto que la PEEP está destinada a prevenir el de-reclutamiento alveolar, parece lógico que el punto de deflexión leído en la curva de deflación sea más relevante que el punto de inflexión leído en la curva de inflación. Este punto de vista fue desarrollado recientemente en un modelo matemático por Hickling.

La *compliance* dinámica y la *compliance* pulmonar fueron medidas por Falke y col., encontrando que presentaban valores de 41 y 58 mL/cm H_2O , respectivamente, aproximadamente el 60% de lo normal. En otros estudios, sin embargo, la

compliance media se encontró entre 30 y 34 mL/cm H₂O, aproximadamente el 40% de lo normal. En forma similar, en estudios que utilizaron manometría esofágica, la *compliance* pulmonar se encontró reducida aproximadamente al 40 al 60% de lo normal, mientras que la *compliance* parietal se redujo al 50 al 80% de lo normal. La reducción de la *compliance* parietal se debe a alteraciones en las propiedades elásticas ya sea de la pared abdominal o de la caja torácica. Cuando la presión intraabdominal está marcadamente elevada, como en el caso del síndrome compartimental abdominal, el contenido abdominal y el diafragma son desplazados hacia la cavidad torácica, comprimiendo directamente al pulmón. Por otra parte, la *compliance* de la caja torácica puede estar disminuida debido al aumento del tono de los músculos respiratorios, por efecto de los opioideos, por la existencia de derrame pleural o de edema parietal.

DIAGNÓSTICO

En forma característica, los pacientes con SDRA inicialmente presentan disnea, por lo general aguda en su inicio; el examen de gases en sangre arterial demuestra hipoxemia, que no se corrige con el aporte de oxígeno suplementario, y la radiografía de tórax muestra edema pulmonar.

Ante la sospecha inicial de SDRA es importante la preexistencia de algunos de los factores de riesgo que se han descrito. Aunque la mera presencia de un factor de riesgo no debe ser utilizada para certificar el diagnóstico, esa presencia aumenta ciertamente la probabilidad.

Teniendo la seguridad de que la imagen radiográfica es compatible con un edema agudo de pulmón y no representa un proceso inflamatorio primario, el paso siguiente es establecer que ese edema pulmonar corresponde a un edema lesional, o sea que existe en ausencia de un aumento de la presión hidrostática microvascular. La estimación de la presión capilar pulmonar exige habitualmente la determinación directa mediante el empleo del catéter en arteria pulmonar. Un edema agudo de pulmón en presencia de una presión capilar pulmonar menor de 12 mm Hg certifica el origen lesional del mismo, mientras que si la presión capilar pulmonar excede los 18 mm Hg con una presión coloidosmótica normal, el edema se considera de origen cardiogénico. Es necesario citar que en ciertas circunstancias, dada la gravedad del proceso y la presencia de asistencia respiratoria mecánica con PEEP, la determinación de la presión capilar pulmonar presenta dificultades técnicas. En tal circunstancia, su valor debe ser evaluado en el contexto clínico. En efecto, puede existir un edema pulmonar cardiogénico con una presión capilar pulmonar normal en el momento de la determinación, en pacientes cuyas presiones han estado incrementadas durante un episodio previo transitorio de isquemia de miocardio. A la inversa, pueden recogerse presiones elevadas en pacientes con injuria pulmonar aguda que han recibido grandes cantidades de líquido durante la reanimación.

La certeza diagnóstica de un SDRA en algunas ocasiones requiere un período de evaluación de 12 a 24 horas. Tras este tiempo es habitual que se puedan reunir los criterios diagnósticos tradicionales de definición del síndrome: a) hipoxemia arterial; b) aparición de infiltrados nuevos y cambiantes en la radiografía de tórax; c) presión capilar pulmonar menor de 18 mm Hg; d) *compliance* pulmonar menor de 30 mL/cm H₂O; y e) presencia de un proceso clínico que habitualmente se asocia con el SDRA.

Cuando el edema es copioso, una relación proteica entre el fluido y el plasma al menos de 0,7 confirma el defecto de

permeabilidad vascular y certifica el diagnóstico de edema pulmonar no cardiogénico.

Existe un grupo de enfermedades parenquimatosas difusas, no infecciosas, del pulmón, que en general se presentan de modo agudo y reúnen todos los criterios clínicos, fisiológicos y radiográficos del ALI/ARDS. Algunas de estas patologías presentan características distintivas en el lavado broncoalveolar (LBA) y o hallazgos histológicos específicos. Es importante distinguir estas enfermedades del SDRA debido a que en muchos casos pueden responder a la iniciación precoz de terapia corticoidea sistémica. Recientemente, Schwarz y Albert han reunido este conjunto de patologías bajo el común denominador de "Imitadores del SDRA" (Tabla 11/4).

EVALUACIÓN DE LA GRAVEDAD LESIONAL

Indices locales

Murray, Matthay y col. establecieron un índice basado en un sistema de cuatro puntos para determinar la gravedad de la injuria pulmonar en el SDRA (Tabla 11/5).

El defecto de oxigenación es cuantificado como la relación entre la PaO₂ medida y la fracción de oxígeno inspirado (PaO₂/FiO₂). La lesión radiográfica es definida en función de la extensión lesional. Se adjudican uno a cuatro puntos en relación con los espacios aéreos consolidados en las cuatro zonas del pulmón. Se calcula la *compliance* del sistema respiratorio, si el paciente está intubado, dividiendo el volumen corriente por la presión en la meseta de la vía aérea, descontando el nivel de PEEP. El cuarto criterio es el nivel de PEEP. Con este sistema de cuatro puntos, la injuria pulmonar puede ser clasificada como leve o moderada (0,1 a <2,5) o grave (>2,5). El sistema provee un método cuantitativo para evaluar la gravedad de la injuria pulmonar y para seguir las variables fisiológicas a través del tiempo. Sin embargo, no se ha observado una correlación entre el índice de gravedad

Tabla 11/4. Enfermedades parenquimatosas difusas agudas no infecciosas del pulmón y sus características histológicas, etiológicas y del LBA.

Neumonía intersticial aguda

Daño alveolar difuso organizado
Idiopática (síndrome Hamman-Rich), enfermedades vasculares del colágeno, drogas citotóxicas, infecciones
Neutrofilia (>10%)

Neumonía eosinofílica aguda

Infiltrados eosinofílicos y daño alveolar difuso
Idiopático, drogas
Eosinofilia (>25%)

Bronquiolitis obliterans (BOOP)

Neumonía organizante
Idiopática, enfermedad vascular del colágeno, drogas, radiación, infecciones
Neutrofilia, en ocasiones linfocitosis (<25%), eosinofilia (<25%)

Hemorragia alveolar difusa

Capilaritis pulmonar, hemorragia, daño alveolar difuso
Vasculitis, enfermedades del colágeno, coagulopatías, infecciones difusas
Hematíes, macrófagos cargados de hemosiderina

Neumonitis aguda por hipersensibilidad

Neumonitis granulomatosa y celular con daño alveolar difuso
Antígenos ambientales
Linfocitosis (>25%) y en ocasiones neutrofilia (<10%)

Tabla 11/5. Sistema de evaluación de la injuria pulmonar aguda.

Parámetro	Valor	
<i>Radiografía de tórax</i>		
Sin consolidación alveolar	0	
Consolidación alveolar en un cuadrante	1	
Consolidación alveolar en dos cuadrantes	2	
Consolidación alveolar en tres cuadrantes	3	
Consolidación alveolar en los cuatro cuadrantes	4	
<i>Magnitud de la hipoxemia (PaO₂/FiO₂)</i>		
>=300	0	
225-299	1	
175-224	2	
100-174	3	
< 99	4	
<i>Evaluación de la compliance respiratoria en ARM</i>		
>=80 ml/cmH ₂ O	0	
60-79	1	
40-59	2	
20-39	3	
< 20	4	
<i>Valor de PEEP en ARM</i>		
>= 5 cm/H ₂ O	0	El valor final se obtiene dividiendo la suma lograda por el número de componentes analizados, y se adjudica la siguiente valoración: 0: sin injuria; 0,1-2,5: injuria leve o moderada; >2,5: injuria grave
6-8	1	
9-11	2	
12-14	3	
< 14	4	

inicial y la mortalidad.

Meade y col. analizaron la relación existente entre la clasificación propuesta por la Reunión de Consenso Americana Europea de SDRA y el sistema de evaluación de Murray y Matthay en distintos ensayos clínicos, comprobando que ambas clasificaciones resultan en una estimación similar de la incidencia de SDRA y tienen un valor pronóstico también similar, pudiendo ser utilizadas en forma intercambiable en los distintos estudios.

Indices generales

Montgomery y col. utilizaron el sistema APACHE II para evaluar la gravedad del SDRA en pacientes no traumatizados, y el Escore de Severidad de Injuria (ISS) en pacientes con trauma. En pacientes no traumatizados se constató una correlación lineal entre el valor APACHE II y la probabilidad de muerte. Para cada valor de APACHE II, los pacientes con SDRA tenían una mayor probabilidad de muerte que aquellos sin síndrome. En pacientes traumatizados se constató una relación lineal entre el ISS y la probabilidad de muerte para pacientes sin SDRA, pero no se constató ninguna relación particular para aquellos con síndrome.

Recientemente, Knaus y col. demostraron que la evaluación exclusiva de la función pulmonar es menos adecuada para predecir la evolución de los pacientes que el empleo de un índice fisiológico general, tal como el riesgo de muerte calculado por el método APACHE III.

Los estudios precedentes indican que la estimación del riesgo de mortalidad hospitalaria en pacientes con ALI o SDRA puede ser mejor lograda utilizando escores de severidad y evolución que incluyan tanto elementos de disfunción pulmonar como de alteración de sistemas extrapulmonares.

COMPLICACIONES

El SDRA se caracteriza en general por su curso tormentoso,

lo cual hace muy frecuentes las complicaciones, atribuibles en algunos casos a la enfermedad causal, en otros a la hipoxemia y en los restantes a las técnicas terapéuticas utilizadas. Las complicaciones más habituales se enumeran en la Tabla 11/6.

Recientemente se ha insistido en la relación existente entre infección nosocomial y SDRA, y para ello es conveniente analizar los conceptos vertidos por Meduri y resumidos en la Tabla 11/7.

Los hallazgos del BAL indican que los episodios con alta concentración bacteriana tienen evidencia citológica de una respuesta inflamatoria local más intensa y es más probable que sean difusos. La interpretación tradicional de estos datos sugiere que la inflamación más severa es el resultado de la alta concentración de bacterias, sin embargo, esta relación esta discutida en la actualidad.

Tabla 11/6. Complicaciones del SDRA

<i>Pulmonares</i>	
Embolismo pulmonar, barotrauma, fibrosis, neumonía nosocomial, complicaciones imputables a los procedimientos de ARM	
<i>Gastrointestinales</i>	
Hemorragia digestiva, ileo, distensión gástrica, neumoperitoneo	
<i>Renales</i>	
Insuficiencia renal, retención hidroelectrolítica	
<i>Cardiacas</i>	
Arritmias, hipotensión arterial, disminución del VMC	
<i>Infeciosas</i>	
Neumonía nosocomial	
Sepsis sistémica	
<i>Hematológicas</i>	
Anemia, leucopenia, trombocitopenia, CID	
<i>Varias</i>	
Hepáticas, endocrinas, neurológicas	

Tabla 11/7. Interpretación tradicional versus alternativa de los datos clínicos en la infección nosocomial y la inflamación en el SDRA.

	Interpretación tradicional	Interpretación alternativa
Inflamación y bacteria	La inflamación mata a las bacterias	La inflamación regulada mata a las bacterias, mientras que la inflamación excesiva (no regulada) puede facilitar el crecimiento bacteriano
Infecciones nosocomiales	Más frecuentes en no sobrevivientes	Más frecuentes en pacientes con persistente elevación de citoquinas
Inflamación sistémica en el SDRA	La progresión se amplifica por la presencia de infección a partir del día tres del SDRA	La progresión está determinada antes del día tres, por el éxito o el fracaso de los mecanismos regulatorios del huésped
El tratamiento con glucocorticoides en pacientes con inflamación sistémica no regulada...	Causa inmunosupresión y aumenta el riesgo de desarrollo de infecciones	Si se administra en bajas dosis por un periodo prolongado puede tener un importante efecto inmunomodulador en la regulación de la inflamación excesiva y en la restauración de la homeostasis

Los estudios experimentales y en humanos han mostrado que en un pulmón afectado por SDRA está dificultada la capacidad de eliminar las bacterias. Varios defectos intrínsecos han sido previamente implicados, primariamente aquellos relacionados con cambios en el ambiente alveolar y en la función de las células fagocíticas. El *clearance* de bacterias por los polimorfonucleares es dosis dependiente, y la eficacia de la actividad bactericida de los polimorfonucleares disminuye con el aumento de la carga bacteriana.

Los resultados de un estudio reciente de Meduri sugieren que la evolución final en pacientes con SDRA está relacionada con la magnitud y la duración de la respuesta inflamatoria del huésped pudiendo ser la infección nosocomial intercurrente un epifenómeno de la inflamación prolongada e intensa. El aumento en la incidencia de infección nosocomial puede ser explicada por una alteración de la respuesta de defensa del huésped. Se hipotetiza, sin embargo, que las citoquinas secretadas por el huésped durante el SDRA pueden incluso favorecer el crecimiento de las bacterias y explicar la asociación entre una exagerada y mantenida liberación de citoquinas y el frecuente desarrollo de infección nosocomial.

Las bacterias podrían incluso adaptarse a un microambiente hostil mediante un cambio o la expresión de nuevos genes capaces de utilizar a las citoquinas como factores de crecimiento propios.

PRONÓSTICO

Recientemente se han propuesto una serie de factores que influyen el pronóstico del SDRA, cuando el mismo aparece en el contexto de una sepsis (Tabla 11/8).

En dos estudios se realizó una evaluación a largo tiempo de los pacientes graves con SDRA complicando la sepsis, los cuales brindaron resultados contradictorios. Perl y col. hallaron que el desarrollo de un SDRA luego de una sepsis por Gram negativos aumenta en forma independiente la posibilidad de muerte a largo tiempo. En contraste, Davidson y col., evaluaron los efectos del SDRA sobre la sobrevida prolongada y concluyeron que si el paciente séptico o traumatizado sobrevivía al episodio agudo, el SDRA no aumentaba en forma independiente el riesgo de muerte ulterior.

Durante años se sostuvo que los pacientes que sobreviven, en general, no tienen secuelas clínicas evidentes. En un estudio llevado a cabo por Kleun y col., sin embargo, la evaluación funcional respiratoria demostró que muchos de estos enfermos presentaban fenómenos restrictivos secuelares sin repercusión clínica. Un grupo limitado de pacientes, por otra parte, puede quedar con secuelas definitivas, en forma

de fibrosis pulmonar.

Desai y col. evaluaron a un grupo de pacientes con TAC de tórax varios meses después de haber superado un episodio de SDRA, comprobando que en aquellos pacientes en que durante la fase aguda de la enfermedad existió una opacificación parenquimatosa intensa, en la TAC de control se observaba una patente reticular, en particular en localización anterior. La extensión de la lesión se relacionó fundamentalmente con el tiempo y tipo de asistencia respiratoria.

En un estudio de Ghio y col., utilizando los estándares de la American Thoracic Society, se cuantificó el grado de compromiso pulmonar un año o más luego de una injuria pulmonar aguda severa en 18 sujetos. El grado de deterioro fue mínimo en 13 (72%), moderado en 4 (22%), y severo en 1 (6%). La anomalía más frecuente identificada fue la reducción en la capacidad de difusión, y fue más común en pacientes tratados con una FiO₂ de más de 0,6 por más de 24 horas.

Marini y col., por su parte, comprobaron que seis meses o más después de haber sido dado de alta del hospital, hasta el 20% de los pacientes tienen anomalías funcionales del flujo aéreo, y más del 40% muestran alteraciones de la capacidad de difusión que pueden, en parte, reflejar las consecuencias tardías del daño bronquial y de la dilatación de los espacios aéreos.

La recomendación de los autores es que en los pacientes que sobreviven a un SDRA, se realice, antes del alta del hospital, una serie de pruebas funcionales pulmonares que incluyan espirometría, valoración de volúmenes pulmonares y de gases arteriales. Si existe alguna anomalía, estos exámenes deben repetirse dentro de un periodo de seis a 12 meses. Si las anomalías persisten después de los 12 meses, se debe aceptar que las mismas constituyen una secuela definitiva.

Los informes respecto a la evolución a largo tiempo luego del SDRA han variado significativamente. A medida que los enfermos son estudiados durante periodos más prolongados luego de la injuria pulmonar, surgen observaciones de mucho interés. La mayoría de los estudios sugieren que las consecuencias a largo tiempo más importantes de la injuria pulmonar están relacionadas con alteraciones neuromusculares, cognitivas y psicológicas, mas que con la disfunción pulmonar per se (Tabla 11/9). En este sentido, Davidson y col. comprobaron que los sobrevivientes de un SDRA tienen una significativa reducción clínica de la calidad de vida, que parece estar causada exclusivamente por el SDRA y sus secuelas. Las reducciones se constatan principalmente en el funcionamiento físico, en la capacidad neuromuscular y en el dominio específico de la

Tabla 11/8. Factores que influyen en la evolución en el SDRA de origen séptico

Extratorácicos	Respiratorios	Presencia de marcadores plasmáticos
Falla pluriparenquimatosa	Hipoxemia rebelde	Endotoxina
Índice de severidad	Hipertensión pulmonar	TNF α
Acidosis	Compliance baja	C5a
Compromiso hepático		Interleuquinas
Sepsis nosocomial		
Respiratoria		
Extrapulmonar		
Edad		

capacidad pulmonar. Por otra parte, se han constatado un número creciente de trastornos de estrés posttraumático (PTSD) entre los sobrevivientes. En este sentido, parece particularmente útil para evitar esta secuela el empleo de un régimen de sedación que incluya el despertar diario.

MORTALIDAD

La mortalidad en el SDRA, utilizando las definiciones clásicas, oscila entre el 23 y el 70%. La mejoría en el cuidado intensivo no ha modificado substancialmente el pronóstico del síndrome desde que éste fue descrito por Ashbaugh y col., aunque en la última década se ha constatado una tendencia a la disminución de la mortalidad. Las posibles razones para la persistencia de la elevada mortalidad podrían ser: 1) error metodológico por selección diagnóstica; 2) aumento de la edad de la población de riesgo; 3) impacto de actitudes iatrogénicas; y 4) ausencia de métodos efectivos de tratamiento.

Milberg y col. constataron una mejoría en la incidencia de sobrevida en pacientes con SDRA, en particular cuando se trataba de pacientes menores de 60 años y cuando el síndrome estaba relacionado con un proceso séptico. En este último grupo, la incidencia de mortalidad en el SDRA disminuyó del 67% en 1990 al 36% en 1993. Estudios posteriores del mismo centro compararon tres grupos históricos (1983-85, 1990 y 1994) y demostraron que la sobrevida era similar en los tres grupos en los primeros tres días luego del inicio del SDRA, pero mejoraba significativamente luego de los tres días en las series más recientes. Admitiendo que la mortalidad tardía es en general atribuible a complicaciones (sépticas y no sépticas), lo que se comprobó es una reducción significativa de dichas complicaciones, y con ello de la mortalidad.

Tabla 11/9. Complicaciones a largo tiempo en sobrevivientes del SDRA.

Morbilidades mayores en sobrevivientes de SDRA
Disfunción neuromuscular
Polineuropatía del paciente crítico, miopatía del paciente crítico
Disfunción neurocognitiva
Alteraciones de la memoria, atención, concentración y funciones ejecutivas
Disfunción neuropsicológica
Depresión, ansiedad, trastornos de estrés posttraumático
Morbilidades menores en sobrevivientes de SDRA
Disfunción pulmonar
Neuropatía por atrapamiento
Osificaciones heterotópicas
Articulaciones congeladas
Complicaciones del sitio de la traqueotomía

En la serie de Lewandosky y col., sobre 124 pacientes, utilizando un protocolo de tratamiento avanzado que incluye el empleo de oxigenación extracorpórea con oxigenador de membrana en los casos más graves, la sobrevida total alcanzó al 77%. En el grupo que no requirió ECMO, la sobrevida fue llamativamente elevada, alcanzando al 90%.

Krafft y col., por su parte, analizaron 101 investigaciones clínicas publicadas entre los años 1970 y 1994, y no pudieron encontrar una diferencia significativa en la mortalidad a través de todos esos años. La mortalidad promedio encontrada fue del 50%. Todos los estudios demostraron claramente que la evolución depende fundamentalmente de la severidad de la enfermedad de base y de las disfunciones orgánicas concomitantes.

En el estudio de Knaus y col., basado en la evaluación del banco de datos generado con el estudio APACHE III, que reconoció 423 pacientes con SDRA, con una mortalidad para el total del grupo del 37%, los sobrevivientes fueron más jóvenes, era menos probable que tuvieran un factor mórbido asociado (SIDA, falla hepática, enfermedad hematológica maligna, inmunosupresión o cáncer metastásico), tenían mejor oxigenación inicial, y era menos probable que hubieran requerido asistencia respiratoria mecánica durante la primera semana de internación en Cuidados Intensivos. La mayoría de las muertes se asociaron con el desarrollo temprano de un fallo orgánico extrapulmonar.

Recientemente, la mortalidad para los 861 pacientes enrolados en el *ARDS Network trial* entre 1996 y 1999, alcanzó al 35%.

Se admite que los pacientes con SDRA rara vez mueren de la insuficiencia respiratoria por sí, es decir, por hipoxemia o acidosis respiratoria. La insuficiencia respiratoria irreversible es responsable de sólo el 10-16% de las muertes en el SDRA. En la autopsia, los pulmones de estos pacientes están severamente lesionados y muestran una excesiva fibrosis pulmonar.

En el estudio ALIVE (Brun-Buisson y col.), la mortalidad de pacientes con ALI (32,7%) difirió considerablemente de la de los pacientes con SDRA (57,9%), apoyando la distinción entre las dos entidades basada en la relación PaO₂/FiO₂. Los resultados coinciden con los de Roupie y col., que informaron una mortalidad doble (60%) en pacientes con SDRA que en pacientes con ALI (31%). Otros autores, sin embargo, encontraron mortalidad similar entre ambos procesos. Algunos autores han sugerido que un valor de PaO₂/FiO₂ de 150 mmHg es más discriminativo para identificar a los pacientes con lesión pulmonar grave.

Las muertes tempranas (menos de 72 horas desde el diagnóstico) se deben frecuentemente a complicaciones de la enfermedad de base, mientras que las muertes tardías son el resultado del síndrome de falla pluriparenquimatosa. El síndrome de sepsis no solamente es el principal factor de

riesgo de desarrollo del SDRA, sino que también la complicación principal una vez que aquel se ha establecido. Se ha informado que los pacientes sépticos que desarrollan un SDRA tienen una incidencia de mortalidad mayor que la de los que lo hacen por embolismo graso, sobredosis de drogas o neumopatías agudas. Por otra parte, cuando se desarrolla un SDRA de origen séptico en un paciente inmunodeprimido, el pronóstico es ominoso.

En el trabajo de Wesley Ely y col., los pacientes de 70 años o más tuvieron una incidencia de mortalidad a los 28 y a los 180 días doble de la de los pacientes menores de esa edad. Aun luego de realizar ajustes para otras variables, la edad constituyó un fuerte predictor de la mortalidad. En la serie de Zilberberg y Epstein, referida a enfermos con SDRA de origen no quirúrgico, utilizando técnicas de multivariación, se comprobó que los predictores independientes de mortalidad hospitalaria eran la cirrosis, presencia de VIH, enfermedad maligna activa, trasplante de órganos, edad mayor de 65 años, y sepsis como causa del ALI. La existencia previa de fallo orgánico, el valor del score fisiológico agudo del APACHE, la aspiración como etiología y otras enfermedades crónicas no eran predictores independientes de mortalidad hospitalaria. En definitiva, la muerte en pacientes con SDRA se relacionaría más con la reserva fisiológica previa y la repercusión sistémica que determina el desarrollo de falla pluriparenquimatosa que con la lesión pulmonar específica.

Ferguson y col. (Mechanical Ventilation International Study Group), en un análisis de 467 pacientes con SDRA sometidos a ARM en 361 unidades de terapia intensiva en 20 países, observaron una mortalidad total en UTI del 60,2%. Comprobaron que en adición a los fallos orgánicos y a la severidad de la enfermedad, la presencia de un SDRA de comienzo tardío y el empleo de niveles bajos de PEEP se asocian de forma independiente con una mortalidad más elevada.

Stapleton y col. analizaron cuatro cohortes de pacientes en años sucesivos (1982, n = 46; 1990: n = 112; 1994: n = 99 y 1998: n = 205) para determinar las causas y el momento de la muerte. La mortalidad total disminuyó del 68% en 1981-82 al 29% en 1996. El síndrome séptico con falla pluriparenquimatosa continuó siendo la principal causa de muerte (30 al 50%), mientras que la insuficiencia respiratoria causó un pequeño porcentaje de muertes (13 al 19%). El tiempo de muerte no cambió durante todo el periodo de estudio: el 26 al 44% de las muertes ocurrieron precozmente (<72 hs luego del inicio del SDRA) y 56 a 74% ocurrió tardíamente (>72 hs luego del inicio). Se debe tener en cuenta que el aumento en la sobrevida en las últimas dos décadas se produjo exclusivamente en pacientes que presentaban trauma u otro factor de riesgo para el SDRA, mientras que la sobrevida de los pacientes que presentaban como factor de riesgo la sepsis no se modificó.

Por otra parte, y en contraste con las condiciones sistémicas mencionadas, Bernard, Zapol y otros hallaron que la resistencia vascular pulmonar elevada y la compliance pulmonar baja distinguen los SDRA que sobreviven de los que mueren. Por su parte, Wrinberg y col. correlacionaron la incidencia de muerte con la intensidad de la hipoxemia, y Lamy con el grado de respuesta a la PEEP. En este sentido se ha comprobado que aunque la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ es inicialmente similar en pacientes sépticos con SDRA que sobreviven o que fallecen, los sobrevivientes presentan un aumento de la relación luego de un día de terapéutica convencional, y este incremento persiste luego de siete días de observación. Esta simple evaluación permite identificar un grupo que probablemente tiene una injuria menos severa y

por ende, es menos probable que desarrolle falla pluriparenquimatosa.

Por último, algunos autores han destacado recientemente los efectos desfavorables sobre el pronóstico del tipo particular de técnica de asistencia respiratoria utilizado. En tal sentido, el empleo de volúmenes corrientes elevados con altas presiones inspiratorias en pulmones con baja compliance, podría resultar en sobredistensión del pulmón aireado y desarrollo de una lesión pulmonar sobreagregada. Esta sería responsable de la presencia de hipotensión refractaria y de falla pluriparenquimatosa por una parte, y de sobreinfección pulmonar por otra. En este sentido cabe citar el estudio reciente del ARDS *Network*, en el cual se comprobó una disminución considerable de la mortalidad, estableciendo que el factor más importante relacionado con dicha disminución fue la aplicación de una técnica de ventilación basada en el empleo de volúmenes bajos y presiones de insuflación bajas. En efecto, la mortalidad en el día 180 fue de 39,8% en el grupo ventilado con 12 mL/kg y de 30,4% en el grupo ventilado con 6 mL/kg, una reducción del 22% ($p < 0,005$).

Previamente, los factores asociados con el aumento de la mortalidad en el ALI-SDRA incluían la edad avanzada, la baja relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, shock séptico, alto valor APACHE II, alto score SOFA, y falla hepática crónica. Un estudio observacional europeo reciente que incluyó 3.147 pacientes adultos (Sakr Y. y col.), comprobó que los factores independientes de riesgo de mortalidad fueron la presencia de cáncer, el empleo de volúmenes corrientes más altos que los propuestos por la estrategia de protección del ARDSnet, el grado de disfunción multiorgánica y un balance fluido positivo. La presencia de sepsis y la oxigenación al inicio del síndrome no se asociaron con la mortalidad.

PREVENCIÓN

El SDRA no se desarrolla en general como un proceso aislado en el curso de una enfermedad bien definida. Es característico que se presente con otras complicaciones. Ello implica que la mejor manera de prevenir su desarrollo en pacientes quirúrgicos es un control adecuado y precoz de la hemorragia y de la sepsis, y una buena técnica quirúrgica.

La identificación y el tratamiento del desorden clínico inicial es un aspecto importante en el manejo inicial de pacientes con ALI/SDRA. Los procesos más frecuentemente asociados con insuficiencia respiratoria incluyen sepsis, neumonía, aspiración de contenido gástrico, trauma, múltiples transfusiones e isquemia de reperfusión. En algunas circunstancias, la causa de base del SDRA puede ser tratada en forma directa. Por ejemplo, los pacientes con neumonía pueden responder a una terapéutica antimicrobiana específica. En otros pacientes, una infección productora de ALI puede estar relacionada con un sitio extrapulmonar de infección, tal como el tracto biliar, la cavidad peritoneal o el aparato urinario. El diagnóstico de sepsis intraabdominal debe ser sospechado tempranamente en pacientes con síndrome séptico y SDRA de etiología incierta. La intervención quirúrgica precoz para erradicar un foco intraabdominal de sepsis se asocia con buen pronóstico.

La descripción previa de los mecanismos etiopatogénicos permite hacer hincapié en algunas medidas simples y ventajosas: adecuada filtración de la sangre de banco cuando se preven múltiples transfusiones, inmovilización precoz de las fracturas de huesos largos para reducir la gravedad de las embolias grasas, adecuado drenaje gástrico para evitar la aspiración, y analgesia suficiente en los traumatismos de tórax para preve-

nir la hipoventilación por dolor. El reemplazo de fluidos debe efectuarse con controles adecuados de presión venosa central y presión capilar pulmonar. Evitar la sobrehidratación es una de las claves de la prevención del síndrome.

Para prevenir las complicaciones pulmonares es imprescindible una adecuada técnica de asistencia respiratoria. La correcta humidificación de la mezcla inspirada, unida a terapia física torácica y frecuentes cambios de posición, evitarán la retención de secreciones y facilitarán una correcta distribución de la ventilación en relación con la perfusión. La aspiración de secreciones exige el empleo de técnicas asépticas y una duración medida, para evitar los episodios de hipoxemia.

La administración de oxígeno debe ser convenientemente controlada y se evitará utilizar mezclas con más del 50%. Lo ideal es obtener una PaO_2 de 80 mm Hg., por cuanto a este nivel el total de la hemoglobina se satura y el contenido de oxígeno de la sangre arterial podrá ser mejorado muy poco con mayores niveles de oxigenoterapia.

La infección pulmonar secundaria es una complicación altamente previsible. La realización de cultivos de esputo frecuentes permite obtener una buena evaluación de la flora bacteriana existente y evitará el uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro.

Recientemente se ha insistido en el empleo de la técnica de ventilación no invasiva para el tratamiento de los estadios iniciales del síndrome. Este tipo de ventilación, que puede ser aplicada por medio de una máscara, es teóricamente ideal, por cuanto no produce elevaciones significativas de las presiones intratorácicas, presenta buena tolerancia hemodinámica y no produce barotrauma. Sin embargo, en un trabajo de Ferrer y col., evaluando la ventilación no invasiva en pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica severa, se comprobó que la eficacia de la misma en pacientes con SDRA es limitada, admitiendo que no serían justificables nuevos estudios para su evaluación en esta patología, dado el beneficio marginal que brinda la técnica en pacientes con SDRA.

TRATAMIENTO

Las posibilidades de tratamiento del SDRA han aumentado en forma considerable en los últimos años. Una amplia gama de respiradores y un monitoreo cardiovascular invasivo han provisto un manejo más preciso de estos pacientes. En realidad, los resultados beneficiosos no deben atribuirse a una intervención en particular, sino a la gran cantidad de medidas terapéuticas que ejercen una acción sinérgica en el tratamiento eficaz de la insuficiencia respiratoria (Tabla 11/10).

En el presente capítulo se analizarán algunos aspectos puntuales de tratamiento del SDRA, en particular aquellos relacionados con el mejoramiento de la ventilación y de la oxigenación.

Asistencia respiratoria mecánica

La ventilación mecánica es un componente indispensable para el manejo de los pacientes con SDRA. Los objetivos

Tabla 11/10. Principios de terapéutica del SDRA.

-
- 1.- Tratamiento de la enfermedad causal
 - 2.- Interacción farmacológica con mediadores específicos o eliminación directa de éstos
 - 3.- Mantenimiento de la ventilación alveolar
 - 4.- Aumento del contenido arterial de oxígeno
 - 5.- Mejoramiento del volumen minuto cardiaco
 - 6.- Reducción del consumo de oxígeno
-

generales de la ventilación mecánica incluyen: mejorar el intercambio de gases, aliviar la dificultad respiratoria, mejorar los parámetros fisiológicos (relación presión-volumen) del pulmón, ayudar al proceso de curación del pulmón y evitar producir complicaciones.

Las estrategias iniciales de empleo de la ventilación mecánica en pacientes con SDRA se basaron en la experiencia acumulada durante muchos años por anestesiólogos y cirujanos. Los pacientes que son sometidos a anestesia, en general tienen pulmones normales y el uso de la ventilación mecánica es por corto tiempo. Para ventilar a estos pacientes, y con el objeto de prevenir la formación de microatelectasias y dificultades en la extubación luego de la cirugía, se utilizan habitualmente volúmenes corrientes (V_t) de 10 - 15 mL/kg. Es así como, tradicionalmente, se recomendó para el manejo de pacientes con SDRA, el empleo de las siguientes estrategias de ventilación: 1) Un modo de ventilación que tenga una frecuencia respiratoria preestablecida, y al mismo tiempo permita al paciente respiraciones espontáneas. En este sentido, se han utilizado la ventilación asistida, la ventilación mandatoria intermitente, y la ventilación controlada por presión (PCV). 2) Niveles de flujo, tiempo de inspiración y presiones en la vía aérea que permitan la normalización de la presión parcial de dióxido de carbono (PaCO_2) y el pH. Con frecuencia, esta modalidad se asocia con presiones alveolares al final de la inspiración (*plateau*) mayores de 35 cm H_2O . 3) Un V_t 10 - 15 mL/kg. 4) Ajustar la frecuencia respiratoria para normalizar la PaCO_2 . 5) Prover suficiente presión positiva al final de la expiración (PEEP) como para mejorar el reclutamiento del pulmón. El objetivo es utilizar el valor mínimo con el cual se pueda obtener una mejoría de la oxigenación (PaO_2). 6) Administrar el nivel más bajo de fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) que permita la normalización de la PaO_2 .

Como se describió en la sección de patología, la lesión histológica del pulmón cambia en forma progresiva en el transcurso de la enfermedad. El daño pulmonar agudo se caracteriza por un aumento de la permeabilidad capilar con formación de edema intraalveolar, lo cual produce áreas de consolidación del parénquima pulmonar. La TAC de tórax ha permitido demostrar la presencia de regiones normales en el pulmón, conjuntamente con áreas de consolidación y colapso. Las áreas de consolidación se localizan principalmente en las zonas dependientes del pulmón. En los casos severos de SDRA, estas áreas constituyen cerca del 70 a 80% de los campos pulmonares, dejando un 20-30% de pulmón funcional. Cuando se utiliza ventilación mecánica en estos pacientes, sólo una pequeña fracción del pulmón es accesible para el intercambio gaseoso. Como ya se adelantó, varios investigadores han propuesto que en el SDRA se puede asumir que el pulmón está constituido por tres sectores: un área de pulmón normal; otra región que está constituida por alvéolos colapsados, los cuales pueden ser reclutados con el empleo de PEEP; y finalmente, una región del pulmón que está consolidada y sin posibilidades de reclutamiento.

Recientemente se ha comprobado que la ventilación mecánica por sí misma, puede producir un daño al pulmón normal, así como retardar el proceso de mejoría en pulmones parcialmente afectados. Este concepto se ha denominado "daño pulmonar producido por el ventilador". No han sido completamente dilucidados los factores que convierten las fuerzas aplicadas sobre el pulmón lesionado en un proceso inflamatorio localizado y sistémico, pero pueden incluir la apertura y colapso repetitivo de unidades atelectasiadas del pulmón, alteraciones del surfactante, pérdida de la función

de la barrera alvéolo-capilar, traslocación bacteriana y sobreinflación de las regiones sanas del pulmón. Varios investigadores han sugerido que el uso de PEEP puede evitar el desarrollo del daño inducido por el ventilador, permitiendo que determinadas regiones alveolares permanezcan abiertas y no sean sometidas a cambios de distensión y colapso. Así mismo, se ha comprobado que la combinación de niveles altos de V_t y no-PEEP produce un aumento marcado del edema alveolar, acumulación de citoquinas y de otros mediadores de la inflamación. Por el contrario, se ha observado que existe una menor cantidad de edema pulmonar cuando se utilizan niveles bajos de V_t y altos de PEEP.

Se han publicado cinco estudios randomizados y controlados en los últimos años comparando la estrategia de ventilación convencional con una estrategia presuntamente protectora del pulmón. Tres estudios no mostraron diferencias entre los dos métodos, mientras que dos estudios hallaron diferencias significativas favoreciendo la estrategia de protección pulmonar. Los tres estudios negativos o estadísticamente no significativos fueron realizados por Brochard, Brower y Stewart.

Aunque varios estudios sugirieron que los V_t pequeños eran seguros y podían ser beneficiosos, el publicado por Amato y col. en 1995 fue el primer estudio de ventilación mecánica que demostró que el método de ventilación podía marcar una diferencia significativa sobre un parámetro tan importante como la mortalidad. El grupo experimental recibió un $V_t < 6$ mL/Kg; frecuencia respiratoria < 30 /min.; presión alveolar en pico 20-40 cm H_2O ; y PEEP de > 2 cm H_2O por arriba del punto de inflexión inferior. El tratamiento convencional consistió en: V_t de 12 mL/kg; utilizando volumen como el modo de ventilación; la PEEP fue ajustada de acuerdo a un protocolo predefinido de oxigenación. Un total de 53 pacientes fueron randomizados. Los pacientes sometidos al nuevo tratamiento tuvieron niveles más altos de PEEP y $PaCO_2$, mientras las presiones en pico y medianas fueron menores. Se realizaron maniobras periódicas de reclutamiento, utilizando CPAP de 35 a 45 cm H_2O por 40 segundos. La mortalidad a 28 días fue de 71% en el grupo de tratamiento convencional y 38% en los pacientes con el nuevo tratamiento. Este estudio fue criticado sobre la base que el grupo control tuvo una alta mortalidad y el número de pacientes estudiados fue muy pequeño.

El mayor estudio randomizado y controlado que demostró beneficios sobre la mortalidad de una estrategia ventilatoria en adultos con SDRA fue publicado por el ARDS Network del National Heart, Lung and Blood Institute en el año 2000. Este estudio fue diseñado para comparar dos modalidades de ventilación, volúmenes altos ($V_t = 12$ mL/kg de peso) y volúmenes bajos ($V_t = 6$ mL/kg) en pacientes con lesión pulmonar aguda y/o SDRA. Los criterios de inclusión fueron: una relación de $PaO_2/FiO_2 < 300$, presencia de infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax, intubación endotraqueal y ausencia de hipertensión en la aurícula izquierda. Los niveles de PEEP fueron determinados basándose en la respuesta de la saturación de oxígeno o la PaO_2 . Este estudio se finalizó antes de la fecha prevista debido a que se demostró una diferencia significativa en los pacientes que recibieron un V_t de 6 mL/kg. Un total de 841 pacientes fueron incluidos, la mortalidad en el día 180 fue de 39,8% en el grupo de 12 mL/kg y 30,4% en el grupo de 6 mL/kg, una reducción del 22% ($p < 0.005$). Este estudio fue criticado porque el grupo control utilizó un volumen corriente de 12 mL/kg, mayor que el utilizado habitualmente en el manejo de los pacientes con SDRA (Eichacker P., y colaboradores).

Brochard y col. recientemente comprobaron que el empleo de una técnica de V_T lo suficientemente pequeño como para no superar una presión pico de 25 cm H_2O no demostró tener ventajas sobre una técnica menos limitada, en la cual el paciente alcanza una presión pico de 35 cm H_2O . Kollet y col., por su parte, comparando un grupo de pacientes con SDRA ventilados con la estrategia de bajos volúmenes corrientes ($6,2 \pm 1,1$ mL/kg) con un grupo control histórico ventilado con un volumen corriente de $9,8 \pm 1,5$ mL/kg comprobaron una reducción significativa de la mortalidad con la primera técnica (32% vs 51%, $p = 0,004$). Por último, Parsons y col., comprobaron que los pacientes ventilados con la técnica de protección precedente presentan menores niveles de citoquinas en plasma en relación con el grupo control.

Estos estudios sugieren que los diferentes parámetros que se utilizan durante la aplicación de ventilación mecánica en pacientes con SDRA tienen un efecto en la mortalidad. Basado en tal información, es que se proponen las recomendaciones incluidas en la Tabla 11/11 para ventilar pacientes con SDRA.

Los resultados favorables del estudio NIH ARDS-Network podrían adjudicarse a las siguientes variables:

1. El método para determinar el peso corporal predecible, y por tanto el volumen corriente, fue diferente del utilizado en otros ensayos.
2. Los pacientes en el grupo de bajo volumen corriente tenían frecuencias respiratorias más elevadas, lo cual podría haber contribuido a una significativa auto-PEEP, con aumento de la $PEEP_{total}$, lo cual podría beneficiar a los pacientes a través de una maniobra de reclutamiento (de Durante y colaboradores).
3. El empleo de bicarbonato para corregir la acidosis respiratoria podría haber reducido la necesidad de diálisis y o los efectos potencialmente desfavorables de la hipercapnia y de la acidosis.
4. La diferencia en los volúmenes corrientes, y en las presiones en la vía aérea, entre los grupos control y de tratamiento fueron mayores que en los otros ensayos.

Se debe notar que esta técnica no está desprovista de complicaciones. La limitación del volumen corriente puede resultar en un colapso alveolar progresivo, en la reducción de la CRF, en altos requerimientos de oxígeno, y elevación de la PCO_2 . Por otra parte, lo que se gana evitando la injuria por sobredistensión puede ser balanceado por un aumento en la injuria por estrés (cierre-apertura) a bajos volúmenes.

Si bien la estrategia precedente puede ser considerada para tratar a la mayoría de los pacientes con SDRA, se debe tener en cuenta que hay un grupo de pacientes que pueden no tolerar la hipercarbia aguda, tales como aquellos con traumatismo craneo encefálico, infarto agudo de miocardio, acidosis metabólica aguda, intoxicación con antidepresivos tricíclicos, o portadores de anemia de células falciformes. En definitiva, al momento actual no existe un "número mágico", y el nivel seguro de volumen corriente debe determinarse en cada paciente. De acuerdo con la literatura existente, parece razonable utilizar un volumen corriente entre 6 y 10 mL/kg si la presión plateau en la vía aérea se mantiene por debajo de 30 cm. H_2O . En forma ideal, el volumen corriente debe ser reducido en cada paciente de acuerdo con la proporción de pulmón accesible al gas proveniente del ventilador. Desgraciadamente, aparte de la tomografía computada cuantitativa, que constituye un método de difícil aplicación, no existe una manera simple de determinar a la cabecera del paciente la proporción de

pulmón aireado.

Para disminuir los efectos deletéreos de la disminución del volumen corriente sobre la eliminación de dióxido de carbono, se puede recurrir a la reducción del espacio muerto instrumental y al aumento en la frecuencia respiratoria. La conexión de la pieza en Y del respirador directamente al extremo proximal del tubo endotraqueal y la disminución de la longitud de los tubos de conexión, así como la colocación de un humidificador directo en la parte inicial de la rama inspiratoria contribuyen a mejorar la eliminación de dióxido de carbono reduciendo el espacio muerto instrumental y el *rebreathing* de dióxido de carbono. En muchos pacientes

Tabla 11/11. Estrategia de ventilación con bajos volúmenes corrientes en el SDRA (NIH ARDS-NETWORK)

Calcular el peso corporal predecible:

Varón: Peso corporal en Kg : $50 + 0,91$ (altura en cm) - 152,4

Mujer: Peso corporal en Kg: $45,5 + 0,91$ (altura en cm) - 152,4

Modo ventilatorio: Asistido/Controlado por volumen hasta el retiro

Volumen corriente (Vt):

- Vt Inicial: ≤ 6 mL/kg del peso corporal predecible
- Medir la presión inspiratoria en la meseta (Pplat) cada 4 horas y luego de cada cambio en la PEEP o en el Vt.
- Si la Pplat es mayor de 30 cm H₂O bajar el Vt a 5 o 4 ml/Kg
- Si la Pplat es menor de 25 cm H₂O y el Vt menor de 6 ml/kg, aumentar el Vt en 1 ml/kg

Frecuencia respiratoria:

- Con los cambios iniciales en el Vt, ajustar la FR para mantener la ventilación minuto.
- Realizar ajustes subsiguientes en la FR para mantener el pH entre 7,30 y 7,45, pero no exceder una FR de 35 por minuto y no aumentar la frecuencia si la PaCO₂ es menor de 25 mm Hg.

Relación I:E: rango aceptable: 1:1 a 1:3, no utilizar *inverse-ratio*

Fi O₂, PEEP y oxigenación arterial:

Mantener la PaO₂ a 55 a 80 mm Hg o una saturación de 88 al 95%. Utilizar sólo la siguiente relación PEEP/Fi O₂:

Fi O₂ 0,3-04 0,4 0,5 0,5 0,6 0,7 0,7 0,7 0,8 0,9 0,9 1

PEEP 5 8 8 10 10 10 12 14 14 16 18 18-25

Manejo de la acidosis:

- Si el pH es menor de 7,30, aumentar la FR hasta que el pH sea igual o mayor de 7,30 o la FR igual a 35 por minuto.
- Si el pH permanece por debajo de 7,30 con FR de 35, considerar infusión lenta de bicarbonato.
- Si el pH es menor de 7,15, el Vt debe ser aumentado (la Pplat puede exceder de 30 cm H₂O)

Manejo de la alcalosis:

- Si el pH es mayor de 7,45 y el paciente no está desencadenando la ventilación, disminuir la FR pero no a menos de 6 por minuto.

Retiro de la ARM:

Iniciar el retiro de la ARM por presión de soporte cuando todos los criterios siguientes estén presentes:

- Fi O₂ menor de 0,40 y PEEP menor de 8 cm de H₂O
- Pacientes sin recibir agentes bloqueantes neuromusculares
- Esfuerzo inspiratorio aparente, detectable mediante la reducción de los niveles de PS.
- Presión arterial sistólica mayor de 90 mm Hg sin soporte vasopresor

con SDRA, el sistema respiratorio es anormalmente rígido, y el tiempo requerido para que sea espirado un determinado volumen corriente está acortado. Como consecuencia, la frecuencia respiratoria puede ser aumentada a 20-30 respiraciones por minuto sin generar autoPEEP. La combinación de la reducción del espacio muerto instrumental con el aumento máximo de la frecuencia respiratoria que no genere PEEP intrínseca puede resultar en una reducción en la tensión de CO₂ arterial de hasta un 40%.

Uno de los problemas más complejos de resolver en cualquier situación asociada a la ventilación de pacientes con SDRA es establecer la PEEP óptima (Tabla 11/12).

Durante la ventilación con volúmenes corrientes (Vt) en los pulmones normales con una cantidad adecuada y normal de surfactante, la interrelación entre las fuerzas elásticas y de tensión superficial permite la expansión de las unidades alveolares durante la insuflación y el mantenimiento del volumen pulmonar y la forma alveolar al final de la espiración. A bajos volúmenes pulmonares, las dimensiones del espacio aéreo parecen estar gobernadas por el interjuego entre las fuerzas tisulares y de superficie. A altos volúmenes pulmonares, predominan las fuerzas tisulares, mientras que las fuerzas de tensión superficial dominan a bajos volúmenes. Por lo tanto, el mantenimiento del volumen alveolar al final de la espiración depende del surfactante. Este hecho fisiológico tiene importantes implicancias en el SDRA, que se caracteriza por una depleción o por la presencia de un surfactante anormal.

En el SDRA la alteración en la producción de surfactante lleva al colapso de las unidades alveolares al final de la espiración. Este colapso, en parte, es responsable de la hipoxemia refractaria tan común en el síndrome. El surfactante, producido por las células epiteliales alveolares tipo I, sirve para contrarrestar las fuerzas de tensión superficial, de importancia primaria a bajos volúmenes alveolares, dentro del alvéolo. Sin surfactante para contrarrestar el aumento de la tensión superficial, se produce el colapso al final de la espiración, conduciendo a la perfusión de alvéolos colapsados. La perfusión de estos alvéolos no ventilados al final de la espiración contribuye a la gran fracción de *shunt* y persistente hipoxemia que no responde al aumento de los niveles de oxígeno administrado durante la ventilación mecánica.

Cuando se produce el colapso alveolar, estas vías aéreas sólo pueden ser abiertas en la inflación con presiones transmuralas que son considerablemente mayores que las presiones a las cuales se produce el cierre. La presión necesaria para expandir un área atelectásica rodeada por un pulmón totalmente expandido puede ser tan alta como 140

Tabla 11/12. Parámetros utilizados para determinar una PEEP óptima

Comúnmente utilizados:

- Relación PaO₂/FiO₂
- Compliance máxima (Best PEEP-Suter)
- Punto de inflexión inferior en la curva PV
- Disponibilidad de oxígeno
- Fracción de *shunt*

Otras estrategias:

- “Decremental best PEEP“
- Imagen de TAC
- Impedancia de salida del ventrículo derecho
- Fracción de espacio muerto
- Técnica de eliminación de múltiples gases inertes

cm H₂O. Esta presión de distensión puede ser significativa en el desarrollo de la injuria pulmonar aguda inducida por el ventilador. Este modelo provee la razón fisiológica del concepto de la injuria pulmonar inducida por el estrés de estiramiento con el repetitivo reclutamiento y dereclutamiento durante la ventilación corriente. Tales fuerzas pueden ser la mayor causa del daño estructural, especialmente en el epitelio bronquiolar y en el endotelio capilar, y pueden llevar a la liberación de mediadores inflamatorios a partir del parénquima lesionado, agravando la injuria pulmonar y contribuyendo a la falla pluriparenquimatosa.

Durante varios años se admitió que el Pflex identificaba el punto de máximo reclutamiento de las unidades alveolares previamente cerradas durante la fase inicial de la inspiración. Más recientemente, sin embargo, la TAC ha demostrado que el Pflex es el comienzo más que el final del reclutamiento. Las investigaciones han demostrado que el reclutamiento puede continuar a través de la inspiración. En un estudio de Gattinoni y col., el reclutamiento estuvo presente durante la inspiración hasta presiones de inspiración superiores a 30 cm H₂O. Estos estudios han generado un considerable debate respecto a la utilidad de el Pflex para titular la PEEP.

Lo que es claro a partir de los estudios más recientes es que no existe un criterio estándar para determinar el nivel óptimo de PEEP en pacientes con SDRA. Algunos puntos, sin embargo, son evidentes y consistentes:

1. Los estudios en animales sugieren que el repetitivo reclutamiento y dereclutamiento durante la ventilación con volúmenes corrientes en pacientes con SDRA puede crear fuerzas de estrés por estiramiento que posteriormente contribuyen al daño alveolar inducido por el ventilador (VILI).
2. El nivel óptimo de PEEP en última instancia representaría un balance entre áreas regionales de sobredistensión y de dereclutamiento.
3. No existe un punto único en la curva estática de P/V que represente los eventos mecánicos a través del pulmón.
4. Se requieren altos niveles de PEEP en los periodos iniciales del SDRA, independientemente de los requerimientos de oxigenación.
5. La rama de la inflación de la curva estática P/V puede proveer una información útil en el proceso de reclutamiento durante la ventilación mecánica en pacientes con SDRA.
6. El Pflex de la curva estática P/V no puede ser asumido como representativo del punto por encima del cual el dereclutamiento puede ser prevenido.
7. El método exacto para titular la PEEP en pacientes con SDRA aún no ha sido determinado.

Cuando se intenta decidir la PEEP óptima para un determinado paciente, el clínico debe recordar lo siguiente. Primero, muchos de los métodos descritos para elegir la PEEP óptima en la literatura médica son muy imprecisos, lentos, o técnicamente difíciles de implementar en la práctica común. Segundo, la PEEP óptima es probable que se trate de un objetivo cambiante que es alterado por otros factores tales como los movimientos de fluidos, la respuesta inflamatoria, y otras variables del ventilador tales como el volumen corriente. En efecto, varios estudios han mostrado que el volumen corriente por sí puede impactar el reclutamiento independientemente de la PEEP. Tercero, es improbable que exista una PEEP única capaz de mantener un reclutamiento óptimo y no produzca sobredistensión. En efecto, la PEEP óptima debería lograr el máximo reclutamiento con la menor

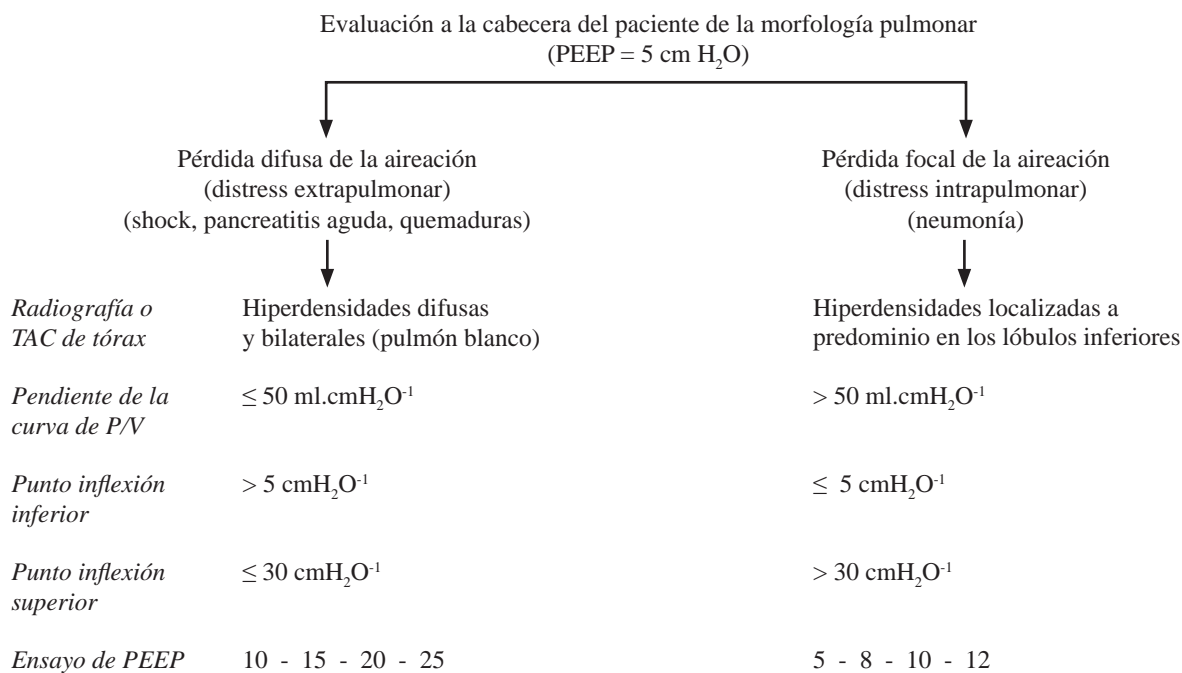
sobredistensión, pero es improbable que exista un punto en que estos dos hechos coincidan. Cuarto, mientras el efecto a corto tiempo del reclutamiento pulmonar se hace evidente en forma inmediata por el aumento de la PaO₂, los efectos desfavorables producidos por la lesión de sobredistensión, volotrauma o injuria por estrés de estiramiento es más probable que se verifiquen tardíamente. Si bien es posible cierta combinación óptima de PEEP, volumen corriente, y probablemente magnitud de reclutamiento, es muy probable que ello requiera nuevos estudios para probarlo.

Se debe proponer una aproximación pragmática más que dogmática para seleccionar el adecuado nivel de PEEP en los pacientes con SDRA en base a una evaluación del riesgo de sobredistensión. El beneficio potencial de mantener el pulmón enfermo totalmente abierto durante la ventilación corriente debe ser balanceado contra el riesgo bien establecido resultante de la sobredistensión pulmonar. A la cabecera del paciente, tres elementos deben analizarse para establecer una adecuada decisión: la morfología pulmonar establecida por TAC, la forma de la curva de presión/volumen, y los cambios en el intercambio gaseoso resultantes de diferentes niveles de PEEP. En la Fig. 11/13 se indica una secuencia de pasos destinados a seleccionar el "mejor nivel de PEEP", definido como la PEEP que permite la optimización de la oxigenación arterial sin riesgo de toxicidad por oxígeno ni de injuria pulmonar inducida por el ventilador (Rouby, Lu, Goldstein y col.). Como se observa, la técnica varía según se trate de un SDRA de origen pulmonar o extrapulmonar.

Conceptualmente, la ventilación protectora del pulmón en el SDRA debe evitar la injuria por sobredistensión y por la repetida apertura y cierre de los alvéolos. Para ello es fundamental mantener la mayor cantidad de pulmón "abierto", de lo cual surge el concepto de reclutamiento pulmonar. Este hace referencia al proceso dinámico de apertura de unidades pulmonares previamente colapsadas mediante el aumento de la presión traspulmonar. El pulmón en el SDRA es reclutable (susceptible de ser abierto) durante la inspiración y dereclutable durante la espiración. El reclutamiento parece ser un proceso continuo que se produce a través de la curva de presión volumen y no todas las unidades pulmonares son reclutables a presiones seguras. En general, las unidades pulmonares pueden ser mantenidas abiertas con presiones en la vía aérea que son menores que aquellas requeridas para abrirlas, lo que conduce al concepto de reclutamiento durante la inspiración mediante el empleo de maniobras periódicas de aumento de la presión, y el empleo de niveles moderados de PEEP para mantener la apertura alveolar durante la espiración.

Se han descrito distintas técnicas para reclutar el pulmón, siendo la más utilizada la aplicación de CPAP de 35-40 cm H₂O durante 20 a 40 segundos, con una PEEP de 2 cm H₂O por encima del P_{flex}. Otra técnica de reclutamiento es la de suspiro intermitente (uno a tres suspiros por minuto alcanzando una presión pico de 35-40 cm H₂O), y otra es la aplicación de niveles progresivos de PEEP (25, 30, 35, 40 y 45 cm H₂O), hasta lograr el reclutamiento total. Desde un punto de vista práctico, la mejoría de la oxigenación con una reducción en la presión parcial de dióxido de carbono indica la eficacia de la maniobra.

A pesar del amplio uso de las maniobras de reclutamiento, no es sencillo establecer la verdadera utilidad de las mismas en el manejo de pacientes con SDRA. Se han utilizado como métodos simples para evaluar su eficiencia las modificaciones de la oxigenación arterial, las características de la curva P/V



Si falla el ensayo: posición prona, ensayar iNO (5-10 ppm), almitrina, oxigenación extracorpórea.

Fig. 11/13. Secuencia para establecer el nivel más adecuado de PEEP.

y las modificaciones de la tomografía de tórax. Recientemente se han descrito la pletismografía por inductancia y la tomografía por impedancia eléctrica (TIE) como métodos no invasivos que podrían ser potencialmente útiles en este sentido. La TIE es el único método a la cabecera del paciente que ofrece la posibilidad de realizar mediciones no invasivas repetidas de los cambios regionales de los volúmenes pulmonares, pero la misma aún no está disponible para su empleo clínico.

La duración del SDRA parece ser un factor importante en la respuesta a las maniobras de reclutamiento, con una mayor incidencia de respuesta en pacientes en la etapa inicial de la enfermedad. Esto probablemente se relacione con los cambios desde la fase exudativa a la fibroproliferativa. En forma similar, el proceso pulmonar de base tiene un impacto en la respuesta a los intentos de reclutamiento. Los pacientes con SDRA extrapulmonar (secundario a la sepsis) tienen una respuesta mejor que aquellos con SDRA de origen pulmonar (Ej. neumonía). Los pacientes con neumonía pueden tener una cantidad limitada de tejido pulmonar reclutable, y la presión elevada puede sobredistender áreas normales del pulmón más que airear al tejido consolidado. Por otra parte, los pacientes con rigidez parietal es probable que no se beneficien de las maniobras de reclutamiento como los pacientes con alta compliance parietal.

La utilización sistemática de maniobras de reclutamiento no es recomendable en pacientes con SDRA y debe ser restringida a individuos que persisten severamente hipoxémicos. Los pacientes ventilados en posición supina se benefician más que aquellos que se encuentran en posición prona, lo cual está relacionado probablemente con la presencia de más áreas colapsadas de pulmón. En forma similar, los beneficios de las maniobras de reclutamiento sobre la oxigenación en pacientes ventilados con niveles adecuados de PEEP son muy modestos. La presencia de infección pulmonar debe ser considerada una limitación mayor para el empleo de maniobras de reclutamiento, debido a que en modelos animales

se ha comprobado la existencia de traslocación bacteriana y la producción de sepsis sistémica con su empleo. Por el contrario, las maniobras de reclutamiento son muy eficientes para revertir rápidamente la pérdida de aireación resultante de la succión endotraqueal o de la desconexión accidental del ventilador.

Por fin, en el estudio "Higher versus lower PEEP in patients with the ARDS" (Estudio ALVEOLI) (Brower, Lanken y col.) se concluyó que en pacientes con injuria pulmonar aguda y SDRA que reciben ventilación mecánica con un Vt de 6 mL/Kg de peso corporal y una presión *plateau* al final de la inspiración de hasta 30 cm de H₂O, la evolución clínica será similar ya sea que se empleen niveles bajos ($8,3 \pm 3,2 \text{ cm H}_2\text{O}$) o altos ($13,2 \pm 3,5 \text{ cm H}_2\text{O}$) de PEEP. Los resultados de este estudio han sido discutidos recientemente por Gattinoni, asumiendo que los efectos beneficiosos de un determinado nivel de PEEP dependerán de la posibilidad de reclutamiento del pulmón, la cual a su vez depende del tipo de patología pulmonar (intra o extrapulmonar). De acuerdo a ello, los niveles altos de PEEP deben reservarse para pacientes con alto potencial de reclutamiento (distress extrapulmonar), y los niveles bajos para los pacientes con un bajo potencial de reclutamiento (distress intrapulmonar).

En el año 2007 se publicaron dos nuevos estudios randomizados comparando el tratamiento agresivo versus conservador con PEEP. El primero de ellos fue el Canadian/Australian/Saudi Arabian Lung Open Ventilation Study (LOVS). Se evaluaron 983 pacientes con los criterios de ventilación del ARDS Network, pero con una estrategia conservadora o agresiva de PEEP (9 cm H₂O vs 13 cm H₂O). Aunque existieron más fallos de oxigenación y mayor necesidad de terapéuticas de rescate en el grupo conservador, la mortalidad a 28 días y los días libres de ventilador no variaron entre los grupos. El segundo estudio fue el French ExPress, que comparó un nivel de PEEP de 7 cm H₂O versus un nivel de PEEP de 15 cm H₂O, siendo los otros parámetros de ventilación similares. Como en los ensayos anteriores, si bien se comprobó una mejoría

en la oxigenación y una reducción en la exposición a FiO_2 elevadas, la mortalidad y el tiempo de asistencia ventilatoria no varió en ambos grupos.

Insuflación de gas traqueal

Una alternativa para reducir los niveles de PaCO_2 cuando se utilizan volúmenes corrientes pequeños, es la insuflación de gas en la tráquea. Este procedimiento mínimamente invasivo reduce la concentración de CO_2 en el espacio muerto anatómico. El gas fresco puede insuflarse en la tráquea durante todo el ciclo respiratorio o sólo durante una fase del mismo. En cualquier caso, la variable importante parece ser el volumen de gas fresco aportado por ciclo respiratorio.

La técnica utiliza un catéter fino (1,5mm), colocado a través del tubo endotraqueal. Se administra aire o gas con una alta FiO_2 a través del catéter a un flujo de 2 a 6 L/min. Este procedimiento produce el lavado de CO_2 desde la vía aérea proximal a través de todo el ciclo respiratorio.

La insuflación de gas traqueal puede producir lesiones de la mucosa, retención de secreciones y barotrauma, pero con adecuada humidificación y control del flujo estos inconvenientes son mínimos.

Ventilación en posición prona

Una serie de estudios han demostrado que se produce una mejoría en la PaO_2 cuando los pacientes con SDRA son colocados en posición prona. El mecanismo de esta mejoría posiblemente se relacione con el efecto del cambio de posición en las presiones pleurales regionales. En posición supina, existe un aumento significativo en el gradiente de presión pleural como resultado del efecto de la gravedad en la caja torácica, diafragma, abdomen, corazón y los contenidos del mediastino. En posición prona, se obtiene un gradiente más uniforme que en posición supina, lo cual permite la redistribución de la ventilación a las regiones dorsales del pulmón. El reclutamiento de las zonas dorsales produce una mejoría de la relación perfusión/ventilación. No se ha demostrado que existan cambios en la perfusión. El uso de la TAC de tórax ha confirmado estas observaciones (Fig. 11/14). La respuesta fisiológica al cambio de posición puede ser variable. En algunos pacientes, la mejoría de la PaO_2 se manifiesta después de varias horas de estar los pacientes en posición prona; en otros pacientes, en cambio, se ha comprobado un deterioro en la oxigenación, hipotensión arterial y otras alteraciones hemodinámicas.

La duración del efecto de la posición prona es variable. Algunos pacientes continúan presentando una mejoría en la oxigenación aun cuando se vuelven a la posición supina. Publicaciones recientes han demostrado que aproximadamente el 50 al 75% de los pacientes que son colocados en posición prona demuestran una mejoría, lo cual permite reducir la FiO_2 y el nivel de PEEP.

La ventilación prona puede asociarse con complicaciones, incluyendo deterioro hemodinámico con hipotensión arterial; extubación accidental; extracción accidental de catéteres intravenosos centrales; atelectasias; lesiones en la piel producidas por presión en la cara; y compresión de nervios periféricos en las extremidades superiores. El colocar al paciente en posición prona requiere experiencia del personal de enfermería para evitar algunas de estas complicaciones. En ciertos casos se requiere el uso de sedación y bloqueantes neuromusculares.

En el Servicio de los autores, se utiliza un protocolo según el cual, los pacientes son colocados en posición prona por un periodo de hasta cuatro horas, si no se produce una mejoría

en la oxigenación, se regresan a la posición supina. Si los pacientes mejoran, continúan en posición prona por un periodo de hasta 12 horas, después del cual se regresan a la posición supina. Los pacientes son frecuentemente evaluados y si se observa un nuevo deterioro de la PaO_2 , o si hay necesidad de incrementar la PEEP o la FiO_2 , se vuelve a la posición prona por periodos de 12 horas.

El estudio de Gattinoni y col. demuestra que los pacientes sometidos a posición prona durante siete horas por día durante 10 días no modifican su mortalidad con respecto al grupo control al cabo de los 10 días del estudio, al momento de la descarga de la UTI ni a los seis meses, a pesar de que se observa una mejoría en el grupo de los pacientes más graves. Las críticas realizadas a este estudio incluyen que los pacientes sólo fueron colocados siete horas por día en posición prona y el estudio estuvo limitado a 10 días, lo que puede ser muy corto para esperar un resultado beneficioso a largo tiempo.

Gainnier y col. han evaluado el rol de la posición prona y de la PEEP en pacientes con SDRA con distintos tipos de infiltrados pulmonares. Comprobaron en este sentido que la PEEP y la posición prona presentan efectos aditivos. La posición prona, pero no la PEEP, mejora la oxigenación en pacientes con SDRA con infiltrados localizados, por lo que en los pacientes con este tipo de infiltrados no es necesario modificar la PEEP cuando se colocan en posición prona. En contraste, la PEEP debe ser aumentada en pacientes con infiltrados pulmonares difusos antes de volverlos a la posición supina, a los fines de mantener la mejoría lograda en la oxigenación. Oczenski y col., por su parte, comprobaron que en la etapa precoz del SDRA extrapulmonar, una maniobra de reclutamiento prolongada realizada luego de seis horas de posición prona induce una mejoría significativa de la oxigenación tanto en respondedores como en no respondedores al cambio de posición.

En el año 2004, Guerin y col., por su parte, completaron un nuevo estudio que incluyó 791 pacientes con insuficiencia respiratoria aguda proveniente de 21 unidades de terapia intensiva en Francia en un periodo de cuatro años. Trescientos ochenta y cinco fueron asignados a la posición supina y 417 a la posición prona. Los pacientes en posición prona estuvieron en dicha posición por una media de cuatro días, ocho horas por día. No se constató diferencia en la mortalidad a 28 días entre los grupos, ni en el tiempo de asistencia ventilatoria o la proporción de extubaciones exitosas. Sin embargo, en el grupo de posición prona se constató una menor incidencia de neumonía nosocomial (20,6% vs 24,1%). El hecho de que la posición prona no mejore el pronóstico parece estar relacionado con el hecho que esta metodología lo que mejora es la oxigenación, y en la actualidad difícilmente los pacientes con SDRA mueran por hipoxemia intratable. Los resultados de este estudio han llevado a de León y Spiegler a sostener que la posición prona no debe ser considerada un estándar de terapéutica en la insuficiencia respiratoria hipoxémica, y en vista de sus potenciales complicaciones, sólo debe ser utilizada para la hipoxemia severa que no responde a otros tratamientos.

En el año 2006, Mancebo y col., en España, completaron un estudio que incluyó 136 pacientes, comparando la ventilación en posición prona con la ventilación en posición supina, iniciada 48 horas después del diagnóstico de SDRA, y mantenida durante todo el periodo previo a la aparición de criterios de retiro de la asistencia respiratoria. Los pacientes ventilados en posición prona presentaron una reducción absoluta del 15% y relativa del 25% en la mortalidad en terapia intensiva en comparación con aquellos ventilados en posición supina. Aunque esta mejoría no alcanzó dife-

rencias estadísticas significativas, estimula la posibilidad de seguir evaluando esta modalidad terapéutica.

Inhalación de óxido nítrico

En un número limitado de pacientes, la oxigenación arterial continúa severamente deteriorada a pesar de la PEEP, la posición prona y las maniobras de reclutamiento. La administración de dosis bajas de óxido nítrico inhalado (5 partes por millón), almitrina intravenosa (2-4 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$) o ambos puede aumentar marcadamente la PaO_2 . Redistribuyendo el flujo sanguíneo pulmonar hacia las áreas ventiladas del pulmón a través de una vasodilatación o vasoconstricción selectiva, ambas drogas reducen significativamente el *shunt* pulmonar, siendo sus efectos aditivos. En adición, el óxido nítrico inhalado reduce la hipertensión pulmonar resultante de la hipercapnia permisiva, y tiende a limitar la extensión del edema pulmonar.

A pesar de un efecto consistente en mejorar la oxigenación y la performance cardiovascular en pacientes con SDRA, cuatro estudios multicéntricos (GENOA -1996-; Dellinger -1998-; Lunden -1999-; Taylor -2004-) no pudieron demos-

trar un aumento de la sobrevida en los pacientes tratados con esta modalidad terapéutica. Por ello, el óxido nítrico inhalado no puede ser recomendado para el tratamiento rutinario de la injuria pulmonar aguda y del SDRA, pero puede ser útil como terapéutica de rescate en pacientes con hipoxemia refractaria. El tratamiento con vasodilatadores menos selectivos, incluyendo el nitroprusiato de sodio, la hidralazina, la prostaglandina E1 y la prostaciclina no ha demostrado ser beneficioso.

Ventilación pulmonar independiente

La ventilación pulmonar independiente con un tubo endotraqueal de doble lumen y uno o dos ventiladores parece ser ventajosa en el tratamiento de las enfermedades pulmonares con compromiso predominantemente unilateral. En este sentido, se ha comprobado su utilidad en neumonía unilateral, contusión pulmonar o edema pulmonar. Cuando el SDRA se complica con un neumotórax voluminoso que conduce a una fístula broncopleurales, la ventilación independiente puede permitir una ventilación efectiva de un pulmón y una ventilación reducida del otro para disminuir la fuga aérea.

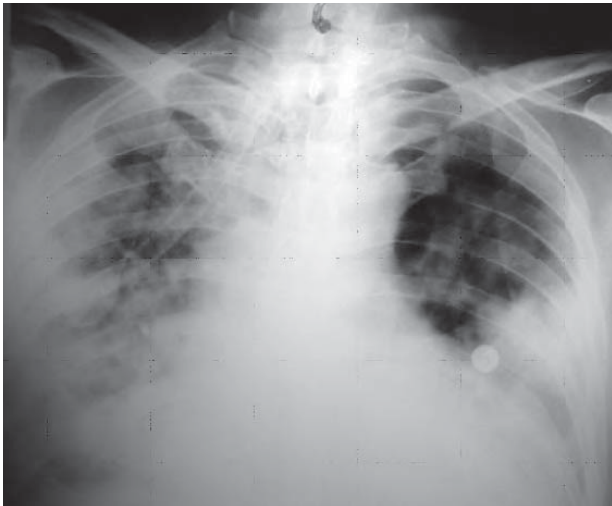


Fig. 11/14a. Radiografía de tórax. Paciente con hepatitis alcohólica que presenta broncoaspiración masiva. Imágenes exudativas.

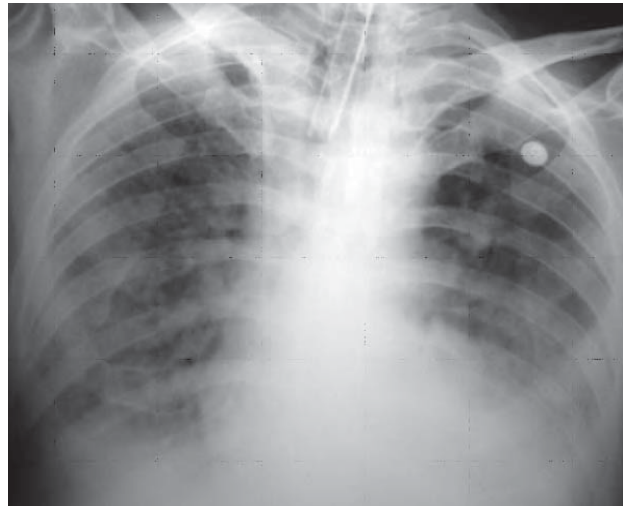


Fig. 11/14b. Radiografía de tórax. Al cabo de 7 días de asistencia respiratoria mecánica, el paciente persiste con severa hipoxemia.



Fig. 11/14c. TAC de tórax. Se observan las lesiones exudativas propias del SDRA. En la parte dorsal se observa la consolidación masiva.

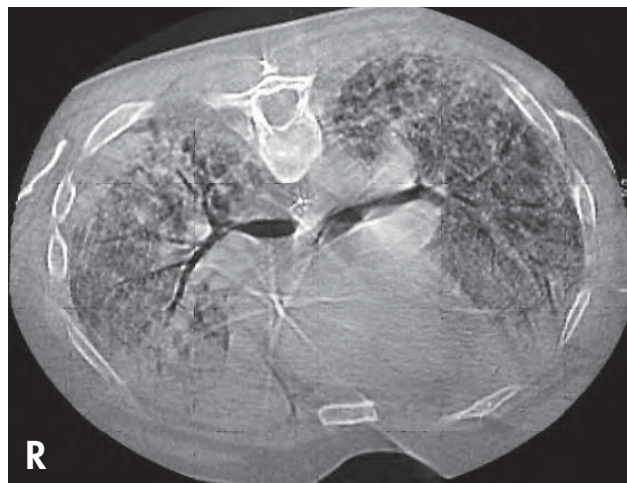


Fig. 11/14d. TAC de tórax. Imagen luego de 6 horas de posición prona. Se observa en la parte alta de la figura, que corresponde a la parte dorsal del pulmón, la aireación alveolar.

Circulación extracorpórea

La circulación extracorpórea con oxigenador de membrana (ECMO) ha sido propuesta como una opción en pacientes que no responden a otras formas de terapéutica. El tratamiento del SDRA con ECMO puede ser salvador, pero requiere un empleo máximo de los recursos de terapia intensiva por prolongados periodos de tiempo, resultando en un elevado costo. En un estudio reciente de Ullrich y col. se comprobó que la aplicación de todos los recursos disponibles para el tratamiento del SDRA antes del empleo de ECMO se asoció con una sobrevida del 80%, mientras que la adición de ECMO a los pacientes que no respondieron al tratamiento óptimo permitió una sobrevida adicional del 62%.

Ventilación líquida parcial

La técnica consiste en la instilación por vía endotraqueal de perfluorocarbono. Este es un líquido de alta densidad y baja tensión superficial que parece aumentar el reclutamiento de las regiones atelectásicas del pulmón, en particular en las zonas dependientes. La asistencia respiratoria mecánica a través de esta interfase líquida creada en el pulmón produce una mejoría progresiva de la PaO₂ y una mejor eliminación del CO₂, así como un aumento de la compliance pulmonar. Por otra parte, contribuye a la eliminación de detritus celulares, secreciones y líquido alveolar a través de un mecanismo de flotación.

En el año 1999, la compañía Alliance inició un gran estudio multicéntrico en fase III para evaluar la seguridad y la eficacia de dos volúmenes diferentes de perflubron, correspondiente a una capacidad residual funcional completa y del 50%, en comparación con un grupo control de ventilación mecánica convencional. La población en estudio, que incluyó más de 300 pacientes, consistió en adultos con injuria pulmonar aguda que habían estado en ventilación mecánica por menos de 120 horas, con una PaO₂/FiO₂ por debajo de 200 mm Hg. No se demostró mejoría en el número de días libres de ventilador ni en la mortalidad a 28 días. La mortalidad fue mayor en el grupo de baja dosis de perflubron (26,3%) en comparación con el 19,1% en el grupo de alta dosis y 15% en el grupo control. Los pacientes sometidos a ventilación líquida parcial presentaron una incidencia mayor de neumotórax.

Los resultados finales negativos de los estudios recientes en humanos con ventilación líquida parcial han llevado a suspender el desarrollo comercial del producto y a discontinuar futuros estudios clínicos.

Suplementación de surfactante

Desde que se describió el SDRA se demostró que existía una deficiencia en la concentración total de surfactante, así como de los diferentes componentes de fosfolípidos y proteínas. Además, la función del surfactante que se encuentra en el espacio alveolar es anormal, debido en parte a la degradación producida por proteínas exógenas que penetran a dicho espacio. Actualmente existen diferentes tipos de surfactante disponibles.

Una serie de estudios preliminares postularon que el uso de surfactante exógeno en pacientes con SDRA se asociaba con una mejoría dramática de la mecánica pulmonar y de la oxigenación. Sin embargo, dos estudios internacionales multicéntricos que incluyeron pacientes con SDRA no lograron demostrar que la preparación sintética *Exosurf*® ni el producto recombinante *Venticute*® produjeran una mejoría

en la oxigenación o una disminución en la mortalidad en pacientes con SDRA.

Empleo de corticosteroides

El uso de los corticosteroides en el SDRA ha sido uno de los aspectos más controvertidos desde que se describió el síndrome. Observaciones individuales mostraron pacientes que recibían corticosteroides y tenían una mejoría en la oxigenación. El problema es que estos reportes no fueron validados en estudios clínicos doble ciego. Subsecuentemente, estudios prospectivos, multicéntricos, controlados contra placebo en pacientes con sepsis severa demostraron que los corticosteroides (metilprednisolona 30 mg/kg cada 6 horas por 1 día) no evitaron el desarrollo de SDRA. Otros estudios, con dosis similares demostraron que los corticosteroides no tenían ni efecto fisiológico ni sobre la morbimortalidad durante los primeros días del SDRA. Estos hallazgos llevaron a una disminución significativa del uso de corticosteroides. Recientemente ha surgido un nuevo entusiasmo por su empleo, principalmente en la fase fibroproliferativa de la enfermedad.

Múltiples estudios en pacientes con SDRA tanto a nivel básico como clínico han mostrando que el uso de corticosteroides disminuye los niveles de las citoquinas inflamatorias (IL-1, IL-6, IL-8 y el factor de necrosis tumoral) y los niveles de pro-colágeno III en la circulación sistémica y en el lavado bronco-alveolar. Estos estudios, también han demostrado que el uso de corticosteroides está asociado con una mejoría significativa en los índices de daño pulmonar, fallo orgánico multisistémico y en la PaO₂/FiO₂.

Meduri y col. publicaron un estudio randomizado, prospectivo y controlado contra placebo, el cual demostró una disminución significativa en la mortalidad, duración del tiempo de hospitalización y de estadía en la unidad de cuidados intensivos en pacientes en la fase fibroproliferativa que recibieron corticosteroides. En este estudio se incluyeron pacientes con SDRA que habían estado en el ventilador por más de siete días y menos de tres semanas, con un índice de daño pulmonar mayor de 2,5. Los pacientes fueron randomizados a tratamiento con metilprednisolona (2 mg/kg/día) por 14 días seguido por una disminución gradual de los corticosteroides, por un periodo total de tratamiento de 32 días. El estudio incluyó un número pequeño de pacientes (24) y tuvo algunos problemas en la randomización. Algunos pacientes que fueron incluidos en el grupo de corticosteroides habían mostrado una mejoría en el índice de daño pulmonar y la oxigenación durante el periodo de definición del SDRA aun antes del comienzo del tratamiento.

La evaluación de los pacientes que se puedan beneficiar con el uso de corticosteroides es compleja y no existe ningún parámetro clínico ni de laboratorio que establezca cuales pacientes van a responder al tratamiento, con la excepción de la biopsia pulmonar. Los pacientes con fibrosis en la biopsia pulmonar, usualmente no responden al tratamiento; cosa que sí hacen aquellos que tienen evidencias de fibroproliferación. Sin embargo, como se ha mencionado, la mayoría de los pacientes con SDRA no desarrollan fibrosis pulmonar y es debatido si es necesario hacer biopsia pulmonar antes de empezar el tratamiento con corticosteroides.

Recientemente, el ARDSNet ha completado un estudio randomizado (*Late Steroid Rescue Study* -LaSRS-) evaluando el empleo de metilprednisolona contra placebo en pacientes con SDRA persistente. La dosis de metilprednisolona utilizada

fue de 2 mg/kg IV inicial seguida por una dosis de 0,5 mg/kg/6hs durante 14 días y 0,5 mg/kg/12 horas durante siete días. Los pacientes tratados con corticoides tuvieron un menor tiempo de ARM (14 vs 32 días = 0,0002), y una mejoría en la PaO₂/FiO₂, pero la mortalidad a los 60 días no difirió en ambos grupos (28,5% vs 29,2%). En el grupo tratado con corticoides, la mortalidad fue significativamente mayor a partir del día 14 del síndrome (12% vs 43,5% = 0,013). En base a los resultados precedentes no se ha aconsejado el empleo de corticoides en los pacientes con SDRA.

Drogas para la resolución del daño alvéolo-capilar

La resolución del edema pulmonar requiere el transporte activo de iones y fluidos desde el espacio alveolar hacia el intersticio pulmonar. La capacidad del epitelio pulmonar de remover fluidos desde el espacio alveolar se asocia con una mejoría de la oxigenación, una menor duración de la asistencia ventilatoria mecánica y un aumento de la sobrevida. Este proceso de *clearance* de fluidos puede ser sobre regulado por varios mecanismos dependientes de catecolaminas. Las catecolaminas exógenas pueden aumentar la magnitud del *clearance* alveolar de fluidos. En adición, el TGF- α y una serie de citoquinas inflamatorias actúan como agentes independientes de catecolaminas produciendo el mismo efecto.

Al menos en las formas moderadas de ALI, la evidencia sugiere que el uso terapéutico de β agonistas sería favorable. En efecto, se ha demostrado que con la administración convencional por nebulización de estos fármacos en pacientes ventilados se pueden alcanzar concentraciones en el fluido de edema que experimentalmente estimulan el *clearance* de fluido alveolar.

La reconstitución de la barrera epitelial requiere la proliferación de los neumocitos tipo II y su diferenciación a neumocitos I, restaurando la arquitectura normal del alvéolo y la capacidad de transporte de fluidos. Este proceso es controlado por una serie de mediadores solubles, entre los que se destacan el factor de crecimiento de hepatocitos y el factor de crecimiento de keratinocitos. Las estrategias destinadas a promover la regeneración de la barrera epitelial en el pulmón pueden desempeñar un rol beneficioso en pacientes con SDRA.

Mantenimiento de un volumen minuto cardiaco óptimo

El objetivo terapéutico final en pacientes con SDRA es mantener una adecuada oxigenación tisular mientras se revierte la causa subyacente de injuria pulmonar, permitiendo de tal modo que el pulmón se restablezca. La ecuación de disponibilidad de oxígeno establece que la misma es dependiente del volumen minuto cardiaco, de la concentración de hemoglobina y de la oxigenación:

$$DO_2 = VMC \times \{ (Hb \times 1,34 \times \text{Sat. } \%) + (PaO_2 \times 0,003) \}$$

La respuesta fisiológica a la hipoxemia aguda es un aumento en el volumen minuto cardiaco. En el SDRA es habitual la presencia de un estado circulatorio hiperdinámico, siendo consistente con la respuesta fisiológica normal al aumento de las demandas metabólicas y a la hipoxemia aguda. La reserva cardiovascular, sin embargo, puede no ser suficiente para compensar la hipoxemia severa o para contrarrestar los efectos de intervenciones terapéuticas destinadas a mejorar el intercambio gaseoso, tales como el incremento de la PEEP. La restauración de la precarga sin producir aumento del edema pulmonar es la manera inicial de tratamiento

en estos casos. La precarga ventricular puede aumentarse con el aporte de 250-500 ml de solución de cristaloides administrada en 30 a 60 minutos con control estricto de las variables hemodinámicas. En este sentido, es fundamental tratar de mantener una presión capilar pulmonar por debajo de 15 mm Hg., ya que se ha comprobado que en la medida en que se pueda lograr este objetivo, la sobrevida mejorará, siempre que no se produzca en forma concomitante un deterioro hemodinámico.

Se ha discutido respecto al tipo de solución a utilizar en los pacientes con ARDS. En muchos estudios es habitual el empleo de albúmina. Los parámetros que se han utilizado para su uso son la presencia de hipotensión, oliguria, bajo índice cardiaco o una presión capilar pulmonar por debajo de 12 mm Hg. Martin y col. recomiendan una infusión continua de furosemida con albúmina cada ocho horas. Aunque es escasa la evidencia sobre la utilidad de la albúmina en estos pacientes, no hay ningún dato que establezca que tiene efectos desfavorables. En casos crónicos, de etiología séptica, Sibbald y col., han comprobado que los coloides preservan mejor la superficie microvascular y determinan una menor injuria parenquimatosa que los cristaloides.

En función de la ecuación de disponibilidad de oxígeno, sería correcto mantener un nivel adecuado de hemoglobina. Este es un problema no resuelto, ya que no se ha podido establecer cual es dicho nivel.

Si con las técnicas precedentes no se puede lograr una presión arterial media mayor de 70 mm Hg. y una saturación venosa de oxígeno (SvO₂) \geq 70%, se debe recurrir al empleo de drogas vasoactivas. Conviene administrar inicialmente dobutamina hasta una dosis máxima de 20 μ g/kg/min, y luego administrar dopamina en una dosis suficiente para lograr tal presión media.

Mucho se ha discutido sobre la utilidad o no de lograr una situación hemodinámica que asegure un valor normal o elevado de oxígeno en el organismo (*goal-directed therapy*) en los pacientes de alto riesgo, incluyendo aquellos con SDRA. Un meta-análisis reciente de 21 estudios entre 1985 y 2000 que emplearon la terapéutica dirigida a lograr este objetivo, concluyó que la misma sólo es beneficiosa si se aplica precozmente en el curso del tratamiento de pacientes con una previsible alta mortalidad (Kern J., Shoemaker W.). En el mismo meta-análisis se sugiere que la terapéutica guiada con catéter de arteria pulmonar en los pacientes en UTI que tienen sepsis, ALI o SDRA no parece mejorar el pronóstico. En comparación, otro estudio evaluó pacientes con ALI y SDRA con edema pulmonar, asignándolos a control con catéter de arteria pulmonar para optimizar la presión capilar pulmonar o normalización del agua extravascular pulmonar. En este último estudio, Sakka y col. concluyen que aunque el monitoreo hemodinámico puede ayudar a evitar complicaciones, una adecuada atención del balance fluido con control del agua pulmonar extravascular parece ser de beneficio en los pacientes críticos.

Dos estudios recientes patrocinados por el National Institutes of Health ARDS Network han estado destinados a evaluar la utilidad de dos diferentes estrategias de tratamiento con fluidos controladas por catéter de arteria pulmonar o catéter venoso central, en pacientes con ARDS (*Fluid and Catheter Treatment Trial* (FACTT)). En el primero de ellos, en el que se comparó el control con catéter de arteria pulmonar versus el empleo de control de la presión venosa central para guiar el tratamiento de pacientes con injuria pulmonar aguda, no se comprobó que el empleo de catéter de arteria pulmonar mejorara la sobrevida o la función orgánica, pero se asoció

con más complicaciones que el empleo de terapia guiada por el control de la presión venosa central. En el segundo, que comparó los efectos de dos estrategias de manejo con fluidos en la injuria pulmonar aguda, aunque no se comprobaron diferencias significativas en el punto final primario de la mortalidad a 60 días, la estrategia conservadora de manejo fluido mejoró la función pulmonar y acertó la duración de la ventilación mecánica y de la estadía en terapia intensiva sin aumentar el fallo de órganos no pulmonares. Estos resultados soportan el empleo de una estrategia conservadora de manejo de fluidos basada en valores de presión venosa central en pacientes con injuria pulmonar aguda.

Cuando existe una sobrecarga hídrica significativa, la administración de diuréticos determina un rápido aumento de la PaO₂ y una disminución en la diferencia alveolo-arterial de oxígeno. En cambio, si no existe tal sobrecarga, los diuréticos ejercen poco efecto. En el estudio de Martín G. y col., como ya se citó, la administración de albúmina con furosemida en pacientes con ALI y disminución de la presión oncótica plasmática se asoció con una mejor supervivencia.

Reducción del consumo periférico de oxígeno

En algunos pacientes, a pesar del empleo de distintas medidas tendientes a obtener una adecuada disponibilidad de oxígeno, la oxigenación tisular continúa siendo inadecuada. En estos casos puede ser útil recurrir a medidas tendientes a reducir el consumo de oxígeno, mediante el empleo de sedación y analgesia. Los bloqueantes neuromusculares ocasionalmente son útiles cuando la sedación y la analgesia es ineficaz para reducir la actividad muscular excesiva. Sin embargo, el empleo de estas drogas en los pacientes críticos puede contribuir a complicaciones neuromusculares tales como la miopatía y la neuropatía del paciente crítico. La hiperpirexia debe ser tratada, pero las técnicas de enfriamiento activo pueden aumentar el consumo de oxígeno si desencadenan escalofríos.

BIBLIOGRAFÍA

- Allen G., Parsons P.: Acute lung injury: significance, treatment and outcome. *Curr Opin Anaesthesiol* 18:209-2005
- Alsaghir A., Martin C.: Effect of prone positioning in patients with acute respiratory distress syndrome: A meta-analysis. *Crit Care Med*. 36:603- 2008
- Anname D., Seville V., Bellissant E; for the Ger-Inf-05 Study Group: Effect of low doses of corticosteroids in septic shock patients with or without early acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 34:22-2006
- Antonelli M., Conti G., Esquinas A.: A multiple-center survey on the use in clinical practice of noninvasive ventilation as a first-line intervention for acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 35:18- 2007
- Arroliga A., Matthay M., Weidemann H.: Acute respiratory distress syndrome. *Clinics in Chest Medicine* Vol. 27, N° 4, December 2006
- Asbaugh D., Bigelow D., Petty T.: Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 2:319-1967
- Atabai K., Matthay M.: Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. Definitions and epidemiology. *Thorax* 57:452-2002
- Barbas C., de Matos G., Pincelli M.: Mechanical ventilation in acute respiratory failure: recruitment and high positive end-expiratory pressure are necessary. *Curr Opin Crit Care* 11:18-2005
- Becker S., Weber Carstens S., Deja M.: Critical illness polyneuropathy and myopathy in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 33:711-2005
- Bosma K., Fanelli V., Ranieri V.: Acute respiratory distress syndrome: update on the latest developments in basic and clinical research. *Curr Opin Anaesthesiol* 18:137-2005
- Boussat S., Jacques T., Levy B.: Intravascular volume monitoring and extravascular lung water in septic patients with pulmonary edema. *Intensive Care Med* 28:712-2002
- Brower R., Ware L., Berthiaume Y.: Treatment of ARDS. *Chest* 120:1347-2001
- Brower R.: Mechanical ventilation in acute lung injury and ARDS. *Crit Care Clin* 18:1-2002
- Brower R., Lanken P., MacIntyre N.: Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 351:327-2004
- Brun-Buisson C., Minelli C., Bertolini G., for the ALIVE Study Group: Epidemiology and outcome of acute lung injury in Europe intensive care units. *Intensive Care Med* 30:51-2004
- Caironi P., Langer T., Gattinoni L.: Acute lung injury/acute respiratory distress syndrome pathophysiology: what we have learned from computed tomography scanning. *Curr Opin in Crit Care* 14:64-2008
- Calfe C., Matthay M.: Nonventilatory treatments for acute lung injury and ARDS. *Chest* 131:913-2007
- Cheng I., Matthay M.: Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Clin* 19:693-2003
- Davidson T., Caldwell E., Curtis J.: Reduced quality of life in survivors of ARDS compared with critically ill control patients. *JAMA* 281:354-1999
- Dechert R.: The pathophysiology of acute respiratory distress syndrome. *Respir Care Clin* 9:283-2003
- deBoisblanc B., Girod-Espinoza A., Taylor D.: Hemodynamic monitoring in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Respir Care Clin* 9:457-2003
- deDurante G., del Turco M., Rustichini L.: ARDSNet lower tidal volume ventilatory strategy may generate intrinsic positive end-expiratory pressure in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 165:1271-2002
- Dennison C., Mendez-Tellez P., Wang W.: Barriers to low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome: Survey development, validation, and results. *Cri Care Med* 35:2747-2754 2007
- Dos Santos C., Slutsky A.: Advances in ARDS: how do they impact bedside management? Vincent J.: *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*, Springer, Berlin-2002
- Dreyfuss D., Saumon G.: Evidence-based medicine or fuzzy logic: what is best for ARDS management? *Intensive Care Med* 28:230-2002
- Eggimann P., Harbarth S., Ricou B.: Acute respiratory distress syndrome after bacteremic sepsis does not increase mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 167:1210-2003
- Eichacker P., Gerstenberger E., Natanson C.: Meta-analysis of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome trials testing low tidal volumes. *Am J Respir Crit Care Med* 166:1510-2002
- Esteban A., Anzueto A., Frutos E.: Mechanical Ventilation International Study Group. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28 day international study. *JAMA* 287:345-2002
- Estenssoro E., Dubin A., Laffaire E.: Incidence, clinical course, and outcome in 217 patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 30:2450-2002
- Estenssoro E., Dubin A., Laffaire E.: Impact of positive end-expiratory pressure on the definition of acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 29:1936-2003
- Ferguson N., Davis A., Chyan C.: Comparison testing of the sensibility of two clinical definitions of the ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 163:A449 (Abs)-2001
- Ferguson N., Frutos Vivas F., Esteban A. (Mechanical Ventilation International Study Group): Airway pressures, tidal volumes, and mortality in patients with ARDS. *Crit Care Med* 33:21-2005
- Ferrer M., Esquinas A., Leon M.: Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 168:1438-2003
- Gainier M., Michelet P., Trillón X.: Prone position and positive end-

- expiratory pressure in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 31:2719-2003
- Gattinoni L., Tognoni G., Pesenti A.: Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 345:568-2001
- Gattinoni L., Caironi P., Carlesso E.: How to ventilate patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care* 11:69-2005
- Gattinoni L., Carlesso E., Caironi P.: Monitoring of pulmonary mechanics in acute respiratory distress syndrome to titrate therapy. *Curr Opin Crit Care* 11:252-2005
- Gattinoni L., Caironi P., Cressoni M.: Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 354:1775-2006
- Goss C., Brower R., Hudson L.: Incidence of acute lung injury in the United States. *Crit Care Med* 31:1607-2003
- Grasso S., Fanelli V., Cafarelli A.: Effects of high versus low positive end-expiratory pressures in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 171:1002-2005
- Griffiths M., Evans T.: Inhaled nitric oxide therapy in adults. *N Engl J Med* 353:2683-2005
- Groshaus H., Manocha S., Walley K.: Mechanisms of beta-receptor stimulation-induced improvement of acute lung injury and pulmonary edema. *Critical Care* 8:234-2004
- Guerin C., Gaillard S., Lemasson S.: Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 292:2379-2004
- Haas C.: Lung protective mechanical ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Respir Care Clin* 9:363-2003
- Halter J., Steinberg J., Schiller H.: Positive end-expiratory pressure after a recruitment maneuver prevents both alveolar collapse and recruitment/derecruitment. *Am J Respir Crit Care Med* 167:1620-2003
- Hess D., Bigatello L.: The chest wall in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care* 14:94-2008
- Herridge M., Cheung A., Tansey C.: One year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 348:683-2003
- Heyland D., Groll D., Caeser M.: Survivors of acute respiratory distress syndrome: relationship between pulmonary dysfunction and long-term health-related quality of life. *Crit Care Med* 33:1549-2005
- Hickling K.: Best compliance during a decremental, but no incremental, positive end-expiratory pressure trial is related to open-lung positive end-expiratory pressure: a mathematical model of acute respiratory distress syndrome lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 163:69-2001
- Jacob S., Takala J.: ARDS: monitoring tissue perfusion. *Crit Care Clin* 18:143-2002
- Kallet R., Katz J.: Respiratory system mechanics in acute respiratory distress syndrome. *Respir Care Clin* 9:297-2003
- Kallet R., Jasmer R., Pittet J.: Clinical implementation of the ARDS network protocol is associated with reduced hospital mortality compared with historical controls. *Crit Care Med* 33:925-2005
- Kern J., Shoemaker W.: Meta-analysis of hemodynamic optimization in high-risk patients. *Crit Care Med* 30:1686-2002
- Khadaroo R., Marshall J.: ARDS and the multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Clin* 18:127-2002
- Kim S., Oh B., Lee J.: Recovery from lung injury in survivors of acute respiratory distress syndrome: difference between pulmonary and extrapulmonary subtypes. *Intensive Care Med* 30:1960-2004
- Kopp R., Kuhlén R., Max M.: Evidence-based medicine in the therapy of the acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 28:244-2002
- Langer M., Mascheroni D., Marcolin R.: The prone position in ARDS patients. A clinical study. *Chest* 94:103-1988
- Lapinsky S., Mehta S.: Recruitment and recruiting maneuvers. *Critical Care* 8 (DOI 10.1186/cc2934)-2004
- Levy M.: Optimal PEEP in ARDS: Changing concepts and current controversies. *Crit Care Clin* 18:15-2002
- Lewis C., Martin G.: Understanding and managing fluid balance in patients with acute lung injury. *Curr Opin Crit Care* 10:13-2004
- Lim C., Jung H., Koh Y.: Effect of alveolar recruitment maneuver in early ARDS according to antiderecruitment strategy, etiological category of diffuse lung injury, and body position of the patient. *Crit Care Med* 31:411-2003
- Lu Q., Malbouisson L., Mourgeon E.: Assessment of PEEP-induced reopening of collapsed lung regions in acute lung injury: are one or three CT sections representative of the entire lung? *Intensive Care Med* 27:1504-2001
- MacCallum N., Evans T.: Epidemiology of acute lung injury. *Curr Opin Crit Care* 11:43-2005
- MacIntyre N.: Setting the positive expiratory-end pressure-FiO₂ in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Respir Care Clin* 10:301-2004
- MacIntyre N.: The "best" tidal volume for managing acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Respir Care Clin* 10:309-2004
- Malbouisson L., Muller J., Constantin J.: Computed tomography assessment of positive end-expiratory pressure induced alveolar recruitment in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 163:1444-2001
- Mancebo J., Fernandez R., Blanch I.: A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 173:1233-2006
- Mangialardi R., Martin G., Bernard G.: Hypoproteinemia predicts acute respiratory distress syndrome development, weight gain, and death in patients with sepsis. *Crit Care Med* 28:3137-2000
- Marini J.: Ventilator-induced airway dysfunction?. *Amer J Resp Crit Care Med* 163:806-2001
- Martin G., Mangialardi R., Wheeler A.: Albumin and furosemide therapy in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 30:2175-2002
- Martin G., Mannino D., Eaton S.: The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 348:1546-2003
- Meade M., Guyatt G., Cook R.: Agreement between alternative classifications of ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 163:490-2001
- Meade M., Jacka M., Cook D.: Survey of interventions for the prevention and treatment of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 32:946-2004
- Meade M., Cook D., Arabi Y.: A multinational randomized controlled trial of a lung open ventilation strategy in ALI/ARDS: preliminary results. *Am J Respir Crit Care Med* A507-2007
- Meduri G. U.: Clinical Review: A paradigm shift: the bidirectional effect of inflammation on bacterial growth. Clinical implications for patients with acute respiratory distress syndrome. *Critical Care* 6:24-2002
- Mentzelopoulos S., Roussos C., Zakynthinos S.: Prone Position in early and severe acute respiratory distress syndrome: A design for a definitive randomized controlled trial. *Anesthesia & Analgesia*. 104:466- 2007
- Mercat A., Richard J., Brochard L.: Comparison of two strategies for setting PEEP in ALI/ARDS (ExPress Study). *Am J Respir Crit Care Med* A507-2007
- Mercat A., Richard J., Vielle B., Expiratory Pressure (Express) Study Group: Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA*. 299:646- 2008
- Michaels A.: Management of post traumatic respiratory failure. *Crit Care Clin* 20:83-2004
- Mitchell J., Schuller D., Calandrino F.: Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary artery catheterization. *Amer Rev Respir Dis* 145:990-1992
- Mumprin E., Pesenti A., Fumagalli R.: Extracorporeal circulation for acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 27:934-2001
- Needham D., Dennison C., Dowdy D.: The improving care of

- acute lung injury patients (ICAP) study. *Critical Care* 10: R9 (doi:10.1186/cc3948) 2006
- Neff T., Stocker R., Frey H.: Long term assessment of lung function in survivors of severe ARDS. *Chest* 123:845-2003
- Nuckton T., Alonso J., Kallet R.: Pulmonary dead-space fraction as a risk factor for death in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 346:1281-2002
- Oczenski W., Horman C., Keller C.: Recruitment maneuvers during prone positioning in patients with ARDS. *Crit Care Med* 33:54-2005
- Orfanos S., Mavrommati I., Korovesi I.: Pulmonary endothelium in acute lung injury: from basic science to the critically ill. *Intensive Care Med* 30:1702-2004
- Parsons P., Eisner M., Thompson B.: The impact of lower tidal volume ventilation strategy on plasma cytokine markers of inflammation in patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 33:1-2005
- Pesenti A., Tagliabue P., Patroniti N.: Computerised tomography scan imaging in ARDS. *Intensive Care Med* 27:631-2001
- Piazzini E., Villagra A., Lopez Aguilar J.: The implications of experimental and clinical studies of recruitment maneuvers in acute lung injury. *Critical Care* 8:115-2004
- Piantadosi C., Schwartz D.: The acute respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med* 141:460-2004
- Reuterhan J., Ley K.: Acute respiratory distress syndrome: how neutrophils migrate into the lung. *Critical Care* 8 (DOI 10.1186/cc2881).2004
- Ricard P.: Are we really reducing tidal volume, and should we? *Am J Respir Crit Care Med* 167:1303-2003
- Richard J., Maggiore S., Mercat A.: Bedside assessment of alveolar recruitment. *Critical Care* 8:163-2004
- Richard J., Mercat A., Maggiore S.: Method and interpretation of the pressure volume curve in patients with acute respiratory distress syndrome. *Clin Pulm Med* 12:352-2005
- Rocco P., Zin W.: Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome: are they different? *Curr Opin Crit Care* 11:10-2005
- Rocco P., Pelosi P.: Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome: myth or reality?. *Curr Opinion in Crit Care* 14:50-2008
- Rosenberg A.: Fluid management in patients with acute respiratory distress syndrome. *Respir Care Clin* 9:481-2003
- Rouby J., Lu Q., Goldstein I.: Selecting the right level of Positive End-Expiratory Pressure in patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 165:1182-2002
- Rouby J., Puybasset L., Nieszkowska A.: Acute respiratory distress syndrome: lessons from computed tomography of the whole lung. *Crit Care Med* 31 (Suppl) S285-2003
- Rouby J., Constantini J., Girardi C.: Mechanical ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiol* 101:228-2004
- Rubinfeld G., Caldwell E., Peabody E.: Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med* 353:1685-2005
- Rubinfeld G., Herridge M.: Epidemiology and outcomes of acute lung injury. *Chest* 131:554-2007
- Sakka S., Klein M., Reinhart K.: Prognostic value of extravascular lung water in critically ill patients. *Chest* 122:2080-2002
- Sakr Y., Vincent J., Reinhart K., on behalf of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators: High tidal volume and positive fluid balance are associated with worse outcome in acute lung injury. *Chest* 128:3098-2005
- Schwarz M., Albert R.: "Imitators" of the ARDS: implications for diagnosis and treatment. *Chest* 125:1530-2004
- Scott Budinger G., Chaudhri N.: The role of cell suicide or apoptosis in the pathophysiology of acute lung injury. *Intensive Care Med* 27:1001-2001
- Sevransky J., Levy M., Marini J.: Mechanical ventilation in sepsis induced acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: an evidence-based review. *Crit Care Med* 32:(Suppl)S548-2004
- Slutzky A.: The acute respiratory distress syndrome, mechanical ventilation, and the prone position. *N Engl J Med* 345:610-2001
- Spragg R., Lewis J., Walmarath H.: Effect of recombinant surfactant protein C based surfactant on the ARDS. *N Engl J Med* 351:884-2004
- Stapleton R., Wang B., Hudson L.: Causes and timing of death in patients with ARDS. *Chest* 128:525-2005
- Steinbrook R.: How best to ventilate? Trial design and patient safety in studies of the ARDS. *N Engl J Med* 348:1393-2003
- Suter P.: Lung inflammation in ARDS: friend or foe? *N Engl J Med* 354:1739-2006
- Taylor R., Zimmerman J., Dellinger R.: Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA* 291:1603-2004
- The Acute Respiratory Distress Syndrome Network: Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for ALI and ARDS. *N Engl J Med* 342:1301-2000
- The National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network: Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 351:327-2004
- The National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network: Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 354:1671-2006
- The National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network: Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *N Engl J Med* 354:2213-2006
- The National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network: Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 354:2564-2006
- Thomson B., Taylor M., Hayden D.: Clinicians' approaches to mechanical ventilation in acute lung injury and ARDS. *Chest* 120:1622-2001
- Tobin M.: Mechanical ventilation. *N Engl J Med* 330:1056-1994
- Treggiari M., Hudson L., Martin D.: Effect of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome on outcome in critically ill trauma patients. *Crit Care Med* 32:327-2004
- Villagra A., Ochagavia A., Vatuja S.: Recruitment maneuvers during lung protective ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Amer J Respir Crit Care Med* 165:165-2002
- Vincent J.: New management strategies in ARDS: Immunomodulation. *Crit Care Clin* 18:69-2002
- Ward N., Levy M.: Titrating optimal PEEP at the bedside. En Vincent J.: 2002 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Springer, Berlin 2002
- Ware L., Matthay M.: The Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 342:1334-2000
- Ware L., Matthay M., Parsons P; The National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials Network: Pathogenetic and prognostic significance of altered coagulation and fibrinolysis in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 35:1821- 2007
- Weinert C., Gross C., Marinelli W.: Impact of randomized trial result on acute lung injury ventilator therapy in teaching hospitals. *Am J Respir Crit Care Med* 167:1304-2003
- Wesley Ely E., Wheeler A., Thompson B.: Recovery rate and prognosis in older person who develop acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med* 136:25-2002
- Wiedemann H., Tai D.: Adult respiratory distress syndrome (ARDS): current management, future directions. *Clev Clin J Med* 64:365, 1997
- Wolf G., Arnold J.: Assessment of alveolar recruitment: New approaches. En Vincent J.: 2005 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Springer, Berlin 2005
- Zemans R., Matthay M.: The role of the alveolar epithelium in the resolution of pulmonary edema in acute lung injury. *Critical Care* 8 (DOI 10.1186/cc2906).2004

CAPÍTULO 12

Patología respiratoria crítica de causa neurológica y neuromuscular

DR. CARLOS LOVESIO

INTRODUCCIÓN

Un grupo de procesos patológicos con compromiso predominantemente neurológico o neuromuscular pueden presentar episodios de descompensación de tal gravedad que hagan necesaria su atención en las áreas de Cuidado Intensivo. Las causas más frecuentes de deterioro agudo en estos pacientes son el compromiso respiratorio que puede producir insuficiencia ventilatoria aguda caracterizada por la presencia de hipercapnia e hipoxemia, y los trastornos disautonómicos.

Si bien habitualmente las patologías neuromusculares que requieren asistencia en terapia intensiva son la miastenia gravis y las polineuropatías agudas (en particular el Síndrome de Guillain-Barré y el compromiso neurológico de las porfirias), en los últimos años se ha agregado un grupo de procesos que se incluyen bajo el común denominador de polineuropatías del paciente crítico. Procesos menos frecuentes, tales como los accidentes cerebrovasculares, las patologías medulares y las miopatías, también pueden ser responsables de descompensaciones agudas.

FISIOLOGÍA RESPIRATORIA

Los centros de control de la respiración autonómica se encuentran en el tronco encefálico. Este control se produce a un nivel subconsciente y determina la contracción y relajación rítmica de los músculos respiratorios. Este estado autonómico puede ser modificado temporariamente por mecanismos reflejos o voluntarios, tales como la tos, y los cambios respiratorios asociados con el hablar o el deglutir. No se han localizado los centros corticales responsables de este control voluntario.

Del mismo modo que otros sistemas de control neurológico, el centro respiratorio del tronco encefálico recibe información aferente, en este caso relacionada con la respiración; integra esta información aferente con datos de otras fuentes; envía señales eferentes a sus órganos específicos, que son los músculos respiratorios; y se modifica por el ingreso de información de otras áreas del cerebro, tronco y médula espinal.

La información aferente se origina en diversos puntos. Estos incluyen los quimiorreceptores centrales localizados en la superficie anterolateral del bulbo, los cuerpos carotídeo y aórtico y los distintos receptores de estiramiento del pulmón. El centro respiratorio en el bulbo está compuesto por varios grupos neuronales que integran la información aferente y a su vez contienen la primera neurona eferente que controla la respiración. Esta neurona eferente envía sus axones a través del haz ventrolateral de la médula, que hace sinapsis en el asta anterior, donde se origina la motoneurona que dirige su información a los músculos respiratorios.

Para que el comando central que controla la respiración logre su efecto, la unidad motora de los músculos respiratorios debe funcionar adecuadamente. Una unidad motora consiste en la célula del asta anterior, su axón correspondiente con

su cubierta de mielina intacta, la unión neuromuscular y la fibra muscular que inerva. Bajo circunstancias normales, cuando una célula del asta anterior envía su estímulo, se produce una liberación de acetilcolina en el axón terminal. La acetilcolina difunde a través de la unión neuromuscular y se une a receptores de la membrana postsináptica, a nivel de la placa motora, y abre canales para el pasaje de iones calcio y sodio. El influjo de iones depolariza la membrana muscular que conduce a la contracción de las miofibrillas. La acetilcolina es luego inactivada por lisis en ácido acético y colina por la enzima acetilcolinesterasa.

Los músculos de la respiración constituyen cuatro grupos: el diafragma, los músculos de la pared torácica, los músculos abdominales y los músculos de la vía aérea superior. Los músculos de la vía aérea superior incluyen los músculos de la boca (inervados por los pares craneales IX y X), úvula y paladar (XI), lengua (IX y XII), y laringe (C1). Si bien estos músculos no tienen una acción directa sobre la mecánica respiratoria, su integridad es esencial para mantener abierta la vía aérea, y a través de su efecto sobre la resistencia de ésta, pueden influir sobre los volúmenes pulmonares.

El diafragma es el principal músculo de la inspiración. Está innervado por la motoneurona del nervio frénico, que se origina en los niveles C3 a C5 de la médula espinal. Clínicamente, la debilidad del diafragma y otros músculos inspiratorios se manifiesta por una disminución en la capacidad vital y en la capacidad pulmonar total, una reducción en la presión inspiratoria máxima ($P_{i\max}$) y movimientos paradójales abdominales, en los cuales el abdomen se mueve hacia afuera en la inspiración.

Los músculos de la pared torácica son los intercostales internos y externos (inervados por D1 a D12), los intercostales paraesternales (D1 a D12), los esternocleidomastoideos (XI, C1-C2), trapecoides (XI, C2-C3) y pectorales mayores (C5-C7). Los músculos intercostales internos y externos, así como los músculos accesorios, son primariamente músculos posturales y sólo tienen un efecto significativo sobre la respiración en presencia de taquipnea.

Los músculos respiratorios abdominales incluyen los rectos, los transversos y los oblicuos externos e internos. Estos músculos están innervados a niveles D7-L1. Se consideran habitualmente músculos espiratorios, aunque pueden contribuir a la actividad del diafragma. La debilidad de los músculos espiratorios se hace evidente por la reducción en la presión espiratoria máxima ($P_{e\max}$) y por la incapacidad de exhalar con fuerza o toser.

LOCALIZACIÓN LESIONAL

En la Tabla 12/1, modificada de Kelly B. y Luce J., se pueden constatar los distintos niveles lesionales con algunas de las etiologías y las características clínicas correspondientes.

Los trastornos del sistema nervioso central generalmente conducen a alteraciones del centro respiratorio y de la patente respiratoria. En este sentido, son clásicas las observaciones clínicas de respiración de Cheyne-Stokes, respiración apnéstica o atáxica, que conservan valor localizador. Sin embargo, en muchos pacientes estos cambios específicos están ausentes, o pueden no observarse porque los pacientes se encuentran en asistencia respiratoria mecánica. Los estudios de diagnóstico por imágenes en ocasiones pueden proveer evidencia respecto de la presencia de lesiones estructurales en el tronco encefálico o en la médula espinal, las cuales pueden contribuir a la falla respiratoria. Sin embargo, los estudios de neuroimagen generalmente son inespecíficos y de valor limitado en el diagnóstico de las anomalías

Tabla 12/1. Alteraciones de la función respiratoria de causa neuromuscular

Nivel	Ejemplo	Características clínicas asociadas
Neurona motora superior	Accidente cerebrovascular Tumores Infecciones	Debilidad Hiperreflexia Aumento del tono muscular Cambios sensoriales y autonómicos
Neurona motora inferior	Poliomielitis Esclerosis lateral amiotrófica Atrofia muscular espinal Síndrome postpolio Rabia paralítica	Debilidad Atrofia Flacidez Hiperreflexia Fasciculaciones Sin cambios sensoriales Compromiso bulbar
Nervios periféricos	Síndrome de Guillain-Barré Porfirias Enfermedad de Lyme Toxinas (plomo, talio) Polineuropatía del paciente crítico	Debilidad Flacidez Hiporreflexia Compromiso bulbar Cambios sensitivos y autonómicos
Unión mioneural	Miastenia gravis Botulismo Síndrome de Lambert-Eaton Intoxicación con organofosforados Tick parálisis	Debilidad fluctuante Fatigabilidad Compromiso ocular y bulbar Reflejos normales Sin cambios sensitivos
Músculo	Miopatías asociadas con sepsis, asma, drogas Atrofia inducida por ARM Atrofia muscular por proteolisis Distrofias musculares Polimiositis	Debilidad proximal Reflejos normales Sin cambios sensitivos ni autonómicos Dolor habitual

respiratorias. El electroencefalograma es útil en el diagnóstico de las encefalopatías y en la gradación de su severidad. El EEG también puede detectar convulsiones en pacientes sedados o relajados, que pueden causar respiración irregular, apnea o cianosis de difícil interpretación. La estimulación magnética transcortical de la corteza motora con registro desde el diafragma es un método promisorio para investigar el estímulo respiratorio central.

Como regla general, los pacientes con debilidad de los músculos proximales y parálisis de la musculatura extraocular tienen un defecto de la transmisión a nivel de la unión neuromuscular, y aquellos sin signos oculares tienen una miopatía. Los pacientes con debilidad de los miembros, con o sin parálisis de los músculos oculares, y reflejos deprimidos o ausentes tienen una enfermedad de los nervios periféricos, tal como el síndrome de Guillain-Barré o la neuropatía de los pacientes críticos. Las enfermedades de la motoneurona inferior, como la poliomyelitis, causan depresión de los reflejos y parálisis, pero la sensibilidad y los movimientos oculares son normales.

La electromiografía, en adición a otros estudios de laboratorio, es invaluable para la localización del sitio de lesión en la unidad motora. El examen electromiográfico consta de dos partes: los estudios de conducción nerviosa y la electromiografía con aguja. Esta última se utiliza para detectar la patología de los nervios periféricos. Se debe tener en cuenta, sin embargo, que no se puede realizar un diagnóstico etiológico a partir exclusivamente del examen electromiográfico.

La falla respiratoria de origen neuromuscular habitualmente es insidiosa y puede no reconocerse hasta que una súbita descompensación pone en riesgo la vida. El hallazgo clínico característico es una respiración rápida y de escasa

profundidad. Esto es variable y algunos pacientes pueden presentarse en falla respiratoria con una frecuencia respiratoria normal o baja. La evaluación de la función respiratoria, con espirometría y medida de las presiones inspiratoria y espiratoria máximas, son exámenes útiles en estos pacientes. Los estudios electrofisiológicos desempeñan un rol importante en el diagnóstico de la disfunción respiratoria de origen periférico. Sin embargo, hay que tener presente que con frecuencia se presentan dificultades técnicas para la realización de estudios electrofisiológicos en las unidades de cuidado intensivo.

PROCESOS NEUROLÓGICOS CENTRALES

Los accidentes cerebrovasculares (ACV) son causa frecuente de disfunción respiratoria de origen central. Los ACV que afectan a la corteza cerebral pueden comprometer el sistema voluntario de la respiración. Los ACV localizados en el tronco encefálico (Fig. 12/1), por su parte, se pueden asociar con pentaplejía (cuadruplejía más falla respiratoria).

Los ACV pueden deteriorar la función respiratoria por varios mecanismos. En primer lugar, pueden afectar a los músculos que protegen la vía aérea superior y mantienen su permeabilidad. Aunque los pacientes con lesiones localizadas en el tronco encefálico con compromiso bilateral de los pares craneales son los que se encuentran en mayor riesgo, la aspiración también ocurre con frecuencia en pacientes con síntomas unilaterales.

Los pacientes con hemiplejía presentan una disminución de la actividad muscular voluntaria en el diafragma y en los músculos intercostales. A pesar de estos hallazgos, los ACV corticales habitualmente no afectan mayormente la función respiratoria, en parte debido a que el sistema autonómico del tronco encefálico rara vez es lesionado en los desórdenes

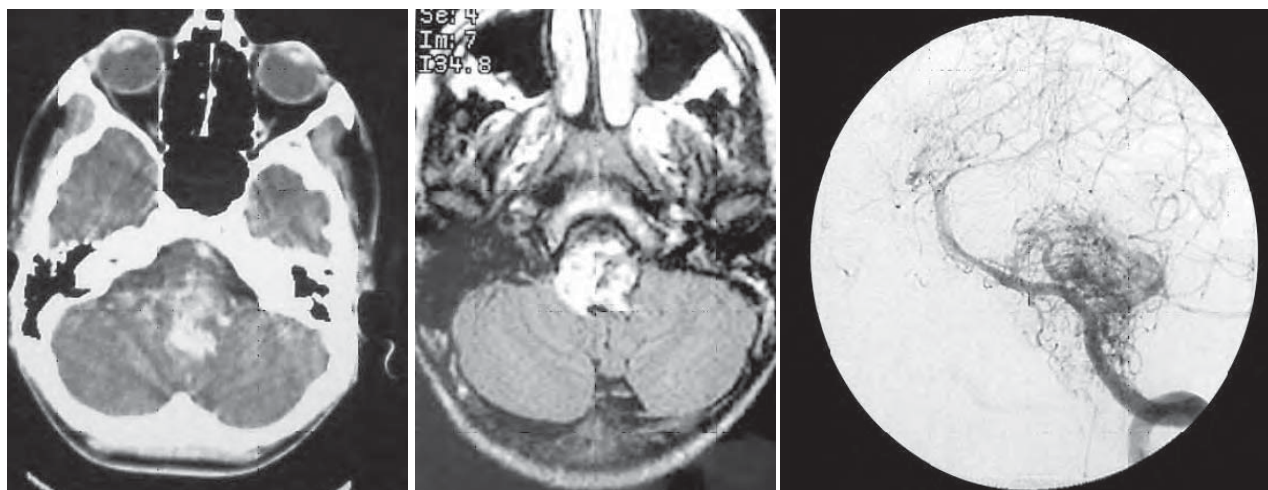


Fig. 12/1. Malformación arteriovenosa del tronco encefálico (TAC, RMI, arteriografía). Manifestación clínica: pentaplejía de instalación súbita en un joven de 16 años.

supratentoriales, excepto que los mismos sean de tal magnitud que produzcan una severa hernia transtentorial.

Las patologías extrapiramidales pueden afectar la respiración. Los pacientes con enfermedad de Parkinson pueden tener movimientos rítmicos o irregulares de las estructuras glóticas y supraglóticas durante la respiración.

El control automático de la respiración también se puede ver afectado por enfermedades. La poliomielitis puede afectar al núcleo ventilatorio primario en el tronco encefálico, produciendo un síndrome de apnea de sueño. El síndrome de Ondine, que se produce en ciertos padecimientos de la médula alta o del tronco cerebral, se caracteriza por la presencia de una respiración normal durante la vigilia con períodos de apnea durante el sueño.

El centro respiratorio puede ser deprimido por drogas. Los narcóticos, sedantes e hipnóticos deprimen el centro respiratorio y constituyen la causa más frecuente de hipoventilación alveolar central que compromete la vida en pacientes con alteraciones neurológicas de otro origen.

LESIONES MEDULARES

Las lesiones que afectan la médula espinal cervical alta, ya sean de origen traumático, vascular o tumoral, generalmente se asocian con severo deterioro respiratorio. Las injurias a nivel de los segmentos C3 a C5 comprometen el nervio frénico y producen parálisis diafragmática parcial o completa, uni o bilateral. En adición, la parálisis de los músculos intercostales por debajo de la lesión limita la expansión normal de la parte media y superior de la caja torácica, alterando aún más la inspiración. La espiración también está limitada debido a la parálisis de los músculos abdominales y otros músculos espiratorios.

Debido a la grave disfunción muscular respiratoria, las lesiones cervicales altas se asocian con un volumen corriente respiratorio reducido y alteración de la espiración. La hipoxemia es común y resulta tanto de la hipoventilación como de la formación eventual de atelectasias.

Los pacientes con lesiones en la médula espinal cervical baja, que conservan los núcleos de los frénicos, presentan adecuada contractilidad diafragmática. Sin embargo, la falta de actividad de los músculos intercostales dificulta la fijación de la caja torácica necesaria para que el diafragma se contraiga eficazmente, y también presentan compromiso de la función inspiratoria. La asociación de dificultad espiratoria hace que estos pacientes no puedan toser adecuadamente, lo cual los

pone en alto riesgo de infección del aparato respiratorio.

Un gran porcentaje de pacientes con lesiones de la médula cervical requieren asistencia respiratoria mecánica. Cuanto más alto sea el nivel de lesión, más profundo será el compromiso respiratorio y más perentoria la necesidad de asistencia. La necesidad de asistencia es por lo común temporaria. En efecto, a medida que pasa la fase de shock espinal inicial, la flacidez de la pared torácica es reemplazada por espasticidad y la función pulmonar mejora significativamente en la medida en que la pared torácica rígida resiste al colapso.

Las lesiones en niveles más bajos de la médula no comprometen la función respiratoria, pero pueden requerir asistencia en terapia intensiva por otras complicaciones. La mielopatía no compresiva más común que produce cuadriparesia es la mielitis transversa. La mielitis transversa es en la mayoría de los casos idiopática o postinfecciosa, pero también puede ser debida a una mielitis infecciosa causada por virus tales como Coxsackievirus, herpes o citomegalovirus, o bacterias incluyendo *Mycoplasma* o *Legionella*, así como por esclerosis múltiple, enfermedad de Devic, enfermedad vascular del colágeno o infarto medular.

El infarto medular es una complicación conocida de la disección aórtica, de la oclusión aortoiliaca y de la cirugía sobre la aorta toracoabdominal. El infarto de la médula puede producirse luego del paro cardíaco y de la hipotensión severa. En tales casos existe una predilección por la médula lumbosacra. La resonancia magnética por imágenes permite delinear la mayoría de las mielopatías que producen cuadros paréticos.

Los pacientes se presentan con una parálisis flácida arrefléxica aguda que simula el síndrome de Guillain-Barré durante el periodo de shock espinal. Signos clínicos tales como la disfunción vesical o intestinal, el nivel sensorial, el dolor cervical o la ausencia de pulsos distales deben alertar al médico sobre la presencia de una mielopatía y la necesidad de realizar una RMI. La mielitis transversa puede responder a altas dosis de metilprednisolona intravenosa y debe ser identificada rápidamente. El infarto medular no tiene tratamiento específico. La mielitis infecciosa debe ser tratada con antivirales o antibióticos según la etiología.

LESIONES DE LA MOTONEURONA INFERIOR

La poliomielitis constituyó, en las décadas del '50 y del '60, la causa más importante de dificultad respiratoria, y la

que llevó al desarrollo inicial de las técnicas de asistencia respiratoria mecánica. En la actualidad la enfermedad es excepcional, debido a la existencia de una vacuna efectiva para su prevención.

Recientemente se ha descrito un síndrome de debilidad muscular recurrente ocurriendo 20 a 40 años después del ataque inicial de poliomielitis, que se ha denominado síndrome postpolio. Afortunadamente, este proceso es raro y tiende a progresar muy lentamente, con una declinación promedio en la actividad muscular del 1% por año.

Aunque la poliomielitis aguda ha sido prácticamente erradicada, existen una serie de patologías virales que pueden simular una poliomielitis aguda. La más conocida es la producida por el virus del Oeste del Nilo, que cursa como una meningoencefalitis con una parálisis flácida aguda. La infección severa también puede simular un síndrome de Guillain Barré, pero se diferencia por la presencia de fiebre, encefalopatía, debilidad predominantemente proximal y asimétrica; por los estudios de conducción nerviosa y por los datos del líquido cefalorraquídeo, con la presencia de linfocitosis con elevación de las proteínas. La RMI puede demostrar un refuerzo de la cauda equina, cambios en la señal medular, y cambios parenquimatosos o leptomeníngeos. El tratamiento es de soporte.

La esclerosis lateral amiotrófica es hoy día la causa más común de trastorno de la motoneurona inferior en los países desarrollados. Aunque el curso clínico de la ELA es variable, la enfermedad habitualmente se presenta como una debilidad muscular progresiva distal con atrofia en un adulto. Se puede producir compromiso bulbar con alteración del reflejo deglutorio, disfunción laríngea y aspiración. Se pueden encontrar signos de compromiso de la neurona motora superior: espasticidad e hiperreflexia. No se dispone de terapéutica específica, y más del 50% de los pacientes mueren de complicaciones tales como aspiración y neumonía dentro de los tres años del diagnóstico.

PATOLOGÍAS NEUROMUSCULARES

La complicación más frecuente que compromete la vida en los trastornos neuromusculares es la falla respiratoria. La disfunción respiratoria puede asociarse con trastornos de los nervios periféricos, de la unión neuromuscular o del músculo (Tabla 12/2). Estas condiciones pueden ser la causa de la admisión a la Unidad de Cuidados Intensivos o desarrollarse como complicación de otra enfermedad grave en un paciente ya internado. El fracaso para el retiro de la asistencia respiratoria es causado más comúnmente por la polineuropatía del paciente crítico, pero otras neuropatías, defectos en la transmisión neuromuscular y miopatías también deben ser considerados.

SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

El síndrome de Guillain-Barré es una polirradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante aguda que afecta a los nervios periféricos y craneales, de causa inmunológica y que puede presentarse a cualquier edad, aunque con una distribución bimodal, con picos en los adultos jóvenes y en los ancianos. Fue descrita por Guillain en 1916 como una parálisis flácida aguda con arreflexia y una elevación del contenido de proteínas en el LCR sin pleocitosis. El síndrome de Guillain-Barré es la causa más frecuente de parálisis aguda generalizada. Afecta entre el 0,4 y el 4 (media 1,3) por 100.000 de la población anualmente a través del mundo, causando insuficiencia respiratoria que requiere ventilación en aproximadamente el 25%, muerte en el 4 al

Tabla 12/2. Causas neuromusculares de fallo respiratorio.

Radiculopatías con o sin compresión medular

Prolapso discal agudo
Tumores espinales
Abscesos piógenos
Hemorragia espinal: epidural, subdural, subaracnoidea
Meningitis
Polirradiculopatía relacionada con el VIH
Traumatismos

Neuropatías periféricas

Síndrome de Guillain-Barré, tipo axonal y desmielinizante
Polineuropatía del paciente crítico
Injuria del nervio frénico
Neuropatía sensitiva y motora hereditaria
Vasculitis: LES, Sjögren
Toxinas: litio, oro, talio, plomo, organofosforados, arsénico
Metabólicas: diabetes, porfirias, uremia
Linfomas
Difteria, enfermedad de Lyme, virus del Oeste del Nilo
Tick parálisis

Trastornos de la unión neuromuscular

Miastenia gravis
Drogas: antibióticos, bloqueantes neuromusculares, sobredosis de anticolinesterasas, corticoides, anticonvulsivantes, lidocaina, litio, quinidina
Toxinas: botulismo, víboras, escorpiones, arañas, cangrejo
Síndrome miasteniforme de Lambert-Eaton
Hiper magnesemia (laxantes)
Intoxicación por organofosforados

Miopatías

Distrofia miotónica
Distrofia muscular
Polimiositis
Enfermedad de depósito de glucógeno
Rabdomiolisis aguda
Hipopotasemia
Hipofosfatemia
Enfermedad mitocondrial

15%, incapacidad persistente en aproximadamente el 20%, y fatiga persistente en el 67%.

Se ha reconocido que esta patología puede ser fatal como consecuencia de falla respiratoria o de trastornos autonómicos. Constituye por tanto una emergencia médica que puede requerir la asistencia en una unidad de terapia intensiva por personal experimentado en el manejo de las complicaciones de la enfermedad.

Fisiopatología

El síndrome de Guillain Barré es el ejemplo prototípico de una neuropatía resultante de un desorden de la inmunidad. La evidencia reciente sugiere que el síndrome agrupa una serie de formas clínicas que representan diversas variantes de la neuropatía. El espectro clínico patológico del síndrome de Guillain-Barré incluye la forma clásica de polineuropatía inflamatoria desmielinizante aguda, la neuropatía axonal motora aguda (característica de China y Japón), la neuropatía axonal motora y sensorial aguda y el Síndrome de Miller Fisher. Se desconoce si estas variantes reflejan mecanismos patogénicos diferentes o si son consecuencia de la heterogeneidad de los blancos inmunológicos en las fibras nerviosas.

La forma más común en el hemisferio oeste es la radiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante aguda, en la cual el antígeno blanco está localizado en la vaina de mielina. Las

formas menos comunes son la motora pura y la sensitivo-motora, cuyos antígenos blanco se encuentran en las terminales motoras de los nervios y en los axones.

Se han reconocido respuestas celulares y humorales en la patogénesis del síndrome, dirigidas a antígenos aún no totalmente definidos.

Múltiples estudios han establecido el concepto de la presencia de una respuesta aberrante de células B contra glicolípidos y conjugados relacionados en la patogénesis del síndrome de Guillain-Barré. Se han reconocido anticuerpos contra una variedad de glicolípidos, incluyendo GM1, asialo-GM1, GM1b, Gal Nac-GD1a, GD1b, GD3, GT1a, GT1b, GQ1b y LM1. El rol de ciertas infecciones en la génesis del síndrome podría estar relacionado con la similitud entre los gangliósidos y estructuras microbianas, generando respuestas inmunológicas cruzadas.

Observaciones realizadas en el modelo animal de neuritis autoinmune experimental han demostrado el rol de la respuesta inmune celular en la patogénesis de la desmielinización inflamatoria de los nervios periféricos. El reclutamiento selectivo de células inflamatorias en los nervios periféricos inflamados constituye un paso crucial, siendo mediado por la expresión diferencial de receptores de leucocitos y de adhesión endotelial, quemoquinas y receptores de quemoquinas. Actuando en forma conjunta, estos componentes permiten que las células se localicen en forma selectiva en los sitios de inflamación parenquimatosa. Recientemente se ha comprobado la presencia de estos compuestos en los nervios surales obtenidos de pacientes con polineuropatía desmielinizante aguda. Se desconoce el rol de los linfocitos T que son activados en el síndrome de Guillain-Barré, aunque pueden representar un componente importante de la lesión nerviosa en esta patología.

Antecedentes

Múltiples enfermedades se han asociado con el desarrollo ulterior de síndrome de Guillain-Barré, siendo la mayoría de ellas de origen viral. La lista de virus incluye paperas, sarampión, rubéola, varicela, citomegalovirus, virus Epstein-Barr, herpes simplex, adenovirus, ECHO, Coxsackie y hepatitis B. Melnick y col. hallaron que el 48% de los casos presentaban una infección del tracto respiratorio superior dentro de las cuatro semanas del comienzo de los síntomas neurológicos. El síndrome ha sido descrito tanto en el período precoz como en el tardío de la infección por virus VIH. Recientemente se ha descrito una elevada incidencia de enteritis por *Campylobacter jejuni* precediendo al síndrome, en particular en la forma axonal motora pura que se presenta en Japón y China. Se ha comprobado que antígenos en el lipopolisacárido del *C. jejuni* pueden inducir la producción de anticuerpos de reacción cruzada contra los gangliósidos de la vaina de mielina o del axolema, en particular la proteína GQ1b. El síndrome ha sido referido con cierta frecuencia luego de infecciones respiratorias, en particular producidas por *Mycoplasma pneumoniae*. La enfermedad de Lyme rara vez se puede presentar con un cuadro similar. De especial interés es la asociación del síndrome con varias vacunaciones. El síndrome de Guillain-Barré se ha observado luego de la anestesia espinal o peridural, en el período posparto, y luego de una intervención quirúrgica o de un trasplante de órgano. Una serie de drogas también pueden producir el inicio del síndrome: penicilamina, estreptoquinasa, captopril, heroína.

Presentación clínica

El síndrome de Guillain-Barré típico comienza con finas

parestias en las puntas de los dedos, seguido en días por debilidad de los miembros que hacen dificultoso el incorporarse y el caminar. Las parestias se extienden en forma proximal, y puede aparecer debilidad muscular en los miembros, musculatura facial y orofaríngea. El dolor es habitual. El examen inicial muestra parálisis o paresias bastante simétricas en los miembros, ausencia de reflejos profundos y mínimo compromiso sensitivo pese a las parestias. En los casos severos la enfermedad progresa afectando la respiración, la motilidad ocular, la deglución o la función autonómica.

Se encuentran disturbios autonómicos en el 50% de los pacientes, siendo potencialmente fatales. La disfunción autonómica se caracteriza por una actividad excesiva o inadecuada de los sistemas simpático o parasimpático, o de ambos. Los hallazgos habituales incluyen arritmias cardíacas (taquicardia sinusal persistente, bradicardia, taquicardia ventricular, aleteo auricular, fibrilación auricular y asistolia), hipotensión ortostática e hipertensión persistente o transitoria. Otros cambios incluyen parálisis vesical, aumento o disminución de la sudoración, e ileo paralítico. La patogenia de estos cambios no es completamente conocida.

La base del diagnóstico del síndrome de Guillain-Barré es, en el momento actual, puramente descriptiva. Los hallazgos que llevan a formularlo son de naturaleza clínica, de laboratorio y electromiográfica. Los criterios que se especifican a continuación permiten delimitar el diagnóstico.

I.- Hallazgos requeridos para el diagnóstico

A.- Debilidad motora progresiva de más de un miembro. El grado de debilidad oscila entre el compromiso mínimo de los miembros inferiores, con ataxia, hasta la parálisis total de los músculos del tronco y del área bulbar, y oftalmoplejía.

B.- Arreflexia profunda. La arreflexia generalizada es de regla, aunque existen casos con arreflexia distal selectiva e hiporreflexia proximal.

II.- Hallazgos que sustentan el diagnóstico

A.- Hallazgos clínicos

- 1.- Progresión. Los síntomas y signos de debilidad muscular se desarrollan rápidamente, pero su progresión cesa en un período máximo de cuatro semanas. Aproximadamente en el 50% de los casos se detienen en dos semanas, 80% en tres semanas y más del 90% en cuatro semanas.
- 2.- Simetría relativa. La simetría habitualmente no es absoluta, pero si un miembro está afectado, también suele estarlo el contralateral.
- 3.- Signos y síntomas sensitivos. Aunque los síntomas sensoriales en general están oscurecidos por la parálisis muscular y la arreflexia, hasta el 70% de los pacientes presenta trastornos sensitivos antes de la admisión hospitalaria.
- 4.- Compromiso de nervios craneales. Existe habitualmente una debilidad facial bilateral leve a moderada. También puede aparecer debilidad de la musculatura de la lengua y de los músculos deglutorios. La oftalmoparesia por compromiso de los nervios motores extraoculares es inusual en la forma típica. Sin embargo, en la variante de Miller-Fisher existe oftalmoplejía en combinación con ataxia y arreflexia, con escaso compromiso periférico. También se han descrito anomalías pupilares en el síndrome típico y en la variante de Miller-Fisher. Se ha descrito una forma de compromiso puramente craneal (*polineuritis cranialis*), y una forma con disautonomía exclusiva.
- 5.- Compromiso autonómico. Como ya se adelantó, hasta el 50% de los pacientes pueden presentar disturbios del sistema nervioso autónomo.
- 6.- Ausencia de fiebre al comienzo de los síntomas neurológicos.

B.- Hallazgos en el líquido cefalorraquídeo:

Disociación albuminocitológica: aumento de los niveles de albúmina con valores de linfocitos no mayores de 10 por mm^3 . Aunque en las primeras 48 horas del comienzo del síndrome el LCR habitualmente es normal, a la semana de la enfermedad las proteínas están elevadas en la mayoría de los pacientes, en ocasiones hasta niveles de 1 g/dl.

C.- Hallazgos electromiográficos

Los hallazgos característicos de desmielinización de los nervios periféricos incluyen reducción en la velocidad de conducción nerviosa, bloqueo de conducción motora parcial, dispersión temporal axonal, prolongación de las latencias distales, y retardo o ausencia de las respuestas F o H. La forma axonal motora aguda se caracteriza por la presencia de una reducción en el componente del potencial de acción del músculo sin un retardo significativo de la conducción.

III.- Hallazgos que crean dudas diagnósticas

A.- Asimetría acentuada y persistencia de la debilidad.

B.- Disfunción intestinal o vesícula persistente.

C.- Más de 50 linfocitos por mm^3 en el LCR, o presencia de polimorfonucleares.

D.- Nivel sensitivo neto.

IV.- Hallazgos que descartan el diagnóstico (Diagnósticos diferenciales)

Una serie de condiciones bien definidas pueden producir el comienzo agudo o subagudo de debilidad generalizada y deben ser diferenciadas del síndrome de Guillain-Barré. Se trata de alteraciones de la unión neuromuscular (miastenia gravis y botulismo), desórdenes de los nervios periféricos (tick parálisis, intoxicación por mariscos, neuropatía tóxica, porfiria aguda intermitente), desórdenes de la neurona motora (esclerosis lateral amiotrófica y poliomiélitis), y desórdenes musculares (parálisis periódica, miopatías metabólicas y miopatías inflamatorias). En pacientes que se presentan con parálisis ascendente e hiporreflexia, el proceso patológico más importante que debe ser excluido es una lesión espinal rápidamente progresiva. Existen además en terapia intensiva patologías propias de los pacientes graves, que son la polineuropatía del paciente crítico y la miopatía del paciente crítico.

Insuficiencia respiratoria en el síndrome de Guillain-Barré

La insuficiencia respiratoria es la forma de presentación de aproximadamente el 10% de los pacientes con Síndrome de Guillain-Barré, desarrollándose eventualmente en aproximadamente el 30% de los pacientes durante el curso de la enfermedad.

La causa más común de admisión de pacientes con síndrome de Guillain-Barré a terapia intensiva es el control respiratorio y la detección precoz de la insuficiencia ventilatoria. La adecuada ventilación en cualquier individuo se basa en la tríada de esfuerzo inspiratorio satisfactorio, efectiva fuerza espiratoria, y capacidad para proteger la vía aérea. Cualquiera de estos tres componentes puede estar afectado en menor o mayor grado en los pacientes con síndrome de Guillain-Barré.

Debido a que puede existir un deterioro significativo de la función muscular respiratoria a pesar de una sintomatología mínima, es necesario realizar mediciones objetivas de la función de los músculos respiratorios. Los parámetros más importantes de función muscular a ser seguidos son la presión inspiratoria máxima (P_{imax}), la presión espiratoria máxima (P_{emax}), la capacidad vital (CV) y una evaluación de la función orofaríngea. Las P_{imax} y P_{emax} son las medidas

más sensibles de la capacidad muscular respiratoria y deben ser estrictamente monitorizadas.

Bendixen y col. demostraron que cuando la capacidad vital disminuye a un volumen igual a tres veces el volumen corriente, el paciente es incapaz de expectorar y de realizar el mecanismo de suspiro. Cuando la capacidad vital, por su parte, se reduce a un volumen igual al volumen corriente preestablecido, es necesaria la asistencia ventilatoria. En estos casos, las determinaciones espirométricas deben realizarse en forma frecuente al lado del lecho del paciente.

Chevrolet y col. han evaluado el valor predictivo de distintos parámetros respiratorios para establecer la posibilidad de asistencia respiratoria en pacientes con síndrome de Guillain-Barré, y comprobaron que solamente la capacidad vital resultó útil para predecir la ocurrencia de falla respiratoria varios días antes de la necesidad de intubación. La capacidad vital disminuye durante las 48 horas que preceden a la falla ventilatoria severa; una disminución del 50% de la capacidad vital desde el valor de admisión se asocia con la necesidad de asistencia respiratoria mecánica. Otros parámetros, tales como los gases en sangre, la frecuencia respiratoria y el volumen corriente, en cambio, no fueron útiles para establecer la necesidad de asistencia respiratoria.

Lawn y col., en una serie de 20 años, comprobaron que el 16% de los pacientes asistidos por síndrome de Guillain-Barré requirieron intubación de urgencia, por paro cardiorespiratorio o severa insuficiencia respiratoria, y que el 48% fueron intubados durante la noche. El autor ha propuesto un grupo de criterios para identificar este grupo de pacientes. En ausencia de inestabilidad autonómica u obvia aspiración, propone la regla "20/30/40". Los pacientes con una capacidad vital menor de 20 mL/kg, una presión inspiratoria máxima menor de 30 cm H_2O o una presión espiratoria máxima menor de 40 cm H_2O , o una reducción de la capacidad vital de más del 30% de la basal, se encuentran en alto riesgo de requerir ventilación invasiva y deben ser considerados para intubación electiva.

Las modificaciones de las presiones parciales de oxígeno y dióxido de carbono en la sangre arterial permiten establecer el grado de impedimento fisiológico que genera la insuficiencia respiratoria. Se debe tener presente que la retención de dióxido de carbono sólo se produce cuando el deterioro muscular es avanzado.

En la Tabla 12/3 se indican los criterios clínicos y complementarios para establecer la asistencia ventilatoria en pacientes con síndrome de Guillain-Barré. Sin embargo, en ningún paciente se debe evitar la asistencia respiratoria mecánica debido a que no cumple con los parámetros específicos citados. Es mejor intubar a los pacientes en forma electiva antes de que se desencadene la crisis.

Pronóstico

La historia natural del síndrome en los pacientes con afectación moderada a severa es de una recuperación gradual. La capacidad de caminar sin asistencia se recupera, en promedio, en alrededor de tres meses; en el grupo de pacientes que requieren asistencia respiratoria, el tiempo promedio de recuperación es de seis meses. Cuatro factores se correlacionan con una mala evolución: una amplitud media motora distal en la electromiografía de menos del 20% de lo normal, una edad de más de 60 años, la necesidad de asistencia respiratoria y la enfermedad rápidamente progresiva.

Los pacientes con síndrome de Guillain-Barré en terapia intensiva están predispuestos a desarrollar complicaciones médicas que impactan directamente en la enfermedad y en

Tabla 12/3. Criterios clínicos y complementarios para la asistencia ventilatoria en pacientes con síndrome de Guillain-Barré

Clínicos	Excitación, ansiedad Taquicardia Taquipnea Discurso entrecortado Incapacidad de contar hasta 20 sin respirar Empleo de músculos accesorios Respiración paradójal
Complementarios	Capacidad vital < 15 mL/kg $P_{\text{imax}} < -25$ mm Hg Hipoxemia Acidosis respiratoria (tardía)

su manejo. En un estudio reciente de Henderson y col., se identificaron un amplio espectro de morbilidades, similar al descrito en otras series. Uno de los hallazgos más importantes de este estudio es la asociación de la ventilación mecánica con la morbilidad, particularmente la neumonía y las complicaciones del tracto respiratorio superior.

Del 4 a 8% de los pacientes mueren de complicaciones en general evitables, tales como sepsis, síndrome de distress respiratorio, embolismo pulmonar o, en casos raros, trastornos disautonómicos que conducen al paro cardíaco. Otro 65% presentan problemas residuales menores, tales como paresias o parálisis distales que impiden la actividad diaria. Debilidad permanente inhabilitante, trastornos de la marcha o pérdida de la sensibilidad se producen en 5 a 10% de los casos.

Tratamiento

Los tres aspectos fundamentales del tratamiento del síndrome de Guillain-Barré son el control de la respiración y la decisión de cuándo intubar al paciente, el reconocimiento y el manejo de la disfunción autonómica, y el determinar qué pacientes son candidatos para plasmaféresis o tratamiento con gamma globulina humana.

Asistencia respiratoria. Los pacientes con síndrome de Guillain-Barré deben estar preparados tempranamente en el curso de su enfermedad para la posibilidad de intubación y asistencia respiratoria mecánica. En efecto, la intubación y la asistencia respiratoria es requerida en el 25 al 33% de estos pacientes, constituyendo la forma más importante de tratamiento de soporte.

Cuando la capacidad vital alcanza aproximadamente 12-15 mL/kg y/o disminuye rápidamente, está indicada la intubación electiva. Los signos clínicos de fatiga, sudoración, taquicardia y dificultad en la atención son factores importantes en la decisión del momento preciso de intubación y ventilación asistida. Se admite que la intubación precoz previene los cambios pulmonares y minimiza las posibilidades de neumonía y falla respiratoria aguda. También se evita de este modo el riesgo de aspiración relacionado con la intubación en situación de emergencia. Como criterio general, la traqueostomía es recomendable una vez que se superan las dos semanas de intubación. Es razonable realizar una traqueostomía más precozmente cuando se prevé una asistencia prolongada, a través de la magnitud del compromiso axonal reconocido por criterios electromiográficos.

El modo de asistencia ventilatoria a implementar en estos

pacientes es variable. Muchos autores prefieren el empleo de la ventilación mandatoria intermitente sincronizada. En ésta, las respiraciones espontáneas del paciente se combinan con un volumen corriente preestablecido que es aportado por el ventilador a intervalos fijos. La ventilación con presión de soporte, en el cual se preestablece la presión, libera una respiración a presión positiva cuando el paciente inicia el esfuerzo inspiratorio. Este modo es particularmente útil en pacientes con síndrome de Guillain-Barré debido a que el poder del ventilador disminuye el trabajo respiratorio.

El momento de retirar al paciente de la ventilación mecánica se da cuando los criterios clínicos y complementarios (Tabla 12/3) han desaparecido. El paciente alerta y cooperativo, con parámetros respiratorios adecuados debe ser retirado del respirador. En base a dos grandes series de pacientes con síndrome de Guillain-Barré, Ropper y col recomiendan iniciar el retiro de la ARM cuando la CV alcanza a 8 a 10 mL/kg, con lenta reducción en la frecuencia de ventilación intermitente. La extubación con éxito se puede lograr cuando la CV es de 20 mL/kg, la fuerza inspiratoria negativa es -35 cm H₂O, y no existen otros factores médicos que la impidan.

Siempre se debe efectuar en estos pacientes drenaje postural con percusión, vibración y succión nasotraqueal. El examen clínico y la radiografía de tórax permiten establecer las áreas pulmonares que requieran atención específica.

Prevención y tratamiento de la infección. No obstante los cuidados rigurosos en la mantención de la asepsia, la incidencia de infecciones respiratorias y urinarias es relativamente elevada. A causa del problema de las infecciones secundarias y oportunistas en pacientes que deben permanecer largos períodos en terapia intensiva es imprescindible una adecuada elección de la conducta terapéutica en el manejo de los antibióticos, la cual se deberá realizar sobre la base de los exámenes bacteriológicos obtenidos y de la sensibilidad de la flora de la unidad.

Control de los trastornos autonómicos. La hipertensión arterial puede ser controlada con agentes bloqueadores α y β adrenérgicos, la bradicardia con anticolinérgicos, la hipotensión con reemplazo de volemia. Es esencial que se empleen preparaciones de acción corta, por cuanto se han observado fluctuaciones espontáneas del estado autonómico en minutos.

Aporte de calorías, fluidos y electrolitos. Para la nutrición de estos pacientes se debe tener en cuenta el estado del mecanismo deglutorio. Si no existen trastornos de la deglución, se recurrirá a la alimentación por vía oral. En caso contrario, se utilizará la vía endovenosa. Si se utiliza la vía nasogástrica o nasoyeyunal, se deberá tener particular cuidado en evitar la distensión gástrica con su consecuente complicación, la regurgitación con broncoaspiración.

El aporte nutricional básico debe ser de 40-45 cal/kg no proteicas y 2,0 a 2,5 g/kg de proteínas. El aporte hídrico y de electrolitos se realizará de acuerdo con las técnicas habituales.

Alivio del dolor. El dolor es habitual en los pacientes con síndrome de Guillain-Barré, debido en general a la permanencia forzada en una determinada posición. El dolor responde a los cambios frecuentes de posición; en caso de persistir, es recomendable el empleo de antiinflamatorios no esteroideos.

Cuidados generales. En estos pacientes inmovilizados, es de particular importancia prevenir la trombosis venosa profunda. Es aconsejable el empleo de heparinas de bajo peso molecular en dosis única subcutánea. El cambio de posición en forma frecuente, preferentemente cada dos horas durante el día y seis horas durante la noche, previene la formación

de escaras de decúbito y de parálisis por presión sobre los nervios. La quinesioterapia debe implementarse precozmente para prevenir las contracturas y el estasis venoso, y contribuir al bienestar del enfermo.

Empleo de plasmaféresis. En un metaanálisis de los seis estudios que analizaron la plasmaféresis con el tratamiento de soporte en el tratamiento del síndrome de Guillain-Barré (Raphael y col.) se comprobó que la proporción de pacientes en asistencia ventilatoria mecánica cuatro semanas después de la randomización fue reducida a 48 de 321 pacientes en el grupo de plasmaféresis contra 106 de 325 pacientes en el grupo control. Los pacientes tratados con plasmaféresis están en condiciones de caminar, en promedio, un mes antes que los pacientes no tratados; los pacientes dependientes de respirador tratados caminan tres meses antes que aquellos que no reciben plasmaféresis. La recomendación es realizar intercambios de 50 ml plasma/kg peso corporal en días alternos durante 10 días, con un total de cinco intercambios. Es conveniente realizar el reemplazo de volemia con albúmina humana y no con plasma fresco.

Hasta recientemente, la plasmaféresis fue recomendada para pacientes que alcanzaban un cierto grado de gravedad, incluyendo aquellos que no podían caminar, que requerían intubación o que demostraban un descenso progresivo en su capacidad vital, o que presentaban debilidad de la musculatura bulbar. El estudio francés (Ann Neurol 22:753-1987) demostró, sin embargo, que dos intercambios de plasma eran más beneficiosos que ninguno en el tiempo de recuperación motora en pacientes con formas leves de la enfermedad, mientras que los pacientes con formas moderadas o severas se beneficiaban con cuatro intercambios.

Aproximadamente el 10% de los pacientes que mejoran luego de un curso de plasmaféresis se deterioran luego de la siguiente semana. En algunos casos se trata de una descompensación respiratoria pura en pacientes fatigados con reserva pulmonar marginal o con tromboembolismo pulmonar, sepsis o neumonía. Los pacientes en estos casos pueden mejorar con un segundo curso de varios intercambios y habitualmente no progresan a una forma crónica.

La inmunoabsorción es una técnica alternativa de la plasmaféresis que remueve inmunoglobulinas y tiene la ventaja de no requerir el empleo de productos de la sangre como fluido de reemplazo. En un ensayo prospectivo no se demostró diferencia entre la plasmaféresis y la inmunoabsorción. La evidencia es insuficiente para recomendar el empleo de esta técnica en el tratamiento del síndrome de Guillain-Barré.

Empleo de gammaglobulina endovenosa. En una revisión sistemática de la Cochrane Library no se encontró ningún estudio que comparara la inmunoglobulina con placebo en el tratamiento del síndrome de Guillain-Barré. Tres estudios multicéntricos compararon el empleo de gammaglobulina endovenosa con la plasmaféresis en el tratamiento del síndrome de Guillain-Barré, obteniéndose una eficacia comparable cuando se infundieron 400 mg/kg/día de gammaglobulina, durante un período de tres a cinco días; en las primeras dos semanas de la enfermedad.

Los mecanismos de acción de la gammaglobulina IV no han sido totalmente dilucidados, pero se admite que la IgIV tendría múltiples funciones, incluyendo la modulación de la activación de los productos del complemento, la neutralización de anticuerpos idiotípicos, la saturación de los receptores Fc de los macrófagos y la supresión de varios mediadores inflamatorios tales como citoquinas, quemoquinas y metaloproteinasas de la matriz; cualquiera de los cuales puede ser el

mecanismo predominante de acción de la inmunoglobulina en el tratamiento del síndrome.

La inmunoglobulina intravenosa es recomendada para pacientes con síndrome de Guillain-Barré que requieren ayuda para caminar dentro de las dos a cuatro semanas desde el inicio de los síntomas. Los efectos de la gammaglobulina y de la plasmaféresis son equivalentes.

La gammaglobulina podría ser utilizada como terapéutica alternativa de la plasmaféresis en ciertos casos seleccionados de síndrome de Guillain-Barré: pacientes de edad avanzada y/o con inestabilidad hemodinámica, pacientes con accesos vasculares dificultosos, y en centros donde no se disponga de un acceso rutinario a la plasmaféresis. Kuwabara y col. han comprobado que los pacientes que tienen anticuerpos positivos IgG anti-GM1 presentan una mejor respuesta al tratamiento con inmunoglobulina que con plasmaféresis, de modo que el reconocimiento de estos pacientes sería adecuado para elegir la terapéutica. Su empleo no es recomendable de rutina debido a que se ha descrito una mayor frecuencia de recaídas en los pacientes tratados con gammaglobulina en comparación con los tratados con plasmaféresis (10,8% vs 4,3%), y además se han citado como complicaciones de su empleo la meningitis aséptica y la insuficiencia renal aguda.

Un estudio internacional reciente comparó la plasmaféresis, la inmunoglobulina intravenosa, y la plasmaféresis seguida por inmunoglobulina, en 379 pacientes con marcada debilidad y con síntomas de 14 días o menos. Este ensayo no demostró diferencias significativas entre los tres grupos de tratamiento en cuanto a la duración de la ventilación mecánica ni en la evolución a las cuatro y 48 semanas, utilizando una escala de incapacidad. Este estudio concluye que la gammaglobulina intravenosa y la plasmaféresis son terapéuticas efectivas con igual eficacia, y el empleo combinado no ofrece beneficios adicionales.

Recientemente ha resurgido el interés en la terapéutica con corticoides. El grupo de tratamiento del síndrome con gammaglobulina realizó un estudio piloto combinando el tratamiento con IgG y corticoides en 25 pacientes, comparando los resultados con 74 pacientes tratados exclusivamente con inmunoglobulinas. Luego de cuatro semanas, el 76% de los pacientes tratados con metilprednisolona-gammaglobulina EV mejoraron funcionalmente, mientras que en el grupo tratado sólo con IgG IV el rango de mejoría fue del 53%. Los resultados estimularon un estudio multicéntrico, que no pudo demostrar la utilidad del tratamiento combinado.

En la actualidad, sólo el 60% de los pacientes reciben beneficio de la terapéutica disponible. Son necesarios investigaciones y estudios clínicos para explorar agentes antiinflamatorios potencialmente más efectivos, inmunomoduladores y tratamientos que promuevan la reparación de las fibras lesionadas.

MIASTENIA GRAVIS

La miastenia gravis es una disfunción de la unidad motora que afecta a la placa motora o unidad mioneural, de naturaleza autoinmune, y que se caracteriza por debilidad progresiva de los músculos estriados al realizar esfuerzos y por la disminución rápida de la fuerza muscular cuando se efectúan movimientos voluntarios repetidos.

Los músculos afectados en primer lugar son los que están continuamente en acción, como los inervados por los nervios oculomotores. En consecuencia, la ptosis palpebral y la diplopía son signos tempranos de la enfermedad. Menos

frecuentemente ésta se inicia con el compromiso de otros grupos musculares.

Es muy dificultoso estimar la frecuencia real de la enfermedad, a causa de la remisión espontánea que ocurre en ciertos casos y, fundamentalmente, por la elevada frecuencia de pacientes no diagnosticados. Se estima que la prevalencia es de 1 en 10.000 a 15.000 individuos. La enfermedad afecta por igual a varones y mujeres, aunque en distintos grupos etarios. La enfermedad ocurre más frecuentemente en dos grupos de edades: mujeres jóvenes, entre 15 y 30 años de edad, y hombres mayores, entre 60 y 75 años.

Fisiopatología

Es importante para el clínico conocer la transmisión neuromuscular normal y como actúan los anticuerpos antiacetilcolina, debido a que constituyen la base de la fisiopatología, los tests diagnósticos y el tratamiento de la enfermedad.

En la transmisión neuromuscular normal (Fig. 12/2), la despolarización de la terminal nerviosa presináptica produce un influxo de calcio a través de canales de voltaje gatillados por calcio. Las vesículas conteniendo acetilcolina (ACh) se fusionan con la membrana de la terminal nerviosa presináptica. Luego de su liberación, la ACh interactúa con el receptor de acetilcolina (AChR) en la placa de superficie muscular.

Esto abre el canal del AChR, resultando en un influxo de cationes, en particular sodio. La despolarización de la super-

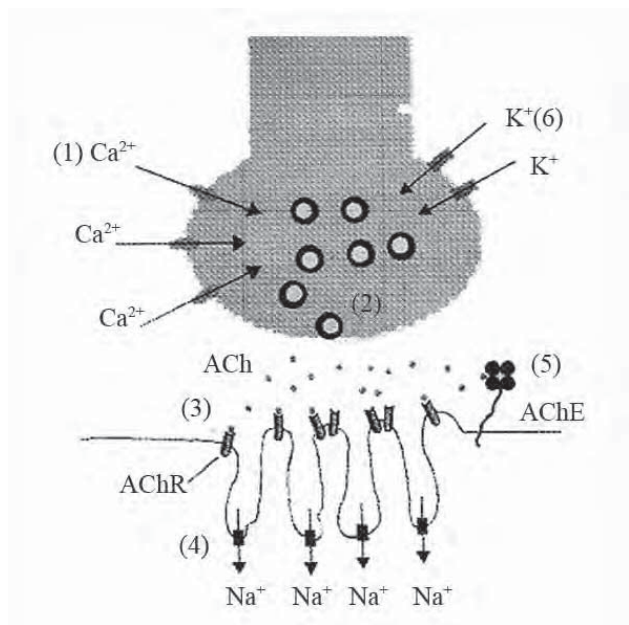


Fig. 12/2. Representación diagramática de la transmisión neuromuscular. 1) el potencial de acción que llega a la terminal nerviosa desencadena la apertura de los canales de calcio gatillados por voltaje (VGCCs) y la entrada de calcio. 2) el aumento en el calcio intracelular desencadena la liberación de cuantums de acetilcolina (ACh). 3) la interacción de la ACh con el receptor de ACh (AChR) despolariza la membrana postsináptica. 4) los canales de sodio gatillados por voltaje (VGNCs) se abren, desencadenando el potencial de acción del músculo. 5) la ACh esterasa (AChE) desintegra la ACh en acetilo y colina, que son captados por la terminal nerviosa para reformar ACh. 6) la apertura de los canales de potasio gatillados por voltaje (VGKCs) repolarizan la terminal nerviosa.

ficie muscular produce un potencial excitatorio de placa, y si éste es de suficiente amplitud, se abren canales de voltaje gatillados por sodio. Esto genera un potencial de acción que eventualmente resulta en un acoplamiento excitación-contracción y movimiento muscular. Normalmente, se libera un exceso de ACh y existe una abundancia de AChR; lo que constituye el "margen de seguridad" para la transmisión neuromuscular.

La ACh se une transitoriamente a su receptor y luego difunde desde la unión neuromuscular o es hidrolizada por la acetilcolinesterasa (AChE), permitiendo una respuesta autolimitada de despolarización nerviosa. Existe un estado estable entre la degradación y la síntesis de AChRs de superficie muscular, con una vida media de 6 a 13 días para el recambio.

En la miastenia gravis, se producen anticuerpos que se dirigen directamente contra los receptores de acetilcolina (AChR anticuerpos). La evidencia de que la miastenia gravis es una enfermedad autoinmune se basa sobre su asociación con otras enfermedades por inmunidad en los mismos pacientes y en miembros de su familia, la asociación con subgrupos clínicos con tipos HLA específicos, y la frecuencia de patología tímica. Desde el punto de vista patológico, a nivel de la unión neuromuscular dañada se depositan inmunoglobulinas, predominantemente del tipo IgG, y complemento.

Los anticuerpos AChR interfieren con la transmisión neuromuscular a través de uno de tres mecanismos, variando la proporción de anticuerpos que actúan por cada uno de estos mecanismos en los distintos pacientes. Primero, algunos se unen al sitio del AChR colinérgico, bloqueando la unión de la ACh. Segundo, algunos anticuerpos interactúan con el AChR de superficie en el músculo, aumentando su internalización en la placa y reduciendo el número de AChRs disponibles. Tercero, y probablemente más importante, los anticuerpos AChR que se unen al complemento producen la destrucción de la placa muscular, y una pérdida prolongada de AChRs. La resíntesis continuada de AChRs permite cierta recuperación de este proceso.

El evento iniciador que induce la formación de anticuerpos antirreceptor no es conocido, pero existe una incidencia elevada de enfermedad tiroidea autoinmune, LES, artritis reumatoidea, anemia perniciosa y púrpura trombocitopénica idiopática en los pacientes miasténicos.

El compromiso del timo es importante en la patogénesis y tratamiento de la miastenia gravis (Fig. 12/3). Las anomalías patológicas del timo se encuentran en el 80% de los pacientes miasténicos. El timo puede exponer linfocitos autoreactivos B y T al AChR, o a estructuras similares al AChR, sobre células tímicas mioides o células epiteliales de la corteza tímica. Muchos pacientes (65%) con enfermedad generalizada de reciente comienzo presentan una hiperplasia tímica, aumento de linfocitos B y T reactivos a AChR, y un aumento en la producción de anticuerpos AChR. En el 24 al 38% de los pacientes con comienzo tardío de la enfermedad existe un timoma, siendo menos común en los pacientes con miastenia de reciente comienzo. En los pacientes miasténicos seronegativos, es raro encontrar un timoma, y es menos común en los pacientes con miastenia ocular. La presencia de un timoma disminuye los beneficios de la timectomía y agrava el pronóstico final. En el 10 al 20% de los pacientes miasténicos, el timo está atrófico, en relación con la involución relacionada con la edad.

Clasificación

Es útil considerar varios subgrupos clínicos de miastenia

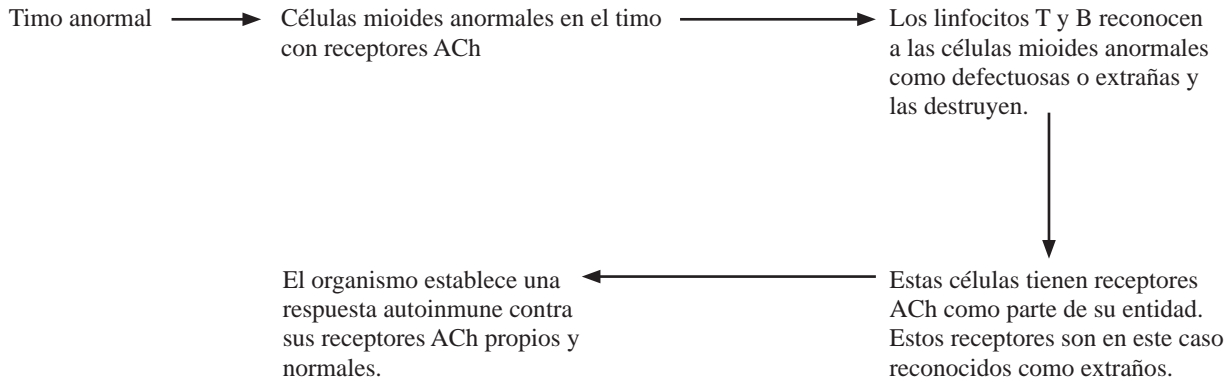


Fig. 12/3. Inicio de la respuesta autoinmune en pacientes con enfermedad tímica

gravis. En la miastenia neonatal, la transferencia de anticuerpos AChR de la madre al feto produce una enfermedad autolimitada de la transmisión neuromuscular. Los síndromes miasténicos congénitos son desordenes hereditarios en los cuales están ausentes o son anómalas una o más proteínas necesarias para la transmisión neuromuscular. Estos desordenes no son autoinmunes, y la inmunosupresión no está indicada. La miastenia gravis juvenil, arbitrariamente definida como de comienzo antes de los 18 años, refleja el inicio precoz de la miastenia autoinmune, afectando más comúnmente a mujeres prepúberas. Los casos de miastenia gravis ocular seronegativa son más comunes en niños orientales, y generalmente siguen un curso benigno. En la miastenia seronegativa, los anticuerpos AChR no son detectables en el suero. La miastenia gravis de inicio temprano es más común en mujeres, y se define arbitrariamente como comenzando luego de los 18 años y antes de los 50. La miastenia gravis de comienzo tardío es más común en hombres, apareciendo después de los 50 años. En estos pacientes existe una incidencia aumentada de timoma. Estos subgrupos se asocian con diferentes sensibilidades a los exámenes diagnósticos, y en algunos casos presentan diferentes respuestas al tratamiento.

Cuadro clínico

La naturaleza fluctuante de la miastenia la convierte en una patología clínica única. Los pacientes presentan debilidad muscular, con exacerbaciones periódicas en distintos grupos musculares de la economía. La diplopía y la ptosis palpebral son los síntomas de comienzo en la mitad de los casos. En un número considerable de pacientes la musculatura ocular extrínseca es la única comprometida por largos períodos, e incluso puede persistir como lesión aislada indefinidamente. La ptosis palpebral puede ser en un principio unilateral, pero en general están afectados ambos párpados. Un síntoma poco jerarquizado de la miastenia gravis es la fotofobia, con un agravamiento de la visión doble o de la ptosis cuando el paciente se expone a una luz brillante. El mecanismo es desconocido.

Los síntomas bulbares son comunes en la miastenia gravis, presentándose un 6 al 24% de los pacientes con síntomas orofaríngeos puros o predominantes, consistentes en disfagia no dolorosa o disfonía. La palabra puede ser hipernasal o gangosa. La disfagia se puede presentar con intentos repetidos para deglutir, regurgitación o aspiración. En ocasiones se pueden producir neumonías recurrentes. La disfagia puede ser progresiva en el curso del día, con una historia de escasa dificultad con el desayuno, moderada dificultad con el almuerzo, y gran dificultad con la cena. La debilidad facial puede producir dificultad en el cierre ocular o cambios en

la apariencia facial. La fatiga mandibular puede producir dificultad en la masticación, en particular con alimentos sólidos. El compromiso bulbar grave se asocia con trastornos respiratorios, incluyendo disnea de esfuerzo u ortopnea.

Aunque la miastenia gravis generalmente comienza con compromiso de los músculos extraoculares, sólo el 15% permanece como una miastenia ocular. Más frecuentemente se desarrollan síntomas bulbares o paresia simétrica de las extremidades proximales. La miastenia puede producir debilidad de la flexión del cuello, o menos frecuentemente de la extensión. En los miembros superiores, los deltoides y los tríceps aparecen más comprometidos que los bíceps y los músculos distales. La debilidad de los miembros inferiores es menos frecuente y generalmente consiste en una debilidad de la flexión de cadera. La debilidad muscular de la miastenia gravis tiene una distribución y severidad variable, con algunos músculos débiles y otros completamente normales.

El aumento de la fatiga a medida que los músculos se utilizan es un criterio diagnóstico fundamental de la enfermedad. En la miastenia gravis no existe atrofia ni fibrilación muscular. Los reflejos son normales y no hay cambios sensoriales ni intelectuales. Las funciones del intestino y de la vejiga están preservadas en la miastenia gravis, aunque algunos individuos pueden describir incontinencia urinaria que mejora con el tratamiento.

Las características variables de la enfermedad han conducido a establecer distintas formas de clasificación de la misma. La clasificación clínica más conocida es la de la Myasthenia Gravis Foundation of America (Jaretzky y col.), que se expone en la Tabla 12/4.

La evolución de la enfermedad es variable. En la mayor parte de los pacientes se producen remisiones con mejoría significativa. En algunos pocos casos la enfermedad toma un curso evolutivo rápido y la muerte ocurre por parálisis respiratoria o fallo cardíaco. Las exacerbaciones son desencadenadas a menudo por infecciones intercurrentes.

Pruebas diagnósticas

El mayor desafío para el diagnóstico de la miastenia gravis es sospecharla clínicamente. El retardo entre el comienzo de los síntomas y el diagnóstico puede medirse en años. Ante la sospecha diagnóstica de miastenia gravis, la confirmación se basa en la exclusión de otras enfermedades y en una serie de estudios clínicos y complementarios. Es importante tener presente que aunque los exámenes anormales pueden ser diagnósticos, la presencia de exámenes normales no excluye la posibilidad de una miastenia gravis.

Teniendo presente que el ejercicio muscular desencadena fatiga patológica en pacientes con miastenia gravis, es fácil

Tabla 12/4. Clasificación clínica de la MGFA.

Clase I	Cualquier debilidad de la musculatura ocular Puede existir debilidad en el cierre ocular Todos los otros músculos presentan fuerza normal
Clase II	Debilidad menor afectando músculos distintos a los oculares Puede también haber debilidad de la musculatura ocular de severidad variable
IIa	Afectación predominante de los miembros, musculatura axial, o ambos Puede también haber un compromiso menor de los músculos orofaríngeos
IIb	Afectación predominante de la musculatura orofaríngea, respiratoria o de ambas Puede también haber un compromiso igual o menor de los miembros, musculatura axial o ambos
Clase III	Debilidad moderada afectando músculos distintos a los oculares Puede haber también debilidad de la musculatura ocular de severidad variable
IIIa	Afectación predominante de los miembros, musculatura axial, o ambos Puede también haber un compromiso menor de los músculos orofaríngeos
IIIb	Afectación predominante de la musculatura orofaríngea, respiratoria o de ambas Puede también haber un compromiso igual o menor de los miembros, musculatura axial o ambos
Clase IV	Debilidad severa afectando músculos distintos de los oculares Puede haber también debilidad de la musculatura ocular de severidad variable
IVa	Afectación predominante de los miembros, musculatura axial, o ambos Puede también haber un compromiso menor de los músculos orofaríngeos
IVb	Afectación predominante de la musculatura orofaríngea, respiratoria o de ambas Puede también haber un compromiso igual o menor de los miembros, musculatura axial o ambos
Clase V	Definida por la necesidad de intubación, con o sin ventilación mecánica, excepto cuando se emplea para el manejo postoperatorio de rutina. El uso de sonda de alimentación sin intubación coloca al paciente en la clase IVb

concebir a partir de ello pruebas diagnósticas. La apertura y el cierre de los ojos, alrededor de 20 veces, no induce fatiga ni ptosis palpebral en una persona normal, pero si el sujeto padece de miastenia gravis y presenta una ptosis cuestionable, ésta se exagerará considerablemente. La retracción voluntaria de los párpados, cuando se tiende a mantener, es de corta duración y se observa el cierre progresivo de la hendidura palpebral.

Prueba del cloruro de edrofonio (Tensilon). La observación clínica de la respuesta a la administración de agentes farmacológicos que afectan la transmisión neuromuscular constituye la base de una serie de exámenes diagnósticos. El cloruro de edrofonio es un inhibidor de la colinesterasa de acción ultrarrápida, con un comienzo de acción a los 30 segundos y una duración de acción de cinco a 10 minutos. Al inhibir la acción normal de la enzima acetilcolinesterasa, el edrofonio y otros inhibidores de la colinesterasa impiden la desintegración de las moléculas de acetilcolina, permitiendo que las mismas difundan a través de la unión sináptica y tengan una interacción más prolongada con los receptores de acetilcolina, produciendo un potencial de placa más largo. La forma más común de administración es con una dosis de prueba de 2 mg, seguida por dosis subsiguientes de 3-8 mg hasta obtener una respuesta positiva o de administrar un total de 10 mg. El paciente es observado por 60 segundos entre las dosis y por 3 a 5 minutos luego de administrar la dosis máxima. Existen tres respuestas posibles: a) si el paciente tiene una miastenia gravis tratada en forma insuficiente, se asiste a una rápida mejoría; b) si la afección está tratada adecuadamente, la inyección no desencadenará ninguna res-

puesta; y c) si el paciente está sobretreadado, se producirá una respuesta colinérgica, con calambres, transpiración profusa y bradicardia.

Un test positivo requiere la mejoría objetiva de la función muscular, que es mejor evaluada en los músculos palpebrales y en los músculos oculares. La mayoría de los músculos miasténicos responden en 30 a 45 segundos luego de la inyección, con una mejoría en la fuerza que persiste por 5 a 10 minutos. La sensibilidad del test del edrofonio varía entre el 60 y el 95% para la miastenia ocular y el 71,5 y el 95% para la miastenia generalizada. La especificidad del test no es clara. Se han informado respuestas positivas al edrofonio en una serie de condiciones, incluyendo otros desordenes de la unión neuromuscular, tales como el síndrome de Lambert-Eaton y el botulismo, así como en la enfermedad de la motoneurona, gliomas del tronco encefálico, síndrome de Guillain-Barré e insuficiencia renal crónica terminal.

El test del edrofonio está contraindicado en presencia de enfermedad cardíaca significativa, especialmente en pacientes ancianos con bradiarritmias, en los cuales la estimulación colinérgica puede reducir críticamente la frecuencia cardíaca. Debido a que el edrofonio también puede inducir secreciones bronquiales y broncoconstricción, debe evitarse en presencia de asma severa o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Exámenes electrodiagnósticos. El rol del electrodiagnóstico en los trastornos de la transmisión neuromuscular consiste en confirmar la impresión clínica, determinar si el desorden es presináptico o postsináptico, excluir otros desordenes neuromusculares coexistentes y monitorizar el curso de la enfermedad. La evolución de las técnicas ha permitido

realizar una evaluación adecuada de los procesos fisiológicos involucrados. La base de las anomalías clínicas electrofisiológicas en pacientes con miastenia gravis es la falla de la fibra muscular para despolarizarse suficientemente a partir del potencial de placa como para alcanzar el umbral del potencial de acción. El resultante bloqueo del impulso determina la respuesta decremental observada con la estimulación repetitiva del nervio y el bloqueo del impulso que se constata en la electromiografía de fibra única.

La estimulación eléctrica repetitiva es el test de electrodiagnóstico más frecuentemente utilizado para evaluar la transmisión neuromuscular. En esta técnica, un nervio motor es estimulado en forma repetida mientras se recoge el potencial de acción compuesto del músculo (PACM), en un músculo apropiado. El PACM es la suma electrofisiológica de los potenciales de acción de las fibras musculares correspondientes a la unidad motora activada por un estímulo supramáximo del nervio motor. El nervio a estudiar es estimulado eléctricamente 6 a 10 veces con 2 a 3 Hz. El PACM es evaluado con electrodos de superficie colocados sobre el músculo estimulado. En la miastenia, se produce una declinación progresiva de la amplitud del PACM con los primeros cuatro a cinco estímulos. Dependiendo del músculo blanco y del nervio estimulado, un decremento en exceso del 10% generalmente se considera anormal. La estimulación nerviosa repetitiva presenta una sensibilidad para el diagnóstico de la miastenia gravis en el rango del 53 al 100% para la miastenia generalizada y del 10 al 17% para la forma ocular. Para obtener el mayor rédito diagnóstico, se deben evaluar varios músculos, en particular aquellos que presentan debilidad clínica.

La electromiografía de fibra única (EFU) es una técnica de evaluación selectiva en la cual un electrodo de aguja concéntrico especialmente construido es utilizado para identificar y recoger el potencial de acción de fibras musculares individuales. La EFU es el test más sensible para detectar una alteración de la transmisión neuromuscular. Durante la activación sostenida del nervio motor, la latencia entre la activación nerviosa y el potencial de acción del músculo varía entre descarga y descarga. Esta variación es el jitter neuromuscular, y es producido por fluctuaciones en el tiempo que tarda el potencial de placa en alcanzar el umbral de generación del potencial de acción del músculo. Una pequeña cantidad de jitter es normal, pero un aumento en el mismo es la evidencia electrofisiológica más sensible de un defecto en la transmisión neuromuscular. Cuando el defecto es más severo, algunos impulsos nerviosos no desencadenan el potencial de acción, y el registro demuestra la ausencia intermitente de uno o más potenciales de acción de la fibra muscular en estímulos consecutivos. Esto constituye el bloqueo del impulso y representa una falla de la transmisión neuromuscular a nivel de la placa involucrada. Aunque altamente sensibles, las anomalías en la EFU no son específicas de la miastenia gravis. Se producen resultados falsos positivos en una serie de patologías, incluyendo las miopatías mitocondriales y la distrofia muscular oculofaríngea. Para maximizar la sensibilidad, los pacientes no deben recibir medicación específica antes del examen.

Dosaje de anticuerpos específicos. Los anticuerpos antirreceptor de acetilcolina se encuentran presentes en título elevado en el 85% de los pacientes con miastenia generalizada, pero en menos del 50% de los pacientes con signos oculares exclusivos. Al menos el 15% de los pacientes con un síndrome típico de miastenia gravis pueden ser seronegativos, siendo indistinguibles desde el punto de vista clínico de los

enfermos con anticuerpos detectables.

El título absoluto de anticuerpos AChR en el suero no se correlaciona con diferencias en la severidad de la enfermedad entre individuos, aunque existe una estrecha correlación entre los cambios en los títulos y el estado clínico en un individuo determinado.

Los anticuerpos contra el músculo estriado fueron los primeros autoanticuerpos descubiertos en la miastenia gravis. Estos anticuerpos reaccionan con los elementos contráctiles del músculo esquelético y se encuentran en el 30% de todas las miastenias de comienzo en la adultez. Están altamente asociados con timoma, hallándose en $\geq 80\%$ de los pacientes miasténicos con timoma y en el 24% de los pacientes con timoma sin miastenia. Su ausencia no excluye el timoma. Los anticuerpos contra músculo estriado son más útiles como marcadores de timoma en pacientes con miastenia de comienzo por encima de los 40 años.

Aproximadamente el 95% de los pacientes con miastenia con timoma, así como el 50% de los pacientes con miastenia gravis de comienzo tardío no asociada con timoma presentan anticuerpos contra la proteína intracelular del músculo estriado titina.

Estudios recientes indican que aproximadamente el 40 al 50% de pacientes con miastenia generalizada seronegativos para anticuerpos antirreceptor de acetilcolina, presentan anticuerpos contra la tirosina-quinasa específica del músculo (MuSK). La MuSK es una proteína de la unión neuromuscular que desempeña un rol importante en el reclutamiento de los receptores de acetilcolina durante el desarrollo fetal. Los anticuerpos anti MuSK son mucho más comunes en mujeres. La presencia de anticuerpos anti MuSK se correlaciona con la gravedad de la enfermedad.

Otros exámenes. Los pacientes con miastenia gravis tienen una incidencia aumentada de otras patologías asociadas. En aproximadamente el 12% se detectan tumores tímicos. En presencia de un diagnóstico de miastenia gravis se debe realizar una tomografía de tórax, ya que en la radiografía de tórax puede pasar inadvertido un timoma hasta en el 25% de los casos. El hipertiroidismo se presenta en el 3 al 8% de los pacientes miasténicos, y tanto el hiper como el hipotiroidismo agravan la debilidad muscular. Rutinariamente se deben realizar estudios de función tiroidea. También es importante descartar otros desordenes autoinmunes, ya que pueden contribuir a la disfunción inmunológica y pueden complicar la terapéutica.

Diagnóstico diferencial

Se deben considerar otras patologías que producen debilidad muscular en el diagnóstico diferencial de la miastenia gravis, incluyendo los síndromes miasténicos congénitos, la miastenia inducida o agravada por drogas, el hipertiroidismo, el síndrome de Lambert-Eaton, el botulismo, la oftalmoplejía externa progresiva, las polimiositis y las lesiones expansivas intracraneanas.

Crisis miasténica

La complicación más seria de la miastenia gravis es la crisis miasténica, que es definida como una debilidad aguda de los músculos respiratorios y bulbares, que requiere asistencia ventilatoria. Como la capacidad vital disminuye y los mecanismos de tos y suspiro se deterioran, se producen atelectasias e hipoxemia. En última instancia, se producen fatiga, hipercarbía y colapso respiratorio. La superposición de infecciones pulmonares puede asociarse con un aumento

de la morbilidad y la mortalidad.

Cohen y col., evaluando 447 pacientes entre 1960 y 1980, comprobaron que el 16% de los pacientes vistos de novo en este período presentaron al menos un episodio de crisis. La edad media de la primera crisis en las mujeres fue de 38 años, y en los hombres de 62 años. Un tercio de los pacientes tuvieron más de un episodio de crisis.

Es bien conocido que la exacerbación de la miastenia, el desarrollo de una crisis y la aparición de resistencia al tratamiento son frecuentes en relación con el embarazo, las infecciones, particularmente del aparato respiratorio, el estrés emocional, los cambios terapéuticos y la tirototoxicosis. La valoración y el tratamiento de estas situaciones son imprescindibles para lograr un adecuado control de la enfermedad.

La crisis miasténica debe ser diferenciada de la crisis colinérgica resultante del sobretratamiento. En el paciente sobremedicado se reconocen los siguientes signos: a) pupilas pequeñas; b) sudación salivación y lagrimación excesivas; c) fasciculaciones de los músculos de la lengua y de los miembros; d) calambres, diarreas y náuseas; e) dificultad para respirar, toser y salivar; f) bradicardia. Por otra parte, en los pacientes con tratamiento insuficiente existe aumento de la ptosis palpebral, pupilas normales o grandes, no hay fasciculaciones musculares, ni calambres ni diarreas, existe debilidad de la mandíbula y dificultad para elevar la cabeza, aumento de la voz nasal, y dificultad para respirar, toser y salivar. La debilidad de la musculatura bulbar se encuentra en ambas situaciones. La prueba del Tensilón puede ser útil para la diferenciación.

Insuficiencia respiratoria en la miastenia gravis

Las manifestaciones clínicas de la insuficiencia respiratoria en la miastenia gravis no difieren de las similares en otras patologías, a no ser por la rapidez de instalación en algunas circunstancias.

Los pacientes pueden presentar debilidad, confusión, insomnio, ansiedad, taquicardia, diaforesis, taquipnea, cefaleas, cianosis, hipotensión, asterixis, miosis, edema de papila y coma. Es conveniente detectar el deterioro de la función respiratoria antes de que se produzca una insuficiencia respiratoria grave. El dato de laboratorio más precoz es una moderada hipoxemia. La presencia de hipercapnia es indicativa de una severa restricción respiratoria.

La intubación endotraqueal electiva en el momento adecuado disminuye la morbimortalidad. Aunque las determinaciones funcionales indiquen una ventilación pulmonar satisfactoria, los pacientes en crisis miasténica deben ser considerados inestables y monitorizados en una unidad de cuidados intensivos. El deterioro brusco por fatiga muscular es frecuente en las exacerbaciones agudas de la miastenia gravis.

Chevrolet realizó un estudio de predictibilidad en pacientes con insuficiencia respiratoria de causa neuromuscular, y comprobó que en la miastenia gravis, a diferencia de lo que ocurre en el síndrome de Guillain-Barré, las mediciones funcionales respiratorias, así como los gases en sangre, no tienen valor predictivo para establecer la necesidad de intubación. El curso errático de la enfermedad expone a los pacientes a cambios rápidos en el tiempo, con el consiguiente carácter inestable de la evolución.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento en la miastenia gravis es inducir una remisión sostenida o permanente. Es particularmente importante reconocer el mecanismo operativo de cada tratamiento. La terapéutica de la miastenia gravis es altamente

individualizada, balanceando la severidad clínica contra la eficacia, frecuencia de efectos adversos y el costo y conveniencia de cada tratamiento.

El tratamiento de la miastenia gravis se divide en varias categorías. Los tratamientos sintomáticos mejoran la transmisión neuromuscular, pero no afectan la inmunopatogénesis de base. La supresión o modulación del sistema inmune afecta el problema de base. La mejoría a largo tiempo puede ser lograda con la timectomía. El tratamiento con plasmaféresis o inmunoglobulina intravenosa es útil cuando existe una debilidad significativa y progresiva o existen trastornos bulbares o respiratorios (crisis miasténica). Estos tratamientos habitualmente mejoran la situación clínica rápidamente, y proveen tiempo para que otros tratamientos surtan efecto.

Empleo de drogas anticolinesterásicas. Los inhibidores de la colinesterasa inhiben la acción de la acetilcolinesterasa resultando en un aumento de la concentración de acetilcolina en la placa sináptica. Esto mejora la transmisión de los impulsos a través de la unión mioneural y puede resultar en la mejoría sintomática en la contracción muscular. Los inhibidores de la colinesterasa mejoran la debilidad muscular pero no la enfermedad de base, por tanto no modifican la evolución de la misma, la cual habitualmente progresa excepto que se establezca un tratamiento definitivo.

En el momento actual existen tres drogas para el tratamiento por vía oral de la miastenia gravis: el bromuro de neostigmina, el bromuro de piridostigmina y el cloruro de ambenonio.

El bromuro de neostigmina (Prostigmin) se expende en comprimidos de 15 mg. La dosis útil para regular la miastenia es muy variable de un paciente a otro y aun en un mismo paciente en distintos períodos. La neostigmina produce fenómenos muscarínicos secundarios a nivel gastrointestinal cuando se administra en dosis elevadas: cólicos, dolor abdominal y diarrea. Otros efectos colinérgicos tales como bradicardia, excesiva salivación y fasciculaciones son raros.

El bromuro de piridostigmina (Mestinon) se obtiene en dos formas: de liberación rápida (60 mg) y de liberación lenta (180 mg). Un comprimido de 60 mg es aproximadamente igual a una tableta de neostigmina en su efectividad terapéutica. La piridostigmina produce menos efectos gastrointestinales que la neostigmina. La dosis e intervalo del tratamiento con piridostigmina deben ser individualizados, debido a que la absorción y duración de acción es muy variable entre los individuos. Los niveles pico plasmáticos de piridostigmina se producen entre una y dos horas luego de la ingesta, con una vida media de 60 a 90 minutos, mayor que la observada con la neostigmina. Ni la piridostigmina ni la neostigmina se unen significativamente a las proteínas séricas, de modo que la interacción de drogas es infrecuente. Ambas son excretadas por secreción tubular renal y se requiere una reducción de dosis en la insuficiencia renal severa. Con ambas drogas existen los mismos problemas en cuanto a la individualización de la dosis y a su distribución a lo largo del día.

El cloruro de ambenonio (Metilase) se obtiene en tabletas de 10 y 25 mg. El preparado de 10 mg equivale a 15 mg de neostigmina y a 60 mg de piridostigmina.

La dosis óptima de inhibidores de la acetilcolinesterasa es altamente variable entre los individuos. Ello requiere una elección empírica inicial de la dosis, seguida por una titulación guiada por la respuesta clínica. Una estrategia es comenzar con 30 mg de piridostigmina oral ingerida cuatro veces por día, con aumento a través de los días. Los regímenes que exceden los 120 mg cada tres horas es improbable que agre-

guen beneficios y es muy probable que produzcan efectos colaterales colinérgicos serios por estimulación excesiva de los receptores nicotínicos, agravándose la debilidad a medida que se aumenta la dosis. Los requerimientos de inhibidores de la acetilcolinesterasa pueden cambiar en el tiempo, y cuando se inicia tratamiento inmunosupresor, la misma dosis puede tener un efecto mayor, debiendo reducirse o discontinuarse la medicación.

Los efectos adversos de los inhibidores de la acetilcolinesterasa se producen en aproximadamente un tercio de los pacientes. En algunos individuos los mismos se producen con dosis muy bajas. Algunos son la consecuencia de la estimulación de los AChRs muscarínicos en los ganglios autonómicos, e incluyen aumento de la sudoración y salivación, broncorrea y broncoconstricción, lagrimación, bradicardia, calambres abdominales y diarrea. Rara vez son incapacitantes y pueden ser aliviados con medicaciones que bloquean los receptores muscarínicos pero no los nicotínicos. La bradicardia y la hipotensión son infrecuentes con las preparaciones orales pero pueden producirse con los inhibidores de uso parenteral.

La estimulación de los AChRs nicotínicos puede producir fasciculaciones musculares y calambres. Cuando al incrementar la dosis se produce una agravación de la debilidad, se debe considerar una crisis colinérgica, aunque algunos autores no están de acuerdo con su existencia. Es aconsejable discontinuar la terapéutica por 24 horas, estando atento al estado respiratorio. Si se considera que a partir de este momento se requiere nuevamente la medicación, es conveniente reinstituirla por vía intravenosa, para asegurar el control preciso del aporte de la misma mientras el paciente se estabiliza.

Desgraciadamente, un número importante de pacientes con miastenia gravis no puede ser controlado con medicaciones anticolinesterásicas exclusivamente. Es común que los pacientes presenten un beneficio marcado de inicio, pero a medida que pasan los meses, y aun aumentando las dosis, se produzca una recaída. En este momento se deben implementar nuevas conductas terapéuticas, incluyendo la institución de terapéuticas inmunosupresoras o la realización de una timectomía.

Empleo de corticoides. En series de pacientes publicadas en los últimos años, se observó la mejoría clínica con el empleo de corticoides en el 70% de los casos, con resultados buenos a excelentes en el 60%. El mecanismo de acción de los corticosteroides en la miastenia gravis es desconocido. Probablemente existan múltiples efectos tanto en la respuesta inmune humoral como celular. Los niveles de anticuerpos AChR habitualmente se reducen luego de la administración de corticoides, correlacionándose con la mejoría clínica. Los corticoides pueden tener efectos farmacológicos en la transmisión neuromuscular, responsables posiblemente del agravamiento inicial que se observa cuando se administran dosis elevadas de inicio.

Los esteroides han sido indicados para cualquier paciente miasténico cuya fatiga muscular no sea satisfactoriamente controlada por la medicación anticolinesterásica o la timectomía. Los esteroides producen resultados favorables en pacientes con cualquier grado de compromiso muscular, desde la fatiga ocular aislada hasta la insuficiencia respiratoria. Las indicaciones fundamentales son la inadecuada respuesta a la timectomía o el rechazo de ésta por un paciente que no es debidamente controlado con el empleo de drogas anticolinesterásicas. También son recomendables para el mantenimiento después de la extirpación quirúrgica de un timoma invasor,

ya que mejoran la sobrevida en este grupo. Los pacientes ancianos, en particular varones, responden particularmente bien a la corticoidoterapia.

Se aconseja comenzar con dosis bajas de esteroides (15-20 mg de prednisona) e incrementarlas gradualmente hasta 60 mg/día o 1,5 mg/kg cada dos días. Este método evita o reduce el riesgo de las exacerbaciones transitorias de la enfermedad inducidas por los corticoides, lo que puede ocurrir hasta en el 48% de los pacientes; aunque puede disminuir el número de respuestas favorables. En la miastenia gravis severa, especialmente si existe debilidad bulbar o respiratoria significativa, el inicio de la terapéutica con corticoides debe realizarse en el ámbito hospitalario o bajo estrecha supervisión médica. Cuando el paciente se estabiliza, la reducción gradual de la dosis o el cambio a días alternos puede contribuir a minimizar los efectos colaterales. Muchos pacientes refractarios requieren dosis diarias por dos o tres meses antes de poder iniciar un descenso de dosis o pasar a días alternos. Es importante reconocer el tiempo de respuesta de los corticoides. Aunque el comienzo del beneficio puede producirse dentro del mes, la mejoría significativa toma entre tres y seis meses, y el beneficio máximo puede requerir cuatro a nueve meses. Por ello, se requiere un ensayo de al menos seis meses para evaluar la respuesta.

Los corticoides son altamente efectivos en la miastenia gravis, pero se requiere generalmente un tratamiento crónico, existiendo un riesgo significativo de efectos adversos. En muchos pacientes constituyen la forma principal de tratamiento de la enfermedad. Aunque siempre se debe intentar reducir los efectos colaterales disminuyendo la dosis de los mismos, muchos pacientes requieren dosis elevadas o continuas. La adición de otros inmunosupresores puede permitir disminuir las dosis manteniendo los efectos terapéuticos.

Empleo de inmunosupresores. Las drogas inmunosupresoras han sido utilizadas en forma limitada en pacientes con miastenia gravis. La azatioprina es la droga más frecuentemente utilizada. La mayoría de los autores recomiendan su empleo como droga alternativa de la prednisona cuando ésta tiene contraindicaciones y cuando se puede tolerar una respuesta más lenta al tratamiento. Se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis de 50 mg/día, aumentando 50 mg cada dos a cuatro semanas hasta una dosis de 2 a 3 mg/kg/día. Los efectos colaterales son frecuentes, alcanzando hasta al 40% de los pacientes, e incluyen toxicidad hematológica y hepática: leucopenia, anemia, plaquetopenia, aumento de las transaminasas y fosfatasa alcalina, náuseas, vómitos y fenómenos alérgicos. Los mismos son reversibles disminuyendo la dosis. Ensayos retrospectivos no controlados sugieren una eficacia de esta droga en el 70 al 90% de los pacientes, logrando la mayoría de ellos una mejoría significativa o la remisión. Debido a su efecto ahorrador de esteroides, la azatioprina permite una reducción más rápida de la dosis de los mismos. El comienzo de su efecto puede tomar entre dos y diez meses, con el beneficio máximo a partir de los seis a 24 meses.

Recientemente se ha evaluado el empleo de la ciclosporina en el tratamiento de la forma severa generalizada de miastenia gravis que no se puede controlar con otras terapéuticas. La ciclosporina inhibe las respuestas inmunes dependientes de células T a través de la disrupción de la señal de la calcineurina, reduciendo la producción y secreción de citoquinas tales como la IL-2, y modificando la activación de las células T-helper. La dosis recomendada es de 2 a 5 mg/kg de Neoral® dos veces por

día, con incremento hasta llegar a un nivel sérico de 100 a 150 ng/ml. Se debe utilizar en pacientes refractarios o intolerantes al tratamiento con esteroides y/o azatioprina. La respuesta terapéutica a la ciclosporina se produce en tres a nueve meses. La nefrotoxicidad y la hipertensión limitan el empleo de la ciclosporina hasta en el 30% de los pacientes. El control de los niveles hemáticos contribuye a prevenir la toxicidad. Otros efectos adversos incluyen náuseas, cefaleas, hirsutismo, y un aumento en el riesgo de adquirir enfermedades malignas.

El micofenolato mofetilo es el último agente inmunosupresor utilizado para tratar la miastenia gravis en centros especializados. El micofenolato bloquea la inosina-monofosfato-dehidrogenasa, produciendo una inhibición selectiva de la proliferación de linfocitos T y B por bloqueo de la síntesis de purinas. La dosis inicial es de 250-500 mg. dos veces por día, y la dosis de mantenimiento 1.000-1.500 mg por vía oral dos veces por día. Los efectos colaterales principales son diarrea, vómitos, aumento del riesgo de infección y leucopenia. El micofenolato tiene un comienzo de acción relativamente rápido, con mejoría en un tiempo medio de nueve a once semanas, alcanzando la mejoría máxima aproximadamente a los seis meses. En algunos centros, el micofenolato ha reemplazado a la azatioprina como droga de primera línea para reducir las dosis de esteroides.

Tratamientos temporarios. En situaciones de agravamiento rápido de la debilidad muscular, en particular cuando están involucrados los músculos respiratorios o bulbares, la larga latencia antes de obtener beneficios con los corticoides o la azatioprina es inaceptable. En estas circunstancias son útiles dos terapéuticas, la inmunoglobulina intravenosa y el empleo de plasmaféresis. Ambas producen una mejoría sólo temporaria, sin efectos a largo tiempo sobre el curso de la enfermedad.

Empleo de plasmaféresis. En estudios no controlados, el 60 al 88% de los pacientes miasténicos mejoran luego de la plasmaféresis. Si bien no existen estudios controlados sobre la utilidad de la plasmaféresis en la miastenia gravis, los resultados favorables obtenidos en varias series han permitido establecer algunas indicaciones puntuales para su empleo en esta patología, a saber: a) miastenia gravis aguda, severa o rápidamente progresiva con crisis miasténica en curso; b) crisis miasténica en asistencia respiratoria mecánica, para reducir el tiempo de ésta; c) miastenia gravis estable pero muy sintomática, cuando el paciente debe ser sometido a cirugía, por ejemplo, timectomía (la mejoría preoperatoria puede mejorar el curso clínico postoperatorio); d) miastenia gravis crónica, moderada a severa, en pacientes que no responden adecuadamente a otras formas de terapéutica.

La técnica recomendada incluye de tres a cinco sesiones en días alternos, cada una intercambiando 5% del peso corporal (50 mL/kg), en un periodo de tres a 10 días. Hawkey y col., constataron que los anticuerpos antirreceptor de acetilcolina disminuyen en un 60% luego de la plasmaféresis, y retornan a valores próximos a lo normal en 28 días.

Luego de comenzar las plasmaféresis, la mejoría electrofisiológica en la transmisión neuromuscular se observa dentro de las 24 horas. Los beneficios clínicos comienzan de dos a 10 días después y son máximos a los 8 a 16 días. La duración de la mejoría es variable, oscilando entre dos y ocho semanas. Las respuestas favorables habitualmente son transitorias, pero permiten ganar tiempo en tanto se hacen efectivas otras técnicas terapéuticas.

En un estudio reciente, Shibuya y col. comprobaron la

eficacia de una técnica selectiva de feresis con inmunoabsorción, utilizando como absorbente específico de los anticuerpos AChR una resina sintética consistente en triptofano unido a un gel de polivinilo-alcohol (IM-TR).

Administración de inmunoglobulina humana endovenosa. Estudios recientes han demostrado resultados beneficiosos con el empleo de IgG endovenosa en dosis de 400 mg/kg/día durante cinco días sucesivos en pacientes en crisis miasténica y en pacientes que permanecen estacionarios a pesar de un tratamiento máximo con drogas inmunosupresoras. Existen varios mecanismos posibles de acción, incluyendo la subregulación de la producción de anticuerpos AChR y la presencia de anticuerpos antiidiotípicos en la IgG administrada. En ensayos abiertos, se constata mejoría en el 50 al 87% de los pacientes miasténicos tratados. En el único estudio randomizado controlado publicado (Gajdos y col.) se comparó la inmunoglobulina intravenosa con la plasmaféresis. Aunque se utilizaron sólo tres sesiones de plasmaféresis, la eficacia fue equivalente a la de la inmunoglobulina. Aunque la inmunoglobulina parece ser igual de efectiva que la plasmaféresis, parece ser mejor tolerada. El comienzo del beneficio generalmente se produce dentro de los cuatro días del inicio de la infusión, es óptimo a los 8 a 15 días, y persiste por 40 a 106 días.

Recientemente, Zinman y col. concluyeron un estudio randomizado en el cual se trataron pacientes con miastenia gravis moderada a severa con una dosis de 2g/kg de inmunoglobulina humana versus placebo. Se excluyeron los pacientes con insuficiencia respiratoria que requirieron asistencia en terapia intensiva, una capacidad vital menor de un litro, severas dificultades deglutorias, o que habían cambiado su dosis de corticoides en las últimas dos semanas. Los pacientes que recibieron inmunoglobulina presentaron una mejoría clínica significativa en un escore de severidad de enfermedad (QMG Score) en relación con los enfermos que recibieron placebo.

Timectomía. La timectomía ha demostrado ser útil en el tratamiento de la miastenia gravis, pues con ella se lograron mejorías en el 57 al 86% de los pacientes, y remisiones en el 20 al 40%. A pesar de los resultados indicados, existen múltiples interrogantes respecto de las indicaciones de la timectomía, la influencia pronóstica de una serie de factores y el acceso quirúrgico más adecuado. Por otra parte, si bien la timectomía puede beneficiar a ciertos subgrupos de pacientes con miastenia gravis, la evidencia no es concluyente. Existe cierta evidencia que la timectomía precoz es más probable que sea beneficiosa.

La remoción de un timoma puede no mejorar el curso de la miastenia gravis, mientras que la remoción de un timo hiperplásico en una miastenia de comienzo precoz parece alterar el curso de la enfermedad. Aproximadamente el 34 al 46% de los individuos se encuentran en remisión completa dentro de los dos a cinco años de la timectomía, lo que es más alto que los pacientes tratados médicamente. Otro 33 a 40% puede mostrar una mejoría significativa. La ventaja fundamental de la timectomía reside en la posibilidad de una remisión permanente o la mejoría en ciertos casos. Sin embargo, ésta puede tardar en producirse entre 1 y 10 años, y muchos pacientes continúan requiriendo drogas anticolinesterásicas o corticoides después de la intervención.

La timectomía debe ser realizada en instituciones con amplia experiencia no sólo con la técnica quirúrgica sino con el manejo pre y postoperatorio de la miastenia. En estas circunstancias, la mortalidad es esencialmente igual a la de

la anestesia general. La timectomía nunca debe ser realizada como un procedimiento de urgencia. La preparación preoperatoria debe optimizar la situación del paciente, en particular en cuanto a la función respiratoria. Si la capacidad vital es menor de dos litros, se debe realizar plasmaféresis previa a la cirugía para evitar la dependencia a la asistencia respiratoria.

Asistencia respiratoria mecánica. Durante la crisis miasténica puede ser necesaria la asistencia respiratoria mecánica. Su implementación no difiere de lo indicado para el caso del síndrome de Guillain-Barré.

La asistencia respiratoria se debe iniciar con intubación oro o nasotraqueal, ya que la traqueostomía suele ser innecesaria a causa de la rápida recuperación de muchos de estos pacientes con el ajuste del tratamiento farmacológico. Se debe considerar la traqueostomía si el paciente requiere protección de la vía aérea o ventilación mecánica por más de dos semanas.

El paciente debe ser sometido a asistencia respiratoria mecánica sin administrar drogas anticolinesterásicas por un período de tres a cuatro días. Después de tres días de asistencia respiratoria, se debe intentar el retiro del respirador, administrando al mismo tiempo drogas anticolinesterásicas en dosis convenientes. En un grupo variable de casos con resistencia previa a las drogas anticolinesterásicas se desarrolla una adecuada sensibilidad a éstas después de las crisis. En el momento actual la mayoría de los autores utilizan plasmaféresis en los pacientes que requieren asistencia respiratoria mecánica, de acuerdo con la técnica ya descrita.

La retirada del respirador y la extubación se deben realizar cuando el paciente presenta una capacidad vital mayor de 15 mL/kg, una presión inspiratoria mayor de 25 cm H₂O, una presión expiratoria mayor de 40 cm H₂O, una PaO₂ mayor de 80 mm Hg con FiO₂ de 40%, una PaCO₂ menor de 42 mm Hg y una frecuencia respirato-

ria espontánea menor de 24 por minuto. Como en otros pacientes críticos, ciertas condiciones médicas adversas pueden retardar la retirada de la asistencia respiratoria mecánica, incluyendo la anemia, fiebre, acidosis, desnutrición, depresión farmacológica, insuficiencia renal, hipo o hipervolemia o arritmias cardíacas.

Recientemente, Rabinstein y Wijdicks informaron sobre una serie de pacientes tratados con ventilación no invasiva con presión positiva de dos niveles. Si bien la serie es pequeña, ya que sólo incluye 11 pacientes, se demostró la eficacia de la misma en siete de ellos, evitando de este modo la intubación y la asistencia mecánica respiratoria. Los resultados de este estudio sugieren que un ensayo de BiPAP puede prevenir la intubación en pacientes con crisis miasténica, siempre que no exista una significativa hipercapnia.

Protocolo de tratamiento de la miastenia gravis

En la actualidad, es sencillo diseñar un protocolo de tratamiento de la miastenia gravis en base a los conocimientos relativos a la patogénesis de la enfermedad y la naturaleza del ataque autoinmune. Para muchos pacientes, los distintos agentes y sus combinaciones pueden ser apropiadamente ajustados.

En la Fig. 12/4 se indica un protocolo de tratamiento para pacientes con miastenia gravis generalizada, en base a los principios farmacológicos antes descritos.

Control intra y postoperatorio en el paciente miasténico

Los problemas de reanimación de los pacientes miasténicos operados dependen en gran parte de su función respiratoria y del buen equilibrio de su tratamiento.

Los pacientes que van a ser anestesiados deben recibir tres o cuatro horas antes de la intervención su dosis habitual de anticolinesterásicos. La premedicación no debe incluir

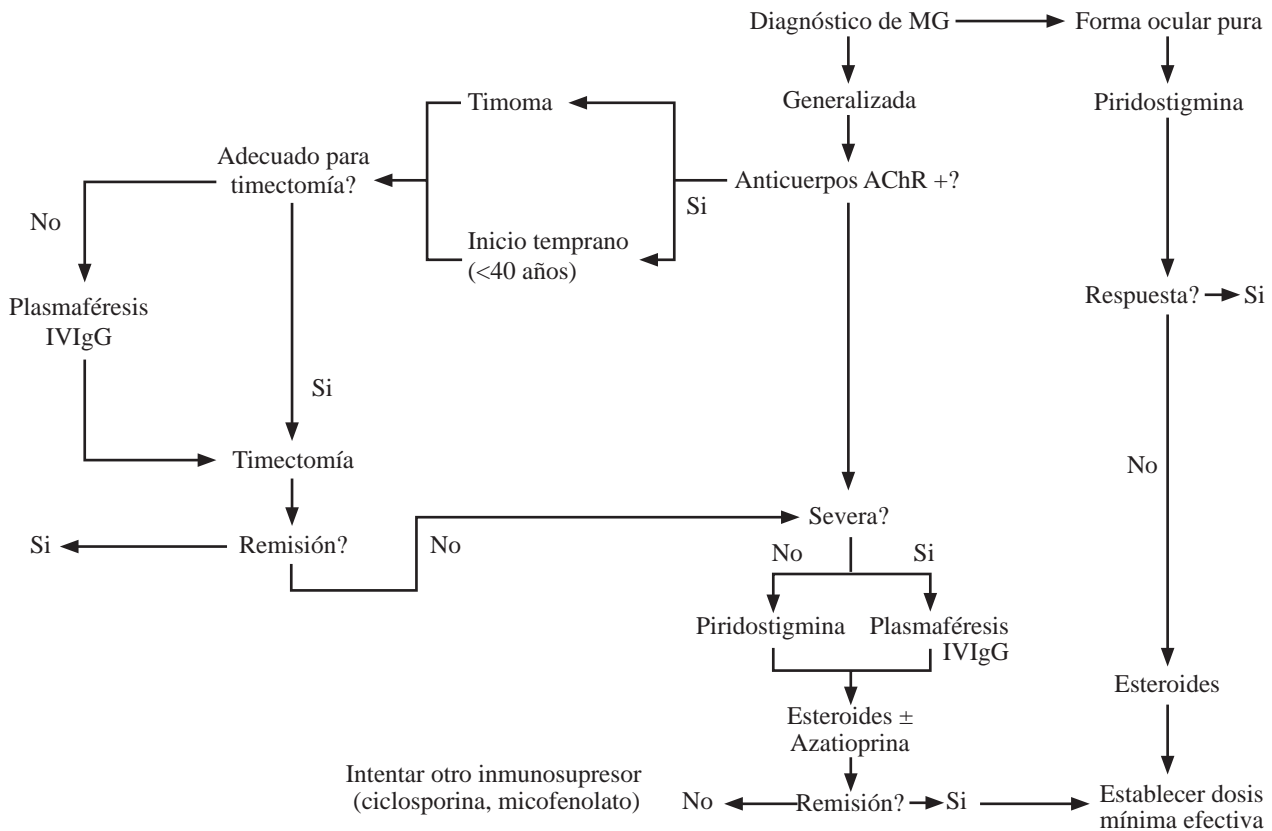


Fig. 12/4. Algoritmo de tratamiento de la miastenia gravis.

ningún depresor ventilatorio central del tipo morfínico. En general, se prescribe 0,25 a 0,50 mg de atropina junto con 100 mg de hidroxicina. Después de ventilar un momento con oxígeno puro, la inducción se realiza con tiopental sódico, seguido de oxígeno, protóxido de nitrógeno y halotano.

La intubación se lleva a cabo en el paciente no relajado, previa anestesia local de la glotis con lidocaína al 1%. Los agentes relajantes musculares recomendados son los de acción ultracorta: atracurium o mivacurium, evaluando la respuesta a dosis progresivamente crecientes. La anestesia se mantendrá con protóxido de nitrógeno, oxígeno y halotano, y pequeñas dosis de analgésicos, bajo asistencia respiratoria manual o mecánica.

Los problemas postoperatorios luego de la timentomía son similares a los de los pacientes con crisis espontánea. Si el paciente tiene pruebas funcionales normales en el preoperatorio, el curso postoperatorio no presentará problemas y la mayoría de los pacientes podrán ser extubados en forma inmediata o al día siguiente de la operación. La medición de la fuerza espiratoria se correlaciona bien con la tensión de los músculos respiratorios y la capacidad para toser, y se considera el mejor predictor aislado de la posibilidad de extubación en el postoperatorio.

Si la capacidad vital y la fuerza espiratoria máxima son mayores del 80% de lo predecible, no se requiere tratamiento preoperatorio. Si las pruebas de función pulmonar indican una debilidad muscular significativa, los pacientes deben ser sometidos a plasmaféresis preoperatoria hasta que los valores alcancen al 80%. Si la plasmaféresis no es efectiva para mejorar la función pulmonar, es recomendable realizar tratamiento con corticoides. En el momento en que se planea la extubación y destete del respirador se debe realizar un test de neostigmina. Si se obtiene una respuesta favorable se deben administrar drogas anticolinesterásicas y realizar la suspensión de la asistencia respiratoria mecánica cuando el paciente presente un adecuado nivel de tratamiento farmacológico.

En la Tabla 12/5 se indican las drogas que pueden agravar la debilidad muscular en pacientes con miastenia gravis.

TRASTORNOS NEUROMUSCULARES EN LOS PACIENTES CRÍTICOS

En años recientes se ha reconocido un síndrome neuromuscular particular en los pacientes graves en terapia intensiva. Los mismos presentan una disminución progresiva y rápida de la fuerza muscular y dificultad en el retiro del respirador. Se han

descrito dos tipos clínicos, patológicos y electrofisiológicos de compromiso adquirido neuromuscular en los pacientes críticos: la polineuropatía del paciente crítico (PPC) y la miopatía del paciente crítico (MPC).

La diferenciación entre PPC y MPC se basa en los signos clínicos, electrofisiológicos e histopatológicos típicos de polineuropatía axonal sensorio-motora aguda y miopatía y en la asunción de que en la mayoría de los casos se puede realizar la diferenciación entre ambas (Tabla 12/6). Existe, sin embargo, una evidencia creciente que la miopatía puede coexistir con la neuropatía, y que el diagnóstico final (PPC, MPC o ambas) depende estrictamente del método utilizado. Otro factor que complica el diagnóstico es el hecho que tanto la PPC como la MPC no son entidades homogéneas. Aunque la PPC es típicamente una polineuropatía axonal sensorio-motora pura, también se han descrito formas motoras puras y sensitivas puras de la afectación. La MPC, por su parte, es un grupo aún más heterogéneo de desordenes musculares.

Las dificultades metodológicas y la coincidencia de ambos tipos de compromiso neuromuscular en el mismo paciente ha llevado a la introducción del término descriptivo polineuromiopatía del paciente crítico, o polineuropatía y miopatía del paciente crítico. Algunos autores han sugerido el término descriptivo debilidad del paciente crítico, seguido por una descripción del componente miopático, neuropático, de la unión neuromuscular, metabólico o encefalopático de la enfermedad. Por fin, otros han utilizado el término clínico paresia adquirida en UTI. Con fines puramente descriptivos, en el presente capítulo se analizarán ambas formas de compromiso neuromuscular en forma individual.

POLINEUROPATÍA DEL PACIENTE CRÍTICO

La polineuropatía del paciente crítico (PPC) es una polineuropatía axonal aguda, predominantemente motora, caracterizada por la degeneración primaria axonal tanto de las fibras nerviosas motoras como sensitivas y acompañada por degeneración del músculo esquelético atribuible a la denervación, que se produce en los pacientes críticamente enfermos.

Un estudio prospectivo reciente demostró que esta polineuropatía se produce hasta en el 70% de los pacientes que persisten sépticos por más de dos semanas, con otras evidencias de falla pluriparenquimatosa. Por otra parte, se ha comprobado que más del 50% de los pacientes someti-

Tabla 12/5. Drogas que pueden acentuar la debilidad muscular en miasténicos

Antibióticos	Bloqueantes neuromusculares	Drogas cardioactivas	Sedantes y similares	Otros
Amikacina	Succinilcolina	Lidocaína	Litio	Cloroquina
Clindamicina	Vecuronium	Quinidina	Fenotiacinas	d-penicilamina
Colistin	Pancuronium	Procainamida	Antidepresivos	Anticonceptivos
Gentamicina	Atracurium	β bloqueantes	Opiáceos	Antihistamínicos
Amikacina	Benzodiacepinas	Bloqueantes cálcicos	Fenitoina	Anticolinérgicos
Lincomicina	Curare	Diuréticos	Barbitúricos	Hormonas tiroideas
Neomicina	Dantrolene		Gabapentin	Estrógenos
Estreptomina	Baclofen		Propofol	ACTH
Tobramicina	Quinina			Corticoides
Tetraciclinas				
TMS				
Quinolonas				
Vancomicina				
Ampicilina				

Tabla 12/6. Hallazgos clínicos, electrofisiológicos y patológicos en la polineuropatía del paciente crítico y en la miopatía del paciente crítico (Bolton C., 2005).

Hallazgos	Polineuropatía del paciente crítico	Miopatía del paciente crítico
Clínico y laboratorio	Déficit sensitivo Debilidad (distal >proximal) Dificultad para retiro de ARM Preservación de los reflejos tendinosos profundos	Sin déficit sensitivo Debilidad (proximal >distal) Elevación de la CPK Disminución o ausencia de los reflejos tendinosos profundos
Electrofisiológicos	Disminución de la amplitud del componente motor y sensitivo del potencial de acción del nervio Potenciales de la unidad motora normal con disminución del reclutamiento Excitabilidad o estimulación directa muscular normal	Preservación de la amplitud del potencial de acción sensitivo del nervio Disminución de la amplitud del potencial de acción compuesto muscular Potencial de acción de la unidad motora con amplitud corta y baja Ausencia o respuesta decremental a la estimulación nerviosa repetitiva Falta de excitabilidad muscular ante la estimulación directa
Patología	Degeneración axonal con pérdida de fibras Atrofia neurogénica	Pérdida de miosina Atrofia de las fibras tipo II Necrosis

dos a asistencia respiratoria mecánica por siete o más días que logran una satisfactoria recuperación de la conciencia, presentan anormalidades electrofisiológicas, y un 25-33% desarrollan un síndrome de severa debilidad muscular, prolongada en el tiempo.

Factores predisponentes

La descripción original de la polineuropatía del paciente crítico se realizó en individuos con sepsis y fallo multiorgánico. A medida que se prolonga el tiempo de estadía en la UTI, es más probable la aparición de una forma severa de la polineuropatía, que habitualmente mejora cuando se logra el control de la sepsis. Estudiando este grupo particular de pacientes, De Jonghe y col. comprobaron que el número de días con disfunción orgánica en al menos dos órganos antes del despertar fue significativamente mayor en los pacientes que presentaron polineuropatía que en los que no lo presentaron, sugiriendo que la duración, más que la severidad de la disfunción multiorgánica juega un rol significativo en esta patología. También encontraron una fuerte asociación entre la administración de corticosteroides y la ocurrencia de debilidad neuromuscular. Por último, la duración de la ventilación mecánica antes del despertar también mostró una asociación significativa con la ocurrencia de fallo neuromuscular.

Se ha descrito un grupo de pacientes que habiendo recibido bloqueantes neuromusculares, esteroides o una combinación de ambos, presentan cuadriplejía luego de discontinuar las drogas. Los agentes bloqueantes involucrados han sido el pancuronio, el vecuronio y el atracurio. Existen signos clínicos y electrofisiológicos de degeneración axonal primaria y atrofia por denervación del músculo. Se admite que en estos casos el factor predominante es la sepsis y la polineuropatía del paciente crítico, actuando los bloqueantes neuromusculares como agentes tóxicos aditivos.

Ningún estudio ha documentado en forma evidente el rol de los corticoides en la PPC. Por otra parte, la miopatía inducida por corticoides se ha reconocido con frecuencia creciente en los pacientes tratados por asma severa. Los corticoides pueden producir sus efectos deletéreos por alguno

de los siguientes mecanismos: alteración de la excitabilidad eléctrica de las fibras musculares, pérdida de los filamentos finos, e inhibición de la síntesis proteica.

Van den Berghe y col. comprobaron que los niveles de glucosa son un factor independiente de riesgo para la polineuropatía del paciente crítico. El tratamiento intensivo con insulina se ha comprobado que reduce el riesgo de esta patología, produciendo una disminución significativa en su incidencia en comparación con los sujetos control.

Gorson y Ropper, por último, han descrito un grupo de pacientes con una polineuropatía axonal severa siguiendo a una insuficiencia respiratoria aguda, que se caracterizan por presentar una dependencia continuada al respirador y parálisis luego de la resolución de la enfermedad primaria. Bercker y col., por su parte, han descrito recientemente la presencia de paresia relevante en pacientes con Síndrome de dificultad respiratoria aguda. Los pacientes con paresia eran de más edad, tenían más días en asistencia respiratoria mecánica, y tenían una estadía más prolongada en UTI en comparación con los controles. También presentaban niveles más elevados de glucosa en sangre en días sucesivos.

Patogenia

El síndrome séptico se asocia con un trastorno de la microcirculación en varios órganos. La afectación de los nervios periféricos está determinada por una depleción energética, la cual es responsable de la degeneración axonal distal típica de la polineuropatía del paciente crítico. El aumento de la permeabilidad capilar puede ser un hallazgo prominente del disturbio microcirculatorio.

Varios investigadores han sugerido que una serie de mecanismos inmunes pueden estar involucrados en el desarrollo de la PPC. Se ha demostrado la presencia de factores neurotóxicos de menos de 3 kDa, y un alto título de anticuerpos de tipo IgG contra el gangliósido GM1 en el suero de los pacientes con PPC. Estas supuestas autotoxinas pueden alterar los procesos enzimáticos de la neurona y afectar el transporte axonal de nutrientes y de productos de degradación, produciendo una axonopatía funcional. Si el SRIS se resuelve, los niveles de

estas toxinas disminuyen y se restaura el transporte axonal. Se han implicado en este proceso el TNF α , la IL-6 y otras citoquinas.

Recientemente se ha demostrado un aumento de la expresión de E-selectina en el endotelio de los vasos epineurales y endoneurales de los nervios periféricos en los pacientes críticos con PPC. La E-selectina no se expresa en el endotelio vascular de los pequeños vasos en condiciones basales; su expresión se considera marcador de activación de las células endoteliales, con la consiguiente posibilidad de generación de daño neuronal.

Los estudios de inmunohistoquímica han mostrado una activación local del sistema inmune con presencia de macrófagos y linfocitos dentro del músculo, así como la expresión de moléculas de adhesión (I-CAM y V-CAM), citoquinas pro y antiinflamatorias, y antígenos de histocompatibilidad.

Diagnóstico

Es bastante dificultoso establecer el diagnóstico en pacientes críticos en terapia intensiva, que en general cursan un proceso infeccioso activo y que se encuentran en asistencia respiratoria mecánica. Con frecuencia los mismos presentan evidencias de otros fallos orgánicos, en particular insuficiencia respiratoria y renal. No es infrecuente la asociación con una encefalopatía, manifestada por obnubilación, convulsiones o coma. Estos hallazgos son reversibles y se asocian con los trastornos tóxicos o metabólicos característicos del paciente crítico.

Pocos estudios han evaluado el tiempo de comienzo de la PPC. En un estudio alemán, el 80% de los pacientes desarrollaron PPC dentro de las 72 horas del inicio del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Un estudio de Finlandia demostró que el 100% de los pacientes desarrollan signos de PPC dos a cinco días después de la admisión a UTI. Estas evidencias sugieren un inicio muy precoz de la PPC.

El déficit motor se produce en los cuatro miembros, variando en severidad desde la tetraparesia a la tetraplejía flácida. Puesto que la evaluación adecuada de la fuerza muscular requiere la cooperación del paciente, el déficit motor no puede ser detectado hasta que el paciente se despierta y se recupera a un nivel satisfactorio de comprensión. Sin embargo, debido a que las anomalías neuromusculares adquiridas en UTI habitualmente respetan la musculatura facial, una respuesta débil o ausente en los miembros a un estímulo nociceptivo en presencia de una respuesta normal de la musculatura facial es una señal de alarma de la presencia de una paresia adquirida en UTI. El déficit motor es bilateral, rara vez asimétrico, más grave en los segmentos distales, y generalmente se acompaña de atrofia muscular. Aunque los reflejos tendinosos profundos generalmente están disminuidos o abolidos, un tercio de los pacientes presentan reflejos normales. El reconocimiento de anomalías sensitivas relacionadas con la axonopatía requiere una cooperación adecuada del paciente y en general es dificultoso por la presencia de edema.

La severidad de la debilidad muscular se debe evaluar con el score del Medical Research Council, que se basa en tres funciones musculares en cada miembro (Tabla 12/7). El MRC score también es útil para monitorizar los cambios en el tiempo.

La dificultad en retirar al paciente del ventilador es el evento que en muchos casos alerta sobre la presencia de una polineuropatía del paciente crítico. En todos los estudios realizados, el tiempo requerido para el retiro de la asistencia respiratoria mecánica fue más prolongado en

los pacientes con PPC. Los signos clínicos que sugieren el deterioro neuromuscular de la función respiratoria (ausencia de distensión abdominal durante la inspiración o respiración paradójica, mayor dificultad respiratoria en la posición recumbente que sentado, y la dificultad o ausencia de tos) generalmente carecen de especificidad y son difíciles de interpretar en los pacientes que se encuentran en asistencia ventilatoria. Además del compromiso de los músculos de la pared torácica, la denervación diafragmática en pacientes con polineuropatía parece desempeñar un rol en la dependencia al respirador. El 60% de los pacientes muestran evidencias de denervación diafragmática en la electromiografía, y 54% exhiben una denervación diafragmática cuando se estudia la conducción del nervio frénico.

Los parámetros de laboratorio no son diagnósticos. La presencia de un valor normal de creatina-kinasa (CPK) no descarta una enfermedad neuromuscular significativa. Los niveles de CPK están solo marginalmente aumentados o son normales en la mayoría de los pacientes con PPC, y otros factores contribuyentes pueden ser identificados en pacientes con niveles muy elevados (convulsiones, daño isquémico muscular). El líquido cefalorraquídeo presenta características normales, aunque en algunos casos se comprueba un muy discreto aumento de la albúmina.

Los estudios de conducción nerviosa y la electromiografía son herramientas valiosas y sensibles para el diagnóstico de la PPC, y los hallazgos son clásicamente los de la polineuropatía axonal relativamente pura. En la PPC las velocidades de conducción nerviosa y las latencias distales están mínimamente afectadas excluyendo la desmielinización, mientras que el potencial de acción compuesto del músculo está marcadamente reducido, y la actividad espontánea anormal es aparente; estos hallazgos son consistentes con denervación debido a la neuropatía axonal. Hallazgos similares se han descrito en las miopatías agudas y en las neuromiopatías. El electromiograma recoge la patente de actividad eléctrica del músculo, tanto en reposo como durante la actividad. El electromiograma es fundamental para establecer un diagnóstico preciso y en particular para establecer la distinción entre desordenes miopáticos y neuropáticos. La presencia de actividad espontánea anormal (potenciales de fibrilación) indica una disfunción neuromuscular significativa; sin embargo, la actividad anormal espontánea puede ocurrir tanto en la neuropatía como en varias miopatías.

El diagnóstico diferencial entre la PPC y la MPC es habitualmente dificultoso en el paciente crítico en terapia intensiva, debido a su poca cooperación para la evaluación sensitiva, y en ocasiones motora. Por otra parte, como ya

Tabla 12/7. Escore neuromuscular del Medical Research Council (MRC).

Movimiento evaluado (6 en cada lado)	Escore por cada movimiento
Abducción del brazo	0 = sin contracción visible
Flexión del codo	1 = contracción visible pero sin movimiento
Extensión de la muñeca	2 = movimiento activo desgravitado
Flexión de la cadera	3 = movimiento activo contra la gravedad
Extensión de la rodilla	4 = movimiento activo contra la gravedad y resistencia
Dorsiflexión del tobillo	5 = fuerza normal

En cada miembro se asigna un score de 0 a 15. Por lo tanto, el score total puede variar entre 0 (tetraplejía completa) hasta 60 (movilidad normal).

se destacó, ambas patologías pueden coexistir. Recientemente se ha propuesto la técnica de estimulación muscular directa (DMS) combinada con la investigación estándar para facilitar el diagnóstico. En la DMS, tanto el electrodo de estimulación como el de registro se colocan en el músculo, distal a la zona de placa neuromotora. Un paciente con neuropatía presentará un potencial de acción reducido o ausente cuando se utiliza la estimulación del nervio, pero normal cuando se utiliza el DMS; en el caso de la miopatía, el potencial de acción estará reducido o ausente en ambos casos. A pesar de la aparente simplicidad de la técnica, la misma requiere de un adecuado entrenamiento para obtener resultados satisfactorios.

En la práctica, los exámenes electrofisiológicos habitualmente no son necesarios en los pacientes con sospecha clínica de neuropatía del paciente crítico. Las manifestaciones clínicas descritas, con evidencias de recuperación en los días siguientes, habitualmente son suficientes para establecer el diagnóstico.

Los estudios histológicos revelan degeneración axonal primaria, sin desmielinización y sin cambios inflamatorios adyacentes al nervio, y signos de atrofia muscular por denervación. La ausencia de indicadores histológicos de daño neuronal no excluye un deterioro funcional significativo.

Diagnóstico diferencial

La polineuropatía presenta mucha similitud con el síndrome de Guillain-Barré, aunque se han establecido diferencias, en particular en los hallazgos electromiográficos, en los cuales la patente de degeneración axonal contrasta con la patente de desmielinización del síndrome de Guillain-Barré.

En el diagnóstico diferencial se deben incluir las mismas patologías citadas para el diagnóstico diferencial del síndrome de Guillain-Barré (Fig. 12/5, modificada de van Mook y col. y de Maramottom y Wijdicks). En los pacientes en nutrición parenteral, se debe prestar particular atención al equilibrio electrolítico, para evitar deficiencias selectivas que pueden simular una polineuropatía, tal el caso de la

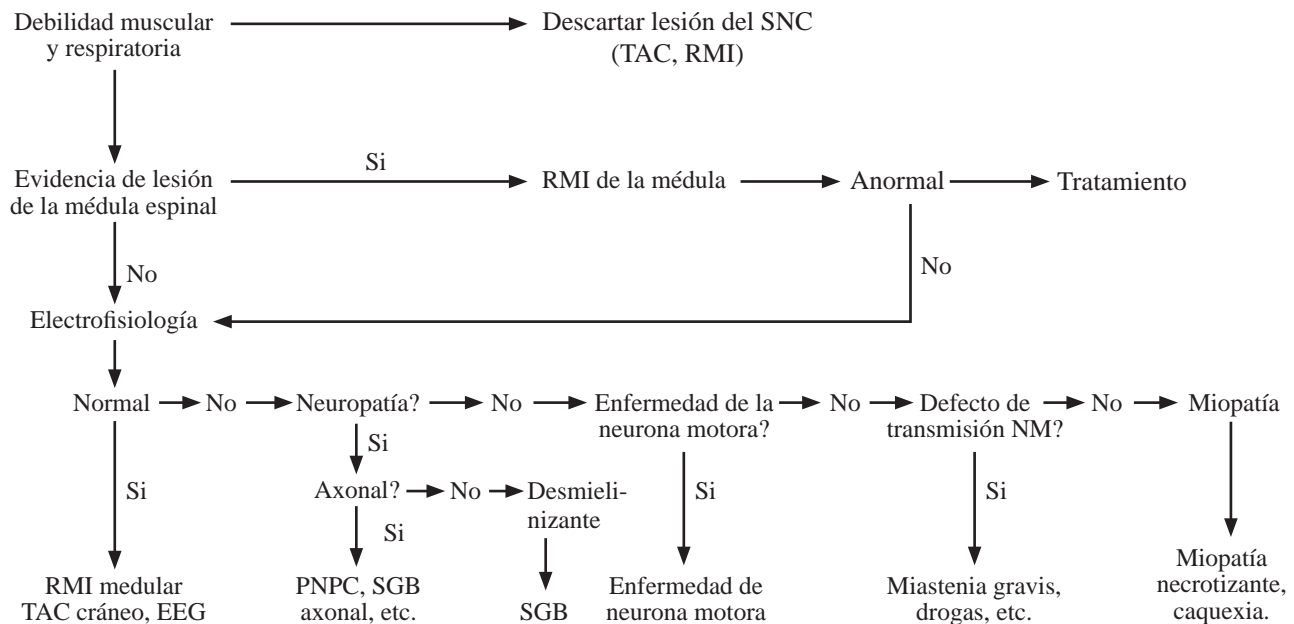
hipokalemia y de la hipofosfatemia.

Pronóstico

La PPC contribuye al aumento de la morbilidad y de la mortalidad en estos pacientes. La mortalidad en UTI es 2 a 3,5 veces mayor en pacientes con PPC que en pacientes sin PPC. El aumento en la mortalidad en UTI de pacientes con PPC puede ser causada por una mayor severidad de la enfermedad, pero algunos estudios que han comparado el score APACHE al ingreso no encontraron diferencias significativas. En los pacientes críticos, la necesidad de prolongar el soporte ventilatorio contribuye a la morbilidad y a la mortalidad durante la hospitalización.

Estudios previos han indicado que cuando la polineuropatía es leve o moderada, la recuperación es relativamente rápida y completa, mientras que en aquellos con polineuropatía más severa, la recuperación es limitada y la mortalidad es elevada. Tres parámetros se correlacionan significativamente con una mala recuperación: el mayor tiempo de estadía en UTI, la duración prolongada de la sepsis, y el mayor peso corporal. El pronóstico a largo tiempo de los sobrevivientes varía entre la recuperación completa en un periodo de varios meses con resolución de los signos neurofisiológicos, hasta la persistencia de debilidad con evidencias de denervación hasta tres años después de haber sido dado de alta de UTI. Fletcher y col. consideran que la debilidad severa que requiere una rehabilitación prolongada y la persistencia de hallazgos neurológicos anormales es extremadamente común en los sobrevivientes de enfermedades graves, comprobando la persistencia de signos neurofisiológicos de denervación parcial crónica de los músculos hasta en el 90% de los pacientes que requieren una estadía prolongada en terapia intensiva.

En las formas más prolongadas de debilidad muscular, el déficit parece ser predominantemente distal, indicando probablemente una recuperación más rápida de las anomalías musculares, responsables del déficit proximal en la fase aguda, que de las anomalías axonales.



NM: neuromuscular; RMI: resonancia magnética por imágenes; TAC: tomografía axial computada; PNPC: polineuropatía del paciente crítico; SGB: Síndrome de Guillain-Barré, EEG: electroencefalograma

Fig. 12/5. Algoritmo para la evaluación de pacientes críticos con debilidad muscular y/o respiratoria.

Tratamiento

El tratamiento exitoso de la sepsis u otra causa del síndrome de respuesta inflamatoria es crucial para la prevención de la PPC. No se ha descrito ninguna terapéutica específica para esta afectación, excepto los cuidados generales de todo paciente con parálisis generalizada, incluyendo manejo respiratorio, fisioterapia y rehabilitación. A medida que la polineuropatía prolonga el tiempo de asistencia respiratoria mecánica, mayor es el riesgo de morbimortalidad asociada y mayor el costo del cuidado médico.

Mohr y col. utilizaron inmunoglobulina para el tratamiento de la PPC, informando resultados favorables en un grupo de 33 pacientes que sobrevivieron a una falla pluriparenquimatosa, pero estos resultados no pudieron ser reproducidos por otros autores.

Recientemente, van den Bergh y col. comprobaron que el empleo de un protocolo de control estricto de la glucemia en pacientes en terapia intensiva se asocia con una reducción de la incidencia de neuropatía del paciente crítico de un 51,9% a un 28,7%. La relación entre hiperglucemia y neuropatía podría estar relacionada con una combinación de los efectos tóxicos de la hiperglucemia y los efectos antiinflamatorios y neuroprotectores de la insulina administrada.

MIOPATÍAS AGUDAS

El desarrollo de debilidad y atrofia muscular en los pacientes críticos se ha convertido en un tema de creciente interés en los últimos años. En adición a la neuropatía y a los disturbios en la transmisión neuromuscular, la debilidad en los pacientes en UTI puede originarse en trastornos de la función o de la estructura del músculo per se (Tabla 12/8, C. Bolton). De acuerdo a los estudios de biopsia y neurofisiológicos, las miopatías se producen más frecuentemente durante la enfermedad crítica

de lo que fue reconocido previamente, alcanzando a una incidencia del 47% en los pacientes que no pueden ser retirados de la asistencia respiratoria mecánica o que presentan debilidad muscular. Latronico y col., estudiando 100 pacientes con debilidad de inicio en UTI, reconocieron signos electrofisiológicos de miopatía aguda tres veces más frecuentemente (42%) que de polineuropatía (13%). Rich y col., utilizando la estimulación muscular directa (DMS) comprobaron que existía disminución de la excitabilidad en 11 de 14 pacientes críticos.

La MPC presentaría las mismas causas productoras que la PPC. Se destacan, sin embargo, algunos grupos especiales de pacientes. Un grupo está constituido por los asmáticos severos, que han sido tratados durante varios días con asistencia respiratoria mecánica, agentes bloqueantes neuromusculares y corticoides en dosis elevadas. En estos pacientes se produce inicialmente una atrofia por denervación del músculo, y luego, con la combinación de altas dosis de esteroides y de bloqueantes neuromusculares, se agrega una miopatía primaria como hallazgo distintivo.

Recientemente se han publicado casos de parálisis prolongada en pacientes ventilados con obstrucción de la vía aérea que recibieron sedación sin parálisis. Aunque la parálisis prolongada parece aumentar el riesgo de miopatía en el estado asmático, el simple hecho de evitar el empleo de bloqueantes neuromusculares no parece eliminar el riesgo de la depresión neuromuscular completamente. Aunque este tema es difícil de resolver, se sugiere que la inactividad muscular prácticamente total puede ser el factor de riesgo más importante para la miopatía en los pacientes tratados con corticoides.

Aunque no se han dilucidado los mecanismos exactos involucrados en la miopatía, se presume que están involucradas respuestas locales y sistémicas a la sepsis y otros insultos severos. En años recientes, se han realizado progresos sustanciales para explicar porque el músculo no

Tabla 12/8. Condiciones asociadas con el Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica causantes de debilidad muscular flácida en la UTI.

Condición	Incidencia	Electromiografía	CPK	Biopsia muscular
Polineuropatías				
Polineuropatía del paciente crítico	Común	Reducción de la amplitud del potencial de acción, tiempo de conducción normal	Casi normal	Atrofia de denervación
Axonopatía motora distal	Común	Potenciales "miopáticos" de unidades motoras	Casi normal	Atrofia de denervación
Defectos de la transmisión neuromuscular				
Bloqueo neuromuscular transitorio	Común con agentes BNM	Estudios de estimulación nerviosa repetitiva anormales	Normal	Normal
Miopatías				
Miopatía del paciente crítico	Común con esteroides, agentes BNM y asma	Potenciales "miopáticos" de unidades motoras	Elevada	Miopatía con pérdida de miosina
Miopatía caquética	Común (?)	Normal	Normal	Normal o atrofia de fibras II
Miopatía necrotizante de UTI	Rara	Actividad muscular espontánea anormal	Muy elevada	Necrosis panfascicular de fibras musculares

es excitable a pesar de mantener la estructura normal. El fracaso bioenergético puede ser un factor patogénico importante en la disfunción muscular inducida pro la sepsis. Brealey y col. demostraron que la severidad de la sepsis se correlaciona con la disfunción mitocondrial, depleción de ATP, depleción de glutatión intracelular y producción de óxido nítrico a nivel muscular.

Se han identificado tres tipos principales de alteraciones musculares, agrupadas con el nombre genérico de miopatía cuadripléjica aguda o miopatía aguda en terapia intensiva: la miopatía caquética no necrotizante difusa (miopatía del paciente crítico), la miopatía con pérdida selectiva de filamentos gruesos (miosina), y la miopatía necrotizante aguda de terapia intensiva. En ocasiones se puede evidenciar una piomiositis, caracterizada por la presencia de micrometástasis sépticas luego de la invasión directa del músculo por organismos piogénicos.

Miopatía del paciente crítico

La MPC se caracteriza por una miopatía difusa no necrotizante acompañada de atrofia de las fibras, degeneración grasa y fibrosis. Este tipo de miopatía se ha asociado clásicamente con el uso de corticoides y bloqueantes neuromusculares, pero hoy día se conoce que puede ocurrir en la sepsis y en el fallo multiorgánico. Como en el caso de la PPC, la etiología de la miopatía es desconocida, aunque se ha sugerido el posible rol de los mediadores del tipo de las citoquinas.

Clínicamente, los pacientes con PPC pueden demostrar debilidad muscular, paresias o dificultad para salir de la asistencia respiratoria mecánica. Los niveles de CPK son relativamente normales, consistentes con una miopatía y no con miositis. La MPC es difícil de distinguir clínicamente de la PPC debido a que presenta características clínicas similares. Aunque la presencia de un potencial de acción sensitivo normal con potencial de acción muscular pequeño en la electromiografía puede sugerir el componente miopático, la biopsia muscular constituye el gold standard para el diagnóstico. Sin embargo, debido a que no existe un tratamiento efectivo para la MPC, la indicación para un estudio invasivo no es clara. Por otra parte, pueden existir múltiples superposiciones de los cambios histopatológicos en el mismo paciente.

Miopatía de los filamentos gruesos

Otro grupo de pacientes pueden desarrollar una forma peculiar de miopatía consistente en la pérdida selectiva de filamentos de miosina. Estos pacientes frecuentemente han recibido corticoides para el tratamiento de un ataque severo de asma o luego de trasplante de órganos, ya sea solos o en combinación con altas dosis de agentes bloqueantes neuromusculares.

Se ha sugerido que un factor de sensibilización tal como el empleo de corticoides o la presencia de sepsis interacciona con un factor desencadenante tal como el empleo de bloqueantes neuromusculares o la denervación para producir la miopatía. La coexistencia de una polineuropatía puede potenciar los efectos de los otros factores. Algunos pacientes no han sido expuestos a ninguno de estos factores, lo que sugiere que la sepsis o la respuesta inflamatoria sistémica podrían causar la miopatía.

Histológicamente, la miopatía de filamentos gruesos se caracteriza por la presencia de regiones focales, en general en el centro de las miofibras, con tinción negativa con la reacción de trifosfatasa miosina-adenosina. Los cambios neurogénicos están ausentes. La microscopía electrónica

demuestra pérdida focal o difusa de filamentos gruesos (miosina) en algunos de estos pacientes. En otros, la pérdida de filamentos no es selectiva, resultando en una severa desorganización de las miofibrillas.

Aunque la debilidad en estos pacientes es el resultado de la pérdida de proteínas contráctiles, algunos autores han demostrado el compromiso de la excitabilidad de la membrana muscular en un alto porcentaje de pacientes con miopatía cuadripléjica aguda.

Miopatía necrotizante

Un grupo de pacientes puede desarrollar una mionecrosis prominente conjuntamente con la vacuolización y fagocitosis de las fibras musculares. En estos pacientes, la CPK frecuentemente pero no siempre está elevada. Estos pacientes en general son admitidos por un estado asmático severo. En general no están sépticos, y reciben una dosis elevada de corticoides, relajantes musculares o ambos. Algunos pacientes críticos desarrollan la mionecrosis luego de la administración de altas dosis de bloqueantes neuromusculares exclusivamente. En una minoría de pacientes, la enfermedad puede progresar a una franca rhabdmiolisis.

Diagnóstico

Desgraciadamente, el electrodiagnóstico y las investigaciones séricas no son sensibles para diagnosticar la miopatía del paciente crítico. La CPK es normal en la mayoría de los pacientes con miopatía demostrada por biopsia. La electromiografía es de escaso uso en la distinción entre la miopatía y la neuropatía del paciente crítico, debido a que pueden ser evaluadas insuficientes unidades motoras. La biopsia muscular es el método diagnóstico de elección en la detección de las anomalías estructurales, pero es un método invasivo y no repetible con facilidad.

Terapéutica

No existe una terapéutica específica disponible al presente. Muchos autores sostienen que la infusión prolongada de bloqueantes neuromusculares debe ser evitada, y cuando es necesaria, debe ser utilizada en la mínima dosis posible, en particular si se administra en forma concomitante con corticoides.

MANIFESTACIONES NEURORESPIRATORIAS PRODUCIDAS POR SUSTANCIAS TÓXICAS

INTOXICACIÓN POR INSECTICIDAS ORGANOFOSFORADOS

Los organofosforados y los carbamatos se utilizan en grandes cantidades como insecticidas en la agricultura. La exposición a estos tóxicos químicos constituye un serio problema de salud, con más de 3.000.000 de envenenamientos y 200.000 muertes reportados por año en el mundo. El envenenamiento es más común en trabajadores agrícolas, trabajadores de manufacturas y niños pequeños. En algunos países, los intentos de suicidio con estos agentes de fácil acceso son un problema mayor.

Toxicocinética

Estos pesticidas pueden ser rápidamente absorbidos a través de todas las rutas: respiratoria, gastrointestinal, ocular y dérmica. El comienzo de los síntomas es rápido luego de la inhalación. La absorción dérmica es lenta pero puede resultar en severa toxicidad si la exposición es prolongada, y puede

ser aumentada si el agente es lipofílico y es facilitada por el solvente y el emulsificador utilizado en la formulación. La ingesta oral generalmente es accidental en niños pero habitualmente se asocia con intentos de suicidio en adultos. Estos pesticidas se distribuyen y se acumulan rápidamente en grasas, hígado y riñón. La eliminación es lenta debido al extenso depósito en la grasa; para los fosfoatoos, más lipofílicos, puede demorar días.

Mecanismo de acción

La acetilcolinesterasa (AChE) es una de las enzimas más eficientes, capaz de hidrolizar en forma extremadamente rápida a la acetilcolina y regenerar la enzima activa. La acetilcolina se une al grupo hidroxilo del residuo serina 203 en el sitio activo de la acetilcolinesterasa para formar un intermediario. La ruptura de este intermediario regenera la enzima activa, y en este proceso la acetilcolina es hidrolizada. El mecanismo molecular de la toxicidad de los organofosforados reside en la fosforilación o carbamilo del mismo residuo serina y en la formación de un intermediario organofosforado o carbamilo con la acetilcolinesterasa. La enzima fosforilada o carbamilo es mucho más estable y tiene una velocidad de hidrólisis y regeneración de la enzima activa más lenta. En algunos casos, la regeneración puede ser tan lenta que la AChE fosforilada persiste esencialmente inactiva. Algunas de estas enzimas fosforiladas pueden perder un grupo alquilo en las próximas 24 a 48 horas, antes de que la enzima activa pueda ser regenerada. Este proceso se conoce como envejecimiento. La enzima envejecida queda permanentemente fosforilada y no puede ser regenerada por hidrólisis espontánea ni por los antídotos del tipo oximas.

Los inhibidores de la colinesterasa bloquean la actividad de la enzima AChE, resultando en la acumulación de acetilcolina en todos los receptores colinérgicos. Esto produce

una estimulación continua del receptor, produciendo el síndrome tóxico colinérgico.

La acetilcolina se une a los receptores muscarínicos y nicotínicos. Los receptores muscarínicos están localizados en el sistema nervioso central y en el sistema nervioso periférico en la unión neuromuscular y en la porción parasimpática del sistema nervioso autónomo. Los receptores nicotínicos están localizados en el sistema nervioso central, en los ganglios simpáticos y parasimpáticos, y en la unión neuromuscular. Los efectos de los inhibidores de la colinesterasa se hacen evidentes en todos estos sitios; es decir, en el sistema nervioso central y periférico, tanto en los sitios muscarínicos como nicotínicos.

Cuadro clínico

La acumulación de acetilcolina en los receptores muscarínicos y nicotínicos produce un síndrome clínico predecible conocido como toxidrome colinérgico (Tabla 12/9). Los síntomas iniciales pueden resultar de los efectos locales y no de la toxicidad sistémica. Debido a que la dosis que produce efectos mínimos sólo es un poco menor que la capaz de causar la muerte, la presencia o ausencia de distintos signos y síntomas puede ser de poco valor en relación al correcto diagnóstico y pronóstico.

Secuelas neurológicas

Los pacientes que reciben pronto tratamiento habitualmente se recuperan de la toxicidad aguda. Se han descrito, sin embargo, dos secuelas neurológicas de la intoxicación severa: la neuropatía tardía desencadenada por organofosforados y el síndrome intermedio.

La neuropatía tardía inducida por organofosforados aparece en pacientes que sufren una inhibición significativa de la colinesterasa y se produce una a tres semanas después de la exposición. En estos casos, el paciente habitualmen-

Tabla 12/9. Toxidrome colinérgico.

Localización	Tejido o función afectado y modo de acción	Efectos clínicos
Muscarínica	Ojos: constricción del esfínter pupilar; parálisis de la acomodación Aparato cardiovascular: Aumento del tono vagal, disminución de la contractilidad y conducción, disminución de la presión arterial, dilatación de vasos periféricos Glándulas sudoríparas, lagrimales, salivales, bronquiales y digestivas: estimulación.	Miosis, visión borrosa, dolor retrobulbar Bradycardia, bloqueos. Hipotensión. Piel caliente, inyección conjuntival Sudoración profusa, aumento de la secreción lagrimal, nasal, salival, broncorrea, aumento de la secreción gástrica
	Músculo liso: Bronquial: constricción Digestivo: aumento de la motilidad Vejiga: constricción del detrusor y relajación del esfínter	Disnea, broncoespasmo. Vómitos, dolor abdominal, diarrea. Incontinencia de orina
Nicotínicos	Músculo esquelético: estimulación inicial seguida de parálisis	Fasciculaciones descendentes, luego parálisis flácida. Hiperreflexia, luego hiporreflexia. Muerte por asfixia.
Acciones centrales	Ganglios simpáticos: estimulación inicial, luego parálisis EEG: desincronización, descargas tipo gran mal, luego EEG isoelectrico	Taquicardia e hipertensión inicial, luego bradicardia e hipotensión Ansiedad, confusión, coma, convulsiones, depresión respiratoria y cardiovascular.

te presenta debilidad de las extremidades inferiores, que progresa a las extremidades superiores, con la aparición eventual de ataxia y parálisis. Los pacientes con casos leves se recuperan en meses; aquellos con casos más graves tienen síntomas persistentes.

El síndrome intermedio fue descrito en el año 1987 en Sri Lanka. El comienzo de los síntomas se produce entre 24 y 96 horas luego de la resolución de una crisis colinérgica severa y antes del desarrollo de la neuropatía. La presentación inicial incluye debilidad de los miembros, debilidad de los músculos del cuello y disminución de los reflejos, siendo la causa de muerte la parálisis respiratoria. La atropina y las oximas son inefectivas para el tratamiento, pero el paciente se puede recuperar si no sufre un daño hipóxico cerebral. El síndrome intermedio se asocia con algunos organofosforados en particular: parathion, diazinon, malathion, fenthion. La causa de su producción es desconocida.

Tratamiento

Decontaminación. Existen pocos estudios bien diseñados sobre la eficacia de protocolos de decontaminación. Aunque se pueden establecer algunas generalizaciones, en general se deben tomar medidas pragmáticas, en función del tipo de intoxicación, el número de pacientes afectados, las condiciones climáticas, etcétera.

La decontaminación del aparato respiratorio se obtiene removiendo al paciente de la fuente de contaminación aérea. El método más importante es obtener una adecuada ventilación y oxigenación. La decontaminación de la piel no es necesaria si la exposición ha sido exclusivamente aérea, pero es conveniente retirar las ropas del personal expuesto a vapores tóxicos debido a que la presencia de estos en las mismas puede producir contaminación secundaria.

Empleo de antidotos. La atropina y las oximas son antidotos esenciales para la resucitación y tratamiento de las víctimas de intoxicación por organofosforados. Las dosis y vías de administración se analizan en el apartado siguiente.

INTOXICACIÓN POR GASES NERVIOSOS

El empleo potencial de armas de afectación masiva se ha convertido en un desafío real en regiones del mundo distantes de las áreas de conflictos armados. Las víctimas de ataques masivos pueden sufrir de traumas físicos aislados o traumas en combinación con intoxicaciones. Dentro de estas últimas, son particularmente devastantes las producidas por los denominados "Gases nerviosos".

Características químicas

Los agentes nerviosos o gases nerviosos fueron originalmente sintetizados inmediatamente antes de la Segunda Guerra Mundial por científicos alemanes que intentaban desarrollar pesticidas superiores en base a los compuestos organofosforados existentes. El gas tabun fue el primero en ser sintetizado, seguido por el sarin y el soman, que fueron producidos a fines de la década del '30. Estos productos recibieron los nombres en código GA, GB y GD. Otro tipo de gas neurotóxico es el VX, descubierto en el Reino Unido.

Los agentes nerviosos son considerados como los más peligrosos dentro de las armas químicas, y constituyen uno de los compuestos más letales producidos por el hombre. Por ejemplo, el tiempo de concentración letal (LC_{50}) del VX es 500 veces menor que el del cianuro, compuesto altamente tóxico (Tabla 12/10).

Los agentes nerviosos son generalmente líquidos a la tem-

peratura ambiente. Las rutas principales de intoxicación son a través de la inhalación de vapores y la absorción directa a través de la piel. La cantidad, duración y ruta de exposición de los agentes nerviosos son factores importantes en la determinación del curso clínico de la intoxicación. Los síntomas respiratorios, incluyendo disnea, broncoespasmo y broncorrea, son las manifestaciones iniciales de la exposición por aire, seguidos por debilidad muscular progresiva que lleva al paro cardiorespiratorio y a la muerte dentro de minutos. En contraste, en la exposición dérmica, inicialmente se producen temblores musculares (efecto nicotínico), que dependiendo de la dosis, pueden progresar a fasciculaciones, debilidad y parálisis tardía completa. La exposición cutánea generalmente produce una progresión más gradual de los síntomas respiratorios, pero es más riesgosa para el personal de salud que entra en contacto directo con la ropa y la piel contaminadas. En cualquier caso, si no se instituye un tratamiento adecuado se produce falla respiratoria y muerte.

Mecanismo de acción

Los agentes nerviosos pueden afectar cualquier sistema orgánico, pero su letalidad está relacionada con su capacidad de producir parálisis de los músculos respiratorios y severa depresión del sistema nervioso central. A diferencia de los efectos temporarios de los compuestos organofosforados, los agentes nerviosos producen una inhibición irreversible de distintos tipos de acetilcolinesterasas (AChE) a través de una unión covalente con los sitios activos de la enzima. La inhibición enzimática se produce tanto en el sistema nervioso central como periférico, y sus efectos pueden ser estimados a través de la medición de la AChE en los glóbulos rojos. Esta medida es una aproximación de la actividad de la AChE en el sistema nervioso central y es indicativa del grado de intoxicación. No existen determinaciones directas de laboratorio de los niveles séricos o urinarios de los agentes nerviosos o de sus metabolitos.

Cuadro clínico

El bloqueo resultante de la hidrólisis de la acetilcolina produce una acumulación rápida de este neurotransmisor dentro de la placa sináptica, a nivel de los receptores muscarínicos y nicotínicos, produciendo una estimulación colinérgica postsináptica intensa. Los efectos fisiopatológicos de los agentes nerviosos son virtualmente opuestos a los de la toxina botulínica; los agentes nerviosos resultan en un aumento de acetilcolina en la unión sináptica, mientras que la toxina botulínica produce una disminución de la acetilcolina a dicho nivel. La activación constante de los receptores nicotínicos genera contracciones musculares esqueléticas involuntarias seguidas por un bloqueo tipo depolarización completo. La acumulación de la acetilcolina en el sistema nervioso central produce ansiedad, desorientación, convulsiones generalizadas y coma. Estos efectos siguen en segundos a la exposición al agente tóxico, evolucionando rápidamente al paro respiratorio. El colapso hemodinámico, acompañado de bradicardia,

Tabla 12/10. Propiedades toxicológicas de los agentes nerviosos.

Agente	LC_{50} (mg/min/m ³)	LD_{50} (mg)
Tabun	400	1.000
Sarin	100	1.700
Soman	50	100
VX	10	10

Tabla 12/11. Manifestaciones clínicas de la intoxicación por agentes nerviosos.

Sistema	Manifestaciones clínicas
Sistema nervioso central	Convulsiones, coma, depresión respiratoria
Cardiovascular	Hiperestimulación simpática nicotínica inicial (taquicardia, hipertensión) seguida por activación muscarínica (bradicardia, bloqueo cardíaco, prolongación del QT, arritmias e hipotensión)
Respiratorio	Irritación y congestión laringea y de la vía aérea superior, broncorrea, broncoespasmo (efecto muscarínico) parálisis de los músculos respiratorios (efecto nicotínico) y edema pulmonar
Musculoesquelético	Fasciculaciones involuntarias seguidas por debilidad y parálisis flácida (efecto nicotínico)
Gastrointestinal	Hipermotilidad que produce náuseas, vómitos, cólicos abdominales y diarrea severa (efectos muscarínicos)
Trato urinario	Incontinencia urinaria (efecto muscarínico)
Glándulas secretorias	Lagrimación excesiva, salivación (efecto muscarínico) y perspiración

es otra acción muscarínica que precede a la muerte. La acumulación de acetilcolina en los sitios muscarínicos también aumenta la actividad de varias glándulas secretorias, produciendo excesiva salivación, lagrimación, incontinencia urinaria, diarrea y malestar gastrointestinal. Se exagera la actividad del músculo liso, resultando en aumento de la peristalsis, broncoconstricción y miosis (Tabla 12/11).

La exposición a los inhibidores de la AChE puede causar anomalías cardíacas que conduzcan a la muerte. Las mismas incluyen disturbios de la frecuencia, ritmo y conducción, que son especialmente severos en presencia de enfermedad cardíaca de base, acidosis o hipoxemia. Inmediatamente después de la intoxicación, en presencia de dosis subletales de agentes neurotóxicos, existe un periodo de minutos de sobrestimulación cardíaca que resulta en hipertensión y taquicardia sinusal, atribuible al aumento de la estimulación de los receptores nicotínicos. La fase siguiente puede persistir por horas y se caracteriza por una severa depresión cardíaca que se manifiesta por bradicardia e hipotensión, causada por la sobreestimulación parasimpática de los receptores muscarínicos. En esta fase pueden aparecer cambios isquémicos del ST-T así como disturbios de la conducción auriculoventricular, que en ocasiones se asocian con bradicardia y eventualmente arritmias ventriculares malignas. La presencia de un intervalo QTc prolongado se asocia con mal pronóstico. Estos efectos han sido atribuidos a vasoespasmo coronario o a efectos tóxicos directos sobre el miocardio de los agentes nerviosos.

En función de la dosis recibida de agentes neurotóxicos, el cuadro clínico se ha caracterizado como leve, moderado o grave (Tabla 12/12).

Tratamiento

La aproximación farmacológica de elección en individuos intoxicados por agentes nerviosos es la administración de un antagonista del receptor muscarínico con propiedades principalmente periféricas (atropina) o centrales (escopolamina), así como una oxima y drogas anticonvulsivantes (Tabla 12/13).

La atropina es el *gold standard* para el tratamiento de la intoxicación por agentes nerviosos. La droga bloquea la sobrestimulación del receptor muscarínico, acortando el

periodo de contracción del músculo liso, las manifestaciones cardíacas de toxicidad, y la hipersecreción glandular. Los síntomas tales como broncoconstricción, náuseas y vómitos, cólicos abdominales y diarrea son atenuados. La atropina reduce la sobrestimulación parasimpática y el riesgo consecuente de bradiarritmias inducidas por la acumulación de acetilcolina. La droga debe administrarse en grandes cantidades, que pueden alcanzar a los 50 mg en 24 horas. Se admite que se necesitan dosis acumulativas de atropina de 10 a 20 mg en las primeras dos o tres horas de tratamiento para obtener un control adecuado de los síntomas tóxicos. Inicialmente se debe administrar una dosis de 2 mg en el adulto y 0,02 mg/kg en niños, preferentemente por vía intravenosa. El tratamiento intravenoso de mantenimiento se debe mantener por dos o tres días hasta resolver completamente la intoxicación. Si la intoxicación es severa, se pueden presentar manifestaciones de tolerancia a las dosis normales de atropina. Debido a que la miosis puede persistir luego de la exposición a los agentes nerviosos y que la parálisis de los músculos esqueléticos no es afectada

Tabla 12/12. Características clínicas de la exposición a agentes nerviosos en función de la dosis.

Dosis baja con efectos menores
Los ojos y la nariz son los más expuestos
Miosis con dolor ocular o cefálico
Visión borrosa
Inyección conjuntival
Rinorrea
Broncoconstricción con dolor torácico
Secreciones bronquiales moderadas
Dosis media con efectos moderados
Disnea moderada a severa
Tos, wheezing
Náuseas y vómitos
Fasciculaciones
Debilidad generalizada
Dosis alta con efectos severos
Pérdida de conciencia
Convulsiones
Parálisis flácida
Apnea
Muerte en minutos

Tabla 12/13. Tratamiento de la intoxicación por agentes nerviosos.

Severidad clínica	Atropina	Escopolamina	Cloruro pralidoxima	Obidoxima
Leve	2 mg IM cada 20 min hasta atropinización total Niños: 0,02 mg/kg	0,25 mg IM cada 4-6 hs	1-2 g IM (única dosis) Niños: 15-25 mg/kg IM	250 mg IM cada 2 horas, máximo 3 dosis Niños: 62,5 mg a 125 mg cada 2 hs, máximo 3 dosis
Moderada a severa	Dosis IV repetida (2 mg) cada 5-10 min hasta atropinización total Niños: 2 mg o 0,02 a 0,1 mg/kg.	0,25 mg IV repetido cada 30 min, luego cada 4-6 hs	1-2 g IV (única dosis)	Infusión IV en 30 min de 250 mg cada 2 horas, máximo 3 dosis

por la droga, estos dos parámetros no son útiles para evaluar el grado de atropinización. Se considera como punto final de la atropinización la desaparición de las secreciones en el árbol traqueobronquial.

El efecto de la atropina sobre la parálisis y la flacidez muscular inducida por los agentes nerviosos es mínimo debido a su falta de acción sobre los receptores nicotínicos. Para eliminar la disfunción de la sinapsis neuromuscular, caracterizada por la parálisis de los músculos respiratorios, se debe utilizar un derivado oxima tal como la pralidoxima o el cloruro de obidoxima. Estos agentes nucleofílicos actúan como reactivadores químicos de la AChE. Compiten con la unión termoestable generada entre el agente neurotóxico y la AChE en los sitios activos del receptor nicotínico, permitiendo una desactivación menor por el agente y una actividad AChE prácticamente normal. Es esencial la administración inmediata de las oximas luego de la intoxicación. La unión covalente entre el agente nervioso y el sitio activo de la AChE es seguido de un rápido proceso de "envejecimiento", es decir, la unión química entre el agente y la AChE se hace progresivamente resistente a la desactivación, a partir de minutos de la exposición inicial. Si ello ocurre, la AChE no puede ser reactivada y la actividad fisiológica del sitio sólo se restaura por la síntesis de nueva enzima. Existen muchos tipos de oximas, pero las que poseen una estructura química bi-cuaternaria, como el cloruro de pralidoxima y la obidoxima son las más potentes y las recomendadas por los expertos. En la Tabla 12/13 se indican las dosis de pralidoxima sugeridas por el ejército israelí; la World Health Organization, por su parte, recomienda una dosis inicial de 30 mg/kg en bolo seguida por una infusión de >8 mg/kg/hora.

Los efectos de los agentes neurotóxicos sobre los receptores del sistema nervioso central deben ser eliminados tan pronto como sea posible con altas dosis de anticonvulsivantes para limitar el daño cerebral y la sofocación que pueden resultar de la prolongada actividad convulsiva. La escopolamina y las benzodiazepinas intravenosas pueden prevenir que esto ocurra; la primera por su acción sedante además de por su efecto anticolinérgico central, mientras que las segundas actúan previniendo las convulsiones, reduciendo la ansiedad y facilitando la asistencia respiratoria mecánica.

El uso de bromuro de piridostigmina puede ser una medida preventiva efectiva contra la intoxicación por agentes neurotóxicos. Está aprobada como la droga de elección para la prevención de los efectos de los agentes neurotóxicos por las fuerzas armadas de distintos países.

La droga se administra por vía oral en una dosis de 30 mg tres veces por día a la población en riesgo de exposición. Su efecto protector surge de su capacidad de crear una unión reversible mas que irreversible a nivel del sitio activo de la AChE.

La falla respiratoria luego de la exposición a agentes neurotóxicos es seguida en forma inevitable de la muerte si no es inmediatamente tratada. Estos agentes producen insuficiencia respiratoria por su acción depresora sobre el centro respiratorio central así como por su acción sobre la unión neuromuscular y la vía aérea. La irritación de la vía aérea superior e inferior, su obstrucción por broncorrea, el edema pulmonar tóxico y la broncoconstricción severa son los efectos de la sobreestimulación parasimpática y el subsecuente aumento de la resistencia en la vía aérea. Estas condiciones afectan en forma adversa el intercambio gaseoso, produciendo una insuficiencia respiratoria con hipoxemia e hipercapnia. El soporte respiratorio consiste en la asistencia respiratoria mecánica utilizando una FiO₂ de 100% y PEEP. Se deben evaluar los signos precoces de barotrauma. En caso de severa broncoconstricción se deben administrar βagonistas por aerosolización a través del respirador, combinados con esteroides intravenosos. Estos agentes farmacológicos y la realización de asistencia respiratoria mecánica son la única forma de lograr una rápida reversión del síndrome de dificultad respiratoria que presentan estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Bartoccioni E., Scuderi F., Minicuci G.: Anti-MuSK antibodies: correlation with myasthenia gravis severity. *Neurology* 67:505-2006
- Bedlack R., Simel D., Bosworth H.: Quantitative myasthenia gravis score: assessment of responsiveness and longitudinal validity. *Neurology* 64:1968-2005
- Bednarik J.: Critical illness polyneuropathy, myopathy or polyneuromyopathy: future directions. *Intern J Int Care* 12:38-2005
- Ben Abraham R., Rudick V., Weinbroum A.: Practical guidelines for acute care of victims of bioterrorism: conventional injuries and concomitant nerve agent intoxication. *Aesthesiology* 97:989-2002
- Bercker S., Weber S., Deja M.: Critical illness polyneuropathy and myopathy in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 33:711-2005
- Bolton C.: Critical illness polyneuropathy and myopathy. *Crit Care Med* 29:2388-2001
- Bolton C.: Neuromuscular manifestations of critical illness. *Muscle Nerve* 32:140-2005
- Buchwald B., Ahangari R., Weishaupt A.: Intravenous immunoglobu-

- lins neutralize blocking antibodies in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 51:673-2002
- Consensus Conference: The utility of therapeutic plasmapheresis for neurological disorders. *JAMA* 256:1333-1986
- Cosi V., Lombardi M.: Treatment of myasthenia gravis with high dose intravenous immunoglobulin. *Acta Neurol Scand* 84:81-1991
- Dalakas M.: Intravenous immunoglobulin in autoimmune neuromuscular diseases. *JAMA* 291:2367-2004
- Deem S., Lee C., Curtis R.: Acquired neuromuscular disorders in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 168:735-2003
- De Jonghe B., Sharshar T., Lefaucheur J.: Paresis acquired in the Intensive Care Unit: a prospective multicenter study. *JAMA* 288:2859-2002
- De Jonghe B., Sharshar T., Hopkinson N.: Paresis following mechanical ventilation. *Curr Opin in Crit Care* 10:47-2004
- De Jongue B., Bastuji Garin S., Sharshar T.: Does ICU-acquired paresis lengthen weaning from mechanical ventilation? *Intensive Care Med* 30:1117-2004
- De Jongue B., Sharshar T., Lefaucheur J.: Critical illness neuromyopathy. *Clin Pulm Med* 12:90-2005
- De Jongue B., Lacherade J., Durand M.: Critical illness neuromuscular syndromes. *Crit Care Clin* 22:805-2006
- De Letter M., Schmitz P., Visser L.: Risk factor for the development of polyneuropathy and myopathy in critically ill patients. *Crit Care Med* 29:2281-2001
- Fletcher S., Kennedy D., Ghosh I.: Persistent neuromuscular and neurophysiologic abnormalities in long-term survivors of prolonged critical illness. *Crit Care Med* 31:1012-2003
- French Cooperative Group on plasma exchange in Guillain Barré Syndrome: Efficiency of plasma exchange in Guillain Barré Syndrome. *Ann Neurol* 22:753-1987
- Gajdos P., Chevret S., Toyka K.: Plasma exchange for myasthenia gravis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 1, 2004*. Oxford: Update Software.
- Gobon K., Ropper A.: Acute respiratory failure neuropathy. A variant of critical illness polyneuropathy. *Crit Care Med* 21:267-1993
- Govoni V., Granieri E.: Epidemiology of the Guillain-Barré syndrome. *Curr Opin Neurol* 14:605-2001
- Green D.: Weakness in the ICU: Guillain-Barré syndrome, myasthenia gravis, and critical illness polyneuropathy/myopathy. *The Neurologist* 11:338-2005
- Greenfield R., Brown B., Hutchins J.: Microbiological, biological, and chemical weapons of warfare and terrorism. *Am J Med Sci* 323:326-2002
- Gronseth G., Barohn R.: Practice parameter: thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence based review). *Neurology* 55:7-2000
- Haldeman D., Zulkosky K.: Treatment and nursing care for a patient with Guillain-Barré syndrome. *Dimens Crit Care Nurs* 24:267-2005
- Hartung H., Kieseier B., Kiefer R.: Progress in Guillain-Barré Syndrome. *Curr Opin Neurol* 14:597-2001
- Hartung H., Willison H., Kieseier B.: Acute immunoinflammatory neuropathy: update on Guillain-Barré syndrome. *Curr Opin Neurol* 15:571-2002
- Henderson R., Lawn N., Fletcher D.: The morbidity of Guillain-Barré syndrome admitted to the intensive care unit. *Neurology* 60:17-2003
- Hetherington K., Losek J.: Myasthenia gravis: myasthenia vs. cholinergic crisis. *Pediat Emerg Care* 21:546-2005
- Hill M.: The neuromuscular junction disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74(Suppl II):ii32-2003
- Hough C.: Neuromuscular sequelae in survivors of acute lung injury. *Clin Chest Med* 27:691-2006
- Hughes R., Wijdicks E., Barohn R.: Practice parameter: immunotherapy for Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 61:736-2003
- Hund E.: Critical illness polyneuropathy. *Curr Opin Neurol* 14:649-2001
- Jaretzki I., Barohn R., Ernstoff R.: Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. *Neurology* 55:16-2000
- Kiwabara S., Mori M., Ogawara K.: Intravenous immunoglobulin therapy for Guillain-Barré syndrome with IgG anti GM1 antibody. *Muscle Nerve* 24:54-2001
- Kuwabara S.: Guillain-Barré Syndrome: epidemiology, pathophysiology and management. *Drugs* 64:597-2004
- Kwong T.: Organophosphate pesticides: biochemistry and clinical toxicology. *Therap Drug Monit* 24:144-2002
- Latronico N., Peli E., Botteri M.: Critical illness myopathy and neuropathy. *Curr Opin Crit Care* 11:126-2005
- Latronico N., Bertolini G., Guarneri B.: Simplified electrophysiological evaluation of peripheral nerves in critically ill patients: the Italian multi-centre CRIMYNE study. *Critical Care* 11:R11 (doi:10.1186/cc5671) 2007
- Lawn N., Fletcher D., Henderson R.: Anticipating mechanical ventilation in Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol* 58:893-2001
- Leikin J., Thomas R., Walter F.: A review of nerve agent exposure for the critical care physician. *Crit Care Med* 30:2346-2002
- Lorin S., Nierman D.: Critical illness neuromuscular abnormalities. *Crit Care Clin* 18:553-2002
- Mac Duff A., Grant I.: Critical care management of neuromuscular disease, including long term ventilation. *Curr Opin Crit Care* 9:106-2003
- Madore F.: Plasmapheresis: technical aspects and indications. *Crit Care Clin* 18:375-2002
- Maramattom B., Wijdicks E.: Acute neuromuscular weakness in the intensive care unit. *Crit Care Med* 34:2835-2006
- Marilnelli W., Latherman J.: Neuromuscular disorders in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 18:915-2002
- Mendez-Tellez P., Dorman T.: Long term outcomes of ICU-Acquired neuromuscular abnormalities. *Contemporary Crit Care* 3:N2-1-2005
- Meriggioli M., Sanders D.: Advances in the diagnosis of neuromuscular junction disorders. *Am J Phys Med Rehabil* 84:627-2005
- Mokhelesi B., Leikin J., Murray P.: Adult toxicology in critical care: Part II: Specific poisonings. *Chest* 123:897-2003
- Niakan E., Harati Y.: Immunosuppressive drug therapy in myasthenia gravis. *Arch Neurol* 43:155-1986
- Nicolle M.: Myasthenia gravis. *The Neurologist* 8:2-2002
- Peter J., Moran J., Graham P.: Oxime therapy and outcomes in human organophosphate poisoning: an evaluation using meta-analytic techniques. *Crit Care Med* 34:502-2006
- Ponseti J., Azem J., Fort J.: Long term results of tacrolimus in cyclosporine and prednisone dependent myasthenia gravis. *Neurology* 64:1641-2005
- Rabinstein A., Wijdicks E.: BiPAP in acute respiratory failure due to myasthenic crisis may prevent intubation. *Neurology* 59:1647-2002
- Raphaël J., Chevret S., Hughes R.: Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 1, 2004*. Oxford: Update Software.
- Richman D., Agius M.: Treatment of autoimmune myasthenia gravis. *Neurology* 61:1652-2003
- Ropper A.: Critical care of Guillain Barré syndrome. En Ropper A.: *Neurological and neurosurgical intensive care*. Third Ed. Raven Press New York 1993
- Ropper A.: The Guillain Barré Syndrome. *N Engl J Med* 326:1130-1992
- Schwendimann R., Burton E., Minagar A.: Management of myasthenia gravis. *Amer J Therap* 12:262-2005
- Stafford I., Dildy G.: Myasthenia gravis and pregnancy. *Clin Obst Gynec* 48:48-2005
- Tindall R., Rollins J.: Preliminary results of a double blind, randomized, placebo controlled trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *N Engl J Med* 316:719-1987
- van den Berghe G., Wouters P., Weekers F.: Intensive insulin therapy in the critically ill patient. *N Engl J Med* 345:1359-2001
- van den Berghe G., Wouters P., Bouillon R.: Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med* 31:359-2003

- van Mook W., Hulsewe Evers R.: Critical illness polyneuropathy. *Curr Opin Crit Care* 8:302-2002
- Varelas P., Chin Chua H., Natterman J.: Ventilatory care in myasthenia gravis crisis: assessing the baseline adverse event rate. *Crit Care Med* 30:2663-2002
- Wolfe G., Gross B.: Treatment review and update for myasthenia gravis. *J Clin Neuromusc Dis* 6:54-2004
- Yuki N., Koga M.: Bacterial infections in Guillain-Barré and Fisher syndromes. *Curr Opin Neurol* 19:451-2006
- Zifko U., Chen R.: The respiratory system. *Bailliere's Clin Neurology* 5:477-1996
- Zimmerman J.: Poisonings and overdose. 11th Critical Care Refresher. Society of Critical Care Medicine, Orlando, Florida, 2007
- Zinman L., Ng E., Bril V.: IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: a randomized controlled trial. *Neurology* 68:837-2007

CAPÍTULO 13

Neumonías agudas comunitarias graves

DRES. HOMERO BAGNULO, JOSÉ LASERRA Y ANA BARROS

CONCEPTO

Fang y col. establecieron los criterios para definir la neumonía adquirida en la comunidad, que incluyen:

a. Pacientes con diagnóstico clínico de neumonía dentro de las primeras 48 horas de ingreso al hospital, siempre que no hayan estado hospitalizados dentro de las dos semanas que preceden a la admisión actual;

b. Hallazgos clínicos confirmatorios de un criterio mayor: tos, expectoración o fiebre de más de 37,8°C; o dos criterios menores: dolor pleurítico, disnea, alteración del estado mental, consolidación en el examen físico o leucocitosis de más de 12.000/mm³.

c. Un nuevo infiltrado pulmonar en la radiografía de tórax, siempre que el mismo no pueda ser atribuido a causas no infecciosas: tromboembolismo pulmonar, edema agudo de pulmón o neoplasia.

Es de destacar que las neumonías agudas no deberían ser consideradas como una entidad única, sino preferentemente como un complejo sindrómico con múltiples causas etiológicas, pronóstico y opciones terapéuticas. Baste citar la diferencia entre la neumonía comunitaria del paciente joven previamente sano, de la neumonía de un paciente inmunocomprometido, o del anciano internado en una guardería.

Fine y col. analizaron un grupo de más de 52.000 pacientes con neumonía comunitaria a los fines de establecer un predictor de riesgo destinado a identificar a aquellos que requerirán internación en función de su gravedad inicial (Pneumonia Severity Index -PSI-). Los resultados fueron confirmados en una segunda cohorte de pacientes como parte del estudio Pneumonia Patient Outcomes Research Team Cohort (PORT). Los pacientes fueron estratificados en cinco clases

de severidad en un proceso en dos etapas. En la primera etapa se establecieron los criterios que permitan clasificar a los pacientes como pertenecientes a la Clase I, a saber: edad < 50 años, 0 de 5 condiciones comórbidas (enfermedad neoplásica, enfermedad hepática, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad cerebrovascular y enfermedad renal), signos vitales normales o con modificaciones leves, y estado mental normal. En una segunda etapa, los pacientes no asignados a la Clase de riesgo I se estratificaron en clases II-V en base a puntos asignados a tres variables demográficas (edad, sexo, y residencia en guardería), cinco condiciones comórbidas ya citadas, cinco hallazgos del examen físico (pulso \geq 125 latidos/min; frecuencia respiratoria \geq 30 respiraciones/min; presión arterial < 90 mm Hg; temperatura < 35°C o \geq 40°C; y alteración del estado mental), y siete datos de laboratorio y/o hallazgos radiográficos (pH arterial < 7,35; urea \geq 30 mg/dl, nivel de sodio < 130 mEq/l, nivel de glucosa \geq 250 mg/dl, hematocrito < 30, hipoxemia con SaO₂ < 90% o PaO₂ < 60 mm Hg; y derrame pleural en la placa de tórax de ingreso). En el estudio de Fine, el 6% de los pacientes en clase III, el 11% de los pacientes en Clase IV, y el 17% de los pacientes en Clase V requirieron admisión en Terapia Intensiva (UTI). El PSI incluye 20 variables diferentes, lo que limita significativamente su empleo práctico en las salas de emergencia.

La neumonía aguda comunitaria grave (NACG) ha sido definida como una neumonía que requiere monitoreo en una unidad de cuidados intensivos, y la posible utilización de asistencia respiratoria mecánica (ARM) y/o soporte hemodinámico (Torres A. y col.). Se debe tener en cuenta, sin embargo, que la internación en una UTI depende de políticas específicas de admisión a la unidad, las que pueden variar considerablemente en los distintos centros.

La American Thoracic Society (ATS) ha propuesto una serie de criterios para definir la neumonía grave de la comunidad, que han servido para propósitos clínicos y de investigación (Tabla 13/1).

En este estudio retrospectivo, la necesidad de admisión a UTI quedó definida utilizando una regla que requiere la presencia de dos o tres criterios menores o uno de dos criterios mayores (necesidad de asistencia respiratoria mecánica o presencia de shock séptico). Con esta regla, la sensibilidad fue del 78%, la especificidad del 94%, el poder predictivo positivo del 75%, y el poder predictivo negativo del 95%.

Como se puede observar, tres parámetros hacen referencia a la falla respiratoria (FR >30 por minuto; PaO₂/FiO₂ <250 y necesidad de asistencia respiratoria mecánica), otros tres son hallazgos radiológicos (bilateralidad, compromiso multilobar, aumento del tamaño de las opacidades) y los restantes denotan el compromiso hemodinámico.

Se ha demostrado que estos criterios, si bien son muy sensibles, son poco específicos. Otro inconveniente que presentan es que no establecen el momento en que dichos criterios deben ser aplicados.

La British Thoracic Society (BTS), por su parte, ha propuesto las pautas de definición citadas en la Tabla 13/2.

El conjunto de los factores pronósticos adversos principales es conocido por el acrónimo CURB. Otorgando un valor de 0 a 1 para la ausencia o presencia de cada uno de estos caracteres, más el agregado de la edad menor o mayor de 65 años (CURB-65), se puede generar un score simple de seis puntos (0 a 5) para estratificar a los pacientes en distintos grupos de gravedad (Lim y col.).

En un estudio reciente, Ewig y Torres han propuesto una modificación de los criterios propuestos por la American Tho-

rac Society (ATS), según lo indicado en la Tabla 13/3.

Cuando se validaron en una población de 696 pacientes consecutivos (Ewig S. y col. 2004), los criterios precedentes demostraron tener un valor predictivo excelente para establecer la severidad de la neumonía en pacientes individuales, con una sensibilidad del 69%, especificidad del 98%, valor predictivo positivo del 87% y valor predictivo negativo del 94%. Lo mismo fue cierto para la predicción de la mortalidad, con una sensibilidad del 94%, una especificidad del 93%, un valor predictivo positivo del 87% y un valor predictivo negativo del 94%.

Por fin, en el año 2007, en una reunión conjunta de la IDSA y la ATS se propusieron los criterios citados en la Tabla 13/4 para la definición de NACG.

Con la adición de más criterios menores, el umbral para la admisión en terapia intensiva se estableció en la presencia de al menos tres criterios menores, en base a la mortalidad asociada con los criterios CURB.

A pesar de los estudios descritos, destinados a establecer la gravedad a través del examen inicial de los pacientes con neumonía de la comunidad, existe una sustancial variabilidad en la frecuencia de internación de adultos con esta enfermedad, sugiriendo que los médicos no utilizan criterios consistentes para decidir cuándo y donde hospitalizar a pacientes con neumonía de la comunidad. Esto estaría avalado por una reciente evaluación de los criterios de la American and British Thoracic Society y del Pneumonia Severity Index, realizada por Angus y col., en la cual se comprobó que el 27% de los pacientes con NACG que fueron admitidos a una UTI se encontraban en las clases de bajo riesgo (PSI I a III). Los autores concluyen que las reglas de predicción clínica para NAC grave no están suficientemente desarrolladas como para guiar el nivel de cuidado.

FRECUENCIA

De acuerdo con el Centers for Disease Control and Prevention (CDC), en EE.UU. las infecciones por *Streptococcus pneumoniae* son responsable de alrededor de 100.000-135.000 hospitalizaciones relacionadas con neumonía y más de 60.000 casos de enfermedad invasiva cada año, incluyendo 3.300 casos de meningitis. La neumonía comunitaria, conjuntamente con la influenza, constituye la séptima causa de muerte en EE.UU.

Tabla 13/1. Condiciones asociadas con NACG (ATS).

Criterios menores reconocidos a la admisión:

- Frecuencia respiratoria igual o mayor de 30 respiraciones por minuto.
- Índice $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ menor de 250 mm Hg, o una $\text{PaO}_2 < 50$ mm Hg respirando aire.
- Radiografía de tórax que muestra compromiso bilateral o de varios lóbulos.
- Presión arterial sistólica menor de 90 mm Hg.
- Presión arterial diastólica menor de 60 mm Hg.

Criterios mayores reconocidos a la admisión o durante el curso clínico:

- Requerimiento de asistencia respiratoria mecánica.
- Aumento del tamaño de los infiltrados en $\geq 50\%$ en presencia de ausencia clínica de respuesta al tratamiento o deterioro (infiltrados progresivos).
- Requerimiento de vasopresores por más de cuatro horas (sepsis severa o shock séptico).
- Creatinina sérica ≥ 2 mg/dL o aumento en ≥ 2 mg/dL en pacientes con enfermedad renal previa; o insuficiencia renal aguda que requiera diálisis.

Existen pocos datos relativos a la frecuencia de neumonías graves en relación con el número total de neumonías hospitalizadas y no hospitalizadas. En la experiencia de Torres y col., la neumonía severa que requiere admisión en UTI representó el 10% del total de pacientes admitidos por neumonía a una unidad respiratoria en un período de cinco años, aunque la incidencia aumentó al 16% en los últimos 18 meses del estudio. Otros autores han encontrado una incidencia del 3 al 5% hasta el 18%.

Basado en una estimación de incidencia de neumonía de la comunidad del 2 al 4/1.000 personas/año, con alrededor del 20% requiriendo hospitalización, y alrededor del 10% de los pacientes hospitalizados requiriendo admisión a UTI, la neumonía severa alcanzaría una incidencia de alrededor del 4 al 8/100.000 personas/año. En los ancianos, con una incidencia de neumonía de más del 30/1.000 personas/año, la incidencia de formas severas alcanzaría a 6/10.000 personas/año.

En un estudio de Bagnulo y col., en Uruguay, probablemente en relación con una infraestructura deficitaria en las salas de internación general, el 35% de los pacientes admitidos al Hospital requirió derivación a UTI, y de ellos el 75% requirió asistencia respiratoria mecánica en algún momento de su evolución. En resumen, el 26% de los pacientes ingresados con diagnóstico de neumonía en un hospital que atiende a una población de bajos recursos requirió ARM. Se debe destacar además el predominio invernal de esta patología, así como las variaciones en la incidencia en distintos años, probablemente en relación con la actividad paralela del virus influenza.

En el Reino Unido, el Intensive Care National Audit and Research Centre (ICNARC) Case Mix Programme mantiene una poderosa base de datos sobre ingresos a Terapia Intensiva. Analizando los ingresos ocurridos entre 1995 y 2004, sobre 301.871 admisiones en 172 unidades de adultos en Inglaterra, Gales e Irlanda del Norte, se reconocieron 17.869 casos de neumonías de la comunidad, lo que representa el 5,9% del total de admisiones (Woodhead y col.). Un dato importante del estudio es que el número de admisiones se hizo progresivamente mayor a través del tiempo, lo cual se atribuyó a un aumento real en el número de neumonías graves, y a una mayor liberalidad de admisión a UTI de tales neumonías, en particular en pacientes de mayor edad.

Tabla 13/2. Definición de neumonía grave de la comunidad (BTS).

Dos o más de los hallazgos pronósticos adversos principales o un factor pronóstico adverso asociado al juicio clínico, considerando la presencia de factores pronósticos adversos adicionales o factores pronósticos adversos preexistentes.

Factores pronósticos adversos principales (CURB: confusion, urea, respiratory rate, blood pressure)

Confusión mental de reciente comienzo

Urea > 7 mmol/l

Frecuencia respiratoria de 30 o más por minuto

Presión arterial sistólica < 90 mm Hg o diastólica < 60 mm Hg

Factores pronósticos adversos adicionales

$\text{PaO}_2 < 50$ mm Hg o $\text{SaO}_2 < 92\%$

Radiografía de tórax con compromiso bilateral o multilobar

Factores pronósticos adversos preexistentes

Edad de 50 años o mayor

Presencia de enfermedad coexistente

ETIOLOGÍA

La identificación microbiológica del organismo responsable de la NACG que requiere asistencia en cuidados intensivos está altamente dificultada por la terapéutica antibiótica previa, la toma inadecuada de las muestras del tracto respiratorio y la evaluación subóptima de las mismas. En las distintas series, la identificación de un agente causal pudo ser confirmada entre el 15 y el 82% de los casos, dependiendo de la técnica utilizada para identificar el organismo.

En la serie de Torres y col., por ejemplo, el agente causal de la NACG que se asoció con insuficiencia respiratoria aguda pudo ser establecido en el 52% de los pacientes. Sorensen y col., utilizando una metodología diagnóstica completa que incluye contra-inmuno-electroforesis de orina, suero y esputo, en conjunto con cultivos de lavado broncoalveolar, esputo, sangre y nasofaringe, fueron capaces de establecer el diagnóstico etiológico en el 81% (29/36) de los casos. En la serie cooperativa de Gua Dong Fang y col., sobre 359 pacientes, el 58,5% tuvieron un diagnóstico bacteriológico, considerándose en el 37,6% que el agente aislado era definitivamente el productor de la enfermedad, y en el 62,4% se lo consideró como agente presuntivo. El causal más común fue el neumococo, seguido por el *Hemophilus influenzae*. En la serie reciente de Leroy y col., de 299 pacientes, se aisló un agente patógeno potencialmente causal en el 65,5%. Los agentes más comunes fueron el neumococo, el estafilococo aureus y los gérmenes Gram negativos. Rello y col., analizando una base de datos que incluía 460 pacientes entre los años 1991 y 1999 en España, comprobaron que los patógenos más frecuentemente aislados eran el *Streptococcus pneumoniae* (15%) y la *Legionella pneumophila* (5,6%). Treinta y cinco episodios fueron polimicrobianos. El 11% de los pacientes presentaron bacteriemia, y en el 42,6% de los casos no se pudo identificar la etiología.

Todas las series publicadas han reconocido al *Streptococcus pneumoniae* (neumococo) como el agente etiológico predominante. En algunas series regionales comparte esa posición con *Legionella*, o es seguido por ésta; mientras que en otras, el *H. influenzae*, la *Klebsiella pneumoniae* y el *Mycoplasma pneumoniae* siguen al neumococo en frecuencia.

De lo que no cabe duda es del papel protagónico habitual del *S. pneumoniae* en todas las comunicaciones sobre neumonías comunitarias ingresadas a terapia intensiva. En la serie de los autores, más de la mitad de los pacientes con diagnóstico etiológico presentaron a este germen como el agente causal, seguido a distancia por otras etiologías bacterianas también comunicadas por otros autores: *H. influenzae*, *Klebsiella*, etc. La *Pseudomonas aeruginosa* sólo fue

hallada en pacientes con bronquitis crónica con broncorrea y posibles bronquiectasias. En dicha serie no se aisló nunca *Legionella*, lo cual plantea algunas consideraciones respecto a la terapéutica empírica inicial de los pacientes con NACG en distintas regiones geográficas.

Otras especies de estreptococo distintas del *S. pneumoniae*, tales como el *S. beta hemolítico* y el *S. viridans*, son responsables del 1 al 2% de las NACG en sujetos previamente sanos. En contraste, estos organismos producen del 5 al 12% de las NACG en pacientes ancianos y neutropénicos.

En estudios recientes, se ha comprobado que el *Staphylococcus aureus* es el segundo agente etiológico más común productor de NAC bacteriémica. Los investigadores documentan un aumento del 200% en la incidencia de NAC bacteriémica por este germen cuando se comparan con estudios de los años 1980 y 1990. El germen aislado puede ser meticilino-sensible o meticilino-resistente, y en este último caso es habitual que presente una lesión necrotizante característica, y una patente particular de sensibilidad, distinta de la de los estafilococos meticilino-resistentes hospitalarios.

Los microorganismos atípicos también son agentes causales de neumonías graves, que pueden incluso evolucionar al Síndrome de dificultad respiratoria aguda, aunque menos frecuentemente que los agentes bacterianos. De allí la utilidad del empleo de técnicas serológicas para reconocer *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y *psittaci*, *Legionella* y *Coxiella burnetti*. En la serie de Bagnulo y col., se reconoció un cierto número de casos producidos por *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*, inclusive en pacientes mayores de 60 años.

Aunque la incidencia de *Mycobacterium tuberculosis* como causa de neumonía severa varía, debe ser considerado como patógeno potencial, en especial en los centros urbanos.

El-Sohl y col., reportaron los hallazgos microbiológicos de 95 pacientes ancianos provenientes de guarderías admitidos a una UTI por neumonía severa por aspiración. En 54 pacientes se identificaron microorganismos: 20% fueron anaerobios y 80% aerobios, de los cuales el 79% eran bacterias Gram negativas. Estudios recientes se han focalizado en la relación entre la higiene bucal, la colonización de la placa dental, y el riesgo subsiguiente de neumonía. Se ha comprobado que una alta colonización de la placa o la evidencia de enfermedad periodontal se asocian con la presencia de bacterias anaerobias en las muestras de lavado broncoalveolar.

Diferentes virus pueden producir NACG, en particular los virus influenza en época de epidemia. A de Roux y col. evaluaron un grupo importante de pacientes con neumonía de la comunidad, reconociendo una etiología viral en el 18% de los mismos, presentando la mitad de ellos una infección

Tabla 13/3. Criterios de definición de neumonía grave de la comunidad (Ewig y Torres)

Criterios menores reconocidos a la admisión:

Al menos dos o tres de los siguientes:

- Insuficiencia respiratoria severa ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$).
- Compromiso de más de dos lóbulos en la radiografía de tórax (compromiso multilobar).
- Presión arterial sistólica < 90 mm Hg.

O la presencia de al menos uno de los dos criterios mayores siguientes, evaluados en la admisión o durante el curso clínico:

- Requerimiento de asistencia respiratoria mecánica.
- Requerimiento de vasopresores por más de cuatro horas (shock séptico).

Tabla 13/4. Criterios de definición de NACG.

Criterios menores

- Frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones/min
- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 250$
- Infiltrados multilobares
- Confusión/desorientación
- Urea (nivel BUN ≥ 20 mg/dL)
- Leucopenia (glóbulos blancos < 4000 células/mm³)
- Trombocitopenia (plaquetas < 100.000 células/mm³)
- Hipotermia (temperatura central $< 36^\circ\text{C}$)
- Hipotensión que requiere agresivo reemplazo de fluidos

Criterios mayores

- Asistencia respiratoria mecánica
- Shock séptico que requiere vasopresores

mixta. La asociación entre una infección viral reciente y el aumento del riesgo de superinfección bacteriana, en particular la neumonía neumocócica, se puede relacionar con una alteración de los mecanismos de defensa del huésped. Se comprobó un aumento de la adherencia bacteriana del *S. pneumoniae*, *S. aureus* y *H. influenzae* en pacientes con exposición a los virus influenza. La variación estacionaria de la infección por influenza coincide con la mayor incidencia de neumonía bacteriana, consistente con el mecanismo facultativo citado.

Marrie comunica una incidencia del 5,6 y del 2,4%, respectivamente, para influenzae A y B como agentes etiológicos que requieren ingreso al hospital. Moine encontró una etiología viral en 7 de 132 pacientes, siendo los agentes causales virus influenzae, parainfluenzae y varicella-zoster. Rello y Pachoni encuentran en sus respectivas series un paciente cada uno con virus influenzae como causales de NACG.

La neumonía y otras infecciones oportunistas continúan afectando a los pacientes serológicamente positivos para el virus VIH, a pesar de la institución de medidas de prevención, tales como la profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol, y aun la institución de la terapia antiretroviral altamente activa (HAART). Serraino y col. analizaron los datos de vigilancia colectado en la región europea de la WHO. Se reconocieron 181.296 enfermedades definitivas de SIDA en 142.447 casos de SIDA. La neumonía por *Pneumocystis* (PCP) fue la más común de las tres infecciones oportunistas investigadas (17,3%), seguida por la tuberculosis pulmonar (8,7%) y la neumonía bacteriana recurrente (3,0%). Los jóvenes presentaban un riesgo aumentado para tuberculosis, y los homosexuales para neumonía por PCP.

En 1993 fue descrito en EE.UU. un brote epidémico de una enfermedad aguda febril asociada con insuficiencia respiratoria, shock y alta mortalidad. La enfermedad fue reportada luego en distintos países, incluyendo la Argentina, y se identificó su agente etiológico, un virus del grupo Hanta, por lo que se designó al proceso Síndrome pulmonar por Hantavirus.

El término "SARS" (*Severe Acute Respiratory Syndrome*) se utiliza para describir un brote de neumonía que fue reconocido por primera vez en la provincia de Guangdong en China a fines del 2002 y que luego se distribuyó por el resto del mundo, afectando en julio del 2003 a 28 países. La mayoría de los casos se producen en trabajadores de salud y familiares de pacientes afectados. El agente causal es un nuevo coronavirus.

En la Tabla 13/5 se indica la frecuencia de aislamiento de agentes etiológicos en distintas series modernas de NACG.

En la actualidad es imprescindible tener en cuenta algunos hechos de reciente investigación en relación a la etiología de la neumonía comunitaria grave, que se exponen a continuación:

1. En los últimos años, en diferentes series publicadas se ha descrito la presencia de más de un agente causal en la neumonía. Entre el 10 y el 40% de los pacientes con NACG presentan una etiología polimicrobiana, incluyendo un agente típico (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, estafilococo) con un agente atípico (*Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Legionella*), o bien dos atípicos y excepcionalmente dos bacterias típicas. Las diferencias en la incidencia relativa de las infecciones "mixtas" puede relacionarse con cuan agresivamente se recogen muestras en la etapa aguda y de convalecencia para establecer los títulos de anticuerpos, y que tipo de criterio se utiliza para definir la presencia de estos patógenos (título único versus aumento de cuatro veces en los títulos). Las infecciones mixtas son relativamente comunes en los pacientes que requieren hospitalización. Esto afecta el tratamiento antibiótico empírico y debe ser sospechado cuando un paciente no responde al antibiótico inicialmente prescripto.
2. Es imprescindible conocer los agentes predominantes en cada región o país, e inclusive en cada servicio, ya que en una misma ciudad se pueden encontrar diferencias con relación al tipo de pacientes referidos. También pueden existir variaciones temporales de los gérmenes. En tal sentido, Torres y col. han observado en los últimos 12 años, un descenso progresivo del número de infecciones provocadas por *Legionella*, con un aumento concomitante de las infecciones producidas por *Chlamydia pneumoniae*.
3. El hecho más destacado de la neumonía por *S. pneumoniae* en la actualidad es el referido a la resistencia antimicrobiana de este germen. Los aislamientos de neumococo con una CIM de 0,06 o menos, 0,1-1, y 2 µg/ml o más para penicilina, representan cepas que son susceptibles, parcialmente resistentes y altamente resistentes, respectivamente. El CDC, por su parte, ha recomendado considerar como neumococo altamente resistente para infecciones no meníngeas a aquel con una CIM igual o mayor a 4 µg/ml. Algunos de estos aislamientos también exhiben resistencia a otros agentes tales como macrólidos, tetraciclinas, TMS, cloranfenicol, cefalosporinas, fluroquinolonas y carbapenemes. Recientemente el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) ha redefinido los puntos de corte para el *S. pneumoniae* para infecciones no meníngeas para varios agentes βlactámicos. Bajo estas nuevas guías, los puntos de corte para amoxicilina y amoxicilina/clavulanato aumentan de ≤1, 2 y ≥4 µg/ml a ≤2, 4 y ≥8 µg/ml, respectivamente; y los puntos de corte para CIM para

Tabla 13/5. Causas de neumonía grave de la comunidad en estudios recientes (en porcentajes).

	Vegelin 1999	Ruiz 1999	Ruiz 1999	Luna 2000	Park 2001	Park 2001	El Solh 2001	Rello 2002
Características de los pacientes					VIH (-)	VIH (+)		
<i>S. pneumoniae</i>	35	24	20	15	18	5	14	15
<i>H. influenzae</i>	11	6	5	3	6	0	7	3
Gram negativos	11	6	5		3	5	11	
<i>Staphylococcus aureus</i>	7	2	2	5	3	0	7	
<i>Legionella pneumophila</i>	5	2	2	5	6	5	9	6
Mycoplasma	0	3	3	5	3	4		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	5	4	3	0	15	2	2
Desconocido	34	47	40	41	33	25	47	43
Mixto		18	18	13	11	30	18	
<i>Neumocystis jiroveci</i>					0	30		

la cefotaxima/ceftriaxona aumentan de $\leq 0,5$, 1 y ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$ a ≤ 1 , 2 y ≥ 4 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente. El aumentar los puntos de corte decrece el número de organismos resistentes al antibiótico. Por ejemplo, utilizando estos nuevos puntos de corte, la incidencia de resistencia a la amoxicilina en 329 *S. pneumoniae* aislados con alto nivel de resistencia a la penicilina (CIM ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$) fue de sólo 29% en un estudio de Doern y col.

En base a los datos del estudio PROTEKT US para los años 2000-2001, se ha comprobado un alto nivel de resistente a la penicilina en el 26,3% y a la eritromicina en el 31% de 10.103 aislamientos de *S. pneumoniae*. En la Argentina, por su parte, la resistencia del neumococo a la penicilina en pacientes portadores de neumonía alcanza al 26%. Los factores de riesgo para la adquisición de neumococo penicilino-resistente incluyen: edad mayor de 65 años, terapéutica con agentes β lactámicos en los últimos tres meses, alcoholismo, enfermedad que suprima la inmunidad, incluyendo la terapéutica con corticosteroides, la infección con VIH, múltiples enfermedades comórbidas, residencia en un geriátrico y exposición a niños en un centro de cuidado comunitario. Se debe tener en cuenta que aún no es claro cual es el valor clínico de estas patentes de resistencia *in vitro* para el caso particular de las infecciones respiratorias. Así, Palleres y col., estudiando 504 adultos con neumonía neumocócica, no pudieron demostrar un aumento de la mortalidad en pacientes con infecciones penicilino-resistentes en relación con pacientes con cepas penicilino-sensibles. Otros autores concluyen que los puntos de corte actuales del CLSI para la susceptibilidad antimicrobiana del *S. pneumoniae* no son predictivos de la respuesta clínica en la neumonía neumocócica.

4. En los últimos años se ha desarrollado un interés creciente por la etiología aspirativa de la neumonía. La misma se considera una afección con peculiaridades propias en cuanto a los agentes etiológicos, en particular la presencia de flora anaerobia de la boca en las formas de la comunidad y de gérmenes multirresistentes en los pacientes institucionalizados.
5. Los factores de riesgo que se han considerado relacionados con la adquisición de neumonías por gérmenes entéricos Gram negativos son: residencia en un asilo, enfermedad cardiopulmonar de base, múltiples enfermedades comórbidas y exposición reciente a antibióticos. Los riesgos para la adquisición de infección por *Pseudomonas aeruginosa*, por su parte, incluyen: enfermedades estructurales del pulmón (bronquiectasias), terapéutica con corticosteroides (más de 10 mg de prednisona por día), empleo de antibióticos de amplio espectro por más de siete días en el último mes y malnutrición.

FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo para el desarrollo de NACG han sido evaluados por diferentes autores y han sido considerados tanto para la hospitalización como para la mortalidad (Tabla

13/6). Es obvio que los factores que determinan el ingreso hospitalario están íntimamente relacionados con los que condicionan la evolución final del enfermo.

Fine considera que una frecuencia cardíaca superior a 140 por minuto, una frecuencia respiratoria mayor de 30 por minuto, una presión sistólica inferior a 90 mm Hg, la presencia de hipoxemia, el compromiso de conciencia, la presencia de afecciones coexistentes y vinculadas al proceso (EPOC) y de complicaciones supuradas, son determinantes para definir la necesidad de ingreso hospitalario de este grupo de pacientes. Es interesante que también destaca el valor de la impresión clínica del médico tratante.

Para dicho autor resultaron predictores independientes de complicaciones: a) edad mayor de 65 años, b) presencia de afecciones coexistentes (insuficiencia renal, cardiopatía, diabetes), o ingreso por cualquier causa en el año precedente, c) fiebre mayor de 38,5°C, d) inmunosupresión por quimioterapia o esteroides, e) agentes específicos: *S aureus*, *Pseudomonas* o gérmenes asociados con neumonía por aspiración. Si no se hallaba ninguno de estos elementos, sólo el 9% de las NACG tenían un curso complicado, pero si coexistían cuatro, el 100% lo presentaban.

Las condiciones que afectan la respuesta inmune innata pueden aumentar el riesgo de desarrollo de NACG. Por ejemplo, los pacientes con mutaciones en el gen que codifica la lecitina de unión a manosa (MBL) pueden presentar un riesgo sustancialmente aumentado de desarrollar NACG y subsiguiente infección neumónica invasiva. La MBL es un factor mediador de la respuesta inmune innata que activa la vía del complemento y opsoniza directamente algunos patógenos. Los pacientes con una mutación de esta sustancia presentan un riesgo aumentado de desarrollar enfermedad neumónica invasiva. Del mismo modo, un polimorfismo en el gen del TNF α se asocia con el desarrollo de shock séptico en pacientes con NACG. Por su parte, los portadores del alelo 6 de la SP-B + 1580 (proteína pulmonar del surfactante) presentan un riesgo aumentado de SDRA, shock séptico y necesidad de asistencia respiratoria mecánica cuando desarrollan una neumonía de la comunidad. Los pacientes con infección por virus VIH y un recuento de CD4 por debajo de 200 células/ μl presentan una afectación de la respuesta inmune celular, y se encuentran en riesgo de desarrollar neumonía grave por *Pneumocystis jiroveci* y otras infecciones oportunistas, mientras que la neumonía bacteriana severa es prevalente en pacientes VIH con CD4 por encima de 200 células/ μl .

CUADRO CLÍNICO

Debido a que el agente etiológico de la NACG no puede ser establecido en aproximadamente el 50% de los pacientes, la presentación clínica, las características radiológicas y las manifestaciones de laboratorio han sido utilizadas para predecir el patógeno causal, sobre la base de las presentaciones clínicas típicas o atípicas de la neumonía. Esta clasificación se basó en el concepto que los patógenos tales como *H. in-*

Tabla 13/6. Factores asociados con aumento de la morbilidad y de la mortalidad en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (G. Douglas Campbell).

Paciente	Enfermedad coexistente	Hallazgos físicos	Datos de laboratorio
>65 años de edad	COPD	FR>30 minuto	Glóbulos blancos
Guarderías	Alcoholismo	Fiebre>38,3°C	<4.000 o >30.000
Hospitalización previa	Diabetes mellitus	PAS<90 mm Hg ó	Hematocrito<30%
Incapacidad de autocuidado	Insuficiencia renal crónica	PAD<60 mm Hg	PaO ₂ <60 mm Hg
	Insuficiencia hepática	Infección extrapulmonar	PaCO ₂ >50 mm Hg
	Insuficiencia cardíaca	Confusión mental	

fluenzae, *E. aureus* y bacilos Gram negativos tendrían una presentación similar a la de la neumonía neumocócica. En cambio, los patógenos tales como los virus, *Mycoplasma*, *Chlamydia* y *Legionella*, producirían una presentación atípica clínica y radiológica. Si bien esta clasificación puede ser de ayuda en algún caso individual, se debe tener presente que existe una gran superposición entre agentes etiológicos y formas clínicas como para poder predecir aquél a partir del cuadro clínico-radiológico. El problema fundamental de la clasificación de neumonías en típicas y atípicas reside en que la misma asume que los hallazgos clínicos están determinados por los patógenos causales, cuando en realidad es la respuesta inmunológica del huésped la que determina las características del proceso.

El *Streptococcus pneumoniae* tiene una preferencia por los ancianos o los adultos debilitados, pero puede afectar a cualquiera. La presencia de consolidación lobar, escalofríos, temperatura mayor de 39°C, postración y dolor pleurítico es característica de la neumonía neumocócica clásica. Esta presentación es más frecuente en sujetos previamente sanos y habitualmente se asocia con bacteriemia. En contraste, la presentación de la neumonía neumocócica en el anciano puede ser solapada, bajo la forma de una alteración del sensorio o de un cuadro pseudoabdominal, con taquipnea como único signo respiratorio, sin hallazgos de consolidación pulmonar en el examen físico.

Las especies de estreptococo distintas del *S. pneumoniae* tienen tendencia a producir una neumonía necrotizante con formación de abscesos y empiema, e incluso a evolucionar al Síndrome de dificultad respiratoria aguda. La neumonía por estreptococo grupo A (GAS) es un ejemplo de neumonía progresiva. La presencia de síndrome de shock tóxico se asocia frecuentemente con una evolución fatal, con un tiempo de sobrevida muy corto, de dos días, a pesar de la adecuada terapéutica antimicrobiana.

Los microorganismos Gram negativos habitualmente afectan a sujetos debilitados o ancianos con enfermedad preexistente grave. Son gérmenes de alta virulencia, y por lo común producen una neumonía necrotizante, con elevada incidencia de complicaciones supurativas que incluyen cavitación y empiema.

Woodhead y col. evaluaron 61 casos de NACG de etiología estafilocócica. Aproximadamente el 50% tenían una enfermedad de base. La presencia de taquipnea e hipoxemia arterial fue frecuente. El organismo puede producir una neumonía supurativa-necrotizante que se asocia con frecuencia con cavitación, formación de abscesos y neumatoceles, y neumotórax y/o empiema. Recientemente se ha descrito una forma particular de neumonía necrotizante asociada con *Staphylococcus aureus* meticilino-resistentes de la comunidad.

Las neumonías atípicas son difíciles de identificar etiológicamente, y se presentan con un cuadro clínico en general diferente de la patente caracterizada por la típica neumonía neumocócica. La asociación con un animal vector permite clasificar a las neumonías atípicas en zoonóticas y no zoonóticas. El *Mycoplasma pneumoniae* produce la clásica neumonía atípica no zoonótica, conjuntamente con la *L. pneumophila*, la *C. pneumoniae* y los virus. Las infecciones atípicas asociadas con vectores animales incluyen la *Clamidia psittaci* (psitacosis), la *Francisella tularensis* (tularemia) y la *Coxiella burnetti* (fiebre Q). Las neumonías atípicas presentan un inicio menos abrupto y pueden tener un desarrollo insidioso en días o semanas. Es habitual la presencia de manifestaciones extrapulmonares, incluyendo cefaleas, mal estado general y diarrea.

El Síndrome pulmonar por Hantavirus se caracteriza por el inicio como un proceso febril en un sujeto previamente sano, que rápidamente desencadena un Síndrome de dificultad respiratoria aguda, con infiltrados pulmonares intersticiales bilaterales y shock. Los pacientes habitualmente requieren ARM, y su evolución es rápida, con una mortalidad referida para los primeros 100 casos en EE.UU. del 52%.

El Síndrome respiratorio agudo severo (SARS –*severe acute respiratory syndrome*–) se caracteriza por presentarse dos a diez días después de la exposición con síntomas inespecíficos incluyendo fiebre, mialgias, cefaleas, mal estado general y escalofríos. Tres a cinco días después, aparece disnea y tos no productiva. El 20% de los pacientes subsecuentemente desarrollan un Síndrome de dificultad respiratoria aguda y requieren internación en terapia intensiva. El 15% de los pacientes requieren intubación y asistencia respiratoria mecánica, y aproximadamente el 10% de todos los pacientes mueren por insuficiencia respiratoria alrededor de la tercera semana del comienzo de los síntomas. Aproximadamente el 75% de los pacientes presentan infiltrados uni o bilaterales en la radiografía de tórax.

METODOLOGÍA DE DIAGNÓSTICO

La evaluación del paciente con sospecha de neumonía requiere una serie de exámenes destinados a confirmar o excluir la presencia de neumonía y evaluar las posibles causas, a fin de realizar una estratificación de riesgo y disponer el tratamiento. La neumonía debe ser considerada en pacientes con síntomas del tracto respiratorio, fiebre y hallazgos auscultatorios anormales en el pulmón. Es necesario insistir en que el anciano frecuentemente se presenta con síntomas no respiratorios, tales como alteración del estado mental, deterioro general, astenia, etc. La fiebre y la expectoración están ausentes en un 25% de los ancianos.

Es recomendable la realización de una radiografía de tórax, preferiblemente de frente y de perfil, en todo paciente con síntomas sugestivos de una infección del aparato respiratorio, siendo esencial para verificar el diagnóstico de neumonía. La interpretación radiográfica de las enfermedades del parénquima pulmonar en los pacientes críticos no es sencilla, y exige establecer diagnósticos diferenciales complejos, en primer lugar entre patología infecciosa y no infecciosa, y luego tratar de aproximarse a un diagnóstico de orientación más preciso.

La consolidación de un área del pulmón con evolución a una enfermedad lobar es una manifestación frecuente de la neumonía bacteriana, en particular la producida por *Streptococcus pneumoniae* (Fig. 13/1, 13/2 y 13/3) y *Klebsiella pneumoniae*.

Los microorganismos más virulentos, tales como las especies de estafilococo (Fig. 13/4) y *Pseudomonas* (Fig. 13/5), pueden causar un proceso diseminado y necrotizante. En pacientes con bacteriemia, la diseminación hematogena pulmonar puede aparecer radiológicamente como áreas múltiples, mal definidas, periféricas, de consolidación. Algunas de estas lesiones pueden cavitarse, y es frecuente la presencia de derrame pleural (Fig. 13/6). La tomografía computada puede contribuir a clarificar la magnitud lesional. Ya se citó la reciente aparición de neumonías necrotizantes de evolución tórpida, producidas por *S. aureus* de la comunidad meticilino-resistentes (Fig. 13/7).

La neumonía intersticial con frecuencia es de origen viral, o producida por *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia* o *Legionella*. En pacientes inmunodeprimidos, en particular VIH positivos, esta patente es habitualmente producida por



Fig. 13/1. Neumonía neumocócica.



Fig. 13/2. Neumonía neumocócica con miocarditis aguda.



Fig. 13/3. Neumonía neumocócica con derrame pleural.

el *Pneumocystis jiroveci* (Fig. 13/8 y 13/9). La patente radiológica pone en evidencia edema peribronquial, aumento del reticulado o nódulos mal definidos. La neumonía por Hantavirus, por su parte, se caracteriza por su rápida evolución al Síndrome de dificultad respiratoria aguda, con derrame pleural bilateral (Fig. 13/10).

La patente micro o macronodular puede corresponder a TBC, nocardiosis o enfermedades micóticas.

Independientemente de la apariencia de la imagen inicial: lobar, bronconeumónica o intersticial, es muy difícil establecer por la sola imagen radiológica la etiología definitiva, ya que no solamente los distintos agentes etiológicos de la neumonía pueden producir similar imagen radiológica, sino que otras enfermedades no infecciosas pueden causar cambios radiológicos y progresión de los mismos, incluyendo el edema pulmonar, SDRA, hemorragia pulmonar, embolismo y reacciones a drogas.

En pacientes sin enfermedad cardiopulmonar ni otros fac-

tores de riesgo, que se consideran apropiados para tratamiento ambulatorio, no se requieren otros exámenes de laboratorio. En pacientes con condiciones cardiacas o pulmonares previas es conveniente realizar una evaluación de la oxigenación con oximetría de pulso, que puede influenciar la decisión respecto a la realización de nuevos exámenes, e incluso de internación.

Todos los pacientes considerados para internación y los pacientes mayores de 65 años con enfermedades coexistentes deben ser sometidos a estudios de laboratorio de rutina, incluyendo un hemograma completo, química hemática y tests de función hepática. En pacientes con enfermedad grave se debe realizar un examen de gases en sangre. Recientemente se ha jerarquizado el rol de la proteína C reactiva (PCR) para el diagnóstico y la valoración de la gravedad en pacientes con neumonía de la comunidad (Almirall y col.).

Está controvertido el rol de los exámenes microbiológicos (examen directo y cultivo de esputo, hemocultivos) en la evaluación de los pacientes con neumonía. El hallazgo del microorganismo causante de la neumonía es de particular importancia, ya que permite adecuar el tratamiento antibiótico empírico inicial de acuerdo al agente y a su sensibilidad. Algunos autores (Pachon, Torres) han encontrado que la adecuación del tratamiento inicial al agente etiológico desempeña un papel en la evolución última del paciente. Sin embargo, esto no es lo reconocido por la ATS, que recomienda tratamiento empírico de acuerdo a la edad, la condición previa y la procedencia del paciente sin realizar encuesta bacteriológica. Rello y col., recientemente, han comprobado que en pacientes con neumonía de la comunidad que necesitan ser internados en terapia intensiva, la detección bacteriológica es importante para adecuar la terapéutica antimicrobiana, en función de la flora particular que se asocia con neumonía en estos pacientes.

El examen microscópico directo y el cultivo del esputo espectorado han sido clásicamente utilizados para establecer el diagnóstico etiológico de la neumonía. Existe una considerable controversia sobre la utilidad y certeza de este examen. Se considera que el esputo es representativo de la secreción de la vía aérea inferior si contiene más de 25 leucocitos y menos de 10 células epiteliales por campo de 100 aumentos. Rosón y col. evaluando en forma prospectiva 533 pacientes con neumonía adquirida en la comunidad que requirieron hospitalización, pudieron obtener muestras representativas de esputo en el 39% de los mismos (210 pacientes), 175 de los cuales mostraron un morfotipo predominante. La tinción de Gram fue altamente específica para el diagnóstico de neumonía por neumococo y por *H. influenzae* y pudo ser útil para guiar la terapéutica antimicrobiana.

La tinción de Gram del esputo tiene gran valor predictivo si se identifica neumococo. El cultivo de esputo tiene menos valor. La tinción ácido-alcohol resistente puede proveer la evidencia inicial de tuberculosis en aproximadamente la mitad de los especímenes en que el bacilo se aísla ulteriormente en el cultivo. Cuando existe un derrame pleural, la obtención de líquido para análisis microbiológico resulta útil.

La detección de antígenos de neumococo es un método adecuado pero poco utilizado para el diagnóstico de la neumonía. En esputo mucopurulento, su sensibilidad varía entre el 63 y el 94% y su especificidad entre el 82 y el 96%. La técnica tiene la ventaja de identificar la neumonía neumocócica en pacientes que han recibido antibióticos. Recientemente se ha reconocido el valor de la detección del antígeno del neumococo en orina para el diagnóstico etiológico de la neumonía.

La mayor indicación para la toma de hemocultivos es

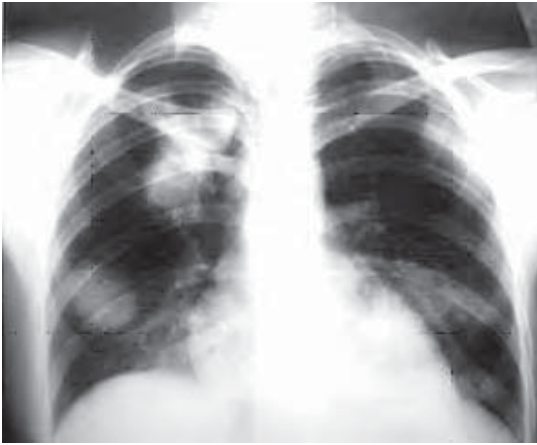


Fig. 13/4. Neumonía por *Staphylococcus aureus* en paciente neutropénico.

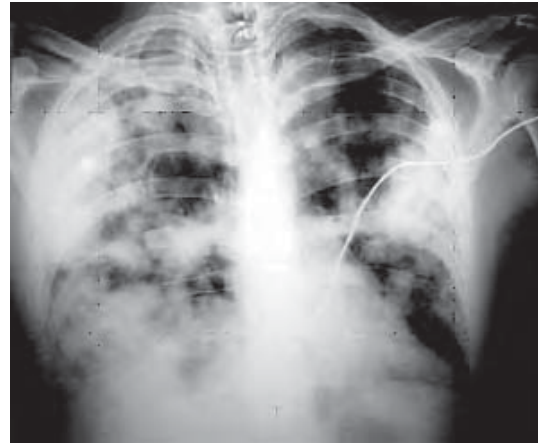


Fig. 13/5. Neumonía por *Ps. aeruginosa* en paciente asmática crónica.



Fig. 13/6. Paciente con insuficiencia renal crónica en tratamiento dialítico que presenta abscesos pulmonares múltiples producidos por *Staphylococcus aureus*.

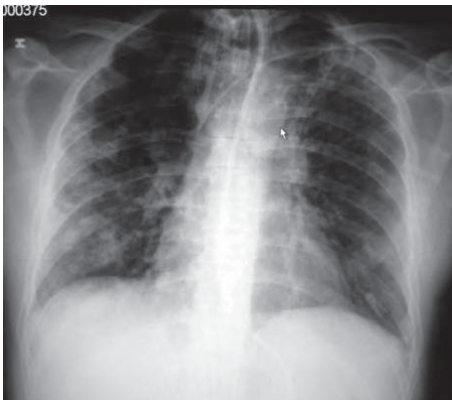
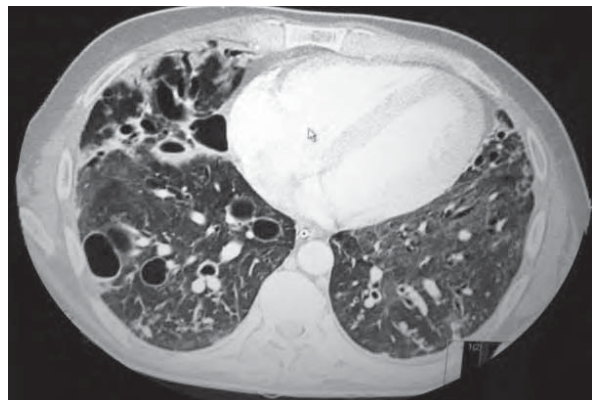


Fig. 13/7. Neumonía necrotizante producida por *S. aureus* de la comunidad metilino-resistente en paciente previamente sano.



la presencia de una neumonía grave de la comunidad. Los pacientes con NACG es más probable que estén infectados con patógenos distintos al *S. pneumoniae*, incluyendo *S. aureus*, *P. aeruginosa*, y otros bacilos Gram negativos. Muchos de los factores predictivos para la presencia de hemocultivos positivos se superponen con los factores de riesgo para neumonía severa. Por ello, se recomienda la toma de hemocultivos en todos los pacientes con NACG debido a la alta frecuencia de positividad, la mayor posibilidad de

la presencia de patógenos no cubiertos por el tratamiento empírico habitual, y el mayor potencial para definir el manejo antibiótico. La toma de hemocultivos también está indicada cuando los pacientes presentan un déficit inmunológico, incluyendo asplenia, deficiencias de complemento, enfermedad hepática crónica, leucopenia, empleo de drogas inmunosupresoras o hemodiálisis.

Los exámenes serológicos para patógenos específicos, incluyendo *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Legionella*, son útiles

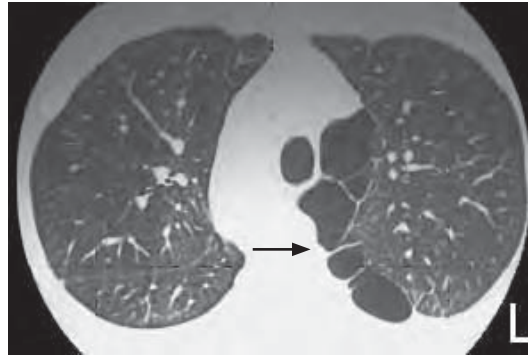
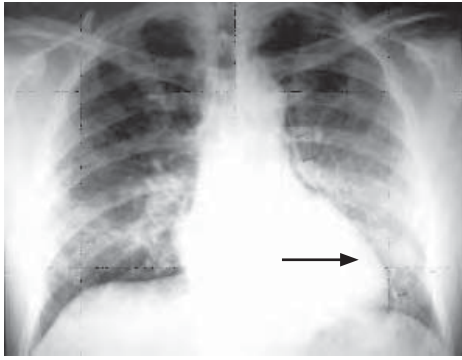


Fig. 13/8. Neumonía por *Neumocystis jiroveci*. Se observan imágenes cavitarias paracardiacas izquierdas características.



Fig. 13/9. Neumonía por *P. jiroveci*. Patrón en vidrio esmerilado.

en estudios epidemiológicos, pero el diagnóstico se basa en la comparación de valores de anticuerpos en las fases aguda y de convalecencia, anulando su utilidad para establecer la conducta terapéutica inicial. En los lugares donde *Legionella* es un agente etiológico frecuente, es recomendable la detección del antígeno específico en orina.

Al momento actual, el diagnóstico del Síndrome respiratorio por Hantavirus se realiza por tests serológicos que detectan anticuerpos IgM para el Hantavirus en el suero o por el aumento de cuatro veces en los títulos de anticuerpos IgG. Los antígenos de Hantavirus se detectan en tejidos por inmunohistoquímica, y se ha logrado amplificar la secuencia de nucleótidos del virus por PCR.

El cepillo protegido (CP) y el lavado broncoalveolar (LBA) a través de bronfibroscopía o a ciegas, son técnicas utilizadas en el diagnóstico de las neumonías adquiridas durante la asistencia respiratoria mecánica. El LBA también ha demostrado ser de gran utilidad en las neumonías en pacientes VIH-SIDA y en inmunocomprometidos de otro origen. Parecería lógico evaluar la utilidad de estas técnicas en el diagnóstico de las neumonías graves que provienen de la comunidad, pero tal evaluación aún no se ha llevado a cabo extensamente. El Solh y col., evaluando con técnicas broncoscópicas un grupo de pacientes ancianos institucionalizados que no respondieron al tratamiento ambulatorio, consideran que las mismas son útiles para la orientación terapéutica, ya que muchos de estos pacientes presentan infección con gérmenes nosocomiales.

La punción percutánea con aguja fina ha sido recomendada para el diagnóstico de neumonías cuya etiología no es posible

determinar por otros métodos, pero no resulta apropiada en el paciente crítico, con escasa posibilidad de colaborar y con insuficiencia respiratoria. En caso de producirse una complicación (neumotórax, sangrado), se compromete aún más la evolución del paciente.

Aunque la metodología diagnóstica citada forma parte de una aproximación óptima al manejo de los pacientes con neumonía severa, la estrategia de realizar una evaluación compleja no forma parte de la base primaria para la toma de decisiones con respecto al tratamiento antibiótico inicial en un paciente individual. En contraste, dada la considerable diferencia en las causas microbiológicas en diferentes ambientes epidemiológicos, dicha evaluación puede ser muy útil para definir políticas locales de antimicrobianos basadas en la epidemiología local y en las patentes de resistencia.

MORTALIDAD

La incidencia de mortalidad para la neumonía de la comunidad oscila entre 1 y 5% para los pacientes no internados, y hasta el 30% o más en los pacientes internados, severamente enfermos. En el estudio más voluminoso de neumonías graves de la comunidad asistidas en terapia intensiva (Woodhead y col.-2006-), que incluye 17.869 casos en el periodo comprendido entre 1995 y 2004 en el Reino Unido (base de datos del ICNARC), la mortalidad durante la estadía en terapia intensiva alcanzó al 35% de las admisiones, y el 49% de los pacientes no sobrevivieron para dejar el hospital. La mortalidad aumentó con el mayor tiempo de internación en el hospital antes del ingreso a terapia intensiva.

La British Thoracic Society en 1987 publicó los resultados de un estudio multicéntrico, en el que se comprueba que tres parámetros se asocian significativamente como predictores de mortalidad: a) frecuencia respiratoria superior a 30 por minuto, b) presión arterial diastólica menor de 60 mm Hg, c) nitrógeno ureico superior a 20 mg/dL. En una revisión ulterior, se ha sustituido la presencia de un aumento de la urea por la de confusión mental. Si coexisten dos de estos tres indicadores, el riesgo de muerte resulta ser 21 veces mayor. Estas valoraciones presentaban una especificidad del 79% y una sensibilidad del 88%. Farr y col. analizaron en una serie propia dichos indicadores y comprobaron una especificidad del 84% y una menor sensibilidad (70%).

Marrie y col., evaluaron un grupo de 3.043 pacientes internados con diagnóstico de neumonía aguda de la comunidad en seis hospitales de Canadá. La mortalidad alcanzó al 8,1%. Los autores hallaron como factores asociados a una mayor mortalidad, la edad mayor de 60 años, la necesidad de ARM, la procedencia de un centro geriátrico, la presencia y el número de complicaciones, el número de lóbulos

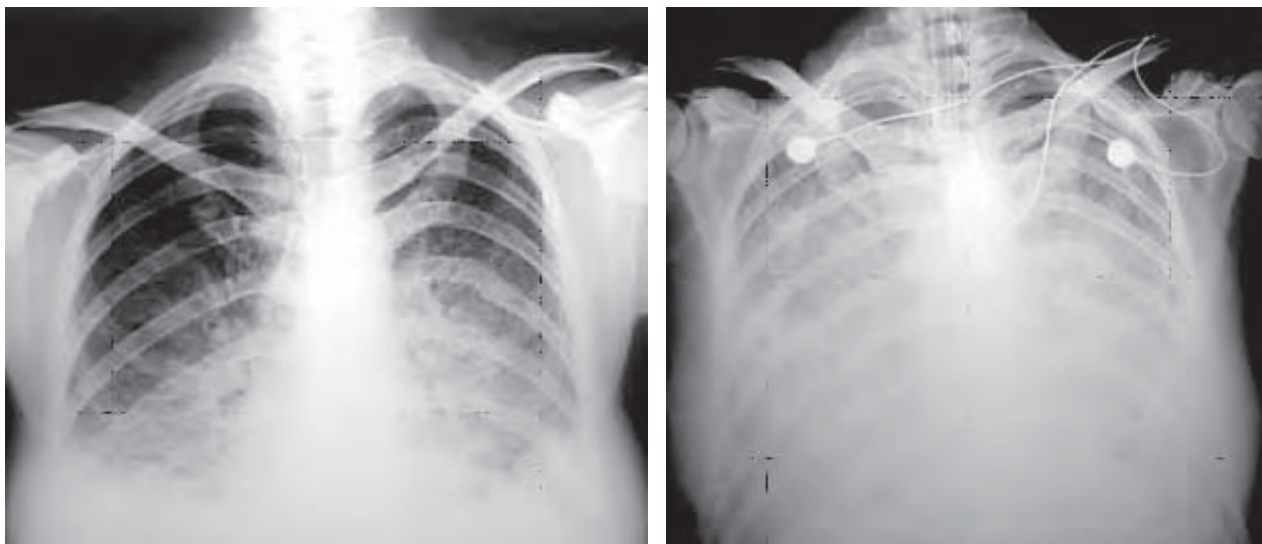


Fig. 13/10. Neumonía por Hantavirus. Evolución rápida al SDRA con derrame pleural bilateral.

comprometidos por el proceso, el número de antibióticos utilizados y la necesidad de consultar a un infectólogo o neumonólogo.

Moine encontró también como factores de incremento de la mortalidad la edad mayor de 60 años, la necesidad de ARM, la presencia de alteraciones del sensorio o de shock séptico, la bacteriemia concomitante y el hallazgo de microorganismos en las secreciones.

En una serie de Torres y col., sobre 395 pacientes con neumonía de la comunidad, se encontraron diez factores asociados en forma significativa con la mortalidad: a) necesidad de ARM, b) empleo de presión positiva espiratoria; c) necesidad de empleo de FiO_2 mayor de 0,6, d) presencia de distress respiratorio, e) bacteriemia concomitante, f) agente causal *Pseudomonas aeruginosa*, g) establecimiento de una terapéutica antibiótica inadecuada de inicio, h) presencia de shock séptico vinculado al cuadro, i) afección subyacente fatal, y j) extensión radiológica del proceso. Los tres últimos factores son los que en orden decreciente adquirieron mayor importancia en el análisis de multivariación.

Un elemento que ha merecido especial atención como factor de riesgo independiente para el desarrollo de NACG es el alcoholismo, el cual también se asocia en forma significativa con la mortalidad. En la base de este hecho estaría el favorecer la aspiración y el dificultar los mecanismos inmunes sistémicos y locales. El determinante de la gravedad sería el efecto agudo de la droga y no el consumo crónico de la misma.

En la serie de los autores, se revisaron en forma prospectiva un conjunto de factores con posibles implicancias pronósticas en 98 pacientes ingresados en un periodo de 52 meses a una UTI con diagnóstico clínico de NACG. La mortalidad fue elevada (48%), así como la necesidad de empleo de ARM (74%). Los factores asociados en forma significativa con la mortalidad fueron la edad mayor de 60 años, la bilateralidad del proceso confirmada radiológicamente, la presencia de falla de tres o más parénquimas, el índice $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$, la presencia de acidosis metabólica al ingreso con un exceso de base menor de menos 5, y un SAPS igual o mayor de 15 al ingreso. No alcanzaron valores estadísticamente significativos el diagnóstico microbiológico, la presencia de bacteriemia ni la forma de presentación clínica. No se consideró adecuado incluir como factor de riesgo el empleo de ARM, ya que aquellos pacientes que no la requieren sobreviven, por cuanto

la gravedad progresiva implica el uso de la misma.

En el informe reciente de la American Thoracic Society referido a "Guías para el manejo de adultos con neumonía adquirida en la comunidad", se han identificado una serie de factores de riesgo que aumentan las posibilidades de muerte o de un curso complicado. Todos los estudios han sido observacionales, y los factores de riesgo para una evolución desfavorable sólo fueron definidos en pacientes hospitalizados que han recibido antibióticos y cuidados de soporte para su enfermedad. En la lista siguiente se incluyen los distintos factores de riesgo citados en la literatura:

1. Edad mayor de 65 años.
2. Presencia de una enfermedad coexistente como EPOC, bronquiectasias, enfermedad maligna, diabetes, insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad hepática crónica, abuso crónico de alcohol, malnutrición, enfermedad cardiovascular y esplenectomía. Una historia de hospitalización dentro del último año también es un factor de riesgo.
3. Ciertos hallazgos físicos también predicen mortalidad, aumento de la morbilidad, o un curso complicado. Estos hallazgos físicos incluyen una frecuencia respiratoria mayor de 30 por minuto, una presión arterial diastólica menor de 60 mm Hg o una presión arterial sistólica menor de 90 mm Hg, una frecuencia cardíaca mayor de 125/min, fiebre menor de 35°C o mayor de 40°C , confusión o disminución del nivel de conciencia, y evidencia de un sitio extrapulmonar de infección.
4. Los factores de laboratorio que predicen un aumento de la morbilidad o mortalidad son:
 - a. Recuento de glóbulos blancos de menos de 4.000 o más de 30.000, o un recuento de neutrófilos menor de 1.000.
 - b. PaO_2 menor de 60 mm Hg. o PaCO_2 mayor de 50 mm Hg respirando aire ambiente.
 - c. Evidencia de una función renal anormal, manifestada por una creatinina sérica de más de 1,2 mg/dl o una uremia por encima de 30 mg/dl.
 - d. Presencia de ciertos hallazgos desfavorables en la radiografía de tórax incluyendo compromiso de más de un lóbulo, presencia de una cavitación, progresión radiológica rápida o presencia de derrame pleural.
 - e. Hematocrito de menos de 30% o hemoglobina de menos de 9 mg/dl.
 - f. Evidencia de sepsis o disfunción orgánica manifestada

por acidosis metabólica o coagulopatía.
g. pH arterial menor de 7,35.

La mortalidad de los que ingresan a terapia intensiva es variable, oscilando entre el 21 y el 54%. En la serie de Leroy, sobre 299 pacientes ingresados a UTI, la mortalidad total fue del 28,5%. En la serie de los autores, la mortalidad alcanzó al 48%. En una serie de 148 pacientes que se presentaron con NACG y shock séptico (base de datos del estudio Norasept II), la mortalidad fue del 47%. Parece claro que la mortalidad se relaciona directamente con el porcentaje de pacientes ventilados: cuanto mayor número requieran ARM, mayor será la mortalidad. La ventilación mecánica selecciona una subpoblación de mayor gravedad que no responde a las medidas no invasivas de sostén de la función respiratoria. En la base de datos analizada por Rello y col., sobre 460 pacientes con neumonía grave de la comunidad, con un valor APACHE II promedio de $21,0 \pm 6,0$, la incidencia de pacientes intubados fue del 66,7% y de pacientes con shock del 30,2%. La mortalidad global fue del 30%.

La mortalidad atribuible a la neumonía no ha sido estudiada en forma sistemática, pero a partir de la información disponible en las series publicadas, se estima que la misma sobrepasa el 90%.

La mortalidad se produce en dos momentos críticos de la evolución de la enfermedad, a saber:

- a. En las primeras 72 horas del ingreso, como consecuencia del cuadro séptico y las repercusiones multisistémicas que éste determina: shock séptico no controlable con inotrópicos o evolución de la neumonía con extensión progresiva, o Síndrome de dificultad respiratoria aguda. Esto sucede aun cuando el microorganismo causante del cuadro fuera sensible al antibiótico elegido empíricamente, y parece relacionarse con la liberación masiva de mediadores inflamatorios, que condicionan una injuria alveolo-capilar masiva y falla multisistémica.
- b. Los pacientes que presentan una estabilización o una mejoría

en los días iniciales son los de mejor pronóstico, siempre que si están ventilados, se logren extubar antes de los siete a nueve días. Cuando esto no se consigue, presentan secundariamente una neumonía de origen hospitalario, habitualmente producida por gérmenes multiresistentes, incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*, *S. aureus* metilino resistente y *Acinetobacter*, que asentando en un pulmón que no alcanzó a repararse, evoluciona rápidamente a la insuficiencia respiratoria.

En la Tabla 13/7 se indica la mortalidad en distintas series, en relación con diversas variables pronósticas.

Recientemente, Mortensen y col. demostraron que existían diferencias significativas entre la mortalidad relacionada con la neumonía y la no relacionada, incluyendo las causas inmediatas y basales de muerte, el momento de la muerte, y los predictores clínicos de mortalidad. En este sentido, se comprobó que cuando la mortalidad se asociaba con la neumonía, la muerte tendía a producirse dentro de los primeros 45 días del inicio de la enfermedad y la causa inmediata de muerte eran la insuficiencia respiratoria o el deterioro neurológico, mientras que cuando la muerte no era atribuible a la neumonía, en general era más tardía, y la causa productora eran una enfermedad maligna o un fallo cardíaco.

PREVENCIÓN

La vacunación con la vacuna neumocócica polivalente-23 previene la neumonía en poblaciones por otra parte sanas con una eficacia del 65 al 84%. La prevención es más importante en la población geriátrica debido a la mayor frecuencia de enfermedad más severa (Tabla 13/8). La vacuna polivalente es apropiada para los adultos de alto riesgo para cubrir potencialmente los serotipos responsables del 85% de los casos de neumonía causados por *S. pneumoniae*. Un metaanálisis halló una eficacia del 50% de la vacuna para prevenir la hospitalización y del 68% para prevenir la

Tabla 13/7. Mortalidad de la neumonía grave de la comunidad.

Autor	Año	Nº casos	Edad promedio	Mortalidad %	% ARM	% diagnóstico microbiológico	Agentes más frecuentes
Ortqvist	1985	53	50	25	58	53	<i>S. pneumoniae</i>
Woodhead	1985	50	51	54	88	82	<i>M. pneumoniae</i>
Sorensen	1986	30	50	47	73	15	<i>S. pneumoniae</i> <i>Legionella</i>
Feldman	1989	73	45	53	86	63	<i>S. pneumoniae</i> <i>Legionella</i>
Pachon	1990	67	57	21	-	48	<i>S. pneumoniae</i> <i>Legionella</i>
Rello	1993	58	45	22	72	60	<i>S. pneumoniae</i> <i>Legionella</i>
Moine	1994	132	58	24	61	72	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>
Bagnulo	1994	98	56	48	74	50	<i>S. pneumoniae</i>
Leroy	1995	299	64	28	50	65	<i>S. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i>
Leroy	1999	505	63	23	62	61	<i>S. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> Bacilos Gram (-)
Torres	1999	89	65	29	57	-	<i>S. pneumoniae</i> <i>Chlamydia</i>

Tabla 13/8. Recomendaciones de la ACIP
(Advisory Committee on Immunization Practices)
para la inmunización con vacuna antineumocócica.

1. Individuos de 65 años o mayores
2. Individuos entre 2 y 64 años que presentan enfermedad crónica o factores de riesgo tales como:
 - a. Enfermedad cardiovascular crónica
 - b. Enfermedad pulmonar crónica (EPOC o enfisema)
 - c. Diabetes mellitus
 - d. Alcoholismo
 - e. Enfermedad hepática crónica (cirrosis)
 - f. Pérdida de líquido cefalorraquídeo
3. Individuos entre 2 y 64 años que presentan asplenia funcional o anatómica
4. Individuos de 2 a 64 años que viven en medios sociales especiales:
 - a. Residentes en guarderías
 - b. Poblaciones marginales
5. Individuos inmunocomprometidos de más de dos años, incluyendo:
 - HIV, leucemia, linfoma, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple, neoplasia generalizada, insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico, pacientes trasplantados, receptores de quimioterapia inmunosupresora o corticoides sistémicos

muerte. La vacuna redujo el riesgo de bacteremia pero no el riesgo total de NAC en un estudio poblacional de 47.365 personas de más de 65 años, sin evidencias de reemplazo por otro tipo de neumonías.

A pesar de las ventajas potenciales de la vacunación para limitar la diseminación de las cepas de neumococo, se deben tener en cuenta dos dificultades propias de esta vacuna. Primero, la misma no es efectiva en niños menores de dos años de edad, que representan un reservorio mayor de neumococos resistentes. Segundo, no previene las infecciones neumocócicas no invasivas, tales como la neumonía no bacteriémica, o el estado de portador de neumococo, este último constituye la forma más importante de transmisión del neumococo resistente.

La vacuna para la influenza ha probado reducir la severidad de la enfermedad, y cuando se administra adecuadamente, puede prevenir del 70 al 90% de los casos en pacientes menores de 65 años. Debe ser administrada en forma anual, y se ha demostrado que reduce la ocurrencia de neumonías, de hospitalización y de muertes.

TRATAMIENTO

Ingreso a Terapia Intensiva

Considerando los criterios de la ATS para la definición de neumonía severa, la neumonía que requiere admisión a UTI es aquella que presenta alguno de los siguientes criterios: 1) insuficiencia respiratoria aguda, o 2) shock séptico. Otros criterios tales como la presencia de confusión mental, caracterizada por desorientación reciente respecto a familiares, lugar o tiempo u otras anormalidades en los signos vitales, tales como el aumento de la frecuencia cardiaca o la hipertermia, reflejan la presencia de sepsis severa. La decisión respecto a la admisión a UTI se debe basar en parámetros clínicos simples (frecuencia respiratoria, frecuencia cardiaca, presión arterial, signos de sepsis) y en las características radiográficas.

Se debe tener en cuenta, sin embargo, que a pesar de los criterios estrictos precedentes, es habitual que el ingreso a UTI

dependa del juicio clínico de quienes deciden dicho ingreso, de la disponibilidad de camas y de las diferentes políticas de salud implementadas en el nivel local o regional.

Sostén de la función respiratoria

Los pacientes con NACG pueden requerir asistencia respiratoria mecánica desde su ingreso a la Unidad o durante la evolución. Las condiciones que hacen necesaria la ventilación mecánica se vinculan a la imposibilidad de mantener una PaO₂ adecuada, aun con oxigenoterapia con máscara; a la aparición de fatiga muscular y/o acidosis respiratoria, a la imposibilidad de expectorar adecuadamente las secreciones por tos inefectiva, o a la presencia de compromiso de conciencia con el riesgo consiguiente de aspiración bronquial.

Las diferentes series informan porcentajes de pacientes ventilados siempre superiores al 50%, llegando hasta el 88%.

Existe un grupo de gravedad intermedia, constituido por pacientes de menor edad y con una adecuada dinámica respiratoria, que se benefician con una estrategia de reciente desarrollo: el empleo de presión positiva continua mediante máscara facial o nasal. Esto requiere de la plena colaboración del paciente y de un equipo entrenado que permanezca apoyándolo, y del monitoreo mediante oximetría de pulso para control de una adecuada saturación de oxígeno. Mediante el reclutamiento de alvéolos inadecuadamente ventilados, la PEEP por máscara permite reducir el *shunt* pulmonar y mejorar las alteraciones de la relación ventilación/perfusión. En un estudio reciente de Confalonieri y col., el empleo de ventilación no invasiva se asoció con una significativa reducción en la frecuencia de intubación endotraqueal y de duración de estadía en UTI en pacientes con neumonía grave de la comunidad.

En caso de requerirse asistencia respiratoria mecánica, se recomienda el empleo de ventilación con bajo volumen corriente (6 mL/kg de peso ideal), en caso de existir una neumonía bilateral o un síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Cuando la neumonía es unilateral, hay dos recursos que deben ser tenidos en cuenta para su utilización:

- a. La ventilación pulmonar por separado mediante la intubación con una sonda de doble lumen, ajustando los parámetros que permitan la mejor ventilación para optimizar la oxigenación. El pulmón sano será ventilado de tal forma que no se induzca barotrauma, mientras que aquel en que asienta la neumonía requerirá mayores niveles de presión de insuflación.
- b. Un recurso de menor complejidad pero que proporciona muy buenos resultados son los cambios posturales, ventilando al paciente lateralizado con el pulmón enfermo arriba y el sano abajo, de tal forma que la fuerza de gravedad incremente la perfusión del pulmón sano, optimizando de este modo la relación V/Q. Inclusive cuando existe compromiso limitado de ambos lóbulos inferiores, se puede colocar al paciente en decúbito ventral y en posición de Trendelenburg, con lo que se logran mejorías notorias en la oxigenación.

Antibioticoterapia

“El manejo efectivo de la neumonía de la comunidad constituye una compleja ecuación clínica en la cual el objetivo es curar al paciente actual y proteger a la comunidad del desarrollo de resistencia microbiana“.

En la actualidad se acepta que en las neumonías de la comunidad en pacientes jóvenes sin complicaciones ni riesgo vital se puede iniciar un tratamiento empírico en domicilio.

En el caso de las neumonías graves, en cambio, es altamente recomendable realizar una investigación microbiológica antes de iniciar el tratamiento, sin que ello retarde el inicio de una antibioticoterapia empírica según las normas que se proponen a continuación. Al recibir los resultados bacteriológicos, se puede proceder a adaptar el tratamiento a los resultados obtenidos. En la Tabla 13/9 se indican algunas orientaciones terapéuticas en función del cuadro clínico y de los antecedentes.

Se recomienda que el tratamiento antimicrobiano sea iniciado en forma inmediata, tan pronto como el diagnóstico sea sospechado o confirmado, y luego que se han obtenido muestras microbiológicas apropiadas. Sin embargo, la administración de antibióticos no debe ser demorada para la obtención de dichas muestras. Las guías recientes establecen como mandatoria la administración de antibióticos dentro de las cuatro a ocho horas de la presentación del paciente al hospital. La actualización de las guías del IDSA (2003) recomienda que los antibióticos sean iniciados dentro de las cuatro horas que siguen al ingreso del paciente con NAC, lo que hace que dicha administración deba ser realizada habitualmente en la Sala de Guardia. Sin embargo, la administración precoz de antibióticos no parece acortar el tiempo para la estabilidad clínica, aunque el tiempo hasta la primera dosis parece correlacionarse con el tiempo de estadía. El comité de estudio IDSA/ATS (Mandell y col., 2007) considera que no se deben realizar recomendaciones respecto al tiempo estricto de administración de la primera dosis de antibióticos, aunque sugiere que la misma sea administrada tan pronto como sea posible luego de que se considere el diagnóstico.

Las pautas publicadas por la American Thoracic Society -ATS- (2001), la Infectious Disease Society of America -IDSA- (2003), el Therapeutic Working Group del CDC (2000) y el consenso IDSA/ATS (Mandell y col., 2007) recomiendan para las neumonías severas adquiridas en la comunidad la terapia antibiótica combinada con una cefalosporina de tercera generación sin actividad frente a *Pseudomonas*, asociada a un macrólido o a una fluoroquinolona por vía intravenosa. En la experiencia local la *Pseudomonas* se presenta en muy escasas oportunidades como causante de NACG, y esto también es lo que se encuentra reportado en la literatura de otros países. Por otra parte, es previsible su hallazgo en pacientes con historia de broncorrea, altamente sugestiva de la presencia de bronquiectasias, y en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o que han estado hospitalizados en los meses precedentes.

El régimen antimicrobiano inicial parece ser particu-

larmente importante en la definición de la mortalidad de pacientes con NACG. En efecto, se ha comprobado que la combinación de un agente β lactámico y un macrólido se asocia con la mayor incidencia de sobrevida, mientras que los regímenes que incluyen aminoglucósidos se asocian con la mayor mortalidad. La cefalosporina recomendada es la ceftriazona, dos gramos intravenoso en dosis única diaria, la que brinda excelente cobertura frente al neumococo, que es el agente causante de NACG más frecuente en casi todas las series revisadas. Tiene la ventaja frente a la penicilina, a la cual también se puede considerar en algunas áreas como una opción válida, de brindar cobertura adicional frente a bacilos Gram negativos, *Haemophilus* y *Klebsiella* en particular, que son hallados con relativa frecuencia. En la población local de pacientes con NACG existe una alta prevalencia de etilistas. Es conocida la elevada incidencia de neumonías por bacilos Gram negativos en este grupo de riesgo, de allí que también sea conveniente la terapia empírica inicial con una cefalosporina de tercera generación. Por otra parte, desde las más diversas zonas geográficas (España, Israel, Sudáfrica, EE.UU., Sudamérica) se han comunicado datos de una incidencia en aumento de neumococo resistente a penicilina como productor de cuadros invasivos, siendo habitualmente sensible a ceftriazona. Por último, el 20 al 40% de las cepas de *Haemophilus influenzae* son actualmente resistentes a la ampicilina, debido habitualmente a la producción de una β lactamasa, manteniendo su sensibilidad a las cefalosporinas de tercera generación. Como alternativa a la ceftriazona puede utilizarse la cefotaxima, en dosis de dos gramos intravenosos cada ocho horas, dado su similar espectro de actividad. En caso de utilizar cefotaxima, es imprescindible respetar los tiempos de administración, para obtener niveles terapéuticos útiles durante todas las horas del día.

En cualquier caso, es recomendable asociar un macrólido por vía intravenosa desde el inicio, no limitando esta asociación a la edad del paciente, ya que como se refirió, se han documentado NACG producidas por *Mycoplasma* y *Chlamydia pneumoniae* en mayores de 60 años. En tal caso se utiliza la claritromicina 500 mg IV cada 12 horas o azitromicina 500 mg IV en dosis única diaria. Las razones para el empleo de los macrólidos son varias, incluyendo el impacto sobre la resistencia antimicrobiana, el efecto antiinflamatorio de los macrólidos, y los efectos sobre la infección primaria o la coinfección con patógenos atípicos. El empleo de terapia combinada está justificado en pacientes con neumonía grave de la comunidad, en particular en la neumonía bacteriémica, en que cuatro estudios retrospectivos han demostrado un

Tabla 13/9. Tratamiento empírico inicial de la neumonía grave de la comunidad.

Situación clínica	Recomendación
Sin factores de riesgo para <i>Pseudomonas aeruginosa</i> No alérgico o intolerante a macrólidos o penicilina	Cefalosporina de tercera generación no antipseudomonadal (ceftriazona 1 g/12 hs, cefotaxima 2 g/6 hs) + azitromicina 500 mg/día/IV por 7 a 10 días o claritromicina 500 mg/12 horas/IV por 7 a 10 días
Alérgico o intolerante a penicilina	Aztreonam más aminoglucósido o fluoroquinolona antipseudomonadal
Paciente crítico con factores de riesgo para <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	β lactámico antipseudomonadal (cefepime, imipenem, meropenem, piperacilina/tazobactam) más una fluoroquinolona antipseudomonadal (ciprofloxacina o levofloxacina) intravenosos o ... β lactámico antipseudomonadal más un aminoglucósido y un macrólido IV (azitromicina o claritromicina)
Riesgo de <i>S. aureus</i> meticilino resistente de la comunidad	Vancomicina o linezolid

impacto sobre la mortalidad, siendo discutible el empleo de macrólidos en pacientes con neumonía no severa. En un metaanálisis reciente de Mills y col., no se demostró mejoría en la evolución utilizando antibióticos activos contra patógenos atípicos en pacientes con neumonía leve o moderada.

En años recientes, y como ya se ha destacado, un aspecto de creciente interés es el relacionado con los neumococos resistentes. En este sentido, el tratamiento es altamente controvertido. Así, mientras algunos autores como Ball y Mandell consideran que la resistencia, fundamentalmente la de altos niveles, tiene implicancia en la selección del antimicrobiano, Pallares y Ewig, en estudios muy bien diseñados, no encontraron que la presencia de resistencia afectara el pronóstico. Además de la concentración inhibitoria mínima, es importante tomar en cuenta la dosis y el intervalo de dosis de la droga utilizada en los regímenes empíricos para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. Específicamente, para los βlactámicos, la posibilidad de éxito clínico aumenta cuando la concentración sérica del antimicrobiano es mantenida por encima de la CIM del microorganismo por al menos 40 a 50% del intervalo de dosis.

Las fluoroquinolonas han asumido un rol importante en el manejo de la neumonía de la comunidad debido al desarrollo de nuevos agentes con excelente actividad antineumocócica. Las ventajas de estas fluoroquinolonas incluyen la capacidad de tratar a gérmenes Gram positivos, Gram negativos y patógenos atípicos con un agente único, generalmente administrado una sola vez por día. En adición, las nuevas quinolonas tienen valores de CIM comparables para neumococos que son sensibles o resistentes a la penicilina, aunque algunos datos han mostrado que los gérmenes con alta resistencia pueden presentar también resistencia a alguna quinolona, en particular ciprofloxacina. Las quinolonas penetran bien en el pulmón, logrando altos niveles en sitios tales como el fluido epitelial y los macrófagos alveolares. En adición, las quinolonas tienen una elevada biodisponibilidad, alcanzando niveles séricos iguales por vía oral e intravenosa. Dentro de las quinolonas actualmente disponibles, los valores de CIM para el neumococo varían entre 0,12 y 2,0 mg/dl, teniendo los distintos agentes la siguiente potencia relativa: moxifloxacina > gatifloxacina > sparfloxacina > levofloxacina.

En pacientes críticos no es recomendable el empleo de monoterapia con quinolonas. En general, se recomienda que las fluoroquinolonas se reserven para pacientes seleccionados con NACG, incluyendo adultos en los cuales ha fallado un régimen de primera línea (ceftriazona + axitromicina), aquellos alérgicos a los agentes de primera línea, o aquellos con una infección documentada con neumococo de alta resistencia (CIM \geq 4 mg/ml). Recientemente se ha destacado como opción la combinación de un βlactámico parenteral con una fluoroquinolona con actividad mejorada contra neumococo resistente. Si se utiliza la combinación precedente, la moxifloxacina es el agente preferido, debido a que tiene la menor CIM contra *S. pneumoniae* y una cobertura más específica contra gérmenes Gram positivos. Según algunos autores, y teniendo en cuenta la incidencia creciente de resistencia a las quinolonas, es apropiado revisar las guías clínicas que recomiendan el empleo empírico de estas drogas en el tratamiento de la neumonía de la comunidad. Mortensen y col., por su parte, han comprobado que la asociación de un βlactámico con fluoroquinolonas se asociaría con una mortalidad más elevada que la asociación de un βlactámico con un macrólido en pacientes con NACG.

En caso de considerar necesario el empleo de un antimicrobiano con acción frente a *Pseudomonas aeruginosa*, se

debe utilizar ceftazidima dos gramos cada ocho horas por vía intravenosa, conjuntamente con amikacina en dosis única diaria. Como alternativa se pueden utilizar ciprofloxacina 400 mg cada ocho horas por vía intravenosa, imipenem, meropenem o piperacilina/tazobactam. Un estudio clínico reciente utilizando monoterapia para la neumonía comunitaria grave demostró que la presencia de *Pseudomonas aeruginosa* tiene un impacto negativo en el éxito del tratamiento cuando se utiliza la monoterapia.

Cuando se considera la aspiración como mecanismo causante de la neumonía se deberá utilizar ampicilina-sulbactam cada seis horas por vía intravenosa, dada su amplia cobertura frente a gérmenes aerobios y anaerobios, o clindamicina (600 mg IV cada seis horas). Se recomienda el empleo de vancomicina o linezolid cuando existe una alta prevalencia en la comunidad de *S. aureus* meticilino-resistente, o una historia previa de hospitalización, y el cuadro clínico es sugerente de neumonía estafilocócica.

Los pacientes en tratamiento antibiótico parenteral pueden ser pasados a un régimen oral cuando la temperatura desciende por debajo de 37,8°C durante 24 horas, la frecuencia respiratoria es \leq 24 por min., la frecuencia cardiaca es \leq 100 latidos/min., la SaO₂ es \geq 90% o la PO₂ \geq 60 mm Hg respirando aire ambiente, la radiografía de tórax muestra que la imagen está estable o en resolución, y la administración del antibiótico por vía oral puede ser tolerada. La toma adecuada de una decisión en este sentido puede disminuir considerablemente los costos de atención, ya que en tal caso los pacientes pueden ser tratados en forma ambulatoria. La recomendación actual es la administración de una cefalosporina de espectro ampliado por vía oral, tal como la cefipime, o una quinolona de reciente generación.

Las recomendaciones sobre la duración de la terapéutica antimicrobiana en pacientes con NACG, especialmente en casos de infecciones severas, no están claramente definidas. En general, se recomienda continuar la antibioticoterapia durante siete a diez días en caso de etiologías bacterianas y durante 15 a 20 días cuando se diagnostican agentes atípicos o los pacientes presentan evidencias de inmunodepresión o bronquiectasias.

Una pregunta habitual del clínico es cuando dar de alta un paciente que ha requerido internación por una neumonía comunitaria. En tal sentido, Halm y col. han propuesto las siguientes guías:

1. Paciente con estabilidad de sus signos vitales por un periodo de 24 horas (temperatura menor de 37,8°C, frecuencia respiratoria menor de 24 por minuto, frecuencia cardiaca menor de 100 por minuto, presión arterial sistólica mayor de 90 mm Hg y SaO₂ mayor de 90% con paciente respirando aire ambiente).
2. Paciente capaz de ingerir antibióticos por vía oral.
3. Paciente capaz de mantener una adecuada hidratación y nutrición.
4. Paciente con un estado mental normal, o con una adecuada continencia familiar.
5. Paciente que no presenta otro problema clínico o psicosocial que requiera hospitalización.

Nuevas estrategias terapéuticas

Recientemente se ha estudiado una serie de estrategias destinadas al tratamiento de pacientes con deterioro severo de la función respiratoria como consecuencia de una NACG.

1. La administración de drogas antiinflamatorias tales como la aspirina y la indometacina pueden revertir la ablación parcial de la vasoconstricción hipóxica pulmonar que se

- produce en ciertos casos de neumonía bacteriana debido a la liberación local de sustancias vasodilatadoras tales como la prostaciclina. La administración de estas drogas para mejorar la hipoxemia en la neumonía se encuentra en investigación clínica y continúa siendo controvertida.
2. La aerosolización de prostaciclina (PGL₂) puede reducir la hipertensión pulmonar y el *shunt* y mejorar la oxigenación arterial en ausencia de efectos sistémicos en pacientes con neumonía severa.
 3. La inhalación de pequeñas cantidades de óxido nítrico (5-20 ppm) causa una vasodilatación arterial selectiva que desvía el flujo sanguíneo hacia áreas bien ventiladas. El efecto del óxido nítrico en la oxigenación arterial se ha demostrado efectivo en el SDRA con hipertensión pulmonar. Sin embargo, el efecto beneficioso en la neumonía severa no ha sido confirmado y se encuentra en investigación clínica.
 4. A nivel pulmonar, los neutrófilos desempeñan un rol significativo en el control de los procesos infecciosos bacterianos. Algunos investigadores han propuesto el empleo de factores estimulantes de colonias para producir una hiperleucocitosis a fin de permitir un aporte masivo de tales células al pulmón. En un estudio reciente en fase I en pacientes no neutropénicos con neumonía severa, el G-CSF fue un fármaco seguro cuando se administró en dosis de 75 a 600 µg/día en combinación con un tratamiento antimicrobiano apropiado. En otro estudio, el empleo de Filgrastim® no se asoció con un aumento del desarrollo de SDRA ni con una mayor morbimortalidad, aunque tampoco se comprobó una mejoría en tales parámetros. Se están realizando estudios multicéntricos para evaluar los efectos de esta droga en la morbilidad y mortalidad en la neumonía severa.
 5. El drotrecogin alfa (Proteína C activada recombinante) se ha demostrado eficaz para reducir la mortalidad de la sepsis. En el estudio PROWESS, sobre un total de 1.690 pacientes, el 35,6% (602 casos) correspondieron a NACG. De este grupo de pacientes con neumonía comunitaria, el 26,1% eran infecciones por *Streptococcus pneumoniae*. En los pacientes graves tratados con drotrecogin alfa, se constató una reducción relativa del riesgo de muerte del 28% (32,3% vs 20% para los grupos placebo y tratamiento, respectivamente) a los 28 días. El beneficio en la supervivencia fue más pronunciado en pacientes con neumonía grave producida por *S. pneumoniae* y en pacientes con neumonía grave con alto riesgo de muerte indicado por un APACHE II ≥ 25 , un Índice de severidad de neumonía ≥ 4 o un CURB-65 (confusión, urea, frecuencia respiratoria, presión arterial, edad) ≥ 3 (Laterre y colaboradores).
 6. Existe creciente evidencia para sostener el empleo de inmunoglobulina G poliespecífica intravenosa en pacientes con neumonía por estreptococo grupo A con síndrome de shock tóxico. Los mecanismos de acción propuestos incluyen la inhibición de la actividad de superantígenos a través de anticuerpos neutralizantes, la opsonización a través de anticuerpos M-específicos, y un efecto antiinflamatorio general.
 7. Aunque la terapéutica con antibióticos, la oxigenación y el mantenimiento del estado hemodinámico constituyen la triada primaria del tratamiento de pacientes con NACG, existe un reconocimiento creciente del riesgo de enfermedad tromboembólica en pacientes con infecciones tales como neumonía, especialmente cuando se acompaña con insuficiencia cardíaca y/o falla respiratoria. Otros factores de riesgo incluyen movilidad restringida, obesidad,

historia previa de enfermedad tromboembólica, cáncer, hormonoterapia, etcétera. En el MEDENOX Trial se ha demostrado que el empleo de enoxaparina en pacientes con enfermedad no quirúrgica se asocia con una disminución significativa del riesgo de tromboembolismo pulmonar sin aumento del riesgo hemorrágico. El estudio sugiere que los pacientes ingresados al hospital con neumonía deben ser considerados candidatos para la profilaxis con heparinas de bajo peso molecular.

8. Confalonieri y col., reportaron recientemente los resultados de un pequeño estudio randomizado que sugiere que la hidrocortisona en dosis baja (10 mg/hora durante siete días) fue responsable de una mejoría en la mortalidad hospitalaria en pacientes con neumonía grave de la comunidad. El grupo tratado tuvo una supervivencia de 100%, en comparación con el grupo control que tuvo una supervivencia del 70%.

RESPUESTA A LA TERAPÉUTICA

Una vez iniciada la terapéutica antimicrobiana, es importante evaluar la respuesta clínica del paciente. Normalmente, no se debe modificar la terapéutica dentro de las primeras 72 horas, excepto que los estudios diagnósticos iniciales identifiquen un patógeno no cubierto por la terapéutica empírica inicial, o que se produzca un deterioro clínico significativo.

La estabilidad clínica, definida como la resolución de los parámetros de infección, es clave en la evaluación de la neumonía adquirida en la comunidad y es un factor determinante esencial en el tiempo de estadía en el hospital. Halm y col., establecieron una definición de estabilidad para la neumonía de la comunidad que incluye cinco componentes: temperatura, frecuencia cardíaca y respiratoria, presión arterial sistólica y saturación de oxígeno. Los autores hallaron una correlación positiva entre la severidad inicial de la NAC, medida por el índice de severidad (PSI) y el número de días necesarios para alcanzar la estabilidad. Menéndez y col., por su parte, comprobaron que en adición a la severidad inicial, otros factores, tales como el tratamiento antibiótico inicial recibido y las características del huésped, pueden estar involucrados en la resolución de los signos de infección.

En los pacientes que evolucionan favorablemente, la fiebre habitualmente desaparece en dos a cuatro días, y la leucocitosis se resuelve entre el cuarto y el séptimo día de tratamiento. Los signos físicos persisten anormales por más de siete días en el 40% de los pacientes. Menéndez y col. comprobaron, en un grupo de más de 1.400 pacientes asistidos en 15 hospitales de España, que el tiempo medio para alcanzar la estabilidad clínica fue de cuatro días. Un hallazgo interesante fue que el tratamiento antibiótico inicial, cuando se realizó siguiendo las guías españolas, se asoció en forma independiente con un menor tiempo para alcanzar la estabilidad clínica. Ramírez y col., por su parte, han comprobado recientemente que en la neumonía por *S. pneumoniae* con bacteriemia, la resolución de los síntomas puede ser más lenta, sin que ello se asocie con un peor pronóstico.

Los infiltrados en la radiografía de tórax se resuelven lentamente, dependiendo del agente etiológico y del huésped. Los hallazgos radiográficos pueden progresar inicialmente, pero un deterioro significativo, caracterizado por el aumento en más del 50% del infiltrado, la progresión a múltiples lóbulos o el desarrollo de un derrame pleural, debe plantear serias dudas sobre la eficacia de la terapéutica. La radiografía habitualmente se normaliza en dos a seis semanas en los individuos jóvenes previamente sanos; la resolución radiográfica es significativamente más lenta en pacientes

con alta comorbilidad, bacteriemia, compromiso multilobar, abscesos de pulmón y neumonía por gérmenes Gram negativos. En estos casos, el proceso puede demorar hasta 12 a 14 semanas.

La mayoría de los enfermos hospitalizados con neumonía de la comunidad responden satisfactoriamente al tratamiento antimicrobiano. Sin embargo, se estima que aproximadamente el 10 al 25% de los pacientes con NAC no resuelven su enfermedad en el tiempo anticipado, y que un adicional 10% puede experimentar un agravamiento progresivo de la neumonía.

Low y col. han definido la neumonía progresiva y la no resuelta. La neumonía progresiva es un proceso agudo definido por el deterioro clínico luego de 24 horas de tratamiento, con un aumento del 50% en la extensión de las opacidades radiográficas, o la presencia de insuficiencia respiratoria que requiere ventilación mecánica o de shock séptico luego de 72 horas de tratamiento. La neumonía no resuelta, por su parte, es un síndrome clínico en el cual pacientes con signos de infección pulmonar aguda (fiebre, expectoración, disnea) e infiltrados pulmonares focales no mejoran o empeoran clínicamente luego de 10 días de tratamiento antibiótico, o no resuelven las opacidades radiográficas luego de 12 semanas del inicio de la neumonía.

Arancibia, Torres y col. han clasificado las causas de fracaso del tratamiento en seis categorías:

Infección primaria. Demostración de un patógeno no detectado en las investigaciones iniciales (patógenos atípicos o inusuales o patógenos asociados con el desarrollo de empiema).

Infección persistente definitiva. Demostración del mismo patógeno en las investigaciones iniciales y repetidas.

Infección probablemente persistente. Demostración de un patógeno en las investigaciones iniciales pero no en las subsiguientes.

Infección nosocomial. Demostración de un patógeno no presente en la evaluación inicial (esputo o aspirado traqueobronquial), habitualmente asociado con el desarrollo de una neumonía en un paciente en ventilador.

Etiología no infecciosa. Diagnóstico alternativo definitivo: insuficiencia cardíaca, atelectasia, tumor, etcétera.

Sin diagnóstico. Imposibilidad de llegar a un diagnóstico definitivo, infeccioso o no.

En el estudio de los autores, las infecciones persistentes, definitivas o probables, se asociaron habitualmente con una resistencia microbiana al tratamiento antimicrobiano empírico inicial. Por su parte, las infecciones nosocomiales fueron particularmente frecuentes en pacientes con neumonía progresiva y fueron la única causa de fracaso de tratamiento asociada en forma independiente con la mortalidad. Los datos precedentes avalan la necesidad de realizar investigaciones microbiológicas repetidas en pacientes con fracaso del tratamiento a fin de detectar posibles neumonías nosocomiales, que pueden requerir un tratamiento antimicrobiano específico.

Roson y col., por su parte, estudiaron los fracasos precoces en pacientes hospitalizados con neumonía adquirida en la comunidad, constatando que dichos fracasos son infrecuentes, afectando a un 6% de los pacientes de su serie, pero se asocian con una elevada incidencia de morbilidad y mortalidad. La mayoría de los casos ocurren como consecuencia de una inadecuada respuesta del huésped, caracterizándose por la presencia de una neumonía progresiva, definida por la progresión radiológica o por la presencia de insuficiencia respiratoria que requiere ventilación mecánica o cambio en el tratamiento antibiótico empírico; o el

desarrollo de empiema pleural. Los factores asociados con fracaso precoz fueron un índice de neumonía alto, la presencia de infiltrados multilobares, la neumonía por *Legionella*, la neumonía por gérmenes Gram negativos, y una terapéutica antimicrobiana inadecuada. La neumonía progresiva con sepsis se produciría como consecuencia de una inadecuada respuesta inflamatoria, aun en presencia de un apropiado tratamiento antimicrobiano.

Los estudios microbiológicos deben incluir repetidos cultivos de sangre, orina y catéteres, y procesamiento de muestras de esputo y cultivo de líquido pleural si existiera. En los pacientes graves se debe realizar una broncofibroscopia con lavaje broncoalveolar y cepillado. La biopsia transbronquial es útil si se sospecha un proceso parenquimatoso no bacteriano. La tomografía de tórax permite identificar derrames pleurales loculados, masas pulmonares o cavidades dentro de un infiltrado. El centellograma y la arteriografía pulmonar pueden identificar la presencia de embolias pulmonares. En raras circunstancias, puede ser necesario recurrir a la biopsia pulmonar a cielo abierto.

En el momento actual se impone una última advertencia. La mayoría de los estudios destinados a evaluar la NACG excluye a los pacientes inmunodeprimidos. Sin embargo, la población en riesgo de adquirir una NACG ha variado considerablemente, existiendo una elevada proporción de pacientes inmunocomprometidos por la infección con el virus VIH, trasplantes, enfermedades malignas y empleo de drogas inmunosupresoras, a lo que se agregan los pacientes, habitualmente ancianos, provenientes de guarderías. En esta población los agentes infectivos varían, disminuyendo la incidencia total de infecciones por *S. pneumoniae*, existiendo una alta incidencia de infección por *Pneumocystis jiroveci* en los pacientes VIH reactivos, y por gérmenes Gram negativos, estafilococo y agentes atípicos en el otro grupo de pacientes. Las guías futuras de diagnóstico y tratamiento deberán tener en cuenta los cambios profundos producidos en las condiciones del huésped, para poder brindar una respuesta satisfactoria a esta "nueva" forma de una "vieja" enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- Almirall J., Bolibar I., Toran P.: Contribution of C-Reactive Protein to the diagnosis and assessment of severity of community acquired pneumonia. *Chest* 125:1335-2004
- Andrews J., Nadjm B., Gant V.: Community acquired pneumonia. *Curr Opin Pulm Med* 9:175-2003
- Angus D., Marrie T., Obrosky D.: Severe community-acquired pneumonia: use of intensive care services and evaluation of American and British Thoracic Society Diagnostic criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 166:717-2002
- Almirall J., Bolibar I., Toran P.: Contribution of C-Reactive Protein to the diagnosis and assessment of severity of community acquired pneumonia. *Chest* 125:1335-2004
- Alves D., Kennedy M.: Community-acquired pneumonia in casualty: etiology, clinical features, diagnosis, and management. *Curr Opin Pulm Med* 16:166-2004
- American Thoracic Society Statement: Guidelines for the management of adults with community acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am Rev Respir Dis* 163:1730-2001
- Andrews J., Nadjm B., Gant V.: Community-acquired pneumonia. *Curr Opin Pulm Med* 9:175-2003
- Angus D., Marrie T., Obrosky S.: Severe community acquired pneumonia. Use of intensive care services and evaluation of American and British Thoracic Society diagnostic criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 166:717-2002

- Arancibia F, Ewig S, Martinez J.: Antimicrobial treatment failures in patients with community-acquired pneumonia. Causes and prognostic implications. *Am J Respir Crit Care Med* 162:154-2000
- ASCAP 2005: Optimizing Antibiotic Selection for CAP and UTI in the Emergency Department and Hospital Setting: A Systematic Review and Evidence-Based Treatment Recommendations — Year 2005 Update. http://www.ahcpub.com/ahc_root_html/hot/archive/cap2005.html. Acceso mayo 2005
- Bantar C., Bavestrello L., Curcio D. and the Consensus Group: Acute community acquired pneumonia in adults: guidelines for initial antimicrobial therapy based on local evidence from a South American Working Group (ConsenSur). *J Chemoth* 14:(Supp4)S1-2002
- Bartlett J.: Practice guidelines for the management of community acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 31:347-2000
- Blot I., Rodriguez A., Sole-Violan J.; for the Community-Acquired Pneumonia Intensive Care Units (CAPUCI) Study Investigators: Effects of delayed oxygenation assessment on time to antibiotic delivery and mortality in patients with severe community-acquired pneumonia. *Crit Care Med* 35:2509-2007
- Brown R., Iannini P, Gross P.: Impact of initial antibiotic choice on clinical outcomes in community-acquired pneumonia. *Chest* 123:1503-2003
- Campbell S., Marrie T., Anstey R. (Capital Study Investigators): The contribution of blood cultures to the clinical management of adult patients admitted to the hospital with community-acquired pneumonia. *Chest* 123:1142-2003
- Chiou C., Yu V.: Severe pneumococcal pneumonia: new strategies for management. *Curr Opin Crit Care* 12:470-2006
- Confalonieri M., Urbino R., Potena A.: Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia: a preliminary randomized study. *Am J Respir Crit Care Med* 171:242-2005
- Crnich Ch., Proctor R.: Treatment of pneumococcal pneumonia: What's in an MIC? *Crit Care Med* 32:876-2004
- Cunha B.: Pneumonias in the compromised host. *Infect Dis Clin North Amer* 15:591-2001
- Dean N., Suchyta M., Bateman K.: Implementation of admission decision support for community acquired pneumonia. *Chest* 117:1368-2000
- De Roux A., Marcos M., Garcia E.: Viral community acquired pneumonia in nonimmunocompromised adults. *Chest* 125:1343-2004
- Doern G., Heilmann K., Huynh H.: Antimicrobial resistance among clinical isolates of *S. pneumoniae* in the United States during 1999-2000. *Antimicrob Agents Chemother* 45:1721-2001
- El Solh A., Sikka P, Ramadan F.: Etiology of severe pneumonia in the very elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 163:645-2001
- El Solh A., Aquilina A., Dhillon R.: Impact of invasive strategy on management of antimicrobial treatment failure in institutionalized older people with severe pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 166:1038-2002
- El Solh A., Pietrantonio C., Bhat A.: Microbiology of severe aspiration pneumonia in institutionalized elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 167:1650-2003
- Ewig S., Torres A.: Severe community-acquired pneumonia. *Curr Opin Crit Care* 8:453-2002
- Ewig S., de Roux A., Bauer T.: Validation of predictive rules and indices of severity for community acquired pneumonia. *Thorax* 59:421-2004
- Feldman C.: Pneumonia associated with HIV infection. *Curr Opin Infect Dis* 18:165-2005
- File T., Tan J.: International guidelines for the treatment of community-acquired pneumonia in adults: the role of macrolides. *Drugs* 63:181-2003
- Fowler R., Lapinsky S., Hallet D.: Critically ill patients with severe acute respiratory syndrome. *JAMA* 290:367-2003
- Georges H., Leroy O., Vandenbussche C.: Epidemiological features and prognosis of severe community acquired pneumococcal pneumonia. *Intensive Care Med* 25:198-1999
- Guo-Dong Fang, Fine M., Orloff J.: New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implications for therapy. *Medicine* 69:307-1990
- Halm E., Atlas S., Borowsky L.: Understanding physician adherence with a pneumonia practice guideline. *Arch Intern Med* 160:98-2000
- Halm E., Teirstein A.: Management of community acquired pneumonia. *N Engl J Med* 347:2039-2002
- Heffelfinger J., and the Streptococcus pneumoniae Therapeutic Working Group: Management of community acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance. *Arch Intern Med* 160:1399-2000
- Houck P., Bratzler D.: Administration of first hospital antibiotics for community-acquired pneumonia: does timeliness affect outcomes? *Curr Opin Infect Dis* 18:151-2005
- Janssens J.: Pneumonia in the elderly (geriatric) population. *Curr Opin Pulm Med* 11:226-2005
- Kaplan V., Angus D.: Community-acquired pneumonia in the elderly. *Crit Care Clin* 19:729-2003
- Kollef M., Micek S.: Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: a new community-acquired pathogen? *Curr Opin Infect Dis* 19:161-2006
- Koulenti D., Rello J.: Gram-negative bacterial pneumonia: aetiology and management. *Curr Opin Pulm Med* 12:198-2006
- Lapinsky S., Hawryluck L.: ICU management of severe acute respiratory syndrome. *Intensive Care Med* 29:870-2003
- Laterre P, Garber G., Levy H.: Severe community-acquired pneumonia as a cause of severe sepsis: data from the PROWESS study. *Crit Care Med* 33:952-2005
- Lee N., Hui D., Wu A.: A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 348:1986-2003
- Lim W., van der Eerden M., Laing R.: Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 58:377-2003
- Loeb M.: Pneumonia in older persons. *Clin Infect Dis* 37:1335-2003
- Low D., Mazzulli T., Marrie T.: Progressive and nonresolving pneumonia. *Curr Opin Pulm Med* 11:247-2005
- Lujan M., Gallego M., Fontanals D.: Prospective observational study of bacteremic pneumococcal pneumonia: Effect of discordant therapy on mortality. *Crit Care Med* 32:625-2004
- Luna C., Famiglietti A., Absi R.: Community-acquired pneumonia: etiology, epidemiology, and outcome at a teaching hospital in Argentina. *Chest* 118:1344-2000
- Mandell L., Niederman M.: The Canadian Community Acquired Pneumonia Consensus Group: Antimicrobial treatment of community acquired pneumonia in adults: a conference report. *Can J Infect Dis* 4:25-1993
- Mandell L.: Community-acquired pneumonia: etiology, epidemiology, and treatment. *Chest* 108: 35S(Suppl)-1995
- Mandell L.: Antibiotic therapy for community acquired pneumonia. *Clin Chest Med* 20:589-1999
- Mandell L., Bartlett J., Dowell S.: Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Clin Infect Dis* 37:1405-2003
- Mandell L., Wunderink R., Anzueto A.: Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 44 (Suppl 2):S27-2007
- Marik P.: The clinical features of severe community-acquired pneumonia presenting as septic shock. *Norasept II Study Investigators. J Crit Care* 15:85-2000
- Marrie T.: Community acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 18:501-1994
- Marrie T., Lau C., Wheeler S.: A controlled trial of a critical pathway for treatment of community acquired pneumonia. *JAMA* 283:749-2000
- Martinez J., Horcajada J., Almela M.: Addition of a macrolide to a β -lactam based empirical antibiotic regimen is associated with lower in hospital mortality for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 36:389-2003
- Martinez E.: Monotherapy versus dual therapy for community acquired pneumonia in hospitalized patients. *Clin Infect Dis* :38:S4:328S-2004
- Menéndez R., Torres A., de Castro F.: Reaching stability in community-

- acquired pneumonia: the effects of the severity of disease, treatment, and the characteristics of patients. *Clin Infect Dis* 39:1783-2004
- Metersky M.: Community-acquired pneumonia: process of care studies. *Curr Opin Infect Dis* 15:169-2002
- Metersky M., Ma A., Bratzler D.: Predicting bacteremia in patients with community acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 169:342-2004
- Mills G., Oehley M., Arrol B.: Effectiveness of β lactam antibiotics compared with antibiotics active against atypical pathogens in non severe community acquired pneumonia: meta-analysis. *BMJ* doi:10.1136/bmj.38334.591586.82 (31 January 2005)
- Moine P., Vercken B., Chevret S.: Severe community-acquired pneumonia: etiology, epidemiology, and prognosis factors. *Chest* 105:1487-1994
- Mortensen E., Coley Ch., Singer D.: Causes of death for patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 162:1059-2002
- Mortensen E., Restrepo M., Anzueto A.: The impact of empiric antimicrobial therapy with a β lactam and fluoroquinolone on mortality for patients hospitalized with severe pneumonia. *Critical Care* 10: R8 (doi: 10.1186/cc3934) 2006
- National Committee for Clinical Laboratory Standards (2002). Performance Standards for antimicrobial susceptibility testing. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, PA, 2002
- Nie Q., Luo X., Hui W.: Advances in clinical diagnosis and treatment of a severe acute respiratory syndrome. *World J Gastroenterol* 9:1139-2003
- Novak R.: Glycopeptide tolerant *Streptococcus pneumoniae*. *Nature* 399:590-1999
- Nuernberger E., Bishai W.: Antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae*: what does the future hold? *Clin Infect Dis* 38:S4-363S-2004
- Olaechea P., Insauisti J.: Factores pronósticos en pacientes con neumonía comunitaria grave. *Medicina Intensiva Española* 21:274-1997
- Oosterheert J., Bonten M., Hak E.: Severe community-acquired pneumonia: what's in a name? *Curr Opin Infect Dis* 16:153-2003
- Orens J., Sitrin R., Lynch J.: The approach to nonresolving pneumonia. *Med Clin North Amer* 78:1143-1994
- Park D., Sherbin V., Goodman M.: The etiology of community acquired pneumonia at an urban public hospital: influence of human immunodeficiency virus infection and initial severity of illness. *J Infect Dis* 184:268-2001
- Pedreira W., Monroy F., Viola M.: Primer informe sobre seroprevalencia de anticuerpos contra *Chlamydia pneumoniae* en Uruguay. *Boletín Asoc Panam Infectología* 2:8-1995
- Pimentel L., McPherson S.: Community-acquired pneumonia in the emergency department. A practical approach to diagnosis and management. *Emerg Med Clin N Am* 21:395-2003
- Poland G.: The prevention of pneumococcal disease by vaccines: promises and challenges. *Infect Dis Clin N Amer* 15:97-2001
- Quasney M., Waterer G., Dahmer M.: Association between surfactant protein B + 1580 polymorphism and the risk of respiratory failure in adults with community acquired pneumonia. *Crit Care Med* 32:1115-2004
- Ramirez J.: Switch therapy in community acquired pneumonia. *Infect Dis Clin North Amer* 12:723-1998
- Ramirez J., Bordon J.: Early switch from intravenous to oral antibiotics in hospitalized patients with bacteremic community acquired *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. *Arch Intern Med* 161:848-2001
- Raño A., Agusti C., Sibila O.: Associated inflammatory response in pneumonia: role of adjunctive therapy with glucocorticoids. *Curr Opin Infect Dis* 19:179-2006
- Rello J., Quintana E.: A three year study of severe community acquired pneumonia with emphasis on outcome. *Chest* 103:232-1993
- Rello J., Catalan M., Diaz E.: Associations between empirical antimicrobial therapy at the hospital and mortality in patients with severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 28:1030-2002
- Rello J., Bodi M., Mariscal D.: Microbiological testing and outcome of patients with severe community-acquired pneumonia. *Chest* 123:174-2003
- Restrepo M., Anzueto A.: The role of new therapies for severe community-acquired pneumonia. *Curr Opin Infect Dis* 19:557-2006
- Root R., Dale D.: Granulocyte Colony Stimulating Factor and Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor: comparisons and potential for use in the treatment of infections in nonneutropenic patients. *J Infect Dis* 179: S342-1999
- Rosón B., Carratala J., Verdaguer R.: Prospective study of the usefulness of sputum Gram stain in the initial approach to community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Clin Infect Dis* 31:869-2000
- Rosón B., Carratala J., Dorca J.: Etiology, reasons for hospitalization, risk classes, and outcomes of community acquired pneumonia in patients hospitalized on the basis of conventional admission criteria. *Clin Infect Dis* 33:158-2001
- Rosón B., Carratala J., Fernandez Sabe N.: Causes and factors associated with early failure in hospitalized patients with community acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 164:502-2004
- Ruiz M., Ewig S., Marcos M.: Etiology of community acquired pneumonia: impact of age, comorbidity, and severity. *Amer J Respir Crit Care Med* 160:397-1999
- Ruiz M., Ewig S., Torres A.: Severe community acquired pneumonia: risk factors and follow up epidemiology. *Amer J Respir Crit Care Med* 160:923-1999
- Ruiz M., Arancibia E., Torres A.: Epidemiología, factores de riesgo y pronóstico de la neumonía grave adquirida en la comunidad. En Torres A., Mensa J., Niederman M. (Edit.): *Infecciones respiratorias en UCI*. Springer-Verlag Ibérica, Barcelona, 1999
- Sampathkumar P., Temesgen Z., Smith T.: SARS: epidemiology, clinical presentation, management, and infection control measures. *Mayo Clin Proc* 78:882-2003
- Sanyal S., Smith P., Saha A.: Initial microbiologic studies did not affect outcome in adults hospitalized with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 160:346-1999
- Schlossberg D.: Azithromycin and clarithromycin. *Med Clin North Amer* 79:803-1995
- Schwartz D.: Community-acquired pneumonia: optimizing antibiotic usage. *Curr Opin Pulm Med* 10: (Suppl-1)S4-2004
- Shorr A., Bodi M., Rodriguez A.: Impact of antibiotic guideline compliance on duration of mechanical ventilation in critically ill patients with community-acquired pneumonia. *Chest* 130:93-2006
- Skerrett S.: Diagnostic testing for community acquired pneumonia. *Clin Chest Med* 20:531-1999
- Serraino D., Puro V., Boumis E.: Epidemiological aspects of major opportunistic infections of the respiratory tract in persons with AIDS: Europe, 1993-2000. *AIDS* 17:2109-2003
- Vanderkooi O., Low D., Green K.: Predicting antimicrobial resistance in invasive pneumococcal infections. *Clin Infect Dis* 40:1288-2005
- Van der Eerden M., Vlaspolter E., de Graaff C.: Comparison between pathogen directed antibiotic treatment and empirical broad spectrum antibiotic treatment in patients with community acquired pneumonia: a prospective randomised study. *Thorax* 60:672-2005
- Velazquez A., Laserra J., Vicentino W.: Investigación de microorganismos atípicos determinantes de infección respiratoria baja en Montevideo. VII Congreso Panamericano de Infectología, Cartagena, 1995
- Vegelin A., Bissumbhar P., Joore J.: Guidelines for severe community-acquired pneumonia in the western world. *Neth J Med* 55:110-1999
- Waterer G., Somes G., Wunderink R.: Monotherapy may be suboptimal for severe bacteremic pneumococcal pneumonia. *Arch Intern Med* 161:1837-2001
- Waterer G.: Monotherapy versus combination antimicrobial therapy for pneumococcal pneumonia. *Curr Opin Infect Dis* 18:157-2005
- Weiss K., Tillotson G.: The controversy of combination vs monotherapy in the treatment of hospitalized community acquired pneumonia. *Chest* 128:940-2005
- Wilkinson M., Woodhead M.: Guidelines for community-acquired pneumonia in the ICU. *Curr Opin Crit Care* 10:59-2004

- Woodhead M., Mac Farlane J., McCracken J.: Prospective study of the aetiology and outcome of pneumonia in the community. *Lancet* March 21:671-1987
- Woodhead M., Welch C., Harrison D.: Community-acquired pneumonia on the intensive care unit: secondary analysis of 17.869 cases in the ICNARC Case Mix Programme Database. *Critical Care* 10:S1 (doi:10.1186/cc4927) 2006
- Wunderink R., Leeper K., Schleim R.: Filgrastim in patients with pneumonia and severe sepsis or septic shock. *Chest* 119:523-2001
- Yu V., Chiou C., Feldman C.: An international prospective study of pneumococcal bacteremia: correlation with in vitro resistance, antibiotics administered, and clinical outcome. *Clin Infect Dis* 37:230-2003

CAPÍTULO 14

Neumonía en los pacientes en asistencia respiratoria mecánica

DR. CARLOS LOVESIO

CONCEPTO

La neumonía nosocomial o neumonía adquirida en el hospital (NN) se define como la neumonía que se produce después de las 48 horas de la hospitalización y excluye cualquier infección que se estuviera incubando en el momento de la admisión. La NN puede ser asistida en el piso del hospital o en terapia intensiva cuando la enfermedad sea más grave. La neumonía asociada al ventilador (NAV) hace referencia a la neumonía que se produce a partir de las 48-72 horas luego de la intubación endotraqueal. Aunque no incluido en esta definición, algunos pacientes pueden requerir la intubación luego de desarrollar una NN grave y deben ser manejados en forma similar a los pacientes con NAV. La neumonía asociada con la asistencia sanitaria (*healthcare-associated pneumonia* -HCAP-) incluye cualquier paciente que haya sido hospitalizado en un hospital de cuidado agudo por dos o más días dentro de los 90 días de la infección; residente en una guardería o instituto geriátrico; receptor de terapia antibiótica intravenosa, quimioterapia o cuidado de heridas en los 30 días anteriores a la infección corriente; o receptor de hemodiálisis en el hospital. Al momento actual, no existen datos multi-institucionales que describan la epidemiología y la microbiología de la HCAP.

La neumonía nosocomial es la segunda causa más común de infección adquirida en el hospital y la infección adquirida más frecuente en la unidad de terapia intensiva. Dependiendo de la enfermedad de base, presencia de comorbilidades, e intervenciones terapéuticas, la incidencia varía entre 5 y 10 casos por 1.000 admisiones al hospital en pacientes sin factores de riesgo, pero aumenta seis a 20 veces en los pacientes en terapia intensiva sometidos a asistencia respiratoria mecánica. La duración de la estadía en UTI y la duración de la asistencia ventilatoria son los mayores factores predisponentes para la adquisición de una neumonía nosocomial.

Desde el punto de vista clínico, la neumonía se define por la presencia de un infiltrado pulmonar nuevo o persistente en la radiografía de tórax, no explicable por otra etiología. Además,

se deben reunir al menos dos de los siguientes criterios: 1) temperatura mayor de 38°C; 2) leucocitosis mayor de 10.000 células/mm³; y 3) secreciones respiratorias purulentas. Una neumonía se considera como asociada al ventilador (NAV) cuando se produce 48 horas o más luego de la intubación y no se encontraba en incubación antes de instalarse la vía aérea artificial. Por último, una neumonía asociada a la ventilación mecánica se considera refractaria cuando no responde a más de tres días de terapia antibiótica adecuada.

Además del reconocimiento de la presencia de una neumonía nosocomial, es importante establecer la gravedad de la misma (Tabla 14/1), ya que a partir de ello se pueden reconocer ciertas patentes etiológicas y formular la terapéutica.

Por otra parte, una neumonía se considera severa cuando se asocia con alguna de las siguientes condiciones: la necesidad de admisión a terapia intensiva; presencia de insuficiencia respiratoria (necesidad de ventilación mecánica o empleo de una FiO₂ de más del 35% para obtener una saturación de oxígeno superior al 90%); rápida progresión radiológica o presencia de lesiones multilobares o cavitadas; o finalmente, evidencia de sepsis severa o shock séptico.

EPIDEMIOLOGÍA

En un estudio reciente de Kollef y col. (2005) se analizó la epidemiología de la neumonía en función de su lugar de origen. Un total de 4.543 pacientes reunieron los criterios de neumonía, de los cuales 2.221 correspondían a neumonías de la comunidad (48,9%), 988 (21,7%) pacientes correspondían a neumonías en relación al sistema de salud (HCAP); 835 (18,4%) pacientes presentaban una neumonía adquirida en el hospital, y 499 pacientes una neumonía asociada con la ventilación mecánica (11%).

La neumonía es la infección nosocomial más común en las unidades de terapia intensiva, donde habitualmente se presenta en los pacientes sometidos a ventilación mecánica; y es responsable de más de la mitad de la prescripción de antibióticos en la UTI. La incidencia de NAV es variable, de acuerdo a las distintas series que se han ocupado del tema. Muchas son las causas que justifican esa variabilidad, no siendo ajena a la misma la metodología usada para el diagnóstico. Por otra parte, en general es difícil definir la incidencia exacta de NN y NAV, debido a que existe una superposición con otras infecciones del tracto respiratorio inferior, tal como la traqueobronquitis, en especial en pacientes ventilados.

La frecuencia de NAV depende del tiempo de estadía en la unidad (frecuencia a los 7 días: 15,8%; frecuencia a los 14 días: 23,4%), del empleo de asistencia ventilatoria (12,5 casos por 1.000 pacientes-día en comparación con 20,5 casos por 1.000 ventilador-días), así como de la duración de la ventilación mecánica. En el estudio de Langer y col., el riesgo de NAV aumentó del 5% en pacientes que recibieron ventilación por cinco días a más del 68,8% en aquellos que

Tabla 14/1. Criterios para definir una neumonía nosocomial grave (American Thoracic Society)

Al menos dos de los siguientes criterios:

1. Frecuencia respiratoria >30/min en presencia de oxígeno suplementario
2. Presión parcial de oxígeno <60 mmHg recibiendo >35% de oxígeno, presión parcial de dióxido de carbono >48 mm Hg y pH <7,3
3. Volumen de orina <80 mL/4 horas, excepto que exista otra explicación o que el paciente se encuentre en diálisis
4. Cambios en el estado mental (delirio agudo)

recibieron ventilación por 30 días. El riesgo actuarial de NAV alcanza a 6,5% en el día 10 de ventilación y aumenta a 28% al día 28. Sin embargo, en un estudio del Canadian Critical Care Trials Group, se informó una disminución diaria del riesgo de NAV durante la ventilación mecánica (3% por día durante la primera semana versus 1% por día a partir de la tercera semana), lo que indica que los sobrevivientes de largo tiempo en la UTI presentan un riesgo intrínseco menor por día para desarrollar una NAV que aquellos que son ventilados por corto tiempo. Debido a que la mayoría de los pacientes son ventilados por corto tiempo, aproximadamente la mitad de todos los episodios de NAV ocurren dentro de los primeros cuatro días de ventilación mecánica. El proceso de intubación por sí contribuye al riesgo de infección, y cuando los pacientes con falla respiratoria son tratados con ventilación no invasiva, la neumonía nosocomial es menos frecuente.

Otros factores de riesgo también presentan una dependencia similar del tiempo, siendo el riesgo asociado con el empleo de antibióticos del 0,30 al día 5 y aumenta al 0,89 al día 20, indicando que la magnitud del efecto protector de la exposición a antibióticos disminuye con el tiempo. De acuerdo al último informe del Nacional Nosocomial Infection Surveillance System, la incidencia media de NAV (episodios/1.000 días de ventilador) en EE.UU. entre enero 2002 y junio 2003 fue mayor en las unidades neuroquirúrgicas (15,1), quirúrgicas (9,9) y de quemados (9,6) que en las médicas (5,5) y respiratorias (4,2).

En un estudio de gran escala de un día llevado a cabo en Europa (Estudio EPIC) se comprobó que sobre un total de 10.038 pacientes evaluados, 1.064 (21%) desarrollaron una infección en UTI, incluyendo neumonía en 967 (47%), con una prevalencia global de neumonía nosocomial del 10%. Por su parte, en un estudio de cohorte llevado a cabo en 16 unidades en Canadá, sobre 1.140 enfermos ventilados, 177 (18%), desarrollaron NAV 9,0 ± 5,9 días luego de la admisión. En una gran base de datos que incluye más de 9.000 pacientes que recibieron ventilación mecánica por más de 24 horas, la incidencia de NAV fue del 9,3% (Rello y col., 2002). Basado en los datos de más de 14.000 pacientes en terapia intensiva en el U.S. Nacional Nosocomial Infection Surveillance System, se admite que la NAV es la segunda causa más frecuente de infección nosocomial luego de la infección del tracto urinario, afectando aproximadamente al 27% de todos los pacientes críticos (Richards M. y col.).

La incidencia descrita puede no representar la frecuencia

real de neumonía nosocomial debido a que en la mayoría de los estudios, el diagnóstico de neumonía fue establecido sólo en base a criterios clínicos. Esto impone un desvío sustancial, debido a la sensibilidad y especificidad intermedia de esta metodología. En un estudio antiguo, Fagon y col. utilizaron el cepillo protegido como el método de referencia en 147 pacientes ventilados, y comprobaron que la presencia de infiltrados pulmonares y secreciones traqueales purulentas no se correlacionaban con criterios microbiológicos de neumonía en el 70% de los pacientes. Utilizando criterios histológicos combinados con cultivos positivos de pulmón como el estándar de referencia para el diagnóstico de neumonía, Fabregas y col. hallaron una sensibilidad de sólo el 69% y una especificidad del 75% para los criterios clínicos.

FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo proveen información sobre la probabilidad del desarrollo de infección pulmonar en individuos y poblaciones. Por ende, pueden contribuir a la elaboración de estrategias preventivas efectivas indicando qué pacientes presentan mayores posibilidades de beneficiarse de una profilaxis contra la neumonía. En la Tabla 14/2 se indican los factores independientes para el desarrollo de NAV identificados por análisis de multivariancia en estudios seleccionados. Como se observa, algunos de estos factores pueden ser modificables por conductas médicas, mientras que otros no.

Con mucho, la intubación es el mayor factor de riesgo para el desarrollo de NAV, aumentando la incidencia de 7 a 21 veces. Se admite que el término "neumonía asociada con el tubo endotraqueal" sería más exacto para describir esta condición, ya que es aceptado que los pacientes no adquieren la neumonía del respirador. De acuerdo con Torres y col., la reintubación se asocia con una incidencia de neumonía del 47%, en comparación con un 10% de un grupo control.

Los dos factores mayores identificados como factores de riesgo independientes para el desarrollo de NAV por organismos resistentes a los antibióticos son la duración de la ventilación mecánica y el empleo previo de antibióticos. Además de la relación existente entre la exposición a antibióticos y el riesgo de desarrollo de NAV, un aspecto importante es la influencia de los antibióticos sobre la etiología de esta patología. En un estudio destinado a definir la influencia del empleo previo de antibióticos en la etiología y mortalidad de la NAV, Rello y col. demostraron la existencia de una distribución distinta de microorganismos en pacientes que habían recibido terapéutica antibiótica previa. Este factor se asoció con una mayor morta-

Tabla 14/2. Factores independientes de riesgo para NAV identificados por análisis de multivariancia en estudios seleccionados.

Factores del huésped	Intervenciones médicas	Otros factores
Albúmina sérica < 2,2 g/dl	Empleo de bloqueantes H ₂ con o sin antiácidos	Estación del año:
Sexo masculino	Agentes paralizantes, sedación continua	invierno
Edad ≥ 60 años	intravenosa	
Colonización gástrica y pH	Empleo de > 4 unidades de sangre	
SDRA	Monitoreo de presión intracraneana	
EPOC, enfermedades pulmonares	Ventilación mecánica > 2 días	
Coma o deterioro de conciencia	Presión positiva de fin de espiración	
Quemaduras, trauma	Cambios frecuentes de los circuitos	
Fallo orgánico múltiple	del ventilador	
Sinusitis	Empleo previo de antibióticos	
Severidad de la enfermedad (APACHE)	Transporte fuera de UTI	
Aspiración gástrica oculta	Reintubación (sólo por extubación accidental)	
Colonización del tracto respiratorio superior	Sondas nasogástricas	
	Posición supina	

lidad. Los cocos Gram positivos representaron el 49,1% de los aislamientos en pacientes que no habían recibido tratamiento antibiótico, y 13,4% en aquellos que lo habían recibido. Por el contrario, los bacilos Gram negativos fueron aislados más frecuentemente en pacientes que habían recibido terapéutica antibiótica (69,2% vs 19,6%). La *P. aeruginosa* fue el microorganismo más frecuente en este grupo, constituyendo el prevalente en pacientes que desarrollaron neumonía luego de recibir tratamiento antibiótico. Por otra parte, el empleo previo de antibióticos fue el único factor que influyó la mortalidad en forma independiente.

El empleo previo de antibióticos, sin embargo, desaparece totalmente como factor de riesgo significativo de muerte cuando el agente etiológico es incluido en la ecuación de regresión. Esto sugiere que el aumento asociado en la mortalidad, en pacientes expuestos a antibióticos, es causado por la selección de organismos más letales.

Los factores de riesgo potenciales más frecuentemente asociados con el desarrollo de neumonía causada por flora endógena (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, bacilos entéricos Gram negativos, estafilococo metilino sensible) en los pacientes intubados son el tiempo de exposición al riesgo, la presencia de comorbilidades, y el empleo de antibióticos. Por su parte, los principales factores de riesgo para el desarrollo de neumonía por flora exógena son la presencia de pacientes colonizados en la población de UTI, la presión de colonización, la técnica de lavado de manos y el empleo de antibióticos. Se debe tener presente que aunque la *P. aeruginosa* y el *A. baumannii* son ambos bacilos Gram negativos no fermentadores, su perfil epidemiológico difiere, sugiriendo que los factores de riesgo y los mecanismos de adquisición varían entre ambos (Tabla 14/3).

ETIOLOGÍA

Los gérmenes capaces de producir una NN o una NAV se dividen en: a) microorganismos habituales o núcleo (*S. pneumoniae*, *S. aureus* metilino-sensible, *E. coli*, *H. influenzae* y gérmenes entéricos Gram negativos no resistentes), ocasionan neumonía en pacientes con NAV de comienzo temprano (dentro de los primeros cuatro días de internación) o en pacientes con NAV de comienzo tardío que no tienen factores de riesgo de curso complicado; y b) otros microorganismos (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter sp.*, *Staphylococcus aureus* metilino-resistente, Enterobacteriaceae, hongos, gérmenes anaerobios, *Legionella pneumophila*). Estos se presentan en pacientes con NAV de comienzo tardío o que tienen factores de riesgo de curso complicado, independien-

temente del momento de comienzo de los síntomas. Si bien la concomitancia del uso de ventilación mecánica en alguien que presenta una neumonía nosocomial es de por sí un factor de riesgo, algunas situaciones tales como empleo previo de antibióticos, administración de corticoides, y situaciones como coma, diabetes o aspiración, deben hacer sospechar la presencia de los patógenos del segundo grupo.

En un estudio reciente de Kollef y col., se comprobó que el *S. aureus* es el patógeno dominante en todos los tipos de neumonía, incluyendo la neumonía grave de la comunidad. La ocurrencia de *S. aureus* en pacientes con HCAP es marcadamente más alta que en pacientes con neumonía de la comunidad. Estudios ulteriores indicaron que el *S. aureus* es el único patógeno que se correlaciona con la mortalidad.

Estudios epidemiológicos demostraron que las Enterobacteriaceae son flora colónica normal y producen colonización endógena; *P. aeruginosa* prospera en el medio ambiente acuoso del hospital desde donde y a través de las manos del personal de salud y los equipos respiratorios (ventiladores, nebulizadores), llega a la vía aérea; *S. aureus* coloniza la parte anterior de la nariz de muchos trabajadores de la salud y desde allí es transmitido a pacientes por contacto manual. Ciertos gérmenes, tales como *S. pneumoniae*, *H. influenzae* o *Moraxella catarrhalis*, son capaces de colonizar las vías aéreas, por ejemplo en pacientes portadores de EPOC, y pueden producir cuadros de NAV, sobre todo la que aparece pocos días después del ingreso. El uso de antibioticoterapia previa modifica la etiología de la neumonía nosocomial: *Acinetobacter sp.*, *Staphylococcus aureus* metilino-resistente, *Klebsiella pneumoniae*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *P. aeruginosa* han sido aislados en forma casi exclusiva en pacientes con neumonía nosocomial que habían recibido antibioticoterapia previa, mientras que *S. aureus* metilino-sensible, *Haemophilus influenzae* y *S. pneumoniae* han sido encontrados más frecuentemente en pacientes sin antibioticoterapia previa. Estos últimos agentes, como ya se adelantó, son causantes de neumonía nosocomial de comienzo temprano.

El significado clínico de los anaerobios en la patogénesis y evolución de la NAV no es claro, excepto como agentes etiológicos en pacientes con neumonitis necrotizante, abscesos pulmonares o infecciones peluropolmonares. También es conveniente considerar la posibilidad de una neumonía por anaerobios en pacientes con secreciones respiratorias en las cuales se reconocen gérmenes Gram positivos extra e intracelulares en ausencia de cultivos positivos para patógenos aeróbicos.

La neumonía nosocomial producida por hongos tales como

Tabla 14/3. Factores de riesgo para el desarrollo de NAV producida por bacterias multiresistentes.

Bacteria	Factor de riesgo
<i>Staphylococcus aureus</i> metilino-resistente	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica Terapéutica con esteroides Duración prolongada de la ventilación mecánica Terapéutica antibiótica previa Broncoscopia previa
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica Terapéutica con esteroides Duración prolongada de la ventilación mecánica Terapéutica antibiótica previa
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Síndrome de dificultad respiratoria aguda Trauma encefálico Neurocirugía Aspiración masiva Terapia previa con cefalosporinas

las especies *Candida* y el *Aspergillus fumigatus* puede aparecer en pacientes inmunocomprometidos, neutropénicos o trasplantados, siendo muy infrecuente en pacientes inmunocompetentes. Las infecciones por especies *Aspergillus* sugieren una posible transmisión aérea, y pueden asociarse con fuentes ambientales tales como la contaminación de conductos de aire o construcciones hospitalarias. En comparación, el aislamiento de especies de *Candida* de los aspirados endotraqueales es común, pero habitualmente representa una colonización de la vía aérea mas que una neumonía, y rara vez requiere terapéutica antifúngica.

En el 20 al 60% de los casos de NAV se ha aislado más de un microorganismo causal. En un estudio de Combes y col., que incluye pacientes con más de 48 horas de asistencia respiratoria, los gérmenes más frecuentemente aislados en pacientes con NAV monomicrobiana (52%) fueron los bacilos Gram negativos no fermentadores (*Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *S. maltophilia*); seguidos por el estafilococo meticilino-resistente. En los pacientes con neumonía polimicrobiana (48%), el estreptococo fue el microorganismo más frecuentemente aislado (28,9%), seguido por los bacilos Gram negativos no fermentadores (24,6%) y el estafilococo meticilino-resistente (12,7%). La incidencia de neumonía polimicrobiana es particularmente elevada en pacientes con Síndrome de dificultad respiratoria aguda.

La incidencia de NN y NAV debidas a virus es muy baja en huéspedes inmunocompetentes. Se han reportado brotes de NN y HCAP debidos a virus, tales como influenza, parainfluenza, adenovirus, y virus sincytial respiratorio, siendo habitualmente estacionales. El diagnóstico de estas infecciones virales se realiza por exámenes antigénicos y cultivos virales, o por ensayos serológicos.

El dividir a los pacientes con NAV en grupos según el momento de aparición de la enfermedad es de gran importancia, debido a que permite prever los gérmenes causales. Sin embargo, la definición en neumonía precoz y tardía no ha sido estandarizada. Primero, el punto de inicio de la neumonía precoz ha variado considerablemente, incluyendo el momento de la admisión al hospital, el momento de la admisión a la UTI, o el de intubación endotraqueal. Si el tiempo de admisión a la UTI es elegido como el punto de inicio, los pacientes pueden haber sido colonizados en el hospital. Tampoco ha sido establecido con certeza el momento que separa la neumonía precoz de la tardía. La American Thoracic Society sugiere utilizar los primeros cuatro días después de la admisión al hospital. Trouillet y col. han demostrado que el aislamiento de microorganismos resistentes puede ser predecido por la duración de la intubación y del tratamiento antimicrobiano; el punto de corte entre la neumonía precoz y tardía lo establece en el séptimo día. En el estudio Eole se comprobó que la neumonía nosocomial en los pacientes quirúrgicos se caracteriza por la elevada frecuencia de neumonía precoz, pero con una alta proporción de organismos nosocomiales aun en aquellas de inicio temprano, y moderada mortalidad. En pacientes con neumonía precoz que han recibido antibióticos recientemente o que han estado alojados en institutos geriátricos, es frecuente la presencia de infección con gérmenes resistentes.

Una forma característica de neumonía precoz es la que se asocia con el trauma craneoencefálico, en la cual se han descrito como factores predisponentes el estado de portador de *S. aureus*, el empleo de barbitúricos y la broncoaspiración.

Los ancianos, en particular los alojados en institutos geriátricos, representan una población especial de pacientes susceptibles a neumonía. Estos pacientes presentan un

espectro de gérmenes que simulan los presentes en la NN tardía. En un estudio de 104 pacientes mayores de 75 años con neumonía severa, El-Solh halló como agentes más frecuentes de neumonía el *S. aureus* (29%), bacilos entéricos Gram negativos (15%), *Streptococcus pneumoniae* (9%) y *Pseudomonas* (4%).

La incidencia de NN producida por gérmenes resistentes a múltiples drogas se ha incrementado dramáticamente en los pacientes hospitalizados, especialmente en las unidades de terapia intensiva y en pacientes trasplantados. Los factores para colonización e infección con patógenos resistentes incluyen el empleo de antimicrobianos en los últimos 90 días, la hospitalización por cinco o más días, la frecuencia elevada de resistencia en la comunidad o en la unidad hospitalaria en estudio, la residencia en guarderías o geriátricos, el tratamiento dialítico y el empleo de drogas inmunosupresoras. La prevalencia de patógenos resistentes varía según la población de pacientes, el hospital, y el tipo de unidad de terapia intensiva, lo que explica la necesidad de contar con datos de vigilancia locales.

PATOGENIA

Los mecanismos por los cuales los microorganismos pueden llegar a la vía aérea inferior produciendo una NAV incluyen microaspiración, aspiración masiva, inhalación de aerosol infectado, y más raramente progresión por vía hematogena desde un sitio distante de infección o por contigüidad desde un sitio cercano (Fig. 14/1). Si el inóculo es pequeño, es eliminado por los macrófagos alveolares y el clearance mucociliar; si es mayor, requiere de la participación de los granulocitos reclutados por quimiotaxinas; y si es muy importante y/o las defensas del huésped son superadas, las bacterias pueden proliferar y causar neumonía.

El mecanismo aspirativo es el más frecuente en las NAV. El 15 al 25% de la población general es portadora de *S. aureus* en la nariz. Los pacientes traumatizados, especialmente con trauma craneoencefálico con coma en el momento del accidente, son la población con riesgo de desarrollar una neumonía precoz causada por estreptococo y estafilococo. Campbell y col. estudiaron la relación existente entre el estado de portador nasal de *S. aureus*, el trauma de cráneo y el riesgo de desarrollo de neumonía por este patógeno.

La infección de los senos paranasales ha sido descrita como la fuente de fiebre y leucocitosis en los pacientes ventilados, siendo la sinusitis maxilar la más frecuente. Su incidencia real no ha sido establecida. Varios autores han tratado de demostrar la relación existente entre la sinusitis y el desarrollo de neumonía. Holzapfel y col., demostraron con análisis de multivariación, que la sinusitis aumenta el riesgo de neumonía nosocomial por un factor de 3,8. Rouby y col., mostraron que la neumonía nosocomial es más frecuente en pacientes con infección sinusal. No es claro, sin embargo, si existen infecciones concomitantes o si una favorece el desarrollo de la otra.

La intubación endotraqueal puede asociarse con el transporte de organismos desde la orofaringe hacia la tráquea. Una vez que el tubo endotraqueal está colocado, las bacterias se agregan sobre su superficie a medida que pasa el tiempo y forman un biofilm donde residen y están protegidas de las defensas del huésped. Los agregados bacterianos pueden ser impulsados por el flujo de aire o por el efecto de la sonda de aspiración, y ser embolizados en el tracto respiratorio inferior. Por otra parte, los gérmenes pueden ser aspirados desde el tracto respiratorio superior por el espacio existente entre el tubo traqueal y las paredes de la tráquea, y de este modo

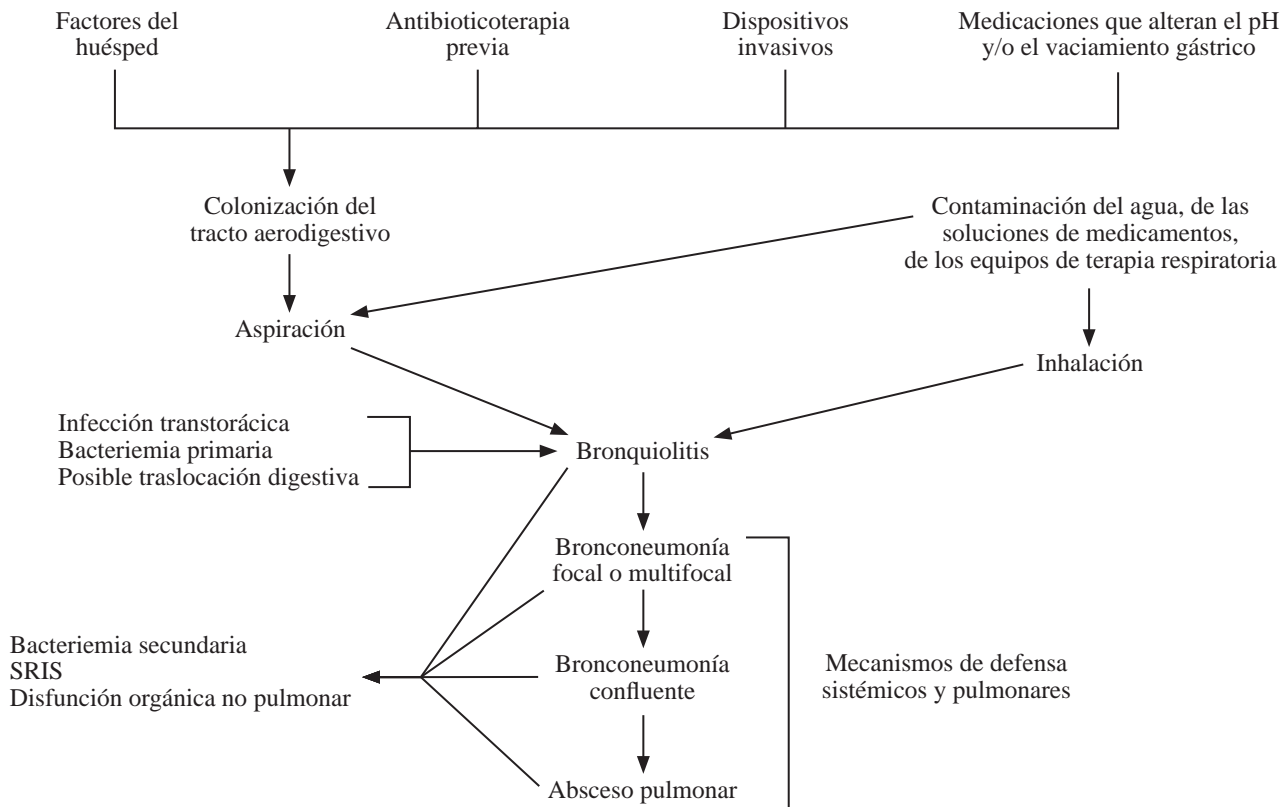


Fig. 14/1. Patogénesis de la neumonía asociada a ventilador.

llegar a los alvéolos. Los factores que pueden facilitar este tipo de aspiración son la posición supina, la baja presión en el manguito insufiable ($<20-25$ cm H₂O), la sedación profunda y el empleo de relajantes musculares. No todos los microorganismos presentes en la tráquea, aún en altas concentraciones, producen infección del parénquima pulmonar. Las bacterias pueden colonizar las vías aéreas superiores, adhiriéndose con facilidad a la mucosa de la orofaringe, lo cual ocurre con mucha más frecuencia en las personas enfermas. Aunque esto se ha atribuido a la pérdida de la fibronectina de la superficie celular, es más probable que estos cambios en la adherencia reflejen alteraciones en los carbohidratos de la superficie celular. Las adhesinas bacterianas y la terapéutica antimicrobiana previa parecen facilitar este proceso. Es interesante destacar que las enterobacteriaceas habitualmente aparecen primero en la orofaringe, mientras que la *P. aeruginosa* por lo general aparece primero en la tráquea.

Las bacterias Gram-negativas no son habituales en la orofaringe de individuos sanos, en cambio, la colonización con bacterias Gram-negativas se desarrolla frecuentemente en enfermos graves, afectando hasta el 70% luego de tres días de internación en Terapia Intensiva. De estos pacientes colonizados, hasta un 25% puede desarrollar una neumonía nosocomial.

El estómago es otro reservorio de microorganismos. *Candida sp.*, gran número de especies de bacterias Gram-negativas y *S. aureus* se encuentran presentes en aspirados gástricos. La alcalinización del medio gástrico parece ser un prerequisite para que este proceso se lleve a cabo. Se ha observado que estos enfermos pueden desarrollar colonización de la orofaringe y de la tráquea, aunque no siempre los patógenos presentes en el estómago terminan produciendo colonización orofaríngea y, *a posteriori*, neumonía. La alimentación enteral con valores de pH entre 6,4 y 7,0 habitualmente se asocia con una proliferación de gérmenes Gram-negativos. Las sondas

nasogástricas producen una disrupción del mecanismo de barrera representado por los esfínteres esofágicos superior e inferior, facilitando el movimiento de las bacterias gástricas hacia la faringe y desde allí hacia el tracto respiratorio. Sin embargo, no todos los autores están de acuerdo que la ruta gastropulmonar de infección sea realmente operativa en los pacientes en UTI. George y col., en un estudio de cultivos de vigilancia diarios, hallaron que la colonización gástrica con *S. aureus* o bacilos entéricos Gram negativos no constituye un factor de riesgo para neumonía. Este estudio no descarta la hipótesis de que el estómago sea un reservorio común de patógenos causantes de NAV.

La tráquea es normalmente estéril. La colonización precoz (dentro de las primeras 24 horas de ARM), se ha descrito en pacientes intubados y ventilados, y varía entre el 80 y el 89%. Es de destacar la particular composición de la flora que coloniza la tráquea. Las especies *Pseudomonas* tienen una afinidad aumentada por las células epiteliales ciliadas de la tráquea, y este microorganismo no se encuentra habitualmente en la orofaringe. La *Pseudomonas* probablemente no se encuentra en las secreciones subglóticas, alcanzando directamente la tráquea desde el medio ambiente. Valles y col., sin embargo, han comprobado que en los pacientes que desarrollan infección pulmonar por *Pseudomonas*, el origen puede ser tanto exógeno como endógeno.

Aunque infrecuente, la inhalación de aerosoles contaminados de fuentes ambientales tales como nebulizadores o tubos del respirador ha sido implicada en epidemias de infección debidas a diversos patógenos. El inadecuado lavado de las manos del personal de salud puede facilitar la diseminación de bacterias resistentes. Varios estudios han demostrado que la manipulación de los circuitos puede aumentar el riesgo de NAV. Dreyfuss y col. y Fink y col. demostraron que el no cambiar los circuitos del ventilador por el periodo de duración de la ARM no aumenta la incidencia de NAV en

comparación con el cambio de circuitos cada 48 horas.

La diseminación hematogena a partir de sitios extrapulmonares de infección (heridas, tejidos blandos o tracto urinario) es una causa bien documentada pero menos común de NAV.

Algunas circunstancias aumentan el riesgo de contraer una neumonía nosocomial. Los factores de riesgo pueden ser endógenos: edad/debilidad; presencia de EPOC; depresión de la conciencia y severidad de la enfermedad de base, en particular si se trata de una enfermedad fatal o de un evento terminal en una afección crónica; o exógenos, incluyendo la presencia de tubos endotraqueales, con el *biofilm* que se forma sobre la superficie interna de los tubos colonizados, y que dificulta el acceso de los antibióticos; uso de corticosteroides y otros inmunosupresores; cirugía; antibioticoterapia previa; y los ya mencionados usos de sondas nasogástricas, antiácidos y bloqueadores H₂.

Una vez que los gérmenes acceden al pulmón, el daño tisular resulta tanto de la toxicidad bacteriana directa como de la respuesta inflamatoria del huésped. La magnitud del daño depende del equilibrio entre la virulencia bacteriana y la respuesta inmune. El pulmón es defendido por los macrófagos alveolares, que ingieren las partículas inhaladas y las eliminan ya sea por transporte hasta el sistema mucociliar o a los ganglios linfoides regionales. Los macrófagos alveolares fagocitan y digieren las bacterias y liberan péptidos y lípidos mediadores. Estos inician y amplifican la respuesta inflamatoria y reclutan neutrófilos, monocitos y linfocitos en el espacio alveolar. Los macrófagos alveolares también estimulan el proceso de reparación y contribuyen a la resolución de la inflamación. Con pequeños inóculos bacterianos, los macrófagos y los polimorfonucleares eliminan a los microbios, y la expresión de citoquinas se compartamentaliza en el sitio de infección. A medida que el inóculo bacteriano aumenta, los organismos proliferan a pesar de la respuesta celular y de citoquinas locales. Cuando la carga bacteriana es grande, las citoquinas se expresan en la circulación sistémica. En adición, la ventilación mecánica puede promover el pasaje de microbios y citoquinas a la circulación sistémica.

Las citoquinas desempeñan un rol protector esencial durante la neumonía bacteriana. La magnitud de la respuesta es habitualmente controlada y compartamentalizada para prevenir el daño tisular excesivo. Sin embargo, en la infección severa que acompaña a la injuria pulmonar, las citoquinas inflamatorias pueden penetrar a través del epitelio alveolar dañado y activar la respuesta inmune sistémica, condicionando en forma secuencial una respuesta inflamatoria sistémica y eventualmente la falla de otros órganos y sistemas.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Rouby ha definido la progresión histológica de las infecciones bacterianas del pulmón desde la bronquiolitis, pasando por la bronconeumonía focal hasta la bronconeumonía confluyente. En algunos pacientes, la destrucción pulmonar puede producir abscesos pulmonares. En la fase precoz de la infección (hasta las 24 hs), los neutrófilos invaden el espacio intersticial y los espacios aéreos. En pacientes con daño alveolar difuso previo, esto resulta en una consolidación pulmonar multifocal con áreas mal definidas de lesiones hemorrágicas así como de bronquiolitis necrotizante y no necrotizante. En las fases intermedias, se deposita fibrina y los leucocitos polimorfonucleares y las células rojas hemolizadas se acumulan en los espacios aéreos, resultando en lesiones focales necróticas. Finalmente, la fase avanzada de la NAV se caracteriza por la presencia de macrófagos

en el intersticio y en los espacios aéreos. Si la infección es controlada, se produce la reestructuración del tejido dañado, con o sin fibrosis resultante. Si la infección no es controlada, aparecen complicaciones incluyendo abscesos pulmonares, empiema y bacteriemia con formación de abscesos metastáticos y falla multiorgánica.

Los datos histológicos han demostrado varias características de la NAV útiles para evaluar el resultado de los métodos diagnósticos, tales como el hallazgo de que el proceso es generalmente multifocal, involucrando ambos pulmones, generalmente en los segmentos posteriores e inferiores. Los estudios *postmortem* también han demostrado que la NAV generalmente se encuentra en diferentes fases de evolución en diferentes sitios al mismo tiempo. La terapéutica antibiótica puede influenciar el número de bacterias hallado en el tejido pulmonar, y los pacientes que han muerto a pesar de una terapéutica prolongada pueden tener organismos resistentes a los agentes utilizados, mientras que pacientes sometidos a una terapéutica adecuada durante 24 a 72 horas antes de la muerte, pueden presentar cultivos negativos. La naturaleza multifocal de la NAV sugiere que el lavado broncoalveolar y el aspirado endotraqueal pueden proveer muestras más representativas que el cepillo recubierto (ver más adelante). Debido a la naturaleza bilateral difusa de la NAV y a la predominancia en las zonas dependientes del pulmón, los estudios a ciegas pueden ser tan adecuados como las muestras tomadas por métodos broncofibroscópicos.

HISTORIA NATURAL

La colonización traqueal por microorganismos precede frecuentemente al desarrollo de NAV en alrededor de tres días. La colonización traqueal parece actuar como el reservorio proximal a partir del cual los gérmenes son aspirados hacia el pulmón distal para causar la neumonía.

Intuitivamente se puede afirmar que la NAV requiere ser tratada con antibióticos, y que la falta de esta terapéutica reduce notablemente la posibilidad de sobrevida de los enfermos, aunque por razones obvias esto no ha podido ser demostrado en estudios clínicos. Si bien la NAV aparece como una enfermedad potencialmente reversible que debería responder a los antibióticos, esta respuesta en muchos casos no ocurre. La falta de respuesta a los antibióticos se debe a distintas razones, entre las cuales se encuentran la enfermedad de base, la falta de adecuación del tratamiento antibiótico y la severidad de la injuria pulmonar y/o sepsis acompañantes de la infección. Las denominadas muertes atribuibles a la NAV son aquellas que ocurren sin que medie mejoría del paciente hasta el momento de la muerte.

Algunos factores se asocian con mayor mortalidad, incluyendo la presentación como una neumonía necrotizante rápidamente evolutiva, la presencia de bacteriemia, y el aislamiento de ciertos microorganismos tales como *P. aeruginosa*, *Acinetobacter sp* y *S. aureus* meticilino resistente. La aparición de una NAV en un paciente ventilado puede duplicar la mortalidad e incrementar el tiempo de estadía hospitalaria.

En pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) la presencia de una NAV aumenta la mortalidad. Sin embargo debe tenerse en cuenta que en estos pacientes el diagnóstico de neumonía es muy difícil.

Una vez controlada la infección, van mejorando lentamente los hallazgos clínicos, las anomalías del laboratorio y finalmente la radiografía. Luego de curada la infección, pueden persistir grados variables de secuela radiológica y funcional. Algunos pacientes con ventilación mecánica pro-

longada pueden presentar episodios repetidos de NAV.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la neumonía adquirida en el hospital, en particular la neumonía asociada con la ventilación mecánica, continúa siendo un tema controvertido. El primer obstáculo mayor en el diagnóstico de la NAV es que, a diferencia de los pacientes que presentan una neumonía adquirida en la comunidad, la presencia de bacterias en la vía aérea de los pacientes intubados no es un argumento suficiente para el diagnóstico de una infección verdadera. Johanson y col., demostraron que sólo el 23% de los pacientes colonizados subsecuentemente desarrollan una neumonía nosocomial.

La segunda dificultad mayor para el diagnóstico de una NAV es que la presencia de signos sugestivos de neumonía no es específica ni de valor diagnóstico en los pacientes ventilados. La presencia de signos de infección o de infiltrados pulmonares frecuentemente es causada por otras causas en los pacientes en asistencia respiratoria mecánica. Por ejemplo, inevitablemente existen secreciones purulentas en pacientes en asistencia respiratoria prolongada y esto no indica específicamente la presencia de una neumonía bacteriana. Cuando se presentan infiltrados en la radiografía de tórax, es difícil diferenciar entre edema pulmonar cardiogénico, atelectasias, contusión pulmonar, infarto y neumonía en un paciente en ARM.

Teniendo en cuenta la severidad de la neumonía, y la situación epidemiológica de los hospitales, particularmente en las unidades de cuidados críticos, el objetivo de una estrategia diagnóstica debe ser: 1) identificar a los pacientes con verdadera infección bacteriana del pulmón, 2) seleccionar en forma inmediata la terapéutica antimicrobiana apropiada, 3) ajustar la terapéutica tan pronto como sea posible, y 4) suspender los antibióticos en los pacientes sin NAV. Al momento actual, sin embargo, no se ha alcanzado un consenso sobre la mejor estrategia diagnóstica en estos pacientes.

Diagnóstico clínico

El diagnóstico clínico de la neumonía nosocomial se basa en el reconocimiento de los llamados criterios de Johanson: infiltrado pulmonar nuevo o modificación de uno preexistente en la radiografía de tórax asociado a dos de los siguientes hallazgos: temperatura $>38^{\circ}$ ó $<35^{\circ}$; leucocitos >10.000 ó <3.000 ; y/o secreción purulenta traqueobronquial. A ello se puede agregar una agravación de la hipoxemia. En ausencia de secreciones respiratorias purulentas, el diagnóstico de NAV es improbable. Por otra parte, la única manera de diferenciar una traqueobronquitis de una NAV es por la presencia de opacidades radiológicas. El examen radiológico, por lo tanto, es mandatorio para el diagnóstico. Desgraciadamente se ha comprobado que ningún signo radiográfico tiene una

exactitud diagnóstica superior al 68%. En pacientes con injuria pulmonar aguda, esta correlación es particularmente débil. En adición, otras entidades pueden simular una NAV en los pacientes intubados, incluyendo atelectasias, edema pulmonar o enfermedad tromboembólica. En un estudio en el cual el *gold standard* fue la histología asociada a un resultado microbiológico positivo en muestras pulmonares tomadas inmediatamente *postmortem*, la presencia de infiltrados pulmonares más dos o tres criterios clínicos resultó en una sensibilidad del 69% y una especificidad del 75%.

Los criterios histopatológicos incluyen la presencia de un infiltrado polimorfonuclear en la región de los bronquiolos terminales, rodeado de alvéolos llenos de neutrófilos, exudados fibrinosos y detritos celulares. A veces la acción de enzimas proteolíticas puede producir necrosis pulmonar.

Pugin y col. han propuesto un score clínico de infección pulmonar (CPIS) (Tabla 14/4). El mismo incorpora seis variables clínicas fácilmente accesibles para determinar la "posibilidad" de que determinados hallazgos clínicos en un paciente determinado sean debidos a una neumonía. El score se calcula en forma basal evaluando las primeras cinco variables: temperatura, recuento leucocitario, secreciones traqueales, oxigenación y carácter de los infiltrados pulmonares. A las 72 hs. el CPIS se calcula en base a todas las variables, teniendo en cuenta la progresión de los infiltrados radiográficos y los resultados del aspirado traqueal.

Fartoukh y col., utilizando el CPIS en 79 episodios de neumonía asociada a ventilador, comprobaron que el índice clínico de infección pulmonar tiene una baja exactitud diagnóstica, sin embargo, cuando se incorporan los resultados de la tinción de Gram de una muestra de secreción traqueal y el resultado de los cultivos, puede contribuir en la toma de decisiones en el paciente con sospecha clínica de neumonía.

Diagnóstico bacteriológico

Aunque los criterios clínicos sirven para establecer la sospecha de una NN o una NAV, la confirmación de la presencia de la neumonía es mucho más dificultosa, y los parámetros clínicos no pueden ser utilizados para definir la etiología microbiológica de la neumonía. El diagnóstico etiológico generalmente requiere del cultivo de secreciones provenientes del tracto respiratorio inferior; rara vez puede ser realizado por el cultivo de sangre o líquido pleural. Los cultivos del tracto respiratorio incluyen el aspirado traqueal, el lavado broncoalveolar o los especímenes obtenidos por catéter recubierto. En conjunto, la sensibilidad de los hemocultivos es menor del 25%, y cuando son positivos, los organismos pueden originarse en una fuente extrapulmonar en un gran porcentaje, aun en presencia de una neumonía nosocomial.

Aunque se puede realizar un diagnóstico etiológico a partir del cultivo de secreciones respiratorias, la colonización de la tráquea precede al desarrollo de la neumonía en la mayoría de los casos de NAV, y por lo tanto un cultivo positivo no

Tabla 14/4. Cálculo del score clínico de infección pulmonar (Pugin y col., modificado por Singh N. y col. y Fartoukh M. y col.)

Puntaje CPIS	0	1	2
Secreciones traqueales	Ausentes	Presentes, no purulentas	Abundantes y purulentas
Infiltrados radiológicos	Ausentes	Difusos o en parches	Localizados
Temperatura °C	$\geq 36,5$ y $\leq 38,4$	$\geq 38,5$ y $\leq 38,9$	≥ 39 o ≤ 36
Leucocitos, mm ³	≥ 4.000 y ≤ 11.000	≤ 4.000 y ≥ 11.000	≤ 4.000 y ≥ 11.000 y formas en banda $\geq 50\%$
PaO ₂ /FiO ₂ mm Hg	>240 o SDR		≤ 240 sin evidencias de SDR
Microbiología	Negativa	Cultivos positivos	Tinción de Gram positiva y cultivos positivos
Progresión de los infiltrados pulmonares	Sin progresión radiográfica		Progresión radiográfica, excluyendo ICC y SDR

siempre distingue un patógeno de un organismo colonizante. Sin embargo, un cultivo estéril del tracto respiratorio inferior en un paciente intubado, en ausencia de un cambio reciente en la terapéutica antibiótica, es una fuerte evidencia de ausencia de una neumonía, debiendo considerarse un sitio extrapulmonar de infección. En adición, la ausencia de un microorganismo resistente de cualquier espécimen proveniente del tracto respiratorio inferior en un paciente intubado, en ausencia de un cambio de antibióticos en las últimas 72 horas, es una fuerte evidencia de ausencia de este tipo de gérmenes.

La concentración de microorganismos necesaria para causar una neumonía varía en relación a la virulencia de los gérmenes y al estado de las defensas del huésped. Existen por lo menos 10^4 unidades formadoras de colonias (ufc) por gramo de tejido pulmonar una vez que la infección bacteriana se hace clínicamente manifiesta.

Pueden ser usados diferentes métodos para el diagnóstico bacteriológico de una neumonía (Tabla 14/5). Las dificultades inherentes al diagnóstico clínico de la NAV han llevado a numerosos investigadores a postular el empleo de métodos diagnósticos invasivos, incluyendo el cultivo de especímenes obtenidos mediante técnicas broncoscópicas, tales como el cepillo recubierto y el lavado broncoalveolar, para certificar tal diagnóstico. Sin embargo, en ausencia de una *gold standard* definitivo para el diagnóstico de la NAV, el valor de estos exámenes es incierto, y su empleo en la práctica diaria continúa siendo controvertido.

Los cultivos cuantitativos de especímenes obtenidos por técnicas broncoscópicas son útiles para distinguir la colonización, caracterizada por un recuento de colonias bajo; de la infección, con alto recuento de colonias. Los mismos pueden ser realizados tanto en el material obtenido con un cepillo protegido como con el lavado broncoalveolar (LBA). Se debe tener presente que al momento actual, no existe consenso unánime sobre el hecho que el empleo de técnicas broncoscópicas disminuya la mortalidad en pacientes con sospecha de NAV. También se debe considerar el costo del procedimiento y el hecho que algunos hospitales carecen de un broncoscopista entrenado durante las 24 horas del día, lo cual dificulta el empleo rutinario de esta metodología.

A pesar del riesgo potencial involucrado en realizar una broncoscopia en pacientes ventilados, la adherencia estricta a las contraindicaciones formales, y el manejo adecuado de los problemas sistémicos y la adaptación del ventilador se asocian con una baja incidencia de eventos adversos. El diámetro interno del tubo endotraqueal debe ser al menos 1,5 mm mayor que el diámetro externo del broncoscopio. Todos los pacientes intubados deben ser sedados, y probablemente, paralizados temporariamente con un agente de corta acción.

Tabla 14/5. Métodos de diagnóstico de la neumonía nosocomial

-
- a. Hemocultivos
 - b. Examen bacteriológico de esputo
 - c. Punción transtraqueal
 - d. Aspirado traqueal no cuantitativo o cuantitativo
 - e. Lavado broncoalveolar o cepillo protegido a ciegas
 - f. Fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar o cepillo protegido
 - g. Punción pulmonar transparietal con aguja
 - h. Biopsia pulmonar a cielo abierto
 - i. Serología para virus, hongos y patógenos intracelulares
-

La trombocitopenia severa debe ser corregida, y deben ser administrados fluidos para corregir la eventual hipotensión. La fracción de oxígeno inspirado debe ser elevada al 100%, la frecuencia respiratoria debe ser colocada en un mínimo de 20 respiraciones por minuto, el flujo inspiratorio pico debe ser colocado a más de 60 l/min, y las alarmas de presión pico deben ser aumentadas a un nivel que permitan una adecuada ventilación. Si la hipoxemia es severa, se debe recurrir a la PEEP. Las técnicas broncoscópicas pueden realizarse sin mayores restricciones en casi todos los pacientes, no obstante debe tenerse en cuenta que la presencia de una PaO_2 menor de 70 mmHg con FiO_2 mayor del 70%, broncoespasmo activo, inestabilidad hemodinámica y recuento de plaquetas menor de 20.000, son situaciones que elevan el riesgo de tales procedimientos.

El cepillo protegido (CP) es un dispositivo desarrollado por Wimberley a fines de los '70. La mayoría de los estudios indican que un crecimiento de 10^3 ufc/ml (correspondiente a una concentración inicial de 10^5 a 10^6 microorganismos por ml en las secreciones respiratorias estudiadas) es el umbral más seguro para el diagnóstico de neumonía. Según varias series de estudios la sensibilidad de los cultivos del CP oscila entre el 64 y el 100% y su especificidad entre el 69% y el 100%. Este procedimiento suele usarse para dirigir el tratamiento. Los estudios realizados buscando la reproducibilidad del método demostraron discordancia en el 24% de los pacientes. En una serie, valores de cultivos próximos al límite ($>10^2$ $<10^3$) mostraron un crecimiento igual o mayor de 10^3 en el 35% de los casos, cuando se repitieron los exámenes 72 horas después.

El LBA investiga una porción mayor del parénquima pulmonar que el cepillo protegido, alcanzando aproximadamente a un millón de alvéolos. Un recuento de colonias de 10^4 refleja una concentración de 10^5 a 10^6 bacterias por ml de la muestra original del LBA. La sensibilidad varía entre el 42 y el 93%, siendo la sensibilidad media del 73%. La especificidad varía entre el 45 y el 100%, siendo la especificidad media del 82%. Las implicancias clínicas de estos resultados es que el cultivo del LBA no es diagnóstico de neumonía en un cuarto de los casos, y que el diagnóstico es incorrecto en alrededor del 20% de los casos.

El líquido del LBA puede ser una muestra ideal para el estudio microscópico, incluyendo: 1) Tinción de May-Grünwald-Giemsa para recuento diferencial y porcentaje de organismos intracelulares (OIC); 2) Tinciones de Gram, Ziehl-Nielsen, hidróxido de potasio y metenammina-plata; 3) Tinción para fibras elásticas y 4) Citología por la técnica de Papanicolau. El material de LBA para ser útil para el diagnóstico bacteriológico debe contener $<1\%$ de células epiteliales planas y $>10\%$ de polimorfonucleares. La presencia de $>80\%$ de neutrófilos y $\geq 2\%$ de OIC correlaciona con el diagnóstico final de neumonía nosocomial. Algunos investigadores como Chastre y col. mostraron que en pacientes con $\geq 5\%$ de OIC, la tinción de Gram del extendido del espécimen del LBA permite predecir los gérmenes demostrados luego en el cultivo.

Procedimientos no-broncoscópicas tales como el aspirado distal, cepillo recubierto a ciegas y mini-LBA protegido son alternativas menos invasivas para conseguir resultados similares a los ofrecidos por los estudios broncoscópicas. En este sentido, varios autores han encontrado una buena correlación entre los resultados cuantitativos del aspirado traqueal directo, el CP y el LBA. Así, Woske y col. comprobaron una adecuada correlación cuando se utilizaron puntos de corte de 10^4 ufc/ml en el LBA, 10^3 ufc/ml en el CP y 10^5 ufc/ml en el aspirado traqueal directo. Para el caso particular de los

pacientes traumatizados, Croce y col. recomiendan un umbral de $\geq 10^5$ colonias/ml. Sirvent y col., por su parte, comprobaron que la presencia de $\geq 2\%$ de OIC en el mini-BAL protegido se correlaciona adecuadamente con el diagnóstico de NAV, pero su sensibilidad es muy baja como para ser clínicamente útil. Recientemente, Butler y col. no pudieron obtener una correlación satisfactoria entre los cultivos obtenidos a ciego y por broncofibroscopia, a diferencia de Bruin-Buisson y col. Considerando varios estudios, la concordancia con las técnicas broncoscópicas varía entre el 73 y el 100%.

La negatividad de los cultivos es atribuible en muchos casos al uso de antibioterapia previa, produciendo resultados falsos negativos. Se debe tener en cuenta, sin embargo, que si la antibioterapia era administrada para otras infecciones, antes del primer síntoma consistente con una NAV, es probable que no se modifique el valor diagnóstico del catéter recubierto y del LBA. Por el contrario, los cambios recientes en los antimicrobianos disminuyen en forma marcada la eficacia de estos exámenes. Ello hace que muchos autores no recomienden el empleo de estas técnicas en pacientes en los cuales se haya realizado un cambio de antibióticos en las 48 horas previas.

Factores derivados del paciente, la técnica, el operador y la presencia o no de tratamiento afectan los resultados de los exámenes bacteriológicos en el diagnóstico etiológico de la NAV. Estos factores deben considerarse en conjunto con los resultados de los cultivos cuantitativos para mejorar el tratamiento. Aun no existe una opinión definitiva sobre la mejor aproximación al diagnóstico de la NAV. En tres estudios randomizados unicéntricos, no se encontró diferencia en la mortalidad cuando se utilizaron técnicas invasivas (cepillo recubierto y o LBA) en comparación con técnicas de cultivo cuantitativas o semicuantitativas de aspirado endotraqueal. Sin embargo, estos estudios incluyeron pocos pacientes, y los antibióticos se continuaron en todos los pacientes, aun en aquellos con cultivos negativos, impidiendo una de las ventajas potenciales de la estrategia bacteriológica. Fagon y col., en un ensayo prospectivo randomizado comprobaron que los métodos broncoscópicos cuantitativos presentaban ventajas cuando se comparaban con el diagnóstico clínico y por aspirado traqueal cualitativo en un estudio multicéntrico que incluyó 413 pacientes con sospecha de NN. Comparado con los pacientes evaluados clínicamente, los que recibieron manejo invasivo presentaron una menor mortalidad al día 14 pero no al día 28, y una menor incidencia de falla orgánica. El estudio presentó otros resultados ventajosos, entre ellos el menor empleo de antibióticos y la búsqueda de otros focos de infección cuando se descartaba la infección bacteriológica del pulmón. Las críticas que se formularon a este trabajo fueron que en el grupo control se realizó estudio bacteriológico por aspirado traqueal cualitativo y no semicuantitativo, y que el régimen antibiótico implementado fue el aconsejado por Reuniones de Consenso y no por evaluación bacteriológica previa en los centros participantes.

El Canadian Critical Care Trials Group realizó un ensayo randomizado para evaluar la utilidad en forma comparativa del cultivo cuantitativo de material obtenido por broncofibroscopia y el cultivo del aspirado traqueal en pacientes con sospecha de NAV, que incluyó 740 pacientes. Los *end points* del estudio fueron la evolución clínica de los pacientes y el empleo de antibióticos. No se demostraron diferencias en ninguno de ellos, pero se debe advertir que los pacientes recibieron como tratamiento empírico inicial meropenem más ciprofloxacina o meropenem solo, y que la incidencia de gérmenes multiresistentes fue muy escasa (5,1%), así

como de gérmenes de alto riesgo (14,2%). Parecería ser que más importante que la técnica de diagnóstico utilizada, es el tipo de tratamiento empírico inicial utilizado y la flora propia de la unidad.

Las conclusiones de una Conferencia de Consenso reciente han establecido: 1) la presencia de bacterias intracelulares y un resultado positivo en la tinción de Gram u otro test directo puede ser de gran ayuda en la selección del régimen antibiótico inicial, pero no en el establecimiento del diagnóstico de neumonía; 2) los hallazgos del recuento microbiológico cuantitativo pueden hacer posible el cambio, ajuste o reducción de la administración de antibióticos en algunos pacientes; y 3) no se deben esperar los resultados de los cultivos para iniciar el tratamiento en los pacientes con sospecha de NAV, ya que el tiempo en este sentido es fundamental para asegurar una adecuada respuesta terapéutica.

Shorr y col., por su parte, en un metaanálisis destinado a evaluar la utilidad de los métodos invasivos en el diagnóstico de la NAV, concluyen: 1) los métodos invasivos no alteran la mortalidad, ya que la misma está determinada fundamentalmente por la adecuada elección inicial del tratamiento antimicrobiano, el cual no puede ser establecido por los métodos invasivos, por lo menos en el momento inicial; 2) los métodos invasivos afectan el empleo y la prescripción de antibióticos en dos sentidos: a) el régimen antimicrobiano puede ser modificado una vez obtenidos los resultados de los cultivos, permitiendo que aquellos enfermos que no responden al tratamiento empírico inicial puedan recibir un tratamiento adecuado, identificando un patógeno no cubierto por el régimen inicial; y b) reducir la cobertura antibiótica en aquellos casos en los cuales los gérmenes son susceptibles y pueden retirarse antibióticos no necesarios. Con los resultados de los cultivos, el médico puede potencialmente reducir el número y el espectro de los agentes utilizados para el tratamiento de la NAV.

En un estudio prospectivo que incluyó 148 pacientes recibiendo asistencia respiratoria mecánica y en los cuales se sospechó una neumonía, Gibot y col. utilizaron una técnica de inmunoensayo rápido sobre el fluido de lavado broncoalveolar, y hallaron que los niveles del receptor soluble de disparo expresado en células mieloides (sTREM-1) era el predictor independiente más potente de neumonía (odds ratio, 41,5). El sTREM-1 es un miembro de la superfamilia de inmunoglobulinas, cuya expresión en los fagocitos es sobrerregulada por la exposición a bacterias y hongos. El sTREM-1 media la respuesta inflamatoria aguda a los productos microbianos. Cuando esté comercialmente disponible, este marcador, asociado a los criterios clínicos clásicos y a los resultados microbiológicos, podría ser una poderosa herramienta con la cual incrementar la especificidad y mantener la sensibilidad del diagnóstico de la NAV.

PREVENCIÓN

Las pautas que deben ser seguidas para prevenir el desarrollo de NAV (Tabla 14/6), incluyen medidas de control de infecciones tales como el aislamiento de los pacientes infectados con gérmenes multi-resistentes, el lavado de manos, la detección de epidemias de infección nosocomial; el uso racional de antibióticos evitando generar resistencia; la limitación y el cuidado en la práctica de intervenciones tales como el aspirado traqueal o la intubación traqueal o nasogástrica; y la instrumentación de algunas medidas preventivas activas tales como la colocación del paciente en posición sentado, la aspiración continua de secreciones subglóticas, la implementación de medidas quinésicas y otras prácticas activas

Tabla 14/6. Sumario de medidas de prevención de NAV (modificado de Heyland D. y col.)

Intervenciones	Recomendaciones
Ruta de intubación endotraqueal	Es recomendable el empleo de la ruta orotraqueal
Investigación sistemática de sinusitis maxilar	Debido a la escasa evidencia, no es recomendable
Ventilación no invasiva	Debe ser utilizada en pacientes que no tienen contraindicaciones
Frecuencia de cambios de los circuitos del ventilador	No realizar cambios sistemáticos
Tipo de humidificación de la vía aérea	Utilizar intercambiadores de calor y humedad
Frecuencia de cambios del humidificador	No hay evidencias para realizar recomendaciones
Sistema de succión endotraqueal	Utilizar sistemas cerrados de succión
Drenaje de secreciones subglóticas	Considerar empleo de tubos endotraqueales con canal de aspiración de secreciones subglóticas
Tiempo de la traqueotomía	Sin evidencias suficientes para realizar recomendaciones
Empleo de clorhexidina tópica en lavajes bucales	Sin evidencias para recomendaciones
Empleo de camas cinéticas	Considerar el empleo de camas cinéticas
Protocolo de retiro de ARM	Sin evidencias suficientes para realizar recomendaciones
Nutrición enteral versus parenteral	Cuando está indicado el soporte nutricional, utilizar nutrición enteral
Tiempo y nivel de pH de la nutrición enteral	Sin evidencias suficientes para realizar recomendaciones
Nutrición con dietas inmunomoduladoras	Sin recomendaciones
Ruta de nutrición enteral	Utilizar sondas de pequeño diámetro, especialmente en posición semisentada. No se han reconocido diferencias significativas entre nutrición gástrica y postpilórica
Agentes de motilidad intestinal	Sin evidencias suficientes para realizar recomendaciones
Posición del cuerpo	Utilizar posición semisentada en ángulo de 45°
Profilaxis de úlceras por estrés	Si es necesaria, la profilaxis del sangrado por estrés con antagonistas H ₂ o sucralfato es aceptable
Empleo de antibióticos profilácticos incluyendo decontaminación selectiva	Sin evidencias suficientes para realizar recomendaciones
Control de la glucemia	Es recomendable la terapéutica insulínica intensiva para mantener los niveles de glucosa entre 80 y 110 mg/dl en pacientes en UTI para reducir la incidencia de infecciones, la duración de la ARM, la estadía en UTI, la morbilidad y la mortalidad

de rol aún controvertido, que incluyen la decontaminación selectiva gástrica o el uso de sucralfato en lugar de antiácidos para prevenir el sangrado gástrico.

Recientemente, el Centers for Disease Control and Prevention (CDC) y el Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) han propuesto una serie de guías para la prevención de neumonías asociadas con la asistencia médica (*MMWR Recomm Rep* 2004;53(RR-2):1-36).

Se ha establecido hipotéticamente que los organismos patógenos del tracto gastrointestinal colonizan el estómago o el tracto respiratorio y son aspirados al pulmón antes del desarrollo de la NAV. En este contexto, las estrategias de prevención se han categorizado como aquellas que involucran la vía aérea, el circuito del ventilador y el manejo de secreciones, y aquellas que involucran el tracto digestivo (Fig. 14/2).

Para evitar la ruta gastropulmonar de infección y la aspiración de secreciones subglóticas se han propuesto dos métodos mecánicos. El primero consiste en colocar a los pacientes ventilados en posición semirecumbente para limitar la regurgitación de contenido gástrico; el segundo en el empleo de tubos endotraqueales modificados para permitir la succión continua de las secreciones orofaríngeas en la región subglótica. Ambos métodos han demostrado disminuir la incidencia de NAV en estudios controlados. Sin embargo, los ensayos evaluando la succión subglótica se han focalizado en la prevención de la neumonía de comienzo precoz. Girou y col. evaluaron el impacto de ambos métodos en la coloniza-

ción bacteriana del tracto respiratorio inferior, comprobando que dicha colonización en los pacientes ventilados por largo tiempo no se modificaba con el empleo de la succión subglótica ni con la posición semirecumbente, poniendo en duda la utilidad de estos métodos en la prevención de la neumonía en pacientes ventilados por tiempo prolongado.

Recientemente, Rumbak y col. comprobaron que la traqueotomía precoz en pacientes críticos que se espera que superen los 14 días de ARM presenta beneficios significativos sobre la traqueotomía tardía. Estos incluyen la reducción de la mortalidad, de la frecuencia de neumonía asociada a ventilador, de la duración de la ventilación mecánica y del tiempo de estadía en terapia intensiva. Este y otros estudios similares sugieren que los riesgos y beneficios de la traqueotomía precoz son preferibles a los de la traqueotomía retardada en los pacientes médicos críticos.

La colonización del tracto respiratorio superior es un prerrequisito para el desarrollo de NAV. El empleo de la técnica de decontaminación selectiva intestinal (DSI) se ha asociado con una significativa reducción en la incidencia de NAV en muchos estudios, aunque la calidad metodológica de los estudios parece estar inversamente relacionada con la magnitud de los efectos preventivos. Por otra parte, los efectos preventivos de la DSI son considerablemente menores en las UTI con un alto nivel endémico de resistencia bacteriana. Recientemente se ha informado una significativa reducción en la mortalidad en terapia intensiva en pacientes que reciben DSI (Krueger y col., de Jonge y col.). En el

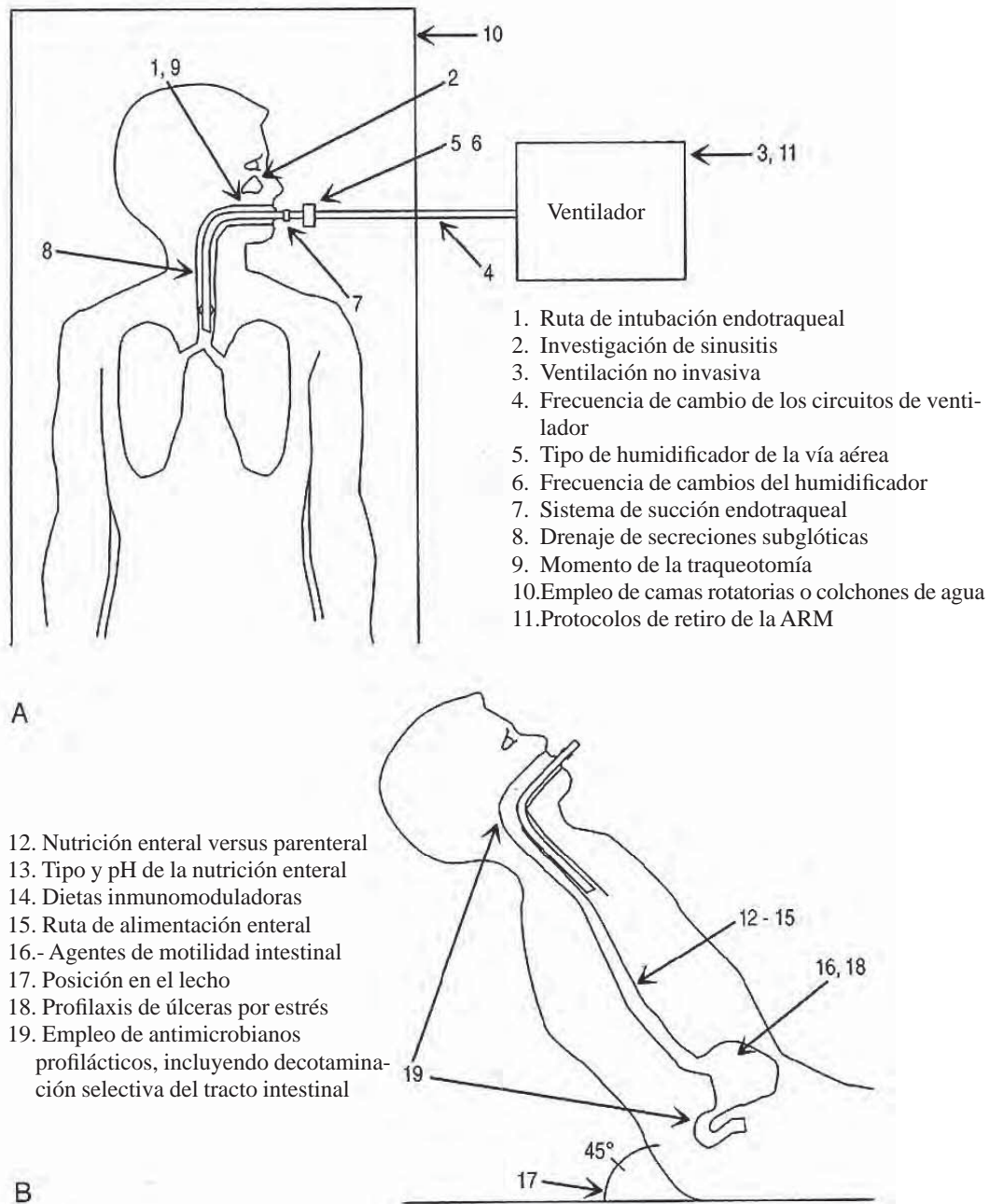


Fig. 14/2. Estrategias para prevenir la NAV. A. Manejo de la vía aérea, de los circuitos del ventilador y de las secreciones. B. Manejo del aparato gastrointestinal.

estudio de de Jonge se comprobó una reducción del riesgo relativo de muerte tanto en UTI (36%) como en el hospital (23%) en los pacientes que recibían DSC. Con más de 1.000 pacientes enrolados, este es el mayor estudio realizado sobre decontaminación intestinal.

Los pacientes tratados, además, presentaron un menor tiempo de estadía en la UTI, y menos pacientes fueron colonizados con gérmenes Gram negativos resistentes. Si estos hallazgos se confirman, la técnica de decontaminación selectiva intestinal seguramente volverá a ocupar un lugar importante en la metodología de prevención de la NAV en terapia intensiva.

Recientemente ha sido evaluado el empleo de antibióticos profilácticos en ciertos grupos de pacientes. Sirvent y col., en un estudio randomizado controlado, comprobaron que la administración de antibióticos profilácticos (dos dosis de cefuroxima de 1,5 g cada 12 horas luego de la intubación)

reducía significativamente la ocurrencia de neumonía precoz en pacientes neurológicos ventilados. Acquarolo y col., en un estudio prospectivo, randomizado, abierto, comprobaron que el tratamiento durante tres días con ampicilina-sulbactam en pacientes críticos comatosos ventilados mecánicamente, reducía la ocurrencia de neumonía precoz en un 64%. No se reconocieron otras diferencias evolutivas, incluyendo la ocurrencia de neumonía tardía, infecciones en lugares distintos del pulmón, presencia de bacterias multiresistentes, duración de ventilación mecánica, estadía en UTI y mortalidad.

Un problema particular lo plantea el rol de los antibióticos en el desarrollo de la NAV. La terapéutica antibiótica tiene un efecto bimodal en el desarrollo de la NAV. Los antibióticos protegen contra el desarrollo de neumonía dentro de los primeros días de la ARM, especialmente contra las causadas por flora endógena, pero son responsables de la selección de un grupo de patógenos resistentes que se asocian con

mortalidad atribuible significativa, tales como *P.aeruginosa* y estafilococo meticilino-resistente. Estas observaciones sugieren que los factores de riesgo varían dependiendo de la exposición al riesgo. Estas variables deben ser consideradas cuando se estratifican pacientes para el análisis de factores de riesgo y también en el diseño de ensayos clínicos sobre profilaxis de la NAV.

Dos estudios recientes (Heyland y col.-2002- y Rello y col.-2002-) evaluaron el empleo corriente de las estrategias destinadas a prevenir la neumonía asociada a ventilador en distintos países, en función del grado de evidencia de su utilidad. En ambos casos se observó una aceptación adecuada para algunas técnicas; en cambio, se comprobó que existe un uso escaso de la ventilación no invasiva y una limitada aplicación de técnicas tales como el cambio según recomendación de los circuitos del ventilador, el empleo de la alimentación enteral, y el cuidado de los pacientes en posición semisentada. Aunque es recomendable el empleo de camas cinéticas y el drenaje de secreciones subglóticas como estrategia para prevenir la NAV, ambas son muy poco utilizadas. Las razones más comunes para la escasa adherencia son la falta de credibilidad en los resultados de los ensayos clínicos, la falta de recursos, y el costo asociado con la implementación de intervenciones específicas.

MORTALIDAD

Aun cuando han ocurrido cambios importantes que incluyen avances en el diagnóstico, aparición de nuevos antibióticos, desarrollo de mejores técnicas de asistencia respiratoria mecánica, disposición de procedimientos más eficientes en la desinfección de los equipos respiratorios y más adecuados métodos para el control de infecciones; la mortalidad de la NAV se mantiene elevada. Las explicaciones que se han propuesto para justificar la persistencia de una elevada mortalidad incluyen: la edad cada vez más avanzada de los enfermos atendidos en las UTI; la aplicación de nuevas y complejas técnicas quirúrgicas, antes no intentadas en este tipo de pacientes que derivan en el uso de ventilación mecánica; y el uso de inmunosupresión, cada vez más frecuente en el tratamiento de varias enfermedades (inmunológicas, malignas, trasplante de órganos). Todos estos factores incrementan tanto la incidencia como la gravedad de la NAV. En este sentido, cabe destacar la mayor incidencia y gravedad de la neumonía asociada al Síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Existen numerosos estudios que han descrito un aumento de la mortalidad en los pacientes en UTI que desarrollan infecciones nosocomiales, pero alguno de estos pacientes podrían haber muerto independientemente de la presencia de la infección, por lo que no todas las muertes deberán ser atribuidas a la infección.

Puesto que la causa de muerte en los pacientes con infección nosocomial es multifactorial, la mortalidad cruda y la atribuible pueden diferir en forma considerable. Por ejemplo, Freeman y McGowan informaron un OR para la mortalidad cruda de la infección nosocomial de 4.0, pero luego de controlar los casos en función de la severidad de la enfermedad de base, no pudieron demostrar un exceso de mortalidad. En efecto, puesto que los factores de riesgo para infección nosocomial y los factores de riesgo para muerte están directamente relacionados, la severidad de la enfermedad de base puede influenciar ambos eventos, especialmente confundiendo los efectos en pacientes con una mayor gravedad. Cuando se mide la severidad de la enfermedad de base de acuerdo a un sistema pronóstico (APACHE II, SAPS II, SOFA), el mayor impacto de la infección nosocomial sobre

la mortalidad se produce en aquellos pacientes con enfermedad moderada, mas que en aquellos con enfermedad leve o extremadamente grave. Esto es indicativo que los pacientes con un pronóstico relativamente bueno *a priori* son los que más se benefician con un diagnóstico y tratamiento precoz y efectivo. Los pacientes con enfermedad leve se recuperarán independientemente de la presencia de infección, mientras que aquellos con una enfermedad grave morirán independientemente de la presencia de la infección.

En el caso de los pacientes con neumonía nosocomial, la mortalidad cruda puede ser tan alta como 70%, pero la American Thoracic Society ha definido el término mortalidad atribuible como el porcentaje de muertes que no hubieran ocurrido en ausencia de esta infección. Esta definición implica la presencia de dos componentes para la mortalidad. Primero es el impacto del tratamiento antibiótico apropiado y en tiempo, que puede contribuir a que algunos pacientes sobrevivan a la infección. En este caso, el término mortalidad atribuible hace referencia a la posibilidad de que, con un tratamiento adecuado, la neumonía pueda no asociarse con un aumento en la mortalidad, en particular en aquellos pacientes con enfermedades de gravedad moderada. Sin embargo, los pacientes con ciertos microorganismos infectantes (Ej. *Pseudomonas aeruginosa*), pueden no ser tratables en forma adecuada, y en adición, estos organismos pueden promover alteraciones fisiopatológicas propias en el parénquima pulmonar. En estos casos, la mortalidad atribuible hace referencia tanto al proceso neumónico y sus consecuencias, así como a la eficacia o no de la terapéutica.

Mientras que los estudios antiguos informaban un exceso de la mortalidad y una prolongación de la hospitalización en los pacientes con neumonía nosocomial, estudios más recientes han permitido discernir adecuadamente los componentes de la mortalidad atribuible.

Fagon y col. consideraron que la mortalidad podía atribuirse a la infección pulmonar si ocurría antes de que hubiese alguna respuesta objetiva al tratamiento antibiótico o si la neumonía se considera un factor contribuyente a la muerte en pacientes con condiciones asociadas. Otros autores usaron diferentes métodos para definir la mortalidad atribuible: a) simple revisión de los casos, observando cual se consideró la causa de muerte en los pacientes con neumonía; b) controles apareados, examinando en forma retrospectiva la mortalidad, en comparación con la de un grupo de pacientes sin neumonía que hacían las veces de controles; c) cohortes apareadas, apareando en forma prospectiva cada caso con un control sobre la base de un número de factores potencialmente productores de confusión; d) comparación entre la mortalidad observada y la mortalidad predicha, de acuerdo a las tasas esperadas según algún predictor de mortalidad tal como el score APACHE II; y e) regresión logística múltiple, para evaluar el rol independiente de predictor de mortalidad desempeñado por la neumonía nosocomial en los pacientes en UTI. Cualquiera sea el método de determinación de la mortalidad atribuible, la misma parece aproximarse en varios estudios a valores tan altos como el 50%, y en situaciones especiales como enfermos con trasplante de médula ósea hasta el 62%. En otros casos la tasa es sensiblemente inferior y a veces, la existencia de mortalidad atribuible no se puede demostrar. De esta manera las tasas de mortalidad atribuible encontradas por los diferentes grupos de investigadores fluctúan ampliamente (Tabla 14/7), entre un 20 y un 54%, pudiendo alcanzar hasta un 76% en algunos casos específicos o cuando la infección es causada por patógenos de alto riesgo.

Tabla 14/7. Tasas de mortalidad cruda y mortalidad atribuible en pacientes con NAV.

Referencia	Año de publicación	Mortalidad cruda (%)	Mortalidad en controles (%)	Mortalidad atribuible (%)
Craig y col.	1984	20,4	5,6	14,8
Leu y col.	1989	20,3	13,5	6,8
Fagon y col.	1993	54,2	27,1	27,1
Rello y col.	1993	34,1	20,1	14,0
Baker y col.	1996	24,0	24,0	0,0
Bercault y Boulain	2001	21,0	46,0	25,0
Rello y col.	2002	30,5	30,4	0,0

Ibrahim y col. hallaron que la mortalidad hospitalaria era significativamente mayor en pacientes con neumonía nosocomial, tanto de inicio temprano como de inicio tardío, que en pacientes en terapia intensiva que no desarrollaban neumonía. Esto indica que tanto la neumonía precoz como la tardía se asocian con aumento de la mortalidad hospitalaria y el tiempo de estadía. Los autores también comprobaron que la hospitalización previa y el uso de antibióticos probablemente contribuyan al desarrollo de neumonía precoz debida a estafilococo meticilino resistente y otros organismos resistentes. Rello y col., sin embargo, comprobaron que los antibióticos previenen la neumonía precoz asociada con ventilador y tienen una asociación evidente con la enfermedad de inicio tardío.

Los factores de riesgo en los pacientes con neumonía nosocomial pueden ser separados en aquellos para el desarrollo de infección, aquellos que influyen la mortalidad cruda, y aquellos que influyen sobre la mortalidad atribuible. Los factores de riesgo que influyen la mortalidad cruda son el tipo de UTI (médica vs quirúrgica), edad, tipo y severidad de la enfermedad de base, tiempo de comienzo de la neumonía, patente radiográfica, severidad de la neumonía, presencia de patógenos respiratorios de alto riesgo, insuficiencia respiratoria, shock o tratamiento antibiótico inadecuado. Los factores de riesgo para la mortalidad atribuible incluyen la severidad de la neumonía, la virulencia del agente etiológico y el empleo de tratamiento antibiótico inadecuado. En este sentido, un estudio reciente de Moine y col. comprobó que en el caso de la NAV de comienzo tardío, la misma contribuye a la mortalidad únicamente cuando el tratamiento antibiótico empírico no es apropiado.

La importancia de la infección por *P. aeruginosa* es debida a su asociación con el exceso de morbilidad y mortalidad. El principal coco Gram positivo asociado con mortalidad atribuible en la NAV es el estafilococo meticilino-resistente. En este caso el rol de los antibióticos es crucial. Los factores predisponentes para NAV causada por estafilococo meticilino-sensible y meticilino-resistente son totalmente diferentes. En un estudio, todos los pacientes con NAV causada por estafilococo meticilino-resistente habían recibido tratamiento antibiótico previo, comparado con solamente el 21% de aquellos con infección causada por estafilococo meticilino-sensible (Rello y col.). Tres factores de riesgo asociados con neumonía por estafilococo meticilino-resistente son iguales a los descritos para *P. aeruginosa*: 1) exposición a antibióticos, 2) EPOC, y 3) asistencia respiratoria prolongada. En la NAV de etiología polimicrobiana, existe una fuerte asociación entre estafilococo meticilino-resistente y *P. aeruginosa*. Esto soporta la hipótesis que el empleo previo de antibióticos se asocia con la selección de microorganismos resistentes y de alta letalidad.

TRATAMIENTO

Numerosos estudios han evaluado diferentes técnicas diagnósticas con el fin de mejorar la aproximación terapéutica. Esquemáticamente, seis estrategias diferentes han sido descritas para establecer el diagnóstico y el eventual tratamiento en pacientes con sospecha de NAV, a saber:

1. Evaluación clínica exclusivamente sin muestras bacteriológicas
2. Evaluación clínica asociada con terapéutica de corta duración
3. Evaluación clínica asociada con cultivos cualitativos de secreciones traqueales
4. Evaluación clínica asociada con cultivos cuantitativos de secreciones traqueales
5. Evaluación clínica y bacteriológica asociada con técnicas no broncoscópicas para el examen de secreciones del tracto respiratorio inferior
6. Evaluación clínica y bacteriológica asociada con el uso de broncoscopio para obtener material con un cepillo recubierto protegido o mediante lavaje broncoalveolar

Ninguna de estas estrategias ha demostrado ser superior a cualquiera de las otras. Si bien se pueden usar las normativas de tratamiento elaboradas por distintas reuniones de consenso para el manejo de las neumonías nosocomiales, la mayoría de los hospitales han establecido sus propias recomendaciones para la terapéutica. Es razonable que así ocurra, por el hecho de que cada lugar tiene su flora predominante como causal de la enfermedad, con una sensibilidad antibiótica propia. El conocimiento de los patógenos locales asociados con la NAV en cada UTI y su patente local de resistencia contribuyen a la selección del régimen empírico. Para ello, es imprescindible que cada UTI tenga un programa de vigilancia epidemiológica local, ya que varios estudios indican que los patógenos son progresivamente más resistentes y más difíciles de tratar.

Las muertes atribuibles a neumonía pueden ser prevenidas con un diagnóstico temprano, una apropiada terapéutica y efectivas medidas de profilaxis. Para poder contribuir a disminuir la mortalidad de los pacientes internados en Terapia Intensiva con NAV, los antibióticos deben ser administrados a tiempo. Para alcanzar este objetivo, el tratamiento inicial debe ser necesariamente empírico en aquellos con sospecha clínica de NAV. En un documento reciente de la American Thoracic Society, se propone un algoritmo para el inicio de terapia empírica en los pacientes con neumonía hospitalaria (Fig. 14/3).

Los factores que se deben reconocer para definir el tratamiento antibiótico son: a) la gravedad de la neumonía; b) la presencia de enfermedades asociadas o complicaciones presentes, c) el tiempo desde el momento de la internación y la aparición de la neumonía (antes o después de los cinco

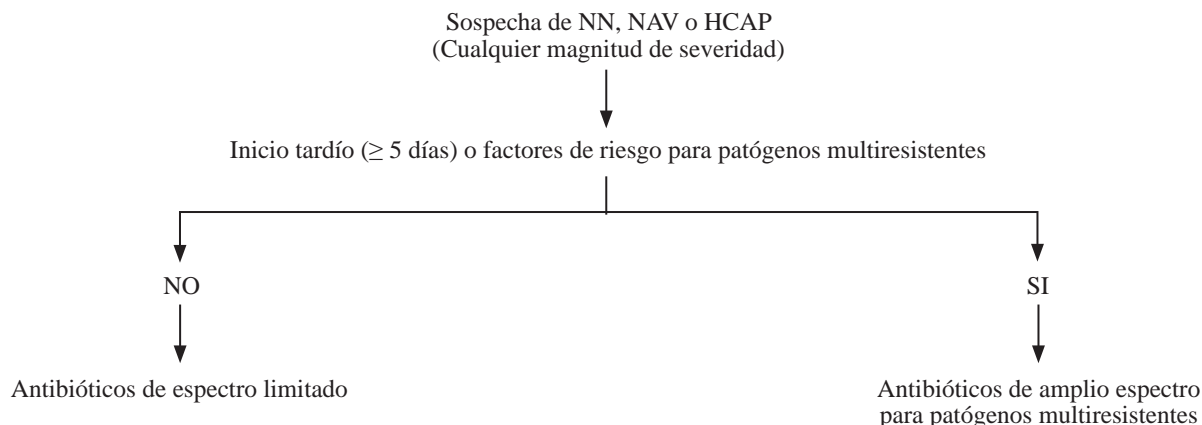


Fig. 14/3. Algoritmo para iniciar tratamiento empírico en la neumonía hospitalaria.

días) y d) la exposición previa a antibióticos. A pesar de tomar en cuenta todos estos factores, se estima que el rango de terapéutica no adecuada oscila entre el 21 y el 68%. En la Tabla 14/8 se indican los puntos que deben determinar el manejo de los pacientes con neumonía asociada a ventilador, y que se conocen en la literatura como Estrategia de Tarragona.

Debido a que la NAV es una infección grave, el uso a tiempo de una adecuada antibioticoterapia debería influir favorablemente en la sobrevida. Sin embargo, es posible que los antibióticos muestren una eficacia limitada debido a que en algunos casos los pacientes pueden llegar a estar demasiado graves como para beneficiarse de un tratamiento antibiótico seguro, con probada eficacia contra él o los gérmenes responsables de la infección. El momento en que el tratamiento es iniciado parece ser crítico para reducir la mortalidad de los pacientes con NAV. Luna y col. e Ibrahim y col. demostraron que existe una clara tendencia hacia una menor mortalidad cuando el tratamiento antibiótico es iniciado temprano en

el curso de una NAV; y que los pacientes con una neumonía letal cuya terapéutica fue retrasada más de 48 horas mueren antes que aquéllos tratados más precozmente.

Los pacientes que desarrollan neumonía no asociada al respirador, sin factores de riesgo inusuales y con curso clínico leve a moderado, es probable que estén infectados por gérmenes habituales (*S. aureus*, *Klebsiella spp.*, *E. coli*, *Proteus spp.*, *Serratia marcescens*, *H. influenzae* y *S. pneumoniae*). Este grupo de microorganismos puede ser tratado con monoterapia usando cefalosporinas de segunda generación (cefuroxima), cefalosporinas de tercera generación no antipseudomonadales (ceftriaxona, cefotaxima), β lactámicos con inhibidor de β lactamasas, o las nuevas quinolonas. Cuando estos pacientes son capaces de recibir medicación por boca, pueden ser tratados con terapéutica oral luego de que inicialmente respondan al tratamiento inyectable. En pacientes con curso clínico leve a moderado pero con factores de riesgo inusuales, si se considera que puedan estar involucrados gérmenes anaeróbicos, es conveniente agregar al régimen precedente metronidazol u ornidazol, clindamicina ó β lactámicos con un inhibidor de β lactamasas. Si entra en consideración el *S. aureus*, especialmente si existe la posibilidad de meticilino-resistencia (pacientes en coma, traumatismo de cráneo, influenza reciente, historia de drogadicción intravenosa, diabetes mellitus, insuficiencia renal, empleo previo de antibióticos), deberán emplearse antibióticos específicos. Cuando se encuentran presentes múltiples factores de riesgo, incluyendo hospitalización prolongada, antibioticoterapia previa, o internación en unidades de Terapia Intensiva, los agentes etiológicos pueden ser *P. aeruginosa* o *Acinetobacter sp.*, y en esta situación debe utilizarse una combinación de antibióticos con actividad anti-pseudomonadal.

La decisión clave en el inicio de la terapia empírica es la presencia o no de factores de riesgo para organismos multiresistentes. Previamente, el tiempo de inicio de la NN fue utilizado para clasificar a las neumonías como de inicio precoz o de inicio tardío, dependiendo que la infección comenzara antes o después de los primeros cuatro días de hospitalización. Sin embargo, muchos pacientes son admitidos luego de una hospitalización reciente o desde un centro de cuidado (centro de diálisis, guardería, geriátrico). Estos pacientes deben ser clasificados como en riesgo de poseer patógenos multiresistentes, independientemente del momento de aparición de la neumonía en relación con la última internación. Las neumonías asociadas con instituciones de salud son similares desde el punto de vista bacteriológico a las infecciones nosocomiales.

En pacientes con NAV, cuando no existen factores de riesgo para patógenos especiales, no existió antibioticoterapia

Tabla 14/8. Estrategia de Tarragona para el tratamiento de la NAV

1. La terapéutica antibiótica debe ser instalada en forma inmediata a la sospecha diagnóstica.
2. La elección del antibiótico debe estar determinada, en algunos casos, por el examen directo de la secreción traqueal.
3. La prescripción debe ser modificada a la luz de los hallazgos microbiológicos.
4. La prolongación del tratamiento antibiótico no previene las recurrencias.
5. Los pacientes con EPOC o más de una semana de intubación deben recibir una terapéutica antimicrobiana combinada, debido al riesgo de NAV producida por *Pseudomonas aeruginosa*.
6. No se debe esperar la presencia de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en ausencia de exposición previa a antibióticos, mientras que los *S. aureus* meticilino sensibles deben ser sospechados en los pacientes comatosos.
7. No se requiere terapéutica antimicótica, aun en presencia de colonización con *Candida sp.*, excepto en pacientes inmunocomprometidos (neutropénicos o trasplantados).
8. La administración de vancomicina en las neumonías por gérmenes Gram positivos se asocia con mala evolución, debido a su escasa penetración al parénquima pulmonar.
9. La elección específica del agente debe estar basada en el régimen al cual el paciente estuvo previamente expuesto.
10. Las guías terapéuticas deben ser regularmente revisadas y adaptadas a la patente local de resistencia antimicrobiana.

previa y el comienzo ocurre dentro de los cuatro primeros días de internación, la gravedad es menor y los patógenos probables incluyen *S. aureus* meticilino-sensible, *Klebsiella* spp, *E. coli*, *Proteus* spp, *Serratia marcescens*, *H influenzae* y *S. pneumoniae*. Este es el caso habitual en pacientes jóvenes previamente sanos como los politraumatizados, especialmente en accidentes viales. Este grupo de microorganismos puede ser tratado con monoterapia usando cefalosporinas de segunda generación (cefuroxima), cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona, cefotaxima), β lactámicos con inhibidor de β lactamasas, las nuevas quinolonas (moxifloxacina, levofloxacina) o ertapenem.

En el resto de los pacientes con NAV, tanto en las de comienzo temprano con factores de riesgo (hospitalización previa a la admisión en UTI, empleo de antibióticos o de corticoides, presencia de enfermedad pulmonar estructural, inmunosupresión, etc.), como en las de comienzo tardío, son comunes las infecciones producidas por *Acinetobacter* sp., *P. aeruginosa* y *S. aureus* meticilino-resistente. Estos son los pacientes que se encuentran con mayor frecuencia, teniendo una mortalidad particularmente elevada, especialmente en los casos en que inicialmente son tratados con antibióticos inadecuados. El cambio de la terapéutica antimicrobiana una vez que se dispone de los resultados bacteriológicos no reduce el riesgo aumentado de mortalidad hospitalaria asociado con un régimen inicial inapropiado. Por lo tanto, la selección de la terapéutica inicial es un aspecto importante del cuidado de estos pacientes. La terapéutica recomendada en pacientes con NN, NAV o HCAP con factores de riesgo para gérmenes resistentes incluye una cefalosporina antipseudomonadal (cefepime o ceftazidima) o un carbapenem antipseudomonadal (imipenem o meropenem) o un β lactámico asociado a un inhibidor de β lactamasas (piperacilina-tazobactam) asociado a una fluoroquinolona antipseudomonadal (ciprofloxacina o levofloxacina) o un aminoglucósido (amikacina o gentamicina). En caso de presencia de factores de riesgo para *S. aureus* meticilino resistente se deberá agregar linezolid o vancomicina. La vancomicina es una droga poco efectiva para el tratamiento de la neumonía por estafilococo meticilino resistente, siendo una mejor alternativa el linezolid. En este sentido, un estudio reciente de Wunderink y col., que analizó en forma retrospectiva los resultados de estudios destinados a comparar la vancomicina y el linezolid en el tratamiento de la neumonía asociada al respirador, comprobó que la terapéutica con linezolid se asoció con una significativamente mayor supervivencia e índice de curación clínica comparativamente con la vancomicina (supervivencia 80,0% vs 63,5% y curación clínica 59,0% vs 35,5%). De todos modos, debe advertirse que este tratamiento puede diferir en los diferentes hospitales, tomando en cuenta la epidemiología de la NAV y la sensibilidad a los antimicrobianos de los distintos microorganismos. Se ha sugerido que cada UTI debe recoger datos similares para establecer su propio "mejor régimen empírico inicial" adaptado a la susceptibilidad antibiótica de la flora local.

El uso del tratamiento antibiótico se relaciona con el pronóstico y la mortalidad de la neumonía nosocomial en las UTI de dos maneras: por un lado los antibióticos pueden favorecer el desarrollo de neumonía debida a gérmenes resistentes a los mismos; por otro lado, el uso de un tratamiento antibiótico adecuado influencia favorablemente el pronóstico. El concepto de adecuación del tratamiento antibiótico acepta diferentes definiciones. La terapéutica antimicrobiana discordante se define como el fracaso en administrar al paciente al menos

un antimicrobiano con actividad *in vitro* contra los gérmenes aislados dentro de las 24 horas de la admisión. En el caso de la NAV causada por *P. aeruginosa*, la terapéutica apropiada debe incluir al menos dos antibióticos con actividad *in vitro* contra este patógeno, ya que si el único antibiótico efectivo es un aminoglucósido, la terapéutica no será realmente apropiada.

El uso previo de antibióticos ha sido considerado por varios autores como un hecho asociado a una mayor mortalidad en los pacientes que ulteriormente desarrollan neumonía. Los antibióticos pueden producir cambios en la distribución de los microorganismos, induciendo al desarrollo de infección por patógenos asociados con una alta tasa de resistencia y mortalidad. Rello y col. demostraron que los pacientes que no habían recibido antibióticos antes de la aparición de una NAV tenían una menor mortalidad y que el grupo de patógenos potenciales era menos complejo (mayor frecuencia de gérmenes Gram-positivos y *H. influenzae* y menor frecuencia de bacilos Gram-negativos, excluyendo al *H. influenzae*). Varios autores han reconocido que la mortalidad de pacientes con neumonía nosocomial está fuertemente influenciada por la adecuación del tratamiento antibiótico empírico inicial. Algunos estudios han sugerido que la modificación que se practica a la antibioticoterapia según los resultados hallados en los cultivos bacteriológicos iniciales es tardía y no alcanza a tener influencia sobre la mortalidad. Estudios más recientes han mostrado que la mortalidad en pacientes afectados de neumonía nosocomial producida por microorganismos resistentes al tratamiento empírico inicial tienen mayor mortalidad tanto para la neumonía de comienzo temprano como para la de comienzo tardío.

Es habitual que se utilice una terapéutica combinada para el tratamiento de la NAV por gérmenes Gram negativos, particularmente *P. aeruginosa*. Las razones citadas para ello son lograr sinergia y prevenir la emergencia de resistencia durante la terapéutica. Sin embargo, la sinergia antibiótica contra las infecciones por *Pseudomonas* es un fenómeno *in vitro* y parece estar asociada con mejoría de la evolución sólo en pacientes neutropénicos y en infecciones bacteriémicas. Distintos estudios que evalúan la combinación de un β lactámico/aminoglucósido con monoterapia con β lactámicos en pacientes sépticos no han conseguido demostrar que existan ventajas con la combinación de drogas, pero existe una mayor frecuencia de nefrotoxicidad en el grupo de tratamiento combinado. Por ello, el único rol de la terapéutica de combinación es aumentar la posibilidad de que los patógenos potencialmente multiresistentes puedan ser adecuadamente tratados por el régimen empírico inicial. En este sentido, algunos autores proponen que en pacientes con más de 10 días de hospitalización, se utilice un régimen combinado de vancomicina, un β lactámico antipseudomonadal y amikacina para obtener una cobertura adecuada.

En este escenario de patógenos multi-resistentes, particularmente *P. aeruginosa*, el uso de monoterapia en lugar de antibioticoterapia de combinación puede considerarse un tratamiento antibiótico inadecuado. Aparte del tratamiento de infecciones por *P. aeruginosa*, la terapia de combinación puede ser necesaria para el tratamiento empírico de la neumonía nosocomial aspirativa, dado que en estas neumonías puede existir una flora bacteriana mixta formada por bacilos aerobios Gram-negativos y gérmenes anaerobios. En cualquier otra neumonía en la cual se presenta un amplio espectro de patógenos entre los agentes etiológicos probables, el uso de antibioticoterapia de combinación debería considerarse parte de la definición de un tratamiento adecuado.

En las infecciones nosocomiales causadas por gérmenes resistentes a múltiples drogas, como *P. aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*, puede ser necesario el retorno a viejos antibióticos y en algunos casos puede ser efectivo. En un informe de un centro de Brasil, 60 infecciones nosocomiales causadas por estos gérmenes que fueron resistentes a aminoglicósidos, cefalosporinas, quinolonas, penicilinas, monobactames e imipenem fueron tratadas con colistin en un dosaje entre 2,5 y 5,0 mg/kg/día, dividido en dos o tres dosis intravenosas, hasta un máximo de 300 mg. Se obtuvo una buena evolución en el 58% de los casos, aunque los resultados menos favorables se observaron en pacientes con neumonía. El efecto adverso más importante fue el deterioro de la función renal. Resultados similares fueron obtenidos en España por el grupo de Garnacho Montero. La efectividad de un régimen de imipenem más rifampicina en la neumonía causada por *Acinetobacter baumannii* resistente al imipenem confirma las diferencias en el concepto de una terapéutica adecuada cuando es utilizada la evolución clínica sobre la sensibilidad *in vitro* como criterio de efectividad. La sinergia entre ambas drogas y la excelente penetración al tejido pulmonar pueden explicar por que dos drogas con “resistencia” *in vitro* pueden ser efectivas *in vivo*. Michalopoulos y col., por fin, han comprobado los efectos favorables del colistin en aerosol para el tratamiento de la neumonía nosocomial producida por *Acinetobacter baumannii* o *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente. La dosis recomendada es de 1 a 4 MU/día en dos a cuatro nebulizaciones durante 16 días.

El nuevo antibiótico tigeciclina, el primero de una nueva clase de antibióticos sintéticos llamados glicilglicinas, tiene un espectro amplio de actividad que sugiere que puede ser un agente efectivo para el tratamiento de la neumonía asociada a ventilador. Su MIC₉₀ es significativamente más baja que la de la vancomicina, linezolid y quinupristin/dalfopristin contra los cocos Gram positivos importantes y las bacterias aeróbicas Gram negativas, incluyendo *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *N. gonorrhoeae*, muchas enterobacteriaceae, incluyendo las cepas productoras de βlactamasas de espectro extendido, y enterococos y *S. aureus*, incluyendo las cepas resistentes a meticilina. La droga tiene una actividad muy limitada contra *P. aeruginosa*.

La evolución óptima de los pacientes con NN puede

ser lograda con una combinación de una terapéutica inicial apropiada y de un régimen terapéutico adecuado. Para lograr una terapéutica adecuada, es necesario no sólo utilizar el antibiótico correcto, sino también la dosis óptima y la ruta de administración correcta, para asegurar que el antibiótico penetre en el sitio de infección; y la utilización de terapéutica combinada si es necesario. En el manejo de la NAV, es importante utilizar dosis de antibióticos que se hayan demostrado efectivas en los ensayos clínicos. En la Tabla 14/9 se indican las dosis comúnmente recomendadas para el tratamiento de la NAV en pacientes con función renal normal.

No existen muchos estudios destinados a evaluar la evolución de la NAV en función del tratamiento, aunque la evaluación de la respuesta clínica es de vital importancia. Luna y col., recientemente, han correlacionado la evolución con el score de Pugin modificado (CPIS), comprobando que existe una buena correlación entre la modificación de dicho score y la evolución de la enfermedad, fundamentalmente por la mejoría significativa en la PaO₂/FiO₂ en los pacientes que responden adecuadamente al tratamiento. Ello haría que la medición seriada del CPIS constituya una variable importante de seguimiento durante el tratamiento de la NAV. En el estudio de Vidaur y col., en pacientes con NAV y sin síndrome de dificultad respiratoria aguda, la fiebre se resolvió en el 73,3% de los pacientes y la oxigenación (PaO₂/FiO₂>250) en 74,7% luego de tres días de terapéutica. En contraste, la leucocitosis se resolvió en sólo el 53%, mientras que la resolución de las opacidades radiológicas y el clearance de secreciones purulentas se retardó 14 y seis días, respectivamente.

Tradicionalmente, la mayoría de los expertos recomendaban que el tratamiento de la NAV se mantenga por 14 a 21 días en la mayoría de los casos, aunque estas recomendaciones son absolutamente empíricas, debido primariamente a la ausencia de estudios prospectivos controlados dedicados a analizar específicamente este aspecto de la terapéutica. Esta recomendación es justificable, en teoría, por el alto riesgo de recaída de la infección luego de tratamientos más cortos. El riesgo es probablemente bajo para bacterias consideradas altamente susceptibles, tales como el *Staphylococcus aureus* meticilino-susceptible y el *Haemophilus influenzae*, pero puede ser alto para otras especies, especialmente la

Tabla 14/9. Dosis inicial de antibióticos para el tratamiento empírico de la NN, incluyendo la NAV y la HCAP, en pacientes con riesgo de presentar patógenos multiresistentes.

Antibiótico	Dosis
Cefalosporinas antipseudomonadales	
Cefepime	1-2 g cada 8-12 horas
Ceftazidima	2 g cada 8 horas
Carbapenemes	
Imipenem	500 mg cada 6 horas o 1 g cada 8 horas
Meropenem	1 g cada 8 horas
βlactámico + inhibidor de βlactamasa	
Piperacilina-tazobactama	4,5 g cada 6 horas
Aminoglucósidos	
Gentamicina	7 mg/kg/día
Amikacina	20 mg/kg/día
Quinolonas antipseudomonadales	
Levofloxacina	750 mg día
Ciprofloxacina	400 mg cada 8 horas
Vancomicina	15 mg/kg cada 12 horas
Linezolida	600 mg cada 12 horas

Pseudomonas aeruginosa, que es particularmente difícil de erradicar del aparato respiratorio. En un estudio reciente, sin embargo, Chastre y col., comparando el tratamiento antibiótico de la NAV durante 8 y 15 días, no observaron diferencias significativas, por lo que recomiendan el tratamiento durante ocho días para aquellos pacientes con NAV comprobada microbiológicamente, con la posible excepción de pacientes inmunocomprometidos, aquellos cuyo tratamiento antimicrobiano empírico inicial no haya sido apropiado para el microorganismo causal, y aquellos con infecciones causadas por bacilos Gram negativos no fermentadores, incluida *P.aeruginosa*. El acortamiento de la duración de la terapéutica empírica con antibióticos puede ser importante para reducir la adquisición subsiguiente de infecciones hospitalarias, incluyendo NAV, que son causadas por bacterias resistentes a los antibióticos.

Dennesen y col., han comprobado que la temperatura, la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ y el recuento de leucocitos mejoran significativamente en forma inmediata al inicio de un tratamiento antibiótico, aunque la resolución de estos parámetros generalmente es lenta. La resolución de los mismos se produce alrededor de los seis días. A partir de estos datos y de la disminución de los recuentos bacterianos en los exámenes del BAL seriado, los autores proponen una duración de la terapéutica de siete días. Esta conducta podría reducir los costos de terapia intensiva y evitar la emergencia de resistencia bacteriana en este contexto de pacientes. Resultados similares fueron presentados por Micek S. y colaboradores.

Concepto de terapéutica de desescalación

Los objetivos del tratamiento de los pacientes con infecciones graves son: tratar al paciente en forma eficiente, rápida y segura, por una parte; y evitar el empleo inapropiado y prolongado de la terapéutica antimicrobiana para evitar el desarrollo de resistencia, por otra.

La mayoría de los episodios de NAV son tratados inicialmente con desconocimiento del agente causal, en un paciente críticamente enfermo y en ocasiones con inestabilidad hemodinámica. Por lo tanto, el empleo de antibióticos de amplio espectro y de combinaciones terapéuticas es imprescindible. La exposición de microorganismos susceptibles a concentraciones subinhibitorias de antibióticos constituye una de las causas más probables de la emergencia de resistencia a partir de la supervivencia de un gran inóculo de microorganismos, debido a la muerte incompleta por las dosis subóptimas. Por tanto, se deben utilizar los antibióticos apropiados a las dosis terapéuticas máximas por el menor periodo de tiempo posible consistente con la resolución de la infección.

Es fundamental que esta estrategia inicial sea reevaluada luego de pocos días, cuando se dispone de mayor cantidad de datos clínicos y bacteriológicos. En este momento, y a la luz de los resultados de los tests de susceptibilidad, es posible suspender el empleo de alguno de los antibióticos inicialmente empleados o cambiarlo por otros con un espectro menor.

La terapéutica de desescalación está basada en el empleo de una antibioterapia inicial de amplio espectro, a dosis alta, empírica, de gran potencia, y la reevaluación con los datos microbiológicos apenas se disponga de los mismos para reducir el espectro a aquello que recomiendan los exámenes de susceptibilidad. Esta estrategia está ganando terreno rápidamente en el ámbito de terapia intensiva, con el fin de cumplir con los dos objetivos expresados al inicio del tema.

Estudios recientes de protocolos de de-escalación han

mostrado que el empleo de datos de antibiogramas locales puede conducir a la selección de un tratamiento empírico que es adecuado en más del 80% de los casos. Otra alternativa es la recolección de cultivos de vigilancia de forma regular para definir la terapéutica empírica inicial sobre la base de dicha información. Michel y col. han demostrado la utilidad de esta técnica, que no solamente permite la elección de una terapéutica adecuada, sino que también evita que la misma sea de un espectro excesivo.

Recientemente, Rello y col. evaluaron la implementación de esta técnica en 121 episodios de neumonía asociada al respirador. Para ello, se obtuvieron muestras para exámenes bacteriológicos por aspirado traqueal cuantitativo o por método broncoscópico y luego se inició terapéutica empírica de amplio espectro. Con la obtención de los resultados bacteriológicos, se procedió a un cambio de terapéutica en el 56,2% de los casos, incluyendo desescalación en el 31,4%, aumentando al 38% si el aislamiento era sensible. La desescalación fue menor en presencia de bacilos Gram negativos no fermentadores (2,7% vs 40,7%) y en presencia de neumonía tardía (12,5% vs 40,7%). Ello es atribuible al frecuente empleo inicial de carbapenemes. Cuando el patógeno permaneció desconocido, la mitad de los pacientes murieron y no se implementó técnica de desescalación.

En un estudio multicéntrico observacional de 398 pacientes con NAV (Kollef y col. -2006-), se describe la frecuencia de de-escalación juntamente con su impacto en la evolución. La de-escalación se aplicó en el 22,1% de los pacientes, y la escalación en el 15,3%. La de-escalación se caracterizó por la reducción del número de drogas más que en el empleo de agentes de espectro más limitado. La mortalidad fue significativamente reducida en aquellos con de-escalación (17%), en comparación con aquellos que no requirieron cambios de terapéutica (23,5%) y en aquellos que sufrieron escalación del tratamiento (42,6%).

Tratamiento empírico de corta duración

Singh y col. han propuesto una metodología terapéutica destinada a minimizar el empleo innecesario de antibióticos en pacientes con infiltrados pulmonares en pacientes en UTI, reconociendo que no existe un *gold standard* para el diagnóstico de la neumonía nosocomial. Para ello tomaron como base para el inicio de la terapéutica el score clínico de infección pulmonar (CPIS) propuesto por Pugin y col. (Tabla 14/3). Aquellos con un CPIS mayor de 6 fueron tratados como si tuvieran una neumonía, con antibióticos durante 10 a 21 días (terapéutica estándar), y los pacientes con un CPIS menor o igual a 6 (81 pacientes) fueron randomizados para recibir tratamiento estándar o monoterapia con ciprofloxacina con reevaluación tres días después. La ciprofloxacina fue discontinuada si la CPIS continuaba siendo menor o igual a 6 en el día 3; los pacientes con CPIS mayor de 6 fueron tratados como una neumonía. Los antibióticos fueron continuados más allá del día 3 en el 90% de los 42 enfermos en el grupo de terapéutica estándar comparado con sólo 28% de los 39 pacientes en el grupo de terapéutica corta. En adición, en los pacientes cuyo CPIS continuaba siendo menor o igual a 6 en el día 3, los antibióticos fueron continuados en el 96% de los pacientes del grupo estándar en oposición al 0% de los pacientes en el grupo de terapéutica corta. La mortalidad y la estadía en UTI no difirieron entre ambos grupos. La resistencia antimicrobiana, superinfecciones, o ambos, se desarrollaron en el 35% de los pacientes del grupo estándar versus el 15% en el grupo de terapéutica corta.

A pesar de varias limitaciones, el estudio demostró que la

segunda estrategia se asocia con menor costo de terapéutica, resistencia antimicrobiana y superinfecciones, sin afectar en forma adversa la mortalidad o el tiempo de estadía.

Estrategia propuesta para el manejo de pacientes con sospecha de neumonía asociada al ventilador

En función de los conceptos precedentes, las decisiones terapéuticas deben basarse en consideraciones objetivas, tal lo propuesto en la Tabla 14/10 (Torres A., Ewig J. -2004-).

FALTA DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Existen pocos datos respecto a la falta de respuesta al tratamiento de la neumonía adquirida en terapia intensiva. El tratamiento inapropiado y la presencia de microorganismos resistentes se han asociado con una mala evolución en estos pacientes. Alvarez Lerma y col. han informado una falta de respuesta clínica en el 36% de los casos, y Crouch Brewer y col. una falta de respuesta en más del 60% de los pacientes con neumonía producida por *P. aeruginosa*. En un estudio reciente de Ioanas M. y col., la falta de respuesta al tratamiento antibiótico empírico inicial de la neumonía adquirida en UTI fue del 62%.

No existe una definición clara sobre el significado de falta de respuesta al tratamiento en la NAV. Los parámetros más frecuentemente evaluados para establecer una respuesta al tratamiento son la temperatura corporal y la extensión de los infiltrados en la radiografía de tórax. Otros utilizan parámetros adicionales de laboratorio que reflejan la respuesta inflamatoria. La evolución de la oxigenación en asistencia respiratoria mecánica y del estado hemodinámico son otros elementos prominentes para la evaluación de los efectos del tratamiento. Estos diferentes parámetros en cierto modo están relacionados entre sí, pero no necesariamente asociados. Finalmente, la asociación de la respuesta al tratamiento y la erradicación del patógeno productor no es clara, al menos en los patógenos nosocomiales tales como el *Staphylococcus aureus* meticilino resistente y la *P. aeruginosa*, ya que los mismos pueden ser tratados con éxito reduciendo la carga

bacteriana pero pueden continuar colonizando el árbol traqueobronquial.

Aunque en la mayoría de los trabajos se toma como tiempo para reevaluar la respuesta al tratamiento las 72 horas, no es claro en que medida este parámetro es apropiado. Basado en el score clínico de infección pulmonar (CPIS), se ha evaluado la respuesta al tratamiento antibiótico, estableciéndose que la reducción del mismo por debajo de 6, lo que es compatible con una resolución clínica y bacteriológica, generalmente se logra después del quinto día. Denessen y col. utilizan cuatro parámetros para evaluar la respuesta al tratamiento en la NAV: 1) temperatura, 2) recuento leucocitario, 3) $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, y 4) cultivo semicuantitativo del aspirado traqueal. Utilizan como puntos de corte para definir la resolución clínica y bacteriológica una temperatura igual o por debajo de 38°C , un recuento leucocitario menor de $10.000/\text{mm}^3$, una $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ mayor o igual a 250 y una concentración de $\leq 10^2$ ufc/ml del aislamiento inicial. La duración media para la resolución de la temperatura fue de 5 días, 8 para la leucocitosis, 6 para obtener la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, y 10 para la reducción del recuento bacteriológico. Los elementos más destacados de los estudios realizados es que el momento de la respuesta al tratamiento es variable y puede diferir en función del o de los parámetros considerados.

En vista de las dificultades para definir la respuesta al tratamiento, Torres y col. han propuesto diferenciar cuatro niveles distintos de evaluación:

1. Parámetros clínicos básicos: estos incluyen la temperatura corporal, cantidad y color de las secreciones respiratorias, y parámetros inflamatorios, tales como recuento leucocitario, proteína C reactiva, y procalcitonina o interleuquina-6.
2. Parámetros que reflejan la insuficiencia respiratoria y la sepsis severa o el shock séptico: estos incluyen la evaluación de los parámetros de ventilación mecánica requeridos para lograr una apropiada oxigenación y el nivel de tratamiento vasoactivo para preservar una apropiada disponibilidad de oxígeno.
3. Parámetros radiográficos: estos incluyen la extensión de

Tabla 14/10. Estrategia propuesta para el manejo de pacientes con sospecha de NAV.

Condición clínica	Estrategia de manejo	Racionalidad
Paso 1: Evaluación inicial Sospecha clínica de neumonía asociada al ventilador (basada en los criterios clásicos o en un score clínico de infección pulmonar >6)	Obtención de secreciones respiratorias para cultivos cuantitativos (por aspirado traqueobronquial o por muestras broncoscópicas); iniciación inmediata de tratamiento antimicrobiano	Los riesgos de un tratamiento retardado o inapropiado superan los riesgos asociados con el sobreuso de antibióticos
Paso 2: Reevaluación a 48-72 hs Confirmación de la sospecha clínica de NAV (clínica, microbiológica o ambas)	Continuación del tratamiento antimicrobiano, con ajuste de acuerdo a los resultados de cultivos	Los beneficios terapéuticos en términos de evolución son evidentes
Diagnóstico clínico posible, resultados de cultivos no significativos, y ausencia de sepsis severa o shock	No hay recomendaciones generales firmes; decisión individual, en general se continúa el tratamiento	Se deben considerar los riesgos de la presión de selección y de la falta de tratamiento en caso de infección
Identificación de un sitio no pulmonar de infección, o presencia de sepsis severa o shock inexplicable	Ajuste del tratamiento antimicrobiano de acuerdo al sitio de infección y los resultados de cultivos	Los beneficios terapéuticos en términos de evolución son evidentes
El diagnóstico clínico de NAV es improbable y los resultados de cultivos no son significativos; o se confirma un diagnóstico alternativo no infeccioso; ausencia de sepsis grave o shock séptico	Discontinuación del tratamiento antimicrobiano	Sin riesgo para el paciente, reduce la presión de selección

los infiltrados durante el curso del tratamiento.

4. Evolución microbiológica: incluye la identificación de los patógenos y la carga bacteriana total luego de la iniciación de un tratamiento antimicrobiano empírico inicial.

Los dos primeros niveles son fundamentales para establecer decisiones en cuanto al cambio del tratamiento en caso de evolución no favorable. Los parámetros clínicos básicos son criterios satisfactorios para evaluar la respuesta en ausencia de sepsis severa o shock séptico, y pueden evaluarse a partir de las 72 horas. En caso de existir insuficiencia respiratoria severa o shock séptico, sin embargo, es más apropiado reevaluar el tratamiento cada 24 horas, período en el cual se deben producir cambios que permitan al menos sostener las funciones vitales. En contraste, los criterios radiográficos son de lenta resolución, y los criterios microbiológicos habitualmente no forman parte de la evaluación de la respuesta al tratamiento en la práctica clínica.

La falta de respuesta de la NAV al tratamiento antimicrobiano puede tener varias causas potenciales relacionadas con la neumonía o con una condición concomitante pulmonar o extrapulmonar, debido a que los pacientes críticos pueden presentar condiciones concomitantes que produzcan una agravación de su estado clínico. Con propósitos puramente clínicos, las causas de fracaso del tratamiento en la NAV pueden ser categorizadas en los siguientes grupos: inadecuado tratamiento antibiótico, foco concomitante de infección, condiciones no infecciosas, y factores relacionados con la respuesta del huésped (Tabla 14/11).

En el estudio reciente de Ioanas y col., las causas más frecuentes de falta de respuesta fueron un tratamiento antibiótico inapropiado y la existencia de infecciones concomitantes a la neumonía, debiendo destacarse que en el 36% de los

casos no se encontró ninguna causa evidente para la falta de respuesta. En el estudio descrito, la causa más frecuente de falta de respuesta al tratamiento estuvo relacionada con microorganismos no cubiertos por el tratamiento antibiótico inicial, debido a un tratamiento inapropiado o a la presencia de superinfección. Las cepas no cubiertas que se aislaron con más frecuencia fueron las habituales de los pacientes que han estado varios días en UTI, tales como *S.aureus* meticilino resistente, *P.aeruginosa*, y *S.maltophilia*. Ello confirma la necesidad de obtener un diagnóstico microbiológico y exámenes de susceptibilidad en las neumonías adquiridas en UTI para guiar el tratamiento antimicrobiano, en particular en aquellos pacientes que no responden al tratamiento empírico. En los pacientes en los que no se encontró ninguna causa evidente de falta de respuesta, fue característico que el cuadro clínico fuera severo de inicio, coexistiendo con SDRA, falla multiparenquimatosa o sepsis.

Un hecho importante es que existen diferentes patentes temporales de fracaso del tratamiento, lo cual se asocia con diferentes implicancias clínicas. Wunderink ha sugerido diferenciar cuatro tipos de fracaso de tratamiento: 1) deterioro rápido en las primeras 72 horas; 2) fracaso en mejorar 72 horas después del inicio del tratamiento (neumonía que no se resuelve), 3) mejoría inicial seguida por deterioro; y 4) mejoría lenta pero progresiva.

El deterioro rápido dentro de las primeras 72 horas habitualmente es producido por un proceso inflamatorio sistémico no controlado que produce falla respiratoria severa o shock séptico. La incidencia de este tipo de fallo es de alrededor del 20%. El desarrollo de una neumonía severa con shock séptico puede estar relacionado con un tratamiento antimicrobiano inapropiado, por lo que se deben realizar esfuerzos para asegurar un tratamiento correcto.

La neumonía que no se resuelve se caracteriza por la persistencia de síntomas de neumonía sin que ello signifique un riesgo vital. Debido a que el paciente permanece estable, la actitud principal consiste en una aproximación sistemática para investigar las causas que impiden la resolución. Ello incluye la investigación de causas extrapulmonares de persistencia de síntomas y signos de infección.

La recurrencia de los síntomas y signos de neumonía y sepsis puede relacionarse con fenómenos locales o sistémicos. La fiebre y la aparición de nuevos infiltrados es lo más frecuente, siendo la causa principal de la recurrencia la superinfección o complicaciones relacionadas con la neumonía, tales como la formación de abscesos o empiema. La superinfección puede limitarse a una bronquitis supurativa severa, particularmente en pacientes con traqueotomía. También se deben tener en cuenta las complicaciones no neumónicas, tales como infecciones relacionadas con el catéter, colitis pseudomembranosa y embolismo pulmonar.

La mejoría lenta pero progresiva no es un fracaso real del tratamiento sino una incapacidad para responder dentro del tiempo esperado en la resolución de síntomas y signos. Existen tanto razones relacionadas con el huésped como con el patógeno que pueden justificar esta situación. Los pacientes ancianos, y las infecciones producidas por estafilococo meticilino resistente y *P.aeruginosa* son una causa frecuente de retardo de curación.

En cualquiera de los casos, si el pulmón continúa siendo el foco sospechado de infección, se debe realizar un examen destinado a evaluar las secreciones respiratorias distales. De acuerdo a la evidencia corriente, esto se puede lograr por métodos invasivos o no invasivos, sin embargo, la mayoría de los autores coinciden que en esta situación en particular la

Tabla 14/11. Causas de fracaso del tratamiento antimicrobiano.

-
1. Inadecuado tratamiento antimicrobiano
 - a. Causado por cepas resistentes (neumonía tardía: *Staphylococcus aureus* MR, *P.aeruginosa*)
 - b. Causado por un patógeno inusual no cubierto por el tratamiento habitual (*Aspergillus* sp, *Pneumocystis jiroveci*, citomegalovirus)
 - c. Superinfección con otro patógeno
 - d. Inapropiada selección de los agentes antimicrobianos
 2. Foco concomitante de infección
 - a. Bronquitis supurada
 - b. Sinusitis
 - c. Absceso o empiema
 - d. Infección relacionada con catéteres
 - e. Sepsis urinaria
 - f. Sepsis abdominal
 3. Condiciones no infecciosas
 - a. Atelectasias
 - b. Insuficiencia cardíaca
 - c. Embolismo pulmonar
 - d. Hemorragia pulmonar
 - e. Síndrome de dificultad respiratoria aguda
 - f. Contusión pulmonar
 - g. Fiebre relacionada con drogas
 4. Factores relacionados con la respuesta del huésped
 - a. EPOC
 - b. Edema pulmonar
 - c. Inmunosupresión
 - d. Malnutrición
-

broncoscopia debe ser el modo preferido de reinvestigación del pulmón como probable foco de infección. Es importante no realizar cambios del tratamiento antimicrobiano corriente antes de tomar muestras de secreciones. La interpretación de los cultivos cuantitativos cuando los valores se encuentran en los límites puede ser dificultosa. Los cultivos sin ningún crecimiento probablemente reflejen una ausencia de neumonía. Si el paciente está estable, una alternativa es suspender el tratamiento antimicrobiano y repetir la muestra 48 o 72 horas después si no existe una explicación alternativa para la falta de respuesta.

Algunos métodos radiológicos especializados pueden ser útiles para identificar causas anatómicas de fracaso de tratamiento. La radiografía de tórax lateral, el ultrasonido o la tomografía computarizada pueden revelar derrame pleural, que debe ser evaluado para excluir un empiema. En adición, la TAC puede separar el fluido pleural de una enfermedad parenquimatosa y puede demostrar la presencia de abscesos, masas pulmonares o adenopatías. La TAC de sitios extratorácicos puede ser útil para identificar otras áreas de infección, prestando particular atención al abdomen en pacientes con SDRA. Un sitio común de infección en pacientes con tubos nasotraqueales o nasogástricos son los senos paranasales, y la TAC puede identificar opacificaciones o la presencia de un nivel hidroaéreo. Cuando están presentes estos hallazgos, se debe realizar una aspiración del seno comprometido y el cultivo del material obtenido, para definir la presencia de infección, que puede coexistir con la NN. En algunos pacientes se debe descartar la presencia de embolias pulmonares.

Si la evaluación microbiológica y radiográfica es negativa, se debe tomar una decisión respecto a la conducta a seguir: expectante, continuar con el plan antibiótico o modificarlo, o realizar una biopsia pulmonar abierta para establecer el diagnóstico de un patógeno inusual o una enfermedad no infecciosa. Existe un debate abierto sobre el valor de la biopsia pulmonar a cielo abierto en pacientes no inmunocomprometidos con sospecha de NN que no responden a la terapéutica. Si existe una mejoría lenta pero progresiva, la mayoría de los autores se inclinan por una conducta expectante. Sin embargo, si el paciente se deteriora rápidamente, o presenta una mejoría inicial y luego se deteriora, se debe recurrir a métodos más invasivos para establecer el diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

- Aarts M., MD, Hancock J., Heyland D.: Empiric antibiotic therapy for suspected ventilator-associated pneumonia: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med* 36:108-2008
- Acquarolo A., Urli T., Perone G.: Antibiotic prophylaxis of early onset pneumonia in critically ill comatose patients. A randomized study. *Intensive Care Med* 31:510-2005
- Agbaht D., Diaz Emili M., Munoz E.: Bacteremia in patients with ventilator-associated pneumonia is associated with increased mortality: A study comparing bacteremic vs. nonbacteremic ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 35:2064-2007
- Alcón A., Fabregas N., Torres A.: Hospital acquired pneumonia: etiologic considerations. *Infect Dis Clin N Am* 17:679-2003
- Alvarez-Lerma F., Alvarez B., Luque P.: Empiric broad-spectrum antibiotic therapy of nosocomial pneumonia in the intensive care unit: a prospective observational study. *Critical Care* 10:R78 (doi:10.1186/cc4919) 2006
- Alvarez-Lerma F., Olaechea P.: Impact of hospital-acquired pneumonia guidelines on outcome. *Clin Pulm Med* 14:7-2007
- American Thoracic Society Documents: Guidelines for the management of adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 171:388-2005
- Azoulay E., Cohen Y., Zahar J.: Practices in non-neutropenic ICU patients with Candida-positive airway specimens. *Intensive Care Med* 30:1384-2004
- Bassin A., Niederman M.: New approaches to prevention and treatment of nosocomial pneumonia. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 7:70-1995
- Bercault N., Boulain T.: Mortality rate attributable to ventilator-associated nosocomial pneumonia in an adult intensive care unit. *Crit Care Med* 29:2303-2001
- Bochicchio G., Joshi M., Bochicchio K.: A time dependent analysis of intensive care unit pneumonia in trauma patients. *J Trauma* 56:296-2004
- Bonten M.: Prevention of hospital acquired pneumonia: European perspective. *Infect Dis Clin N Am* 17:773-2003
- Bonten M., Kollef M., Hall J.: Risk factors for ventilator-associated pneumonia: from epidemiology to patient management. *Clin Infect Dis* 38:1141-2004
- Brewer S., Wunderink R., Jones C.: Ventilator-associated pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest* 109:1019-1996
- Bronchard R., Albaladejo P., Brezac G.: Early onset pneumonia. *Anesthesiology* 100:234-2004
- Brown D., Hungness E., Campbell R.: Ventilator associated pneumonia in the surgical intensive care unit. *J Trauma, Injury, Infect and Crit Care* 51:1207-2001
- Brun-Buisson C., Fartoukh M., Lechapt E.: Contribution of blinded, protected quantitative specimens to the diagnostic and therapeutic management of ventilator associated pneumonia. *Chest* 128:533-2005
- Cardenas V.: Diagnosis and management of pneumonia in the intensive care unit. *Chest Surg Clin N Am* 12:379-2002
- Cavalcanti M., Ferrer M., Ferrer R.: Risk and prognostic factors of ventilator-associated pneumonia in trauma patients. *Crit Care Med* 34:1067-2006
- Chastre J., Fagon J.: Ventilator-associated pneumonia: state of the art. *Am J Respir Crit Care Med* 165:867-2002
- Chastre J., Wolff M., Fagon J. (for the PneumA Trial Group): Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults. A randomized trial. *JAMA* 290:2588-2003
- Chlebicki M., Safdar N.: Topical chlorhexidine for prevention of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Crit Care Med* 35:595-2007
- Clec'h C., Jaureguy F., Hamza L.: Agreement between quantitative cultures of postintubation tracheal aspiration and plugged telescoping catheter, protected specimen brush, or BAL for the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Chest* 130:956-2006
- Cohen J., Brun-Buisson C., Torres A.: Diagnosis of infection in sepsis: an evidence-based review. *Crit Care Med* 32: (Suppl):S466-2004
- Combes A., Figliolini C., Trouillet J.: Incidence and outcome of polymicrobial ventilator-associated pneumonia. *Chest* 121:1618-2002
- Combes A., Figliolini C., Trouillet J.: Factors predicting ventilator-associated pneumonia recurrence. *Crit Care Med* 31:1102-2003
- Croce M., Fabian T., Mueller E.: The appropriate diagnostic threshold for ventilator associated pneumonia using quantitative cultures. *J Trauma* 56:931-2004
- De Jonge E., Schultz M., Spanjaard L.: Effects of selective decontamination of the digestive tract on mortality and acquisition of resistant bacteria in intensive care: a randomized controlled trial. *Lancet* 362:1011-2003
- De Lassence A., Alberti C., Azoulay E.: Impact of unplanned extubation and reintubation after weaning on nosocomial pneumonia risk in the intensive care unit. *Anesthesiology* 97:148-2002
- Dennessen P., van der Ven A., Kessels A.: Resolution of infectious parameters after antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 163:1371-2001
- Depuydt P., Myns D., Blot S.: Nosocomial pneumonia: aetiology, diagnosis and treatment. *Curr Opin Pulm Med* 12:192-2006
- Diaz E., Muñoz E., Agbaht K.: Management of ventilator-associated pneumonia caused by multiresistant bacteria. *Curr Opin Crit Care* 13:45-2007

- Diaz O., Diaz E., Rello J.: Risk factors for pneumonia in the intubated patient. *Infect Dis Clin N Am* 17:697-2003
- Dodek P., Keenan S., Cook D.: Evidence based clinical practice guideline for the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med* 141:305-2004
- Elatrous S., Boukef R., Besbes L.: Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: agreement between quantitative cultures of endotracheal aspiration and plugged telescoping catheter. *Intensive Care Med* 30:853-2004
- El Solh A., Choi G., Schultz M.: Clinical and hemostatic responses to treatment in ventilator-associated pneumonia: role of bacterial pathogens. *Crit Care Med* 35:490-2007
- Ewig S., Torres S.: Flexible bronchoscopy in nosocomial pneumonia. *Clin Chest Med* 22:263-2001
- Ewig S., Bauer T., Torres A.: Nosocomial pneumonia. *Thorax* 57:366-2002
- Fagon J., Chastre J., Wolff M.: Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia: a randomized trial. *Ann Intern Med* 132:621-2000
- Falagas M., Siempos I., Bliziotis I.: Administration of antibiotics via the respiratory tract for the prevention of ICU-acquired pneumonia: a meta-analysis of comparative trials. *Critical Care* 10:R123 (doi:10.1186/cc5032) 2006
- Fartoukh M., Maitre B., Honore S.: Diagnosing pneumonia during mechanical ventilation: the clinical pulmonary infection score revisited. *Am J Respir Crit Care Med* 168:173-2003
- Fiel S.: Guidelines and critical pathways for severe hospital-acquired pneumonia. *Chest* 119:412S-2001
- Fagon J.: Hospital acquired pneumonia: diagnostic strategies: lesson from clinical trials. *Infect Dis Clin N Am* 17:717-2003
- Flanders S., Collard H., Saint S.: Nosocomial pneumonia: State of the science. *Am J Infect Control* 34:84-2006
- Garnacho Montero J., Ortiz Leyba C., Jimenez F.: Treatment of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator associated pneumonia with intravenous colistin. *Clin Infect Dis* 36:1111-2003
- Garnacho Montero J., Ortiz Leyba C., Fernandez Hinojosa E.: *Acinetobacter baumannii* ventilator associated pneumonia: epidemiological and clinical findings. *Intensive Care Med* 31:649-2005
- Gibot S., Cravoisy A., Levy B.: Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia. *N Engl J Med* 350:451-2004
- Girou E., Buu-Hoy A., Stephan F.: Airway colonisation in long-term mechanically ventilated patients. Effect of semirecumbent position and continuous subglottic suctioning. *Intensive Care Med* 30:225-2004
- Heyland D., Cook D., Dodek P.: Prevention of ventilator-associated pneumonia. Current practice in Canadian Intensive Care Units. *J Crit Care* 17:161-2002
- Hijazi M., Al-Ansari M.: Therapy for ventilator-associated pneumonia: what works, what doesn't. *Respir Care Clin* 10:341-2004
- Hoffken G., Niederman M.: Nosocomial pneumonia: the importance of a de-escalating strategy for antibiotic treatment of pneumonia in the ICU. *Chest* 122:2183-2002
- Hubmayr R.: Statement of the 4th International Consensus Conference in Critical Care on ICU-Acquired Pneumonia – Chicago, Illinois, May 2002. *Intensive Care Med* 28:1521-2002
- Ibrahim E., Ward S., Sherman G.: A comparative analysis of patients with early-onset vs late-onset nosocomial pneumonia in the ICU setting. *Chest* 177:1434-2000
- Ioanas M., Ewig S., Torres A.: Treatment failures in patients with ventilator-associated pneumonia. *Infect Dis Clin N Am* 17:753-2003
- Ioanas M., Ferre M., Cavalcanti M.: Causes and predictors of nonresponse to treatment of intensive care unit-acquired pneumonia. *Crit Care Med* 32:938-2004
- Keenan S., Heyland D., Jacka M.: Ventilator-associated pneumonia. Prevention, diagnosis and therapy. *Crit Care Clin* 18:107-2002
- Kollef M.: Prevention of hospital-associated pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 32:1396-2004
- Kollef M., Rello J., Cammarata S.: Clinical cure and survival in Gram positive ventilator-associated pneumonia: retrospective analysis of two double-blind studies comparing linezolid with vancomycin. *Intensive Care Med* 30:388-2004
- Kollef M., Shorr A., Tabak Y.: Epidemiology and outcomes of Health-care-Associated pneumonia. Results from a large US database of culture-positive pneumonia. *Chest* 128:3854-2005
- Kollef M., Kollef K.: Antibiotic utilization and outcomes for patients with clinically suspected ventilator-associated pneumonia and negative quantitative BAL culture results. *Chest* 128:2706-2005
- Kollef M., Morrow L., Niederman M.: Clinical characteristics and treatment patterns among patients with ventilator-associated pneumonia. *Chest* 129:1210-2006
- Krueger W., Lenhart F., Neeser G.: Influence of combined intravenous and topical antibiotic prophylaxis on the incidence of infections, organ dysfunctions, and mortality in critically ill surgical patients: a prospective, stratified, randomized, double blind, placebo controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 166:1029-2002
- Leone M., Delliaux S., Bourgoin A.: Risk factors for late-onset ventilator-associated pneumonia in trauma patients receiving selective digestive decontamination. *Intensive Care Med* 31:64-2005
- Leone M., Garcin F., Bouvenot J.: Ventilator-associated pneumonia: breaking the vicious circle of antibiotic overuse. *Crit Care Med* 35:379-2007
- Leroy O., Soubrier S.: Hospital acquired pneumonia: risk factors, clinical features, management, and antibiotic resistance. *Curr Opin Pulm Med* 10:171-2004
- Lynch J.: Hospital acquired pneumonia: risk factors, microbiology and treatment. *Chest* 119:(Suppl):S373-2001
- Lode H., Raffenberg M., Erbes R.: Nosocomial pneumonia: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment and prevention. *Curr Opin Infect Dis* 13:377-2000
- Luna C., Blanzaco D., Niederman M.: Resolution of ventilator-associated pneumonia: a prospective evaluation of early clinical predictors of outcome. *Crit Care Med* 31:676-2002
- Luyt C., Chastre J., Fagon J.: Value of the clinical pulmonary infection score for the identification and management of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 30:844-2004
- Mehta R., Niederman M.: Nosocomial pneumonia. *Curr Opin Infect Dis* 15:387-2002
- Menendez R., Torres A.: Nonresponding pneumonia. *Clin Pulm Med* 11:298-2004
- Mentec H., Michelangeli L., Rabbat A.: Blind and bronchoscopic sampling methods in suspected ventilator associated pneumonia. *Intensive Care Med* 30:1319-2004
- Micek S., Ward S., Fraser V.: A randomized controlled trial of an antibiotic discontinuation policy for clinically suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 125:1791-2004
- Michalopoulos A., Kasiakou S., Mastora Z.: Aerosolized colistin for the treatment of nosocomial pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis. *Critical Care* 9:R53 (DOI 10.1186/cc3020) 2005
- Minei J., Nathens A., West M.: Guidelines for prevention, diagnosis and treatment of VAP in the trauma patient. *J Trauma* 60:1106-2006
- Millo J., Schultz M., Williams C.: Compartmentalisation of cytokines and cytokine inhibitors in ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 30:68-2004
- Moine P., Timsit J., de Lassence A.: Mortality associated with late-onset pneumonia in the intensive care unit: results of a multi-center cohort study. *Intensive Care Med* 28:154-2002
- Mueller E., Croce A., Boucher A.: Repeat bronchoalveolar lavage to guide antibiotic duration for ventilator-associated pneumonia. *J Trauma* 63:1329-2007
- Napolitano L.: Hospital acquired and ventilator-associated pneumonia: what's new in diagnosis and treatment? *Amer J Surgery* 186/5A:4S-2003
- National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2003, issued August

2003. *Am J Infect Control* 31:481-2003
- Niederman M.: De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Crit Care* 12:452-2006
- Ostendorf U., Ewig S., Torres A.: Nosocomial pneumonia. *Curr Opin Infect Dis* 19:327-2006
- Pereira Gomes J., Pedreira W., Araujo E.: Impact of BAL in the management of pneumonia with treatment failure. Positivity of BAL culture under antibiotic therapy. *Chest* 118:1739-2000
- Porzecanski I., Bowton D.: Diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 130:597-2006
- Pugin J., Auckenthaler R., Mili N.: Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid. *Amer Rev Respir Dis* 143:1121-1991
- Rello J., Ausina V., Ricart M.: Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 104:993-1993
- Rello J., Jubert P., Valles J.: Evaluation of outcome for intubated patients with pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 23:973-1996
- Rello J., Paiva J., Baraibar J.: International Conference for the development of Consensus on the diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 120:955-2001
- Rello J., Lorente C., Bodí M.: Why do physicians not follow evidence based guidelines for preventing ventilator-associated pneumonia? *Chest* 122:656-2002
- Rello J., Ollendorf D., Oster G.: Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest* 122:2115-2002
- Rello J., Diaz E.: Pneumonia in the intensive care unit. *Crit Care Med* 31:2544-2003
- Rello J., Vidaur L., Sandiumenge A.: De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 32:2183-2004
- Rello J.: Therapeutic options and issues in the management of ventilator-associated bacterial pneumonia. *Crit Care* 9 (DOI 10.1186/cc3014): 2005
- Rumbak M., Newton M., Truncale T.: A prospective, randomized, study comparing early percutaneous dilational tracheotomy to prolonged translaryngeal intubation in critically ill medical patients. *Crit Care Med* 32:1689-2004
- Safdar N., Dezfulian C., Collar H.: Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: a systematic review. *Crit Care Med* 33:2184-2005
- Sanchez Nieto J., Torres A., García Córdoba F.: Impact of invasive and noninvasive quantitative culture sampling on outcome of ventilator-associated pneumonia: a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med* 157:371-1998
- Schurink C., van Nieuwenhoven C., Jacobs J.: Clinical pulmonary infection score for ventilator-associated pneumonia: accuracy and inter-observer variability. *Intensive Care Med* 30:217-2004
- Shaw M.: Ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Pulm Med* 11:236-2005
- Shorr A., Sherner J., Jackson W.: Invasive approaches to the diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Crit Care Med* 33:46-2005
- Shorr A., Susla G., Kollef M.: Quinolones for treatment of nosocomial pneumonia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 40:(Suppl 2):S115-2005
- Shorr A., Kollef M.: Ventilator-associated pneumonia. Insights from recent clinical trials. *Chest* 128:(Suppl):S583-2005
- Shorr A., Combes A., Kollef M.: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prolongs intensive care unit stay in ventilator-associated pneumonia, despite initially appropriate antibiotic therapy. *Crit Care Med* 34:700-2006
- Singh N., Rogers P., Atwood C.: Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 162:505-2000
- Sirvent J., Tirres A., El-Ebiary M.: Protective effect of intravenously administered cefuroxime against nosocomial pneumonia in patients with structural coma. *Am J Respir Crit Care Med* 115:1729-1997
- Sirvent J., Vidaur L., Gonzalez S.: Microscopic examination of intracellular organisms in protected bronchoalveolar mini-lavage fluid for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 123:518-2003
- Stevens R., Ters D., Skillman J.: Pneumonia in an intensive care unit. *Arch Intern Med* 134:106-1974
- Stevens D., Herr D., Lampiris H.: Linezolid versus vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Clin Infect Dis* 34:1481-2002
- The Canadian Critical Care Trials Group: A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med* 355:2619-2006
- Timsit J., Chevret S., Valcke J.: Mortality of nosocomial pneumonia in ventilated patients: influence of diagnostic tools. *Am J Respir Crit Care Med* 154:116-1996
- Timsit J., Cheval C., Gachot B.: Usefulness of a strategy based on bronchoscopy with direct examination of bronchoalveolar lavage fluid in the initial antibiotic therapy of suspected ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 27:640-2001
- Torres A., Aznar R., Gatell J.: Incidence, risk and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 142: 523-1990
- Torres A., El-Ebiary M., Raño A.: Respiratory infectious complications in the intensive care unit. *Clin Chest Med* 20:287-1999
- Torres A., El-Ebiary M.: Bronchoscopic BAL in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 117 (4 Suppl 2): S198-2000
- Torres A., Ewig S.: Diagnosing ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med* 350:433-2004
- Valles J., Mariscal D., Cortes P.: Patterns of colonization by *Pseudomonas aeruginosa* in intubated patients: a 3-year prospective study of 1.607 isolates using pulsed-field gel electrophoresis with implications for prevention of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 30:1768-2004
- Vidaur L., Gualis B., Rodriguez A.: Clinical resolution in patients with suspicion of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 33:1248-2005
- Vincent J., Bihari D., Suter P.: The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the EPIC study. *JAMA* 274:639-1995
- Von Dossow V., Rotard K., Redlich U.: Circulating immune parameters predicting the progression from hospital-acquired pneumonia to septic shock in surgical patients. *Critical Care* 9:R662 (doi 10.1186/cc3826)-2005
- Winer Muram H., Rubin S., Ellis J.: Pneumonia and ARDS in patients receiving mechanical ventilation: diagnostic accuracy of chest radiography. *Radiology* 188: 479-1993
- Woske H., Roding T., Schultz I.: Ventilator-associated pneumonia in a surgical intensive care unit: epidemiology, etiology and comparison of three bronchoscopic methods for microbiological specimen sampling. *Critical Care* 5:167-2001
- Wunderink R., Woldenberg L., Zeiss J.: The radiologic diagnosis of autopsy-proven ventilator-associated pneumonia. *Chest* 101:458-1992
- Wunderink R.: Mortality and ventilator associated pneumonia. The best antibiotic may be the least antibiotics. *Chest* 104:993-1993
- Wunderink R.: Ventilator-associated pneumonia: failure to respond to antibiotic therapy. *Clin Chest Med* 16:173-1995
- Wunderink R., Rello J., Cammarata S.: Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest* 124:1789-2003
- Young P., Blunt M.: Novel therapies in the prevention of ventilator-associated pneumonia. En Vincent J. (Edit.): 2008 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Springer, Berlin 2008
- Yu V., Singh N.: Excessive antimicrobial usage causes measurable harm to patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 30:735-2004

CAPÍTULO 15

Sinusitis nosocomial

DR. CARLOS LOVESIO

DEFINICIÓN

La sinusitis se presenta en la UTI en dos situaciones: a) como una complicación infrecuente pero potencialmente fatal de una infección sinusal adquirida en la comunidad, bajo forma de meningitis, osteomielitis, infección orbital o absceso cerebral; y b) como una infección sinusal adquirida en la unidad, pudiendo ser causa frecuente de fiebre de origen desconocido en los pacientes críticos.

La sinusitis nosocomial se ha considerado desde hace más de 25 años como una complicación de la intubación endotraqueal, en particular por la ruta nasotraqueal, en los pacientes graves. La intubación prolongada produce una irritación directa de la mucosa nasal, con suficiente edema como para ocluir el ostium del seno maxilar.

En la literatura reciente de medicina intensiva, ha habido una resurgencia del interés por la sinusitis paranasal, debido a las evidencias que indican que se trataría de un factor importante en el origen de la neumonía nosocomial, y una causa probable de sepsis sistémica.

EPIDEMIOLOGÍA

A fines de los '70, la sinusitis en los pacientes ventilados mecánicamente fue reconocida como una infección nosocomial importante y una causa de sepsis en los pacientes en UTI.

Seis estudios prospectivos publicados entre 1988 y 1991 revelaron una elevada incidencia acumulativa de sinusitis nosocomial, variando entre 38,5 y 100%. George y col., en 1998, en un estudio prospectivo observacional comprobaron que la incidencia acumulativa de sinusitis nosocomial era del 7,7%, siendo la incidencia de 12 casos por 1.000 pacientes/días y de 9,8 casos por 1.000 tubos nasoesofágicos/días, respectivamente. En todos los estudios, la sinusitis maxilar representa alrededor del 85% de todos los casos de sinusitis paranasal en los pacientes en UTI. Más recientemente, van Zanten y col., evaluando en forma prospectiva un grupo importante de pacientes con fiebre en terapia intensiva con un protocolo que incluye radiografía de senos faciales y confirmación microbiológica, comprobaron que la sinusitis, en forma única o con otro foco causal, afectaba al 30% de los pacientes evaluados.

Es importante establecer, cuando se analizan las incidencias descritas, la metodología diagnóstica utilizada para definir la sinusitis, variando dicha incidencia si se acepta como definición el criterio radiológico, o si se exige la comprobación microbiológica.

MICROBIOLOGÍA

Los organismos implicados en la sinusitis nosocomial son aquellos que frecuentemente causan otros tipos de infecciones adquiridas en el hospital. Los bacilos facultativos Gram negativos, en especial la *Pseudomonas aeruginosa*, son los más frecuentemente recuperados, pero también son habituales el *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* y algunos hongos. El 25 al 50% de las sinusitis adquiridas en el hospital son polimicrobianas.

Le Moal y col. comprobaron una elevada incidencia (60%)

de aislamientos de gérmenes anaerobios en pacientes con sinusitis nosocomial. Los factores de riesgo asociados con la presencia de este tipo de gérmenes fueron la existencia de una alteración del estado de conciencia al momento del ingreso y la presencia de una sonda nasogástrica.

PATOGENIA

Los factores primarios que contribuyen al desarrollo de la sinusitis son la disminución de la permeabilidad del ostium sinusal y la disminución del clearance mucociliar. La inflamación y el edema de la mucosa nasal asociados con una infección de la vía aérea superior o una rinitis alérgica pueden obstruir el ostium, así como las anomalías nasales anatómicas (pólipos) o la presencia de cuerpos extraños.

Cualquier estrechamiento del ostium es de significado patológico, debido a que habitualmente éste tiene un pequeño tamaño. Se ha comprobado que el diámetro del ostium maxilar, normalmente de 1 a 2 mm, disminuye en el estado supino hasta un 25%. Por otra parte, el ostium de este seno está mal localizado para el drenaje gravitacional. Cualquiera de los factores de riesgo que se citarán a continuación contribuyen a la obstrucción del ostium, con la consiguiente retención de secreciones y eventual infección secundaria.

FACTORES DE RIESGO

En el caso particular de los pacientes intubados, se admite que la infección sinusal alcanza al 20% luego de ocho días de ventilación mecánica. Si bien la sinusitis es más común en pacientes intubados por vía nasotraqueal que orotraqueal, estudios recientes demuestran que la sinusitis nosocomial puede ocurrir en pacientes intubados a través de la boca, que no tienen ningún tubo nasal. La causa de la sinusitis en pacientes intubados por boca no está completamente definida, pero los pacientes mantenidos en posición horizontal experimentan una disminución en el flujo sanguíneo desde la cabeza, presentando una congestión nasal y un estrechamiento del ostium del seno maxilar. Adicionalmente, los senos paranasales dependen en cierto modo del flujo aéreo nasal para mantener sus mecanismos de clearance; la diversión del flujo aéreo a través de un tubo orotraqueal puede resultar en estasis en el seno y alteraciones de las mezclas gaseosas intracavitarias. En adición a estos factores, se ha propuesto que los tubos orotraqueales pueden obstruir la faringe posterior causando la acumulación de secreciones nasales y la contaminación retrógrada de los senos paranasales.

Los tubos en la nariz pueden causar obstrucción del ostium sinusal ya sea por obstrucción mecánica directa o por irritación de la mucosa nasal, con el subsecuente edema y cierre del mismo. La presencia de un tubo nasal actuando como cuerpo extraño puede predisponer a la colonización con patógenos, y los tubos nasoesofágicos pueden servir como conductos que permiten que los microorganismos colonicen la nasofaringe. El aumento del riesgo de sinusitis asociado con la colonización nasal con bacilos Gram negativos entéricos es consistente con la observación de que en más de la mitad de los casos de sinusitis se aíslan estos microorganismos.

Se han mencionado como posibles factores de riesgo de sinusitis nosocomial la depresión del nivel de conciencia y la administración de drogas sedantes. Se admite que los pacientes comatosos o sedados, que permanecen en posición supina, no ventilan adecuadamente sus senos. En tales pacientes, el estancamiento de secreciones puede conducir a la infección con los microorganismos que colonizan las narinas.

Los pacientes que sufren traumatismos faciales con fracturas, invariablemente presentarán sangrado en la cavidad



Fig. 15/1. Radiografía frontal de cráneo donde se observa claramente la opacificación del seno maxilar derecho.



Fig. 15/2. TAC de senos paranasales en paciente con traumatismo de cara. Ocupación difusa de los senos.

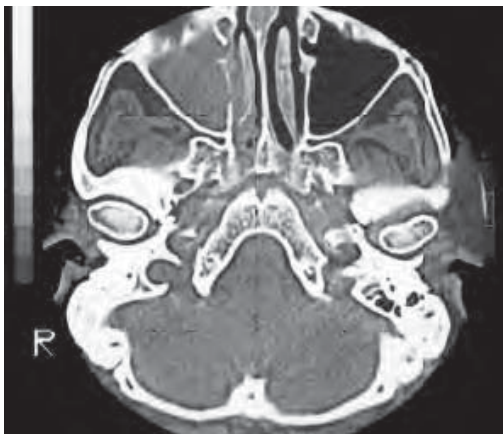


Fig. 15/3. TAC de cara en paciente en ARM. Opacificación del seno maxilar derecho.

de los senos. Esta situación puede dificultar el diagnóstico radiológico de sinusitis. En estos casos existe una mayor tendencia al desarrollo de infección, puesto que la sangre es un excelente medio de cultivo bacteriano, y la integridad de las cavidades generalmente está alterada. En estos pacientes es aconsejable el empleo de antibióticos profilácticos, aunque no existen datos confirmatorios con respecto a su utilidad.

DIAGNÓSTICO

Se ha comprobado que los pacientes intubados con fiebre de causa poco reconocible, leucocitosis o sepsis, pueden ser portadores de una sinusitis. A diferencia de la sinusitis adquirida en la comunidad, la sinusitis nosocomial es más difícil de diagnosticar debido a que estos pacientes frecuentemente presentan deterioro del nivel de conciencia, están intubados y presentan otras enfermedades graves. Los hallazgos clínicos no son útiles para el diagnóstico, debido a que la mayoría de los pacientes críticos con sinusitis no tienen drenaje nasal purulento, ni dolor localizado.

En los trabajos destinados a reconocer la presencia de una sinusitis nosocomial, los métodos diagnósticos iniciales son la radiografía directa (Fig. 15/1) o la tomografía de los senos paranasales (Fig. 15/2 y Fig. 15/3). En muchos casos, se puede realizar solamente una radiografía directa con un equipo portátil, debido a la inestabilidad hemodinámica o respiratoria de los pacientes evaluados. La radiografía tomada a la cabecera de la cama se debe hacer con la posición de Water y es suficiente para el examen de los senos maxilares. Se sospecha el diagnóstico de sinusitis cuando en la radiografía se detecta un nivel aire-fluido o una opacificación completa de uno o más senos.

Recientemente se ha utilizado la TAC de cara como un elemento de mayor sensibilidad para el diagnóstico radiográfico de la sinusitis. La TAC se asocia con una sensibilidad de aproximadamente 66-80%, aunque la especificidad continúa siendo baja. Los signos radiográficos de sinusitis, incluyendo el engrosamiento de la mucosa, la presencia de opacificación o de un nivel aire-líquido, no son predictivos de infección activa. La TAC es mejor que la radiografía para la evaluación de los senos esfenoidal, etmoidales y frontales, en comparación con los senos maxilares. El inconveniente es que requiere el traslado del paciente al departamento de diagnóstico por imágenes. Se debe tener presente, sin embargo, que muchos de estos pacientes son sometidos a tomografías de cráneo, de tórax o de abdomen, y es muy simple incluir un estudio de los senos paranasales en el mismo momento. Obviamente, si se realiza un estudio tomográfico para evaluar la causa posible de fiebre en un paciente crítico, se deben incluir los senos paranasales.

La ultrasonografía también puede ser útil para el diagnóstico de la ocupación sinusal, en particular del seno maxilar, y puede ser realizada a la cabecera del paciente. Tiene particular interés en el seguimiento diario, o cuando se planea una antroscopía. La confiabilidad de esta técnica es altamente operador-dependiente, y su sensibilidad, en especial para la detección de la sinusitis frontal, y su especificidad total son relativamente bajas. Varonen y col. realizaron un metaanálisis de los estudios que comparan la radiografía y el ultrasonido y concluyen que el ultrasonido es ligeramente más eficiente que la radiografía cuando se comparan con el mejor estándar que es la punción sinusal.

La endoscopia rígida o fibroscópica de la cavidad nasal es un examen relativamente específico pero no tiene la sensibilidad de las imágenes radiológicas. El examen detallado de los pasajes nasales luego de producir vasoconstricción

puede revelar hallazgos definitivos de sinusitis. Es crítico el examen sistemático del piso nasal, el complejo ostiomeatal y los recesos esfenoidales. La presencia de secreción mucopurulenta en cualquiera de estas áreas es altamente específico de sinusitis. La presencia de edema, eritema u otros cambios es sugestivo de infección. Se deben obtener muestras para cultivo de las zonas sospechosas.

Independientemente de los signos radiológicos presentes, los mismos no implican una infección bacteriana, siendo el diagnóstico diferencial amplio. La sospecha radiológica de sinusitis debe ser distinguida de la sinusitis infecciosa maxilar, esta última definida por la presencia de cultivos positivos del aspirado sinusal. El diagnóstico sólo se debe establecer cuando los hallazgos radiológicos compatibles con una sinusitis aguda son confirmados con el diagnóstico bacteriológico del material purulento aspirado del seno comprometido.

El diagnóstico bacteriológico también plantea problemas. La dificultad consiste en obtener muestras sinusales para el cultivo bacteriológico sin contaminación. Rouby y col. han propuesto el empleo del cultivo cuantitativo con un punto de corte $\geq 10^3$ ufc/ml para compensar la imposibilidad de esterilizar totalmente la mucosa en el lugar de realización de la punción. Westergren y col. admiten que para que un espécimen sea considerado representativo del agente productor de la sinusitis maxilar, se debe encontrar en un número significativamente mayor que el cultivo de control correspondiente tomado del meato nasal inferior o de la mucosa gingival, dependiendo de la ruta de penetración utilizada para elegir la muestra. Los autores prefieren la ruta de la fosa canina, debido a la mejor operabilidad y a la menor chance de contacto con la mucosa gingival contaminada. En la serie precedente, en pacientes ventilados por más de una semana, la incidencia de sinusitis comprobada por bacteriología fue de menos del 10%. En la serie de Holzapfel y col. (1993) la incidencia de sinusitis radiológica fue del 28,3%, mientras que la sinusitis comprobada bacteriológicamente alcanzó al 16,5%. Bach y col. (1992) constataron una incidencia de 46,8 y 6,2%, respectivamente, para la sinusitis radiológica y bacteriológica.

COMPLICACIONES

Debido a la localización anatómica de los senos paranasales, las complicaciones tienden a involucrar la órbita o corresponder a la extensión intracraneal de la infección (Tabla 15/1).

Una serie de investigaciones recientes sugieren una importante relación entre la sinusitis nosocomial y el desarrollo subsecuente de neumonía en pacientes sometidos a asistencia respiratoria mecánica. En varias series de la literatura, la ocurrencia de neumonía fue mayor en pacientes con sinusitis que en pacientes sin sinusitis. Así, en la serie de Rouby y col., los pacientes con sinusitis maxilar presentaron un riesgo de desarrollar neumonía nosocomial del 70%, en comparación con un riesgo del 43% en aquellos que no presentaban cultivos positivos en el material aspirado del seno. Se han sugerido tres interpretaciones para ello: 1) la sinusitis nosocomial y la neumonía se producen en pacientes en riesgo para infecciones nosocomiales, sin que exista una relación determinista entre las dos infecciones; 2) la sinusitis nosocomial favorece la ocurrencia de neumonía nosocomial; y 3) la neumonía nosocomial favorece la ocurrencia de sinusitis nosocomial. El estudio de Holzapfel y col. (1999) confirma la hipótesis de que la sinusitis favorece la ocurrencia de la neumonía nosocomial. En efecto, en el grupo en estudio, la neumonía nosocomial pudo ser prevenida por el tratamiento de la sinusitis, y la frecuencia de neumonía fue menor en el grupo de estudio comparado con el grupo control. En el

Tabla 15/1. Complicaciones locales potenciales de la sinusitis paranasal.

Complicaciones orbitales	Complicaciones intracraneales
Edema periorbital	Meningitis
Celulitis de la órbita	Absceso epidural
Absceso subperióstico	Empiema subdural
Absceso orbitario	Trombosis de los senos venosos
Trombosis del seno cavernoso	Absceso cerebral

estudio citado también se comprobó que el tratamiento de la sinusitis fue particularmente eficiente para prevenir la neumonía asociada al ventilador, en particular cuando esta última fue causada por el *E. aureus*.

En pacientes con sinusitis nosocomial se ha documentado como complicación la sepsis sistémica, producida por el mismo microorganismo aislado de los senos. Deutschman y col. informan dos casos de septicemia sobre 17 pacientes con sinusitis; Fussle, 11 casos sobre 43 pacientes (26%), y Holzapfel y col. (1993), 9 casos sobre 21 pacientes (43%).

TRATAMIENTO

La búsqueda sistemática y el tratamiento de la sinusitis nosocomial disminuye la frecuencia de neumonía nosocomial en los pacientes sometidos a asistencia ventilatoria mecánica prolongada, así como la incidencia de sepsis.

El tratamiento de la sinusitis consiste en el drenaje sinusal, la remoción del tubo nasal y la realización de una traqueostomía, la remoción del tubo nasogástrico y el empleo de antibióticos parenterales. No hay estudios prospectivos que evalúen la eficacia de cada uno de estos procedimientos.

Si bien algunos autores han sugerido que la aplicación de agentes descongestionantes en forma profiláctica puede ser útil en presencia de tubos nasales, otros reservan su administración para los pacientes con evidencias de sinusitis.

Los antibióticos deben ser efectivos contra agentes Gram negativos facultativos y *S. aureus*, y se recomienda su administración por un período de dos semanas. Las drogas recomendadas son la piperacilina/tazobactam o el imipenem. Otra alternativa es la combinación de ciprofloxacina con clindamicina. La respuesta suele ser rápida, entre 48 y 96 horas. Algunos autores sostienen la necesidad del drenaje del seno maxilar y el lavaje en presencia de infección comprobada. Otros proponen que los procedimientos invasivos sean reservados para aquellos pacientes que no responden al tratamiento médico o que presentan un síndrome séptico que no se resuelve con la aspiración simple y el empleo de antibióticos.

Se acepta que el lavaje antral es una importante modalidad diagnóstica y terapéutica en los pacientes en terapia intensiva con rinosinusitis. El lavaje involucra el empleo de anestesia local, la introducción de un trocar en el seno maxilar y el lavaje de la cavidad. El procedimiento en UTI requiere algunas modificaciones, tales como la inserción de dos agujas para facilitar el lavado en los pacientes en posición horizontal, la asepsia meticulosa para asegurar cultivos confiables, y una especial atención al riesgo potencial de hemorragia luego del procedimiento. Cuando se aspira una gran cantidad de pus, es recomendable dejar un tubo de drenaje por algunos días para facilitar el lavaje diario y la administración de antimicrobianos directamente en el seno enfermo.

BIBLIOGRAFÍA

- Brook I.: Microbiology of nosocomial sinusitis in mechanically ventilated children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 124:35-1998
- Caplan E., Hoyt N.: Nosocomial sinusitis. *JAMA* 247:639-1982
- Deutschman C., Wilton P., Sinow J.: Paranasal sinusitis associated with nasotracheal intubation: a frequently unrecognized and treatable source of sepsis. *Crit Care Med* 14:601-1986
- George D., Falk P., Meduri G.: Nosocomial sinusitis in patients in the medical intensive care unit: a prospective epidemiological study. *Clin Infect Dis* 27:463-1998
- Heffner J.: Nosocomial sinusitis: then of multiresistant thieves?. *Am J Respir Crit Care Med* 150:608-1994
- Heffner J.: Upper airway dysfunction. En Marini J., Slutsky A. (Edit.): *Physiological basis of ventilatory support.* Marcel Dekker, New York, 1998
- Holzappel L., Chevret S., Madinier G.: Incidence of long term oro or nasotracheal intubation on nosocomial maxillary sinusitis and pneumonia: results of a randomized clinical trial. *Crit Care Med* 21:1132-1993
- Holzappel L., Chastang C., Demingon G.: A randomized study assessing the systematic search for maxillary sinusitis in nasotracheally mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 159:695-1999
- Jacobs T., Irwin R.: Severe upper airway infections. En Irwin R., Cerra F., Rippe J. (Edit.): *Intensive Care Medicine, Vol. 1.* Lippincott-Raven, Philadelphia, 1998
- Kortbus M., Lee K.: Sinusitis and fever of unknown origin. *Otolaryngol Clin N Am* 37:339-2004
- LeMoal G., Lemiére D., Grallier G.: Nosocomial sinusitis with isolation of anaerobic bacteria in ICU patients. *Intensive Care Med* 25:1066-1999
- Lindbaek M.: Acute sinusitis: Guide to selection of antibacterial therapy. *Drugs* 64:805-2004
- Mayhall C. Glen M.: Nosocomial sinusitis in the intensive care unit. *Cur Opin Critical Care* 2:366-1996
- Puidupin M., Guiavarach M., Paris A.: B-mode ultrasound in the diagnosis of maxillary sinusitis in intensive care unit. *Intensive Care Med* 23:1174-1997
- Roth Y., Sokolov M., Adler M.: Otorhinolaryngological problems occurring within the intensive care unit. *Intensive Care Med* 29:884-2003
- Rouby J., Laurent P., Gosnach M.: Risk factors and clinical relevance of nosocomial maxillary sinusitis in the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med* 150:776-1994
- Seiden A.: Sinusitis in the critical care patient. *New Horizons* 1:261-1993
- Sinus T., Cood D.: Nosocomial sinusitis: a critical appraisal of the evidence. En Vincent J.: *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine.* Springer, Berlin, 1998
- Stein M., Caplan E.: Nosocomial sinusitis: a unique subset of sinusitis. *Curr Opin Infect Dis* 18:147-2005
- Swainston Harrison T., Keam S.: Azithromycin Extended Release: A Review of its Use in the Treatment of Acute Bacterial Sinusitis and Community-Acquired Pneumonia in the US. *Drugs.* 67:773-2007
- Talmor M., Li P., Barie P.: Acute paranasal sinusitis in critically ill patients: guidelines for prevention, diagnosis, and treatment. *Clin Infect Dis* 25:1441-1997
- Van Zanten A., Dixon J., Nipshagen M.: Hospital acquired sinusitis is a common cause of fever of unknown origin in orotracheally intubated critically ill patients. *Critical Care* 9:R583-R590 (DOI 10.1186/cc3805) 2005
- Westergren V., Lundblad L., Heliquist H.: Ventilator associated sinusitis: a review. *Clin Infect Dis* 27:851-1998

CAPITULO 16**Manejo de la vía aérea en terapia intensiva**

DR. BRIAN J. WOODCOCK

INTRODUCCIÓN

La intubación en una situación de emergencia fuera del ámbito de cirugía puede ser una maniobra muy difícil, en especial para el que no es anestesista. En tales casos, el paciente puede presentar un cuadro complejo y con deterioro progresivo y rápido, por lo cual es necesario realizar una evaluación orientada a una resolución inmediata del problema. No existe ninguna técnica simple para lograr la intubación en estas circunstancias. Los escenarios clínicos pueden variar ampliamente, debiendo elegirse en cada caso el método más apropiado para resolver el problema. Las condiciones en las cuales es necesaria la intubación varían desde una situación casi electiva, pasando por pacientes con injurias múltiples, aumento de la presión intracraneana o presencia de una columna cervical inestable, hasta aquellos con paro cardíaco o respiratorio a los cuales se les están realizando maniobras de reanimación. Los métodos para el manejo de la vía aérea en cada una de estas situaciones variarán de acuerdo con la condición. El paciente en general está críticamente comprometido, y la evaluación y las intervenciones deben ser rápidas. No es raro que ya se hayan realizado intentos de intubación sin éxito. La intubación puede ser tan difícil o imposible que puede hacer necesario un cambio de táctica, recurriendo a un método alternativo tal como la cricotiroidotomía o la traqueostomía de urgencia.

Todos los factores precitados hacen que la intubación de emergencia fuera de la sala de cirugía sea una situación extremadamente demandante. Existe el riesgo de no poder obtener una vía aérea adecuada, con el consiguiente daño para el paciente. El fracaso en la oxigenación tiene serias consecuencias, de las cuales las más devastadoras son el daño cerebral y la muerte.

INDICACIONES DE INTUBACIÓN EN UTI

La intubación en terapia intensiva puede ser requerida para múltiples situaciones (Tabla 16/1). La causa más frecuente es la insuficiencia respiratoria, que puede deberse a un problema en la oxigenación, o a un fracaso en la ventilación asociado con hipercarbía e hipoxemia. En otros casos es necesaria la intubación para proteger la vía aérea, en particular en pacientes con patología neurológica que presentan un deterioro de los reflejos normales de protección. Por último, los pacientes con traumatismo torácico pueden requerir una ventilación controlada para obtener una respiración satisfactoria.

EQUIPAMIENTO

En contraste con la intubación translaríngea que se realiza de rutina en el contexto controlado de un quirófano, la intubación traqueal en el paciente crítico involucra riesgos significativos de morbilidad y mortalidad. La intubación endotraqueal es habitualmente realizada en la UTI para proveer soporte ventilatorio, administrar oxígeno, mantener la higiene pulmonar y proteger la vía aérea. Debido al carácter

Tabla 16/1. Indicaciones de intubación en UTI

<i>Insuficiencia respiratoria</i>	<i>Protección de la vía aérea</i>
Fallo en la oxigenación	Regurgitación y riesgo de aspiración
Síndrome de dificultad respiratoria aguda	Parálisis bulbar
Neumonía	Ausencia de tos o deglución
Embolismo pulmonar	Estatus epiléptico
Asma agudo descompensado	Hemorragia digestiva alta masiva
Edema pulmonar	Injuria de la vía aérea
Hemotórax o neumotórax	Obstrucción de la vía aérea
Contusión pulmonar	Edema
Aspiración: líquidos, sólidos, jugo gástrico	Tumores
Injuria por inhalación	
Fracaso de la ventilación	<i>Otros</i>
Sobredosis de drogas	Traumatismo de tórax
Accidente cerebrovascular	Fracturas costales
Traumatismo de cráneo o de columna espinal	Tórax flotante
Enfermedades neuromusculares	Paciente excitado

habitual de urgencia, la intubación de emergencia debe ser realizada en un tiempo menor que en la sala de cirugía. Esto requiere que todo el equipamiento esté disponible y en un adecuado estado de conservación.

Equipos de ventilación. Se requiere una fuente de oxígeno de alto flujo para permitir la ventilación espontánea del paciente, realizar ventilación asistida con bolsa y máscara, o ventilación manual luego de la intubación.

Las máscaras utilizadas para asistir la ventilación antes de intentar la intubación deben tener un anillo adaptable a la cara, generalmente con un reborde blando o relleno de aire, el cual rodea la boca y la nariz. Se debe disponer de una variedad de tamaños para asegurar una adaptación adecuada a la cara del paciente (Fig. 16/1).

El circuito de oxígeno que será conectado a la máscara o al tubo endotraqueal debe tener un dispositivo reservorio que podrá ser comprimido para lograr la ventilación a presión positiva.

La bolsa reservorio puede ser flácida, lo cual posibilita que sea inflada con el flujo de gas fresco y luego comprimida contra una válvula espiratoria parcialmente cerrada o una válvula de sobreflujo; esta permite generar una presión positiva (Fig. 16/2). Este sistema tiene la ventaja que la FiO_2 puede ser mantenida en 1,0 y la *compliance* del pulmón ser evaluada por la facilidad con que se logra la compresión de la bolsa. El inconveniente es que se puede producir reventación del CO_2 exhalado, y si se produce una falla en el aporte de oxígeno este sistema no puede ser utilizado para ventilar.

Otro tipo de bolsa es la que permite el autoinflado, un ejemplo de la cual es el Ambú (Fig. 16/3). Cuando la bolsa es

comprimida una válvula de no retorno permite que el gas fluya hacia el paciente, cuando la presión positiva es suspendida el gas exhalado se elimina hacia la atmósfera. Este sistema tiene la ventaja de que no se produce reventación, y si la fuente de oxígeno falla la bolsa puede seguir ventilando al paciente con aire ambiente. Sin embargo, si la bolsa se llena más rápido que el flujo de oxígeno, se puede producir un atrapamiento de aire en la misma y la FiO_2 puede ser menor de 1,0. Debido a que la bolsa no se llena con el gas exhalado por el paciente, se obtiene una menor información sobre la *compliance* del pulmón en función de la resistencia que ofrece a la ventilación manual.

Pueden ser utilizadas cánulas orales o nasofaríngeas para abrir una vía aérea parcialmente colapsada u obstruida durante la ventilación con máscara (Fig. 16/4). Existen muchos tipos, debiendo seleccionarse una de tamaño apropiado para el paciente. Las cánulas nasofaríngeas pueden ser más cómodas para el paciente despierto, pero pueden producir epistaxis.

Laringoscopios. La selección de la hoja de laringoscopio a utilizar depende de la disponibilidad y de la familiaridad del operador con cada tipo. Las hojas más comúnmente utilizadas son las curvas, tipo MacIntosh, o las rectas, tipo Miller o Magill (Fig. 16/5). La hoja curva del laringoscopio es insertada sobre el dorso de la lengua en el lado derecho, desplazando a ésta hacia la izquierda. El extremo alcanza la valécula anterior o la epiglotis. Cuando la hoja alcanza la epiglotis, la eleva por el desplazamiento del ligamento hioepiglótico. Si se utiliza la hoja recta, el extremo debe pasar sobre la cara posterior de la epiglotis, levantando directamente ésta. La hoja recta toca la superficie posterior de la epiglotis, la cual comparte



Fig. 16/1. Máscaras para ventilación.



Fig. 16/2. Bolsa para ventilación manual con alimentación de gas externo.

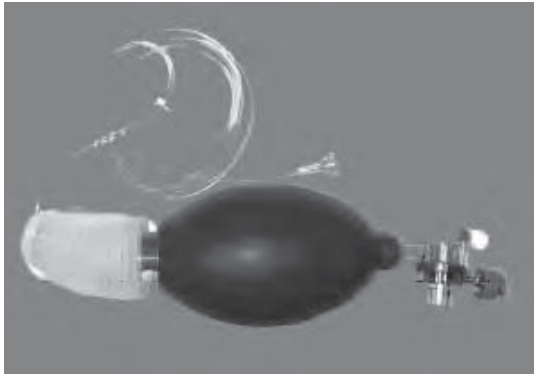


Fig. 16/3. Bolsa de Ambú.



Fig. 16/4. Cánulas orales.

su inervación con la glotis a través del nervio laríngeo superior; esto puede producir una estimulación local y causar un reflejo de cierre de la glotis, dificultando la intubación si el paciente no está totalmente paralizado.

El laringoscopio de Bullard es un instrumento que tiene una hoja más larga pero con una forma más anatómica, para adaptarse a la vía aérea superior (Fig. 16/6). Es rígido y tiene una fibra óptica que permite la visualización indirecta de la vía aérea. La visualización de la glotis es posible sin necesidad de manipular la cabeza ni el cuello a fin de alinear la boca, la faringe y las estructuras glóticas en una línea común. El laringoscopio de Bullard tiene la ventaja de que la intubación se puede realizar bajo visión indirecta, en situaciones en que la laringoscopia directa es imposible. Permite trabajar con la cabeza y el cuello estabilizados en los casos de fracturas cervicales o inestabilidad de la columna.

El laringoscopio de Bullard puede ser utilizado en pacientes despiertos luego de la anestesia tópica de la vía aérea, con la ayuda de una cánula de Guedel embebida en pasta de lidocaína.

La desventaja de este laringoscopio reside en la necesidad de una curva de aprendizaje para su empleo. Los que lo usan deben haber hecho una experiencia con intubaciones en situaciones normales antes de utilizarlo en casos dificultosos. Se necesita un tiempo mayor para intubar a un paciente con el laringoscopio de Bullard que con el empleo de la hoja de MacIntosh.

Tubos endotraqueales. Los tubos endotraqueales utilizados para la ventilación de los pacientes críticos pueden ser requeridos por períodos prolongados. Los tubos plásticos actuales para uso en adultos tienen un manguito insuflable de alto volumen y baja presión, lo cual minimiza la presión ejercida sobre la mucosa traqueal y el riesgo de daño isquémico y estenosis traqueal a largo tiempo (Fig. 16/7). La presencia del manguito protege al paciente contra la aspiración grosera de material gástrico regurgitado. Sin embargo, los pliegues

que se forman cuando estos manguitos de alto volumen y baja presión son insuflados, permiten que pequeñas cantidades de secreciones pasen desde la faringe hacia la vía aérea y el árbol bronquial. Esto puede contribuir al desarrollo de neumonía nosocomial.

Se debe seleccionar el tubo de mayor tamaño apropiado para el paciente en particular. Esto permite una aspiración fácil de las secreciones, reduce el riesgo de obstrucción del tubo por secreciones secas y facilita la broncoscopia, si ésta es necesaria. Los tubos pequeños, con diámetro interno de 6 a 7 mm, pueden aumentar significativamente el trabajo respiratorio, en particular con altos niveles de ventilación minuto, y pueden afectar en forma adversa el retiro de la asistencia ventilatoria mecánica. Se recomiendan tubos con un diámetro interno de 8 mm para la mujer y de 9 mm para el hombre. Se pueden utilizar tubos de menor diámetro en casos de intubación difícil, y cuando se emplean métodos indirectos para la intubación.

Tubos de doble lumen. En los pacientes críticos puede ser necesario el empleo de un tubo de doble lumen para realizar ventilación pulmonar independiente (Fig. 16/8). Esto puede ser requerido cuando una enfermedad pulmonar unilateral produce una marcada diferencia en la *compliance* entre los dos pulmones. En pacientes con enfisema unilateral o SDRA unilateral, la mayor parte de cada volumen corriente puede pasar al pulmón con mayor *compliance*, haciendo que el otro pulmón quede mal ventilado. Un tubo de doble lumen, conectado a dos ventiladores, puede permitir la ventilación por separado de cada pulmón y asegurar que el menos complaciente reciba una ventilación adecuada. Una pérdida de aire unilateral debido a una fístula broncopleural puede perder la mayor parte de la ventilación minuto a través de la fuga, lo cual puede ser controlado con el uso de un tubo de doble luz. Por fin, un tubo de doble lumen puede ser útil para ventilar con un solo ventilador a los pacientes en los cuales es necesario prevenir el pasaje de sangre o de material purulento de un pulmón al otro.

Los tubos de doble luz son difíciles de colocar y de mantener en la posición adecuada. Ambos lúmenes son estrechos, y ello dificulta la aspiración de secreciones. El tubo Univent®



Fig. 16/5. Hoja curva (MacIntosh) y recta (Magill) de laringoscopio.



Fig. 16/6. Laringoscopio de Bullard.



Fig. 16/7. Tubo endotraqueal.

(Phycon, Fuji Systems Corp., Tokio) tiene un bloqueador interno bronquial que permite la separación y deflación de cada pulmón por separado, pero no es posible realizar la ventilación del pulmón bloqueado.

PROCEDIMIENTOS

Preoxigenación. Antes de realizar un intento de intubación, el paciente debe ser preoxigenado, en particular si se planea llegar a una situación de apnea mediante la administración de agentes inductores anestésicos o agentes paralizantes. El propósito de la preoxigenación es aumentar la concentración de oxígeno dentro del pulmón hasta valores tan próximos al 100% como sea posible. Esto permitirá aumentar la disponibilidad de oxígeno en la capacidad residual funcional del pulmón, posibilitando que el mismo continúe siendo absorbido durante la apnea. Se debe enfatizar que el propósito de la preoxigenación no es elevar la saturación medida por oximetría de pulso. Esto se puede obtener rápidamente después de ventilar con oxígeno al 100%, en particular si el pulmón es relativamente normal. El lograr que la capacidad residual funcional del pulmón alcance su máximo contenido de oxígeno requiere de tres a cinco minutos de preoxigenación. Algunos estudios han demostrado que en pacientes con pulmones normales, tres a cinco respiraciones profundas pueden actuar del mismo modo que la preoxigenación. Esto no es aplicable a la mayoría de los pacientes en el ámbito de terapia intensiva.

Ventilación con bolsa y máscara. En aquellos casos en que la ventilación espontánea y la oxigenación son inadecuadas, se debe realizar una ventilación con bolsa y máscara con 100% de oxígeno antes de intentar la intubación. Algunas maniobras simples pueden mejorar la posibilidad de restaurar la ventilación y la oxigenación, incluyendo la tracción anterior de la mandíbula, la acomodación de la cabeza y la asistencia de la ventilación con máscara. En general éstas son maniobras adecuadas para abrir la vía aérea, permitir el intercambio gaseoso y mantener la oxigenación. Una cánula orofaríngea o nasofaríngea puede mejorar la capacidad de intercambio gaseoso.

En casos de dificultad significativa para la ventilación, pueden ser requeridas dos personas para realizar la ventilación con máscara, una de ellas aplicará con sus dos manos la máscara y abrirá la vía aérea, y la segunda comprimirá la bolsa.

Laringoscopia directa. La laringoscopia directa sin apoyo farmacológico es una técnica aceptable de intubación en los casos de paro cardiorrespiratorio. El paciente se encuentra en paro y requiere una intubación inmediata. Esto se logra realizando una laringoscopia directa y colocando un tubo endotraqueal de tamaño apropiado. No es necesario realizar ninguna topicación local ni administrar medicación intravenosa. En estos casos, el paciente no requerirá la administración de relajantes musculares ya que se encuentra

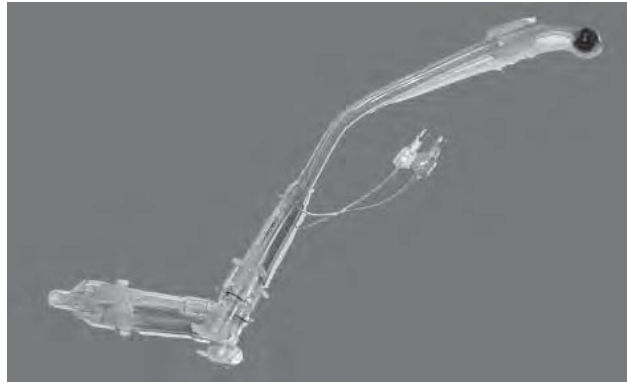


Fig. 16/8. Tubo de doble lumen.

apneico y tiene relajadas las cuerdas vocales. El paciente puede, sin embargo, estar alerta durante el procedimiento, y en tal caso debe ser tratado adecuadamente. Aun en la situación de una intubación anticipadamente dificultosa, la laringoscopia directa es la mejor opción, ya que ninguna otra técnica es tan rápida.

Laringoscopia directa en paciente despierto con anestesia tópica. Cuando se presupone una intubación dificultosa, es recomendable utilizar la técnica de laringoscopia directa con el paciente despierto utilizando anestesia tópica con anestésicos locales. Esta técnica también es apropiada para ser utilizada en pacientes con inestabilidad hemodinámica, situación en la cual los agentes anestésicos intravenosos pueden producir un colapso cardiovascular. Esta técnica no es aplicable en pacientes agitados, hipóxicos y traumatizados, con secreciones hemáticas y vómitos.

Antes de la aplicación del anestésico local, es recomendable administrar glicopirrolato (0,4 a 0,6 mg en un adulto normal) o atropina, a fin de reducir las secreciones y secar la boca. Esto previene que las secreciones oscurezcan la visión durante la laringoscopia, y permite una acción eficiente de los agentes anestésicos tópicos.

Para lograr la anestesia de la orofaringe e hipofaringe se debe aplicar lidocaína tópica al 4%. Esto se puede realizar con un aerosol de lidocaína acuosa o haciendo gárgaras con lidocaína viscosa si el paciente está en condiciones de cooperar. Se debe realizar un bloqueo específico de los nervios laríngeo superior y glossofaríngeo. En ocasiones se puede realizar un bloqueo infraglotico con una inyección transtraqueal de lidocaína, pero en general es suficiente la topicación sin necesidad de bloqueos.

Se puede realizar una sedación suave, como para no deprimir la respiración, con midazolam, 0,5-1,0 mg titulado según los efectos. Si se requiere utilizar un analgésico, se recomienda el fentanilo, 25-50 µg. Se debe recordar que la combinación de benzodiazepinas y analgésicos opioides generalmente tiene un efecto sinérgico en la producción de depresión respiratoria.

El mayor beneficio de la técnica de laringoscopia directa con paciente despierto es que se mantiene la respiración activa.

Las cuerdas vocales no se paralizan con esta técnica, de modo que la introducción del tubo endotraqueal debe ser realizada cuando las cuerdas están abiertas. Si el tubo toca las cuerdas antes de pasar por entre ellas, las mismas pueden aducirse y dificultar la introducción. El paciente puede presentar tos activa cuando el tubo está colocado, de modo que debe ser sedado tan pronto como se confirme el emplatamiento adecuado del mismo.

Intubación de secuencia rápida (ISR). Los efectos adversos de la aspiración de contenido gástrico son bien conocidos,

habiendo sido descritos por primera vez en pacientes obstructivas por Mendelson. La intubación de secuencia rápida habitualmente es utilizada en la sala de cirugía en aquellos pacientes con riesgo de aspiración (Tabla 16/2). Prácticamente todos los pacientes intubados en UTI o en la sala de emergencia deben ser considerados como portadores de un estómago lleno, y en riesgo de regurgitación y aspiración. Con el objeto de reducir este riesgo, se recomienda utilizar la intubación de secuencia rápida en el manejo de la vía aérea en la emergencia. El principio de la intubación de secuencia rápida es lograr un estado en el cual la intubación pueda ser realizada rápidamente, mediante el uso de drogas con rápido comienzo de acción, en conjunción con la aplicación de presión sobre el cricoides para prevenir la regurgitación del contenido gástrico. No se deben utilizar bolsas ni máscaras de ventilación debido a que ello puede distender el estómago, aumentando el riesgo de regurgitación y aspiración.

La severidad de la neumonitis por aspiración es proporcional a la acidez y al volumen de fluido aspirado; el paciente es considerado "en riesgo" si el pH es menor de 2,5 o el volumen es mayor de 25 ml. La colocación de una sonda nasogástrica puede reducir el contenido fluido del estómago. Sin embargo, la misma puede causar náuseas durante la colocación, puede producir trauma y sangrado en la vía aérea y puede ser insuficiente para remover material particulado desde el estómago. La presencia de la sonda en el esófago puede aumentar el riesgo de regurgitación, debido a que su presencia a través del esfínter gastroesofágico puede reducir la competencia del mismo. La presión sobre el cricoides continúa siendo efectiva para prevenir el reflujo en presencia de una sonda nasogástrica. Los intentos farmacológicos para aumentar el pH gástrico pueden ser útiles. Si el paciente puede tragar, se recomienda administrar 30 ml de citrato de sodio. Se debe administrar un bloqueante H₂ del tipo de la ranitidina, y el vaciamiento gástrico puede ser acelerado con metoclopramida.

El paciente debe ser preoxigenado durante tres minutos, a pesar de lo cual puede continuar hipóxico debido a la condición respiratoria de base. Se debe administrar un agente de inducción anestésico, seguido inmediatamente por un relajante muscular. El relajante muscular más frecuentemente utilizado es la succinilcolina. La succinilcolina está contraindicada en quemados, pacientes con síndrome de aplastamiento o con traumatismo de la médula espinal, por el riesgo de hiperpotasemia. Si esta droga está contraindicada, el rocuronio es el agente no despolarizante de acción más rápida. La duración de acción es de 20 a 30 minutos antes de lograr la reversión, la cual es significativamente mayor

que la de la succinilcolina, de alrededor de cinco minutos. La presión sobre el cricoides debe aplicarse tan pronto como el paciente haya recibido el agente inductor, y debe ser continuada hasta que se confirme el correcto emplazamiento del tubo. El paciente debe ser intubado bajo laringoscopia directa, una vez que se ha paralizado.

En todos los casos no electivos en los cuales existe riesgo de regurgitación y aspiración luego de la administración de agentes anestésicos o relajantes musculares, debe ser utilizada la presión sobre el cricoides, o maniobra de Sellick. La misma se realiza colocando dos dedos sobre el cartílago cricoides, y presionando firmemente contra la columna vertebral. El esófago es comprimido entre el cartílago cricoides circular y el cuerpo de la sexta vértebra cervical, lo cual produce su oclusión, previniendo que el contenido gástrico que pueda llegar a la faringe sea aspirado. La compresión debe iniciarse en el momento en que el paciente pierde la conciencia. Este debe ser informado de que sentirá una presión sobre la garganta a medida que se va durmiendo. Se debe tener cuidado en evitar que la mano que comprime no obstruya la posibilidad de colocar adecuadamente el laringoscopio, en particular en pacientes con cuello corto u obesos. La presión del cricoides debe mantenerse hasta que se confirme la adecuada colocación del tubo endotraqueal. Un riesgo teórico de esta maniobra es la ruptura del esófago en caso de vómitos enérgicos.

Una ventaja secundaria de la compresión del cricoides es el evitar la distensión del estómago cuando se ventila al paciente con una máscara.

La intubación de la tráquea, independientemente del método utilizado, debe ser inmediatamente confirmada, descartando de tal modo la intubación del esófago. La intubación no reconocida del esófago tiene consecuencias catastróficas, incluyendo daño neurológico severo y muerte. La intubación esofágica puede ser reconocida muy tardíamente en las situaciones de emergencia, en particular en pacientes en paro cardíaco. Los métodos disponibles para reconocer la adecuada intubación traqueal incluyen: visualización directa del tubo pasando a través de las cuerdas vocales, palpación del balón del tubo, opacificación en el tubo durante la espiración, elevación del tórax, sonidos respiratorios bilaterales sin ruidos sobre el estómago, reconocimiento de la curva de capnografía, dispositivo detector esofágico y radiografía de tórax.

El algoritmo para el manejo de la vía aérea difícil de la American Society of Anesthesiologists recomienda el empleo de la capnografía para confirmar la posición traqueal del tubo. En situaciones de emergencia fuera del ámbito quirúrgico, la capnografía no está habitualmente disponible. El Nellcor Easy Cap® es un dispositivo portátil capaz de demostrar en forma cuantificable la presencia de dióxido de carbono en el gas espirado del tubo endotraqueal (Fig. 16/9). El Easy Cap se colorea de amarillo durante la espiración cuando el ETCO₂ es mayor de 25 mm Hg y se torna púrpura con cada inspiración de gas fresco. Un dispositivo más reciente, el Capncheck®, permite medir el ETCO₂, la frecuencia respiratoria, la saturación periférica de oxígeno y la frecuencia cardíaca (Fig. 16/10). El dispositivo detector esofágico consiste en una bolsa o jeringa grande conectada al tubo endotraqueal a través de un adaptador de 15 mm. Si se utiliza una bolsa, la misma debe ser vaciada totalmente antes de la conexión al tubo endotraqueal, y ella se reinflará si el tubo está en la tráquea y permanecerá vacía si está en el esófago. Con una jeringa, luego de su adaptación al tubo, la misma es aspirada en un volumen de 40 ml, esto es fácil de realizar si el tubo está en la tráquea, pero si está en el esófago rápidamente se

Tabla 16/2. Pacientes en riesgo de regurgitación y aspiración.

Estómago lleno	Alteraciones del esfínter gastroesofágico
Ausencia de ayuno por seis horas para sólidos o tres horas para fluidos	Enfermedad por reflujo gastroesofágico
Estenosis pilórica	Hernia hiatal
Ileo	Obesidad mórbida
Obstrucción intestinal	Gastroparesis
Peritonitis	Diabetes
Masas abdominales	Disfunción autonómica
Embarazo	Obstrucción esofágica
Trauma	Carcinoma de esófago
Administración de drogas que afectan el vaciamiento gástrico: opioideos	Acalasia
	Ingesta de bario

observará un fenómeno de vacío dentro de la jeringa. Estos métodos se han demostrado de alta sensibilidad y exactitud para confirmar el emplazamiento del tubo.

La confirmación por una radiografía de tórax de la posición del tubo requiere tiempo, pero permite una determinación exacta de la posición del mismo en relación con la carina.

Intubación con el paciente despierto y asistencia con fibroscopia. Esta técnica es recomendable cuando existe una vía aérea aparentemente dificultosa. También es útil cuando el paciente tiene una columna cervical inestable, ya que el cuello puede ser mantenido fijo durante la intubación.

La técnica de intubación con fibroscopia requiere de un paciente cooperativo, un equipo de fibroscopia (Fig. 16/11), y personal entrenado. Se debe administrar un anti-sialagogo para reducir las secreciones. Esto puede requerir un tiempo, así como la anestesia tópica local, que debe realizarse para implementar la técnica. La intubación puede ser realizada por vía nasal u oral; la vía nasal puede ser más fácil debido a la ruta directa que se establece a través de la orofaringe. El canal de aspiración del fibroscopio debe estar conectado a fin de poder aspirar las secreciones. En forma ideal el paciente debe estar sentado, lo cual facilita la maniobra. Cuando se realiza la intubación por vía oral, se debe disponer de una cánula oral que se pueda colocar y retirar alrededor del fibroscopio. Se debe montar un tubo endotraqueal en el fibroscopio antes de insertar éste. Si

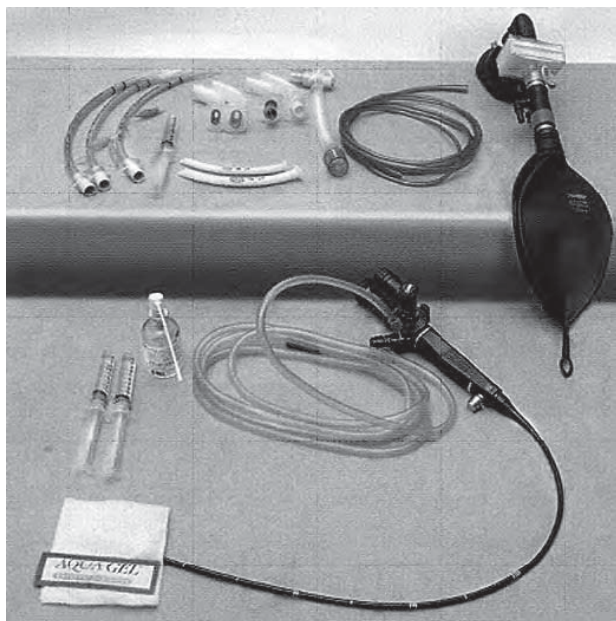


Fig. 16/11. Equipo necesario para intubación con fibroscopio.

las cuerdas vocales y la tráquea no han sido anestesiados con un anestésico local, se debe colocar un aerosol de lidocaína a través de un catéter pasado por el canal de biopsia del fibroscopio a medida que el extremo de éste se aproxima a las cuerdas vocales. Cuando dicho extremo ha penetrado en la tráquea, lo cual es reconocido por la visión de los anillos traqueales, el tubo endotraqueal es avanzado sobre el fibroscopio dentro de la tráquea.

La mayor dificultad con esta técnica en la situación de emergencia está determinada por una inadecuada preparación del paciente, en cuyo caso pueden existir abundantes secreciones que impiden la maniobra. Si el paciente no coopera, la topicación de anestésico puede ser insuficiente y dificultar el procedimiento. Durante la intubación, el paciente puede no estar recibiendo oxígeno y presentar una desaturación súbita. El canal de succión o el de biopsia del fibroscopio pueden ser utilizados para insuflar oxígeno en la vía aérea.

Métodos indirectos de intubación endotraqueal

En circunstancias en que es imposible visualizar las cuerdas vocales durante la laringoscopia directa, o cuando se anticipa una dificultad notoria para tal visualización, se recomienda emplear métodos indirectos de intubación.

- a.- *La sonda de goma elástica, o sonda de Eschman,* es una sonda con una curvatura próxima al extremo, que puede ser dirigida bajo la epiglotis cuando las cuerdas vocales no pueden ser visualizadas en forma directa. Una vez que la sonda ha sido pasada en forma ciega a través de las cuerdas, el pasaje a la tráquea en general se reconoce por el resalto del extremo al pasar sobre los anillos traqueales. Se monta un tubo endotraqueal sobre la sonda, y ésta es removida una vez que el tubo se encuentra en la tráquea. El pasaje del tubo a través de la orofaringe es asistido dejando el laringoscopio en posición durante la inserción.
- b.- *La varilla lumínica, o estilete iluminado,* puede ser utilizado para asistir la intubación nasal u oral a ciegas sin laringoscopio. Consiste en un estilete con una fuente de luz en su extremo. El mismo es colocado dentro del tubo endotraqueal, de modo que la luz se encuentra en el extremo de éste. Se disminuye la luz ambiente y el tubo es avanza-



Fig. 16/9. Dispositivo Easy Cap® de Nellcor.

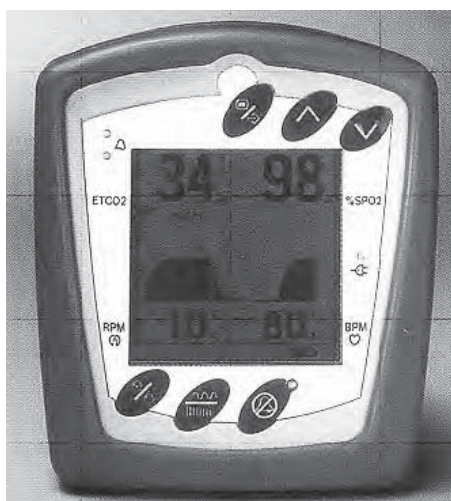


Fig. 16/10. Dispositivo Capnocheck®.

do, utilizando la transiluminación de los tejidos blandos del cuello para guiar la dirección del tubo. Cuando éste entra en la tráquea, la luz puede ser visualizada a través de la piel que la cubre. Este dispositivo se puede utilizar en pacientes con anestesia local tópica o general, y puede tener un rol en la intubación dificultosa.

c.- **Intubación retrógrada a través de guía metálica o catéter.** En algunos casos en que ha fracasado la intubación, se puede colocar una aguja en la tráquea a través de la membrana cricotiroides. La misma se dirige hacia arriba y por ella se introduce una guía de Seldinger o un catéter epidural hasta que es visible en la boca. Es extraído con un fórceps y se avanza un tubo endotraqueal a través del mismo. El tubo es pasado a través de las cuerdas vocales siguiendo la dirección impuesta por la guía o el catéter (Fig. 16/12).

La máscara laríngea. La máscara laríngea es un adyuvante útil para el manejo de la vía aérea. La máscara laríngea consiste en un tubo semirígido y una máscara inflable que se coloca en la hipofaringe y se avanza sobre la laringe. Cuando se insufla, la máscara provee una obturación sobre la apertura glótica. La máscara laríngea provee una excelente vía aérea para la respiración espontánea y también puede ser utilizada para brindar ventilación a presión positiva. Se dispone de máscaras laríngeas de distintos tamaños, desde el 1, para emplear en neonatos, hasta el 5, para hombres adultos de gran volumen (Fig. 16/13).

La máscara es fácilmente colocada en pacientes anestesiados; no existiendo necesidad de visualización directa con laringoscopio. Se la hace avanzar a través de la boca, se la apoya contra el paladar duro y es asentada luego contra la glotis (Fig. 16/14). Si se encuentra una obstrucción al pasaje en el ángulo entre la boca y la orofaringe, se puede utilizar un dedo colocado en la boca para dirigir el posicionamiento. Una vez asentada sobre la glotis, el manguito debe ser insuflado.

La máscara laríngea ha sido utilizada en circunstancias de emergencia en presencia de una vía aérea difícil cuando ha fallado la intubación. La máscara laríngea ha sido incluida en el algoritmo para el manejo de la vía aérea difícil de la American Society of Anesthesiologists. Sin embargo, no previene la insuflación del estómago con aire, ni la aspiración de contenido gástrico regurgitado. A pesar de esto, el dispositivo puede ser salvador en circunstancias en que fracasa la intubación.

La máscara laríngea puede ser útil en la asistencia prehospitalaria de pacientes traumatizados. Sin embargo, debe ser utilizada con precaución si se sospecha una disrupción de la vía aérea, ya que si se posiciona en forma inadecuada puede producirse el pasaje de aire a los tejidos blandos.

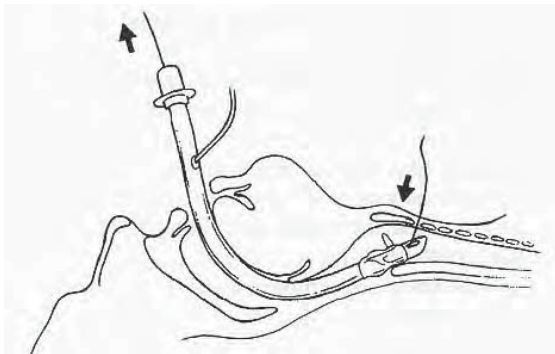


Fig. 16/12. Técnica de intubación retrógrada.

La máscara laríngea también puede ser utilizada en situaciones de emergencia y durante la resucitación. La técnica de inserción es lo suficientemente sencilla como para que pueda ser realizada por individuos no entrenados en intubación.

Existe escasa experiencia con respecto al uso prolongado de la máscara en el ámbito de terapia intensiva; el riesgo de aspiración en esta circunstancia hace que en tales casos sea preferible la intubación endotraqueal.

La apertura de la máscara se realiza directamente sobre la laringe, lo cual hace posible la intubación a través de la misma utilizando un broncofibroscopio, o pasando directamente una sonda o un tubo endotraqueal N° 6. Este puede proveer una

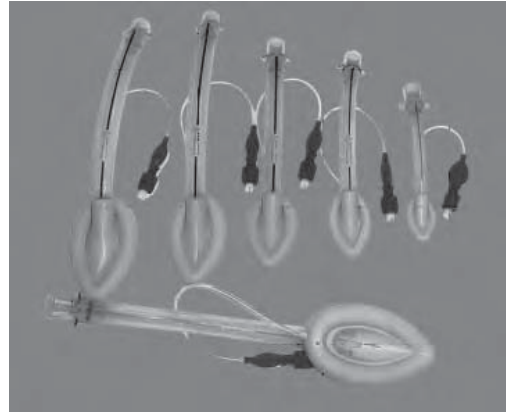


Fig. 16/13. Máscaras laríngeas.

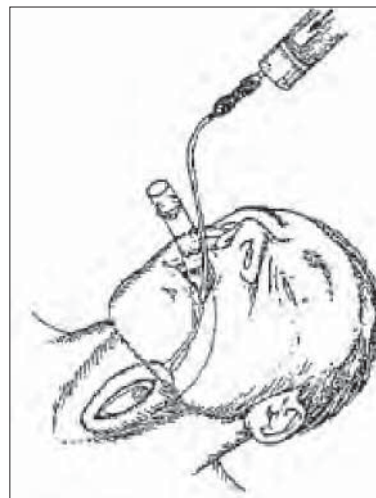
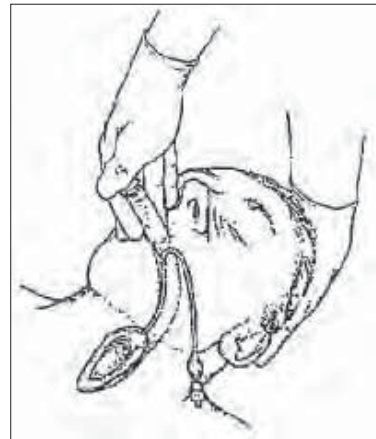


Fig. 16/14. Técnica de colocación de la máscara laríngea.

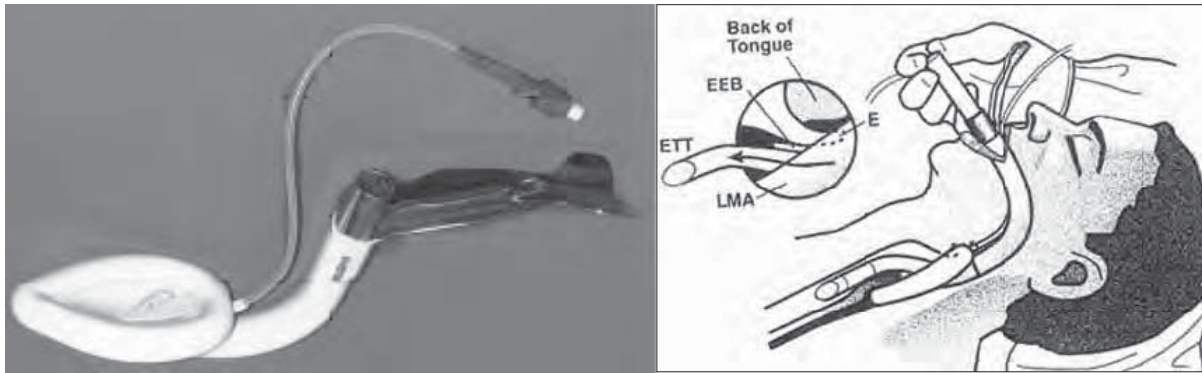


Fig. 16/15. Máscara laríngea para intubación de la vía aérea.

vía aérea segura, evitando la aspiración. Recientemente se ha diseñado una máscara laríngea que permite el pasaje fácil de un tubo endotraqueal a su través (Fig. 16/15). La misma presenta una curvatura especial que permite el pasaje del tubo endotraqueal a través de un canal individual.

Empleo del Combitube. El Combitube esófago-traqueal es un dispositivo que se puede pasar a ciegas por dentro de la boca (Fig. 16/16). Tiene dos lúmenes que permiten la ventilación de los pulmones independientemente de que el tubo haya pasado a la tráquea o al esófago (Fig. 16/16). El Combitube tiene un anillo que posibilita el alineamiento con la dentadura. Un manguito voluminoso de 100 ml es insuflado en la faringe y un pequeño manguito distal es insuflado con 15 ml de aire. La ventilación se comienza a través del conector azul del tubo, que se abre en múltiples orificios en el extremo distal del Combitube después del manguito proximal. Si se escucha murmullo vesicular y no se produce la insuflación gástrica, la ventilación se continúa (situación A Fig. 16/17). Si no se auscultan ruidos pulmonares y se observa insuflación gástrica, se debe intentar la ventilación a través del conector claro, más corto (situación B Fig. 16/17). La ventilación debe ser confirmada por auscultación gástrica y pulmonar. El Combitube penetra habitualmente en el esófago.

El Combitube ha sido utilizado por los paramédicos en pacientes prehospitalarios con paro cardíaco, con un éxito en la colocación del 69%. El entrenamiento con el uso de este dispositivo, así como el reconocimiento de la ventilación pulmonar versus esofágica son de particular importancia. El uso infrecuente hace que se pierda la habilidad en su empleo. Los problemas potenciales incluyen la imposibilidad de realizar aspiración endotraqueal cuando se encuentra en posición esofágica, y el riesgo de ruptura del esófago.

Ventilación jet transtraqueal. El empleo de un catéter intravenoso grueso conectado con una fuente de oxígeno de alta presión puede proveer un método efectivo de oxigenación en situaciones en las cuales es imposible la ventilación e intubación. Es recomendable que en cualquier lugar en que pueda ser necesario realizar una intubación, se disponga del material para conectar una fuente de oxígeno a un catéter.

Cricotiroidotomía. El Advanced Trauma Life Support Course for Physicians, y el algoritmo para el manejo de la vía aérea difícil de la American Society of Anesthesiologist, recomiendan la cricotiroidotomía en aquellas situaciones en las cuales la intubación es imposible. La cricotiroidotomía quirúrgica está indicada en pacientes con severo trauma maxilofacial que impide la intubación oral, fracturas de la columna cervical con inestabilidad, trauma laringotraqueal excepto que exista una transección traqueal u obstrucción completa de la vía aérea. Está contraindicada en pacientes

de menos de 12 años de edad o en presencia de una transección traqueal.

Para realizar la cricotiroidotomía quirúrgica se debe localizar la membrana cricotiroidoidea. La laringe debe ser palpada y estabilizada entre los dedos pulgar y medio. La posición de la membrana cricotiroidoidea es mantenida con el dedo índice. Se realiza una incisión en la piel en la línea media, vertical u horizontal sobre esta membrana. Luego se realiza la incisión de la membrana cricotiroidoidea justo por encima del cartílago cricoide. Se inserta una pinza de hemostasia y a través del orificio se pasa un tubo endotraqueal o un tubo de traqueotomía. Es muy importante no perder el orificio realizado. Se debe recordar que la cricotiroidotomía es un procedimiento de emergencia, que cuando está indicado, debe realizarse en menos de 30 segundos, por lo cual no se debe tratar de realizar una disección anatómica sino llegar lo más rápido posible al interior de la vía aérea.

El Melker Emergency Cricothyrotomy Catheter Set® (Cook Critical Care, Bloomington, IN) es uno de los equipos que pueden ser utilizados en situaciones de emergencia. El dispositivo es fácil de usar; los pasos a seguir son análogos a la inserción de un introductor de catéter de arteria pulmonar. Una vez identificada la membrana cricotiroidoidea, se avanza un catéter sobre una aguja de introducción, confirmándose la entrada a la tráquea por la aspiración de aire. El catéter es avanzado en la tráquea, y se pasa una guía de Seldinger a través del mismo. A partir de allí se introducen una serie de dilatadores hasta colocar el dispositivo final (Fig. 16/18).

Las complicaciones son más frecuentes durante o luego de la cricotiroidotomía de emergencia que cuando la misma es realizada en forma electiva, incluyendo hemorragia y estenosis traqueal. A pesar de ello, la cricotiroidotomía de emergencia es una maniobra que puede salvar la vida a un

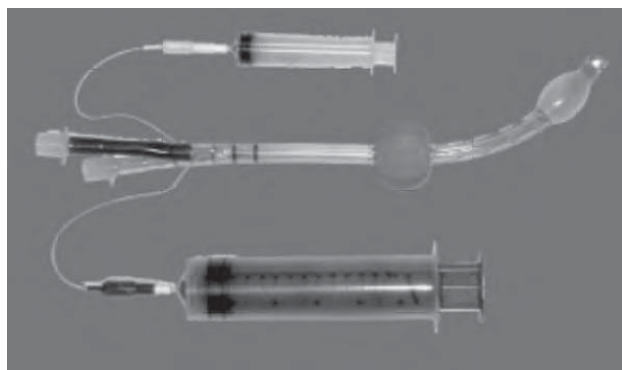


Fig. 16/16. Combitube.

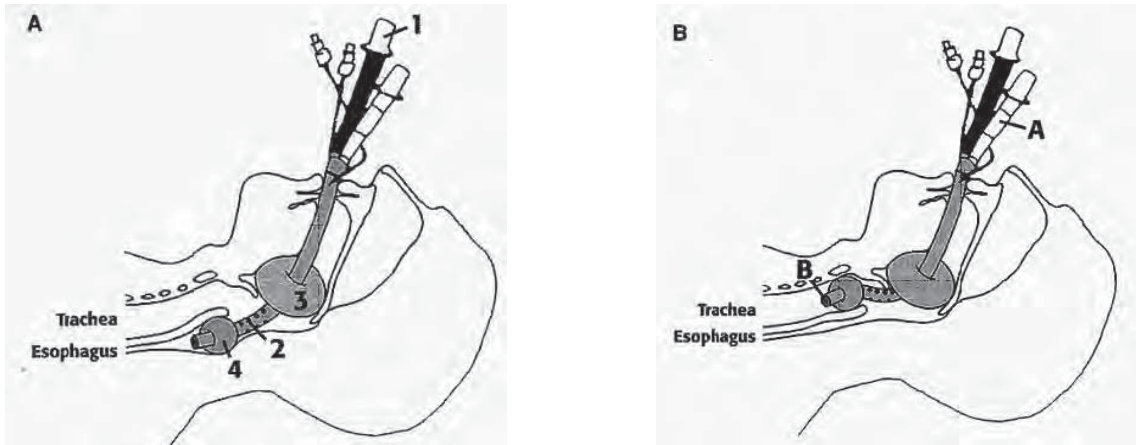


Fig. 16/17. Combitube posicionado. A: en esófago; B: en tráquea.

paciente al cual no se puede ventilar y/o intubar.

La traqueostomía puede ser realizada en forma electiva bajo anestesia local si las otras técnicas de intubación se consideran imposibles o riesgosas (ver más adelante).

LA VÍA AÉREA DIFÍCIL EN TERAPIA INTENSIVA

La American Society of Anesthesiology define una *vía aérea difícil* por la existencia de factores clínicos que complican ya sea la ventilación administrada por máscara facial o la intubación realizada por un médico experimentado y hábil. La *ventilación difícil* ha sido definida por la imposibilidad por parte de un anestesista entrenado de mantener una saturación de oxígeno $>90\%$ utilizando una máscara facial de ventilación y una concentración de oxígeno inspirado del 100% , siempre que la saturación de oxígeno antes de la ventilación se encontrara en rangos normales. La *intubación difícil* ha sido definida por la necesidad de más de tres intentos de intubación o intentos de intubación por más de 10 minutos. Esta última definición provee un margen de seguridad para pacientes preoxigenados que se deben someter a intubación selectiva en el ambiente quirúrgico. Tales pacientes en circunstancias estables habitualmente toleran 10 minutos de intentos de intubación sin secuelas adversas. La incidencia de intubación difícil en el quirófano se estima que oscila entre el 1 y el 4%.

Estas definiciones están basadas en el manejo electivo de la vía aérea en el ambiente controlado de la sala de cirugía. En contraste, los problemas de la vía aérea en terapia intensiva en general requieren la intubación de emergencia en pacientes que presentan insuficiencia respiratoria, shock o paro cardiorespiratorio. Se admite que la intubación difi-

cultosa es más frecuente en el departamento de emergencia y en terapia intensiva que en el ámbito quirúrgico, dada la necesidad urgente del procedimiento y la falta de preparación del paciente.

En un estudio de las complicaciones del manejo de la vía aérea en los adultos críticamente enfermos, Schwartz y col. definen la intubación difícil como aquella en la cual un individuo con al menos seis meses de entrenamiento formal requiere más de dos intentos para intubar la tráquea. Utilizando esta definición, las dificultades con la intubación traqueal se producen en el 8% de los procedimientos. Esta definición enfatiza la importancia del control rápido de la vía aérea, debido a que las complicaciones que ponen en riesgo la vida se producen en forma más rápida y frecuente en estos pacientes inestables.

Todos los pacientes admitidos a terapia intensiva deben ser evaluados para establecer la presencia de posibles dificultades con la ventilación con máscara y/o la intubación traqueal. En adición con la historia médica del paciente (presencia de anomalías anatómicas, trastornos congénitos, trauma, antecedentes de intubación difícil, trauma cervical, etc.), se debe reconocer la presencia de características anatómicas sugestivas de dificultades potenciales en la visualización de la laringe. Recientemente, Langeron y col., han identificado cinco predictores independientes de ventilación con máscara difícil: edad mayor de 55 años, índice de masa corporal mayor de 26 kg./m^2 , ausencia de dientes, presencia de barba, historia de ronquidos. Si dos de los factores de riesgo están presentes, será elevada la posibilidad de presentar dificultades en la ventilación. Por otra parte, en estos casos también existirán dificultades en la intubación.

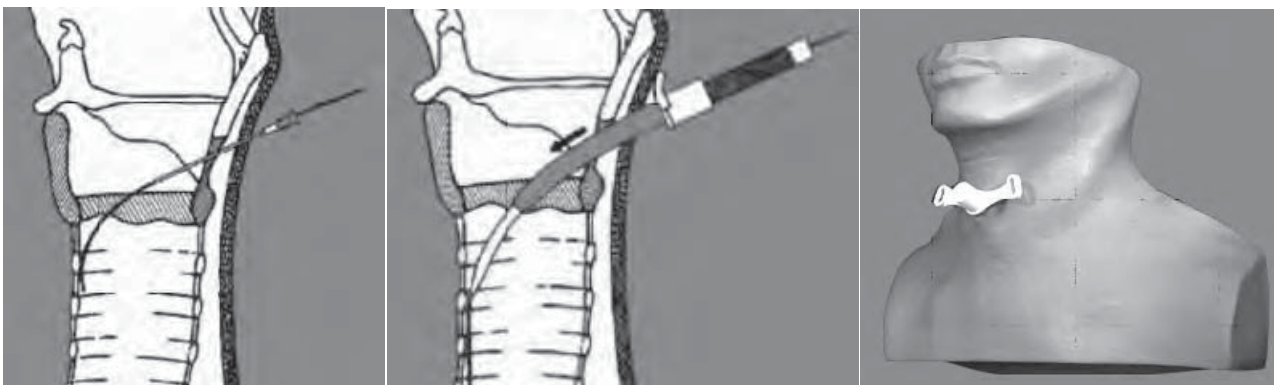


Fig. 16/18. Técnica percutánea de realización de la cricotirotomía percutánea.

La vía aérea difícil puede ser debida a razones anatómicas: laringe en posición anterior, macroglosia, cuello corto, extensión limitada del cuello, etc. El traumatismo facial o cervical puede distorsionar la vía aérea, y la presencia de sangre puede hacer dificultosa la visualización, aunque ello no sea aparente en el examen externo del paciente. También puede existir una injuria directa de la vía aérea. Si se sospecha la presencia de un trauma de la vía aérea, se deben realizar radiografías directas del cuello que pueden contribuir al diagnóstico. Los tumores de la vía aérea pueden hacer que la intubación sea imposible. La radioterapia previa en la región del cuello puede hacer difícil la laringoscopia directa, debido a la rigidez de los tejidos blandos.

Los pacientes con obesidad mórbida pueden presentar distorsiones de la vía aérea por los tejidos blandos, que pueden hacer que la intubación sea dificultosa. El edema de la vía aérea en las mujeres embarazadas a término pueden aumentar la incidencia de intubaciones dificultosas en 10 veces. Un estudio demostró que la incidencia de fracaso de intubación durante el embarazo es de 1 sobre 283, mientras que en la cirugía no obstétrica es de sólo 1 en 2.230. Otros estudios demostraron que la incidencia de intubaciones no exitosas durante el embarazo varía de 1 en 290 a 1 en 2.130.

La vía aérea difícil es más común en la intubación de emergencia. Un estudio prospectivo del manejo de la vía aérea en los pacientes críticos encontró que la dificultad en la intubación alcanza al 8% de los pacientes.

Si el paciente ha sido intubado en el pasado se debe averiguar si existieron dificultades. En caso de intubación dificultosa previa, el paciente debe ser informado y llevar un brazalete de alerta sobre esta situación.

El examen de la vía aérea debe incluir el estado de dentición, la observación de dientes perdidos y la presencia de arreglos dentarios. La apertura mandibular debe ser del ancho de dos dedos y la distancia desde el hueso hioides hasta el mentón debe ser mayor del ancho de tres dedos. Se debe evaluar la flexión y extensión del cuello, y se debe establecer un examen oral.

La clasificación de Mallampati utiliza la visibilidad de los pilares de las fauces, la úvula y el paladar blando para predecir la dificultad de la intubación. El paciente es instruido para protruir la lengua tanto como sea posible con la boca ampliamente abierta, en posición sentado. En la Clase I de Mallampati, se observan los pilares de las fauces, la úvula y el paladar blando. En la Clase II los pilares de las fauces y el paladar blando son visualizados, pero la úvula está oculta por detrás de la base de la lengua. En la Clase III sólo se ve el paladar blando. Algunos autores han modificado la clasificación para incluir una Clase IV en la cual sólo se ve el paladar duro (Fig. 16/19).

El sistema de Mallampati puede ser utilizado en terapia intensiva para la evaluación de pacientes alertas que requieren intubación electiva para algún procedimiento. Los pacientes críticos con alteración del estado mental o con insuficiencia respiratoria aguda es improbable que cooperen con el procedimiento. En tales casos, la evaluación de la cavidad orofaríngea se puede realizar con un bajalenguas o con un laringoscopio. Ello provee la oportunidad de detectar cualquier signo obvio de obstrucción de la vía aérea superior.

Las técnicas de intubación en pacientes con vía aérea dificultosa incluyen la laringoscopia directa con el paciente despierto, la fibroscopia con el paciente despierto, y la vía aérea quirúrgica.

Si existe alguna razón para sospechar que el control

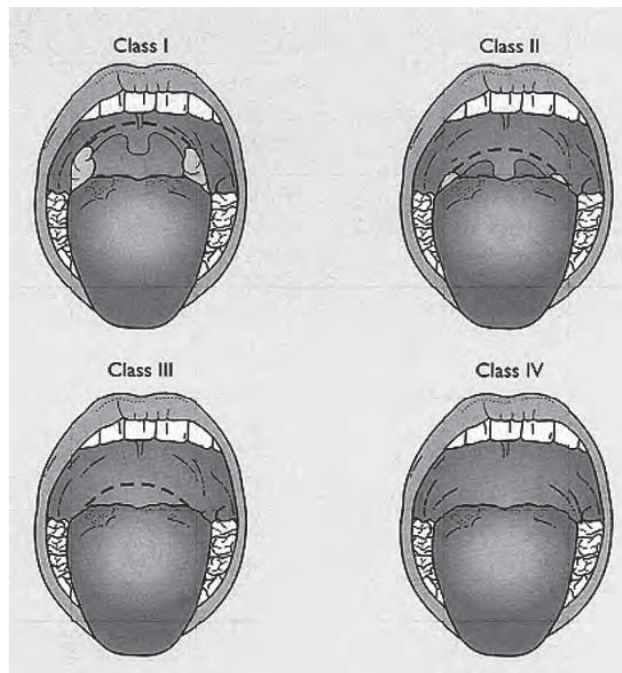


Fig. 16/19. Clasificación de Mallampati modificada de evaluación de la apertura bucal.

de la vía aérea será dificultoso, es imperativo mantener la capacidad del paciente de ventilar en forma espontánea. No se deben administrar agentes bloqueantes neuromusculares. Si se bloquea la respiración espontánea, y la intubación resulta imposible, también será dificultosa la ventilación. Esta situación de “no poder intubar”, “no poder ventilar”, es una emergencia grave. La oxigenación no puede ser mantenida durante largo tiempo, y se debe obtener rápidamente una vía aérea quirúrgica.

Si se utiliza una técnica con paciente despierto para manejar la vía aérea difícil, se requiere realizar una anestesia tópica. El paciente se beneficia de una sedación suave, sobre todo si no es cooperativo, recordando que con la sedación se puede producir una depresión respiratoria, depresión circulatoria y desinhibición.

Puede ser prudente recurrir en forma inmediata a una vía aérea quirúrgica bajo anestesia local. Esto permite que el paciente continúe con su propia ventilación, mientras el médico obtiene el control de la vía aérea. Esta es la única opción si todos los otros métodos han fracasado. La vía aérea aparentemente dificultosa puede ser frustrante cuando se convierte de una vía aérea potencialmente manejable en una inmanejable. Es importante recordar que con frecuencia pueden aparecer problemas con una vía aérea aparentemente normal, y en tal caso es necesario contar con personal y equipamiento que pueda resolver el problema, incluso con la opción quirúrgica.

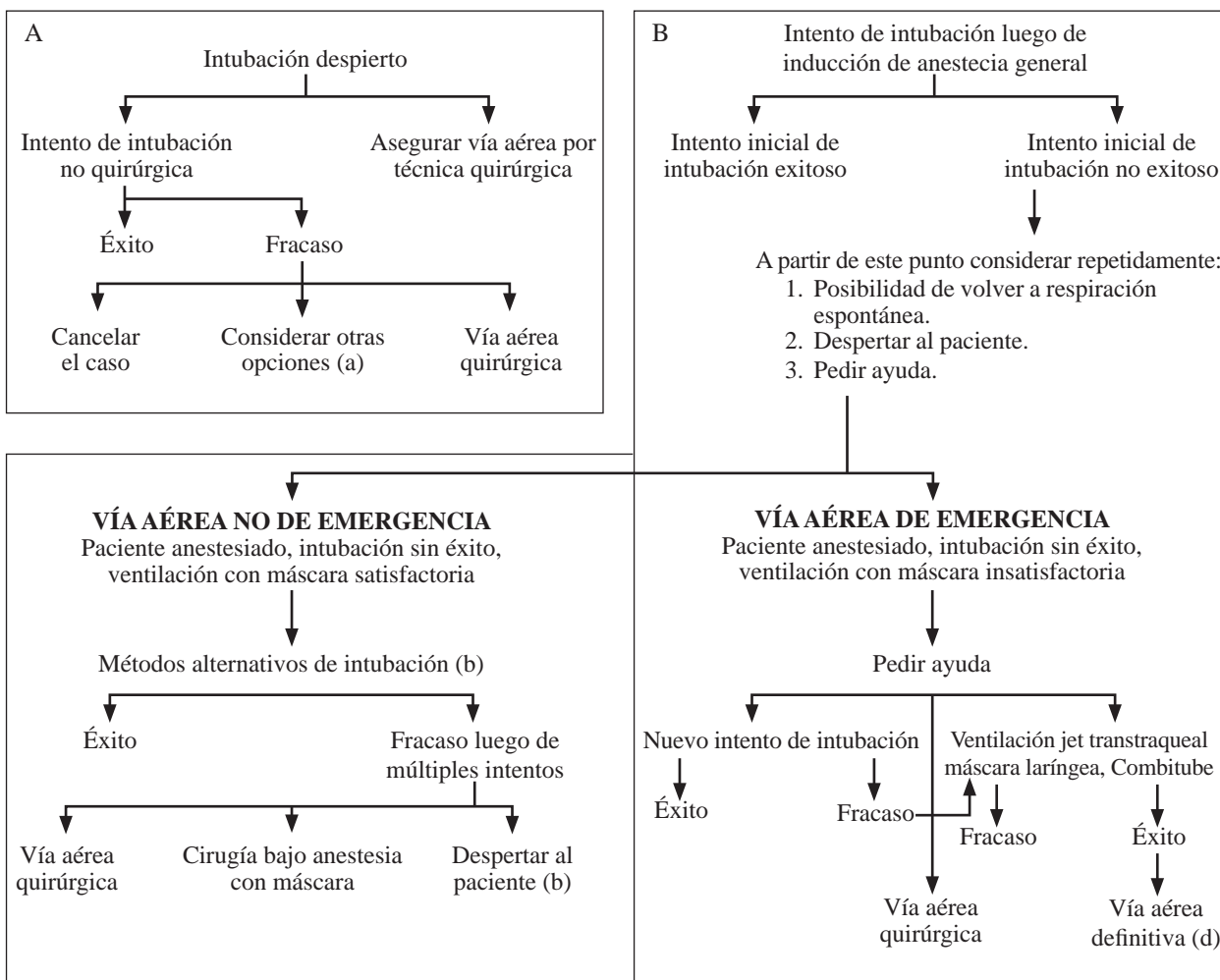
En la circunstancia de un fracaso para intubar, debe existir un plan alternativo para establecer la vía aérea. Las guías prácticas para el manejo de la vía aérea dificultosa de la American Society of Anesthesiologists proveen una base para operar en tal situación. El algoritmo desarrollado provee estrategias primarias y alternativas para el manejo de la vía aérea (Fig. 16/20). Este algoritmo particular, sin embargo, tiene limitada aplicabilidad en terapia intensiva debido a que el mismo se basa en la evaluación preoperatoria e incluye la opción de demorar la cirugía si se comprueba que la intubación será dificultosa. Walls y col., analizando la situación de los pacientes críticos, clasifican los intentos

ALGORITMO DE VÍA AÉREA DIFÍCIL

1. Evaluar la probabilidad y el impacto clínico de los problemas básicos de manejo:
 - A. Ventilación difícil
 - B. Intubación difícil
 - C. Dificultad con la cooperación y consentimiento del paciente
 - D. Traqueostomía difícil
2. Considerar los méritos y las posibilidades relativos de las elecciones básicas de manejo:

A. Técnicas no quirúrgicas para la aproximación inicial a la intubación	vs.	Técnicas quirúrgicas para la aproximación inicial a la intubación
B. Intubación despierto	vs.	Intento de intubación luego de inducción de anestesia general
C. Preservación de la ventilación espontánea	vs.	Supresión de la ventilación espontánea

3. Desarrollar estrategias primaria y alternativas:



- a. Otras opciones incluyen, pero no están limitadas a: cirugía bajo anestesia con máscara, cirugía bajo anestesia local o bloqueo nervioso regional o intentar intubación luego de inducción de anestesia general.
- b. Los métodos alternativos para la intubación difícil incluyen, pero no están limitados a: uso de distintas ramas de laringoscopio, intubación despierto, intubación a ciegas nasal u oral, intubación con fibroscopia, intubación con tubo cargado con estilete, intubación retrógrada y acceso quirúrgico a la vía aérea.
- c. Ver intubación despierto.
- d. Las opciones para establecer una vía aérea definitiva incluyen, pero no están limitados a: despertar al paciente para ventilación espontánea, traqueostomía o intubación endotraqueal.

Fig. 16/20. Algoritmo de manejo de la vía aérea difícil (ASA).

de intubación en las siguientes categorías: a) universal, b) de choque, c) dificultosa, y d) fracaso. El algoritmo universal es el punto de inicio de la intubación en todos los pacientes. Una serie de alternativas ulteriores se ponen en práctica si la intubación fracasa. En la Fig. 16/21 se muestran las alternativas en caso de intubación dificultosa.

Si el intento inicial de intubación fracasa, se deben realizar uno o dos intentos más en la medida en que se continúa manteniendo la oxigenación. Cuando se repiten los intentos, las condiciones deben ser modificadas tratando de mejorar la visión con el laringoscopio. Puede ser utilizada una hoja diferente del laringoscopio; la posición de la cabeza puede ser modificada por la adición o remoción de almohadas; o se puede recurrir a la presión laríngea externa para bajar la laringe y obtener una mejor visión.

Desde la publicación de las guías citadas, la máscara laríngea ha entrado en uso frecuente y se ha reconocido como un avance mayor en el manejo de la vía aérea. En la situación de no poder intubar ni ventilar, la colocación de una máscara laríngea puede establecer una vía aérea de emergencia no quirúrgica. Otras alternativas en este momento son la colocación de un Combitube, la ventilación jet transtraqueal o el establecimiento de una vía aérea quirúrgica por cricotiroidotomía. La máscara laríngea también puede ser utilizada para intubar la tráquea, ya sea por pasaje directo de un tubo endotraqueal a través del lumen en la laringe, o pasando un fibroscopio a través de la máscara en la tráquea y luego pasando un tubo endotraqueal montado sobre el broncofibroscopio. Se debe tener cuidado en el momento de la extubación de pacientes que han presentado dificultades para la intubación. El paciente debe estar totalmente despierto con buenos parámetros de retiro de respirador. Si se sospecha edema de la vía aérea, es útil confirmar que el paciente puede respirar alrededor del tubo endotraqueal con el manguito desinflado, mediante el bloqueo del tubo mientras el paciente espira. Se puede insertar una sonda fina que actúe como guía a través del tubo antes de la extracción, para el caso de que sea necesaria una reintubación inmediata.

DILEMAS CLÍNICOS

Despierto o dormido

En una situación de emergencia, se debe tomar una decisión respecto de si el paciente será intubado despierto, o será sometido a una anestesia general para ello. Los pacientes con dificultad reconocida en la vía aérea deben ser intubados despiertos. Mantener al paciente despierto tiene el beneficio de mantener la ventilación espontánea y la protección de la vía aérea. Sin embargo, la intubación será más dificultosa, se requiere la cooperación del paciente y el tono muscular persistente disminuye la capacidad para manipular la vía aérea. Si se induce una anestesia, se pierde la posibilidad de ventilación espontánea, y esto puede hacer que el paciente presente una hipoxia significativa si la intubación fracasa y se hace imposible la ventilación manual.

En ocasiones no es necesario llegar a una anestesia general para lograr una adecuada intubación, siendo sólo necesario el empleo de drogas sedoanalgésicas. En la Tabla 16/3 se indica una propuesta de tratamiento en función de variables fisiológicas conocidas del paciente.

El propofol es una droga de inducción de comienzo instantáneo (9-50 segundos) soluble en lípidos, que induce hipnosis en un solo tiempo de circulación brazo-cerebro. La dosis recomendada es de 2 mg/kg en los pacientes estables y 0,5-1 mg/kg en los pacientes inestables. Las características del

propofol incluyen una vida media y una duración de acción cortas, propiedades anticonvulsivas, y efecto antiemético. El propofol reduce la presión intracraneal reduciendo el volumen sanguíneo intracraneal y disminuye el metabolismo cerebral. Estos mecanismos pueden contribuir a un mejor pronóstico con el uso de propofol, lo cual se ha demostrado en pacientes con trauma encéfalo craneano que presentan riesgo de aumento de la presión intracraneal.

A dosis que inducen sedación profunda, el propofol produce apnea y relajación intensa de la musculatura laríngea. Esta relajación muscular profunda permite que muchos pacientes sean intubados con su empleo único, mientras que en otros casos conviene utilizarlo en combinación con un agente no depolarizante (rocuronio) u opioide (remifentanilo o alfentanilo). El propofol permite la secuencia de intubación rápida mucho mejor que otros agentes sedantes. El efecto adverso más importante del propofol es la hipotensión arterial, que se produce por reducción de la resistencia vascular periférica y posiblemente, por depresión cardíaca. La hipotensión habitualmente se corrige con un bolo rápido de cristaloides y puede ser prevenida expandiendo el espacio intravascular antes de la administración de la droga.

La succinilcolina ha sido la droga más comúnmente utilizada como relajante muscular para la secuencia de intubación rápida, dado su rapidez de acción y corta duración. La ventilación efectiva puede retornar luego de 10 minutos de su administración. Los efectos de la succinilcolina sobre el balance de potasio y sobre el ritmo cardíaco representan complicaciones mayores. También puede inducir hipertermia maligna. Debido a estos riesgos, muchos intensivistas sostienen que su rol en terapia intensiva es obsoleto. Los bloqueantes musculares no depolarizantes proveen una buena alternativa a la succinilcolina para la secuencia de intubación rápida. El rocuronio, un aminoesteroideo de rápido comienzo de acción (1 a 2 minutos) y duración de acción intermedia (45 a 60 minutos) tiene la misma eficacia que la succinilcolina sin sus riesgos potenciales. La dosis recomendada es de 1 mg/kg en bolo intravenoso.

Intubación oral o nasal

El tubo endotraqueal puede ser colocado por vía nasal u oral. Hasta hace algunos años, se recomendaba la intubación nasal en los pacientes que requerían asistencia durante un tiempo prolongado. En la actualidad se ha hecho evidente que el emplazamiento de un tubo nasal se asocia con una mayor incidencia de infecciones sinusales. La intubación nasal debe ser evitada en pacientes con sospecha de lesiones maxilofaciales o traumatismo de cráneo que pueden presentar fracturas de las láminas etmoidales, ya que el tubo puede pasar a la cavidad craneana.

Paralizar o no paralizar

En ocasiones es necesario considerar si es conveniente ad-

Tabla 16/3. Sedantes a utilizar según el escenario clínico.

Condición	Drogas
Normotensión, euvolemia	Propofol, tiopental
↑ PIC y PA normal	Propofol, tiopental
↑ PIC y PA baja	Etomidato
Severa hipotensión o hipovolemia	Ketamina
Estado asmático	Ketamina, propofol
Estatus epilepticus	Tiopental, propofol, midazolam
Paciente combativo	Propofol, etomidato, tiopental

ministrar drogas bloqueantes neuromusculares para facilitar la intubación. Un argumento en contra de la parálisis es que el paciente pierde la capacidad de mantener la respiración. Si la intubación fracasa, la ventilación debe ser mantenida con una bolsa y máscara, o puede ser necesario realizar una vía aérea quirúrgica de urgencia. Estos agentes no se deben utilizar nunca en situaciones en las cuales se preve una dificultad para la intubación. Si la vía aérea aparenta ser normal, entonces los agentes bloqueantes neuromusculares pueden facilitar la intubación, permitiendo un primer intento bajo mejores condiciones.

La succinilcolina es el agente de uso habitual para la intubación en UTI, ya que tiene el comienzo de acción más rápido, y la menor duración de acción. La corta duración hace que si la intubación es imposible el paciente puede retornar a la ventilación espontánea en pocos minutos. Si la succinilcolina está contraindicada debido a la presencia de injuria masiva, quemaduras, lesión medular, hipertermia maligna, miopatía, lesión penetrante ocular, alergia, o porque el paciente es un niño, se debe utilizar un bloqueante neuromuscular no despolarizante. El rocuronio, en dosis de 0,8 a 1,2 mg/kg, provee condiciones excelentes de intubación dentro de los 60 segundos. Tiene una duración de acción de 20 a 30 minutos. Se debe evitar el empleo de agentes de acción prolongada como el pancuronio. Este produce una parálisis que puede no ser reversible por más de una hora, lo cual es altamente indeseable si no es posible realizar la intubación.

APROXIMACIÓN AL MANEJO DE LA VÍA AÉREA EN TERAPIA INTENSIVA

La secuencia de intubación rápida (SIR) ya descrita es un elemento crítico en el establecimiento de una vía aérea segura durante la intubación de emergencia. Fue desarrollada inicialmente para facilitar la intubación en el ambiente quirúrgico y para reducir el riesgo de aspiración en pacientes con el estómago lleno. La SIR fue adoptada por los médicos de emergencia y en la actualidad es utilizada para intubar a los pacientes en el lugar de la emergencia o en terapia intensiva. Sin embargo, no todos los pacientes críticos son candidatos para SIR. La presencia de acidosis severa, depleción de volumen intravascular, descompensación cardíaca y severa injuria pulmonar pueden complicar la administración de agentes farmacológicos, los que pueden producir vasodilatación e hipotensión. La injuria pulmonar aguda puede dificultar las maniobras de preoxigenación. Estos pacientes requieren una intubación emergente y habitualmente toleran los intentos de intubación sin premedicación debido a la presencia de depresión de conciencia.

La secuencia de intubación con SIR en terapia intensiva consiste en “seis P”: preparación, preoxigenación, premedicación, parálisis, pasaje del tubo endotraqueal, y cuidado postintubación.

Preparación

Se debe determinar la urgencia de la situación. Si se dispone de tiempo, se debe realizar una evaluación sumaria del paciente. Se debe averiguar la razón de la admisión y el curso de la enfermedad. Se debe obtener una historia médica, en particular con respecto a los sistemas respiratorio, cardiovascular y neurológico. Es útil conocer si el paciente ya ha sido intubado en el pasado, y si existieron dificultades. Se deben averiguar las medicaciones actuales y los antecedentes de alergia. El examen físico se debe concentrar en los signos vitales y en el estado cardiovascular, y se debe realizar un examen de la vía aérea. Se debe descartar la posibilidad de

lesión de la columna cervical.

Se requiere tiempo para la preparación de métodos complejos de intubación tales como la laringoscopia con fibroscopio en un paciente despierto. Se debe tener en cuenta que la situación puede cambiar rápidamente durante la evaluación del paciente, y lo que se consideró inicialmente como una situación electiva puede deteriorarse y convertirse en una situación de emergencia.

Siempre que se deba trabajar sobre la vía aérea, el médico debe establecer un plan, y un plan alternativo para el caso de fracasar. En la Fig. 16/21 se provee una aproximación adecuada para el manejo de aquellas situaciones en las cuales el método inicial elegido fracasa.

Preoxigenación

La primera prioridad en toda situación en que sea necesario actuar sobre la vía aérea es determinar si el paciente está siendo oxigenado. Si la respiración es inadecuada y el paciente está hipóxico, lo primero a realizar es asistir a la respiración con bolsa y máscara con oxígeno al 100%, mientras se establece el mejor método para estabilizar la vía aérea y se realizan los preparativos para la intubación. La oxigenación con bolsa y máscara, si es necesaria, es más importante que intentar y posiblemente fallar en la intubación. Se puede producir un daño significativo al paciente si se persiste en los intentos de intubación mientras no se asegura una adecuada oxigenación.

El paciente debe ser preoxigenado antes de intentar cualquier maniobra sobre la vía aérea. Ello se asocia con una denitrogenación alveolar, lo que crea un reservorio de oxígeno en el pulmón que limita la desaturación arterial durante los intentos subsecuentes de intubación.

La preoxigenación también es esencial en los pacientes críticos, pero la técnica habitual de preoxigenación puede ser marginalmente efectiva en estos pacientes, produciendo una mejoría mínima en la tensión de oxígeno arterial. Recientemente se ha utilizado la ventilación no invasiva, con una modalidad de soporte de presión ajustada para obtener un volumen corriente espirado de 7-10 ml/kg con una PEEP de 5 cm H₂O durante tres minutos, que ha demostrado ser significativamente más efectiva que la oxigenación habitual con bolsa.

Premedicación y parálisis

La premedicación hace referencia al empleo de drogas que proveen sedación y analgesia, y atenúan la respuesta fisiológica a la laringoscopia y a la intubación. Dos o tres minutos son suficientes para lograr esta preparación, utilizando drogas tales como el propofol, remifentanilo y rocuronio. En muchos casos, una adecuada sedación y analgesia son suficientes para lograr la intubación en pacientes críticos, no requiriendo en estos casos de la administración de relajantes neuromusculares.

Pasaje del tubo endotraqueal

Para ayudar a establecer una vía aérea adecuada debe emplearse la técnica de tracción de la mandíbula, alineamiento de la cabeza, apertura de los labios y ventilación con máscara. Si los reflejos de protección de la vía aérea están ausentes, se deberá realizar presión sobre el cartílago cricoides para evitar la aspiración. Una vez que el paciente está sedado y relajado, se coloca el laringoscopio y se visualizan las cuerdas vocales.

Si la laringoscopia no es rápidamente exitosa y la saturación de oxígeno disminuye por debajo de 90%, se debe realizar una ventilación con máscara y presión sobre el car-

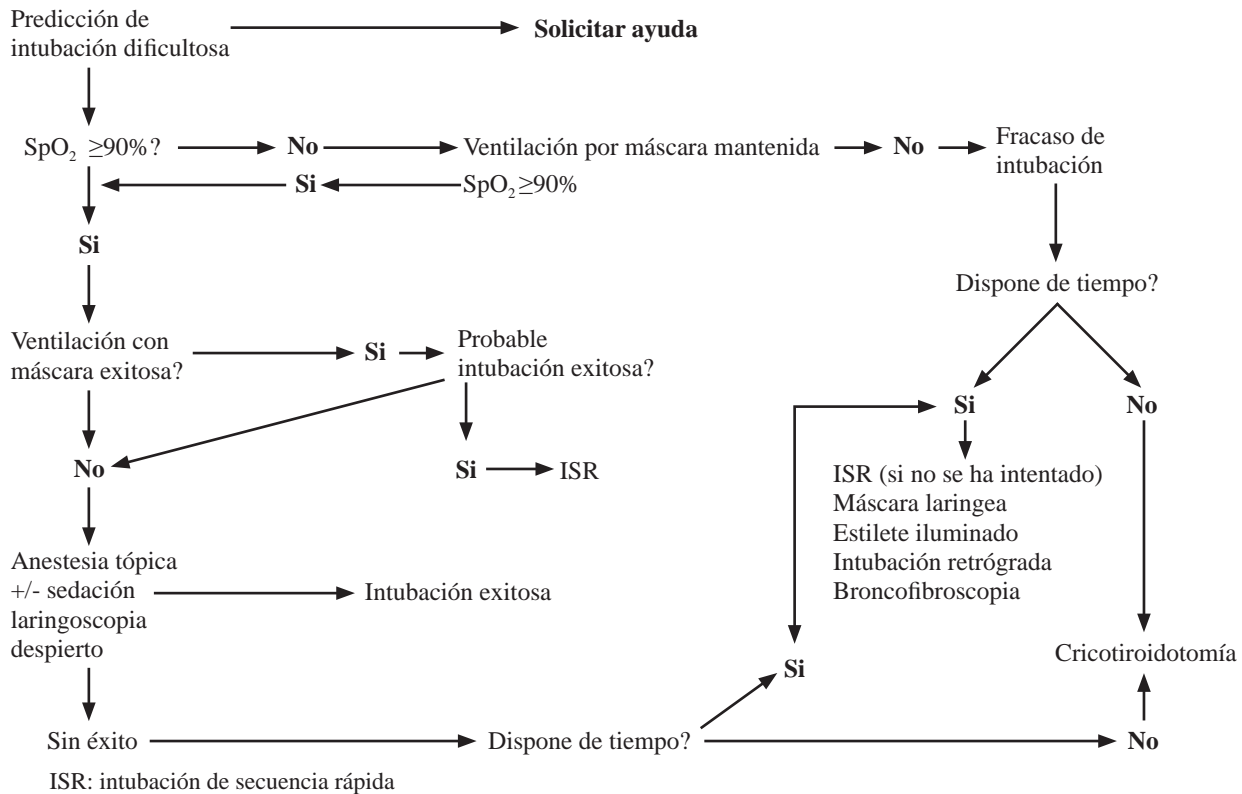


Fig. 16/21. Secuencia ante la eventualidad de fracaso de la intubación.

tlago cricoides para oxigenar y ventilar al paciente antes de realizar un nuevo intento de intubación. Una vez que esto se logra y se insufla el manguito, se debe confirmar que la intubación sea correcta.

Cuidados postintubación

Los objetivos en este instante son la confirmación de la correcta intubación traqueal, y de la adecuación de la oxigenación y ventilación. La auscultación sobre el epigastrio y sobre ambos campos pulmonares permite evaluar si el tubo endotraqueal está en posición. Sin embargo, los mejores métodos para establecer una correcta intubación son la determinación de la oximetría de pulso y la medida de la CO_2 de fin de espiración (capnometría). Se reasegura la posición y fijación del tubo endotraqueal y se continúa con una sedación adecuada según los requerimientos del paciente, para lograr la adaptación a la asistencia respiratoria mecánica.

EL MANEJO DE LA VÍA AÉREA EN SITUACIONES ESPECIALES

Se pueden encontrar numerosas situaciones en las cuales se hace necesaria una intubación de emergencia en el piso de internación o en terapia intensiva (Tabla 16/1). A continuación se hace una descripción de las situaciones más dificultosas, y se describen las técnicas más apropiadas para cada una de ellas.

Es importante tener presente que puede existir más de un problema potencial, con soluciones conflictivas. Deben utilizarse la experiencia y el juicio para establecer una escala de jerarquías, y se debe estar atento a alterar la técnica en función de las condiciones totales del paciente.

Paro cardiorrespiratorio

El paciente está inconsciente, no tiene presión ni pulso, y no ventila. La tarea del médico es colocar el tubo endotraqueal tan rápido como sea posible, interrumpiendo las maniobras

de reanimación por el menor tiempo.

La técnica a utilizar es la laringoscopia directa sin apoyo farmacológico. El primer objetivo es establecer la oxigenación; esto se logra inicialmente mediante la ventilación con oxígeno al 100% con bolsa y máscara. En esta situación, el paciente no está consciente, por lo cual no hay necesidad de utilizar ningún sedante ni agente inductor de anestesia. Las cuerdas vocales están relajadas y no se requiere bloqueo neuromuscular. Como el paciente no está ventilando ni oxigenando, es imperativo que la vía aérea sea asegurada tan pronto como sea posible. Aun si se anticipa una vía aérea dificultosa, se debe intentar la laringoscopia directa, puesto que ésta es la que puede realizarse más rápidamente.

El operador se debe preparar para intubar. Se detienen las maniobras de reanimación por el menor tiempo posible, se asegura la vía aérea, y luego se reanuda la reanimación una vez que el emplazamiento del tubo se ha confirmado. Si la intubación es dificultosa, se debe detener el intento y se debe reiniciar la ventilación con máscara. No se debe permitir que el paciente desarrolle hipoxemia durante los intentos frustrados de intubación.

Paciente inestable hemodinámicamente

Si el paciente está comprometido hemodinámicamente, la intubación debe ser realizada utilizando una técnica que no cause un compromiso cardiovascular adicional. El empleo de medicación inadecuada puede comprometer significativamente a estos pacientes, habiéndose comprobado que aquellos que presentan hipotensión están más expuestos a morir (15% de los pacientes con presión arterial sistólica menor de 90 mm Hg) luego de un intento de manejo de emergencia de la vía aérea que los otros pacientes críticos.

Las técnicas a utilizar pueden ser con el paciente despierto y anestesia local; con el paciente sedado y anestesia local; mediante intubación de secuencia rápida; o intubación con fibroscopia.

Los factores que deben ser tomados en consideración incluyen el grado de compromiso hemodinámico, el nivel de conciencia y la evaluación de la vía aérea.

Si el paciente está profundamente shockado no debe ser utilizada la inducción con agentes anestésicos debido a sus efectos depresores cardiacos. Sin embargo, si es necesario utilizar un relajante muscular, se debe administrar un agente sedante amnésico para el confort del paciente. La escopolamina y el midazolam son buenos agentes amnésicos, y el fentanilo puede ser utilizado para producir analgesia.

En pacientes con hipotensión moderada se pueden utilizar dosis reducidas de agentes inductores anestésicos. El tiopental o el etomidato, ambos titulados en función de los efectos, son agentes inductores efectivos, aunque el etomidato produce menos depresión cardíaca y puede ser el agente de elección. La droga también puede producir depresión cardíaca e hipotensión en dosis excesivas.

Si la vía aérea aparece normal, la técnica de intubación más apropiada es la de secuencia rápida, ya descrita.

Si la vía aérea no parece normal o se anticipa una intubación dificultosa, la inducción de anestesia no es una opción. Si no existen contraindicaciones, la metodología apropiada incluye la sedación y la topicación de la mucosa orofaríngea con anestésicos locales, seguida por laringoscopia directa, métodos indirectos de intubación o intubación con fibroscopia. El midazolam puede utilizarse para producir amnesia y el fentanilo para producir analgesia. Si se utilizan asociados, los mismos tienen efectos sinérgicos sobre la depresión cardíaca y respiratoria.

Paciente con aumento de la presión intracraneana (PIC)

Durante la intubación de un paciente con PIC elevada, incluyendo aquellos con trauma encefalocraneano, debe evitarse producir un aumento adicional de la PIC. Se requiere además, mantener una adecuada presión arterial media para mantener la presión de perfusión. Puede existir un dilema entre la necesidad de evitar un aumento de la PIC y el mantenimiento de una adecuada presión de perfusión. Se pueden utilizar el tiopental o el etomidato para prevenir los aumentos en la presión intracraneana, pero se debe tener en cuenta que las dosis excesivas pueden producir hipotensión arterial.

Las técnicas utilizables incluyen paciente despierto y topicación con anestésicos locales; sedación y topicación; e inducción de secuencia rápida.

La topicación puede ser dificultosa, no logrando una adecuada abolición de los reflejos, haciendo que puedan aparecer tos y náuseas, lo cual puede causar un aumento considerable de la PIC con efectos potencialmente devastadores. La sedación puede ayudar, pero a su vez producir hipoventilación e hipercapnia, con el subsecuente aumento en el flujo sanguíneo cerebral. Con el aumento en el flujo sanguíneo, existe un aumento en el volumen de sangre cerebral, y en los pacientes que han llegado al límite de la compensación, se pueden producir aumentos considerables de la PIC.

Si la evaluación de la vía aérea demuestra que la posibilidad de intubación es razonable, la secuencia rápida utilizando etomidato o tiopental y succinilcolina puede ser la mejor opción. Excepto la ketamina, todos los agentes inductores intravenosos disminuyen la PIC. Sin embargo, la dosis requerida para disminuir la PIC generalmente produce un descenso mayor en la presión arterial media, lo que produce una disminución considerable de la presión de perfusión cerebral e isquemia cerebral.

El efecto de la succinilcolina sobre la PIC es controvertido.

Existen ciertas indicaciones de que la PIC puede aumentar con su empleo; sin embargo, este efecto es mínimo y transitorio y puede ser atenuado con hiperventilación moderada. Otros estudios sugieren que la succinilcolina no tiene efectos sobre la PIC. El beneficio obtenido con el rápido control de la vía aérea, en especial si existe riesgo de regurgitación, supera cualquier riesgo potencial de los pequeños aumentos de la PIC atribuibles a la succinilcolina. La intubación rápida permite, por otra parte, la institución inmediata de hiperventilación para controlar la PIC.

La lidocaína, intravenosa y tópica, se ha comprobado que produce abolición de los reflejos de las vías aéreas superiores ante los estímulos, y por tanto permite controlar los aumentos de la PIC. Sin embargo, la lidocaína tópica es difícil de utilizar en esta situación, por lo cual se recomienda administrar lidocaína intravenosa para atenuar los reflejos y reducir la respuesta de la PIC ante la succión traqueal. Sus efectos duran más de 15 minutos.

Traumatismo reciente, quemaduras

En quemaduras, trauma por aplastamiento o lesión de la médula espinal, la succinilcolina está contraindicada debido a la posibilidad de liberación masiva de potasio. En el trauma masivo o en la lesión por aplastamiento el daño de las fibras musculares esqueléticas hace que las fasciculaciones producidas por los agentes neuromusculares despolarizantes del tipo de la succinilcolina produzcan extrusión del contenido celular. La pérdida del potasio intracelular se asocia con un aumento del potasio extracelular, con el riesgo de producción de arritmias ventriculares y paro cardíaco.

Luego de las lesiones extensas por quemaduras, se produce una proliferación de los receptores de acetilcolina sobre las membranas de las fibras musculares, fuera de la zona de placa de la unión neuromuscular. Cuando la succinilcolina se une a los receptores, los canales iónicos se abren, el sodio entra a la célula y el potasio sale de ella. Con el aumento en la población de receptores que sigue a las quemaduras se produce un aumento rápido en la cantidad de potasio liberado luego de la exposición a la succinilcolina, lo cual puede producir arritmias ventriculares. Este efecto alcanza su pico entre una semana y seis a doce meses después de la quemadura.

Luego de las lesiones de la médula espinal y de los ACV, se puede producir una proliferación similar de receptores de acetilcolina en los músculos denervados. La succinilcolina debe ser evitada en estas circunstancias.

Las técnicas recomendables de intubación en estos pacientes incluyen: paciente despierto y topicación, sedación y topicación, e intubación de secuencia rápida.

Como ya se adelantó, la succinilcolina debe ser evitada en estas circunstancias. Si la intubación se va a realizar luego de la inducción de anestesia, se debe utilizar un agente bloqueante neuromuscular no despolarizante. El rocuronio es la mejor alternativa cuando la succinilcolina está contraindicada y se requiere una intubación de secuencia rápida. Este agente tiene el comienzo de acción más rápido de todos los agentes bloqueantes neuromusculares no despolarizantes.

Columna cervical inestable

Existen lesiones de la columna cervical en el 1,5 a 3,1% de todos los individuos con traumatismos mayores. Cuando un paciente con una columna cervical inestable requiere ser intubado, ya sea en la emergencia o antes de una operación, es importante proteger la columna cervical. Se deben tomar precauciones para no producir un movimiento excesivo del

cuello, que puede causar un déficit neurológico. Los pacientes que tienen un déficit, por ejemplo están cuadripléjicos en la admisión, deben ser tratados del mismo modo, ya que se puede agravar la injuria si no se cumple con tales cuidados. Por otra parte, el déficit neurológico puede ser secundario al edema y puede mejorar con el tiempo.

Los pacientes traumatológicos que ingresan a cirugía, o que presentan dificultades respiratorias que requieren intubación, y que no tienen exámenes radiológicos adecuados de la columna cervical, deben ser tratados como si la columna fuera inestable. Si es posible, el examen del paciente debe incluir una evaluación de los déficits neurológicos en los miembros y la presencia de dolor o contractura en el cuello, ya que ello hace aumentar la sospecha de inestabilidad.

Las maniobras básicas de manejo de la vía aérea, que consisten en la tracción del maxilar inferior y el alineamiento de la columna, pueden producir problemas en los pacientes con lesiones cervicales, como consecuencia del movimiento en el sitio de fractura, por lo que deben ser evitadas.

Un paciente con una fractura o subluxación de la columna cervical puede encontrarse con tracción cefálica a través de un aro, lo cual previene los movimientos de la cabeza. Esto hace que la laringoscopia directa sea imposible.

Las técnicas recomendables para la intubación traqueal en estas circunstancias incluyen la intubación con fibroscopia en paciente despierto, la intubación nasal a ciegas, la intubación de secuencia rápida con estabilización de la columna, y la vía aérea quirúrgica.

La intubación con fibroscopia con el paciente despierto es una elección apropiada en la medida en que la movilización del cuello pueda ser reducida al mínimo. La vía aérea debe estar libre de sangre o secreciones, y el paciente debe ser cooperativo, caso contrario esta técnica es imposible.

Se puede utilizar la intubación nasal a ciegas. Esta elección tiene como ventajas el mínimo requerimiento de movilización del cuello y el mantenimiento de la ventilación espontánea. Se puede realizar con el paciente despierto, bajo sedación mínima o dormido, pero no paralizado. Está contraindicada si existen fracturas de la base del cráneo o si existe una sospecha de disrupción de la lámina etmoidal, ya que se han descrito casos de entrada del tubo endotraqueal en el cráneo. Los riesgos mayores de la intubación nasal a ciegas son la epistaxis, los vómitos y la regurgitación.

La intubación de secuencia rápida puede ser realizada en forma segura en los pacientes con columna cervical inestable, mediante la ayuda de una estabilización en línea manual de la cabeza y el cuello. La estabilización en línea se realiza colocando al paciente en posición supina con la cabeza en posición neutral y un asistente asiendo los procesos mastoideos. Se retira la parte frontal del collar semirrígido, ya que la misma impide la apertura bucal, no contribuye significativamente a la estabilización del cuello durante la laringoscopia, y es una obstrucción si se requiere una vía aérea quirúrgica. La estabilización manual en línea reduce los movimientos durante la intubación, pero se debe evitar una excesiva tracción axial, que puede causar distracción y subluxación en el sitio de fractura.

Esta técnica requiere un mínimo de tres, e idealmente cuatro, personas. El primero preoxigena e intuba; el segundo aplica presión sobre el cricoides; el tercero mantiene la estabilización en línea de la cabeza y el cuello, y el cuarto administra drogas intravenosas y asiste a los demás. Una sonda de goma elástica debe estar disponible para ser utilizada en forma inmediata si la visión está oscurecida o la intubación es dificultosa. La porción posterior del collar semirrígido,

que permanece en su lugar durante toda la maniobra, ayuda a prevenir la flexión de la columna cervical durante la aplicación de presión firme sobre el cricoides.

Puede ser utilizado el laringoscopio de Bullard para mejorar la visualización de la laringe durante la estabilización en línea y para reducir la extensión de la columna cervical durante la intubación, pero requiere contar con experiencia en su empleo.

Si se considera que los métodos precedentes involucran un alto riesgo de lesionar la médula espinal, se aconseja recurrir directamente a la traqueostomía.

El paciente combativo

El paciente combativo es extremadamente difícil de intubar despierto. El paciente que es combativo y está seriamente injuriado debe ser paralizado e intubado con una técnica de inducción de secuencia rápida, a los fines de facilitar el examen físico. Se debe tener la precaución de estabilizar la columna cervical si existe la posibilidad de una lesión a dicho nivel. Se debe tener en cuenta la condición general del paciente, y analizar cualquier contraindicación para la parálisis.

COMPLICACIONES DE LA VÍA AÉREA ARTIFICIAL

La intubación endotraqueal es la técnica estándar para iniciar la ventilación mecánica en los pacientes con insuficiencia respiratoria. Los avances en el diseño han provisto tubos flexibles fabricados con materiales no tóxicos, con manguitos insuflables de alto volumen y baja presión, que han disminuido considerablemente la incidencia de lesiones en la vía aérea postintubación. A pesar de estos adelantos, la disfunción de la vía aérea superior continúa siendo una complicación importante de la intubación endotraqueal. Los nuevos tubos no han disminuido el riesgo de las lesiones de la vía aérea a nivel de la laringe; todavía se describen grados variables de estenosis traqueal luego de la traqueostomía; y se han reconocido y definido nuevas complicaciones de la intubación, tal como la sinusitis nosocomial. Por otra parte, la intubación altera significativamente los mecanismos de defensa de la vía aérea, facilitando el desarrollo de la neumonía nosocomial.

Intubación translaríngea

Las rutas oral y nasal de intubación translaríngea exponen a la vía aérea superior a lesiones, tanto durante los intentos de intubación como luego de haber logrado la misma, en este último caso como consecuencia de los efectos de la isquemia por presión del manguito insuflable o del tubo por sí mismo. Los manguitos de baja presión y alto volumen han disminuido la incidencia de lesión traqueal. Es raro que se produzcan formas clínicamente importantes de estenosis traqueal como consecuencia de la intubación translaríngea. En forma similar, la dilatación traqueal persistente es rara como complicación de la intubación por vía alta.

La lesión de las estructuras nasofaríngeas y laríngeas debida a los efectos de presión del tubo endotraqueal continúa siendo un problema clínicamente importante. La isquemia por presión se produce debido a que el tubo endotraqueal curvilíneo no se adapta adecuadamente a todos los puntos de la anatomía longitudinal y transversal de la vía aérea. En regiones de estrechamiento de la vía aérea y donde ésta cambia de dirección, la pared externa del tubo ejerce presión sobre las superficies mucosas. La presión aplicada por el tubo contra la mucosa en estos puntos puede ser de hasta 200-400 mm Hg en el animal de experimentación. Cuando la presión del tubo excede la presión de perfusión capilar

(25-30 mm Hg), se produce isquemia mucosa, que puede progresar a los estados de irritación, congestión, edema y ulceración. En adición a la injuria mucosa, aun cortos períodos de intubación translaringea pueden causar una parálisis transitoria unilateral o bilateral de las cuerdas vocales o una dislocación de los cartílagos aritenoides.

La persistencia de la presión sobre la mucosa y la invasión bacteriana secundaria sobre la misma promueven la progresiva ulceración y la resultante pericondritis, condritis y necrosis involucrando las uniones cricoaritenoides y el cartílago cricoides.

El tubo endotraqueal ejerce su máxima presión contra la mucosa en la región de la cara posterior de la laringe, donde toma una angulación posterior al entrar en la glotis. Las lesiones pueden localizarse en tres lugares potenciales: 1) la superficie medial del cartílago aritenoides, articulación cricoaritenoides y procesos vocales; 2) la glotis posterior y la región interaritenoides; y 3) la subglotis involucrando la superficie interior del cartílago cricoides. Se observan úlceras en la parte posterior de la glotis hasta en el 67% de los pacientes sometidos a intubación endotraqueal. A nivel de las ulceraciones se puede producir un tejido de granulación que progresa en su evolución y puede originar granulomas a nivel de las lesiones iniciales.

Las ulceraciones de la mucosa profunda pueden asociarse con el desarrollo de tejido fibrótico que contrae la vía aérea y puede resultar en estenosis subglótica, estenosis a nivel de la glotis posterior y disfunción de las estructuras endolaríngeas. Rara vez sinequias a nivel de las cuerdas vocales pueden crear una estructura en malla a la altura de la glotis. Las anomalías funcionales pueden hacerse evidentes en días o hasta seis meses después de la extubación, cuando la cicatrización ha tenido suficiente tiempo para desarrollarse.

Se han identificado diferentes factores de riesgo para explicar el desarrollo de las lesiones laríngeas secundarias a la intubación, entre las cuales se destacan el tamaño del tubo endotraqueal, la duración de la intubación y la coexistencia de una sonda nasogástrica. Si bien las lesiones menores pueden no correlacionarse con la duración de la intubación, la estenosis laríngea con manifestaciones clínicas parece asociarse con un período de intubación mayor de siete a 10 días.

Los riesgos de complicaciones nasofaríngeas cuando se utiliza la ruta nasotraqueal de intubación son importantes. En un estudio de 379 pacientes asistidos con ventilación mecánica a través de intubación nasotraqueal se constató una incidencia de síntomas auditivos tardíos en el 24% de los casos, de compromiso sinusal en el 20%, de cambios en la voz en el 29%, y de molestias en la garganta en el 32%. La incidencia de complicaciones a largo plazo parece correlacionarse con la duración de la intubación. La ruta nasotraqueal, por su parte, presenta un riesgo mayor de sinusitis nosocomial que la vía orotraqueal. La intubación traqueal, por otra parte, representa un riesgo mayor para el desarrollo de neumonía asociada a ventilador.

Teniendo en cuenta las observaciones precedentes, surge que la intubación translaringea provee una técnica de manejo fundamental para los pacientes dependientes de ventilador, pero ni la ruta orotraqueal ni la ruta nasotraqueal están libres de considerables complicaciones.

Traqueostomía quirúrgica estándar

La traqueostomía quirúrgica constituye un procedimiento de rutina para permitir el acceso a la vía aérea en pacientes que son dependientes de asistencia respiratoria prolongada. Un estudio reciente comprobó que el 20% de los pacientes en terapia intensiva

requieren más de una semana de ventilación mecánica.

Las indicaciones específicas para la realización de una traqueostomía en terapia intensiva se citan en la Tabla 16/4. La anticipación de un tiempo prolongado de ventilación mecánica es la indicación más común para colocar un traqueostoma. En este sentido, la traqueostomía evita la lesión directa de la laringe, permite un mejor confort para el paciente, mejora la comunicación y provee una vía aérea más segura, facilitando a su vez la toilette de la vía aérea permitiendo una aspiración más sencilla y una mejor limpieza de la cavidad oral. En adición, la traqueostomía puede resultar en menor resistencia de la vía aérea y menor trabajo respiratorio.

Otras indicaciones para la colocación de una traqueostomía en terapia intensiva incluyen la obstrucción de la vía aérea superior, la dificultad para la aspiración de secreciones, la presencia de trauma maxilofacial y la presencia de un síndrome de apnea de sueño obstructiva.

Si bien en la actualidad es aceptado que los pacientes sean convertidos de la intubación translaringea a la traqueostomía en forma precoz, no existe un consenso respecto al momento adecuado de realizar tal conversión. Para responder a esta cuestión, es conveniente examinar las ventajas y desventajas de cada método, las que han sido descritas por Heffner y citadas en la Tabla 16/5.

Como ya se destacó, uno de los mayores problemas relacionados con la intubación translaringea es el riesgo de lesión de la vía aérea superior, incluyendo ulceraciones glóticas y subglóticas, incompetencia glótica crónica, estenosis laríngea, parálisis de las cuerdas vocales, dislocación de los cartílagos aritenoides y estenosis traqueal. La duración de la intubación translaringea puede contribuir a la extensión de la lesión laríngea, favoreciendo la traqueostomía precoz. En base a los estudios más recientes, parece aceptable que una traqueostomía estándar o una traqueostomía percutánea (ver más adelante) realizada por un individuo adecuadamente entrenado, presenta ventajas sobre la intubación translaringea prolongada.

Una aproximación razonable para el momento de la realización de la traqueostomía en el paciente en terapia intensiva sería la siguiente. Cuando el paciente ha superado el periodo inicial de estabilización, debe ser evaluado para la posibilidad de extubación. Si el paciente presenta posibilidades ciertas de ser desconectado de la asistencia respiratoria mecánica y extubado dentro de los siete días, se debe mantener la intubación translaringea. Por otra parte, si es aparente que el paciente probablemente no va a poder ser extubado en los próximos siete a diez días, se debe considerar la realización de una traqueostomía. Si pasados los siete días el paciente no presenta evidencia clara de poder ser extubado, deberá ser sometido a una traqueostomía (MacIntyre N. y col). Se admite por otra parte, que la conversión precoz a una traqueostomía dentro de la primera semana sería de beneficio en pacientes traumatizados, pacientes con lesión neurológica con un score de Glasgow bajo y neumonía, y en pacientes quemados.

En el estudio reciente del *International Mechanical Ven-*

Tabla 16/4. Indicaciones de traqueostomía en terapia intensiva.

Ventilación mecánica prolongada
Obstrucción de la vía aérea
Incapacidad de realizar una adecuada toilette pulmonar
Trauma maxilofacial
Apnea de sueño obstructiva

Tabla 16/5. Ventajas y desventajas de la intubación y de la traqueostomía.

Ventajas	Desventajas
Intubación translaringea	
Obtención de una vía aérea adecuada en la emergencia	Colonización bacteriana de la vía aérea Extubación inadvertida Lesión laríngea Estenosis traqueal Sinusitis Molesto para el paciente
Traqueostomía	
Evita la lesión laríngea	Complicaciones (ver más adelante)
Facilita la toilette respiratoria	Costo
Vía aérea más segura	Lesión quirúrgica
Mejor confort para el paciente	Colonización bacteriana de la vía aérea
Permite la alimentación oral	

tilation Study Group (Frutos-Vivar y col.) se identificaron tres grupos de pacientes con alta probabilidad de requerir una traqueotomía precoz: pacientes que requieren un soporte ventilatorio prolongado (definido como más de 21 días); pacientes con menos de 21 días de soporte ventilatorio pero que requieren reintubación, y pacientes cuya razón principal para la ventilación mecánica es una enfermedad neurológica independientemente de la duración del soporte ventilatorio o de la necesidad de reintubación. En dicho estudio, el tiempo medio de realización de la traqueotomía fue el día 12.

La mayoría de las series recientes indican que la traqueostomía es una técnica aceptable y segura para facilitar la asistencia respiratoria mecánica. La mortalidad de la traqueostomía es menos del 1% y el riesgo de morbilidad mayor es de menos del 2%. La seguridad de la traqueostomía, sin embargo, se correlaciona en forma directa con la experiencia del cirujano que la realiza.

A pesar de la seguridad general de la traqueostomía, se ha descrito una serie de complicaciones inmediatas y tardías del procedimiento (Tabla 16/6)

Durante la realización de la traqueostomía se puede producir la lesión de los nervios laríngeos recurrentes. En pacientes con anomalías anatómicas cervicales pueden producirse lesiones uni o bilaterales del nervio, causando una parálisis de las cuerdas vocales. También se puede lesionar la pared membranosa posterior de la tráquea a nivel de la incisión, resultando en una fístula traqueoesofágica.

Las infecciones superficiales del ostoma habitualmente responden al tratamiento local. Si se produce una celulitis adyacente o una infección profunda, se debe recurrir al empleo de antibióticos sistémicos. En pacientes con severas lesiones necrotizantes se debe realizar un debridamiento quirúrgico, y un reemplazo del tubo por un tubo translaringeo.

La estenosis traqueal es la complicación más común e importante de la traqueostomía quirúrgica, y puede ocurrir en el sitio del manguito insuflable o a nivel del ostoma quirúrgico. La mayoría de las estenosis relacionadas con el manguito se producen dentro de los 3,5 cm del ostoma quirúrgico, y varían entre 0,5 y 4,0 cm de longitud. La mayoría de las estenosis traqueales se producen a nivel del sitio del ostoma quirúrgico. La estenosis habitualmente no es tan severa como para causar síntomas respiratorios. La incidencia de estenosis traqueal sintomática relacionada con la traqueostomía parece ser similar al riesgo de estenosis subglótica luego de

Tabla 16/6. Complicaciones asociadas con la traqueostomía.

Inmediatas (0-24 hs)	Intermedias (día 1 a 7)
Paro cardiorrespiratorio	Sangrado persistente
Hemorragia mayor	Desplazamiento del tubo
Lesión traqueo laríngea	Obstrucción del tubo (sangre, moco)
Lesión traqueal por traqueostomía percutánea	Atelectasia mayor
Pérdida del control de la vía aérea	Infección local, celulitis
Neumotórax, neumomediastino	Tardías (día 7 a 21)
Enfisema quirúrgico agudo	Fístula de la arteria innominada
Lesión esofágica	Traqueomalacia
Desplazamiento del tubo	Estenosis traqueal
Arritmias	Necrosis de cartílagos traqueales
Hipotensión	Fístula traqueoesofágica
Hipoxia, hipercapnia	Aspiración mayor
Bacteriemia	Fístula traqueocutánea

la intubación translaringea prolongada.

La fístula traqueoesofágica es una complicación de la traqueostomía que ocurre por la necrosis por presión del manguito insuflable o por el extremo de la cánula. Menos del 1% de los pacientes desarrollan esta complicación. Los factores de riesgo incluyen manguitos sobreinflados, altas presiones de insuflación del ventilador, excesivo movimiento del tubo, intubación prolongada y la presencia de una sonda nasogástrica.

En menos del 2% de los pacientes traqueostomizados se puede producir una fístula traqueoinnominada, la cual puede dar origen a una hemorragia que compromete la vida. El extremo de un tubo largo o un tubo inadecuadamente colocado a través de un ostoma pequeño puede lesionar la arteria innominada, que cruza el plano medio en la región del 9° al 12° anillo traqueal.

Traqueostomía percutánea

La traqueostomía percutánea es un procedimiento de reciente aplicación, en el cual el tubo endotraqueal se inserta a partir de una pequeña incisión cutánea, con un dispositivo de dilatación. La técnica original de traqueostomía percutánea dilatacional fue propuesta por Ciaglia y col. en 1985, utilizando la dilatación progresiva con dilatación romos. El mayor problema relacionado con el empleo de la dilatación progresiva con dilatación romos es el factor tiempo, incrementando potencialmente el riesgo de complicaciones traumáticas e infecciosas. A partir de esta descripción, se han desarrollado nuevas técnicas, incluyendo la modificación de la técnica original de Ciaglia (dispositivo de un solo dilatación Blue-Rhino), técnica con dilatación metálica tipo fórceps descrita por Griggs, el sistema Percu-twist propuesto por Frova y Quintel, y la técnica translaringea propuesta por Fantoni.

El Blue-Rhino utiliza una modificación de la técnica original de Ciaglia simplificada por el uso de un único dilatación (Fig. 16/22). El sitio preferido de ingreso es entre el primero y el segundo o entre el segundo y el tercer anillo traqueal. Luego de lograr la dilatación máxima, se inserta una cánula traqueal de diámetro interno de 9 mm montada en el dilatación (Fig. 16/23).

La traqueostomía percutánea evita la herida quirúrgica, lo cual a su vez asegura una cicatrización mejor y disminuye el riesgo de infección local. El método preserva los tejidos blandos alrededor del tubo de traqueostomía, lo cual reduce

los movimientos y la angulación del mismo, lo que a su vez minimiza la presión, erosiones y daño isquémico de los cartílagos traqueales.

Una serie de estudios sugieren que la técnica tiene una frecuencia menor de complicaciones tempranas y tardías que la traqueostomía quirúrgica estándar. Se debe tener en cuenta, sin embargo, que el procedimiento tiene una alta incidencia de complicaciones perioperatorias durante el período de aprendizaje de su realización, habiéndose recomendado que durante esta primera fase, el procedimiento sea realizado en un ambiente quirúrgico y con asistencia por videobroncoscopia. En este sentido, la advertencia mayor es la necesidad de mantener una intubación endotraqueal estable durante el procedimiento. El mantenimiento de la fijación de la tráquea proximal por el tubo endotraqueal es crítico para realizar un abordaje seguro. Si la tráquea no está fija, es susceptible de colapsarse, permitiendo que las agujas y dilataadores se desplacen creando vías falsas, colocación extratraqueal de los tubos y lesiones esofágicas.

Las complicaciones descritas para la traqueostomía percutánea incluyen la obstrucción intermitente de la cánula producida por el edema y la irritación de la pared traqueal posterior, enfisema o neumotórax debido a la laceración de la pared traqueal posterior, fractura de los anillos traqueales, fístula traqueoesofágica, estenosis traqueal y hemorragia.

La traqueostomía percutánea presenta algunas contraindicaciones, incluyendo pacientes que no están intubados, pacientes pediátricos con vías aéreas pequeñas, pacientes con

altos niveles de presión positiva en la vía aérea, y pacientes con grandes masas tiroideas que dificultar el reconocimiento de los reparos anatómicos.

En el caso eventual de una pérdida intraoperatoria de la vía aérea, así como en el caso de una decanulación accidental durante los primeros siete a diez días luego de la realización de una traqueostomía percutánea, es mandatorio realizar una intubación oral inmediata para asegurar la vía de aire. Por ello es que está contraindicada la realización de una traqueostomía percutánea en pacientes con una vía aérea dificultosa, ya que se han descrito casos fatales en caso de pérdida de la vía aérea externa e imposibilidad de intubación.

BIBLIOGRAFÍA

- Al-Ansari M., Hijazi M.: Clinical review: percutaneous dilatational tracheostomy. *Critical Care* 10:202(doi:10.1186/cc3900X), 2006
- American College of Surgeons: Advanced Trauma Life Support Course for Physicians; Chicago 1989
- Angel L., Simpson C.: Comparison of surgical and percutaneous dilatational tracheostomy. *Clin Chest Med* 24:423-2003
- Atherton G., Johnson J.: Ability of paramedics to use the Combitube in prehospital cardiac arrest. *Ann Emerg Med* 22:1263-1993
- Awe W., Fletcher W., Jacob S.: The pathophysiology of aspiration pneumonia. *Surgery* 60:232-1966
- Benumof J.: Management of the difficult adult airway. With special emphasis on awake tracheal intubation. *Anesthesiology* 75:1087-1991
- Benumof J.: Laryngeal mask airway and the ASA difficult airway algorithm. *Anesthesiology*. 84:686-1996
- Benumof J. Scheller M.: The importance of transtracheal jet ventilation in the management of the difficult airway. *Anesthesiology*. 71:769-1989
- Berthoud M., Read D., Norman J.: Pre-oxygenation: how long?. *Anaesthesia*. 38:96-1983
- Blanda M., Gallo U.: Emergency airway management. *Emerg Med Clin N Am* 21:1-2003
- Blosser SA. Stauffer JL. Intubation of critically ill patients. *Clin Chest Med*. 17:355-1996
- Bos A., Tibboel D., Hazebroek E.: Sinusitis: hidden source of sepsis in post-operative pediatric intensive care patients. *Crit Care Med* 15:417-1989
- Bozeman W., Hexter D., Liang H.: Esophageal detector device versus detection of End-Tidal carbon dioxide level in emergency intubation. *Ann Emerg Med* 27:595-1996
- Brain A., McGhee T., McAteer E.: The laryngeal mask airway. Development and preliminary trials of a new type of airway. *Anaesthesia* 40:356-1985
- Butler K., Clyne B.: Management of the difficult airway: alternative airway techniques and adjuncts. *Emerg Med Clin N Am* 21:259-2003
- Byhahn C., Westphal K., Zwissler B.: Percutaneous tracheostomy: past,



Fig. 16/22. Equipo Blue-Rhino para la realización de la traqueostomía dilatacional percutánea.

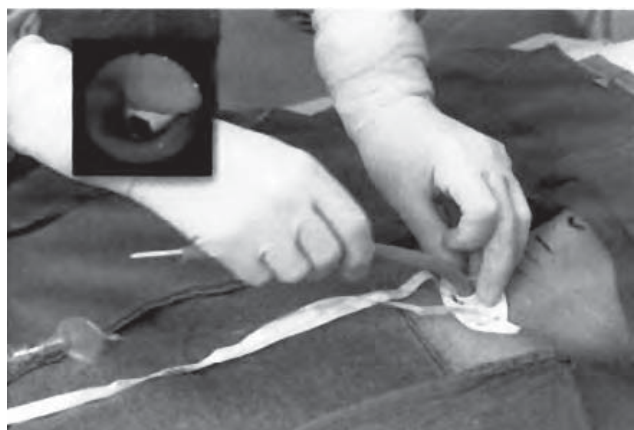
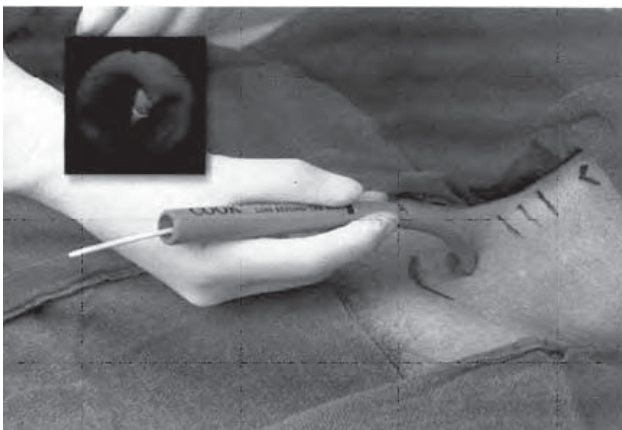


Fig. 16/23. Pasos importantes en la realización de la traqueostomía dilatacional percutánea.

- present, and future perspectives. En Vincent J: (Edit.) 2005 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Springer, Berlin 2005
- Calder I., Ordman A., Jackowski A.: The Brain laryngeal mask airway: An alternative to emergency tracheal intubation. *Anaesthesia* 45:137-1990
- Caplan R., Benumof J., Berry F.: Practice guidelines for management of the difficult airway: A report by the ASA Task Force on Management of the Difficult Airway. *Anesthesiology* 78:597-1993
- Caponas G.: Intubating laryngeal mask airway. *Anaesth Intensive Care* 30:55-2002
- Ching N., Nealon T.: Clinical experience with new low-pressure high volume intratracheal tube cuffs. *New York State J Med* 2379-84-1974
- Cicala R., Kudsk K., Butts A.: Initial evaluation and management of upper airway injury in trauma patients. *J Clin Anesthesia* 3:91-1991
- Cohn A., Zornow M.: Awake endotracheal intubation in patients with cervical spine disease: a comparison of the Bullard laryngoscope and the fiberoptic bronchoscope. *Anesthesia & Analgesia*. 81:1283-1995
- Cohn A., McGraw S., King W.: Awake intubation of the adult trachea using the Bullard laryngoscope. *Canadian J Anaesthesia*. 42:246-1995
- Conlan A., Kopec S.: Tracheostomy in the ICU. *J Intensive Care Med* 15:1-2000
- Cooper S., Benumof J., Ozaki G.: Evaluation of the Bullard laryngoscope using the new intubating stylet: comparison with conventional laryngoscopy. *Anesthesia & Analgesia* 79:965-1994
- Criswell J., Parr M.: Emergency airway management in patients with cervical spine injury. *Anaesthesia* 49:900-1994
- Davies J., Week S., Crone L.: Difficult intubation in the parturient. *Canadian J Anaesthesia* 36:688-1989
- Deakin C.: Prehospital management of the traumatized airway. *European J Emerg Med* 3:233-1996
- Dhand R.: Inhalation therapy in invasive and noninvasive mechanical ventilation. *Curr Opin Crit Care* 13:27-2007
- Dickinson M., Curry P.: Training for the use of the laryngeal mask in emergency and resuscitation situations. *Resuscitation* 28:111-1994
- Diprose P., Deakin C.: Fibre-optic bronchoscopy for emergency intubation. *Intern J Intensive Care* 8:43-2001
- Dronen S., Merigan K., Hedges J.: A comparison of blind nasal intubation and succinylcholine-assisted intubation in the poisoned patient. *Ann Emerg Med* 16:650-1987
- Dunham C., Barraco R., Clark D.: Guidelines for emergency tracheal intubation immediately after traumatic injury. *J Trauma* 55:162-2003
- Frass M., Johnson J., Atherton G.: Esophageal tracheal combitube (ETC) for emergency intubation: Anatomical evaluation of ETC placement by radiography. *Resuscitation* 18:95-1989
- Frutos Vivar F., Esteban A., Apezteguia C.: Outcome of mechanically ventilated patients who require a tracheostomy. *Crit Care Med* 33:290-2005
- Gray A.: Endotracheal tubes. *Clin Chest Med* 24:379-2003
- Griffin R., Hatcher I.: Aspiration pneumonia and the laryngeal mask airway. *Anaesthesia* 45:1039-1990
- Griffiths J., Barber V., Morgan L.: Systematic review and meta-analysis of studies of the timing of tracheostomy in adults patients undergoing artificial ventilation. *Brit Med J* doi:10.1136/bmj.38467.485671.EO-2005
- Hagberg C.: Current concepts in the management of the difficult airway. *Anesthesiology News Special Edition* 2006
- Hasting R., Marks J.: Airway management for trauma patients with potential cervical spine injury. *Anesthesia & Analgesia* 73:471-1991
- Heffner J.: Tracheostomy application and timing. *Clin Chest Med* 24:389-2003
- Holley J., Jordan R.: Airway management in patients with unstable cervical spine fractures. *Ann Emerg Med* 18:1237-1989
- Kanaya N., Nakayama M., Fujita S.: Hemodynamic and EEG changes during rapid-sequence induction of anaesthesia. *Canadian J Anaesthesia* 41:699-1994
- Kollef M., Ahrens T., Shannon W.: Clinical predictors and outcomes for patients requiring tracheostomy in the intensive care unit. *Crit Care Med* 27:1714-1999
- Kovarik W., Mayberg T., Lam A.: Succinylcholine does not change intracranial pressure, cerebral blood flow velocity or the electroencephalogram in patients with neurologic injury. *Anesthesia & Analgesia* 78:469-1994
- Kuchinski J., Tinkoff G., Rhodes M.: Emergency intubation for paralysis of the uncooperative trauma patient. *J Emerg Med* 9:9-1991
- Langeron O., Amour J., Vivien B.: Management of difficult airways. *Critical Care* 10:243 (doi:10.1186/cc5112) 2006
- Lanier W., Milde J., Michenfelder J.: Cerebral stimulation following succinylcholine in dogs. *Anesthesiology* 64:551-1986
- Lev R., Rosen P.: Prophylactic lidocaine use preintubation: a review. *J Emerg Med* 12:499-1994
- Mace S.: Cricothyrotomy. *J Emerg Med* 6:309-1988
- MacIntyre N., Cook D., Ely E.: Evidence-based guidelines for weaning and discontinuing ventilatory support: a collective task force facilitated by the ACCP; the AARC, and the ACCCM. *Chest* 120:(Suppl 6):S375-2001
- McCourt K., Salmela L., Mirakhor R.: Comparison of rocuronium and suxamethonium for use during rapid sequence induction of anaesthesia. *Anaesthesia*. 53:867-1998
- Mallampati S., Gatt S., Gugino L.: A clinical sign to predict difficult tracheal intubation: a prospective study. *Canadian Anaesth Soc J* 32:429-1985
- Mascia L., Corno E., Terragni P.: Tracheostomy is ideal for withdrawal of mechanical ventilation in severe neurological impairment: Pro and con clinical debate. *Critical Care* 8 (DOI 10.1186/cc2864) 2004
- Matthias Walz J., Zayaruzuy M., Heard S.: Airway management in critical illness. *Chest* 131:608-2007
- Mendelson C.: The aspiration of stomach contents into the lungs during obstetric anaesthesia. *Amer J Obst Gynecol* 52:191-1946
- Modica P., Tempelhoff R.: Intracranial pressure during induction of anaesthesia and tracheal intubation with etomidate-induced EEG burst suppression. *Canadian J Anaesthesia* 39:236-1992
- Manji G., Maltby J.: Vomiting and aspiration pneumonitis with the laryngeal mask airway. *Canadian J Anaesthesia* 39:69-1992
- Natanson C., Shelhamer J., Parillo J.: Intubation of the trachea in the critical care setting. *JAMA* 253:1160-1985
- Nieszkowska A., Combes A., Luyt C.: Impact of tracheotomy on sedative administration, sedation level, and comfort of mechanically ventilated intensive care unit patients. *Crit Care Med* 33:2527-2005
- Nocera A.: A flexible solution for emergency intubation difficulties. *Ann Emerg Med* 27:665-1996
- Nolan J., Wilson M.: An evaluation of the gum elastic bougie: intubation times and incidence of sore throat. *Anaesthesia* 42:878-1992
- Norwood S., Myers M., Butler T.: The safety of emergency neuromuscular blockade and orotracheal intubation in the acutely injured trauma patient. *J Amer Coll Surgeons* 179:646-1994
- O'Reilly M., Reddick E., Black W.: Sepsis from sinusitis in nasotracheally intubated patients. A diagnostic dilemma. *Amer J Surg* 147:601-1984
- Pelosi P., Lombardo A., Severgnini P.: Tracheostomy in critically ill patients: the right technique in the right patient. En Vincent J: (Edit.) 2005 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Springer, Berlin 2005
- Pennant J., White P.: The Laryngeal Mask Airway. Its uses in Anesthesiology. *Anesthesiology* 79:144-1993
- Pepe P., Zachariah B., Chandra N.: Invasive airway techniques in resuscitation. *Ann Emerg Med* 22:393-1993
- Petros S.: Percutaneous tracheostomy. *Crit Care* 3:R5-1999
- Pope T., Sterling C., Leitner Y.: Maxillary sinusitis after nasotracheal intubation. *Southern Med J* 74:610- 1981
- Rashkin M., Davis T.: Acute complications of endotracheal intubation; relationship to reintubation, route, urgency and duration. *Chest* 89:16-1986
- Reynolds S., Heffner J.: Airway management of the critically ill patient. Rapid-Sequence Intubation. *Chest* 127:1397-2005
- Roberts R., Shirley M.: Reducing the risk of acid aspiration during cesarian section. *Anesthesia & Analgesia* 53:859-1974
- Rooney M.: Pre-oxygenation: a comparison of two techniques using a

- Bain system. *Anaesthesia*. 49:629-1994
- Rosenblatt W., Murphy M.: The intubating laryngeal mask: use of a new ventilating-intubating device in the emergency department. *Ann Emerg Med* 33:234-1999
- Rumbak M., Newton M., Truncale T.: A prospective, randomized, study comparing early percutaneous dilational tracheotomy to prolonged translaryngeal intubation (delayed tracheotomy) in critically ill medical patients. *Crit Care Med* 32:1689-2004
- Salem M., Joseph N., Heyman H.: Cricoid compression is effective in obliterating the esophageal lumen in the presence of a nasogastric tube. *Anesthesiology* 63:443-1985
- Samsoon G., Young J.: Difficult tracheal intubation: a retrospective study. *Anaesthesia* 42:487-1987
- Schwartz D., Matthay M., Cohen N.: Death and other complications of emergency airway management in critically ill patients. *Anesthesiology* 82:367-1995
- Seegobin R., van Hasselt G.: Aspiration beyond endotracheal cuffs. *Canadian Anaesth Soc J* 33:273-1986
- Sellick B.: Cricoid pressure to control regurgitation of stomach contents during induction of anesthesia. *Lancet* 2:404-1961
- Sellick B.: Rupture of the oesophagus following cricoid pressure? *Anesthesia* 37:213-1982
- Shapiro M., Wilson R., Casar G.: Work of breathing through different sized endotracheal tubes. *Crit Care Med* 14:1028-1986
- Shirawi N., Arabi Y.: Early tracheostomy in critically ill trauma patients. *Critical Care* 10:201 (doi:10.1186/cc3828) 2006
- Stone W., Beach T., Hamelberg W.: Succinylcholine danger in the spinal-cord-injured patient. *Anesthesiology*. 32:168-1970
- Strumper Groves D., Durbin C.: Tracheostomy in the critically ill: indications, timing and techniques. *Curr Opin Crit Care* 13:90-2007
- Watts A., Gelb A., Bach D.: Comparison of the Bullard and Macintosh laryngoscopes for endotracheal intubation of patients with a potential cervical spine injury. *Anesthesiology*. 87:1335-1997
- Walls R.: Management of the difficult airway in the trauma patient. *Emerg Med Clin North Amer* 16:45-1998
- Wilson M.: Predicting difficult intubation [Editorial]. *British J Anaesthesia* 71:333-1993
- Walls R.: Cricothyroidotomy. *Emerg Clin North Amer* 6:725-1988
- Wong S., Schwartz D.: Management of the difficult airway in the intensive care unit. *Intern J Intensive Care* 7:117-2000
- Yano M., Nishiyama H., Yokota H.: Effect of lidocaine on ICP response to endotracheal suctioning. *Anesthesiology* 64:651-1986

requieren a su vez distintas conductas terapéuticas.

La aspiración de contenido gástrico al pulmón puede ser la causa o la consecuencia de una enfermedad grave. Aun en individuos previamente sanos, la aspiración de material gástrico puede precipitar un SDRA con significativa morbilidad y mortalidad. En los pacientes internados en terapia intensiva por otra patología, múltiples factores predisponen a la aspiración pulmonar, la cual puede complicar grave o fatalmente el curso evolutivo de la enfermedad de base.

La aspiración de material extraño al pulmón ha sido reconocida como una causa de morbilidad y mortalidad desde la antigüedad, pero sólo a partir del año 1946, con la publicación clásica de Mendelson sobre la aspiración de contenido gástrico durante la anestesia en obstetricia, el síndrome de lesión pulmonar por aspiración se hizo ampliamente conocido.

Mendelson, describiendo 66 casos clínicos en humanos y realizando experimentos en animales, concluyó que existen dos síndromes distintos asociados con la broncoaspiración. El primero resulta de la **aspiración de material sólido** y la subsecuente obstrucción de la vía aérea. El paciente puede morir por asfixia o presentar una atelectasia pulmonar. El segundo síndrome resulta de la aspiración de contenido ácido del estómago (**neumonitis por aspiración**) y simula una reacción asmátiforme. Como consecuencia de cualquiera de los cuadros precedentes, se puede producir una infección del parénquima pulmonar, y ello se referirá como **neumonía por aspiración**.

MECANISMO DE PRODUCCIÓN

El humano tiene una elaborada serie de mecanismos que protegen al pulmón de la aspiración mientras come o habla. La deglución es el primero de estos mecanismos. Luego de que el alimento es movido voluntariamente desde la boca hacia la faringe por la lengua, se inician los mecanismos involuntarios de la deglución. El paladar blando se eleva y se dirige hacia atrás para cerrar los orificios posteriores de las fosas nasales, previniendo el reflujo de alimentos hacia la cavidad nasal. Los repliegues palatofaríngeos se mueven medialmente para formar un hendidura sagital, que sólo permite pasar al alimento bien macerado. La epiglotis se mueve hacia atrás para cubrir la glotis y aproximar las cuerdas vocales. La laringe entera se mueve hacia arriba y adelante, ofreciendo la apertura superior del esófago. Al mismo tiempo, el esfínter esofágico superior se relaja. El músculo constrictor superior de la faringe se contrae, lo cual impulsa al alimento dentro del esófago. Este es el estadio faríngeo de la deglución, que dura uno a dos segundos. Durante este momento, el centro de la deglución en el cerebro inhibe al centro respiratorio del bulbo.

El alimento entra luego al esófago y es impulsado hacia abajo por las ondas peristálticas. Una onda de relajación precede a la onda de contracción, y al llegar al extremo inferior del esófago, se abre el esfínter inferior, permitiendo que el alimento pase al estómago. El estómago puede contener de uno a dos litros de alimento. Los líquidos pasan al duodeno en alrededor de dos horas, mientras que los sólidos tardan de cuatro a seis horas. La ansiedad, el dolor, las drogas, la diabetes y el embarazo así como muchos otros factores pueden retardar el vaciamiento gástrico.

La regurgitación es la manera por la cual el tracto gastrointestinal superior puede liberarse de su contenido. En contraste con la regurgitación, el vómito es causado por un reflejo que produce la contracción de la pared abdominal, y en menor medida del estómago, y que produce una presión intragástrica muy elevada. El centro del vómito se localiza en el bulbo. Recibe impulsos de prácticamente todas las áreas del aparato digestivo. La distensión excesiva o la irritación del duodeno es el mayor

CAPÍTULO 17

Síndromes de broncoaspiración

DR. CARLOS LOVESIO

CONCEPTO

La aspiración hace referencia al pasaje de material extraño al pulmón conjuntamente con la corriente de aire, y constituye un grupo de entidades con cuadros clínicos variables, que

estímulo para el vómito. Ciertas drogas y los movimientos rápidos del cuerpo pueden estimular el vómito, así como ciertos estímulos psicológicos, ciertos sabores u olores, que pueden actuar específicamente sobre el centro quimiorreceptor de la corteza, que a su vez actúa sobre el centro del vómito.

En el período inicial del vómito, una onda antiperistáltica atraviesa el intestino a una velocidad de 2 a 3 cm/seg. El contenido intestinal es impulsado desde el yeyuno al duodeno y al estómago. Cuando el duodeno se sobredistiende, comienza el mecanismo del vómito. Los componentes del vómito son: 1) respiración profunda; 2) elevación del hueso hioides; 3) cierre de la glotis; 4) elevación y retracción del paladar blando para cerrar las narinas posteriores; 5) fuerte contracción del diafragma y de los músculos abdominales, lo cual comprime al estómago entre los dos grupos musculares; 6) relajación del esfínter esofágico inferior, que hace que el contenido gástrico pase hacia el esófago y la faringe. Si la laringe es incompetente, en este momento se produce la broncoaspiración.

La presencia de una función deglutoria y un reflejo tusígeno preservados son importantes mecanismos de defensa contra la aspiración orofaríngea; las anomalías de los mismos aumenta el riesgo de neumonía por aspiración. Aproximadamente la mitad de todos los adultos sanos aspiran pequeñas cantidades de secreciones orofaríngeas durante el sueño. Presumiblemente, la baja carga bacteriana de las secreciones faríngeas normales, asociada con una tos efectiva, un transporte ciliar activo, y mecanismos inmunes normales resultan en un clearance del inóculo, sin secuelas. Sin embargo, si cualquiera de los mecanismos de defensa está alterado, o si el inóculo aspirado es grande, se puede producir una neumonía. Si bien la etiología de la neumonía por aspiración es multifactorial, existe una fuerte asociación entre la disfagia y el desarrollo de una neumonía por aspiración.

Loeb y col. investigaron los factores de riesgo para neumonía en los ancianos residentes en guarderías. En este estudio, el análisis de multivariación reveló que la dificultad en la deglución de sólidos y de medicamentos fue el factor de riesgo más importante para el desarrollo de neumonía. Este y otros estudios sugieren que la edad *per se* no aumenta el riesgo de aspiración; sin embargo, la incidencia de enfermedades neurológicas degenerativas y cerebrovasculares aumenta con la edad, y estos desordenes están fuertemente asociados con

dificultad en la deglución y alteración del reflejo tusígeno, con el consiguiente aumento del riesgo de aspiración.

FACTORES DE RIESGO

La aspiración se produce si es inactivado cualquiera de los complejos mecanismos de la deglución. Los factores que con más frecuencia colocan a un individuo en riesgo de aspiración incluyen (Tabla 17/1): alteraciones de la conciencia, enfermedades neuromusculares, enfermedades gastrointestinales, obstrucción mecánica y embarazo. Como ya se adelantó, los pacientes con disfagia que se aspiran se encuentran en alto riesgo de adquirir una neumonía.

Debido a que los pacientes críticos se caracterizan por una multiplicidad de problemas médicos y de intervenciones terapéuticas, los riesgos para aspiración también son generalmente múltiples en este contexto. Los factores de riesgo de especial interés para el intensivista incluyen: 1) el impacto de la intubación traqueal; 2) los efectos de la intubación entérica, en particular la comparación entre las rutas pre y pospilórica de administración de alimentos; y 3) los riesgos relativos asociados con protocolos particulares de nutrición enteral.

Los factores de riesgo para adquirir una neumonía por aspiración son numerosos y complejos. Cassiere divide los factores de riesgo en dependientes del huésped y dependientes del material aspirado. Los factores dependientes del huésped pueden a su vez ser divididos en alteraciones de las defensas y aumento del riesgo intrínseco de aspiración. En general, lo que predispone a una neumonía es la combinación de un deterioro inmunológico con la exposición a un gran inóculo bacteriano.

FRECUENCIA

La incidencia informada de aspiración oscila entre el 1 y el 76%, pero estas cifras hacen referencia a cualquier episodio de aspiración. La aspiración de pequeñas cantidades de material de la orofaringe es un fenómeno habitual en un gran porcentaje de sujetos normales, sobre todo durante el sueño y la anestesia. Presumiblemente, los mecanismos de clearance del árbol traqueobronquial proveen suficiente defensa contra los efectos patológicos de las microaspiraciones. La estimación de la frecuencia de aspiración clínicamente significativa no

Tabla 17/1. Factores de riesgo para broncoaspiración.

<i>Nivel alterado de conciencia (disfagia)</i>	<i>Enfermedades gastrointestinales</i>
Ingesta de alcohol	Esofagitis (infecciosa, radiante)
Accidente cerebrovascular	Disfunción gástrica farmacológica u orgánica
Infecciones del SNC	Hemorragia digestiva
Tumores del SNC	Hernia hiatal
Sobredosis de drogas	Obstrucción intestinal o íleo
Anestesia general	Megaesófago
Traumatismo de cráneo	Esclerodermia
Hipoxia	Fístula traqueoesofágica
Trastornos metabólicos o electrolíticos	<i>Factores mecánicos</i>
<i>Enfermedades neuromusculares</i>	Tubos endotraqueales y traqueostomía
Esclerosis lateral amiotrófica	Aspiración de cuerpos extraños
Botulismo	Sonda nasogástrica y nutrición enteral
Guillain-Barré	Tumores de la vía aérea superior
Esclerosis múltiple	<i>Varios</i>
Distrofia muscular	Deterioro inmunológico: diabetes, insuficiencia
Miastenia gravis	cardíaca, EPOC, insuficiencia renal
Polimiositis	Obesidad
Parálisis de nervios craneales	Posición supina
Parálisis de cuerdas vocales	Embarazo

supera al 1% de los individuos. Warner y col. describieron 61 casos de broncoaspiración durante 215.488 anestias entre 1985 y 1991. Los pacientes sometidos a cirugía de emergencia, en particular por obstrucción intestinal, fueron los que presentaron mayor incidencia de aspiración. En una serie reciente de Dziewas y col., la incidencia de neumonía en un grupo de pacientes con accidente cerebrovascular que requirieron nutrición enteral por sonda nasogástrica alcanzó al 44%.

ASPIRACIÓN DE MATERIALES SÓLIDOS

La aspiración de cuerpos sólidos se ha descrito sobre todo en niños, constituyendo la causa principal de muerte accidental en el hogar en niños menores de un año. Alimentos mal masticados u objetos inertes pueden ser aspirados con facilidad, en particular cuando el niño corre o habla. Otro grupo poblacional en riesgo son los ancianos con mala dentadura, alcanzando el pico de incidencia en la séptima década. En estos casos, el material más frecuentemente aspirado es el alimento inadecuadamente masticado. Durante los traumatismos faciales y en los intentos de intubación dificultosos, es posible la aspiración de piezas dentales.

Los síntomas iniciales de la aspiración de material sólido dependen del tamaño de las partículas. Los objetos grandes generalmente se enclavan en la laringe o en la tráquea.

La dificultad respiratoria comienza bruscamente, con afonía, cianosis, pérdida de conciencia y paro cardiaco si el objeto no se logra expulsar con rapidez.

La aspiración de material con partículas de pequeño tamaño se inicia con un episodio de tos, y a medida que el mismo desciende en el árbol respiratorio va produciendo una irritación bronquial que se hace evidente por disnea, dolor torácico, fiebre, náuseas y vómitos. Con frecuencia aparece broncoespasmo con roncus y sibilancias. Si el cuerpo extraño se enclava en un bronquio fuente, es habitual que exista tos con sibilancias localizadas.

La radiografía de tórax con frecuencia contribuye al diagnóstico, en particular si el material aspirado es radiopaco. En general se afectan los lóbulos inferiores, con más frecuencia del lado derecho. La radiografía en espiración forzada puede mostrar un atrapamiento aéreo en el lado afectado con desviación contralateral del mediastino. La tomografía de tórax puede ser útil en casos dificultosos.

Un paciente que sufre una obstrucción completa de la vía aérea debe ser tratado en forma inmediata. La maniobra más utilizada es la descrita por Heimlich, que consiste en la brusca compresión del abdomen por debajo del diafragma (Fig. 17/1). La misma eleva el diafragma y fuerza el aire fuera del pulmón en cantidad suficiente como para expeler el cuerpo extraño. Se han descrito una serie de complicaciones al realizar la maniobra de Heimlich, incluyendo fracturas costales, regurgitación y reaspiración, ruptura de vísceras abdominales, desprendimiento de retina y neumomediastino.

Cuando el paciente ingresa al hospital, la vía aérea debe ser estabilizada, se debe intentar lograr una adecuada oxigenación, y luego proceder a la remoción del cuerpo extraño. Si bien se han logrado buenos resultados con el empleo del broncofibroscopio, la mayoría de los especialistas prefieren en estos casos el empleo del broncofibroscopio rígido tradicional, ya que tiene una luz mayor y permite una adecuada oxigenación, además de la posibilidad de introducir otros instrumentos a través de él para lograr la toma del cuerpo extraño. En la experiencia de Limper y Prokask, la broncofibroscopía fue satisfactoria en el 60% de los pacientes, mientras que la broncofibroscopía rígida logró éxito en el 98% de los casos.



Fig. 17/1. Maniobra de Heimlich en sujeto consciente.

Una vez resuelta la obstrucción, pueden aparecer complicaciones tardías. Una de ellas es el edema agudo de pulmón no cardiogénico por reexpansión pulmonar. Si se produce edema subglótico, se deberán administrar corticoides. La complicación más frecuente es la neumonía posterior a la extracción. En todos los casos de neumonía persistente, el material aspirado incluye restos vegetales o semillas oleosas, que son altamente irritantes para la vía aérea. La persistencia de la neumonía hace necesaria la realización de una nueva broncoscopia, debido a que puede reconocer la persistencia de cuerpos extraños en la vía aérea.

En algunos casos, el cuerpo extraño está fuertemente impactado y no puede ser removido por broncoscopia. En tal circunstancia deberá realizarse una toracotomía, ya que la presencia del material sólido en el árbol bronquial se asocia con síntomas persistentes y oclusión crónica de la vía aérea, que conduce a secuelas tales como estenosis bronquial, infección persistente y formación de bronquiectasias.

ASPIRACIÓN DE JUGO GÁSTRICO

Ciertos fluidos son tóxicos para el aparato respiratorio y pueden iniciar una reacción inflamatoria que es independiente de la infección bacteriana. Como ejemplos se citan los ácidos, grasas minerales, aceites minerales, alcohol e hidrocarburos. De estos, el jugo gástrico es el más frecuentemente encontrado, por lo que se hará especial referencia al mismo.

La aspiración de contenido gástrico ha sido ampliamente estudiada, habiendo sido dividida en cuatro categorías: a) líquido ácido; b) líquido no ácido; c) restos alimenticios no ácidos; y d) partículas alimenticias ácidas.

La aspiración de líquido ácido, que se ha asimilado al Síndrome de Mendelson, es una neumonitis química. La contribución relativa de la acidez gástrica y del volumen gástrico como factores en la probabilidad de aspiración y o daño pulmonar no es enteramente clara. Muchos investigadores utilizan umbrales de pH gástrico <2,5 y o volúmenes >0,4 ml/kg de peso corporal, debido a que estos en general resultan en lesión pulmonar. Sin embargo, los resultados de una serie de estudios controlados no han demostrado una relación entre el volumen de jugo gástrico y el riesgo de aspiración pulmonar, aunque alguna evidencia sugiere

una relación entre la cantidad y la acidez del fluido aspirado en el pulmón y el grado de neumonía por aspiración. En la actualidad se admite que el volumen de líquido aspirado es menos importante que el tipo de líquido.

Etiología. Este síndrome se produce en pacientes que tienen un disturbio marcado de la conciencia tal como el que resulta de la sobredosis de drogas, convulsiones, o accidentes cerebrovasculares masivos, o por el empleo de anestesia. Se ha demostrado que el riesgo de aspiración aumenta con el grado de deterioro de conciencia, tal como se puede evaluar con la escala de coma de Glasgow.

El síndrome de aspiración durante la anestesia ha disminuido considerablemente de incidencia en los últimos años. En el estudio de Sakai y col., llevado a cabo entre el 2001 y el 2004, sobre 99.441 anestésicos realizadas en un solo instituto médico-quirúrgico, la broncoaspiración comprobada sólo afectó a 14 pacientes, o sea 1 cada 7.103 anestésicos. Los pacientes más afectados fueron aquellos sometidos a cirugía esofágica por vía torácica.

Patogénesis. En base a numerosos estudios en animales se estableció el concepto tradicional de que la acidez del material aspirado es el determinante primario de la lesión pulmonar y de la disfunción respiratoria asociada. Recientemente, sin embargo, el valor de los experimentos animales que involucran la instilación intratraqueal de ácido como modelo de la aspiración en humanos ha sido cuestionado. En efecto, el valor de 2,5 comúnmente citado como el "pH crítico" para la injuria por aspiración en el hombre fue extrapolado de experimentos en animales y nunca fue establecido en forma directa. Los datos relativos al pH "típico" del contenido gástrico en pacientes en riesgo de aspiración son escasos. En muchas condiciones que favorecen la aspiración, incluyendo la presencia de un estómago lleno luego de una ingesta y en varias manifestaciones de disfunción gastrointestinal, es probable que el pH del contenido gástrico sea elevado. En los pacientes en terapia intensiva, en los que las enfermedades de base así como las intervenciones profilácticas y terapéuticas habitualmente alteran la función gastrointestinal, el pH gástrico frecuentemente es más elevado que el de las soluciones utilizadas para el estudio de la aspiración en animales.

En el momento actual, se hace hincapié en el rol de los mediadores proinflamatorios y de células inmunes activadas en la patogénesis de la injuria pulmonar por aspiración. Los estudios han demostrado que la instilación intratraqueal de ácido clorhídrico produce lesión pulmonar a través de la inducción de un proceso inflamatorio complejo que involucra citoquinas, proteasas, eicosanoides, especies reactivas de oxígeno, moléculas de adhesión y leucocitos activados. Uno de los participantes más importantes y de aparición más precoz es la interleukina 8 (IL-8), una potente citoquina que atrae neutrófilos hacia los sitios de inflamación, en particular en el pulmón. Como en otras causas de SDRA, el factor de necrosis tumoral parece ser un mediador de la injuria pulmonar producida por ácido.

En resumen, una gran cantidad de evidencias indican que la injuria pulmonar por aspiración no debe ser atribuida exclusivamente, ni incluso principalmente, a la lesión directa producida por el contenido gástrico ácido. La secuencia patogénica es una interacción compleja entre varios mediadores humorales y celulares de la inflamación, en la cual el rol principal podrían desempeñarlo los neutrófilos, que atraídos por citoquinas y activados, liberarían en el pulmón poderosos mediadores citotóxicos. Este nuevo enfoque patogénico podría sugerir nuevas estrategias terapéuticas.

Anatomía patológica. Cuando el líquido aspirado tiene

un pH menor de 2,4, rápidamente se dispersa a través del pulmón y produce un daño difuso que se caracteriza por descamación de las células bronquiales, edema pulmonar, hemorragia, áreas aisladas de atelectasias, necrosis de los neumonocitos tipo I, y presencia de cuerpos de inclusión. Al cabo de cuatro horas, se produce una infiltración con polimorfonucleares y fibrina, y comienza a desprenderse el epitelio alveolar. En las próximas 24 a 36 horas, se produce consolidación alveolar, y aparecen membranas hialinas. Cuanto menor es el pH y mayor el volumen de lo aspirado, más graves son las lesiones histológicas.

La aspiración de restos alimenticios produce una respuesta inflamatoria prolongada similar a la producida por los ácidos. Dentro de las seis horas de la aspiración, se puede constatar una neumonía hemorrágica con eritrocitos, granulocitos y macrófagos invadiendo los alvéolos y los bronquios. A las 48 horas se puede evidenciar una reacción granulomatosa, que se hace crónica al cabo de una semana, con áreas focales de granulomas conteniendo partículas de alimento en su interior.

Fisiopatología. El problema fisiológico más inmediato y severo es la hipoxemia que ocurre en minutos de la aspiración de jugo gástrico ácido. La hipoxemia es secundaria a varios hechos: cierre reflejo de la vía aérea en respuesta a la aspiración de fluidos, destrucción o alteración de la actividad del surfactante, edema alveolar por la lesión de la membrana alveoloarterial y *shunt* fisiológico por alteración de la relación V/Q.

La aspiración de ácido también afecta a la vasculatura pulmonar y puede causar hipertensión pulmonar. La resistencia vascular pulmonar aumenta y con ello la presión pulmonar. Si la presión pulmonar se mantiene baja, puede ser como consecuencia de la hipovolemia, del bajo volumen minuto cardíaco o de ambos.

Cuadro clínico. La aspiración de grandes cantidades de jugo gástrico ácido produce un cuadro clínico dramático que incluye la presencia de contenido gástrico en la orofaringe, broncoespasmo, tos, cianosis, fiebre, hipoxemia, edema pulmonar, hipotensión y progresión rápida a un Síndrome de dificultad respiratoria aguda y muerte.

Bynum y Pierce han reconocido tres formas clínicas luego de la aspiración: 1) una rápida progresión a la muerte (12%), característicamente dentro de las primeras 24 horas; 2) mejoría clínica y radiográfica rápida (62%), habitualmente en varios días; y 3) estabilización o mejoría inicial, seguida por deterioro con nuevos infiltrados pulmonares o agravación de los existentes (26%), asociado con la presencia de patógenos en el esputo y una evolución fatal en más del 60%. Esta última forma fue interpretada como indicativa de una neumonía bacteriana nosocomial sobreimpuesta a una neumonía química.

En la aspiración de contenido gástrico con restos alimenticios, la hipoxemia es tan grave como en la aspiración de jugo gástrico limpio, pero se suele asociar con un aumento de la PaCO₂ y acidosis, probablemente como consecuencia de una mayor hipoventilación.

La radiografía de tórax de los pacientes que han aspirado gran cantidad de material ácido habitualmente revela un compromiso general de ambos pulmones con consolidación en parches, característico del SDRA (Fig. 17/2). Landay y col., revisando las manifestaciones radiológicas de la aspiración masiva de contenido gástrico, hallaron tres patentes básicas de afectación: 1) consolidación extensa de los espacios aéreos en forma bilateral; 2) consolidación acinar discreta; y 3) opacidades irregulares aisladas. La aspiración de vo-

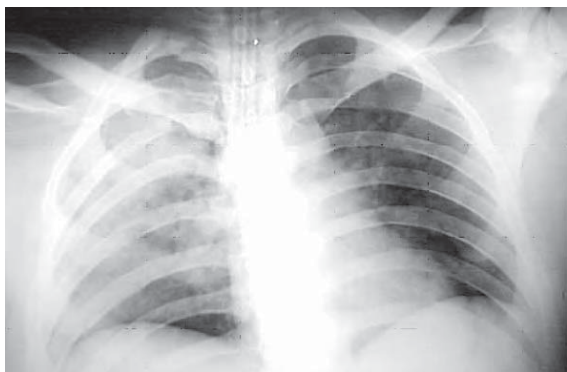


Fig. 17/2. Radiografía de tórax de paciente que presenta broncoaspiración de contenido gástrico como consecuencia de traumatismo grave de cráneo.

lúmenes menores puede producir infiltrados lobares en las porciones dependientes del pulmón. No es infrecuente que los hallazgos radiológicos se agraven en los primeros días, con rápida resolución ulterior.

Además de la aspiración de contenido gástrico ácido, la aspiración es un problema en los pacientes hospitalizados que reciben nutrición enteral, por sonda nasogástrica o nasoyeyunal. Los tubos de nutrición pueden ser colocados en forma inadvertida en el árbol bronquial, pero también puede producirse la broncoaspiración con sondas colocadas en estómago o duodeno. En estos casos el cuadro clínico se caracteriza habitualmente por la presencia de fiebre y nuevos infiltrados en la radiografía de tórax, siendo menos dramático que en la aspiración por vómito masivo.

En resumen, la aspiración de una cantidad significativa de contenido gástrico al pulmón, produce una insuficiencia respiratoria aguda independientemente de la naturaleza del material aspirado. Si el aspirado es pequeño en volumen, tiene un pH mayor de 2,5, no contiene restos alimenticios y tiene escaso contenido bacteriano, la recuperación será rápida. Si en cambio, el pH es menor de 2,5, el líquido es hipertónico, o contiene restos alimenticios, la respuesta inflamatoria será mayor y más prolongada, generando un compromiso respiratorio severo.

Brito y Demling han descrito distintas etapas clínicas en el síndrome de broncoaspiración, como se indica en la Tabla 17/2.

Pronóstico. La mortalidad por aspiración de contenido gástrico oscila entre 0 y 70%. El amplio rango de mortalidad es debido a la presencia de condiciones comórbidas y variaciones en la naturaleza y el volumen del material aspirado. La mayoría de los informes asociados con alta mortalidad describen pacientes que estaban severamente enfermos o

Tabla 17/2. Presentación clínica de la broncoaspiración.

Obstrucción mecánica por el aspirado (comienzo inmediato)

Disnea, taquipnea, en ocasiones cianosis
Retracción de la pared torácica, respiración forzada
Evidencia de aspiración gástrica en la orofaringe
En la radiografía de tórax: infiltrados tempranos, pérdida de volumen pulmonar

Respuesta a la lesión química (primeras horas)

Disnea continua, aumento en la producción de esputo
Roncus y sibilancias en el sitio involucrado
Evidencia radiográfica de infiltrado focal progresivo

Respuesta a la reacción inflamatoria (1-3 días)

Aumento de los síntomas, disnea, taquicardia, hipovolemia
Roncus y sibilancias más difusos
Evidencia radiográfica de consolidación en curso

Respuesta a la infección nosocomial (varios días a semanas)

Similar a cualquier forma de infección sobreimpuesta a una injuria pulmonar aguda

crónicamente debilitados en el momento de la aspiración. Son factores de mal pronóstico la presencia de shock al inicio, el pH del aspirado menor de 1,75, el compromiso de más de dos lóbulos en la radiografía de tórax y la presencia de SDRA o de infección secundaria.

Prevención. En muchas circunstancias, la aspiración de contenido gástrico puede ser evitada. El riesgo de aspiración en los pacientes inconscientes puede ser reducido por una adecuada posición en el lecho o durante los traslados: semipronación con la cabeza más baja.

En los pacientes en terapia intensiva, en particular sometidos a asistencia respiratoria mecánica o a nutrición enteral, se recomienda la elevación de la cabecera de la cama a 30°. Esta posición reduce el reflujo gastroesofágico y la aspiración de contenido gástrico a la vía aérea inferior (Fig. 17/3).

La cirugía de emergencia se asocia con un riesgo elevado. La incidencia de aspiración en este contexto puede ser reducida por el empleo de anestésicos regionales cuando sea apropiado o por la intubación endotraqueal con el paciente despierto antes de la inducción de una anestesia general.

Debido a la variabilidad entre los pacientes en la velocidad del vaciamiento gástrico, especialmente luego de la ingesta de alimentos sólidos, no existe un tiempo específico para asumir que el estómago está completamente libre de alimentos. En pacientes sometidos a cirugía electiva, el tiempo recomendado de ayuno es de seis horas. La Asociación Americana de Anestesia, por su parte, ha realizado las siguientes recomendaciones para ayuno: dos horas para fluidos claros; cuatro horas para leche (en infantes) y seis horas para una comida liviana.

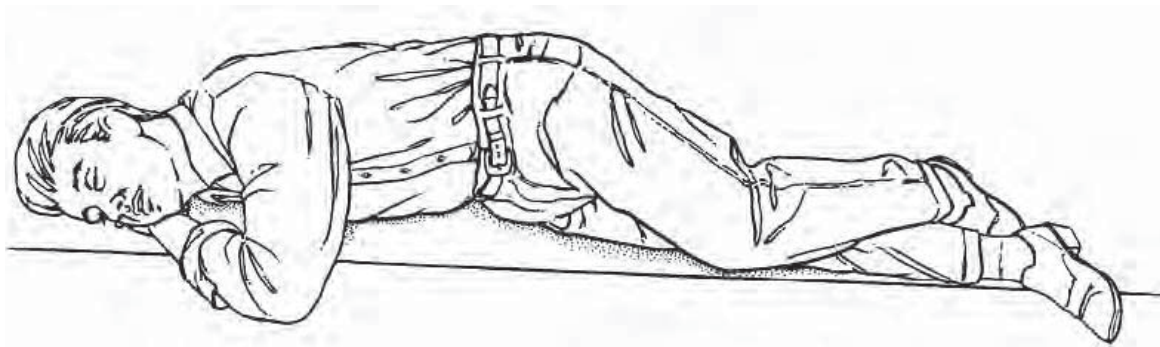


Fig. 17/3. Posición lateral de seguridad.

Durante la inducción de una anestesia general, en la cual los reflejos de protección están abolidos hasta que el tubo con manguito insuflable produzca el bloqueo de la vía aérea, existe un riesgo potencial para la aspiración. Con el fin de acortar este intervalo, se ha desarrollado la estrategia de "inducción de secuencia rápida". La misma se basa en la administración simultánea de un hipnótico y un relajante muscular, la realización de presión sobre el cricoides, y la realización de la laringoscopia y la intubación en un periodo que no supere los 90 segundos. Luego que el manguito del tubo endotraqueal es insuflado y se confirma que el tubo está correctamente colocado, se libera la presión sobre el cricoides y se realiza anestesia de mantenimiento.

Se han recomendado una serie de drogas para alterar el volumen gástrico residual y el pH, incluyendo los bloqueantes H₂, antiácidos, metoclopramida y omeprazol. Si bien su empleo puede ser útil en pacientes con riesgo de broncoaspiración, también se ha asociado con una mayor incidencia de neumonía nosocomial, en particular en pacientes en asistencia respiratoria mecánica, por lo que en la actualidad su uso no es recomendable. Los agentes que promueven la motilidad intestinal, del tipo de la metoclopramida, parecen ser útiles, ya que resuelven un problema frecuente del paciente en terapia intensiva, y al menos teóricamente evitarían el desarrollo de neumonía por aspiración.

En guías recientes de la American Society of Anesthesiologists no se recomienda el empleo rutinario en el preoperatorio de medicaciones que bloquean la secreción gástrica ácida, de antiácidos, de antieméticos ni de anticolinérgicos con el objetivo de disminuir el riesgo de aspiración pulmonar en pacientes que no tienen un aparente incremento en dicho riesgo.

En muchos artículos se recomienda la discontinuación de la nutrición enteral cuando el volumen de residuo gástrico excede un determinado umbral. Esta práctica no está basada en la evidencia, y no tiene bases fisiológicas. En efecto, recientemente Lin y van Citters mostraron que durante la nutrición en el estómago, el volumen de residuo gástrico alcanza una meseta recién entre las cinco y 20 horas, comparable al volumen encontrado en el estómago normal en el período posprandial. McClave y col., por su parte, han realizado un estudio prospectivo en el cual demostraron la escasa validez del examen del volumen residual para establecer el riesgo de aspiración. La conclusión de los autores es que la alimentación no debe ser suspendida por el hallazgo de volúmenes residuales de 400 a 500 ml, en ausencia de otros signos de intolerancia. La abrupta cesación de la alimentación enteral debe estar reservada para aquellos pacientes con regurgitación y aspiración evidente y confirmada.

En la actualidad se admite que la colocación de una sonda de gastrostomía no parece ser superior a la alimentación por sonda nasogástrica. La sonda de gastrostomía no ofrece protección contra las secreciones orales colonizadas, y se sabe que aumenta el reflujo gastroesofágico. Por ende, con la excepción de un estudio de Norton y col., la mayoría de los autores han encontrado una incidencia similar de aspiración durante la nutrición con gastrostomía y con sonda nasogástrica.

Tratamiento

Aspiración endotraqueal. Si se constata una broncoaspiración, es útil realizar una aspiración traqueal. Al estimular la tos, se puede remover parte del material aspirado, y también se puede confirmar el diagnóstico. Puesto que el líquido y las pequeñas partículas aspiradas se dispersan rápidamente y dañan el pulmón en forma instantánea, no es aconsejable

la instilación de ninguna sustancia destinada a contrarrestar los efectos del material aspirado.

Administración de oxígeno. La aspiración puede aumentar las complicaciones asociadas con la administración de oxígeno. Aunque la administración de oxígeno al 50% se considera segura en la mayoría de los casos, cuando se administra luego de la aspiración de ácido, puede resultar en edema pulmonar, dificultad respiratoria y mortalidad, así como en una disminución de la oxigenación arterial, de la *compliance* pulmonar y de la síntesis de surfactante alveolar. Esto puede deberse a una sensibilización de las células pulmonares a través de mecanismos inflamatorios producidos por la aspiración ácida.

Asistencia respiratoria mecánica. En caso de SDRA severo instalado como consecuencia de la broncoaspiración, será necesaria la inmediata aplicación de asistencia respiratoria mecánica, en ocasiones con PEEP, o la administración de CPAP. Si el paciente está alerta y no existe riesgo de una nueva aspiración, la CPAP con máscara sin intubación puede ser suficiente. Si el paciente está obnubilado, no puede mantener una adecuada vía aérea, o está en riesgo de nueva aspiración, la intubación endotraqueal será imprescindible.

Recientemente, Easby y col. han recomendado el empleo de ventilación en posición prona en pacientes con broncoaspiración constatada. Los autores presentan una experiencia en un grupo limitado de pacientes en los cuales la ventilación en decúbito prono permitió una mejoría significativa en la oxigenación, pudiendo la técnica evitar la progresión de la neumonitis por aspiración y permitir una mejor remoción del material aspirado.

En pacientes con SDRA grave por broncoaspiración, puede ser necesario recurrir a técnicas más complejas de asistencia respiratoria, como la ventilación a presión positiva de baja frecuencia, con la remoción simultánea del CO₂ por técnica extracorporea.

Tratamiento farmacológico. El empleo adecuado de fluidos es muy importante en los pacientes con severa aspiración. Se debe restaurar el volumen intravenoso perdido a través del edema pulmonar. Por otra parte, si se necesita emplear niveles elevados de PEEP, el retorno venoso puede disminuir, acentuando los efectos fisiológicos de la hipovolemia, y el volumen minuto cardíaco puede descender significativamente, deteriorando aún más el transporte de oxígeno. Con frecuencia es necesario emplear un catéter de arteria pulmonar para tener la seguridad de que el reemplazo de volemia es el adecuado.

Si bien los corticoides se han utilizado con frecuencia en esta patología, no existe ninguna evidencia sobre la utilidad de los mismos, por lo que no se recomienda su empleo.

El uso de β₂agonistas inhalados es promisorio debido a que pueden disminuir la permeabilidad endotelial en el pulmón y aumentar la resolución del edema alveolar. Un estudio clínico demostró que se pueden obtener niveles terapéuticos de β₂agonistas en el líquido de edema pulmonar con la técnica estándar de aerosolización en pacientes intubados y ventilados con SDRA.

La neumonitis por aspiración es no infecciosa en su estadio inicial, y muchos episodios de neumonitis por aspiración se pueden resolver con cuidado de soporte, sin antibióticos, por lo que inicialmente, no es aconsejable emplear antibióticos cuando se presume la aspiración de material estéril. Un grupo de exclusión son los pacientes con ileo prolongado en los cuales la colonización gástrica por flora mixta aerobia y anaerobia es frecuente, lo cual hace conveniente el empleo de antibióticos en caso de producirse una broncoaspiración.

También deben utilizarse en casos de evidencia clara de infección, tal como la presencia de fiebre elevada, esputo purulento, leucocitosis e infiltrados progresivos en la radiografía de tórax, siguiendo las pautas que se establecen en el apartado siguiente.

NEUMONÍA POR ASPIRACIÓN

Concepto. El término neumonía por aspiración hace referencia al proceso infeccioso que se desarrolla como consecuencia de la aspiración de material contaminado a la vía aérea. Nelson y Lesser distinguen tres entidades clínicas distintas asociadas con la aspiración de material contaminado al pulmón, a saber:

- 1.- *Aspiración de material orofaríngeo contaminado.* Esta enfermedad, que puede manifestarse por una neumonía necrotizante, un absceso pulmonar o un empiema, es primariamente una infección supurativa resultante del pasaje de un inóculo con alta densidad bacteriana de la orofaringe hacia el tracto respiratorio inferior en un huésped susceptible. La preexistencia de una enfermedad gingivodental predispone a este tipo de infección, asociada con otras condiciones conocidas por incrementar la densidad y patogenicidad de la flora orofaríngea. La bacteriología de la infección pulmonar refleja la flora del sitio de origen, la orofaringe. En la neumonía adquirida en la comunidad de este tipo, los organismos anaerobios juegan un rol importante. Las alteraciones en la flora faríngea en los pacientes hospitalizados explican el diferente perfil bacteriológico de las infecciones nosocomiales, que más frecuentemente son producidas por organismos aerobios Gram negativos y *Staphylococcus aureus*.
 - 2.- *Neumonía secundaria a la aspiración de jugo gástrico.* Aunque las secreciones orofaríngeas pueden entrar al pulmón durante la aspiración de jugo gástrico, la infección rara vez ocurre en este momento. Parecería ser que la dilución de las bacterias por el material gástrico disminuye su concentración a un nivel muy bajo como para producir neumonía. En la forma típica, el paciente se estabiliza o aun mejora luego de la aspiración inicial, pero después se deteriora con nuevos o crecientes infiltrados radiológicos, fiebre y leucocitosis, y aparición de esputo purulento. Aun utilizando métodos diagnósticos invasivos, puede ser difícil establecer la presencia de una infección y distinguir la lesión infecciosa de la no infecciosa.
 - 3.- *Aspiración en el paciente crítico, en particular en asistencia respiratoria mecánica.* Los pacientes críticos presentan un riesgo aumentado de aspiración y de neumonía por aspiración. Una serie de factores pueden aumentar el riesgo de aspiración en estos pacientes, incluyendo la posición supina, presencia de gastroparesis e intubación nasogástrica. El reflujo gastroesofágico se produce en los pacientes críticos aun en ausencia de sonda nasogástrica y alimentación enteral. Se ha descrito la presencia de un trastorno de la motilidad gastrointestinal importante, variando entre un retardo moderado en el vaciamiento gástrico y una marcada gastroparesis, en condiciones tales como quemaduras, sepsis, trauma, cirugía y shock.
- La aspiración en los pacientes en asistencia respiratoria mecánica constituye otra entidad clínica. En estos casos, las enfermedades de base del paciente, así como las intervenciones iatrogénicas, generalmente conducen al sobrecrecimiento bacteriano en el estómago y el duodeno, así como a una alteración de las defensas pulmonares. La aspiración eventual de este material en la tráquea y los pulmones constituye

el mecanismo patogénico más importante de la neumonía asociada a la asistencia respiratoria, siendo los organismos patogénicos de origen intestinal. El riesgo de aspiración es especialmente alto luego de la remoción del tubo endotraqueal, debido al efecto residual de las drogas sedantes, la presencia de una sonda nasogástrica, y la disfunción de la deglución relacionada con alteraciones locales en la vía aérea. Dada su importancia en las unidades de terapia intensiva, este tipo particular de neumonía se analiza en un capítulo individual.

Etiología. Algunos estudios antiguos demostraron la predominancia de bacterias anaerobias en la etiología de la neumonía relacionada con la aspiración que ocurre en la comunidad, así como la alta predominancia de aspiración pulmonar en los pacientes con infecciones pleuropulmonares producidas por anaerobios. Estudios recientes han demostrado que esta proporción de infección por gérmenes anaerobios es mucho menor.

La bacteriología de la neumonía por aspiración está íntimamente ligada con la flora de la cavidad orofaríngea, lo que determina que la etiología de la neumonía por aspiración esté determinada por la situación particular del paciente. Bajo circunstancias normales, la cavidad oral está habitada por 10^8 bacterias/ml de saliva, con una predominancia de organismos anaerobios. Los individuos con mala higiene dental y gingivitis tienen un nivel de anaerobios superior a 10^{11} organismos/ml saliva. Los pacientes con hospitalización prolongada y enfermedades de base pueden estar colonizados por bacilos entéricos Gram negativos.

La microbiología de la aspiración depende del tipo de la misma. El-Solh y col. analizaron la etiología bacteriana en 95 pacientes institucionalizados con neumonía por aspiración severa, e investigaron su relación con la higiene bucal. De los 67 patógenos identificados, los bacilos entéricos Gram negativos fueron los más frecuentes (49%), seguidos por bacterias anaerobias (16%) y *Staphylococcus aureus* (12%). Los gérmenes anaerobios más frecuentemente encontrados fueron *Prevotella* y *Fusobacterium sp.* Los bacilos aerobios fueron recuperados en asociación con anaerobios en el 55% de los casos. La bacteriología de la neumonía por aspiración en estos casos parece representar los microorganismos aerobios que colonizan la placa dental o la cavidad orofaríngea en el momento de la aspiración.

Las bacterias aerobias se pueden encontrar como patógenos primarios en aproximadamente el 10% de los casos, o asociados a los anaerobios (40% de casos) e incluyen *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae* y *P. aeruginosa*.

En los pacientes con neumonía desarrollada en los primeros días del ingreso a terapia intensiva, los gérmenes habituales son *Streptococcus pneumoniae*, *S. aureus*, *E. coli*, *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus viridans*, solos o en combinación.

En los pacientes que adquieren la infección luego de varios días de hospitalización, en particular si están en asistencia respiratoria, los gérmenes son hospitalarios: *E. aureus*, *Serratia marcescens*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa*. Estos datos deben ser tenidos en cuenta, ya que es claro que los pacientes graves tienen una bacteriología particular que se hace evidente cuando desarrollan infección pulmonar.

Fisiopatología. Los distintos tipos de infecciones pleuropulmonares relacionados con la aspiración (neumonitis, neumonía necrotizante, absceso pulmonar y empiema pleural) deben ser considerados como un proceso único con un continuum de cambios.

El estado inicial, neumonitis, consiste en el relleno alveolar con edema y células inflamatorias. La distribución de la lesión es característica, asentando habitualmente sobre los segmentos dependientes, particularmente los segmentos superiores de los lóbulos inferiores y los segmentos posteriores de los lóbulos superiores; y tendiendo a localizarse sobre la superficie pleural, asumiendo la forma de una pirámide con el apex en el hilio.

Normalmente, el material inhalado es eliminado en forma eficaz por la actividad ciliar, la tos y los macrófagos alveolares. Si el mecanismo de protección no es efectivo, se produce la infección. Los tubos endotraqueales dificultan la tos, impiden los mecanismos de clearance pulmonar, y permiten el pasaje de secreciones orofaríngeas hacia el árbol traqueobronquial. En la neumonía que sigue a la aspiración de contenido gástrico, por su parte, el jugo gástrico ácido y las enzimas son los agentes lesionales primarios.

Si no se instala un tratamiento adecuado, el proceso conduce a la neumonía necrotizante o al absceso pulmonar, el último habitualmente circunscrito por un proceso de fibrosis, que minimiza la extensión de la lesión. La extensión pleural de las neumonías por aspiración conduce al engrosamiento pleural o al empiema.

Cuadro clínico. En pacientes con neumonía por aspiración, a diferencia de aquellos con neumonitis por aspiración, el episodio de aspiración generalmente pasa desapercibido. El diagnóstico puede ser inferido cuando un paciente en riesgo de aspiración presenta evidencia radiográfica de un infiltrado en un segmento broncopulmonar característico. En pacientes cuya aspiración se produce en posición recumbente, los sitios más comunes de compromiso son los segmentos posteriores de los lóbulos superiores y los segmentos apicales de los lóbulos inferiores, mientras que en pacientes cuya aspiración se produce de pie o en posición semirecumbente, son habitualmente afectados los segmentos basales de los lóbulos inferiores. El curso habitual es el de un proceso neumónico agudo, con hallazgos similares a los de la neumonía adquirida en la comunidad. Sin tratamiento, sin embargo, estos pacientes tienen una alta incidencia de cavitación y formación de abscesos en el pulmón. Luego de la cavitación, se evidencia la presencia de esputo pútrido en el 50% de los pacientes. La hemoptisis también es frecuente. El cuadro clínico se completa con los signos de un proceso neumónico agudo: fiebre, mal estado general, tos seca, y frecuentemente, dolor pleurítico, pero con un comienzo insidioso.

La severidad de la enfermedad varía considerablemente. Los pacientes con absceso instalado, en general, se encuentran moderada o severamente comprometidos.

Diagnóstico. El diagnóstico de neumonía por aspiración es sencillo cuando se constata la broncoaspiración, en un paciente que tiene una radiografía de tórax previamente normal y subsecuentemente desarrolla una neumonía en una relación temporal con el evento aspirativo. Desgraciadamente, esta secuencia simple no es la habitual.

Los siguientes elementos son importantes para el diagnóstico: demostración de broncoaspiración o presencia de predisposición para ello, enfermedad en los segmentos dependientes, formación de cavitación o empiema (Fig. 17/4 y 17/5), esputo pútrido, enfermedad periodontal o gingivitis, y aislamiento de gérmenes característicos en el material obtenido por una técnica confiable.

Es importante evaluar la estructura y función del mecanismo deglutorio. Ello permite predecir la presencia de una dificultad en la fisiología deglutoria en cualquiera de sus etapas. La evaluación instrumental suplementa la evaluación clínica. La evaluación de la deglución mediante videofluoroscopia es el método más comúnmente utilizado para determinar la naturaleza y extensión del desorden deglutorio. En la actualidad se está utilizando con frecuencia la fibroendoscopia para evaluar la fisiología de la deglución y el riesgo de aspiración. Otras técnicas menos utilizadas incluyen la centellografía, la electromiografía y la manometría.

El esputo expectorado no puede ser utilizado para cultivos anaerobios debido a la presencia habitual de este tipo de gérmenes en la flora indígena de la orofaringe, que contaminan el espécimen. La bacteriemia es excepcional, por lo que los hemocultivos rara vez son de utilidad. La aspiración transtraqueal, muy utilizada hace algunos años, se consideró una técnica muy adecuada para obtener material con destino al cultivo para gérmenes anaerobios. La punción directa del área de condensación es una técnica con alto rendimiento y escaso riesgo en pacientes que no están en asistencia respiratoria mecánica.

Los métodos invasivos de obtención de material en los pacientes con neumonía nosocomial, incluyendo el empleo del catéter recubierto o del lavado broncoalveolar a través de broncofibroscopia, son poco útiles para el aislamiento de gérmenes anaerobios.

El diagnóstico de empiema está basado en la demostración de fluido pleural purulento. Los ultrasonidos y la tomografía computada pueden ser muy útiles para la detección y locali-

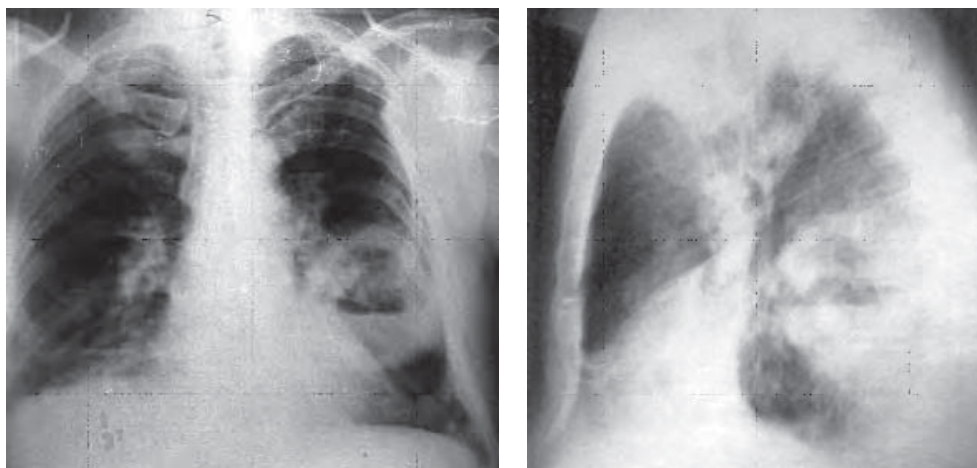


Fig. 17/4. Absceso de pulmón en paciente etilista luego de copiosa ingesta de alcohol.

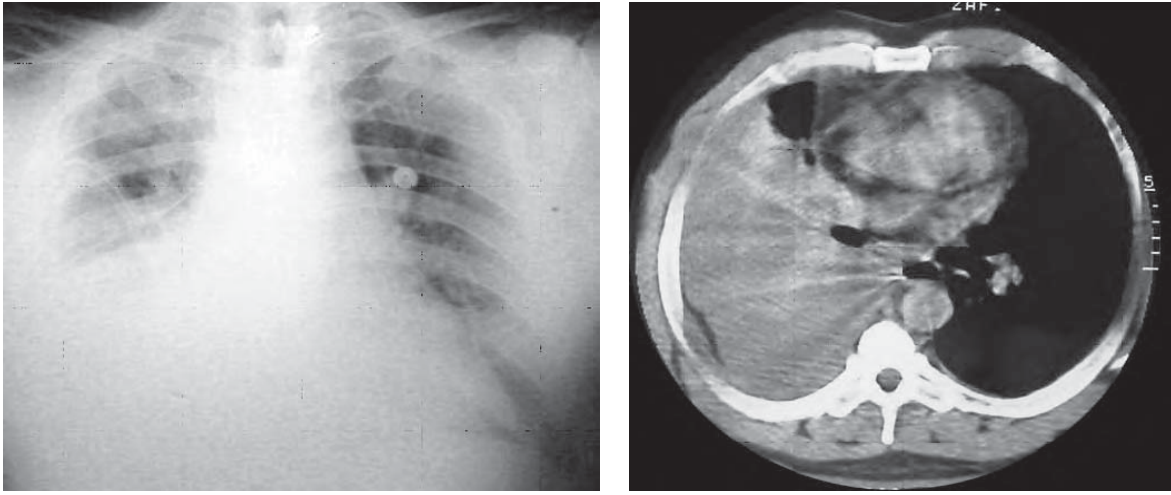


Fig. 17/5. Empiema pleural derecho subsiguiente a neumonía por aspiración.

zación de los empiemas, en particular cuando los mismos son loculados (Fig. 17/5). Las características fisicoquímicas y los cultivos adecuados son de alta eficiencia para establecer el diagnóstico correcto en presencia de una colección pleural.

Pronóstico. El pronóstico depende del tipo de proceso patológico de base o predisponente; y en el caso de las neumonías necrotizantes severas, de la celeridad con la cual se instituye una terapéutica apropiada. Los abscesos pulmonares por anaerobios se asocian con una mortalidad de alrededor del 15%. La mortalidad es más elevada en las neumonías agudas producidas por gérmenes aerobios Gram negativos: *Pseudomonas* y *Acinetobacter*, o por *Staphylococcus aureus*.

La complicación más común es el empiema, con o sin presencia de fístulas broncopleurales. La mortalidad del empiema alcanza al 5-10%. La infección generalizada se produce ocasionalmente.

Tratamiento. La terapéutica antimicrobiana es la clave del tratamiento. La terapéutica debe ser individualizada, tomando en cuenta la severidad de la enfermedad (forma severa o no severa), donde se adquirió la infección (comunidad o nosocomial), y la presencia o ausencia de factores de riesgo para la colonización con gérmenes Gram negativos multirresistentes (Tabla 17/3).

Es importante utilizar terapéutica prolongada, a efectos de evitar las recaídas; la duración de cada tratamiento debe ser individualizada, pero en general se requieren períodos de 15 a 20 días en la neumonía nosocomial, y hasta tres meses en

presencia de abscesos pulmonares por anaerobios. El drenaje es imprescindible en presencia de empiema pleural.

El régimen antibiótico debe ser modificado si el paciente tiene una infección severa, si la aspiración fue adquirida en el hospital, o si existen factores de riesgo para colonización por gérmenes Gram negativos, lo que incluye malnutrición, enfermedad severa, coma, intubación, diabetes, cirugía previa, enfermedad pulmonar, empleo previo de antibióticos, hospitalización prolongada, etc. En este contexto, es más probable la infección con gérmenes Gram negativos más virulentos u organismos multirresistentes, lo cual exige una cobertura antibiótica adicional. La situación particular creada por la neumonía asociada a la asistencia respiratoria mecánica se analiza en un capítulo individual.

El drenaje postural es un componente importante de la terapéutica de los abscesos pulmonares. La broncoscopia ocasionalmente es útil para lograr un adecuado drenaje, permite la remoción de cuerpos extraños cuando están presentes, y permite en ocasiones tomar una biopsia ante la sospecha de un tumor.

BIBLIOGRAFÍA

- Apfel C., Roewer N.: Ways to prevent and treat pulmonary aspiration of gastric contents. *Curr Opin Anaesthesiol* 18:157-2005
- Bartlett J., Gorbach S.: The bacteriology of aspiration pneumonia. *Am J Med* 56:202-1974
- Bartlett J., Gorbach S.: The triple threat of aspiration pneumonia. *Chest*

Tabla 17/3. Antibióticos empíricos recomendados para los síndromes de aspiración.

Síndrome y situación clínica	Antibiótico (dosis habitual)
<ul style="list-style-type: none"> • Neumonitis por aspiración con síntomas o signos de más de 48 horas • Obstrucción del intestino delgado o empleo de antiácidos o agentes antisecretorios 	<ul style="list-style-type: none"> • Levofloxacin (500 mg/día) o ceftriazona (1 a 2 g/día)
<ul style="list-style-type: none"> • Neumonía por aspiración Neumonía adquirida en la comunidad Residencia en guarderías 	<ul style="list-style-type: none"> • Levofloxacin (500 mg/día) o ceftriazona (1 a 2 g/día) • Levofloxacin (500 mg/día) o ceftriazona (1 a 2 g/día) o ciprofloxacina (400 mg cada 12 horas) o piperacilina-tazobactam (3,375 g cada 6 horas)
<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad periodontal severa, esputo pútrido o alcoholismo 	<ul style="list-style-type: none"> • Levofloxacin (500 mg/día) o ceftriazona (1 a 2 g/día) • Levofloxacin (500 mg/día) o ceftriazona (1 a 2 g/día) o piperacilina-tazobactam (3,375 g cada 6 horas) o ceftazidima (2 g cada 8 horas) • Piperacilina-tazobactam (3,375 g cada 6 horas) o imipenem (500 mg cada 8 horas) o una combinación de dos drogas: levofloxacin (500 mg/día) o ceftriazona (1-2 g/día) más clindamicina (600 mg cada 8 horas) o metronidazol (500 mg cada 8 horas).

- 68:560-1975
- Boysen P, Modell J.: Pulmonary aspiration of stomach contents. En Shoemaker W., Ayres S., y col.: *Textbook of Critical Care*. Lippincott Philadelphia 1995
- Britto J., Demling R.: Aspiration lung injury. *New Horizons* 1:435-1993
- Bynum L., Pierce A.: Pulmonary aspiration of gastric contents. *Am Rev Respir Dis* 114:1129-1976
- Cassiere H.: Aspiration pneumonia: Current concepts and approach to management. *Medscape Respiratory Care* 2(1),1998
- Coppage L., Jolles H.: Imaging of the chest in the intensive care setting. En Shoemaker W., y col.: *Textbook of Intensive Care Medicine*. Third Edition. Saunders Philadelphia 1995
- Dawson P, Cockroft S.: Emergency endotracheal intubation and aspiration pneumonitis. *Int J Intensive Care* 3:62-1996
- DePaso W.: Aspiration pneumonia. *Clin Chest Med* 12:269-1991
- Dziewas R., Ritter M., Schilling M.: Pneumonia in acute stroke patients fed by nasogastric tube. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75:852-2004
- Easby J., Abraham R., Bonner S.: Prone ventilation following witnessed pulmonary aspiration: the effect on oxygenation. *Intensive Care Med* 29:2303-2003
- El-Solh A., Pietrantonio C., Bhat A.: Microbiology of severe aspiration pneumonia in institutionalized elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 167:1650-2003
- Finegold S.: Aspiration pneumonia, lung abscess, and empiema. En Pennington J.: *Respiratory infections: diagnosis and management*. Third Ed. Raven Press, New York, 1994
- Folkesson H., Matthay M.: Acid aspiration induced lung injury in rabbits is mediated by interleukin 8 dependent mechanisms. *J Clin Invest* 96:107-1995
- Fox K., Mularski R., Sarfati M.: Aspiration pneumonia following surgically placed feeding tubes. *Amer J Surg* 170:564-1995
- Gleeson K., Egli D., Maxwell S.: Quantitative aspiration during sleep in normal subjects. *Chest* 111:1266-1997
- Goodwin S.: Aspiration syndromes. En Civetta J., Taylor R., Kirby R. (Ed.): *Critical Care*. Philadelphia, JB Lippincott, 1992
- Heyland D., Tougas G., Cook D.: Cisapride improves gastric emptying in mechanically ventilated, critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 154:1678-1996
- Hoyt J.: Aspiration pneumonitis. Patient risk factors, prevention, and management. *J Intens Care Med* 5 (Suppl): 52, 1990
- Janssens J.: Pneumonia in the elderly (geriatric) population. *Curr Opin Pulm Med* 11:226-2005
- Kadowaki M., Demura Y., Mizano S.: Reappraisal of clindamycin IV monotherapy for treatment of mild-to-moderate aspiration pneumonia in elderly patients. *Chest* 127:1276-2005
- Landay M., Christensen E.: Pulmonary manifestations of acute aspiration of gastric contents. *Am J Roentgenol* 131:587-1978
- Limper H., Prakash U.: Tracheobronchial foreign bodies in adults. *Ann Intern Med* 112:604-1990
- Lin H., Van Citters G.: Stopping enteral feeding when gastric residual volume exceeds an arbitrary threshold is not physiologically sound (Abst 78). *Amer Society of Parenteral and Enteral Nutrition*. 21st Clinical Conference, San Francisco, CA, 1997
- Marik P.: Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia. *N Engl J Med* 344:665-2001
- Marik P., Kaplan D.: Aspiration pneumonia and dysphagia in the elderly. *Chest* 124:328-2003
- McClave S., Lukan J., Stefater J.: Poor validity of residual volumes as a marker for risk of aspiration in critically ill patients. *Crit Care Med* 33:324-2005
- Metheny N., Cluse R.: Bedside methods for detecting aspiration in tube-fed patients. *Chest* 111:724-1997
- Matthay M., mednick G., Matthay Z.: Aspiration-induced lung injury: experimental and human studies. En Vincent J. (Edit): *2006 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Springer, Berlin, 2006
- Norton B., Homer Ward M., Long R.: A randomised prospective comparison of percutaneous endoscopic gastrostomy and nasogastric feeding after acute dysphagic stroke. *BMJ* 312:13-1996
- Nelson J., Lesser M.: Aspiration-induced pulmonary injury. *J Intensive Care Med* 12:279-1997
- Pisegna J., Martindale R.: Acid suppression in the perioperative period. *J Clin Gastroenterol* 39:10-2005
- Sakai T., Planinsic R., Quinlan J.: The incidence and outcome of perioperative pulmonary aspiration in a university hospital: a 4-year retrospective analysis. *Anesth Analg* 103:941-2006
- Shifrin R., Choplin R.: Aspiration in patients in critical care units. *Radiol Clin North Amer* 34:83-1996
- Teabeaut J.: Aspiration of gastric contents. *Am J Pathol* 28:51-1952
- Thibodeau L., Verdile V., Bartfield J.: Incidence of aspiration after urgent intubation. *Am J Emerg Med* 15:562-1997
- Tiejten P., Kaner R., Quinn C.: Aspiration emergencies. *Clin Chest Med* 15:117-1994
- Terpenning M.: The 10 most common questions about aspiration pneumonia. *Infect Dis Clin Pract* 5:42-1996
- Tryba M.: The gastropulmonary route of infection: fact of fiction? *Am J Med* 91 (Suppl 2A):135S-1991
- Warner M., Warner M.: Clinical significance of pulmonary aspiration during the perioperative period. *Anesthesiology* 78:56-1993
- Warner M., Caplan R., Epstein B.: Practice guidelines for preoperative fasting and the use of pharmacologic agents to reduce the risk of pulmonary aspiration: application to healthy patients undergoing elective procedures. <http://www.asahq.org/publicationsAndServices/npoguide.html>. Consultado julio 2005

CAPÍTULO 18

Lesiones agudas por inhalación

DRES. CARLOS LOVESIO Y ANA FUMAGALLI

CONCEPTOS GENERALES

Se han desarrollado numerosos esquemas de clasificación a los fines de organizar la enorme cantidad de posibles tóxicos inhalatorios. La mayoría de las revisiones sobre la inhalación aguda de tóxicos se basan en el mecanismo de toxicidad de los diversos agentes, así como si actúan como irritantes pulmonares o toxicantes sistémicos. Miller y Chang, por su parte, han propuesto organizar los toxicantes en base a la localización o fuente de la exposición, debido a que así es como la mayoría de los pacientes se presentan al departamento de emergencia. Las localizaciones o fuentes que los autores definen son ocupacional/industria, doméstica/comunidad, y armas químicas.

Los agentes que producen lesiones por inhalación pueden ser inhalados como gases, vapores, partículas sólidas o aerosoles líquidos. Bajo condiciones de alta temperatura, se puede producir la combustión o la pirolisis de la sustancia, dependiendo de la presencia o ausencia de oxígeno, respectivamente. Ambas situaciones se asocian con la producción

de humo que consiste en una mezcla de gases, vapores, gotas líquidas y partículas carbonáceas. Las partículas grandes y las gotas ($>0,5 \mu$) se depositan en la nariz y en los conductos de pasaje, mientras que las partículas pequeñas alcanzan los bronquiolos terminales y los alvéolos. Las partículas pueden servir como medio de transporte para la introducción de gases tóxicos en el tracto respiratorio inferior.

El mecanismo de la injuria por inhalación consiste en una combinación de 1) lesión térmica directa de la vía aérea superior por la inhalación de gases calientes, 2) daño directo del pulmón por inhalación de productos tóxicos de la combustión, y 3) daño tóxico sistémico, por inhalación de monóxido de carbono y cianuro. Las lesiones localizadas en el pulmón pueden ser subdivididas en aquellas resultantes de la acción de gases irritantes y aquellas causadas por sensibilización pulmonar. Las lesiones pulmonares agudas posteriores a la inhalación de irritantes respiratorios son producidas por un efecto tóxico directo de comienzo rápido, mientras que las lesiones inducidas por hipersensibilidad son mediadas inmunológicamente y pueden requerir meses o años para desarrollarse. Las sustancias que producen toxicidad sistémica, por su parte, pueden ser subdivididas en asfixiantes simples y químicos, organofosforados, hidrocarburos y humos de metales. Puede producirse la combinación de todos estos efectos, y a su vez un mismo agente puede producir diferentes reacciones en función de la intensidad y la duración de la exposición.

Un agente único puede producir muchos síndromes diferentes, dependiendo de la intensidad y duración de la exposición. La exposición intensa de corta duración produce síntomas dramáticos y agudos tales como edema pulmonar o broncoespasmo severo; mientras que la exposición de poca intensidad pero durante tiempo prolongado se asocia con disnea de comienzo insidioso, luego de un período prolongado de latencia.

A los fines del presente capítulo, se analizarán distintas situaciones clínicas: inhalación de sustancias asfixiantes, inhalación de gases tóxicos e inhalación de humo.

INHALACIÓN DE ASFIXIANTE

Etiología

Los *asfixiantes simples* incluyen el dióxido de carbono (CO_2), el nitrógeno (N_2), el metano (CH_4), el helio y el hidrógeno, los que se encuentran normalmente presentes en la atmósfera y que pueden ser fatales en concentraciones elevadas. Los *asfixiantes celulares* están presentes en la atmósfera en cantidades mínimas, siendo liberados en los procesos de manufacturas o de combustión; los mismos asfixian a bajas concentraciones. En esta categoría se incluyen el monóxido de carbono (CO), el cianuro de hidrógeno (HCN), el acrilonitrilo o vinilcianuro, el sulfuro de hidrógeno (H_2S) y el disulfuro de carbono (CS_2).

El dióxido de carbono se acumula en lugares cerrados o áreas mal ventiladas: zonas de almacenamiento, tanques, minas, y refugios submarinos. El nitrógeno se encuentra en cantidad aumentada en las minas; si se presenta asociado a cantidades elevadas de CO_2 produce una disminución en la presión parcial de oxígeno ambiental. El metano es un gas asfixiante altamente explosivo que se libera durante la desintegración de materias orgánicas.

El cianuro se encuentra como sal inorgánica de sodio o potasio en la metalurgia y en el proceso de fotografía, en la combustión y pirolisis de polímeros naturales y sintéticos, incluyendo el poliacrilonitrilo, y como agente de suicidio.

También se ha utilizado como arma química. La contribución de la toxicidad por cianuro en la inhalación aguda de humo es debatida, ya que su LCt_{50} es relativamente elevada: 2.500 a 500 mg/min/m^3 . Las muertes relacionadas con la inhalación de cianuro son raras y tienden a estar asociadas con elevados niveles de carboxihemoglobina.

La morbilidad relacionada con el sulfuro de hidrógeno (H_2S) es mínima debido a su característico olor a huevo podrido, que es apreciado a baja concentración. Se ha descrito exposición significativa y muerte en trabajadores que procesan aguas servidas, con restos de pescados; en procesamiento industriales, como plantas petroquímicas y en la industria del cuero, y en las perforaciones en que se genera este gas. El disulfuro de carbono es utilizado como solvente y pesticida.

El monóxido de carbono (CO) es un gas incoloro e inodoro, producido durante la combustión de cualquier compuesto que contenga carbono. La intoxicación por CO es la causa principal de muerte por envenenamiento en los países industrializados. La fuente más importante es la combustión interna de los motores, produciendo rápidamente altos niveles del compuesto en los espacios cerrados. Un automóvil en un garaje cerrado produce niveles tóxicos en 10 minutos. Otras fuentes incluyen el humo de cualquier tipo de incendios, incluyendo ropas, cueros, pieles; y sistemas de calefacción inadecuadamente mantenidos. Las fuentes hogareñas más importantes son cocinas, braseros, calefones, hornallas o estufas de tiro balanceado que funcionan mal. La mayor causa de muerte inmediata en los incendios de edificios es la intoxicación por CO, a la cual están particularmente expuestos los bomberos.

El cloruro de metileno (CIM) merece una mención especial debido a que se encuentra en muchos removedores de pintura, y sus vapores son rápidamente absorbidos a través del pulmón. Una vez que alcanza la circulación, el CIM se convierte en CO en el hígado, produciendo todos los efectos de este último.

Fisiopatología

Los asfixiantes producen lesiones interrumpiendo el aporte de oxígeno a los tejidos. Los asfixiantes simples producen sus efectos adversos mediante el desplazamiento o la remoción del oxígeno del aire inspirado, mientras que los asfixiantes celulares interfieren con el aporte de oxígeno a los tejidos bloqueando la acción de la hemoglobina o de la citocromo oxidasa.

El metano es el asfixiante simple más conocido. Se trata de un gas inodoro e incoloro, que es menos denso que el aire, y que se produce en la combustión de productos orgánicos. De modo similar que los otros asfixiantes simples, el metano puede reemplazar más del 85% del aire inspirado y reducir la concentración de oxígeno inspirado a menos del 15% antes de que la mayoría de los individuos experimenten ningún efecto adverso. La exposición ocupacional principal al gas metano es en las minas de carbón. La exposición a altas concentraciones de este gas puede causar la pérdida de la conciencia en forma secundaria a la hipoxemia.

El cianuro se une al complejo citocromo aa3, bloqueando el paso final de la fosforilación oxidativa y la utilización de oxígeno a nivel mitocondrial. El ciclo del ácido tricarbóxico se bloquea, y el piruvato es convertido en forma anaeróbica en lactato, produciendo una severa acidosis láctica. El cianuro no se une a la hemoglobina reducida pero sí a la hemoglobina oxidada, formando cianometahemoglobina.

El sulfuro de hidrógeno altera la capacidad de transporte de

oxígeno de la sangre uniéndose a la hemoglobina para formar sulfohemoglobina. También intoxica las enzimas respiratorias de las células por unión reversible a la citocromo oxidasa, acción característica del cianuro y del acrilonitrilo.

La afinidad del monóxido de carbono por la hemoglobina es 250 veces mayor que la del oxígeno. El CO se une rápidamente y en forma reversible a la hemoglobina luego de que penetra al torrente circulatorio a través de la interfase alveolo-capilar. La alta afinidad por la hemoglobina hace que aun bajas concentraciones de CO sean tóxicas, y se comprueban niveles de carboxihemoglobina (COHb) de hasta el 50% luego de pocos minutos de inhalar una concentración de 0,1%. La formación de COHb determina una reducción de la capacidad total de transporte de oxígeno de la sangre, una desviación de la curva de saturación de la oxihemoglobina hacia la izquierda, y una afinidad aumentada de la hemoglobina por el oxígeno en los sitios libres, debido a una modificación alostérica. Los efectos acumulativos sobre la liberación periférica de oxígeno son mayores que los esperados por la disminución de la capacidad de transporte de oxígeno exclusivamente.

El conocimiento actual de la fisiopatología de la intoxicación por CO relaciona sus efectos clínicos a una combinación de hipoxia-isquemia debida a la formación de COHb y a la toxicidad directa a nivel celular. En este sentido, el CO se une en forma reversible a otras proteínas hem, incluyendo la citocromo oxidasa, la guanilil ciclasa y la mioglobina, intoxicando la respiración a nivel celular del mismo modo que lo hace el cianuro. Esta teoría ayuda a explicar porque los niveles de COHb no se correlacionan con la severidad de los efectos clínicos.

El CO se une al citocromo aa_3 in vitro, y la disrupción del metabolismo oxidativo a través de la citocromo oxidasa puede conducir a la generación de radicales libres de oxígeno. La respiración celular también puede ser alterada a través de la inactivación de enzimas mitocondriales, alterando el transporte electrónico. La unión a la mioglobina puede reducir la disponibilidad de oxígeno en el corazón y producir arritmias y disfunción cardíaca, y puede producir toxicidad muscular directa y rhabdmiolisis. El CO también estimula la guanilil ciclasa, que puede aumentar el fosfato cíclico de guanosina, resultando en vasodilatación cerebral, lo que se ha asociado con la pérdida de conciencia en un modelo animal.

Además de producir hipoxia tisular, el CO también produce lesión por deterioro de la perfusión tisular. Los modelos animales de intoxicación por CO, así como la experiencia humana, indican que la depresión miocárdica, la vasodilatación periférica y las arritmias ventriculares que producen hipotensión pueden ser importantes en la génesis de la lesión neurológica.

Investigaciones recientes sugieren otros mecanismos de toxicidad del CO. Una hipótesis es que la hipoxia tisular inducida por el CO es seguida por la producción de óxido nítrico (ON) y otros radicales libres de oxígeno. El ON parece desempeñar un rol principal en la cascada de eventos que culminan en el daño oxidativo del cerebro, que puede ser responsable del síndrome clínico de "secuela neurológica retardada". La peroxidación de los lípidos cerebrales luego de la exposición a CO parece ser un fenómeno de isquemia reperfusión, mediado por la alteración en el flujo sanguíneo cerebral y el daño por radicales libres. Se requiere un período de hipotensión e inconciencia para que se produzca la peroxidación lipídica. Otros mecanismos potenciales de toxicidad por CO son la excitotoxicidad, o daño neuronal mediado por el glutamato, la aterogénesis incrementada y la apoptosis. Estudios en curso contribuirán a dilucidar la

compleja fisiopatología de la intoxicación por CO.

La exposición al CO tiene efectos especialmente deletéreos en la mujer embarazada, debido a la mayor sensibilidad del feto a los efectos tóxicos del gas. Los niveles de carboxihemoglobina en el feto exceden significativamente a los niveles en la madre. La exagerada desviación a la izquierda de la carboxihemoglobina fetal hace que la hipoxia tisular sea más severa debido a que se libera menos oxígeno a los tejidos fetales. Aunque la teratogenicidad del CO está controvertida, el riesgo de lesión fetal parece estar incrementado por el CO.

Cuadro clínico

Los síntomas de hipoxemia acompañan a la exposición a los asfixiantes simples y varían en severidad de acuerdo con la intensidad de la exposición. Existen inicialmente síntomas cardiovasculares y del sistema nervioso central, incluyendo respiración corta, taquicardia, cefaleas y diaforesis, pulso saltón, pérdida de la conciencia y paro cardíaco.

Las manifestaciones de la *intoxicación por cianuro* son aquellas de la hipoxia tisular progresiva. El grado de los síntomas y la rapidez del comienzo se relacionan con la magnitud de la exposición. La inhalación de concentraciones elevadas de cianuro es fatal en minutos. La exposición a 50 ppm de *gas cianuro* produce cefaleas, vértigo, taquicardia y taquipnea. La exposición a concentraciones elevadas (>100 ppm) se asocia con letargia, convulsiones e hiperventilación, que se siguen inmediatamente por pérdida de la conciencia, apnea, paro cardíaco secundario y muerte en minutos. El diagnóstico inmediato de esta intoxicación puede ser difícil, y debe ser sospechado en base a la historia clínica de exposición, la presencia de una acidosis metabólica con anión gap elevado y la hipoxia tisular que no se corrige con oxígeno suplementario. Debido a que el sistema nervioso central y el miocardio son particularmente sensibles a la hipoxia tisular y a la depleción de ATP, es habitual que se produzcan convulsiones, coma, reducción del volumen minuto cardíaco y acidosis metabólica. El contenido venoso de oxígeno se acerca al contenido arterial, debido a que la extracción de oxígeno por los tejidos está disminuida. Cuando se determinan los niveles de cianuro por cromatografía líquida de alta performance (HPLC), se consideran como anormales aquellos que superan los 0,1 mg/L. Un nivel de lactato en sangre mayor de 10 mmol/L refractario a la restauración de una adecuada ventilación, oxigenación y perfusión es un marcador indirecto de intoxicación por cianuro. Los efectos a largo tiempo de los gases de cianuro son poco conocidos, aunque se han descrito deterioro intelectual, confusión y parkinsonismo.

Una historia clínica adecuada es importante en la intoxicación por *monóxido de carbono* debido a que los hallazgos clínicos son proteiformes, dependiendo de la concentración, duración de la exposición, y estado previo de salud de la víctima. Se estima que un tercio de las intoxicaciones por CO no son diagnosticadas, enfatizando la importancia de sospechar el diagnóstico en pacientes con síntomas sugestivo. Debido a la aumentada afinidad de la hemoglobina fetal por el CO, los infantes y fetos presentan un riesgo mayor. Los síntomas y signos dependen de los niveles de COHb (Tabla 18/1).

La lesión anatomopatológica de la intoxicación por CO incluye edema cerebral, necrosis focal hemorrágica, vasodilatación, petequias e infartos perivasculares. La necrosis bilateral del globus pallidus es la lesión característica de la intoxicación por este gas, la cual puede hacerse evidente en los estudios por imágenes.

El médico debe estar alerta para reconocer los síntomas de la intoxicación leve por CO, que incluye cefaleas, náuseas, vértigo, y que particularmente en invierno, puede ser confundida con un cuadro gripal. Si el paciente continúa estando expuesto, el cuadro puede agravarse y producir secuelas neurológicas de consideración. La intoxicación aguda por CO produce una pérdida rápida de la conciencia si no se toman recaudos inmediatos. Predominan las manifestaciones neurológicas y cardiovasculares, que reflejan los altos requerimientos de oxígeno de estos órganos.

Las manifestaciones neurológicas precoces incluyen vértigo y cefaleas. La exposición persistente puede producir alteración del estado mental, confusión, síncope, convulsiones, síndrome símil accidente cerebrovascular y coma. Las convulsiones aisladas son frecuentes en los niños.

Los efectos cardiovasculares precoces de la intoxicación por CO se manifiestan como respuesta a la hipoxia. La exposición más significativa produce hipotensión, arritmias, isquemia o infarto de miocardio, y en casos extremos, paro cardíaco. La muerte precoz luego de la exposición a CO puede ser debida a arritmias cardíacas. La hipotensión es el resultado de la injuria miocárdica secundaria a la hipoxia-isquemia, actividad depresora directa de la mioglobina unida al CO, vasodilatación periférica o una combinación de ellos, y puede persistir aun después de resolverse los síntomas neurológicos y metabólicos. La intoxicación por CO exacerba la enfermedad cardiovascular de base, haciendo que los pacientes cardiopatas sean particularmente susceptibles a esta intoxicación.

La intoxicación por CO puede producir rabdomiolisis e insuficiencia renal aguda, probablemente por efecto tóxico directo del CO sobre el músculo esquelético. Se han descrito casos de edema agudo de pulmón no cardiogénico en pacientes con intoxicación severa. El color cereza de la piel, habitualmente descrito, rara vez se observa.

El CO se une más fuertemente a la hemoglobina fetal que a la del adulto, haciendo que los infantes sean particularmente vulnerables a sus efectos. La intoxicación oculta

puede presentarse como un evento que compromete la vida en un infante. Los síntomas en los niños son inespecíficos, incluyendo náuseas, vómitos, síncope y letargia.

La exposición al CO en la mujer embarazada es particularmente riesgosa. El CO cruza la placenta rápidamente, y estudios en animales han demostrado que con la exposición al CO, los niveles fetales de COHb alcanzan picos elevados y se eliminan más lentamente que los compuestos en la madre. En las exposiciones maternas severas se han descrito nacimientos precoces, malformaciones anatómicas y daño neurológico.

El análisis de gases en sangre debe ser tomado con cautela. Se debe tener en cuenta que la presión parcial de oxígeno no varía, y el cálculo de la saturación a partir de nomogramas brinda resultados falsos. La determinación debe ser realizada en forma directa con un co-oxímetro que mida la concentración total de hemoglobina, de oxihemoglobina y deoxihemoglobina y de hemoglobinas anormales, tales como la COHb y la metahemoglobina, mediante la diferenciación de los valores de absorción en función de las respectivas longitudes de onda. La oximetría de pulso tampoco contribuye al diagnóstico, ya que no permite la diferenciación de la carboxihemoglobina de la oxihemoglobina a las longitudes de onda de los equipos habitualmente utilizados. Tanto en la intoxicación por CO como por cianuro, existe acidosis metabólica, con una tensión parcial de oxígeno arterial normal o casi normal en presencia de una reducción de la saturación y del contenido arterial de oxígeno. Al estar alterada la captación celular de oxígeno, la saturación venosa de oxígeno no disminuye, produciendo la arteriolización de la sangre venosa.

La medida exclusiva de los niveles de CO puede ser insuficiente para descartar el diagnóstico, pero en la mayoría de los casos, el aumento de los niveles de carboxihemoglobina permite el diagnóstico. Los niveles de COHb son fáciles de determinar y son esenciales para el diagnóstico de la intoxicación por CO en los casos sospechosos. Para interpretar los niveles de COHb, se debe reconocer que los no fumadores urbanos tienen un nivel de base del 5 al 6%, comparado con el 1% en los habitantes rurales. Los fumadores tienen niveles variables, entre el 5 y el 10%. Un nivel de COHb mayor del 40 al 60% sugiere una exposición severa y un riesgo aumentado de paro cardíaco, por lo que se impone un monitoreo electrocardiográfico continuo. Los niveles intermedios no se correlacionan con los síntomas ni con el pronóstico, de modo que las decisiones terapéuticas no se pueden basar solamente en la COHb. La severidad de los síntomas clínicos no se relaciona solamente con la concentración de CO, sino también con la duración de la exposición. Un paciente que alcanza un elevado nivel de COHb luego de una exposición leve a altos niveles puede no manifestar ninguna toxicidad clínica, mientras que un paciente que alcanza los mismos niveles luego de una exposición prolongada a niveles más bajos puede estar significativamente sintomático.

Los hallazgos anormales en el electroencefalograma son habituales, y la progresión es similar a la de la encefalopatía hipóxica. El valor predictivo del EEG es cuestionable, teniendo en cuenta que pacientes con EEG muy anormales evolucionaron favorablemente.

Aproximadamente el 30 al 60% de los intoxicados con CO tienen imágenes tomográficas anormales. La TAC de cerebro en pacientes con exposición severa al CO pueden mostrar signos de infarto cerebral secundario a hipoxia, isquemia e hipotensión; sin embargo, un hallazgo característico son las lesiones de baja densidad en el globus pallidus. El desarrollo de esta lesión se ha correlacionado con la disminución del flujo sanguíneo en esta área cerebral, la presencia de acidosis

Tabla 18/1. Signos y síntomas en función de las concentraciones de carboxihemoglobina.

Concentración de COHb %	Signos y síntomas
0,3-0,7	Ninguno
2,5-5,0	Disminución del flujo sanguíneo a los órganos vitales, angina con mínimo esfuerzo
10-20	Cefaleas, disnea, letal para el feto y pacientes con patología cardíaca
20-30	Náuseas, aumento de las cefaleas, temblor, flush, disminución de la destreza manual
30-40	Cefaleas severa, vértigo, náuseas, vómitos, debilidad, irritabilidad, deterioro del juicio, síncope
40-50	Lo anterior pero más severo; síncope y colapso posibles
50-60	Coma, convulsiones, respiración de Cheyne-Stokes
60-70	Depresión de la respiración y de la función cardíaca; muerte posible
70-80	Pulso débil, respiración lenta, depresión neurológica, muerte

metabólica o hipotensión. Las lesiones del globus pallidus pueden aparecer varios días después de la intoxicación y pueden resolverse con el tiempo. En ocasiones se observan lesiones concomitantes en la sustancia blanca. Los pacientes con hallazgos anormales en los estudios de neuroimágenes es más probable que tengan una evolución desfavorable, con deterioro neurológico funcional persistente o incluso muerte. El HMPAO-SPECT se considera un complemento de la TAC y de la RMI, pudiendo tener un valor predictivo en relación con el desarrollo de secuelas neurológicas tardías.

El efecto del CO no está confinado al periodo inmediato luego de la exposición. Se han descrito casos de daño neurológico persistente o retardado. El más llamativo es un síndrome de aparente recuperación de la intoxicación aguda seguido por deterioro conductual y neurológico luego de un periodo de latencia de 2 a 40 días. Este síndrome, conocido como "secuela neurológica retardada", se manifiesta con síntomas neurológicos y psiquiátricos, incluyendo pérdida de memoria, confusión, ataxia, convulsiones, incontinencia urinaria y fecal, labilidad emocional, desorientación, alucinaciones, parkinsonismo, mutismo, ceguera cortical, psicosis y otros disturbios motores. La verdadera incidencia del síndrome es difícil de determinar, con estimaciones que varían entre 1 y 47% de todos los pacientes sometidos a intoxicación por CO. Más del 90% de los pacientes que desarrollan una secuela neurológica retardada han estado inconscientes durante la intoxicación aguda, siendo la incidencia desproporcionadamente alta en ancianos, no existiendo en pacientes menores de 30 años de edad. Su fisiopatología es desconocida.

Diagnóstico diferencial

Las consideraciones de diagnóstico diferencial en las víctimas de asfixia se deben establecer luego de un tratamiento de emergencia, que puede incluir hasta la resucitación cardiopulmonar. Se deben considerar otras condiciones catastróficas tales como el paro cardíaco o respiratorio, la sobredosis de drogas, los accidentes cerebrovasculares, y otras causas de depresión del estado mental y coma.

Pronóstico

Los datos relacionados con el pronóstico de la intoxicación por CO son contradictorios. Se admite que hasta el 30% de los pacientes con intoxicación severa tienen una evolución fatal. Un estudio ha estimado que el 11% de los sobrevivientes tienen déficits neuropsiquiátricos a largo tiempo, incluyendo un 3% en los que las manifestaciones neurológicas aparecen tardíamente.

Los indicadores de mal pronóstico incluyen la alteración de la conciencia al ingreso, la edad avanzada, presencia de enfermedad cardiovascular de base, acidosis metabólica, y/o daño estructural en la TAC o MRI.

Tratamiento

Los principios de manejo de cualquier asfixia incluyen el aumento de la concentración del oxígeno inspirado al 100%, la realización de técnicas de resucitación cardiopulmonar y el soporte de los sistemas respiratorio y circulatorio; además del tratamiento de las condiciones complicantes, tales como quemaduras o intoxicaciones asociadas. Un componente de la resucitación inicial de las víctimas de inhalación de humo es la asistencia de la obstrucción de la vía aérea por edema tisular (ver más adelante). En los pacientes con intoxicación por cianuro, se debe utilizar una bolsa con máscara para la ventilación, evitando la respiración boca a boca o boca a nariz por el riesgo de intoxicación del reanimador.

La acidosis metabólica severa puede requerir terapéutica con bicarbonato de sodio.

Las terapéuticas convencionales de la intoxicación por cianuro incluyen el empleo de nitritos intravenosos (nitrito de sodio 300 mg, 10 ml de la solución al 3%, por vía intravenosa a una velocidad de 2,5 a 5,0 mL/min) o inhalados (nitrito de amilo en ampollas inhalantes) que forman complejos con la hemoglobina, determinando la producción de metahemoglobina, que luego se convierte a tiosulfato por la tiosulfato transulfurasa. El tratamiento sugerido ante la sospecha de intoxicación por cianuro en el contexto de la inhalación de humo, en particular si existe una acidosis metabólica con lactato superior a 10 mmol/L refractaria a la administración de fluidos y oxígeno, es la administración intravenosa de 12,5 g de tiosulfato de sodio. Una terapéutica alternativa se basa en la capacidad del cobalto de combinarse con el cianuro. La hidroxicobalamina (vitamina B₁₂) se debe administrar por vía intravenosa en dosis empírica de 4 a 5 gramos, pero debido a que la droga viene en una concentración de 1 mg/ml, requiere un gran volumen de administración. El cobalto-EDTA, un cobalto quelado, es un producto nuevo, más efectivo y menos tóxico. Se administra por vía intravenosa en una dosis de 600 mg de carga y luego de 300 mg si no hay mejoría. Para la ingesta oral puede ser útil el empleo de carbón activado y/o el lavaje gástrico con solución de tiosulfato de sodio al 5%.

El tratamiento de la intoxicación con H₂S incluye la administración de oxígeno, medidas de control y nitritos, pero no tiosulfato. Aunque la terapéutica con nítrico produce la formación de sulfometahemoglobina y aumenta la excreción de sulfuro oxidado, retarda la excreción del sulfito, que también es tóxico.

En la intoxicación por monóxido de carbono, la víctima debe ser retirada de una ulterior exposición y al mismo tiempo se debe administrar oxígeno al 100% por máscara o tubo endotraqueal. El oxígeno es la terapéutica fundamental de la intoxicación por CO, debido a que puede ser instituida en forma rápida y porque disminuye la vida media de la COHb a 40 a 60 minutos o menos, en comparación con los 240 minutos si se respira aire ambiente. La acidosis metabólica no debe ser tratada excepto que sea severa (pH < 7,20), debido a que facilita la liberación de oxígeno por desplazamiento de la curva de disociación hacia la derecha. Se requieren medidas seriadas de COHb y gases en sangre para establecer el tiempo de administración de oxígeno. Para disminuir el edema cerebral se debe emplear solución de manitol al 20%, en dosis de 0,25 a 1 g/kg por vía IV en 30 a 40 minutos. Es controvertido el empleo de corticoides.

El tópico más controvertido y debatido en relación con el tratamiento de la intoxicación por CO es el empleo de oxígeno hiperbárico. Reconociendo que no existen datos para sostener alguno de los criterios o protocolos de tratamiento propuestos, los miembros de la Undersea and Hyperbaric Medical Society (Hampson y col.) recomiendan el tratamiento con oxígeno hiperbárico en los pacientes intoxicados con CO cuando existe pérdida de conciencia, transitoria o prolongada, signos neurológicos, disfunción cardiovascular o acidosis metabólica severa. Algunos autores utilizan los exámenes neuropsicométricos y los niveles absolutos de COHb (habitualmente >25%) para guiar las decisiones terapéuticas. Aunque no se puede definir en forma absoluta una población de alto riesgo para el desarrollo de secuelas neurológicas, los pacientes en el extremo de la vida, los pacientes con alteraciones neurológicas, los pacientes con pérdida de conciencia y aquellos con niveles de COHb por

encima de 25% “requieren consideraciones especiales” Aunque la eficacia de un protocolo de tratamiento sobre otro no ha sido determinada, recientemente Weaver y col., evaluando 150 pacientes con intoxicación aguda por monóxido de carbono, concluyeron que el tratamiento con tres sesiones de oxígeno hiperbárico dentro de las primeras 24 horas parece reducir la frecuencia de secuelas cognitivas seis semanas y 12 meses después del episodio. La presencia de una COHb materna por encima del 15%, la evidencia de sufrimiento fetal y los otros criterios ya citados se consideran indicaciones para realizar terapia hiperbárica en la mujer embarazada con intoxicación por CO.

La asfixia clínicamente significativa y la intoxicación con CO y cianuro requieren la admisión a terapia intensiva para continuar el tratamiento. Luego del evento agudo, se debe realizar un seguimiento del estado neurológico y tests neuropsicológicos en los sobrevivientes de intoxicaciones con monóxido de carbono.

INHALACIÓN DE GASES TÓXICOS

Etiología

Múltiples agentes actúan como irritantes tóxicos del tracto respiratorio superior e inferior, produciendo edema de la mucosa, deterioro de la función mucociliar, y daño alveolar difuso con edema pulmonar resultante de la exposición a altas concentraciones de los mismos. Los trabajadores están expuestos a los gases tóxicos durante la producción y empleo industrial. Otras exposiciones se producen en forma domiciliar a partir del empleo de solventes de limpieza, pesticidas y otras fuentes.

El amonio, un gas incoloro altamente soluble en agua, forma en solución hidróxido de amonio. Esta reacción lo convierte en un agente muy irritante del tracto respiratorio superior y de las membranas mucosas, pudiendo producir también daño alveolar cuando la exposición es masiva.

El clorine (Cl_2) es un gas amarillo muy reactivo en condiciones ambientales, con un característico olor desagradable. Se utiliza en la industria en la producción de álcalis, limpiadores y desinfectantes, y en los procesamientos del papel y de textiles. La densidad del Cl_2 hace que se acumule en las áreas dependientes, y estos sitios deben ser evitados durante las pérdidas accidentales.

El fosgeno (COCl_2) es un gas incoloro, insoluble, pesado, que se hidroliza para formar ácido hidroclórico (HCl). El fosgeno fue el principal agente responsable de muertes por gas en la Primera Guerra Mundial. Los principales usos actuales del COCl_2 incluyen la producción de isocianato, pesticidas, limpiadores y productos farmacéuticos. Los bomberos, limpiadores y soldadores están expuestos a hidrocarburos clorados tales como el cloruro de polivinilo, que libera COCl_2 .

Un gran número de trabajadores está en riesgo de exposición a óxidos de nitrógeno. Estos productos se utilizan en la manufactura de limpiadores y fertilizantes. El óxido nitroso (N_2O) es un agente anestésico. El óxido nítrico (NO) se oxida a dióxido de nitrógeno, es un gas altamente irritante. Uno de los síndromes mejor caracterizado de exposición a gases tóxicos es la enfermedad de los llenadores de silos, que resulta de la exposición al NO_2 que se acumula en los silos recientemente llenados. Los nitratos en los silos llenos se convierten en forma anaeróbica en NO, el cual a su vez forma NO_2 y N_2O_2 , que son los gases responsables de la injuria pulmonar aguda. En horas se puede producir una rápida acumulación a niveles tóxicos de 200 a 2000 ppm de NO_2 , y los niveles elevados persisten por días.

El bióxido de sulfuro (SO_2) es un gas irritante altamente soluble en agua con un olor característico. Este producto se forma de la combustión del carbón y la gasolina, apareciendo en actividades de blanqueo, refrigeración, manufactura de papel y otros procesos.

El ozono (O_3), otro polucionante ambiental, es una forma alotrópica del oxígeno. Las fuentes de exposición al O_3 son el blanqueo, productos de descarte y vuelos de altura.

En la producción de semiconductores y manufacturas relacionadas se pueden generar gases metálicos. El arsino, principal fuente de intoxicación industrial por arsénico, se encuentra en el procesamiento del zinc, estaño y otros metales.

El cadmio es un metal altamente corrosivo utilizado para revestir metales, en la manufactura de aleaciones de mayor resistencia y en soldaduras de plata. También está presente en pigmentos. El calentamiento de productos que contienen cadmio desprende vapores tóxicos del mismo.

El mercurio y sus sales son usados en la manufactura de termómetros, fieltro, pinturas, explosivos, lámparas, aparatos eléctricos y baterías. Los vapores de mercurio inhalados producen una neumonitis aguda.

El gas lacrimógeno es 2-cloroacetofenona en un solvente de hidrocarburo, con un carbono fluorado como agente dispersante. Las sustancias líquidas para control de motines contienen 2-cloroacetofenona y uno o más de diversos solventes, incluyendo tricloroetano, querosene o propilenglicol, para aumentar y prolongar el efecto. Las manifestaciones producidas por estas sustancias son irritación cutánea y de las mucosas. Ocasionalmente afectan la mucosa del tracto respiratorio, actuando como irritantes pulmonares.

Fisiopatología

La exposición accidental masiva al NH_3 , Cl_2 , HCl, óxidos del nitrógeno, COCl_2 , SO_2 y otros gases irritantes produce cambios patológicos similares. El amonio, SO_2 y HCl tienen una alta solubilidad en agua y tienden a ser muy irritantes de la conjuntiva, membranas mucosas y vías aéreas. Se pueden producir laringoespasma, broncoespasma y necrosis de las membranas mucosas. Los agentes menos solubles en agua, tales como el N_2O , O_3 y COCl_2 , pueden penetrar más profundamente en el árbol respiratorio y causar daño a nivel alveolar, produciendo edema pulmonar y broncoespasma. La ausencia de síntomas inmediatos puede asociarse con una exposición más prolongada. El clorine tiene una solubilidad intermedia y tiene efecto sobre todo el tracto respiratorio, pero la exposición a altas concentraciones de cualquiera de estos agentes tóxicos se asocia con un compromiso difuso. En adición a la concentración y a la solubilidad, los valores de pH y la reactividad química influyen la calidad y cantidad del daño producido.

Luego de la exposición aguda, puede producirse un daño residual del tracto respiratorio bajo la forma de aumento de la reactividad de la vía aérea, asma, bronquitis, bronquiolitis obliterante con o sin neumonía organizante, y bronquiectasias.

Cuadro clínico

Es muy importante el relato de lo ocurrido en la escena del accidente por parte del personal de rescate, otros trabajadores y responsables de las plantas. Esto puede ayudar a establecer el o los agentes involucrados, las concentraciones relativas, el sitio de exposición (cerrado o abierto) y la duración de la misma. Una descripción de los síntomas y de los olores por parte de los individuos menos afectados también es útil.

La presencia de quemaduras, lesiones de la piel, y estado de las membranas mucosas y ocular permiten predecir la

intensidad de la exposición y el riesgo de obstrucción laríngea. La auscultación del tórax revela roncus, sibilancias y rales de distinto tipo, dependiendo del tiempo transcurrido desde la injuria. El análisis de gases en sangre debe ser realizado rápidamente y repetido de acuerdo con la necesidad para ajustar la terapéutica con oxígeno. Se debe evaluar en forma simultánea el nivel de COHb y realizar un descarte toxicológico. Está indicada la realización de una radiografía de tórax, en la que se pueden observar imágenes compatibles con edema agudo de pulmón no cardiogénico, atelectasias, áreas de hiperinflación y neumonía por aspiración.

En los individuos con sospecha de enfermedad de los silos, el antecedente característico es la entrada prematura o con inadecuada preparación a silos recientemente llenados. Pueden existir colapso, muerte súbita o una caída dentro del silo como antecedentes de importancia. Los síntomas clínicos incluyen fiebre y la presencia de rales y sibilancias. El paciente puede aparentar estar en edema de pulmón. Existe hipoxemia moderada o severa. La radiografía de tórax puede ser normal o mostrar infiltrados nodulares blandos y difusos.

La exposición a Cl₂ y COCl₂ es seguida por un período inicial de bienestar o dificultad respiratoria menor. Varias horas después se hace evidente una insuficiencia respiratoria aguda con evidencias clínicas y radiográficas de edema pulmonar.

La inhalación de vapores de cadmio se asocia con un período inicial asintomático seguido por fiebre, escalofríos, mialgias y posterior dificultad respiratoria, que puede evolucionar al SDRA. En envenenamientos agudos mortales es característica la descamación y edema a nivel alveolar, consolidación y hemorragia pulmonar.

La inhalación de vapores de mercurio se asocia con neumonitis aguda. Los síntomas pueden ser reversibles o progresar a una bronquiolitis necrosante, neumonitis, edema pulmonar y neumotórax. El síndrome es mortal en niños.

Tratamiento

La exposición se puede minimizar por una adecuada educación y mediante el establecimiento de medidas estrictas de seguridad. En ocasiones, el empleo de ropas de protección y sistemas de máscaras adecuadas puede evitar accidentes.

El objetivo principal del tratamiento incluye el retiro de la víctima del lugar de exposición por personal de rescate que utilice respiradores y ropas de protección y la inmediata administración de oxígeno. Se debe asegurar la permeabilidad de la vía aérea, debido a que el edema de la laringe puede asociarse con una obstrucción completa de ella luego de varias horas. La evidencia de una obstrucción de la vía aérea secundaria al edema y la necesidad de controlar la misma en los pacientes inconscientes son indicaciones para intubación endotraqueal, cricotiroidotomía de emergencia o traqueostomía.

Debido a la aparición retardada de los síntomas, estos pacientes requieren un monitoreo prolongado en la sala de emergencia con un bajo umbral para la admisión. El edema pulmonar se tratará con oxígeno y ventilación mecánica, invasiva o no invasiva. El broncoespasmo se puede tratar con broncodilatadores inhalantes. Es necesaria la administración de fluidos intravenosos debido a las pérdidas hídricas secundarias al edema de la mucosa y a las quemaduras asociadas. No están indicados antibióticos empíricos.

No existen estudios sistemáticos sobre el empleo de corticoides en la injuria por inhalación de gases tóxicos, su empleo está controvertido, y algunos informes lo asocian con un aumento significativo de la mortalidad precoz. El empleo

inicial debe estar limitado al tratamiento del broncoespasmo refractario a los broncodilatadores convencionales y a la obstrucción de la vía aérea postextubación. En la enfermedad de los llenadores de silos, algunos autores recomiendan el empleo de dosis elevadas de esteroides por períodos prolongados, de hasta cuatro semanas, para minimizar el riesgo de progresión del deterioro respiratorio y el desarrollo de una bronquiolitis obliterante.

INHALACIÓN DE HUMO

Epidemiología

Las víctimas de inhalación de humo presentan una serie de problemas particulares de diagnóstico y de tratamiento. Los mismos son el resultado de la naturaleza tóxica compleja de los productos originados en el incendio y la frecuente asociación con quemaduras de superficie, traumatismo y secuelas retardadas tales como la infección y la falla pluri-parenquimatosa.

La incidencia de inhalación de humo en todos los pacientes hospitalizados por quemaduras varía entre el 5 y el 35%. La incidencia de mortalidad por inhalación de humo oscila entre el 5 y el 8%. Aproximadamente el 80% de las muertes asociadas con los incendios son atribuibles a una injuria por inhalación, y la inhalación de humo es la causa más común de muerte en víctimas con quemaduras superficiales. La injuria por inhalación tiene una mayor influencia que la extensión de la quemadura o la edad en la determinación de la mortalidad en los quemados, existiendo un efecto letal sinérgico cuando existen a la vez quemaduras de superficie, aumentando la mortalidad en un 50%. En los grandes quemados, se ha descrito una incidencia de mortalidad del 28% en presencia de injurias por inhalación, mientras que si éstas no existen, tal incidencia es de sólo el 2%.

Aunque la falla respiratoria puede desarrollarse como una complicación de las grandes quemaduras o de la falla multiorgánica, la injuria por inhalación por sí misma es responsable de las dos terceras partes de los casos que requieren asistencia respiratoria mecánica.

El humo consiste en una mezcla de gases, vapores, gotas de líquidos y partículas carbonáceas generadas por la combustión, si el oxígeno está presente; o la pirólisis, si el oxígeno está ausente, durante el aumento de la temperatura. El humo negro resulta de partículas de carbón generadas durante la combustión o pirólisis de materiales que contienen carbón. Estos pueden absorber aldehídos y ácidos orgánicos en su superficie. El humo blanco es liberado durante la descomposición térmica de polímeros plásticos. Los gases tóxicos pueden ser invisibles y es más probable que se liberen durante la pirólisis que durante la combustión (Tabla 18/2).

La acroleína es un aldehído de tres carbonos que se libera durante la combustión de tejidos, algodón y varias fibras sintéticas, incluyendo el polietileno, polipropileno y vinilo. Este compuesto es una causa significativa de la morbilidad y mortalidad asociadas con la inhalación de humo.

Fisiopatología

La composición del humo es variable y difícil de predecir por la evaluación toxicológica de los pacientes individuales. La toxicidad del humo depende de los elementos que se están quemando, lo completo de la combustión, y la intensidad de calor generada. En adición, aun dentro de la misma estructura, la composición del humo puede variar en el tiempo durante el proceso de quemado y extinción y en la localización dentro de la estructura.

Tabla 18/2. Exposiciones a tóxicos durante los incendios.

Sustancia	Productos tóxicos producidos por combustión incompleta
Cloruro de polivinilo	Cloruro de hidrógeno, fosgeno, clorine
Comidas, papel, tejidos	Acroleína, acetaldehído, formaldehído, ácido acético, ácido fórmico
Productos del petróleo	Acroleína, ácido acético, ácido fórmico
Films de nitrocelulosa	Oxidos de nitrógeno, ácido acético, ácido fórmico
Poliuretano	Isocianato, cianuro
Resinas	Amonio, cianuro
Teflon	Octafluoroisobutileno

Las lesiones respiratorias por inhalación de humo en las víctimas de incendios pueden ser el resultado del calor, de la asfixia, del consumo del oxígeno ambiental, de la generación y liberación de productos tóxicos de la combustión incompleta, del trauma y del miedo y el pánico. La mayoría de las muertes son el resultado de la asfixia. El consumo del oxígeno por el fuego puede resultar en un decremento significativo de la FiO_2 a niveles tan bajos como 0,05 en pocos minutos. Los asfixiantes más comunes son el monóxido de carbono, el cianuro, gases ácidos y aldehidos y oxidantes. Estos asfixiantes generalmente aparecen juntos o en combinaciones variables. El monóxido de carbono es el responsable del 80% de las muertes relacionadas con la inhalación de humo, y un cuarto de las mismas se produce en sujetos con patología cardiaca o pulmonar previa. La combinación del calor, el CO y la deficiencia de oxígeno en los incendios probablemente actúa en forma sinérgica para aumentar la letalidad. La exposición a 200°C, 0,5 a 1,0% de CO, o 6% de FiO_2 , resulta en la muerte en cinco minutos; mientras que la exposición a 125°C, 0,3% CO, o 17% de oxígeno, determina un deterioro fisiológico en 15 minutos.

La proliferación de polímeros sintéticos ha hecho que el ambiente de un incendio sea mucho más complejo. Como ya se destacó, la inhalación de acroleína y otros aldehidos deteriora la función ciliar y produce daño de la mucosa de la vía aérea a través de la desnaturalización de las proteínas. Estos compuestos pueden producir oclusión de la vía aérea. A concentraciones de sólo 10 ppm, la acroleína puede producir rápidamente edema pulmonar, deteriorando la oxigenación y la ventilación y predisponiendo a la infección secundaria.

Aunque las partículas calientes, los gases calientes, y el vapor pueden resultar en injurias del tracto respiratorio superior e inferior; la lesión directa por calor se limita en general al tracto respiratorio superior, afectando la boca, lengua y áreas palatinas, debido a que el calor intenso produce un reflejo de apnea. Excepto que el individuo inhale vapor, la lesión habitualmente es el resultado de los materiales oxidativos presentes en el humo más que del calor, ya que en el momento en que el humo entra en la tráquea, ya ha alcanzado la temperatura corporal.

La obstrucción de la vía aérea se produce en el 30% de los pacientes quemados, y la incidencia es mayor si se analizan curvas de flujo volumen. La misma es causada por los productos de la combustión incompleta, que producen edema precoz en cuatro horas. La formación de edema está relacionada con la liberación de radicales libres de oxígeno y tromboxanos. Más tardíamente se pueden producir escaras en el cuello que generan compresión, siendo estos efectos más comunes en los niños.

El primer evento luego de la inhalación de humo es un marcado aumento en el flujo sanguíneo de la vía aérea. Este fenómeno es tan constante, que se utiliza en el diagnóstico broncoscópico de la injuria por inhalación. Este aumento en el flujo sanguíneo bronquial también se asocia con un aumento

en la permeabilidad microvascular bronquial y formación de edema. Se produce una desepitelización de la vía aérea, formando un exudado local. Esta pérdida del epitelio es un fenómeno casi inmediato. El exudado es un ultrafiltrado de la linfa pulmonar. Este material contiene fibrinógeno, pudiendo formar coágulos que producen obstrucción de la vía aérea, excepto que se realice una toilette agresiva. Varias horas después del desarrollo de esta respuesta inflamatoria en la vía aérea, se produce un aumento en el flujo transvascular de fluidos a nivel alveolar. El edema pulmonar franco es una secuela rara de la inhalación de humo, produciéndose en el 8% de los casos, con una mortalidad del 83%.

Teniendo en cuenta el tamaño molecular de la mayoría de las partículas presentes en el humo, es difícil aceptar que una gran cantidad de agentes químicos pueda alcanzar el parénquima pulmonar en estos casos. El retardo en la aparición del aumento del flujo de fluidos a nivel del pulmón también sugiere que el daño pulmonar puede ser indirecto. Se postula que el daño de la vía aérea tiene como consecuencia una liberación de mediadores en la circulación bronquial. Estos mediadores son luego transportados a la microvasculatura pulmonar a través del drenaje venoso bronquial. Los mismos atraen polimorfonucleares hacia la microvasculatura pulmonar, donde se adhieren y se activan, liberando radicales libres de oxígeno y proteasas.

En la inhalación de humo, las citoquinas tales como la interleuquina-8 así como especies reactivas de oxígeno pueden causar daño celular. El óxido nítrico es producido por la óxido-nítrico sintetasa, causando vasodilatación, pero también se puede unir con moléculas de radicales superóxido producidos por los neutrófilos activados para formar peroxinitrato reactivo. Esta molécula produce daño celular, disfunción celular y muerte a través de la activación de la poli(adenosina 5'-disfosfatasa-ribosa) (PARP o PARS). La molécula PARS es una enzima que consume energía y que es requerida para reestructurar las cadenas dañadas de ADN. Las moléculas de peroxinitrato causan daño celular del ADN induciendo una subregulación de la PARS.

En adición al pulmón, otros órganos también pueden ser afectados por la injuria por inhalación. Se produce una disminución en la contractilidad miocárdica y una reducción en el flujo sanguíneo a varios órganos de la cavidad abdominal. Estos cambios en el flujo sanguíneo intestinal se asocian con traslocación bacteriana. Se produce por otra parte un aumento del flujo transvascular en la microcirculación sistémica. Esto podría explicar por qué los pacientes con quemaduras y lesiones por inhalación requieren mayor cantidad de fluidos que los pacientes con injuria térmica aislada. Los mecanismos responsables de estos cambios podrían estar relacionados con la liberación de citoquinas por el pulmón luego de la aspiración de humo.

Existen tres etapas en el tiempo de la inhalación aguda de humo. La fase inicial de resucitación es dentro de las 36 horas de la exposición y se caracteriza por insuficiencia respiratoria

aguda. La fase posresucitación se desarrolla dos a cinco días luego de la injuria y se caracteriza por necrosis de la mucosa y presencia de secreciones viscosas; y obstrucción de la vía aérea distal con atelectasias, edema pulmonar intersticial y bronconeumonía. La fase de infección se desarrolla a partir del día cinco y continúa hasta que el pulmón cicatriza. Esta fase se caracteriza por la presencia de una neumonía nosocomial, hipermetabolismo induciendo fatiga respiratoria, y síndrome de dificultad respiratoria aguda. Desde el punto de vista fisiopatológico, la injuria por inhalación de humo tiene dos componentes principales: la injuria pulmonar directa y el síndrome sistémico por inhalación.

Diagnóstico

Ya sea que estén presentes o no lesiones superficiales, es esencial considerar la posibilidad de la inhalación de humo en cualquier víctima encontrada en la escena del accidente, particularmente cuando hay una alteración del estado mental.

Los predictores clásicos de la presencia de una injuria por inhalación incluyen la exposición evidente: ambiente cerrado, atrapamiento, pérdida de conciencia, conocimiento de los combustibles presentes, o accidentes industriales; signos y síntomas respiratorios: disnea, estridor, broncoespasmo, cianosis; quemaduras faciales o cervicales; y expectoración de esputo carbonáceo. La evaluación inicial debe estar focalizada en el reconocimiento y el tratamiento de la intoxicación por CO y la obstrucción de la vía aérea, que son los mayores problemas iniciales.

Aunque habitualmente se identifican quemaduras faciales en la injuria por inhalación, hasta el 23% de las víctimas sin quemaduras faciales pueden tener daño respiratorio. La presencia de esputo carbonáceo se verifica en más de un tercio de los pacientes con injuria por inhalación, y persiste por dos semanas. En las lesiones severas se pueden encontrar hemoptisis y expectoración de moldes bronquiales. La cianosis es un hallazgo no frecuente, y rara vez se puede observar el color rojo cereza de la carboxihemoglobina.

El curso clínico de los pacientes con una injuria por inhalación se puede manifestar de tres modos diferentes. Los pacientes con lesiones pulmonares severas muestran una insuficiencia respiratoria aguda entre 0 y 36 horas después de la inhalación, con asfixia, intoxicación por monóxido de carbono, broncoespasmo, obstrucción de la vía aérea superior y daño parenquimatoso. El segundo grupo (5 a 30% de los pacientes) desarrolla edema pulmonar entre 6 y 72 horas luego de la injuria. El tercer grupo se presenta con bronconeumonía que aparece en el 15 al 60% de los casos. La bronconeumonía se produce típicamente entre tres y 10 días después del accidente, y generalmente se asocia con la expectoración de grandes moldes de moco formados en el árbol traqueobronquial. Con la mejoría en el manejo de las infecciones superficiales en los quemados, la neumonía se ha convertido en la complicación fatal principal de la injuria por inhalación. Las neumonías precoces se adquieren más frecuentemente por vía inhalatoria, resultando de la aspiración, inmovilidad o complicaciones de la terapéutica. El patógeno principal es el estafilococo, seguido por los gérmenes Gram negativos. Las neumonías hematógenas tienden a ocurrir más tardíamente como resultado del pasaje de gérmenes desde las heridas superficiales, tromboflebitis u otros focos. Los gérmenes Gram negativos son los más frecuentes. Por último, se debe destacar que algunos autores han evaluado pacientes que han sido rescatados de incendios, comprobando que el fenómeno inflamatorio persiste en la vía aérea por al menos seis meses luego de la inhalación.

La detección precoz de la injuria broncopulmonar es crítica para mejorar la sobrevida luego de una presunta injuria por inhalación. El diagnóstico se basa en el examen físico, los valores de laboratorio, los exámenes radiológicos y la broncoscopia, que constituye el método diagnóstico estándar en cualquier paciente quemado en el cual se pretenda detectar una lesión de la vía aérea.

La determinación de gases en sangre es esencial en el manejo de las víctimas de inhalación. La hipoxemia y un aumento del gradiente A-a de oxígeno pueden estar presentes aun en ausencia de cambios radiográficos evidentes. También se ha documentado la aparición de hipoxemia tardía, luego de las 48 horas del accidente.

La evaluación laringoscópica precoz de la vía aérea superior está indicada para confirmar el diagnóstico de la injuria por inhalación, y para contribuir al manejo. El examen broncoscópico no es esencial en todos los pacientes, particularmente cuando el examen laringoscópico es normal, pero está indicado si el diagnóstico es dudoso. Los hallazgos de la injuria por inhalación en la vía aérea superior incluyen edema faríngeo y laringeo, que puede llevar a la obliteración local, eritema y ampollas mucosas. Los cambios en la vía aérea inferior incluyen edema mucoso, hemorragia, eritema, ulceraciones y necrosis con severo estrechamiento de la tráquea y de los bronquios y el subsecuente desarrollo de moldes mucosos en las vías aéreas. En la Tabla 18/3 se indican los criterios broncoscópicos utilizados para clasificar la injuria por inhalación. La presencia de anormalidades broncoscópicas se ha asociado con una mayor mortalidad, y la presencia de injuria por inhalación comprobada por broncoscopia se ha considerado uno de los factores predictivos más importantes para el desarrollo de Síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Los cambios sistémicos precoces incluyen una disminución de las presiones de lleno cardíaco y del índice cardíaco. Estos efectos son causados por la anoxia tisular miocárdica causada por la toxicidad mitocondrial del CO o del cianuro. También producen una disminución del volumen minuto cardíaco por la pérdida capilar de fluidos en el pulmón y en las quemaduras cutáneas. Las quemaduras cutáneas aumentan la pérdida capilar pulmonar, y la injuria por inhalación aumenta la velocidad de formación del edema periférico.

Pronóstico

Es conocido que la combinación de una quemadura corporal y la inhalación de humo producen un marcado incremento en la mortalidad y morbilidad en comparación con cada lesión por separado. Shirani y col. hallaron que la injuria por inhalación en combinación con quemaduras aumenta la mortalidad en

Tabla 18/3.- Criterios broncoscópicos utilizados para clasificar la injuria por inhalación.

Grado 0 (sin injuria): ausencia de depósitos carbonáceos, eritema, edema, broncorrea u obstrucción
Grado 1 (injuria mínima): áreas menores o en parche de eritema, depósitos carbonáceos en bronquios proximales o distales
Grado 2 (injuria moderada): grado moderado de eritema, depósitos carbonáceos, broncorrea, con o sin compromiso de los bronquios (cualquiera o en combinación)
Grado 3 (injuria severa): inflamación severa con friabilidad, copiosos depósitos carbonáceos, broncorrea, obstrucción bronquial (cualquiera o en combinación)
Grado 4 (injuria masiva): evidencia de desprendimiento de la mucosa, necrosis, obliteración endoluminal (cualquiera o en combinación)

más del 20% sobre la quemadura aislada, y la combinación de injuria por inhalación y neumonía aumenta la mortalidad en más del 60% con respecto a la quemadura aislada. Darling y col., examinando pacientes con quemaduras, injuria por inhalación y distress respiratorio hallaron que los pacientes con las tres patologías tienen una mortalidad del 66%, y si la quemadura es mayor del 61% de la superficie corporal la mortalidad alcanza al 100%. También se comprueba un aumento significativo en la inestabilidad hemodinámica, así como un aumento en el 30 al 50% del requerimiento inicial de fluidos sobre el estimado para la superficie de la quemadura. En adición, el grado de disfunción pulmonar causado por una injuria por inhalación es agravado por la presencia de una quemadura superficial, aunque esta sea pequeña. Esta potenciación es más significativa en el periodo tardío, como se evidencia por un aumento del agua pulmonar y un aumento en la infección pulmonar.

Tratamiento

El manejo de la lesión por inhalación requiere de la aplicación de los principios de soporte respiratorio y cardiaco propuestos en diversos capítulos de esta obra. La prioridad inicial es el control de la vía aérea. Alrededor del 50% de los pacientes con una injuria por inhalación o una exposición significativa al humo requieren de intubación. Si existe estridor laríngeo, quemaduras faciales, inhalación de humo con depresión del sistema nervioso central, presencia de quemaduras severas en el cuello, o cuando se presume la posibilidad de una obstrucción progresiva, está indicada la intubación traqueal. La proporción de pacientes que requiere intubación es mayor para aquellos que presentan en forma concomitante quemaduras de superficie, que para aquellos que no las presentan (62% versus el 12%). De los pacientes que requieren intubación, el 40% la requieren para asegurar y mantener la vía aérea, el 10% porque existe una inadecuada ventilación y el resto por insuficiencia respiratoria hipoxémica.

Es imprescindible el manejo adecuado de la vía aérea en un caso de inhalación de humo. En los accidentes masivos, esto presenta dificultades debido a la falta de suficiente cantidad de personal entrenado para asegurar la vía aérea o de apropiados equipos de ventilación. En estos casos, se recomienda resucitar a los pacientes con una mínima cantidad de fluido para lograr una adecuada perfusión tisular, y si es posible, trasladarlos en posición sentada hasta el hospital para minimizar el edema y reducir el riesgo de obstrucción de la vía aérea.

Es preferible un tubo endotraqueal de 8 mm o mayor, debido a que pueden ser necesarias frecuentes broncoscopias terapéuticas en presencia de secreciones espesas, tapones o coágulos que obstruyan la vía aérea. Para la administración de oxígeno o la realización de asistencia respiratoria mecánica se utilizan los mismos parámetros que para otras patologías.

Los asfixiantes tisulares liberados durante la combustión incluyen el monóxido de carbono y el cianuro de hidrógeno. Ya se describieron los tratamientos específicos de estas dos intoxicaciones.

No se ha recomendado el empleo de corticoides en pacientes con injuria por inhalación, ya que con su empleo se ha comprobado un aumento de la mortalidad por infección. Algunos autores han propuesto su uso en presencia de severo broncoespasmo resistente a los broncodilatadores convencionales, para la obstrucción severa de la vía aérea, y para el fracaso de la extubación por obstrucción persistente. Estas drogas se han demostrado útiles en el tratamiento de la bronquiolitis obliterante secundaria a la

injuria por gases irritantes.

Los errores comunes en el manejo inicial de la inhalación de humo son: el empleo de la PaO₂ inicial para predecir la adecuación de la oxigenación, la colocación de tubos endotraqueales de pequeño diámetro, la intubación sin aplicación de PEEP, y la restricción de fluidos en presencia de lesión concomitante inhalatoria y quemaduras cutáneas.

BIBLIOGRAFÍA

- Bingham H., Gallagher J., Powell M.: Early bronchoscopy as a predictor of ventilatory support for burned patients. *J Trauma* 27:1286-1987
- Bogucki S., Weir S.: Pulmonary manifestations of intentionally released chemical and biological agents. *Clin Chest Med* 23:777-2002
- Clark W.: Smoke inhalation: diagnosis and treatment. *World J Surg* 16:24-1992
- Darling G., Keresteci M., Ibañez D.: Pulmonary complications in inhalation injuries with associated cutaneous burn. *J Trauma* 40:83-1996
- Demling R.: The burn edema process: current concepts. *J Burn Care and Rehab* 26:207-2005
- Endorf F., Gamelli R.: Inhalation injury, pulmonary perturbations, and fluid resuscitation. *J Burn Care Res* 28:80-2007
- Enkhbaatar P., Traber L., Traber D.: Importance of airway management in burn and smoke inhalation-induced acute lung injury. En Vincent J. (Edit.) 2006 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Springer, Berlin, 2006
- Ernst A., Zibrak J.: Carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med* 339:1603-1998
- Fraser J., Mullany D., Traber D.: Inhalational lung injury in patients with severe thermal burns. *Contemporary Crit Care* 4:Nº 9, february 2007
- Hampson N., Mathieu D., Piantadosi C.: Carbon monoxide poisoning: interpretation of randomized clinical trials and unresolved treatment issues. *Undersea Hyperb Med* 28:157-2001
- Hantson P., Butera R., Clemessy J.: Early complications and value of initial clinical and paraclinical observations in victims of smoke inhalation without burns. *Chest* 111:671-1997
- Jederlinic P., Irwin R.: Acute inhalation injury. En Irwin R., Rippe T., Cerra F.: Intensive Care Medicine. Lippincott Raven, New York 1998
- Jeschke M., Herndon D.: Inhalation injury. En Critical Care Symposium SCCM, San Antonio, Texas 1998
- Kao L., Nañagas K.: Carbon monoxide poisoning. *Emerg Med Clin N Am* 22:985-2004
- Khoo A.: Tracheobronchial cytology in inhalation injury. *J Trauma, Injury, Infect and Crit Care* 42:81-1997
- Kuo D., Jerrard D.: Environmental insults: smoke inhalation, submersion, diving, and high altitude. *Emerg Med Clin N Am* 21:475-2003
- Leikin J., Aks S., Andrews S.: Environmental injuries. *Disease a Month* 43:809-1997
- LoVecchio F., Blackwell S., Stevens D.: Outcomes of chlorine exposure: a 5-year poison center experience in 598 patients. *European J Emerg Med* 12:109-2005
- Marik P., Bowles S.: Management of patients exposed to biological and chemical warfare agents. *J Intens Care Med* 17:147-2002
- McCall J., Cahill TG.: Respiratory care of the burn patient. *J Burn Care and Rehab* 26:200-2005
- Miller K., Chang A.: Acute inhalation injury. *Emerg Med Clin N Am* 21:533-2003
- Mokhesi B., Leikin J., Murray P.: Adult toxicology in critical care: Part II: Specific poisonings. *Chest* 123:897-2003
- Mushtaq F., Graham C.: Discharge from the accident and emergency department after smoke inhalation. *European J Emerg Med* 11:141-2004
- Rabinowitz P., Siegel M.: Acute inhalation injury. *Clin Chest Med* 23:707-2002
- Schwartz D., Blaski C.: Toxic inhalations. En Fishman A., Elias J., Fishman J. (Edit.): Fishman Pulmonary Diseases and Disorders. Third Edit. MacGraw-Hill, New York. 1998

- Sheridan R., Hurford W., Kacmarek R.: Inhaled nitric oxide in burns patients with respiratory failure. *J Trauma, Injury, Infect and Crit Care* 42:629-1997
- Shirani K., Pruitt B., Mason A.: The influence of inhalation injury and pneumonia on burn mortality. *Ann Surg* 205:82-1987
- Tibbles P., Edelsberg J.: Hyperbaric-oxygen therapy. *N Engl J Med* 334:1642-1996
- Tomaszewski C.: Carbon monoxide poisoning. Early awareness and intervention can save lives. *Postgrad Med* 105:39-1999
- Traber D.: Pathophysiology of inhalation injury. En *Critical Care Symposium SCCM*, San Antonio, Texas 1998
- Valdez T., Desai U., Ruhl C.: Early laryngeal inhalation injury and its correlation with late sequelae. *The Laryngoscope* 116:283-2006
- Varon J., Marik P.: Carbon Monoxide poisoning. *Internet J of Emergency and Intens Care Med* 1:N2-1997 <http://www.ispub.com/journals/IJEICM/Vol1N2/CO.htm>
- Weaver Lindell K.: Carbon monoxide poisoning. *Crit Care Clin* 15:297-1999
- Weaver Lindell K., Hopkins R., Chan K.: Hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med* 347:1057-2002
- Weiss S., Lakshminarayan S.: Acute inhalation injury. *Clin Chest Med* 15:103-1994
- Widjicks E.: Neurologic complications of environmental injuries. En Widjicks E (Edit.): *Neurology of Critical Illness*. F.A.Davis Company, Philadelphia. 1995

caso fatal (0,34%) y un óbito por cada 10 casos atendidos en los CRA (10,6%).

En los niños entre uno y cuatro años el ahogamiento es la segunda causa de muerte accidental en EE.UU. y en Africa del Sur, y la primera en Australia. Cuando se consideran todas las causas de muerte en el grupo etario de uno a 14 años de edad, el ahogamiento ocupa el tercer lugar en EE.UU.

Los ahogamientos en piscinas son más frecuentes en los niños, principalmente en los menores de 10 años. Se estima que existen 8.000 casos de muerte por año en EE.UU. (53% en piscinas). En las zonas cálidas de EE.UU., Australia y Africa del Sur, 70 a 90% de los óbitos por ahogamiento se producen en piscinas de uso familiar. En la práctica de los deportes náuticos, el ahogamiento es responsable del 90% de los óbitos.

En agua de mar, aproximadamente el 86% de los casos se sitúan en la franja etaria entre 10 y 29 años (media 22 años). En promedio, el 75% de las víctimas son de sexo masculino.

ETIOLOGÍA

- 1.- Ahogamiento primario.** Es el tipo más común, no presentando en su mecanismo ningún factor desencadenante del accidente.
- 2.- Ahogamiento secundario.** Se produce por patología asociada que precipita el accidente, lo que imposibilita a la víctima mantenerse en la superficie. Representa el 13% de los casos de ahogamiento. Las causas involucradas son: empleo de drogas (36,5%), la más frecuente de las cuales es el alcohol; crisis convulsivas (18,1%), traumatismos (16,3%), enfermedades cardiopulmonares (14,1%), trastornos genéticos (síndrome QT prolongado), intentos de suicidio y homicidios, etcétera.

FISIOPATOLOGÍA

El proceso de ahogamiento

El proceso de ahogamiento es un continuum que comienza cuando la vía aérea de la víctima se encuentra por debajo de la superficie del líquido, habitualmente agua, en cuyo momento la víctima en forma voluntaria interrumpe sus movimientos respiratorios. La suspensión de la respiración es habitualmente seguida por un periodo involuntario de laringoespasma secundario a la presencia de líquido en la orofaringe o laringe. Durante este periodo, la víctima es incapaz de aspirar gases. El resultado es una depleción de oxígeno y una acumulación de dióxido de carbono. La víctima presenta hipercarbica, acidosis e hipoxemia. Durante este periodo la víctima generalmente ingiere grandes cantidades de agua. Los movimientos respiratorios se hacen muy activos, pero no existe intercambio de aire debido a que existe una obstrucción refleja a nivel de la laringe. A medida que la tensión parcial de oxígeno en la sangre arterial disminuye, el laringoespasma cede, y en este momento la víctima aspira activamente líquido. La cantidad de líquido inhalado varía considerablemente de individuo a individuo. Inmediatamente se producen cambios en los pulmones, líquidos corporales, gases en sangre, balance ácido base y concentración de electrolitos, que son dependientes de la composición y del volumen de líquido aspirado y de la duración de la sumersión. La desaparición del surfactante, la hipertensión pulmonar y las alteraciones de la relación ventilación perfusión son responsables de la agravación de la hipoxemia. Pueden ocurrir cambios fisiológicos adicionales, como la respuesta de shock de enfriamiento, cuando

CAPITULO 19

Ahogamiento

DR. DAVID SZPILMAN

DEFINICIÓN

En la Conferencia de Consenso realizada durante el World Congress on Drowning –Amsterdam- 2002, se definió el ahogamiento como “el proceso resultante en deterioro respiratorio primario por la sumersión/inmersión en un medio líquido“. Implícita en esta definición es que existe una interface líquido/aire en la entrada de la vía aérea de la víctima, impidiendo que la misma aspire aire. La víctima puede vivir o morir luego de este proceso, pero cualquiera sea la evolución, la misma se ha encontrado involucrada en un incidente de ahogamiento (Idris y colaboradores).

INCIDENCIA

Anualmente, alrededor de 150.000 personas son víctimas fatales de ahogamiento en todo el mundo. Por otra parte, un gran número de ahogamientos no son notificados, lo que hace que el total exacto de muertes sea desconocido. En 1991, sobre una población total del Brasil de 150 millones de habitantes, se reportaron 7.111 ($4,7 \times 10^5$) casos de muerte por ahogamiento. En EE.UU. se producen alrededor de 4.500 muertes por ahogamiento por año, correspondiendo ocho casos de ahogamiento por cada caso fatal notificado. En las playas de Río de Janeiro se reportan 290 rescates por cada

la víctima está sumergida en agua fría. El agua a 10°C o más fría produce efectos cardiovasculares pronunciados, incluyendo el aumento de la presión arterial y la presencia de arritmias.

Una víctima puede ser rescatada en cualquier momento durante el proceso de ahogamiento y puede no requerir ninguna intervención o recibir medidas de resucitación adecuadas, en cuyo caso el proceso es interrumpido. La víctima puede recuperarse con los esfuerzos de resucitación iniciales, o sufrir los efectos deletéreos de la hipoxia. Se ha comprobado que el corazón y el cerebro son los dos órganos con mayor riesgo de presentar daño permanente, aun luego de periodos cortos de hipoxia. El desarrollo de una encefalopatía posthipóxica con o sin edema cerebral es la causa más común de muerte en víctimas de ahogamiento hospitalizadas.

Las observaciones realizadas por Modell y col. demuestran que las alteraciones fisiopatológicas más significativas están relacionadas con la hipoxemia y la acidosis metabólica (Fig. 19/1).

Alteraciones respiratorias. El órgano más comprometido en el proceso del ahogamiento es el pulmón. La injuria pulmonar aguda y el Síndrome de dificultad respiratoria aguda pueden ser iniciados por la aspiración de cantidades aun pequeñas de fluidos. Las alteraciones fisiopatológicas que se producen dependen de la composición y de la cantidad de líquido aspirado (Fig. 19/2).

La aspiración de agua dulce afecta primariamente al surfactante. La inactivación del surfactante se asocia con inestabilidad del alvéolo y conduce al colapso alveolar y a la formación de atelectasias, lo que incrementa el *shunt* intrapulmonar, causa principal de la hipoxemia. En adición, los fluidos hipotónicos pueden ejercer un efecto tóxico directo sobre las células epiteliales y endoteliales, produciendo edema celular y probablemente alteraciones de membrana que conducen a la formación de edema intersticial y alveolar. La aspiración de agua de mar, por su parte, conduce al desarrollo de edema alveolar agudo debido al drenaje de fluido rico en proteínas desde el espacio intravascular hacia el alvéolo. La formación de edema es debida a la hipertonicidad del agua de mayor, que excede en tres o cuatro veces la tonicidad de la sangre. La introducción de fluidos en las vías aéreas habitualmente genera broncoespasmo, produciendo un aumento en el *shunt* relativo. Estos eventos fisiopatológicos son responsables de la hipoxemia, disminución de la compliance pulmonar y aumento del trabajo respiratorio.

En adición a los efectos fisiopatológicos producidos por la aspiración de fluidos, se ha demostrado que hasta el 70% de las víctimas de ahogamiento aspiran materiales extraños, tales como hongos, algas y vómito. Por ello, la neumonía

por aspiración es una complicación común de los accidentes de sumersión.

Alteraciones cardiovasculares. Estudios realizados en perros ahogados en agua dulce demostraron que la fibrilación ventricular era secundaria a los disturbios en el potasio sérico. En humanos esto es excepcional, probablemente porque rara vez se aspiran cantidades de agua suficientes como para provocar disturbios electrolíticos de importancia. La fibrilación ventricular en humanos está relacionada con la hipoxia y la acidosis y no con la hemodilución, hemólisis e hiperpotasemia, ya que el 85% de los que mueren no han aspirado más de 22 ml/kg, admitiéndose que el nivel crítico para producir fibrilación ventricular por hemólisis sería de 44 ml/kg. Harries ha comprobado que la cantidad habitualmente aspirada no supera los 3 a 4 ml/kg.

Las alteraciones hemodinámicas de disminución del débito cardíaco e hipotensión arterial, asociadas con aumento de la presión arterial pulmonar y de la resistencia pulmonar resultan de la hipoxemia y de la acidosis. Frecuentemente se observa intensa vasoconstricción debido a la hipoxemia, liberación de catecolaminas, hipotermia, reflejo de zambullida o una combinación de todos estos factores. La hipoxemia y la acidosis dan lugar a una respuesta inflamatoria sistémica severa que se acompaña de vasoplejia periférica y un síndrome de pérdida capilar. El paro cardíaco no es súbito sino que es precedido por un breve periodo de taquicardia e hipertensión seguido por bradicardia con hipotensión y disociación electromecánica. La fibrilación ventricular es rara.

En los ahogamientos en agua de mar la pérdida líquida por el pulmón puede contribuir a la hipotensión arterial, la cual, sin embargo, se debe principalmente a la depresión miocárdica producida por la hipoxia. Los signos clínicos más frecuentes son taquicardia, ritmo de galope y extrasístoles, que reversionen con la administración de oxígeno.

Alteraciones electrolíticas. Las alteraciones electrolíticas observadas en los ahogamientos en humanos generalmente son de escasa magnitud. En los ahogados que no sobrevivirán, los electrolitos séricos se encuentran normales o poco alterados en el 85% de los casos, lo que sugiere una aspiración de menos de 22 ml/kg. En la experiencia del autor, sobre 2.304 pacientes evaluados, ninguno necesitó corrección electrolítica inicial, lo que confirma los conceptos precedentes.

Los pacientes ahogados presentan alteraciones significativas en el estado ácido base aun después de tiempos limitados de sumersión. Los efectos de la obstrucción de la vía aérea con la subsecuente apnea incluyen una retención de dióxido de carbono y una severa hipoxemia. Ello da lugar al característico



Fig. 19/1. Fisiopatología del ahogamiento.

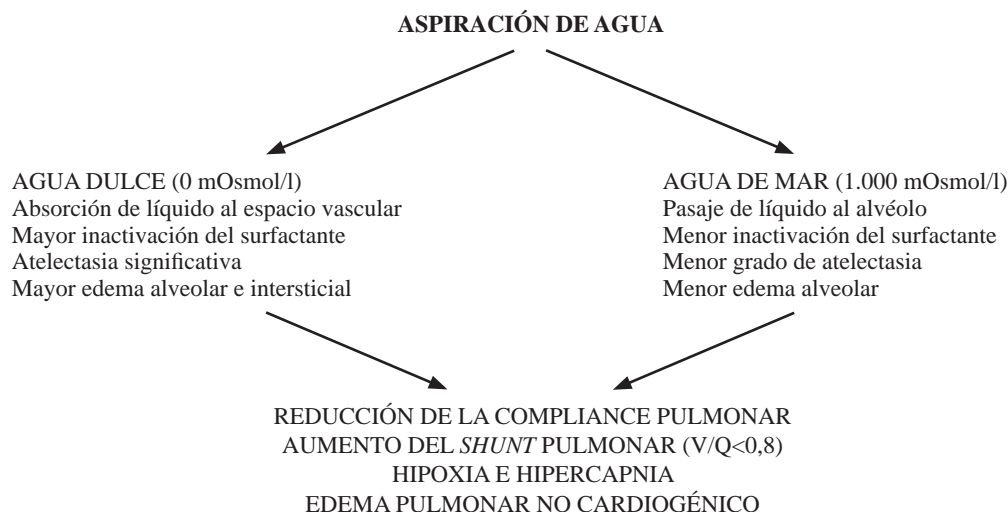


Fig. 19/2. Características de la inmersión en agua dulce y en agua salada.

estado ácido base con acidosis mixta e hipoxemia.

Alteraciones hematológicas. El hematocrito y la hemoglobina están habitualmente dentro de rangos normales luego del ahogamiento en humanos. La hemólisis fue observada en perros sólo luego de la aspiración de grandes cantidades de agua dulce, no produciéndose en caso de aspiración de agua de mar. La hemólisis sólo ocurre con aspiraciones mayores de 11 ml/kg, cosa que rara vez ocurre en humanos.

La leucocitosis está presente en más del 50% de los ahogados, en general con elevación de las formas inmaduras, en relación con el estrés de la situación y no dependiente de una infección asociada.

Alteraciones renales. Alrededor del 22% de los ahogados pueden presentar albuminuria transitoria, cilindruuria o ambas, probablemente debidas a hipoxia renal. La insuficiencia renal aguda es rara, y parece ser secundaria a la hipoxia y a la hipotensión arterial y no dependiente de la hemoglobinuria, ya que ésta es un hallazgo raro y habitualmente no presente en los casos de insuficiencia renal.

Alteraciones neurológicas. La experiencia ha demostrado que los ahogamientos de grado 4 a 6 (ver mas adelante) cursan con hipoxia importante, suficiente para lesionar el sistema nervioso central, lo que raramente ocurre en los casos de grado 1 a 3. El proceso inicial involucra la reducción en el flujo sanguíneo cerebral con hipoxia y disminución de la producción de ATP, produciendo isquemia cerebral global con lesión neuronal primaria. Secundariamente se producen alteraciones de las membranas celulares neuronales, con edema intracelular citotóxico; y lesiones vasculares que generan edema vasogénico, lo cual resulta en edema cerebral secundario, aumento de la presión intracraneana y mayor daño neuronal.

CLASIFICACIÓN

El equipo médico del Cuerpo Marítimo de Salvamento (Salvamar, Río de Janeiro), actual Agrupamiento Marítimo (GMAR), desarrolló una clasificación en el año 1972, basada en las características clínicas encontradas en la víctima en el lugar del accidente. Esta clasificación fue modificada recientemente por el autor (Szpilman, 1993 y 1997), tomando en cuenta aspectos relacionados con la mortalidad y con diferencias terapéuticas, teniendo como base el estudio de 2.304 casos de ahogamiento (Fig. 19/3).

El cuadro clínico de ahogamiento es sumamente dinámico, con agravación o más frecuentemente mejoría clínica

rápida, seguida de un período de estabilización y una fase de recuperación más lenta. Por ello, la clasificación del grado de ahogamiento debe ser realizada siempre en el lugar del accidente. Si bien no siempre es posible, esta metodología muestra la real gravedad del cuadro y orienta la terapéutica apropiada, además de hacer más preciso el pronóstico. La presencia de patología previa o asociada representa un factor de complicación, y debe ser evaluada. Si bien la gasometría arterial es un examen complementario de mucho valor, no se considera en esta clasificación.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Todos los casos de ahogamiento presentan signos y síntomas generales inespecíficos de ahogamiento y del esfuerzo realizado en la tentativa de salir del agua: piloerección y palidez cutáneo-mucosa, debido a la descarga adrenérgica o al frío; temblores y mioclonías; evacuaciones diarreas de tipo osmótico por la deglución de grandes cantidades de agua de mar; náuseas y vómitos por el estímulo directo del agua en el estómago o por estímulo vagal. La presencia de distensión abdominal es variable. La fiebre se observa con frecuencia en los grados 2 a 6, probablemente como respuesta al trauma, pudiendo persistir por dos a cuatro días sin que ello signifique la presencia de infección.

La aspiración de agua produce grados variables de hipoxemia, que generalmente se asocia con un edema agudo de pulmón no cardiogénico manifestado clínicamente como un Síndrome de dificultad respiratoria aguda. Los pacientes que presentan una sumersión pueden tener un amplio rango de signos y síntomas respiratorios, incluyendo disnea, sed de aire, rales, roncus y sibilancias. La radiografía de tórax inicial puede mostrar un edema agudo de pulmón localizado, perihiliar, o difuso. En adición, la radiografía inicial puede ser normal, incluso en pacientes con edema pulmonar clínicamente obvio. La insuficiencia pulmonar severa se puede desarrollar en forma insidiosa. Algunos pacientes lucen bien inicialmente y se pueden deteriorar rápidamente. Este fenómeno se supone que es causado por el influjo de proteínas y fluidos en los alvéolos como resultado de la pérdida del surfactante y la existencia de un daño de la membrana alveolocapilar secundaria a la hipoxia.

Con frecuencia se observa secreción nasal u oral de tipo espumosa clara o rosácea, en los grados 2 a 6. Los espasmos tusígenos son frecuentemente causados por la irritación pro-

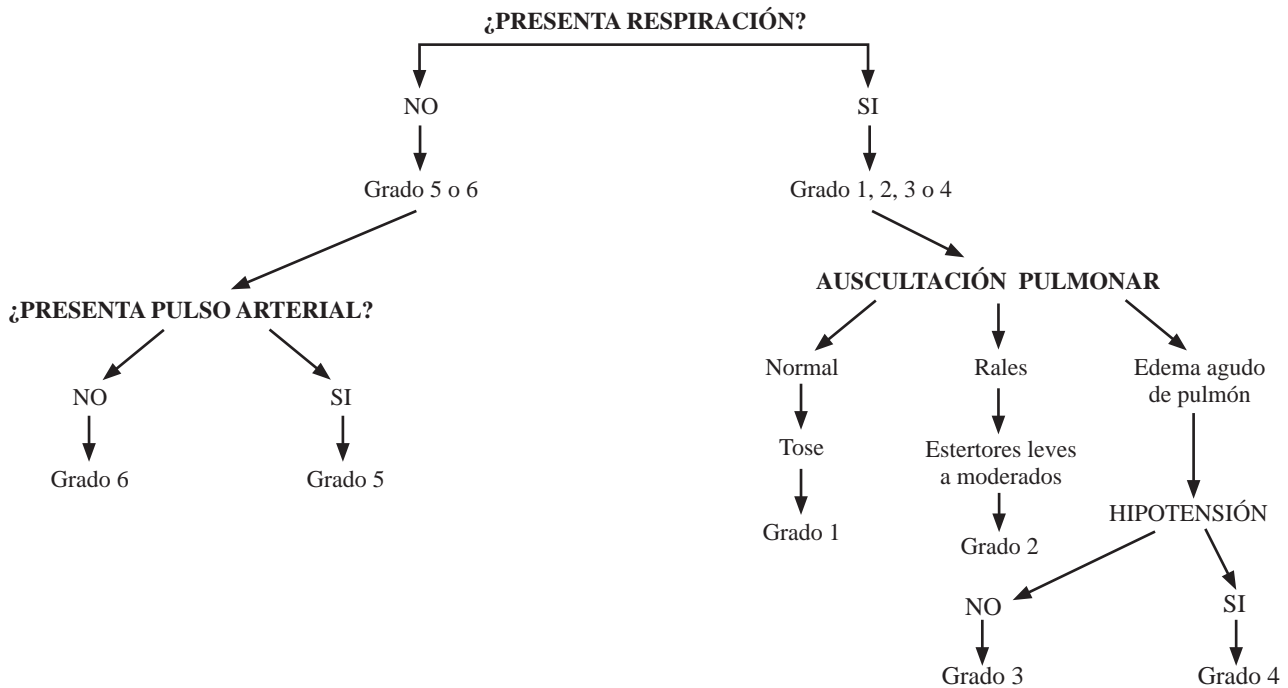


Fig. 19/3. Clasificación de los grados de ahogamiento (Szpilman -1997)

ducida por el agua en contacto con las vías aéreas, pudiendo producir un sangrado discreto. Es frecuente la presencia de broncoespasmo y dolor torácico.

El signo cardíaco más frecuente es la taquicardia sinusal (54,9%). Los grados 1, 2 y 3 pueden presentar hipertensión arterial en el 5,4% de los casos. Los grados 4 a 6 presentan hipotensión arterial o shock. No es infrecuente el hallazgo de extrasístoles auriculares, fibrilación auricular y arritmias ventriculares.

Se pueden presentar signos y síntomas transitorios de hiperactividad motora, trismus, cefaleas y convulsiones, en particular en los grados 3 a 5. En todos los casos de ahogamiento precedidos por un largo tiempo en el agua se constata hipotermia.

El nivel de conciencia del ahogado varía con la gravedad, aunque no permite establecer el grado de ahogamiento.

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

Grado 1.- No requiere exámenes complementarios.

Grado 2.- Gasometría arterial y radiografía de tórax.

Grado 3 a 6.- Gasometría arterial, hemograma completo, electrolitos, urea, creatinina, glucosa, análisis de orina, radiografía de tórax y, en caso de presentar alteraciones neurológicas, tomografía computada de cráneo.

La radiografía de tórax es el examen más útil para evaluar el compromiso respiratorio (Fig. 19/4 y Fig. 19/5). Se debe tener presente, sin embargo, que no existe una correlación directa entre la magnitud de la hipoxemia y de la acidosis y el cuadro clínico radiológico.

Las alteraciones radiológicas varían desde la presencia de áreas de hipotransparencia localizada, hasta el edema pulmonar difuso. En la mayoría de los casos la imagen radiológica muestra un infiltrado broncoalveolar confluyente, habitualmente bilateral, con predominio en las regiones perihiliares y medio basales, en ocasiones asimétrico con predominio a derecha.

La evolución radiológica característica muestra una estabilización de las lesiones en las primeras 48 horas, con resolución progresiva en tres a cinco días en los casos no complicados.

COMPLICACIONES

Se recomienda la internación de los ahogados en observación durante un período mínimo de cuatro a 12 horas en aquellos casos en que exista cualquier alteración del nivel de conciencia o síntomas respiratorios. En los pacientes hospitalizados, se comprueba que el 60 a 80% no presentan complicaciones, mientras que el 15% pueden presentar más de cinco complicaciones.

Las complicaciones más frecuentemente descritas incluyen:

Trastornos del sistema nervioso central, en los grados 3 a 6: Convulsiones (15%), edema cerebral (30 a 44%), encefalopatía anóxica (20%).

Alteraciones respiratorias: neumonía o bronconeumonía (34 a 40% en los pacientes que reciben asistencia respiratoria mecánica), edema pulmonar como diagnóstico clínico (28%), neumotórax o neumomediastino (10%), atelectasias lobares (20%), SDRA (5 a 10%). La neumonía puede ser producida por gérmenes poco habituales tales como *Aeromonas*, *Vibrio sp.*, *Pseudallescheria boydii*, *Aspergillus*, y *Chromobacterium violaceum*.

Trastornos metabólicos: Acidosis metabólica (31%), alteraciones hidroelectrolíticas (23%).

Trastornos sépticos: se han descrito casos de shock séptico irreversible en las primeras horas del accidente.

Otras complicaciones: necrosis tubular aguda (2%), hematuria (4%), cardiopatía anóxica (2%), hematemesis o melena (4%), síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (2%).

PRONÓSTICO

El ahogamiento grave, de grados 4 a 6, puede asociarse con daño multiorgánico. Se debe reconocer, sin embargo, que el pronóstico del ahogamiento está determinado fundamentalmente por el grado de lesión neurológica.

Los pacientes con ahogamiento grado 1 a 5, cuando sobreviven, raramente presentan secuelas, evolucionando a la cura en casi el 95% de los casos. La determinación del pronóstico en estos casos depende principalmente de la existencia o no

de lesión neurológica.

La evolución de los pacientes con paro cardiorespiratorio por ahogamiento es variable. Tomando en cuenta todas las franjas etarias, se admite que el 36% fallecen en pocos días, el 30% sobreviven con secuelas neurológicas por encefalopatía anóxica, en estado vegetativo persistente o con deterioro variable, y el 34% sobrevive sin secuelas. Se admite que los niños menores de seis años que presentan paro cardiorrespiratorio, si bien tienen mayor posibilidad de sobrevivir por su mejor estado cardiovascular, tienen una alta incidencia de secuelas neurológicas.

TRATAMIENTO

Etapa prehospitalaria

Teniendo en cuenta que todas las evidencias apuntan a la hipoxemia como la causa de mayor morbimortalidad en el ahogamiento, las primeras medidas deben estar destinadas a restaurar adecuadamente la PaO₂. Varios estudios han comprobado que las únicas víctimas que sobreviven son aquellas que son resucitadas en forma inmediata en la escena del accidente. De las víctimas de ahogamiento que reciben resucitación cardiopulmonar inmediata, el 50 al 80% sobreviven para ser dadas de alta del hospital. La mayoría de ellas responden a la resucitación muy rápidamente, y no es infrecuente que los signos vitales hayan retornado a lo normal en el momento de arribo al departamento de emergencia. Distintos autores han comprobado que cuando la resucitación se retarda hasta el arribo de un sistema médico de emergencia, ninguna de las víctimas sobrevive.

En todos los grados de ahogamiento el primer abordaje debe estar destinado a:

1.- Reconocer el paro respiratorio aun dentro del agua.

Esta maniobra no siempre es posible, y debe ser realizada, en caso de actuar dos guardavidas, uno sustentando a la víctima y el otro evaluando la respiración, y en caso de un solo guardavidas utilizando un equipo de flotación. En caso de apnea, se deberá iniciar la respiración boca a boca durante el transporte hasta la playa o el borde de la piscina. Esta medida puede salvar muchas víctimas y evitar la progresión del paro respiratorio (Grado 5) al paro cardiorrespiratorio (Grado 6). La hipoxia es el principal

desafío en el ahogamiento, y los esfuerzos de resucitación primariamente deben estar dirigidos a restaurar una oxigenación adecuada.

2.- Posicionamiento en la playa. Al llegar a tierra firme, el ahogado deberá ser colocado en posición paralela al agua, de modo que la cabeza y el tronco queden en la misma línea horizontal. En la actualidad se admite que no es conveniente intentar la eliminación del agua que fue aspirada durante el ahogamiento, ya que esta tentativa perjudica y retarda el inicio de la ventilación y oxigenación, además de facilitar la producción del vómito que puede complicar el cuadro de ahogamiento.

3.- Evaluación simple del estado neurológico. Se debe realizar la simple pregunta de si la víctima escucha lo que se le dice. Ante cualquier respuesta se estará en presencia de un caso de rescate, de grado 1, 2, 3 o 4, lo que permitirá establecer el tratamiento adecuado de acuerdo con el grado, como se indicará más adelante.

4.- Ausencia de respuesta, paciente inconsciente. En estos casos lo primero que se debe hacer es la desobstrucción de la vía aérea, con hiperextensión del cuello. Se debe tener cuidado con la movilización del cuello si se sospecha la presencia de una lesión de la columna cervical. En caso de sospecha de obstrucción total de la vía aérea por cuerpo extraño, luego de la limpieza rápida de la boca y el retiro de cualquier prótesis dentaria, se procederá a realizar la maniobra de Heimlich.

5.- Evaluación de la respiración. Si existen movimientos respiratorios, se estará en presencia de un rescate de grado 1, 2, 3 o 4. En caso de no existir movimientos respiratorios, se procederá a la respiración boca a boca, o si se dispone, con Ambú o máscara.

6.- Palpación de pulsos periféricos, en particular carotídeo. Si se detecta pulso arterial, se estará en presencia de un rescate Grado 5. Se deberá continuar con la ventilación boca a boca o con máscara hasta el retorno espontáneo de la ventilación, lo que ocurre en menos de cinco minutos.

7.- Si no hay pulsos periféricos, se estará en presencia de un paro cardiorrespiratorio (Grado 6). Este es el caso más grave de ahogamiento, y se deberá iniciar inmediatamente la reanimación cardiovascular con compresión cardíaca externa y ventilación asistida. En casos de re-

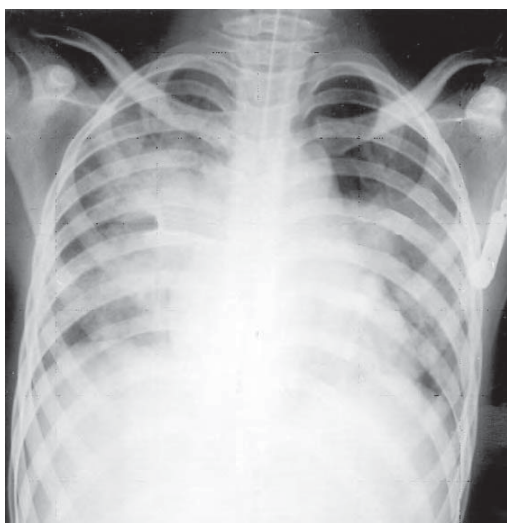


Fig. 19/4. Ahogado grado 4. Radiografía tomada cuatro horas después del accidente. Edema agudo de pulmón difuso.

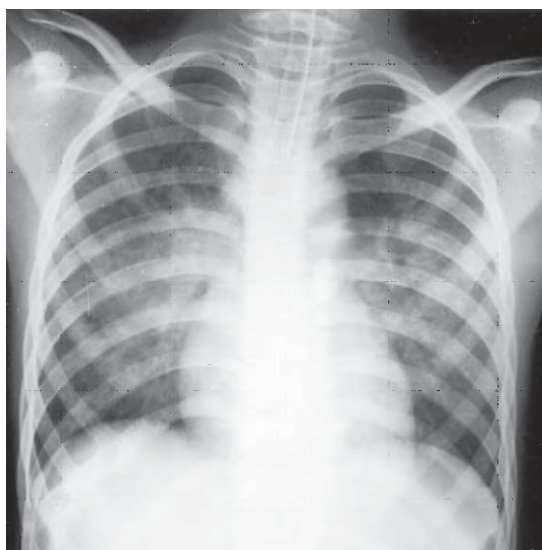


Fig. 19/5. Ahogado grado 6. Infiltrados pulmonares difusos bilaterales.

torno de la función cardiorrespiratoria, la víctima deberá ser acompañada con mucha atención hasta la llegada al hospital, en particular en los primeros 30 minutos, en que puede producirse un nuevo paro cardíaco. Si la víctima ha recuperado la función cardíaca, deberá ser colocada en posición lateral, sobre el lado derecho, y si es posible administrando oxígeno a través de una máscara, a 15 litros por minuto. Al ingreso al hospital deberá ser internado inmediatamente en una Unidad de Terapia Intensiva.

ETAPA HOSPITALARIA O SOPORTE AVANZADO DE VIDA

Tratamiento específico según el grado de ahogamiento

Grado 1.- Habitualmente no necesita atención médica, debiendo indicarse reposo en un ambiente tranquilo. No se requiere asistencia respiratoria en el 86,3% de los casos. Los pacientes asintomáticos pueden ser dados de alta en una a seis horas con ulterior control ambulatorio.

Grado 2.- En el 93,2% se requiere de asistencia respiratoria no invasiva, incluyendo utilización de oxígeno por sonda nasofaríngea a 5 litros/min., calentamiento corporal, reposo, y corta estadía hospitalaria (12 a 48 horas), debiendo ser controlados para detectar cualquier signo de agravación. Rara vez puede ser necesaria la asistencia respiratoria invasiva con asistencia mecánica debido a la presencia de un edema pulmonar reactivo a mediadores inflamatorios, que se produce algunas horas después del accidente.

Grados 3 y 4.- Requieren internación en una Unidad de Terapia Intensiva por un período mínimo de 48 horas.

Asistencia respiratoria. Si bien la ventilación con máscara puede ser útil en los primeros momentos posteriores al accidente, la técnica indicada es la intubación orotraqueal con asistencia respiratoria mecánica. En general se requiere una adecuada sedación, y rara vez el empleo de relajantes musculares para lograr la adaptación al respirador.

La Presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) con máscara facial no ha demostrado ser útil en pacientes ahogados con agitación psicomotriz.

La técnica de asistencia respiratoria mecánica recomendada incluye el inicio con una FiO_2 de 100% y una PEEP de 5 a 7 cm de H_2O . La gasometría arterial indicará las modificaciones a realizar en la FiO_2 . Nunca se debe retirar la PEEP antes de las 48 horas del inicio, aun cuando hayan mejorado las variables gasométricas. El retiro, además, debe ser gradual, ya que de lo contrario se puede producir una reinstalación del edema pulmonar. Se ha comprobado que el retiro de la asistencia respiratoria mecánica es 1,8 veces más rápido en los ahogados en agua salada que en agua dulce.

En pacientes que no responden al tratamiento con ARM con PEEP, persistiendo la hipoxemia, se han intentado una serie de recursos tales como la posición en decúbito prono, el empleo de óxido nítrico, la oxigenación extracorporea y el empleo de ventilación líquida.

SopORTE hemodinámico. Un acceso venoso periférico es suficiente en los estadios iniciales y en los grados menores de ahogamiento. En los casos de ahogamiento grado 4 a 6, donde existe inestabilidad hemodinámica, se requiere un soporte avanzado. En el hospital, estos pacientes deben ser sometidos a control electrocardiográfico continuo, colocación de una canalización venosa para el control de la presión venosa central, sonda vesical para el control de diuresis horaria, y en casos de empleo de altos niveles de CPAP/PEEP o de inestabilidad hemodinámica persistente, se deberá recurrir a la monitorización hemodinámica avanzada con catéter de

flotación de arteria pulmonar.

La reposición de volemia debe ser realizada en forma criteriosa, orientada por los valores hemodinámicos, con soluciones cristaloides, independientemente del tipo de agua donde se produjo el ahogamiento. No se debe sobrehidratar al paciente, para evitar agravar las lesiones pulmonares y el edema cerebral. Las soluciones coloides deben ser utilizadas solamente en las hipovolemias refractarias a la reposición con cristaloides. En la actualidad no existen evidencias que soporten el empleo rutinario de soluciones hipertónicas o de transfusiones para los ahogamientos en agua dulce, así como de soluciones hipotónicas para los ahogamientos en agua salada.

Existen controversias con respecto al empleo de restricción hídrica y empleo de diuréticos en los pacientes con edema pulmonar no cardiogénico. La terapia por deshidratación aumenta la hipovolemia que puede existir en los ahogamientos graves, reduciendo el débito cardíaco, la perfusión tisular y el transporte de oxígeno, pudiendo agravar la lesión cerebral hipóxica ya existente.

La recomendación actual incluye el empleo de una reposición hídrica orientada a mantener parámetros hemodinámicos adecuados, una oferta satisfactoria de oxígeno a los tejidos y una diuresis horaria de 0,5 a 1 ml/kg.

Corrección de la acidosis metabólica. Si bien en la mayoría de los casos de ahogamiento se constata la presencia de una acidosis metabólica, la magnitud de la misma sólo puede ser evaluada con un estado ácido base. La acidosis metabólica está presente en el 70% de los pacientes que llegan al hospital. Se recomienda corregir con bicarbonato de sodio administrado en forma lenta, la acidosis que cursa con un pH inferior a 7,20 o con un bicarbonato sérico <12 mEq/l.

Empleo de drogas. Rara vez se hace necesario el empleo de drogas vasopresoras o inotrópicas. Los diuréticos de asa u osmóticos están recomendados en casos de hipervolemia comprobada, o cuando persiste la oliguria pese a una adecuada reposición de la volemia.

Grado 5.- Se deben implementar las mismas medidas que en los grados 3 y 4, además de la asistencia respiratoria de urgencia.

Grado 6.- En estos casos se deben aplicar las técnicas de reanimación cardiovascular, que incluyen el masaje cardíaco externo y la ventilación asistida.

El límite de tiempo para iniciar estas maniobras desde el momento del ahogamiento no se ha definido, ya que existen casos de hasta 66 minutos de sumersión que fueron reanimados con éxito. El ahogado presenta una gran tolerancia a la falta de oxígeno, lo que estimula a tentar la reanimación en todos los casos. El tiempo de inicio, sin embargo, es un factor fundamental para un buen resultado de la reanimación. Las recomendaciones para la realización de reanimación cardiopulmonar incluyen:

- Todos los ahogados en paro cardiorrespiratorio con tiempo de sumersión inferior a una hora o sin historia fidedigna del accidente.
- Todos los casos de paro cardiorrespiratorio que no presentan rigidez cadavérica, descomposición corporal o presencia de lividesces.

Existen casos descritos de éxito en la reanimación de ahogados luego de dos horas de maniobras. Los factores pronósticos propuestos tales como temperatura del agua, tiempo de inmersión, señales de muerte neurológica y empleo de drogas son muy controvertidos. Ningún estudio sobre los parámetros pronósticos ha producido conclusiones clínicas relevantes en el sentido de no iniciar o suspender la resuci-

tación en el departamento de emergencia.

El empleo de adrenalina en la reanimación de los ahogados ha demostrado ser útil, aunque algunos autores relacionan su empleo con mal pronóstico. La dosis inicial recomendada es de 0,01 mg/kg, lo que en un adulto medio corresponde a 1 mg administrado luego de cinco minutos del inicio de la reanimación sin éxito. La dosis puede ser aumentada hasta un total de 0,1 mg/kg cada 10 minutos. Se puede utilizar la vía intratraqueal en casos de no disponer de una vía venosa de acceso rápido, pero en estos casos la absorción de la droga es bastante incierta debido a la presencia de edema pulmonar.

Está bien definido que la acidosis metabólica no es significativa en los primeros 10 a 15 minutos de la reanimación, por lo que no se recomienda el empleo de bicarbonato en este período.

Cuando se producen secuelas neurológicas, aun luego de una adecuada reanimación, se debe pensar en fallas técnicas, retardo en el inicio de las maniobras, largo tiempo de submersión o presencia de alguna causa orgánica intercurrente.

El desencadenamiento de vómitos durante las maniobras de reanimación constituye uno de los principales factores complicantes durante o después de la reanimación.

La fibrilación ventricular es la arritmia más común, presentando un pronóstico mejor que la asistolia. La desfibrilación a ciegas es obligatoria cuando se dispone de un desfibrilador, aun antes de disponer de un monitoreo electrocardiográfico. Se debe prestar atención a la temperatura corporal del paciente, ya que es difícil que la desfibrilación sea efectiva en presencia de temperaturas por debajo de 32°C. En presencia de asistolia, la reanimación debe continuar hasta que la temperatura corporal de la víctima alcance un mínimo de 32°C.

Todo paciente ahogado en el que se instalan maniobras de reanimación debe continuar siendo asistido hasta que se pueda comprobar la temperatura corporal y el ritmo cardíaco. No se deben suspender las maniobras de reanimación hasta que la temperatura corporal no supere los 33-34°C.

Tratamiento y protección del sistema nervioso central

La lesión cerebral del ahogado se produce como consecuencia de una injuria hipóxica primaria, produciendo una encefalopatía anóxica que es irreversible. El objetivo del tratamiento es evitar la injuria neuronal secundaria.

Los cuidados generales incluyen:

- a.- Mantener una presión arterial media en torno a 80 a 100 mm Hg, lo cual permite una perfusión cerebral adecuada.
- b.- Evitar los aumentos de la presión intracraneana, manteniendo la cabecera del lecho elevada en 30°, evitando la compresión sobre las venas yugulares y las situaciones que provoquen maniobras de Valsalva; manteniendo una temperatura corporal por debajo de 37°C; evitando las desadaptaciones del respirador, utilizando sedación si es necesario; realizando una adecuada toilette orotraqueobronquial; evitando las crisis convulsivas; reduciendo el consumo de oxígeno metabólico cerebral y el trabajo muscular innecesario.
- c.- Evitar las correcciones bruscas de los trastornos hidroelectrolítico y ácido base.
- d.- No sedar a los pacientes excitados antes de descartar el aumento de la PIC, retención urinaria, dolor, hipotensión o hipoxia.
- e.- Mantener una glucemia normal, evitando la hipoglucemia y la hiperglucemia, ya que esta última, en presencia de hipoxia, aumenta la acidosis cerebral y agrava el deterioro encefálico.

En la actualidad se encuentran en investigación un grupo de drogas destinadas a limitar o corregir las lesiones isquémicas cerebrales y los cambios asociados con la hipertensión endocraneana. El pronóstico, sin embargo, parece ser siempre dependiente del mantenimiento de una adecuada perfusión cerebral.

Si bien el aumento de la presión intracraneana en los pacientes ahogados ocurre tardíamente, su presencia puede contribuir significativamente al deterioro neurológico. El control y tratamiento de la misma no difiere del indicado en otras patologías.

Otras medidas terapéuticas

Infección pulmonar y empleo de antibióticos. Hasta hace poco tiempo, todos los pacientes ahogados recibían profilaxis antibiótica. En la actualidad se han impuesto algunas restricciones. Las infecciones generalmente no tienen ninguna jerarquía en los períodos iniciales del padecimiento.

La infección pulmonar primaria está directamente relacionada con la presencia cualitativa y principalmente cuantitativa de patógenos en el agua aspirada. En aguas de piscina o de mar, el número de bacterias no es usualmente suficiente para producir una neumonía. Las opacidades iniciales en la radiografía de tórax indican edema alveolar, y habitualmente desaparecen en 48 a 72 horas. Frecuentemente se produce un proceso de neumonitis inespecífica entre dos y seis días después del ahogamiento, sin que necesariamente signifique infección.

En aguas contaminadas, se pueden encontrar gérmenes Gram negativos de alta virulencia, como la *Pseudomonas* y especies relacionadas tales como la *Aeromonas* y la *Burkholderia pseudomallei*. La *Aeromonas* se puede presentar como una neumonía fulminante que se desarrolla en horas luego del incidente de ahogamiento y pueden simular un Síndrome de dificultad respiratoria aguda. Algunas infecciones pueden producir una sepsis rápidamente letal.

En los casos de ahogamiento que requieren asistencia respiratoria mecánica, la tasa de infección secundaria aumenta, alcanzando al 34 a 40% de los pacientes. En estos casos la infección pulmonar se hace evidente entre el tercer y cuarto día de hospitalización, cuando el edema pulmonar ya está prácticamente resuelto. La conducta recomendada es la realización de cultivos cuantitativos diarios de la secreción pulmonar y la evaluación evolutiva de la radiografía de tórax.

Las indicaciones de antibioticoterapia en los ahogados incluyen:

- a.- Diagnóstico de neumonía. Los elementos definitorios de neumonía incluyen: infiltrado nuevo o persistente en la radiografía de tórax, luego de 48 a 72 horas del accidente; leucocitosis y fiebre, secreción traqueal purulenta con más de 25 PMN y menos de 10 células escamosas por campo de menor aumento; presencia de bacterias patógenas en la secreción traqueal y recuento cuantitativo representativo.
- b.- Presencia en el agua aspirada de un número de colonias igual o mayor a 10^{20} ufc/ml. En estos casos se deben administrar antibióticos en forma inmediata al accidente. Si el agua aspirada tiene un recuento de colonias de 10^8 a 10^{20} ufc/ml, se habla de sospecha de infección primaria, y se debe administrar antibióticos desde el inicio en los pacientes inmunodeprimidos.

La realización de un examen de Gram del esputo puede orientar la terapéutica antibiótica, pero siempre se debe realizar cobertura para gérmenes anaerobios. Las opciones recomendadas son una combinación de clindamicina más una quinolona,

ampicilina-sulbactam, o ticarcilina-ácido clavulánico. También se puede utilizar un carbapenem como droga única.

Empleo de corticoides. Su empleo, propuesto en 1968 por Modell con bases empíricas, fue contraindicado por el mismo autor en el año 1980. En la actualidad no es recomendable su utilización.

Empleo de broncodilatadores. El broncoespasmo puede ser secundario a la hipo o hiperosmolaridad del líquido aspirado, siendo generalmente de intensidad leve. El tratamiento es el mismo descrito para otras patologías.

Tratamiento de la hipotermia. En los países tropicales la temperatura del agua de mar se encuentra alrededor de los 20°C. Un paciente que se ahoga en estos lugares, y que permanece en el agua por 20 a 30 minutos, presentará una hipotermia leve. Se debe tener en cuenta, sin embargo, que la hipotermia del ahogamiento ocurre separadamente, simultáneamente o secuencialmente con el accidente, de modo que cada caso es distinto y requiere un tratamiento individualizado. Los niños, por su parte, son más vulnerables por su mayor exposición superficial en función del peso al contacto con el agua.

Las medidas para el recalentamiento incluyen: baños calientes con temperatura del agua alrededor de 40°C, o empleo de cobertores y calentamiento con mantas eléctricas en la hipotermia leve. Las soluciones cristaloides calentadas entre 36 y 40°C pueden ser utilizadas en infusión venosa si existe inestabilidad hemodinámica. La diálisis peritoneal con solución de Ringer calentada a 40°C es una medida simple y siempre disponible, produciendo un calentamiento más rápido, eficiente y duradero. El calentamiento mediante circulación extracorpórea es más eficiente, pero rara vez se dispone de él en la urgencia.

Recientemente se ha sugerido que los pacientes con ahogamiento con restauración de una circulación espontánea adecuada que permanecen comatosos no deben ser recalentados activamente a la temperatura corporal normal. En efecto, en pacientes resucitados de un paro cardíaco primario existen evidencias que demuestran un efecto beneficioso de la inducción de una hipotermia moderada (32-34°C) sobre la evolución neurológica. Las víctimas de ahogamiento que permanecen comatosas luego de la restauración de la circulación espontánea deben ser tratadas con hipotermia moderada, iniciada tan pronto como sea posible y sostenida por 12 a 24 horas. Estos pacientes deben ser intubados, colocados en asistencia respiratoria mecánica, y tratados con hipnóticos, analgésicos y bloqueantes neuromusculares para prevenir los escalofríos y mantener la hipotermia.

BIBLIOGRAFÍA

Abrams R., Mubarak S.: Musculoskeletal consequences of near drowning in children. *J Pediatric Orthop* 11:168-1991

Bartlett J., O'Keefe I., Tally F.: The bacteriology of hospital acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 146:868-1986

Bergquist R., Vogelhut M.: Comparison of ventilatory patterns in the treatment of freshwater near drowning in dogs. *Anesthesiology* 52:142-1980

Bierens J., Knape J., Gelissen H.: Drowning. *Curr Opin Crit Care* 8:578-2002

Brewster B.: The United States Lifesaving Association Manual of open water lifesaving. Brady-Prencite Hall, Englewood Cliffs. New Jersey 1995

Burford A., Ryan L., Stone B.: Drowning and near-drowning in children and adolescents. *Pediatr Emerg Care* 21:610-2005

Conn A.: Near drowning and hypotermia. *Can Med Assoc J* 120:397-1979

De Nicola L., Falk J., Swanson M.: Submersion injuries in children and adults. *Crit Care Clin* 13:Nº3-1997

Dietz P., Baker S.: Drowning: epidemiology and prevention. *Amer J Public*

Health 64:303-1984

Eliezer Nussbaum M., Naggi J.: Pentobarbital therapy does not improve neurologic outcome in nearly drowned flaccid comatose children. *Pediatrics* 81:630-1988

Giammona S., Modell J.: Drowning by total immersion, effects on pulmonary surfactant of distilled water, isotonic saline and sea water. *Amer J Dis Chil* 114, Dec 1967

Gonçalves-Rothi R.: Near drowning: consensus and controversies in pulmonary and cerebral resuscitation. *Heart and Lung* 16:476-1987

Grausz J.: Acute renal failure complicating submersion in sea water. *JAMA* 217:207-1971

Hasibeder W.: Drowning. *Curr Opin Anaesth* 16:139-2003

Ibsen L., Koch T.: Submersion and asphyxial injury. *Crit Care Med* 30:(Suppl):S402-2002

Idris A., Berg R., Bierens J.: Recommended guidelines for uniform reporting of data from drowning. The "Utstein Style". *Circulation* 108:2565-2003

Kemp A., Sibert K.: Outcome in children who nearly drown. *A British Isles Stud. BMJ* 302:931-1991

Kuo D., Jerrard D.: Environmental insults: smoke inhalation, submersion, diving, and high altitude. *Emerg Med Clin N Am* 21:475-2003

Modell J., Moya F.: Effects of volume of aspirated fluid during chlorinated fresh water drowning. *Anesthesiology* 27:662-1966

Modell J., Gaub M., Moya F.: Physiologic effects of near drowning with chlorinated fresh water, distilled water and isotonic saline. *Anesthesiology* 27:33-1966

Modell J., Davis J., Giammona S.: Blood gas and electrolyte changes in human near-drowning victims. *JAMA* 203:99-1968

Modell J., Moya F.: Changes in blood gases and A-aD02 during near drowning. *Anesthesiology* 29:456-1968

Modell J., Davis J.: Electrolytes changes in human drowning victims. *Anesthesiology* 30:414-1969

Modell J., Calderwood H., Ruiz B.: Effects of ventilatory patterns on arterial oxygenation after near drowning in sea water. *Anesthesiology* 40:376-1974

Modell J., Ketover A.: Clinical course of 91 consecutive near-drowning victims. *Chest* 70:2-1976

Modell J., Graves S., Kuck E.: Near drowning: correlation of level of consciousness and survival. *Can Anaesth Soc J* 27:211-1980

Modell J.: Drowning. *N Engl J Med* 328:253-1993

Olshaker J.: Submersion. *Emerg Med Clin N Am* 22:357-2004

Orlowski J.: Drowning, near-drowning and ice water submersion. *Ped Clin North Amer* 34:92-1987

Orlowski J.: Effects of tonicities of saline solutions on pulmonary injury in drowning. *Crit Care Med* 15:126-1987

Orlowski J.: Drowning, near-drowning and ice water drowning. *JAMA* 260:390-1988

Orlowski J., Abulleil M., Phillips J.: The hemodynamic and cardiovascular effects of near-drowning in hypotonic, isotonic, or hypertonic solutions. *Ann Emerg Med* 18:1044-1989

Safar P., Lane J.: Afogamento: reanimação cardiopulmonar. Edit. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro 1981

Sincock A.: Treatment of near drowning: a review of 130 cases. *Anesthesia* 41:643-1986

Szpilman D.: Dados coletados na Scretaria Estadual de Saude do Rio de Janeiro, 1991.

Szpilman D.: Conduatas emergenciais em casos de afogamento. *JBE* 2:Nº14-1992

Szpilman D., Toscano M.: Afogamento: atualização da classificação. *Compacta Hospitalar* 1:8-1993

Szpilman D., Amoedo A., Toscano M.: Szpilman's classification of near-drowning/drowning. Analysis of 2304 cases in 20 years. VI Congreso Mundial de Terapia Intensiva, Madrid, España 1993

Szpilman D.: Szpilman's classification of near drowning/drowning: analysis of 2304 cases in 20 years. *Medicina Intensiva* 17:S158-Junio 1993

- Szpilman D., Amoedo A., Tomaz N: Atendimento a afogados no Rio de Janeiro. Avaliação de 20 anos do Centro de Recuperação de afogados. Revista Brasileira de Emergência Prehospitalar e Medicina de Desastre 1:19-1994
- Szpilman D: Congresso Mundial de Afogamento e Resgate Reune Especialistas da Area. JBE 4:16-1994
- Szpilman D., Amoedo A.: Atualização da classificação de afogamento. Avaliação de 2.304 casos em 20 anos. JBM 66:21-1994
- Szpilman D., Amoedo A.: Afogamento. JAMA, Clínica pediátrica. 19:Nº5:5-1995
- Szpilman D.: Resgate e afogamento na Praia. INSIDE 11:92, 1995
- Szpilman D.: Amoedo A.: Manual de afogamento e ressuscitação cardiorespiratoria. Edit. Revinter, Rio de Janeiro, 1995
- Szpilman D., Tomas N., Amoedo A.: Afogamento. En Newton Bethlem: Pneumologia Cap. 57. Edit. Atheneu, 4ª. Edit. 1995
- Szpilman D.: Near-drowning and drowning. Classification a proposal to stratify mortality based on analysis of 1831 cases. Chest 112:660-1997
- The 2005 AHA Guidelines for CPR and ECC: Part 10.3: Drowning. Circulation 112:IV-133-2005

CAPÍTULO 20

Hemoptisis masiva

DR. CARLOS LOVESIO

CONCEPTO

La hemoptisis, o expectoración de sangre proveniente del pulmón o del árbol bronquial, puede ser el signo de presentación de una amplia variedad de enfermedades severas, aun cuando la cantidad de sangre expectorada sea pequeña. El curso clínico de la hemoptisis es impredecible, y una pequeña hemorragia centinela puede preceder a una hemorragia masiva, potencialmente fatal.

La hemoptisis fatal es causada por asfixia por relleno alveolar con sangre, con la consiguiente hipoxemia; y excepcionalmente, por exsanguinación aguda.

La hemoptisis masiva puede ser definida en base al volumen de sangre expectorado, o a la magnitud de los efectos clínicos producidos por dicha expectoración.

El término *hemoptisis que compromete la vida* se aplica a aquella situación en la cual la hemoptisis puede producir la muerte. La sangre en la vía aérea se coagula rápidamente y, en estos casos, obstruye los bronquios principales, produciendo la muerte por asfixia. Se estima que 400 ml de sangre en el espacio alveolar son suficientes para causar una significativa alteración de la transferencia de oxígeno; aunque sólo producen cambios mínimos en los signos vitales.

Se ha definido arbitrariamente como *hemoptisis masiva* un volumen expectorado de sangre entre 200 y 1.000 ml en un período de 24 horas. Sin embargo, la definición más comúnmente aceptada es la eliminación de 300 a 600 ml en 24 horas. Se considera que esta cantidad de pérdida sanguínea compromete la vida. Se considera que tres factores probablemente son más decisivos que el volumen de

sangre expectorado: el estado basal de salud del paciente, especialmente su estado cardiovascular y su reserva respiratoria; la velocidad de sangrado; y la cantidad de sangre que se retiene dentro del pulmón sin ser eliminada. Este último y en ocasiones ignorado fenómeno es un problema frecuente en la hemoptisis causada por la hemorragia alveolar difusa, cualquiera sea su etiología, pudiendo crear dificultades en los ancianos con baja reserva muscular y dificultades crónicas en la expectoración.

El término *hemoptisis exsanguinante* se ha utilizado para identificar a los pacientes que pierden más de 600 ml en 16 horas, o más de 1.000 ml a una velocidad mayor de 150 ml por hora. Este grupo de pacientes tiene una mortalidad del 75% si no se realiza un tratamiento quirúrgico agresivo.

ETIOLOGÍA

La hemoptisis puede ser causada por una amplia variedad de desórdenes. Los pacientes en UTI frecuentemente presentan hemoptisis no masiva, y el espectro de causas en los mismos difiere del de la población general. En estos pacientes son frecuentes las causas iatrogénicas de hemoptisis (empleo de anticoagulantes, lesiones traumáticas por aspiración). La hemoptisis debida a trauma e infección también es frecuente, dependiendo de la población de pacientes que se asisten en una UTI en particular. Los pacientes con hemoptisis masiva, por su parte, son asistidos en forma exclusiva en terapia intensiva.

En la literatura se han identificado más de 40 causas de hemoptisis, siendo las causas más frecuentes de hemoptisis grave las incluidas en la Tabla 20/1.

El término hemorragia alveolar difusa (HAD) hace referencia a una forma particular de hemorragia pulmonar que se origina en la microcirculación pulmonar, incluyendo los capilares alveolares, arteriolas y vénulas. Aunque la hemorragia alveolar puede ser focal, en general hay múltiples áreas comprometidas, por lo que se prefiere el término HAD. La HAD es una emergencia médica que puede resultar en insuficiencia respiratoria aguda. Se debe tener en cuenta que la hemorragia alveolar es una causa reconocida de hemoptisis, pero rara vez produce sangrado masivo, ya que el alvéolo tiene una gran capacidad para acomodar un gran volumen de sangre. La presentación habitual es hemoptisis leve, infiltrados pulmonares, anemia y eventual insuficiencia respiratoria. Las causas descritas de HAD incluyen vasculitis (granulomatosis de Wegener, poliangeitis microscópica, crioglobulinemia, síndrome de Behcet), procesos inmunológicos (síndrome de Goodpasture, enfermedades del tejido conectivo, síndrome antifosfolípido primario, enfermedad por inmunocomplejos), trastornos de coagulación (PTI, PTT, empleo de anticoagulantes), drogas (propiltiouracilo, fenitoina, mitomicina, sirolimus, metotrexate, nitrofurantoina, isocianatos), toxinas, hemodiosísis pulmonar idiopática, etcétera.

EPIDEMIOLOGÍA

La hemoptisis es un síntoma clínico común, responsable del 6 al 7% de las consultas externas a una clínica neumonológica, del 11% de las admisiones al servicio neumonológico de un hospital, y del 38% de los pacientes referidos para cirugía torácica. En contraste, la hemoptisis masiva afecta a una minoría de pacientes con hemoptisis (4,8 al 14%).

En las series más recientes, la bronquitis crónica produce hemoptisis más frecuentemente que la tuberculosis y

Tabla 20/1. Etiología de las hemoptisis que comprometen la vida.

<i>Arterias bronquiales (95 %)</i>	<i>Circulación pulmonar (<5%)</i>
Enfermedades inflamatorias	Catéter de Swan-Ganz
Tuberculosis	Infarto de pulmón
Histoplasmosis	Embolismo pulmonar
Aspergilosis	Fístula broncovascular
Bronquiectasias	Fístula arteriovenosa pulmonar
Absceso de pulmón, neumonía necrotizante	Aneurisma de Rasmussen
Malformaciones vasculares	<i>Arterias sistémicas no bronquiales (<1 %)</i>
Neoplasias	Traumatismo de tórax
Carcinoma broncogénico	Aneurisma de aorta torácica
Tumor carcinoide endobronquial	Seudoaneurisma aórtico posttraumático
Metástasis endobronquiales	Aneurisma de la arteria subclavia
Enfermedades inmunológicas	Fístula traqueoarterial en traqueostomizados
Enfermedad de Wegener	
Lupus sistémico	
Hemorragia alveolar difusa	<i>Hemoptisis criptogenética</i>

las bronquiectasias, en la medida en que se ha producido un cambio en la prevalencia de estas enfermedades. Las causas de hemoptisis masiva, sin embargo, son pocas, y a diferencia de la hemoptisis en general, el espectro de causas de esta última ha cambiado poco en el tiempo. En adición a la tuberculosis y las bronquiectasias, los abscesos pulmonares y el cáncer de pulmón constituyen las causas más frecuentes de hemoptisis masiva. Un aspecto reciente a considerar es la posibilidad del empleo de agentes biológicos con fines de bioterrorismo; dentro de ellos, los que pueden producir hemoptisis son la plaga, la tularemia y la micotoxina T2.

PATOGENIA

De acuerdo con los vasos en que se origina la hemoptisis, ha sido clasificada en: de las arterias bronquiales, de la circulación pulmonar o de los vasos sistémicos. La patogénesis de la hemoptisis depende del tipo y localización de la enfermedad. En general, si la lesión es endobronquial, el sangrado se origina en la circulación bronquial; y si la lesión es parenquimatosa, proviene de la circulación pulmonar. En las enfermedades crónicas, los episodios repetitivos muy probablemente se produzcan por el aumento de la vascularización en el área de lesión.

Arterias bronquiales. Las arterias bronquiales son ramas viscerales de la aorta torácica descendente y se distribuyen a través del pulmón, siguiendo los bronquios mayores. Habitualmente dos o tres arterias se originan a nivel de la quinta o sexta vértebra dorsal.

Se ha admitido que la lesión parietal de los vasos bronquiales, ya sea por tos, compromiso inflamatorio directo o ruptura aneurismática, sería la causa precipitante en el 92% de los casos de hemoptisis grave. Debido al origen aórtico de las arterias bronquiales, el régimen de presión al cual se encuentran sometidas es el sistémico, por lo que la hemorragia puede ser voluminosa.

Circulación pulmonar. Los vasos de baja presión del sistema de circulación pulmonar son responsables de hemoptisis masiva en menos del 5% de los pacientes. La causa más común de sangrado de este origen es la lesión producida por un catéter de arteria pulmonar. Se estima que la misma ocurre en 1 de cada 500 colocaciones. Los factores

de riesgo descritos incluyen la presencia de hipertensión pulmonar, la localización distal del extremo del catéter, la manipulación excesiva del catéter para obtener valores de presión de oclusión, una gran curvatura del catéter en el ventrículo derecho, la hiperinsuflación del balón y la edad avanzada.

Otras causas de hemoptisis a partir de la circulación pulmonar incluyen fístulas arteriovenosas, fístulas a nivel de una lesión pulmonar previa, aneurismas de Rasmussen e infarto pulmonar, en particular en pacientes anticoagulados.

Circulación sistémica (no bronquial). La causa más infrecuente de hemoptisis grave es la fistulización del árbol bronquial con una arteria sistémica. Esto se asocia con trauma torácico, ruptura de aneurismas de aorta o de otras arterias endotorácicas.

En los pacientes traqueostomizados, una complicación grave es la fístula traqueoarterial, producida por la erosión de la arteria innominada. La fístula se puede localizar en el ostoma, en el extremo de la cánula o a nivel del balón. El trauma a nivel del ostoma es causado por una necrosis por presión, habitualmente porque la traqueostomía fue realizada muy baja; a nivel del extremo de la cánula, por excesiva angulación de la misma; y en el sitio del balón, por excesiva presión de insuflación del mismo. En todos los casos, la hemorragia en la vía aérea tiende a ser masiva y aguda, con riesgo tanto de asfixia como de exsanguinación. Muchos pacientes tienen una hemorragia premonitoria, antes del episodio fatal.

DIAGNÓSTICO

En presencia de una hemoptisis de cierta magnitud, las maniobras diagnósticas deben estar asociadas con los esfuerzos terapéuticos destinados a evitar la repetición de la misma. El hecho más importante para un tratamiento adecuado de la hemoptisis que compromete la vida es la posibilidad de localizar el sitio de sangrado, lo cual constituye parte importante del proceso de diagnóstico.

La metodología diagnóstica en un paciente con hemoptisis involucra la realización de exámenes de rutina (Tabla 20/2) así como una evaluación especializada (Tabla 20/3). La evaluación de rutina se debe realizar en todos los pacientes, mientras que los estudios especiales se realizarán de acuerdo con el cuadro clínico. En general, cada categoría de padecimiento tiene una secuencia de estudio especial.

Cuadro clínico

Es importante realizar un adecuado interrogatorio, en particular con respecto a episodios previos de sangrado bronquial. En tres cuartos de los pacientes se puede detectar como causa de la hemorragia una condición inflamatoria crónica, incluyendo bronquiectasias, tuberculosis y abscesos pulmonares, para lo cual es conveniente realizar una adecuada evaluación de los antecedentes y de la exposición ambiental. En 5% de los casos se puede detectar un carcinoma pulmonar. La ingesta de anticoagulantes debe ser particularmente pesquisada.

Tabla 20/2. Evaluación de rutina de la hemoptisis.

Historia clínica	Estudios de coagulación
Examen físico	Electrocardiograma
Hemograma completo	Radiografía de tórax
Análisis de orina	Broncofibroscopia

Tabla 20/3. Evaluación especial de la hemoptisis

Patología traqueobronquial
Examen de esputo para bacilo de Koch, parásitos, hongos y examen citológico
Broncoscopia
Tomografía de tórax de alta resolución
Patología cardiovascular
Ecocardiograma
Análisis de sangre para gases arteriales respirando oxígeno al 21% y 100%
Centellograma de ventilación/perfusión
Angiografía pulmonar
Tomografía axial computada con contraste
Cateterismo cardiaco
Trastornos hematológicos
Estudios de coagulación
Medulograma
Enfermedades parenquimatosas localizadas
Examen de esputo para bacilo de Koch, parásitos, hongos y examen citológico
Tomografía de tórax de alta resolución y o RMI
Dosaje de precipitinas para <i>Aspergillus</i> en sangre
Biopsia pulmonar
Enfermedades parenquimatosas difusas
Examen de esputo para evaluación citológica
Dosaje de urea, creatinina, FAN, FR, crioglobulinas, ANCA, anti-membrana basal
Evaluación de neumonitis de hipersensibilidad
Suero agudo y de convalecencia para virus respiratorios
Biopsia de pulmón y o de riñón para tinciones especiales e inmunofluorescencia

El desarrollo de hemoptisis durante el periodo menstrual debe llevar al diagnóstico de una hemoptisis catastrófica. La presencia de hemoptisis y neumotórax espontáneo en una mujer en edad gestante con anomalías intersticiales difusas en la radiografía de pulmón debe hacer sospechar una linfagioleiomiomatosis. La presencia de trastornos nasales, rinitis o perforación del tabique nasal debe sugerir el diagnóstico de granulomatosis de Wegener. Los hallazgos de la enfermedad de Behcet incluyen úlceras orales o genitales, uveítis, nódulos cutáneos y aneurismas de las arterias pulmonares, que se asocian con una mortalidad del 30% a los dos años. Los adenomas bronquiales, las anomalías vasculares, la fibrosis quística y la aspiración de cuerpos extraños son causas comunes de hemoptisis en niños.

La *pseudoheoptisis* es la expectoración de sangre proveniente de una fuente que no es el tracto respiratorio inferior. Puede confundir el diagnóstico cuando el paciente no puede describir claramente la fuente del sangrado. La pseudoheoptisis puede ocurrir cuando sangre de la cavidad oral, narinas, faringe o lengua cae por la garganta e inicia el reflejo de tos, cuando es aspirada sangre hacia el pulmón en un paciente con hematemesi, y cuando la orofaringe es colonizada con *Serratia marcescens*, germen Gram negativo que produce un pigmento rojo característico.

En otras ocasiones puede ser difícil distinguir el origen del sangrado, siendo necesario diferenciar entre hemoptisis y hematemesi. La hemoptisis es roja rutilante, la sangre está bien aireada, y en ocasiones viene mezclada con esputo. La hematemesi habitualmente es más oscura, y puede estar mezclada con restos alimenticios.

El volumen de sangre, así como la velocidad de la pérdida, deben ser adecuadamente determinados, constituyendo parte esencial del control de estos pacientes.

Radiografía de tórax

La radiografía de tórax de frente y de perfil es parte integrante del estudio de todo paciente con hemoptisis. Aunque hasta en el 30% de los pacientes con hemoptisis la radiografía es negativa, la misma puede contribuir a detectar el sitio de sangrado en una mayoría de casos.

Cuando no se detecta un tumor o una infección, otros signos radiológicos pueden sugerir la causa y la fuente del sangrado, incluyendo la presencia de cuerpos extraños radiopacos, que pueden producir hemoptisis aun años después de haber entrado al pulmón; la desaparición de un ganglio linfático mediastinal calcificado luego de haber erosionado la pared bronquial; aneurismas aórticos o pulmonares que pueden disecarse y erosionar el árbol bronquial; cavidades pulmonares únicas o múltiples, que pueden sugerir tuberculosis, micosis, abscesos agudos o crónicos, neoplasias primarias o metastásicas, embolia pulmonar séptica o granulomatosis de Wegener. La presencia de un infiltrado nuevo en el área que rodea a un catéter de arteria pulmonar es sugestiva de la ruptura del vaso. La silueta cardiaca y la presencia de imágenes exudativas pulmonares pueden sugerir la presencia de patología valvular o miocárdica.

Los pacientes con hemoptisis secundaria a la erosión de la arteria pulmonar por un catéter presentan en general una masa radiográficamente opaca bien definida en la proximidad del extremo del mismo (Fig. 20/1).

Cuando la radiografía de tórax muestra infiltrados pulmonares difusos, se debe sospechar una hemorragia por trastornos hematológicos (trombocitopenia, lesión post trasplante de médula), contusión pulmonar traumática, empleo de cocaína, y congestión pasiva pulmonar, además de los procesos responsables del síndrome de hemorragia alveolar difusa (Fig. 20/2).

Tomografía axial computada de tórax

La tomografía de tórax (TAC) es un examen complementario útil para investigar la causa de la hemoptisis, especialmente cuando la radiografía de tórax no es lo suficientemente sensible como para identificar alguna anomalía. Sin embargo, su rol en la hemoptisis que compromete la vida y en el sangrado masivo no es clara, a pesar de lo cual muchos expertos sugieren que la TAC debe ser realizada antes de la broncoscopia en todos los pacientes con hemoptisis.

La tomografía puede detectar anomalías ocultas no observables en la radiografía, siendo frecuentemente útil en la detección precoz de cavitación y del "signo del halo" dentro de un infiltrado, cuando la radiografía de tórax no provee esta información (Fig. 20/3). Estos hallazgos son útiles para aumentar el índice de sospecha de ciertas infecciones necrotizantes del pulmón con alto riesgo de sangrado masivo, tales como la aspergilosis o mucormicosis. Un diagnóstico rápido de estas causas puede favorecer una resolución quirúrgica más efectiva. La TAC de alta resolución es útil en el diagnóstico de bronquiectasias, y la TAC helicoidal puede proveer significativa información para el diagnóstico del embolismo pulmonar y de disección aórtica, dos causas específicas de hemorragia potencialmente fatal que requieren métodos terapéuticos distintivos. Es particularmente útil en la definición de la magnitud lesional en la hemorragia alveolar difusa (Fig. 20/4 y 20/5). En

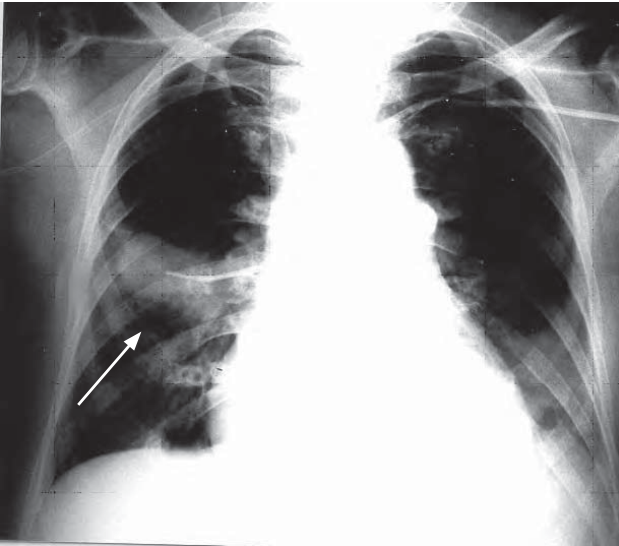


Fig. 20/1. Paciente con hemoptisis secundaria a la ruptura de la arteria pulmonar por catéter de Swan-Ganz. Obsérvese el hematoma adyacente al extremo del catéter.

ocasiones, la magnitud de la lesión demostrada por tomografía es suficiente para definir el riesgo evolutivo del proceso patológico (Fig. 20/6).

Centellograma de ventilación-perfusión

El centellograma de ventilación perfusión es un estudio importante en pacientes con sospecha de hemoptisis causada por enfermedad tromboembólica pulmonar (TEP), en particular en los casos en que la radiografía de tórax es normal. Este examen debe ser solicitado teniendo en cuenta la probabilidad pretest de un TEP. El hallazgo de anomalías de perfusión no asociadas con alteraciones de ventilación en un paciente con una alta probabilidad pretest de TEP es de alta exactitud diagnóstica. Por su parte, un centellograma de perfusión normal descarta el diagnóstico de TEP.

Broncoscopia

La broncoscopia es el examen inicial destinado a locali-

zar el sitio de sangrado en los pacientes con hemoptisis. El riesgo de una hemorragia recurrente en estos casos, hace que deba considerarse un examen de urgencia. La realización de la misma durante el sangrado activo aumenta la posibilidad de establecer el sitio de origen. Cuando la broncoscopia se realiza dentro de las primeras 24 horas del sangrado, el sitio de hemorragia puede ser localizado en el 93% de los casos con la broncofibroscopia y en el 86% con el instrumento rígido. Cuando el procedimiento se realiza dentro de las 48 horas, la localización sólo se logra en el 51% de los casos. Debido a que la sangre se distribuye a través de todo el árbol traqueobronquial, la visualización del sitio de sangrado, más que la presencia de coágulos, es esencial para la localización adecuada.

Cuando no se detecta sangrado activo, la broncoscopia con lavado broncoalveolar puede ser útil para sugerir una hemorragia difusa intrapulmonar. El retorno de líquido rosado de múltiples lóbulos de ambos pulmones sugiere una hemorragia activa difusa intrapulmonar. Es útil en estos casos realizar un recuento de macrófagos cargados con hemosiderina (siderófagos). Se admite que para establecer el diagnóstico de hemorragia alveolar difusa, el número de siderófagos recuperado en el lavado broncoalveolar debe superar al 20% del total de macrófagos alveolares.

La broncofibroscopia se puede realizar a la cabecera del paciente. Los pacientes con hemoptisis masiva en general están intubados, de modo que se cuenta con una vía aérea adecuada en caso de que el sangrado aumente. En adición, permite la fácil introducción y retiro del broncofibroscopio si el canal de succión se obstruye o la visualización es inadecuada. El broncofibroscopio permite una mejor visualización de los lóbulos superiores y de las partes distales del árbol bronquial.

La realización de la broncofibroscopia en el momento del sangrado activo, no sólo permite una mejor oportunidad de establecer el sitio de sangrado sino también guiar las medidas terapéuticas, tales como la cirugía, terapia tópica, bloqueo o necesidad de estudios angiográficos.

En la hemoptisis que compromete la vida, es altamente recomendable disponer de un broncofibroscopio rígido para los casos en que la broncofibroscopia sea insuficiente para el

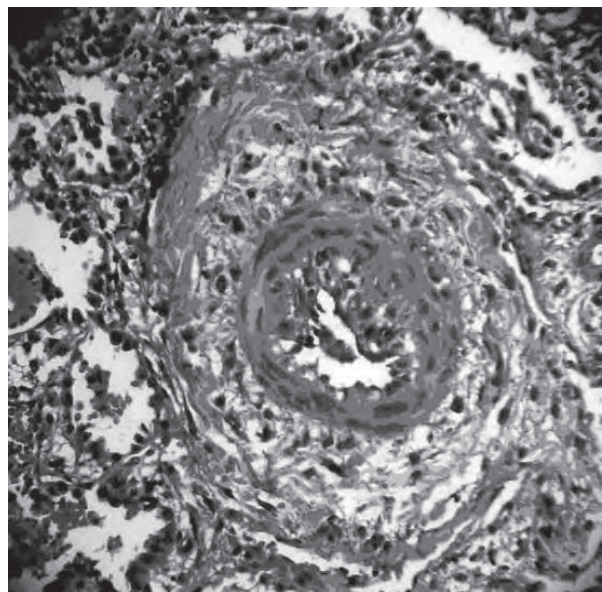
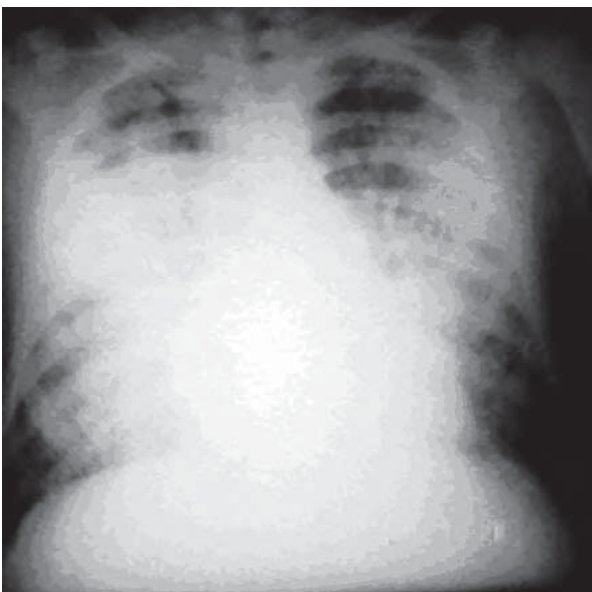


Fig. 20/2. Paciente con hemoptisis masiva secundaria a vasculitis pulmonar inespecífica. Obsérvese la lesión microvascular microscópica.

control de la hemorragia. Si el sangrado es masivo, o sea que el paciente se puede asfixiar a pesar de la intubación y la frecuente aspiración, una broncoscopia rígida inicial es mandataria. Se debe tener en cuenta, sin embargo, que el uso difundido de la broncofibroscopia ha hecho que los especialistas hayan perdido el hábito de trabajar con el dispositivo rígido.

Arteriografía

Como ya se adelantó, la hemoptisis masiva se origina, en la mayoría de los casos, en las arterias bronquiales. En general se recomienda la realización de una arteriografía selectiva en aquellos pacientes en los cuales no se ha identificado el sitio de sangrado, y en los que la opción quirúrgica puede ser dificultosa por la presencia de insuficiencia respiratoria.

Las arterias bronquiales se originan directamente de la aorta torácica descendente, habitualmente entre los niveles de las vértebras D5 y D6. Cauldwell y col. han descrito cuatro patentes clásicas de origen y distribución de las arterias bronquiales: dos de la izquierda y una de la derecha que se presenta como un tronco intercostobronquial (ICBT) (40% de los casos); una de la izquierda y un ICBT a la derecha (21%); dos de la izquierda y dos de la derecha (20%); y una de la izquierda y dos de la derecha (un ICBT y una arteria bronquial). El ICBT es el vaso más habitualmente observado en la angiografía (80% de los individuos). Las arterias bronquiales proveen circulación a la tráquea, vías aéreas extra e intrapulmonares, nervios, estructuras de soporte, ganglios linfáticos regionales, pleura visceral y esófago, así como los vasa vasorum de la aorta, arteria pulmonar y venas pulmonares.

Los hallazgos arteriográficos sugestivos de sangrado incluyen hipervascularidad parenquimatosa; hipertrofia, tortuosidad o estasis capilar de los vasos; presencia de *shunts* broncopulmonares o aneurismas. Difícilmente se puede reconocer una extravasación sanguínea en el momento del estudio.

LA HEMOPTISIS EN LOS PACIENTES EN ASISTENCIA RESPIRATORIA

La aparición de sangre roja o rutilante en el tubo endotraqueal o en la traqueostomía de un paciente en asistencia ventilatoria es un evento dramático y alarmante. En función de la cantidad de sangre obtenida, así como del estado clínico del paciente, la situación requerirá de una rápida evaluación

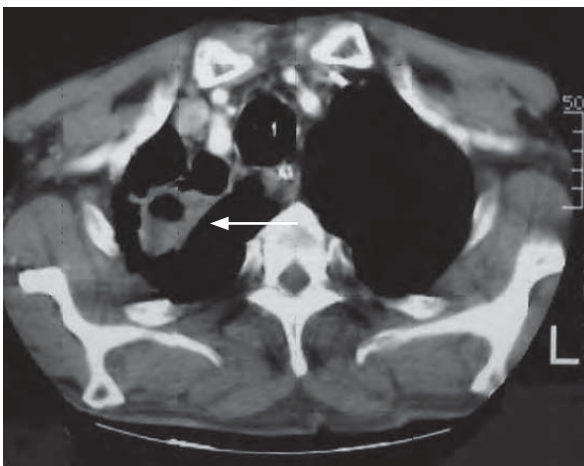


Fig. 20/3. TAC de tórax. Hemoptisis masiva a punto de partida en lesión cavitada del vértice derecho

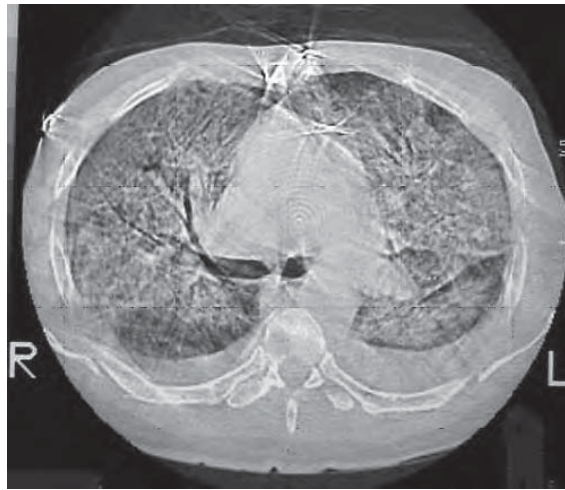


Fig. 20/4. TAC de tórax. Hemorragia alveolar difusa por vasculitis primaria del pulmón (mismo caso de Fig. 20/2).



Fig. 20/5. TAC de tórax. Hemorragia alveolar difusa con compromiso respiratorio en paciente con enfermedad de von Willebrand.

clínica. Las causas potenciales, así como la cantidad de la hemorragia, varían desde benignas a críticas. Múltiples causas pueden existir en el mismo paciente, y con frecuencia presentan un efecto aditivo.

La causa más común es iatrogénica, como consecuencia del trauma producido por el catéter de aspiración. Durante la aspiración, el catéter puede lesionar la mucosa, en particular si ésta está inflamada, y generar una hemorragia. La neumonía necrotizante y la traqueobronquitis, en especial si se combinan con una aspiración agresiva, pueden asociarse con hemorragia.

Otra causa común de secreciones hemorrágicas es el edema pulmonar. En forma característica, el paciente que desarrolla un edema pulmonar cardiogénico produce un esputo rosado y espumoso. Esta condición puede estar muy exagerada y asociarse con una hemorragia franca si existe una coagulopatía concomitante o un excesivo trauma por aspiración.

Como ya se adelantó, el catéter de arteria pulmonar puede producir una ruptura arterial y hemoptisis, que puede ser desde mínima a masiva.

En ocasiones se produce una hemorragia significativa a partir de la erosión de la zona adyacente al ingreso de una cánula traqueal. La forma más dramática es la fístula con la arteria innominada, que afecta a menos del 2% de los pacientes traqueostomizados, y que se presenta como una erupción aguda de sangre rutilante a partir del tubo de traqueostomía.

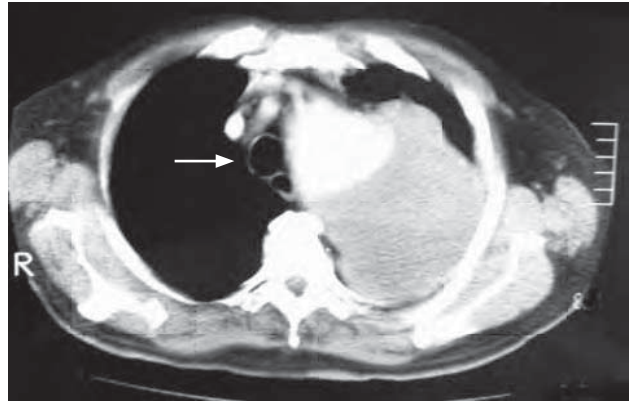


Fig. 20/6. Paciente de 82 años de edad que consulta por expectoración hemoptoica de dos meses de evolución. En la radiografía de tórax se constata un voluminoso aneurisma del cayado aórtico. En la TAC de tórax se comprueba que el aneurisma presenta un gran trombo mural, pero la pared libre contacta con la tráquea y el bronquio izquierdo. Al ser trasladado al departamento de cirugía, el paciente presenta una hemoptisis masiva de sangre fresca y coágulos y fallece.

Otras causas de secreciones hemorrágicas corresponden a la enfermedad de base por la cual el paciente se encuentra ventilado.

El manejo clínico terapéutico de los pacientes con sangrado a partir del tubo endotraqueal o de la traqueostomía no difiere del señalado para las otras causas de hemoptisis, debiendo ponerse particular atención a las etiologías citadas.

PRONÓSTICO

La mortalidad inicial de la hemorragia masiva está determinada primariamente por la velocidad de sangrado, independientemente de la patología que la condicione. En adición, los pacientes inoperables con hemoptisis masiva tienen una mayor mortalidad que los pacientes operables. En una serie de 59 pacientes con hemoptisis (Corey y col.), la mortalidad fue del 59% en aquellos con enfermedades malignas y 58% en pacientes con sangrado de más de 1.000 ml en 24 horas, mientras que fue sólo del 9% si el sangrado fue de menos de 1.000 ml en 24 horas. Factores de riesgo adicionales incluyen la presencia de patología pulmonar preexistente, tos inefectiva, obnubilación o debilidad muscular, anticoagulación previa y sangrado por una arteria sistémica no bronquial.

TRATAMIENTO

El manejo inicial de los pacientes con hemoptisis está determinado por la presentación clínica. Cuando el sangrado es moderado, se puede realizar una adecuada historia clínica previa a otras medidas diagnósticas, incluyendo la broncofibroscopia. En pacientes con hemoptisis masiva, se debe seguir una secuencia en tres etapas: 1) proteger la vía aérea y estabilizar al paciente; 2) localizar el origen del

sangrado; y 3) realizar tratamiento específico según la causa. Estos pacientes deben ser evaluados en conjunto por neumonólogos, intensivistas, cirujanos torácicos y radiólogos intervencionistas.

Los pacientes con hemoptisis masiva deben ser internados en terapia intensiva. Se procederá al control electrocardiográfico continuo, monitoreo de saturación de oxígeno digital, evaluación seriada de parámetros vitales y obtención de una vía venosa adecuada para la infusión de fluidos. Se realizará un control de la sangre expectorada. Se recomienda una sedación ligera y empleo de antitusígenos. Si el sitio de sangrado se conoce, el paciente debe ser colocado en posición decúbito lateral con el sitio involucrado abajo para prevenir la aspiración de sangre en el pulmón no sangrante.

Si la vía aérea está comprometida o si el sangrado masivo continúa, el paciente debe ser intubado con un tubo endotraqueal de calibre 8 o mayor. Esto permitirá la evaluación broncoscópica y maniobras intervencionistas específicas en el sitio de sangrado.

Si el sangrado es muy importante y compromete a todo un pulmón, se recomienda realizar una intubación unilateral para proteger al pulmón no sangrante (Fig. 20/7). En el caso de sangrado del lado derecho (A), el broncoscopio se avanza hacia el bronquio fuente izquierdo y se intuba en forma electiva el pulmón izquierdo sobre el broncoscopio. Para el sangrado del lado izquierdo (B), primero se intuba la tráquea sobre el broncoscopio, con el paciente en posición lateral izquierda para minimizar la aspiración. Se pasa luego un cateter de Fogarty a través de las cuerdas vocales al lado del tubo endotraqueal hasta un nivel varios centímetros por debajo del manguito del tubo endotraqueal, y allí se insufla el globo del catéter de Fogarty.

Recientemente se ha diseñado un catéter balón de doble lumen con una válvula desprendible en el extremo que se puede pasar a través del canal del broncoscopio y permite la remoción de éste sin modificar la posición del catéter. El segundo canal del catéter puede ser utilizado para instilar drogas vasoactivas para controlar el sangrado. Este catéter puede dejarse en posición con el balón insuflado durante 24 horas. El taponamiento endobronquial sólo debe ser aplicado como una medida temporaria hasta que se realice un procedimiento terapéutico más definitivo.

La colocación de un tubo de doble lumen, tipo Carlens, sólo se recomienda en circunstancias especiales. Aunque estos tubos ofrecen la ventaja del aislamiento y la ventilación independiente de los pulmones, su colocación exige destreza y un tiempo que ordinariamente no se tiene en circunstancias de urgencia. En adición, la luz para aspiración y ventilación es relativamente pequeña.

Algunos autores recomiendan la irrigación endobronquial con solución salina, la cual puede inducir vasoespasmo y por tanto detener la hemorragia de origen arterial. Esta técnica es una medida temporaria, y no se considera apropiada en pacientes con un sangrado masivo. En la experiencia del autor, ha resultado útil la instilación de una solución de epinefrina (1:20.000) para la detención, aunque sea transitoria, del sangrado masivo.

También se ha recomendado el taponamiento endobronquial con material coagulante embebido en una sustancia vasoconstrictora. Aunque útil para el control del sangrado excesivo luego de la biopsia endobronquial, esta técnica no es recomendable en pacientes con hemorragia severa. Valipour y col. han presentado la experiencia del empleo del taponamiento hemostático tópico con un gel de celulosa oxidado, el cual permite la formación de un coágulo hemostático, con un alto índice de éxitos y pocas complicaciones.

En los últimos años, se ha favorecido la técnica de embolización como tratamiento tanto temporario como definitivo de los pacientes con hemoptisis masiva. Se utiliza en particular para las hemorragias de origen en las arterias bronquiales. El empleo de nuevos microcatéteres que permiten cateterizaciones superselectivas, la mejor selección del material para embolizar, el mejor entrenamiento en ra-

diología intervencionista, y la percepción de una relativa baja frecuencia de complicaciones han contribuido a popularizar el procedimiento.

El procedimiento involucra la identificación inicial del vaso sangrante a través de una arteriografía selectiva bronquial, y la inyección subsiguiente de partículas (polivinilo-alcohol, *coils* de Gianturco o gelatina adsorbible -Gelfoam-) en el vaso nutricional. Una serie de hallazgos permiten identificar la arteria bronquial responsable del sangrado, incluyendo la identificación de material de contraste extravasado o la visualización de vasos tortuosos o de calibre aumentado, o dilataciones aneurismáticas. El éxito inmediato para el control de la hemoptisis masiva es excelente, variando entre 64 y 100%, aunque se han informado recurrencia del sangrado en el 16 al 46% de los pacientes. Se debe tener en cuenta que la arteriografía debe ser realizada por profesionales particularmente entrenados, por el riesgo potencial de la embolización de las arterias medulares con la subsiguiente lesión medular y paraplejía. Otras complicaciones descritas incluyen dolor torácico, disfagia, estenosis bronquial, infarto esplénico, fístula bronquiesofágica y embolización paradójica o migración del material.

Excepto en los casos de fístulas traqueoarteriales, el rol de la cirugía de emergencia para la hemoptisis continúa siendo controvertido. Hasta hace algunos años se proponía la cirugía de emergencia para todos los pacientes con hemoptisis masiva, en base a estudios que informaban una mayor mortalidad en el grupo de pacientes no operados. Estudios más recientes han desestimado este enfoque. Una revisión de la literatura sugiere la siguiente estrategia: 1) los pacientes que no son candidatos para la cirugía debido a su función pulmonar, condiciones médicas generales o naturaleza difusa de la lesión, deben ser tratados con embolización selectiva; 2) la cirugía de resección debe ser realizada en pacientes operables cuando la misma constituya el tratamiento definitivo de la enfermedad de base; y 3) todos los pacientes potencialmente operables que continúan sangrando a un volumen de más de 1.000 mL/día a pesar del tratamiento conservador, deben ser sometidos a cirugía o embolización. La terapéutica correcta para un paciente determinado dependerá de la causa del sangrado,

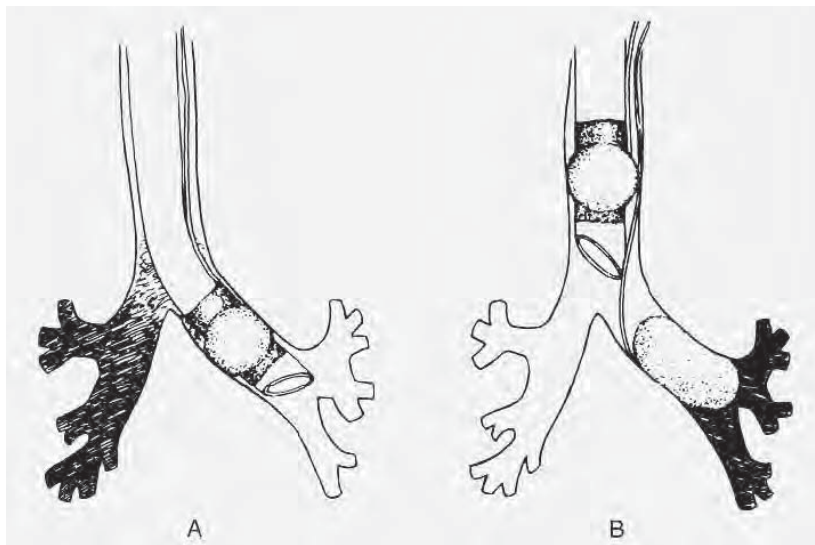


Fig. 20/7. Intubación selectiva en caso de sangrado pulmonar unilateral. En A, intubación selectiva del pulmón izquierdo, observándose el bronquio fuente derecho lleno de sangre. En B, intubación endotraqueal, pasaje de catéter de Fogarty lateralmente al tubo endotraqueal e insuflación del balón de este último en el bronquio fuente izquierdo.

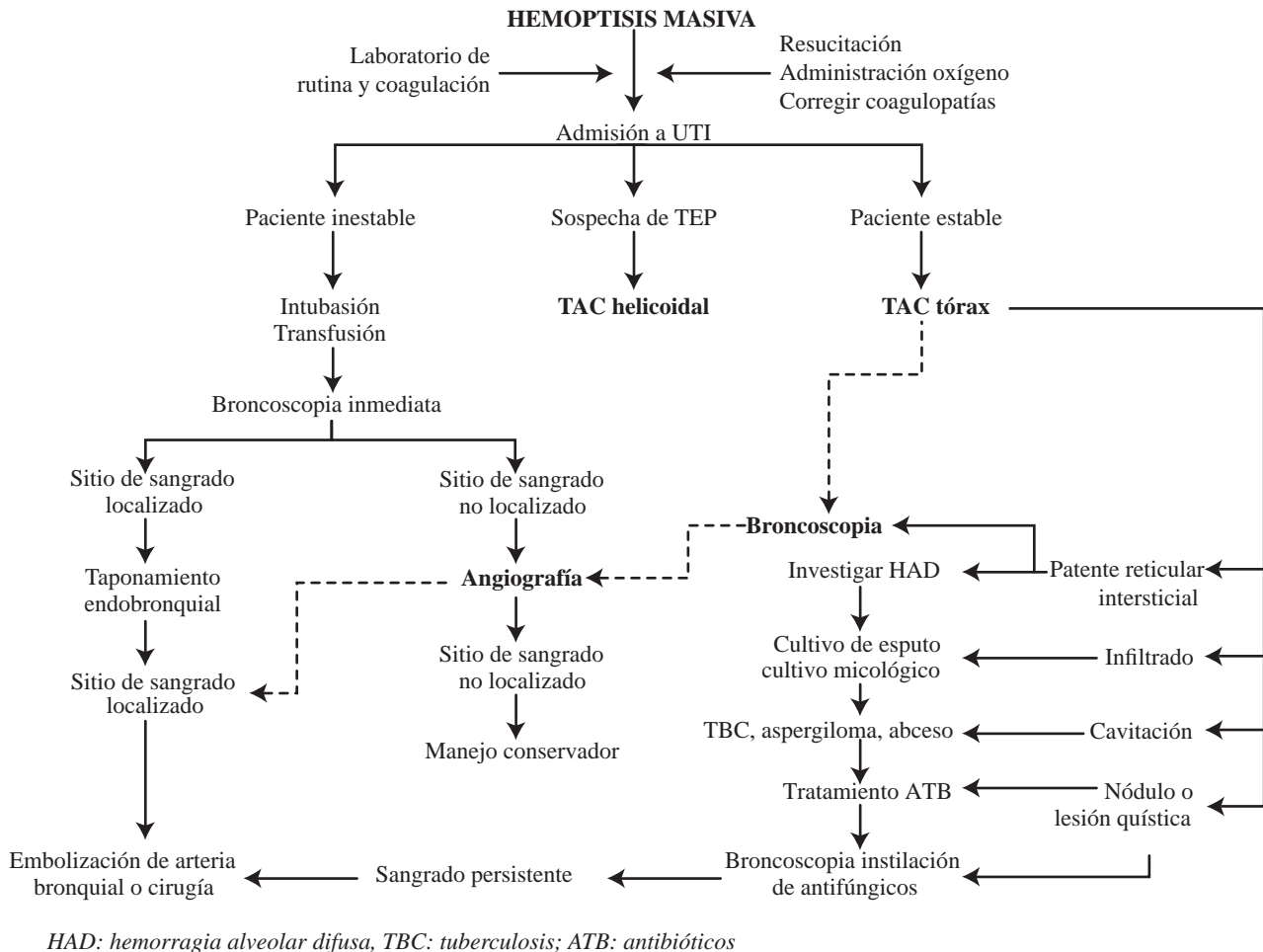


Fig. 20/8.- Algoritmo para el manejo de la hemoptisis masiva (Modificado de Lordan y col.)

función pulmonar, disponibilidad de recursos y experiencia del grupo tratante. El tratamiento quirúrgico de la hemoptisis masiva es preferible cuando la misma es causada por malformaciones arteriovenosas, traumatismos torácicos abiertos, aneurismas de aorta rotos, quiste hidatídico, adenoma bronquial, lesión micótica refractaria a otras terapéuticas, y ruptura pulmonar iatrogénica.

En los pacientes con sangrado a punto de partida en las ramas de la arteria pulmonar como consecuencia de una lesión por catéter de Swan-Ganz, se recomienda retirar uno o dos centímetros el catéter e insuflar el balón. Con esta maniobra, que lleva a la oclusión temporaria del vaso sangrante, se detienen la mayor parte de las hemorragias. En caso de persistencia, o de reiteración luego de desinflar el balón, se recomienda la administración de sustancia de contraste a través del catéter. Civetta y col. han descrito pseudoaneurismas distales al sitio de oclusión, y en estos casos se recomienda realizar una embolización selectiva pulmonar.

En pacientes traqueostomizados con hemoptisis, se debe realizar una broncoscopia para descartar causas distales de la hemorragia. Si no se detecta otra causa de hemoptisis, y la hemorragia se puede cohibir mediante compresión local o insuflando el balón del tubo de traqueostomía, se deberá sospechar una fístula traqueoarterial, y llevar al paciente inmediatamente al quirófano. En este ambiente, se procederá a la deflación del balón y a la remoción del tubo de traqueostomía, y en forma simultánea se introducirá un tubo endotraqueal para proteger la vía aérea inferior. En la medida en que se sospe-

che el diagnóstico de fístula traqueoarterial, el balón del traqueótomo no deberá ser desinflado y el tubo no deberá ser retirado sin antes obtener la protección de la vía aérea por debajo del mismo.

Los procedimientos terapéuticos invasivos no tienen ningún rol en el manejo de la hemorragia pulmonar relacionada con coagulopatías, discrasias sanguíneas o hemorragia alveolar mediada inmunológicamente. El tratamiento médico apropiado habitualmente es suficiente. En las raras ocasiones en las cuales una hemorragia alveolar de origen inmune produce una hemoptisis masiva, puede ser de utilidad la administración de corticosteroides sistémicos, agentes citotóxicos o plasmaféresis. La terapéutica radiante ha sido utilizada en el tratamiento de hemorragias masivas asociadas con tumores vasculares o micetomas, con el fin de producir necrosis de los vasos aferentes y trombosis vascular debida al edema perivascular.

En la Fig. 20/8, modificada de Lordan y col., se indica un algoritmo para el manejo de la hemoptisis masiva.

BIBLIOGRAFÍA

- Cahill B., Ingbar D.: Massive hemoptysis. Clin Chest Med 15:147-1994
- Collard H., Schwarz M.: Diffuse alveolar hemorrhage. Clin Chest Med 25:583-2004
- Corder R.: Hemoptysis. Emerg Med Clin N Am 21:421-2003
- Corey R., Hla K.: Major and massive hemoptysis: reassessment of con-

- servative management. *Am J Med Sci* 294:301-1987
- Feloney J., Balchum O.: Repeated massive hemoptysis: successful control using multiple balloon-tipped catheters for endobronchial tamponade. *Chest* 74:683-1978
- Dweik R., Stoller J.: Role of bronchoscopy in massive hemoptysis. *Clin Chest Med* 20:89-1999
- Gourin A., Garzon A.: Control of hemorrhage in emergency pulmonary resection for massive hemoptysis. *Chest* 68:120-1975
- Hakanson E., Konstantinov I., Fransson S.: Management of life-threatening haemoptysis. *Brit J Anaesth* 88:291-2002
- Haponik E., Fein A., Chin R.: Managing life-threatening hemoptysis: has anything really changed? *Chest* 118:1431-2000
- Hirshberg B., Biran I., Glazer M.: Hemoptysis: etiology, evaluation, and outcome in a tertiary referral hospital. *Chest* 112:440-1997
- Imgrund S., Goldberg S.: Clinical diagnosis of massive hemoptysis using the fiberoptic bronchoscope. *Crit Care Med* 13:438-1985
- Irwin R., Curley F.: Managing hemoptysis. En Irwin R., Cerra F., Rippe J.: *Intensive Care Medicine*, Vol. 1. Lippincott-Raven, New York, 1998
- Jean-Baptiste E.: Clinical assessment and management of massive hemoptysis. *Crit Care Med* 28:1642-2000
- Keith R., Pierson D.: Complications of mechanical ventilation: a bedside approach. *Clin Chest Med* 17:439-1996
- Khoja A.: Bronchial artery embolization: lifesaving therapy for hemoptysis. *J Bronchology* 10:22-2003
- Lordan J., Gascoigne A., Corris P.: Assessment and management of massive haemoptysis. *Thorax* 58:814-2003
- Magilligan D., Ravipati S.: Massive hemoptysis: control by transcatheter bronchial artery embolization. *Ann Thorac Surg* 32:392-1985
- Roig J., Molins L., Orriols R.: Approach to life-threatening hemoptysis. *Clin Pulm Med* 10:327-2003
- Shamji F., Vallieres E.: Massive or life threatening hemoptysis. *Chest* 100: S78-1991
- Stoller J.: Diagnosis and management of massive hemoptysis: a review. *Respir Care* 37:564-1992
- Strollo P.: Hemoptysis. En Civetta J., Taylor R., Kirby R.: *Critical Care* (2ª edic.). Lippincott Co, Philadelphia, 1992
- Valipour A., Kreuzer A., Koller H.: Bronchoscopy-guided topical hemostatic tamponade therapy for the management of life-threatening hemoptysis. *Chest* 127:2113-2005
- Wain J.: Life-threatening hemoptysis. En Shoemaker W., Ayres S., Grenvik A., Holbrook P. *Textbook of Critical Care*. W. Saunders Co., Philadelphia, 1995
- Yoon W., Kyu Kim J., Hyun Kim Y.: Bronchial and nonbronchial systemic artery embolization for life-threatening hemoptysis: a comprehensive review. *RadioGraphics* 22:1395-2002

sustancia extraña de aproximadamente 10 μm o más que acceda a la circulación venosa.

La fisiopatología de las enfermedades tromboembólicas habitualmente involucra los grandes vasos, produciendo un fenómeno obstructivo más que una injuria primaria del parénquima pulmonar. Otros eventos embólicos, por el contrario, son producidos por sustancias que se impactan en los capilares pulmonares y causan un verdadero daño endotelial y parenquimatoso, además de un fenómeno obstructivo. Estos procesos pueden ser mejor evaluados en términos de la patente de injuria pulmonar que producen.

Si bien numerosos desórdenes pueden ser conceptualizados como embólicos, en el presente capítulo sólo se analizará un grupo seleccionado de interés para el intensivista, a saber: embolismo graso, embolismo gaseoso y embolia de líquido amniótico.

SÍNDROME DE EMBOLISMO GRASO

Aunque el síndrome de embolismo graso ha sido reconocido desde hace más de cien años, ya que la primera descripción clínica corresponde a E. von Bergmann en 1873, su manejo presenta, aún en la actualidad, serios problemas para el clínico y el cirujano. El síndrome se asocia frecuentemente con traumatismos de los huesos largos, pero ha sido descrito también en otros procesos.

Definición

“El embolismo graso es el síndrome clínico: cerebral, respiratorio, cutáneo y ocular; resultante de las lesiones parenquimatosas producidas por la acumulación de glóbulos de grasa a nivel de los capilares viscerales” (Bonnal, 1961).

Sevitt, por su parte, insiste en la necesidad de una definición morfológica del embolismo graso. Se trata del bloqueo de los vasos sanguíneos por glóbulos de grasa suficientemente grandes como para no pasar a través de los capilares. Se enfatiza la idea del bloqueo vascular, para separar el embolismo de la lipemia, en la cual la grasa plasmática se encuentra en una fina emulsión que puede atravesar los capilares. El émbolo graso es fluido y deformable, pudiendo penetrar en los capilares, de modo que la oclusión con frecuencia es temporaria y o incompleta. Este aspecto es de gran importancia en el reconocimiento de los efectos del embolismo graso en los tejidos.

Frecuencia

Para establecer la frecuencia real del embolismo graso parece fundamental recordar la distinción establecida por Scriba en 1880, entre formas anatómicas puras, muy frecuentes, y formas anatomoclínicas, raras.

Las formas anatómicas puras sin signos clínicos, en las cuales todo el episodio se limita a la presencia de gotas de grasa en los capilares pulmonares y sistémicos, sin que existan alteraciones perivasculares, se hallan con frecuencia en la autopsia de accidentados que fallecen por causas diversas, con la sola condición de utilizar una técnica histológica que no emplee solventes de las grasas. Así, Robb-Smith cita sobre 115 fallecidos por accidentes, 80% de embolias grasas en el pulmón; Scully, sobre 89 decesos, 93% de embolias pulmonares y 17% de embolias sistémicas.

Las formas anatomoclínicas, por su parte, asocian la presencia de gotas de grasa intracapilares y la existencia de manifestaciones clínicas particulares. Involucran alteraciones parenquimatosas perivasculares, desarrolladas alrededor de los depósitos lipídicos intracapilares y que son directamente responsables de la sintomatología clínica.

CAPÍTULO 21

Embolismos pulmonares no trombóticos

DR. CARLOS LOVESIO

CONCEPTO GENERAL

En ausencia de *shunts* intracardiacos o intrapulmonares, el lecho microvascular del pulmón es capaz de filtrar cualquier

La frecuencia de las formas de expresión clínica es muy diversamente apreciada según los autores. Admitiendo que para el diagnóstico se requieren al menos dos de los tres síntomas principales (insuficiencia respiratoria, confusión mental, rash petequeal), H. ten Duis afirma que el 0,5 al 3% de los pacientes con una fractura aislada de huesos largos presentan embolismo graso clínico, mientras que en los pacientes politraumatizados, el porcentaje puede alcanzar hasta al 30%. La incidencia aumenta con el número de fracturas. Las formas severas afectan al 10 al 20% de todos los pacientes en los cuales se establece el diagnóstico, y estas formas graves presentan una mortalidad que puede alcanzar hasta el 20%.

Se presume que en los últimos años se ha producido una disminución en la incidencia del síndrome, lo cual se ha atribuido a una mejor reanimación de los pacientes con reducción del tiempo de shock; y a la fijación precoz de las fracturas con la concomitante disminución de las movilizaciones.

Circunstancias de aparición

La embolia grasa clínica se observa fundamentalmente en pacientes traumatizados. Aparece esencialmente luego de fracturas de la diáfisis femoral y de la diáfisis tibial, más raramente luego de fracturas de pelvis o de húmero. La asociación de dos o más fracturas de los huesos citados eleva considerablemente el riesgo de embolia grasa clínica.

La movilización del foco de fractura aumenta el grado de embolización grasa, lo que ha llevado a proponer la osteosíntesis inmediata de fracturas con alto riesgo de embolismo graso, particularmente las de la diáfisis femoral.

Se admite que la existencia de un episodio de shock favorecería la aparición y sobre todo la gravedad de la embolia grasa clínica.

La edad de aparición del embolismo graso oscila entre los 16 y los 40 años, sin distinción de sexo. Si bien también puede afectar a los ancianos, es muy raro en los niños, lo cual se ha atribuido a la escasa cantidad de grasa en la médula ósea en estos últimos, y a la distinta composición química de la misma. Recientemente se han descrito casos aislados en niños, con sintomatología predominantemente pulmonar.

Si bien el embolismo graso ha sido descrito asociado al traumatismo, otros múltiples procesos también pueden verse complicados con esta afección, a saber: colocación de clavos intramedulares en cirugía ortopédica, lesión de tejidos blandos, quemaduras, pancreatitis, infección por *Clostridium*, diabetes, estados convulsivos, hiperlipemia, hígado graso, alcoholismo, eclampsia, intoxicaciones, resucitación cardiopulmonar, trasplante de órganos, circulación extracorpórea, anemia de células falciformes, liposucción, etcétera.

Fisiopatología

La fisiopatología de la embolia grasa postraumática de expresión clínica es aún hoy día incierta, y ha dado origen a múltiples concepciones. Se consideran por separado tres aspectos de interés:

- a.- El origen de los glóbulos de grasa endocapilares.
- b.- La existencia habitual de embolismo graso anatómico y la existencia poco frecuente de síndrome de embolismo graso clínico.
- c.- La existencia de un intervalo libre entre la producción de la fractura y los primeros signos clínicos.

a.- *El origen de los glóbulos de grasa endocapilares.* El criterio actual es que los glóbulos de grasa intrapulmonares provienen del foco fracturario. El pasaje de la grasa desde el foco fracturario al pulmón ha sido bien estudiado, comprobándose que la ruptura ósea se acom-

paña de liberación de glóbulos de grasa que ingresan a la circulación a nivel de las pequeñas venas rotas. Este acceso se produce en la médula ósea dañada como resultado de una variación temporaria de las presiones intra y extravenosas (intravasación).

Luego de la primera fase, abrupta, la entrada de nuevos émbolos a la circulación es probablemente intermitente, dependiendo de la movilidad y tratamiento de las fracturas, manipulación, operación y otros factores locales. Este hallazgo es consistente con los episodios recurrentes de hipoxemia subclínica, que se hallan luego de la manipulación o cirugía del foco fracturario.

El origen de los émbolos grasos sistémicos es aún objeto de discusión. Una posibilidad reside en el aumento de la presión pulmonar con la consiguiente apertura de *shunts* intrapulmonares que facilitarían el pasaje a la circulación sistémica de los glóbulos de grasa. La persistencia de un foramen oval permeable podría facilitar este pasaje.

b.- *Embolismo anatómico y embolismo clínico.* De acuerdo con los conceptos precedentes, es significativa la diferencia existente entre la frecuencia del embolismo graso anatómico y el embolismo graso clínico. El hecho que distingue anatómicamente estos dos grupos es la presencia, en las formas con expresión clínica, de alteraciones parenquimatosas perivasculares desarrolladas a nivel de los capilares obstruidos por los depósitos lipídicos.

El análisis de la grasa del hueso y la evaluación de los productos tóxicos producidos por la hidrólisis por la lipasa (ácidos grasos) permite la división del embolismo graso en dos fases: 1) una etapa mecánica en la cual es fundamental el efecto obstructivo mecánico de los émbolos, y 2) una etapa química que aparece luego de algunas horas o días, en la cual la toxicidad de los ácidos grasos es lo más importante. Ello también explica el periodo de latencia entre el embolismo mecánico en el pulmón y la aparición de las manifestaciones clínicas. Estos ácidos causan daño endotelial y son directamente tóxicos para los neumonocitos. La pérdida de fluido transcapilar, la hemorragia perivascular, la adhesión plaquetaria y la formación de trombos se consideran como factores responsables del daño tisular y de la disfunción orgánica. Esto conduce a un cuadro compatible con la Injurias Pulmonar Aguda.

c.- *Existencia de un intervalo libre.* Su duración es variable, de algunas horas a algunos días, en promedio 24 a 48 horas. Si los émbolos por sí causaran los síntomas respiratorios, no debería existir intervalo libre. El concepto de una activación bioquímica de los lípidos circulantes, referida anteriormente, podría ser una explicación razonable de esta disociación temporal.

Cuadro clínico

En 1962, Sevvit propuso una clasificación clínica del Síndrome de embolismo graso en tres formas:

a.- *Forma subclínica*, caracterizada por disminución de la PaO₂, fiebre y cambios hematológicos menores alrededor de tres días después del traumatismo.

b.- *Forma aguda completa*, que se produce en cualquier momento hasta dos semanas después del trauma, caracterizada por una combinación variable de fiebre, SDRA, signos neuropsíquicos, petequias y taquicardia. No existe una prueba de laboratorio definitiva que certifique el diagnóstico, el cual continúa siendo de naturaleza clínica.

c.- *Forma fulminante*, que ocurre en forma brusca y rápida luego del traumatismo, y progresa también muy rápidamente,

resultando en general en la muerte dentro de pocas horas del trauma inicial. Los hallazgos clínicos principales son insuficiencia respiratoria aguda, *cor pulmonale* agudo y cambios embólicos en el SNC. Los pacientes con múltiples fracturas están particularmente expuestos al desarrollo de este síndrome, el cual se asocia con una elevada mortalidad.

La forma aguda neurorespiratoria sobreviene luego de un intervalo libre, y asocia cuatro grupos de manifestaciones: signos generales (fiebre, taquicardia), signos respiratorios, signos neurológicos y una erupción petequeal (Fig. 21/1).

El intervalo libre es de duración variable, de algunas horas a algunos días, en promedio de 24 a 48 horas. Si bien el mismo no presenta signos respiratorios ni cerebrales mayores, existe un signo que debe ser jerarquizado: la fiebre elevada, de 38 a 40°C. La precocidad de la fiebre, su carácter elevado, su persistencia a pesar de la ausencia de un foco infeccioso y su asociación con una frecuencia cardíaca anormalmente elevada sin modificaciones tensionales debe llamar la atención y orientar hacia los signos precoces y discretos del embolismo graso debutante: polipnea moderada, trastorno ligero y fugaz del comportamiento, presencia de petequias e hipoxemia progresiva.

En el período de estado, la insuficiencia respiratoria se manifiesta por una taquipnea superficial que puede llegar a 60 o más respiraciones por minuto, con ansiedad y sudoración profusa pero sin gran cantidad de secreciones bronquiales. La cianosis habitualmente pasa inadvertida, debido a la anemia asociada. No existe colapso cardiovascular. Alrededor del 75% de los pacientes con embolismo graso clínico presentan signología pulmonar, y una minoría (10%) desarrolla una insuficiencia respiratoria grave que requiere asistencia respiratoria mecánica.

Los signos clínicos precedentes se acompañan de una hipoxemia arterial importante, con una PaO_2 menor de 60 mm Hg, asociada habitualmente a hipocapnia y alcalosis respiratoria.

La radiografía de tórax muestra imágenes variables en función de la gravedad del cuadro. En las formas frustras, aparece un infiltrado fino que puede ser muy efímero en su duración. El aspecto característico de las formas graves está constituido por opacidades algodonosas, perihiliares, con predominio bibasal, cubriendo progresivamente la mayor parte de los campos pulmonares, con el aspecto típico del síndrome de dificultad respiratoria aguda (Fig. 21/2). La tomografía de tórax de alta resolución puede ser útil para el diagnóstico de las formas leves de embolismo pulmonar, en las cuales se puede reconocer una patente bilateral de opacidades en vidrio esmerilado y engrosamiento de los septos interlobares. En algunos pacientes se han descrito opacidades nodulares centrolobulares.

La respuesta cardíaca depende de la magnitud del embolismo, variando entre una taquicardia moderada hasta signos característicos de falla ventricular derecha por hipertensión pulmonar aguda. El electrocardiograma y el ecocardiograma pueden reflejar el *cor pulmonale* agudo.

Los signos neuropsíquicos son, juntamente con la fiebre y la taquicardia, los primeros en aparecer. Hasta el 85% de los pacientes con embolismo graso clínico presentan manifestaciones neurológicas. Las mismas se han atribuido a un efecto químico inducido por los ácidos grasos liberados por la hidrólisis de los glóbulos de grasa a nivel pulmonar, o por la acción directa de una embolización de glóbulos de grasa a través de un foramen oval permeable. Originalmente los pacientes presentan cefaleas y una agitación intensa alter-

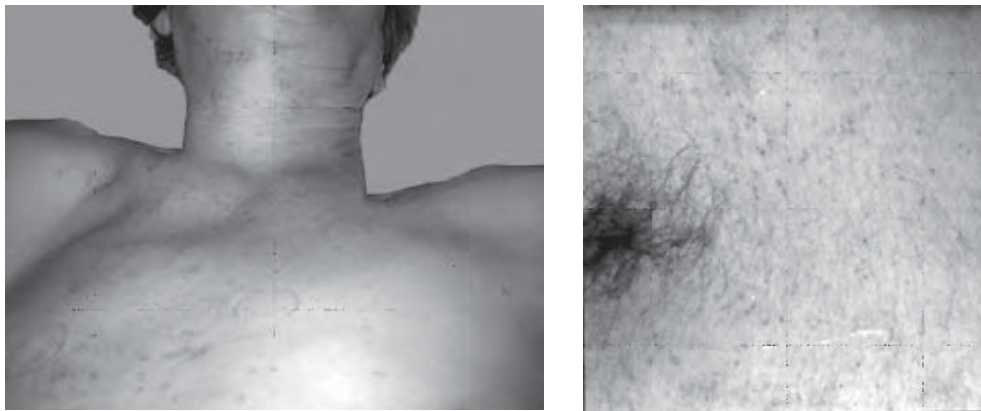


Fig. 21/1. Erupción petequeal característica en tronco y región axilar en pacientes con embolismo graso.

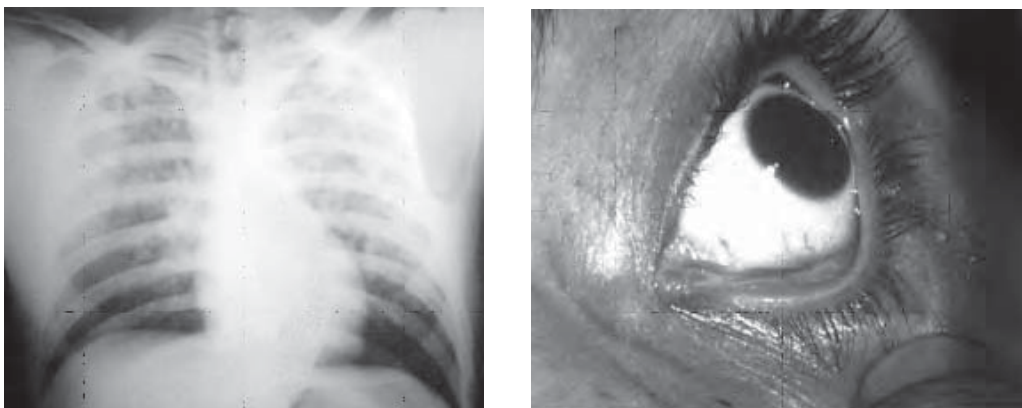


Fig. 21/2. Radiografía de tórax y petequias en conjuntiva palpebral en paciente con embolismo graso.

nando con períodos de obnubilación, trastornos esfinterianos y anomalías del comportamiento. La existencia de delirio agudo, desorientación temporoespacial y alucinaciones puede simular un *delirium tremens*.

Clínicamente, el embolismo graso cerebral difiere de las lesiones isquémicas por el hecho que la enfermedad es auto-limitada. Los síntomas silentes de la enfermedad hacen que el diagnóstico precoz sea dificultoso. Las manifestaciones neurológicas del período de estado son proteiformes, incluyendo grados variables de deterioro de conciencia, signos focales, convulsiones, movimientos anormales y crisis de rigidez generalizadas. Se puede constatar un movimiento pendular de los ojos, desigualdad pupilar, alternancia de miosis y midriasis y nistagmus. El signo de Babinski es frecuente.

La tomografía computada de cráneo en ocasiones muestra áreas de baja densidad en la sustancia blanca compatibles con infarto. Menos frecuentemente se identifican áreas de densidad aumentada simulando hemorragias. Con gran frecuencia, no obstante, la tomografía es normal. Informes recientes sugieren que la resonancia magnética tiene una mayor sensibilidad para identificar lesiones en la sustancia blanca, teniendo además cierto valor pronóstico en función del número y de la extensión de las lesiones visualizadas. Las lesiones agudas se demuestran por la hiperintensidad en T2WI e hipointensidad en T1WI tanto en la sustancia blanca como gris del cerebro, cerebelo y tronco. La reversibilidad de las lesiones depende del tipo de las mismas, en particular del grado de compromiso neuronal y vascular existente.

Existe una erupción petequial característica en alrededor del 50% de los pacientes con embolismo graso clínico. La misma debe ser buscada con atención, ya que con frecuencia las petequias son tan fugaces que desaparecen en algunas horas. Su topografía es muy característica, localizándose en la región subconjuntival, en el fondo del saco oculopalpebral inferior, y en la piel del cuello, hombros, cara anterior del tronco y axilas. Se admite que esta localización especial depende de la acción combinada de la fragilidad capilar y de una hiperpresión venosa en la vena cava superior. Las petequias representan glóbulos de grasa impactados en los capilares de la dermis, con extravasación de eritrocitos, produciéndose aun en ausencia de trombocitopenia.

El examen de fondo de ojo puede brindar datos de interés. Las modificaciones del mismo aparecen en alrededor del 70% de los casos, son discretas, de aparición retardada, pero muy persistentes en el tiempo. Los hallazgos más comunes incluyen la existencia de exudados blanquecinos, brillantes, de contornos no nítidos, en contacto con los vasos, frecuentemente a nivel de una división arterial.

Laboratorio

El examen de laboratorio más útil en el embolismo graso es la determinación de la PaO_2 . Un valor de PaO_2 por debajo de 60 mm Hg en ausencia de lesión pulmonar primaria, y asociado a alguno de los signos clínicos antes descritos, permite la certificación diagnóstica. La determinación de gases en sangre se debe realizar en forma inmediata a la admisión y frecuentemente durante las primeras 72 horas en todo paciente con traumatismos óseos de cierta magnitud.

La anemia es constante en el embolismo graso. Se trata de una anemia normocrómica, normocítica, acompañada de hipersideremia y reticulocitosis. Constituye una típica anemia hemolítica. Existe habitualmente una plaquetopenia progresiva, que se acentúa y que llega a sus cifras más bajas entre el quinto y el séptimo día. En

ocasiones se reconoce una patente de coagulación intravascular diseminada.

La presencia de gotas de grasa en la sangre circulante carece de especificidad para el diagnóstico de embolismo graso, ya que se puede encontrar en muchos pacientes que no presentan ninguna sintomatología clínica.

Estudios recientes han tratado de establecer el valor de la detección de células cargadas de grasa en líquido de lavado broncoalveolar obtenido por broncofibroscopia. El estudio más completo sobre el empleo de esta técnica ha demostrado una alta incidencia de resultados falsos negativos y falsos positivos, por lo cual no parece razonable su implementación en la práctica habitual.

Diagnóstico

El diagnóstico de embolismo graso se basa en una constatación de signos y síntomas clínicos inespecíficos. Las formas incompletas y moderadas del síndrome pueden ser difíciles de diagnosticar, en especial cuando las petequias están ausentes. Schonfeld y col. han desarrollado un score simple que toma en cuenta los signos y síntomas principales, adjudicando a cada uno de ellos un valor. Los scores de 5 o más, en ausencia de una causa alternativa, se consideran como diagnósticos de embolismo graso (Tabla 21/1).

Ante la sospecha de un embolismo graso luego de una cirugía ortopédica, se deben plantear como diagnósticos diferenciales los embolismos de cemento o polimetilmetacrilato, utilizado para asegurar las prótesis; el embolismo gaseoso y el tromboembolismo convencional.

Pronóstico

El pronóstico del embolismo graso clínico ha mejorado sustancialmente desde que se dispone de mejores técnicas de reanimación, en particular un pronto y efectivo tratamiento del shock hipovolémico y una adecuada asistencia ventilatoria durante la fase crítica. Se admite que el embolismo graso es una enfermedad autolimitada que habitualmente evoluciona bien, lográndose una recuperación completa del paciente.

La fase crítica dura generalmente de ocho a 10 días, durante los cuales debe mantenerse una adecuada oxigenación tisular. Pasado este período, se produce una mejoría que lleva a la curación en pocos días más.

Es importante destacar la reversibilidad habitual de los trastornos neurológicos en el embolismo graso. Es una particularidad importante de la embolia grasa el poder curar sin secuelas neurológicas, aun en pacientes que han cursado una coma profundo con rigidez descerebrada. En casos raros se han descrito secuelas: síndrome de estrés postraumático, convulsiones y ceguera.

Los casos hiperagudos o fulminantes tienen mal pronóstico, alcanzando a una mortalidad del 80%. El pronóstico en estos casos depende del grado y duración de la hipoxemia y de la magnitud del embolismo en el sistema nervioso central.

Tabla 21/1. Embolismo graso: score de Schonfeld

Signos o síntomas	Valor
Petequias	5
Infiltrado alveolar difuso	4
Hipoxemia ($\text{PaO}_2 < 70$ mm Hg)	3
Confusión mental	1
Hipertermia $>38,5^\circ\text{C}$	1
Taquicardia >120 por minuto	1
Frecuencia respiratoria >30 por minuto	1

Tratamiento

El tratamiento del embolismo graso con expresión clínica comporta: a) el tratamiento sintomático de las manifestaciones clínicas; b) ciertos tratamientos con pretensiones fisiopatológicas; y c) la inmovilización de las fracturas.

Tratamiento sintomático. El tratamiento sintomático tiene por objeto corregir los trastornos funcionales creados por el embolismo graso, siendo el principal la insuficiencia respiratoria. La simple inhalación de oxígeno humidificado se aplica a las formas leves. Las formas neurorrespiratorias agudas graves requieren asistencia respiratoria mecánica durante toda la duración de la fase crítica, que en general es de ocho a 10 días, tiempo en el cual es posible obtener la curación sin secuelas. La técnica de asistencia respiratoria no difiere de la implementada para otras formas del Síndrome de dificultad respiratoria aguda.

La corrección de la anemia, a través del empleo de glóbulos concentrados, es una buena medida para mejorar la hematosis. Se debe tener presente que la adecuada prevención y tratamiento del shock hipovolémico es esencial para limitar la severidad del embolismo graso.

Tratamiento con orientación fisiopatológica. La administración de dosis variables de corticoides ha sido considerada por muchos autores como beneficiosa en el tratamiento del embolismo graso. Kollenbach y col. demostraron que tanto la incidencia de hipoxemia como de síndrome clínico de embolismo graso se reducen con el empleo de dosis moderadas de corticoides. El mecanismo de acción no es claro, pero parece relacionado con la acción antiinflamatoria inespecífica y el efecto antiagregante plaquetario de los mismos.

Inmovilización de los focos fracturarios. En este sentido, no existe aún criterio formado respecto de la mejor técnica a utilizar. Es obvio que todas las fracturas deben ser rápidamente inmovilizadas. En los inicios de la década del 90 se propuso la corrección quirúrgica precoz, aun en pleno episodio de embolismo, lo cual disminuiría el riesgo de un nuevo episodio embólico, tanto por disminución de la presión tisular en el sitio de fractura como por la supresión de la liberación de glóbulos de grasa. Más recientemente, sin embargo, algunos autores sostienen que el proceso de fresado y enclavijado de los huesos largos podría aumentar el embolismo graso y posiblemente activar las respuestas de estrés. En estudios en animales se han sugerido modificaciones a la técnica quirúrgica, incluyendo el empleo de tallos intramedulares sin fresado, alteración en la técnica de fresado, y colocación de tutores externos. En lo que existe acuerdo es que en el grupo de pacientes gravemente lesionados, que están fisiológicamente inestables, con shock hipovolémico, hipotermia o coagulopatía, no se debe realizar una fijación definitiva de las fracturas por técnica de enclavijado, sino utilizar una técnica de "control del daño", mediante fijación externa con tutores.

EMBOLISMO POR SILICONA LÍQUIDA

La silicona líquida es un material inerte que produce mínima reacción en su contacto con los tejidos, presenta un alto grado de estabilidad térmica, una baja tensión superficial, una carencia de inmunogenicidad, y que se modifica poco con el tiempo. Por estas razones, la inyección de silicona líquida se utiliza con frecuencia con propósitos médicos, para el aumento del tamaño de senos o zonas glúteas, y en otros procedimientos cosméticos.

Recientemente se han presentado en la literatura una serie de casos de embolismo por siliconas, en general luego de

la inyección ilegal del producto. Los síntomas y signos del "síndrome por silicona" incluyen disnea, fiebre, tos, hemoptisis, dolor torácico, hipoxia, hemorragia alveolar y alteración de la conciencia. En la radiografía de tórax se evidencian infiltrados alveolares bilaterales en parches, y en estudios histopatológicos se reconoce la presencia de émbolos pulmonares de silicona.

Schmid y col. han descrito dos formas clínicas de la enfermedad. La mayoría de los pacientes se presentan con síntomas predominantemente respiratorios, evolucionando en favorable en el curso de dos o tres semanas. Otro grupo se presenta con hallazgos neurológicos severos, presentando un rápido deterioro y falleciendo en el 100% de los casos.

Los hallazgos clínicos luego del embolismo por silicona son muy similares a los publicados en el embolismo graso, incluyendo hipoxemia, disnea, fiebre, hemorragia alveolar, síntomas neurológicos, petequias y dolor torácico. La similitud entre ambas patologías sugiere una patogénesis común. La presencia, en el embolismo por silicona, de complicaciones embólicas, ha llevado a proponer una importante activación del sistema de coagulación en el desarrollo del síndrome.

EMBOLISMO GASEOSO

El embolismo gaseoso es un evento clínico inusual que puede producir un daño neurológico permanente, colapso cardiovascular y muerte. Aunque el embolismo gaseoso puede producirse en múltiples circunstancias, el diagnóstico frecuentemente pasa inadvertido y por ende no se instala tratamiento. El reconocimiento clínico es dificultoso, debido a que el embolismo gaseoso simula otros padecimientos agudos cardiopulmonares o cerebrovasculares, y es difícil establecer el diagnóstico de certeza del mismo.

El embolismo gaseoso probablemente sea el evento embólico más común durante el periodo intraoperatorio en el embarazo, pudiendo demostrarse el aire por auscultación Doppler precordial en el 50% de los partos por cesárea. Técnicas más sensibles han demostrado embolismo gaseoso en el 93 al 100% de las pacientes sometidas a cesárea bajo anestesia general. Es obvio que el embolismo gaseoso con repercusión clínica sólo se produce en una pequeña cantidad de casos.

Etiopatogenia

La entrada de aire en el sistema venoso se produce cuando existe una comunicación del mismo con la atmósfera y se genera un gradiente de presión negativa que permite dicho ingreso al torrente circulatorio. El embolismo gaseoso se ha reconocido en múltiples situaciones clínicas (Tabla 21/2).

En el contexto de terapia intensiva, el embolismo gaseoso se produce habitualmente durante la inserción y el empleo de catéteres venosos centrales. El aire entra a la circulación venosa ya sea por inyección directa o por la comunicación inadvertida del catéter con la atmósfera. Si la presión intravenosa desciende por debajo de la presión atmosférica, como ocurre durante la inspiración profunda, la hipovolemia o la posición sentada del paciente, el aire rápidamente entra al sistema venoso. Los introductores utilizados para la colocación de catéteres de arteria pulmonar también pueden ser causales de embolismo gaseoso. En este sentido, se admite que un gradiente de presión de sólo 5 mm Hg puede resultar en un flujo de aire de 100 mL/seg. a través de un introductor de 8 Fr.

En los pacientes que han tenido colocado un introductor o un catéter grueso en una vena central, se debe estar atento al desarrollo de un embolismo gaseoso "retardado". En efecto,

Tabla 21/2. Causas de embolismo gaseoso.

Cirugía

Sistema nervioso central, involucrando los senos duros
 Ginecología y obstetricia: curetaje uterino, parto en mujeres con placenta previa, operación cesárea
 Otorrinolaringología: involucrando venas del cuello
 Ortopédica: cirugía sobre la cadera o sobre la columna

Inyección de aire para fines diagnósticos o terapéuticos

Vejiga urinaria
 Intraarticular
 Vagina, útero
 Lavaje de senos maxilares
 Cirugía laparoscópica

Ventilación con presión positiva**Cateterización endovenosa**

Líneas venosas periféricas o centrales
 Hemodiálisis
 Inserción de marcapasos
 Bypass cardiopulmonar
 Angioplastia coronaria

Trauma

Cabeza y cuello
 Lesiones penetrantes del tórax

Misceláneas

Colocación de catéter epidural
 Sexo orogenital
 Biopsia de pulmón
 Resección con YAG láser del pulmón

el trayecto del dispositivo puede permanecer parcialmente permeable y dar origen a episodios reiterados de embolismo gaseoso, que fácilmente son interpretados como episodios de tromboembolismo pulmonar. En estos casos, el ecocardiograma puede ser de gran valor al demostrar las burbujas de aire en el corazón.

Otra causa de embolismo gaseoso en terapia intensiva es el barotrauma inducido por la ventilación con presión positiva continua. El embolismo gaseoso se produce por el mismo mecanismo que las otras formas de barotrauma, incluyendo el enfisema intersticial, neumomediastino, neumotórax y desarrollo de quistes aéreos a tensión. Los espacios aéreos se sobredistenden durante la ventilación a presión positiva, y se crea un gradiente de presión entre los alvéolos y los espacios broncovasculares adyacentes. Si se produce la ruptura alveolar, el gas fluye siguiendo el gradiente de presión, pudiendo acceder a las venas lesionadas por inflamación, necrosis o estrés de estiramiento, ganando rápidamente la circulación venosa y produciendo un embolismo gaseoso. Otro mecanismo descrito es el pasaje desde el mediastino hacia el retroperitoneo, y desde allí, por gradiente de presión, penetrando a través de lesiones en las paredes de las venas renales, suprarrenales y parietales, hacia la vena cava inferior y la aurícula derecha.

Una de las causas mejor estudiadas de embolismo gaseoso son los procedimientos quirúrgicos, en particular las operaciones neuroquirúrgicas realizadas con el paciente sentado. La realización de ecocardiograma continuo en estas circunstancias demuestra una incidencia de embolismo gaseoso del 21 al 40% durante la craneotomía en posición de Fowler. El empleo creciente de métodos endoscópicos asistidos por insuflación, tanto en cirugía ginecoobstétrica como abdominal, ha producido un número creciente de episodios de embolismo gaseoso asociados con el pasaje de gas al sistema venoso en tales circunstancias.

La actividad sexual durante el embarazo y el puerperio,

incluyendo la insuflación forzada de aire durante el sexo oral, es un factor de riesgo bien conocido de embolismo gaseoso. La congestión venosa pelviana y la gran capacidad de la vagina durante el embarazo se consideran factores que aumentan el número de casos reportados en mujeres embarazadas en comparación con mujeres no embarazadas.

Fisiopatología

A partir de los estudios experimentales de Adornato y col., se ha establecido que los factores más importantes que afectan la mortalidad en el embolismo gaseoso son la cantidad de aire inyectado y la velocidad de la infusión. Para los humanos, se ha estimado que la dosis letal oscila entre 300 y 500 ml de aire a 100 mL/seg. Tal flujo se puede obtener a través de una aguja de 14 G, si existe un gradiente de presión de 5 cm H₂O. Volúmenes menores han probado ser letales en pacientes graves con compromiso hemodinámico previo.

La causa principal de muerte por embolismo gaseoso es un paro circulatorio resultante de la presencia de aire en el tracto de salida del ventrículo derecho. Una vez que el aire se introduce en el sistema venoso, la lesión se puede producir por tres mecanismos. Debido a que el aire es compresible, la espuma resultante de la mezcla del aire y la sangre no puede ser bombeada en forma efectiva. Cinco mL/kg de aire pueden ser letales por la formación de un "frente de aire" en el ventrículo derecho o en la circulación arterial pulmonar. La resultante disociación electromecánica produce un shock cardiogénico y un aumento agudo en la postcarga. En combinación con la vasoconstricción en la circulación arterial pulmonar, este fenómeno puede resultar en un cor pulmonale agudo.

Como resultado de la acción del aire sobre las superficies endoteliales se produce un aumento en la permeabilidad capilar, activación plaquetaria y una coagulopatía. En adición, la interacción de las burbujas de aire y los productos de la sangre, en particular las plaquetas, puede causar la liberación de varias sustancias vasoactivas que producen vasoespasmo local, activación de la cascada de coagulación y microtrombosis.

En ocasiones el aire puede entrar a la circulación arterial a través de un *shunt* persistente (embolismo paradójal) produciendo una isquemia en órganos nobles. Se estima que un cuarto de los adultos presentan un ductus arterioso persistente y una cantidad menor un defecto auricular no reconocido o un foramen oval abierto. Se puede producir isquemia cerebral o miocárdica por la embolización de los vasos cerebrales o coronarios, respectivamente.

Cuadro clínico

Como en otras formas de embolismo, la sospecha de embolismo gaseoso surge por el desarrollo de un fallo cardiorespiratorio agudo o síntomas neurológicos en personas sanas, habitualmente durante o luego de un procedimiento invasivo. Si el paciente está despierto, los síntomas de embolismo gaseoso son inespecíficos e incluyen disnea, dolor torácico, ansiedad, diaforesis y una sensación de muerte inminente. Los signos de embolismo gaseoso incluyen taquicardia, taquipnea, cianosis o palidez, piel moteada y palidez de las membranas mucosas. Algunos pacientes presentan un ruido en aspas de molino en el precordio, que puede ser reconocido por auscultación. En el ECG se pueden reconocer signos de sobrecarga derecha o un bloqueo de rama derecha. En ocasiones se pueden reconocer burbujas de aire en el fondo de ojo. En ocasiones, el embolismo gaseoso se presenta con un paro cardíaco inesperado intraoperatorio.

El sistema nervioso central puede afectarse en el embolismo gaseoso por uno de dos mecanismos. El colapso cardiovascular secundario a la reducción del volumen minuto cardíaco rápidamente resulta en hipoperfusión cerebral. En las formas leves, se presenta una alteración del estado mental, pero también se han reconocido déficits focales debidos a hiperemia cerebral y edema cerebral, y eventualmente coma. Segundo, se puede producir un embolismo cerebral directo a través de un foramen oval permeable, defecto que como se adelantó se presenta en aproximadamente el 20% de la población adulta. La presencia de cambios mentales en el postoperatorio deben plantear la sospecha de isquemia cerebral secundaria a embolismo gaseoso en individuos en riesgo.

Debido a que los hallazgos físicos son inespecíficos, el diagnóstico definitivo de embolismo gaseoso es dificultoso y en general sólo se obtiene a partir de una adecuada historia clínica y un evento precipitante reconocible (Tabla 21/2). La radiografía de tórax es habitualmente normal en el inicio, pero puede evidenciar signos de edema agudo de pulmón no cardiogénico al cabo de un tiempo. La presencia de un nivel hidroaéreo en la arteria pulmonar o en el ventrículo raramente se observa. Durante la cirugía, la presencia de un aumento súbito en la presión de la arteria pulmonar o la caída en la PET de CO₂ pueden ser signos compatibles con embolismo gaseoso. El control ecocardiográfico continuo en las cirugías de alto riesgo puede facilitar la visualización de las burbujas de aire en el corazón, ya que este método reconoce burbujas de hasta 5 a 10 µm de diámetro. En ocasiones, la tomografía de cráneo puede mostrar el aire intracerebral que ha pasado a la circulación sistémica. Debido a que en esta patología la terapéutica es urgente, la mayoría de los estudios no tienen utilidad práctica.

Profilaxis

Teniendo en cuenta que la mayoría de los episodios de embolismo gaseoso están relacionados con el uso de catéteres venosos centrales, el empleo de medidas adecuadas durante la colocación, uso y remoción de los mismos contribuirá a disminuir la incidencia de esta complicación. El paciente que va a ser sometido a una canalización, en particular si se utilizan las venas del cuello o la vena subclavia, deberá ser colocado en posición de Trendelenburg, la cual aumenta la presión venosa central y reduce la posibilidad de entrada de aire a través de la aguja o del catéter. El asegurar una adecuada hidratación previa a la colocación del catéter también contribuye a aumentar la presión venosa central.

En la sala de operaciones se ha recomendado el empleo de monitoreo ecocardiográfico y de capnografía en los procedimientos quirúrgicos de alto riesgo. Del mismo modo, para la insuflación de gas con propósitos diagnósticos o terapéuticos deberá utilizarse CO₂ y no aire, ya que el primero tiene una tensión superficial menor y producirá menor obstrucción en caso de generarse un embolismo.

Tratamiento

El tratamiento del embolismo gaseoso tiene dos objetivos: 1) restaurar el flujo sanguíneo dentro de la circulación cardiopulmonar, y 2) promover la reabsorción del aire intravasascular.

Las medidas destinadas a restaurar el flujo incluyen el adecuado posicionamiento del paciente, la remoción del aire de la circulación venosa, y la realización de masaje cardíaco. Ante la sospecha de embolismo gaseoso, el paciente debe ser colocado en decúbito lateral izquierdo en posición de Trendelenburg (maniobra de Durant). Esta maniobra mejora la hemodinamia, probablemente por impulsar el aire presente

en el tracto de salida del ventrículo derecho hacia el ápex ventricular, resolviendo la obstrucción al flujo. En pacientes que presentan un embolismo gaseoso durante la realización de una operación cesárea, se debe cubrir inmediatamente el campo operatorio con solución salina, para evitar la entrada persistente de aire a través de los senos abiertos.

La remoción del gas de la circulación venosa a través de catéteres venosos centrales puede ser útil en caso de que el paciente presente un catéter ya colocado, pero la colocación de un catéter en esta circunstancia no parece ser de utilidad por el tiempo potencial que requiere la inserción, y la urgencia del padecimiento.

El masaje cardíaco ha sido empleado en el tratamiento del embolismo gaseoso con éxito, aun en el paciente sin paro cardíaco. El mecanismo de su eficacia reside en que el aire puede ser forzado mecánicamente fuera del ventrículo derecho y del tracto de salida pulmonar, reduciendo concomitantemente el tamaño de las burbujas y aliviando la obstrucción al flujo.

Otras medidas terapéuticas importantes promueven la reabsorción de las burbujas de aire intravasculares y o reducen el tamaño de las mismas. Si el paciente está recibiendo óxido nitroso, el gas debe ser discontinuado en forma inmediata. El óxido nitroso es más soluble en sangre que el nitrógeno y puede difundir en las burbujas de aire aumentando su tamaño. La administración de oxígeno a una FiO₂ de 1,0 mejora la oxigenación y disminuye el tamaño de las burbujas. Se debe administrar fluidos intravenosos en gran cantidad para aumentar la precarga ventricular derecha en un esfuerzo por desplazar las burbujas hacia la circulación pulmonar. Pueden ser requeridos inotrópicos para aumentar la contractilidad miocárdica cuando un aumento en la precarga no es suficiente para aumentar el volumen minuto cardíaco. Las drogas indicadas son la dopamina y la noradrenalina.

En pacientes con embolismo gaseoso de diversas etiologías, la mortalidad disminuye de aproximadamente el 90% si no se aplica ninguna medida terapéutica a aproximadamente el 30% con medidas convencionales, que incluyen el posicionamiento adecuado, la administración de vasopresores y de oxígeno. La adición de terapia hiperbárica, aun luego de pasadas varias horas del episodio, podría reducir la mortalidad a menos del 10%. Se han descrito mejorías en el estado neurológico con el empleo de cámara hiperbárica incluso pasadas las 40 horas del episodio inicial.

SÍNDROME DE MICROBURBUJAS

Como ya se refirió, el embolismo gaseoso es una complicación conocida de varios procedimientos invasivos, y su manejo está bien establecido. Las consecuencias del microembolismo gaseoso, o síndrome de microburbujas, es poco reconocido y habitualmente ignorado en la práctica diaria. Las microburbujas se originan principalmente en líneas y dispositivos extracorpóreos, tales como el equipo de circulación extracorpórea para el bypass cardiopulmonar y las máquinas de diálisis, pero pueden ser endógenas en casos de enfermedad por descompresión o válvulas cardíacas mecánicas.

Circulando en el torrente circulatorio, las microburbujas se disponen en los lechos capilares de varios órganos, principalmente el pulmón. Las microburbujas obstruyen el flujo sanguíneo en los capilares, produciendo isquemia tisular, seguida por una respuesta inflamatoria. La agregación de plaquetas y la formación de coágulos conducen a una mayor obstrucción de la microcirculación y daño tisular.

Definición

El embolismo gaseoso es un evento iatrogénico en el cual

entra gas en la circulación, pudiendo asociarse con morbilidad y mortalidad. El punto de corte entre la ocurrencia de un episodio catastrófico mayor y la presencia de síntomas mínimos no está definido. Una definición arbitraria del tamaño de las microburbujas puede ser errónea, puesto que sólo una burbuja de un diámetro menor que un capilar puede pasar a través de la circulación sin producir ningún daño y ser aceptada como segura. Por otra parte, en el contexto biológico, existe un proceso constante, dinámico, de pequeñas burbujas que se fusionan para crear otras más grandes, y de grandes burbujas que se desintegran en menores; en definitiva, varias microburbujas inocentes pueden agruparse y producir una burbuja lesionante.

La composición de las burbujas es habitualmente aire u oxígeno, aunque el empleo médico de dióxido de carbono, óxido nítrico y nitrógeno también puede producir burbujas y embolismo gaseoso. La composición afecta el tiempo de eliminación de las burbujas del organismo, puesto que cada gas tiene su propio coeficiente de solubilidad y de difusión en un determinado fluido. Es razonable admitir que la composición gaseosa también afecta la reacción tisular local y la respuesta sistémica.

Existe un amplio espectro de escenarios en los cuales el extremo es una exposición aislada a un gran volumen de burbujas, en contraste con la exposición crónica recurrente a pequeños volúmenes. Las implicancias clínicas del fenómeno de microburbujas dependen de la extensión y el efecto acumulativo de estos eventos.

Etiología

Las burbujas de gas habitualmente se originan en tubos extracorpóreos, siendo infundidas con los fluidos en el torrente circulatorio. Las burbujas pueden estar presentes cuando se cargan y preparan las líneas para su empleo, o formarse *de novo* como resultado del flujo turbulento en los tubos y accesos vasculares. Las diferencias en temperatura son otra causa posible de generación de burbujas en las líneas, puesto que el calentamiento inicia la formación de burbujas, como en el caso del empleo de un sistema de calentamiento de sangre.

Pueden ser creadas burbujas *de novo* en un paciente sin conexión con un sistema extracorpóreo. Un ejemplo es la enfermedad por descompresión de los buzos, y otro es la generación de microburbujas en válvulas cardíacas protésicas mecánicas.

En la Tabla 21/3 se indican las distintas fuentes de microburbujas que se pueden encontrar en la práctica clínica.

Fisiopatología

El evento más inmediato y rápido que sigue a la inyección de microburbujas es la obstrucción del flujo en los capilares distales y proximales a la partícula oclusora. Esto causa una isquemia tisular con cambios en la presión en la circulación

y en el intersticio alrededor del vaso afectado. En forma inmediata, se produce una respuesta inflamatoria ante la burbuja reconocida como un cuerpo extraño.

La microburbuja circula en el torrente circulatorio hasta que se impacta en la microcirculación. Durante su trayecto, la burbuja es comprimida contra el endotelio capilar, produciendo cambios funcionales en las células endoteliales y en la permeabilidad vascular. Se han reconocido orificios entre las células endoteliales, tanto en el lecho pulmonar como en la circulación bronquial. Esta pérdida de continuación permite el trasudado de fluido hacia el intersticio.

Los neutrófilos desempeñan un rol central en mediar la injuria pulmonar inducida por el embolismo gaseoso. Los mismos se agregan alrededor de la burbuja produciendo un trombo. Se produce un proceso destructivo local, probablemente por la producción de superóxido y radicales hidroxilos, y se liberan enzimas proteolíticas. Estas moléculas aumentan la permeabilidad de la membrana a los fluidos y a las proteínas y facilitan el edema pulmonar intersticial. Aunque la evidencia de una respuesta inflamatoria a la presencia de microburbujas es sólida, el conocimiento del proceso fisiopatológico es incompleto y requiere mayor investigación.

En la interfase aire-líquido que genera la burbuja se produce la activación del complemento. Se ha comprobado un aumento de proteínas activadas, C3a y C5a, en relación con la ocurrencia de enfermedad por descompresión en buzos. Las moléculas de C3a y C5a producen la activación de los polimorfonucleares y estimulan a las células cebadas a la liberación de histamina, lo que aumenta la permeabilidad vascular. Los polimorfonucleares activados aumentan el daño tisular, como ya se describió. Además, se generan productos del ácido araquidónico tales como las prostaglandinas y leucotrienos, que son factores vasoactivos que alteran la permeabilidad microvascular.

Las microburbujas afectan la coagulación a través de la activación del sistema humoral y la inducción de la agregación plaquetaria. El resultado es la formación de coágulos en la proximidad de las burbujas. Más tarde se activa la fibrinólisis. La superficie de la burbuja actúa como una sustancia extraña y activa la cascada de coagulación. Por otra parte, las microburbujas inducen daño tisular produciendo la expresión del factor tisular con la subsecuente activación plaquetaria y formación de trombos.

Clínica

Las manifestaciones clínicas del embolismo gaseoso dependen del tamaño de las burbujas, de la localización de las mismas, del estado general, de la comorbilidad del paciente y de otros factores no conocidos. Las grandes burbujas gaseosas producen cuadros dramáticos, tanto si localizan en la circulación venosa como arterial. El curso natural de un émbolo venoso es la migración hacia el lecho pulmonar y la obstrucción del tracto de salida ventricular derecho, aumento agudo de la resistencia en dicho ventrículo y colapso cardiovascular. El embolismo gaseoso en vasos arteriales produce síntomas de obstrucción con isquemia y necrosis tisular. Aunque el embolismo arterial puede afectar a cualquier órgano, la oclusión de la circulación cerebral y cardíaca es particularmente grave debido a que estos sistemas son altamente vulnerables a la hipoxia. El resultado es una isquemia cerebral masiva o un accidente cerebrovascular, o un infarto de miocardio.

Poco es lo que se conoce respecto a la impactación de microburbujas en los lechos venoso o arterial. Una pequeña cantidad de microburbujas puede ser clínicamente silente,

Tabla 21/3. Fuentes de microburbujas.

Procedimientos que generan microburbujas

Bypass cardiopulmonar
Hemodiálisis
Líneas de alto flujo
Procedimientos invasivos: angiografía, cateterización cardíaca

Fuentes endógenas de microburbujas

Válvulas mecánicas cardíacas
Enfermedad por descompresión

mientras que la exposición recurrente a microburbujas produce un efecto crónico que es difícil de detectar pero puede tener consecuencias importantes.

La comorbilidad del paciente puede influenciar la evolución del embolismo gaseoso. Cuando existe un *shunt* derecha a izquierda, el embolismo venoso puede pasar a la circulación arterial y producir isquemia orgánica. Este curso de eventos se denomina embolismo gaseoso paradójico. El pasaje puede ser a través de un foramen persistente en el corazón, o a través de una dilatación de vasos pulmonares.

El reconocimiento del embolismo gaseoso es dificultoso. El empleo de los ultrasonidos para la detección de las burbujas gaseosas fue estudiado en modelos animales. El progreso continuo de la tecnología ha permitido el reconocimiento del embolismo gaseoso en el corazón a través de ecocardiografía y en el cráneo a través del empleo de Doppler transcraneal. Esta última técnica se ha utilizado en neurocirugía, en pacientes intervenidos en posición sentada, para detectar la presencia de burbujas gaseosas en la circulación cerebral. La desventaja de este método es que las burbujas se observan cuando ya han alcanzado el territorio distal, sin la posibilidad de prevenir el evento.

Prevención

Conociendo las consecuencias clínicas posibles de la exposición a microburbujas, se admite que la prevención es la mejor política, eliminando el aire desde los fluidos antes que ingresen al organismo. Se han utilizado diversos filtros para la eliminación de microburbujas. Los más comunes son los que se instalan en las líneas de circulación extracorpórea, funcionando como una red que limita la entrada de las mismas a la circulación. El filtro atrapa las burbujas que son mayores que sus poros. Estos filtros presentan, sin embargo, varias desventajas. La presencia de los mismos aumenta la resistencia al flujo, y a medida que el filtro es cubierto con restos de fibrina la resistencia aumenta más aún. En casos extremos, puede bloquear completamente el flujo a través de la línea. En adición, los componentes químicos dentro del filtro activan la cascada de coagulación, el complemento y la respuesta inmune. Una tercera desventaja es el riesgo de que la composición química del filtro produzca efectos tóxicos en el huésped. Por último, estos filtros no eliminan todas las microburbujas del sistema, como se demuestra en la cirugía cardíaca. La conclusión es que el filtro óptimo para la eliminación de burbujas deberá en el futuro, responder a otra tecnología que la simple obstrucción mecánica al pasaje.

Tratamiento

El manejo de los grandes émbolos aéreos está bien establecido y ya fue descrito precedentemente. Es poco lo que se conoce sobre el tratamiento del síndrome de microburbujas. Algunas de las terapéuticas empleadas para el embolismo aéreo masivo pueden ser aplicadas en el caso de microburbujas. En ambos casos, la prevención es la mejor conducta. Cuando se ha producido el evento, la detección precoz es indispensable para poder facilitar una acción inmediata que interrumpa la causa.

Una modalidad terapéutica que se utiliza en el síndrome de descompresión y en algunos casos de grandes émbolos gaseosos es el empleo de oxígeno hiperbárico. Varios estudios clínicos han demostrado la mejoría en la evolución neurológica luego del tratamiento con oxígeno hiperbárico, aunque no existe ningún ensayo randomizado prospectivo que lo avale. La oxigenación hiperbárica reduce el tamaño de las burbujas intravasculares al aumentar la presión

ambiente, y el aumento de la presión parcial de oxígeno favorece la denitrogenación. Por otra parte, el oxígeno hiperbárico aumenta la presión parcial de oxígeno en la sangre, permitiendo una mejor oxigenación de los tejidos isquémicos.

El uso de drogas en el embolismo gaseoso es empírico y está controvertido. En este sentido, se han ensayado la heparina, para inhibir el proceso tromboinflamatorio, los barbitúricos, para reducir el consumo de oxígeno cerebral y disminuir la presión intracraneana y los corticoides para reducir el edema cerebral. Ninguna de estas medidas ha demostrado modificar el pronóstico definitivo de la lesión inducida por el embolismo gaseoso.

EMBOLIA DE LÍQUIDO AMNIÓTICO

Concepto

El embolismo de líquido amniótico es un grave síndrome caracterizado por la presencia de fluido amniótico, conteniendo restos tales como mucina y células de descamación epitelial dentro de las arterias pulmonares de la madre. El embolismo de líquido amniótico es una complicación obstétrica catastrófica con una incidencia habitual de 1/8.000 a 1/80.000 nacidos vivos, y con una mortalidad materna reportada variable entre el 10 y el 86%. Esta amplia variación en la mortalidad es indicativa del hecho de que, a pesar de tratarse de una enfermedad bien documentada, la misma es poco reconocida e inadecuadamente entendida. En la actualidad se admite que la mortalidad es de aproximadamente el 26%. La embolia de líquido amniótico es responsable del 10% de las muertes maternas en los países desarrollados. Se debe tener presente que la mayoría de las muertes maternas ocurren en los países en desarrollo, y la incidencia del embolismo de líquido amniótico es relativamente insignificante en este contexto.

Factores predisponentes

El embolismo de líquido amniótico se asocia habitualmente con el trabajo de parto y el parto, pero también puede ocurrir en relación con otras manipulaciones uterinas, trauma uterino o en el período posparto inmediato. El mecanismo permanece incierto, pero parece involucrar el pasaje de fluido amniótico a la circulación a través de las venas endocervicales o de lesiones uterinas. El contenido de partículas celulares o de factores humorales en el fluido amniótico puede ser responsable de los efectos hemodinámicos agudos.

Morgan comprobó que el embolismo de líquido amniótico se produce en general en mujeres mayores de 30 años de edad, por lo general multíparas. Las complicaciones obstétricas durante el parto pueden asociarse con un riesgo aumentado de embolismo amniótico. Taylor comprobó que en el 45% de sus casos, existían evidencias de desprendimiento prematuro de placenta. La muerte fetal intraútero es común, ocurriendo en el 40% de los casos. En la mayoría de los casos, los signos de muerte fetal preceden a la evidencia clínica de embolismo de líquido amniótico. Otro factor de riesgo identificado fue la presencia de meconio en el fluido amniótico, lo cual se constata en el 35% de los casos.

Si bien los hallazgos precedentes se han destacado en series pequeñas, Clark y col., en un análisis de un registro nacional en EE.UU. que evaluó 46 casos de embolia de líquido amniótico, no pudieron detectar factores predisponentes maternos. En efecto, la edad, raza, paridad, historia obstétrica, ganancia de peso y presión arterial fueron similares a las

esperadas en la población obstétrica general.

Fisiopatología

El volumen de líquido amniótico aumenta de 50 ml a las 12 semanas de gestación a cerca de un litro al término de la misma. En la medida en que las membranas fetales permanezcan intactas, el fluido amniótico no puede entrar a la circulación materna. En adición a la ruptura de las membranas, para que se produzca una embolia de líquido amniótico tiene también que producirse una disrupción de las venas uterinas, y un gradiente de presión que favorezca la entrada del fluido desde el útero a la circulación materna. Existen dos sitios posibles de entrada en el torrente circulatorio materno: las venas uterinas en el sitio de separación placentaria, y los pequeños desgarros en la parte inferior del útero y en el cuello uterino. Estos desgarros son comunes y parecen ser la puerta de entrada más probable.

Se admite que la fisiopatología de este síndrome es humoral. El cuadro clínico de colapso cardiovascular, insuficiencia cardíaca izquierda y coagulación intravascular diseminada se asemeja a la sepsis y a la anafilaxia, lo que ha llevado a proponer el término *síndrome anafilactoide del embarazo* para su definición. Se postula que la exposición a productos fetales incita una respuesta inmunológica en la madre que desencadena una cascada de mecanismos que culminan en shock profundo. El fluido amniótico contiene una multitud de mediadores que pueden contribuir directamente a los cambios hemodinámicos observados en esta patología. Se sospecha que el síndrome podría tener una base inmunológica debido a que ocurre más frecuentemente en fetos masculinos y hasta el 41% de las pacientes presentan antecedentes de alergias a drogas. Los datos hemodinámicos corroboran la premisa de una causa humoral más que embólica.

La hipoxia inicial probablemente sea debida a una severa alteración de la relación ventilación/perfusión, que parece desarrollarse desde el inicio del evento embólico. Otra explicación de esta hipoxia precoz puede ser un edema pulmonar cardiogénico, que se desarrolla como consecuencia de una disfunción ventricular izquierda (ver más adelante). El broncoespasmo es una causa menos probable de insuficiencia respiratoria e hipoxia, ya que sólo se reconoce en el 15% de los pacientes. Una fase tardía de hipoxia se observa en pacientes con embolismo de líquido amniótico. Aunque la falla ventricular izquierda puede contribuir a esta hipoxia tardía, hasta el 79% de las pacientes que sobreviven a las primeras horas desarrollan un edema agudo de pulmón no cardiogénico coincidente con la mejoría en la función ventricular izquierda. La existencia de un síndrome de pérdida capilar se evidencia por la presencia de un líquido exudativo que contiene una elevada concentración de proteínas y detritus de líquido amniótico. Aunque este edema no cardiogénico es severo y parecer resultar de un daño de la membrana alveolar capilar, el mismo tiende a resolverse más rápidamente que el que se evidencia en el síndrome de dificultad respiratoria aguda convencional. La hipoxia, tanto en la fase inicial como tardía del embolismo de líquido amniótico se ha implicado en el desarrollo del daño neurológico y de la eventual muerte cerebral observada en muchas pacientes. La causa de estos cambios neurológicos es una encefalopatía anóxica y pueden ser particularmente severos cuando la hipoxia es prolongada y se asocia con crisis convulsivas.

La hipotensión es otra manifestación precoz de la embolia de líquido amniótico, y está presente en forma uniforme en las pacientes con enfermedad grave. La etiología del shock más comúnmente descrita es la falla ventricular izquierda

con shock cardiogénico. Inmediatamente después de una fase transitoria de aumento de la presión arterial sistémica y pulmonar, la presión arterial disminuye bruscamente y se manifiesta el shock. La etiología del shock en esta fase inicial puede ser multifactorial. La presencia de disfunción ventricular izquierda ha sido bien documentada utilizando ecocardiografía y mediciones con catéter de arteria pulmonar, pudiendo estar presente tanto en la fase inicial como tardía del síndrome. También pueden aparecer arritmias cardíacas incluyendo bradicardia, asistolia, fibrilación ventricular y disociación electromecánica, complicando el manejo. En adición al shock cardiogénico, varios informes han demostrado la presencia de shock obstructivo con función ventricular izquierda normal y deterioro de la función ventricular derecha.

El shock durante la fase tardía del síndrome también puede responder a otras causas. Aunque pueden persistir evidencias de shock cardiogénico y obstructivo, en esta etapa es más evidente un shock con índices cardíacos elevados, sugiriendo un proceso similar shock séptico, probablemente atribuible a una respuesta inflamatoria sistémica. La hipovolemia y la hemorragia pueden desarrollarse en pacientes con coagulopatía de consumo.

En el 83% de las pacientes con embolismo de líquido amniótico se evidencian signos de coagulación intravascular diseminada (CID). Las manifestaciones incluyen hemorragia severa o sangrados difusos. El comienzo de la CID es variable, y puede observarse en la fase inicial o tardía del síndrome. La coagulopatía puede presentarse en forma conjunta con los síntomas cardiopulmonares, luego de ellos o sin ellos, constituyendo la principal manifestación clínica.

Anatomía patológica

En la autopsia, los hallazgos no son específicos y se corresponden con el cuadro clínico, pudiendo evidenciarse edema pulmonar, dilatación de las cavidades cardíacas derechas y cambios consistentes con coagulación intravascular diseminada. La clave del diagnóstico reside en la identificación microscópica de restos de líquido amniótico (células escamosas fetales, pelos fetales, mucus) dentro de la microvasculatura pulmonar de la madre. Estos hallazgos pueden ser mínimos. Se han descrito varias técnicas para la identificación de los émbolos de líquido amniótico, incluyendo la polarización y varias tinciones especiales (ácido-periódica de Schiff, *alcian blue*, micicarmin, tricrómica de Masson).

Cuadro clínico

La presentación clínica es variable, pero habitualmente se caracteriza por el comienzo agudo de disnea severa, hipoxemia y colapso cardiovascular, en ocasiones acompañados por alteraciones del estado mental por una encefalopatía hipóxica o convulsiones. La actividad convulsiva puede estar presente hasta en el 50% de las pacientes y puede ocurrir antes, durante o inmediatamente después del desarrollo de la encefalopatía. Presentaciones menos comunes son con hemorragia debida a coagulación intravascular diseminada o con dolor pelviano intenso. El deterioro súbito de la frecuencia cardíaca fetal asociado con una mala evolución del feto, a pesar de un rápido tratamiento, debe plantear la posibilidad de una embolia de líquido amniótico. Una proporción significativa, entre el 25 y el 50% de las pacientes pueden morir dentro de la primera hora, y las sobrevivientes a este período inicial están expuestas a desarrollar complicaciones de la CID y del SDRA.

Clark y col. publicaron la experiencia de un registro nacional en EE.UU. sobre 46 pacientes con embolismo de líquido

amniótico. Todas las pacientes presentaron hipotensión y distress fetal; 93%, edema agudo de pulmón o SDRA; 80%, un paro cardíaco, y 83%, cianosis y coagulopatías. La disnea se hizo evidente en el 49%, convulsiones en 48%, apnea en 23%, broncoespasmo en 15% e hipertensión transitoria en 11%. La mayoría de los episodios se produjeron dentro de las dos horas del inicio del trabajo de parto. Sólo el 15% de las sobrevivientes no presentaron daño neurológico residual.

Observaciones recientes han indicado que existe una forma menos severa de presentación del embolismo de líquido amniótico con una incidencia variable de síntomas mayores y un curso clínico más favorable que en el caso en que existe el síndrome completo. Estas observaciones pueden expandir el criterio clínico del síndrome y en el futuro pueden resultar en una menor incidencia global de mortalidad.

El diagnóstico de embolismo de líquido amniótico habitualmente se basa en el cuadro clínico típico. Se ha utilizado el examen citológico de especímenes de sangre obtenidos a partir de un catéter de arteria pulmonar para el diagnóstico. Las células escamosas fetales en el aspirado apoyan el diagnóstico, pero no constituyen un hallazgo específico. Una serie de técnicas diagnósticas menos invasivas y muy novedosas, como el uso de anticuerpos monoclonales a la mucina fetal o la medida de la zinc-coproporfirina sérica en la madre, podrían ser más específicas. La sugerencia que el embolismo de líquido amniótico está relacionado con un proceso anafilactoideo ha llevado a determinar los niveles de triptasa sérica, ya que se ha comprobado que esta enzima se encuentra aumentada en cualquier reacción anafilactoidea.

El diagnóstico diferencial del embolismo de líquido amniótico debe incluir el shock séptico, tromboembolismo pulmonar, embolia gaseosa, anafilaxia, atonía uterina, eclampsia, *abruptio placentae*, neumotórax a tensión o evento isquémico miocárdico.

Respuesta hemodinámica

Datos en animales y evaluaciones hemodinámicas en mujeres sugieren que existe una fisiología bifásica en el desarrollo del embolismo de líquido amniótico. Los datos hemodinámicos demuestran una fase precoz con un *cor pulmonale* agudo, hipertensión pulmonar e hipotensión sistémica. Muy probablemente la falla ventricular derecha resulta de la embolización de fluido amniótico y de restos fetales (células escamosas, mucina) con oclusión y vasoespasmo del lecho vascular pulmonar materno. Estos cambios hemodinámicos se resuelven rápidamente en 15 a 30 minutos en el modelo animal, por lo que habitualmente no son demostrables en las mujeres con embolismo de líquido amniótico. Los cambios clínicos característicos en la mujer son los del fallo ventricular izquierdo agudo con edema pulmonar y shock cardiogénico con severa inestabilidad hemodinámica. Estos cambios clínicos son consistentes con los datos hemodinámicos obtenidos con el catéter de arteria pulmonar y por ecocardiografía. Los mismos demuestran un aumento de la presión de lleno ventricular izquierda con un aumento de la presión de oclusión pulmonar y disminución de la contractilidad miocárdica evidenciada por una caída del volumen minuto cardíaco. Estos datos hemodinámicos soportan una etiología humoral más que tromboembólica del evento. Los valores hemodinámicos obtenidos pueden estar modificados por las medidas terapéuticas que incluyen el reemplazo de volumen y el empleo de drogas inotrópicas y vasopresoras. Los hallazgos clínicos de falla ventricular izquierda, inestabilidad hemodinámica y coagulopatía

representan la segunda fase fisiopatológica del síndrome. Estos hallazgos pueden estar influenciados por la hipoxia profunda de la primera etapa, que puede producir una falla orgánica múltiple.

Evolución

En la serie de Clark y col., 40 sobre 46 pacientes, o sea el 87%, presentaron paro cardíaco, y 4 más arritmias graves sin llegar al paro. La mortalidad afectó a 28 pacientes, o sea el 61%. Sin embargo, sólo el 7% de las 46 pacientes sobrevivieron sin secuela neurológica. En la serie, 28 pacientes tuvieron el síndrome con el feto vivo en el útero. De éstos, sobrevivieron 22 (79%), pero sólo 11 (50%) fueron neurológicamente normales. La sobrevida fetal total sin daño neurológico fue del 39%.

La muerte materna se produce por uno de tres mecanismos: 1) paro cardíaco súbito, 2) hemorragia debida a una coagulopatía, o 3) sobrevida inicial con muerte ulterior debida a Síndrome de dificultad respiratoria aguda y falla orgánica múltiple.

Estudios poblacionales más recientes sugieren una mortalidad de menos del 30%, y datos de un registro del Reino Unido para los casos reportados en los años 1997-2000 indican una mortalidad del 16%. El cambio en la mortalidad probablemente sea el resultado de un mejor cuidado en terapia intensiva y del reconocimiento del hecho que pueden existir casos leves.

Si la paciente sobrevive, pueden afectarse múltiples sistemas orgánicos, y el clínico debe estar preparado para manejar estas alteraciones para reducir la significativa morbilidad asociada con el síndrome (Tabla 21/4).

En las pacientes que sobreviven al episodio de embolismo de líquido amniótico, las secuelas a largo tiempo son raras, excepto que se haya producido una lesión neurológica durante el período de reanimación. No se ha descrito la recurrencia del síndrome en sucesivos embarazos.

Tratamiento

El tratamiento del embolismo de líquido amniótico involucra el empleo de una serie de medidas rutinarias de resucitación y soporte, que necesariamente deben ser aplicadas en forma vigorosa y rápida. Las mismas se basan en intentar: 1) mantener la oxigenación materna; 2) optimizar el estado hemodinámico; y 3) corregir la coagulopatía con sangre y otros componentes hemáticos. Cuando sea posible, es conveniente contar con un catéter de arteria pulmonar para guiar la terapéutica. Para mejorar la evolución del recién nacido, se recomienda monitoreo fetal continuo. La oxigenación materna se debe mantener por encima de 60 mm Hg con oxígeno por máscara o eventual intubación endotraqueal y asistencia respiratoria mecánica. El tratamiento del colapso hemodinámico debe ser realizado con infusión rápida de volumen y aporte de inotrópicos. En menos de cuatro ho-

Tabla 21/4. Secuelas del embolismo de líquido amniótico.

Fallo cardíaco con deterioro ventricular izquierdo, edema pulmonar cardiogénico, arritmias, o isquemia e infarto de miocardio
Fallo respiratorio con edema pulmonar no cardiogénico y broncoespasmo refractario
Compromiso neurológico con convulsiones y alteraciones mentales
Insuficiencia renal aguda oligúrica o no oligúrica
Compromiso hematológico con coagulación intravascular diseminada, hemorragia o trombosis

ras, la mitad de las pacientes que sobreviven la fase inicial desarrollan una coagulación intravascular diseminada, con hemorragia masiva, que requiere aporte de grandes cantidades de sangre, plasma y crioprecipitados.

Como tratamiento inespecífico se ha sugerido el empleo de corticoides (metilprednisolona 500 mg cada 6 horas IV), y el reemplazo de factores de coagulación en las pacientes con coagulopatía. Prosper y col. han descrito el empleo del factor VIIa recombinante en el tratamiento de la coagulación intravascular diseminada producida por embolismo de líquido amniótico.

Una de las mayores dificultades con el embolismo de líquido amniótico es la velocidad con la que se desarrolla. Se requiere una rápida resucitación, debiendo enfatizarse la importancia del parto y alumbramiento como parte de este proceso. En caso de producirse un paro cardiaco en la madre, se debe proceder a una cesárea inmediata, admitiéndose que la misma debe ser dispuesta dentro de los cinco minutos del inicio del paro.

En años recientes se han descrito nuevas estrategias para el tratamiento del embolismo de líquido amniótico, todas ellas referidas en general a casos individuales, incluyendo el empleo de balón de contrapulsación aórtica, la oxigenación extracorpórea, el empleo de bypass cardiopulmonar, la plasmáferesis, el empleo de óxido nítrico y prostaciclina inhaladas y la embolización de las arterias uterinas. Si la paciente sobrevive, pueden ser afectados múltiples órganos, y el médico debe estar preparado para manejar las complicaciones de modo de reducir la significativa morbilidad asociada con el síndrome.

BIBLIOGRAFÍA

- Adornato D., Gildenberg P., Ferrario C.: Pathophysiology of intravenous air embolism in dogs. *Anesthesiology* 49:120-1978
- Anwar I., Battistella F., Neiman R.: Femur fractures and lung complications. *Clin Orthop Related Res* 422:71-2004
- Aurangzeb I., George L., Raoof S.: Amniotic fluid embolism. *Crit Care Clin* 20:643-2004
- Ayoub C., Zreik T., Dabbous A.: Amniotic fluid embolus: can we affect the outcome? *Curr Opin Anaesthesiol* 16:257-2003
- Bandi V., Munnur U., Matthay M.: Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome in pregnancy. *Crit Care Clin* 20:577-2004
- Barak M., Katz Y.: Microbubbles: pathophysiology and clinical implications. *Chest* 128:2918-2005
- Bassiri A., Haghghi B., Doyle R.: Pulmonary tumor embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 155:2089-1997
- Bricker M., Morris W., Alten S.: Venous air embolism in patients with pulmonary barotrauma. *Crit Care Med* 22:1692-1994
- Bruecke P., Bruke J., Lam K.: Pathophysiology of pulmonary fat embolism. *J Thorac Cardiovas Surg* 61:949-1971
- Clark S., Pavlova Z., Greenspoon J.: Squamous cells in the maternal pulmonary circulation. *Am J Obstet Gynecol* 154:104-1986
- Clark S., Cotton D., Gonik B.: Central hemodynamic alterations in amniotic fluid embolism. *Am J Obstet Gynecol* 158:1124-1988
- Clark S., Cotton D., Lee W.: Central hemodynamic assessment of normal term pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 161:1439-1989
- Clark S.: Amniotic fluid embolism. *Crit Care Clin* 7:877-1991
- Clark S., Hankins G., Dudley D.: Amniotic fluid embolism: analysis of the national registry. *Am J Obstet Gynecol* 172:1158-1995
- Corson S., Brooks P.: Gynecologic endoscopic gas embolism. *Fertility and Sterility*. 65:529-1996
- Djelovach I., Lefebvre G., Ozier Y.: Fat embolism in orthopedic surgery: role of bone marrow fatty acid. *Anesth Analg* 85:441-1997
- Fabian T., Hoots A., Stanford D.: Fat embolism syndrome: prospective evaluation in 92 fracture patients. *Crit Care Med* 18:42-1990
- Fulde G., Harrison G.: Fat embolism: a review. *Arch Emergency Med* 8:233-1991
- Garnavos C., Xirou S., Nikolatos A.: Alteration of body temperature, erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein after reamed intramedullary nailing. *J Orthop Trauma* 19:323-2005
- Gei A., Vadhera R., Hankins G.: Embolism during pregnancy: thrombus, air and amniotic fluid. *Anesthesiology Clin N Am* 21:165-2003
- Goris R., Gimbrere J., Van Niekerk J.: Early osteosynthesis and prophylactic mechanical ventilation in the multitrauma patient. *J Trauma* 22:895-1982
- Graves C.: Acute pulmonary complications during pregnancy. *Clin Obst Gynecol* 45:369-2002
- Gregorakos L., Dimopoulos G., Mavropanou D.: Fat embolism syndrome in traumatized patients. *Applied Cardiopulm Pathophysiol* 6:105-1996
- Hulman G.: Pathogenesis of non traumatic fat embolism. *Lancet* 1:1366-1988
- Kallenbach J., Lewis M., Zaltzman M.: Low dose corticosteroid prophylaxis against fat embolism. *J Trauma* 27:1173-1987
- Kim H., Lee C., Lee S.: Magnetic resonant imaging and histologic findings of experimental cerebral fat embolism. *Invest Radiol* 38:625-2003
- Kimura B., Chaux G.: Delayed air embolism simulating pulmonary thromboembolism in the ICU: role of echocardiography. *Crit Care Med* 22:1884-1994
- King M., Harmon K.: Unusual forms of pulmonary embolism. *Clin Chest Med* 15:561-1994
- Koegler A., Sander P.: Amniotic fluid embolism: a case with non-cardiogenic pulmonary edema. *Intensive Care Med* 20:45-1994
- Lapinsky S., Kurczynski K., Slutsky A.: Critical care in the pregnant patient. *Am J Respir Crit Care Med* 152:427-1995
- Mak V., Davies S.: Acute chest syndrome of sickle cell anaemia. *Thorax* 58:726-2003
- Malagari K., Economopoulos N., Stoupis C.: High resolution CT findings in mild pulmonary fat embolism. *Chest* 123:1196-2003
- Marcus B., Collins K., Harley R.: Ancillary studies in amniotic fluid embolism. *Am J Forensic Med Pathol* 26:92-2005
- Masson R.: Amniotic fluid embolism. *Clin Chest Med* 13:657-1992
- Mirski M., Vijay Lele A., Fitzsimmons L.: Diagnosis and treatment of vascular air embolism. *Anesthesiology* 106:164-2007
- Mitchell L.: Amniotic fluid embolism. *Top Emerg Med* 24(4):21-2002
- Moore J., Baldisseri M.: Amniotic fluid embolism. *Crit Care Med* 33:(Suppl 10):S279-2005
- Morris W., Butler B., Tonnesen A.: Continuous venous air embolism in patients receiving PEEP. *Amer Rev Resp Dis* 147:1034-1993
- Muth C., Shank E.: Gas embolism. *N Engl J Med* 342:476-2000
- Nastanski F., Gordon I., Lekawa M.: Posttraumatic paradoxical fat embolism to the brain: a case report. *J Trauma* 58:372-2005
- Needham A., Mclean A., Stewart D.: Severe cerebral fat embolism. *Anaesth Intens Care* 24:1-1996
- Orebaugh S.: Venous air embolism: clinical and experimental considerations. *Crit Care Med* 20:1169-1992
- Peltier L.: Fat embolism: a perspective. *Clin Orthop Related Res* 232:263-1988
- Peltier L.: Fat embolism: a perspective. *Clin Orthop Related Res* 422:148-2004
- Peterson E., Taylor H.: Amniotic fluid embolism. An analysis of 40 cases. *Obstet Gynecol* 35:787-1970
- Prahlow J., Barnard J.: Pregnancy related maternal deaths. *Am J Forensic Med Pathol* 25:220-2004
- Proper S., Goudge C., Lupo V.: Recombinant Factor VIIa to successfully manage DIC from amniotic fluid embolism. *Obstet Gynecol* 109:525-2007

- Schonfeld S., Playsong Sang Y.: Fat embolism prophylaxis with corticosteroids. *Ann Intern Med* 99:438-1983
- Sevitt S.: Fat embolism. London; Butterworth Edit. 1962
- Sevitt S.: Fat embolism in patients with fractured hips. *Brit Med J* 2:257-1972
- Schmid A., Tzur A., Leshko L.: Silicone embolism syndrome. *Chest* 127:2276-2005
- Stanten R., Iverson L., Daugharty T.: Amniotic fluid embolism causing catastrophic pulmonary vasoconstriction: diagnosis by transesophageal echocardiogram and treatment by cardiopulmonary bypass. *Obstet Gynecol* 102:496-2003
- Szabo G., Magyar Z.: The role of free fatty acids in pulmonary fat embolism. *Injury* 8:278-1977
- Taylor J., Gropper M.: Critical care challenges in orthopedic surgery patients. *Crit Care Med* 24:(Suppl):S191-2006
- ten Duis H., Nijsten M., Klasen H.: Fat embolism in patients with an isolated fracture of the femoral shaft. *J Trauma* 28:383-1988
- ten Duis H.: The fat embolism syndrome. *Injury* 28:77-1997
- Teng Q., Li G., Zhang B., Zhu X.: Experimental study of early diagnosis and treatment of fat embolism syndrome. *J Orthopedic Trauma* 9:183-1995
- Thackray N., Murphy P., McLean R.: Venous air embolism accompanied by echocardiographic evidence of transpulmonary air passage. *Crit Care Med* 24:359-1996
- Tuffnell D.: Amniotic fluid embolism. *Curr Opin Obstet Gynecol* 15:119-2003
- Vedrinne J., Guillaume C., Gagnieu C.: Bronchoalveolar lavage in trauma patients for diagnosis of fat embolism syndrome. *Chest* 102:1323-1992
- White T., Jenkins P., Smith R.: The epidemiology of posttraumatic adult respiratory distress syndrome. *J Bone and Joint Surg* 86A:2366-2004
- Yoshida, A., Okada Y., Nagata Y.: Assessment of cerebral fat embolism by magnetic resonance imaging in the acute stage. *J Trauma: Injury, Infection, and Crit Care*. 40:437-1996

la presencia de líquido pleural en la radiografía de tórax tomada en posición supina.

En el presente capítulo se analizarán las diversas patologías pleurales que pueden presentarse en los pacientes críticos.

DERRAME PLEURAL

Se desconocen la prevalencia, causas y significado clínico de los derrames pleurales en los pacientes críticos. Estos pacientes están en riesgo de desarrollar derrame pleural debido a su cuadro clínico y a la severidad de su enfermedad primaria. Además, muchos de estos pacientes se presentan con hipotensión e inestabilidad hemodinámica y son tratados con hidratación agresiva, produciendo sobrecarga hídrica. Los pacientes en UTI están inmóviles debido a dolor, sedación o parálisis, por lo que se encuentran en riesgo de desarrollar atelectasias. La neumonía es común, tanto como causa de admisión a UTI o como complicación de la ventilación mecánica. La insuficiencia cardíaca, hipoalbuminemia y enfermedades hepáticas están presentes en muchos pacientes en terapia intensiva. Todas estas causas predisponen o contribuyen al desarrollo de derrame pleural.

Etiología

No existen causas específicas de derrame pleural en los pacientes críticos. Aunque las complicaciones de los procedimientos invasivos y el hemotórax traumático son comunes, pueden ser encontradas todas las causas de derrame pleural.

En la serie de Mattison y col., la insuficiencia cardíaca fue la causa más común de derrame pleural, siendo bilateral (18/22 casos, 82%), y transudativo. Si bien el 76% de los casos se diagnosticó al ingreso a terapia intensiva, el resto se desarrolló cuando los pacientes fueron sometidos a una hidratación intravenosa luego del ingreso. Los ecocardiogramas subsecuentes demostraron la presencia de disfunción ventricular izquierda.

El colapso alveolar produce un aumento de la presión negativa pleural que teóricamente puede resultar en un aumento del volumen del ultrafiltrado intersticial que se mueve al interior de la cavidad pleural. En las atelectasias, el fluido puede continuar acumulándose en el espacio pleural hasta que las fuerzas de Starling vuelvan a su estado estable. Los derrames asociados con atelectasia son la causa más común de derrame unilateral en terapia intensiva, siendo el resultado de la debilidad muscular, obstrucción de la vía aérea o inmovilidad del paciente.

Los derrames exudativos pueden denotar una infección (empiema o derrame paraneumónico) o una condición no infecciosa (cirugía, anormalidad intraabdominal, malignidad). Recientemente se ha insistido sobre el valor de los derrames pleurales que complican la cirugía cardíaca. Su incidencia parece depender de la técnica quirúrgica.

Incidencia

La incidencia y la distribución de etiologías de los derrames pleurales dependen significativamente del método de estudio. Si se utiliza la ultrasonografía como método de rutina para reconocer el derrame pleural en pacientes en UTI, se puede alcanzar a una incidencia del 62% (Mattison y col.). El examen físico exclusivamente, en cambio, reconoce sólo el 8,4% de los derrames que en la radiografía ocupan al menos un tercio del campo pulmonar.

En un estudio realizado por Azoulay en Francia, se estimó que uno de cada cinco pacientes en UTI tenía un derrame

CAPITULO 22

Patología pleural en el paciente crítico

DR. LUCIANO L. LOVESIO

Aunque muchos pacientes son admitidos a la Unidad de Terapia Intensiva por patologías que no comprometen a la cavidad pleural, la pleura puede ser afectada en forma secundaria por desordenes del parénquima pulmonar o por la disfunción de otros sistemas orgánicos; así como por procedimientos realizados en el tórax.

La detección de los pequeños derrames pleurales es problemática en los pacientes en UTI, debido a que las radiografías de tórax habitualmente se realizan con el paciente en posición supina o semirecumbente, y un volumen de líquido pleural inferior a 500 ml puede producir sólo una discreta opacidad difusa del hemitórax o un borramiento de la zona inferior del pulmón. La presencia de un colapso parenquimatoso o una consolidación sin visualización de broncograma aéreo puede ser difícil de distinguir de

pleural y que la causa principal era la insuficiencia cardiaca (57%), seguida por la infección (16%). En la serie de Col y col., por su parte, la mayor incidencia correspondió a las enfermedades malignas (53%), seguida por las infecciones (26%). En la de Mattison y col., la insuficiencia cardiaca fue responsable del 35,5% de los casos, las atelectasias el 22,6% y las infecciones el 7%.

Metodología de diagnóstico

En adición al examen físico, pueden ser utilizados tres métodos para el reconocimiento del derrame pleural: la radiografía de tórax, la ultrasonografía pleural, y la tomografía de tórax. El examen físico es muy sensible para detectar los derrames pleurales. La percusión puede reconocer derrames tan pequeños como de 50 ml. Se debe obtener una radiografía de tórax para confirmar el diagnóstico. En pacientes fuera de terapia intensiva, los derrames pleurales son visibles en la radiografía lateral cuando alcanzan 50 ml, y en la radiografía anteroposterior cuando alcanzan 200 ml, mientras que el borramiento del hemidiafragma se produce sólo con volúmenes de más de 500 ml. En los pacientes en terapia

intensiva sometidos a asistencia ventilatoria mecánica, la radiografía de tórax aporta información adicional al examen físico en uno de cada cinco pacientes, aunque la poca calidad de la imagen puede conducir a la subestimación o sobreestimación de la patología pleural (Fig. 22/1 y 22/2). La ultrasonografía pleural es valiosa como método no invasivo para facilitar y brindar seguridad a la toracocentesis en los pacientes ventilados (Fig. 22/3). La tomografía de tórax es extremadamente sensible para el diagnóstico del derrame pleural, reconociendo volúmenes muy pequeños del mismo (Fig. 22/4).

Indicaciones para toracocentesis

La indicación para la realización de una toracocentesis diagnóstica es la presencia de un derrame pleural clínicamente significativo sin causa conocida. Si el paciente se presenta con insuficiencia cardiaca congestiva y tiene un derrame bilateral de igual magnitud, está afebril, y no tiene dolor torácico, corresponde realizar un tratamiento con diuréticos. Puesto que más del 80% de los pacientes con derrame pleural producido por insuficiencia cardiaca presentan derrame



Fig. 22/1. Derrame pleural derecho con el signo del menisco secundario a tromboembolismo pulmonar.

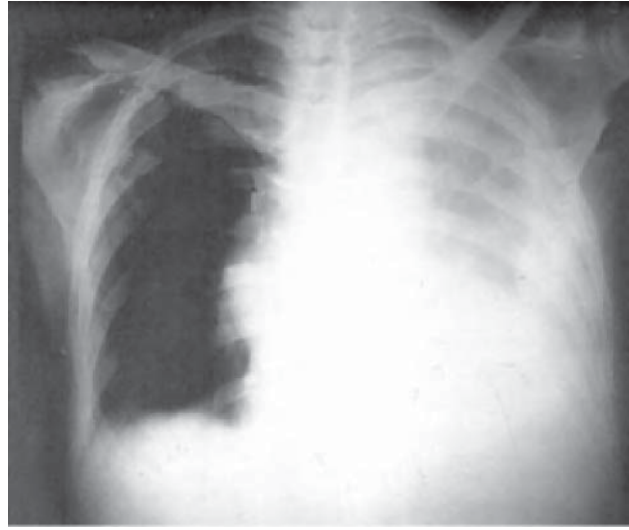


Fig. 22/2. Derrame pleural masivo izquierdo en paciente con neumopatía aguda.

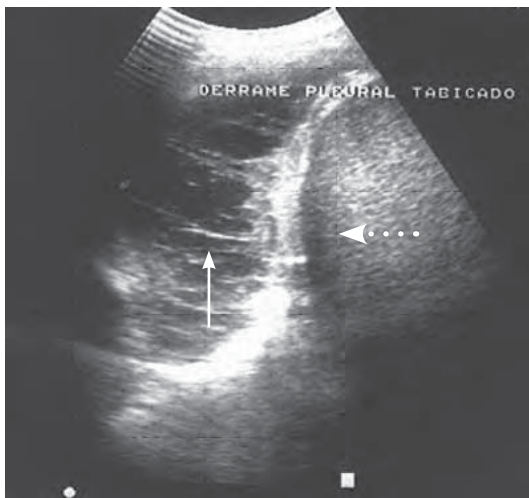


Fig. 22/3. Ecografía en el cuadrante superior derecho del abdomen. La flecha punteada señala el diafragma, la flecha entera el derrame pleural.

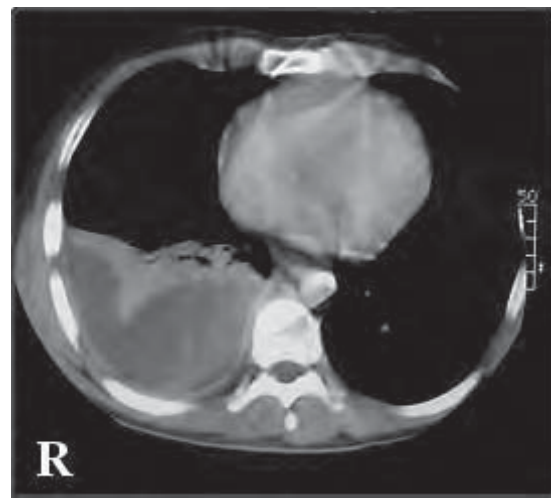


Fig. 22/4. Tomografía axial computada de tórax donde se observa un derrame pleural derecho secundario a una neumopatía aguda.

bilateral, la toracocentesis sólo está indicada si el derrame es unilateral. Aproximadamente el 75% de los pacientes con derrame debido a insuficiencia cardiaca lo resuelven dentro de las 48 horas del inicio del tratamiento. Si el derrame persiste por más de tres días, es conveniente realizar una toracocentesis.

Si se siguen algunas reglas básicas, la toracocentesis es una maniobra segura en los pacientes en terapia intensiva, aun en asistencia respiratoria mecánica. La experiencia del operador parece influir la incidencia de complicaciones. En la experiencia de Azoulay y col., la toracocentesis en pacientes sin contraindicación para el procedimiento (agitación, hipoxemia severa, inestabilidad hemodinámica) fue seguida por neumotórax en sólo el 7% de los pacientes, muchos de los cuales se encontraban en asistencia respiratoria mecánica con una PEEP mayor de 5 mmHg.

La toracocentesis inicial se debe realizar con propósito de diagnóstico, excepto que el paciente presente disnea de reposo y un derrame voluminoso, en cuyo caso se realizará una toracocentesis terapéutica para remover al menos 1.500 ml de fluido. La toracocentesis se puede realizar a la cabecera de la cama, y si la misma es dificultosa o si el derrame es pequeño, se puede realizar una ecografía de pleura para su mejor localización.

La apariencia macroscópica del fluido pleural provee información útil. Una apariencia hemorrágica del fluido permite aproximar el diagnóstico: cáncer, embolismo pulmonar, trauma, postoperatorio torácico o cardiovascular. La turbidez del fluido pleural puede ser causada por células, detritus o alto nivel de lípidos. El olor del líquido puede ser útil, ya que un olor pútrido se asocia con infecciones por gérmenes anaerobios.

Diferenciación entre exudado y transudado

Cuando existe un desbalance entre las presiones hidrostática y oncótica, se produce un derrame pleural de tipo transudado. Las causas principales de derrames de tipo transudado son la insuficiencia cardiaca congestiva, la cirrosis y el embolismo pulmonar. En contraste, el derrame exudativo se produce cuando existe una anomalía estructural de la pleura. Las causas principales de derrame exudativo son la neumonía, cáncer y el embolismo pulmonar. En ambos casos, la acumulación de fluido en la cavidad pleural indica que la producción de fluido excede al flujo linfático pleural máximo.

El primer paso en la evaluación de un derrame pleural es determinar si se trata de un transudado o un exudado. Si se trata de un exudado, se deben realizar mayores exámenes para determinar la causa de la enfermedad local, mientras que si se trata de un transudado, el médico deberá establecer el diagnóstico diferencial entre insuficiencia cardiaca congestiva, cirrosis, embolismo pulmonar y en los pacientes muy desnutridos, hipoalbuminemia severa.

La metodología habitual que permite la diferenciación de un exudado de un transudado responde a los criterios de Light, midiendo los niveles de proteínas y lactato dehidrogenasa en el fluido pleural y en el suero. Si la relación de proteínas entre el líquido pleural y el suero es de $>0,5$ o la relación de LDH en el líquido pleural en relación al suero es de $>0,6$ o el nivel de LDH en el fluido pleural es de $>2/3$ del valor superior normal en suero, se estará en presencia de un exudado. Caso contrario se tratará de un transudado. Recientemente, se han incluido otros criterios, incluyendo la relación de los niveles de colesterol entre el fluido pleural y el suero, y la relación entre los niveles de albúmina en el suero y en el fluido pleural, esta última para

el grupo particular de pacientes con insuficiencia cardiaca que se encuentran recibiendo diuréticos.

Si la apariencia clínica sugiere un transudado pero el fluido pleural es un exudado de acuerdo con los criterios originales de Light, se debe establecer la diferencia entre los niveles de albúmina en el suero y en el fluido pleural. Los pacientes con un nivel de albúmina sérica de más de 1,2 g/dL por encima del valor en el líquido pleural, presentarán un transudado.

Si el fluido es un exudado, se deberán realizar otros exámenes. Dependiendo de la presentación clínica, los mismos deben incluir el recuento de células total y diferencial, la tinción y cultivo para microorganismos, la medición de glucosa, el análisis citológico, y eventualmente tests para el reconocimiento de la tuberculosis.

Un predominio de neutrófilos en el fluido pleural (más de 50%) indica que un proceso agudo afecta a la pleura. Un predominio de células mononucleares indica un proceso crónico. Un predominio de pequeños linfocitos indica que el paciente posiblemente tenga una pleuritis neoplásica o tuberculosa, aunque este predominio celular también se observa en los derrames pleurales que siguen a la cirugía de bypass aorto-coronario.

La tinción de Gram y los cultivos permiten reconocer la presencia de gérmenes en el líquido pleural. La sensibilidad de los cultivos aumenta si se utilizan botellas de hemocultivo inoculadas a la cabecera de la cama con el líquido extraído.

La presencia de un nivel bajo de glucosa en relación con el contenido en suero (menos de 60 mg/dL) es indicativo de que el paciente tiene un derrame paraneumónico o un derrame maligno. Causas menos comunes de derrames con baja glucosa son el hemotórax, tuberculosis, pleuritis reumatoidea y lupus eritematoso sistémico.

Tratamiento

La mayor complicación del derrame pleural es su impacto sobre el intercambio gaseoso, en particular en pacientes en asistencia ventilatoria mecánica. Debido a que estos derrames pueden complicar la condición primaria por la cual el paciente se encuentra en terapia intensiva, es conveniente proceder a su evacuación con fines diagnósticos y terapéuticos cuando los mismos son de diagnóstico incierto o comprometen la ventilación. Existe el consenso que la toracocentesis es un procedimiento seguro en terapia intensiva, aun cuando el paciente se encuentre en ventilación mecánica.

HEMOTÓRAX

El hemotórax es definido como la presencia de sangre en el espacio pleural. Se debe tener en cuenta que pequeñas cantidades de sangre pueden teñir el líquido pleural, por lo que la confirmación del diagnóstico de hemotórax requiere que el líquido presente un hematocrito igual o mayor al 50% del hematocrito de la sangre. El diagnóstico diferencial del derrame pleural hemorrágico incluye el embolismo pulmonar, síndrome postcardiotomía, neumonía necrotizante y procesos subdiafragmáticos. En contraste, el hemotórax es causado por el sangrado directo en el espacio pleural y en general responde a una lesión de estructuras dentro del tórax.

Etiología

En la Tabla 22/1 se indican las distintas causas de hemotórax que se pueden encontrar en la práctica clínica.

Las causas más comunes de hemotórax en terapia intensiva son los traumatismos, las causas iatrogénicas y el aneurisma

Tabla 22/1. Etiología del hemotórax.

Trauma	Trauma torácico directo
	Laceración de arteria intercostal con fractura costal
	Laceración cardiaca
	Ruptura de la vena ázigos
	Ruptura de la arteria mamaria, pulmonar o subclavia
	Traumatismo de columna vertebral
	Trauma abdominal (riñón, bazo, hígado)
Iatrogénico	Cateterización venosa central
	Reanimación cardiopulmonar luego de tratamiento con estreptoquinasa
	Biopsia renal o hepática
	Escleroterapia de várices esofágicas
	Colocación de marcapaso o cardioversor
Varios	Aneurisma disecante de aorta
	Infecciosa: TBC, neumonía varicelar
	Ascitis hemorrágica
	Cáncer primario
	Anomalías vasculares
	Trastornos de coagulación

roto de la aorta torácica. A los fines del presente capítulo se hará hincapié en la importancia de las causas iatrogénicas.

La canulación venosa subclavia y yugular puede producir un hemotórax. Debido a que la vena subclavia pasa por la parte superior del espacio pleural, la penetración de la pared venosa puede producir un sangrado venoso en la pleura. Se han descrito además casos de laceración de la vena yugular interna, de la arteria subclavia, perforación de la aurícula derecha, penetración en el pericardio con ruptura hacia el espacio pleural y punción del pulmón. Otra causa de ruptura venosa en el espacio pleural es la perforación de la vena cava superior en su unión a nivel del tronco braquiocefálico venoso.

Una complicación pleural frecuente en terapia intensiva es el sangrado venoso como complicación de la toracocentesis, biopsia pleural o colocación de un tubo pleural. El sangrado venoso en general se trata con evacuación simple. Si el procedimiento se lleva a cabo en un paciente anticoagulado o con una coagulopatía de base, la complicación puede ser grave.

El hemotórax está presente en el 23-51% de los pacientes con traumatismo cerrado de tórax, y en el 63-82% de los pacientes con lesiones penetrantes. La presencia de sangre en la cavidad pleural puede ser secundaria a una ruptura pulmonar o, mucho más frecuentemente, a una laceración de una arteria intercostal. Otras causas posibles incluyen laceración mediastinal, ruptura aórtica o causas iatrogénicas. Si la hemorragia es causada por una ruptura del parénquima pulmonar, generalmente se autolimita por el efecto de compresión ejercido por el hemotórax sobre el pulmón. Si, en cambio, el hemotórax es secundario a la ruptura de una arteria intercostal, difícilmente se autolimita.

Diagnóstico

El cuadro clínico estará en relación con la magnitud de la colección hemática y la cantidad y naturaleza de eventuales lesiones asociadas, tanto torácicas como extratorácicas. Los hemotórax menores de 200 ml pueden no dar sintomatología evidente y no manifestarse en la radiolo-

gía. Cuando el hemotórax o hemoneumotórax es de mayor magnitud, se evidencia por un síndrome de compresión endotorácica y un síndrome hemorrágico interno.

La documentación radiológica de sangre libre en la cavidad torácica depende de la proyección obtenida (supina o incorporado) y del volumen de líquido existente. Dado que muchos estudios se realizan inicialmente con los pacientes en posición supina, los únicos hallazgos pueden ser la existencia de una opacificación unilateral difusa, aunque el líquido en declive se puede demostrar indirectamente como un engrosamiento pleural o una banda paravertebral. Una radiografía con el paciente incorporado puede demostrar hemotórax superiores a 250 ml por el borramiento del ángulo costofrénico o un oscurecimiento del diafragma. Un volumen de sangre inferior a éste puede pasar desapercibido. A medida que aumenta el líquido libre en el tórax, el pulmón ipsilateral sufre compresión parenquimatosa y atelectasias progresivas. Los derrames subpulmonares se manifiestan por una elevación clara del hemidiafragma y por el desplazamiento de la cúpula de su posición normal. En forma creciente se está utilizando la ecografía para confirmar o excluir el hemotórax cuando la sospecha diagnóstica no puede ser corroborada por la radiografía.

La radiografía de tórax en posición sentada permite categorizar los hemotórax y hemoneumotórax según su magnitud. Esta categorización es importante, sumada a otros parámetros, para tomar decisiones terapéuticas. Convencionalmente se acostumbra clasificar los hemotórax en tres grados, de acuerdo con su magnitud. *Grado I*: el nivel del líquido se halla por debajo del 4° espacio intercostal anterior; *Grado II*: el nivel líquido se halla entre el 4° y el 2° espacio intercostal anterior; *Grado III*: el nivel se observa por encima del 2° arco intercostal anterior.

Tratamiento

En ocasiones el hemotórax es una emergencia médica. La causa más común de hemotórax masivo es el traumatismo, en cuyo caso se debe colocar un tubo pleural grueso para la evacuación inicial. En grandes series, sólo el 10% de los pacientes con hemotórax significativo requerirán una toracotomía.

Los hemotórax compresivos deben ser evacuados lo más rápidamente posible. En estos casos, es aconsejable colocar un tubo de drenaje pleural, en la posición más dependiente del tórax con el paciente sentado. En los pacientes en que se coloca un tubo de drenaje es conveniente administrar una cefalosporina de primera generación mientras el mismo se encuentra colocado, con lo que se reduce la incidencia de infecciones, incluyendo el empiema.

La colocación de un tubo pleural sirve a tres propósitos. Ellos incluyen el control de la magnitud del sangrado y su persistencia, la reexpansión del pulmón para prevenir el desarrollo de trastornos en el intercambio gaseoso, y la remoción de sangre desde el espacio pleural que puede servir como foco para una ulterior infección.

Si al colocar el tubo pleural se obtienen más de 750 ml de sangre en pocos minutos, algunos autores recomiendan colocar un segundo tubo en caso de que el paciente no sea candidato para una toracotomía inmediata. Este segundo tubo asegura un adecuado drenaje pleural y minimiza el riesgo de que el tubo único se ocluya por coágulos e impida la evaluación de la hemorragia en curso. Aunque históricamente se admite que la toracotomía debe estar reservada para pacientes con más de 250 mL/h de sangrado pleural, una creciente experiencia con la toracosopia sugiere que

ésta puede ser un primer paso apropiado en la evaluación de pacientes con hemotórax importante.

El hemotórax masivo se define por la pérdida inmediata de más de 1.500 ml en el momento de la inserción del tubo de tórax, o por una pérdida continua horaria de más de 250 ml de sangre por hora por más de tres horas consecutivas. El mecanismo productor de este volumen de pérdida es habitualmente la ruptura de una arteria intercostal con sangrado arterial activo, o sangrado a partir de un vaso pulmonar como consecuencia de una laceración parenquimatosa mayor. En estos casos se impone la realización de una toracotomía. La misma estará destinada a controlar la hemorragia, reexpandir el pulmón y excluir la posibilidad de otras lesiones, en particular rupturas traqueobronquicas. Ocasionalmente, la magnitud de la injuria pulmonar hace necesario realizar una lobectomía o neumonectomía, especialmente si existe sangre en el árbol bronquial que pueda afectar al otro pulmón.

Los pacientes que han detenido el sangrado pero que presentan un hemotórax coagulado pueden ser sometidos a cirugía, observación hasta que se produzca la lisis espontánea del coágulo, o administración intrapleural de estreptokinasa y remoción del material por toracoscopia.

NEUMOTÓRAX

El neumotórax está presente en un 25% de los pacientes que sufren un trauma cerrado de tórax. Esta lesión puede ser una causa de muerte evitable en el lugar del accidente hasta en el 16% de los casos. Hasta un 20% de los pacientes tienen un neumotórax bilateral. La mayoría de los neumotórax luego de una lesión cerrada son debidos a una laceración por las fracturas costales o a una injuria por cizallamiento del parénquima. También es posible la producción de neumotórax iatrogénicos, en relación con la ventilación a presión positiva, la colocación de tubos de toracostomía o accesos venosos centrales (Fig. 22/5). Los neumotórax pequeños en el curso de un traumatismo de tórax pueden pasar inadvertidos, tanto desde el punto de vista clínico como radiográfico. El retardo en el diagnóstico del neumotórax es común cuando la radiografía inicial se toma en posición supina. Aunque la localización apicolateral del aire pleural es la más frecuente en las placas en posición erecta, tiende a localizarse en los recesos anterior e inferior en la posición supina. Los neumotórax voluminosos son fácilmente detectables mediante radiografía del paciente sentado, donde se evidencia el característico aspecto de colapso pulmonar con desviación del mediastino hacia el lado opuesto. Los signos sugestivos de neumotórax en la radiografía de tórax de frente en posición supina incluyen: a) presencia de un surco costofrénico profundo (Fig. 22/6), b) un signo del "doble" diafragma, c) definición demasiado clara del ángulo cardiofrénico derecho o del ápex cardíaco izquierdo, d) hiperlucidez basal, y e) visualización clara de la grasa apical pericárdica.

Zhang y col., recientemente, han comprobado que la ecografía constituye un método simple que permite obtener el diagnóstico de neumotórax en pacientes con politraumatismo, de una manera más sensible y exacta que la radiografía de tórax. Bouhemad y col., por el contrario, sostienen que el diagnóstico por ultrasonidos del neumotórax es la parte más difícil del entrenamiento, requiriendo una gran experiencia para adquirir la capacidad de reconocer adecuadamente su presencia.

La tomografía computada es un método sensible para

detectar el aire pleural. Un estudio reciente demostró que la TAC es 100% efectiva en la detección del neumotórax postraumático o postquirúrgico, mientras que la radiografía

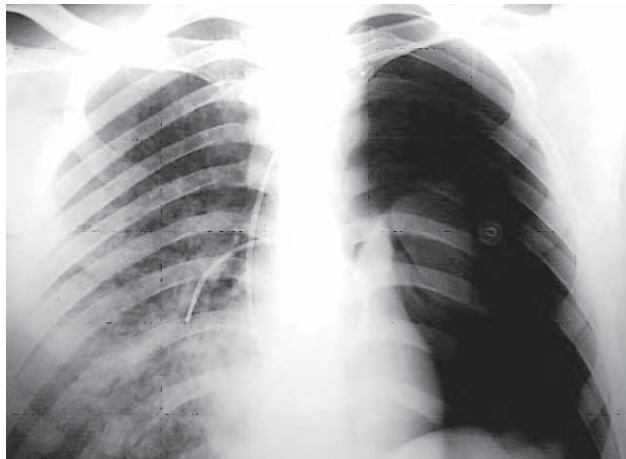


Fig. 22/5. Radiografía de tórax. Traumatismo de tórax derecho con neumotórax izquierdo, secundario a punción subclavia para inserción de catéter de Swan-Ganz.



Fig. 22/6. Neumotórax derecho; signo del surco profundo.

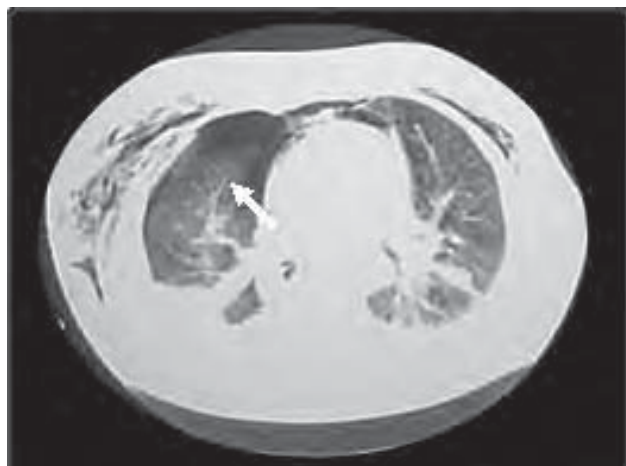


Fig. 22/7. TAC de tórax. Traumatismo grave con neumotórax derecho que no se había constatado en la radiografía, y profuso enfisema subcutáneo.

de tórax en posición supina detecta sólo el 40% de los mismos (Fig. 22/7 y 22/8). La inclusión rutinaria de las bases pulmonares en las tomografías de abdomen de los pacientes traumatizados contribuye a la detección precoz de los pequeños neumotórax que pueden requerir tratamiento. Es necesario advertir que aun los pequeños neumotórax pueden contribuir a un deterioro del paciente y exigen tratamiento. Esto es particularmente cierto cuando el paciente está sometido a asistencia respiratoria mecánica con presión positiva, en particular si el pulmón ha perdido su elasticidad habitual, caso en el que neumotórax de sólo el 10 al 20% pueden asociarse con una presión intrapleural aumentada, alterando la función cardiopulmonar.

El neumotórax a tensión es un proceso que pone en peligro la vida debido a que produce una disminución en el volumen

minuto cardíaco por alteración del llenado cardíaco y una alteración de la oxigenación por compresión del parénquima pulmonar. El diagnóstico se realiza clínicamente por la ausencia de murmullo vesicular, la hiperresonancia a la percusión, y taquipnea con o sin hipotensión. El signo clínico definitivo es la insuficiencia respiratoria aguda.

La primera conducta terapéutica ante la sospecha de un neumotórax a tensión es aliviar la presión. El método más expeditivo es la inserción de una aguja 14 ó 16 en el segundo espacio intercostal, línea medioclavicular, del lado involucrado. Puede hacerse directamente dejando el trócar al aire. Con esta maniobra se trasforma el neumotórax hipertensivo en un neumotórax normotensivo.

El tratamiento definitivo del neumotórax traumático consiste en colocar uno o dos drenajes pleurales bajo agua. En caso

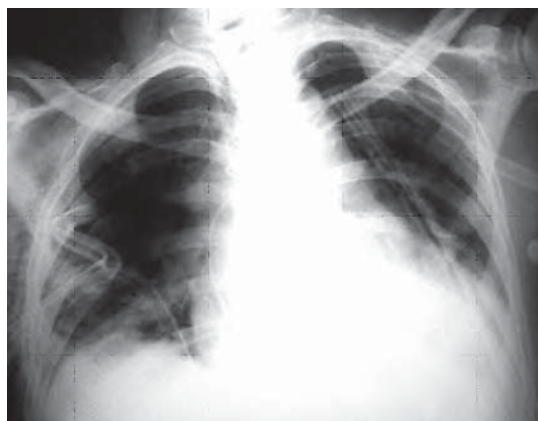
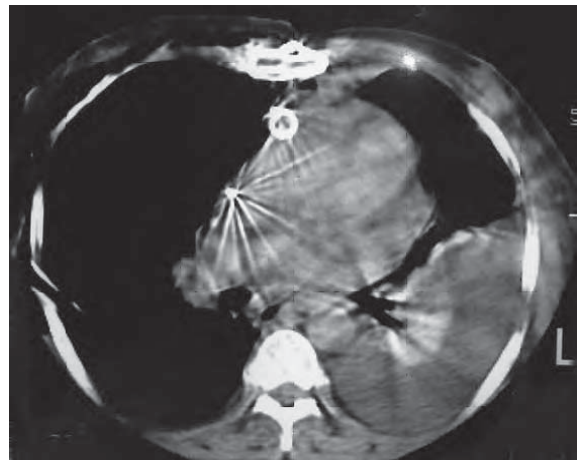
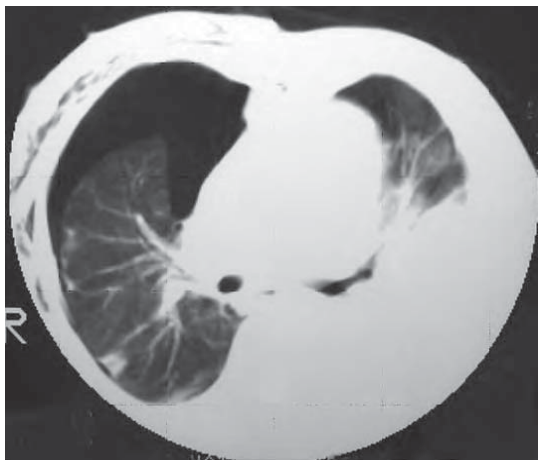
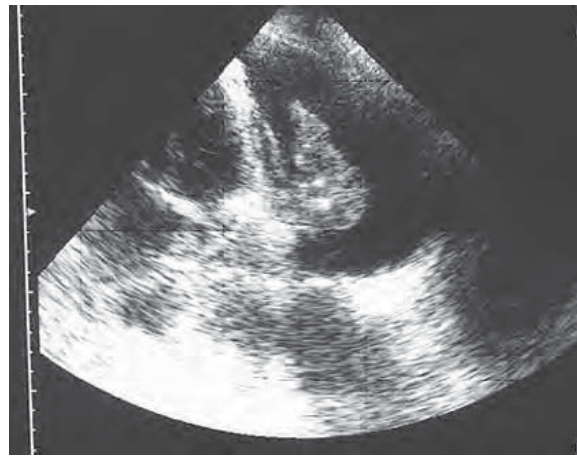
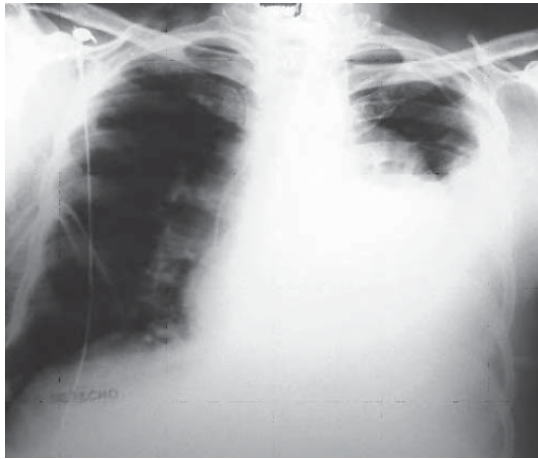


Fig. 22/8. Evaluación diagnóstica de paciente sometido a trasplante cardíaco con insuficiencia respiratoria postoperatoria. En la radiografía de tórax se observa un drenaje pleural derecho y un derrame pleural izquierdo. En el ecocardiograma se constata el derrame pleural izquierdo con el pulmón colapsado en su interior. En la TAC de tórax (izquierda) se constata un neumotórax derecho que no se evidencia en la radiografía directa. En la TAC de tórax (derecha) se observa el derrame pleural izquierdo con el pulmón colapsado. En la radiografía final se observa la expansión de ambos pulmones luego de la colocación de sendos drenajes pleurales.

de neumotórax total, se debe colocar uno axilar y otro en el segundo espacio intercostal, a nivel de la línea mamilar. Si el pulmón no se expande correctamente, cabe la posibilidad de colocar una aspiración continua. Cuando el drenaje mantiene una fuga aérea abundante y continua por más de 24-48 horas, sin adherencia del pulmón a la pared, se debe realizar una broncofibroscopia en la sala de cirugía para determinar la existencia de una ruptura traqueal o bronquial y, en caso de detectarse, intervenir para reparar el bronquio.

En los pacientes con traumatismo torácico, en especial cerrado, que deben someterse a asistencia respiratoria mecánica o que requieran cirugía con intubación traqueal, y en los que la existencia de enfisema subcutáneo puede hacer difícil la confirmación diagnóstica del neumotórax, es conveniente efectuar lo que se denomina un avenamiento pleural profiláctico, del lado más afectado o de ambos lados si las lesiones son bilaterales, para prevenir un neumotórax hipertensivo. Esta conducta también es recomendable toda vez que el paciente deba ser trasladado a otro centro asistencial, en especial si lo es por vía aérea.

La existencia de un neumotórax, por lo común izquierdo, puede ser consecuencia de una rotura de esófago. Se investiga haciendo deglutir un medio de contraste acuoso. Si se detecta una fuga de éste, deberá intervenir inmediatamente al paciente.

Una forma rara de neumotórax persistente a pesar de la presencia de un tubo de drenaje es el *neumotórax ex vacuo*. El bloqueo endobronquial agudo por coágulos o secreciones puede conducir al aumento súbito de la presión pleural negativa, lo que hace que pase gas hacia el espacio pleural. El neumotórax está limitado al espacio creado por el lóbulo colapsado y puede no responder al drenaje con tubo, excepto que se elimine la obstrucción. Por lo tanto, ante la persistencia de un neumotórax es conveniente la realización de una endoscopia bronquial.

QUILOTÓRAX

El conducto torácico puede ser lesionado por un aplastamiento torácico, un traumatismo abdominal o una herida penetrante. El quilotórax se asocia en un 20% de los casos con fracturas vertebrales. El hallazgo radiográfico distintivo de esta entidad es la súbita aparición y el incremento rápido de una efusión pleural horas o días después de un traumatismo, en cualquiera de los dos hemitórax. El hallazgo de quilomicrones y de un nivel de triglicéridos por encima de 100 mg/dl, en un derrame pleural abundante, confirma el diagnóstico de ruptura del conducto torácico y obliga a una reparación quirúrgica. En ocasiones el quilotórax se manifiesta en una forma retardada con derrames recurrentes, bajo la forma de una pérdida persistente de un líquido blanquecino, asociada con la dieta. La complicación primaria del quilotórax es la desnutrición y el deterioro inmunológico.

Una complicación más rara de la lesión del conducto torácico es el desarrollo de una colección linfática contenida pleural o mediastinal, o linfocele. En las radiografías de tórax, los linfoceles pueden aparecer como masas pleurales focales o como un ensanchamiento mediastinal difuso. En la TAC aparecen como masas paraespinales que no contrastan, con un nivel de atenuación similar al agua.

La terapéutica incluye la supresión de la alimentación oral, el empleo de nutrición parenteral y de octreótido para disminuir el volumen de pérdida. En algunos casos se ha descrito la individualización del conducto torácico y la embolización con *microcoils*. En última instancia, se debe considerar la

cirugía si la pérdida persiste luego de dos semanas. En la operación se puede recurrir al empleo de un adherente de fibrina o a la ligadura directa.

DERRAME PLEURAL PARANEUMÓNICO Y EMPIEMA PLEURAL

Los derrames paraneumónicos complican el curso del 20 al 60% de los pacientes hospitalizados con neumonía bacteriana. La mayoría de estos derrames presentan un curso sin complicaciones y se resuelven con terapéutica antibiótica de la neumonía de base. En aproximadamente el 5 al 10% de los pacientes, sin embargo, el derrame paraneumónico se complica y progresa a una colección purulenta intrapleural excepto que se drene con un tubo de tórax o un procedimiento quirúrgico. La presencia de pus intrapleural se denomina empiema; su presencia aumenta la morbilidad y probablemente la mortalidad de la neumonía. La mortalidad del empiema oscila entre el 25 y el 70% en los pacientes ancianos, debilitados o con comorbilidades.

Epidemiología

Por razones no claras, las infecciones del espacio pleural afectan al doble de hombres que de mujeres. La presencia de condiciones comórbidas que alteran las defensas sistémicas o pulmonares aumenta el riesgo de empiema. Estas condiciones incluyen diabetes mellitus, alcoholismo, bronquiectasias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, tuberculosis pulmonar o artritis reumatoidea. La mala dentición y factores de riesgo para aspiración incrementan la posibilidad de que el empiema sea causado por patógenos anaerobios.

Patogenia

La neumonía bacteriana con diseminación de la infección al espacio pleural es la causa más común de empiema. Otras causas menos comunes incluyen la ruptura de un absceso pulmonar en el espacio pleural, embolismo pulmonar séptico, cáncer de pulmón, sequestro pulmonar infectado, supuración mediastinal, ruptura de esófago, infecciones del cuello y de la columna dorsal o cualquier bacteriemia.

Etiología

Aunque se ha aislado un gran número de patógenos del espacio pleural, el *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, bacilos entéricos Gram negativos y bacterias anaerobias son los agentes causales más frecuentes de infección pleural.

El *S. pneumoniae* fue el responsable del 60% de las infecciones pleurales en la era preantibiótica. En la actualidad, menos del 10% de los empiemas son producidos por este agente causal de neumonía de la comunidad. El empiema por *S. pneumoniae* se presenta en pacientes que inician tardíamente el tratamiento antibiótico de la neumonía.

El empiema estafilocócico se produce en pacientes con alteración de las defensas debido a edad avanzada, influenza, intubación de la vía aérea u otra condición debilitante. Se estima que el 50% de los pacientes con neumonía por *S. aureus* presentan derrame paraneumónico y que 50% de los derrames progresan al empiema. La presencia de empiema aumenta la mortalidad de la neumonía estafilocócica.

Las infecciones pleuropulmonares por anaerobios se diagnostican más frecuentemente en instituciones que asisten pacientes con alto riesgo de aspiración. La incidencia reportada varía entre el 17 y el 70% de todos los empiemas. Las infecciones pleurales por gérmenes anaeróbicos incluyen

Prevotella spp., peptostreptococo, *Bacteroides fragilis* y *Fusobacterium nucleatum*.

Haemophilus influenzae, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa* constituyen los gérmenes Gram negativos entéricos que con más frecuencia producen infecciones pleurales.

El *S. pyogenes* merece especial atención debido a que el empiema producido por esta bacteria fue común en la era preantibiótica. El *S. pyogenes* presenta particular virulencia en el espacio pleural, con rápida progresión a un derrame paraneumónico y empiema franco.

Cuadro clínico

No existen síntomas particulares asociados con la presencia de un líquido pleural infectado en pacientes con neumonía. En forma característica, cualquier síntoma causado por un derrame paraneumónico podrá ser oscurecido por las manifestaciones de la neumonía y por la toxicidad sistémica. Los pacientes que progresan a un empiema organizado pueden presentar dolor persistente en la zona torácica afectada. Existe habitualmente una historia de aspiración o enfermedad debilitante en pacientes con empiema por anaerobios. Una neumonía con un curso indolente asociada con pérdida de peso, anemia y tos productiva crónica también sugiere un empiema por anaerobios.

Un examen físico detallado puede detectar la presencia de un derrame pleural, que produce disminución del murmullo vesicular y frémito local. Un frote pleural es inespecífico y se puede auscultar en pacientes con pleuresía seca. En pacientes con enfermedad pleuropulmonar por anaerobios es habitual constatar una mala higiene dental.

Diagnóstico

Todo paciente con una neumonía debe ser evaluado para la presencia de un derrame pleural. El paso inicial es la realización de una radiografía de tórax. La presencia de márgenes diafragmáticos claros en la radiografía anteroposterior y lateral en ausencia de loculaciones pleurales excluye la presencia de un derrame pleural significativo.

La radiografía de tórax estándar tiene una exactitud diagnóstica marginal, con una sensibilidad del 67% y una especificidad del 70%. Se requieren entre 200 y 500 mL de líquido pleural para causar borramiento del ángulo costofrénico, y el signo del menisco no se evidencia si existe menos de 500 mL de fluido.

En pacientes con colecciones fluidas complejas en la pleura, la tomografía de tórax es el estudio de imágenes de elección. La TAC de tórax puede detectar y definir el fluido intrapleural en cualquier localización en el tórax. Por otra parte, la TAC puede discriminar entre fluido pleural y el pulmón colapsado subyacente, guiar los procedimientos intervencionistas, detectar obstrucciones en la vía aérea, detectar loculaciones en un gran derrame que aparece homogéneo en la radiografía de tórax, y diferenciar un empiema con una fístula broncoalveolar de un absceso. El empleo de contraste es importante para identificar la membrana pleural hipervasculada, que habitualmente se extiende alrededor de un derrame loculado, diferenciándolo del empiema.

La toracocentesis diagnóstica provee información indispensable para discriminar entre transudado y exudado, como ya fue explicado. La detección de pus establece la presencia de un empiema que requiere drenaje. El pus maloliente indica la presencia de patógenos anaerobios, aunque el 50 al 60% de los empiemas por anaerobios no presentan estas características. La tinción de Gram y el cultivo son los únicos estudios

de laboratorio necesarios en la mayoría de los pacientes que presentan pus intrapleural en la toracocentesis.

Tratamiento

La presencia de un derrame paraneumónico no altera las decisiones terapéuticas en cuanto al tratamiento antibiótico inicial en pacientes con neumonía, excepto que la toracocentesis demuestre pus franco o la tinción de Gram o el cultivo reconozcan un patógeno específico. En el Capítulo de Neumonía de la comunidad se establecen las recomendaciones de tratamiento de la neumonía y sus distintas variables.

La correcta selección de pacientes para el drenaje pleural y el momento oportuno para su realización son dos de los aspectos más importantes y controvertidos del manejo de los pacientes con infecciones del espacio pleural. Desgraciadamente, la selección de los pacientes se complica por la ausencia de factores clínicos bien definidos que permitan identificar a aquellos con derrames no purulentos que progresarán o no al empiema si no son drenados. Por otra parte, una compleja interacción entre los factores del huésped, tales como la edad y condiciones comórbidas; factores del patógeno, tales como el agente causal y su virulencia; y factores respiratorios, incluyendo la reserva respiratoria existente, influyen en la toma de decisiones.

Para evaluar la conducta terapéutica más adecuada, un panel de expertos (Colice y col.) recomendó categorizar a los pacientes con derrame paraneumónico en función de su riesgo de mala evolución. La evaluación del riesgo se basó en la presunción clínica de que, sin adecuado drenaje del espacio pleural, los pacientes con derrame paraneumónico podían presentar alguna de las siguientes complicaciones: prolongada hospitalización, evidencia de toxicidad sistémica persistente, aumento de la morbilidad para cualquier procedimiento de drenaje, aumento del riesgo de deterioro ventilatorio residual, aumento del riesgo de la diseminación de la respuesta inflamatoria, y aumento de la mortalidad.

En base al consenso de la opinión clínica, el panel de expertos desarrolló una clasificación pronóstica (Tabla 22/2). Las variables consideradas fueron la anatomía del espacio pleural, la bacteriología del líquido pleural y la química del líquido pleural. Los pacientes se agruparon en cuatro categorías de riesgo progresivo de mala evolución.

En base a la Tabla 22/2, las recomendaciones del panel fueron las siguientes:

1. Los pacientes con un derrame paraneumónico con muy bajo riesgo (categoría 1) o bajo riesgo (categoría 2) de mala evolución podrían no requerir drenaje. Recomendación nivel D de evidencia.
2. El drenaje está recomendado para el manejo de las categorías 3 o 4 de derrame paraneumónico en base a datos de mortalidad y la necesidad de una segunda intervención si no se realiza un drenaje precoz. Recomendación nivel C de evidencia.
3. Basado en datos de mortalidad y de necesidad de una segunda intervención, la toracocentesis terapéutica sola o el tubo de toracostomía solo parecen ser insuficientes para el manejo de la mayoría de los pacientes con derrame paraneumónico de categoría 3 o 4. Recomendación nivel C de evidencia.
4. El empleo de fibrinolíticos, videotoracoscopia y cirugía son tratamientos aceptables para el manejo de los pacientes con categoría 3 y 4 de derrame paraneumónico, en base a estudios que concluyen que estas intervenciones se asocian con la más baja mortalidad y necesidad de segunda intervención. Recomendación nivel C de evidencia.

Tabla 22/2. Categorías de riesgo de mala evolución en pacientes con derrame pleural paraneumónico.

Anatomía del espacio pleural	Bacteriología del líquido pleural	Química del líquido pleural	Categoría	Riesgo de mala evolución	Drenaje
A ₀ mínimo, derrame pleural libre (<10 mm en decúbito lateral)	Y B _x cultivo o tinción de Gram desconocidos	Y C _x pH desconocido	1	Muy bajo	NO
A ₁ pequeño a mediano derrame libre (<10 mm y < ½ hemitórax)	Y B ₀ cultivo o tinción de Gram negativos	Y C ₀ pH ≥7,20	2	Bajo	NO
A ₂ gran derrame pleural (≥ ½ hemitórax), colección loculada, o derrame con engrosamiento pleural	O B ₁ cultivo o tinción de Gram positivos	O C ₁ pH < 7,20	3	Moderado	SI
	B ₂ pus		4	Alto	SI

Las recomendaciones precedentes constituyen una aproximación general. En efecto, la decisión de drenar el espacio pleural dependerá de múltiples factores, incluyendo la viscosidad del líquido, la extensión de las loculaciones intrapleurales, la virulencia del agente patógeno, la presencia de condiciones comórbidas, y la estabilidad clínica del paciente. Ninguna recomendación es absoluta. Independientemente del método empleado, la premisa básica está centrada en el drenaje del líquido infectado en la forma más rápida y efectiva posible para permitir la reexpansión pulmonar.

Más del 25% de los pacientes con derrames con cultivos positivos en la etapa exudativa pueden responder a la remoción del líquido pleural por toracocentesis. Los pacientes con neumonía por bacterias anaerobias o por *S. aureus* es menos probable que respondan debido a la formación temprana de loculaciones que ocurre con estos patógenos. Para ser efectiva, la toracocentesis debe drenar en forma completa el espacio pleural. La recurrencia del derrame habitualmente indica la necesidad de un método más agresivo, como la colocación de un tubo pleural.

La colocación de un tubo pleural puede realizarse a ciegas o asistido por una técnica de imágenes, ecografía o tomografía. Aunque la colocación de un tubo de drenaje grueso a ciegas ha sido tradicionalmente el método inicial de drenaje de los derrames paraneumónicos, la eficacia del método oscila entre el 6% y el 78% según los autores. Esta gran variabilidad depende de la diferencia en los casos analizados en las distintas series. Se admite que el drenaje con tubo debe quedar reservado para los pacientes en la primera etapa de la formación del empiema, fase exudativa o fibrinopurulenta. La presencia de pus trabado en el momento de la toracocentesis disminuye la posibilidad de que el tubo de drenaje pueda resolver la situación.

El advenimiento de la toracoscopia videoasistida (VATS) ha brindado un método menos invasivo para realizar decorticaciones y debridamientos en pacientes con empiema pleural. Aunque existe una variación significativa en los resultados brindados por distintos autores, es probable que esta técnica se convierta en el método estándar de tratamiento de los empiemas pleurales, por lo menos en las etapas iniciales del padecimiento.

La instilación de enzimas fibrinolíticas en el espacio pleural se ha utilizado para disminuir la viscosidad del líquido y lisar las adherencias pleurales para permitir un adecuado drenaje y reexpansión pulmonar. Las drogas utilizadas han sido la estreptoquinasa y la uroquinasa en instilaciones diarias. La mayoría de los estudios no controlados sugieren que muchos pacientes en los cuales el drenaje con tubo ha fracasado pueden evitar una cirugía abierta con el empleo de terapéutica fibrinolítica. Existen sin embargo, sólo cuatro

estudios controlados que han evaluado la utilidad de estos agentes. La presencia de múltiples loculaciones disminuye la posibilidad de una respuesta favorable debido a que la droga no se distribuye en forma uniforme en toda la cavidad pleural. En el estudio más reciente, de Maskell y col., no se comprobó que la administración de estreptoquinasa intrapleural mejore el pronóstico en estos casos.

Un número variable de pacientes según las distintas series, requieren en la etapa organizativa del empiema intervenciones quirúrgicas para facilitar el drenaje, debido a la presencia de líquido pleural viscoso y múltiples loculaciones. Es importante reconocer a estos pacientes en una etapa precoz de la enfermedad, debido a que el retardo en realizar un drenaje efectivo conduce a la formación de una cáscara fibrosa que prolonga la duración de la enfermedad y la estadía hospitalaria, y aumenta la posibilidad de requerir extensas intervenciones quirúrgicas en una segunda etapa.

BIBLIOGRAFÍA

- Azoulay E.: Pleural effusions in the intensive care unit. *Curr Opin Pulm Med* 9:291-2003
- Bouhemad B., Zhang M., Lu Q.: Bedside lung ultrasound in critical care practice. *Critical Care* 11:205 (doi:10.1186/cc5668) 2007
- Colice G., Curtis A., Deslauriers J.: Medical and surgical treatment of parapneumonic effusions: an evidence-based guideline. *Chest* 118:1158-2000
- Coote N.: Surgical versus non-surgical management of pleural empyema. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD001956-2002
- Davies C., Kearney S., Gleeson F.: Predictors of outcome and long term survival in patients with pleural infection. *Am J Respir Crit Care Med* 160:1682-1999
- Eid A., Keddissi J., Samaha M.: Exudative effusions in congestive heart failure. *Chest* 122:1518-2002
- Fartoukh M., Azoulay E., Galliot R.: Clinically documented pleural effusions in medical ICU patients: how useful is routine thoracentesis? *Chest* 121:178-2002
- Gorg C., Bert T., Gorg K.: Contrast-enhanced sonography for differential diagnosis of pleurisy and focal pleural lesions of unknown cause. *Chest* 128:3894-2005
- Heffner J.: Infection of the pleural space. *Clin Chest Med* 20:607-1999
- Heffner J.: Multicenter trials of treatment for empyema: after all these years. *N Engl J Med* 352:926-2005
- Lee Y., Vaz M., Ely K.: Symptomatic persistent post-coronary artery bypass graft pleural effusions requiring operative treatment. *Chest* 119:795-2001
- Light R.: Pleural effusion. *N Engl J Med* 346:1971-2002
- Maskell N., Davies C., Nunn A.: UK controlled trial of intrapleural

- streptokinase for pleural infection. *N Engl J Med* 352:865-2005
- Mattison L., Coppage L., Alderman D.: Pleural effusions in the medical ICU: prevalence, causes and clinical implications. *Chest* 111:1018-1997
- Romero Candeira S., Hernandez L., Martin C.: Influence of diuretics on the concentration of proteins and other components of pleural transudates in patients with heart failure. *Am J Med* 110:681-2001
- Romero Candeira S., Hernandez L., Romero S.: Is it meaningful to use biochemical parameters to discriminate between transudative and exudative pleural effusions? *Chest* 122:1524-2002
- Sasse S., Nguyen T., Mulligan M.: The effects of early chest tube placement on empyema resolution. *Chest* 111:1679-1997
- Strange C., Sahn S.: Management of paraneumonic pleural effusions and empyema. *Infect Dis Clin North Am* 5:539-1991
- Strange C.: Pleural complications in the Intensive Care Unit. *Clin Chest Med* 20:329-1999
- Zhang M., Liu Z., Yang J.: Rapid detection of pneumothorax by ultrasonography in patients with multiple trauma. *Critical Care* 10:R112 (doi:10.1186/cc5004) 2006

CAPÍTULO 23

Asistencia respiratoria mecánica

DR. CARLOS LOVESIO

INTRODUCCIÓN

La ventilación mecánica está destinada a cumplimentar dos funciones básicas: soporte ventilatorio y soporte de la oxigenación. El soporte ventilatorio reemplaza total o parcialmente la función de los músculos ventilatorios, permitiendo el transporte de gases entre el medio ambiente y el alvéolo. Habitualmente esto se logra generando una presión positiva en la vía aérea, lo cual permite administrar un volumen corriente y una frecuencia respiratoria similares a lo normal. En contraste, el soporte de la oxigenación se logra suplementando la FiO_2 y optimizando la relación ventilación perfusión (V/Q) a fin de mejorar el intercambio del oxígeno a nivel alveolocapilar. La técnica más utilizada para obtener esta mejoría es mediante la aplicación de presión positiva al final de la espiración (PEEP), pero también se pueden emplear otras manipulaciones de la patente ventilatoria.

La falla ventilatoria se define como la incapacidad del sistema respiratorio para mover adecuadamente los gases entre los alvéolos y el medio ambiente. La falla ventilatoria produce anomalías tanto de la PaO_2 como de la PaCO_2 . Sin embargo, habitualmente es definida y cuantificada por las anomalías de la PaCO_2 , con la acidemia concomitante; puesto que el transporte de CO_2 está determinado predominantemente por la ventilación y es mucho menos afectado por las alteraciones de V/Q y de la difusión que el transporte de oxígeno. Se admite que existe una insuficiencia ventilatoria cuando la elevación de la PaCO_2 determina un pH arterial de 7,25 o menos, lo que corresponde a una PaCO_2 de 55 mm Hg en pacientes con valores basales normales. En pacientes

con elevaciones crónicas de la PaCO_2 , en cambio, la falla ventilatoria debe ser definida por valores más elevados de la misma.

Las alteraciones de la oxigenación son producidas por una modificación del transporte de oxígeno entre el alvéolo y la sangre arterial ($\text{D}_{\text{A-aO}_2}$). Esto ocurre fisiológicamente como consecuencia de una enfermedad que altera la relación V/Q , por *shunts* o rara vez por una alteración de la difusión. Se admite que existe una alteración de la oxigenación cuando la PO_2 arterial es menor de 60 mm Hg, lo que corresponde a una SaO_2 de 86% o menos. La alteración de la oxigenación también puede definirse por la presencia de un inadecuado aporte o disponibilidad de oxígeno (DO_2) a los tejidos, lo que corresponde a una DO_2 menor de 300-400 mL/min/m².

OBJETIVOS DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA

La ventilación mecánica y la técnica de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) son métodos de soporte de la ventilación o de la oxigenación durante la enfermedad, pero no desempeñan un rol curativo o terapéutico sobre el pulmón. Los objetivos fundamentales del soporte ventilatorio en los pacientes graves pueden ser de naturaleza fisiológica y clínica, tal lo indicado en la ACCP Consensus Conference sobre el tema (1993). Los objetivos de la asistencia respiratoria deben ser tenidos en mente no sólo cuando se inicia la ventilación mecánica, sino a intervalos frecuentes durante el período de soporte. En efecto, la ventilación mecánica debe ser retirada tan pronto desaparezcan las razones fisiopatológicas que llevaron a su implementación.

A.- Objetivos fisiológicos

1.-Para soportar o manipular el intercambio gaseoso pulmonar

a.-Ventilación alveolar (PaCO_2 y pH). En muchas aplicaciones del soporte ventilatorio, el objetivo es normalizar la ventilación alveolar. El ejemplo típico de esta indicación son las enfermedades neuromusculares. En ciertas circunstancias clínicas específicas, el objetivo puede ser obtener una ventilación alveolar mayor de lo normal, como en el caso de la hiperventilación deliberada utilizada para reducir la presión intracraneana; o menor de lo normal, como en el caso de la hipercapnia permisiva o en la descompensación aguda de la EPOC.

b.-Oxigenación arterial (PaO_2 , SaO_2 , CaO_2). Un objetivo crítico de la ventilación mecánica es lograr y mantener un nivel de oxigenación arterial aceptable, utilizando una FiO_2 que no sea perjudicial. En la mayoría de las aplicaciones del soporte ventilatorio, esto se logra al obtener una $\text{SaO}_2 > 90\%$, lo que equivale a una $\text{PaO}_2 > 60$ mm Hg; aunque en determinadas circunstancias se pueden utilizar otros puntos finales.

2.-Para aumentar el volumen pulmonar

a.-Insuflación pulmonar de fin de inspiración. Método destinado a lograr una expansión pulmonar suficiente, con cada respiración o en forma intermitente, a fin de prevenir o tratar atelectasias y sus efectos asociados sobre la oxigenación, *compliance* y mecanismos de defensa pulmonar.

b.-Capacidad residual funcional (CRF). Método destinado a lograr o mantener un aumento de la CRF utilizando presión positiva de fin de espiración (PEEP) en casos en los cuales la reducción de la CRF puede ser desfavorable (disminución de la PaO_2 , aumento de la injuria pulmonar), como en el Síndrome de dificultad respiratoria agudo (SDRA) y en el postoperatorio.

3.- Para reducir o manipular el trabajo respiratorio

a.- *Para poner en reposo los músculos respiratorios.* El objetivo es reducir el trabajo respiratorio del paciente cuando el mismo está aumentado, ya sea por una elevación de la resistencia en la vía aérea o por una reducción de la *compliance*; y el esfuerzo espontáneo del paciente es inefectivo o incapaz de ser sostenido en el tiempo. En estas situaciones, el soporte ventilatorio debe ser utilizado hasta que otras terapéuticas específicas reviertan la condición que llevó al aumento del trabajo respiratorio.

B.- Objetivos clínicos

Debido a que, en general, la ventilación mecánica sólo sirve para soportar al aparato respiratorio en falla hasta que se produzca la mejoría de su función, ya sea espontáneamente o como resultado de otras intervenciones, un objetivo primario debe ser evitar la injuria pulmonar iatrogénica y otras complicaciones.

Los objetivos clínicos primarios de la ventilación mecánica incluyen:

- 1.- *Revertir la hipoxemia.* Aumentar la PaO₂ (generalmente para lograr una SaO₂ > 90 mm Hg), ya sea aumentando la ventilación alveolar o el volumen pulmonar, disminuyendo el consumo de oxígeno, u otras medidas, a fin de evitar la hipoxia potencialmente grave.
- 2.- *Revertir la acidosis respiratoria aguda.* Corregir una acidemia que ponga en riesgo la vida, más que para lograr una PaCO₂ arterial normal.
- 3.- *Mejorar el distress respiratorio.* Aliviar el disconfort intolerable del paciente mientras el proceso primario revierte o mejora.
- 4.- *Prevenir o revertir las atelectasias.* Evitar o corregir los efectos clínicos adversos de la insuflación pulmonar incompleta, como por ejemplo, en el postoperatorio o en presencia de enfermedades neuromusculares.
- 5.- *Revertir la fatiga muscular ventilatoria.* En muchos casos, esto se logra poniendo en reposo los músculos respiratorios.
- 6.- *Permitir la sedación y o el bloqueo neuromuscular.* En el caso de que el paciente sea incapaz de ventilar por sus propios medios, o a fin de realizar determinadas instrumentaciones que requieren dicha sedación.
- 7.- *Disminuir el consumo de oxígeno sistémico o miocárdico.* Disminuir el consumo de oxígeno miocárdico o sistémico cuando el trabajo respiratorio u otra actividad muscular deterioran la disponibilidad de oxígeno o producen una sobrecarga al corazón comprometido. Ejemplos de esta situación son el shock cardiogénico y el SDRA severo.
- 8.- *Disminuir la presión intracraneana.* En ocasiones (trauma cerrado de cráneo) se utiliza la asistencia ventilatoria para disminuir la PIC elevada a través de la hiperventilación controlada.
- 9.- *Estabilizar la pared torácica.* En los casos en que un severo trauma torácico impida la función de la pared torácica, para proveer una adecuada ventilación y expansión pulmonar.

EL VENTILADOR MECÁNICO

Un ventilador es simplemente una máquina, o sea un conjunto de elementos relacionados destinados a modificar, transmitir y dirigir de una manera predeterminada la energía aplicada para realizar un trabajo. La energía puede ser aportada al ventilador en la forma de electricidad o de un gas comprimido.

Esta energía es transmitida o transformada por el mecanismo de potencia, en una manera preestablecida por los circuitos de control, para aumentar o reemplazar a los músculos respiratorios en la tarea de realizar el trabajo respiratorio. Por ende, para comprender los ventiladores mecánicos, se deben conocer sus características básicas, a saber: 1) fuente de poder, 2) transmisión del poder o conversión de la fuerza, 3) mecanismos de control, 4) resultado obtenido o outputs, bajo forma de ondas de presión, volumen y flujo. Los dos primeros aspectos corresponden a la ingeniería del equipo, por lo que no serán analizados en el presente capítulo.

Aspectos fisiológicos

Para comprender cómo puede ser utilizada una máquina para reemplazar o suplementar la función natural de respirar, es necesario conocer algunos aspectos de la mecánica respiratoria. El estudio de la mecánica se realiza a través del análisis de las fuerzas aplicadas y de los desplazamientos obtenidos, y la velocidad de estos últimos. En fisiología, la fuerza es medida como presión (presión = fuerza/superficie), el desplazamiento es medido como un volumen (volumen = superficie x desplazamiento), y la velocidad del cambio es medida como flujo (flujo promedio = Δvolumen/Δtiempo; flujo instantáneo = dv/dt, la derivada del volumen con respecto al tiempo). El objetivo es conocer la *presión* necesaria para producir un *flujo* de gas que entre a la vía aérea e incremente el *volumen* del pulmón.

La presión, el volumen y el flujo cambian con el tiempo durante el curso de una inspiración y espiración. La relación entre ellos es descrita por un modelo matemático conocido como la ecuación de movimiento para el sistema respiratorio. En su forma simplificada la ecuación es:

$$\text{presión muscular} + \text{presión del ventilador} = (\text{volumen} / \text{compliance}) + (\text{resistencia} \times \text{flujo})$$

donde la presión muscular es la presión transrespiratoria imaginaria, es decir la diferencia de presión entre la vía aérea y la superficie corporal, generada por los músculos respiratorios para expandir la caja torácica y los pulmones.

La presión muscular se considera imaginaria ya que no es directamente medible. La presión del ventilador es la presión transrespiratoria generada por el mismo durante la inspiración. La suma de las presiones musculares y del ventilador produce un flujo (volumen en función del tiempo) que se aporta al paciente. La presión, el volumen y el flujo cambian con el tiempo y por ende se consideran *variables*. Se acepta que la *compliance* y la resistencia permanecen constantes y se denominan *parámetros*; sus efectos combinados constituyen la carga que deben vencer el ventilador y los músculos respiratorios.

Es importante recordar que la presión, el volumen y el flujo son medidos en relación con valores de base, que son los respectivos valores al final de la espiración. Esto significa que la presión que produce la inspiración es medida como el cambio en la presión de la vía aérea por encima de la presión positiva de fin de espiración (PEEP). La presión en la vía aérea tal como es reflejada por el manómetro del ventilador en la apertura de la vía aérea del paciente es la presión transrespiratoria actual, debido a que el manómetro del ventilador lee la presión relativa a la presión atmosférica o de la superficie corporal.

El volumen es medido como el aumento del volumen pulmonar por encima de la capacidad residual funcional (CRF), definiéndose el cambio en el volumen pulmonar durante el período inspiratorio como volumen corriente o volumen tidal (V_T). El flujo se mide en relación con su valor al final de la

espiración, que habitualmente es cero.

El concepto más importante que provee la ecuación de movimiento es que cualquier ventilador puede controlar en forma directa sólo una de las variables en un momento dado: presión, flujo o volumen. Por ende, se puede pensar en un ventilador simplemente como una máquina que controla ya sea la onda de presión en la vía aérea, la onda de volumen inspirado, o la onda de flujo inspirado. Se define una onda como la representación de la magnitud de la variable en estudio en el eje vertical contra el tiempo en el eje horizontal. Por tanto, la presión, el volumen y el flujo se refieren en este contexto como las variables de control. El tiempo es una variable que está implícita en la ecuación de movimiento. En algunos casos, como se verá luego, el tiempo también puede ser utilizado como una variable de control.

El esquema de control del ventilador puede ser tal que permita predeterminar la pendiente total de la onda durante la inspiración. Muchos ventiladores de última generación tienen estas características, e incluso pueden elegir entre distintas formas de onda. Por otra parte, el esquema de control puede ser muy simple, pudiendo controlar durante la inspiración sólo una característica de la onda, tal como el valor pico o medio.

Los conceptos precedentes definen *qué* es controlable, a continuación se explorará *cómo* las variables citadas pueden ser controladas.

Un sistema puede ser controlado de dos maneras diferentes para lograr los objetivos finales:

- 1.- Seleccionar un ingreso de características (input) y esperar para obtener resultados determinados (output), sin interferir durante el período de espera.
- 2.- Seleccionar un ingreso de características (input), observar la tendencia en los resultados obtenidos (output), y modificar el input de acuerdo con los resultados, a fin de obtener en lo posible el resultado final (output) deseado.

El primer tipo de esquema de control se denomina de circuito abierto. El segundo, se denomina de circuito cerrado, retroalimentado o de servocontrol. Para lograr un control de circuito cerrado, los resultados obtenidos (output) deben ser mensurados y comparados con valores de referencia. En los ventiladores, son necesarios un transductor y circuitos electrónicos para realizar el control automático. El control por circuito cerrado tiene la ventaja de un output más consistente en caso de que se produzcan cambios no anticipados. En el caso de los ventiladores, los cambios que pueden afectar la liberación de presión, volumen y flujo incluyen la condensación o pérdidas en el circuito del respirador, obstrucción del tubo endotraqueal, y cambios en la resistencia o *compliance* del sistema respiratorio. La mayoría de los respiradores de tercera generación para adultos utilizan un control de circuito cerrado para el análisis de las ondas de presión y de flujo. Los circuitos de control pueden ser mecánicos, neumáticos, fluídicos, eléctricos o electrónicos.

Las variables de control y las formas de ondas

Todos los sistemas de control de los ventiladores están destinados a cumplir un objetivo: soportar cierta fracción del volumen minuto respiratorio del paciente. La Fig. 23/1 es un diagrama simplificado que ilustra las variables importantes de los ventiladores que son controlados por volumen o flujo, mientras que la Fig. 23/2 es el diagrama para los ventiladores que son controlados por presión (modificadas de Chatburt).

Los ventiladores corrientes utilizan un número limitado de formas de ondas para cada variable de control, y las mis-

mas pueden ser idealizadas y agrupadas en cuatro categorías básicas: rectangular, exponencial, en rampa y sinusoidal. El significado de estos términos es obvio a partir de la inspección de las ondas mostradas en la Fig. 23/3.

En definitiva, un ventilador puede ser clasificado como controlado por presión, volumen o flujo, y puede ser caracterizado por los tipos de formas de ondas que puede generar. En algunos casos, es lógico clasificar a un ventilador como controlado por tiempo, si en el mismo sólo se controlan los tiempos inspiratorio y espiratorio. Cualquier ventilador moderno puede controlar más de una variable en diferentes tiempos, dependiendo de la forma en que se usa. Por ejemplo, un ventilador puede mezclar respiraciones controladas por flujo con respiraciones controladas por presión en la forma de ventilación mandatoria intermitente sincronizada más un modo de presión de soporte. La gran flexibilidad de los respiradores modernos se ha logrado a expensas de una pérdida de la simplicidad.

1.- *Presión.* Si la variable de control es la presión, el ventilador puede controlar ya sea la presión en la vía aérea, produciendo un aumento de la misma por encima de la presión en la superficie corporal durante la inspiración; o la presión en la superficie corporal, produciendo un descenso por debajo de la presión de apertura de la vía aérea durante la inspiración. Esta es la base para clasificar a los ventiladores como de tipo de presión positiva o negativa. En la actualidad, prácticamente todos los respiradores utilizados en terapia intensiva actúan generando una presión positiva en la vía aérea. Los generadores de presión negativa en la superficie corporal constituyen los sistemas de coraza.

2.- *Volumen.* El elemento que distingue a un respirador controlado por volumen es que el mismo determina el volumen que libera. El volumen liberado puede ser medido en forma directa sólo por los cambios de volumen que se producen a nivel del compresor del ventilador. Los respiradores modernos en realidad miden el flujo y calculan el volumen. Por lo tanto, son controlados por flujo, excepto

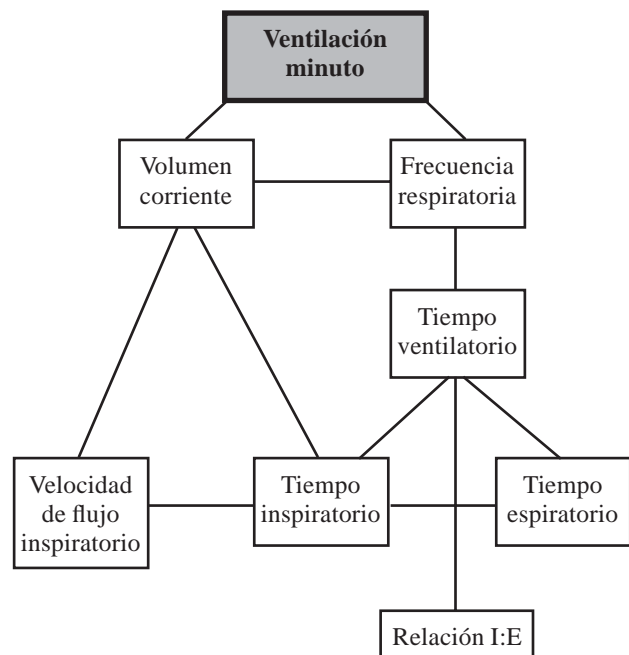


Fig. 23/1. Diagrama de la ventilación controlada por volumen.

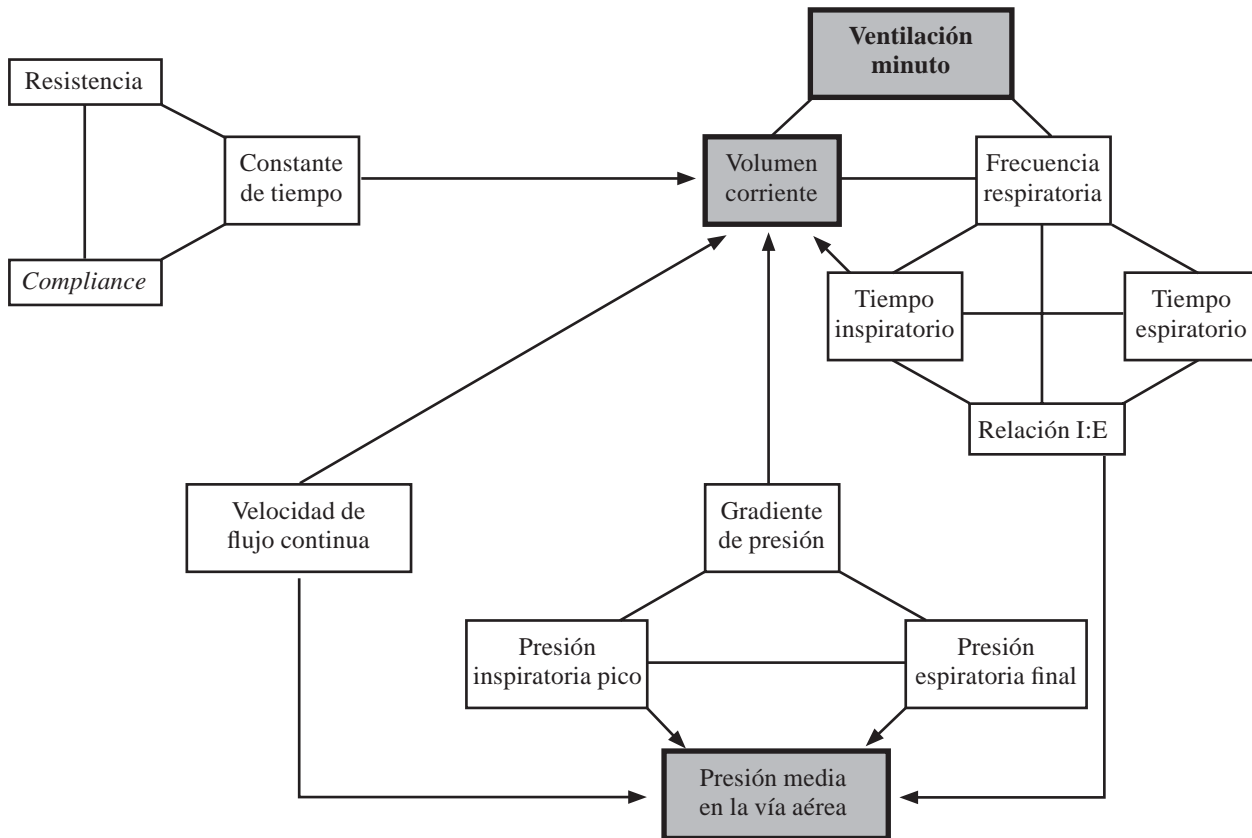


Fig. 23/2. Diagrama de la ventilación controlada por presión. Las variables conectadas por líneas llenas indican que conociendo dos de ellas, la tercera puede ser calculada. Las flechas sugieren que la relación es más compleja o menos predecible. Los rectángulos blancos representan variables controladas directamente por el ventilador, los rectángulos grises son controlados indirectamente.

que sean operados en un modo de control de presión, por ejemplo durante la ventilación con presión de soporte.

- 3.- *Flujo*. Si el cambio de volumen, por ejemplo el volumen corriente, persiste constante a pesar de variar la *compliance* y la resistencia del aparato respiratorio, y si el cambio de volumen no es medido en forma directa, el ventilador es clasificado como controlado por flujo.
- 4.- *Tiempo*. Si tanto la presión como el volumen son afectados en forma sustancial por los cambios en la mecánica respiratoria, la única forma de control es definiendo el ciclo del ventilador o alternancia entre la inspiración y la espiración. Por tanto, la única variable posible de controlar serán los tiempos inspiratorio y espiratorio. Esta situación se produce en ciertas formas de ventilación de alta frecuencia, en las cuales aun la designación de una fase inspiratoria y espiratoria puede ser dificultosa.

Las variables de fase

Una vez que se han identificado las variables de control y las formas de ondas asociadas, se puede obtener mayor detalle examinando los eventos que tienen lugar durante un ciclo ventilatorio, esto es, el período de tiempo entre el inicio de una respiración y el comienzo de la próxima. Este espacio de tiempo puede ser dividido en cuatro fases: el cambio de la espiración a la inspiración, la inspiración, el cambio de la inspiración a la espiración, y la espiración (Fig. 23/4). Esto es útil para examinar cómo un ventilador inicia, mantiene y termina una inspiración y qué es lo que ocurre entre las inspiraciones. Cada fase es medida y utilizada para iniciar, mantener y terminar una variable particular. En este contex-

to, la presión, el volumen, el flujo y el tiempo son referidos como variables de fase.

Desencadenamiento. Todos los ventiladores miden una o más de las variables asociadas con la ecuación de movimiento: presión, volumen, flujo o tiempo. La inspiración comienza cuando una de estas variables alcanza un valor preestablecido. Por tanto, la variable de interés es considerada como la variable de inicio o de desencadenamiento (*trigger*). Las variables de inicio más comunes son el tiempo, es decir, el ventilador inicia una respiración de acuerdo con una frecuencia preestablecida, independientemente del esfuerzo espontáneo del paciente, la presión y el flujo.

En el sistema desencadenado por presión, el flujo de gas es regulado por una válvula de demanda colocada en la rama inspiratoria del circuito. Un transductor de presión localizado dentro del ventilador mide los cambios de presión en un sitio determinado y desencadena el flujo inspiratorio de gas cuando la caída en la línea de base de presión alcanza la sensibilidad preestablecida. El sitio exacto de medición varía entre distintos respiradores, desde dentro del ventilador hasta las ramas inspiratoria o espiratoria o incluso la pieza en Y.

Cuando se selecciona sensibilidad por flujo, el respirador hace pasar por el circuito respiratorio un flujo continuo durante la fase espiratoria. La inspiración comienza cuando el microprocesador detecta una diferencia entre el flujo que entra al circuito respiratorio con el que sale. La diferencia se produce cuando el paciente aspira parte de ese flujo continuo.

Se han comparado los mecanismos desencadenados por flujo con varios sistemas desencadenados por presión a máxima sensibilidad, estableciéndose que el desencadenamiento

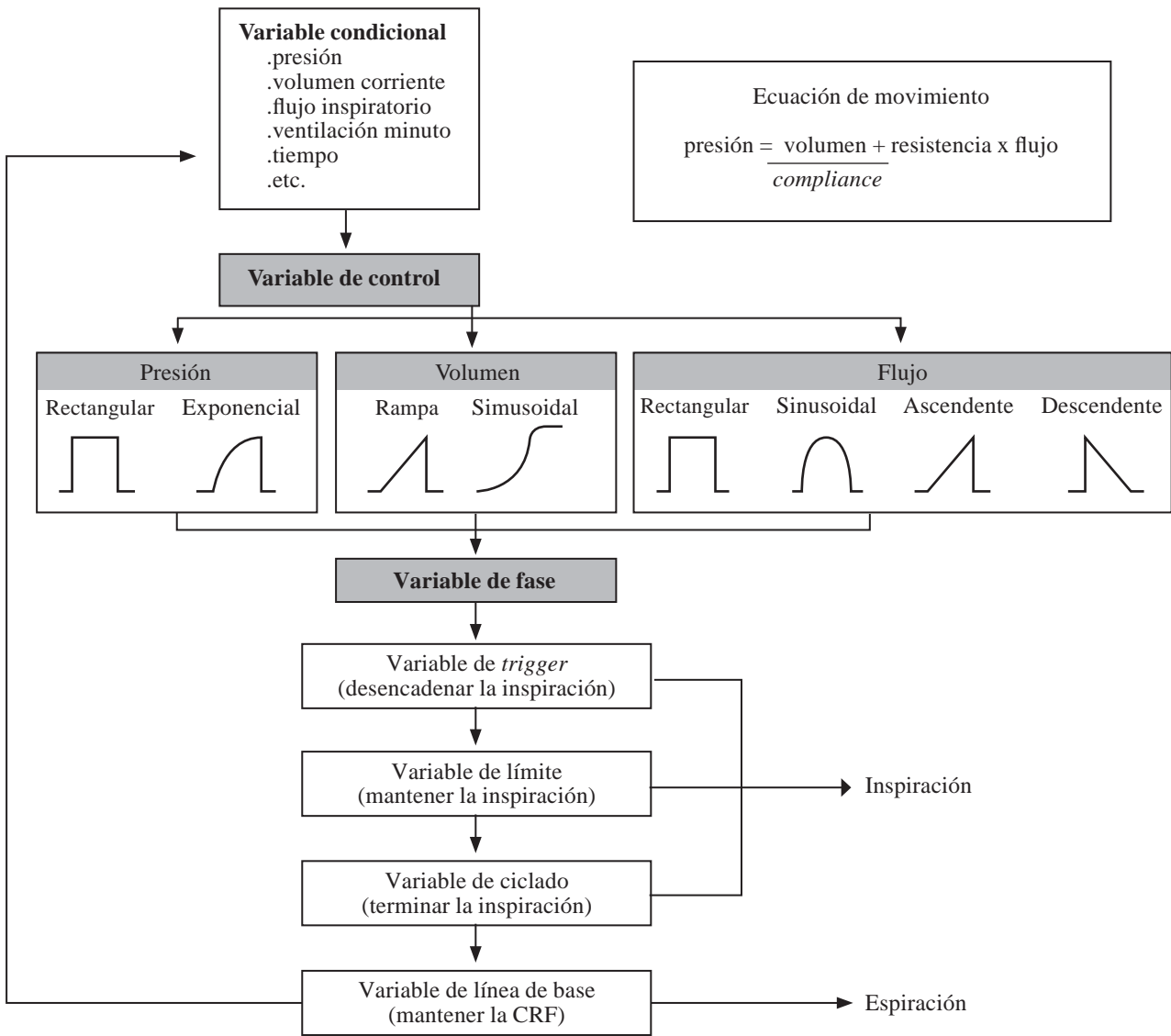


Fig. 23/3. Aplicaciones de la ecuación de movimiento al sistema respiratorio.

por flujo es claramente superior en el sentido de que existe un retardo mínimo de tiempo y no se requiere prácticamente ninguna presión negativa en la vía aérea para generar el flujo. Los datos publicados sugieren que los beneficios relacionados con el empleo de respiradores desencadenados por flujo son relativamente modestos, en particular cuando se comparan con los nuevos generadores de presión.

El esfuerzo del paciente para desencadenar una inspiración está determinado por la sensibilidad del ventilador.

La sensibilidad se puede ajustar cambiando el valor preestablecido de la variable de inicio. Por ejemplo, para hacer un ventilador desencadenado por presión más sensible, la presión de trigger se ajusta de 5 cm H₂O por debajo de la presión de base a 1 cm H₂O por debajo de la misma. Además de la sensibilidad, interesa conocer la velocidad de respuesta del sistema, o sea el tiempo transcurrido entre la detección de la disminución de la presión en la vía aérea y el inicio efectivo de la inspiración.

Límite. Durante la inspiración, la presión, el volumen y el flujo aumentan por encima de sus valores de fin de espiración. Si una o más de estas variables no puede ser mayor que cierto valor preestablecido, se refiere a la misma como variable límite; debiendo distinguirse la variable límite de la variable utilizada para terminar la inspiración, denominada variable de ciclado. Ello significa que la inspiración no se termina debido a que una variable ha alcanzado su valor límite prefijado. En otras palabras, una variable es límite si la misma aumenta hasta un valor preestablecido antes de que termine la inspiración.

En la ecuación de movimiento, la presión, el volumen y el flujo se miden en relación con sus valores basales. Por lo tanto, para mantener la consistencia, los límites de presión, volumen y flujo deben ser especificados en relación con sus

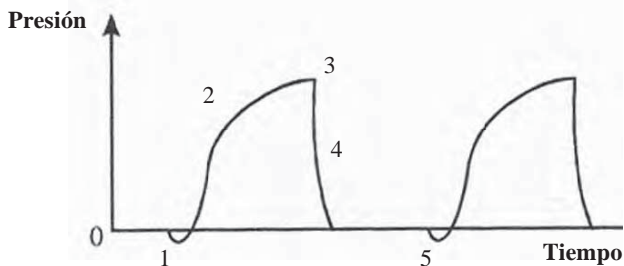


Fig. 23/4. Curva de presión tiempo en la vía aérea. 1: inicio de la inspiración, 2: inspiración, 3: fin de la inspiración, 4: espiración, 5: pausa espiratoria.

valores de fin de espiración. Esto es obvio para el volumen y el flujo, cuyos valores son de cero al final de la espiración. Sin embargo, existe una confusión corriente alrededor de los límites de presión. Por ejemplo, en el modo de soporte de presión, el límite de presión es especificado como el valor por encima de la presión de fin de espiración, es decir por encima de la PEEP. Pero el límite de presión en un ventilador infantil se mide en relación con la presión atmosférica. En realidad, es el cambio por encima de la presión de fin de espiración el que determina el volumen corriente. Si se mide el límite de presión por encima de la presión atmosférica más que por encima de la presión de fin de espiración, es posible que se genere un valor de volumen corriente menor que el deseado.

Ciclado. El tiempo inspiratorio es definido como el intervalo de tiempo desde el inicio del flujo inspiratorio hasta el inicio del flujo espiratorio. La inspiración generalmente termina, o sea que el ciclo se agota, debido a que alguna variable ha llegado a un valor preestablecido. La variable que es medida y utilizada para terminar la inspiración se denomina variable de ciclado.

Decidir cuál variable será utilizada para terminar la inspiración en un ventilador en particular puede ser confuso. Para que una variable sea utilizada como señal de servocontrol, en este caso como señal de ciclado, primero debe ser medida. La mayoría de los ventiladores de tercera generación de adultos permiten que el operador establezca un volumen corriente y un flujo inspiratorio, lo cual lleva a pensar que el ventilador actúa ciclado por volumen. En realidad, una observación estrecha revela que estos ventiladores no miden el volumen. En realidad, ellos determinan el tiempo inspiratorio necesario para lograr el volumen corriente preestablecido con el flujo inspiratorio prefijado, haciendo que en realidad sean ciclados por tiempo. El dial de volumen corriente debe ser visto como un dial de tiempo inspiratorio calibrado en unidades de volumen más que de tiempo.

Los modernos controladores de flujo emplean complejos algoritmos para liberar los volúmenes corrientes prefijados con una onda de flujo elegida. Los microprocesadores controlan los flujos instantáneos liberados por una válvula proporcional en intervalos discretos de tiempo. Esto significa que cuando se seleccionan el volumen corriente, el flujo pico inspiratorio y la onda de flujo, el microprocesador utiliza un algoritmo matemático para establecer la duración, o longitud, de la onda de flujo.

La espiración. El tiempo espiratorio se define como el intervalo entre el inicio del flujo espiratorio y el inicio del flujo inspiratorio. Normalmente, el flujo espiratorio termina antes del final del tiempo espiratorio. Si ello no ocurre, lo cual se puede observar en la curva de flujo, es que se ha producido un atrapamiento de gas y la presión alveolar es mayor que la presión de fin de espiración en la vía aérea (auto PEEP).

La espiración puede ser activa o pasiva. La espiración activa se produce cuando los músculos espiratorios realizan un esfuerzo activo o el ventilador genera una presión negativa transrespiratoria que dirige el flujo en la dirección espiratoria. La espiración pasiva se produce cuando el flujo espiratorio es causado solamente por la presión determinada por la retracción elástica del sistema respiratorio.

El aspecto más significativo de la espiración durante la asistencia respiratoria es cómo actúa el ventilador sobre las variables de control para retornar a los valores de base. Se debe notar que en la ecuación de movimiento, la presión, el flujo y el volumen son medidos en relación con los valores de fin de espiración o basales, que se consideran inicialmente como cero.

Aunque en teoría puede ser controlado el valor basal de cualquiera de las variables precedentes, el más práctico es el control de presión, y es el que se implementa en todos los ventiladores de uso corriente. La capacidad del ventilador de controlar la línea de base de la variable implica, para los propósitos prácticos, la capacidad de controlar la presión espiratoria transrespiratoria. Se debe enfatizar que la presión medida es la transrespiratoria más que la presión de la vía aérea.

VARIABLES CONDICIONALES

En la Fig. 23/3 se observa que para cada respiración existe una patente específica de variable de control y de variables de fase. El ventilador puede mantener esta patente constante para cada respiración, o puede introducir otras patentes, por ejemplo, una para la respiración mandatoria y otra para la respiración espontánea.

Algunos ventiladores son capaces de utilizar patentes complejas tales como dos tipos de respiraciones mandatorias (una normal y otra suspiro) y dos tipos de respiraciones espontáneas, por ejemplo con dos límites distintos de presión. En esencia, el ventilador puede decidir cuál patente de variable de control y fase implementar antes de cada respiración, dependiendo de valores preestablecidos.

LOS MODOS RESPIRATORIOS

Un modo ventilatorio no es más que una notación abreviada que representa un conjunto específico de características propias de ese modo en particular. Para definir los modos, los autores generalmente recurren a una descripción de la manera en que interactúan el ventilador y el paciente, pero en general sin seguir un orden particular y sin una nomenclatura uniforme. Esto hace que el tema aparezca confuso o, por lo menos, de difícil aprendizaje. Parece más razonable establecer que un modo de ventilación es un conjunto particular de variables de control y de fase. En este caso, deben ser especificadas las variables de control y de fase para las respiraciones mandatorias y espontáneas. Utilizando esta metodología, los modos pueden ser definidos convenientemente como se indica en la Tabla 23/1, tomada de R. Chatburn. En la Tabla 23/2, por su parte, se indica la clasificación propuesta por la American Respiratory Care Foundation.

La falla ventilatoria puede ser parcial o completa, dando lugar a la necesidad de un soporte ventilatorio parcial o completo. En la falla ventilatoria parcial, el organismo habitualmente mantiene un esfuerzo regular para desencadenar la inspiración, pero ha perdido la capacidad de mantener valores adecuados para limitar y ciclar la respiración (flujo inspiratorio pico y volumen corriente). El organismo inicia la respiración en forma espontánea, y el ventilador ideal debería reconocer y preservar este estímulo ventilatorio permitiendo que el paciente desencadene, limite y cicle la respiración asistida en proporción exacta a las necesidades del momento. La tecnología todavía no ha logrado un dispositivo de este tipo.

En la falla ventilatoria completa, el organismo no es capaz de iniciar, limitar ni ciclar la inspiración, y el ventilador debe tomar a su cargo todas estas funciones. A partir de lo precedente se pueden definir las respiraciones espontáneas y mandatorias.

Respiraciones espontáneas son aquellas que el paciente puede iniciar y terminar con una suficiente actividad de los músculos ventilatorios. Si el ventilador determina ya sea el inicio o el final de la inspiración, la respiración debe considerarse mandatoria.

Si el ventilador cicla por tiempo o por volumen una inspiración, la respiración debe ser considerada mandatoria ya que es terminada por el ventilador. Sin embargo, si el ventilador cicla por flujo en la inspiración, la misma no es mandatoria. La velocidad de descenso del flujo inspiratorio estará determinada por la mecánica pulmonar del paciente y por la actividad de los músculos respiratorios. Por tanto, el límite de presión no define el flujo inspiratorio, y el ciclado por flujo no necesariamente establece el tiempo inspiratorio o el volumen corriente. En otras palabras, el ventilador intentará relacionar la demanda inspiratoria del paciente, y es realmente éste el que terminará la respiración.

Estas definiciones conducen a los ejemplos siguientes. Si la inspiración es desencadenada por el ventilador, la misma se considera mandatoria independientemente de cómo sea limitada y ciclada. Si el ventilador es reglado como para que el paciente pueda desencadenar la inspiración, pero el flujo

inspiratorio y el volumen corriente son preestablecidos (ej.: modo asistido/controlado o controlado), la respiración será mandatoria porque el paciente no podrá terminar el esfuerzo respiratorio antes o después de que el tiempo inspiratorio predeterminado haya pasado. Por otro lado, si el ventilador es reglado para que el paciente pueda iniciar una respiración, pero la presión inspiratoria es limitada y la respiración es ciclada por flujo (ej.: modo de presión de soporte), entonces la respiración será espontánea debido a que el paciente puede determinar el flujo inspiratorio instantáneo y el volumen corriente dependiendo de la actividad de los músculos respiratorios.

Evaluación de las ondas generadas por el respirador

Del mismo modo que el estudio de la fisiología cardiovascular involucra el análisis de las ondas del ECG y de las presiones vasculares, el estudio de la operatoria del ventilador requiere

Tabla 23/1. Variables para respiraciones mandatorias y espontáneas en los distintos modos ventilatorios.

Modo	Mandatoria				Espontánea			
	Control	Trigger*	Límite	Ciclo	Control	Trigger	Límite	Ciclo
Controlado	flujo	tiempo	volumen flujo	volumen tiempo	NA	NA	NA	NA
A/C o CMV	flujo	presión volumen tiempo	volumen flujo	volumen tiempo	NA	NA	NA	NA
IMV (flujo continuo)	presión flujo	tiempo	volumen flujo	volumen tiempo	-	-	-	-
SIMV (flujo continuo)	presión flujo	presión volumen flujo tiempo	presión volumen flujo	volumen tiempo	-	-	-	-
SIMV (flujo a demanda)	presión flujo	presión volumen flujo tiempo	presión volumen flujo tiempo	tiempo	presión flujo	presión	presión	presión
PS	-	-	-	-	presión	presión	presión	flujo
PS + SIMV	presión flujo	presión volumen flujo tiempo	presión volumen flujo tiempo	tiempo	presión	presión flujo	presión	flujo
CAP o CPAP (flujo continuo)	-	-	-	-	presión	-	presión	-
CAP o CPAP (flujo a demanda)	-	-	-	-	presión	presión flujo	presión	-
PC	presión	tiempo	presión	tiempo	NA	NA	NA	-

*En qué medida la respiración será desencadenada por el paciente dependerá de la sensibilidad establecida y de la magnitud del esfuerzo inspiratorio del paciente.

Para los propósitos de esta tabla, el control por flujo es equivalente al control por volumen. En todos los modos es posible utilizar PEEP.

NA: no aplicable; A/C: asistida/controlada; CMV: ventilación mandatoria continua; IMV: ventilación mandatoria intermitente; -: el respirador no responderá; PS: presión de soporte; SIMV: ventilación mandatoria sincronizada; CAP: presión constante en la vía aérea; CPAP: presión positiva continua en la vía aérea; PC: control de presión.

Tabla 23/2. Clasificación de los modos comúnmente utilizados de ventilación.

Modo	Tipo de respiración																
	Mandatoria				Asistida				Soportada				Espontánea				
	Trigger	Límite	Ciclo		Trigger	Límite	Ciclo		Trigger	Límite	Ciclo		Trigger	Límite	Ciclo		
CMV/VCV	Tiempo	Flujo	Volumen	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ACV/VACV	Tiempo	Flujo	Volumen	Paciente	Flujo	Volumen	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Esfuerzo del paciente/tiempo
IMV	Tiempo	Flujo	Volumen	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Paciente	Presión	Presión	-	-
SIMV	Tiempo	Flujo	Volumen	Paciente	Flujo	Volumen	-	-	-	-	-	-	Paciente	Presión	Presión	-	Esfuerzo del paciente/tiempo
PCV	Tiempo	Presión	Tiempo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PACV	Tiempo	Presión	Tiempo	Paciente	Presión	Tiempo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Esfuerzo del paciente/tiempo
PIMV	Tiempo	Presión	Tiempo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Paciente	Presión	Presión	-	-
PSIMV	Tiempo	Presión	Tiempo	Paciente	Presión	Tiempo	-	-	-	-	-	-	Paciente	Presión	Presión	-	Esfuerzo del paciente/tiempo
APRV	Tiempo	Presión	Tiempo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Paciente	Presión	Presión	-	-
APRV asistida	Tiempo	Presión	Tiempo	Paciente	Presión	Tiempo	-	-	-	-	-	-	Paciente	Presión	Presión	-	Esfuerzo del paciente/tiempo
PSV	-	-	-	-	-	-	-	-	Paciente	Presión	Flujo	-	-	-	-	-	-
MMV	Tiempo	Flujo	Volumen	Paciente	Flujo	Volumen	-	-	-	-	-	-	Paciente	Presión	Presión	-	Volumen minuto

Tomado del American Respiratory Care Foundation Consensus Statement on the Essentials of Mechanical Ventilators. Respir Care 37:1.000-1992

CMV/VCV: ventilación mecánica controlada/ventilación controlada por volumen; ACV: ventilación asistida-controlada; VACV: ventilación asistida-controlada por volumen; IMV: ventilación mandatoria intermitente; SIMV: IMV sincronizada; PCV: ventilación controlada por presión; PACV: ACV por presión; PIMV: IMV por presión; PSIMV: SIMV por presión; APRV: ventilación con liberación por presión en la vía aérea; PSV: ventilación con soporte de presión; MMV: ventilación mandatoria minuto.

el examen de las ondas producidas por el mismo. Las ondas de interés son las de presión, volumen y flujo.

Las ondas son graficadas en grupos de tres, en el siguiente orden de presentación: presión, volumen y flujo, basado en la convención matemática utilizada para la ecuación de movimiento (Fig. 23/5). La convención también establece que los valores positivos, por encima del eje horizontal, corresponden a la inspiración, y los valores negativos, por debajo del eje horizontal, corresponden a la espiración. El eje horizontal de las tres gráficas es el mismo y corresponde a las unidades de tiempo. El eje vertical se encuentra en unidades de las variables medidas. El ventilador determina la morfología de la onda de control, y las formas de las otras ondas estarán determinadas por la *compliance* y resistencia del sistema de acuerdo con la ecuación de movimiento. Para el propósito del análisis de estas ondas, el valor específico de la línea de base de cada variable es irrelevante, por lo que el origen de los ejes verticales se establece en cero. Lo que es importante es la magnitud relativa de cada una de las variables y cómo el valor de una afecta o es afectado por los valores de las otras. La descripción que sigue se basa en la idealización matemática de las ondas, y no en las gráficas obtenidas en la asistencia respiratoria, en la cual pueden existir variaciones de forma y características en función de distintos artefactos.

A.- Ondas de presión

1.- *Rectangular*. Una onda rectangular es referida matemáticamente como un ascenso o cambio instantáneo en la presión transrespiratoria desde un valor constante a otro. En respuesta, el volumen aumenta en forma exponencial desde cero hasta un valor estable igual a la *compliance* por el cambio de la presión en la vía aérea (o presión inspiratoria pico menos la PEEP). El flujo inspiratorio desciende exponencialmente desde un valor pico en el inicio de la inspiración igual a (PIP-PEEP)/resistencia.

2.- *Exponencial*. Las curvas de presión exponencial son utilizadas habitualmente durante la ventilación en neonatos. En estos casos se produce un ascenso gradual más que instantáneo en la presión al inicio de la inspiración. Dependiendo del seteo específico del ventilador, la onda de presión nunca alcanza un valor constante y simula una curva exponencial. En respuesta, las curvas de volumen y flujo también son exponenciales.

3.- *Sinusoidal*. Se puede obtener una onda de presión si-

nosoidal ajustando un pistón a un sistema rotatorio o a un motor lineal comandado por un generador de señal oscilante. En respuesta, las curvas de volumen y flujo también serán sinusoidales, pero alcanzan sus valores pico a distintos tiempos.

4.- *Oscilante*. Las ondas de presión oscilantes pueden tener una variedad de formas desde sinusoidales hasta en rampa o triangular. La característica distintiva de un ventilador de este tipo es que puede crear una presión transrespiratoria negativa.

B.- Ondas de volumen

1.- *Rampa*. Los controladores de volumen que producen una onda en rampa ascendente inducen un aumento lineal en el volumen desde cero al inicio de la inspiración hasta un valor pico (el valor preestablecido de volumen corriente) al final de la inspiración. En respuesta, la onda de flujo es rectangular.

2.- *Sinusoidal*. Esta onda es producida por ventiladores operados por un pistón unido a un sistema rotatorio. La onda de volumen es parecida a una curva sigmoidea. Debido a que el volumen es sinusoidal durante la inspiración, la presión y el flujo también son sinusoidales.

C.- Ondas de flujo

En el modo ventilatorio controlado por volumen se puede variar la forma de generación del flujo inspiratorio mediante el control de cambio de la onda de flujo. Los distintos flujos son: constante, en rampa descendente, en rampa ascendente y sinusoidal. Cada una de estas formas de onda de flujo produce curvas de presión características.

El flujo constante produce una onda cuadrada. En el transcurso de la fase inspiratoria la presión que se desarrolla en la vía aérea muestra dos tramos. El primero tiene un aumento inicial rápido debido a la presurización brusca de las tubuladuras por el flujo continuo y es considerado un reflejo de las propiedades resistivas del sistema. El segundo tramo tiene un ascenso menos pronunciado pero progresivo y depende del flujo derivado del tiempo inspiratorio y del volumen establecido, representando las propiedades elásticas del sistema. La presión sigue subiendo hasta el final de la inspiración, punto que coincide con la cesación del flujo.

La onda de flujo en rampa descendente comienza en el valor pico calculado y disminuye hasta cero. En respuesta a este flujo desacelerado, las curvas de presión y volumen son bastante semejantes a las del modo presión controlada. Durante la ventilación asistida por volumen el flujo inicial alto que produce el flujo en rampa descendente satisface la demanda de la fase de post-gatillado en mejor medida que el flujo constante. También produce menor pico de presión y mayor presión media, con lo que puede mejorar la oxigenación.

La onda de flujo en rampa descendente comienza en cero y aumenta en forma lineal y progresiva hasta alcanzar el pico de flujo al final del tiempo inspiratorio regulado. En respuesta a este tipo de onda, la presión y el volumen presentan una curva exponencial con una concavidad hacia arriba.

La onda de flujo sinusoidal comienza en cero, llega al valor máximo en la mitad del tiempo inspiratorio regulado, y comienza a descender nuevamente hasta la línea de flujo cero. La curva tiene el aspecto de una media circunferencia. El perfil de la curva de presión también es de forma sinusoidal, pero los valores picos de ambas tienen tiempos diferentes.

La selección de una u otra onda de flujo depende de circunstancias concretas buscando la forma más apropiada de adaptar el respirador a las necesidades del paciente.

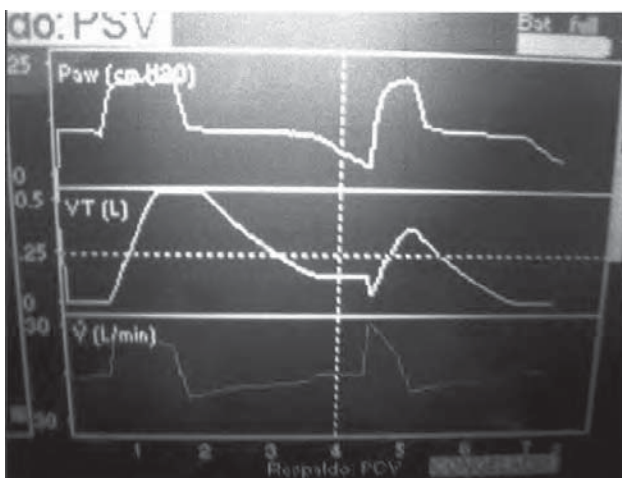


Fig. 23/5. Graficación de las curvas de presión, volumen y flujo en asistencia respiratoria mecánica.

Los sistemas de alarma

El objetivo de las alarmas del ventilador es alertar sobre la presencia de determinados eventos. Se han definido los eventos como cualquier condición u ocurrencia que requiera la atención o la acción del operador. Los eventos técnicos son aquellos que involucran un cambio inadvertido en la performance del ventilador; los eventos del paciente son los que se asocian con un cambio en la condición clínica del paciente. Un ventilador puede estar equipado con cualquier monitor concebible de signos vitales, de modo que se deben definir los elementos de vigilancia más apropiados. La forma más lógica de diseñar un sistema de alarmas es establecer uno que evalúe por una parte la operación mecánica electrónica del ventilador, y por otra las variables asociadas con la mecánica de la respiración, es decir, presión, volumen, flujo y tiempo. Debido a que el ventilador está en íntimo contacto con los gases exhalados, parecería apropiado incluir el análisis de la concentración de oxígeno y de dióxido de carbono en la línea espiratoria.

Las alarmas pueden ser sonoras, visuales, o ambas, dependiendo de la gravedad de la condición a detectar. Las especificaciones para un evento de alarma deben incluir: 1) condición que desencadena la alarma; 2) respuesta de la alarma en forma de un sonido o un mensaje visual; 3) respuesta asociada del ventilador tal como la terminación de la inspiración o el fallo para funcionar; y 4) de qué modo la alarma puede ser interrumpida, en forma manual o en forma automática, cuando la condición que la desencadenó es rectificada.

A.- Alarmas de fuente de poder. Los ventiladores tienen alarmas que se activan si se interrumpe la fuente eléctrica de poder. Si el ventilador puede operar con una batería, una alarma generalmente advierte si la batería se encuentra con baja carga.

Los ventiladores que utilizan una fuente neumática tienen alarmas que se activan si el aporte de oxígeno o de aire comprimido disminuye por debajo de cierto valor de presión especificado.

B.- Alarmas de control del circuito. Las alarmas de control del circuito son aquellas que advierten al operador que ciertas variables establecidas son incompatibles (por ejemplo una inversión I:E), o algunos aspectos del auto test del ventilador han fallado.

C.- Alarmas de respuesta del equipo o de output. Estas alarmas son desencadenadas cuando se produce una respuesta inadecuada del equipo a lo establecido por el operador. Más específicamente, la alarma de output es activada cuando el valor de una variable de control (presión, volumen, flujo o tiempo) se encuentra fuera de un rango esperado. Algunas posibilidades incluyen:

1.- **Presión.** La alarma de alta presión indica una posible obstrucción del tubo endotraqueal, mientras que la alarma de baja presión puede indicar una pérdida inadvertida en el circuito. La alarma de presión media puede indicar un cambio en la patente del ventilador que puede producir un cambio en la oxigenación del paciente.

2.- **Volumen.** Se trata de alarmas de alto y bajo volumen corriente exhalado, indicando cambios en la constante de tiempo del aparato respiratorio durante la ventilación controlada por presión; o una posible desconexión del paciente del circuito.

3.- **Flujo.** Pueden indicar un volumen minuto exhalado alto o bajo indicando hiperventilación o posible apnea o desconexión del paciente del circuito.

4.- **Tiempo.** Pueden detectar frecuencias respiratorias altas o bajas, tiempos inspiratorios muy largos o muy cortos,

tiempos espiratorios muy largos o muy cortos.

5.- **Gases inspirados y gases espirados.** Pueden detectar modificaciones en las concentraciones adecuadas de gases en los circuitos inspiratorio o espiratorio.

MODOS DE SOPORTE VENTILATORIO

SOPORTE VENTILATORIO TOTAL

Introducción. El soporte ventilatorio total es una estrategia en la cual el ventilador asume toda o la mayor parte del trabajo respiratorio, aun cuando el paciente pueda iniciar alguna o la mayoría de las respiraciones. Las ventajas de esta técnica de ventilación mecánica incluyen: 1) la capacidad de mantener un volumen minuto ventilatorio específico para generar en forma deliberada hipercapnia permisiva; 2) la facilitación del uso de ciertos perfiles de ventilación, incluyendo la inversión de la relación I:E, o el empleo de técnicas asociadas como la insuflación de gas en la tráquea; 3) la posibilidad de disminuir o eliminar el esfuerzo de los músculos respiratorios y su contribución al consumo de oxígeno, disconfort del paciente y agitación; y 4) la simplificación del monitoreo de la mecánica respiratoria.

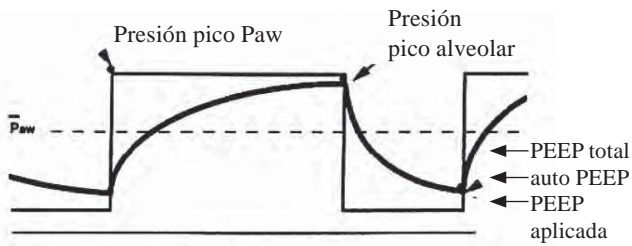
Existen, sin embargo, una serie de desventajas en mantener esta estrategia de ventilación, incluyendo la frecuente necesidad de sedación y parálisis, y la posibilidad de producir atelectasias, retención de secreciones y atrofia muscular. A pesar de ello, en ciertas circunstancias es apropiado considerar el empleo de un modo de soporte ventilatorio total, en particular en los pacientes con injuria pulmonar aguda, marcada limitación al flujo aéreo, trastornos neuromusculares o del sistema nervioso central, o inestabilidad cardiovascular.

Modos de control de la asistencia ventilatoria total

Ventilación controlada por presión. Durante la ventilación controlada por presión (PCV), el ventilador aplica una onda de presión a la vía aérea servocontrolada, aproximadamente cuadrada y de una magnitud determinada por el operador (Fig. 23/6). El médico también establece el tiempo inspiratorio como un porcentaje del ciclo respiratorio total o provee una determinada relación I:E. Cada respiración puede ser desencadenada por la máquina o por el paciente. El flujo inspiratorio durante la PCV es inicialmente alto, reflejando la diferencia de presión entre la presión en la vía aérea (P_{aw}) y la presión alveolar (P_A), pero disminuye o se desacelera a medida que la presión alveolar aumenta con la insuflación pulmonar (rampa descendente). El descenso progresivo del flujo que se observa en el transcurso de la inspiración es determinado enteramente por la mecánica del pulmón. El volumen corriente liberado no está garantizado, ya que varía con la impedancia respiratoria y con el tiempo inspiratorio. Por ejemplo, si la resistencia inspiratoria aumenta, la presión alveolar no alcanza la presión preestablecida durante el tiempo inspiratorio asignado, lo cual disminuirá el volumen corriente aportado. La presión alveolar residual al final de la espiración debido a la presencia de hiperinsuflación dinámica (auto-PEEP) puede disminuir la P_{tot} y, por tanto, puede reducir el volumen corriente aportado para cualquier impedancia del sistema y para cualquier presión aplicada.

Estas características hacen que la PCV sea difícil de utilizar. La ventilación minuto no es una función lineal de la frecuencia respiratoria. La ventilación alveolar puede disminuir en presencia de frecuencias respiratorias altas, y el volumen corriente puede aproximarse al volumen del espacio muerto anatómico. Se han desarrollado algunos protocolos computarizados para ajustar la ventilación durante la PCV, pero

Presión



Flujo

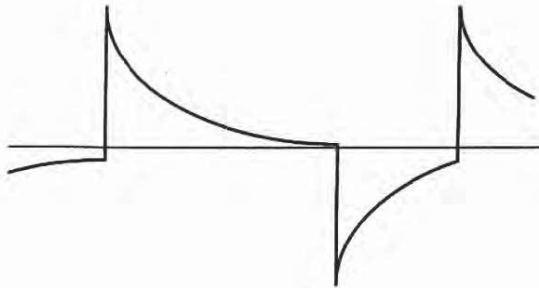


Fig. 23/6. Representación esquemática de las curvas de presión y flujo durante la ventilación controlada por presión y ciclada por tiempo. La línea fina indica la onda cuadrada idealizada de presión en la vía aérea (Paw) aplicada durante la fase inspiratoria; la línea gruesa, el cambio en la presión alveolar (PA).

aun con ellos, el volumen corriente, la ventilación minuto, y los índices de intercambio gaseoso deben ser monitorizados con frecuencia, ya que pueden variar significativamente en función de los cambios precitados.

Ventilación controlada por volumen o por flujo. Puesto que el volumen es la integral del flujo, y el flujo es la derivada del volumen, la única diferencia entre el modo controlado por volumen y el modo controlado por flujo es cuál es la variable que se mide en forma directa y se utiliza para controlar el ventilador. La mayoría de los respiradores modernos miden y controlan el flujo inspiratorio y a partir de allí calculan el volumen (controlados por flujo). Se limita el flujo inspiratorio máximo (limitado por flujo), y el tiempo inspiratorio termina cuando es liberado un volumen preestablecido (ciclado por volumen). La frecuencia respiratoria, el volumen corriente, el flujo inspiratorio máximo y la forma de generación de flujo (cuadrada, desacelerada, acelerada o sinusoidal) son preestablecidos por el operador. El tiempo inspiratorio y la relación I:E no son habitualmente variables independientes, sino que son función del volumen corriente, flujo medio inspiratorio y frecuencia respiratoria. La presión en la vía aérea y la presión alveolar son variables dependientes determinadas por el volumen corriente y las características de flujo preestablecidas y por la impedancia del sistema respiratorio, incluyendo el grado de hiperinflación dinámica. Por tal razón, las presiones en la vía aérea y alveolar deben ser adecuadamente monitorizadas para minimizar el riesgo de sobredistensión alveolar y barotrauma.

Modos de soporte ventilatorio total

Ventilación mecánica controlada. Durante la ventilación mecánica controlada (CMV), el paciente no realiza esfuerzos inspiratorios y no contribuye al trabajo respiratorio. Todas las respiraciones son desencadenadas por el respirador utilizando los valores preestablecidos de frecuencia respiratoria (desencadenamiento por la máquina). Las características de la respiración (controlada por presión o por flujo, volumen o tiempo de ciclado, y otras) son

establecidas por el operador dentro de los límites del ventilador utilizado. La CMV es la forma más simple y más controlable de ventilación asistida. No se necesita detectar ningún esfuerzo del paciente por parte del ventilador, y no existen requerimientos para un circuito separado que evalúe las respiraciones espontáneas. La ventilación minuto puede ser prefijada y mantenida en forma precisa, controlando la posibilidad de hiperinflación dinámica e injuria pulmonar. Pueden ser aplicadas técnicas de ventilación adyuvantes tales como la insuflación de gas traqueal con mejor seguridad y control que si el paciente realiza esfuerzos espontáneos. Se eliminan los esfuerzos de los músculos respiratorios y su contribución al consumo de oxígeno. La subsecuente relajación de los músculos respiratorios puede aumentar el reclutamiento alveolar. La eliminación del esfuerzo inspiratorio también reduce el discomfort y la agitación del paciente.

El monitoreo de la impedancia del aparato respiratorio se simplifica durante la CMV ya que la resistencia, *compliance* y auto PEEP pueden ser medidas o calculadas a partir de las mediciones de presión y flujo en la vía aérea sin necesidad de estimar la presión pleural.

Ventilación mecánica interactiva o asistida. Muchos pacientes que requieren soporte ventilatorio total continúan realizando esfuerzos respiratorios. Aunque se pueden suprimir estos esfuerzos y obtener una CMV, esto generalmente requiere grandes cantidades de medicación sedante, y en muchos pacientes, parálisis con sus consiguientes riesgos. Alternativamente, el ventilador puede interactuar con el paciente y desencadenar una respiración total en respuesta a su esfuerzo, el cual es detectado por cambios ya sea en la presión o en el flujo medido en la apertura de la vía aérea (desencadenamiento por presión o flujo).

La presión que genera el flujo y el cambio de volumen (P_{tot}) durante la ventilación a presión positiva en un paciente ventilado pasivamente es igual al cambio en la presión en la vía aérea ($P_{tot} = \Delta P_{aw}$). Durante la ventilación asistida, la P_{tot} es la suma de los cambios en la P_{aw} aplicada por el ventilador y el cambio absoluto en la presión pleural, un reflejo de los propios esfuerzos inspiratorios del paciente. Idealmente, el ventilador actúa como un músculo respiratorio accesorio que aumenta el propio esfuerzo respiratorio del paciente para proveer una apropiada ventilación minuto. En realidad, durante la respiración asistida en forma interactiva con el paciente, en general existe una relación inadecuada entre el aporte del ventilador y la demanda del paciente, imponiendo una carga significativa a los músculos inspiratorios y contribuyendo a la disnea y a la agitación.

Formas combinadas de soporte ventilatorio total. Existen tres métodos para garantizar un volumen corriente mínimo cuando se emplean modos de ventilación limitados por presión.

Primero, el tiempo inspiratorio puede ser extendido hasta que el volumen sea provisto, asumiendo que existe un flujo inspiratorio continuo. La prolongación del tiempo inspiratorio y el acortamiento del tiempo espiratorio aumenta el riesgo de atrapamiento aéreo.

Segundo, el ventilador puede ajustar en forma continua la presión aplicada, dependiendo del volumen liberado en la respiración previa (soporte de volumen regulado por presión y control de volumen regulado por presión). El ventilador deduce la impedancia del sistema respiratorio y el nivel de presión límite requerido para liberar el volumen corriente preestablecido.

El tercer método combina características de la respiración limitada por presión con la respiración ciclada por volumen. Un ejemplo de este método es la ventilación de soporte de presión con volumen asegurado, propuesta por Amato y col.,

en la cual el flujo inspiratorio es liberado por dos generadores de flujo, uno con una onda de flujo cuadrada fija y otro que es un generador de flujo por demanda similar al que provee ventilación de presión de soporte.

Estudios preliminares de estos modos combinados sugieren que los mismos pueden reducir la disincronía de flujo y los esfuerzos del paciente, en comparación con los modos de ventilación de flujo constante ciclados por volumen.

Técnicas especiales de soporte ventilatorio total

La técnica de soporte ventilatorio total provee un tratamiento seguro y efectivo en la mayoría de los pacientes con insuficiencia respiratoria. Existen, sin embargo, pacientes en los cuales esta técnica convencional o no provee valores de gases en sangre satisfactorios o, por el contrario crea una presión intratorácica excesiva, con valores de presión en la meseta superiores a 30-40 cm H₂O. En estas circunstancias, se debe intentar utilizar estrategias que balanceen los efectos deseados de ventilación con una disminución de los riesgos de complicaciones.

a.- Balance entre la ventilación alveolar y la sobredistensión alveolar manipulando el volumen corriente

Los dos determinantes de la distensión alveolar al final de la inspiración son la distensión de base existente al final de la espiración (auto-PEEP más PEEP aplicada), y la distensión provista por el volumen corriente. Históricamente, los volúmenes corrientes recomendados fueron tan altos como 15 a 20 mL/kg. Esto fue un reflejo de la práctica en anestesia antes del desarrollo de la PEEP, cuando se requerían volúmenes corrientes elevados para evitar las atelectasias. La disminución del volumen corriente a 6-8 mL/kg claramente reduce la presión en la vía aérea y la distensión alveolar, en aquellos pacientes en que un volumen corriente convencional se asocia con una presión en la meseta superior a 30-40 cm H₂O. En estas circunstancias, la ventilación minuto puede mantenerse hasta cierto punto por el aumento de la frecuencia respiratoria. En última instancia, sin embargo, las frecuencias rápidas pueden no ser compensadoras por la pérdida de volumen alveolar y aumento del volumen del espacio muerto, de tal modo que se produce hipoventilación alveolar, aumento de la PaCO₂ y descenso del pH creando una acidosis respiratoria. Esta situación se refiere como "hipercapnia permisiva", pudiendo alcanzar el pH valores inferiores a 7,00. Recién se comienzan a conocer los efectos en el humano de esta hipercapnia normóxica. En general, los seres humanos parecen tolerar un pH menor de 7,15 y una PaCO₂ mayor de 80 mm Hg bastante bien. Es recomendable que la velocidad a la cual se permite que aumente la PaCO₂ sea lenta (ej.: 10 mm Hg/hora), como para permitir un ajuste del pH intracelular.

Se aconseja no utilizar la técnica de hipercapnia permisiva en pacientes con aumento de la presión intracraneana, infarto de miocardio reciente, hipertensión pulmonar y posiblemente hemorragia digestiva. La acidosis respiratoria puede contribuir a la disnea y agitación de los pacientes críticos, y requerir el empleo de sedación profunda o parálisis.

Se ha informado que una estrategia de bajo volumen corriente disminuye la mortalidad cuando se compara con los controles históricos equivalentes por escores fisiológicos. Más satisfactorio es un informe reciente de un ensayo controlado utilizando curvas de presión/volumen para proveer una ventilación entre los puntos de inflexión inferior, que permite el reclutamiento, y superior, que evita la sobredistensión (ver más adelante).

Una de las áreas más recientes de investigación e interés clínico involucra el reclutamiento pulmonar. Este hace

referencia al proceso dinámico de abrir unidades pulmonares previamente colapsadas por medio del aumento de la presión transpulmonar. El reclutamiento parece ser un proceso continuo que se produce a través de la toda la curva de presión/volumen y no todas las unidades pulmonares son reclutables a presiones seguras. En general, las unidades pulmonares pueden ser mantenidas abiertas por presiones que son menores que las que se requieren para abrirlas, creando el concepto del reclutamiento a través de maniobras de aumento periódico de la presión inspiratoria con empleo de niveles moderados de presión de fin de espiración (PEEP) para mantener los alvéolos abiertos.

Se han descrito diversos métodos para reclutar el pulmón. La técnica de alta presión de insuflación se basa en el empleo de presiones elevadas (35 a 50 cm H₂O) durante 20 a 40 segundos. La presión debe ser individualizada, requiriéndose presiones más elevadas para generar una presión transpulmonar equivalente si el paciente presenta un aumento de la presión intraabdominal. El paciente debe ser monitorizado durante este periodo de tiempo para evitar la hipotensión y la hipoxemia. Otra técnica utilizada es la de suspiro intermitente, utilizando tres suspiros consecutivos a una presión de 45 cm H₂O. Otros métodos incluyen un aumento intermitente de la PEEP por dos respiraciones por minuto y aumento de la presión inspiratoria pico en incrementos de 10 cm H₂O por encima de la basal por breves periodos. Los efectos de las maniobras de reclutamiento pueden ser evaluados a la cabecera de la cama con parámetros fisiológicos; desde un punto de vista práctico, la mejoría de la oxigenación con una reducción de la PaCO₂ indica un reclutamiento satisfactorio. Una vez logrado el reclutamiento, el mismo debe ser mantenido con un adecuado nivel de PEEP (ver más adelante).

b.- Balance entre el reclutamiento alveolar y la sobredistensión alveolar, con empleo de PEEP

El término presión positiva de fin de espiración (PEEP) significa que al final de la espiración la presión en la vía aérea es más alta que la presión alveolar. El término no brinda ninguna información sobre la presión en la vía aérea durante la inspiración. Por convención, se refiere a pacientes en asistencia respiratoria mecánica. Como ya se adelantó, el mantenimiento del reclutamiento alveolar requiere de una adecuada PEEP, para mantener los alvéolos abiertos. Los alvéolos reclutados generalmente permiten un mejor intercambio gaseoso y por lo tanto un menor requerimiento de FiO₂. Por otra parte, los alvéolos reclutados mejoran su *compliance* y están menos expuestos a la injuria relacionada con el estrés de las repetidas aperturas y cierres.

Sin embargo, la administración de altos niveles de PEEP en un intento de "normalizar" la PaO₂ puede ser riesgosa si resulta en una sobredistensión de alvéolos abiertos. Los estudios en la injuria pulmonar parenquimatosa severa sugieren que una PEEP en el rango de 10-15 cm H₂O provee un balance óptimo entre reclutamiento y efectos por sobredistensión. Debido a que esta aproximación a una PEEP balanceada puede no proveer una PaO₂ máxima, es necesario hacer algunas concesiones. Específicamente, se puede requerir el empleo de una FiO₂ elevada o tolerar un valor bajo de SaO₂ ("hipoxemia permisiva"). Los efectos de una SaO₂ baja, en el rango de 85-89%, pueden ser disminuidos intentando reducir el consumo de oxígeno, a través de sedación, control de la fiebre y del dolor; o aumentando los otros componentes responsables del aporte de oxígeno a los tejidos: la concentración de hemoglobina y el volumen minuto cardiaco.

c.- Estrategias de empleo de tiempo inspiratorio prolongado

La relación convencional entre inspiración y espiración (I:E) es habitualmente de 1:2 a 1:4. Este rango de relación I:E tiende a sincronizar la asistencia respiratoria mecánica con el estímulo ventilatorio espontáneo del paciente y permite un tiempo espiratorio adecuado para que el pulmón retorne a la capacidad residual funcional utilizando la presión de retracción elástica del sistema respiratorio.

La prolongación del tiempo inspiratorio a valores de relación I:E de 1:1 o aun mayores, produciendo lo que se conoce como ventilación con relación invertida, puede lograrse tanto en los modos ciclados por volumen como por presión, ya sea administrando una patente de flujo muy lenta o aplicando una pausa al final de la inspiración. La prolongación de la inspiración tiene varios efectos fisiológicos. Primero, el alvéolo permanece abierto en su volumen inspiratorio por un período de tiempo mayor. Teóricamente esto puede permitir una mejor mezcla de los gases entre los alvéolos y las vías aéreas y una mayor exposición del lecho capilar a la mezcla gaseosa fresca. Los pocos estudios clínicos que han estudiado este mayor período de mezcla gaseosa han tendido a mostrar una mejoría en la relación ventilación perfusión y sólo modestos incrementos en la PaO_2 .

Un segundo efecto de la prolongación del tiempo inspiratorio es el riesgo potencial de un vaciamiento pulmonar parcial durante la espiración, necesariamente acortada. En estas condiciones, el pulmón no puede retornar a su capacidad residual funcional y se desarrolla PEEP intrínseca. La PEEP intrínseca, al aumentar la CRF, puede beneficiar el intercambio gaseoso mejorando la relación V/Q. De tal modo, muchos estudios que han demostrado que la ventilación con relación invertida mejora la oxigenación, probablemente sólo han demostrado los efectos beneficiosos de la PEEP.

Es importante tener presente que cuando se excede la relación I:E normal, aumenta la necesidad de sedación e incluso puede ser necesario recurrir a la parálisis farmacológica.

Desventajas de los modos de soporte ventilatorio total

a.- Necesidad de establecer el control ventilatorio. Para controlar completamente la ventilación, deben ser suprimidos los esfuerzos respiratorios del paciente, ya sea por hiperventilación intencional o por sedación, que en casos extremos debe ser suplementada con bloqueo neuromuscular. La hiperventilación intencional para controlar la ventilación mecánica es una técnica empleada en pacientes con presión intracraneal elevada. La inducción de apnea por hiperventilación intencional, sin embargo, es un método dificultoso y potencialmente riesgoso. Este método está contraindicado en situaciones en las cuales se requiere disminuir la ventilación minuto para limitar los efectos hemodinámicos adversos o para reducir los riesgos de barotrauma.

El método apropiado para lograr una sedación suficiente como para controlar la ventilación varía con cada paciente y con la condición médica de base. En el momento actual, una estrategia útil y comúnmente empleada es la utilización combinada de benzodiazepinas con narcóticos, permitiendo una menor dosis de cada uno de estos agentes para lograr el mismo nivel de sedación con menos efectos adversos.

b.- Disminución de los esfuerzos respiratorios espontáneos. Durante la ventilación a presión positiva en los pacientes ventilados pasivamente, el gas inspirado se distribuye en forma preferencial en las porciones del pulmón más complacientes, que en general se localizan en la parte anterior (no dependiente) en la posición supina. En las áreas dependientes es habitual que se desarrollen en forma progresiva infiltrados y microatelectasias por los efectos combinados de la redistribución gravitacional

de los fluidos, el deterioro del *clearance* de secreciones y la insuflación limitada. Es posible que si el paciente no realiza esfuerzos respiratorios y no genera cambios en la presión intrapleurales, se produzca un reclutamiento insuficiente de las unidades pulmonares de las zonas dependientes. En estos casos se puede mejorar la dinámica respiratoria utilizando la posición en decúbito prono.

En la forma de soporte ventilatorio total, si el paciente no realiza esfuerzos inspiratorios, ya sea por sedación y parálisis o por un trastorno del estímulo respiratorio central, es posible que se produzca la atrofia de los músculos respiratorios. Esta puede acentuarse por factores adicionales tales como la administración de corticoides y los estados catabólicos.

c.- Producción de alcalosis respiratoria. En pacientes que presentan una ventilación minuto inapropiadamente elevada por cirrosis, sobredosis de aspirina, sepsis o agitación, se puede producir una alcalemia respiratoria severa durante la ventilación mecánica. Si la alcalosis respiratoria no responde al tratamiento de la condición de base y a la reducción en el volumen corriente, se debe recurrir a la sedación o incluso a la parálisis.

SOPORTE VENTILATORIO PARCIAL

El soporte ventilatorio parcial está destinado a reemplazar sólo parte del trabajo respiratorio. Generalmente esta forma de soporte es administrada a pacientes que presentan una forma moderada o leve de injuria pulmonar, o que se están recuperando de la misma, y que tienen la capacidad de realizar cierta parte del trabajo respiratorio.

Aspectos fisiológicos

Desencadenamiento de la ventilación. Con todas las formas de ventilación mecánica, el desencadenamiento o *trigger* es la variable que se manipula para iniciar el flujo inspiratorio. Esta variable puede ser establecida por tiempo, presión, flujo o volumen. El desencadenamiento por tiempo implica que el ventilador opera a una frecuencia respiratoria mínima fija independiente del esfuerzo del paciente. El desencadenamiento por presión, flujo o volumen es generado por el esfuerzo inspiratorio del paciente y determina que la máquina libere una respiración predeterminada.

Se ha comprobado que con todos los modos de ventilación asistida los pacientes pueden realizar esfuerzos inspiratorios inefectivos. Esto es particularmente significativo en pacientes con obstrucción al flujo espiratorio y PEEP intrínseca producida por la EPOC. Los mecanismos fisiológicos involucrados y las medidas terapéuticas apropiadas escapan a los objetivos de este apartado (ver Cap. 7). El rol de la PEEP extrínseca para disminuir el trabajo respiratorio en esta situación ha sido claramente establecido; un estudio reciente ha mostrado que la PEEP también puede reducir el número de esfuerzos inefectivos. El desencadenamiento por flujo ha probado ser un adyuvante útil en esta situación, en primer lugar porque la leve PEEP resultante del flujo de base puede contribuir a reducir la PEEPi, y además porque el paciente realiza un menor esfuerzo para desencadenar la inspiración.

Un riesgo potencial de mejorar los dispositivos de sentido de presión operando a máxima o casi máxima sensibilidad es la aparición del fenómeno de autosensado. Al final de la espiración, las fluctuaciones en la presión en la vía aérea inducidas por varios mecanismos, tales como las oscilaciones cardíacas o la disfunción de la válvula espiratoria, pueden promover el *trigger* de la máquina aun en ausencia de un esfuerzo inspiratorio. Esto puede tener consecuencias importantes, incluyendo el desarrollo de alcalosis respiratoria,

sobredistensión pulmonar y barotrauma, disminución del volumen minuto cardiaco y discomfort.

Variables de límite y de ciclado. Además de la variable de *trigger*, existen muchas combinaciones posibles entre la variable límite (presión o volumen) y la variable de ciclado (tiempo, volumen, flujo o presión).

Los modos estándar que se estudiarán a continuación incluyen la ventilación asistida/controlada, que habitualmente es limitada por volumen, con una onda acelerada, desacelerada o constante; y ciclada por tiempo. Este modo también puede ser aplicado como iniciado por el paciente, limitado por presión y ciclado por tiempo, designado como ventilación asistida controlada por presión. Cuando el criterio de ciclado es el cambio de flujo, el mismo modo se refiere como ventilación con soporte de presión. Con la ventilación con soporte de presión, la variable de ciclado también puede ser la presión.

Existen otras combinaciones posibles en el modo estándar denominado ventilación mandatoria intermitente sincronizada. En efecto, tanto respiraciones mandatorias como espontáneas pueden ser asistidas utilizando cualquier forma de ventilación limitada por volumen o presión.

Finalmente, la respiración espontánea no asistida puede ser impuesta sobre un modo de ventilación limitado por presión, lo cual constituye la ventilación con liberación de presión en la vía aérea.

Objetivos del soporte ventilatorio parcial

a.- Obtención de una adecuada sincronía entre el paciente y el ventilador. La ventilación mecánica está destinada primariamente a reemplazar en forma artificial la respiración natural. En la mayoría de las situaciones los modos de ventilación asistida se utilizan intentando trabajar en sincronía con los esfuerzos respiratorios del paciente.

Con todos los modos estándar de ventilación mecánica asistida se han descrito, sin embargo, ejemplos de disincronía. Un buen ejemplo puede ser descrito con la forma original de ventilación mandatoria intermitente (IMV), donde las respiraciones mandatorias controladas son liberadas a intervalos fijos sobre la ventilación espontánea del paciente. Cuando una respiración mecánica cae durante o al final de una inspiración espontánea, se produce un fenómeno de sumatoria que puede producir sobredistensión pulmonar. Esto llevó a crear la forma sincronizada de IMV. La ventilación asistida controlada, por su parte, intenta asistir cada esfuerzo espontáneo del paciente. Otro intento fue la ventilación con soporte de presión, que busca sincronizar tanto el inicio de la respiración (*trigger*) como el final del esfuerzo espontáneo analizando la señal de flujo. A pesar de ser la forma más sofisticada de apoyo de la ventilación, también se han descrito para la presión de soporte fenómenos de disincronía. La relevancia clínica de estos fenómenos de disincronía no es clara, por lo que se continúan estudiando. La ventilación proporcional asistida ha sido diseñada para optimizar la sincronía.

b.- Reducción del esfuerzo del paciente. A partir de 1980 se comprobó que una vez iniciado, el propio esfuerzo del paciente continúa a través de toda la respiración independientemente de la asistencia mecánica. A partir de allí se ha estudiado extensamente la magnitud del esfuerzo realizado por el paciente durante la ventilación asistida. Varios informes indican que frecuentemente el paciente realiza un trabajo mucho mayor del sospechado, y que esto se asocia con altos niveles de consumo de energía.

Es importante la reducción del trabajo realizado por el paciente con modos asistidos por diversas razones. Los niveles

elevados de trabajo pueden tener consecuencias importantes sobre el consumo global de oxígeno, la redistribución de los flujos sanguíneos y la performance de los músculos respiratorios, haciendo también que el paciente no se encuentre confortable.

c.- Facilitación del retiro de la asistencia respiratoria (weaning). La separación del paciente del respirador puede constituir un proceso prolongado debido a la aparente discrepancia entre la recuperación del episodio inicial de falla respiratoria y la incapacidad para recuperar un control ventilatorio autónomo total. Este aspecto es muy importante en la asistencia respiratoria mecánica, por lo que será analizado en forma especial en otro apartado.

Modos de soporte ventilatorio parcial

Ventilación asistida controlada. Con el modo de ventilación asistido/controlado, cada respiración es soportada por el ventilador y todas las respiraciones son similares con un valor preestablecido de volumen, tiempo y flujo. Una frecuencia mínima es establecida por el ventilador, pero el paciente puede elegir cualquier frecuencia por encima de la misma. Habitualmente el término asistido/controlado (ACV) se refiere a un paciente iniciando una respiración limitada por volumen y ciclada por tiempo. La nueva generación de ventiladores ofrece la posibilidad de utilizar la ventilación asistida controlada por presión, donde la máquina produce respiraciones que son limitadas por presión, pero con todos los otros valores similares al caso anterior.

Los aspectos importantes de valorar durante la ACV son la sensibilidad del *trigger*, la velocidad del pico flujo y el volumen corriente. La influencia de la sensibilidad del *trigger* ya ha sido analizada. La influencia de la velocidad de pico flujo sobre el esfuerzo del paciente ha sido estudiada recientemente. Se ha comprobado que por encima y por debajo de cierto pico flujo, el paciente se encuentra incómodo. Por debajo de cierto valor óptimo, el individuo está muy disneico y expresa la sensación de "sed de aire". Por encima del valor óptimo de pico flujo, también puede estar disneico, pero tiene la sensación de "mucho aire".

Un efecto indeseable descrito con la ACV es la hiperventilación con alcalosis respiratoria. Varios estudios sugieren que esto es más pronunciado con la ACV que con la SIMV. Ello es muy dependiente, sin embargo, del desencadenamiento del respirador por el paciente, y por las variables preestablecidas. Cuanto más alto es el volumen corriente establecido en el ventilador, mayor será el riesgo de alcalosis respiratoria. Con SIMV, este fenómeno puede ser atenuado debido a que el V_T medio será menor.

Ventilación mandatoria intermitente sincronizada. La ventilación mandatoria intermitente sincronizada (SIMV) es un ejemplo interesante de la discrepancia que existe entre los objetivos de una modalidad de soporte ventilatorio parcial y sus efectos fisiológicos reales. Inicialmente, la IMV fue destinada a aumentar la ventilación alveolar en pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica que requerían altos niveles de presión positiva en la vía aérea pero que no toleraban los mismos. Se utilizó un circuito de flujo continuo, que no impone un trabajo adicional significativo a la respiración, en el cual eran sobrepuestas respiraciones mandatorias a una frecuencia preestablecida y ajustable. Rápidamente esta modalidad también fue propuesta para el retiro progresivo del respirador. En un intento para disminuir los problemas de disincronía e incorporar este modo en los respiradores comerciales, se diseñó la SIMV. Existe una controversia marcada sobre la eficacia de este método en acelerar el pro-

ceso de retiro del respirador. Aunque existen diferencias entre los autores, dos estudios prospectivos recientes hallaron que la SIMV, al menos en la forma utilizada en los mismos, fue el método menos efectivo para cumplimentar el retiro de la ARM.

Ventilación con presión de soporte. La presión de soporte es un modo de ventilación espontánea donde el paciente inicia y termina la fase inspiratoria, ello significa que mantiene el control de la frecuencia, de la duración de la inspiración y del volumen corriente. Como en todo modo limitado por presión, el volumen corriente es variable, dependiendo de la presión regulada en relación con la impedancia del sistema respiratorio, así como de la demanda del paciente.

La presión de soporte puede ser analizada en tres sectores del ciclo inspiratorio: 1) comienzo de la inspiración; 2) transcurso de la inspiración y 3) final de la inspiración.

La fase inspiratoria siempre comienza por acción del esfuerzo inspiratorio del paciente. El desencadenamiento puede ser realizado por una variación en el flujo o en la presión. El control de sensibilidad hace que el esfuerzo del paciente sea mayor o menor.

El transcurso de la inspiración comprende dos sectores: a) periodo de presurización y b) periodo de mantenimiento de la presión regulada. El flujo que produce el respirador hacia el circuito respiratorio hace que la presión comience a subir en el sistema en forma más o menos rápida. El ascenso será rápido o lento de acuerdo a la cantidad del flujo inicial, el cual puede ser regulado por el operador. Este flujo inicial es el que actúa como factor de presurización del sistema. Una vez que el valor de presión preestablecido es alcanzado, la presión se mantiene estable mientras la demanda de flujo sea mayor que el seleccionado como final de la inspiración.

La fase inspiratoria termina cuando en su transcurso se produce alguno de los siguientes cambios: a) cuando el descenso progresivo del flujo inspiratorio llega a un porcentaje determinado del flujo inicial; b) cuando la inspiración se prolonga por más de tres segundos; y c) cuando la presión sube bruscamente más de 5 cm H₂O por encima de la regulada. En realidad, el mecanismo mencionado en primer término es el elegido para terminar la inspiración, siendo los otros dos formas destinadas a proteger la ventilación de efectos indeseables.

Durante la presión de soporte, se puede regular el porcentaje del flujo inicial para producir el final de la inspiración. Por medio de la regulación de este porcentaje se puede lograr el control de la sensibilidad espiratoria. Por defecto, la mayoría de los respiradores toma un descenso del 25% del flujo inicial para finalizar la inspiración.

Como la presión de soporte es un modo de ventilación espontánea, donde el paciente inicia la inspiración con su propio esfuerzo, es posible que ocurra, en el transcurso de la ventilación, una disminución o cesación del esfuerzo. Ante esta falta de estímulo el respirador no ciclará, por lo tanto, en este modo es obligatorio programar una ventilación de respaldo, que tomará el mando del respirador en caso de producirse una apnea del paciente.

Durante la ventilación con presión de soporte (PSV), la patente respiratoria es controlada en parte por el paciente, permitiendo a éste una mayor libertad que en cualquier otro modo estándar de ventilación asistida. No se ha determinado en forma precisa, sin embargo, en qué magnitud el paciente mantiene el control sobre la patente respiratoria y la ventilación minuto. Este aspecto es aún más complejo por las diferencias que existen entre distintos ventiladores en la manera en que proporcionan la PSV.

Una de las características más interesantes de la PSV son sus efectos sobre la patente respiratoria. Durante la PSV la única, o principal, variable preestablecida es el nivel de presión que es liberado en la meseta durante la inspiración espontánea del paciente. En la medida en que esta presión es modificada, la frecuencia respiratoria espontánea y el volumen corriente son modificados en forma casi inmediata. Cuando aumenta la PSV, la frecuencia respiratoria disminuye y el volumen corriente aumenta. En muchas situaciones, la ventilación minuto se modifica en forma moderada o nula. La ventilación alveolar aumenta, sin embargo, y la PaCO₂ disminuye. En pacientes con acidosis respiratoria durante la respiración no asistida, cuando se adiciona PSV la PaCO₂ disminuye y la ventilación minuto aumenta.

La PSV asiste a la actividad de los músculos respiratorios mejorando la eficacia del esfuerzo del paciente y reduciendo la carga de trabajo impuesta a dichos músculos. Varios estudios evaluaron estos efectos y mostraron que el aumento del nivel de PS disminuye en forma lineal el esfuerzo del paciente para respirar y el trabajo respiratorio.

Brochard y col. sugieren que se puede obtener un nivel razonable de trabajo respiratorio (por debajo de 10-15 J/min.) titulando el nivel de PSV a la cabecera de la cama de modo de obtener una frecuencia respiratoria por debajo de 30 respiraciones por minuto.

A niveles bajos, la presión de soporte actúa con gran eficacia para disminuir el trabajo respiratorio, más o menos en proporción al nivel de presión aplicada pero con diferente eficacia en distintos pacientes. Una disminución en el nivel de PS típicamente causa una disminución en el volumen corriente. Parte de esta reducción en el volumen es compensada por un aumento en el esfuerzo del paciente. Se ha calculado que si el paciente no es capaz de compensar las sucesivas reducciones en la presión, esto es, de mantener el mismo volumen corriente, es más probable que fracase en un intento de retiro del respirador. Este cálculo no es tan sensible como para ser utilizado en pacientes individuales como predictor de retiro de la ARM.

Varios investigadores han sugerido que debe ser utilizado un nivel bajo de PS para contrarrestar el trabajo extra inducido por el circuito del ventilador y el tubo endotraqueal. Debido a que la presión de soporte ayuda a compensar la resistencia extra inducida por las vías aéreas artificiales y el circuito, esto también permite estimar la capacidad del paciente para sostener la ventilación cuando se separa de la máquina. Esto fue considerado como una orientación simple aunque no exacta de la posibilidad de retiro de la ARM. Sin embargo, en estudios recientes se ha comprobado que luego de la extubación se produce en realidad un aumento del trabajo respiratorio reflejado en un deterioro de la mecánica respiratoria, probablemente por el estrechamiento inflamatorio de las vías aéreas superiores. Esto indica que si el tubo endotraqueal está permeable y es de un tamaño adecuado, no desempeña ningún rol en la producción de trabajo respiratorio en la mayoría de los pacientes.

La PSV tiene algunos inconvenientes. Como modo espontáneo de ventilación, no es posible asegurar un volumen minuto, y el soporte depende de un estímulo respiratorio intacto. Es imprescindible establecer un adecuado nivel de alarmas, aconsejándose un modo que asegure una respuesta ante la apnea. Debido a que la PSV es un modo ventilatorio en el cual se establece la presión, no se puede asegurar un V_T mínimo. Para un nivel fijo de PSV, un cambio brusco en la *compliance* o la resistencia del paciente, o una disminución del esfuerzo espontáneo de éste, puede asociarse con una

disminución significativa del V_T y dar lugar a una ventilación alveolar inefectiva. Recientemente se ha propuesto incorporar un criterio que asegure un V_T mínimo en el modo de PSV.

Ventilación con alivio de presión en la vía aérea. La ventilación con alivio de presión en la vía aérea (APRV) es un modo ventilatorio que permite respiraciones espontáneas sin restricciones y que se ha demostrado que mejora el intercambio de gases, a su vez que aumenta la tolerancia del paciente a la ventilación mecánica, en especial en el SDRA. La APRV parece proveer una ventilación balanceada, minimizando la sobredistensión al mismo tiempo que maximiza el reclutamiento, disminuyendo el fenómeno de reclutamiento/dereclutamiento.

La ventilación con alivio de presión (también llamada ventilación con presión bifásica) es un modo de ventilación aplicando dos niveles ajustables de presión positiva continua (CPAP) durante periodos de tiempo regulados. Los dos niveles de presión positiva, alternando a intervalos de tiempo seleccionados por el operador, producen distensión y descompresión pasiva e intermitente de los pulmones. Al mismo tiempo, y tanto durante el nivel superior o inferior, el paciente puede respirar espontáneamente con o sin presión de soporte. De acuerdo a la regulación de los tiempos para la presión superior e inferior, se puede administrar ventilación con inversión de la relación I:E.

Ventilación asistida proporcional. La ventilación asistida proporcional (PAV) es una forma innovadora de soporte ventilatorio parcial que difiere fundamentalmente de los otros modos disponibles. En la PAV el ventilador genera presión en proporción al esfuerzo instantáneo del paciente sin ningún volumen o presión preseleccionados. La PAV trabaja bajo el control completo del estímulo ventilatorio del paciente para determinar la profundidad y frecuencia de las respiraciones. La PAV provee asistencia ventilatoria en forma de flujo asistido o volumen asistido, con el fin de descargar las cargas resistivas y elásticas, respectivamente. Con la PAV la presión aplicada para insuflar al sistema respiratorio resulta de una combinación del esfuerzo inspiratorio del paciente y de la presión positiva aplicada por el ventilador a la vía aérea, esta última dependiente del nivel de asistencia de flujo o de volumen establecido por el médico. En teoría, este soporte dinámico de presión debe compensar el aumento de la elastancia y de la resistencia del paciente y debe normalizar la relación entre el esfuerzo inspiratorio del paciente y el resultante aporte ventilatorio. Este principio parece ser particularmente importante en pacientes con EPOC que requieren asistencia respiratoria mecánica por insuficiencia respiratoria aguda.

El funcionamiento de la PAV se basa en que el ventilador es capaz de evaluar el esfuerzo del paciente y ajustar su presión de ciclado en forma proporcional a este esfuerzo. En esta técnica, el operador no puede establecer ninguna de las variables usualmente ajustadas en las otras modalidades. Lo que el médico puede ajustar con la PAV es la ganancia proporcional en referencia al esfuerzo realizado. Esto se elige de acuerdo con los valores medidos de resistencia del sistema respiratorio y de elastancia, y el nivel deseado de disminución de la carga de los músculos respiratorios.

Varios estudios recientes han demostrado que la PAV es efectiva para descargar a los músculos respiratorios en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda. Se asume que los pacientes presentan una mejor tolerancia a esta técnica que a las otras técnicas convencionales. Una ventaja adicional sería que el ventilador se adaptaría a los cambios en la demanda ventilatoria, evitando la producción de hiperventilación o

hipoventilación inadvertidas cuando cambia la dinámica respiratoria del paciente.

Compensación de la resistencia del tubo endotraqueal. Este modo es un dispositivo que reduce en forma eficiente el trabajo respiratorio adicional impuesto por el tubo endotraqueal, habiendo sido incorporado en los ventiladores más modernos. Basado en un mecanismo similar a la presión de soporte, puede ser combinado con la ventilación controlada por presión en ausencia de respiraciones espontáneas o con la presión de soporte en pacientes respirando en forma espontánea. El dispositivo no parece haber alcanzado el nivel de eficiencia que se suponía en los primeros estudios.

INICIO DE LA ASISTENCIA RESPIRATORIA MECÁNICA

El establecimiento de los parámetros iniciales en la asistencia respiratoria mecánica se basa en las características antropométricas del paciente y en condiciones particulares de la patología respiratoria. Se trata de un proceso dinámico que depende de la respuesta fisiológica del paciente más que de una serie fija de valores. La configuración depende de reajustes repetidos a través del periodo de dependencia del respirador, y esta actividad interactiva requiere de un monitoreo respiratorio complejo. En el inicio de la asistencia respiratoria mecánica, el operador deberá establecer el modo de ventilación: por presión, por volumen o flujo, o un modo combinado. Una vez realizada esta elección, podrá establecer distintos parámetros del ventilador de acuerdo al modo elegido.

Sensibilidad del desencadenamiento (trigger). La mayoría de los respiradores emplean un desencadenamiento o *trigger* por presión, lo cual hace que se necesite una disminución en la presión del circuito para iniciar la asistencia ventilatoria. Es difícil emplear un valor de sensibilidad mayor de -1 a -2 cm H_2O sin que se produzca un autociclado del equipo; si el valor asignado es menos sensible, por el contrario, el trabajo respiratorio puede aumentar significativamente.

Con el sensado por flujo, se libera un flujo basal del gas, usualmente entre 5 y 20 l/min, durante las fases espiratoria e inspiratoria del ciclo respiratorio. En presencia de un esfuerzo del paciente, el gas entra a los pulmones y lo toma de la rama espiratoria. La diferencia entre los flujos de base en las ramas inspiratoria y espiratoria es sensada por el equipo y eso hace que el ventilador pase de una fase a otra; habitualmente la sensibilidad es ajustada a 2 l/min. Se admite que el sensado por flujo permite un menor esfuerzo respiratorio por parte del paciente para desencadenar la inspiración.

El desencadenamiento de la inspiración es más dificultoso en pacientes con limitación al flujo aéreo y con hiperinsuflación dinámica, donde el volumen de fin de espiración supera al volumen de relajación del aparato respiratorio. En este caso, el paciente debe primero generar suficiente presión como para superar la retracción elástica asociada con la hiperinflación, y a partir de allí superar el umbral de sensibilidad. En estos casos, la aplicación de PEEP extrínseca puede contribuir a disminuir el trabajo respiratorio (ver más adelante).

Volumen corriente. Durante años se utilizó como recomendación estándar el empleo de un volumen corriente de 10 a 15 mL/kg de peso corporal. Esta recomendación ha sido modificada en la actualidad, a partir de los estudios que demuestran la presencia de lesiones por volutrauma con estos valores (ver más adelante). El objetivo es aportar un volumen corriente que no supere una presión en la meseta de la vía aérea de 35 cm de H_2O , lo cual en general se logra con un V_T de 7 a 10 cm H_2O . Como resultado, se puede producir

un incremento en la PaCO_2 , condicionando la denominada hipercapnia permisiva. Existen evidencias sobre la utilidad de esta metodología en pacientes con SDRA y asma grave.

Frecuencia respiratoria. La frecuencia respiratoria dependerá del modo ventilatorio utilizado. Con la ventilación asistida, el respirador aporta una respiración en respuesta a cada esfuerzo del paciente. Se describen dos tipos de problemas si la frecuencia de la máquina es establecida en valores mucho más bajos que los de la respiración espontánea del paciente: a) si el paciente tiene una disminución súbita en el estímulo del centro respiratorio, una frecuencia baja aportada por la máquina puede resultar en hipoventilación severa; b) una gran discrepancia entre la frecuencia espontánea del paciente y la frecuencia de respaldo del respirador se asocia con una relación I:E invertida. Durante la ventilación asistida, conviene establecer una frecuencia de aproximadamente cuatro respiraciones menos que la frecuencia espontánea del paciente. Con la ventilación mandatoria intermitente, la frecuencia del ventilador es fijada inicialmente alta, y luego disminuida progresivamente de acuerdo con la tolerancia del paciente. En los pacientes tratados con presión de soporte, la frecuencia respiratoria no es preestablecida.

Flujo inspiratorio. En la mayoría de los pacientes que reciben asistencia ventilatoria o ventilación mandatoria intermitente, el flujo inspiratorio inicial se fija en 60 l/min. En pacientes con EPOC, el aumento del flujo a 100 l/min. se asocia con mejor intercambio gaseoso, probablemente debido al aumento resultante en el tiempo espiratorio, lo cual permite un vaciamiento más completo del gas atrapado en determinadas regiones. También es necesario emplear un flujo inspiratorio elevado en pacientes con aumento del estímulo respiratorio central.

Fración inspirada de oxígeno (FiO_2). La prevención y corrección de la hipoxemia es uno de los objetivos mayores de la asistencia respiratoria mecánica. Inicialmente, es recomendable establecer una FiO_2 elevada, habitualmente de 1,0. A partir de allí, se debe ir disminuyendo hasta obtener la menor FiO_2 compatible con una adecuada oxigenación arterial. El valor deseado habitualmente es el de una PaO_2 de 60 mm Hg o una saturación arterial de oxígeno (SaO_2) del 90%, debido a que valores más elevados no modifican sustancialmente la oxigenación tisular. La SaO_2 del 90% es aceptable cuando se utilizan muestras de sangre arterial para establecer la oxigenación; si se utiliza oximetría de pulso, tal valor puede asociarse con valores de PaO_2 tan bajos como 41 mm Hg. por lo que se recomienda que la saturación de pulso de O_2 sea de más del 92%.

Presión positiva de fin de espiración (PEEP). El término PEEP significa que la presión en la vía aérea está elevada por encima de la presión atmosférica al final de la espiración. Los efectos beneficiosos de la PEEP incluyen la mejoría en la oxigenación arterial, la mejoría en la *compliance* pulmonar, la disminución del trabajo respiratorio impuesto por la PEEP intrínseca en pacientes con limitación en el flujo aéreo, y probablemente la disminución en la injuria pulmonar resultante de la sucesiva apertura y cierre de la vía aérea (ver más adelante). Un objetivo de la aplicación de PEEP es mantener abiertos los alvéolos (reclutamiento) luego de una ventilación con presión positiva. En este sentido, la PEEP actúa evitando el dereclutamiento. Se aconseja que la aplicación inicial, reinstitución o aumento de la PEEP deba ir acompañada de una maniobra de "reclutamiento (apertura alveolar) de volumen". La estrategia recomendada incluye la insuflación pulmonar a casi el máximo, utilizando una presión de 30 a 40 cm. H_2O , durante 30 a 60 segundos.

La determinación del nivel apropiado de PEEP puede lograrse con criterios mecánicos o de intercambio gaseoso. Los criterios mecánicos involucran evaluar la manera de asegurar que la PEEP reclute todos los alvéolos reclutables sin distender los alvéolos ya reclutados. Se han utilizado dos métodos: el uso de la curva de presión volumen para instituir una PEEP por encima del punto de inflexión inferior de dicha curva, y utilizar un aumento sucesivo de la PEEP para determinar el nivel de PEEP que se asocia con la mejor *compliance*. Ambos métodos tienen dificultadas técnicas y requieren tiempo.

Los criterios de intercambio gaseoso para guiar la aplicación de PEEP involucran balancear los objetivos de PaO_2 , FiO_2 y distensión pulmonar. En general, estas estrategias proveen un nivel mínimo de PEEP en un extremo y un nivel máximo de PEEP en el otro extremo. Entre estos extremos, se ajustan la PEEP y la FiO_2 para mantener el objetivo de oxigenación. La propuesta del ARDSNetwork en este sentido se muestra en la Tabla 23/3 (ver más adelante). El compromiso entre PEEP y FiO_2 está destinado a brindar protección pulmonar evitando la sobredistensión.

COMPLICACIONES DE LA ASISTENCIA RESPIRATORIA MECÁNICA

Aunque la asistencia respiratoria mecánica ofrece un soporte vital para una serie de situaciones patológicas, su empleo se asocia con efectos indeseables y con complicaciones de menor o mayor gravedad. Muchos de estos riesgos pueden ser modificados o evitados por una apropiada atención a la técnica de implementación. Las intervenciones asociadas con la ventilación mecánica incluyen la obtención de una vía aérea artificial, la aplicación de presión positiva en el sistema respiratorio, la provisión de oxígeno suplementario, la imposición de una patente respiratoria especial, y la administración de drogas con efecto sedoanalgésico o paralizante. Cada una de estas intervenciones puede producir efectos desfavorables puntuales, que serán analizados a continuación.

COMPLICACIONES DE LA VÍA AÉREA ARTIFICIAL

La intubación endotraqueal es la técnica estándar para facilitar la ventilación mecánica en los pacientes con insuficiencia respiratoria. Los avances en el diseño han provisto tubos flexibles fabricados con materiales no tóxicos, con manguitos insuflables de alto volumen y baja presión, que han disminuido considerablemente la incidencia de lesiones en la vía aérea postextubación a nivel de la tráquea. A pesar de estos adelantos, la disfunción de la vía aérea superior continúa siendo una complicación importante de la intubación endotraqueal. Los nuevos tubos no han disminuido el riesgo de las lesiones de la vía aérea a nivel de la laringe; todavía se describen grados variables de estenosis traqueal luego de la traqueostomía; y se han reconocido y definido nuevas complicaciones de la intubación, tal como la sinusitis nosocomial. Por otra parte, la intubación altera significativamente los mecanismos de defensa de la vía aérea, facilitando el desarrollo de la neumonía nosocomial.

Intubación translaríngea

Las rutas oral y nasal de intubación translaríngea exponen a la vía aérea superior a lesiones, tanto durante los intentos de intubación como luego de haber logrado la misma, en este último caso como consecuencia de los efectos de la isquemia por presión del manguito insuflable o del tubo por

sí mismo. Los manguitos de baja presión y alto volumen han disminuido la incidencia de lesión traqueal. Es raro que se produzcan formas clínicamente importantes de estenosis traqueal como consecuencia de la intubación translaringea. En forma similar, la dilatación traqueal persistente es rara como complicación de la intubación por vía alta.

Las complicaciones laringotraqueales agudas de la intubación endotraqueal incluyen la avulsión de dientes, el laringoespasma en el momento de la intubación, la lesión faríngea con sangrado, dolor en la zona bucofaríngea, intubación esofágica, edema de las cuerdas vocales y glotis, y úlceras traqueales. La frecuencia de estas complicaciones oscila entre el 13 y el 30%.

La lesión de las estructuras nasofaríngeas y laríngeas debida a los efectos de presión del tubo endotraqueal continúa siendo un problema clínicamente importante. La isquemia por presión se produce debido a que el tubo endotraqueal curvilíneo no se adapta adecuadamente a todos los puntos de la anatomía longitudinal y transversal de la vía aérea. En regiones de estrechamiento de la vía aérea y donde ésta cambia de dirección, la pared externa del tubo ejerce presión sobre las superficies mucosas. La presión aplicada por el tubo contra la mucosa en estos puntos puede ser de hasta 200-400 mm Hg en el animal de experimentación. Cuando la presión del tubo excede la presión de perfusión capilar (25-30 mm Hg), se produce isquemia mucosa, que puede progresar a los estados de irritación, congestión, edema y ulceración. En adición a la injuria mucosa, aun cortos períodos de intubación translaringea pueden causar una parálisis transitoria unilateral o bilateral de las cuerdas vocales o una dislocación de los cartílagos aritenoides.

La persistencia de la presión sobre la mucosa y la invasión bacteriana secundaria sobre la misma promueven la progresiva ulceración y la resultante pericondritis, condritis y necrosis involucrando las uniones cricoaritenoides y el cartílago cricoides.

El tubo endotraqueal ejerce su máxima presión contra la mucosa en la región de la cara posterior de la laringe, donde toma una angulación posterior al entrar en la glotis. Las lesiones pueden localizarse en tres lugares potenciales: 1) la superficie medial del cartílago aritenoides, articulación cricoaritenoides y procesos vocales; 2) la glotis posterior y la región interaritenoides; y 3) la subglotis involucrando la superficie interior del cartílago cricoides. Se observan úlceras en la parte posterior de la glotis hasta en el 67% de los pacientes sometidos a intubación endotraqueal. A nivel de las ulceraciones se puede producir un tejido de granulación que progresa en su evolución y puede originar granulomas a nivel de las lesiones iniciales.

Las ulceraciones de la mucosa profunda pueden asociarse con el desarrollo de tejido fibrótico que contrae la vía aérea y puede resultar en estenosis subglótica, estenosis a nivel de la glotis posterior y disfunción de las estructuras endolaríngeas. Rara vez sinequias a nivel de las cuerdas vocales pueden crear una estructura en malla a la altura de la glotis. Las anomalías funcionales pueden hacerse evidentes en días o hasta seis meses después de la extubación, cuando la cicatrización ha tenido suficiente tiempo para desarrollarse.

Se han identificado diferentes factores de riesgo para explicar el desarrollo de las lesiones laríngeas secundarias a la intubación, entre las cuales se destacan el tamaño del tubo endotraqueal, la duración de la intubación y la coexistencia de una sonda nasogástrica. Si bien las lesiones menores pueden no correlacionarse con la duración de la intubación, la estenosis laríngea con manifestaciones clínicas parece asociarse con

un período de intubación mayor de siete a 10 días.

Los riesgos de complicaciones nasofaríngeas cuando se utiliza la ruta nasotraqueal de intubación son importantes. En un estudio de 379 pacientes asistidos con ventilación mecánica a través de intubación nasotraqueal se constató una incidencia de síntomas auditivos tardíos en el 24% de los casos, de compromiso sinusal en el 20%, de cambios en la voz en el 29%, y de molestias en la garganta en el 32%. La incidencia de complicaciones a largo plazo parece correlacionarse con la duración de la intubación. La ruta nasotraqueal, por su parte, presenta un riesgo mayor de sinusitis nosocomial que la vía orotraqueal.

La intubación traqueal representa un riesgo mayor para el desarrollo de neumonía asociada a ventilador, no habiéndose demostrado diferencias en la incidencia con el uso de las rutas oro o nasotraqueal o traqueostomía.

Teniendo en cuenta las observaciones precedentes, surge que la intubación translaringea provee una técnica de manejo fundamental para los pacientes dependientes de ventilador, pero ni la ruta orotraqueal ni la ruta nasotraqueal están libres de complicaciones.

Traqueostomía quirúrgica estándar

La mayoría de las series recientes indican que la traqueostomía es una técnica aceptable y segura para facilitar la asistencia respiratoria mecánica. La mortalidad de la traqueostomía es menos del 1% y el riesgo de morbilidad mayor es de menos del 2%. La seguridad de la traqueostomía, sin embargo, se correlaciona en forma directa con la experiencia del cirujano que la realiza.

Para determinar el momento de realización de la traqueostomía, es difícil comparar los riesgos relativos de la intubación translaringea prolongada con la conversión a una traqueostomía, debido a que ambas rutas tiene distintas complicaciones con diferentes implicancias clínicas. Aunque la traqueostomía introduce el riesgo de la estenosis traqueal en el sitio del ostoma, la intubación prolongada puede producir graves complicaciones laríngeas en hasta el 10% de los pacientes. La decisión para la realización de una traqueostomía se debe basar en las condiciones individuales del paciente. Los beneficios potenciales incluyen una vía aérea más segura para los pacientes con alto riesgo de descanulación inadvertida, la mejoría del confort en los pacientes conscientes, la mayor oportunidad de comunicación, una ruta más eficiente para la aspiración de la vía aérea, y la disminución de la resistencia en la vía aérea para facilitar el retiro de la ARM.

En un informe de "A Collective Task Force" para el retiro de ARM (Chest 120(Suppl6) :S375-2001) se establecen las siguientes recomendaciones para el empleo de la traqueostomía: "La traqueostomía debe ser considerada luego de un periodo inicial de estabilización en asistencia ventilatoria cuando se hace aparente que el paciente requerirá una asistencia prolongada. La traqueostomía debe ser realizada cuando se considera que el paciente obtendrá alguno de los beneficios adscriptos para el procedimiento". Los pacientes que pueden obtener beneficios particulares de la traqueostomía precoz son los siguientes:

1. Aquellos que requieren altos niveles de sedación para tolerar el tubo endotraqueal;
2. Aquellos con mecánica respiratoria marginal, manifestada en general por taquipnea, en los cuales la traqueostomía puede disminuir la resistencia reduciendo el riesgo de sobrecarga muscular;
3. Aquellos que pueden obtener beneficios psicológicos por la capacidad de comer por vía oral, comunicarse, y

experimentar una mejor movilidad; y
4. Aquellos en los que el aumento de la movilidad puede facilitar la asistencia quínésica.

A pesar de la seguridad general de la traqueostomía, se ha descrito una serie de complicaciones inmediatas y tardías del procedimiento (ver Cap. 16).

Durante la realización de la traqueostomía se puede producir la lesión de los nervios laríngeos recurrentes. En pacientes con anomalías anatómicas cervicales pueden producirse lesiones uni o bilaterales del nervio, causando una parálisis de las cuerdas vocales. También se puede lesionar la pared membranosa posterior de la tráquea a nivel de la incisión, resultando en una fístula traqueoesofágica.

La complicación precoz más seria de la traqueostomía es el desplazamiento inadvertido del traqueótomo, que puede ocurrir en los primeros cinco días luego de la cirugía debido a los movimientos del paciente o el aseguramiento inadecuado del tubo a la zona operatoria. La decanulación durante este periodo es riesgosa debido a que no se ha desarrollado un tracto satisfactorio; los esfuerzos para reinsertar la cánula pueden causar una falsa vía, enfisema subcutáneo, pérdida de la vía aérea o paro respiratorio. Las medidas para asegurar una traqueostomía segura incluyen la colocación central del ostoma, el aseguramiento del tubo alrededor del cuello o la sutura a la piel, o la realización de una fijación del anillo traqueal a la piel. Si se produce la decanulación, la tráquea debe ser asegurada por una tracción anterior de la sutura del ostio para aproximar la misma a la piel. Se debe contar con una adecuada iluminación, y en caso de emergencia, proceder a la intubación por vía orotraqueal hasta poder realizar una reevaluación quirúrgica del ostoma.

Otra complicación aguda incluye el neumotórax, que puede complicar la cirugía en el 1 al 5% de los pacientes. El enfisema subcutáneo afecta al 5% de los pacientes con una traqueostomía debido a la excesiva disección cervical. El aire subcutáneo no representa un problema, pero puede progresar al neumotórax cuando un paciente ventilado tose en forma vigorosa. El sangrado posoperatorio precoz desde el istmo de la glándula tiroides o desde venas locales también puede complicar el 5% de las traqueostomías.

Las infecciones superficiales del ostoma habitualmente responden al tratamiento local. Si se produce una celulitis adyacente o una infección profunda, se debe recurrir al empleo de antibióticos sistémicos. En pacientes con severas lesiones necrotizantes se debe realizar un debridamiento quirúrgico, y un reemplazo del tubo por un tubo translaríngeo.

La estenosis traqueal es la complicación más común e importante de la traqueostomía quirúrgica, y puede ocurrir en el sitio del manguito insuflable o a nivel del ostoma quirúrgico. La mayoría de las estenosis relacionadas con el manguito se producen dentro de los 3,5 cm del ostoma quirúrgico, y varían entre 0,5 y 4,0 cm de longitud. La mayoría de las estenosis traqueales se producen a nivel del sitio del ostoma quirúrgico. La estenosis habitualmente no es tan severa como para causar síntomas respiratorios. La incidencia de estenosis traqueal sintomática relacionada con la traqueostomía parece ser similar al riesgo de estenosis subglótica luego de la intubación translaríngea prolongada.

La fístula traqueoesofágica es una complicación de la traqueostomía que ocurre por la necrosis por presión del manguito insuflable o por el extremo de la cánula. Menos del 1% de los pacientes desarrollan esta complicación. Los factores de riesgo incluyen manguitos sobreinflados, altas presiones de insuflación del ventilador, excesivo movimiento

del tubo, intubación prolongada y la presencia de una sonda nasogástrica.

En menos del 2% de los pacientes traqueostomizados se puede producir una fístula traqueoinnominada, la cual puede dar origen a una hemorragia que compromete la vida. El extremo de un tubo largo o un tubo inadecuadamente colocado a través de un ostoma pequeño puede lesionar la arteria innominada, que cruza el plano medio en la región del 9° al 12° anillo traqueal.

Traqueostomía percutánea

La traqueostomía percutánea es un procedimiento de reciente aplicación, en el cual el tubo endotraqueal se inserta a partir de una pequeña incisión cutánea, con un dispositivo de dilatadores de diámetro progresivamente mayor. Una serie de estudios sugieren que la técnica tiene una frecuencia menor de complicaciones tempranas y tardías que la traqueostomía quirúrgica estándar. Se debe tener en cuenta, sin embargo, que el procedimiento tiene una alta incidencia de complicaciones perioperatorias durante el periodo de aprendizaje de su realización, habiéndose recomendado que durante esta primera fase, el procedimiento sea realizado en un ambiente quirúrgico y con asistencia por videobroncoscopia. En este sentido, la advertencia mayor es la necesidad de mantener una intubación endotraqueal estable durante el procedimiento. El mantenimiento de la fijación de la tráquea proximal por el tubo endotraqueal es crítico para realizar un abordaje seguro. Si la tráquea no está fija, es susceptible de colapsarse, permitiendo que las agujas y dilatadores se desplacen creando vías falsas, colocación extratraqueal de los tubos y lesiones esofágicas. Las complicaciones descritas para la traqueostomía percutánea incluyen la obstrucción intermitente de la cánula producida por el edema y la irritación de la pared traqueal posterior, enfisema o neumotórax debido a la laceración de la pared traqueal posterior, fractura de los anillos traqueales, fístula traqueoesofágica, estenosis traqueal y hemorragia.

COMPLICACIONES PULMONARES

Injuria pulmonar inducida por el ventilador (VILI)

Estudios con tomografía computada han demostrado que la distribución del aire y de los fluidos en los pulmones de pacientes con SDRA no es uniforme. La heterogeneidad en el pulmón tiene como resultado la reducción funcional del volumen pulmonar (concepto de “*baby lung*”) y predispone al pulmón a fuerzas mecánicas no encontradas en fisiología normal. Cuando una fuerza es aplicada por el ventilador, las fibras del esqueleto pulmonar desarrollan una tensión interna (reacomodamiento molecular espacial) igual pero opuesta a la presión aplicada a las fibras. La presión aplicada no es la presión en la vía aérea sino la presión transpulmonar (PT) que es la diferencia entre la presión en la vía aérea y la presión pleural. La tensión desarrollada por la fibra se denomina *estrés*. En una estructura elástica tal como el esqueleto pulmonar, el estrés se asocia con la elongación (ΔL) de las fibras desde su posición de reposo (L_0) y ello se denomina *estiramiento* ($\Delta L/L_0$). El estrés y el estiramiento son las dos caras de la misma moneda, y están ligadas por la ecuación: $\text{estrés} = K \times \text{estiramiento}$, donde K es la constante Young del material. Si el estrés excede las propiedades tensiles de las fibras de colágeno por encima del “estrés de ruptura”, el pulmón presentará el clásico barotrauma. Cuando el estiramiento, sin alcanzar el nivel de ruptura física, no es fisiológico (volutrauma), los macrófagos, células endoteliales y epiteliales ancladas al esqueleto pulmonar son sometidas

a una tensión anormal, se activan los mecanocensores, y se producen citoquinas y una respuesta inflamatoria completa (biotrauma). Desde esta perspectiva, el VILI no es nada más que el excesivo estrés y estiramiento global/regional aplicado al “baby lung” (Gattinoni).

También se ha comprobado que la ventilación mecánica ejerce efectos profundos sobre la función tanto del surfactante endógeno como exógeno, resultando en un aumento de la tendencia al colapso alveolar, una necesidad de mayor presión en la vía aérea para reabrir y mantener abiertos los alvéolos, y un aumento en la tensión superficial a nivel de la interfase gas-líquido del alvéolo, con un aumentado gradiente de presión transmural capilar, lo que favorece el movimiento de fluidos en el pulmón. Más recientemente, se ha comprobado que la ventilación mecánica tiene significativos efectos sobre el nivel de células inflamatorias y mediadores solubles en el pulmón.

Desde el advenimiento de la ventilación mecánica, se ha sospechado que las presiones elevadas en la vía aérea podrían contribuir a la producción de patología pulmonar y cardiovascular. El término barotrauma se utiliza para designar aquellas situaciones en la cual se evidencia la presencia de gas extraalveolar, ya sea por el examen físico o radiológico, producido por la ventilación con presión positiva.

Fue necesario un largo período de investigación para descubrir un fenómeno poco aparente: la producción de un proceso inflamatorio dentro del pulmón como consecuencia de la acción repetida de estiramiento y presurización del tórax generada por la ventilación mecánica. El término volutrauma fue acuñado para describir este nuevo proceso de daño alveolar difuso, aumento de la permeabilidad vascular y presencia de infiltrados pulmonares, desencadenado por la ventilación mecánica.

Al momento actual, la mayoría de los autores aceptan el concepto de barotrauma, el cual tiene su contraparte radiológica y clínica en las lesiones de enfisema intersticial perivascular (PIE), quistes gaseosos intraparenquimatosos, enfisema me-

diastinal, neumotórax, neumoperitoneo, enfisema subcutáneo o embolismo gaseoso sistémico. La situación no es tan clara para el reconocimiento de las lesiones por volutrauma, debido a la dificultad del pasaje de los datos de la experimentación animal a la situación de la patología humana. Sin embargo, existe una tendencia a aceptar que el concepto de ruptura alveolar, el clásico barotrauma, se encuentra estrechamente relacionado con el concepto de daño alveolar difuso por volutrauma. Un estudio reciente de Gajic y col., avalaría esta relación. En el mismo se comprobó que en pacientes ventilados inicialmente por una patología pulmonar distinta al SDRA, la utilización de altos volúmenes corrientes y alta presión de insuflación se asocia con una incidencia elevada de SDRA secundario. En este contexto, se ha englobado al proceso dentro del término Injuria pulmonar inducida por el ventilador (VILI), para incluir ambos fenómenos producidos por la ventilación mecánica.

La patogenia de las lesiones de baro y volutrauma podría ser similar (Fig. 23/7). Durante la insuflación del parénquima pulmonar, la pared alveolar se estira en todos los planos y el tejido que se encuentra en el espacio perivascular adyacente a la pared alveolar tiende a afinarse. El punto de fijación entre los distintos elementos intersticiales y la pared alveolar (flechas finas) es una región de estrés concentrado y de probable ruptura. En presencia de una discontinuidad de la pared alveolar, el alto gradiente de presión entre la presión intraalveolar y la presión intersticial favorece la acumulación de aire en el espacio intersticial. En forma similar, el elevado gradiente de presión transvascular favorece la acumulación de edema en los ángulos alveolares. Se debe notar que los incrementos en la tensión superficial actúan en forma sinérgica con las fuerzas de interdependencia, ambos tendiendo a estirar la pared alveolar, aumentar el espacio intersticial y desprender las vainas perivascuales de los vasos sanguíneos centrales. En conclusión, se produce a la vez una tendencia al pasaje de aire desde el alvéolo al intersticio (barotrauma) y al pasaje de líquido de edema desde

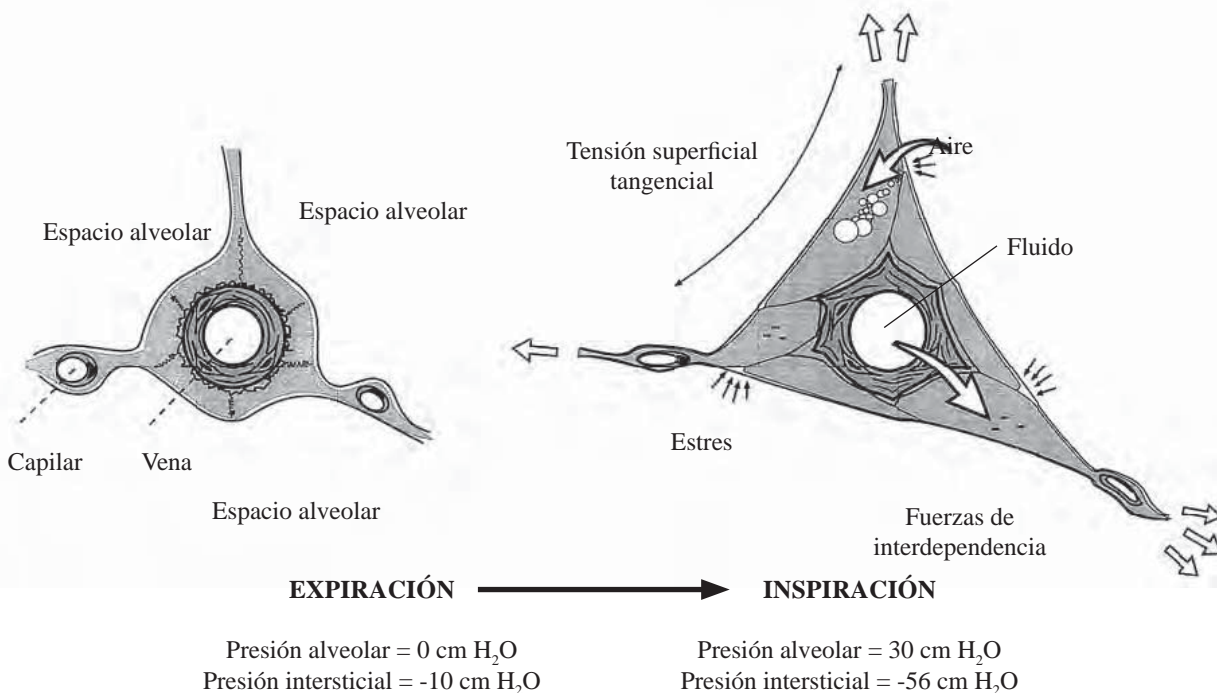


Fig. 23/7. Representación de las fuerzas que gobiernan el septum alveolar y el espacio intersticial durante la insuflación del pulmón (Amato M., Marini J.)

el vaso al intersticio (reacción inflamatoria del volutrauma). Una serie de estudios en animales han demostrado que, al menos en el pulmón normal, los volúmenes pulmonares elevados pero no las altas presiones intratorácicas por sí mismas son cruciales en la génesis del edema pulmonar inducido por el ventilador.

Barotrauma. El evento mecánico que inicia la lesión no es simplemente una elevación de la presión, sino una compleja interacción de factores que inducen injuria. La manera de aplicar la presión puede ser importante, y el ajuste de uno de los parámetros puede afectar a muchos otros. El ventilador ejerce su acción mecánica desfavorable inicial sobre la estructura celular alveolar a través de la aplicación de una presión positiva en la vía aérea en forma excesiva. Esta presión se logra durante cada respiración a través de un flujo inspiratorio ajustable. La presión aplicada, ya sea en forma constante (controlada por presión) o aumentando hasta un pico (controlada por volumen), tiene una duración específica, o tiempo inspiratorio. Durante el periodo espiratorio, por su parte, es habitual que exista una presión continua (PEEP). Cada uno de los factores precedentes desempeña un rol en la inducción de injuria pulmonar. Estudios fisiológicos básicos de las relaciones entre la presión y el volumen en el pulmón normal indican que, en teoría, las presiones que exceden los 30 a 35 cm H₂O pueden ser lesionantes, puesto que dichas presiones pueden insuflar partes del pulmón por encima de su capacidad total. Boussarsar y col., en un análisis de la literatura, comprobaron que existe una correlación entre los pacientes que reciben ventilación mecánica con una P_{plat} por encima de 35 cm H₂O y el desarrollo de barotrauma.

En un estudio reciente de Anzueto y col., evaluando una gran base de datos de pacientes ventilados con una técnica de volumen corriente y presión en la vía aérea limitados, el barotrauma se presentó en una pequeña cantidad de pacientes (2,9%), y se relacionó más estrechamente con la condición médica de base que con los parámetros del ventilador. En efecto, el barotrauma se presentó habitualmente en pacientes con enfermedad pulmonar de base (SDRA, asma o enfermedad intersticial pulmonar) y en pacientes que desarrollaron SDRA y/o neumonía asociada al ventilador como complicaciones de la ventilación mecánica. Si bien el barotrauma no se correlacionó con el modo de ventilación ni con las variables de ventilación, se asoció con una mayor duración de la ventilación mecánica, con un mayor tiempo de estadía en la UTI y en el hospital, y con un aumento de la mortalidad en UTI.

La forma clínica habitualmente reconocida de barotrauma es la presencia de gas extraalveolar. El gas que disecciona los espacios perialveolares se dirige hacia el mediastino, donde termina descomprimiéndose a través de otros planos fasciales produciendo las manifestaciones clínicas y radiográficas de neumotórax, enfisema subcutáneo, quistes aéreos subpleurales, neumomediastino y neumoperitoneo. Según la hipótesis de Macklin, cuando el enfisema intersticial da origen a un neumotórax, es habitualmente la pleura mediastinal la que se rompe, y no la pleura visceral. Sin embargo, en algunos casos la ruptura directa de quistes subpleurales también podría ser responsable de esta complicación.

La incidencia de neumotórax en pacientes que reciben ventilación mecánica oscila entre el 4 y el 15%, aunque en pacientes con traumatismo de tórax, estado asmático y neumonía por aspiración, la incidencia puede ser significativamente mayor. En el estudio de Gammon y col., la incidencia de neumotórax en pacientes con SDRA fue del 60%. Se debe tener en cuenta que, cualquiera sea su génesis, el 60 al

90% de los neumotórax que ocurren durante la ventilación a presión positiva son hipertensivos. Las consecuencias del neumotórax en un paciente que recibe ventilación mecánica incluyen el deterioro del intercambio gaseoso, pero más importante aún, efectos hemodinámicos adversos. La presencia de aire extraalveolar intratorácico puede aumentar la presión intratorácica, disminuyendo el retorno venoso al corazón derecho. La compresión del pulmón y de los vasos pulmonares puede aumentar la postcarga ventricular derecha, y los cambios geométricos intratorácicos también pueden disminuir la performance miocárdica.

Por desgracia, es difícil establecer con facilidad el diagnóstico radiográfico de neumotórax con una radiografía de tórax portátil tomada en UTI. Tocino y col. comprobaron que la localización de las colecciones gaseosas en los pacientes en UTI correspondieron en el 38% a la zona anteromedial, y en el 26% a la zona subpulmonar. Sólo el 22% de los neumotórax se localizaron en la zona tradicional apicolateral. Por ello, se debe estar atento a los siguientes signos alternativos: 1) presencia de una hiperlucidez relativa en el cuadrante abdominal superior; 2) presencia de un ángulo costofrénico profundo (signo del surco profundo); y 3) visualización del surco costofrénico anterior que resulta en un cambio curvilíneo en la densidad sobre el cuadrante superior. La tomografía de tórax puede ser definitiva en casos dudosos que justifiquen su realización.

Otras formas de aire extraalveolar pueden ser más banales pero preceden al desarrollo del neumotórax. El gas extraalveolar en el parénquima pulmonar (enfisema intersticial pulmonar, quistes aéreos subpleurales), o en el mediastino, puede romper los planos fasciales y producir un neumotórax con repercusión hemodinámica. En una revisión retrospectiva de Gammon y col., de pacientes que recibían ventilación mecánica, el enfisema mediastinal fue la manifestación inicial del gas extraalveolar en el 21% de los pacientes. En los pacientes con SDRA, esta incidencia alcanzó al 62%, y el 42% de éstos desarrollaron neumotórax en los tres días siguientes.

Es posible que el gas extraalveolar entre a la circulación sistémica si existe una comunicación broncovascular y un adecuado gradiente de presión. En tal sentido, se han descrito micro-embolizaciones en grandes vasos que reciben gas en forma preferencial en la posición supina: arteria torácica interna derecha, arteria carótida derecha y arteria coronaria derecha. Se ha sugerido que en pacientes con SDRA se debe considerar este diagnóstico en presencia de lesiones miocárdicas o cerebrales inexplicables.

Si el barotrauma es realmente un indicador de la severidad de la injuria pulmonar, se admite que su aparición puede tener cierta implicancia pronóstica. En efecto, cuando se ajustan para la condición inicial del paciente, los estudios de Schnapp y Amato han sugerido que los pacientes con barotrauma tienen cinco a seis veces más posibilidades de morir que los pacientes que no lo presentan. En un estudio reciente, Gattinoni halló una incrementada mortalidad asociada con la mayor incidencia de neumotórax en los pacientes con SDRA. Su conclusión fue que el barotrauma y las dificultades en la eliminación de CO₂ reflejan cambios estructurales hallados en el SDRA tardío. La degeneración quística con el remodelamiento pulmonar fueron hallazgos frecuentes en estos pacientes.

Volutrauma. Múltiples estudios experimentales han demostrado que la ventilación mecánica per se puede inducir o exacerbar un tipo de edema pulmonar de alta permeabilidad. En todos ellos se ha demostrado que la injuria pul-

monar inducida por el ventilador es debida a un volumen corriente elevado (V_T), más que a una elevada presión en la vía aérea (P_{aw}). Dreyfuss y Saumon han demostrado que el volumen de fin de inspiración es un determinante fundamental de lo que han denominado volutrauma, en oposición al barotrauma.

Los resultados de dos ensayos clínicos han demostrado la importancia de la reducción del volumen corriente. En el ARDSnet trial de 861 pacientes, los pacientes en el grupo que recibieron un V_T de 6 mL/kg experimentaron una reducción del 22% en la mortalidad en comparación con los pacientes que recibieron un V_T de 12 mL/kg; en este estudio, la diferencia en el V_T fue interpretada como causal. La presión en la meseta fue mayor en el grupo de alto V_T . Se constata, por otra parte, que la presión y el volumen están relacionados, evitando una presión en la meseta elevada y aumentando la PEEP se disminuye el V_T .

Atelectrauma. Varios investigadores han comprobado que la ventilación con bajos volúmenes de fin de espiración también se asocia con una agravación de la injuria pulmonar. Esta injuria estaría determinada por la apertura y cierre de las unidades pulmonares, lo que ha llevado a generar el término atelectrauma. La apertura de los alvéolos colapsados requeriría fuerzas considerablemente elevadas, y la tensión producida podría causar disrupción epitelial. En adición a ello, hay otros mecanismos posibles de lesión pulmonar en estas circunstancias. En la medida en que las unidades pulmonares estén llenas con fluido, tendrán una PO_2 alveolar menor, lo cual puede producir daño hipóxico. La ventilación con bajos volúmenes puede inhibir la producción de surfactante o determinar la eliminación de éste desde el alvéolo.

El empleo de PEEP para mantener el volumen de fin de espiración por encima del punto de inflexión inferior de la curva estática de presión volumen, parece ejercer un efecto protector. Este efecto protector podría resultar de la reducción del estrés cíclico pulmonar asociado con la repetitiva apertura y colapso alveolar, o de la disminución de las alteraciones hemodinámicas. Finalmente, los pulmones con lesiones previas son más susceptibles a la injuria inducida por el ventilador.

Biotrauma. Otra línea de evidencia importante es la que sostiene la hipótesis que la ventilación mecánica por sí misma puede influenciar en forma significativa la producción de mediadores inflamatorios. Tanto estudios clínicos como experimentales han comprobado una relación entre el desarrollo de anormalidades fisiológicas respiratorias y la producción de mediadores inflamatorios en el pulmón. En este sentido, se ha propuesto que la mecanotransducción (la conversión de las fuerzas físicas sobre los receptores de las membranas celulares en la activación de vías intracelulares de transducción de señales) jugaría un rol importante en determinar la estructura y función del pulmón. Las células pulmonares están expuestas a una serie de fuerzas físicas, incluyendo aquellas generadas por el volumen corriente, el flujo sanguíneo pulmonar pulsátil y la interacción de las células con la matriz extracelular. Estas fuerzas físicas pueden ser convertidas en señales bioquímicas capaces de alterar el fenotipo celular y el metabolismo. Se ha comprobado que las estrategias ventilatorias que lesionan al pulmón, influyen la infiltración y activación de neutrófilos y de macrófagos, así como la síntesis de mediadores inflamatorios. Además del efecto local a nivel pulmonar, estos mediadores podrían contribuir a una respuesta inflamatoria sistémica y la subsecuente

falla pluriparenquimatosa (ver más adelante). Por último, una serie de observaciones han conducido a una nueva hipótesis: la deformación mecánica de las células pulmonares puede disparar una vía mediada por la proteína G que activaría la señal ERK1/2 y Akt e inhibiría la apoptosis, lo que conduciría a la muerte celular por necrosis con la correspondiente respuesta inflamatoria local. La inhibición de esta vía facilitarían la apoptosis y preservaría al epitelio alveolar expuesto a la injuria por estiramiento. Slutsky ha agregado a los conceptos de barotrauma y volutrauma, el de biotrauma, para hacer referencia a esta particular relación físico-química.

Gurkan y col., han sugerido que las estrategias de ventilación mecánica tienen efectos diferenciales sobre los cambios inflamatorios sistémicos y pueden predisponer en forma selectiva a la disfunción orgánica múltiple. Estos autores sostienen que la liberación de mediadores inflamatorios locales y sistémicos sólo se produce si el pulmón es sensibilizado por el proceso inflamatorio primario de injuria pulmonar aguda, sugiriendo que el biotrauma solamente puede ocurrir si el estrés mecánico actúa como un "segundo golpe" al pulmón previamente inflamado.

Teniendo en cuenta los conceptos precedentes, se han tratado de delinear estrategias de ventilación mecánica que se asocien con un grado limitado de daño pulmonar. El mayor estudio randomizado y controlado que demostró beneficios sobre la mortalidad de una estrategia ventilatoria en adultos con SDRA fue publicado por el *ARDS Network del Nacional Heart, Lung and Blood Institute* en el año 2000. Este estudio fue diseñado para comparar dos modalidades de ventilación, volúmenes altos (V_T = 12 mL/kg de peso) y volúmenes bajos (V_T = 6 mL/kg) en pacientes con lesión pulmonar aguda y/o SDRA. Los criterios de inclusión fueron: una relación de $PaO_2/FiO_2 < 300$, presencia de infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax, intubación endotraqueal y ausencia de hipertensión en la aurícula izquierda. Los niveles de PEEP fueron determinados basándose en la respuesta de la saturación de oxígeno o la PaO_2 . Este estudio se finalizó antes de la fecha prevista debido a que se demostró una diferencia significativa en los pacientes que recibieron un V_T de 6 mL/kg. Un total de 841 pacientes fueron incluidos, la mortalidad en el día 180 fue de 39,8% en el grupo de 12 mL/kg y 30,4% en el grupo de 6 mL/kg, una reducción del 22% ($p < 0,005$). Basado en esta información, es que se proponen las recomendaciones incluidas en la Tabla 23/3 para ventilar pacientes con SDRA.

Toxicidad por oxígeno

La aplicación de altas fracciones de oxígeno inspirado (FiO_2) durante períodos prolongados de tiempo puede ser lesionante para el pulmón. En las condiciones experimentales, la lesión tisular depende de la FiO_2 y de la duración de la exposición. Debido a que la injuria alveolar es una función exponencial de la concentración de oxígeno inspirado, aun modestas reducciones en la FiO_2 por debajo de 0,6 podrían atenuar el daño tisular. No existen evidencias demostrativas de que la exposición sostenida a una FiO_2 menor de 0,5 produzca lesión tisular, y para los propósitos prácticos, la mayoría de los operadores no intentan medidas agresivas para reducir la FiO_2 por debajo de este valor. No ha sido establecida la combinación de la concentración de oxígeno y la duración de la exposición que produce daño pulmonar significativo en enfermedades en particular, y la misma podría variar con el tipo de enfermedad, la severidad de la misma y la susceptibilidad individual.

Tabla 23/3. Estrategia de ventilación con bajos volúmenes corrientes en el SDRA (NIH ARDS-NETWORK)

Calcular el peso corporal predecible:

Varón: Peso corporal en Kg : $50 + 0,91 \times (\text{altura en cm} - 152,4)$

Mujer: Peso corporal en Kg: $45,5 + 0,91 \times (\text{altura en cm} - 152,4)$

Modo ventilatorio: Asistido/Controlado por volumen hasta el retiro

Volumen corriente (Vt):

- Vt Inicial: ≤ 6 mL/kg del peso corporal predecible
- Medir la presión inspiratoria en la meseta (Pplat) cada 4 horas y luego de cada cambio en la PEEP o en el Vt.
- Si la Pplat es mayor de 30 cm H₂O bajar el Vt a 5 o 4 mL/Kg
- Si la Pplat es menor de 25 cm H₂O y el Vt menor de 6 mL/kg, aumentar el Vt en 1 mL/kg

Frecuencia respiratoria:

- Con los cambios iniciales en el Vt, ajustar la FR para mantener la ventilación minuto.
- Realizar ajustes subsiguientes en la FR para mantener el pH entre 7,30 y 7,45, pero no exceder una FR de 35 por minuto y no aumentar la frecuencia si la PaCO₂ es menor de 25 mm Hg.

Relación I:E: rango aceptable: 1:1 a 1:3, no utilizar *inverse-ratio*

Fi O₂, PEEP y oxigenación arterial:

Mantener la PaO₂ a 55 a 80 mm Hg o una saturación de 88 al 95%. Utilizar sólo la siguiente relación PEEP/Fi O₂:

Fi O ₂	0,3-04	0,4	0,5	0,5	0,6	0,7	0,7	0,7	0,8	0,9	0,9	1
PEEP	5	8	8	10	10	10	12	14	14	16	18	18-25

Manejo de la acidosis:

- Si el pH es menor de 7,30, aumentar la FR hasta que el pH sea igual o mayor de 7,30 o la FR igual a 35 por minuto.
- Si el pH permanece por debajo de 7,30 con FR de 35, considerar infusión lenta de bicarbonato.
- Si el pH es menor de 7,15, el Vt debe ser aumentado (la Pplat puede exceder de 30 cm H₂O)

Manejo de la alcalosis:

- Si el pH es mayor de 7,45 y el paciente no está desencadenando la ventilación, disminuir la FR pero no a menos de 6 por minuto.

Retiro de la ARM:

Iniciar el retiro de la ARM por presión de soporte cuando todos los criterios siguientes estén presentes:

- Fi O₂ menor de 0,40 y PEEP menor de 8 cm de H₂O
- Pacientes sin recibir agentes bloqueantes neuromusculares
- Esfuerzo inspiratorio aparente, detectable mediante la reducción de los niveles de PS.
- Presión arterial sistólica mayor de 90 mm Hg sin soporte vasopresor

Neumonía asociada a la asistencia ventilatoria

La neumonía nosocomial es una complicación común en los pacientes ventilados, que aumenta en forma significativa la morbilidad y la mortalidad. Los estudios epidemiológicos muestran una incidencia global del 20 al 40% en los pacientes ventilados por más de 48 horas, variando en las poblaciones de acuerdo con el motivo de la asistencia ventilatoria. La combinación de SDRA y neumonía es particularmente grave. En función de la importancia de esta patología, se analiza en un capítulo individual.

Disincronía paciente/ventilador

El ventilador mecánico puede interactuar con los esfuerzos del paciente durante las respiraciones asistidas, soportadas y espontáneas. Esta interacción se produce en las tres fases de la respiración: desencadenamiento, límite y finalización del ciclo. En forma ideal, para aliviar el trabajo respiratorio, el ventilador debería ser capaz de adaptarse a los cambios constantes de las demandas ventilatorias del paciente y de la mecánica del aparato respiratorio para producir una interacción sincrónica entre el paciente y la máquina. Desgraciadamente, este tipo de ventilador no está disponible y es frecuente que se produzca una disincronía entre el paciente y el ventilador.

La asincronía entre el paciente y el ventilador se puede evidenciar en la forma de un desencadenamiento inefectivo (esfuerzos inspiratorios perdidos), también conocida como asincronía de *trigger* inspiratorio, o en la inefectiva terminación de la respiración mecánica o asincronía del

trigger espiratorio. Ambas condiciones también se refieren como “asincronía de fase”; por ello la asincronía paciente-ventilador puede ser definida como una condición en la cual se produce una interacción inefectiva entre la respiración desencadenada por el paciente y la ventilación mecánica. Incluida en la asincronía paciente-ventilador también se encuentra la asincronía de flujo, en la cual el flujo liberado por el ventilador es inadecuado para satisfacer las demandas del paciente a pesar de existir una adecuada relación en los tiempos ventilatorios.

Si los sensores de desencadenamiento (*trigger*) son inapropiados en sensibilidad o velocidad de respuesta, pueden imponer al paciente una significativa carga de trabajo en tal momento. Igualmente importante es que durante el aporte de gas a un paciente con un estímulo ventilatorio activo, la máquina puede imponer una carga significativa si no está apropiadamente sincronizada con el esfuerzo muscular de aquél. Esto es particularmente cierto cuando se utilizan respiraciones cicladas por volumen y limitadas por flujo fijas, especialmente en pacientes con un estímulo ventilatorio muy activo. La mejoría de la sincronía en estos casos se puede lograr ajustando la patente de flujo, aumentando la frecuencia de respiraciones asistidas o sedando al paciente. Una técnica mejor para facilitar la sincronía es utilizando las variables formas de flujo que existen con las respiraciones limitadas por presión. Esta capacidad ha sido recientemente mejorada en los nuevos sistemas con la adición de un dispositivo de ajuste del tiempo de aumento de la presión (“velocidad de ascenso”).

La presencia de una disincronía entre el ventilador y el

paciente siempre debe ser considerada en aquellos pacientes agitados o con dificultad para retirarlos del respirador. En la actualidad existe la posibilidad de adaptar al ventilador a los requerimientos respiratorios del paciente respiración por respiración con una técnica de asistencia ventilatoria especial, la ventilación asistida proporcional, en la cual la presión aplicada por el ventilador es proporcional al esfuerzo del paciente.

Atrapamiento de aire o PEEP intrínseca (PEEPi)

Un tiempo espiratorio insuficiente puede determinar el atrapamiento de aire y el desarrollo de la llamada PEEP intrínseca o auto PEEP. Esto puede tener efectos profundos sobre el volumen aportado y sobre las presiones en la vía aérea. Si bien la PEEP intrínseca es en ocasiones recomendable en aquellas estrategias destinadas a alargar el tiempo inspiratorio, habitualmente este fenómeno es indeseable puesto que dificulta el control y puede causar riesgos por un aumento no reconocido de la presión en la vía aérea.

Una de las mejores maneras de controlar el desarrollo de un tiempo espiratorio inadecuado es evaluando la gráfica de flujo. Cuando el tiempo espiratorio es inadecuado, la señal de flujo espiratorio no retorna a la línea de base cero (Fig 23/8). En ausencia de una gráfica de flujo, se debe sospechar la existencia de un tiempo espiratorio inadecuado en los pacientes con alta demanda ventilatoria, especialmente aquellos con patología de la vía aérea. Clínicamente el desarrollo de PEEP intrínseca por un tiempo espiratorio inadecuado tiene los mismos efectos que una PEEP inapropiadamente aplicada: alta presión pico en la vía aérea, disconfort del paciente, compromiso hemodinámico o una disminución del volumen corriente en los modos limitados por presión. El ajuste del ventilador para reducir la PEEP intrínseca se logra con el acortamiento del tiempo inspiratorio, ya sea acelerando la velocidad de flujo o disminuyendo el volumen corriente.

El atrapamiento aéreo también se puede desarrollar como consecuencia del colapso dinámico de la vía aérea, aun en presencia de un tiempo espiratorio razonablemente largo. En adición a los efectos mencionados de la PEEP intrínseca, este tipo de atrapamiento aéreo se asocia con una dificultad para desencadenar respiraciones asistidas o soportadas. En estas circunstancias, una pequeña cantidad de PEEP aplicada,

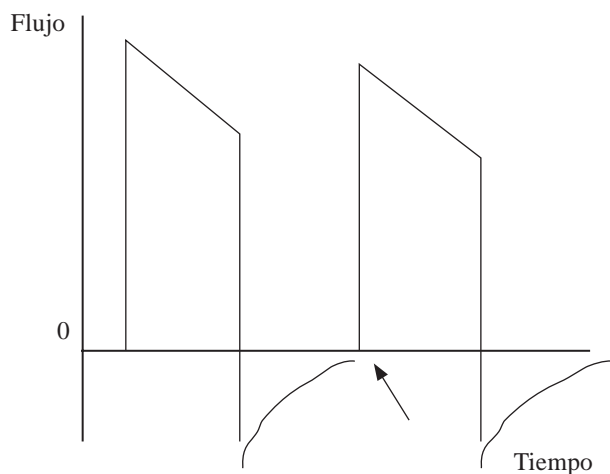


Fig. 23/8. Curva de flujo. La flecha indica la no llegada del flujo espiratorio a la línea de cero, lo que caracteriza la presencia de PEEP intrínseca.

menor que la PEEP intrínseca, reduce la carga impuesta.

Disfunción diafragmática inducida por el ventilador

En adición a las complicaciones ya citadas del soporte ventilatorio, una serie de evidencias sugieren que la ventilación mecánica, con la consiguiente inactividad del diafragma y la eliminación de la carga de actividad sobre el músculo, es una causa importante de disfunción diafragmática. Esta disfunción se ha referido como una pérdida de la capacidad del músculo para generar fuerza que está específicamente relacionada con el empleo de ventilación mecánica.

En el contexto clínico, la disfunción diafragmática inducida por el respirador (DDIR) es un diagnóstico de exclusión basado en 1) una historia clínica apropiada que incluya un periodo de ventilación mecánica controlada, y 2) la exclusión de otras causas posibles de debilidad diafragmática. El escenario clínico típico en el cual se sospecha esta patología es un paciente que es incapaz de ser retirado del respirador luego de un periodo de ventilación controlada. El fracaso de retiro se relaciona con una disfunción de los músculos respiratorios. Se deben descartar otras causas comunes de debilidad muscular respiratoria, incluyendo shock, sepsis, malnutrición, disturbios electrolíticos y desordenes neuromusculares adquiridos en terapia intensiva. En este escenario, se sospecha que la ventilación mecánica puede contribuir al fracaso de retiro de la ARM debido a la atrofia u otros efectos relacionados con la falta de uso de los músculos respiratorios.

La implicancia clínica más importante de los hallazgos precedentes es que aun luego de periodos relativamente cortos de ventilación mecánica, se puede producir una sustancial debilidad y agotamiento diafragmático, con los efectos adversos consecuentes en el proceso de retiro de la asistencia ventilatoria. Una serie de datos sugieren que los músculos intercostales también están afectados. En el futuro, se debe dar respuesta a una serie de preguntas en relación a esta complicación, incluyendo:

- Cual es el grado óptimo de esfuerzo muscular respiratorio que se debe mantener durante la asistencia respiratoria mecánica; y si este esfuerzo es capaz de prevenir o revertir la DDIR.
- Los métodos de soporte parcial de la ventilación son mejores que los métodos controlados, tanto para prevenir o para revertir la DDIR?
- En que medida participan en el desarrollo de la DDIR otros aspectos de la estrategia ventilatoria tales como la frecuencia respiratoria, el volumen corriente, y el empleo de PEEP?
- La susceptibilidad a la DDIR está influenciada por alteraciones previas de los músculos respiratorios?
- Cual es el mecanismo preciso de la debilidad diafragmática en la DDIR?

COMPLICACIONES SISTÉMICAS

Falla pluriparenquimatosa

Desde una perspectiva anatómica y fisiológica, el pulmón está colocado en forma ideal para afectar a los restantes órganos de la economía. La circulación pulmonar no solamente recibe el volumen minuto cardiaco total, sino que también es un gran reservorio de neutrófilos marginados. Por ello, existe la capacidad potencial para el pulmón de interactuar con, y contribuir al *pool* circulante de células inflamatorias.

La hipótesis corriente de la patogénesis del VILI incluye

la disrupción de la barrera alvéolo-capilar. Muchas estrategias clínicas de ventilación protectora se han focalizado en minimizar las fuerzas de tensión que actúan sobre el pulmón disminuyendo el volumen pulmonar al final de la inspiración y manteniendo una presión positiva al final de la espiración. En un estudio fundamental de Webb y Tierney se comprobó que la ventilación con altos volúmenes corrientes induce edema pulmonar y daño alveolar difuso histológicamente similar al del SDRA en un modelo de ratas. También comprobaron que la lesión era menos grave cuando se adicionaba PEEP. Dreyfuss y col., por su parte, comprobaron que la ventilación con altos volúmenes corrientes induce aumento de la permeabilidad y que el determinante principal de ello era la presión transpulmonar utilizada. Parker e Ivey mostraron que los cambios en las señales intracelulares también contribuyen al aumento del edema asociado con altos volúmenes corrientes. Como en el caso de la permeabilidad endotelial, la permeabilidad epitelial alveolar también aumenta con el aumento de los volúmenes pulmonares.

La hipótesis del biotrauma en el VILI es relativamente nueva y es objeto de intenso debate científico. En la hipótesis del biotrauma deben ser distinguidas dos vías independientes: a) la ventilación puede producir la liberación de mediadores, y b) estos mediadores presentan acciones biológicas sistémicas. La mayor parte de las investigaciones se han centrado en la primera parte de esta hipótesis. Es importante conocer que varios mecanismos son responsables de la liberación inducida por el ventilador de mediadores. Existen cuatro mecanismos principales, todos los cuales parecen ser clínicamente relevantes: a) fallo por estrés de la membrana plasmática (necrosis), b) fallo por estrés de la barrera endotelial y epitelial (decompartamentación) c) sobredistensión sin destrucción tisular (mecanotransducción), y d) efectos sobre la vasculatura, independientes de la distensión y ruptura.

Teniendo en cuenta que la presencia de mediadores inflamatorios en la circulación desempeña un rol crítico en la fisiopatología de la falla pluriparenquimatosa y del shock, en la medida en que la ventilación mecánica genere una liberación de tales mediadores desde el pulmón hacia la circulación, podrá contribuir a la iniciación o propagación de la respuesta inflamatoria sistémica. Existen evidencias en humanos con falla pluriparenquimatosa de que la mayor cantidad de citoquinas y lactato en la sangre se encuentra en la emergencia del órgano más dañado. En pacientes con SDRA, las concentraciones de IL-1 β y de IL-6 son mayores en la sangre arterializada, obtenida a través del Swan-Ganz con el balón insuflado, que en la sangre venosa mezclada, sugiriendo que el pulmón contribuye al mayor aporte de citoquinas a la circulación sistémica. Recientemente, Ranieri y col. y Stuber y col. comprobaron que la respuesta de citoquinas inducida por la ventilación mecánica puede ser atenuada empleando una estrategia que minimice la sobredistensión y el reclutamiento/dereclutamiento del pulmón.

Con respecto a la actividad biológica es importante destacar que no sólo se liberan mediadores inflamatorios, sino también la sustancia HSP-70 puede ser translocada desde el pulmón hacia la circulación. La ventilación aumenta la expresión del HSP-70 intracelular, lo que también implica que esta sustancia sea secretada rápidamente durante y luego del procedimiento de ventilación. La presencia de HSP-70 en el plasma puede activar la respuesta inmune innata, con la producción de mediadores inflamatorios. El HSP-70 es un ligando para el receptor polisacárido o el receptor TLR-4 de los monocitos y macrófagos, desencadenando por este mecanismo una liberación de mediadores inflamatorios.

En adición, el desarrollo de falla pluriparenquimatosa luego de la ventilación mecánica probablemente no se deba solamente al biotrauma sino que involucre procesos multifactoriales, algunos de los cuales se describirán a continuación.

Del mismo modo que se liberan mediadores inflamatorios a la circulación, la hiperinflación durante la ventilación mecánica también puede promover la traslocación de bacterias o sus productos desde el pulmón a la sangre, contribuyendo al desarrollo del FMO. En un modelo canino, Nahum y col., demostraron que una estrategia de ventilación que sobredistende el pulmón y que a su vez se asocia con la apertura y cierre repetitivo de los alvéolos facilita la traslocación de bacterias que previamente se han instilado en el interior de la tráquea. A resultados similares llegaron Murphy y col. en un modelo en conejos. Este efecto puede ser disminuido utilizando una técnica ventilatoria con adición de PEEP. Los autores sugieren que estos resultados probablemente sean atribuibles al daño de la membrana alvéolo-capilar con la disminución del umbral para la traslocación bacteriana.

Otro factor importante que puede ser producido localmente en el pulmón debido a la sobredistensión y ser liberado en la circulación es el ligando soluble Fas. Esta sustancia tiene la capacidad de acumularse en sitios de inflamación tisular y tiene el potencial de iniciar la apoptosis de leucocitos, células epiteliales y otras células parenquimatosas. La disregulación de las vías de apoptosis puede contribuir al daño epitelial que es característico de la injuria pulmonar aguda en humanos. Investigaciones recientes han demostrado que una estrategia ventilatoria agresiva puede conducir a la apoptosis de células epiteliales en distintos órganos de la economía, pudiendo estar involucradas en el proceso sustancias liberadas por el pulmón.

Los mecanismos descritos anteriormente tienen en común que los agentes involucrados, tales como mediadores inflamatorios, bacterias o productos bacterianos y sustancias solubles, son producidos localmente en el pulmón y liberados en la circulación. Sin embargo, otros mecanismos menos estudiados también pueden desempeñar un rol importante. En este sentido, parece ser significativo el rol de la inmunosupresión periférica y de la traslocación de bacterias y o productos del intestino

En la actualidad sólo se puede especular sobre las causas de la supresión de la función inmune periférica. Uno de los mecanismos posibles es que las citoquinas producidas en el pulmón produzcan redistribución leucocitaria desde la circulación sistémica al espacio alveolar, generando un disturbio en el balance de células T efectoras. Otro mecanismo importante podría ser desempeñado por el sistema adrenérgico. El estrés físico de la ventilación puede producir un aumento en la secreción de catecolaminas tales como dopamina, adrenalina y noradrenalina. La noradrenalina y especialmente la adrenalina ejercen sus efectos a través de la unión a receptores β_2 adrenérgicos de los leucocitos y otras células. La estimulación de estos receptores puede conducir a la producción intracelular de cAMP, que a su vez genera la subregulación de la producción de citoquinas proinflamatorias y aumenta la producción de citoquinas antiinflamatorias tales como la IL-10 y el TGF, lo cual volcaría el balance inmunológico hacia la inmunosupresión.

El intestino puede desempeñar un rol importante en la traslocación de bacterias y sus productos en la circulación. La interrelación entre intestino y traslocación bacteriana puede ser exacerbada por el aumento de la apoptosis epitelial en el intestino delgado debido a la ventilación mecánica. Por otra parte, la inmunosupresión periférica puede afectar al

sistema inmune intestinal en forma directa y contribuir a la traslocación bacteriana.

Por último, las variaciones individuales en la respuesta a la ventilación mecánica y al desarrollo de FMO es otro factor crucial probable. Recientemente se ha demostrado un polimorfismo en el TLR, receptor que se une a la molécula del lipopolisacárido determinando la respuesta a la infección. Puesto que la ventilación mecánica puede promover la traslocación de lipopolisacáridos desde el pulmón y o el intestino a la circulación sistémica, este polimorfismo del TLR-4 puede ser de gran importancia para determinar la susceptibilidad de un paciente en particular a los efectos inflamatorios de la ventilación mecánica.

A pesar de las consideraciones anteriores, ningún estudio ha demostrado que la falla pluriparenquimatosa pueda ser una consecuencia comprobada de la ventilación mecánica. Sin embargo, aceptando que los pacientes con SDRA generalmente fallecen de falla pluriparenquimatosa, se ha sugerido que el mayor factor generador de la misma podría ser la estrategia ventilatoria utilizada. Los datos experimentales sugieren que aquellas estrategias que causan sobredistensión de determinadas regiones pulmonares, o aquellas que causan una apertura/colapso repetitivo de las unidades pulmonares, serían más lesionantes. Según Slutsky y col., en los pacientes con enfermedades en las

cuales el volumen funcional del pulmón está disminuido, en forma secundaria a atelectasias, edema, consolidación y/o en los cuales existen episodios repetitivos de colapso/reclutamiento, existiría un riesgo elevado de desarrollo de una falla pluriparenquimatosa inducida por la ventilación. En la Fig. 23/9, modificada de Dreyfuss y Gaumon, se indican las distintas interacciones que podrían generar las lesiones por volutrauma y la falla pluriparenquimatosa en los pacientes ventilados.

Efectos hemodinámicos

Es conocido que la respiración, tanto espontánea como asistida, puede influenciar la performance cardiovascular. Los cambios en la presión pleural que repercuten sobre la hemodinamia se hacen más importantes en los pacientes críticos que requieren soporte ventilatorio. En el presente apartado se analizará la respuesta hemodinámica a la ventilación mecánica.

Retorno venoso al corazón derecho. La precarga probablemente sea mejor definida como el estiramiento presistólico de las fibras musculares del miocardio. Esto es imposible de medir *in vivo*, por lo que se han utilizado las presiones intracardiacas para estimar el llenado y el estiramiento de las cavidades cardíacas. Se debe tener presente que la presión transmural, más que la presión intracavitaria absoluta, es la que mejor refleja el tamaño de la cámara, debido a que es la

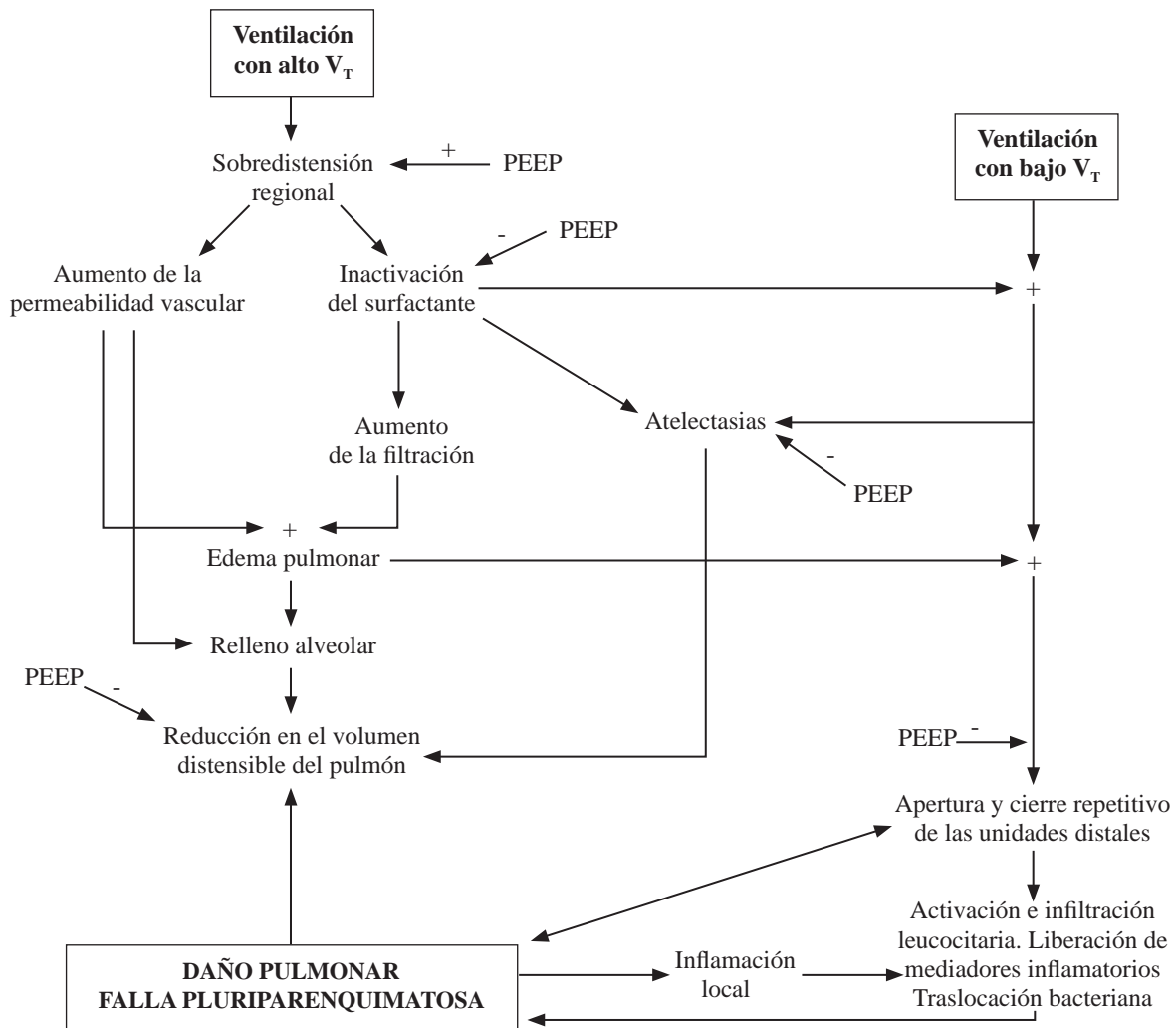


Fig. 23/9. Diagrama de la contribución de la ventilación mecánica a la injuria pulmonar. La PEEP generalmente se opone a la lesión (signo menos), excepto cuando contribuye a la sobreinsuflación (signo más).

presión intracardiaca en relación a la presión que la rodea lo que determina el volumen de la cavidad. La determinación de la presión intracardiaca en relación con la presión atmosférica puede producir resultados erróneos, debido a que la misma ignora la contribución de la presión intratorácica sobre la presión intracavitaria.

El retorno venoso al corazón derecho está determinado primariamente por la diferencia de presión, o gradiente de presión, entre la presión media sistémica y la presión auricular derecha. Durante la inspiración espontánea, la presión pleural se hace más negativa y reduce la presión auricular derecha absoluta, por disminución de la presión extracardiaca, lo que determina un aumento del flujo hacia el corazón derecho.

La ventilación con presión positiva tiene el efecto opuesto sobre el retorno venoso, debido a que la misma aumenta la presión intratorácica y la presión auricular derecha absoluta. Esto disminuye el gradiente para el flujo y el retorno venoso al corazón. En términos simples, el flujo de sangre hacia el ventrículo derecho se reduce, debido a que la diferencia entre las presiones intra y extratorácica es menor, lo cual en última instancia dificulta el flujo. La disminución en la precarga derecha, siguiendo la ley de Starling, limita el volumen de eyección del ventrículo derecho, la precarga del lado izquierdo, y disminuye la presión arterial sistémica.

La adición de presión positiva de fin de espiración (PEEP) se asocia con una mayor reducción en la presión transmural de llenado, con la disminución asociada en el volumen de eyección y en el índice cardiaco. La administración de volumen intravenoso corrige estas anomalías, lo cual confirma que la disminución en el volumen minuto cardiaco es consecuencia de la disminución del retorno venoso. La disminución de la precarga con la aplicación de PEEP se ha confirmado con estudios de resonancia magnética por imágenes y ecocardiográficos, que han mostrado una disminución progresiva en los volúmenes de fin de diástole de las cuatro cámaras con el aumento de la PEEP.

A pesar de la existencia de algunos estudios contradictorios, la gran mayoría de los datos coinciden en demostrar la presencia de una disminución en la precarga como factor causal más significativo de la reducción del volumen minuto cardiaco asociado con la ventilación mecánica. El mecanismo probablemente involucrado sea un aumento de la presión transmural del corazón derecho debido al aumento transmitido en la presión intratorácica con la ventilación a presión positiva. Esto, en definitiva, aumenta la presión contra la cual debe realizarse el retorno venoso, resultando en una disminución de la precarga.

Postcarga ventricular derecha. El aumento de la postcarga ventricular derecha puede limitar el volumen minuto cardiaco. La postcarga cardiaca derecha es una función de la resistencia vascular pulmonar (RVP), la cual se altera por los cambios en el volumen pulmonar. Existe una relación parabólica inversa entre la resistencia vascular pulmonar y los volúmenes pulmonares. La resistencia vascular pulmonar es mínima a la capacidad residual funcional, aumentando cuando el volumen pulmonar disminuye, por compresión de los vasos extraalveolares; y cuando el volumen pulmonar aumenta, por compresión de los vasos alveolares.

Se producen cambios similares en la RVP con la insuflación pulmonar con presión positiva. Como es de esperar, el gradiente de presión a través del lecho vascular (RVP) aumenta a medida que aumenta la presión transpulmonar durante la ventilación con presión positiva. A pesar de algunas dificultades para extrapolar los datos experimentales a la clínica, es evidente que la RVP aumenta significativamente con el

aumento del volumen pulmonar. La insuflación con presión positiva aumenta la RVP, lo cual en definitiva conduce a una disminución en el flujo pulmonar y por tanto en el volumen minuto del ventrículo derecho.

Se han demostrado cambios similares en la RVP con la aplicación de PEEP en preparaciones *in vivo*. Los incrementos progresivos de la PEEP no parecen alterar significativamente la postcarga hasta que los niveles alcanzan valores de 15 cmH₂O. Por encima de estos niveles, el volumen de fin de diástole ventricular derecho aumenta, y se comprueba una declinación en la función ventricular derecha. Estos datos sugieren un efecto variable dependiendo del nivel de PEEP aplicado. Los niveles bajos de PEEP tienen efectos predominantemente sobre la precarga, mientras que los niveles elevados pueden afectar la función ventricular derecha a través de un efecto negativo sobre la postcarga.

La conclusión de los datos disponibles permite establecer que la ventilación a presión positiva y los niveles bajos o moderados de PEEP aumentan la RVP y la postcarga ventricular derecha pero con mínimos efectos sobre el volumen minuto cardiaco derecho. Cuando existe disfunción ventricular derecha, hipovolemia, reducción de la vasculatura pulmonar, hiperinsuflación pulmonar, o valores extremos de PEEP, los efectos negativos de la ventilación mecánica sobre la postcarga ventricular derecha y el volumen minuto cardiaco pueden ser más pronunciados.

Precarga ventricular izquierda. Los efectos de la ventilación mecánica sobre la precarga ventricular izquierda son complejos y en ocasiones controvertidos. Dos mecanismos fisiopatológicos pueden producir una disminución en la precarga ventricular izquierda: un cambio en el flujo desde el circuito pulmonar o un cambio de la compliance ventricular izquierda. La mayoría de los datos existentes provienen de la experiencia en animales.

Como ya se adelantó, la ventilación a presión positiva puede comprometer el volumen minuto del corazón derecho, y como consecuencia de ello, alterar la precarga ventricular izquierda. Sin embargo, la insuflación pulmonar también puede expeler sangre desde el lecho pulmonar, con un aumento potencial en el llenado de la aurícula izquierda con cada ventilación a presión positiva. En definitiva, la precarga ventricular izquierda con ventilación positiva es variable y depende de la presión alveolar.

A pesar de los resultados contradictorios obtenidos, los estudios del tamaño de las cámaras cardiacas con MRI han documentado una disminución en el volumen de fin de diástole ventricular izquierdo con la ventilación a presión positiva y no con la respiración espontánea. Estos estudios sugieren que la reducción en la presión de fin de diástole ventricular izquierda y en el volumen respectivo son el resultado de una disminución del retorno venoso pulmonar.

Debido a la elevación significativa en la presión intratorácica con la adición de PEEP, los cambios hemodinámicos ventriculares izquierdos son más significativos. El ventrículo izquierdo se hace progresivamente más pequeño con el aumento de los niveles de PEEP, sugiriendo una pronunciada disminución en la precarga debido a una reducción en el retorno venoso pulmonar o a un cambio en la compliance.

Como consecuencia de que ambos ventrículos se encuentran contenidos en el saco pericárdico y comparten una pared, el septum interventricular, el ventrículo derecho y el izquierdo son interdependientes. La administración de volumen o la oclusión de la arteria pulmonar sobrecargarán al ventrículo derecho y provocarán un desplazamiento del septum hacia el ventrículo izquierdo. Esto potencialmente limita el lleno

ventricular izquierdo, debido a un cambio en la compliance, que en última instancia compromete al volumen minuto cardiaco. El espacio cardiaco restringido puede potenciar esta interacción interventricular limitando la expansión de la pared libre ventricular.

Una serie de investigaciones han permitido establecer que durante la ventilación con presión positiva con presión de fin de espiración cero (ZEEP) no se produce una sobrecarga ventricular derecha. Por tanto, la disminución en la compliance ventricular izquierda y o en la precarga no debe ser atribuida a una interdependencia ventricular. En cambio, la PEEP aumenta la presión intratorácica y tendría un efecto más significativo sobre la compliance ventricular izquierda y la interdependencia ventricular que la IPPV sola. Cassidy y col. han sugerido que la reducción en el volumen de fin de diástole ventricular izquierdo en estas circunstancias podría depender de una sobrecarga ventricular derecha con desviación del septum interventricular, o más probablemente, de una compresión de la pared lateral del ventrículo izquierdo por el pulmón.

En resumen, la evidencia que examina los efectos de la ventilación mecánica sobre la precarga ventricular izquierda es contradictoria y confusa. Aunque lejos de ser concluyente, una interpretación razonable de los datos es que la ventilación a presión positiva probablemente disminuye la precarga ventricular izquierda, lo cual puede deberse a una variedad de mecanismos, incluyendo una disminución en el aporte de volumen desde el ventrículo derecho, a interacciones con el ventrículo derecho, y/o a un aumento de los efectos de la presión intratorácica sobre la vasculatura pulmonar.

Postcarga ventricular izquierda. Del mismo modo que los cambios en la presión intratorácica afectan al gradiente del flujo de sangre que retorna al corazón, el gradiente de presión intratorácica-extratorácica pueden contribuir a la función ventricular izquierda. Durante la inspiración espontánea, la presión intratorácica disminuye. Esto aumenta el gradiente contra el cual debe bombear el ventrículo izquierdo, lo que puede disminuir potencialmente el volumen eyectado. Con una respiración a presión positiva o PEEP, este cambio en el gradiente es revertido, por lo que se reduce la postcarga y se puede producir una mejoría del volumen minuto. La maniobra de Valsalva simula una respiración a presión positiva, por el aumento de la presión intratorácica. Aunque la maniobra de Valsalva disminuye el retorno venoso, la velocidad de acortamiento de la fibra miocárdica no disminuye como es de esperar, lo que se ha atribuido a la reducción de la postcarga.

Es muy difícil evaluar los efectos de la ventilación mecánica sobre la postcarga aislada, debido a que la mayoría de sus mediciones también son afectadas por los cambios concomitantes de la precarga y de la contractilidad.

Aunque el efecto hemodinámico predominante de la ventilación a presión positiva es una disminución del volumen minuto cardiaco, es importante recordar que el aumento de la presión intratorácica reduce la postcarga ventricular izquierda y puede potencialmente aumentar el volumen minuto en estados de dependencia de la postcarga, como en el caso de la insuficiencia cardiaca congestiva.

Contractilidad. La ventilación a presión positiva y la PEEP potencialmente tienen un efecto inotrópico negativo, y pueden explicar algunos de los descensos observados en el volumen minuto cardiaco. Los mecanismos propuestos incluyen disminución de la perfusión coronaria, alteración de la geometría ventricular, y modulación de los reflejos autonómicos. En condiciones de estenosis coronaria, hipovolemia o

hipotensión, la PEEP puede comprometer el flujo coronario debido a una incapacidad para autoregularse. Esto conduce secundariamente a una disfunción ventricular.

La conclusión en este terreno es que es posible, o incluso probable, que la ventilación mecánica produzca una respuesta inotrópica negativa que queda enmascarada por la reducción concomitante en la postcarga ventricular izquierda.

Frecuencia cardiaca. La respuesta de la frecuencia cardiaca a la insuflación pulmonar es variable, aunque la mayoría de los estudios que examinan las respuestas hemodinámicas a la ventilación mecánica han comprobado una significativa disminución en la frecuencia cardiaca o por lo menos una tendencia a ello.

Glick y col. han comprobado que en todos los animales de experimentación estudiados, se observa una disminución en la frecuencia cardiaca con la ventilación mecánica, que puede ser abolida con la vagotomía. Esto sugiere que la insuflación del pulmón con presión positiva desencadena efectos mediados por el vago, independientemente de los reflejos vasculares.

De los datos disponibles, se concluye que la insuflación del pulmón con presión positiva resulta en una respuesta de bradicardia mediada por vía colinérgica y β adrenérgica. La PEEP parece al menos eliminar la taquicardia que se espera que acompañe normalmente a la disminución de la presión arterial inducida por su empleo.

Resistencia vascular sistémica. En condiciones normales, el aumento en la resistencia vascular sistémica debería compensar la disminución del volumen minuto cardiaco producida por la ventilación mecánica. Sin embargo, del mismo modo que ocurre con la respuesta de la frecuencia cardiaca, las mediciones de resistencia vascular sistémica en asistencia respiratoria revelan una respuesta paradójica a la insuflación pulmonar. La insuflación pulmonar, ya sea con presión positiva en la asistencia respiratoria mecánica, o por respiración espontánea, tiende a producir una disminución en la resistencia vascular sistémica. El grado de cambio en la resistencia vascular parece estar directamente relacionado con la presión de distensión pulmonar.

La aplicación de PEEP modifica la respuesta precedente, observándose un aumento en la resistencia vascular sistémica con la misma, probablemente debido al aumento en el nivel de actividad simpática producido por la adición de PEEP.

Efectos sobre la presión arterial sistémica. Los mecanismos precedentes justifican la hipotensión que con frecuencia sigue en forma inmediata a la intubación y al inicio de la asistencia ventilatoria, en particular en presencia de hipovolemia. La caída brusca del tono simpático como consecuencia de la inducción de anestesia es otro mecanismo, y la hipotensión causada por una disminución del tono venoso, tal como ocurre en la sepsis, la lesión medular y la hipoglucemia, también puede contribuir.

La mayor causa de hipotensión en el paciente en asistencia ventilatoria es la hipovolemia, la cual tiene una multitud de causas. El paciente crítico frecuentemente está deshidratado, lo cual puede corresponder a una inadecuada resucitación con líquidos, al empleo de un régimen de mantenimiento escaso o a un aumento significativo de las pérdidas.

El impedimento al retorno venoso al corazón izquierdo puede estar determinado por un aumento de la presión intratorácica o por tromboembolismo pulmonar. La aplicación de PEEP disminuye el retorno venoso, resultando en una disminución del volumen minuto cardiaco y de la presión arterial media. La hiperinflación dinámica, si es de magnitud, puede actuar del mismo modo. El neumotórax a tensión crea

una anomalía hemodinámica similar, sólo que en forma más severa y aguda. El barotrauma, en cualquiera de sus formas, se puede asociar con hipotensión.

La hipotensión también puede ser un indicador inicial de disfunción cardíaca. La isquemia miocárdica altera en forma significativa el volumen minuto cardíaco, y puede ocurrir como evento primario o secundario a la enfermedad crítica. En estos casos, en pacientes con catéter de arteria pulmonar, se puede comprobar que la hipotensión arterial se asocia con una presión capilar pulmonar normal o elevada.

La respuesta inflamatoria sistémica (RIS), sea de origen séptico o no, se asocia habitualmente con hipotensión. Los pacientes con RIS generalmente tienen un volumen minuto elevado y una resistencia periférica baja. El tratamiento inicial de la hipotensión se puede realizar con soluciones cristaloides o coloides, y en caso de no tener una respuesta adecuada, se puede recurrir al empleo de vasopresores.

Las drogas constituyen una causa mayor de hipotensión. Los pacientes intubados generalmente requieren sedación y control del dolor, lo cual se logra habitualmente con el empleo de benzodiazepinas, narcóticos o agentes anestésicos tales como el propofol. Un efecto colateral habitual de estas medicaciones es la hipotensión, debido a sus propiedades vasodilatadoras.

Una situación clínica en la cual la intubación y la iniciación de ventilación a presión positiva se asocia con frecuencia con hipotensión arterial es la de las exacerbaciones agudas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En estos casos, el empleo de altos volúmenes corrientes produce hiperinsuflación dinámica y autoPEEP, con deterioro hemodinámico. El empleo de volúmenes corrientes pequeños (5-7 mL/kg); el empleo de flujos inspiratorios rápidos, para acortar el tiempo inspiratorio y permitir un mejor vaciado espiratorio y el evitar la hiperventilación inicial previenen esta complicación.

Otras complicaciones

Dentro de la amplia variedad de complicaciones no pulmonares ni cardiológicas que se han descrito para la ventilación mecánica, quizá las más importantes son las que involucran a los aparatos renal, gastrointestinal y nervioso central.

El daño psicológico durante la ventilación mecánica es muy común, por razones tales como la privación de sueño, dolor, ansiedad, incapacidad de comunicación, y el empleo de drogas con propiedades disociativas. Esto es particularmente importante en los pacientes ancianos. Es conocido que los ancianos tienen un riesgo aumentado de enfermedades del sistema nervioso central, tales como demencia o accidentes cerebrovasculares, o de desarrollar delirio profundo cuando se encuentran en UTI. Tales disturbios neurológicos pueden afectar en forma directa a los pacientes en ARM, en especial en la etapa de retiro de la asistencia, pudiendo interferir con la habilidad de proteger la vía aérea, con la terapia física y con los intentos de movilización, limitando de este modo la liberación exitosa del respirador. Ello puede prolongar la intubación, conducir a la reintubación e incrementar el riesgo de neumonía nosocomial e incluso de muerte. Los protocolos recientes relacionados con la sedación y analgesia pueden prevenir estas anomalías y contribuir a una disminución de las complicaciones finales.

La disfunción renal durante la ventilación mecánica se supone consecuencia de la reducción del volumen sanguíneo circulante. Esto tiende a alterar la perfusión del parénquima renal, redistribuyendo el flujo sanguíneo renal, liberando hormona antidiurética con o sin inhibición del factor natriu-

rético atrial. En cualquier caso, la manifestación habitual es la reducción del *clearance* de agua libre y la retención generalizada de fluidos.

Las consecuencias gastrointestinales de la ventilación mecánica incluyen la distensión intestinal, hipomotilidad, vómitos y ulceraciones mucosas y sangrado digestivo. La hemorragia digestiva se considera un riesgo común en pacientes con asistencia ventilatoria, siendo esta condición una de las pocas en las cuales se justifica el empleo rutinario de profilaxis con sucralfato o inhibidores H₂.

La disfunción hepática es una consecuencia poco frecuente de la asistencia ventilatoria, aunque el empleo de PEEP se ha asociado con hiperbilirrubinemia y elevaciones moderadas de las enzimas hepáticas, probablemente en relación con una alterada perfusión hepática y una oposición al drenaje venoso del hígado.

La elevación de la presión intratorácica puede elevar la presión venosa yugular y la presión intracraneana, reduciendo la presión de perfusión cerebral. Estos efectos tienen particular importancia en aquellas situaciones en que existe una reducción de la perfusión cerebral por aumento de la presión intracraneana.

RETIRO DE LA ASISTENCIA RESPIRATORIA MECÁNICA

Concepto

El retiro de la asistencia respiratoria mecánica es el proceso de suspensión abrupta o gradual del soporte ventilatorio, cuando la causa de la insuficiencia respiratoria se encuentra en vías de resolución. Para muchos pacientes, el reasumir la ventilación espontánea es un acto simple. En otros, el proceso de suspensión del apoyo ventilatorio induce importantes cambios en parámetros respiratorios y no respiratorios, y se puede asociar con complicaciones e imposibilidad de lograr el objetivo. Tales pacientes requieren un retiro más gradual, especialmente aquellos que se recuperan de un episodio prolongado de insuficiencia respiratoria o pacientes con EPOC, severa insuficiencia cardíaca o trastornos neurológicos centrales. En tales casos, el período de retiro del respirador puede representar más del 40% del tiempo total de asistencia ventilatoria.

En el idioma diario de las UTI, el proceso de discontinuar la ventilación mecánica habitualmente se refiere como destete o *weaning*. En sentido estricto, el término hace referencia al lento decremento en la cantidad de soporte ventilatorio a medida que el paciente asume una mayor proporción de la ventilación total. Sin embargo, muchos médicos utilizan el término en el sentido amplio para referirse a todos los modos de discontinuar el apoyo ventilatorio. En este capítulo el término destete o retiro de la ARM se utiliza en el sentido amplio, haciendo referencia a cualquier modalidad de suspensión de la asistencia.

El destete de la ventilación mecánica habitualmente implica dos aspectos separados pero estrechamente relacionados, la discontinuación de la ventilación mecánica y la remoción de la vía aérea artificial. El primer problema para el médico es como determinar que un paciente es capaz de reasumir la ventilación por sí mismo. Varios estudios han mostrado que un método directo de evaluar la capacidad de mantener la respiración espontánea es simplemente iniciar un ensayo de ventilación espontánea. Una vez que el paciente es capaz de mantener una respiración espontánea, un segundo aspecto a evaluar es cuando retirar la vía aérea artificial, en particular

el tubo endotraqueal. Esta decisión se debe tomar en base al estado mental del paciente, los mecanismos de protección de la vía aérea, la capacidad de toser y las características de las secreciones. Si el paciente tiene un sensorio adecuado con mecanismos de protección de la vía aérea intactos, y no tiene secreciones excesivas, es razonable proceder a la extubación.

Condiciones requeridas para iniciar el retiro de la ARM

La predicción del retiro de la asistencia respiratoria es el proceso de estimación de la posibilidad de éxito o de fracaso de tal retiro y o de la extubación, en un paciente específico en un momento específico. El proceso de estimación de la evolución del retiro se puede realizar mediante la aplicación de un predictor de retiro para calcular la probabilidad del éxito o fracaso de la maniobra. Se debe tener presente que a pesar de aplicar los más variados índices predictivos, la incidencia de reintubación continúa siendo elevada, alcanzando al 12 al 25% de los pacientes.

Se han propuesto múltiples predictores independientes. Los predictores simples incluyen medidas de la mecánica respiratoria y del trabajo respiratorio (ej: capacidad vital forzada, presión inspiratoria máxima), medidas del intercambio gaseoso (relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ y $\text{PaO}_2/\text{PAO}_2$), y medidas de la adecuación de la perfusión sistémica (pH intragástrico). Se debe tener presente que el valor predictivo positivo estima la posibilidad de que el paciente podrá ser retirado del respirador si el predictor indica éxito, y el valor predictivo negativo establece la posibilidad de fracaso de la maniobra si el predictor indica fracaso. Se admite que los predictores univariados son indicadores más confiables del éxito que del fracaso del retiro. Para mejorar la capacidad de predecir el éxito o fracaso del retiro, se han desarrollado una serie de predictores multivariados (Tabla 23/4).

Condiciones generales. Como regla general, el retiro del respirador debe comenzarse tan pronto como las condiciones del paciente hayan mejorado y hagan presumir que aquél podrá reasumir su respiración espontánea. Como ya se ha descrito, la intubación endotraqueal y la ventilación mecánica se asocian con múltiples complicaciones, y cuanto más corto sea el período de ventilación mecánica mayor será la posibilidad de reducir la incidencia de tales complicaciones. Los intentos apresurados de retiro, sin embargo, también pueden ser contraproducentes. En los últimos años, una serie de ensayos controlados han demostrado que la duración de la ventilación mecánica y del período de retiro pueden acortarse utilizando protocolos en lugar de la práctica tradicional de recurrir a las preferencias del médico tratante.

Antes de iniciar un intento de retiro de la asistencia ventilatoria, se debe comprobar que el paciente reúne una serie de condiciones que harán factible tal retiro, las que se enumeran a continuación.

1. Resolución o mejoría de la causa de la falla respiratoria
2. Suspensión de las drogas sedantes y bloqueantes neuromusculares
3. Estado de conciencia aceptable (despertable, score de Glasgow ≥ 13)
4. Ausencia de sepsis grave o marcada hipertermia
5. Estabilidad hemodinámica ($\text{FC} \leq 130$, presión arterial estable, sin vasopresores)
6. Ausencia de trastornos electrolíticos o metabólicos
7. Adecuado nivel de hemoglobina ($\geq 8-10$ g/dl)
8. No necesidad de realizar procedimientos quirúrgicos bajo

anestesia general dentro de las 24-48 horas inmediatas

9. Adecuada oxigenación

10. Adecuada función ventilatoria

Intercambio gaseoso pulmonar. Antes de iniciar el ensayo de retiro debe ser evaluada la adecuación del intercambio gaseoso pulmonar. La PaO_2 mínima requerida es igual o mayor de 60 mm Hg para una FiO_2 menor o igual a 0,4 y una PEEP igual o menor de 5 cm H_2O . Otras determinaciones útiles incluyen un valor de la $\text{PaO}_2/\text{PAO}_2$ igual o mayor de 0,35, una A-a O_2 menor de 350 mm Hg, o una $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ mayor de 200. Aunque la oxigenación arterial es esencial para iniciar el retiro, el valor predictivo de estos índices para el éxito del mismo habitualmente es bajo.

Capacidad del sistema respiratorio. La *endurance* del sistema respiratorio parece ser el mayor determinante del éxito del retiro de la asistencia respiratoria. Una determinación de la eficacia del sistema respiratorio y de la reserva ventilatoria parece ser útil para identificar a aquellos pacientes que están en condiciones de reasumir la ventilación espontánea. Se han propuesto con este fin múltiples índices. Algunos pueden ser obtenidos fácilmente a la cabecera de la cama con un espirómetro mientras el paciente respira aire ambiente antes de la discontinuación de la ventilación: capacidad vital mayor de 10 mL/kg, volumen corriente espontáneo mayor de 5 mL/kg, frecuencia respiratoria menor de 35 por minuto, ventilación minuto menor de 10 a 15 l/min., o ventilación voluntaria máxima al menos doble a la ventilación minuto. Muchas de estas determinaciones, sin embargo, requieren un paciente cooperativo. La presión inspiratoria máxima ($P_{i\text{max}}$) puede ser medida aun en el paciente que no colabora, mediante la colocación de una válvula unidireccional en la vía aérea. Se considera el valor más negativo obtenido durante una oclusión de al menos 20 segundos. Se han propuesto valores umbral de -15 a -30 cm H_2O .

Recientemente se han propuesto índices combinados. Yang y Tobin propusieron el índice de respiración rápida y superficial o relación entre la frecuencia respiratoria y el volumen corriente (f/V_T) como el predictor más adecuado de fracaso del retiro. En su estudio, el 95% de los pacientes que tenían un f/V_T mayor de 105 fracasaron en un ensayo de retiro de la ventilación. Sin embargo, otros autores han informado un valor predictivo menor de este índice. Epstein y col., hallaron que el fracaso en la extubación sólo ocurría en el 27 al 40% de los pacientes que presentaban un f/V_T mayor de 100. Los estudios de Esteban y col. muestran que el fracaso en el retiro de la asistencia ventilatoria sólo afecta al 40% de los pacientes con un f/V_T mayor de 100. Krieger y col., por su parte, comprobaron que en los ancianos el umbral de corte del f/V_T se debe elevar a 130. A la luz de estos estudios, parece aceptable que un valor f/V_T elevado no constituye una indicación para retardar un ensayo de retiro del respirador; y es posible que los pacientes sean ventilados durante un período innecesariamente prolongado de tiempo si la decisión para iniciar el retiro se basa en valores normales de la relación f/V_T . Chatila y col., por su parte, han comprobado que el valor predictivo del f/V_T medido sólo un minuto después del retiro de la asistencia fue significativamente menor que el realizado 30 minutos después de la ventilación espontánea. Los pacientes que fallan tienden a respirar más rápida y superficialmente durante el curso del procedimiento, mientras que aquéllos que pueden ser retirados con éxito tienden a respirar más lentamente. A pesar de los inconvenientes precedentes, el índice f/V_T es uno de los mejores índices para predecir el retiro de la ARM, es de fácil aplicación y puede ser empleado para

identificar a aquellos pacientes que van a tolerar un ensayo de retiro del ventilador.

Otro valor propuesto es el de la presión de oclusión de la vía aérea ($P_{0,1}$). La $P_{0,1}$ es la presión generada en la vía aérea durante los primeros 100 mseg de la inspiración con flujo cero, y representa el acoplamiento entre el estímulo del sistema nervioso central y los músculos respiratorios. Su medida no requiere la cooperación del paciente, pero es más compleja que la relación f/V_T . En sujetos normales, la $P_{0,1}$ es menor de 2 cm H_2O . Un valor elevado de $P_{0,1}$ indica un alto estímulo del centro respiratorio y una elevada actividad de los músculos respiratorios. Una $P_{0,1}$ elevada es característica de los pacientes con insuficiencia respiratoria. Se han propuesto como valores umbrales 6 cm H_2O medidos luego del retiro del ventilador; o 4,5 cm H_2O , medidos con 20 cm H_2O de presión de soporte. En el estudio de Fernández y col., durante un primer ensayo de respiración espontánea sobre presión de soporte, la determinación de la $P_{0,1}$ y de la $P_{0,1} * f/V_T$ fue de escasa utilidad para predecir el fracaso de la extubación.

Debido a que la incapacidad de sostener la respiración espontánea frecuentemente es multifactorial en origen, se ha sugerido que un índice que evalúe varios determinantes fisiológicos podría tener un mejor valor predictivo. Yang y Tobin evaluaron el índice CROP (*compliance*, frecuencia, oxigenación y presión). Esta medición es más dificultosa para ser realizada a la cabecera del paciente.

En la Tabla 23/4 se indican los índices predictivos de la evolución del retiro de la asistencia ventilatoria, y su respectiva sensibilidad y especificidad, a partir del estudio de Yang y Tobin (N Engl J Med 324:1447-1991). A pesar de los resultados aparentemente satisfactorios descritos, diversos autores han sugerido que el retiro de la ARM debe estar basado en la evaluación clínica y en protocolos estrictos, y que el empleo de índices predictivos corrobora escasamente el juicio clínico.

La observación del paciente durante el inicio de la respiración espontánea continúa siendo un método útil y habitualmente utilizado para predecir el éxito del retiro del respirador. El uso de los músculos accesorios (esternocleidomastoideo, supraclaviculares, toracoabdominales) o un índice de respiración rápida y superficial indican que la demanda impuesta al sistema respiratorio excede la capacidad de éste. Un aumento en la frecuencia respiratoria, en ocasiones asociado con arritmias, elevación de la presión arterial, ansiedad y sudoración durante el test de respiración espontánea, es índice de mala tolerancia.

Vallverdu y col. han establecido recientemente que la exactitud diagnóstica de diferentes parámetros de retiro difiere de acuerdo con la causa de base de la insuficiencia

respiratoria. Específicamente, en una serie de 217 pacientes consecutivos con fallo respiratorio de varias etiologías, el índice de respiración rápida y superficial demostró una mayor efectividad para predecir el éxito del retiro en pacientes con EPOC (0,76), pero menor exactitud en pacientes con enfermedad neuromuscular (0,65), o con otras causas misceláneas de insuficiencia respiratoria (0,66). Por el contrario, los valores de presión inspiratoria máxima y de presión espiratoria máxima distinguen mejor los pacientes que van a ser extubados cuando la causa de la falla respiratoria es una enfermedad neurológica.

Criterios de extubación. El tubo endotraqueal puede ser necesario para proteger la vía aérea o asegurar la aspiración de secreciones, aun cuando la fuerza ventilatoria espontánea sea adecuada. Pocos tests clínicos permiten evaluar la posibilidad del paciente de tolerar la extubación traqueal. Un retiro satisfactorio del respirador no asegura que también la extubación vaya a ser exitosa. Estas son dos fases distintas del proceso de liberación de la asistencia ventilatoria. Es muy importante establecer la capacidad del paciente para tolerar la extubación, ya que la reintubación se asocia con un riesgo incrementado de neumonía nosocomial, probablemente relacionado con la aspiración de secreciones faríngeas o contenido gástrico.

Debido a que no existen medidas objetivas que permitan predecir adecuadamente la evolución de la extubación, el médico se debe basar en una evaluación clínica adecuada para establecer cuándo el paciente reúne las condiciones siguientes:

1. El nivel de conciencia permite prever que el paciente mantendrá una vía aérea permeable, podrá protegerse de la aspiración, y participar de la quinesioterapia respiratoria.
2. Permeabilidad adecuada de la vía aérea. El edema laríngeo postintubación puede producir fallo respiratorio, especialmente en los pacientes con reserva respiratoria límite. Aunque se ha sugerido el pretratamiento con dexametasona intravenosa, su eficacia no ha sido probada. Otros han sugerido evaluar la pérdida alrededor del tubo con el manguito desinflado. Un test de pérdida positivo es favorable, pero su especificidad es baja.
3. Asegurar un adecuado reflejo deglutorio. El mismo puede estar alterado por el empleo de drogas sedantes, por un trastorno neurológico, o por la presencia del tubo por sí. La competencia laríngea y el reflejo deglutorio pueden estar alterados por varias horas luego de la extubación.
4. El paciente debe ser capaz de toser para expectorar las secreciones.

Cuando se reúnen las condiciones precedentes, habitualmente la extubación se puede realizar con éxito.

Tabla 23/4. Índices predictivos del éxito del retiro de la asistencia respiratoria mecánica.

Índice	Valor umbral	Sensibilidad	Especificidad
Ventilación minuto espontánea (V_E)	≤ 15 l/min.	0,78	0,18
Frecuencia respiratoria espontánea (f)	≤ 38 /min.	0,92	0,36
Volumen corriente espontáneo (V_T)	≥ 325 ml	0,97	0,54
Presión inspiratoria máxima (P_{imax})	≤ -15 cm H_2O	1,00	0,11
<i>Compliance</i> dinámica	≥ 22 mL/cm H_2O	0,72	0,50
<i>Compliance</i> estática	≤ 33 mL/cm H_2O	0,75	0,36
PaO_2/PAO_2	$\geq 0,35$	0,81	0,29
f/V_T (respiración rápida superficial)	≤ 105	0,97	0,64
Índice CROP	≥ 13 mL/resp/min	0,81	0,57

Causas de retiro dificultoso

Múltiples causas pueden ser responsables del fracaso de un intento de retiro de la asistencia respiratoria (Tabla 23/5). Con frecuencia se encuentran presentes varias de ellas, y puede ser difícil establecer la participación proporcional de cada una.

Desórdenes neurológicos. La persistencia de los efectos de las drogas sedantes o de sus metabolitos activos puede ser una causa de retiro dificultoso. Varias enfermedades sistémicas frecuentemente se asocian con trastornos de la conciencia que pueden dificultar el proceso de retiro del respirador. El estímulo respiratorio central también puede estar deprimido por la alcalosis metabólica severa o por lesiones directas del tronco encefálico. Las alteraciones del centro respiratorio rara vez son causa de retiro dificultoso, pero pueden ser causa de reintubación, debido especialmente a que no se puede mantener una adecuada protección de la vía aérea.

Aumento del trabajo respiratorio. La incapacidad de los músculos respiratorios de sostener una ventilación alveolar elevada como consecuencia de un aumento de las demandas metabólicas es una causa frecuente de fracaso en el retiro de la asistencia respiratoria. En la Tabla 23/6 (modificada de Alia y Esteban) se indica el balance entre la carga impuesta al sistema respiratorio y su capacidad de responder a la misma. La incapacidad de tolerar una respiración espontánea no asistida es el resultado de una excesiva demanda, de una incapacidad muscular para responder a ella o de una combinación de ambas.

Cualquier aumento en la V_E , se traslada en un aumento de la carga de trabajo respiratorio. Un aumento en el espacio muerto fisiológico requiere una alta V_E para mantener la ventilación alveolar y la $PaCO_2$ constantes. La hiperventilación hipocápnica puede ser causada por dolor, ansiedad o acidosis metabólica. El aumento en la producción de CO_2 se asocia con un aumento en la V_E para mantener la $PaCO_2$ constante. Un aporte nutricional en el cual exista un excesivo aporte calórico o una aumentada proporción de carbohidratos puede asociarse con un aumento en la producción de CO_2 . Finalmente, la hipertermia y la sepsis aumentan el consumo de oxígeno, y por tanto, la producción de CO_2 y el V_E . Todas estas causas pueden ser importantes para explicar las dificultades en el retiro de la ARM.

Tabla 23/5. Causas de fracaso del retiro de la asistencia respiratoria.

1. Inadecuado estímulo proveniente del centro respiratorio:
 - Efecto residual de drogas sedantes
 - Daño del sistema nervioso central
 - Alcalosis metabólica severa
2. Aumento de la carga de trabajo respiratorio:
 - Aumento de la ventilación minuto por hiperventilación, aumento de los requerimientos metabólicos, o aumento del espacio muerto fisiológico
 - Aumento de la carga elástica: baja *compliance* torácica o pulmonar, presencia de PEEPi
 - Aumento de la carga resistiva: obstrucción de la vía aérea baja, presencia de secreciones, tubo endotraqueal, problemas del circuito del ventilador o de las válvulas, obstrucción post-extubación de la vía aérea
3. Falla de la bomba muscular respiratoria:
 - Anormalidades o enfermedades de la pared torácica
 - Desórdenes neurológicos periféricos: injuria del nervio frénico, daño medular cervical, polineuropatía del paciente crítico, síndrome de Guillain-Barré
 - Disfunción muscular: malnutrición, catabolismo muscular, hiperinflación pulmonar, desórdenes electrolíticos o metabólicos severos, efecto de bloqueo neuromuscular residual
4. Falla ventricular izquierda.

El aumento en la carga elástica de trabajo puede ser causado por una reducción en la *compliance* pulmonar o de la pared torácica, o por la presencia de hiperinsuflación dinámica y auto PEEP.

El aumento en la carga resistiva, por su parte, puede ser secundario a la obstrucción de la vía aérea o a la presencia de secreciones copiosas. La nebulización con broncodilatadores y corticoides puede disminuir la resistencia inspiratoria, disminuyendo el trabajo inspiratorio. Las secreciones deben ser adecuadamente aspiradas. Tanto el tubo endotraqueal como las válvulas y el circuito del ventilador pueden agregar una carga resistiva significativa. En tal sentido, parece que los equipos descargados por flujo (*flow by*) podrían ser más recomendables en la etapa de retiro de la asistencia, por la menor carga adicional que imponen al paciente.

Falla de la bomba muscular. La incapacidad de los

Tabla 23/6. Factores que pueden producir un fracaso en el retiro de la asistencia respiratoria.

Factores que aumentan la carga		
Aumento de la carga resistiva	Aumento de la carga elástica de la pared torácica	Aumento de la carga elástica pulmonar
Broncoespasmo	Derrame pleural	Hiperinflación (PEEPi)
Edema y secreciones	Neumotórax	Edema alveolar
Obstrucción de la vía aérea	Tórax flotante	Infección
Apnea de sueño obstructiva	Obesidad	Atelectasias
Obstrucción del tubo endotraqueal	Ascitis	Inflamación intersticial y/o edema
Resistencia de las tubuladuras		
Factores que resultan en una disminución de la competencia neuromuscular		
Disminución del estímulo	Debilidad muscular	Alteración de la transmisión neuromuscular
Sobredosis de drogas	Alteración electrolítica	Polineuropatía del paciente crítico
Lesiones del tronco encefálico	Malnutrición	Bloqueo neuromuscular
Deprivación de sueño	Miopatía	Aminoglucósidos
Hipotiroidismo	Hiperinflación	Síndrome Guillain-Barré
Desnutrición	Drogas, corticoides	Miastenia gravis
Alcalosis metabólica	Sepsis	Lesión del nervio frénico
Distrofia miotónica		Lesión medular

músculos respiratorios para mantener el nivel de ventilación alveolar requerido por las demandas metabólicas del paciente es con frecuencia una causa de retiro dificultoso. La falla de bomba puede estar relacionada con anomalías de la pared torácica, un desorden neurológico periférico o un desorden muscular.

Se han descrito problemas de retiro de la asistencia ventilatoria luego de la cirugía cardíaca como consecuencia de la injuria uni o bilateral del nervio frénico. Esta complicación se ha asociado con el empleo de solución helada en forma tópica o con la disección de las arterias mamarias. La cirugía abdominal alta se puede asociar con disfunción diafragmática, produciendo una patente de respiración predominantemente torácica.

La polineuropatía del paciente crítico se asocia con la sepsis y la falla multiorgánica, y puede constituir una causa significativa de debilidad prolongada que altera gravemente la función respiratoria y dificulta el retiro de la asistencia ventilatoria por lo que será analizada en un capítulo individual.

La hiperinsuflación pulmonar es una de las condiciones principales que conducen a la ineficacia de la musculatura respiratoria. El aumento del volumen pulmonar coloca a los músculos respiratorios en una posición desfavorable en la curva de tensión-estiramiento, disminuyendo su capacidad contráctil. La hiperinsuflación es un factor importante en el desarrollo de insuficiencia respiratoria en pacientes con EPOC. La debilidad muscular dependiente de la desnutrición y de la inmovilización prolongada también puede contribuir al fracaso del retiro del respirador.

El empleo de drogas bloqueantes neuromusculares, en particular si se asocian con corticoides o con aminoglucósidos, puede conducir a un estado de bloqueo persistente de la unión neuromuscular. Algunas patologías endocrinas (ej. hipotiroidismo), la hipopotasemia y la hipofosfatemia severas, y otros trastornos electrolíticos, también pueden agravar la debilidad muscular y complicar el retiro del ventilador.

Insuficiencia cardíaca izquierda. La reasunción de la ventilación espontánea puede precipitar una descompensación ventricular izquierda aguda que se asocia con un fracaso en el intento de retiro de la ventilación asistida. Las alteraciones fisiológicas producidas por la transición de la ventilación mecánica a la respiración no asistida pueden crear una excesiva demanda para el aparato cardiovascular. Una disminución marcada en la presión intratorácica se puede asociar con un aumento del retorno venoso, a lo cual se puede agregar el aumento de los requerimientos de oxígeno por el aumento del trabajo respiratorio, y la posibilidad del desarrollo de isquemia miocárdica como consecuencia de una enfermedad arterial coronaria previa. Todo ello puede precipitar una insuficiencia ventricular izquierda con edema pulmonar e hipoxia subsecuente, que impide la discontinuación de la ARM.

Métodos de retiro de la ARM

Ensayos con tubo en T. El método más simple de retiro de la ARM es la discontinuación abrupta de la ventilación mecánica y la reasunción de la respiración espontánea a través de un sistema de tubo en T suplementado con oxígeno. El mismo puede ser exitoso en muchos pacientes, en particular cuando la asistencia ha sido de corta duración y no se prevén inconvenientes mayores. En ocasiones, también se ha demostrado un método efectivo en pacientes con dificultad para el retiro.

Inicialmente, Esteban y col. fijaron un tiempo de observación de dos horas. Recientemente, los mismos autores comprobaron

que en el primer intento de retiro de la asistencia respiratoria, es suficiente con un período de observación de 30 minutos. Si el ensayo es satisfactorio, el paciente es extubado. Si, por el contrario, se comprueba una intolerancia, se reanuda la ventilación mecánica. Al día siguiente se vuelve a intentar el retiro con la misma técnica. En pacientes con retiro difícil, se puede intentar la desconexión de manera más progresiva. Se intercalan cortos periodos de ventilación espontánea con tubo en T con periodos de reposo con ventilación asistida/controlada o con presión de soporte. A medida que la tolerancia mejora, se prolongan los períodos de ventilación espontánea. Cuando la tolerancia alcanza a un período de dos horas, se considera que el retiro se ha completado y el paciente es extubado.

Durante el retiro con tubo en T se debe mantener una observación permanente sobre el paciente para detectar inmediatamente cualquier signo de intolerancia que imponga discontinuar el intento. Por otra parte, si se decide realizar períodos de asistencia en esta etapa, se deben ajustar las variables del respirador para asegurar un adecuado flujo, *trigger* y resistencia del circuito, para evitar que el paciente desarrolle un trabajo respiratorio elevado que condicione fatiga muscular.

Ventilación mandatoria intermitente. En 1973, Downs y col. introdujeron la ventilación mandatoria intermitente (IMV), subsecuentemente mejorada con la IMV sincronizada (SIMV) como nuevo método para la discontinuación gradual de la ventilación mecánica. Con esta técnica, el paciente respira en forma espontánea, mientras que el respirador lo apoya con un número preestablecido por el médico de ventilaciones controladas por volumen. Su ventaja teórica es una separación más gradual del ventilador que los ensayos con tubo en T. Debido a que el paciente no es retirado del ventilador, todos los monitores y alarmas de éste continúan actuando. El número de respiraciones de apoyo se disminuye progresivamente, y se espera que el paciente incrementa progresivamente su contribución espontánea al volumen minuto. Cuando se tolera una frecuencia de IMV de dos a cuatro respiraciones por minuto sin signos de dificultad respiratoria y sin deterioro del intercambio gaseoso, el retiro se ha completado y se puede extubar al paciente.

Ventilación con presión de soporte. La ventilación con presión de soporte (PSV) es una modalidad de asistencia respiratoria de la cual disponen todos los respiradores modernos. La PSV es un modo espontáneo de ventilación mecánica asistida. Cada respiración es iniciada y el volumen minuto es determinado por el estímulo respiratorio del paciente. Como es un modo ciclado por flujo, el paciente conserva un significativo control sobre la profundidad y duración de la fase inspiratoria. Cada uno de los esfuerzos inspiratorios del paciente es asistido por un nivel preestablecido de presión generado por el ventilador. La suma del esfuerzo inspiratorio del paciente y de la presión inspiratoria del ventilador determinan el V_T de acuerdo con las características de *compliance* y resistencia del aparato respiratorio. Cambiando el nivel de presión de soporte, el médico puede modular el V_T del paciente, pero sin un control rígido sobre el volumen minuto. La presión de soporte habitualmente reduce el trabajo inspiratorio de cada respiración y aumenta el V_T , mejorando la eficacia total de la respiración espontánea. La PSV también puede compensar la carga adicional impuesta por la resistencia del tubo endotraqueal, los circuitos del ventilador y las válvulas de demanda.

Como en el caso de los ensayos con tubo en T y la IMV, no hay datos sobre el empleo óptimo de la PSV. El nivel de

presión de soporte inicial es muy variable y será determinado por la observación de la patente respiratoria del paciente luego de fijar un valor empírico. Lo aconsejable es tratar de obtener un V_T de 8 a 10 mL/kg, una frecuencia respiratoria de alrededor de 25 por minuto, y el confort del paciente. El nivel de presión de soporte es reducido progresivamente en pasos de 2 a 4 cm H_2O , de acuerdo con la tolerancia. Se deben intentar uno o dos descensos por día como mínimo. Cuando el paciente no muestra signos de intolerancia a valores de presión de soporte de 8 a 10 cm H_2O (nivel necesario para compensar la impedancia del circuito y del tubo endotraqueal), se considera que el retiro se ha completado y puede ser realizada la extubación. El nivel final de PSV, sin embargo, varía considerablemente de un paciente a otro. La observación de la patente respiratoria, en particular la frecuencia respiratoria, es un método simple y seguro para establecer la tolerancia al retiro de la PSV. El desarrollo de una patente de respiración rápida y superficial, así como el empleo de los músculos accesorios, es indicativo de intolerancia al esfuerzo respiratorio impuesto y aconseja retornar a un nivel más alto de presión de soporte.

Empleo de ventilación no invasiva. Dos estudios randomizados evaluaron la utilidad de la ventilación no invasiva (NIV) como técnica de destete. En el estudio de Nava y col. se evaluaron enfermos con EPOC, comprobándose que los pacientes que se retiraban de la asistencia ventilatoria con una técnica de NIV presentaban una incidencia menor de neumonía nosocomial, una mayor incidencia de retiro satisfactorio y una disminución de la mortalidad a los 60 días. En el estudio de Girault se evaluaron pacientes

con insuficiencia respiratoria crónica que no pudieron ser retirados de asistencia respiratoria luego de un ensayo de dos horas con tubo en T. En este estudio sólo se comprobó una disminución del tiempo necesario para la extubación en pacientes sometidos a NIV.

El empleo de la NIV para facilitar el retiro de la ARM no ha sido evaluado en pacientes postoperatorios ni en pacientes con alteración del estado neurológico, inestabilidad hemodinámica o presencia de otras enfermedades severas asociadas. La técnica puede constituirse en un método de apoyo adecuado en pacientes seleccionados si se replican los resultados de los ensayos iniciales.

Comparación de los métodos de retiro de la ARM

Dos ensayos multicéntricos prospectivos randomizados recientes han comparado los métodos de tubo en T, IMV y PSV en pacientes considerados en condiciones de ser retirados del respirador de acuerdo con los índices habituales de evaluación, pero que luego fallaron a un ensayo de dos horas en tubo en T. Una característica común de ambos estudios es que seleccionaron un grupo de pacientes con dificultades para ser separados del ventilador. La muestra representa aproximadamente el 25% de todos los pacientes ventilados mecánicamente. *Los pacientes que no entraron en el estudio (aproximadamente el 75%) pudieron ser sacados del respirador en forma simple y segura luego de un ensayo único de dos horas en tubo en T, no requiriendo intentos sucesivos de weaning.*

En el estudio de Brochard se comprobó que un número significativamente mayor de pacientes podía ser retirado con éxito

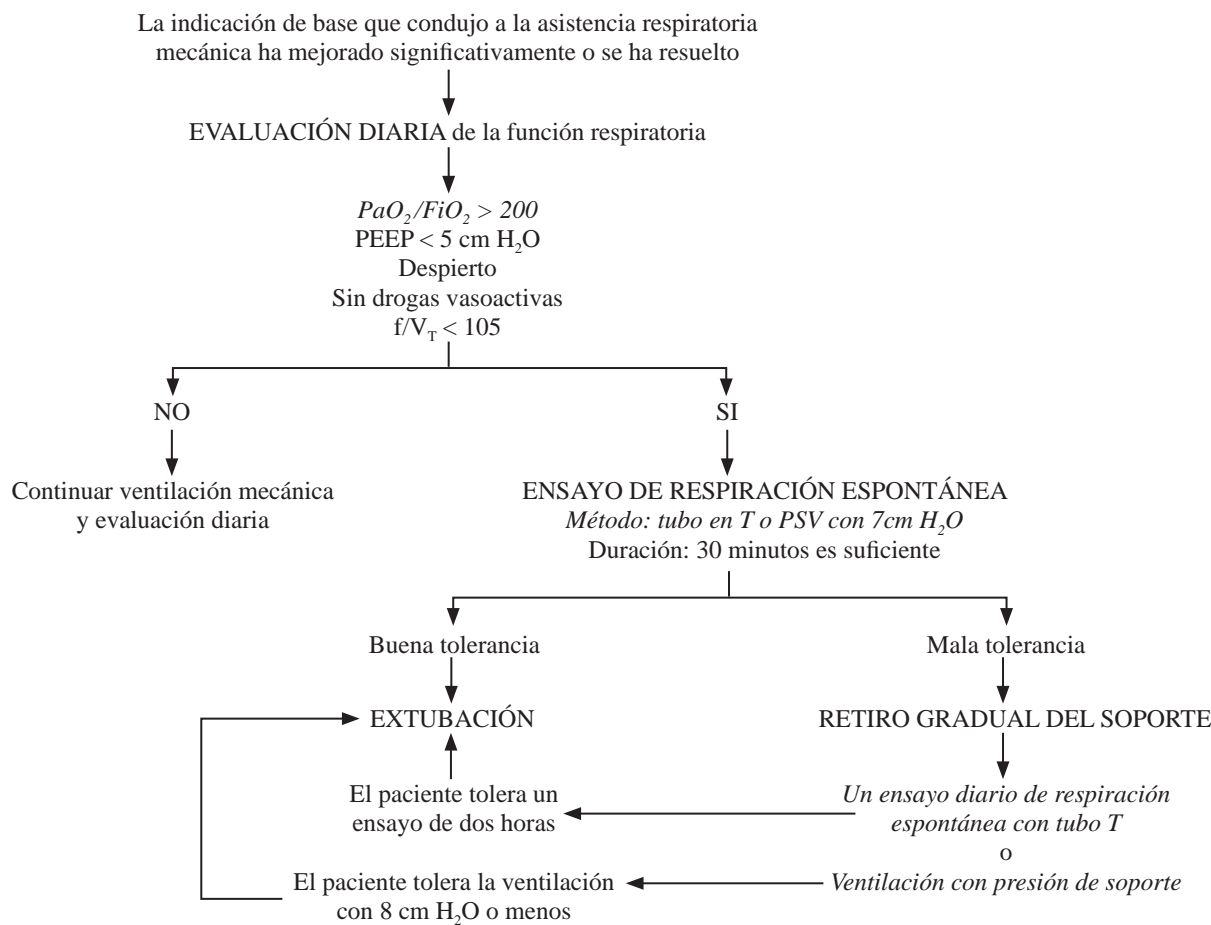


Fig. 23/10. Algoritmo para la discontinuación de la ventilación mecánica (Alía A., Esteban A.)

luego de 21 días con PSV que con los otros métodos. El tiempo medio del período de retiro también fue menor con la PSV (5,7 días) que con el tubo en T (8,5 días) y con la IMV (9,9 días). Este estudio sugiere que la PSV es superior al tubo en T o la IMV en pacientes con retiro dificultoso del respirador.

En el estudio del grupo español (Esteban y col., 1995) que utilizó un método similar, los resultados fueron diferentes. Como en el estudio de Brochard, la IMV fue el método menos efectivo de retiro. El retiro con tubo en T, por su parte, con ensayos múltiples en días sucesivos, resultó más efectivo que la PSV. La probabilidad de retiro exitoso luego de 14 días fue mayor y la duración media del período de retiro fue menor con el método de tubo en T que con la PSV o con la IMV. La frecuencia de reintubación fue mayor en el grupo de pacientes retirados "con éxito" con tubo en T. En un estudio más reciente del mismo grupo (Esteban A., y col., 1997), sin embargo, se comprobó que el retiro con la técnica de soporte de presión se asoció con un 10 % más de extubaciones exitosas, comparado con la técnica de respiración con tubo en T.

Los estudios muestran que el criterio utilizado para evaluar la tolerancia, y los pasos establecidos para el proceso de retiro y para pasar a un nuevo escalón tienen una influencia decisiva en la eficacia del método de retiro. Esto sugiere que la forma de utilizar un método de retiro es un factor importante en la eficacia del método en sí.

Protocolo de retiro de la asistencia respiratoria

Una serie de estudios recientes han demostrado las ventajas de utilizar un protocolo de retiro de la asistencia respiratoria mecánica, más que el "juicio clínico y la experiencia" del médico tratante. Basado en los estudios existentes, Esteban y col. han propuesto un algoritmo de discontinuación de la ventilación mecánica, el cual se muestra en la Fig. 23/10. El ARDSNet por su parte, ha propuesto el algoritmo indicado en la Fig. 23/11.

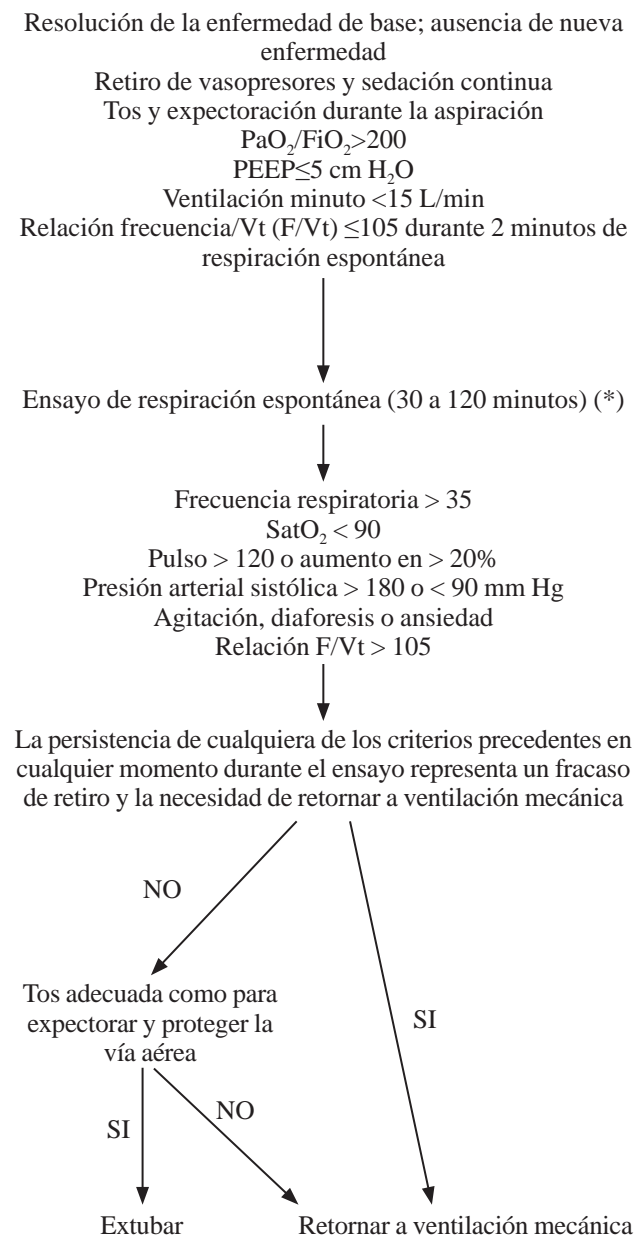
A pesar del empleo de un protocolo aceptable, se debe tener en cuenta que ni los parámetros de función respiratoria medidos en los primeros minutos de respiración espontánea ni las características clínicas de los pacientes ni los cambios en las variables clínicas evaluados durante los ensayos de dos horas permiten predecir la necesidad de reintubación dentro de las 48 horas de la extubación. Se ha comprobado, por otra parte, que la reintubación se asocia con un dramático incremento en la mortalidad. En el estudio de Esteban y col. (1997), los pacientes que requirieron reintubación tuvieron una mortalidad del 27%, contra el 2,6% en aquellos que no debieron ser reintubados. En un estudio más reciente de los mismos autores (1999), dichas cifras fueron aún más significativas: 32,8% vs. 4,6%. Se han postulado tres factores como responsables de la alta mortalidad en los pacientes que requieren reintubación. Uno de estos factores es la naturaleza relativamente invasiva del procedimiento por sí mismo. Un posible segundo factor es que entre el momento de la extubación y de la reintubación, el paciente puede haber desarrollado un nuevo problema, no relacionado con la enfermedad que inicialmente hizo que requiriera ARM. Por último, un tercer factor podría ser que la necesidad de reintubación simplemente constituyera un marcador de mal pronóstico.

EL PACIENTE CON RETIRO DIFICULTOSO

Se han utilizado múltiples definiciones para establecer qué es un fracaso para el retiro de la asistencia ventilatoria mecánica: incapacidad para mantener la ventilación espontánea

sin asistencia por un período de 24, 48, o 72 horas, o incluso hasta siete días, luego del retiro del ventilador. Por otra parte, una definición de retiro dificultoso puede ser la falla de un intento previo de retiro, o un período de retiro prolongado (>48 horas). De acuerdo con el criterio utilizado y con la población estudiada, la incidencia de retiro dificultoso varía entre el 4% y más del 50%. La facilidad del retiro depende en gran parte de la enfermedad de base del paciente, siendo más simple retirar a un paciente en el posoperatorio que luego de la asistencia por una EPOC descompensada. El tiempo de duración de la ventilación mecánica antes del ensayo también predispone a un período de retiro más prolongado.

El manejo de un paciente que ha fracasado en varios intentos de retiro del ventilador requiere un examen sistemático de todos los factores involucrados en el proceso de retiro, siendo particularmente útil en este sentido la participación



* Las opciones incluyen tubo en T, CPAP 5 cm H₂O o presión de soporte ventilatorio (5-10 cm H₂O)

Fig. 23/11. Algoritmo para la discontinuación de la ventilación mecánica (ARDSNet)

Tabla 23/7. Factores reversibles que contribuyen al fracaso del retiro del ventilador.

Mejorar la competencia neuromuscular	Reducir la carga respiratoria
Tratar la sepsis	Resistencia
Soporte nutricional sin sobrealimentación	Broncodilatadores, corticoides
Reemplazar K, Mg, PO ⁴ a lo normal	Aspiración de secreciones excesivas
Asegurar períodos de reposo muscular respiratorio, evitando ensayos de retiro agotadores	Tratar la obstrucción de la vía aérea alta y del tubo endotraqueal
Limitar el uso de drogas bloqueantes neuromusculares	<i>Compliance</i>
Considerar suspender los aminoglucósidos	Tratar la neumonía
Considerar enfermedades neurológicas, convulsiones ocultas, hipotiroidismo, sobredosificación, polineuropatía del paciente crítico, miopatía por esteroides	Tratar el edema agudo de pulmón
En investigación: drogas anabólicas, hormona de crecimiento, aminofilina	Reducir la PEEP intrínseca
	Drenar los derrames pleurales
	Evacuar neumotórax
	Tratar el ileo
	Reducir la presión intraabdominal
	Reducir el volumen minuto
	Tratar la sepsis
	Evitar la sobrealimentación
	Mantener la menor PEEP posible
	Resucitar el shock y la hipovolemia

de un equipo entrenado para la asistencia de este problema particularmente difícil. Se deben corregir todos los factores que contribuyen a la intolerancia a la respiración espontánea, pero algunos factores pueden no ser corregibles o reconocidos. En la Tabla 23/7, modificada de Manthous y col. (1998) se indican los factores reversibles que pueden contribuir al fracaso, y que deben ser reevaluados en forma diaria.

Es importante que el paciente participe del proceso de retiro, debiendo conocer el programa y sus progresos. El paciente debe poder dormir durante la noche y se debe intentar el retiro en las primeras horas de la mañana, en general con la presencia de algún familiar, situado cómodo en la cama, y en ocasiones con apoyo de radio, televisión o lectura. Siempre tiene que tener el reaseguro de algún personal de la unidad a su lado.

Con respecto al método más efectivo de retiro (ensayo con tubo en T, IMV, o PSV), Brochard y col. concluyen que la PSV es superior, y Esteban y col. sugieren el ensayo diario con tubo en T; la IMV fue el método menos efectivo en ambos estudios. Los resultados recientes sugieren que la forma de utilizar estas técnicas, así como el manejo del proceso mediante un programa o un protocolo, son determinantes importantes de una evolución favorable.

Por último, en algunas circunstancias, y de acuerdo con lo aconsejado por Manthous y col., se deben "romper las reglas". Esto significa que, aunque el paciente no cumpla con los criterios de retiro de la asistencia respiratoria preestablecidos, y teniendo en cuenta algunas características particulares de los mismos, se puede recurrir al retiro del respirador y a la extubación "en un tiempo". Entre algunos casos en que esto es aconsejable se incluyen:

1. Cuando un tubo endotraqueal ha estado colocado por más de siete días, la resistencia puede ser elevada y contribuir al fracaso de un ensayo de respiración espontánea.
2. Cuando el paciente experimenta repetidos episodios de broncoespasmo al recuperarse de la sedación. El tubo endotraqueal puede ser causa de broncoespasmo reflejo en algunos individuos. Una posibilidad en pacientes con asma es despertarlos rápidamente y extubarlos apenas la mecánica respiratoria haya mejorado, más que esperar que el paciente demuestre su capacidad de respirar con el tubo *in situ*.
3. Cuando el paciente se pone excesivamente ansioso al

estar despierto y tiene el tubo endotraqueal colocado, y la cantidad requerida de sedante para normalizar la situación produzca hipoventilación.

4. Cuando el paciente presenta una enfermedad parietal restrictiva (ej.: obesidad) y disminuya la SaO₂ cuando la PEEP se desciende por debajo de 10 cm H₂O. Algunos pacientes obesos que requieren esta PEEP para prevenir la atelectasia cuando están intubados, pueden mantener una adecuada oxigenación cuando se extuban.
5. Cuando los pacientes con enfermedad restrictiva u obstructiva crónica severa respiran en forma rápida y superficial, con un $f/V_T > 125$. En algunos pacientes con enfermedad avanzada, la respiración rápida y superficial es el estado habitual de respiración. Esperar excesivamente para un ensayo exitoso de respiración espontánea puede hacer perder la oportunidad de un retiro aceptable.

En estas situaciones relativamente infrecuentes, el retiro del tubo endotraqueal no se debe realizar en forma extemporánea. El riesgo clínico asociado con el fracaso y la necesidad de reintubación debe ser evaluado contra el riesgo de la ventilación mecánica continuada. Estos pacientes deben ser extubados en presencia de un personal experto en intubación endotraqueal, para el caso de que sea requerida la reintubación. Se debe realizar un control permanente durante varias horas para evaluar la tolerancia al procedimiento. En adición, debe disponerse de equipos de ventilación no invasiva con presión continua en la vía aérea, que en ocasiones permiten evitar la reintubación en casos seleccionados.

BIBLIOGRAFÍA

- Abraham E., Yoshihara G.: Cardiorespiratory effects of pressure controlled ventilation in severe respiratory failure. *Chest* 98:1445-1990
- Adams A., Simonson D., Dries D.: Ventilator-induced lung injury. *Respir Care Clin* 9:343-2003
- Afessa B., Hogans L., Murphy B.: Predicting 3-day and 7-day outcomes of weaning from mechanical ventilation. *Chest* 116:456-1999
- Alia I., Esteban A.: Weaning from mechanical ventilation. *Crit Care* 4:72-2000
- Anzueto A., Esteban A.: Utilization of mechanical ventilation in critical care. En Vincent J. (Edit.): *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Springer, Berlín, 2000
- Anzueto A., Frutos-Vivar F., Esteban A.: Incidence, risk factors and outcome of barotrauma in mechanically ventilated patients. *Intensive*

- Care Med 30:612-2004
- Bach J., Saporito L.: Criteria for extubation and tracheostomy tube removal for patients with ventilatory failure. *Chest* 110:1566-1996
- Bigatello L., Stelfox H., Berra L.: Outcome of patients undergoing prolonged mechanical ventilation after critical illness. *Crit Care Med* 35:2491-2007
- Boussarsar M., Thierry G., Jaber S.: Relationship between ventilatory settings and barotrauma in the acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 28:406-2002
- Branson R., Chatburn R.: Technical description and classification of modes of ventilator operation. *Respiratory Care* 37:1026-1992
- Broccard A., Hotchkiss J., Vannay C.: Protective effects of hypercapnic acidosis on ventilator induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 164:8-2-2001
- Brower R.: Mechanical ventilation in acute lung injury and ARDS *Crit Care Clin* 18:1-2002
- Campbell M.: How to Withdraw Mechanical Ventilation: A Systematic Review of the Literature. *AACN Advanced Crit Care* 18:397-2007
- Conti G., Montini L., Pennisi M.: A prospective, blinded evaluation of indexes proposed to predict weaning from mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 30:830-2004
- Cox Ch., Reed S., Govert J.: Economic evaluation of propofol and lorazepam for critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *Crit Care Med* 36:706-2008
- Dries D., McGonigal M., Mailan M.: Protocol driven ventilator weaning reduces use of mechanical ventilation, rate of early reintubation, and ventilator associated pneumonia. *J Trauma* 56:943-2004
- Eisner M., Thompson B., Schoenfeld D.: Airway pressures and early barotrauma in patients with ALI and ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 165:978-2002
- Epstein S.: Extubation failure. En Vincent J. (Edit.): *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Springer, Berlín, 2000
- Esteban A., Anzueto A., Frutos F.: Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation. *JAMA* 287:345-2002
- Fernández R., Raurich J., Mut T.: Extubation failure: diagnostic value of occlusion pressure (P0.1) and P0.1 derived parameters. *Intensive Care Med* 30:234-2004
- Frank J., Matthay M.: Mechanisms of ventilator-induced injury. *Critical Care* 7:233-2003
- Gajic O., Frutos-Vivar F., Esteban A.: Ventilator settings as a risk factor for acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 31:922-2005
- Gattinoni L., Pesenti A.: The concept of "baby lung". *Intensive Care Med* 31:776-2005
- Girard T., Bernard G.: Mechanical Ventilation in ARDS*: A State-of-the-Art Review. *Chest* 131:921-2007
- Girault C., Daudenthun I., Chevron V.: Noninvasive ventilation as a systematic extubation and weaning technique in acute on chronic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 160:86-1999
- Gurkan O., O'Donnell C., Brower R.: Differential effects of mechanical ventilatory strategy on lung injury and systemic organ inflammation in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 285:L710-2003
- Habashi N., Andrews P.: Ventilator strategies for posttraumatic acute respiratory distress syndrome: airway pressure release ventilation and the role of spontaneous breathing in critically ill patients. *Curr Opin Crit Care* 10:549-2004
- Halter J., Steinberg J., Schiller H.: Positive end-expiratory pressure after a recruitment maneuver prevents both alveolar collapse and recruitment/derecruitment. *Am J Respir Crit Care Med* 167:1620-2003
- Ivanyi Z., Radermacher P., Kuhlen R.: How to choose a mechanical ventilator. *Curr Opin Crit Care* 11:50-2005
- Kacmarek R.: Strategies to optimize alveolar recruitment. *Curr Opin Crit Care* 7:15-2001
- Keith R., Pierson D.: Complications of mechanical ventilation: a bedside approach. *Clin Chest Med* 17:439-1996
- Kondili E., Zirouchaki N., Georgopoulos D.: Modulation and treatment of patient-ventilator dyssynchrony. *Curr Opin Crit Care* 13:84-2007
- Krieger B., Isber J., Breitenbucher A.: Serial measurements of the rapid-shallow-breathing index as a predictor of weaning outcome in elderly medical patients. *Chest* 112:1029-1997
- Krishnan J., Moore D., Robeson C.: A prospective, controlled trial of a protocol based strategy to discontinue mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 169:673-2004
- Lapinsky S., Mehta S.: Recruitment and recruiting maneuvers. *Critical Care* 9:60-2005
- Levy M., Miyasaki A., Langston D.: Work of breathing as a weaning parameter in mechanically ventilated patients. *Chest* 108:1018-1995
- Lionetti V., Recchia F., Ranieri M.: Overview of ventilator-induced lung injury mechanisms. *Curr Opin Crit Care* 11:82-2005
- MacIntyre N.: Mechanical ventilation strategies for lung protection. *Sem Resp and Crit Care Med* 21:215-2000
- MacIntyre N., Cook D., Ely E.: Evidence based guidelines for weaning and discontinuing ventilatory support. A collective Task Force facilitated by the ACCP, AARC, and the ACCCM. *Chest* 120:(Suppl 6):S375-2001
- MacIntyre N.: Current issues in mechanical ventilation for respiratory failure. *Chest* 128:(Suppl):S561-2005
- Manthous C., Schmidt G., Hall J.: Liberation from mechanical ventilation. A decade of progress. *Chest* 114:886-1998
- Marcy T.: Barotrauma: detection, recognition, and management. *Chest* 104:578-1993
- Marelich G., Murin S., Battistella F.: Protocol weaning of mechanical ventilation in medical and surgical patients by respiratory care practitioners and nurses. *Chest* 118:459-2000
- Marini J.: Weaning techniques and protocols. *Respiratory Care* 40:233-1995
- Marini J.: Tidal volume, PEEP, and barotrauma: and open and shut case?. *Chest* 109:303-1996
- Marini J., Slutsky A.: *Physiological basis of ventilatory support*. Marcel Dekker, New York, 1998
- Meade M., Guyatt G., Griffith L.: Systematic reviews of the evidence base for ventilator weaning. A collective Task Force facilitated by the ACCP, AARC, and the ACCCM. *Chest (Suppl 6):S396-2001*
- Moran J., Bersten A., Solomon P.: Meta-analysis of controlled trials of ventilator therapy in acute lung injury and ARDS: an alternative perspective. *Intensive Care Med* 31:227-2005
- Murphy D., Cregg N., Tremblay L.: Adverse ventilatory strategy causes pulmonary to systemic translocation of endotoxin. *Am J Respir Crit Care Med* 162:27-2000
- Nelson L.: High inflation pressure and positive end expiratory pressure. Injurious to the lung? No. *Crit Care Clin* 12:603-1996
- Papadakos P., Apostolakis M.: High inflation pressure and positive end expiratory pressure. Injurious to the lung? Yes. *Crit Care Clin* 12:627-1996
- Perren A., Domenighetti G., Mauri S.: Protocol directed weaning from mechanical ventilation: clinical outcome in patients randomized for a 30 min o 120 min trial with pressure support ventilation. *Intensive Care Med* 28:1058-2002
- Pierson D.: Complications associated with mechanical ventilation. *Crit Care Clin* 6:711-1990
- Plotz F., Slutsky A., van Vught.: Ventilator-induced lung injury and multiple system organ failure: a critical review of facts and hypotheses. *Intensive Care Med* 30:1865-2004
- Pugin J., Jolliet P.: Ventilator-induced lung injury: an inflammatory disease? *Clin Pulm Med* 5:290-1998
- Ranieri M., Suter P., Tortorella C.: Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 282:54-1999
- Romand J., Weizhong S., Pinsky M.: Cardiopulmonary effects of posi-

tive pressure ventilation during acute lung injury. *Chest* 108:1041-1995

Sandur S., Stoller J.: Pulmonary complications of mechanical ventilation. *Clin Chest Med* 20:223-1999

Sassoon C., Gruer S.: Characteristics of the ventilator pressure and flow trigger variables. *Intensive Care Med* 21:159-1995

Sassoon C., Foster G.: Patient ventilator asynchrony. *Curr Opin Crit Care* 7:28-2001

Sevransky J., Levy M., Marini J.: Mechanical ventilation in sepsis-induced acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: An evidence-based review. *Crit Care Med* 32: (Suppl) S548-2004

Schreiber T., Boyle W.: Lung injury caused by mechanical ventilation. *Contemp Crit Care* 3:Nº 6-November 2005

Shanholtz C., Brower R.: Should inverse ratio ventilation be used in SDRAs? *Am J Resp Crit Care Med* 149:1354-1994

Sharar S.: Weaning and extubation are not the same thing. *Respiratory Care* 40:239-1995

Sharar S.: The effects of artificial airways on airflow and ventilatory mechanics. *Respiratory Care* 40:257-1995

Slutsky A., Tremblay L.: Multiple system organ failure: is mechanical ventilation a contributing factor? *Am J Respir Crit Care Med* 157:1721-1998

Slutzky A.: Lung injury caused by mechanical ventilation. *Chest* 116:Suppl 9S-1999

Stewart T., Meade M., Cook D.: Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 338:355-1998

Stuber F., Wrigge H., Schroeder S.: Kinetic and reversibility of mechanical ventilation-associated pulmonary and systemic inflammatory response in patients with acute lung injury. *Intensive Care Med* 28:834-2002

Stocker R., Biro P.: Airway management and artificial ventilation in intensive care. *Curr Opin Anaesthesiol* 18:35-2005

Stoller J.: Weaning from mechanical ventilation. En Albert R., Dries D. (Edit.): *Combined Critical Care Course. ACCP-SCCM, Orlando, 1999*

Tassaux D., Michotte J., Gainnier M.: Expiratory trigger setting in pressure support ventilation. *Crit Care Med* 32: 1844-2004

Tejeda M., Boix J., Alvarez F.: Comparison of pressure support ventilation and assist-control ventilation in the treatment of respiratory failure. *Chest* 111:1322-1997

The Acute Respiratory Distress Syndrome Network: Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for ALI and ARDS. *N Engl J Med* 342:1301-2000

The National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network: Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 351:327-2004

Tobin M.: Mechanical ventilation. *N Engl J Med* 330:1056-1994

Tocino I., Westcott J.: Barotrauma. *Radiol Clin North Amer* 34:59-1996

Troche G., Moine P.: Is the duration of mechanical ventilation predictable? *Chest* 112:745-1997

Valente Barbas C., Janot de Matos G., Pincelli M.: Mechanical ventilation in acute respiratory failure: recruitment and high positive end-expiratory pressure are necessary. *Curr Opin Crit Care* 11:18-2005

Vassilakopoulos T., Petrof B.: Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 169:336-2004

Vassilakopoulos T., Zakynthinos S., Roussos C.: Weaning failure: should we rest the respiratory muscles with controlled mechanical ventilation? *Critical Care* 10:204 (doi 10.1186/cc3917)-2006

Villarejo F., Bevilacqua C.: Conferencia de consenso: Ventilación Mecánica. *Medicina Intensiva (Argentina)* 13:1-1996

Welsh D., Summer W., DeBoisblanc B.: Hemodynamic consequences

of mechanical ventilation. *Clin Pulm Med* 6:52-1999

White A., O'Connor H., Kirby K.: Prolonged Mechanical Ventilation*: Review of Care Settings and an Update on Professional Reimbursement. *Chest* 133:539-2008

Wolthuis E., Choi G., Delsing M.: Mechanical Ventilation with Lower Tidal Volumes and Positive End-expiratory Pressure Prevents Pulmonary Inflammation in Patients without Preexisting Lung Injury. *Anesthesiology* 108:46-2008

Wongsurakiat P., Pierson D., Rubenfeld G.: Changing pattern of ventilator settings in patients without acute lung injury. *Chest* 126:1281-2004

Zilberberg M., Luippold R., Sulsky S.: Prolonged acute mechanical ventilation, hospital resource utilization, and mortality in the United States. *Crit Care Med* 36:724-2008

CAPÍTULO 24

Monitoreo del paciente en asistencia respiratoria mecánica

DR. CARLOS LOVESIO

INTRODUCCIÓN

Monitoreo es el acto de vigilancia permanente que consiste en realizar observaciones, continuas o en forma repetida y frecuente, del estado fisiológico de un paciente y del funcionamiento de los equipos de apoyo con el objeto de guiar las decisiones terapéuticas, incluyendo la elección del momento apropiado para intervenir, y la evaluación de la respuesta a dichas intervenciones.

Esta definición de monitoreo considera tres aspectos: en primer lugar la observación propiamente dicha, luego el carácter continuo o repetitivo de dicha observación y, por último, el impacto que la misma debe producir en el manejo del paciente.

El éxito del monitoreo depende de identificar variables clave, que reflejen adecuadamente el estado fisiopatológico del paciente en un momento determinado y los cambios que éste presente. Muchas de las determinaciones que habitualmente se utilizan en la evaluación diagnóstica no pueden realizarse en forma seriada en el paciente crítico, ya sea por razones técnicas o para evitar traslados peligrosos. No obstante, el avance tecnológico y especialmente el desarrollo de los microprocesadores, ofrece la posibilidad de efectuar en forma continua o casi continua una gran cantidad de determinaciones. Deben elegirse las variables por utilizar adecuando el monitoreo a cada situación.

El uso adecuado de la información debe permitir identificar los requerimientos individuales de cada paciente y alertar al médico acerca de la inminencia de una contingencia desfavorable con suficiente antelación como para permitir instrumentar las medidas de soporte apropiadas. Debería, además, aunque esto no haya sido claramente demostrado, disminuir el riesgo de complicaciones y disminuir los costos, reduciendo la incidencia de eventos agudos y acertando el

tiempo de internación.

El objetivo de este capítulo es analizar algunas variables utilizadas para monitorizar a los pacientes en asistencia respiratoria mecánica. En este contexto, es habitual que se evalúe el intercambio gaseoso, la mecánica respiratoria, el trabajo respiratorio y la función neuromuscular.

I.- EVALUACIÓN DEL INTERCAMBIO GASEOSO

Medida de los gases en sangre

El análisis de los gases en sangre arterial continúa siendo el *gold standard* para la evaluación de los parámetros respiratorios que reflejan tanto la oxigenación como la ventilación. Las muestras de sangre arterial permiten una rápida determinación de la presión parcial de oxígeno (PaO_2), y si se dispone del hematocrito y de la saturación de oxígeno de la hemoglobina, a partir de allí se puede calcular el contenido de oxígeno arterial. El estado de la ventilación se refleja por la medida directa del pH y de la presión parcial de dióxido de carbono (PaCO_2).

a.- Medición in vitro intermitente de gases en sangre arterial. Durante los últimos 20 años, los avances más significativos en el análisis *in vitro* de los gases en sangre se han debido a la miniaturización y automatización de instrumentos controlados por microprocesadores, lo que ha simplificado el proceso de medición. Los componentes de un equipo moderno incluyen:

1. Un mezclador de gases que produce gases de calibración que contienen presiones parciales conocidas de oxígeno y dióxido de carbono;
2. Una sección de medición que contiene válvulas, tubos, bombas y calentadores que transportan la muestra bajo condiciones controladas a un banco de electrodos donde se realiza la medición;
3. Una sección que contiene las soluciones de mantenimiento para lavado del banco de electrodos luego de cada medición; y
4. Una sección electrónica que monitoriza los otros componentes, controla el movimiento de gases y líquidos, inicia las calibraciones, realiza los tests diagnósticos, e imprime los resultados de los análisis y el estado de todas las funciones del instrumento.

En la actualidad los analizadores automáticos de gases en sangre utilizan sensores electroquímicos especializados para la medida del pH, PCO_2 y PO_2 . Los electrodos de pH y PCO_2 cuantifican la diferencia de pH entre dos soluciones utilizando un circuito electrolítico. A 37°C , un electrodo de pH registra un cambio de 61,5 mV por cada unidad de diferencia de pH entre una solución *buffer* conocida y la muestra de sangre desconocida.

El electrodo de PCO_2 utiliza el mismo concepto que el de pH. Contiene un electrodo de pH que está separado de la muestra de sangre por una membrana permeable al dióxido de carbono. En el lugar que enfrenta a la muestra se encuentra una solución *buffer* de bicarbonato de sodio y de cloruro de sodio. A medida que el CO_2 cruza la membrana, el pH de la solución *buffer* cambia en proporción a la presión parcial del gas.

Los equipos de gases en sangre contienen además un electrodo de Clark para medir la presión parcial de oxígeno. El electrodo de PO_2 se basa en la reacción de oxidación-reducción del oxígeno disuelto. El electrodo de Clark actúa como un electrodo polarográfico. En el extremo de platino del cátodo, el oxígeno se combina con cuatro electrones. En estas circunstancias, la corriente generada en el electrodo

depende de la reducción del oxígeno a nivel del electrodo de platino.

La variación espontánea de la PaO_2 en los pacientes críticos es amplia e impredecible, aún cuando permanezcan clínicamente estables. Una desventaja de las determinaciones intermitentes es que pueden ocurrir episodios de hipoxemia que no sean evidenciados y que por lo tanto no reciban tratamiento hasta que aparezcan manifestaciones clínicas. El monitoreo continuo surge como una alternativa atractiva para superar estas limitaciones.

b.- Medición in vivo continua de gases en sangre arterial. El desarrollo de la tecnología de optodos para el empleo médico ha permitido diseñar sistemas de uso intravascular que proveen datos continuos de los valores de gases en sangre. Los optodos cuantifican los gases en sangre y el pH por reacciones fotoquímicas que alteran la absorbencia o reflexión de la luz, o la emisión de luminiscencia. El sensor intravascular típico está basado en el principio de la transmisión de la luz por fibra óptica y en el uso de colorantes fotoquímicos. El empleo de la fibra óptica permite una adecuada transmisión de la luz y una miniaturización de la fibra.

La utilidad de estos equipos sólo es posible si aseguran una buena exactitud, con adecuada precisión y reproducibilidad de los resultados. Al momento actual, se ha constatado una gran variabilidad entre los datos obtenidos simultáneamente *in vitro* e *in vivo*.

Una variación de diseño de los monitores continuos intravasculares es la unidad denominada CDI-3M Healthdyne. En la misma, el optodo es mantenido extravascular, y el análisis de gases se puede realizar a demanda o en forma continua. Con este dispositivo se obtiene una pequeña muestra de sangre a través de la misma línea arterial que se utiliza para el monitoreo de la presión, y se devuelve al paciente luego de realizar la determinación.

No existen grandes estudios que comparen la evolución de los pacientes sometidos a monitoreo continuo con los controlados con la metodología estándar de análisis periódicos. Por ello, considerando la exactitud y precisión limitada de estos dispositivos, la posibilidad de controlar la oxigenación arterial en forma no invasiva, la disponibilidad de la capnografía y el alto costo de los monitores intravasculares, es cuestionable si los mismos tienen algún lugar en el manejo de los pacientes en asistencia respiratoria mecánica.

c.- Monitoreo transcutáneo. El monitoreo transcutáneo (o transconjuntival) de las presiones parciales de O_2 y de CO_2 es utilizado en neonatos, pero no ha sido eficaz en adultos críticos por tener escasa correlación con los gases en sangre y grandes variaciones con las modificaciones del gasto cardiaco.

La medida de la presión transcutánea de oxígeno es menos influenciada por el flujo sanguíneo que la de la PCO_2 . La exactitud de la $\text{P}_{\text{TC}}\text{CO}_2$ en adultos es escasa, tendiendo en general a sobrestimar la PaCO_2 . La conclusión actual es que la utilidad del monitoreo transcutáneo de gases en el manejo de los pacientes adultos críticos que requieren asistencia respiratoria mecánica es muy limitada.

d.- Saturación venosa de oxígeno. El rango normal de SvO_2 (saturación de oxígeno en sangre venosa mezclada obtenida de arteria pulmonar) refleja el balance entre el aporte y las demandas de oxígeno, y se encuentra entre el 65 y el 75%. La SvO_2 disminuye cuando el aporte está comprometido o cuando la demanda de oxígeno sistémica excede al aporte. Cuando los mecanismos compensatorios son superados y la SvO_2 permanece baja, se produce hipoxia tisular y acidosis láctica. Mediante el empleo de oximetría de infrarrojos, que

se basa en la espectrofotometría de reflexión, se puede monitorizar la SvO₂ en forma continua. La luz se transmite a la sangre, se refleja en los glóbulos rojos, y se lee en un detector. La cantidad de luz reflejada a diferentes longitudes de onda varía dependiendo de la concentración de hemoglobina y de oxihemoglobina. El catéter utilizado es un catéter de Swan-Ganz con un canal para la proyección de luz.

La medición de la SvO₂ requiere la colocación de un catéter de arteria pulmonar, lo cual no es posible en forma inmediata durante la resucitación. Sin embargo, la evaluación de la saturación venosa de oxígeno en la vena cava superior o en la aurícula derecha (ScvO₂) se puede realizar en forma simple y rápida. La relación entre la SvO₂ y la ScvO₂ se ha estudiado tanto en humanos como animales. La ScvO₂ en la vena cava superior sobrestima la verdadera SvO₂ en condiciones de shock. Sin embargo, la presencia de un valor patológicamente bajo de ScvO₂, que se asocia con un valor aún menor de SvO₂, es útil desde el punto de vista clínico. Goldman y col. hallaron que una ScvO₂ menor del 60% es evidencia de insuficiencia cardiaca, shock, o una combinación de ambos. Rivers y col., por su parte, demostraron que en paciente con sepsis sistémica o shock séptico, la presencia de una ScvO₂ menor de 70% se asocia con una mortalidad más elevada. Recientemente, *Pulsión Medical Systems* ha diseñado un equipo para la determinación continua de la oximetría venosa central compatible con la mayoría de los catéteres intravenosos multilumen (CeVOX®).

La oximetría de pulso

El monitoreo de la oxigenación experimentó un progreso revolucionario con el desarrollo y la difusión alcanzados por la oximetría de pulso, que evalúa la saturación de oxígeno a nivel periférico (SpO₂) en forma continua, confiable y no invasiva.

El oxímetro de pulso utiliza dos principios: la plestismografía y la espectrofotometría. Con plestismografía se identifica un cambio de volumen pulsátil en la región analizada y, asumiendo que el componente pulsátil corresponde a la sangre arterial, utiliza espectrofotometría de absorción para medir la saturación de oxígeno de la hemoglobina de dicho sector. Los oxímetros disponibles utilizan dos diodos de emisión de luz que emiten ondas de 660 nm (rojo) y 940 nm (infrarrojo). Se utilizan estas dos longitudes de onda debido a que la hemoglobina y la oxihemoglobina tienen diferentes espectros de absorción a estas particulares longitudes de onda. En la región roja, la O₂Hb absorbe menos luz que la Hb, mientras que lo inverso ocurre en la región infrarroja. La relación de absorbencias a estas dos longitudes de onda se calibra empíricamente contra mediciones directas de saturación de oxígeno en sangre arterial en voluntarios, y los algoritmos de calibración resultantes son almacenados en un microprocesador digital dentro del oxímetro. Durante el uso subsiguiente, la curva de calibración se utiliza para generar la estimación del oxímetro de la saturación arterial de oxígeno (SpO₂).

Es fácil comprender que para que la determinación sea confiable, el equipo debe ser capaz de identificar correctamente el componente pulsátil. Si esto no ocurre, la determinación no será representativa de lo que ocurre en la sangre arterial. Todos los oxímetros muestran en alguna forma la calidad del sensado del pulso. No debe confiarse en la determinación si la frecuencia cardiaca informada por el oxímetro no es igual a la que tiene el paciente.

La exactitud de los oxímetros disponibles difiere ampliamente, debido probablemente a los diferentes algoritmos

empleados en el procesamiento de las señales. En voluntarios sanos, los oxímetros comunes tienen una diferencia media (*bias*) de <2% y una desviación estándar (precisión) de <3% cuando la SaO₂ es de 90% o más. Resultados comparables se han obtenido en pacientes críticos con buena perfusión arterial. La exactitud se deteriora cuando la SaO₂ disminuye por debajo de 80%. En voluntarios sanos bajo condiciones hipóxicas, el *bias* de los oxímetros varía de -15,0 a 13,1 mientras que los rangos de precisión oscilan entre 1,0 y 16. En un estudio de 54 pacientes dependientes de ventilador, la exactitud de la oximetría disminuyó significativamente con valores de SaO₂ bajos.

Numerosos factores afectan la exactitud de la lectura de los oxímetros de pulso. Los oxímetros de pulso miden la SaO₂ que está relacionada fisiológicamente con la tensión de oxígeno arterial (PaO₂) de acuerdo con la curva de disociación de la O₂Hb. Debido a que la curva de disociación de la O₂Hb tiene una forma sigmoidea, la oximetría es relativamente insensible para detectar el desarrollo de hipoxemia en pacientes con altos niveles basales de PaO₂. Los estados de baja perfusión, tales como el volumen minuto cardiaco bajo, la vasoconstricción y la hipotermia, pueden alterar la perfusión periférica y hacer difícil que el sensor distinga una señal verdadera del ruido de base. Durante la cirugía cardiaca, es habitual que no se pueda obtener una curva adecuada de oximetría de pulso.

Los oxímetros de pulso emplean sólo dos longitudes de onda de luz, y por lo tanto, pueden distinguir sólo dos sustancias, Hb y O₂Hb. En presencia de metahemoglobina o carboxihemoglobina, se requerirían cuatro longitudes de onda para determinar la SaO₂ fraccional. En presencia de un nivel elevado de COHb, la oximetría sobrestima la SaO₂ verdadera. La elevación de los niveles de MetHb también causa lecturas inadecuadas. La anemia no parece afectar la exactitud de la oximetría de pulso. La hiperbilirubinemia severa tampoco afecta la exactitud de la oximetría de pulso. En pacientes pigmentados se han descrito lecturas inexactas de oximetría de pulso. Los colorantes intravenosos tales como el azul de metileno y el índigo carmín pueden producir lecturas falsamente bajas de SpO₂. La pintura de uñas, así como el empleo de luces fluorescentes o de xenón también pueden producir lecturas inexactas de SpO₂. Los artefactos por movimiento continúan siendo una causa significativa de error y de alarmas falsas.

La oximetría de pulso es un excelente método para evaluar los cambios en la saturación arterial, pero provee una mala estimación de la SaO₂ actual. Se debe asumir que con una lectura de SpO₂ de 92%, se puede tener una SaO₂ actual de 87 a 97%. La única manera de verificar la exactitud de una lectura de SpO₂ es evaluando en forma simultánea la SaO₂ con cooximetría. A pesar de este nivel de inexactitud, la SpO₂ puede ser utilizada para titular tanto la FiO₂ como la PEEP y para monitorizar los cambios en la oxigenación durante la fisioterapia, aspiración o cambios de posición.

Indices de transferencia de oxígeno

A partir de las mediciones de gases en sangre han sido derivados una serie de índices de oxigenación, en un intento para evaluar mejor la eficacia del intercambio gaseoso.

Presión de oxígeno arterial. La presión arterial de oxígeno (PaO₂) debe ser analizada tanto en relación con las causas que la determinan como con los efectos que produce. La presión de oxígeno arterial es el resultado, y por tanto refleja, la transferencia de oxígeno a nivel pulmonar. La misma depende de la presión de oxígeno a nivel alveolar, y

de la interface alvéolo-capilar. Esta interfase está a su vez determinada por las relaciones de ventilación-perfusión en los millones de unidades alvéolo-capilares. En el capítulo "Oxígeno en el organismo" se describen las distintas causas que alteran la transferencia de oxígeno a nivel pulmonar. En cuanto a sus efectos, la PaO_2 establece el porcentaje de saturación de la hemoglobina con el gas, y por tanto es el mayor determinante del contenido de oxígeno de la sangre.

Diferencia alvéolo arterial de tensión de oxígeno. La diferencia alvéolo-arterial de oxígeno ($D_{A-a}O_2$) es importante para distinguir la hipoxemia causada por hipoventilación de la hipoxemia debida a anomalías de la difusión, desigualdad de V_A/Q y *shunt*. La hipoxemia en presencia de una $D_{A-a}O_2$ normal sugiere hipoventilación como mecanismo causal. En contraste, la hipoxemia asociada con un aumento de la $D_{A-a}O_2$ puede ser el resultado de una alteración de la difusión, de una alteración de la relación V_A/Q o de la presencia de un *shunt*. Aunque la $D_{A-a}O_2$ provee una estimación de la eficacia del intercambio gaseoso, no puede determinar cuál de los tres mecanismos referidos en última instancia es responsable de la anomalía del intercambio gaseoso.

La $D_{A-a}O_2$ se obtiene restando la PaO_2 de la P_AO_2 , donde P_AO_2 es la tensión de oxígeno alveolar y se calcula a partir de la ecuación de gas alveolar:

$$P_AO_2 = P_I O_2 - P_A CO_2 [F_I O_2 + (1 - F_I O_2)/R]$$

donde $P_I O_2$ es la $F_I O_2$ en función de la presión barométrica luego de haber sustraído la presión del vapor de agua (47 mm Hg); $P_A CO_2$ es la presión parcial alveolar de dióxido de carbono (asumida igual a la $PaCO_2$); y R es el cociente respiratorio (normalmente 0,8). Cuando se respira aire ambiente, con una $F_I O_2 = 0,21$, la ecuación precedente puede ser abreviada:

$$D_{A-a}O_2 = P_I O_2 - PaCO_2/R - PaO_2$$

Si bien esta fórmula no es exacta, en particular cuando se modifica la $F_I O_2$, se considera suficiente para los fines clínicos. En sujetos jóvenes que respiran aire ambiente, la $D_{A-a}O_2$ es menor de 10 mm Hg; aumentando a 10 a 20 mm Hg en el anciano. La tendencia de la $D_{A-a}O_2$ a cambiar a medida que aumenta la $F_I O_2$ limita su utilidad como indicador de un adecuado intercambio gaseoso. La $D_{A-a}O_2$ aumenta de 7 mm Hg en los jóvenes y 14 mm Hg en los ancianos respirando aire ambiente a 31 mmHg y 56 mm Hg, respectivamente, cuando se respira oxígeno al 100%. Por último, los datos en los pacientes críticos revelan que la $D_{A-a}O_2$ varía en forma impredecible, dependiendo del grado de desigualdad V_A/Q .

Relación arterio/alveolar de tensión de oxígeno. La relación arterio-alveolar de tensión de oxígeno (PaO_2/P_AO_2) se consideró relativamente estable ante los cambios en los niveles de $F_I O_2$. La PaO_2/P_AO_2 normal varía entre 0,74 en los ancianos a aproximadamente 0,9 en los jóvenes. Si la $F_I O_2$ se modifica para un paciente dado, la PaO_2/P_AO_2 no variará en la medida en que no cambie la relación V_A/Q . Estudios recientes demuestran que la relación PaO_2/P_AO_2 no ofrece ventajas sobre otros índices de evaluación del intercambio gaseoso en los pacientes críticos. El índice puede ser utilizado para predecir la $F_I O_2$ necesaria para lograr una determinada PaO_2 .

Relación entre presión parcial de oxígeno arterial y concentración de oxígeno inspirado ($PaO_2/F_I O_2$). La relación entre la presión parcial de oxígeno arterial y la concentración

de oxígeno inspirado ha ganado popularidad, debido a su facilidad de cálculo, siendo conocida por el término abreviado PAFI. Gowda y Klocke, utilizando un modelo matemático de variación de la $F_I O_2$, demostraron que de todos los índices que evalúan el intercambio gaseoso, la $PaO_2/F_I O_2$ es el más exacto, a valores de $F_I O_2 \geq 0,5$ y de $PaO_2 \leq 100$ mm Hg, que son los valores habitualmente observados en los pacientes críticos.

Admisión venosa (Q_{ADM}/Q_I). Representa la relación entre el flujo de sangre que no realiza hematosis (Q_{ADM}) y el volumen minuto cardíaco total (Q_T). Mide la sumatoria de los efectos del cortocircuito más la dispersión de la relación V/Q . Su valor normal es de 0,05. Es decir que el 5% del volumen minuto cardíaco normalmente es volcado a la circulación sistémica sin haber realizado una correcta hematosis. Su cálculo se realiza con la siguiente ecuación:

$$Q_{ADM}/Q_T = CcO_2 - CaO_2 / CcO_2 - CvO_2$$

Donde: CaO_2 es el contenido arterial de oxígeno. CcO_2 representa el contenido ideal de oxígeno al final del capilar. Se obtiene calculando la presión alveolar, aceptando a ésta como el valor de PO_2 al final del capilar y estimando con éste la saturación de la hemoglobina para poder calcular el contenido de oxígeno capilar. CvO_2 es el contenido de oxígeno en sangre venosa mezclada.

Cortocircuito o shunt de derecha a izquierda (Q_s/Q_t). Cuando se realiza el cálculo de la admisión venosa después de haber ventilado al paciente durante 20 minutos con oxígeno al 100%, desaparece de la medición el efecto de la dispersión de la relación V/Q . El valor normal es de 0,01 a 0,03 (1 al 3%).

Capnometría y capnografía

La capnometría es la medición del CO_2 a nivel de la vía aérea durante el ciclo ventilatorio. El capnómetro provee un valor numérico de la PCO_2 . La capnografía es la visualización gráfica de la onda de CO_2 en función del volumen o del tiempo. El dispositivo que mide la CO_2 y muestra la onda se denomina capnógrafo. La onda mostrada por el capnógrafo se denomina capnograma.

La capnografía es un método no invasivo de medición continua del CO_2 espirado, que puede ser utilizado en muchas situaciones para evitar la realización frecuente de análisis de gases en sangre, a fin de estimar la concentración de CO_2 arterial. Provee un análisis prácticamente instantáneo de la muestra, así como la posibilidad de un monitoreo continuo. Se debe tener presente, sin embargo, que la presión de CO_2 espirado ($PetCO_2$) no es igual a la presión arterial de CO_2 ($PaCO_2$), no constituyendo la capnografía un método no invasivo de monitoreo de la $PaCO_2$.

Dispositivos de determinación. Los dispositivos actualmente en uso para la realización de la capnografía utilizan el principio de la espectrometría de rayos infrarrojos de los gases espirados, o la espectrometría de masa. Por razones de costo y de simplicidad de dispositivos, en UTI los únicos equipos utilizados son los de espectrometría de rayos infrarrojos.

Los capnógrafos que se basan en la espectrometría de rayos infrarrojos utilizan una fuente de luz infrarroja con una longitud de onda de 4,26 a 4,28 μm . El CO_2 tiene un pico de absorción a 4,26 μm . Cuanto mayor cantidad de CO_2 exista en la mezcla gaseosa, mayor será la absorción de la luz infrarroja, resultando en una menor intensidad de luz a nivel del fotodetector. Utilizando la ley de Beer-Lambert, se puede

cuantificar el CO_2 a través de la relación entre la absorbencia de la luz y la concentración del gas. El capnógrafo genera una señal eléctrica que corresponde a la luz absorbida, la cual se muestra en un dispositivo digital o analógico.

Los sensores actuales para la medición de CO_2 se pueden localizar directamente en la vía aérea, o en una localización distante, y cada método tiene sus ventajas y desventajas.

Los medidores directos miden la absorbencia infrarroja del volumen total del gas espirado que pasa por el sensor, lo cual requiere que esté localizado inmediatamente a la salida del tubo endotraqueal. El tiempo de respuesta es muy corto, de alrededor de 40 mseg. Para su calibración, el sensor debe ser desconectado. Debido a su localización, las secreciones y la humedad pueden alterar el pasaje de la luz infrarroja, lo cual puede producir inexactitudes. El sensor debe estar calentado en forma permanente a 40°C para prevenir la condensación del agua del gas espirado. En la actualidad se dispone de sensores de pequeño tamaño, lo cual facilita su adaptación al tubo endotraqueal sin que se produzcan acodaduras ni desplazamientos de éste. Debido a que la celda de luz se encuentra en contacto con la vía aérea, debe ser adecuadamente desinfectada antes de ser utilizada con otros pacientes.

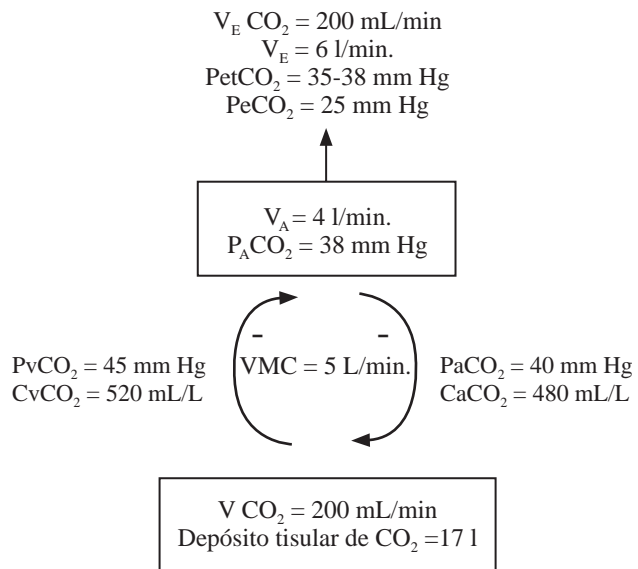
Los sensores externos requieren la conexión con un tubo fino a la vía aérea, a través del cual pasa una corriente del gas, en la cual se realiza la detección del CO_2 . Debido a que estos catéteres son descartables, no se requieren medidas especiales de desinfección. Existe un tiempo de respuesta del sistema, que puede variar entre 1 y 60 segundos. Estos dispositivos tienen problemas cuando se trabaja con volúmenes corrientes pequeños, como en el caso de los pacientes pediátricos.

Fisiología aplicada. El nivel de CO_2 en el organismo depende del balance entre la producción y la eliminación del mismo (Fig. 24/1). El CO_2 producido a nivel mitocondrial es transportado por la sangre venosa hacia los alvéolos pulmonares, a cuyo nivel difunde a través de un gradiente de concentración en el espacio alveolar. El CO_2 es eliminado desde allí por la ventilación alveolar. El valor de presión espirada de CO_2 medido por capnografía es el valor medio alveolar de CO_2 de un amplio espectro de alvéolos, con diferentes niveles de ventilación y perfusión. Con una relación V/Q normal, la presión alveolar de CO_2 ($P_A\text{CO}_2$) se aproxima a la presión arterial de CO_2 ($P_a\text{CO}_2$). Si la ventilación disminuye en comparación con la perfusión, existirá más tiempo para la equilibración entre la presión venosa de CO_2 ($P_v\text{CO}_2$) y la $P_A\text{CO}_2$; por ende la $P_A\text{CO}_2$ aumentará a valores cercanos a la $P_v\text{CO}_2$. Con altos valores de V/Q , o sea con el aumento del espacio muerto, la $P_A\text{CO}_2$ se aproximará a la presión inspirada de CO_2 ($P_I\text{CO}_2$), la cual habitualmente es cero. La presión espirada de CO_2 es el valor de una mezcla de gas que sale en forma simultánea de millones de alvéolos, y por tanto representa la mezcla de múltiples niveles de $P_A\text{CO}_2$. Teóricamente, la $P_e\text{CO}_2$ puede ser tan baja como la $P_I\text{CO}_2$ (cero) o tan alta como la $P_v\text{CO}_2$ (pero no más alta). El capnograma no contiene información de volumen. De acuerdo con ello, la $P_e\text{CO}_2$, que es el volumen promedio alveolar de CO_2 , es un mejor índice de la $P_A\text{CO}_2$ que la $P_e\text{CO}_2$, que es sólo una medida aislada de la PCO_2 al final de la espiración. Una determinación más informativa de la eliminación de dióxido de carbono por el pulmón es la $V\text{CO}_{2,\text{br}}$, que está ganando aceptación clínica. La misma es la multiplicación e integración del flujo de la vía aérea y la PCO_2 a través de todo un ciclo respiratorio.

La disposición del dióxido de carbono también puede

ser representada en un modelo hidráulico (Fig. 24/2). El gran compartimiento tisular periférico drena a través de un flujo (el volumen minuto cardíaco Q_T) en un compartimiento central pulmonar pequeño. El compartimiento central puede a su vez ser dividido en *shunt* pulmonar ($V_A/Q = 0$), pulmón normal (V_A/Q cerca de la unidad) y unidades con alta V_A/Q , incluyendo el espacio muerto alveolar (V_{Dalt}). Los tejidos producen dióxido de carbono ($V_{\text{CO}_{2\text{tis}}}$), que se vacía en el compartimiento tisular periférico. A partir de allí, el dióxido de carbono fluye por gravedad (Q_T) desde el compartimiento de alto nivel periférico al compartimiento de bajo nivel pulmonar. La V_A , que es igual a la ventilación total (V_E) menos la ventilación del espacio muerto anatómico (V_{Dana}) y los efectos de las unidades de alta relación V_A/Q , elimina el dióxido de carbono del pulmón. En este modelo, el Q_T afecta la distribución y la cantidad total de dióxido de carbono en el organismo. Por ejemplo, con un Q_T bajo, se produce la retención de dióxido de carbono en el compartimiento periférico, y se requiere una elevada $P_v\text{CO}_2$ para restaurar el aporte de dióxido de carbono a los pulmones. El modelo hidráulico permite comprender el comportamiento de la $P_e\text{CO}_2$ durante la resucitación cardiopulmonar y comparar la $P_e\text{CO}_2$ con la $P_a\text{CO}_2$ en la evaluación de los parámetros del ventilador, incluyendo los efectos de la PEEP sobre la cinética del dióxido de carbono.

Análisis de la curva de capnografía. Para las aplicaciones de anestesia y terapia intensiva, el capnograma utilizado es el que muestra los valores de PCO_2 en la ordenada y el tiempo en la abscisa. El capnograma en relación con el tiempo tiene segmentos inspiratorios y espiratorios. Puede ser mostrado en velocidad lenta o rápida (Fig. 24/3). El capnograma en velocidad rápida permite la evaluación de los detalles finos de cada respiración, mientras que el de velocidad lenta permite la evaluación de la tendencia en la $P_e\text{CO}_2$.



$V\text{E}\text{CO}_2$: volumen espirado de CO_2 ; $V\text{E}$: ventilación minuto; $P_e\text{CO}_2$: presión de CO_2 al final de la espiración; $P_e\text{CO}_2$: presión media de CO_2 espirado; V_A : ventilación alveolar; $P_A\text{CO}_2$: presión alveolar de CO_2 ; $V\text{M}\text{C}$: volumen minuto cardíaco; $P_v\text{CO}_2$: presión venosa de CO_2 ; CvCO_2 : contenido venoso de CO_2 ; $P_a\text{CO}_2$: presión arterial de CO_2 ; CaCO_2 : contenido arterial de CO_2 ; $V\text{CO}_2$: producción de CO_2 .

Fig. 24/1. Homeostasis del CO_2 en el organismo.

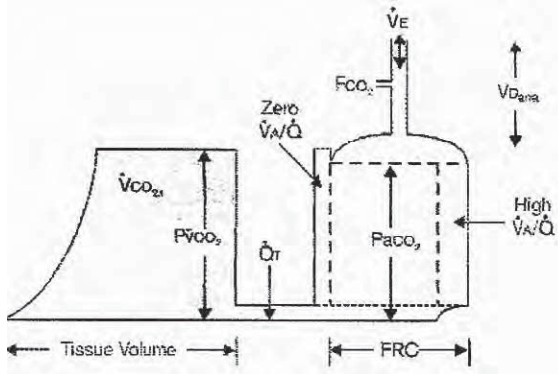


Fig. 24/2. Modelo hidráulico de la cinética del dióxido de carbono en el organismo.

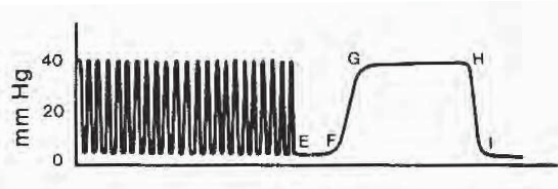


Fig. 24/3. Capnografía en fase lenta y rápida.

El análisis de la capnografía provee información sobre los cambios en el estado cardiopulmonar del paciente y sobre el funcionamiento del equipamiento utilizado para soportar la ventilación. En el análisis del capnograma se deben tener en cuenta línea de base, altura, frecuencia, ritmo y forma de las ondas individuales, así como el cambio de estos parámetros a través del tiempo. La línea de base del capnograma habitualmente se encuentra al nivel cero, excepto que el paciente reventile el gas exhalado o que se adicione CO₂ al gas inspirado. La frecuencia y la duración de la onda dependen primariamente de la patente respiratoria. La forma y la altura de la onda dependen de la fisiología cardiopulmonar. El valor normal de P_{et}CO₂ es de aproximadamente 38 mm Hg, o sea 3 a 5 mm Hg menos que el valor de PCO₂ arterial. Este valor se debe medir en el punto más alto del capnograma, justo antes del inicio de la inspiración.

La curva de capnografía tiene tres fases en la espiración y una en la inspiración (Fig. 24/4). La primera fase es la línea de base del capnograma, la cual comienza al inicio de la espiración y finaliza cuando se detecta CO₂. Esta fase representa el gas eliminado de las vías de conducción o espacio muerto anatómico (V_{Danat}). Debido a que esta región del pulmón no está involucrada en el intercambio gaseoso, no se detecta CO₂. El V_{Danat} comprende los espacios nasofaríngeo y orofaríngeo, y las primeras 16 generaciones del árbol bronquial. Este espacio corresponde aproximadamente a 150 a 180 ml en el adulto normal.

Luego de la exhalación del gas desde el espacio muerto anatómico, se genera la fase II del capnograma. A medida que la espiración continúa, el CO₂ de los alvéolos se mezcla con los gases del espacio muerto anatómico. Como resultado, se constata un rápido incremento en el CO₂. La altura y la pendiente de la fase II es un reflejo del espacio muerto alveolar, el cual provee información clínica útil respecto de la perfusión y de la ventilación.

En la fase III, el espacio muerto anatómico se ha lavado totalmente, y se eliminan exclusivamente gases desde los alvéolos. En la fase III el nivel de CO₂ alcanza una meseta, pero en los sujetos normales puede observarse una discreta pendiente positiva. Esta leve inclinación puede deberse a la difusión continua de CO₂ desde los capilares en el espacio

alveolar, la cual es teóricamente mayor durante la espiración. En el punto extremo de la fase III se mide la P_{et}CO₂, por lo que se denomina presión de CO₂ de fin de espiración.

Desde el punto en el cual es medida la P_{et}CO₂, se produce una rápida caída en la línea de la curva de capnografía hasta la línea de base. Este es el segmento inspiratorio del capnograma, que se extiende hasta el inicio de la porción de la fase I del próximo capnograma.

Cambios capnográficos

Los cambios en la curva de capnografía pueden afectar dos aspectos fundamentales de la misma, produciendo anomalías en la fase III, o disminución o aumento en el valor de P_{et}CO₂ (Tabla 24/1).

Anormalidades de la fase III. Se puede producir un aumento en la pendiente de la fase III por múltiples factores ocurriendo en forma simultánea. La velocidad a la cual los alvéolos se llenan o vacían depende de la resistencia de la vía aérea, la *compliance* de los alvéolos y la presión de insuflación. El aumento en la pendiente de la fase III es debido a la contribución del CO₂ proveniente de alvéolos que se vacían lentamente con una baja relación ventilación perfusión, lo que hace que se acumulen altos niveles de CO₂. La combinación de alvéolos que se vacían rápida y lentamente es característica de las enfermedades obstructivas del pulmón tales como el asma y la bronquitis crónica (Fig. 24/5).

La presencia de una hendidura (dip) en la fase III de la curva sólo se produce en pacientes que se encuentran ventilados mecánicamente; el dip es el resultado de la iniciación de una ventilación espontánea durante la expiración, luego de haberse producido una ventilación asistida por el respirador. Esto se observa en pacientes que se encuentran parcialmente paralizados (*curare cleft*). También se puede observar en pacientes que respiran en forma no sincronizada con el ventilador (Fig. 24/6).

Una fase III horizontal puede ser anormal cuando alvéolos bien perfundidos e hipoperfundidos expelen gases en forma simultánea. El embolismo pulmonar es un ejemplo en el cual la fase III del capnograma permanece horizontal, pero en

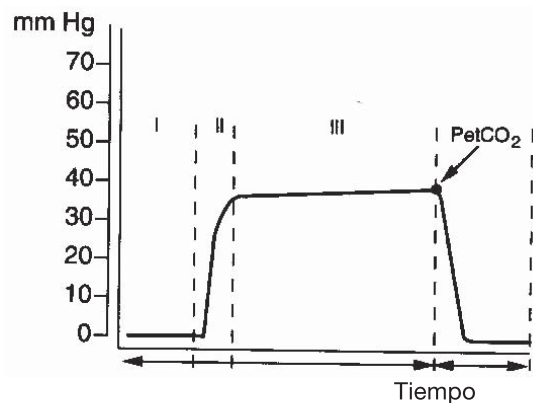


Fig. 24/4. Fases de la capnografía.

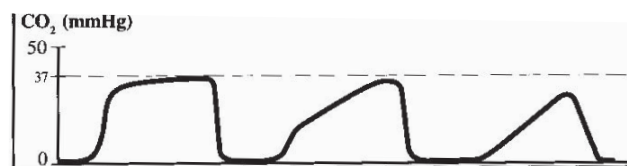


Fig. 24/5. Capnografía en presencia de obstrucción bronquial.

Tabla 24/1. Condiciones clínicas asociadas con cambios en el capnograma y en los valores de $P_{et}CO_2$.

Alteraciones en la fase III

Aumento progresivo de la pendiente de fase III

- Broncoespasmo agudo
- Enfisema
- Asma bronquial

Dip en fase III

- Respiración espontánea del paciente no sincronizada con la ventilación mecánica
- Contracciones diafragmáticas en paciente parcialmente paralizado durante la ventilación mecánica

Fase III horizontal con un aumento del gradiente $PaCO_2 - P_{et}CO_2$

- Embolismo pulmonar
- Disminución del volumen minuto cardíaco
- Hipovolemia
- Aplicación de PEEP
- Gran espacio muerto (bulla, enfisema)

Cambios en el valor de $P_{et}CO_2$

Disminución de los niveles de $P_{et}CO_2$

- Caída brusca a cero
 - Intubación esofágica
 - Extubación traqueal
 - Desconexión del circuito del ventilador
 - Malfunción del ventilador
 - Obstrucción total del tubo endotraqueal
- Disminución súbita sin llegar a cero
 - Pérdida a nivel del circuito del ventilador o del tubo endotraqueal
 - Obstrucción parcial del tubo endotraqueal
- Disminución exponencial
 - Evento cardiopulmonar (aumento del gradiente $PaCO_2 - P_{et}CO_2$)
 - Hiperventilación severa
- Decremento gradual
 - Hiperventilación
 - Disminución de la temperatura
 - Disminución progresiva del volumen intravascular

Aumento de los niveles de $P_{et}CO_2$

- Aumento brusco
 - Administración de bicarbonato de sodio
 - Liberación de un torniquete en miembros inferiores
- Aumento gradual
 - Elevación de la temperatura corporal
 - Hipoventilación
- Aumento de la línea de base
 - Rebreathing

este caso existe una disminución de la altura de la meseta, y un aumento del gradiente $PaCO_2 - P_{et}CO_2$.

Disminución en la $P_{et}CO_2$. Una brusca disminución de la $P_{et}CO_2$ a niveles cercanos a cero generalmente corresponde a una ausencia total de ventilación. Esta disminución puede deberse a la intubación esofágica (Fig. 24/7), a la extubación traqueal accidental, a la desconexión del circuito, a la mala función del respirador o a una obstrucción total del tubo

endotraqueal. También puede corresponder a una disfunción del capnógrafo.

El descenso brusco de la $P_{et}CO_2$ sin llegar a la línea de base sugiere que no se ha detectado una exhalación completa. Si la presión en la vía aérea permanece baja, esto es indicativo de una fuga del aire espirado, ya sea por una pérdida a nivel del tubo endotraqueal o en el circuito espiratorio. En presencia de una presión elevada en la vía aérea, se debe descartar una obstrucción parcial del tubo endotraqueal que resulta en volúmenes inspiratorios pequeños, especialmente si se utiliza un modo de ventilación limitado por presión. Una reducción en la $P_{et}CO_2$ también puede ser debida a la espiración incompleta antes de la iniciación de una nueva inspiración.

Una disminución exponencial de la $P_{et}CO_2$ que ocurre a través de varias respiraciones, manteniendo una pendiente normal, habitualmente indica un episodio cardiovascular abrupto. El aumento de la ventilación del espacio muerto resulta en una disminuida $P_{et}CO_2$ y un aumento del gradiente $PaCO_2 - P_{et}CO_2$. Los eventos posibles que pueden causar estos cambios incluyen hipotensión por pérdida hemática masiva, paro circulatorio con persistencia de la ventilación pulmonar y embolismo pulmonar. En adición, un aumento brusco y significativo de la ventilación alveolar también puede asociarse con una disminución exponencial en la $P_{et}CO_2$.

Durante el paro cardíaco, el mantenimiento de la ventilación puede resultar en valores bajos y decrecientes de dióxido de carbono exhalado, debido a que el Q_T y el transporte de dióxido de carbono desde los tejidos al pulmón estará disminuido o ausente en presencia de una V_A conservada. Si la reanimación cardiovascular es exitosa, el aumento en el Q_T restaura el flujo sanguíneo pulmonar y el transporte de dióxido de carbono, y con ello se observa un aumento progresivo en la eliminación ($P_{et}CO_2$).

Una disminución gradual de la $P_{et}CO_2$ en el tiempo con una morfología normal del capnograma puede ser debida a la disminución en el metabolismo y en la producción de CO_2 . Una disminución gradual en el volumen circulante o una disminución del volumen minuto cardíaco se puede asociar con una perfusión pulmonar disminuida, lo cual aumenta el espacio muerto fisiológico, y puede conducir a una disminución en el nivel de $P_{et}CO_2$ a pesar del aumento concomitante en la $PaCO_2$.

La adición de PEEP a la ventilación mecánica suele disminuir en forma aguda el volumen de dióxido de carbono espirado ($VCO_{2,br}$), debido a la disminución de la ventilación alveolar por aumento del espacio muerto fisiológico y por la disminución del dióxido de carbono transferido al pulmón por disminución del volumen minuto cardíaco y del retorno venoso. Luego se produce una recuperación gradual del volumen de CO_2 exhalado si la retención periférica de dióxido de carbono produce un incremento suficiente en la P_VCO_2 como para restaurar el aporte de dióxido de carbono al pulmón.

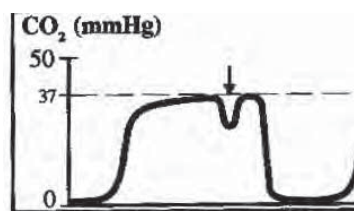


Fig. 24/6. Curare cleft.

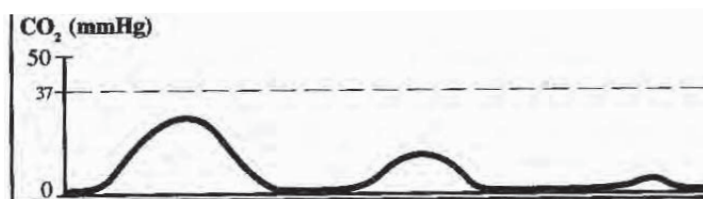


Fig. 24/7. Intubación esofágica.

Aumento en la $P_{et}CO_2$. Un aumento brusco en la $P_{et}CO_2$ habitualmente se debe a causas iatrogénicas. El aumento puede ser producido por cualquier factor que rápidamente aumente el aporte de CO_2 a la circulación pulmonar. Las causas comunes incluyen la administración de bicarbonato o la remoción de un torniquete de un miembro, con liberación de sangre que contiene niveles elevados de CO_2 desde el miembro isquémico a la circulación sistémica.

Un aumento en la producción de CO_2 o la presencia de hipoventilación determinan un aumento más gradual en la $P_{et}CO_2$. Si la ventilación y el espacio muerto no cambian en presencia de un aumento de la temperatura, se puede comprobar un aumento en la $PaCO_2$ y en la $P_{et}CO_2$.

Un aumento gradual de la $P_{et}CO_2$ con un aumento en la línea de base indica que el CO_2 previamente exhalado está siendo nuevamente inhalado a partir del circuito. La porción inspiratoria del capnograma no regresa a la línea de base, y los valores de $P_{et}CO_2$ se incrementan hasta llegar a un nuevo punto de equilibrio (Fig. 24/8).

Anormalidades de la fase inspiratoria. Una onda oscilante durante la fase inspiratoria es el resultado de la contracción y relajación del corazón y de los grandes vasos contra el pulmón. La frecuencia de estas oscilaciones cardíacas marca la frecuencia cardíaca (Fig. 24/9). Los factores que predisponen al desarrollo de estas oscilaciones están relacionados con la presión intratorácica, relación pulso/respiración, capacidad vital/tamaño cardíaco, tiempo inspiratorio/espíriatorio, volumen corriente y relajación muscular.

Gradiente $PaCO_2$ - $P_{et}CO_2$

En los sujetos sanos, el gradiente $PaCO_2$ - $P_{et}CO_2$ es generalmente menor de 6 mm Hg; el nivel de $P_{et}CO_2$ es menor que el de $PaCO_2$. Esta disparidad está determinada porque el valor de $P_{et}CO_2$ es la media de los valores de CO_2 de los alvéolos perfundidos y subperfundidos. Estos últimos eliminan un gas con baja concentración de CO_2 , lo cual diluye las altas concentraciones eliminadas por los alvéolos bien perfundidos.

Una disminución en el volumen minuto cardíaco se asocia con una disminución en la perfusión pulmonar, lo cual produce un aumento en el espacio muerto alveolar. Este aumento produce una disminución en la $P_{et}CO_2$ y un aumento en el gradiente $PaCO_2$ - $P_{et}CO_2$. Cuando mejora el volumen minuto cardíaco, se produce una mejor perfusión alveolar, lo cual reduce el espacio muerto alveolar y también el gradiente $PaCO_2$ - $P_{et}CO_2$. En los pacientes con aumento del

espacio muerto (EPOC, bullas pulmonares) es habitual la presencia de un elevado gradiente $PaCO_2$ - $P_{et}CO_2$.

La presencia de un gradiente $PaCO_2$ - $P_{et}CO_2$ negativo es altamente infrecuente, habiéndose descrito en individuos sanos que son ventilados con grandes volúmenes corrientes y bajas frecuencias durante la anestesia general; y en el embarazo, como consecuencia de la disminución de la capacidad residual funcional y de la baja *compliance* pulmonar.

Limitaciones de la capnografía. La exactitud de las determinaciones de $P_{et}CO_2$ como reflejo de la $PaCO_2$ en los pacientes críticos con insuficiencia respiratoria aguda o deterioro cardiovascular es limitada. En esta población, se pueden producir cambios rápidos en el espacio muerto y en la relación ventilación perfusión, lo que puede producir grandes cambios en el gradiente $PaCO_2$ - $P_{et}CO_2$. La ventilación mecánica puede complicar más aún la relación entre $P_{et}CO_2$ y $PaCO_2$. Los volúmenes corrientes excesivamente grandes o pequeños pueden incrementar la ventilación del espacio muerto, aumentando el gradiente $PaCO_2$ - $P_{et}CO_2$. Los niveles elevados de presión en la vía aérea y la presencia de PEEP se asocian con el mismo fenómeno. Los pacientes críticos también pueden presentar cambios cardiovasculares que alteran la perfusión pulmonar, resultando en cambios en la ventilación del espacio muerto.

II.- MECÁNICA RESPIRATORIA

Principios fisiológicos

Antes de analizar las técnicas de monitoreo, es conveniente realizar un breve análisis de las propiedades mecánicas del sistema respiratorio. El acto de respirar requiere un trabajo, el cual debe ser realizado para vencer una serie de resistencias opuestas a la movilización de la caja torácica y del pulmón, que incluyen:

1. Fuerzas elásticas desarrolladas por el pulmón y la pared torácica cuando se aumenta el volumen,
2. Fuerzas resistivas resultantes del flujo de gas a través de las vías aéreas conductoras, y del tubo endotraqueal si éste está presente,
3. Fuerzas viscoelásticas atribuibles a la adaptación al estiramiento de las unidades dentro del pulmón y de los tejidos de la pared torácica,
4. Fuerzas plastoelásticas dentro del tejido torácico que causan una "histéresis cuasi-estática", como se refleja en las distintas curvas pulmonares y de la pared torácica en la insuflación y en la deflación pulmonar,
5. Fuerzas de inercia que dependen de la masa de gases y de los tejidos en movimiento,
6. Fuerzas gravitacionales que pueden ser consideradas como parte de las fuerzas inerciales, pero que en la práctica se incluyen en la medición de las fuerzas elásticas,
7. Compresibilidad de los gases en el tórax,
8. Distorsión de la pared torácica desde su configuración pasiva durante la relajación.

A pesar de esta aparente complejidad, la dinámica de la respiración ha sido satisfactoriamente representada, al menos para los propósitos clínicos, por un modelo monocompartamental consistente en un tubo rígido y un balón complaciente. La ecuación del movimiento para la inspiración es la siguiente: $P_{apl(t)} = P_{el,rs(t)} + P_{res(t)}$; donde, en cualquier unidad de tiempo (t), P_{apl} es la presión aplicada para insuflar el sistema respiratorio, ya sea por la contracción de los músculos inspiratorios (P_{mus}), por el ventilador, o por ambos; $P_{el,rs}$ y P_{res} son las presiones disipadas, res-



Fig. 24/8. Reventilación o *rebreathing*.

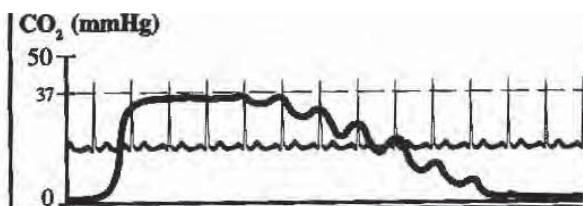


Fig. 24/9. Oscilaciones cardíacas.

pectivamente, para superar las fuerzas opuestas elástica y resistiva. La ecuación final de movimiento se expresa por la fórmula:

$\Delta \text{ Presión} = \Delta \text{ Volumen} / \text{Compliance} + (\text{Flujo} \times \text{Resistencia})$ (Fig. 24/10).

Las fuerzas inerciales y la compresibilidad del gas normalmente son despreciables, aunque en los pacientes ventilados mecánicamente debe ser tomada en cuenta la compresibilidad del gas en el circuito del ventilador. En forma similar, en los sujetos normales con músculos respiratorios relajados, la configuración toracoabdominal durante la insuflación y la deflación pulmonar es próxima a la que se obtiene bajo condiciones estáticas. De acuerdo con ello, la presión perdida como consecuencia de la distorsión de la pared torácica durante la insuflación y deflación en los pacientes ventilados puede ser despreciable, particularmente en los pacientes bien adaptados al ventilador.

Para respirar, es necesario aplicar una presión al sistema respiratorio, a fin de generar un flujo y desplazar un volumen. La espiración es producida por la presión de retracción elástica acumulada en el sistema respiratorio ($P_{el,rs}$) durante la insuflación precedente. En pacientes bien adaptados al respirador, la espiración es pasiva.

La mecánica respiratoria evalúa las relaciones existentes entre la presión, el flujo y el volumen, así como la combinación en diagramas de presión-flujo, volumen-presión y flujo-volumen; a fin de describir las propiedades mecánicas del sistema respiratorio.

A.- Determinaciones primarias

1.-Presiones en la vía aérea

Presión pico en la vía aérea. El valor máximo de presión alcanzado en la vía aérea durante un ciclo ventilatorio, se denomina P_{max} o presión pico en el ciclo: P_{peak} . La P_{peak} es la medida de la presión total requerida para expandir el pulmón y la pared torácica a un determinado volumen. Es la única variable mecánica ampliamente empleada en el paciente crítico, admitiéndose que la misma no debe superar los valores de 50 a 60 cmH₂O. Esto es debido al concepto general de que un valor mayor de P_{peak} se asociaría con un riesgo aumentado de barotrauma e hipotensión.

Si bien es deseable no tener P_{peak} elevadas, es claro que su valor no es un buen índice para establecer el riesgo de barotrauma. En efecto, la P_{peak} incluye la presión requerida para vencer tanto la resistencia elástica como resistiva al insuflar el pulmón, siendo la última altamente dependiente del flujo inspiratorio. Debido al alto valor de resistencia en el tubo endotraqueal a flujos elevados, el valor de P_{peak} estará determinado en gran parte por las propiedades resistivas de éste, en particular cuando es de escaso diámetro.

Presión media en la vía aérea. La presión media en la vía aérea (P_{aw}) es el promedio de presiones en la vía aérea durante una respiración completa. Su valor es un promedio de todos los valores de presión durante el ciclo respiratorio, incluidos bajo la curva de presión-tiempo. Su medición correcta requiere evaluar la presión en la vía aérea en la apertura de la misma (P_{ao}), es decir entre el extremo del tubo endotraqueal y el conector en Y de la tubuladura del ventilador. En la práctica clínica, el valor se puede obtener a partir de los datos brindados por los ventiladores microprocesados.

La relación entre la P_{aw} y la oxigenación, respuesta hemodinámica y riesgo de barotrauma ha sido explicada por el hecho de que la P_{aw} reflejaría la presión media alveolar.

Presión P1. Cuando se realiza una maniobra de oclusión

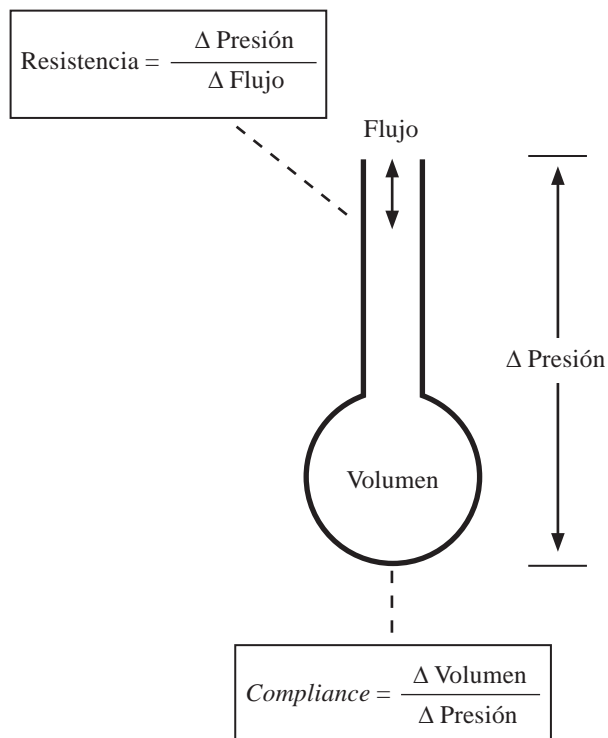


Fig. 24/10. Ilustración esquemática de un modelo simplificado de la ecuación de movimiento.

de la vía aérea al final de la inspiración, a fin de obtener los valores de presión en presencia de flujo cero, el valor obtenido inmediatamente después de la interrupción se denomina P1, y se considera como el valor de presión alveolar más elevado bajo condiciones dinámicas, es decir antes de la equilibración de la presión en los distintos alvéolos superada la inhomogeneidad por variación en la constante de tiempo (ver más adelante).

Presión en la meseta o presión plateau (P_{plat}). Como se indicó, cuando se realiza una maniobra de oclusión rápida al final de la inspiración durante una insuflación a flujo constante, se produce una inmediata caída en la P_{ao} desde un pico (P_{peak}) a un valor menor (P1) seguido por un lento descenso hasta un aparente *plateau* (P_{plat}) logrado luego de cinco segundos.

La presión P_{plat} se considera que refleja la retracción elástica estática del sistema respiratorio total ($P_{st,rs}$) al volumen de oclusión del pulmón, considerando que no existe ninguna pérdida externa. El *plateau* en P_{es} refleja la retracción elástica de la pared torácica ($P_{st,w}$). La diferencia entre $P_{st,rs}$ y $P_{st,w}$ define la retracción elástica del pulmón ($P_{st,L}$).

La diferencia entre la P_{peak} y la P_{plat} refleja la caída de presión resistiva total, que incluye los elementos puramente resistivos, representada por la caída rápida de P_{peak} a P1, más un componente viscoelástico más complejo, que justifica la lenta caída P1- P_{plat} .

La identificación de la P_{peak} y de la P_{plat} es relativamente sencilla, pero la identificación de P1 puede no ser tan simple. Las oscilaciones en la señal de presión inmediatamente después de la oclusión pueden oscurecer el valor de P1. Si el trazado es de buena calidad, la P1 puede ser identificada como el punto que separa claramente la caída brusca en la P_{ao} del subsecuente descenso lento (Fig. 24/11).

2.-El flujo aéreo

El flujo aéreo (F), o volumen de gas aportado en la unidad de tiempo ($F = V/t$) se mide con un neumotacógrafo, habi-

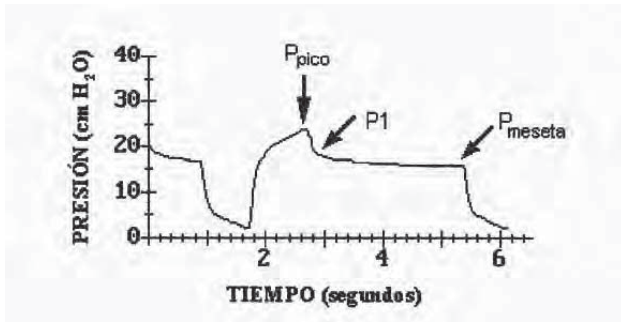


Fig. 24/11. Registro de presión en la vía aérea en un paciente ventilado en modo controlado, con flujo constante y pausa inspiratoria. Se señalan la presión inspiratoria pico, la P1 y la presión de meseta inspiratoria.

tualmente colocado ya sea en la vía aérea proximal, distal a la "Y", o en la rama espiratoria del circuito del ventilador. La señal de flujo espiratorio integrada se utiliza para calcular el volumen corriente (V_T), que es esencial para monitorizar la ventilación minuto (V_E) y calcular la *compliance* (C_{RS}). Excepto que la medición se realice en la proximidad del tubo endotraqueal, el V_T exhalado debe ser corregido para el volumen compresible del circuito del ventilador.

El perfil de flujo en relación con el tiempo permite la determinación precisa del tipo de inspiración, cuando el flujo se hace positivo, y el comienzo de la espiración, cuando el flujo se hace negativo (Fig. 24/12). Esto último es útil para evaluar la autoPEEP en pacientes con respiración espontánea (ver más adelante), mientras que el primero es requerido para la determinación de la P_z . La detección del momento de reversión del flujo permite una adecuada determinación de la fracción de tiempo inspiratorio (T_I/T_{TOT}).

En contraste con los modos ventilatorios controlados por flujo, en los cuales la patente de flujo inspiratorio es preestablecida; el perfil de flujo inspiratorio es variable en la ventilación controlada por presión, siendo influenciado por las características de impedancia del sistema respiratorio. En la ventilación controlada por presión, la presión inspiratoria aumenta rápidamente hasta una presión prefijada (P_{set}). La fuerza que genera el flujo inspiratorio es la diferencia entre P_{ao} y P_{alv} . El flujo continúa hasta que la P_{set} iguala a la P_{alv} , o hasta que se alcanza el tiempo inspiratorio preestablecido (T_I). El resultado es una curva de flujo desacelerada. Una disminución en la velocidad de desaceleración sugiere un aumento en la constante de tiempo inspiratorio, el producto de R_{RS} y C_{RS} (ver más adelante).

En presencia de una limitación extrema al flujo aéreo, la curva inspiratoria puede desacelerarse tan lentamente que el perfil puede simular el producido durante el flujo constante.

La simple inspección del trazado de flujo espiratorio puede ser útil desde el punto de vista clínico. La persistencia de flujo al final de la espiración indica la presencia de hiperinsuflación dinámica o autoPEEP, o un esfuerzo muscular no sospechado (Fig. 24/13). La limitación al flujo espiratorio (EPOC o asma) es sugerida cuando el perfil de flujo espiratorio decae de una manera lineal mas que de una manera exponencial con el tiempo. Las oscilaciones en el trazado de flujo espiratorio pueden indicar la presencia de secreciones retenidas y la necesidad de aspiración.

3.-Presión esofágica

En el paciente pasivo, se requiere una estimación de la presión pleural (P_{pl}) para separar las propiedades mecánicas del pulmón de las de la pared torácica. Aunque las fuerzas

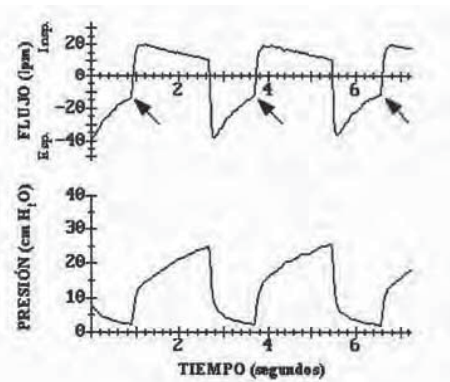


Fig. 24/12. Registro de flujo y presión de la vía aérea en un paciente ventilado en modo controlado. Las flechas indican la existencia de atrapamiento dinámico de volumen (auto PEEP).

que expanden la pared torácica no pueden ser evaluadas en un paciente respirando activamente, una estimación de la P_{pl} permite determinar las fuerzas que actúan sobre el pulmón (o estructura pasiva) y evaluar la mecánica respiratoria y el esfuerzo respiratorio. La determinación de la autoPEEP en pacientes respirando activamente también requiere el conocimiento de la P_{pl} . Finalmente, es necesaria cierta estimación de la P_{pl} para la adecuada interpretación de las presiones vasculares pulmonares durante el monitoreo hemodinámico.

Aunque la P_{pl} no es directamente accesible desde el punto de vista clínico, la medición de la presión esofágica (P_{es}) con un catéter balón permite una razonable estimación de los cambios en la P_{pl} global. El extremo del catéter debe encontrarse a aproximadamente 40 cm desde las narinas, lo cual coloca al balón en el tercio distal del esófago. La posición adecuada puede ser confirmada comparando el cambio de la presión negativa en la P_{es} (ΔP_{es}) y en la P_{ao} (ΔP_{ao}) durante un esfuerzo inspiratorio espontáneo con la vía aérea ocluida. Debido a que en esta situación no se producen cambios en el volumen pulmonar, el cambio esperado en la presión transpulmonar ($P_{ao} - P_{es}$) debe aproximarse a cero si el balón está bien posicionado.

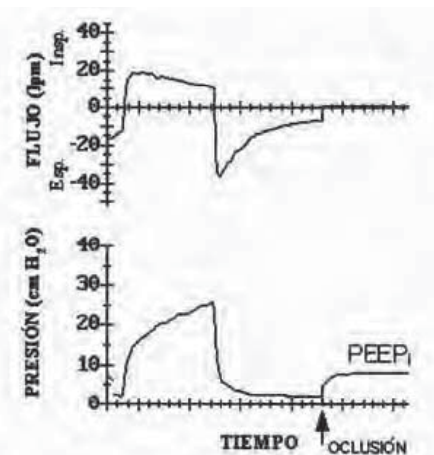


Fig. 24/13. Registros de flujo y presión de la vía aérea en un paciente relajado y ventilado en modo controlado. Se observa que al ocluir la válvula espiratoria se producen la interrupción del flujo espiratorio y un aumento de la presión en la vía aérea, la cual se iguala a la presión alveolar, que evidencia la presencia de auto PEEP.

4.-AutoPEEP

La autoPEEP cuantifica la diferencia en exceso entre la presión alveolar al final de la espiración y el nivel de PEEP establecido en el ventilador. La presión alveolar total al final de la espiración es la suma de la PEEP más la auto-PEEP. Durante la ventilación mecánica, la presencia de autoPEEP habitualmente significa hiperinsuflación dinámica debida a un colapso dinámico de la vía aérea con limitación intrínseca al flujo (EPOC, asma). Sin embargo, la hiperinsuflación dinámica también puede desarrollarse en ausencia de colapso dinámico cuando el requerimiento de V_E es elevado y el tiempo espiratorio es insuficiente para permitir que las presiones alveolar y en la vía aérea se igualen al final de la espiración. La presión alveolar también puede exceder la presión de la vía aérea al final de la espiración sin hiperinsuflación dinámica en pacientes con respiración espontánea que contraen activamente sus músculos espiratorios a través del ciclo espiratorio. En la Tabla 24/2 se indican las causas y consecuencias de la PEEPi y de la hiperinsuflación dinámica pulmonar.

La autoPEEP puede aumentar el trabajo respiratorio y el riesgo de barotrauma durante la ventilación mecánica o causar hipotensión y dificultad en la interpretación de los datos hemodinámicos.

La presencia de flujo al final de la espiración debe alertar sobre la presencia de autoPEEP. Aunque la cantidad de autoPEEP puede variar entre distintos lugares del pulmón en la patología heterogénea, varios métodos permiten determinar el nivel promedio existente de autoPEEP en un paciente ventilado en forma pasiva. La oclusión manual del extremo espiratorio del ventilador al final de la espiración (medida de la autoPEEP estática) determina que la P_{alv} dentro de la vía aérea ocluida y la P_{ao} rápidamente se equilibren y provean una medida de la P_{alv} de fin de espiración promedio, leída directamente en el manómetro de presión de la vía aérea, o en la gráfica de P_{ao} (Fig. 24/13). Aunque la equilibración generalmente requiere un segundo o menos, el tiempo puede ser mayor si existe una obstrucción severa y una distribución heterogénea del gas. La maniobra debe realizarse en el momento adecuado de fin de espiración, por lo que se recomienda activar la pausa del respirador. La demostración de una meseta en el trazado de P_{ao} durante la maniobra asegura una adecuada duración de la oclusión al final de la espiración.

La autoPEEP contribuye directamente a la P_{alv} y por tanto a la P_{plat} inspiratoria. Una maniobra relativamente simple para cuantificar la autoPEEP durante la ventilación

controlada por flujo y ciclada por volumen es midiendo la P_{plat} antes e inmediatamente después de generar una espiración prolongada. Esto se puede lograr reduciendo la frecuencia hasta que cesa el flujo al final de la espiración. Asumiendo que la CRS no cambia apreciablemente con la reducción en el volumen pulmonar que ocurre al final de la espiración, la autoPEEP será igual al cambio observado en la P_{plat} .

La determinación de la autoPEEP durante la ventilación asistida o espontánea requiere de un balón esofágico y de un trazado simultáneo de flujo. En ausencia de actividad de los músculos espiratorios, el cambio en la P_{es} desde el final de la espiración hasta el comienzo del flujo inspiratorio es igual a la presión de los músculos inspiratorios requerida para superar la retracción elástica de final de espiración del sistema respiratorio, o sea la autoPEEP.

B.- Las variables derivadas

1.- Propiedades estáticas

La *compliance* estática es la medida de la distensibilidad del conjunto tórax-pulmón. La *compliance* dinámica es la medida de la impedancia del sistema respiratorio en conjunto. Está determinada por la suma de las resistencias friccionales de las vías aéreas y la elasticidad del sistema tórax-pulmón.

La *compliance* (C_{rs}) se calcula como el volumen corriente dividido por el cambio en la presión en la vía aérea (P_{aw}) bajo condiciones de flujo cero. En estas condiciones, la C_{rs} se distingue en dinámica y estática o cuasiestática. Los tres puntos de presión necesarios para calcular la C_{rs} dinámica y estática son la presión en el instante de flujo cero, comúnmente referida como P_1 o P_{max} , la presión equilibrada o presión de plateau de fin de inspiración (P_{plat}) y la presión de base. Debido a que muchos pacientes son ventilados con presión positiva de fin de espiración, la PEEP es la presión de base utilizada para los cálculos de *compliance*. Por otra parte, como la hiperinsuflación dinámica es un hallazgo relativamente común, la PEEP total (PEEP aplicada + PEEP intrínseca) debe ser la presión de base utilizada para obtener los cálculos más adecuados de *compliance*.

La C_{rs} dinámica se mide utilizando la diferencia entre P_1 y PEEP, de modo que refleja tanto las propiedades viscoelásticas como de retracción elástica del pulmón y de la pared torácica. En contraste, la C_{rs} estática es medida utilizando la diferencia entre la P_{plat} y la PEEP y refleja sólo las propiedades de retracción elástica del pulmón y de la pared torácica.

Tabla 24/2. Causas y consecuencias de la PEEPi y de la hiperinsuflación dinámica pulmonar.

Causas	Consecuencias
Reducción de la presión de descarga de la espiración:	Deterioro del volumen minuto cardiaco
Aumento de la <i>compliance</i>	Computación errónea de la <i>compliance</i>
Pausa al final de la inspiración	Sobrecarga del umbral inspiratorio:
Aumento de la resistencia al flujo:	Disminución de la capacidad de
Tubo endotraqueal muy fino	generar presión por los músculos
Circuitos y válvulas del ventilador	inspiratorios
Aumento de la resistencia en la vía aérea	
Tiempo espiratorio corto:	
Alta frecuencia respiratoria	
Alta relación T_I/T_{TOT}	
$I:E < 1:1$	
Pausa al final de la inspiración	
Volumen corriente elevado	
Ventilación minuto elevada	

$$\begin{aligned} \text{Crs dinámica} &= \text{VT} / (\text{P1} - \text{PEEP}_{\text{tot}}) - \text{Cc} \\ \text{Crs estática} &= \text{VT} / (\text{P}_{\text{plat}} - \text{PEEP}_{\text{tot}}) - \text{Cc} \\ \text{Donde Cc: } &\text{compliance del circuito del respirador} \end{aligned}$$

Aunque el término Crs estática es utilizado por conveniencia, es importante comprender que el término Crs cuasiestática es más adecuado. En realidad, no existe una presión estática verdadera, debido a que a medida que aumenta el tiempo de pausa de fin inspiratorio, existe un movimiento continuado de gas en adición a la adaptación tisular al estrés. La medición de la *compliance* cuasi estática requiere condiciones de flujo cero durante aproximadamente tres a cinco segundos.

Debido a que el pulmón y la pared torácica están dispuestos en serie, la Paw positiva se transmite primero al pulmón, con una pequeña fracción transmitida luego a la pared torácica. Como resultado, la *compliance* total del aparato respiratorio será la suma de la *compliance* pulmonar (CL) y de la *compliance* de la pared torácica (Ccw).

$$1/\text{Crs} = 1/\text{CL} + 1/\text{Ccw}$$

El cálculo de la *compliance* pulmonar y de la pared torácica requiere la medida de los cambios en la presión esofágica, como un subrogante de los cambios en la presión pleural media. La *compliance* pulmonar se calcula como $\text{VT}/[(\text{P}_{\text{plat}} - \text{PEEP}_{\text{tot}}) - \Delta\text{Pes}]$, y la *compliance* de la pared torácica se calcula como $\text{Ccw} = \text{VT}/(\Delta\text{Pes})$.

La *compliance* total del sistema respiratorio es de 100 mL/cm H₂O y la *compliance* del pulmón y de la pared torácica de 200 mL/cm H₂O para cada una de ellas. En pacientes ventilados con pulmón normal en posición supina, la *compliance* estática oscila entre 57 y 85 mL/cm H₂O, aunque se han referido valores por debajo de 50 mL/cm H₂O cuando se utilizan volúmenes corrientes muy bajos.

En pacientes con SDRA, la *compliance* está marcadamente disminuida, oscilando entre 15 y 34 mL/cm H₂O, según diversos autores. Gattinoni ha diferenciado el SDRA de origen pulmonar del de origen extrapulmonar en función de las diferencias en la *compliance* del pulmón y de la pared torácica. Los pacientes con SDRA de origen pulmonar tienen una *compliance* pulmonar baja con una *compliance* parietal normal (50 y 192 mL/cm H₂O, respectivamente), mientras que los pacientes que tienen un SDRA extrapulmonar tienen una *compliance* pulmonar alta pero una *compliance* parietal drásticamente disminuida (72 y 82 mL/cm H₂O, respectivamente). Esta diferencia fue atribuida a una significativamente elevada presión intraabdominal en los pacientes con SDRA extrapulmonar.

Los clínicos comúnmente utilizan la *compliance* para describir las propiedades de retracción elástica del sistema respiratorio. Debido a que el pulmón y la pared torácica se encuentran en serie, esta relación es más claramente expresada por la elastancia (E), que es la recíproca de la *compliance* ($\Delta\text{P}/\Delta\text{V}$), ya que la misma refleja una distribución más lineal de las propiedades elásticas. La elastancia total del sistema respiratorio es la presión requerida para insuflar un litro de gas por encima de la posición de reposo.

La definición de las propiedades elásticas del sistema respiratorio, del pulmón y de la pared torácica con un valor numérico simple para la E o la Crs, sólo tiene sentido si se admite que la relación entre las presiones aplicadas y los volúmenes desarrollados es lineal para todos los rangos de volumen. Sin embargo, las propiedades elásticas completas del sistema respiratorio, pulmón y pared torácica no pueden ser descritas por un solo valor, ya que la relación lineal sólo se mantiene en la porción central de la curva

(ver más adelante).

En términos fisiológicos la *compliance* del pulmón y de la pared torácica disminuye en los volúmenes pulmonares altos y bajos, respectivamente, y la *compliance* del sistema respiratorio total se comporta de la misma manera. El punto en el cual las fuerzas elásticas opuestas en el pulmón y en la pared torácica se igualan es el volumen de equilibrio elástico (Vr) del sistema respiratorio total, y normalmente coincide con la capacidad residual funcional (CRF), que es el volumen de gas en el pulmón y en las vías aéreas al final de la espiración del volumen corriente. En sujetos normales en posición sentada, la CRF es discretamente inferior al 40% de la capacidad vital (CV). Con volúmenes por encima del 55% de la CV, no solamente se debe aplicar una presión para insuflar el pulmón, sino también la pared torácica, que a dichos volúmenes tiende a la retracción.

Medida de la elastancia estática. La maniobra de oclusión de la vía aérea al final de la inspiración, ha sido utilizada para establecer la elastancia estática del sistema respiratorio total ($E_{\text{st,rs}}$) de acuerdo con la siguiente ecuación: $E_{\text{st,rs}} = (\text{P}_{\text{plat}} - \text{PEEP}_{\text{t}})/\text{Vt}$; donde P_{plat} es la $\text{P}_{\text{st,rs}}$ medida luego de cinco segundos de oclusión de la vía aérea al final de la inspiración, y PEEP_{t} es la suma de la PEEP_{i} más la PEEP_{e} aplicada. En los pacientes con EPOC ventilados mecánicamente, la *compliance* estática verdadera puede ser subestimada hasta en un 100% si no se toma en cuenta la PEEP_{i} .

Modificaciones patológicas. Varias enfermedades pueden alterar la *elastancia* respiratoria. La pérdida de la retracción elástica del pulmón, como ocurre en el enfisema, produce un aumento en la CRF y desplaza la ventilación hacia la porción alta, plana de la curva presión/volumen (PV). El aumento en la CRF por encima de los valores precedidos se denomina hiperinflación pulmonar, que es muy común en pacientes con EPOC estable o durante las exacerbaciones, o en el asma agudo. En pacientes con injuria pulmonar aguda o ARDS, la *compliance* respiratoria está marcadamente reducida debido al aumento del agua extravascular pulmonar y al relleno de los espacios alveolares con material inflamatorio. La curva PV del sistema respiratorio en el Síndrome de dificultad respiratoria agudo muestra una marcada reducción en el volumen con una sustancial disminución en la pendiente, indicando un pequeño cambio en el volumen por unidad de cambio de presión. Ello se debe a una marcada reducción en el volumen de pulmón aireado, debido a la competencia entre el líquido y el gas por el espacio pulmonar (concepto de “baby lung”).

Se debe tener en cuenta que la elastancia de la pared torácica también puede estar alterada. Cualquier aumento en la rigidez de la pared torácica, como en la cifoescoliosis, desplaza la curva de PV de la pared torácica hacia la derecha, disminuyendo el V_{T} . Como resultado, el movimiento de volumen corriente puede ocurrir en la parte baja, menos complaciente de la curva total PV. Recientemente, en particular debido al creciente interés por la presión abdominal, se ha prestado atención a la mecánica de la pared torácica en los pacientes críticos, en particular en su componente diafragmático. Si la pared torácica es “blanda”, la presión pleural requerida para movilizarse será baja, pero si la caja torácica es “rígida” (como ocurre en presencia de un aumento de la presión intraabdominal), se requerirá una alta presión pleural para movilizarla. Las causas más comunes de aumento de la elastancia de la pared torácica en el SDRA son las patologías abdominales (distensión intestinal, ascitis, hemoperitoneo).

El aumento de la elastancia de la pared torácica también es

importante en la patogénesis de la injuria pulmonar inducida por el ventilador (VILI). Como ésta probablemente se deba a una excesiva distensión de las estructuras pulmonares, la que depende de la presión transpulmonar aplicada, es de esperar más VILI para una determinada presión aplicada cuando la elastancia de la pared torácica sea normal. Como un ejemplo, la presión *plateau* segura se considera que se encuentra entre 30 y 35 cm H₂O, pero la misma variará significativamente en pacientes con elastancia parietal normal o aumentada. En pacientes con SDRA extrapulmonar, la elevada presión pleural causada por un aumento de la elastancia parietal hará que la presión transpulmonar sea menor que en pacientes con SDRA de origen pulmonar con elastancia parietal normal. Dicho en otros términos, los pacientes con SDRA extrapulmonar tolerarán presiones en la vía aérea más altas sin presentar daño pulmonar.

2.- Propiedades dinámicas

La resistencia es la oposición al movimiento causado por fuerzas friccionales que disipan la energía mecánica como calor. En el sistema respiratorio, la fricción es consecuencia del flujo de gas a través de las vías aéreas conductoras y de la deformación (estrés-relajación) del pulmón y de la pared torácica durante la inflación. La resistencia generada por el flujo de gas en la vía aérea se denomina resistencia ohmica, mientras que la generada por la deformación tisular es referida como resistencia viscoelástica.

La resistencia (R) se define como la relación de la presión aplicada con el flujo resultante. La resistencia inspiratoria del aparato respiratorio se calcula como la diferencia entre la *Paw* pico y la *Pplat* (*AP*) dividida por el flujo inspiratorio en la preoclusión, y se expresa en cm H₂O/L/seg.

$$R_{rs} = (P_{aw} \text{ pico} - P_{plat}) / \text{Flujo}$$

El *AP*, también conocido como presión resistiva (*P_r*), es la presión disipada a través de la vía aérea y del parénquima pulmonar para superar las fuerzas friccionales generadas por el flujo de gas. Debido a que las resistencias se encuentran en serie, la resistencia del sistema respiratorio (*R_{rs}*) es la suma de sus componentes, resistencias del pulmón y de la pared torácica (*R_L* y *R_{cv}*), *R_L* puede a su vez ser dividida en la resistencia de la vía aérea y del tejido pulmonar (*R_{aw}* y *R_{LT}*). La mayoría de la *R_{rs}* medida es debida a la *R_{aw}*, mientras que *R_{cv}* y *R_{LT}* contribuyen en un grado menor, aunque significativo. Como consecuencia, la *R_{rs}* es una herramienta útil para diagnosticar los síndromes de obstrucción al flujo, así como para evaluar la respuesta a las intervenciones terapéuticas.

La resistencia no permanece constante, sino que varía en las fases de la respiración y en función de los volúmenes pulmonares y de la velocidad de flujo. La resistencia tiende a ser mayor durante la espiración que durante la inspiración, en particular en pacientes con patología obstructiva y con limitación dinámica al flujo aéreo. La resistencia varía con el volumen pulmonar, que altera los diámetros de la vía aérea a través de la acción de tracción del parénquima pulmonar sobre dichas vías. Por tanto, la resistencia tiende a aumentar en los volúmenes pulmonares bajos. A bajas velocidades de flujo, la relación de la *P_r* con el flujo es casi lineal. A altas velocidades de flujo, cuando aparece turbulencia, y por tanto la pérdida de presión por fricción aumenta, la relación entre *P_r* y el flujo es exponencial. En lo posible, las mediciones deben ser realizadas a flujos y volúmenes pulmonares constantes.

Resistencia inspiratoria. En los pacientes pasivos, la *P_{ao}* y el trazado de flujo pueden ser utilizados para determinar en forma aproximada la *R_{rs}*. Cuando el flujo inspiratorio (F) es constante, la presión generada en la apertura de la vía aérea puede ser representada como una función lineal del tiempo (t): *P_{ao}* = at - b, donde a = F/*C_{rs}* y b = F*R_{rs}* + PEEP total. Esta forma de calcular la R es inadecuada cuando se produce reclutamiento alveolar durante el volumen corriente; *C_{rs}* aumenta con el volumen y *R_{rs}* puede ser sobrestimada.

Resistencia del tubo endotraqueal. Cuando la medida de presión se realiza en la apertura de la vía aérea, la resistencia calculada incluye la resistencia impuesta por el tubo endotraqueal (*R_{ET}*). *R_{ET}* puede contribuir sustancialmente a la *R_{rs}* medida. Aunque existen nomogramas para la determinación de la *R_{ET}* in vitro, la *R_{ET}* in vivo puede diferir sustancialmente dependiendo de la longitud, angulación y permeabilidad del tubo.

Convencionalmente, el valor de la resistencia total al flujo (RT) en los pacientes ventilados mecánicamente se obtiene dividiendo la diferencia entre la presión pico (*P_{peak}*) y la presión en la meseta (*P_{plat}*), luego de la oclusión de la vía aérea al final de la inspiración, por el flujo inmediato precedente, según la fórmula: RT = (*P_{peak}* - *P_{plat}*)/F, donde F es el flujo inmediatamente anterior a la oclusión de la vía aérea.

La resistencia al flujo se encuentra aumentada en todos los pacientes con insuficiencia respiratoria debida a enfermedades de la vía aérea, tales como el asma y las exacerbaciones de la EPOC. También se ha detectado una resistencia anormal al flujo en pacientes con SDRA y edema pulmonar, en particular en los estadios iniciales, lo cual puede depender de la presencia de fluido inflamatorio en el árbol bronquial, broncoconstricción refleja, disminución de la CRF y reducción en el número de vías aéreas funcionales. En estas circunstancias, también deben ser tenidas en cuenta las resistencias de los dispositivos de ventilación mecánica, incluidos el tubo endotraqueal y las válvulas del respirador.

Resistencia espiratoria. La resistencia espiratoria excede a la resistencia inspiratoria tanto en los sujetos normales como en los que sufren obstrucción de la vía aérea. Durante la ventilación mecánica, esta diferencia se acentúa por la resistencia agregada de las válvulas espiratorias en el circuito. La resistencia espiratoria tiene importantes consecuencias durante la asistencia ventilatoria. Por ejemplo, el aumento de la resistencia de las válvulas espiratorias (fácilmente determinado por la *P_{ao}* espiratoria y el trazado de flujo) puede sugerir un mal funcionamiento de las mismas o la condensación de agua en el circuito espiratorio. Al reducir el flujo espiratorio promedio, el aumento en la resistencia espiratoria puede producir hiperinsuflación dinámica y auto PEEP cuando el tiempo espiratorio es insuficiente para permitir una equilibración total vía aérea-alvéolo.

La medición de la resistencia espiratoria se realiza con la fórmula:

$$\text{Resistencia espiratoria} = (P_{plat} - \text{PEEP}) / \text{Flujo espiratorio}$$

La resistencia espiratoria evalúa las características resistivas de las vías aéreas durante la espiración por lo que no está afectada por el tipo de onda de flujo inspiratorio utilizado; esto permite que pueda ser medida también durante modos por presión.

Constante de tiempo. Un factor que influencia la dinámica de la respiración, la distribución intrapulmonar del gas inspirado y la velocidad de vaciamiento pulmonar es la constante de tiempo (τ), que normalmente se computa con la siguiente fórmula: $\tau = C_{rs} \times R$ o R/E . En función de las ecuaciones precedentes se comprende que un sujeto con una

compliance baja y una resistencia normal tendrá un τ corta, lo cual favorecerá una espiración rápida; mientras que un individuo con alta *compliance* y alta resistencia necesitará un τ larga para descomprimir el pulmón.

Bajo condiciones pasivas, tanto la inspiración (a una P_{aw} constante) como la espiración se completan en un 63%, 87%, 95% y 98% en 1, 2, 3 y 4 constantes de tiempo, respectivamente. Debido a que la *compliance* y la resistencia varían con los volúmenes pulmonares, la constante de tiempo difiere entre la inspiración y la espiración y también en diferentes regiones pulmonares.

En los pacientes en ARM, la situación se complica por varias circunstancias:

- Debido a la elevada resistencia dependiente del flujo en el tubo endotraqueal, y la resistencia adicional de las tubuladuras, válvulas y dispositivos del ventilador, las propiedades resistivas del circuito no pueden ser descritas por un valor de resistencia único.
- El pulmón de los pacientes con insuficiencia respiratoria presenta una distribución no homogénea de sus cambios patológicos, con considerables diferencias regionales en las propiedades mecánicas, y la mecánica pulmonar no puede ser descrita por una constante de tiempo única.
- Cuando el tiempo espiratorio se reduce a menos de tres y media constante de tiempo, se produce atrapamiento dinámico de gas. Como resultado, el aparato respiratorio permanece por encima de su posición de relajación de fin de espiración, y la presión de retracción elástica en el pulmón permanecerá positiva. Esta presión se refiere como PEEP intrínseca (PEEPi). Pueden coexistir diferentes niveles de PEEPi dentro del pulmón debido a las diferencias regionales en la constante de tiempo.

En conclusión, los dispositivos de asistencia respiratoria, conjuntamente con la falta de homogeneidad del pulmón y las limitaciones al flujo espiratorio, hacen imposible aplicar una constante de tiempo única en los pacientes dependientes de asistencia respiratoria mecánica.

III.- TRABAJO RESPIRATORIO

El trabajo respiratorio (W) es el trabajo mecánico realizado para expandir el sistema respiratorio. Puede ser realizado por el sujeto, contrayendo sus músculos inspiratorios, por el ventilador o por ambos en un grado variable. El trabajo mecánico implica que la fuerza o presión aplicada (P_{apl}) produce cierto desplazamiento del sistema, o sea un volumen, de acuerdo con la fórmula:

$$W = P_{apl} \times V = \int_0^V P_{apl} \times dV \quad (1)$$

que representa el área cubierta por la curva PV. Una unidad comúnmente aceptada para expresar el trabajo respiratorio por respiración es el Joule. Un joule es la cantidad de energía requerida para mover un litro de gas a través de un gradiente de ~ 10 cm H_2O . Trabajo por unidad de tiempo es poder (W), y se obtiene multiplicando el trabajo por respiración por la frecuencia ($1 W = 1 J/seg.$). El trabajo respiratorio también puede ser expresado por litro de ventilación. El trabajo respiratorio de un adulto normal es de ~ 0.5 joule/litro o 0,39 J/min.

Trabajo respiratorio e impedancia

La impedancia al flujo aéreo incluye la resistencia a dicho flujo así como la fuerza requerida para superar la elasticidad de los pulmones y de la pared torácica. La inercia de la vía aérea también es parte de la impedancia, pero su contribución es despreciable en condiciones fisiológicas. La impedancia

puede ser estimada a través de la medida del trabajo respiratorio (WOB).

Trabajo es definido como el producto de la presión por el volumen ($W = P \times V$). En fisiología respiratoria, el WOB describe la energía requerida para realizar el esfuerzo ventilatorio. El cálculo del WOB habitualmente se asocia con el esfuerzo inspiratorio, debido a que la espiración generalmente es un proceso pasivo. Sin embargo, en pacientes con atrapamiento aéreo o insuficiencia respiratoria aguda, la espiración puede ser un proceso activo y puede requerir un trabajo significativo. A medida que el WOB aumenta, se incrementa la demanda impuesta a los músculos respiratorios. Los músculos respiratorios en un paciente con insuficiencia respiratoria aguda pueden usar un porcentaje significativo del volumen minuto cardíaco, pudiendo producir isquemia en pacientes con enfermedad arterial coronaria. En la medida en que la demanda se incrementa, los músculos respiratorios pueden entrar en fatiga muscular. Bellemare y Grassino describieron el umbral diafragmático para fatiga como el producto del tiempo inspiratorio por el cambio en la presión transdiafragmática en la inspiración. Cuando el umbral diafragmático de fatiga excede de 0,15, el esfuerzo de ventilación no se puede mantener por más de 45 minutos. A medida que el diafragma se fatiga, son reclutados los músculos accesorios de la ventilación, y la frecuencia respiratoria aumenta. Cuando la fatiga produce una ventilación inadecuada, se retiene dióxido de carbono en la sangre y esto es indicativo de la necesidad de asistencia mecánica de la ventilación.

El WOB puede ser determinado a través del análisis de la curva de PV, donde el trabajo es el área bajo la curva. Integrando la gráfica de PV se obtiene el WOB. En tal gráfica, la presión representa la suma del gradiente de presión transpulmonar y el gradiente de presión de la pared torácica.

En un paciente respirando espontáneamente, la presión transpulmonar puede ser medida con un balón esofágico, debido a que la presión esofágica (P_{es}) es un estimado de la presión pleural. Sin embargo, no existe un método directo para medir el gradiente de presión de la pared torácica. Se han utilizado distintas estimaciones de este gradiente para evaluar el WOB en forma indirecta. El gradiente de la pared torácica puede ser estimado por análisis computado. En este caso, el $W = Vt^2/2C_{cw}$. En un paciente recibiendo ventilación mecánica, por su parte, el WOB puede ser medido en forma directa, midiendo la presión inspiratoria promedio (P_{avg}) y multiplicándola por el volumen. Se han utilizado distintos métodos para determinar la P_{avg} .

Durante la respiración espontánea o cuando el paciente se encuentra en asistencia respiratoria mecánica, la ecuación de movimiento puede ser modificada para determinar la P_{avg} , en cuyo caso $P_{avg} = (Vt/t_i \times R) + (Vt/2C) + P_{ex}$, donde t_i : tiempo inspiratorio. En esta modificación, P_{ex} es la presión de fin de espiración. Por lo tanto, la P_{avg} indica la presión necesaria para superar las fuerzas de fricción, las fuerzas elásticas y la impedancia, así como la presión resultante de la hiperinflación.

Durante la ventilación mecánica en un paciente pasivo, la P_{avg} y el WOB pueden ser determinados integrando la gráfica de presión/volumen, con la P_{avg} determinada dividiendo el área por Vt (Fig. 24/14). Alternativamente, pueden ser utilizados la presión en la vía aérea a mitad del tiempo inspiratorio o a mitad del volumen para estimar la P_{avg} . Este es el método más sencillo, pero no el más exacto. El trazado puede ser obtenido mediante la transducción de la P_{aw} utili-

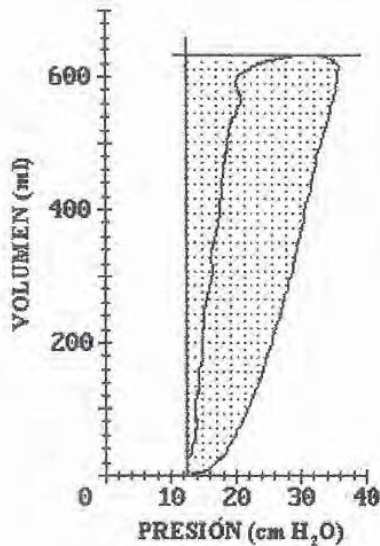


Fig. 24/14.- Curva presión/volumen durante la ventilación controlada con PEEP. El área sombreada representa el trabajo realizado por el ventilador.

zando un monitor de presión hemodinámica. Finalmente, la P_{avg} puede ser determinada utilizando el registro de presión en la vía aérea (presión inspiratoria pico, P_s y P_{ex}) durante una insuflación con flujo constante. En este caso, $P_{avg} = P_d - (P_s - P_{ex})/2$.

En diferentes individuos con el mismo WOB, la eficiencia respiratoria (WOB/consumo de oxígeno de los músculos respiratorios) tiene una amplia variación. Esta variación se entiende por el hecho que el cálculo de trabajo requiere un cambio en el volumen. En fisiología respiratoria, la energía puede ser liberada durante la fase isométrica de la respiración. El producto presión tiempo (PTP) es el producto del promedio de presión inspiratoria y la duración de la inspiración: $PTP = P_{avg} \times T_i$. El PTP fue desarrollado para reconocer el gasto energético durante las fases dinámicas e isométricas de la respiración. Por ende, el PTP mide en forma más directa la energía total (en adición al trabajo total) de la respiración.

El índice de presión tiempo (PTI) expande el concepto de PTP. Se determina con la ecuación $PTI = (P_{avg}/MIP) \times (T_i/T_{tot})$, donde MIP es la presión inspiratoria máxima que puede ser generada por el individuo. T_i es la duración de la inspiración, y T_{tot} es la duración de todo el ciclo respiratorio. Incluyendo las mediciones utilizadas en el PTP, el PTI permite una mejor estimación de la energía total gastada en la respiración.

Se ha tratado de aplicar la cuantificación del WOB para predecir el éxito del retiro del respirador. Desgraciadamente, este cálculo, al igual que el del PTI, no ha probado ser altamente predictivo, limitando su empleo a la cabecera del paciente.

IV.- FUNCIÓN NEUROMUSCULAR

La capacidad neuromuscular para sostener una determinada carga de trabajo requiere un estímulo respiratorio intacto, suficiente fuerza muscular, y una adecuada *endurance*. En clínica, ha demostrado ser útil el monitoreo de estos componentes de la función muscular para determinar la necesidad de un soporte ventilatorio.

A.- Estímulo respiratorio

1.- *Índices de estímulo basados en el flujo.* En sujetos normales, los índices del estímulo respiratorio basados en el flujo, tales como la ventilación minuto o la relación de flujo inspiratorio/tiempo inspiratorio (F_T/T_i) constituyen medidas adecuadas del estímulo respiratorio central. Sin embargo, cuando los músculos respiratorios están débiles, o la impedancia de la ventilación es grande o variable, la señal central no se transforma automáticamente en una acción mecánica, haciendo a estos índices menos confiables. En este contexto, los índices basados en flujo pueden subestimar el estímulo central. A pesar de ello, en un sujeto determinado, un aumento del F_T/T_i durante un ensayo de destete sugiere un aumento en el estímulo central y se ha asociado con un fallo en el retiro del respirador.

2.- $P_{0.1}$. La depresión inspiratoria de la presión en la vía aérea, obtenida luego de 100 ms de oclusión, se define generalmente como la presión de oclusión o $P_{0.1}$ y representa una medida indirecta válida de la actividad de los centros respiratorios. La $P_{0.1}$ es una medida confiable de la intensidad del estímulo desde los centros neurológicos a los músculos respiratorios. La $P_{0.1}$ se correlaciona bien con otras medidas del estímulo ventilatorio central. A diferencia del índice anterior, es poco influenciada por las propiedades mecánicas del sistema respiratorio. Los valores normales de la $P_{0.1}$ son de ~ 1 cm H₂O.

La $P_{0.1}$ representa una medida confiable del estímulo inspiratorio en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica con PEEPi e hiperinflación dinámica, cuando se mide con la técnica de oclusión formal o por la medición simplificada propuesta por algunos autores.

En clínica, la determinación de la $P_{0.1}$ ha recibido mucha atención como predictor de la evolución del destete. Varios estudios han demostrado que una $P_{0.1}$ elevada ($>4,5$ cmH₂O) en el inicio de un intento de destete predice el fracaso del mismo. El aumento del estímulo central refleja la dificultad respiratoria y explica estos resultados. La relación de $P_{0.1}$ con la capacidad de generar presión, evaluada por la presión inspiratoria máxima, puede mejorar el valor predictivo de la $P_{0.1}$ como un índice de destete.

B. Fuerza muscular respiratoria

1.- *Presiones inspiratoria y espiratoria máximas.* La fuerza de los músculos respiratorios puede ser evaluada en forma directa midiendo la presión desarrollada durante un esfuerzo voluntario máximo contra una vía aérea ocluida. La presión inspiratoria máxima (MIP) es la máxima presión negativa generada durante un esfuerzo inspiratorio máximo realizado luego de una espiración forzada. En forma característica, la oclusión de la vía aérea por 15-20 seg. desarrolla un esfuerzo máximo, siendo los valores normales para la MIP de ~ 100 cmH₂O.

En los pacientes en ARM, la MIP se utiliza para evaluar la posibilidad de retiro del respirador. En un estudio, todos los pacientes con una MIP > 30 cmH₂O fueron retirados con éxito, mientras que todos los pacientes con una MIP < 20 cmH₂O requirieron soporte ventilatorio continuado. Otros autores no han hallado esta correlación entre la MIP y el éxito del destete. En pacientes no cooperativos es difícil obtener valores reproducibles de MIP, lo cual compromete la exactitud como índice de retiro de ARM.

Aunque evaluada menos frecuentemente, la presión espiratoria máxima (MEP), como índice de la fuerza de los músculos espiratorios, probablemente sea importante en pacientes con aumento de la ventilación minuto o con obstrucción al

flujo aéreo en los cuales la espiración es un proceso activo. La MEP se evalúa a capacidad pulmonar total, momento en el que se obtiene el mejor rendimiento de los músculos espiratorios (valor superior a 70% de la capacidad pulmonar total teórica).

3.- *Presión transdiafragmática.* La medición de la presión transdiafragmática (P_{di}) es el método de elección para diagnosticar la debilidad muscular severa y la parálisis diafragmática bilateral. La medición requiere la colocación de dos catéteres balón, uno en el esófago para obtener una estimación de la presión pleural y el otro en el estómago para medir la presión gástrica. La P_{di} se calcula como la diferencia entre la presión esofágica y la presión gástrica. La P_{di} máxima se obtiene haciendo realizar al paciente una inspiración máxima desde la capacidad residual funcional contra una vía aérea ocluida. Desgraciadamente, existe una gran variabilidad individual en los resultados de esta prueba. En los pacientes que no cooperan, la estimulación bilateral de los nervios frénicos puede ser utilizada para obtener un valor de P_{di} . Los valores de $P_{di} < 25$ cmH₂O sugieren severa debilidad diafragmática.

C. Endurance

Para que un individuo realice una respiración espontánea, los músculos inspiratorios deben generar suficiente fuerza como para superar la elastancia del pulmón y de la pared del tórax, así como la resistencia de la vía aérea y de los tejidos. Esto requiere un estímulo adecuado de los centros nerviosos, una integridad anatómica y funcional de la unión neuromuscular, una transmisión neuromuscular adecuada y una fuerza muscular satisfactoria. Esto puede ser representado esquemáticamente considerando la capacidad de realizar una respiración como un balance entre la carga inspiratoria y la competencia neuromuscular. En condiciones normales, el sistema está polarizado en favor de la competencia neuromuscular. La capacidad de los músculos respiratorios de sostener la carga sin aparición de fatiga se denomina *endurance* y está determinada por el balance entre el aporte de energía y la demanda de energía. La *endurance* ventilatoria está limitada por el desarrollo de fatiga neuromuscular.

Existen varios métodos para evaluar la fatiga muscular inspiratoria, incluyendo el análisis espectral de la electromiografía, la relación presión/relajación y la estimulación del nervio frénico. Estas técnicas son invasivas, requieren considerable experiencia, y muy rara vez se utilizan en clínica.

Evaluando la patente respiratoria, que constituye un reflejo de la integración de la función neuromuscular en respuesta a una carga ventilatoria, se puede obtener una valiosa información respecto de la *endurance* ventilatoria, pudiendo realizarse esto en forma simple y no invasiva a la cabecera del paciente. Los componentes mayores de la patente respiratoria (tiempo, flujo y V_T) pueden ser determinados por el análisis de los trazados obtenidos con un neumotacógrafo.

La relación de flujo inspiratorio promedio (F_T/T_1) es un reflejo del estímulo respiratorio central, que tiende a aumentar con el aumento del estrés ventilatorio. Tobin y col. demostraron que los pacientes que fracasan en un ensayo de retiro de respirador, tienen un F_T/T_1 que aumenta significativamente desde el inicio hasta la finalización del ensayo, sugiriendo la aparición de fatiga.

Los pacientes con insuficiencia respiratoria incipiente frecuentemente desarrollan una patente de respiración rápida superficial. En una comparación prospectiva con los índices estándar de retiro de ARM, la relación f/V_T fue el predictor más exacto de evolución del retiro. Los valores por encima

de 105 tienen una sensibilidad del 97% y una especificidad del 64% para predecir el fracaso del retiro del respirador.

MONITOREO DE LA MECÁNICA RESPIRATORIA

El monitoreo de la mecánica respiratoria en los pacientes dependientes de ventilador se ha hecho simple y no invasivo, requiriendo de un respirador microprocesado que permita la realización de los cálculos sin la necesidad de operaciones manuales. El monitoreo de la mecánica respiratoria se debe realizar en tres etapas, que incluyen: 1) inspección de las señales, 2) maniobra de oclusión de la vía aérea, y 3) espiración relajada.

Inspección de las señales

Los modernos ventiladores con dispositivos microprocesados habitualmente muestran en tiempo real las señales fisiológicas. Los gráficos mostrados por la pantalla son clasificados en escalas y bucles. Se designan como escalas a los trazados abiertos en los que una variable se expresa en función del tiempo (Ej.: presión/tiempo; flujo/tiempo). Los bucles son trazados cerrados que combinan dos variables graficadas sobre un eje de coordenadas x-y, los más comunes son los de presión/volumen y flujo/volumen. En todos los gráficos el eje vertical corresponde a la variable medida. En los gráficos de presión y flujo el eje horizontal traza el tiempo; las desviaciones positivas corresponden a la fase inspiratoria y las negativas a la espiratoria.

Escala de presión. El trazado de la onda de presión es la variable que provee mayor información relacionada con la interacción del paciente con el respirador y las que se refieren a la mecánica del sistema respiratorio así como a ciertos aspectos del trabajo respiratorio del paciente.

En modo por volumen y onda de flujo rectangular, el trazado de presión muestra dos partes (Fig. 24/15). La primera, de corta duración, tiene un ascenso rápido, donde la mayor parte del flujo se mantiene dentro del circuito, distendiéndolo y comprimiendo volumen. Siendo así, este periodo está determinado por la *compliance* del circuito. En la segunda parte de la inspiración, el incremento de la presión es más lento y depende del flujo derivado del tiempo inspiratorio y del volumen regulado.

Durante la ventilación por presión (PCV o PSV), el trazado muestra, a diferencia con el modo por volumen con flujo rectangular, un ascenso rápido y lineal hasta que el límite de presión regulado es alcanzado. La presión se mantiene constante durante el tiempo inspiratorio regulado o espontáneo.

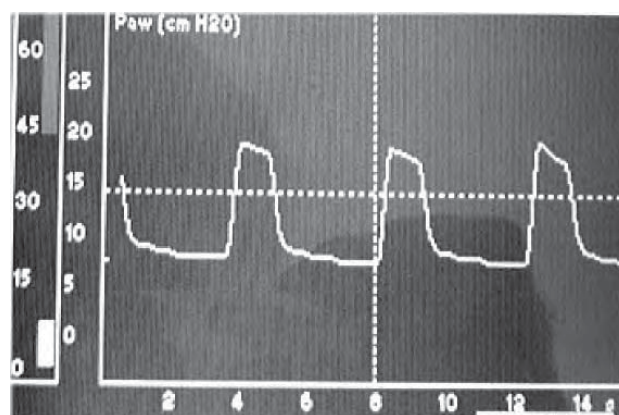


Fig. 24/15. Onda de presión en ventilación en modo por volumen y onda de flujo rectangular.

En este modo, el flujo inicial es alto y corresponde al valor del pico de flujo que es mostrado en la pantalla.

El perfil de presión tiempo durante la inspiración provee mayor información durante la insuflación con flujo constante que con otras ondas de flujo inspiratorio.

- Un gran aumento en la P_{ao} al inicio de la insuflación mecánica seguido por una relación presión/ tiempo relativamente plana indica una alta resistencia total al flujo pero una *compliance* normal o alta, como ocurre generalmente en los pacientes con enfermedad de la vía aérea. En contraste, un incremento pequeño en la P_{ao} al inicio de la insuflación seguido por una relación presión/tiempo escalonada, refleja una baja resistencia pero también una *compliance* disminuida, como ocurre en los pacientes con SDRA.
- El contorno de la curva de presión en la vía aérea durante la insuflación a flujo constante puede sugerir reclutamiento alveolar o sobredistensión cuando una convexidad o concavidad, respectivamente, sobre el eje del tiempo, reemplaza a la patente lineal presión tiempo.
- El valor de presión pico en la vía aérea da una idea grosera de la impedancia total del aparato respiratorio, incluyendo la resistencia externa adicional del tubo endotraqueal, válvulas y circuitos del ventilador.
- La PEEPi dinámica puede ser determinada por la cantidad de presión positiva que precede al flujo inspiratorio.

La desviación de la relación presión tiempo, o presión volumen, de su configuración habitual, sugiere actividad de los músculos respiratorios, y puede ser utilizada para medir el trabajo respiratorio.

El análisis de las curvas de presión puede informar sobre alteraciones derivadas de la interacción entre el paciente y el respirador. Estas pueden surgir de la regulación inapropiada de algunos parámetros o selecciones hechas en el mismo respirador o de la patología pulmonar subyacente. El defecto de la interacción paciente-respirador puede dar lugar a asincronía, esfuerzo inspiratorio aumentado, no satisfacción del flujo inspiratorio, así como ser originado por pérdidas del circuito respiratorio.

La asincronía es una de las dificultades más frecuentes durante la ventilación asistida de pacientes con demanda ventilatoria aumentada o por regulación no apropiada de la sensibilidad de disparo del respirador. En ocasiones el paciente intenta espirar durante la fase inspiratoria o inspirar durante la fase espiratoria. En el primer caso se produce un aumento del pico de presión y en el segundo se producen deflexiones del trazado de la presión (Fig. 24/16).

En el modo de disparo por presión, el paciente debe generar presión negativa inspiratoria para que el respirador inicie la fase inspiratoria. Cuando la sensibilidad está regulada correctamente, se puede observar una leve caída de la línea de base de la curva de presión no mayor de 1 o 2 cm H_2O .

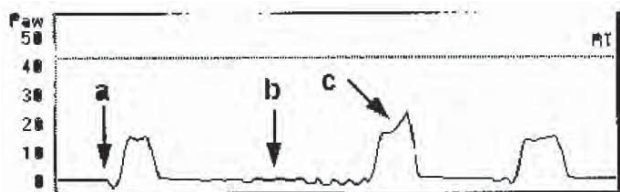


Fig. 24/16. Asincronía durante SIMV + PSV. a) Demanda excesiva durante la fase de disparo; b) respiraciones espontáneas que no logran producir disparo del respirador (sensibilidad mal regulada); c) respiración espontánea superpuesta a una mandatoria.

Si la desviación es mayor, indica que la sensibilidad no está regulada correctamente o que la demanda de flujo del paciente no es satisfecha. Cualquiera de las dos situaciones puede producir un aumento del trabajo respiratorio.

Escala de volumen. Durante la fase inspiratoria las curvas de volumen se incrementan con una forma que depende del flujo que las genera. La fase espiratoria se reconoce por un comienzo simultáneo y descenso progresivo de la onda de presión y volumen. En circunstancias normales, el alcance de la línea de base del volumen sigue más a la onda de flujo que a la de presión (Fig. 24/17).

Las alteraciones de la curva de volumen obedecen principalmente a dos causas, fugas en el circuito respiratorio y obstrucción espiratoria.

Escala de flujo. La curva de flujo se compone de dos partes: 1) Flujo inspiratorio que se grafica por encima de la línea de base, y 2) Flujo espiratorio trazado por debajo de la línea de base. La línea de base corresponde a flujo cero. La generación, y por lo tanto la forma de la onda de flujo, depende del modo ventilatorio seleccionado.

Es más adecuado evaluar el perfil de flujo tiempo en la fase espiratoria, cuando las propiedades mecánicas del paciente gobiernan la dinámica de la respiración (aparte de la resistencia del tubo endotraqueal y de la línea espiratoria del ventilador), más que durante la inspiración, en la cual el modo ventilatorio y el tipo de asistencia determinan el tipo de curva. La ausencia de un flujo lento en la parte final de la espiración, y su reemplazo por un brusco cambio de la espiración a la inspiración es indicativo de la presencia de hiperinsuflación dinámica y de PEEPi. La aparición de un ascenso brusco en forma de escalón (Fig. 24/18), previo a la siguiente inspiración, esta indicando que el tiempo espiratorio es insuficiente y parte del volumen inspirado ha quedado atrapado en el pulmón, sugiriendo una hiperinflación dinámica.

- La presencia de oscilaciones durante la espiración indica la realización de esfuerzos inefectivos por parte del paciente.
- La presencia de artefactos en los trazados de flujo y presión sugieren la presencia de agua en la tubuladura del ventilador y o la presencia de excesivas secreciones en la vía aérea del paciente o en el tubo endotraqueal.

Bucle de presión-volumen. Es la representación gráfica de la relación dinámica entre el cambio de volumen que sucede instante por instante en relación al cambio de presión en la vía aérea.

Como ya se comentó, las propiedades elásticas del sistema respiratorio son descritas por la presión estática requerida para mantener al mismo en un determinado volumen por encima

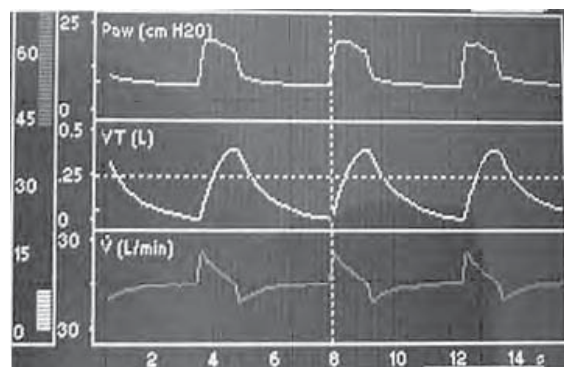


Fig. 24/17. Onda de volumen generada por un flujo constante.

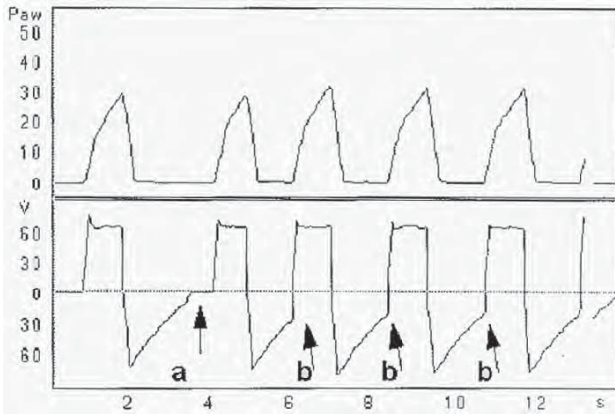


Fig. 24/18. Auto PEEP. a) Retorno normal de la curva de flujo espiratorio a la línea de base; b) Retorno brusco en forma de escalón del flujo espiratorio a la línea de base.

de la capacidad residual funcional. Graficando las mediciones de presión a través del ciclo respiratorio se puede construir una curva de presión/volumen (PV). La pendiente de esta curva es igual a la *compliance*. A la cabecera del paciente, la *compliance* se aproxima a la relación entre el cambio en el volumen corriente y la presión estática requerida para generarlo (*compliance* estática). A mediados de 1990, las curvas de PV fueron utilizadas para el ajuste de la ventilación mecánica con el objeto de prevenir la injuria pulmonar asociada con el ventilador. En la medida que estas curvas fueron estudiadas más profundamente, sin embargo, el entusiasmo inicial por su uso clínico ha disminuido.

La interpretación de las curvas de PV está basada en las propiedades teóricas de las sustancias elásticas. Cuando se aplica una fuerza y luego se remueve, una sustancia elástica ideal debe exhibir una reversibilidad perfecta en la curva de estrés-relajación. En otras palabras, la curva de relajación debe estar sobrepuesta perfectamente sobre la curva de estrés de modo que una línea única describa ambas funciones. La mayoría de las estructuras elásticas, sin embargo, exhiben histéresis, esto es, una distorsión resultante de una fuerza que permanece durante cierto tiempo luego que la fuerza en sí es removida. En la curva PV del sistema respiratorio, la histéresis se manifiesta como un espacio creado por la

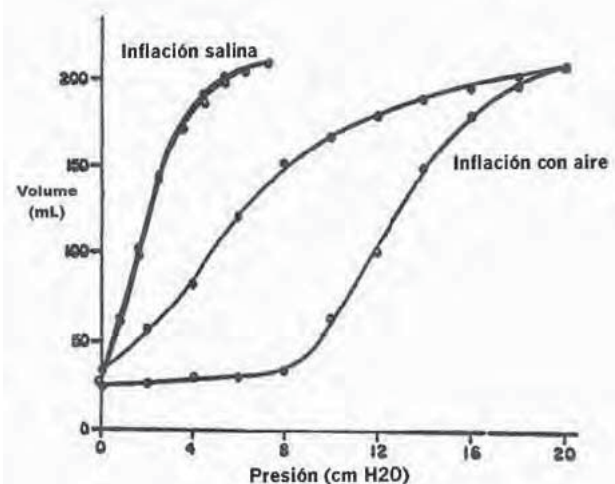


Fig. 24/19. Comparación de las curvas de presión volumen del pulmón insuflado con aire o con solución salina. La histéresis es prominente en el pulmón insuflado con aire.

separación de las líneas de *compliance* de inflación y deflación (Fig. 24/19).

En el pulmón, la histéresis resulta tanto del colapso de la pequeña vía aérea como de la tensión de superficie en la internase gas/líquido del alvéolo que debe ser superada para insuflar el pulmón. El grado de histéresis es mayor cuando una respiración es iniciada próxima al volumen residual y menor cuando es iniciada a volúmenes pulmonares más altos.

La evaluación de las curvas de presión-volumen respiratorias, incluyendo la de la pared torácica y la del pulmón, permiten el análisis de las propiedades mecánicas estáticas del sistema respiratorio.

Técnica de la superjeringa.

El método estático consiste en la insuflación de los pulmones con volúmenes de 50-100 ml hasta llegar a 1.500-3.000 ml, comenzando a partir de la capacidad residual funcional. El volumen de gas administrado está determinado por el desplazamiento del pistón de la jeringa. La presión en la vía aérea es medida con un transductor de presión, con el cero referenciado como la presión atmosférica. El paciente debe ser sedado, paralizado y ventilado con una fracción inspirada de oxígeno de 1,0 sin PEEP durante 15 minutos previos a la medición, y la jeringa debe ser prellenada con oxígeno humidificado y calentado. Es necesario que el paciente sea desconectado del ventilador durante algunos segundos hasta lograr el vaciado completo del pulmón. Luego de ello la jeringa se conecta al tubo endotraqueal y se inicia la maniobra de insuflación a partir de la CRF. El intervalo entre dos inflaciones sucesivas debe ser de tres segundos a fin de asegurar un *plateau* estable de presión. La misma maniobra debe ser realizada durante la deflación con volúmenes sucesivos de 50-100 ml. Las presiones y los volúmenes son medidos en forma simultánea y la curva presión-volumen se construye a partir de los datos obtenidos. El procedimiento completo insume alrededor de 60 segundos.

El método tiene algunas desventajas, a saber: el paciente debe ser desconectado del ventilador y existe una pérdida de volumen pulmonar durante el procedimiento de insuflación debido al consumo del oxígeno contenido en el pulmón. Este volumen es compensado parcialmente por la producción de dióxido de carbono. La temperatura y la humedad del gas en la jeringa también influyen la medida de la curva presión-volumen.

Técnica de la oclusión inspiratoria

En esta técnica se miden las presiones en el *plateau* que corresponden a diferentes volúmenes corrientes durante sucesivas oclusiones al final de la inspiración. Esta técnica se realiza utilizando un ventilador equipado con un dispositivo para lograr la oclusión al final de la inspiración y al final de la espiración. No es necesario desconectar al paciente del respirador, y la pérdida de volumen debida a la captación pulmonar de oxígeno por el pulmón es despreciable debido a que cada medición dura solamente tres segundos. El paciente es ventilado en un modo controlado por volumen con un flujo constante. Entre dos mediciones, la ventilación se normaliza utilizando los mismos parámetros de ventilación. Los diferentes volúmenes corrientes son administrados en una secuencia al azar. Estos volúmenes son obtenidos cambiando la frecuencia respiratoria mientras se mantiene constante el flujo inspiratorio, alargando o acortando la duración de la insuflación. Se determina la PEEP intrínseca antes de cada insuflación para asegurar que el volumen pulmonar y la presión de fin de espiración se mantienen estables. La maniobra de oclusión se realiza al final de la inspiración y la presión *plateau* se mide luego de algunos segundos de

oclusión. La curva de presión volumen se construye a partir de las diferentes presiones en el *plateau* que corresponden a los volúmenes administrados.

La maniobra de oclusión ofrece la ventaja de evitar la desconexión del paciente del ventilador y permite la medición para cualquier nivel de PEEP. El tiempo requerido para realizar la maniobra es de alrededor de 15 minutos, lo que hace que sea bastante compleja en la práctica clínica.

Método cuasiestático utilizando una insuflación continua a un flujo constante

La técnica más simple para obtener la curva de presión-volumen en los pacientes críticos sin necesidad de desconectar al paciente del ventilador es insuflando el sistema respiratorio con un flujo constante librado por el ventilador, en una técnica cuasiestática. La misma puede ser realizada con cualquier ventilador equipado con un generador de flujo constante, y que tenga un software y una pantalla para mostrar y analizar las curvas de presión-volumen.

La técnica se deriva de un método dinámico propuesto por Suratt y col. y se basa en la asunción que cuando los pulmones son insuflados a un flujo inspiratorio constante, el cambio en la presión de la vía aérea es inversamente proporcional a la *compliance* del sistema respiratorio. La utilización de un flujo constante menor de 10 l/min permite reproducir condiciones casi similares a las obtenidas con los métodos estáticos. Si se utilizan flujos más altos, la pendiente de la curva se desvía a la derecha, debido a la participación del factor resistivo.

Un estudio reciente comparó el método cuasiestático utilizando dos flujos constantes (3 y 9 l/min) con la técnica de la superjeringa y la técnica de la oclusión inspiratoria en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda. El estudio mostró que las curvas obtenidas con un flujo constante de 3 l/min eran absolutamente comparables a las obtenidas con los otros métodos.

La técnica de flujo continuo presenta una serie de ventajas sobre las otras dos: no requiere desconexión del paciente del respirador; no se modifican los volúmenes pulmonares mientras se realiza la maniobra; la construcción de la curva presión-volumen sobre la pantalla toma sólo 10 segundos y todo el procedimiento, incluyendo el análisis de las características de la curva, tarda alrededor de dos minutos; la pérdida de volumen debida a la captación de oxígeno por los pulmones es despreciable; y la técnica es suficientemente simple como para poder ser realizada a la cabecera del enfermo. El problema estriba en que se deben diseñar respiradores capaces de brindar los flujos tan bajos requeridos por la técnica, además de un software para el análisis de las curvas.

La curva de PV habitualmente presenta una forma sigmoide (Fig. 24/20). Cuando comienza la inflación por encima de la capacidad residual funcional, se produce un cambio muy pequeño de volumen a medida que aumenta la presión transpulmonar. Este segmento de la curva PV es referido como *compliance* inicial y generalmente corresponde a los primeros 100 a 250 ml de cambio de volumen. La baja *compliance* de este segmento refleja la relativa alta presión requerida para superar el cierre de la pequeña vía aérea en las zonas dependientes del pulmón. Alternativamente, representa la relativamente pequeña área de tejido pulmonar aireada cuando comienza la inflación. En el SDRA, la *compliance* de este segmento es de aproximadamente $22,2 \pm 8,6$ mL/cm H₂O. En forma característica, este segmento de baja *compliance* es seguido por un cambio brusco en la pendiente que adopta una forma cóncava, o rodilla, en la curva PV. Este cambio es comúnmente referido como el punto de inflexión inferior,

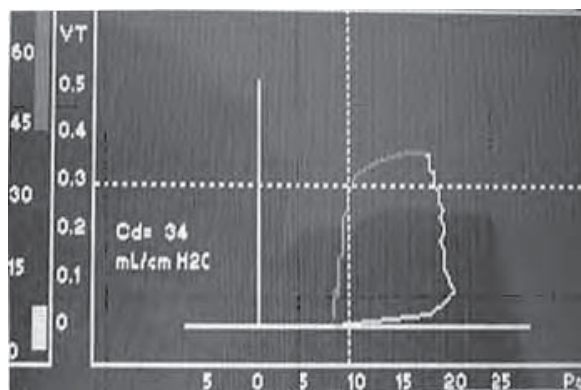


Fig. 24/20. Curva de presión volumen, donde se observa el inicio con PEEP de 9 cm H₂O, y elevación ulterior.

P_{flex} o LIP o zona de máxima curvatura y ha sido interpretado como causado por la brusca reapertura de la vía aérea y los alvéolos colapsados. En el pulmón normal, si la curva PV es construida desde la capacidad residual funcional, este punto de inflexión inferior (LIP) está ausente debido a que el volumen de cierre se produce por debajo de la CRF, o bien el cambio de la *compliance* es gradual.

Por encima del LIP, la curva PV se hace lineal, y este segmento, referido como el de *compliance* de inflación, representa la elasticidad intrínseca del sistema respiratorio luego del reclutamiento inicial. La *compliance* de inflación es de aproximadamente 69 ± 11 mL/cm H₂O en el pulmón normal y $57,9 \pm 21$ mL/cm H₂O en el SDRA precoz. En pacientes con EPOC, la *compliance* pulmonar puede estar significativamente disminuida (Fig. 24/21). A medida que se aproxima a la capacidad pulmonar total, la *compliance* disminuye, y la curva PV se hace convexa. Este segmento se refiere como *compliance* final y significa la pérdida de la distensibilidad cuando se aproxima al volumen de inflación máximo. Esta zona donde la *compliance* de inflación se convierte en la *compliance* final se refiere como punto de inflexión superior (UIP). En el bucle presión/volumen este fenómeno se manifiesta mediante un aplanamiento de la porción superior que le da al bucle la forma de "pico de pájaro".

Cuando el pulmón es deflacionado en pasos, la porción lineal de la curva se refiere como *compliance* de deflación o *compliance* fisiológica verdadera, debido a que representa las propiedades elásticas del pulmón luego del reclutamiento total. A medida que la deflación se acerca a la CRF, aparece un punto de inflexión que representa el cierre de la pequeña vía aérea. En la rama de deflación, el cierre de la vía aérea se produce a una presión menor debido a que la fuerza mínima necesaria para mantener la vía aérea abierta es menor que la presión requerida para reclutar áreas colapsadas. La histéresis del sistema respiratorio se cuantifica como el área comprendida entre las curvas de PV de inflación y deflación.

La interpretación de las curvas de PV es incierta por varias razones: la influencia de la *compliance* de la pared torácica, diferencias en la *compliance* en distintas zonas del pulmón y en la distribución intrapulmonar del gas, la presencia de reclutamiento por encima del LIP, el movimiento fluido en la vía aérea periférica, las limitaciones del flujo espiratorio, las diferencias entre las características de las curvas de inflación y deflación, y la variabilidad en el análisis de las curvas entre distintos observadores. En adición, muchos estudios en pacientes con SDRA han construido las curvas

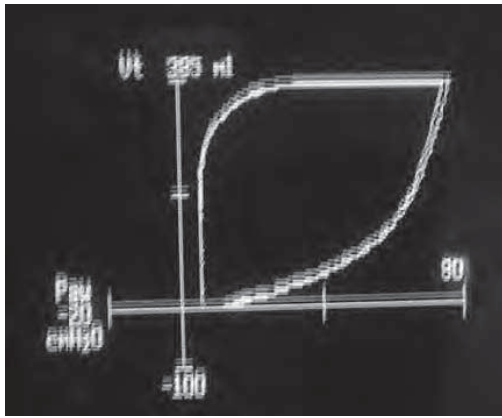


Fig. 24/21.- Curva de presión/volumen en paciente con EPOC severa. Se constata una compliabilidad pulmonar de solamente 4,6 mL/cm H₂O (Vt: 385 ml; P1: 80 cm H₂O)

de PV luego de la desconexión del ventilador. Los cambios inevitables que se producen en los volúmenes pulmonares pueden alterar la conducta elástica y viscoelástica de modo que las características de las curvas resultantes pueden no reflejar con exactitud las condiciones durante la ventilación mecánica.

Se requieren estudios más extensos antes de que las curvas PV puedan ser utilizadas como guías de rutina para la ventilación mecánica durante el SDRA. Por otra parte, la titulación de la PEEP o del volumen corriente de acuerdo con las curvas PV debe ser realizada con precaución, debido a que el significado mecánico de esta información está abierto a críticas. Desde un punto de vista práctico, no existe una evidencia clínica suficiente que demuestre que ajustando la ventilación mecánica de acuerdo con la curva PV mejore la mortalidad o la morbilidad en el SDRA por encima de lo que se puede lograr simplemente disminuyendo el volumen corriente y la presión *plateau*.

Bucle de volumen-flujo. Es la representación gráfica de la relación dinámica entre el cambio de volumen que sucede instante por instante en relación al cambio de flujo en la vía aérea. En el bucle flujo/volumen, el trazado por debajo de la línea de base se forma durante la inspiración y el que está por encima en la espiración.

- La inspección de la curva volumen flujo permite sospechar la presencia de limitaciones al flujo espiratorio (concavidad del eje de flujo), así como de hiperinsuflación pulmonar dinámica, cuando el final de la curva no alcanza flujo cero y es interrumpida bruscamente por el inicio de la inspiración (Fig. 24/22).
- La presencia de secreciones en la vía aérea y en el tubo endotraqueal puede ser detectada en el perfil de volumen flujo.

Oclusión de la vía aérea

Una vez que se han inspeccionado adecuadamente las curvas fisiológicas, la intervención más simple es la oclusión rápida de la vía aérea utilizando las válvulas externas del respirador o ciertos dispositivos propios del mismo destinados a este fin.

Oclusión rápida de la vía aérea durante la insuflación a flujo constante

- La oclusión a diferentes volúmenes de insuflación permite la definición de la curva inspiratoria estática de volumen presión, así como establecer la *compliance* y resistencia a cualquier volumen de oclusión.
- La oclusión al final de la insuflación mecánica permite

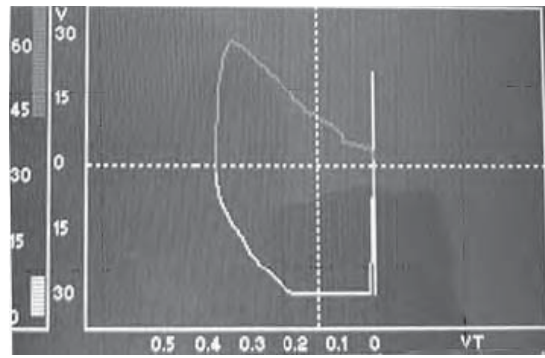


Fig. 24/22. Bucle flujo/volumen. El trazado por debajo de la línea de base se forma durante la inspiración y el que está por encima en la espiración.

medir la *compliance* y la resistencia al flujo, brindando información potencialmente útil sobre las características de la enfermedad.

- Los valores de presión en la vía aérea durante la maniobra de oclusión al final de la inspiración (P_1 y P_{plat} luego de cinco segundos) proveen un índice útil del riesgo de barotrauma y permiten mantener una presión alveolar dentro de límites de seguridad (30 a 35 cm H₂O).

Oclusión al final de la espiración

Esta maniobra provee una medida directa de la PEEPi estática siempre que se obtenga una meseta en la curva de presión de la vía aérea.

Espiración forzada

Una vez que se ha logrado una aparente meseta en la presión de la vía aérea, lo que generalmente requiere cinco segundos, la oclusión es liberada y se permite una espiración completa hasta la CRF relajada.

Volumen tiempo. Si la espiración continúa más allá del volumen corriente de fin de espiración, existe hiperinsuflación pulmonar dinámica.

Volumen flujo. Las limitaciones al flujo espiratorio deben ser sospechadas en base a la forma de la curva, y confirmadas por la ausencia de cambios en el flujo cuando se cambia la PEEP.

Aplicación de las determinaciones de mecánica respiratoria

Las aplicaciones clínicas de las mediciones de mecánica respiratoria en los pacientes dependientes de ventilador tienen un amplio campo de utilidades. Dentro de las aplicaciones más importantes y comunes se incluyen:

- Para asistir en los diagnósticos diferenciales de las enfermedades productoras de insuficiencia respiratoria aguda. Por ejemplo, se puede distinguir entre un edema pulmonar y una exacerbación de la EPOC o asma. La patente es claramente diferente no sólo en términos de PEEPi, *compliance* y resistencia, sino también en la forma de las curvas de presión, flujo y volumen.
- Para la detección de la limitación del flujo espiratorio, PEEPi e hiperinsuflación dinámica.
- Para mantener niveles adecuados y seguros de presión de distensión alveolar, volúmenes de insuflación y PEEP.
- La medida de la mecánica respiratoria puede estimar la carga de trabajo impuesta al ventilador y contribuir a predecir el éxito del retiro de la asistencia respiratoria mecánica.
- Mejoría en la interacción paciente ventilador.
- Detección de presencia de excesiva cantidad de secreciones.

- Detección de eventos adversos inusuales.
- En el SDRA, el cálculo de la *compliance* a partir de la curva de PV se correlaciona con la cantidad de pulmón normalmente aireado evaluado por tomografía computada.

BIBLIOGRAFÍA

- AARC Clinical Practice Guideline: Capnography/Capnometry during mechanical ventilation. *Respiratory Care* 40:1321-1995
- Anderson C., Breen P.: Carbon dioxide kinetics and capnography during critical care. *Crit Care* 4:207-2000
- Appendini L., Confalonieri M., Rossi A.: Clinical relevance of monitoring respiratory mechanics in the ventilator-supported patient: an update. *Curr Opin Crit Care* 7:41-2001
- Briton S., Hubmayr R.: Determinants of patient-ventilator interactions. Bedside waveform analysis. En Tobin M.: *Principles and practice of intensive care monitoring*. McGraw Hill, New York 1998
- Brochard L.: Respiratory pressure-volume curves. En Tobin M.: *Principles and practice of intensive care monitoring*. McGraw Hill, New York 1998
- Cheng E., Woehlk H., Mazzeo A.: Capnography in critical care medicine. *J Intensive Care Med* 12:18-1997
- Conti G., Antonelli M., Arzano S.: Measurement of occlusion pressures in critically ill patients. *Critical Care* 1:89-1997
- Crouser E., John R.: Clinical assessment of tissue oxygenation. *Semin Respir Crit Care Med* 16:382-1995
- Durbin C.: Monitoring gas exchange: clinical effectiveness and cost considerations. *Respiratory Care* 39:123-1994
- Gattinoni L., Chiumello D., Carlesso E.: Chest wall elastance in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome patients. *Critical Care* 8:350-2004
- Gilbert H., Vender J.: Arterial blood gas monitoring. *Crit Care Clin* 11:233-1995
- Harris R.: Noninvasive monitoring of gas exchange. *Respiratory Care* 32:544-1987
- Harrison R.: Monitoring respiratory mechanics. *Crit Care Clin* 11:151-1995
- Hess D.: Capnometry and capnography: technical aspects, physiologic aspects, and clinical applications. *Respiratory Care* 35:557-1990
- Hess D.: Noninvasive monitoring in respiratory care. *Respiratory Care* 35:482-1990
- Hess D.: Capnometry. En Tobin M.: *Principles and practice of intensive care monitoring*. McGraw Hill, New York 1998
- Jacobsohn E., Aronson S., O'Connor M.: Monitoring respiratory function. *Intern Anesth Clin* 34: 1-1996
- Jubran A., Tobin M.: Monitoring during mechanical ventilation. *Clin Chest Med* 17:453-1996
- Jubran A.: Pulse oximetry. En Tobin M.: *Principles and practice of intensive care monitoring*. McGraw Hill, New York 1998
- Jubran A., Mathru M., Dries D.: Continuous recordings of mixed venous oxygen saturation during weaning from mechanical ventilation and the ramifications thereof. *Amer J Respir Crit Care Med* 158:1763-1998
- Jubran A.: Pulse oximetry. *Crit Care* 3:R11-1999
- Kallet R., Katz J.: Respiratory system mechanics in acute respiratory distress syndrome. *Respir Care Clin* 9:297-2003
- Kallet R.: Pressure-volume curves in the management of acute respiratory distress syndrome. *Respir Care Clin* 9:321-2003
- Kline J., Arunachlam M.: Preliminary study of the capnogram waveform area to screen for pulmonary embolism. *Ann Emerg Med* 32:289-1998
- Krieger B.: Expanded options for monitoring the mechanically ventilated patient. *Semin Respir Med* 14:284-1993
- Kufel T., Grant B.: Arterial blood gas monitoring: respiratory assessment. En Tobin M.: *Principles and practice of intensive care monitoring*. McGraw Hill, New York 1998
- Lindberg L., Lennmarken C., Vergfors M.: Pulse oxymetry: clinical implications and recent technical developments. *Acta Anaesthesiol Scand* 39:279-1995
- Lu Q., Rouby J.: Measurement of pressure-volume curves in patients on mechanical ventilation: methods and significance. *Crit Care* 4:91-2000
- Manning H.: Peak airway pressure: why the fuss?. *Chest* 105:242-1994
- Marini J.: Monitoring during mechanical ventilation. *Clin Chest Med* 9:73-1988
- Milic Emili J.: Recent advances in spirometry and flow-volume loop. *Semin Respir and Crit Care Med* 19:309-1998
- Moy M., Loring S.: Compliance. *Semin Respir Crit Care Med* 19:349-1998
- Neumovent Science and Hi-tech: Respirador Neumovent Graph, manual de instrucciones para el usuario. Noviembre 2004
- Prinianakis G., Kondili E., Koumiotaki S.: Waveform analysis during pressure support ventilation. *Intern J Intensive Care* 12:21-2005
- Raffin T.: Indications for arterial blood gas analysis. *Ann Intern Med* 105:390-1986
- Reinhart K., Hannemann L., Meier Hellmann A.: Monitoring of oxygen transport and tissue oxygenation. *Inter J Intensive Care* 1:14-1994
- Richard J., Mercat A., Maggiore S.: Method and interpretation of the pressure volume curve in patients with acute respiratory distress syndrome. *Clin Pulm Med* 12:352-2005
- Rossi A., Polese G., Milic Emili J.: Monitoring respiratory mechanics in ventilator dependent patients. En Tobin M.: *Principles and practice of intensive care monitoring*. McGraw Hill, New York 1998
- Severinghaus J., Kelleher J.: Recent developments in pulse oxymetry. *Anesthesiology* 76:1018-1992
- Shapiro R., Kacmarek R.: Monitoring of the mechanically ventilated patient. En Marini J., Slutsky A.: *Physiological basis fo ventilatory support*. Marcel Dekker, New York 1998
- Stock M.: Capnography for adults. *Crit Care Clin* 11:219-1995
- Tobin M., Yang K., Jubran A.: Respiratory monitoring in the ICU. *Applied Cardiop Pathophys* 3:211-1990
- Vallet B., Ince C.: Noninvasive assessment of tissue oxygenation. *Semin Respir Crit Care Med* 20:3-1999
- Wagner P., Rodriguez-Roisin R.: Clinical advances in pulmonary gas exchange. *Am Rev Respir Dis* 143:883-1991

CAPÍTULO 25

Otras técnicas y métodos de asistencia de la respiración

DR. CARLOS LOVESIO

A pesar de los avances científicos y clínicos realizados en los últimos 20 años, no ha sido posible establecer una estandarización adecuada de los métodos de asistencia ventilatoria mecánica en los pacientes con insuficiencia respiratoria. La ausencia de suficientes estudios clínicos controlados, asociada a la existencia de múltiples causas de insuficiencia respiratoria, han contribuido al desarrollo de diferentes estrategias ventilatorias. La ventilación mecánica convencional con sus diversas opciones, intenta la normalización de los gases en sangre arterial, evitando a la vez la producción de

daño pulmonar imputable a la metodología utilizada. Con ello, si bien se logra resolver el problema en un número considerable de pacientes, la morbimortalidad en algunas patologías continúa siendo lo suficientemente elevada como para que se justifique la investigación y aplicación de otras técnicas y métodos de asistencia de la respiración.

Las técnicas que se describen en el presente capítulo intentan facilitar la eliminación de dióxido de carbono o mejorar la distribución del V/Q pulmonar a fin de incrementar la PaO₂. Algunas de estas técnicas son sumamente simples y de aplicación casi diaria en las unidades de terapia intensiva, tal como la administración de oxígeno por máscara; otras requieren de una alta invasividad del paciente, como es el caso del empleo del IVOX o de la ECMO (ver más adelante), mientras que otras por su parte requieren de un equipamiento específico y apropiado (administración de óxido nítrico).

TÉCNICAS DESTINADAS A MEJORAR LA OXIGENACIÓN ARTERIAL

ADMINISTRACIÓN DE OXÍGENO

El oxígeno es una de las sustancias terapéuticas más frecuentemente utilizadas en la práctica de la medicina crítica. La indicación más común del tratamiento con oxígeno es la prevención o el tratamiento de la hipoxemia, y el objetivo final de un tratamiento efectivo es evitar o resolver la hipoxia tisular. La hipoxia tisular se produce cuando el aporte de oxígeno es inadecuado para satisfacer las demandas metabólicas de los tejidos.

El metabolismo aeróbico requiere de un balance entre la disponibilidad de oxígeno y el requerimiento del mismo. La respiración de mezclas gaseosas enriquecidas en oxígeno puede aumentar la PaO₂, la saturación porcentual de la hemoglobina y el contenido de oxígeno, aumentando de tal modo la disponibilidad hasta que la causa de base de la hipoxia pueda ser corregida.

Sistemas de aporte de oxígeno

Con la excepción de los circuitos de anestesia, prácticamente todos los sistemas de aporte de oxígeno son abiertos, lo que significa que el aire espirado no es reinhalado. En estos circuitos, el gas inspirado no es contaminado por el volumen corriente espirado, y sólo se inhala la fracción de CO₂ que existe en el aire ambiente. A efectos de evitar la reventilación, los gases exhalados deben ser capturados por válvulas unidireccionales, y los gases inspirados deben ser presentados en un volumen y un flujo suficientes como para satisfacer las altas demandas de ventilación por minuto y de flujo pico de los pacientes críticos.

Existen dos tipos de sistemas de aporte de oxígeno, los de bajo flujo y los de alto flujo. Los sistemas de bajo flujo dependen de la inspiración del aire ambiente enriquecido con oxígeno para satisfacer las demandas de flujo y volumen. Los sistemas de alto flujo proveen la totalidad de la atmósfera inspirada. Estos últimos utilizan reservorios que brindan una alta velocidad de flujo para satisfacer tanto las demandas de alto flujo inspiratorio como el volumen minuto exagerado que se presentan en muchos pacientes en terapia intensiva.

Sistemas de bajo flujo. Los sistemas de bajo flujo, por definición, son incapaces de liberar una concentración de oxígeno inspirado consistente en pacientes con una patente respiratoria variable o anormal, debido a que la FiO₂ está en función de cuánto aire ambiente es captado. Esto depende del volumen corriente y de la velocidad de

flujo inspiratorio del paciente. Cuando el paciente tiene una patente ventilatoria normal y estable, los sistemas de bajo flujo pueden aportar una FiO₂ predecible. Cuando se requiere un aporte fijo de FiO₂, por ejemplo en pacientes con retención crónica de CO₂, es recomendable el empleo de un sistema de flujo alto, debido a que estos sistemas mantienen una FiO₂ predecible independientemente de la patente ventilatoria.

Sistemas de alto flujo. Los sistemas de aporte de alto flujo de oxígeno tienen un reservorio mayor que el espacio muerto anatómico, una velocidad de flujo elevada, o ambos, debido a que deben generar la atmósfera inspiratoria total tan rápido como el paciente lo demande. En los pacientes críticos con un estímulo ventilatorio elevado, la velocidad del flujo pico inspiratorio puede ser más alta que la normal, debiendo ser satisfecha por un sistema de alto flujo si se pretende que la FiO₂ permanezca constante. Para ello, pueden requerirse flujos en exceso de cuatro veces el volumen minuto (30-40 l/min.). Los sistemas de alto flujo utilizan controladores de oxígeno (*blenders*) y dispositivos de aporte de oxígeno (máscaras tipo Venturi) para liberar el flujo y la concentración requeridos de oxígeno.

Dos indicaciones clínicas comunes de los dispositivos de alto flujo son los pacientes con un aumento del CO₂ que requieren una FiO₂ conocida para revertir la hipoxemia sin provocar al mismo tiempo un aumento incontrolado del CO₂; y los jóvenes con hipoxemia significativa y un gran esfuerzo respiratorio que se asocia con flujos muy altos y el requerimiento de una FiO₂ elevada.

Dispositivos de aporte de oxígeno

Dispositivos de bajo flujo. El oxígeno a bajo flujo puede ser aportado por cánulas nasales o por máscaras faciales.

Cánulas nasales. Las cánulas nasales son la forma más sencilla y confortable de aportar oxígeno. Adaptadas a las narinas, liberan 100% de oxígeno a un flujo de 1 a 6 litros por minuto a la nasofaringe, que actúa como el reservorio del gas inspirado. El paciente puede respirar a través de la boca o de la nariz, y recibe oxígeno suplementario en la medida en que el pasaje a través de las fosas nasales esté libre.

Asumiendo una patente ventilatoria normal, la FiO₂ variará con la velocidad de flujo. Cada aumento en el flujo de oxígeno de 1 l/min. aumenta la FiO₂ en 4%. Si se aumenta el flujo por encima de 6 l/min. se reduce la tolerancia del paciente sin que se produzca un aumento de la FiO₂ por encima de 44%.

Aunque se trata de un método simple en diseño y función, la cánula nasal presenta algunos inconvenientes. Se han descrito lesiones nasales por presión o prolongado contacto con la cánula. Los flujos elevados desecan e irritan la mucosa, y pueden producir epistaxis, broncoespasmo, dolor retroesternal. La FiO₂ generada por la cánula nasal es aproximada e impredecible, lo que puede hacer que varíe la PaO₂, ocurriendo episodios de sobre o suboxigenación, en particular en pacientes con exacerbaciones agudas de la EPOC.

Máscaras faciales. Las máscaras de oxígeno aumentan el tamaño del reservorio, permitiendo aumentar la FiO₂ por encima del 44%, mientras mantienen las ventajas de los sistemas de bajo flujo. El volumen de la máscara con dos orificios laterales alcanza a 100 a 200 ml, y permite un aumento de la FiO₂ por encima del 60% con patentes ventilatorias normales. Si el flujo de oxígeno de la máscara es menor de 5 l/min., el gas exhalado se puede acumular y generar reventilación. El aumentar el flujo más allá de 8 l/min. no aumenta la FiO₂.

Cuando se utiliza una máscara facial, a la lista de complicaciones producidas por el empleo de cánulas nasales se debe adicionar el riesgo posible de la aspiración de contenido gástrico.

Si se requiere una FiO_2 mayor de 60%, se debe utilizar una máscara de reventilación parcial, con una bolsa reservorio de 600 a 1000 ml. Con este dispositivo se puede aportar oxígeno al 80-85%. Con este sistema el primer tercio del volumen exhalado es secuestrado por la bolsa reservorio. Antes de la exhalación, este volumen de gas ocupa el espacio muerto anatómico y, por tanto, contiene mínima cantidad de CO_2 y una concentración relativamente alta de O_2 . En la etapa inicial de la exhalación, el primer tercio del volumen corriente entra a la bolsa reservorio, mientras que el resto del volumen exhalado, que contiene la mayor parte del CO_2 , sale a través de los orificios de la máscara. Se debe tener en cuenta que para evitar la reinhalación de un gran volumen del aire espirado la bolsa reservorio siempre debe estar presurizada. El flujo de gas fresco debe llegar al menos a 6 l/min. para asegurar la adecuada distensión de la bolsa y la eliminación del CO_2 fuera de la máscara.

Dispositivos de alto flujo. Los dispositivos de alto flujo son las máscaras de tipo Venturi y los nebulizadores de oxígeno.

Máscaras de Venturi. Los sistemas de alto flujo proveen en forma ideal la atmósfera inspiratoria total del paciente, tan rápidamente como es demandada, sin disminuir la FiO_2 . Para ello, estos dispositivos deben generar flujos de tres a cuatro veces la ventilación minuto del paciente o el gas debe ser inspirado durante la fase de flujo pico inspiratorio de la ventilación.

Venturi describió una máscara en la cual el flujo de gas total se aumenta mediante la administración de un flujo elevado en el centro de la misma (Fig. 25/1). En la máscara, el gas que penetra por la parte central es oxígeno y la cantidad de aire ambiente captado determina la FiO_2 . Existen relaciones fijas entre la velocidad de flujo del oxígeno, el tamaño del lugar de entrada, la FiO_2 obtenida y la velocidad de flujo del aire fresco total.

Debido a la capacidad de proveer un incremento pequeño y controlado de la tensión de oxígeno inspirado, la máscara de Venturi es útil para tratar la hipoxemia en los pacientes con EPOC.

La máscara de Venturi provee una FiO_2 confiable hasta 50%. A medida que la FiO_2 aumenta, sin embargo, el flujo total de gas liberado al paciente disminuye, lo que hace que los pacientes con alta ventilación minuto puedan exceder las capacidades de flujo de la máscara, presentando como complicación una hipercapnia progresiva.

Nebulizadores de oxígeno. Los nebulizadores de oxígeno proveen al paciente con un flujo elevado de gas con una FiO_2 predecible en una mezcla aerosolizada. Estos dispositivos de gran volumen se conectan con un tubo corrugado ya sea a una máscara facial, o si existe una vía aérea artificial, a un adaptador en T. El nebulizador puede liberar una FiO_2 de 35 al 100% pero, del mismo modo que ocurre con las máscaras de Venturi, a medida que aumenta la FiO_2 disminuye el flujo total.

Complicaciones de la terapéutica con oxígeno

Se deben recordar los riesgos de daño tisular producidos tanto por los gases no humidificados como por la presión por las máscaras o cánulas nasales, y el rol de la hiperoxia relativa, que puede producir una depresión de la ventilación en pacientes retenedores de CO_2 . La toxicidad por oxígeno es una secuela potencialmente grave de la terapéutica con este gas.

Una complicación descrita de la terapéutica con oxígeno

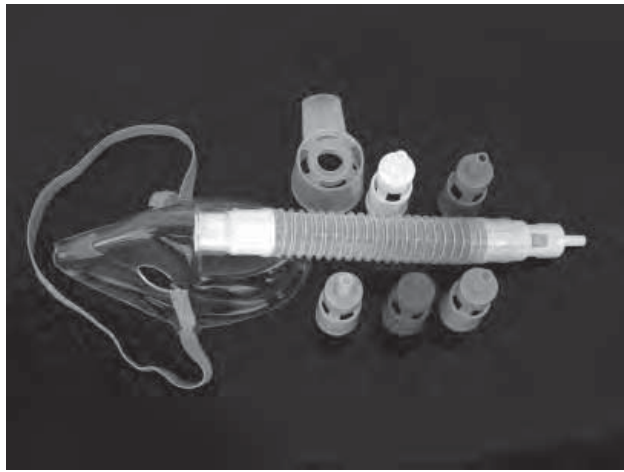


Fig. 25/1. Máscara de Venturi con distintos adaptadores para proveer distintas concentraciones de oxígeno inspirado.

es la aparición de atelectasias por reabsorción. Ello se ha atribuido a la conversión de alvéolos con baja relación V_A/Q en alvéolos colapsados por la reabsorción, inicialmente del nitrógeno y luego del oxígeno.

La lesión pulmonar por oxígeno es un problema clínicamente significativo luego de 8 a 12 horas de respiración de una mezcla gaseosa con alta FiO_2 . Aunque el pulmón normal parece tolerar una FiO_2 de hasta 60%, el pulmón lesionado puede ser susceptible a concentraciones de oxígeno menores. Los factores que contribuyen a este proceso mórbido incluyen la FiO_2 , la duración de la exposición y la presión barométrica a la cual ocurre la exposición. Se admite que los radicales libres de oxígeno formados localmente producirían la disfunción de las células endoteliales. Estos metabolitos del oxígeno inactivan enzimas sulfhidrúlicas, detienen la síntesis de ADN y alteran la integridad de la membrana celular. Los mecanismos normales de remoción de radicales libres del pulmón, que incluyen compuestos sulfhidrúlicos, superóxido dismutasa y vitamina E, podrían ser sobrepasados durante los períodos de hiperoxia tisular. Se ha atribuido a la intoxicación por oxígeno la generación de un proceso similar al SDRA, caracterizado por alteración de la permeabilidad, con edema intersticial y engrosamiento septal, hemorragia alveolar, deposición de fibrina, y formación de membranas hialinas con disminución del surfactante y destrucción de las células alveolares tipo II.

Las altas concentraciones de oxígeno producen patología pulmonar, y el uso indiscriminado de oxígeno es dañino, pero nunca se debe evitar el oxígeno por temor a su toxicidad. Las secuelas de la hipoxia comprometen la vida y son de ocurrencia habitual, mientras que la lesión tóxica por oxígeno es infrecuente y tarda horas o días en desarrollarse.

VENTILACIÓN NO INVASIVA CON PRESIÓN POSITIVA

Durante varias décadas, la ventilación mecánica se administró a través de la intubación endotraqueal, y en los casos de asistencia prolongada, a través de un tubo de traqueostomía. Esto expone al paciente a las complicaciones originadas durante el procedimiento de intubación o traqueostomía, durante el curso de la asistencia ventilatoria mecánica, o luego de la remoción del tubo. Los métodos no invasivos de ventilación mecánica han sido desarrollados para evitar estas complicaciones, al mismo tiempo que aseguran un

grado similar de eficacia.

Concepto. La ventilación no invasiva (VNI) incluye varias técnicas destinadas a aumentar la ventilación alveolar sin necesidad de utilizar una vía aérea artificial endotraqueal. Las ventajas teóricas de esta metodología incluyen el evitar las complicaciones asociadas con la intubación endotraqueal, la mejoría del confort del paciente, la preservación de los mecanismos de defensa de la vía aérea y la preservación del hablar, el deglutir y el expectorar. Por otra parte, la VNI provee una mayor flexibilidad en la institución y remoción de la asistencia respiratoria mecánica convencional. Un hecho favorable adicional es la disminución del tiempo requerido para el retiro de la asistencia respiratoria, con la consiguiente reducción de los costos. Los métodos no invasivos incluyen la presión negativa externa, la ventilación por oscilación de la pared torácica y la ventilación no invasiva con presión positiva (VNPP) administrada a través de una máscara, que se analizará en particular en este apartado.

Selección del paciente. El primer aspecto a destacar para la realización de VNPP es la adecuada selección del paciente, que debe reunir los criterios indicados en la Tabla 25/1. Los pacientes deben ser evaluados, comprobándose que aquellos con formas leves de insuficiencia respiratoria no requieren ser ventilados, mientras que aquellos muy graves como para ser manejados en forma no invasiva deben ser rápidamente intubados. La mayoría de los pacientes con insuficiencia respiratoria no son candidatos para la VNPP, pero ésta es apropiada para una sustancial minoría, hasta el 23% de los casos admitidos a una UTI con insuficiencia respiratoria aguda.

Metodología de aplicación. El segundo aspecto a tener en cuenta es la obtención de una adecuada interface entre el sistema de aporte ventilatorio y el paciente. Para ello se utilizan máscaras, que pueden ser nasales (para realización de VNPP intermitente) (Fig. 25/2), o faciales (especialmente cuando se utiliza presión positiva continua en la vía aérea -CPAP-) (Fig. 25/3). La máscara nasal adiciona menos espacio muerto, es mejor tolerada, minimiza el riesgo de aspiración en casos de vómitos, y permite la expectoración y la ingesta sin necesidad de removerla. Con la máscara nasal, el paciente puede vocalizar más claramente y discontinuar voluntariamente la ventilación abriendo la boca. Por otra parte, las máscaras faciales son preferibles en pacientes con insuficiencia respiratoria severa, debido a que en general respiran por la boca. En estos casos, el empleo de la máscara nasal se asocia en general con una gran fuga aérea por la boca.



Fig. 25/2. Máscara nasal para VNI.

Tabla 25/1. Criterios de selección de pacientes para VNPP.

Paciente alerta y cooperativo (los pacientes con EPOC pueden ser una excepción)
Paciente estable hemodinámicamente (ritmo cardíaco y presión arterial)
Capacidad adecuada de protección de la vía aérea
Ausencia de secreciones abundantes
Ausencia de traumatismo facial
Ausencia de cirugía gastroesofágica reciente
Ausencia de hemorragia digestiva alta activa
Posibilidad de fijar adecuadamente la máscara

La máscara se conecta al respirador de un modo similar a lo que se hace con el tubo endotraqueal. Es necesario utilizar un humidificador en el circuito para prevenir la desecación de la vía aérea, pero no es necesario el empleo de un calentador, debido a que la vía aérea superior continúa cumpliendo la tarea de calentamiento del aire inspirado.

Un hecho importante a tener en cuenta es el confort del paciente. Para ello, el ajuste de la máscara debe ser lo suficientemente hermético como para no permitir una fuga significativa de aire y mantener la presión positiva; pero no debe ser tan ajustado como para producir lesiones faciales. Pequeñas cantidades de pérdida aérea son bien toleradas si el volumen corriente de retorno es adecuado (> 7 mL/kg). Los pacientes desdentados presentan dificultades características para el adecuado ajuste de las máscaras.

La intolerancia a la máscara es una de las causas principales de fracaso de la ventilación no invasiva. En un intento para mejorar la tolerancia, recientemente se ha propuesto el empleo de un sistema escafandra (helmet) como nueva interfase para el uso clínico con VNI y CPAP (Fig. 25/4). La escafandra permite que el paciente se comunique, beba y coma, y mejora la colaboración entre el paciente y el cuerpo médico durante el periodo de tratamiento, mejorando la calidad del cuidado.

Mecanismos de acción de la VNI. Los efectos favorables de la ventilación no invasiva en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda son debidos en parte a la reducción en el trabajo muscular inspiratorio, evitando de este modo la fatiga muscular. Numerosos estudios han examinado los efectos de la VNI en la patente respiratoria y en los índices de trabajo de la respiración en pacientes con enfermedad obstructiva o restrictiva. En los pacientes en que la técnica es efectiva, la frecuencia respiratoria invariablemente disminuye a medida que aumenta el volumen corriente.

Estudios ulteriores se han focalizado en la eficacia de la



Fig. 25/3. Máscara facial para VNI.

VNI para poner en reposo a los músculos respiratorios. Carrey y col. hallaron que la presión de soporte es muy efectiva para reducir la señal electromiográfica del diafragma en pacientes con defectos ventilatorios. Efectos similares se han observado en pacientes obesos, en los que la ventilación de dos niveles es efectiva para reducir la descarga de presión del diafragma. Otros estudios han comprobado que cuando se aplican adecuadamente, tanto la presión inspiratoria como la CPAP reducen el trabajo muscular respiratorio en pacientes con EPOC. En este contexto, la PEEP extrínseca es efectiva para contrabalancear el trabajo inspiratorio necesario para vencer la PEEP intrínseca, y la presión de soporte aumenta el volumen corriente para cada esfuerzo inspiratorio.

Estudios sobre aplicaciones agudas de VNI han observado una rápida mejoría en el intercambio gaseoso. El aumento de la ventilación que habitualmente se produce dentro de la primera hora de terapéutica indudablemente es responsable de parte de esta mejoría. Por otra parte, la mejoría en la oxigenación está relacionada con la capacidad del paciente de tolerar una FiO_2 más elevada sin generar hipoventilación.

A diferencia de la ventilación invasiva, la VNI tiene escaso efecto sobre la presión arterial, presumiblemente debido a que las presiones de inflación son relativamente bajas en comparación con las utilizadas con la ventilación invasiva. Por otra parte, la CPAP o la ventilación con presión positiva intermitente pueden tener efectos hemodinámicos favorables o adversos en pacientes con disfunción cardíaca, dependiendo del estado de la volemia y de la función sistólica ventricular izquierda.

La descarga de los músculos respiratorios durante la ven-

tilación no invasiva requiere que el paciente coordine sus esfuerzos respiratorios con la acción del ventilador, permitiendo una reducción en el esfuerzo inspiratorio espontáneo en respuesta a la presión exógena administrada. Esta adaptación es en parte volitiva cuando el paciente está despierto, habiéndose comprobado que la familiarización con la técnica no invasiva puede facilitar la respuesta.

Modos de ventilación. Las opiniones difieren respecto del tipo de ventilador a utilizar para realizar VNPP, el ventilador clásico de terapia intensiva que se emplea para brindar ventilación a presión positiva en forma invasiva o el denominado ventilador de “dos niveles”, que es un dispositivo portátil diseñado para brindar ventilación no invasiva (Fig. 25/5). En el momento actual, cualquiera de los tipos permite realizar una ventilación no invasiva efectiva, con modos asistidos por presión o por volumen, con similares características de respuesta. La mayor diferencia estriba en que los ventiladores de terapia intensiva ofrecen un mejor sistema de monitoreo y de alarmas y pueden desarrollar altas presiones inspiratorias si son necesarias. Los ventiladores de dos niveles, por su parte, pueden compensar mejor las pérdidas de aire, son más compactos y menos costosos.

Se han utilizado ventiladores limitados por presión y por volumen para realizar VNI. Dos ensayos controlados comparando los dos modos demostraron que la ventilación con presión de soporte (VPS) tiende a ser algo más eficiente que la ventilación limitada por volumen, y los pacientes con VPS se encuentran más cómodos. La ventilación limitada por presión mejora la eficacia de la respiración espontánea a través del logro de una sincronía óptima entre los esfuerzos del paciente y la asistencia aportada. La inspiración es iniciada por la activación por parte del paciente de los músculos inspiratorios y de los abductores de la glotis, con la consiguiente apertura glótica. Durante la ventilación con presión de soporte (VPS), los esfuerzos del paciente determinan el volumen y la duración de la inspiración. El flujo de gas comienza luego que el esfuerzo inspiratorio del paciente reduce la presión en el circuito inspiratorio del ventilador hasta un valor predeterminado, habitualmente 1 a 2 $cm H_2O$. El ciclo inspiratorio termina cuando el respirador detecta una caída en la velocidad de flujo por debajo de un valor umbral o luego de un período prolongado, en general

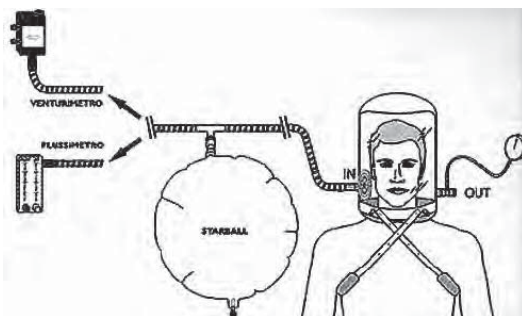


Fig. 25/4. Ventilación no invasiva con la aplicación de un casco o escafandra (helmet).



Fig. 25/5. Equipo para realizar ventilación de dos niveles con compensación de pérdida aérea.

de más de tres segundos. Puede aparecer un problema para terminar el ciclo si existe una fuga aérea significativa, o cuando el flujo inspiratorio es muy prolongado como en el caso de los pacientes con obstrucción severa. Este problema puede ser evitado utilizando el modo de presión controlada, que establece un tiempo inspiratorio fijo y una frecuencia respiratoria mínima.

Los ventiladores de dos niveles de presión positiva en la vía aérea proveen un flujo continuo elevado de presión positiva que cicla entre una presión positiva alta y una presión positiva baja. En el modo espontáneo, la VNPP de dos niveles responde a la velocidad de flujo del paciente y cicla entre una presión alta (inhalación) y una presión baja (exhalación). El equipo reconoce adecuadamente los esfuerzos respiratorios del paciente, aun si existen fugas aéreas en el circuito. Cuando se detecta la inspiración, se libera la presión alta durante un tiempo fijado o hasta que el flujo caiga por debajo del umbral. El modo espontáneo de VNPP de dos niveles es similar en concepto a la ventilación con presión de soporte. La terminología difiere, sin embargo, en el hecho de que la presión espiratoria en la VNPP de dos niveles es equivalente a la PEEP, y la presión inspiratoria es equivalente a la suma de la PEEP y del nivel de presión de soporte. Por tanto, una VNPP de dos niveles fijada para 12 cmH₂O de presión inspiratoria y 5 cmH₂O de presión espiratoria es equivalente a un ventilador estándar fijado a 7 cmH₂O de presión de soporte y 5 cmH₂O de PEEP.

Una técnica reciente es la VNPP bifásica. Se trata de un modo ventilatorio limitado por presión ciclado por tiempo, donde dos niveles distintos de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) alternan a intervalos de tiempo preestablecidos. Además permite la respiración espontánea del paciente, sin límites en ambos valores de CPAP y en cualquier momento del ciclo respiratorio. La duración de cada fase, como los niveles de presión correspondientes, es programada en forma independiente y de esta manera es posible modificar la proporción del componente mecánico y el trabajo realizado por el paciente.

En comparación con la ventilación ciclada por volumen, la ventilación limitada por presión minimiza el pico inspiratorio de presión en la máscara, lo que la hace más confortable, y genera menos fuga aérea. Si bien se prefiere el empleo de ventilación controlada por presión, el propio paciente debe informar al médico con cuál modo de ventilación se encuentra más confortable, en particular en cuanto a la disminución de la disnea.

En la Tabla 25/2 se indica la metodología utilizada en la Universidad de Tennessee, Memphis para la realización de ventilación no invasiva con presión positiva en pacientes con insuficiencia respiratoria (Dr. U. Meduri).

No existe una forma particular definida para iniciar la VNPP, siendo conveniente realizar la titulación de los parámetros del respirador en función de la respuesta del paciente. El objetivo es proveer suficiente asistencia inspiratoria como para al menos descargar en forma parcial del trabajo respiratorio al paciente y aliviar la dificultad respiratoria, al mismo tiempo que se minimiza el efecto desagradable de la excesiva presión de aire en la máscara. La mayoría de los expertos recomiendan iniciar con bajos niveles de presión e ir gradualmente titulando los valores, antes que empezar con altas presiones desde el comienzo. La forma típica de inicio incluye una presión inspiratoria variando entre 8 y 12 cmH₂O, con una presión espiratoria de 4 a 5 cmH₂O, o sea que se genera una presión de soporte de 4 a 8 cmH₂O y una PEEP de 4 a 5 cmH₂O.

La presión espiratoria se utiliza para contrabalancear la autoPEEP potencial de los pacientes con exacerbaciones de la EPOC, y para reducir la contribución potencial de la reventilación de CO₂ en pacientes que utilizan ventiladores de dos niveles. Pueden ser necesarios niveles mayores de PEEP en pacientes con hipoxemia por injuria pulmonar aguda, o para mantener la permeabilidad de la vía aérea en pacientes con apnea de sueño.

Indicaciones. La ventilación no invasiva con máscara de CPAP o con ventilación no invasiva con presión positiva intermitente es un método seguro y efectivo para reclutar alvéolos y aumentar la ventilación en muchos pacientes con insuficiencia respiratoria aguda. Como ya se adelantó, la selección de los pacientes es esencial para el logro de buenos resultados terapéuticos y para evitar complicaciones. En la Tabla 25/3 se indican los tipos de insuficiencia respiratoria aguda en los cuales se han realizado ensayos para establecer la utilidad de la ventilación no invasiva. El proceso de implementación puede requerir desde 15 minutos a más de una hora, pero si el paciente no obtiene beneficios dentro de las primeras dos horas, es improbable que se tenga éxito. Muchos médicos sostienen que la frecuencia de éxito es altamente dependiente del operador, de modo que se recomienda que alguien con experiencia sea el encargado de implementar la VNPP. En la Tabla 25/4 se indican los criterios para la discontinuación de la VNPP en pacientes que no responden adecuadamente a su aplicación.

Tabla 25/2. Metodología para la realización de ventilación con presión positiva en pacientes con insuficiencia respiratoria.

-
- Posicionar la cabecera de la cama en un ángulo de 45°.
 - Elegir el tamaño correcto de la máscara facial y conectar la máscara al ventilador.
 - Encender el ventilador y silenciar las alarmas; el inicio de la asistencia se realiza con una CPAP de cero cmH₂O y una presión de soporte de 10 cmH₂O, con una FiO₂ titulada a los fines de lograr una saturación de oxígeno por encima del 90%.
 - Explicar la modalidad al paciente y proveer seguridad.
 - Adaptar la máscara a la cara del paciente hasta que esté confortable y con sincronía total con el ventilador.
 - Aplicar apósitos de protección sobre el puente de la nariz y otras zonas de presión.
 - Asegurar la máscara con las agarraderas de cabeza, evitando una pérdida de aire significativa. Dejar suficiente espacio como para pasar dos dedos por debajo de las agarraderas.
 - Lentamente incrementar la CPAP a 5 cmH₂O o más.
 - Aumentar la presión de soporte para obtener un volumen corriente exhalado de 7 ml/kg o más, una frecuencia respiratoria de 25 respiraciones minuto o menos y un adecuado confort.
 - En pacientes hipóxicos, aumentar la CPAP en incrementos de 2-3 cmH₂O hasta lograr una FiO₂<0,6.
 - Evitar presiones pico en la máscara por encima de 30 cmH₂O.
 - Permitir una fuga de aire mínima si el volumen corriente exhalado es adecuado.
 - Restablecer las alarmas del ventilador y el reaseguro de apnea.
 - Informar al paciente que debe llamar en caso de necesidad de reposicionar la máscara, dolor o disconfort, expectoración, dificultad respiratoria, distensión abdominal, náuseas o vómitos.
 - Monitoreo con oximetría de pulso y ajuste de las variables del ventilador luego de los resultados de gases en sangre arterial.
-

Tabla 25/3. Tipos de insuficiencia respiratoria aguda en los cuales ha sido evaluada la ventilación no invasiva.

Insuficiencia respiratoria hipercápnica
Exacerbaciones agudas de la EPOC
Insuficiencia respiratoria aguda postextubación
Insuficiencia respiratoria en pacientes con fibrosis quística
Pacientes a la espera de trasplante pulmonar debido a enfermedad pulmonar terminal
Pacientes que no son candidatos a intubación: mal estado fisiológico, enfermedad terminal
Insuficiencia respiratoria hipoxémica
Edema pulmonar cardiogénico sin inestabilidad hemodinámica severa
Insuficiencia respiratoria posoperatoria
Insuficiencia respiratoria postraumática
Insuficiencia respiratoria en pacientes con SIDA
Pacientes que no son candidatos a intubación

Recientemente, Keenan y col. realizaron diversas evaluaciones de la bibliografía existente para establecer los grados de evidencia relativos a la eficacia de la ventilación no invasiva en la asistencia de pacientes con insuficiencia respiratoria. Lightowler y col., por su parte, realizaron una revisión y metaanálisis para la Cochrane Library, analizando exclusivamente pacientes con exacerbaciones de la EPOC. A continuación se indican los resultados de distintos estudios en diversos escenarios clínicos.

a.- Exacerbaciones agudas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Existe en la actualidad un nivel de evidencia 1 para soportar el empleo de la VNPP en las exacerbaciones agudas severas de la EPOC. Las guías de la British Thoracic Society sobre el empleo de VNI en la insuficiencia respiratoria aguda establecen que la misma debe ser considerada la primera línea de intervención en los pacientes con EPOC hipercápnica con insuficiencia respiratoria. En la revisión de Lightowler se comprobó un claro beneficio de la VNI como un tratamiento adyuvante al cuidado médico usual en el manejo de pacientes admitidos al hospital con insuficiencia respiratoria secundaria a una exacerbación aguda de la EPOC. La VNI reduce en forma significativa la mortalidad, la necesidad de intubación endotraqueal, los fracasos de tratamiento, las complicaciones, el tiempo de estadía en el hospital y mejora los gases en sangre.

Si bien clásicamente se admite que los pacientes con severo deterioro del estado de conciencia no son candidatos para tratamiento con VNI, un estudio reciente de González Díaz y col. desafía este concepto. En efecto, en un estudio comparativo de pacientes con score de Glasgow menor de 8, los autores comprobaron que la VNI era tan efectiva como en pacientes con buen estado neurológico. Es obvio que si se decide esta conducta, el paciente debe encontrarse en terapia intensiva y con la posibilidad de intubación y asistencia respiratoria mecánica inmediata en caso de agravación.

Aunque la VNI reduce la necesidad de intubación, en algunos pacientes el método fracasa, y es esencial que se disponga de todos los dispositivos destinados a una pronta intubación en esta circunstancia. Ello hace que sea recomendable que la VNI se practique en una unidad de terapia intensiva en este particular grupo de pacientes.

Es interesante destacar que, en un estudio reciente, Conti y col. pudieron comprobar que el empleo de VNI en pacientes con EPOC se asocia con beneficios a largo tiempo. Un año después de la descarga del hospital, con tratamiento y programa de rehabilitación similares, el grupo de VNI presentó

Tabla 25/4. Criterios para discontinuar la VNPP.

1. Incapacidad de tolerar la máscara debido a disconfort o dolor
2. Incapacidad de mejorar el intercambio gaseoso o la disnea
3. Necesidad de intubación endotraqueal para manejar secreciones o proteger la vía aérea
4. Inestabilidad hemodinámica
5. Inestabilidad electrocardiográfica con evidencias de isquemia o arritmias ventriculares significativas
6. Incapacidad de mejorar el estado mental, dentro de los 30 minutos del inicio de la VNPP en pacientes que se encuentran letárgicos por retención de CO₂ o agitados por hipoxemia

menos readmisiones al hospital por exacerbaciones agudas y requirió menos suplementación permanente de oxígeno. Por otra parte, este grupo presentó una tendencia a mejorar la sobrevida (74% vs 54%). Las razones para la mejoría a largo tiempo no son claras, pero es posible que la reducción en las complicaciones sépticas desempeñe un rol importante.

b.- Ataque de asma agudo. Sólo existe una evidencia de nivel 5 para soportar el empleo de VNPP en pacientes con ataques severos de asma, siendo necesario realizar estudios randomizados. El empleo de VNPP para la administración de terapéutica con β agonistas en los ataques moderados es potencialmente prometedor, pero se requiere mayor información.

c.- Insuficiencia respiratoria hipoxémica. En este grupo se incluyen pacientes con insuficiencia respiratoria producida por neumonía, edema agudo de pulmón, hemorragia pulmonar, contusión pulmonar y otras causas. El empleo de la VNI en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria hipoxémica es aún controvertido. Parte de la controversia surge de la heterogeneidad de pacientes clasificados dentro de este grupo, que responden en forma diferente a la aplicación de la VNI. Se realizaron cuatro estudios randomizados sobre la utilidad de la VNI en pacientes inmunocompetentes con insuficiencia respiratoria hipoxémica de diversa etiología. En el estudio de Wysocki, la técnica no confiere ventajas significativas en el grupo de hipoxemia pura. En otros estudios (Antonelli, Martin, Ferrer) la técnica parece ser conveniente para reducir la necesidad de intubación en grupos particulares de pacientes, tales como los inmunosuprimidos con insuficiencia respiratoria y aquellos en el posoperatorio de neumectomía. Un análisis de multivariación identifica al SDRa, la neumonía grave de la comunidad, y la falta de mejoría en la relación PaO₂/FiO₂ al cabo de una hora de tratamiento como factores de riesgo independientes de fracaso de la VNI. Un hecho a destacar es que los resultados varían significativamente en función del grupo de trabajo involucrado, observándose que los estudios de centros con interés y experiencia en la técnica (ej. grupo de Ferrer) son uniformemente mejores que los de los estudios multicéntricos.

d.- Neumonía. No existe en la actualidad una evidencia suficiente para soportar el empleo de VNPP en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda originada en una neumonía.

e.- Síndrome de dificultad respiratoria aguda. Rana y col., recientemente concluyeron un estudio sobre VNA en pacientes con SDRa de origen médico, comprobando que dos tercios de ellos fallaron en dicho intento, confirmando por su parte que la técnica no debe ser utilizada en pacientes con inestabilidad hemodinámica, severa hipoxemia y acidosis metabólica. Guisset y col., por su parte, realiza-

ron un estudio sobre 84 pacientes con SDRA, que fueron randomizados para terapia estándar o terapia estándar más VNI; la incidencia de intubación fue significativamente menor para el grupo con VNI, así como la mortalidad en UTI y en el hospital. Al presente el empleo de la VNI en pacientes con SDRA debe quedar limitado a pacientes estables hemodinámicamente, que puedan ser monitorizados en una unidad de cuidados intensivos donde puedan ser intubados y asistidos mecánicamente en forma inmediata en caso necesario.

f.- Edema agudo de pulmón cardiogénico. Se realizaron cinco estudios randomizados controlados en 336 pacientes con insuficiencia respiratoria por edema pulmonar cardiogénico. Los pacientes fueron tratados utilizando CPAP en tres estudios y presión positiva de dos niveles y ventilación con presión de soporte en los otros dos. La intubación endotraqueal fue requerida en 16% de 167 pacientes asignados al grupo de VNI y en el 32% de 169 pacientes asignados a tratamiento convencional. La técnica de VNI con CPAP es particularmente efectiva en pacientes con edema agudo de pulmón cardiogénico que cursan con hipercapnia, en cuyo caso se observa una mejoría más rápida de la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, disnea, PaCO_2 y frecuencia respiratoria. La reducción de la mortalidad no fue significativa en los estudios señalados.

Winck y col. realizaron una revisión sistemática y metaanálisis de los ensayos controlados sobre los efectos de la CPAP y/o la VNI en el tratamiento del edema agudo de pulmón cardiogénico, evaluando la evolución, necesidad de intubación, mortalidad e incidencia de infarto agudo de miocardio, en relación con el tratamiento médico estándar. Sobre 790 estudios identificados, fueron incluidos 17. La CPAP comparada con la terapéutica médica estándar, demostró una reducción absoluta del riesgo de intubación del 22% y del 13% en la mortalidad. La VNI, por su parte, mostró una reducción del riesgo de intubación del 18% y de la mortalidad del 7%. Ninguno de los métodos aumentó el riesgo de infarto. Ello llevó a recomendar en forma taxativa el empleo de la CPAP y de la VNI en el tratamiento inicial del edema agudo de pulmón cardiogénico.

g.- Hipoxemia postoperatoria. Squadrone y col. llevaron a cabo un estudio controlado destinado a evaluar el empleo de la ventilación no invasiva en pacientes que presentaban hipoxemia severa luego de cirugía abdominal mayor. La técnica, empleando una escafandra para proveer CPAP, permitió disminuir la incidencia de intubación endotraqueal y otras complicaciones severas, interrumpiéndose el estudio luego de incorporar 209 pacientes debido a los favorables resultados obtenidos.

h.- Pacientes inmunocomprometidos. Recientemente se ha propuesto el empleo de la VNI para evitar la intubación endotraqueal en los pacientes inmunocomprometidos, con lo cual se reduciría la incidencia de complicaciones infecciosas y hemorrágicas. Varios estudios (Antonelli y col., Hilbert y col., Rocco y col.) han demostrado la factibilidad del empleo de esta técnica, con reducción de las complicaciones infecciosas y el tiempo de estadía en terapia intensiva. Los grupos estudiados incluyen pacientes con trasplante de órganos sólidos, inmunosuprimidos por tratamiento farmacológico y pacientes con VIH y neumonía por *P. jiroveci*.

i.- Retiro difícil de la ARM. Algunos estudios han postulado que la VNI podría facilitar el retiro del respirador y mejorar la evolución de pacientes con retiro dificultoso, presumiblemente por evitar las complicaciones de la intubación prolongada. Ferrer y col. randomizaron un grupo de pacientes con fracaso persistente del retiro de ARM para extubación con VNI o

intubación persistente y retiro por métodos convencionales. Los pacientes asignados a VNI tuvieron un periodo más corto de intubación, menor tiempo de estadía en terapia intensiva y en el hospital, menor incidencia de neumonía nosocomial, y una mejor sobrevida. Este estudio promueve el empleo de la VNI con este objetivo, pero se debe destacar que dos tercios de los pacientes evaluados presentaban EPOC o insuficiencia cardiaca congestiva, y los resultados podrían no ser aplicables a otros diagnósticos.

j.- Fracaso de extubación. Es conocido que la necesidad de reintubación luego del fracaso de la extubación se asocia con mala evolución y mayor mortalidad que en aquellos pacientes extubados con éxito. Una serie de estudios no controlados informaron una mejoría en las variables fisiológicas y una reducida necesidad de reintubación en pacientes tratados con VNI luego de fracasar una extubación inicial. Estos resultados no pudieron repetirse en estudios más controlados. Keenan y col., en un ensayo multicéntrico, debió concluir precozmente su estudio debido a que los pacientes sometidos a ventilación no invasiva presentaban una incidencia mayor de mortalidad. Una observación importante del estudio es que el tiempo para la reintubación fue mucho más largo en el grupo de VNI (12 horas) que en el grupo de terapéutica estándar (2,5 horas), destacando el efecto de la pronta institución de una terapéutica definitiva ante la inminencia de la asfixia. Recientemente, Esteban y col. realizaron un estudio multicéntrico controlado para evaluar el impacto de la VNI en el fracaso de extubación y mortalidad en un grupo de pacientes extubados en forma electiva luego de al menos 48 horas de ARM. No existió diferencia entre el grupo con VNI y con terapéutica estándar en cuanto a la necesidad de reintubación (48% en ambos grupos). Sin embargo, la incidencia de muerte en UTI en el grupo de VNI fue mayor que en el grupo de terapéutica estándar (25% vs 14%). El tiempo medio para la reintubación fue mayor en el grupo de VNI. Los autores concluyen que la VNI no es útil para reducir la mortalidad o la necesidad de reintubación en pacientes que presentan insuficiencia respiratoria luego de la extubación, y que por el contrario su empleo puede ser riesgoso, ya que al demorar la reintubación puede conducir a isquemia de miocardio, broncoaspiración e intubación de emergencia.

Otra opción es utilizar la VNI inmediatamente después de la extubación para evitar la insuficiencia respiratoria. Jiang y col., utilizaron la VNI luego de la extubación planeada o no en una población no seleccionada, y reportaron falta de beneficio con su uso. Dos estudios recientes, en cambio, informaron resultados favorables en grupos seleccionados de pacientes con riesgo de fallo de extubación (Nava y col., Ferrer y colaboradores).

Ventajas. Las ventajas de la VNI se relacionan con el hecho de que no es invasiva y evita las complicaciones dependientes de la intubación endotraqueal.

La ventilación por máscara es sencilla de iniciar y de discontinuar. En situaciones agudas, es más rápida de implementar que la intubación endotraqueal y evita las complicaciones asociadas con ella. La VNI elimina el trabajo adicional impuesto por el tubo endotraqueal. Durante el retiro de la ARM, la ventilación no invasiva puede reducir la frecuencia de reintubaciones asociadas con la remoción prematura del ventilador. La VNPP, por su parte, es fácil de retirar y puede ser rápidamente reinstituída si es necesario. Con la ventilación no invasiva, el retiro sin la presencia de un tubo endotraqueal permite evaluar mejor la reserva fisiológica del paciente.

Una observación habitual es que la duración de la VNPP es sustancialmente menor que la de la asistencia respiratoria mecánica con intubación endotraqueal. En la experiencia de Meduri y col. sobre 203 pacientes con distintas patologías, la duración media fue de 25 horas. Los factores a los cuales se ha atribuido esta menor duración de la ventilación incluyen la intervención más temprana, el evitar la sedación y la parálisis, la reducción de la incidencia de atrofia muscular respiratoria inducida por el respirador, la eliminación del trabajo impuesto por el tubo endotraqueal, y la menor incidencia de complicaciones, especialmente infecciosas.

Distintos estudios randomizados y observacionales incluyendo más de 300 pacientes inmunocompetentes e inmunocomprometidos muestran que la VNI, al evitar la intubación endotraqueal, reduce drásticamente la incidencia de infección y sepsis. En un estudio en pacientes con exacerbaciones agudas de EPOC, la incidencia de neumonía fue del 17% en el grupo con tratamiento médico convencional y del 5% en el grupo de VNI. En otro estudio evaluando pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica, los asignados a tratamiento convencional desarrollaron más frecuentemente complicaciones infecciosas (neumonía o sinusitis) en relación con la presencia del tubo endotraqueal (3% vs 31%). Girou y col., por su parte, evaluaron la experiencia del Henri Mondor Hospital en Francia en 479 pacientes con EPOC o edema pulmonar, y comprobaron que en la medida en que el empleo de la ventilación no invasiva aumentó en la unidad (20% a 90%) se redujo la incidencia de neumonía nosocomial (del 20 al 8%) y la mortalidad en UTI (del 21% al 7%).

Complicaciones. Meduri evaluó 14 estudios que involucraban 545 pacientes tratados con CPAP, en los cuales se constató una incidencia de complicaciones del 2%, incluyendo seis casos de necrosis localizada en la cara, tres casos de distensión gástrica, un caso de neumonía, un caso de retención de CO₂ y una intolerancia a la máscara. En otra serie de 15 estudios involucrando 451 pacientes, la incidencia de complicaciones fue del 15%, incluyendo casos de necrosis de la piel de la cara, distensión gástrica, neumonía, conjuntivitis y otras varias.

La hipoxemia es una complicación potencial que resulta de la remoción de la máscara sin la provisión de oxígeno suplementario. El empleo de la oximetría de pulso continua y de las alarmas adecuadas del ventilador es crucial para la rápida detección y corrección. Es mucho menos probable que la hipoxemia transitoria produzca problemas serios en los pacientes ventilados por insuficiencia aguda hipercápnica que en los pacientes ventilados por insuficiencia respiratoria hipoxémica con altos niveles de CPAP.

La complicación más común de la VNPP es el desarrollo de necrosis de la piel en el sitio de contacto de la máscara, con una incidencia total del 10%. Los factores que contribuyen a la necrosis de la piel incluyen isquemia local por presión de la máscara y fricción. La colocación de una lámina de Duoderm® o similar en los sitios de apoyo evita esta complicación.

Cuando se utiliza una máscara facial completa y la presión de apertura del esfínter esofágico superior (25-30 cm H₂O) es superada, se puede producir distensión gástrica, pero este no es un evento común. Algunas máscaras permiten el pasaje de una sonda nasogástrica, protegiendo del riesgo de aerofagia, aun con presiones por encima de 25 cm H₂O.

Como ya se adelantó, el empleo de la VNI puede ser riesgoso en pacientes con dificultades postextubación, ya que el demorar la reintubación puede conducir a isquemia de miocardio, aumento de la fatiga de los músculos respiratorios, broncoaspiración y complicaciones de la intubación

de emergencia.

Discontinuación. El retiro de la VNPP se puede realizar disminuyendo gradualmente la presión inspiratoria, o retirando en forma intermitente al paciente del ventilador con control de los signos vitales, intercambio gaseoso y respuesta subjetiva. Muchos expertos prefieren este último método. La velocidad de retiro depende en gran parte de la resolución de la causa de base de la insuficiencia respiratoria. Los pacientes con edema agudo de pulmón pueden requerir sólo algunas horas de asistencia, mientras que los pacientes con EPOC descompensada generalmente requieren entre dos y tres días de asistencia. Estos pacientes pueden ser apoyados durante varios días con VNPP, e incluso pueden ser enviados a su domicilio con apoyo nocturno.

ÓXIDO NÍTRICO INHALADO

El óxido nítrico (NO) es una molécula simple, altamente soluble en los lípidos, que se encuentra en forma gaseosa a la temperatura ambiente, y que ejerce efectos diversos y complejos sobre múltiples sistemas biológicos. Fue identificado como un factor relajante derivado del endotelio en el año 1987, pero en la actualidad se sabe que desempeña roles importantes en la regulación del tono vascular, de la función plaquetaria, en la neurotransmisión, en la muerte bacteriana y en la modulación de las funciones inmunes. El empleo del NO inhalado se ha recomendado para el tratamiento de varias patologías respiratorias.

Farmacología. El óxido nítrico se sintetiza en múltiples tipos celulares a partir de la L-arginina por la enzima óxido nítrico sintetasa, actuando como un mensajero intra o intercelular. Cuando es producido por las células endoteliales, el NO difunde a las células musculares subyacentes, activa la guanilato ciclasa soluble por unión al núcleo hem y, a través de ello, produce un aumento del monofosfato cíclico de guanosina (GMPc). El aumento del GMPc produce una disminución en la concentración de calcio intracelular, resultando en la relajación de la fibra muscular y vasodilatación. A medida que el NO difunde al espacio intravascular, es inactivado por combinación con la hemoglobina formando nitrosilhemoglobina, que es rápidamente convertida en metahemoglobina. La metahemoglobina es reducida por la metahemoglobina reductasa a hemoglobina ferrosa, siendo el nitrato el producto final. La rápida inactivación del NO por la hemoglobina hace que el NO inhalado ejerza efectos selectivos exclusivamente sobre el pulmón, sin producir efectos sistémicos.

En adición a sus efectos vasodilatadores pulmonares, el NO inhalado tiene otros efectos en el pulmón. En algunos casos produce efectos broncodilatadores, y además presenta efectos antiinflamatorios y antiproliferativos.

Efectos fisiológicos. El efecto fisiológico de mayor interés del NO inhalado en los enfermos sometidos a asistencia ventilatoria mecánica es la regulación selectiva del tono vascular pulmonar. El NO inhalado disminuye la presión pulmonar en varias patologías cardiopulmonares. El NO inhalado es liberado en forma preferencial a las unidades pulmonares mejor ventiladas, donde la difusión desde el alvéolo permite que el NO alcance la musculatura lisa de los vasos pulmonares. La vasodilatación resultante aumenta en forma preferencial el flujo sanguíneo a las áreas bien ventiladas del pulmón, shunteando sangre desde las zonas mal ventiladas. Se debe esperar una mejoría en la relación V/Q y en la oxigenación arterial, en particular en los pacientes con injuria pulmonar aguda y SDRA, donde el *shunt* contribuye en forma significativa a la hipoxemia. Se debe tener presente

que el NO endógeno vasodilata continuamente la circulación pulmonar, de modo que el NO inhalado no tiene efecto sobre la circulación pulmonar normal, no vasocontraída.

En la injuria pulmonar aguda, el NO tiene efectos adicionales. El NO reacciona con las moléculas que contienen thiol formando S-nitrosotioles, que son potentes inhibidores de la agregación plaquetaria *in vitro*. La adhesión plaquetaria también es inhibida por el NO. El aumento de la agregación plaquetaria en el pulmón, con la injuria pulmonar asociada, puede jugar un rol en la fisiopatología del SDRA y puede ser afectado en forma favorable por el NO inhalado. También se ha revelado que el NO inhalado tiene efectos antiinflamatorios. Estos pueden estar relacionados con la disminución en la activación de los neutrófilos y en la liberación de interleuquinas en el pulmón.

Indicaciones. En grupos seleccionados de niños y adultos severamente hipoxémicos, el NO inhalado mejora la oxigenación arterial (PaO_2) y reduce en forma selectiva la presión en la arteria pulmonar. Las indicaciones clínicas del NO inhalado incluyen la insuficiencia respiratoria hipóxica del recién nacido y la evaluación de la reactividad vascular pulmonar en pacientes con hipertensión pulmonar. Los usos del NO inhalado en investigación incluyen el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria aguda, trasplante cardiaco y pulmonar, enfermedades cardiacas congénitas y adquiridas, hipertensión pulmonar crónica, y crisis aguda de la anemia de células falciformes. El único uso para el cual el NO inhalado ha sido aprobado por la U.S. Food and Drug Administration es para el tratamiento de la insuficiencia respiratoria hipóxica en el recién nacido.

Numerosos estudios sobre los efectos del NO inhalado en pacientes con SDRA han demostrado reducciones agudas de la presión de la arteria pulmonar y de la admisión venosa, y mejoría en la oxigenación, pero ninguno ha demostrado que el uso del NO inhalado reduzca la morbilidad o la mortalidad en tales pacientes. A pesar de la falta de evidencias de los efectos del NO inhalado sobre la evolución final en el SDRA, su uso se ha hecho casi rutinario en ciertas unidades de terapia intensiva.

En pacientes con SDRA, el óxido nítrico inhalado produce vasodilatación predominantemente en las áreas ventiladas del pulmón. Este efecto induce la redistribución del flujo sanguíneo pulmonar desde las áreas no ventiladas a las áreas ventiladas, produciendo una disminución en el *shunt* y una mejoría en la oxigenación arterial. Este efecto es distinto al producido por la administración endovenosa de un vasodilatador convencional tal como el nitroprusiato o la prostaciclina. Estos agentes intravenosos disminuyen la presión en la arteria pulmonar, pero al vasodilatar áreas pulmonares con colapso alveolar, aumentan el flujo sanguíneo a áreas no ventiladas, aumentando el *shunt* de sangre venosa y reduciendo de tal modo la PaO_2 .

Betbese y col. han comprobado que el empleo de niveles óptimos de PEEP mejora la respuesta al óxido nítrico inhalado, probablemente debido a que la PEEP, reclutando alvéolos colapsados, permite que el gas llegue a estas zonas, produciendo su efecto de redistribución del flujo sanguíneo intrapulmonar en una mayor área de sección. Se ha constatado por otra parte, que pacientes considerados no respondedores a la acción del NO cuando son ventilados con presión de fin de espiración cero, pueden hacerse respondedores cuando se adiciona PEEP.

Gallart y col. utilizaron NO inhalado en combinación con un vasoconstrictor pulmonar selectivo, el bismesilato de almitrina. La almitrina se ha utilizado en pacientes con

SDRA en un intento de aumentar la vasoconstricción pulmonar en regiones no ventiladas del pulmón y se ha informado que mejora la oxigenación en el 50 a 60% de los casos. La almitrina intravenosa puede aumentar la vasoconstricción pulmonar en las zonas no ventiladas del pulmón, y puede por lo tanto ser usada para aumentar la desviación del flujo sanguíneo producida por el NO inhalado hacia las áreas ventiladas.

Eficacia. En los primeros estudios en pacientes con SDRA severo, el NO inhalado demostró ser capaz de producir vasodilatación pulmonar selectiva, disminución de la presión capilar pulmonar y el flujo transvascular de albúmina, y mejorar la oxigenación. Sin embargo, ensayos subsiguientes mostraron resultados poco favorables. La terapéutica con NO no afectó la duración del soporte ventilatorio ni la mortalidad en dos estudios en centros únicos y en tres ensayos randomizados multicéntricos. Debido a que la mayoría de los pacientes con SDRA mueren de fallo orgánico múltiple, es improbable que una terapéutica selectiva para el pulmón como la inhalación de NO pueda mejorar la supervivencia.

En un estudio de nivel II, Troncy y col. no hallaron diferencias significativas en la mortalidad a 30 días en pacientes que recibieron NO inhalado o tratamiento habitual durante un episodio de SDRA. En un estudio randomizado contra placebo en fase 2, en pacientes con SDRA, Dellinger y col. evaluaron la inhalación de NO a 1,25, 5, 20, 40 y 80 ppm. Aunque no se comprobaron diferencias en la mortalidad a 28 días entre los grupos de NO y los de placebo, los pacientes que recibieron 5 ppm de NO inhalado mostraron una mejoría en el número de días vivos y fuera de la ventilación mecánica, en el porcentaje de pacientes vivos con y sin ventilación y en el número de días vivos luego de alcanzar los criterios de oxigenación para la extubación. Un estudio Europeo (AGAsponsor) en pacientes con ALI, tampoco reveló diferencias significativas en la mortalidad a 30 días entre el grupo de pacientes tratados con NO y con terapia convencional. Más recientemente, un gran ensayo controlado contra placebo de 5 ppm NO también falló en demostrar cambios favorables en la evolución clínica, y sólo se comprobó una mejoría transitoria en la oxigenación en los pacientes tratados con NO (Taylor y colaboradores).

Es claro que utilizando las dosis actualmente aceptadas de NO inhalado, el mismo no mejora la evolución clínica en pacientes con injuria pulmonar aguda severa. No existen subgrupos que se beneficien del NO inhalado, ya sea SDRA primario o secundario, grado de hipoxemia o grado de presión en la arteria pulmonar. Los resultados de los estudios citados no soportan el uso rutinario de NO inhalado en pacientes hospitalizados con ALI-SDRA.

Técnica de administración. Un paciente ventilado mecánicamente con una mezcla de NO inhalado de 1-100 ppm (parte por millón) y una ventilación minuto de 10 l/min. requiere 0,01 a 1,0 mL/min de NO puro. Un flujo tan bajo resulta muy difícil de monitorizar y de controlar, ya que pequeños errores producirán grandes efectos en la concentración de NO inhalado. Por ello es que se utilizan mezclas de NO diluidas en un gas inerte (nitrógeno). El transportador no debe contener oxígeno, puesto que el NO rápidamente se oxida a NO_2 , que es mucho más tóxico que el NO. Los factores que deben ser considerados cuando se elige la concentración de un cilindro de NO son: 1) la necesidad de tener un flujo en el rango manejable, ya que flujos muy bajos son difíciles de titular y flujos muy altos producen una disminución significativa de la concentración de oxígeno inspirado; y 2) cuanto más diluida sea la mezcla más rápido se va a agotar el cilindro.

La mayoría de las mezclas de NO utilizadas contienen 400 a 1.000 partes por millón (ppm).

El NO en concentraciones por encima de 200 ppm es citotóxico; por lo tanto, no debe ser administrado en forma directa a través de un catéter intratraqueal en contacto con la mucosa. Para la administración de NO inhalado, se aplica un flujo continuo a la rama inspiratoria del ventilador. Esto resulta en la acumulación del NO en la rama inspiratoria durante la espiración, con liberación al paciente en cada inspiración. Este sistema permite la liberación de una concentración promedio de NO durante la inspiración, aunque diferentes períodos de la inspiración pueden tener diferentes niveles de NO. Es aconsejable aportar el NO lo más cercano posible al tubo endotraqueal, para evitar que la mezcla con oxígeno produzca NO₂. Se puede disponer de un sistema de inyección del gas reglado por tiempo, de modo que el NO sea liberado al sistema sólo durante la inspiración.

Para evitar la toxicidad producida por el producto oxidado NO₂, se debe realizar un control permanente de la relación NO-NO₂. El NO inhalado se puede monitorizar por quimioluminiscencia, sensores electroquímicos, espectrografía de masa y por dispositivos infrarrojos. Los dispositivos corrientemente en uso incluyen la quimioluminiscencia y los detectores electroquímicos. La quimioluminiscencia es extremadamente precisa para medir el NO y es capaz de medir concentraciones 1.000 veces menores que las que se utilizan en clínica. Las desventajas incluyen el uso de un gran volumen de gas aspirado para la determinación, lo que puede asociarse con un efecto de succión que disminuye la PEEP. En la actualidad se utilizan analizadores electroquímicos menos costosos, que miden en forma separada el NO₂ y el NO. Es recomendable que los métodos de determinación sean de respuesta rápida y que evalúen la muestra de gas a nivel intratraqueal.

La administración de NO inhalado exige disponer de un equipamiento adecuado y un cuerpo médico entrenado y conocedor de la técnica, por cuanto los beneficios potenciales pueden ser anulados si su empleo se realiza sin un completo conocimiento metodológico.

Dosis. La mejoría en la oxigenación se observa con dosis muy pequeñas de NO (aproximadamente 0,1 ppm) y habitualmente alcanza una meseta alrededor de las 2 ppm, mientras que la reducción en la presión pulmonar es pequeña a dosis bajas y alcanza su meseta en el rango de 10 a 20 ppm. En ausencia de shock o sepsis, los efectos del NO sobre la presión pulmonar son máximos a concentraciones de ≤ 5 ppm. Los pacientes en ECMO o con shock séptico requieren mayores concentraciones de NO para afectar la presión pulmonar, implicando que los efectos del NO dependen, en parte, de la fisiopatología de la hipertensión pulmonar. Los efectos del NO inhalado sobre la PaO₂ pueden ser observados 10 segundos después de la administración, y alcanzan un valor estable aproximadamente 15 minutos después.

Los pacientes con SDRA habitualmente responden al NO inhalado (2 a 18 ppm) aumentando su relación PaO₂/FiO₂ en 40 a 70% y disminuyendo su fracción de *shunt* pulmonar (Qs/Qt) en un 10 a 18%. Teniendo en cuenta la variabilidad de la respuesta, es aconsejable la medición continua de la SvO₂ para establecer la concentración mínima eficiente de NO a la cabecera del paciente.

Efectos adversos. La toxicidad del NO aún no está claramente definida, pero se reconocen efectos adversos potenciales a partir de la formación de metahemoglobina y de dióxido de nitrógeno (NO₂). Es improbable que la metahemoglobinemia sea importante si las concentraciones de

NO inhalado son <40 ppm. La mayoría de los estudios han demostrado solo modestas elevaciones en los niveles de metahemoglobina ($<3\%$) a dosis de NO inhalado por debajo de 20 ppm. Los adultos con deficiencia congénita o adquirida de metahemoglobin-reductasa y los neonatos pueden ser más susceptibles al desarrollo de niveles significativos de metahemoglobina.

Cuando el NO se expone al oxígeno, se forma espontáneamente NO₂, que tiene mayor toxicidad pulmonar que el NO. La velocidad de la oxidación a NO₂ es directamente dependiente de la concentración de oxígeno y del cuadrado de la concentración de NO. El NO₂ inicia la peroxidación lipídica que puede resultar en injuria celular y muerte, y las altas concentraciones de NO₂ pueden producir edema de pulmón, hemorragia pulmonar, hipoxemia y muerte en minutos u horas. Los sistemas de aporte de NO deben reducir el tiempo de contacto entre éste y el oxígeno para disminuir la producción de NO₂.

Otros efectos adversos clínicos que se han informado con el empleo de NO inhalado incluyen edema agudo de pulmón en pacientes con limitada función ventricular izquierda, colapso hemodinámico en pacientes con hipertensión pulmonar primaria, alteración de la agregación plaquetaria e incremento en el tiempo de sangría.

El NO inhalado se debe suspender en forma gradual, con estrecho monitoreo de la oxigenación y de la hemodinamia pulmonar. La discontinuación brusca del NO inhalado luego de un empleo prolongado puede causar un rápido deterioro de la oxigenación y elevación de la resistencia vascular pulmonar, lo que ocurriría como consecuencia de la inhibición de la NO-sintetasa endotelial por la administración de NO. Como consecuencia de ello, se produce un efecto de vasoconstricción de rebote en las unidades ventiladas del pulmón al suspender la inhalación de NO.

VENTILACIÓN LÍQUIDA

Un hallazgo común en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda o injuria pulmonar aguda es la reducción de la distensibilidad pulmonar. Se ha comprobado que la causa de esta disminución de la *compliance* pulmonar es una alteración del surfactante pulmonar, con un aumento de la tensión superficial. El aumento en la tensión superficial produce un aumento en las fuerzas que actúan en la interface aire-líquido, resultando finalmente en un colapso alveolar al final de la espiración, atelectasias, aumento del *shunt* derecha-izquierda y una disminución en la PaO₂.

Una manera de resolver las alteraciones precedentes es eliminando la interface aire-líquido mediante el llenado del pulmón con un fluido que presente una elevada solubilidad tanto para el oxígeno como para el dióxido de carbono. Esta técnica es llamada ventilación líquida y se basa en los hallazgos de von Neergaard, quien mostró que la presión requerida para expandir un pulmón lleno con aire es cuatro veces mayor que la requerida para distender un pulmón lleno con líquido.

La ventilación líquida puede ser de dos tipos principales: la ventilación líquida total y la ventilación líquida parcial. Ambas técnicas utilizan líquidos que son capaces de mantener el intercambio gaseoso a nivel de la barrera alveolocapilar bajo presiones normobáricas. Estos líquidos son los perfluorocarbonos (PFC). Las propiedades físicas más importantes de los PFC que los hacen útiles con propósitos ventilatorios son su capacidad de disolver grandes cantidades de oxígeno y dióxido de carbono y su remarcablemente baja tensión superficial. Los PFC son compuestos orgánicos relativamente

simples en los cuales todos los átomos de hidrógeno han sido reemplazados por fluro, bromo o yodo. Estos líquidos son insolubles en medio acuoso. Los PFC son muy estables biológicamente, inertes y no se metabolizan en los sistemas biológicos. Administrados en el pulmón, son eliminados totalmente por evaporación, la cual depende de la presión de vapor del PFC específico utilizado. El producto utilizado en la actualidad es el perflubron (*LiquiVent®* Alliance Pharmaceutical Corp., San Diego, California), el cual tiene una gran capacidad de dispersión y baja presión de vapor, con una baja tensión superficial, todo lo cual facilita una amplia distribución en el tejido pulmonar injuriado y una mínima pérdida por evaporación. Este producto es radiopaco, por lo que la radiografía obtenida durante su administración es característicamente “blanca”.

La ventilación líquida puede mejorar la función pulmonar por dos mecanismos. Los PFC pueden actuar como un surfactante exógeno y disminuir la tensión superficial adhiriéndose a la superficie alveolar, estabilizando el alvéolo y preservando su volumen. En adición, cuando el PFC llena completamente el alvéolo, elimina la línea de interface alvéolo/aire y distiende físicamente el parénquima pulmonar. En los estados en que el problema primario es la pérdida del surfactante, estos efectos de los PFC pueden ser de particular importancia. La ventilación líquida parcial puede ser considerada una estrategia ventilatoria protectora del pulmón en la medida en que recluta y estabiliza unidades dependientes del órgano debido a su elevada densidad (efecto “PEEP-líquida”). Por otra parte, la técnica también puede atenuar el proceso inflamatorio establecido en los pulmones de pacientes con SDRA. En la Tabla 25/5 se indican las ventajas que se han atribuido a la implementación de la ventilación líquida parcial con perfluorocarbonos.

La técnica de ventilación líquida fue realizada originalmente por Clark y Gollan instilando PFC directamente en el pulmón a un volumen equivalente a la capacidad residual funcional. Para ventilar al pulmón se utiliza un circuito extracorpóreo que remueve el CO₂ del PFC y lo oxigena antes de reciclarlo al pulmón. Esta técnica se denomina ventilación líquida total. La complejidad y el alto requerimiento técnico de la ventilación líquida total hicieron que la misma tuviera una aplicación clínica muy limitada. En 1991, Fuhrman y col. describieron el método de ventilación líquida parcial o de intercambio gaseoso asociado con PFC (PAGE). En éste, el PFC es administrado en el pulmón a un volumen menor o igual a la capacidad residual funcional, y la ventilación mecánica es sobreimpuesta utilizando un ventilador convencional sin necesidad de un equipo adicional.

En teoría, la ventilación líquida parcial estaría indicada teóricamente en todas las enfermedades pulmonares donde existe una alteración del surfactante que produce una

tensión superficial en la interfaz aire-líquido mayor que la del PFC.

La ventilación líquida parcial se ha investigado en los últimos años en ensayos clínicos en neonatos y adultos con SDRA. Leach y col. informaron un estudio piloto de seguridad y eficacia en siete prematuros con distress respiratorio. No se constataron efectos adversos con la técnica, y tres de siete pacientes sobrevivieron. Hirschl y col. informaron un estudio en 19 adultos, niños y neonatos con insuficiencia respiratoria que fueron tratados con ventilación líquida parcial. Todos los pacientes toleraron la administración de PFC sin compromiso hemodinámico. De los 19 pacientes, 14 fueron retirados con éxito de la circulación extracorpórea y 11 sobrevivieron bien y sin evidencias de efectos adversos. Se admite que una serie de ensayos clínicos inminentes clarificará el rol de la ventilación líquida en el tratamiento de los pacientes críticos y definirá al subgrupo que más se beneficiará con esta tecnología de avanzada.

Más recientemente, Hirschl y col. evaluaron la seguridad y eficacia de la ventilación líquida con perflubron en pacientes adultos con injuria pulmonar aguda y SDRA en un estudio multicéntrico, prospectivo y controlado. Noventa pacientes adultos con PaO₂/FiO₂ >60 y <300 con SDRA de no más de 24 horas fueron randomizados para recibir ventilación líquida parcial o ventilación mecánica convencional por un máximo de cinco días. Aunque se notó una reducción significativa en la progresión del SDRA en pacientes con ventilación líquida, no se demostró ninguna diferencia significativa en el número de días libres de ARM a los 28 días, en la incidencia de mortalidad ni en ningún parámetro pulmonar relacionado. Durante un análisis ulterior de subgrupos, en los menores de 55 años se demostró una significativamente más rápida discontinuación de la ventilación mecánica y una tendencia a un mayor número de días libres de ventilador en los pacientes que recibieron ventilación líquida.

En el año 1999, la compañía Alliance inició un gran estudio multicéntrico en fase III para evaluar la seguridad y la eficacia de dos volúmenes diferentes de perflubron, correspondiente a una capacidad residual funcional completa y del 50%, en comparación con un grupo control de ventilación mecánica convencional. La población en estudio, que incluyó más de 300 pacientes, consistió en adultos con injuria pulmonar aguda que habían estado en ventilación mecánica por menos de 120 horas, con una PaO₂/FiO₂ por debajo de 200 mm Hg. No se demostró mejoría en el número de días libres de ventilador ni en la mortalidad a 28 días. La mortalidad fue mayor en el grupo de baja dosis de perflubron (26,3%) en comparación con el 19,1% en el grupo de alta dosis y 15% en el grupo control. Los pacientes sometidos a ventilación líquida parcial presentaron una incidencia mayor de neumotórax.

Los resultados finales negativos de los estudios recientes en humanos con ventilación líquida parcial han llevado a suspender el desarrollo comercial del producto y a discontinuar futuros estudios clínicos.

Tabla 25/5. Ventajas atribuibles a la implementación de la ventilación líquida parcial con PFC

Disminución de la tensión superficial
Ausencia de inactivación por las proteínas alveolares
Estabilización de la arquitectura alveolar y de la capacidad residual funcional
Disminución de la desigualdad V/Q, con mejoría de la <i>compliance</i>
Disminución del trabajo respiratorio
Estimulación de la producción de surfactante
Disminución de la respuesta inflamatoria local del pulmón
Mejoría de la distribución de drogas por vía intrapulmonar

REEMPLAZO DE SURFACTANTE

La contribución de una anomalía en la función del surfactante en la fisiopatología del SDRA fue sugerida por Ashbaugh y Petty en la descripción original del síndrome. Mientras que en el síndrome de distress respiratorio del infante o prematuro, la anomalía de la función del surfactante se relaciona con una deficiencia cuantitativa del mismo, en el SDRA parte del surfactante probablemente sea inactivado por las proteínas plasmáticas presentes en el fluido exudado, y además pueden producirse alteraciones en la composición lipídica

del mismo. Estas anomalías del surfactante se asocian con inestabilidad alveolar, una disminución de la capacidad residual funcional y una disminución de la *compliance*.

Considerando que la terapéutica de reemplazo con surfactante se demostró útil para mejorar la morbilidad y mortalidad en el síndrome de distress respiratorio del infante, es lógico que se evaluara el rol potencial del surfactante en el tratamiento del SDRA. Varios estudios experimentales demostraron una mejoría en los parámetros fisiológicos pulmonares incluyendo la *compliance*, la oxigenación e incluso la sobrevida en modelos animales de injuria pulmonar.

Un estudio multicéntrico randomizado contra placebo realizado por Anzueto y col., no pudo demostrar ningún impacto del surfactante artificial *Exosurf*® en la oxigenación, la duración de la ventilación mecánica, ni la sobrevida de los pacientes tratados. Las explicaciones que se han sugerido para los resultados negativos de este ensayo incluyen: a) la droga posiblemente no fue administrada en forma adecuada, ya que sólo el 4,5% del surfactante administrado alcanza con la técnica utilizada los espacios aéreos distales; b) el producto utilizado, libre de proteínas, podría no ser el adecuado; y c) los pacientes tratados incluían un gran número de sépticos, y la mortalidad principal fue atribuible a la sepsis y a la falla pluriparenquimatosa, y no a la insuficiencia respiratoria.

El segundo estudio randomizado doble ciego evaluó la eficacia del *Venticute*®, un producto recombinante de proteína C en base de surfactante, instilado por cuatro veces en la tráquea en un periodo de 24 horas (Spragg y col.). No se comprobaron diferencias significativas entre los grupos control y de tratamiento en cuanto a los días libres de ventilador o la sobrevida a los 28 días. Sin embargo, la oxigenación fue significativamente mejor durante las 24 horas de tratamiento con surfactante, sugiriendo un posible beneficio en un tratamiento a largo tiempo. En la actualidad se encuentra en marcha un nuevo estudio examinando la eficacia de un tratamiento de hasta cinco días en pacientes con injuria directa pulmonar por aspiración o neumonía. Hasta que los resultados de este estudio no sean publicados, no existen evidencias para soportar el uso rutinario de surfactante exógeno en pacientes con SDRA.

VENTILACIÓN EN POSICIÓN PRONA

En 1974, Bryan sugirió que los pacientes anestesiados y paralizados, en la posición decúbito ventral (*prone position*), solían exhibir una mejor expansión de las regiones dorsales del pulmón, con la consecuente mejoría en la oxigenación, que en la posición supina donde la perfusión parecía ser prevalente. A partir de allí, varios autores mostraron, en series pequeñas, que el colocar a los pacientes ventilados mecánicamente con hipoxemia refractaria en la posición prona podía producir una mejoría significativa de la oxigenación. En consecuencia, se considera a la posición prona como un método simple y seguro de mejorar la oxigenación en pacientes con insuficiencia respiratoria.

Los mecanismos por los cuales la posición prona mejora la oxigenación en el SDRA han sido investigados en modelos animales. En un modelo canino de injuria pulmonar por ácido oleico, la posición prona mejora en forma consistente la PaO_2 y reduce la fracción de *shunt*, comparada con la posición supina. Se ha comprobado que, en los animales en posición supina, la presión pleural aumenta desde las regiones no dependientes a las dependientes. En el contexto del edema de pulmón, se ha comprobado que la presión pleural en posición supina es positiva en la mayor parte de las regiones dependientes o dorsales. Esto tiene como resultado la formación de atelectasias

en las regiones dorsales altamente profundas del pulmón, con el concomitante desarrollo de *shunt* intrapulmonar e hipoxemia. En la posición prona, el gradiente de presión pleural es menor, y las regiones dorsales no dependientes están expuestas a una menor presión pleural, resultando en la apertura de zonas previamente atelectásicas. Durante el posicionamiento en posición prona, el *shunt* intrapulmonar se puede reducir debido a que la perfusión de las regiones dorsales es mantenida.

Gattinoni y col. mostraron evidencia indirecta de que en los pacientes con SDRA se produciría un fenómeno similar. Utilizando análisis densitométrico de imágenes de tomografía, mostraron que en posición supina las zonas menos aireadas del pulmón se distribuían predominantemente en las regiones dorsales (Fig. 25/6). Al colocar a los pacientes en la posición prona, la masa tisular se redistribuye hacia áreas ventrales, mientras que las regiones dorsales aparecen mejor aireadas. En la posición prona en pacientes con SDRA se produciría el reclutamiento de las áreas previamente atelectásicas situadas en las regiones dorsales (Fig. 25/7). Aunque el mecanismo más probable responsable de la mejoría del intercambio gaseoso sería el reclutamiento de las áreas previamente colapsadas pero bien perfundidas del pulmón, también podría contribuir otros factores. En este sentido, se han constatado cambios en la *compliance* dinámica y estática de la pared torácica y de la cavidad abdominal, que

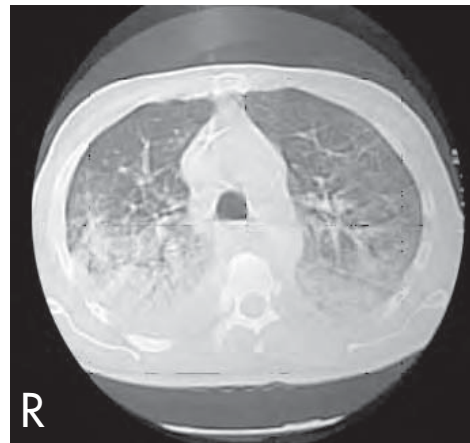


Fig. 25/6. Paciente con SDRA en posición decúbito dorsal.



Fig. 25/7. Mismo paciente luego de 12 horas en posición prona.

influirían en la mecánica respiratoria.

Varios estudios han informado una mejoría de la oxigenación en el 50 al 75% de los pacientes con injuria pulmonar aguda cuando son colocados en posición decúbito ventral, siendo el grado de mejoría lo suficientemente satisfactorio como para permitir una reducción en los niveles de PEEP y/o de FiO_2 . Por ello, esta maniobra se propuso para mejorar la oxigenación en los pacientes con insuficiencia respiratoria grave y SDRA. Además de esta mejoría en la oxigenación asociada con el cambio de posición, algunos de estos estudios comprobaron que la elevación de la PaO_2 podría mantenerse una vez que el paciente retorna a la posición supina; se produciría una redistribución marcada de las densidades tomográficas en la posición prona, y una disminución en dichas densidades al retornar al paciente a la posición supina luego de cuatro horas en posición prona. Recientemente, Broccard comprobó que la posición prona podría disminuir los efectos desfavorables de la ventilación con altos volúmenes corrientes. Gattinoni, por su parte, observó un cambio favorable en las propiedades mecánicas del pulmón luego de estar en posición prona.

Aunque la posición prona parece mejorar la oxigenación en la mayoría de los pacientes con SDRA, un número significativo de ellos no mejora y, en algunos, el intercambio gaseoso se deteriora. La respuesta a la posición prona no puede ser predicha con certeza en la actualidad. Langer y col. comprobaron que los pacientes cuya PaO_2 aumenta 10 mm Hg o más con respecto a la posición supina luego de 30 minutos en decúbito ventral, es probable que muestren una mejoría continua a los 120 minutos. En contraste, los pacientes que no responden luego de 30 minutos es improbable que obtengan beneficios ulteriores. Teóricamente, una respuesta beneficiosa al cambio de posición sería más probable durante la fase inicial, edematosa, del SDRA, en la cual predominan las atelectasias y el edema.

Durante el pasaje de los pacientes a la posición prona se pueden producir complicaciones, que incluyen la extubación inadvertida, la remoción de accesos venosos o tubos de tórax, el aumento de las secreciones bronquiales, el deterioro hemodinámico transitorio, el deterioro de la oxigenación, en especial durante el cambio de posición y en los minutos siguientes, edema facial, úlceras por presión en cara, tórax y rodillas.

Se han descrito una serie de métodos para pasar a los pacientes a la posición prona. Los mismos incluyen el posicionamiento sobre soportes acolchados especiales en hombros, cara y pelvis, la deflación de las secciones medias de los lechos de aire, un dispositivo especial en el cual se acomoda al paciente o simplemente dando vuelta a éste sobre un lecho estándar y posicionando sus brazos y cara sobre almohadas para facilitar el confort. En la práctica el cambio de posición puede ser hecho por dos o tres personas, siendo prudente asignar a una de ellas la responsabilidad de asegurar que el tubo endotraqueal y los catéteres no modifiquen su posición. Cuando el paciente tiene una PaO_2 baja, cualquier movimiento disminuirá la saturación de oxígeno en forma marcada y abrupta. El cambio que se produce al pasar al paciente a la posición prona generalmente es transitorio, retornando a los valores basales al cabo de algunos segundos o minutos. No se ha establecido cuál es el tiempo recomendable de estadía del paciente en la posición prona, habiendo oscilado entre cuatro y 20 horas por día. Si el paciente presenta una modificación favorable de la saturación de oxígeno, si no es necesario darlo vuelta por otras razones, y si se logra una buena protección de las zonas de decúbito; no parece haber inconveniente en prolongar el

tiempo de posicionamiento en decúbito ventral.

Gattinoni y col. publicaron en el 2001 el primer estudio diseñado para evaluar los efectos de la posición prona en la sobrevida de pacientes con ALI/SDRA. En el mismo se comprobó que los pacientes sometidos a posición prona durante siete horas por día durante 10 días no modifican su mortalidad con respecto al grupo control al cabo de los 10 días del estudio, al momento de la descarga de la UTI ni a los seis meses, a pesar de que se observó una mejoría en el grupo de los pacientes más graves. Las críticas realizadas a este estudio incluyen que los pacientes sólo fueron colocados siete horas por día en posición prona y el estudio estuvo limitado a 10 días, lo que puede ser muy corto para esperar un resultado beneficioso a largo tiempo.

En el editorial del mismo artículo Slutsky sostiene: "... para los pacientes más graves, si no hay contraindicaciones, es razonable utilizar ventilación a bajos volúmenes corrientes con el paciente en posición prona, por varias razones: las razones biológicas para el uso de la posición prona son fuertes; las complicaciones mayores son limitadas; el costo es mínimo; y existe evidencia, aunque sea débil al presente, de que la mortalidad disminuye en el subgrupo de pacientes que están más severamente enfermos. Esto no implica que la posición prona deba ser el estándar de la práctica ni que no sea necesario un estudio más definitivo", en particular incluyendo mayor número de pacientes, mayor número de días manteniendo la posición prona, o un mayor número de horas de dicha posición por día.

En el año 2004, Guerin y col., por su parte, completaron un nuevo estudio que incluyó 791 pacientes con insuficiencia respiratoria aguda proveniente de 21 unidades de terapia intensiva en Francia en un periodo de cuatro años. Trescientos ochenta y cinco fueron asignados a la posición supina y 417 a la posición prona. Los pacientes en posición prona estuvieron en dicha posición por una media de cuatro días, ocho horas por día. No se constató diferencia en la mortalidad a 28 días entre los grupos, ni en el tiempo de asistencia ventilatoria o la proporción de extubaciones exitosas. Sin embargo, en el grupo de posición prona se constató una menor incidencia de neumonía nosocomial (20,6% vs 24,1%). El hecho de que la posición prona no mejore el pronóstico parece estar relacionado con el hecho que esta metodología lo que mejora es la oxigenación, y en la actualidad difícilmente los pacientes con SDRA mueran por hipoxemia intratable. Los resultados de este estudio han llevado a de León y Spiegler a sostener que la posición prona no debe ser considerada un estándar de terapéutica en la insuficiencia respiratoria hipoxémica, y en vista de sus potenciales complicaciones, sólo debe ser utilizada para la hipoxemia severa que no responde a otros tratamientos.

En el año 2006, Mancebo y col., en España, completaron un estudio que incluyó 136 pacientes, comparando la ventilación en posición prona con la ventilación en posición supina, iniciada 48 horas después del diagnóstico de SDRA, y mantenida durante todo el periodo previo a la aparición de criterios de retiro de la asistencia respiratoria. Los pacientes ventilados en posición prona presentaron una reducción absoluta del 15% y relativa del 25% en la mortalidad en terapia intensiva en comparación con aquellos ventilados en posición supina. Aunque esta mejoría no alcanzó diferencias estadísticas significativas, estimula la posibilidad de seguir evaluando esta modalidad terapéutica.

Recientemente, Oczenski y col. evaluaron el rol de las maniobras de reclutamiento en pacientes con SDRA ventilados en posición prona. Para ello, luego de seis horas

en posición prona, se realizó una inflación sostenida con 50 cm H₂O mantenida durante 30 segundos. En pacientes con SDRA extrapulmonar precoz, la maniobra produjo una mejoría significativa en la oxigenación y en la admisión venosa en pacientes que responden como en aquellos que no responden al tratamiento con posición prona. El número de pacientes evaluados fue muy pequeño, por lo que se requieren estudios más numerosos para establecer si el método justifica su aplicación.

VENTILACIÓN DE ALTA FRECUENCIA

La ventilación de alta frecuencia (HFV) fue desarrollada en parte para evitar las complicaciones y limitaciones de la ventilación mecánica convencional. Más que una modalidad simple, la ventilación de alta frecuencia incluye una serie de estrategias ventilatorias que emplean frecuencias respiratorias mayores que la frecuencia respiratoria fisiológica normal (ej.: 60 a 3.000 respiraciones por minuto), con volúmenes corrientes que están cerca o son menores que el espacio muerto anatómico. Como tal, los mecanismos de intercambio gaseoso y las fuerzas dinámicas que actúan sobre el pulmón son muy diferentes de las que se evidencian en la ventilación mecánica convencional. La HFV puede, de tal modo, lograr el intercambio gaseoso utilizando una metodología que limita una serie de factores que se han identificado como predisponentes de la injuria pulmonar: 1) sobredistensión de los alvéolos y de las vías aéreas terminales, 2) utilización de grandes volúmenes corrientes, y 3) incapacidad de exceder el mínimo de volumen necesario al final de la espiración para evitar el cierre prematuro de las unidades alveolares. En teoría, el potencial para generar barotrauma con HFV es menor que con las técnicas convencionales, aunque a la fecha, no hay ningún ensayo clínico concluyente que lo haya demostrado.

La ventilación de alta frecuencia hace referencia a varias técnicas ventilatorias. La distinción entre los varios modos en general es arbitraria, y se basa primariamente en la frecuencia respiratoria utilizada y los equipos empleados para generar el volumen corriente (Tabla 25/6). Aunque existe una considerable superposición, la ventilación a presión positiva de alta frecuencia (HFPPV) tiene frecuencias respiratorias de 1-2 Hz (60-120 respiraciones por minuto), la ventilación jet de alta frecuencia (HFJV) tiene frecuencias en el rango de 2-10 Hz, y la oscilación de alta frecuencia (HFOV) tiene frecuencias de 3-9 Hz en adultos. En la HFPPV y HFJV, el gas fresco es inyectado en la vía aérea desde una fuente de alta presión, la espiración es pasiva, y el volumen corriente, aunque bajo, es aun mayor que el espacio muerto anatómico del pulmón. En contraste, la HFO utiliza un diafragma oscilante o un pistón para proveer una inspiración y exhalación activas, con un volumen corriente habitualmente menor que el espacio muerto anatómico. Una cuarta técnica, denominada oscilación de superficie de alta frecuencia (HFBSO), emplea HFOV aplicada directamente sobre la pared torácica o el

espacio pleural más que sobre la vía aérea.

La HFPPV fue desarrollada inicialmente para minimizar las variaciones en la presión arterial sincrónicas con la respiración, y consiste en aplicar volúmenes corrientes relativamente pequeños (3-4 mL/kg) y frecuencias respiratorias de 60-100 ciclos por minuto. La HFPPV ha sido utilizada para la ventilación durante la broncoscopia y la laringoscopia, así como también en pacientes en insuficiencia respiratoria. Las ventajas informadas sobre la ventilación mecánica convencional incluyen la reducción de la asincronía paciente/ventilador y la reducción en la necesidad de sedación.

En 1977, Klain y Smith describieron la técnica de HFJV en la cual pequeños volúmenes corrientes de gas se administraban como un jet de alta velocidad a través de un catéter colocado en la tráquea. Debido al atrapamiento de gas del ambiente, el volumen corriente liberado es significativamente mayor que el volumen de gas inyectado por el catéter. Los ventiladores modernos que proveen HFJV liberan gas a altas presiones (10-50 psi) a través de una pequeña cánula colocada en el tubo endotraqueal. Generalmente, se utilizan frecuencias de 100-150 respiraciones por minuto con presiones de 10-40 psi, con volúmenes corrientes en el rango de 2-5 mL/kg. La relación inspiración espiración varía entre 11,1 y 0,5. La exhalación es pasiva y depende de la retracción pulmonar. La humidificación es un problema de difícil solución, y se puede obtener a través de un flujo coaxial de solución salina enfrente de la cánula de jet.

La ventilación con oscilación de alta frecuencia (HFOV) difiere de las dos técnicas precedentes en que tanto la inhalación como la exhalación son fases activas. La ventilación de HFOV se logra primariamente a través de oscilaciones de aire alrededor de una presión media en la vía aérea preestablecida, habitualmente con volúmenes corrientes mucho menores que los requeridos con ventilación controlada, evitando de esta manera la sobredistensión alveolar. Los dispositivos que deben ser utilizados para generar las oscilaciones de alta frecuencia incluyen bombas pistón, sistemas hi-fi y motores magnéticos lineales. Como durante la HFOV el ventilador por sí no provee gas fresco al individuo, muchos sistemas tienen una fuente de flujo de aire fresco para administrar el oxígeno y remover el dióxido de carbono.

En un intento para evitar los problemas asociados con la intubación así como las limitaciones de la ventilación a presión negativa convencional (pulmón de acero), varios investigadores han desarrollado métodos para aplicar oscilación de alta frecuencia ya sea a la superficie pleural o a la pared torácica, a fin de lograr soporte ventilatorio o aumentar la ventilación en pacientes con obstrucción crónica del flujo aéreo. El uso de oscilaciones a nivel de la superficie corporal tiene la ventaja clínica de ser efectivo en un paciente no intubado. Sin embargo, el acoplamiento mecánico entre el ventilador y la superficie corporal constituye un problema de difícil solución.

Tabla 25/6. Modos de ventilación de alta frecuencia

Estrategia ventilatoria	Modo de generación del volumen corriente	Inspiración/espiración (A: activo, P: pasivo)	Rango de volúmenes corrientes (mL/kg)	Rango de frecuencias respiratorias (1 Hz = 60 min.)
HFPPV	CMV modificada	A/P	2,5-3,5	1-2
HFJV	Jet de alta presión más aspiración de gas	A/P	1,5-2,5	2-10
HFOV	Bomba pistón, diafragma	A/A	0,8-2	3-40
HFBSO	Vibración de pared torácica	A/A	0,1-10	1-30

La ventilación de alta frecuencia se ha utilizado para el tratamiento de la injuria pulmonar aguda, en cuyo caso se han postulado dos ventajas potenciales: 1) un riesgo reducido de barotrauma debido a las bajas presiones pico utilizadas y a los pequeños volúmenes corrientes desarrollados en relación con la ventilación convencional, y 2) una mejoría en la relación ventilación/perfusión debido a los distintos mecanismos involucrados de transporte de gases. La ventilación de alta frecuencia ha conducido a mejorías dramáticas en el intercambio gaseoso y en la sobrevida, así como en la reducción de la injuria pulmonar histológica, en varios modelos animales de SDRA.

La mayor serie de casos fue publicada recientemente por Mehta y col. Estos autores evaluaron retrospectivamente la experiencia con HFOV en 156 adultos con SDRA severo en tres hospitales académicos. En general, la HFOV fue empleada como terapéutica de rescate. Los autores comprobaron una mejoría significativa en la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, pero la mortalidad a 30 días alcanzó al 61,7%. Los predictores independientes de mortalidad fueron la edad avanzada, el score APACHE II elevado, el pH bajo, y un número mayor de días recibiendo ventilación convencional antes de la HFOV. Recientemente, Wunsch y Mapstone realizaron una revisión sistemática de la aplicación de la ventilación de alta frecuencia en el tratamiento del SDRA. Se identificaron solamente dos estudios randomizados controlados para la inclusión en esta revisión de HFV versus ventilación convencional para el tratamiento del ALI y el SDRA en niños y adultos. Ni el estudio de Derdak y col. ni el de Arnold y col., mostraron una diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad con la aplicación de HFOV, aunque ambos mostraron una tendencia hacia una disminución de la mortalidad a los 30 días, más evidente en el grupo adulto de Derdak y col. (37% vs 52%).

Los pacientes que recibieron HFOV mostraron una tendencia hacia una reducción en la mortalidad a seis meses, el tiempo de ventilación mecánica, y la necesidad de soporte ventilatorio continuo a 30 días y a seis meses, aunque ninguna fue estadísticamente significativa. La única diferencia hallada fue en el grupo pediátrico, en el cual se demostró una diferencia significativa en la necesidad de oxígeno suplementario en los sobrevivientes a los 30 días en el grupo randomizado para HFOV, sugiriendo que existiría cierto beneficio en la calidad de vida con el empleo de esta técnica.

Otras aplicaciones en las cuales se ha utilizado la ventilación de alta frecuencia son en el manejo ventilatorio de pacientes con fístulas broncopleurales y disrupción de la vía aérea, en la ventilación durante procedimientos diagnósticos y terapéuticos, y en pacientes con inestabilidad hemodinámica.

A pesar de las ventajas postuladas para el método, éste también tiene inconvenientes. Como cualquier otro modo de ventilación, existe el riesgo de desarrollo de atrapamiento aéreo y auto-PEEP. Esto ocurre si el tiempo espiratorio es muy corto como para permitir una exhalación completa. Aunque en ocasiones es beneficiosa para aumentar la oxigenación, la hiperinflación dinámica puede conducir al barotrauma y tiene consecuencias hemodinámicas desfavorables. Por esta razón, la ventilación de alta frecuencia, y en particular la HFJV, no es recomendada en pacientes con obstrucción de la vía aérea, especialmente con EPOC.

La traqueobronquitis necrotizante es una forma severa de daño de la vía aérea que puede ser fatal y que se ha relacionado con el uso de HFPPV y HFJV. El desarrollo de traqueobronquitis necrotizante se ha atribuido a la alta velocidad del flujo de gas impactando sobre la vía aérea, y a

la dificultad en humidificar adecuadamente el gas inspirado. Otra limitación significativa para el uso de la ventilación de alta frecuencia es la falta de familiaridad con la técnica por parte del personal médico. En estos casos, los cambios en las variables del ventilador pueden producir cambios diferentes a los que ocurren en igual circunstancia durante la ventilación convencional, en especial con relación a la evaluación del volumen corriente.

Aun deben ser demostrados los beneficios de la HFOV en comparación con una técnica adecuada de ventilación mecánica convencional. Teniendo en cuenta los costos elevados de los ventiladores de HFO, y su aplicación en una significativa minoría de pacientes ventilados, deben ser demostradas claras ventajas en la morbilidad y mortalidad antes de justificar el empleo de esta tecnología. Ello requiere comparaciones rigurosas entre los métodos convencionales y las estrategias de HFOV en grandes ensayos clínicos.

TÉCNICAS DESTINADAS A FACILITAR LA ELIMINACIÓN DE DIÓXIDO DE CARBONO

INSUFLACIÓN DE GAS TRAQUEAL

Desde hace tiempo se sabe que la oxigenación y la eliminación de CO_2 pueden lograrse mediante la insuflación de gas fresco intratraqueal, aun en ausencia de excursiones del pulmón. Se han desarrollado dos técnicas ventilatorias que utilizan la insuflación de gas traqueal (IGT) sin excursiones superpuestas de volumen corriente: la oxigenación apneica y la ventilación de flujo constante. En contraste, las aplicaciones habituales de IGT superponen el aporte de gas fresco a las excursiones del volumen corriente, y a esta metodología se hará referencia en este apartado.

Los sistemas de aporte de oxígeno transtraqueal a bajo flujo se han empleado por largos períodos en pacientes con hipoxemia crónica. Además de corregir la hipoxemia, esta terapéutica parece mejorar la disnea y la tolerancia al ejercicio reduciendo los requerimientos ventilatorios. Investigaciones recientes han comprobado que el aporte transtraqueal de oxígeno disminuye la ventilación minuto en sujetos que respiran espontáneamente hasta en un 20 % sin producir cambios en la PaCO_2 . Cuando se aplican en forma conjunta con la ventilación mecánica, la IGT continua o fásica pueden mejorar la eficacia de la ventilación alveolar y/o minimizar los requerimientos de presión del ventilador.

Durante la ventilación suplementada con IGT, se introducen flujos bajos o moderados, continuos o fásicos, de gas fresco en las proximidades de la carina, los cuales diluyen el CO_2 que se encuentra en el espacio muerto anatómico adyacente al extremo del catéter. Puesto que el CO_2 es lavado durante la espiración, menos CO_2 será reciclado hacia los alvéolos en la próxima inspiración. El flujo a través del catéter durante la inspiración contribuye al volumen corriente (V_T) inspiratorio, pero evita el espacio muerto anatómico proximal al extremo del catéter. Con flujos altos del catéter (V_c), se genera una turbulencia en el extremo por el jet de gas, lo cual facilita la mezcla de gases en las regiones distales al orificio del catéter, contribuyendo a la remoción de CO_2 . El mecanismo principal de eliminación de CO_2 durante la IGT es el lavado espiratorio del espacio muerto anatómico proximal, con una pequeña contribución de la turbulencia distal al extremo del catéter.

Puesto que el mecanismo principal de la IGT es el lavado del espacio muerto anatómico, es improbable que la técnica sea muy efectiva cuando el problema fundamental es el aumento del espacio muerto alveolar. En conclusión, la

presencia de volúmenes corrientes pequeños, en los cuales el espacio muerto anatómico es especialmente elevado, es la situación ideal para que la IGT sea efectiva.

En la actualidad, no existe un método estándar de introducir el catéter de insuflación en la tráquea. En la mayoría de los estudios en humanos, la IGT se logra mediante la inserción de un catéter fino (1.5 mm) por dentro o lateral al tubo endotraqueal, tratando de que su extremo se encuentre lo más próximo posible a la carina. La posición del catéter puede ser verificada bajo guía broncoscópica o en forma más sencilla, mediante la estimación en una radiografía de tórax de la distancia entre el extremo proximal del tubo endotraqueal y la carina. El flujo de gas fresco se puede administrar durante todo el ciclo respiratorio (flujo continuo), o durante un segmento específico de éste (flujo fásico).

La eliminación de CO_2 durante la IGT depende principalmente de la velocidad de flujo a nivel del catéter, debido a que el gas lava el espacio muerto anatómico proximal más efectivamente a flujos elevados. La turbulencia generada a estos flujos elevados también facilita la mezcla de gas distal y la eliminación de CO_2 . El V_c óptimo en términos del decremento logrado en la PaCO_2 es una función compleja del volumen del espacio muerto proximal, el volumen de gas fresco liberado por espiración, la patente de exhalación de CO_2 desde el pulmón, y las características de intercambio de CO_2 del aparato respiratorio previo a la iniciación de la técnica. Los flujos utilizados en los estudios realizados en animales y humanos varían entre 4 y 10 L/min.

Durante la ventilación ciclada por volumen, la IGT continua contribuye al V_T inspiratorio. En tal caso, el V_T inspirado total se compone del volumen aportado por el ventilador y el volumen liberado por la IGT. El componente de IGT del volumen inspiratorio total puede ser estimado a partir del tiempo inspiratorio (T_i) y el V_c como $T_i \times V_c$. Durante la ventilación controlada por presión, el componente liberado por el ventilador disminuye en la medida en que aumenta el V_c y el V_T inspirado permanece constante, siempre que la TGI no sobrepresurice el circuito. A valores elevados de V_c y T_i , la IGT puede presurizar el circuito por encima de la presión establecida. Cuando esto ocurre, aumentan el V_T total inspirado y la presión media en la vía aérea.

La IGT aumenta el volumen pulmonar de fin de espiración por tres mecanismos: 1) parte del jet descargado es transferido al alvéolo; 2) la colocación del catéter dentro de la tráquea disminuye su área seccional, aumentando la resistencia espiratoria y retardando el vaciado; 3) el flujo del catéter a través del tubo endotraqueal, circuito espiratorio y válvulas espiratorias durante la espiración puede crear un frente de presión que impide el flujo espiratorio desde el pulmón. El resultado de esto es la creación de una hiperinsuflación dinámica.

Desde el punto de vista clínico, la IGT ha sido aplicada con éxito en pacientes ventilados mecánicamente para reducir la PaCO_2 mientras se mantiene constante el volumen corriente y la frecuencia respiratoria, es decir, el volumen minuto. Por otra parte, la técnica también se puede utilizar para disminuir las fuerzas de distensión pulmonar mientras se mantiene la PaCO_2 constante. La aplicación más lógica de la IGT en pacientes con SDRA es limitar el nivel de PaCO_2 , el V_T , o ambos. Sin embargo, aún no se ha determinado en estudios controlados el rol de esta técnica como un adjunto de la ventilación mecánica en pacientes con SDRA.

Otro grupo que se beneficia con la IGT son los pacientes

con enfermedades neuromusculares. Estos tienen un parénquima pulmonar relativamente normal y retienen CO_2 debido a que sólo pueden generar un volumen corriente limitado, con un gran aumento del espacio muerto anatómico proximal, siendo excelentes candidatos para la IGT.

El efecto de un determinado cambio en la ventilación del espacio muerto (V_D) y la PaCO_2 inducido por la IGT depende de la PaCO_2 y de los valores de V_D/V_T previos a la iniciación de la IGT y de los efectos de ésta sobre la producción de CO_2 . Para un determinado cambio fraccional en el V_D , el cambio porcentual en la PaCO_2 aumenta dramáticamente en la medida en que V_D/V_T excede de 0,70. En definitiva, la IGT es más efectiva para disminuir la PaCO_2 en presencia de hipercapnia.

En perros normales, la IGT tiende a reducir la admisión venosa (Q_V/Q_T) y aumentar la PaO_2 , habiéndose observado esta misma tendencia en un grupo de pacientes críticos. Sin embargo, se ha comprobado que la IGT no afecta significativamente la PaO_2 en los pacientes con SDRA.

Aunque constituye un método prometedor para adjuntar a la ventilación mecánica convencional, la IGT no carece de complicaciones potenciales. Cuando se liberan flujos altos en la vía aérea, cualquier obstrucción a la salida del gas puede sobreinsuflar el pulmón en segundos y producir neumotórax, embolismo gaseoso venoso o compromiso hemodinámico. Otra lesión potencial es el daño a la mucosa traqueobronquial causado por el impacto de un jet gaseoso sobre la misma, así como por el efecto de las bruscas oscilaciones del extremo del catéter sometido a un flujo alto. El empleo prolongado de la IGT puede espesar las secreciones, especialmente si el gas insuflado no es humidificado en forma adecuada. La presencia del flujo de gas y del catéter en la tráquea puede aumentar la producción de moco y agravar este problema. La presencia del catéter de IGT también puede dificultar la aspiración de secreciones.

SOPORTE EXTRACORPÓREO

La tecnología de soporte extracorpóreo se desarrolló en el campo de la cirugía cardíaca hacia finales de la década del '40. El intercambio gaseoso a través de oxigenadores de burbuja o de membrana permite el soporte cardiopulmonar total por algunas horas; la producción de hemólisis debido al contacto directo entre la sangre y la fase gaseosa constituye el mayor factor limitante del tiempo de exposición.

Durante la década del '60, la investigación en oxigenación extracorpórea con oxigenador de membrana (ECMO) se dedicó a desarrollar varios oxigenadores de membrana que permitieran la mejor interface en términos de intercambio gaseoso y biocompatibilidad. La separación de las fases hemática y gaseosa por un oxigenador de membrana disminuye el daño de los componentes de la sangre, permitiendo un tiempo más prolongado de perfusión. A partir de ello la aplicación del soporte extracorpóreo se extendió a la asistencia prolongada de pacientes con insuficiencia respiratoria aguda.

Terminología. Se utilizan diferentes acrónimos para designar los aspectos individuales de las distintas técnicas de soporte extracorpóreo.

La oxigenación extracorpórea con oxigenador de membrana (ECMO) se refiere al empleo de un bypass venoarterial de alto flujo que destaca los aspectos de la oxigenación durante el soporte extracorpóreo. La remoción extracorpórea de CO_2 (ECCO₂R) se refiere al empleo de un bypass venovenoso de bajo flujo, que utiliza el 20-30% del volumen minuto cardíaco, requerido para remover totalmente el CO_2 producido. Si se

Tabla 25/7. Diferencias entre ECMO y ECCO₂R

	ECMO	ECCO ₂ R
Bypass	Venoarterial	Venovenoso
ECBF	Alto	Bajo
Ventilación pulmonar	“Normal”	Oxigenación apneica de baja frecuencia
Perfusión pulmonar	Disminuida	Conservada
Asistencia circulatoria	Sí	No

realiza sólo una remoción parcial del CO₂, como ocurre en pacientes que respiran espontáneamente con enfermedades pulmonares crónicas, se utiliza el acrónimo PECO₂R.

Tratando de uniformar la terminología, Bartlett acuñó el término soporte vital extracorpóreo (ECLS), que incluye todas las técnicas que utilizan un pulmón artificial para soportar a pacientes con insuficiencia respiratoria o cardíaca.

Metodología. Cualquiera que sea la técnica utilizada, una descripción adecuada de un circuito de asistencia extracorpórea incluye:

1. El acceso vascular utilizado, venoarterial (VA) o venovenoso (VV). El circuito VA también actúa como soporte circulatorio. En caso de requerirse exclusivamente soporte respiratorio, es preferible utilizar el acceso venovenoso, mientras que si también se requiere un soporte hemodinámico, se deberá recurrir a un acceso venoarterial.
2. La cantidad de flujo sanguíneo extracorpóreo (ECBF) en relación con el volumen minuto cardíaco (CO). Cuanto mayor sea la relación ECBF/CO, mayor será la contribución del sistema extracorpóreo a la oxigenación.
3. El manejo ventilatorio asociado del paciente.

En la Tabla 25/7 se indican las principales diferencias entre el ECMO y el ECCO₂R.

En la actualidad se tienden a utilizar sistemas con bypass venovenoso de bajo flujo, en los cuales la sangre venosa es drenada desde la vena cava inferior a través de catéteres insertados por vía percutánea a nivel de las venas femorales. La sangre oxigenada es retornada a la vena cava superior a través de un catéter que se avanza por vía percutánea a través de la vena yugular interna hasta la vena cava superior. Se establece un bypass venovenoso femoral-yugular utilizando bombas de circulación y oxigenadores en línea. La Fig. 25/8 muestra un sistema ECMO del tipo de los utilizados actualmente.

Experiencia con ECMO. En los inicios de los '70 se realizaron una serie de ensayos con ECMO en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda. Entre 1974 y 1977, se llevó a cabo un ensayo clínico prospectivo randomizado, apoyado por el NHLBI, en nueve centros médicos de EE.UU. En él, se comprobó la misma sobrevida entre los pacientes sometidos a VA-ECMO y el grupo control (9%). Estos resultados desalentaron estudios futuros, sin embargo, las mejoras introducidas en la técnica en los últimos años han conducido a una reevaluación de la misma. En este sentido, en la Universidad de Michigan, donde un

grupo trabaja específicamente con esta técnica (Hemmila y col.) son tratados aproximadamente 20 pacientes por año con SDRA severo ($PaO_2/FiO_2 \leq 100$) con una sobrevida estimada del 52%.

En el año 1989 se formó The Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) como un grupo de centros que utilizaban en forma activa el soporte vital extracorpóreo (ECLS) en el manejo de la falla cardiopulmonar. Dentro de las funciones del ELSO se encuentran aumentar la comunicación, desarrollar guías para soporte extracorpóreo, y mantener un registro de los casos de ECLS.

La aplicación de ECLS para el tratamiento del fallo respiratorio en adultos creció rápidamente hasta 1996, y ha permanecido casi constante en aproximadamente 100 casos por año a partir de esta fecha en los centros de EE.UU. La sobrevida total ha permanecido relativamente estable en aproximadamente 50%, pero es variable y depende del diagnóstico (Tabla 25/8). La mejor evolución parece estar relacionada con la neumonía viral, la neumonía por aspiración y la falla respiratoria no imputable a SDRA.

Experiencia con ECCO₂R. La técnica ECCO₂R ha sido utilizada ampliamente en el tratamiento de pacientes con SDRA en Europa. Esta técnica disminuye la ventilación alveolar, permitiendo reducir la ventilación mecánica y con ello la injuria producida por el ventilador. Aproximadamente el 30% del volumen minuto cardíaco es derivado al circuito

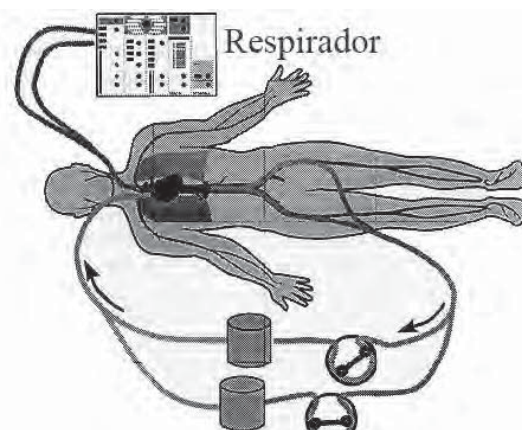


Fig. 25/8. Representación esquemática de un circuito de ECMO de bajo flujo venovenoso.

Tabla 25/8. Soporte vital extracorpóreo para la falla respiratoria en adultos (Julio 2004, registro ELSO).

	Total de casos	Sobrevivientes	% Sobrevivientes
Neumonía bacteriana	186	97	52
Neumonía viral	87	54	62
Neumonía por aspiración	32	18	56
SDRA postoperatorio/trauma	132	68	52
SDRA no postoperatorio/trauma	196	100	51
ALI, no SDRA	55	35	64
Otros	317	154	49

extracorpóreo. La frecuencia respiratoria puede reducirse a dos a cuatro respiraciones por minuto, la presión pico en la vía aérea se limita a 35 cm H₂O. El propósito de esta respiración de baja frecuencia no es remover CO₂ sino adicionar oxígeno para prevenir las atelectasias. La oxigenación se obtiene insuflando oxígeno (2-4 l/min.) a través de un catéter intratraqueal.

En los estudios realizados en Europa, que incluían hasta diciembre de 1995 un total de 615 pacientes, la sobrevida global fue del 53%, variando entre el 29 y el 70%, según los centros. Se admite que uno de los factores más importantes en la determinación de los resultados es la curva de aprendizaje del equipo tratante.

La complicación más importante de la técnica de soporte extracorpóreo es la hemorragia. Esta es más significativa cuando el paciente requiere maniobras quirúrgicas tales como la colocación de tubos de tórax o procedimientos más invasivos. En muchos casos puede hacer necesaria la interrupción del tratamiento. Gattinoni refiere que en 1986 los pacientes tratados en su servicio requerían un promedio de 1,8 L de sangre por día, mientras que a partir de la introducción de la canulación percutánea, los requerimientos disminuyeron dramáticamente a 200-300 mL/día. En el registro ELSO, las complicaciones más frecuentes fueron la hemorragia en el sitio quirúrgico y en el sitio de implantación de la cánula, la hemólisis, la hemorragia gastrointestinal y en casos aislados convulsiones.

OXIGENADOR INTRAVENOSO EN LA VENA CAVA (IVOX)

El IVOX es un dispositivo consistente en una gran cantidad de fibras huecas semipermeables agrupadas en un cilindro de pequeño diámetro, que permite su inserción por vía venosa. Una vez que el catéter se encuentra en la vena cava inferior, las fibras son expuestas a la sangre venosa. La sangre fluye alrededor de las fibras mientras se adiciona oxígeno al interior de las mismas a presión subatmosférica. De esta manera, se produce el intercambio gaseoso entre la sangre venosa y el gas que transcurre por la membrana IVOX. La sangre venosa se oxigena parcialmente, y se remueven pequeñas cantidades de CO₂. Los dispositivos corrientes pueden asumir hasta el 30% del intercambio gaseoso total en un adulto con insuficiencia respiratoria.

La performance del IVOX se puede cuantificar midiendo los flujos de CO₂ y O₂ a través del dispositivo. Una segunda medida de la eficacia es observar la disminución en la saturación de la sangre venosa mixta cuando el flujo de gas a través del IVOX se suspende.

Si bien se obtiene cierta protección contra la trombosis por la heparina que se encuentra en el dispositivo, siempre se requiere anticoagulación total para su aplicación. La inserción del IVOX requiere un acceso quirúrgico, con control radiológico durante la inserción para lograr una adecuada localización dentro de la vena cava. El tiempo mayor de empleo del IVOX en humanos ha sido de 18 días. La capacidad de intercambio limitada del dispositivo, así como el requerimiento de un implante quirúrgico y anticoagulación sistémica, restringen su utilidad clínica.

BIBLIOGRAFÍA

- Acton R., Hotchkiss J., Dries D.: Noninvasive ventilation. *J Trauma* 53:593-2002
- Antonelli M., Conti G.: Noninvasive positive pressure ventilation as treatment for acute respiratory failure in critically ill patients. *Crit Care* 4:15-2000
- Antonelli M., Conti G., Bui M.: Noninvasive ventilation for treatment of acute respiratory failure in patients undergoing solid organ transplantation: a randomized trial. *JAMA* 283:235-2000
- Antonelli M., Conti G., Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multi-center study. *Intensive Care Med* 27:1718-2001
- Antonelli M., Conti M., Pelosi P.: New treatment of acute hypoxemic respiratory failure: noninvasive pressure support ventilation delivered by helmet. *Crit Care Med* 30:602-2002
- Antonelli M., Pennisi M., Conti G.: New advances in the use of non-invasive ventilation for acute hypoxaemic respiratory failure. *Eur Respir J* 22:(Suppl 42)S65-2003
- Antonelli M., Pennisi M., Montini L.: Noninvasive ventilation in the clinical setting: experience from the past 10 years. *Critical Care* 9:98-2005
- Arroliga A.: Noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure: does it improve outcomes? *Cleveland Clin J Med* 68:677-2001
- Augustides J., Ochroch E.: Inhaled selective pulmonary vasodilators. *Intern Anesth Clin* 43:101, Spring 2005
- Barker M., Beale R.: Optimal positioning for the adult intensive care patient while prone. En Vincent J. (Edit.): *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Springer, Berlín 2000
- British Thoracic Society Standards of Care Committee: Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Thorax* 57:192-2002
- Burns K., Sinuff T., Adhikari N.: Bilevel noninvasive positive pressure ventilation for acute respiratory failure: survey of Ontario practice. *Crit Care Med* 33:1477-2005
- Caples S., Gay P.: Noninvasive positive pressure ventilation in the intensive care unit: a concise review. *Crit Care Med* 33:2651-2005
- Chan K., Stewart T.: Clinical use of high-frequency oscillatory ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 33:(Suppl 3)S170-2005
- Conrad S., Rycus P., Dalton H.: Extracorporeal Life Support Registry report 2004. *ASAIO Journal* 51:4-2005
- Conti G., Antonelli M., Navalesi P.: Noninvasive vs. conventional mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease after failure of medical treatment in the ward: a randomized trial. *Intensive Care Med* 28:1701-2002
- De Leon D., Spiegler P.: The role of prone positioning in the management of hypoxemic acute respiratory failure. *Clin Pulm Med* 12:128-2005
- Demoule A., Girou E., Increased use of noninvasive ventilation in French intensive care units. *Intensive Care Med* 32:1747-2006
- Derdak S., Mehta S., Stewart T.: High-frequency ventilation for acute respiratory distress syndrome in adults: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 166:801-2002
- Elliott M.: Non-invasive ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a new gold standard? *Intensive Care Med* 28:1691-2002
- Elliot M.: Non-invasive ventilation for acute respiratory disease. *Brit Med Bull* 72:83-2004
- Esteban A., Frutos Vivar F., Ferguson N.: Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation. *N Engl J Med* 350:2452-2004
- Fan E., Mehta S.: High-frequency oscillatory ventilation and adjunctive therapies: inhaled nitric oxide and prone positioning. *Crit Care Med* 33:(Suppl)S182-2005
- Ferrer M., Esquinas A., Arancibia E.: Noninvasive ventilation during persistent weaning failure. A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 168:70-2003
- Ferrer M., Esquinas A., Leon M.: Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure. A randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 168:1438-2003

- Ferrer M., Valencia M., Nicolas J.: Early noninvasive ventilation averts extubation failure in patients at risk: a randomized trial. *Am J Resp Crit Care Med* 173:164-2006
- Fessler H., Brower R.: Protocols for lung protective ventilation. *Crit Care Med* 33:(Suppl. 3):S223-2005
- Gattinoni L., Tognoni G., Pesenti A.: Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 345:568-2001
- Girault C., Briel A., Hellot M.: Noninvasive mechanical ventilation in clinical practice: a 2-year experience in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 31:552-2003
- Girou E., Brun-Buisson C., Taille S.: Secular trends in nosocomial infections and mortality associated with noninvasive ventilation in patients with exacerbation of COPD and pulmonary edema. *JAMA* 290:2985-2003
- González Díaz G., Alcaraz A., Pardo J.: Non-invasive positive pressure ventilation to treat hypercapnic coma secondary to respiratory failure. *Chest* 127:952-2005
- Griffiths M., Evans T.: Inhaled nitric oxide therapy in adults. *N Engl J Med* 353:2683-2005
- Guerin C., Gaillard S.: Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure. *JAMA* 292:2379-2004
- Hemmila M., Rowe S.: Extracorporeal life support for severe acute respiratory distress syndrome in adults. *Ann Surg* 240:595-2004
- Hilbert G., Gruson D., Vargas F.: Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med* 344:481-2001
- Hill N.: Noninvasive mechanical ventilation for post acute care. *Clin Chest Med* 22:35-2001
- Hill N.: Noninvasive ventilation for acute respiratory failure. 11th Critical Care Refresher. SCCM. Orlando, Florida, 2007
- Hirschl R., Croce M., Gore D.: Prospective, randomized, controlled pilot study of partial liquid ventilation in adult acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 165:781-2002
- Honrubia T., Garcia Lopez F., Franco N.: Noninvasive vs conventional mechanical ventilation in acute respiratory failure. A multicenter, randomized controlled trial. *Chest* 128:3916-2005
- Hurford W.: Inhaled nitric oxide: current concepts. *American Society of Anesthesiologists*. Vol 31: 2003
- Ichinose F., Roberts J., Zapol W.: Inhaled nitric oxide: a selective pulmonary vasodilator. *Circulation* 109:3106-2004
- John J., Idell S.: Strategies for optimizing oxygenation in acute respiratory distress syndrome. *Clin Pulm Med* 11:318-2004
- Kaisers U., Nelly K., Busch T.: Liquid ventilation. *Brit J Anaesth* 91:143-2003
- Keenan S., Powers C.: Noninvasive positive pressure ventilation for postextubation respiratory distress. *JAMA* 287:3238-2002
- Keenan S., Sinuff T., Cook D.: Does noninvasive positive pressure ventilation improve outcome in acute hypoxemic respiratory failure? A systematic review. *Crit Care Med* 32:2516-2004
- Klein Y., Blackburne L., Barquist E.: Non ventilatory based strategies in the management of Acute Respiratory Distress Syndrome. *J Trauma* 57:915-2004
- Koh Y., Hurford W.: Inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome: from bench to bedside. *Intern Anesth Clin.* 43:91, Spring 2005
- Krishnan J., Brower R.: High-frequency ventilation for acute lung injury and ARDS. *Chest* 118:795-2000
- León D., Spiegler P.: The role of prone positioning in the management of hypoxemic acute respiratory failure. *Clin Pulm Med* 12:128-2005
- Lewandowsky K.: Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory failure. *Critical Care* 4:156-2000
- Lightowler J., Wedzicha J., Elliott M.: Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 326:105-2003
- Lellouche F.: Noninvasive ventilation in patients with hypoxemic acute respiratory failure. *Curr Opin Crit Care* 13:12-2007
- Lowson S.: Inhaled alternatives to nitric oxide. *Crit Care Med* 33:(Suppl 3):S188-2005
- MacIntyre N.: High-Frequency ventilation. *Sem Respir and Crit Care Med* 21:167-2000
- Maheshwari V., Paioli D., Rothaar R.: Utilization of noninvasive ventilation in acute care hospitals: a regional survey. *Chest* 129:1226-2006
- Majid A., Hill N.: Noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Curr Opin Crit Care* 11:77-2005
- Mancebo J., Fernandez R., Blanch I.: A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 173:1233-2006
- McLuckie A.: High-frequency oscillation in acute respiratory distress syndrome. *British J Anaesth* 93:322-2004
- Meade M., Jacka M., Cook D.: Survey of interventions for the prevention and treatment of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 32:946-2004
- Mehta S., Hill N.: Noninvasive ventilation. State of the art. *Am J Respir Crit Care Med* 163:540-2001
- Mehta S., Granton J., MacDonald R.: High-frequency oscillatory ventilation in adults: the Toronto experience. *Chest* 126:518-2004
- Messerole E., Peine P., Wittkopp S.: The pragmatics of prone positioning. *Am J Respir Crit Care Med* 165:1359-2002
- Moore M., Schmidt G.: Non invasive ventilation: Why does it fail? En Vincent J. (Edit.): *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Springer, Berlin 2000
- Nahum A.: Partial liquid ventilation. *Clin Pulm Med* 10:93-2003
- Nakos G., Tsangaris I., Kostanti E.: Effect of the prone position on patients with hydrostatic pulmonary edema compared with patients with acute respiratory distress syndrome and pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 161:360-2000
- Nava S., Carbone G., DiBattista N.: Noninvasive ventilation in cardiogenic pulmonary edema: a multicenter randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 168:1432-2003
- Nava S., Gregoretti C., Fanfulla E.: Noninvasive ventilation to prevent respiratory failure after extubation in high-risk patients. *Crit Care Med* 33:2465-2005
- Oczenski W., Hormann C., Keller C.: Recruitment maneuvers during prone positioning in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 33:54-2005
- Oliver R., Rozycki H.I., Greenspan J.: Tracheal gas insufflation as a lung protective strategy: physiologic, histologic, and biochemical markers. *Pediatr Crit Care Med* 6:64-2005
- Phua J., Kong K., Lee K.: Noninvasive ventilation in hypercapnic acute respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease vs. other conditions: effectiveness and predictors of failure. *Intensive Care Med* 31:533-2005
- Ram F., Picot J., Lightowler J.: Noninvasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* I:CD004104, 2004
- Rana S., Jenad H., Gay P.: Failure of noninvasive ventilation in patients with acute lung injury: observational cohort study. *Crit Care* 10:R79 (doi:10.1186/cc4923)-2006
- Ritacca F., Stewart T.: High frequency oscillatory ventilation in adults: a review of the literature and practical applications. *Critical Care* 7:385-2003
- Rocco M., Dell'Utri D.: Noninvasive ventilation by helmet or face mask in immunocompromised patients. *Chest* 126:1508-2004
- Schuster D., Lange N., Tutuncu A.: Clinical correlation with changing radiographic appearance during partial liquid ventilation. *Chest*

- 119:1503-2001
- Spragg R., Lewis J., Walmrath H.: Effect of recombinant surfactant protein c-based surfactant on the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 351:884-2004
- Squadrone V., Coha M., Cerutti E.: Continuous positive airway pressure for treatment of postoperative hypoxemia. A randomized controlled trial. *JAMA* 293:589-2005
- Taylor R., Zimmerman J., Dellinger R.: Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury. A randomized controlled trial. *JAMA* 291:1603-2004
- Venet C., Gyonomarc S., Migeot C.: The oxygenation variations related to prone positioning during mechanical ventilation: a clinical comparison between ARDS and non-ARDS hypoxemic patients. *Intensive Care Med* 27:1352-2001
- Wiedemann H.: Partial liquid ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 21:543-2000
- Viellard-Baron A., Rabiller A., Chergui K.: Prone position improves mechanics and alveolar ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 31:220-2005
- Winck J., Azevedo L., Costa Pereira A.: Efficacy and safety of non-invasive ventilation in the treatment of acute cardiogenic pulmonary edema: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care* 10:R69 (doi:10.1186/cc4905) 2006
- Wunsch H., Mapstone J., Takala J.: High frequency ventilation versus conventional ventilation for the treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and Cochrane analysis. *Anesth Analg* 100:1765-2005

PATOLOGÍA CRÍTICA CARDIOVASCULAR

CAPÍTULO 26

El monitoreaje hemodinámico

DRES. CARLOS LOVESIO, ARIEL DOGLIOTTI
Y HÉCTOR BONACCORSI

ANATOMÍA FUNCIONAL DEL CORAZÓN

Cuando se analiza la anatomía funcional del corazón en relación con el monitoreaje hemodinámico, el órgano puede ser considerado como constituido por dos bombas separadas. Cada lado, o bomba, tiene su propia función y generación de presiones. En este sentido, se hablará de corazón derecho y corazón izquierdo (Fig. 26/1).

Actuando como una unidad única, el corazón derecho está constituido por la aurícula y el ventrículo derechos. La función principal del ventrículo derecho es recibir la sangre venosa proveniente de la aurícula derecha, e impulsarla al pulmón. El ventrículo derecho necesita generar una cantidad mínima de presión para impulsar la sangre a través de la válvula pulmonar hacia la circulación pulmonar. Debido a ello, el corazón derecho se considera como un sistema de baja presión.

El corazón izquierdo es una unidad similar que recibe la sangre oxigenada desde el pulmón y la envía a la circulación sistémica. El corazón izquierdo es considerado un sistema de alta presión, debido a que el ventrículo necesita generar una gran presión para impulsar la sangre a través de la

válvula aórtica en la aorta, y a partir de allí a la circulación general.

El lecho capilar pulmonar, situado entre el corazón derecho y el corazón izquierdo, es un sistema de alta *compliance* con una gran capacidad para recibir sangre. Los cambios en la capacidad pueden ser detectados a través de los cambios de presión observados en ambos sitios del corazón.

En definitiva, el aparato circulatorio está constituido por dos circuitos en serie: la circulación pulmonar, que es un sistema de baja presión y baja resistencia al flujo sanguíneo, y la circulación sistémica, que es un sistema de alta presión con alta resistencia al flujo sanguíneo.

Los fenómenos hemodinámicos generados por el corazón se clasifican en sistólicos y diastólicos. Por convención, los términos se refieren a la actividad ventricular. Las aurículas tienen fases de sístole y diástole, al igual que los ventrículos. Técnicamente hablando, el lado izquierdo del corazón es el primero en iniciar y completar las fases sistólica y diastólica. Para facilitar la explicación, y teniendo en cuenta que la diferencia en el tiempo es mínima, se consideraran ambos lados del corazón como funcionando simultáneamente.

EL CICLO CARDIACO

El ciclo cardiaco consiste en la actividad sincronizada de las aurículas y los ventrículos. La secuencia es esencialmente la misma para los lados derecho e izquierdo del corazón. Para la discusión general, la sístole y la diástole son las dos fases básicas. Sin embargo, cuando se examinan los ciclos con detenimiento se comprueba que para ambos existen varias subfases. El propósito de esta sección es discutir las fases importantes del ciclo cardiaco.

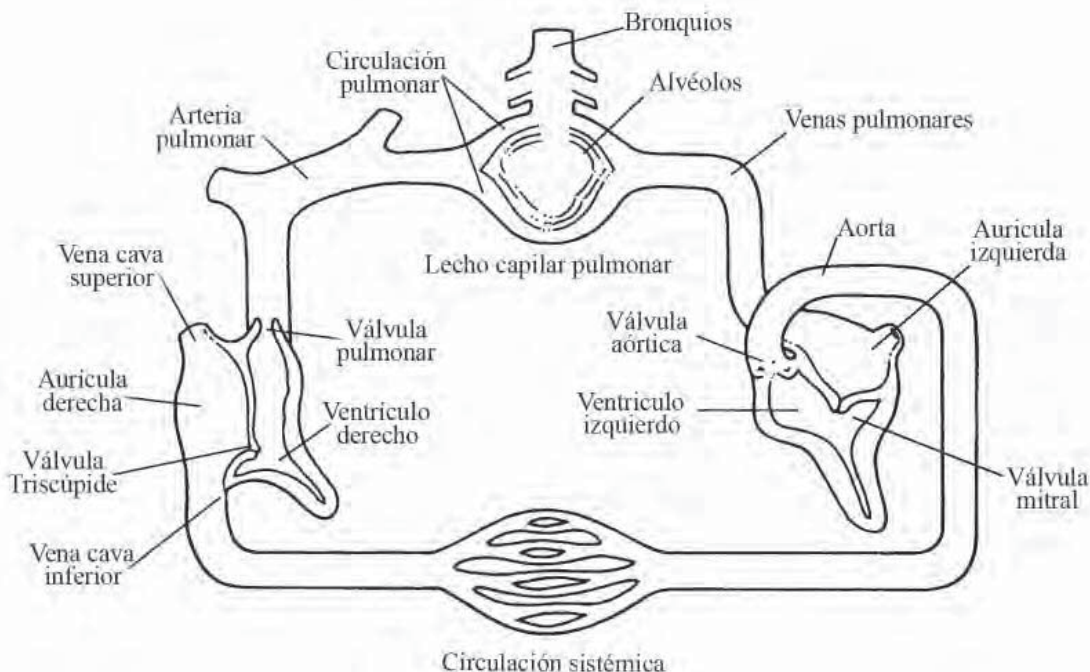


Fig. 26/1. Estructura esquemática del sistema circulatorio.

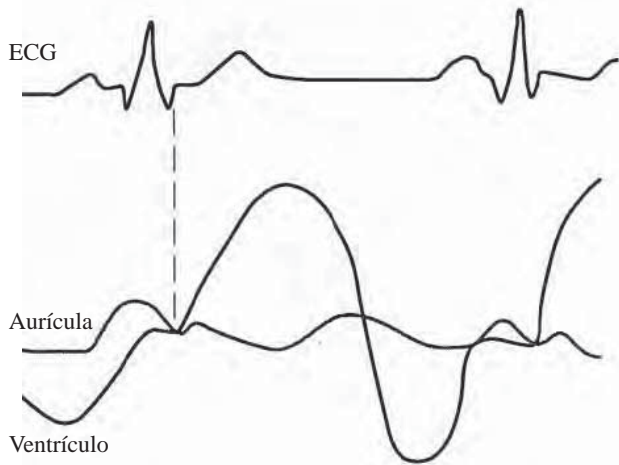


Fig. 26/2. Relación entre el ciclo eléctrico y el ciclo mecánico de actividad cardiaca.

A fin de identificar adecuadamente las distintas fases de la actividad cardiaca, conviene realizar un estudio comparativo entre la actividad eléctrica y las respuestas mecánicas generadas por la misma (Fig. 26/2).

El primer tipo de actividad que se produce es el ciclo cardiaco eléctrico. La fase inicial de la depolarización comienza en el nódulo sinusal y se extiende como una onda de actividad eléctrica a través de la aurícula. Esta corriente luego es transmitida a los ventrículos. A continuación de la onda de depolarización, se contraen las fibras musculares, lo cual produce la sístole.

La actividad eléctrica siguiente es la repolarización, que resulta en la relajación de las fibras musculares y produce la diástole. En el corazón normal, la actividad eléctrica genera la actividad mecánica de sístole y diástole. Existe una diferencia temporal entre el acoplamiento electromecánico, o fase de excitación-contracción. Cuando se observa en forma simultánea el registro del electrocardiograma y el trazado de presión, el ECG muestra las ondas correspondientes antes del inicio del trazado mecánico.

Como se ha mencionado, la sístole y la diástole se describen en función de la actividad ventricular, puesto que los ventrículos son los responsables de la acción de bombeo. Es importante recordar que la aurícula sólo está en sístole al

final de la diástole ventricular; el período previo a la sístole auricular se llama diástasis.

Sístole (Fig. 26/3). La primera fase de la sístole se denomina fase isovolumétrica o de contracción isométrica, lo cual se muestra en el trazado de presión ventricular. Esta fase se produce inmediatamente después de la onda QRS, que es causada por la depolarización ventricular. En este momento todas las válvulas del corazón están cerradas. La onda de depolarización ventricular produce un acortamiento de las fibras musculares, lo que produce un aumento de la presión dentro de los ventrículos. Cuando esta presión excede la presión diastólica de la arteria pulmonar para el ventrículo derecho y de la aorta para el ventrículo izquierdo, las válvulas pulmonar y aórtica se abren. Durante la fase de contracción isovolumétrica del ventrículo se produce el mayor consumo de oxígeno por el miocardio.

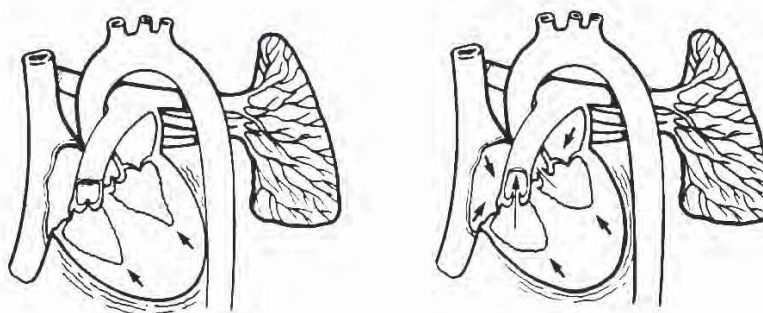
La segunda fase de la sístole es la de eyección ventricular rápida. Una vez que las válvulas pulmonar y aórtica se abren, las fibras musculares se acortan aún más, lo que ayuda a propeler el volumen sanguíneo fuera de los ventrículos. Durante esta fase se eyecta el 80-85% del volumen de sangre. La correlación con el ECG corresponde al segmento ST.

A medida que la presión comienza a igualarse, se inicia la tercera fase de la sístole ventricular, o fase de eyección ventricular reducida. Esta fase produce una eyección más gradual con menor volumen.

Durante esta fase, la aurícula está en diástole. Cuando se produce la sístole ventricular, descienden los planos auriculoventriculares y se relajan las aurículas, con lo cual la reflexión del auriculograma es negativa y se expresa en el seno x. La rama ascendente de la onda x, unida al período de eyección reducida, forman la onda v.

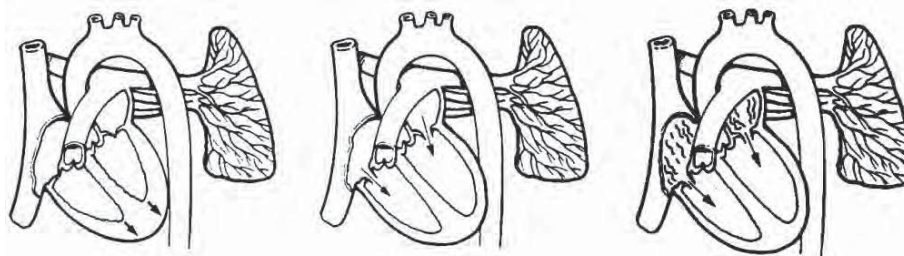
Al final de la fase de eyección ventricular reducida, la mayor parte del volumen eyectado por los ventrículos se encuentra en la arteria pulmonar y en la aorta. Hacia el final del período de eyección lenta, la presión aórtica y pulmonar son ligeramente superiores a la presión ventricular. La sangre comienza a fluir en sentido retrógrado, hacia los ventrículos. Al final de la sístole ventricular, la presión ventricular desciende y se cierran las válvulas semilunares. Esto produce el segundo ruido (R_2), que marca el comienzo de la diástole. La correlación con el ECG corresponde a la onda T, y en el trazado de presión arterial corresponde a la onda dicrota.

Diástole (Fig. 26/4). La transición entre la sístole y la



FASE ISOVOLUMÉTRICA	FASE DE EYECCIÓN VENTRICULAR RÁPIDA	FASE DE EYECCIÓN VENTRICULAR LENTA
Sigue al QRS del ECG Todas las válvulas están cerradas Se produce el mayor consumo de oxígeno	Ocurre durante el segmento ST Se eyecta el 80 al 85% del volumen de sangre	Ocurre durante la onda T Las aurículas están en diástole Se produce la onda "v" del trazado auricular

Fig. 26/3. Ciclo cardiaco mecánico: sístole ventricular.



FASE DE RELAJACIÓN ISOVOLUMÉTRICA	LLENADO VENTRICULAR RÁPIDO	FIN DE LA DIÁSTOLE-“PATADA AURICULAR”
Sigue a la onda T Todas las válvulas están cerradas Disminución de la presión ventricular	Válvulas AV abiertas Entrada del 60-70% de sangre a los ventrículos	Sigue a la onda P en ritmo sinusal Se produce la sístole auricular Producción de la onda “a” auricular Pasaje del volumen remanente al ventrículo

Fig. 26/4. Ciclo cardiaco mecánico: diástole ventricular.

diástole es el resultado del *continuum* de cambios de presión dentro del corazón y los grandes vasos. Como en la sístole, la diástole es precedida por un fenómeno eléctrico conocido como repolarización. Luego de la repolarización, las fibras musculares comienzan a relajarse.

La primera fase de la diástole es similar a la primera fase de la sístole. Del mismo modo que existe una contracción isovolumétrica, existe una relajación isovolumétrica. Esta fase sigue a la fase de repolarización de los ventrículos y aparece en el trazado de presión siguiendo a la onda T del ECG.

A medida que la tensión disminuye, existe menos presión en los ventrículos que en las aurículas. En esta situación, se abren las válvulas auriculoventriculares, lo que inicia la segunda fase de la diástole, la de llenado ventricular rápido. Durante esta fase, aproximadamente dos tercios del volumen sanguíneo se mueve en forma pasiva desde las aurículas hacia los ventrículos. En el auriculograma, este momento se identifica como seno o valle y.

La tercera fase es también denominada fase de llenado lento o pasivo. Durante la misma, más sangre auricular entra al ventrículo. En presencia de ritmo sinusal, la sístole auricular, que sigue a la onda P de depolarización auricular, contribuye a enviar hasta un tercio del volumen total. Esta onda mecánica es identificada como la onda “a” del trazado de presión auricular y sólo se ve si existe ritmo sinusal u otro ritmo auricular. En un momento dado existe una presión igual en la aurícula y en el ventrículo. Este momento es el final de la diástole. Inmediatamente después, la presión ventricular excede a la presión auricular, y las válvulas auriculoventriculares comienzan su cierre. Una vez que las mismas se cierran, el primer ruido (R_1) audible marca el inicio de la nueva sístole.

FISIOLOGÍA CARDIACA APLICADA

La capacidad del corazón para actuar como una bomba está estrechamente regulada para asegurar una adecuada suplencia a las necesidades metabólicas de los tejidos. Bajo ciertas condiciones fisiológicas, que pueden variar entre la enfermedad y el ejercicio, el corazón normal debe compensar los aumentos de demandas a los cuales es sometido el organismo.

La performance cardiaca tiene cuatro componentes fundamentales: la frecuencia cardiaca, la precarga, la poscarga, y la contractilidad. En un corazón enfermo o en presencia

de una alteración de la hemodinamia, uno o más de estos determinantes pueden ser alterados o afectados en un intento de mantener una adecuada performance total.

A continuación se analizará cada uno de los determinantes precedentes de la función cardiaca, así como sus acciones regulatorias y mecanismos compensatorios.

Volumen minuto cardiaco. El volumen minuto cardiaco, expresado en litros/minuto, se define como la cantidad de sangre eyectada por el corazón a la circulación, en un minuto. El volumen minuto es el término que se utiliza cuando se discute la efectividad como bomba y la función ventricular del corazón.

$$\text{Volumen minuto cardiaco} = \text{frecuencia cardiaca} \times \text{volumen de eyección}$$

Modificando la frecuencia cardiaca o el volumen de eyección se puede modificar el volumen minuto cardiaco.

Frecuencia cardiaca. La frecuencia cardiaca en un corazón sano puede oscilar entre 40 y 170 latidos por minuto.

La elevación de la frecuencia cardiaca puede aumentar el volumen minuto hasta un determinado punto, por encima del cual se puede comprometer dicho volumen minuto. Ello ocurre a través de un aumento en el consumo de oxígeno por el miocardio; de una reducción en el tiempo diastólico, lo que resulta en un menor tiempo de perfusión de las arterias coronarias, y de un acortamiento en la fase de llenado ventricular determinando una disminución del volumen de sangre disponible para bombear en la próxima contracción.

Los ritmos cardiacos muy lentos también producen algunos efectos desfavorables. Inicialmente, existe un tiempo mayor de llenado, lo que resulta en un aumento en el volumen de eyección. Sin embargo, con este aumento en el volumen, el miocardio puede presentar una depresión de tal modo que el músculo no se puede contraer suficientemente como para eyectar el volumen incrementado. Esto resulta en una disminución del volumen minuto cardiaco.

Volumen de eyección. El volumen de eyección es la cantidad de sangre eyectada por el ventrículo izquierdo cada vez que se contrae. El volumen de eyección es la diferencia entre el volumen de fin de diástole o cantidad de sangre presente en el ventrículo al final de la diástole, y el volumen de fin de sístole, o volumen de sangre en el ventrículo izquierdo al final de la sístole. El volumen de eyección normal oscila entre 60 y 100 ml por latido.

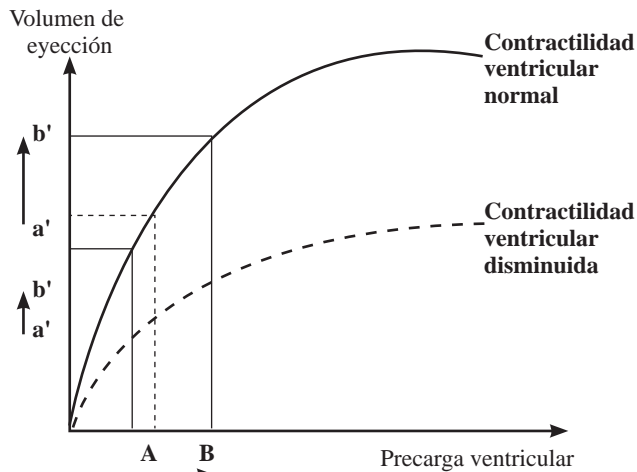


Fig. 26/5. La curva de Frank-Starling.

Cuando el volumen de eyección se expresa como el porcentaje del volumen de fin de diástole, el mismo se refiere como fracción de eyección. La fracción de eyección normal del ventrículo izquierdo es del 55% al 65% [$FE = (VE/VFD) \times 100$].

El volumen de eyección, como un componente del volumen minuto cardíaco, es influido por los otros tres determinantes de la función cardíaca: precarga, poscarga y contractilidad. Todos estos componentes están interrelacionados. En muchas instancias, si uno de los determinantes se altera, los otros se modifican a su vez para compensar el cambio.

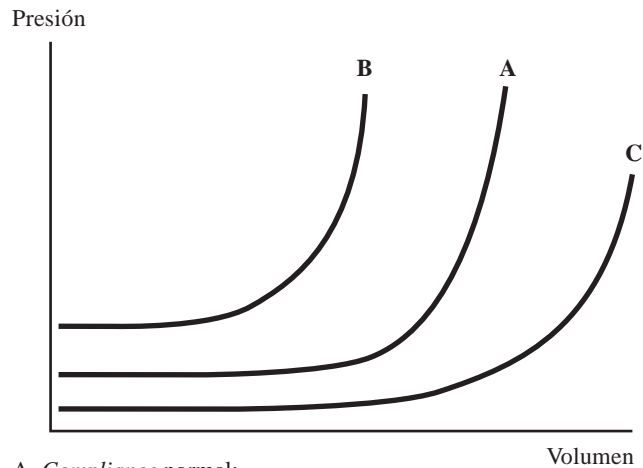
La ley de Frank-Starling. A fines del siglo XIX, Frank y Starling, estudiando las condiciones de estiramiento y acortamiento de las fibras musculares cardíacas en relación con la fuerza generada, fijaron las bases de la relación entre precarga y volumen de eyección ventricular (Fig. 26/5).

La ley de Frank-Starling describe la relación existente entre la longitud del músculo cardíaco y la fuerza de contracción. En forma simple, a medida que se estira la fibra muscular en diástole, o más volumen existe en el ventrículo, más enérgica será la próxima contracción en sístole. Se ha reconocido que este fenómeno sólo se produce hasta alcanzar un límite fisiológico, que está dado por una longitud máxima de la fibra muscular aislada de 2,2 μ . Una vez que dicho límite ha sido alcanzado, la fuerza de contracción comienza a declinar, independientemente del aumento en el estiramiento de la fibra.

Precarga. La precarga se define como la tensión parietal al final de la diástole. También hace referencia al volumen existente en el ventrículo en esta fase. Es difícil medir el estiramiento muscular o el volumen de fin de diástole a la cabecera del paciente. Por ello es que se ha utilizado como medida indirecta la presión requerida para llenar el ventrículo como una evaluación del volumen de fin de diástole ventricular (VFDV) o del estiramiento muscular.

La relación existente entre el volumen de fin de diástole y la presión de fin de diástole es dependiente de la *compliance* de la pared muscular. La relación entre ambos es curvilínea (Fig. 26/6). Con una *compliance* normal, un aumento relativamente grande del volumen crea un aumento relativamente pequeño de la presión. En un ventrículo poco complaciente, en cambio, se genera un aumento considerable de la presión con aumentos relativamente pequeños en el volumen. El aumento de la *compliance* del ventrículo permite acomodar grandes volúmenes con pequeños cambios de presión.

Poscarga. La poscarga hace referencia a la tensión parietal necesaria para eyectar un volumen sanguíneo contra una resis-



A. *Compliance* normal;
B. *Compliance* disminuida;
C. *Compliance* aumentada (RVP).

Fig. 26/6. Curvas de *compliance*.

tencia, y se define como la tensión parietal existente durante la sístole. La poscarga está determinada por una serie de factores, incluyendo el volumen y la masa de sangre eyectada, el tamaño y grosor de la pared ventricular, y la impedancia de la vasculatura. En clínica, el método más frecuentemente utilizado para calcular la poscarga es el cálculo de la resistencia vascular sistémica para el ventrículo izquierdo, y la resistencia vascular pulmonar para el ventrículo derecho.

En realidad, la resistencia del sistema vascular se deriva de la medida del volumen minuto cardíaco (VMC) y de la presión arterial media (PAM). Esta es la poscarga extrínseca del sistema. La fórmula para calcular la resistencia expresa la diferencia o gradiente de presión entre el inicio del circuito y el final del mismo.

$$RVS = \frac{(PAM - PAD) \times 80}{VMC}$$

Donde: RVS: resistencia vascular sistémica; PAM: presión arterial media; PAD: presión aurícula derecha; VMC: volumen minuto cardíaco.

$$RVP = \frac{(PAMP - PWP) \times 80}{VMC}$$

Donde: RVP: Resistencia vascular pulmonar; PAMP: presión media en la arteria pulmonar; PWP: presión enclavada en la arteria pulmonar.

Los valores normales de resistencia vascular sistémica oscilan entre 800 y 1.200 dinas/seg./cm⁵, mientras que los de resistencia vascular pulmonar deben ser menores de 250 dinas/seg./cm⁵.

La poscarga tiene una relación inversa con la función ventricular. A medida que la resistencia a la eyección aumenta, la fuerza de contracción también debe aumentar. Si ello no ocurre, se produce una disminución del volumen de eyección. La interrelación entre la poscarga y el volumen de eyección, como determinante de la performance cardíaca, es sumamente importante (Fig. 26/7).

En el corazón normal, a medida que aumenta la resistencia extrínseca se produce un aumento de la tensión parietal, con mantenimiento del volumen de eyección. En el corazón enfermo, a medida que la disfunción miocárdica aumenta, el

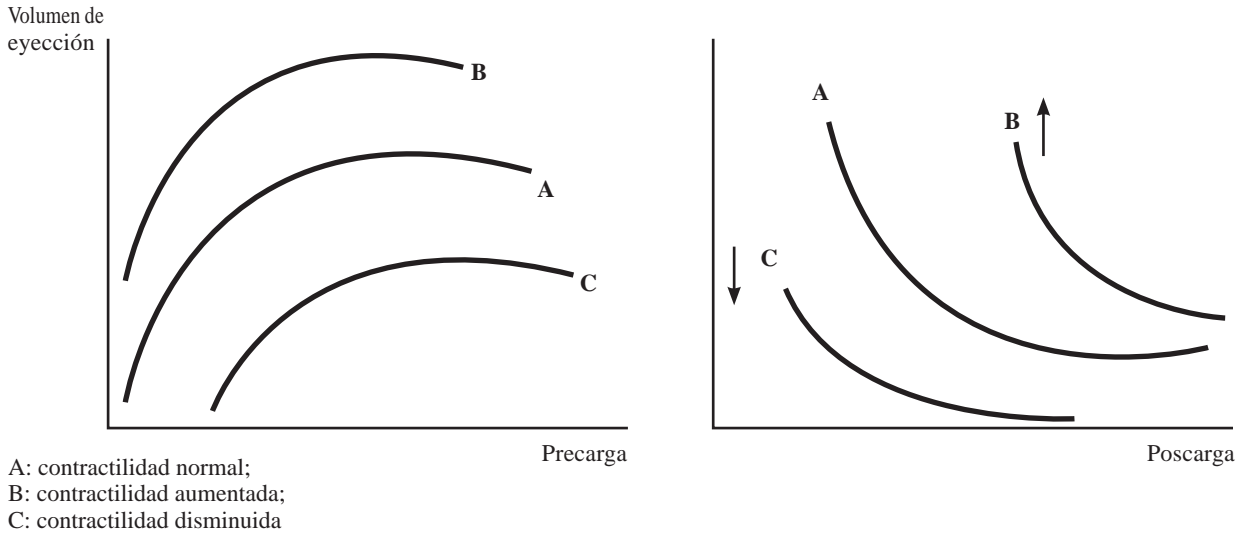


Fig. 26/7. Relación del volumen de eyección con la precarga, poscarga y contractilidad.

aumento de la resistencia produce una disminución mayor del volumen de eyección. Esta disfunción frecuentemente es la resultante de una disminución de la contractilidad miocárdica por sí.

Contractilidad. El inotropismo hace referencia a la propiedad intrínseca de las fibras miocárdicas de generar una tensión sin alterar la longitud de las mismas ni la precarga. Existen múltiples factores que influyen el estado contráctil del corazón. La más importante de estas influencias es el efecto del sistema nervioso simpático. Se produce un aumento instantáneo en la contractilidad, o un aumento más lento, a partir de la liberación de catecolaminas. Otras influencias incluyen cambios metabólicos tales como la acidosis, que decrece la contractilidad. Una serie de drogas pueden modificar el estado inotrópico en forma positiva o negativa, dependiendo de las condiciones del paciente y de los requerimientos hemodinámicos.

Del mismo modo que los efectos de los cambios en la poscarga sobre la función ventricular pueden ser expresados en una curva, los cambios en la contractilidad también pueden ser expresados del mismo modo. Es importante tener en cuenta que los cambios en la contractilidad producen cambios en la posición de las curvas, pero no en la forma básica de las mismas.

LA CURVA DE PRESIÓN-VOLUMEN VENTRICULAR

Como ya se adelantó, el volumen de eyección ventricular depende de la interacción de la precarga, la poscarga y la contractilidad. Estos tres determinantes pueden ser conceptualizados mediante el análisis de las asas ("loops") de presión volumen para cada latido en particular. La relación presión volumen es útil para describir la fisiopatología de los desordenes clínicos encontrados en los pacientes críticos, así como para entender los mecanismos por los cuales diferentes intervenciones terapéuticas pueden afectar el volumen de eyección ventricular en estos pacientes.

Se puede graficar un asa de presión volumen ventricular mediante la medición continua de los volúmenes y presiones ventriculares (Fig. 26/8). Al final de la contracción ventricular, la presión dentro del ventrículo disminuye. El lleno ventricular se inicia cuando la presión ventricular disminuye por debajo de la presión auricular (punto A), en este momento se inicia la diástole. Esta continúa hasta

el momento en que la activación del músculo cardiaco por el potencial de acción inicia la contracción isovolumétrica (punto B), la cual continúa hasta que la presión ventricular excede a la presión diastólica aórtica, momento en el cual comienza la eyección (punto C); al final de la sístole (punto D), se inicia la relajación isovolumétrica. Si se unen los puntos A, B, C y D se define un asa P/V individual, y la superficie dentro de la misma refleja el trabajo de eyección realizado por el ventrículo durante un ciclo cardiaco.

Cuando la poscarga ventricular se incrementa manteniendo el mismo estado inotrópico, como se representa en los puntos C₁ y C₂ en la Fig. 26/9, se construyen nuevas curvas de P-V debido a que el trabajo de eyección aumentará en forma proporcional al aumento de la poscarga. El volumen de eyección sistólico, por su parte, se mantiene por un aumento compensatorio en el volumen de fin de diástole (puntos B₁ y B₂). El punto de fin de sístole de cada lazo (puntos D, D₁, D₂) se inscribe en una línea única, la línea de presión isovolumétrica, la pendiente de la cual refleja el estado inotrópico o contráctil del ventrículo. Esta pendiente se denomina E_{max}.

En la Fig. 26/10 se ilustra la situación de un ventrículo con depresión progresiva de la contractilidad, hasta llegar al estado de máxima depresión en SV₁. Si se administra una

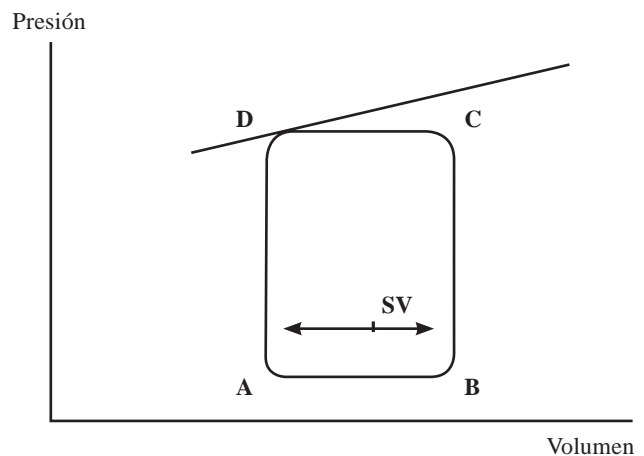


Fig. 26/8. Curva de presión volumen ventricular.

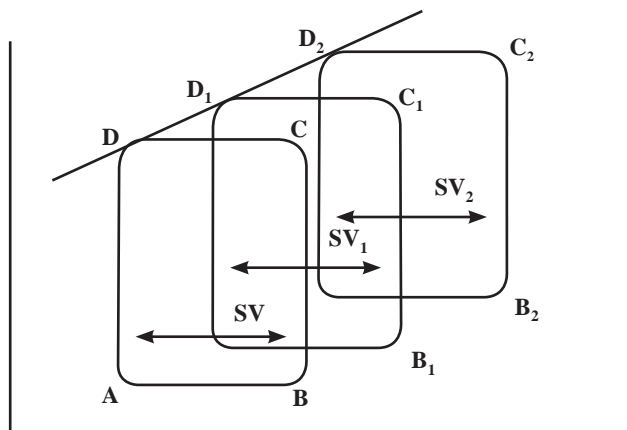


Fig. 26/9. Curva PV a distintos niveles de poscarga.

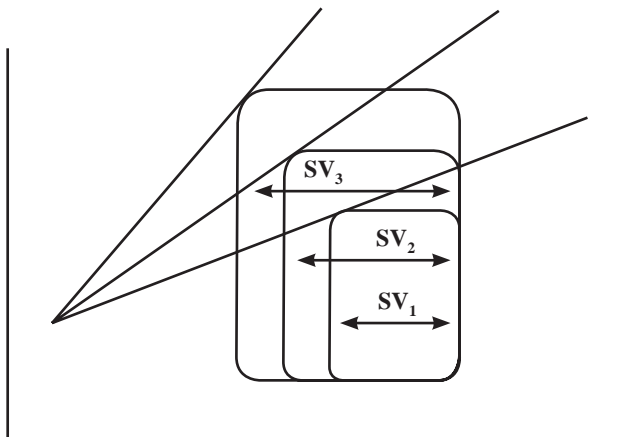


Fig. 26/10. Curva PV a distintos niveles de contractilidad.

sustancia inotrópica en esta situación, la línea de presión isovolumétrica se desplazará hacia arriba y a la izquierda, resultando en mayores volúmenes de eyección para cada nivel de precarga (valores SV_2 y SV_3).

En la Fig. 26/11, por su parte, se expresa el mecanismo de Frank-Starling. En una situación de inotropismo y poscarga constantes, los aumentos en la precarga, representados por los puntos B_2 y B_3 , se asocian con un aumento en el volumen de eyección (SV_2 y SV_3).

Para completar el análisis de la curva de presión volumen, es necesario evaluar el comportamiento ventricular durante la fase diastólica. La relación presión-volumen durante la diástole ventricular es no lineal. Dicha fase diastólica se extiende en la Fig. 26/8 entre los puntos A y B. Una desviación a la derecha y hacia arriba en esta relación de presión diastólica se observa entre los puntos B a B_1 y B_1 a B_2 . Estas desviaciones pueden reflejar un cambio en la rigidez de la cámara del ventrículo izquierdo, como se observa normalmente cuando se aumenta el volumen de llenado, o pueden ocurrir como consecuencia de un estado patológico.

En la Fig. 26/12 se observan las desviaciones anormales de la presión ventricular para un volumen determinado, reflejando un cambio de la *compliance* ventricular por fuera de lo normal, mientras la contractilidad se mantiene constante. El resultado de un aumento de la rigidez de la cámara (disminución de la *compliance*) es una disminución del volumen de fin de diástole para una determinada presión de fin de diástole. Es muy importante conocer la existencia de una relación no

lineal entre la presión de fin de diástole y el volumen de fin de diástole durante el tratamiento de pacientes, ya que puede ser una fuente de errores significativos en las manipulaciones hemodinámicas. El asumir que el volumen de fin de diástole se relaciona linealmente con la presión de fin de diástole, y equiparar a ésta con la presión de oclusión pulmonar (ver más adelante), resultan en asunciones incorrectas respecto a la causa de una disminución de la eyección. Se observa en la Fig. 26/12 que el estado contráctil no ha cambiado, como se evidencia por la pendiente de la línea de relación presión/volumen de fin de sístole, que como ya se adelantó, reflejaría el estado contráctil intrínseco del miocardio. En este caso, la causa de la disminución de la eyección ha sido una disminución en la precarga (volumen de fin de diástole), el cual no se hace evidente por la medida de la presión de fin de diástole exclusivamente.

La función diastólica ventricular izquierda es dependiente de muchos factores, algunos intrínsecos al corazón (ej.: el proceso activo dependiente de energía de la relajación, y las propiedades estructurales del miocardio) y algunos extrínsecos al ventrículo (ej. propiedades del pericardio e interacción ventricular). Algunos autores han sugerido que la relajación puede ser dividida en la *extensión de la relajación*, es decir, cuán completa es la misma, y la *velocidad de relajación*. Las alteraciones en la extensión, velocidad, o ambas, caracterizan las anomalías de relajación y resultan en las patentes hemodinámicas características de la falla diastólica.

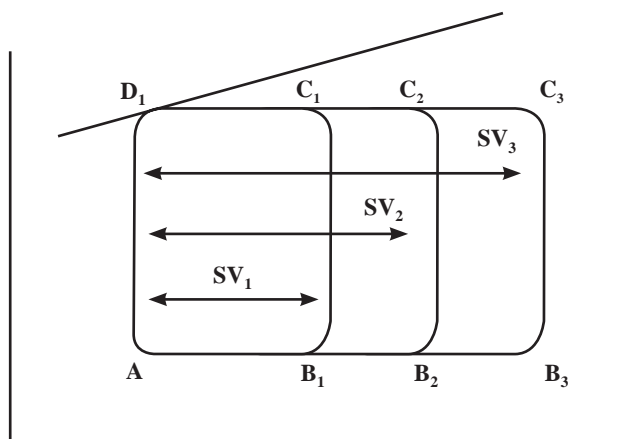


Fig. 26/11. Curva PV a distintos niveles de precarga.

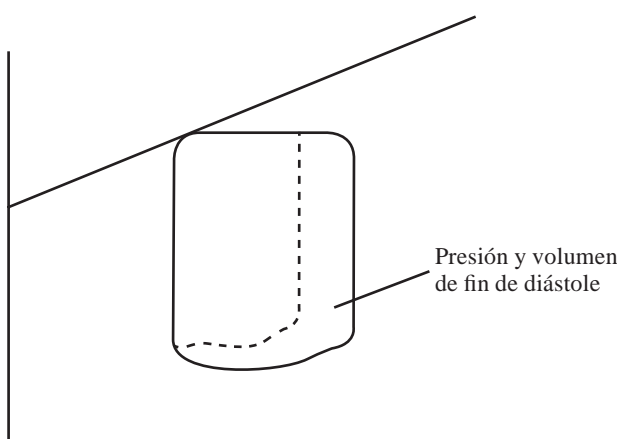


Fig. 26/12. Variación de la función diastólica.

ASPECTOS TÉCNICOS DEL MONITAJE HEMODINÁMICO

El monitoraje hemodinámico depende de la obtención de valores a partir de las ondas, tal como las mismas se producen en el corazón y/o en los vasos sanguíneos. Varios aspectos relacionados con las características técnicas del sistema utilizado pueden interferir con la obtención de valores adecuados.

Para que las ondas de pulso puedan ser reproducidas, el sistema de monitoraje invasivo debe tener los siguientes componentes (Fig. 26/13): 1) un sistema de conducción (catéter) lleno con líquido, 2) un transductor capaz de reproducir con exactitud las presiones, 3) un amplificador que pueda integrarse con el transductor y el sistema de transmisión para reproducir los valores obtenidos por éstos en la pantalla, y 4) un sistema de registro que es de suma importancia para poder analizar las curvas.

Tres componentes del sistema son importantes en relación a su impacto en la adecuada reproducción del valor de las ondas: 1) el nivel cero del sistema de transducción/amplificación, 2) la calibración del sistema de transducción/amplificación, y 3) la adecuada frecuencia de respuesta y coeficiente de dampeo del catéter.

EL SISTEMA DE TRANSMISIÓN DE LAS PRESIONES

La obtención de valores reales durante el monitoraje depende en gran parte del adecuado funcionamiento del sistema de tubos llenos de líquido que transportan las ondas desde su origen (el vaso sanguíneo) hasta el sistema de monitoraje.

El primer componente del sistema de transmisión de las presiones es el introductor o catéter colocado dentro del vaso sanguíneo. Localizado inmediatamente después de éste se encuentra un tubo que transfiere las presiones hasta el transductor. A los fines prácticos, tanto el introductor o el catéter y el tubo de conexión pueden ser considerados como una unidad.

La primera consideración en relación al sistema de transmisión es que el mismo debe estar lleno de líquido para que la onda pueda ser reproducida. El líquido es el medio de transporte que conduce la onda de presión vascular hasta el transductor. El fluido es escasamente compresible, permitiendo que la onda de presión sea transmitida sin cambios significativos a distancias relativamente largas, siempre que la frecuencia cardiaca no supere los 120 latidos/minuto.

No todas las sustancias son buenos transmisores de la onda de presión. Una burbuja de aire en el tubo, por ejemplo, es compresible y puede distorsionar la onda. La presencia de aire en el sistema interfiere con la transmisión de la información al transductor. Si existe sangre en el tubo, ésta absorbe más la onda que la solución salina, distorsionando su configuración.

Otro factor a considerar es el tubo en sí mismo. Si éste se distiende durante la pulsación, la onda de pulso se puede disipar en la medida en que el tubo se expande. Los tubos complacientes tienden a absorber energía del fluido y la retornan al sistema luego de un corto tiempo. El resultado es una representación inadecuada de la onda medida. En este caso, cuanto más rígido o menos complaciente sea el tubo, mejor cumplirá su función.

Otro factor que puede alterar la forma de la onda es la longitud del tubo. Cuanto más largo sea, más probable es que la onda sea mal reproducida. Como guía general, conviene utilizar los tubos más cortos posibles.

Un hecho importante a recordar es que los problemas en el sistema de conducción son los únicos que pueden cambiar la apariencia de la onda. Los problemas con la adecuación del cero y la calibración (ver más adelante) pueden cambiar los valores totales, pero no cambian la apariencia de la onda. Por tanto, si se modifica la forma de la onda, se debe buscar el problema en el sistema de transmisión.

Medida de la frecuencia de respuesta y del coeficiente de amortiguación (dampeo). La frecuencia de respuesta (FR) y el coeficiente de amortiguación o de dampeo (CD) son términos utilizados para la evaluación del sistema de

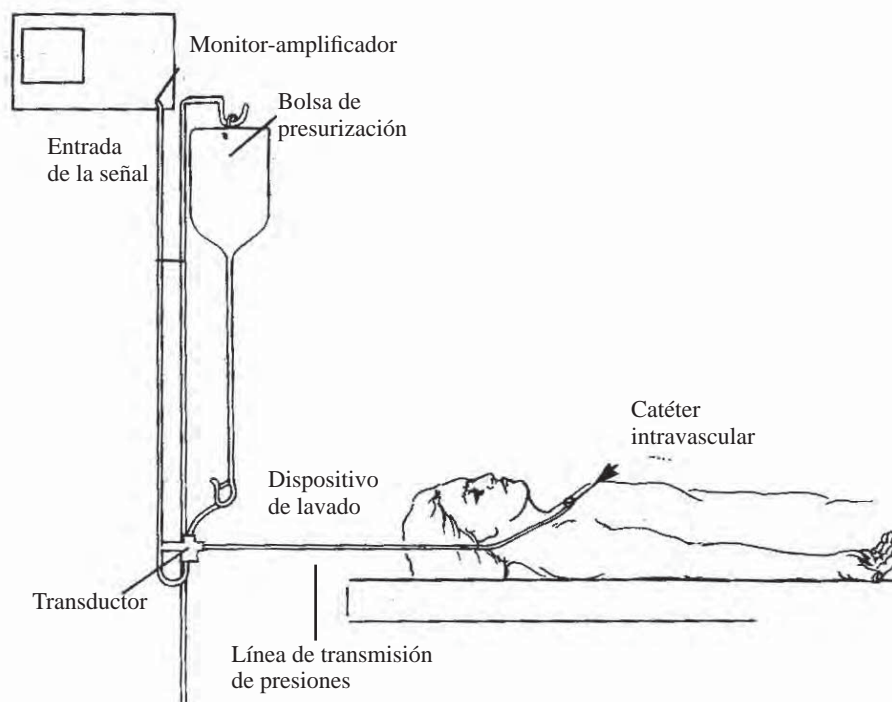


Fig. 26/13. Componentes de un sistema de monitoraje hemodinámico.

transmisión. Las anomalías en la FR y en el CD pueden producir errores en los valores diastólicos y sistólicos de la presión sanguínea. Un conocimiento básico de estos términos permite apreciar en qué medida pueden influir la reproducción de las ondas y los valores de presión.

La FR y el CD miden la capacidad total del sistema para reproducir con exactitud una señal. Una analogía de este concepto es un equipo de música. En forma característica, los valores aceptados para un equipo de alta calidad son una frecuencia de respuesta de 20 Hertz (Hz) a 20.000 Hertz (1 Hertz = 1 ciclo/seg.). Aunque existen algunos componentes de la música que están fuera de estos rangos, los mismos no son importantes debido a que el oído humano no los puede distinguir. Un sistema de monitoreo hemodinámico es muy similar. La FR aceptada para el diagnóstico clínico de las ondas vasculares es de 0,5 Hz a 40 Hz. Aunque existen ciertos componentes de las ondas que están fuera de estos rangos, los mismos no son necesarios para la evaluación rutinaria en medicina crítica. La mayoría de los equipos de monitoreo hemodinámico tienen las características de FR adecuadas, aunque las mismas deben ser investigadas con los respectivos fabricantes.

Un sistema de transmisión puede reproducir las ondas de forma satisfactoria si el sistema tiene una adecuada FR y CD. La FR se refiere a la capacidad del sistema de reproducir todos los componentes generados en la producción de la onda. Las ondas arteriales generan múltiples componentes, y la incapacidad de reproducir alguno de ellos puede afectar la apariencia final de la misma. El CD describe la rapidez con la cual el sistema oscilatorio vuelve a la situación de reposo. Un buen ejemplo para ilustrar el principio de amortiguación es la capacidad de amortiguar los cambios de terreno en los amortiguadores de los autos.

Si la frecuencia de respuesta del sistema es muy baja, la onda no puede ser reproducida adecuadamente, aunque el sistema tenga un buen CD. También, las grandes variaciones en el CD pueden producir errores, aun si el sistema tiene una buena FR. Los mecanismos que distorsionan las ondas, tales como el aire o los cambios en la viscosidad del fluido, actúan cambiando la FR o el CD, o ambos.

Un último factor a analizar está relacionado con la llamada resonancia del sistema. Cada material o fluido en movimiento tiene una resonancia determinada, que es una vibración dada por las características del elemento. Normalmente, la onda de presión arterial posee una resonancia diferente a la de los componentes del sistema de medida. Al pasar la onda de pulso, las vibraciones del sistema habitualmente coinciden con la cola del frente de onda. Si por el contrario, la resonancia del frente de onda coincide con la del catéter o conector, se producirá un efecto de sumatoria que sobrestimaré el valor sistólico y subestimaré el valle diastólico, pero se mantendrá el valor de la presión media, cuya variación no superará el 10%.

Test de la onda cuadrada. El test de la onda cuadrada se realiza activando el dispositivo de lavado rápido en el tubo de presión. Cuando el dispositivo es activado, el transductor es expuesto a la presión de la solución de lavado, en general de 300 mm Hg. El resultado es un rápido aumento en la presión que excede la capacidad de la pantalla del monitor, resultando en una onda cuadrada o una salida de la onda fuera de la escala. Al soltar el dispositivo de lavado, la onda de presión debe retornar rápidamente a la línea de base. A continuación se pueden notar unas pocas oscilaciones de la onda por encima y por debajo de la línea de base. La distancia entre estas oscilaciones puede ser medida para reflejar la frecuencia de respuesta. La frecuencia de respuesta se puede

estimar registrando las ondas en papel, estableciendo la distancia entre las oscilaciones, y luego dividiendo la distancia por la velocidad del papel. Por ejemplo, si la distancia entre las oscilaciones es de 2 mm y la velocidad del papel es de 25 mm por segundo, la FR es de $25/2 = 12,5$ Hz. La FR adecuada debe ser mayor de 8,1 Hz.

El coeficiente de amortiguación se determina mediante el cálculo de la relación de amplitud de los picos de onda sucesivos (Fig. 26/14). Si el coeficiente de dampeo es anormal, la diferencia en altura entre las oscilaciones varía. Generalmente, cuanto mayor es la altura de las oscilaciones, menor es el CD (subdampeo). La pérdida de las oscilaciones o una deflexión pequeña refleja un alto CD (sobredampeo). El CD es el más difícil de medir debido a que requiere una escala de conversión.

La presencia de un subdampeo (*overshooting*) se evidencia por la presencia de una elevada presión diferencial. En tal caso, el problema se puede solucionar agregando al sistema un amortiguador, que puede simplemente ser una burbuja de aire, que actúa absorbiendo parte de la energía.

EL SISTEMA DE TRANSDUCCIÓN/ AMPLIFICACIÓN

Nivelación y balance del cero. Aunque la realización del test de la onda cuadrada es importante, aun más importante en la obtención de una adecuada lectura es la nivelación y balance del cero en el sistema de transducción/amplificación. Los errores en estas maniobras pueden producir las mayores desviaciones en los valores del monitoreo hemodinámico.

Un transductor es un dispositivo que permite la conversión de una forma de energía en otra. En el caso de los transductores de presión sanguínea, los mismos toman la presión generada por la contracción del corazón y la convierten en una señal eléctrica. La conversión se realiza a través del desplazamiento de un diafragma del transductor. El cambio

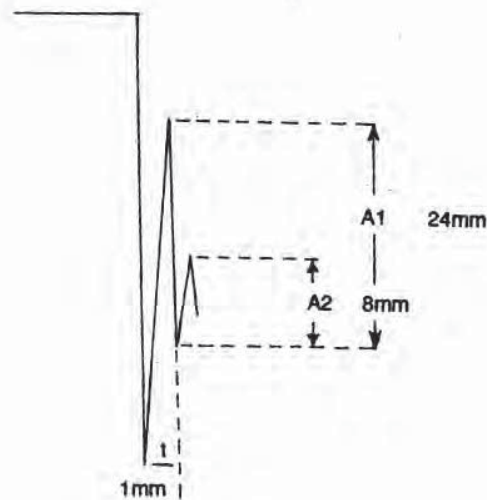


Fig. 26/14. Esquema de la onda de presión obtenida por la activación del dispositivo de lavado rápido. La determinación de la frecuencia natural (f_n) se realiza midiendo el período de un ciclo y aplicando la ecuación: $FR = \text{velocidad del papel (mm/seg.)} / \text{un ciclo (mm)}$. Para el caso $t = 1$ mm, y la velocidad del papel 25 mm/seg. La f_n será de 25 ciclos por segundo o Hz.

La determinación del coeficiente de dampeo del sistema se obtiene comparando la amplitud de los picos sucesivos (A_2/A_1), para el caso $8/24 = 0,3$.

en el diafragma altera las características de flujo eléctrico, y estos cambios de flujo eléctrico son amplificados por el monitor y mostrados como una onda, analizando a ésta para determinar los valores específicos.

El principio de balance del cero es relativamente simple. El transductor primeramente debe tener un punto cero a fin de establecer el nivel de referencia para todas las otras mediciones. El punto de referencia para el sistema de monitoraje es la presión atmosférica, que se asume como cero. Si bien esto no es cierto desde el punto de vista técnico, para los propósitos del monitoraje es aceptable.

El transductor debe ser abierto al aire a fin de permitir la lectura de la presión atmosférica. Esto se realiza habitualmente a través de una llave de tres vías. Se debe observar una adecuada técnica de nivelación cuando se establece el cero del sistema. La llave de tres vías debe ser abierta a la luz en el punto donde está localizado el extremo del catéter, proceso éste referido como nivelación. El punto de nivelación anatómico debe estar en el mismo plano horizontal del orificio de la llave de tres vías que es abierto a la presión atmosférica, no a nivel del diafragma del transductor. Para la toma de presiones intracardiacas, de presión en arteria pulmonar y de presión enclavada pulmonar, la localización de nivelación habitualmente es el cuarto espacio intercostal, en la línea medio-axilar, o alrededor de 5-6 cm por debajo del ángulo esternal, conocido como eje flebotático. Se asume que este punto corresponde al extremo del catéter de PVC. Para las líneas arteriales, se debe utilizar el extremo del catéter situado dentro de la arteria.

Una vez que el transductor se ha nivelado y se ha abierto al aire, el establecer el cero en los monitores modernos se logra simplemente deprimiendo el botón correspondiente. Cuando esta función es activada, el amplificador lee la información proveniente del transductor y lo fija como cero, estableciendo este punto como el valor de referencia. Cualquier presión subsiguiente aplicada al transductor será indicada en relación con el punto precedente.

El efecto del movimiento sobre el nivel cero puede ser clínicamente significativo (Fig. 26/15). Una vez obtenido el nivel y el cero, el paciente y el transductor deben permanecer en la misma posición. Si es necesario un movimiento, se debe realizar una nueva calibración. En efecto, si el transductor es descendido o la posición del paciente elevada, todas las lecturas se incrementarán debido al efecto de la presión hidrostática sobre el transductor (Fig. 26/15 d). La única excepción a esta conducta es si el transductor está montado en una posición en la cual se mueve en forma sincrónica con el paciente, sea éste el propio paciente o la cabecera de la cama.

Calibración. La calibración es la verificación de que el sistema de transducción/amplificación lee una presión conocida en forma exacta. Para ello se abre la llave del transductor al aire, se establece el cero, y luego se inserta un tubo vertical con un peso y altura conocidos. Se debe verificar que el monitor muestre la misma presión que la generada por la columna líquida. Por ejemplo, si se utiliza una columna de agua de 76,2 cm, para obtener el valor en mm Hg se debe dividir por el peso específico de este: 1,36, siendo el resultado 56 mm Hg. La calibración conviene realizarla cuando se utiliza el transductor por primera vez y luego cada 48 horas.

Exactitud. El sistema de transducción/amplificación, si está adecuadamente nivelado y realizado el cero y calibrado, y existe una aceptable frecuencia de respuesta y coeficiente de dampeo en la línea, reproducirá los valores de ondas de pulso con un margen de error del 4% del valor real. Pocas excepciones existen a esta regla, en particular en las líneas

arteriales periféricas. En presencia de vasoconstricción periférica, los valores de presión arterial pueden no ser adecuadamente medidos.

Estos errores son comunes en el período posoperatorio inmediato. Generalmente, la presión arterial periférica, tal como la registrada desde la arteria radial, subestima la presión arterial central. En presencia de insuficiencia aórtica, en cambio, la presión sistólica registrada en una arteria periférica puede sobrestimar considerablemente la presión sistólica en la raíz de la aorta.

SECUENCIA DE COMPROBACIÓN DEL SISTEMA DE MONITOREO

A fin de evitar errores durante el monitoraje hemodinámico, se deben seguir los siguientes pasos de comprobación del sistema:

1. Establecer el cero y el nivel del transductor en el punto correspondiente al extremo del catéter antes de cada lectura.
2. Realizar el test de la onda cuadrada antes de cada lectura.
 - a. Si existe subdampeo, insertar un dispositivo de amortiguación y ajustar hasta que el test de la onda cuadrada muestre un dampeo óptimo.
 - b. Si existe sobredampeo, chequear para la presencia de obstrucciones en la línea o la presencia de aire o sangre en el tubo, o la presencia de un tubo demasiado largo.
3. La calibración debe ser realizada cuando el transductor se utiliza por primera vez y luego cada 48 horas.

MONITOREO INVASIVO DE LA PRESIÓN ARTERIAL SISTÉMICA

Las ondas arteriales son generadas por los cambios pulsátiles originados en los ventrículos y en los vasos sanguíneos. Las ondas arteriales pueden ser clasificadas como sistémicas o pulmonares. Desde el punto de vista práctico, las ondas intraventriculares también pueden ser consideradas un tipo de onda arterial. La interpretación de las ondas arteriales, sean estas sistémicas o pulmonares, es similar con sólo pequeñas diferencias. En este capítulo se analizará la interpretación de las ondas arteriales sistémicas.

El empleo de un catéter intraarterial, un sistema de monitoraje y un transductor permite la observación continua de la presión arterial. Muchos monitores tienen la capacidad de calcular, a partir de la onda de presión arterial, la presión arterial media, que es un valor utilizado habitualmente para el cálculo de los parámetros hemodinámicos derivados.

La medida invasiva directa de la presión arterial utilizando un catéter intraarterial se considera generalmente el *gold standard* con el cual comparar a los métodos no invasivos. Aunque la exactitud intrínseca del monitoraje invasivo parecería ser obvia, se pueden producir errores significativos si las determinaciones son realizadas sin prestar una suficiente atención a los aspectos técnicos previamente descritos.

Valores de presión arterial sistólica, diastólica y media. Las ondas arteriales se originan en la presión de pulso creada por la sístole y diástole ventricular. Cuando se interpreta un trazado arterial, se miden dos presiones, la presión sistólica pico y la presión de fin de diástole.

Las ondas de pulso arterial deben ser interpretadas en relación con el electrocardiograma. Con respecto al trazado del ECG, la presión de fin de diástole arterial se correlaciona con el fin del complejo QRS para la onda pulmonar; mientras que la onda sistémica se correlaciona con el final de la onda T o alrededor de 0,2 seg. luego del final del QRS (Fig. 26/16).

Ello se debe al volumen de sangre interpuesto entre el origen de la onda y el catéter que la recibe: en forma directa en la arteria pulmonar y a una distancia variable con los catéteres periféricos destinados a determinar la presión sistémica.

El complejo QRS, que representa la despolarización eléctrica ventricular, se produce antes que la contracción ventricular. La sístole ventricular, período del ciclo cardiaco entre el cierre de las válvulas auriculoventriculares y el cierre de las válvulas semilunares, causa un brusco ascenso en el trazado de presión ventricular al terminar la contracción isovolumétrica. Al abrirse las válvulas semilunares, se produce un súbito ascenso en la presión arterial, como consecuencia

de la entrada de sangre en la aorta y en la arteria pulmonar. El ascenso se nota inmediatamente después del final del complejo QRS.

Cuando la presión en la aorta supera a la del ventrículo izquierdo, se produce un flujo retrógrado. Esto causa el cierre de las válvulas aórticas. En el trazado, el cierre de las mismas se observa como una incisura dicrota. Este evento marca el final de la sístole y el inicio de la diástole. La incisura dicrota puede o no estar presente en el registro de presión arterial. Una correcta identificación de la incisura dicrota cobra importancia cuando se realiza contrapulsación aórtica, ya que es en ese punto en que debe comenzar la asistencia.

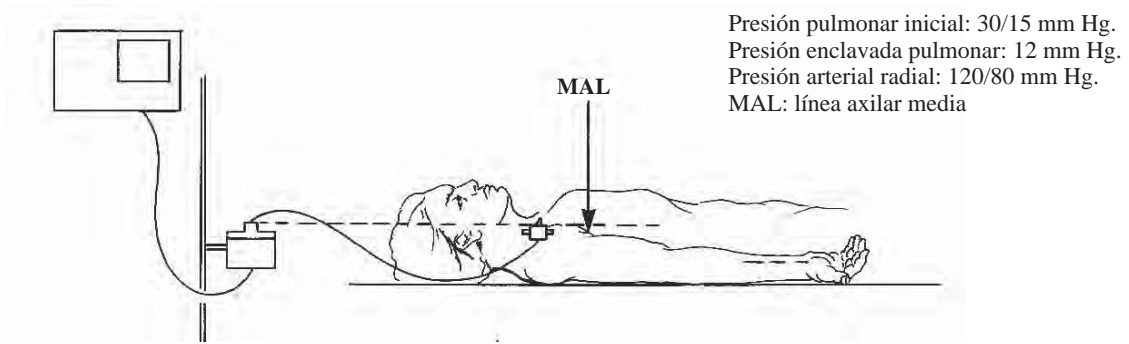
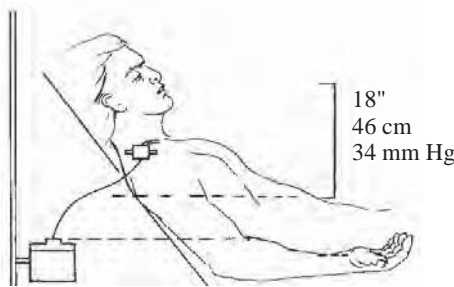
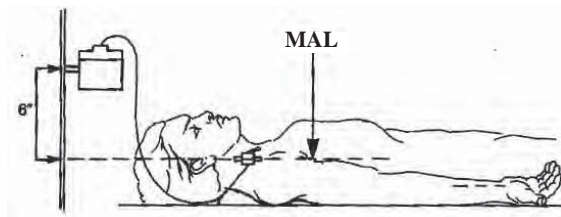


Fig. 26/15 a. Registro correcto de los valores de presiones pulmonares y arterial.



Cambios de Presión de a
 Presión pulmonar $30/15 + 34/34 = 69/49$ mm Hg
 Presión capilar pulmonar $12 + 34 = 46$ mm Hg
 Presión arteria radial 120/80 mm Hg sin cambios

Fig. 26/15 b. Falso incremento en los valores de presiones pulmonares cuando el paciente se incorpora en el lecho.



Cambios de Presión de a
 Presión arteria pulmonar $30/15 - 11/11 = 19/5$ mmHg
 Presión enclavada pulmonar $12 - 11 = 1$ mm Hg
 Presión arteria radial $120/80 - 11 = 109/69$ mmHg

Fig. 26/15 c. Falsa disminución en los valores si el lecho es descendido o el transductor es elevado.

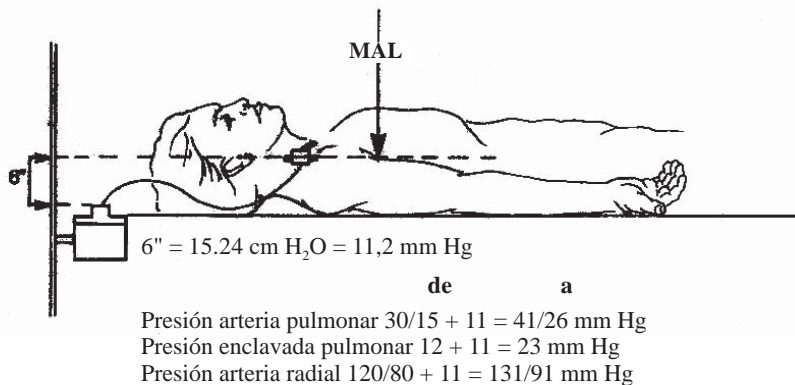


Fig. 26/15 d. Falsos aumentos en los valores si el transductor es descendido o el lecho es elevado.

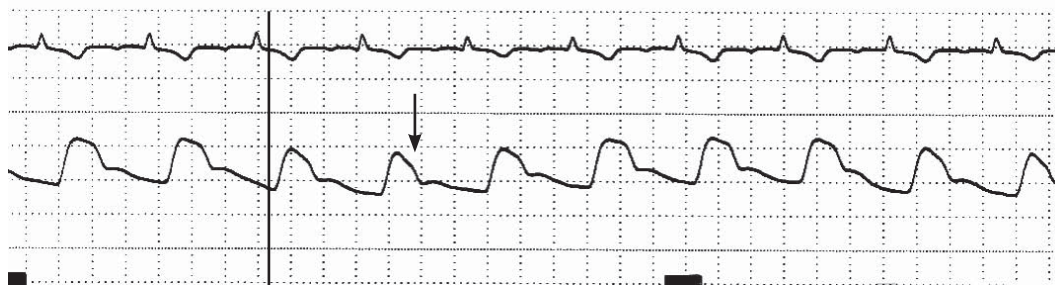


Fig. 26/16. Correlación entre el ECG y la onda de pulso arterial. Obsérvese el retardo entre el final del QRS y el inicio del ascenso sistólico (línea punteada) y el punto de la onda dicrota (flecha).

La presión diastólica está determinada en parte por el tono existente en el sistema arterial. Existe también una relación entre la presión diastólica y el tiempo diastólico del ciclo cardiaco. Si la frecuencia cardiaca es alta y existe un tiempo diastólico corto, existe un menor tiempo de tránsito hacia los vasos distales y el resultado es una presión diastólica más elevada. Por otra parte, el catéter lleno de agua es incapaz de registrar los cambios que ocurren con frecuencias cardiacas mayores a 120 por minuto, sobrestimando en este caso la presión diastólica.

La presión arterial media (PAM) refleja la presión promedio en el sistema arterial durante un ciclo cardiaco completo de sístole y diástole. La sístole requiere un tercio del ciclo cardiaco, mientras que la diástole utiliza los dos tercios restantes. Esta relación temporal se refleja en la ecuación para el cálculo de la presión arterial media, que se indica a continuación.

$$PAM = \frac{PAS + (PAD \times 2)}{3}$$

El contorno del pulso arterial cambia a medida que se avanza desde el arco aórtico hasta la periferia. Estos cambios son debidos en parte a la diferencia en las propiedades elásticas de los distintos segmentos vasculares, y en parte a la pérdida de parte de la energía cinética. A medida que la onda se hace más distal, el ascenso se hace más empinado, con una mayor presión arterial sistólica y una menor presión arterial diastólica. Aun con estos cambios, la presión arterial media continúa siendo la misma.

La diferencia entre la presión sistólica y la presión diastólica se denomina **presión de pulso (PP)**. Aunque aun debe ser demostrado, es ampliamente aceptado que la PP periférica en reposo depende principalmente del volumen sistólico y de la rigidez arterial ($1/compliance$). En este aspecto, en los ancianos, el aumento de la rigidez arterial conduce a un aumento de la presión de pulso, y esto resulta en hipertensión sistólica asociada con una disminución de la presión arterial diastólica. Por otra parte, en pacientes con shock cardiogénico o hipovolémico, la reducción del volumen de eyección resulta en una PP menor. El hallazgo paradójico de una PP baja en el anciano y en pacientes con hipertensión o aterosclerosis sugiere que el volumen sistólico está marcadamente disminuido.

Se admite que el monitoreo de corto tiempo de los cambios de la PP en los pacientes críticos puede proveer una información indirecta valiosa de los cambios concomitantes del volumen de eyección. En este caso, el aumento de la PP inducida por la elevación pasiva de los miembros se relaciona directamente con los cambios concomitantes del volumen de eyección en los pacientes en ventilación mecánica.

Indicaciones. La indicación más común para el monitoreo invasivo de la presión arterial es la necesidad de contar con

un registro momento a momento, ante la posibilidad de que se produzcan cambios significativos y críticos para el paciente en este parámetro hemodinámico. Los ejemplos clínicos obvios incluyen los pacientes con hipertensión severa, con hipotensión severa o shock, o con presión marcadamente lábil. Otro grupo incluye los pacientes que están recibiendo drogas vasoactivas intravenosas de acción potente, tales como vasodilatadores, vasopresores o agentes cardioactivos tales como inotrópicos. Otro ejemplo incluye la sospecha de inestabilidad cardiovascular: pacientes con patologías cardiacas sometidos a anestesia general, pacientes sépticos sometidos a cirugía, etcétera.

Sitios de canulación arterial. El sitio ideal para la canulación arterial es uno que tenga una adecuada circulación colateral, un fácil acceso para la colocación y mantenimiento, que no se asocie con acodaduras o trombosis del catéter, que no produzca disconfort o distorsión en la onda de presión arterial con la movilización activa o pasiva, y que no presente contraindicaciones.

Los sitios más comunes de canulación arterial son las arterias radial, femoral, axilar, dorsal del pie y arterias braquiales. La arteria radial es el sitio más comúnmente utilizado. Su empleo está contraindicado en pacientes con mala circulación a partir de la arteria cubital; los pacientes con síndrome de túnel carpiano, que pueden ver exacerbada la sintomatología luego de la canulación; y los que presentan una plejía del miembro.

La incidencia de complicaciones clínicas importantes de la canulación arterial y del monitoreo de presión es de menos del 5%. La complicación más grave es la infección. Otras complicaciones incluyen trombosis, embolización, hemorragia, formación de pseudoaneurismas, etcétera.

Registros anormales de presión arterial. Existe una serie de modificaciones específicas de las ondas de presión arterial sistémica que pueden orientar en el diagnóstico de patologías determinadas.

La presencia de un pulso disminuido y retardado con respecto a la onda electrocardiográfica sugiere una importante estenosis aórtica.

El pulso alternante, caracterizado por la alternancia de pulsaciones amplias y pequeñas a pesar de la presencia de un ritmo regular, indica una disminución en el volumen de eyección ventricular en distintos latidos, e invariablemente se asocia con una reducción de la performance sistólica ventricular, debido a cardiomiopatía o enfermedad isquémica del corazón.

Un pulso hiperdinámico puede estar presente en pacientes con insuficiencia aórtica, estados hiperdinámicos tales como la tirotoxicosis o la anemia, o en presencia de fístulas arteriovenosas. La subamortiguación del sistema puede producir un pulso falsamente hiperdinámico.

La presencia de un ascenso rápido con dos picos sistólicos, denominado *pulsus bisferiens*, puede ser causado por la re-

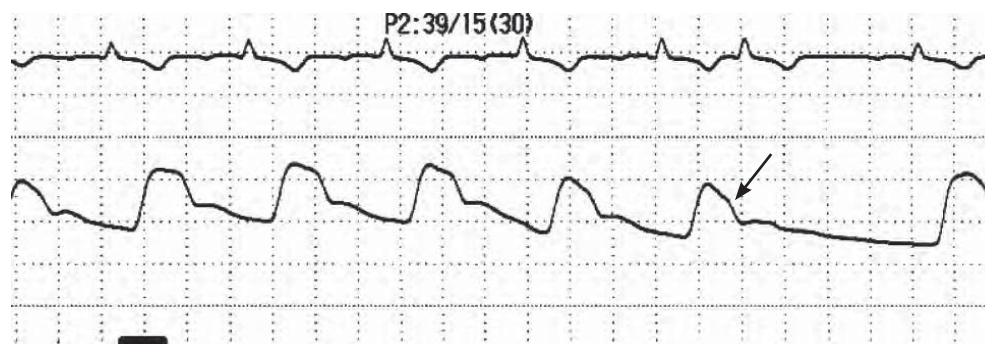


Fig. 26/17. Desaparición de la onda de pulso en presencia de un latido ectópico. Trazado de arteria pulmonar.

gurgitación aórtica, estados hiperdinámicos o cardiomiopatía hipertrófica con obstrucción dinámica del tracto de salida del ventrículo izquierdo. En este caso se puede registrar un valor de presión arterial media menor al real, ya que el monitor no puede sentir el final de la diástole. Se debe tomar como valor el correspondiente a 0,2 seg. luego del complejo QRS, si el registro se realiza con un catéter radial.

El pulso paradójico, en el cual la presión arterial sistólica disminuye más de 10 mm Hg durante la inspiración, es frecuentemente detectado en pacientes con taponamiento cardíaco, y ocasionalmente en individuos con pericarditis constrictiva, enfermedad pulmonar obstructiva severa, asma grave o embolismo pulmonar agudo.

Las extrasístoles ventriculares generalmente producen una marcada reducción en el volumen sistólico debido al acortamiento del tiempo de llenado diastólico y a la pérdida de la coordinación de la contracción ventricular. El efecto del latido ectópico se puede notar en la onda arterial. Los latidos ectópicos auriculares también pueden reducir el volumen minuto cardíaco debido al acortamiento del tiempo de llenado ventricular (Fig. 26/17). El significado clínico de cada tipo de latido ectópico se puede determinar por su efecto sobre la onda arterial. El latido posextrasistólico, por su parte, es de mayor amplitud.

Un empleo práctico de la onda arterial es la determinación de la eficacia de la reanimación cardíaca durante el paro cardiorrespiratorio. En tal caso, se puede observar la onda generada durante la compresión, lo cual es mucho más confiable que la palpación de los pulsos.

Cambios inducidos por la ventilación. Durante la inspiración aumenta el volumen de llenado derecho y el volumen eyectado derecho, pero simultáneamente disminuye el lleno cardíaco izquierdo. El resultado neto es un escaso descenso de la presión del pulso, casi no perceptible. El pulso paradójico es la exacerbación del fenómeno precedente. Durante la ventilación mecánica, en cambio, el aumento normal del retorno venoso al corazón se altera. El grado de alteración es dependiente de factores intrapulmonares tales como la *compliance* pulmonar. El efecto neto de la ventilación mecánica sobre las ondas arteriales puede producir reducciones transitorias de la presión durante la inspiración desencadenada por el respirador. Si la respiración a presión positiva liberada por el ventilador interfiere con el volumen de eyección, el resultado será una reducción del volumen minuto durante la inspiración.

La ventilación mecánica también puede aumentar el volumen de eyección en algunos casos. Cuando el pulmón se distiende durante la inspiración a presión positiva, se puede producir una reducción de la poscarga debido a cambios en la presión transmural. Si la reducción es sustancial, se produce un aumento de la presión arterial

durante la inspiración.

Cuando se evalúan los efectos de la ventilación en las ondas de pulso arterial, se debe tener en cuenta el retardo en la transmisión del impulso que se produce si el catéter no está colocado inmediatamente luego del corazón. Este retardo, de alrededor de 0,2 seg. para la línea radial, es el resultado del tiempo necesario para que la onda alcance el punto de registro.

Evaluación de la respuesta al aporte de fluidos utilizando índices de interacción cardiopulmonares

En los pacientes ventilados mecánicamente, la magnitud de los cambios en el volumen de eyección del ventrículo izquierdo (VEVI) o sus valores subrogados inducida por la ventilación se ha propuesto como un elemento para detectar la respuesta al aporte de volumen. La razón se basa en la asunción que los cambios cíclicos en la precarga ventricular derecha inducidos por la ventilación mecánica pueden resultar en cambios cíclicos mayores en el volumen de eyección ventricular derecha (VEVD) cuando el ventrículo derecho opera en la porción ascendente mas que en la porción plana de la curva de Frank-Starling (Fig. 26/5). Los cambios cíclicos en el VEVD y por lo tanto en la precarga ventricular izquierda pueden resultar en cambios cíclicos mayores en el VEVI cuando el ventrículo izquierdo opera en la porción ascendente de la curva de Frank-Starling. Por lo tanto, se producen cambios respiratorios mayores en el VEVI en el caso de dependencia biventricular a la precarga, mientras que no se producen cambios si al menos uno de los dos ventrículos es independiente de la precarga. Debido a que una respuesta significativa a la carga de fluidos en términos de un aumento del volumen minuto cardíaco puede ocurrir sólo en condiciones de dependencia biventricular a la precarga, se ha postulado que la magnitud de los cambios cíclicos en el volumen de eyección deben correlacionarse con el grado de respuesta a la carga de fluidos. Puesto que la presión de pulso arterial es proporcional al VEVI e inversamente proporcional a la *compliance* arterial, y asumiendo que la *compliance* arterial no cambia significativamente durante el ciclo respiratorio, se ha postulado y eventualmente demostrado que la magnitud de los cambios respiratorios en la presión de pulso pueden servir como un predictor de la respuesta al aporte de volumen (Fig. 26/18).

Recientemente se han desarrollado tecnologías que permiten el monitoreo en tiempo real del volumen minuto cardíaco a través del análisis de la presión de pulso en las ondas arteriales (análisis del contorno de pulso). Los algoritmos utilizados por los monitores computarizados requieren calibración con un método independiente de medida del volumen minuto cardíaco, por ejemplo la termodilución traspulmonar. La medida latido a latido del volumen de eyección por el análisis del contorno de pulso permite el cálculo automático y continuo de las variaciones del volumen de eyección, que se definen

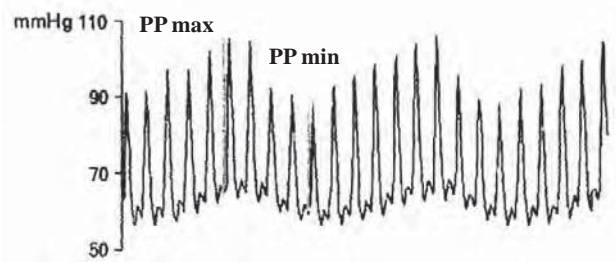


Fig. 26/18. Aspecto típico de la curva de presión arterial en un paciente ventilado con dependencia de la precarga. Obsérvense los cambios en la presión de pulso generados por los cambios en el volumen de eyección.

por los porcentajes de cambio en el volumen de eyección en un periodo de pocos segundos. Durante la ventilación mecánica, la variación respiratoria en el volumen de eyección es el determinante mayor de la variación del volumen de eyección. De acuerdo con ello, se ha demostrado que en los pacientes ventilados mecánicamente, la variación en el volumen de eyección es un marcador más exacto de la respuesta al aporte de volumen que las presiones de lleno cardiaco. Se han reportado valores de 9,5 a 12,5% como valores umbral para predecir la respuesta al aporte de volumen.

El uso de las variaciones respiratorias para estimar el volumen de eyección, y el uso de las variaciones del mismo para detectar la respuesta al aporte de volumen, está sujeto a algunas limitaciones. La primera es la influencia del volumen corriente respiratorio aportado por el ventilador. En esencia, el aumento del volumen corriente debe aumentar la presión de pulso y la variación en el volumen de eyección, pero también debe disminuir el retorno venoso y la precarga cardiaca, haciendo que la respuesta al aporte de fluidos sea de mayor magnitud. Una segunda limitación es la presencia de actividad respiratoria espontánea o arritmias, condiciones que por sí solas pueden inducir variaciones significativas en el volumen de eyección ventricular izquierdo.

LA CATETERIZACIÓN DE LA ARTERIA PULMONAR

Introducción

La cateterización de la arteria pulmonar con un catéter con un balón en su extremo distal fue descrita originalmente en 1953 por Lategalo y Rahn, pero debieron transcurrir 17 años hasta que Swan y Ganz utilizaran la técnica en el ámbito clínico. A partir de allí el empleo de los catéteres con balón de flotación colocados en la arteria pulmonar ha constituido un avance mayor en el monitoreo hemodinámico de los pacientes críticos.

En el momento actual, casi 40 años después de la introducción del catéter de arteria pulmonar, aún persiste la controversia respecto al valor del monitoreo hemodinámico invasivo con esta tecnología. ¿Existe una disminución de la mortalidad de los pacientes críticamente enfermos con el empleo del monitoreo hemodinámico invasivo? ¿La disponibilidad de información sobre el volumen minuto cardiaco y el transporte de oxígeno permite la toma de mejores decisiones clínicas y reduce el tiempo de estadía en UTI y el costo del cuidado médico? Al presente, no existen respuestas definitivas a las preguntas anteriores.

Tipos de catéter

Los catéteres de arteria pulmonar están disponibles en una

variedad de tamaños, para su empleo en pacientes adultos y pediátricos. Los mismos varían entre 60 y 110 cm de longitud y 4 a 7,5 Fr en calibre. El material del catéter es polivinilcloruro, que es semirrígido a temperatura ambiente y más blando a la temperatura corporal. La superficie del catéter está marcada cada 10 cm, lo que ayuda para establecer la localización del extremo en las cámaras cardiacas. Todos los catéteres de flotación tienen un lumen conectado a un balón de látex próximo al extremo del catéter. La insuflación del balón permite la flotación del catéter a lo largo del torrente sanguíneo y el pasaje a través de las cavidades derechas del corazón sin el empleo de radioscopia. Los volúmenes de insuflación del balón varían entre 0,5 y 1,5 ml, los diámetros entre 8 y 13 mm.

Al momento actual se cuenta con distintos tipos de catéteres:

1. El catéter de triple lumen de arteria pulmonar permite, además de medir las presiones en el extremo del catéter y en el punto proximal, la medida del volumen minuto cardiaco por técnica de termodilución. El catéter tiene 100 cm de largo y contiene tres lúmenes (presión pulmonar, presión venosa central y balón) y una línea metálica. El lumen proximal se localiza, cuando el catéter está en posición, a 30 cm del extremo distal del mismo, en la aurícula derecha o en la unión de ésta con la vena cava superior, y es utilizado para inyección del indicador térmico para la determinación del volumen minuto cardiaco, la medición de la presión auricular derecha o PVC, la administración de fluidos y drogas y la extracción de muestras de sangre. Un pequeño termistor está localizado 3,5 a 4 cm del extremo del catéter. Un alambre provee una conexión eléctrica entre el termistor y la computadora de volumen minuto, la que recoge los cambios en la temperatura en función del tiempo.
2. El cuarto lumen en los catéteres de arteria pulmonar de 7,5 Fr ofrece una vía adicional que termina en la aurícula derecha, permitiendo la medida de la PVC y la determinación del volumen minuto cardiaco sin interrupción para la infusión de fluidos y drogas.
3. Otro catéter de cuatro lúmenes contiene una vía que provee la posibilidad de realizar marcapaseo ventricular. El extremo de ésta termina a 19 cm del extremo distal del catéter, lo que permite introducir un alambre marcapaseo cuando se indica el marcapaseo cardiaco.
4. El catéter con fibra óptica posee un canal adicional que contiene dos líneas de fibra óptica para la transmisión de la luz. Una luz roja es transmitida por una de las ramas, y dependiendo de la cantidad de hemoglobina oxigenada en relación a la no oxigenada en la sangre son absorbidas, refractadas y reflejadas diferentes cantidades de luz. La evaluación de estos valores por la otra línea permite el conocimiento de la saturación de oxígeno de la sangre venosa mezclada (SvO_2) en forma continua.
5. Un nuevo dispositivo cuenta con una línea adicional que permite la medición de la fracción de eyección del ventrículo derecho, así como el volumen del mismo. Su característica particular incluye un termistor de respuesta rápida, electrodos intracardiacos, y un canal especial con extremo multiperforado para la inyección del indicador térmico. Los catéteres electrodos intracardiacos están colocados a 6 y 16 cm del punto distal del catéter. Estos electrodos se encuentran en la aurícula derecha y ventrículo derecho, respectivamente, y sensan la depolarización ventricular. La evaluación de la fracción de eyección ventricular derecha es útil en algunas situaciones particulares caracterizadas

por falla del corazón derecho.

6. Recientemente se ha descrito un catéter para la determinación continua del volumen minuto cardiaco. El mismo cuenta con un alambre que envía señales térmicas a períodos preestablecidos, que permiten un calentamiento de la sangre, que es evaluado por el termistor distal. Este dispositivo no necesita de la administración de la solución enfriada, y realiza las determinaciones en forma casi continua.

Técnica de inserción

La introducción de un catéter de arteria pulmonar en el sistema venoso se puede realizar mediante una incisión quirúrgica a nivel de una vena de la fosa antecubital, por vía percutánea por punción de una vena central con un catéter grueso, o por técnica percutánea utilizando un dilatador y una modificación de la técnica de Seldinger. La última es la técnica corrientemente utilizada en la mayoría de los casos.

La vena yugular interna y la vena subclavia son los sitios más comunes de inserción de los introductores para la colocación del catéter de arteria pulmonar. Aunque la selección del sitio de inserción depende de la habilidad del operador y de cada caso en particular, la vena yugular interna derecha es la preferida en la mayor parte de los casos. La vena subclavia izquierda sería la segunda opción. Las distancias entre los distintos lugares de ingreso y el posicionamiento del extremo del catéter en la unión de la vena cava con la aurícula derecha se indican en la Tabla 26/1.

La amplia aceptación de la técnica de Seldinger ha resultado en el desarrollo de dispositivos que tienen incluidos todos los elementos necesarios para la introducción. El principio del método de Seldinger se basa en la punción venosa con una aguja de pequeño calibre, seguido por la introducción de un alambre a través de ella para asegurar la posición en la vena, y a través del mismo la introducción de un dilatador venoso y un introductor adecuado. Se debe utilizar una técnica aséptica estricta durante la inserción del catéter de arteria pulmonar, debido a que la incidencia de infecciones está influida por la esterilidad del sitio de punción en la piel y la técnica utilizada para la realización de la operación.

Una vez posicionado adecuadamente el introductor, se procede a la calibración y nivelación del transductor y a realizar la conexión adecuada del catéter al sistema de medición. Se procede a activar el sistema de lavaje para purgar el transductor, llaves de tres vías y tubos de presión con solución salina heparinizada. Se purgan a continuación las vías del catéter y se reconoce la indemnidad del balón distal procediendo a su insuflación con 1,5 cm de aire. A partir de allí se procede a avanzar el catéter a través del introductor alrededor de 20 cm, constatándose la primera medida de presión venosa, que corresponde a la unión de la vena cava superior o inferior con la aurícula derecha. Esta posición se constata por las oscilaciones respiratorias visualizadas en el monitor. Las presiones registradas normalmente son bajas y producen dos pequeñas ondas ascendentes (Fig. 26/19).

Tabla 26/1. Distancia desde el sitio de inserción hasta la unión cava-aurícula derecha.

Localización	Distancia hasta la unión cava-aurícula derecha
Yugular interna	15 a 20 cm
Vena subclavia	10 a 15 cm
Vena femoral	30 cm
Vena antecubital derecha	40 cm
Vena antecubital izquierda	50 cm

Una vez que el catéter alcanza la aurícula derecha, se debe insuflar el balón con 1 ml de aire, lo cual evita que el extremo del mismo lesione el ventrículo o genere extrasístoles por fenómenos irritativos locales. A partir de este punto siempre se debe avanzar el catéter con el balón insuflado. Por el contrario, el catéter nunca se debe retirar desde las cámaras cardiacas con el balón insuflado. El catéter se debe avanzar suavemente, comprobando el tipo de curva y las presiones obtenidas en el monitor.

La próxima cámara alcanzada es el ventrículo derecho. Las ondas son altas, con un ascenso brusco como resultado de la sístole ventricular y un descenso más lento (Fig. 26/20). La presión sistólica es más alta en el ventrículo derecho, pero los niveles de presión al final de la diástole son similares a los correspondientes a la presión en la aurícula derecha. Cuando el catéter pasa la válvula tricúspide, se debe prestar atención al ECG para identificar cualquier ritmo ectópico que pueda aparecer, en particular si el paciente presenta isquemia o necrosis miocárdica reciente.

Una vez que el catéter alcanza la arteria pulmonar, se visualiza una onda característica (Fig. 26/21). Como resultado de la sístole ventricular derecha, se produce un aumento en la presión en la arteria pulmonar, que es recogido por el catéter y es similar a la presión sistólica ventricular. La onda sin embargo tiene un ascenso más lento, con un extremo más redondeado que el del trazado ventricular. El comienzo de la diástole comienza con el cierre de la válvula pulmonar, lo que produce una incisura dicrótica en el trazado de arteria pulmonar. La presión diastólica es mayor en la arteria pulmonar que en el ventrículo. Durante la inserción del catéter, las presiones sistólicas en el ventrículo derecho y en la arteria pulmonar son similares, pero las presiones diastólicas no, observando que la misma aumenta cuando se alcanza la arteria pulmonar.

El catéter, con el balón insuflado, se continua introduciendo hasta alcanzar la posición de enclavamiento en una rama de la arteria pulmonar. En este punto, la oclusión bloquea el registro de las presiones de la arteria pulmonar, y el catéter se encuentra recibiendo las presiones de la aurícula izquierda. La onda corresponde a la de la aurícula izquierda. La presión registrada será ligeramente mayor que la presión en la aurícula derecha. La onda muestra dos pequeñas excursiones ascendentes. El valor será 2 o 3 mm menor que el de la presión diastólica pulmonar (Fig. 26/22).

En la Tabla 26/2 se indican los valores considerados normales para las presiones registradas por el catéter de arteria pulmonar.

Una vez que se ha identificado la posición enclavada, el balón es desinflado y ello debe permitir la retoma de las presiones de arteria pulmonar. Se procede a continuación a retirar el catéter 1 o 2 cm para remover cualquier acodadura que haya quedado en el trayecto.

Para reproducir la onda de presión enclavada pulmonar, el balón debe ser reinsuflado. El enclavamiento del catéter debe ocurrir con 1,0 a 1,5 ml de aire, y la insuflación debe ser discontinuada tan pronto como aparece la onda de enclavamiento. Esto ayuda a prevenir rupturas accidentales de la arteria pulmonar por el balón. Si el trazado de enclavamiento aparece con menos de 1,0 ml de aire, el catéter estará muy distal y será necesario retirarlo. Se debe prestar atención a que cada vez que se insufla el balón, se deberá utilizar el mínimo volumen necesario para obtener una curva de enclavamiento. Las condiciones que predisponen a la ruptura de la arteria pulmonar son la migración distal del catéter, la sobreinsuflación del mismo, así como la insuflación excéntrica.

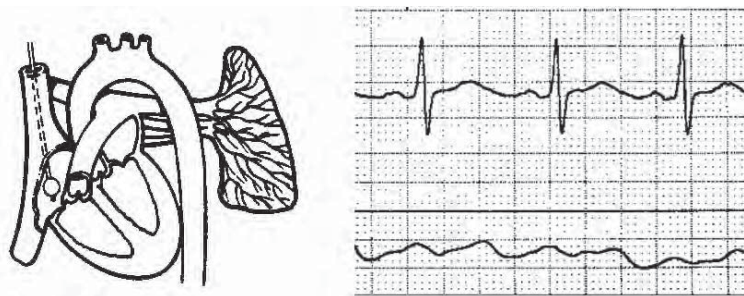


Fig. 26/19. Ondas de presión obtenidas con el extremo del catéter en la aurícula derecha.

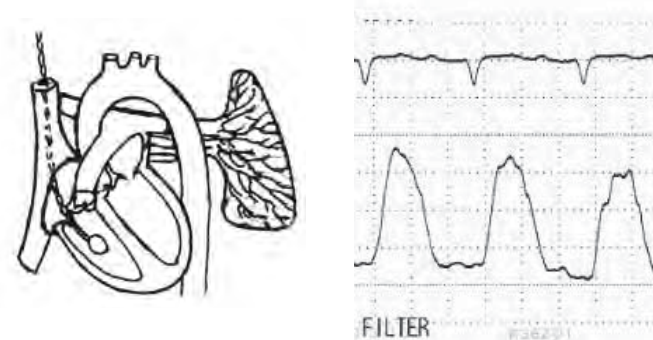


Fig. 26/20. Ondas de presión obtenidas con el extremo del catéter en el ventrículo derecho.

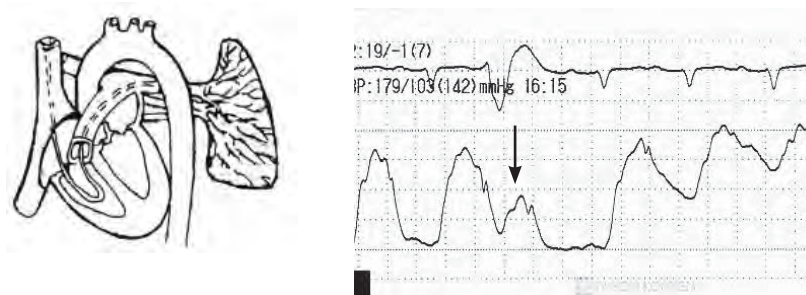


Fig. 26/21. Ondas de presión obtenidas con el extremo del catéter en la arteria pulmonar. Extrasístole ventricular en el momento en que el catéter pasa a través de la válvula pulmonar.

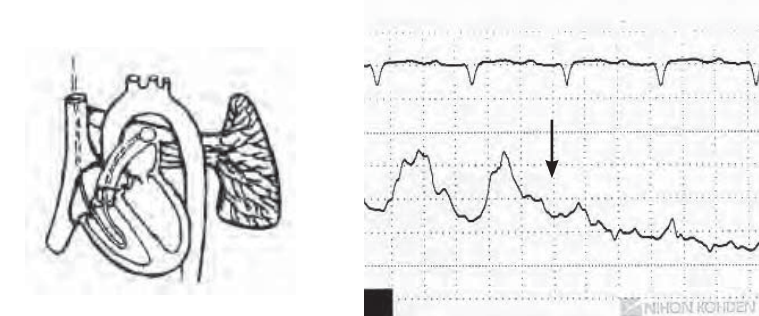


Fig. 26/22. Ondas de presión obtenidas en el momento en que se procede a la insuflación del balón. Posición enclavada.

Tabla 26/2. Valores normales de presiones vasculares

Localización	Valores normales en mm Hg
Aurícula derecha (presión media)	4
Ventrículo derecho (presión sistólica)	15 a 25
Ventrículo derecho (presión diastólica)	0 a 8
Arteria pulmonar (presión sistólica)	15 a 25
Arteria pulmonar (presión diastólica)	8 a 15
Arteria pulmonar (presión media)	10 a 20
Presión enclavada pulmonar ("wedge")	6 a 12
Aurícula izquierda (presión media)	6 a 12

Una vez terminada la maniobra de colocación del catéter, se deberá obtener una radiografía de tórax. La misma servirá para descartar la presencia de un neumotórax consecuente a la punción vascular, establecerá la posición del extremo del catéter y mostrará cualquier acodamiento o torsión del mismo dentro de las cavidades cardiacas. La presencia de éstos facilitará la ulterior migración del catéter a una posición de enclavamiento.

Se pueden encontrar dificultades en el pasaje del catéter hacia la circulación pulmonar en pacientes con fibrilación auricular, severa hipertensión pulmonar, dilatación ventricular derecha, estados de bajo volumen minuto cardiaco o ventilación asistida. Se han descrito distintas técnicas para incrementar

el flujo desde el ventrículo derecho hacia el tracto de salida pulmonar, facilitando de tal modo el posicionamiento del catéter. Si el paciente está consciente, la respiración profunda puede ayudar en tal sentido. Si el paciente se encuentra con apoyo inotrópico, el aumento transitorio del mismo con control estricto de la presión arterial y de la frecuencia cardiaca puede ayudar a la migración del catéter. En caso de dificultad insalvable, se deberá recurrir al posicionamiento bajo control radioscópico. La ecocardiografía también puede ser útil para establecer la posición del extremo del catéter y realizar su seguimiento a través de las cavidades cardíacas.

Recomendaciones para el empleo del catéter de arteria pulmonar

1. Mantener el extremo del catéter en una localización central, en una rama principal de la arteria pulmonar.
 - Durante la inserción, insuflar el balón hasta el volumen máximo recomendado (1,5 ml) y avanzar hasta una posición de enclavamiento. Desinsuflar el balón.
 - Para reducir o remover cualquier acodamiento del catéter en la aurícula o el ventrículo derechos, retirar suavemente el mismo 1 a 2 cm.
 - No avanzar el extremo del catéter a una posición muy periférica. Idealmente, el extremo debe estar localizado cerca del hilio pulmonar. Recordar que el extremo migra hacia la periferia del pulmón durante la insuflación del balón. Por tanto, es recomendable una localización central antes de la insuflación.
 - Mantener el extremo del catéter en una posición en la cual se requiera una insuflación al volumen máximo (1,0 a 1,5 ml) para producir un trazado de enclavamiento.
2. Prevenir la migración espontánea del extremo del catéter hacia la periferia del lecho pulmonar.
 - Reducir cualquier acodamiento del catéter en la aurícula o el ventrículo derechos en el momento de la inserción.
 - Controlar la curva de presión de la luz distal frecuentemente, para asegurar que el catéter no se enclave en forma inadvertida con el balón desinflado, lo cual puede inducir un infarto de pulmón. Esta es, probablemente, la medida más importante de prevención de complicaciones graves.
 - Evaluar diariamente la posición del catéter con radiografía de tórax para detectar la migración distal. Si ello ha ocurrido, retirar el catéter hacia una posición central, evitando la contaminación del sitio de inserción.
 - La migración del catéter puede ocurrir durante los traslados, en particular al área quirúrgica y durante la cirugía con circulación extracorpórea. Realizar una radiografía de tórax cada vez que el paciente es movilizado desde la unidad.
3. Insuflar el balón con una técnica adecuada.
 - Si se logra el enclavamiento con volúmenes menores de 1,0 ml, retirar el catéter hasta una posición en que se requiera el insuflado total o casi total para lograr el trazado de enclavamiento.
 - Evaluar la onda de presión distal antes de insuflar el balón. Si la onda tiene morfología de enclavamiento, no insuflar el balón. El catéter puede estar enclavado con el balón desinflado. Evaluar la posición del catéter.
 - Cuando se insufla el balón para obtener la presión enclavada, inyectar el aire lentamente bajo monitoreo continuo de la curva de presión de la arteria pulmonar. Detener la insuflación inmediatamente cuando el trazado de arteria pulmonar cambia a un trazado de presión enclavada. Remover la jeringa para permitir la rápida deflación del

balón, luego volver a colocarla en posición. No se debe utilizar aire para insuflar el balón cuando se sospecha la existencia de un *shunt* de derecha a izquierda.

- Nunca insuflar el balón más allá del máximo establecido por el fabricante. Siempre se debe emplear la jeringa con límite de volumen provista con el catéter.
 - No utilizar líquidos para la insuflación del balón, ya que puede ser dificultosa su extracción total, dificultando el vaciado del balón.
 - Mantener la jeringa fijada a la luz del balón del catéter para evitar la inyección accidental de líquidos en el balón.
4. Obtener un trazado de presión enclavada sólo cuando es necesario.
 - Si la presión diastólica de la arteria pulmonar (PADP) y la presión enclavada pulmonar (PEP) son casi idénticas, no es necesario recurrir a la maniobra de enclavamiento. Utilizar la PADP mientras no se produzcan cambios significativos en la frecuencia cardiaca, presión arterial y volumen minuto, y el estado clínico se mantenga estable. Sin embargo, en las situaciones en las cuales se producen cambios en la presión pulmonar y en el retorno venoso, la relación entre la PADP y la PEP puede cambiar con la condición clínica del paciente. En estos casos es necesaria la medición directa de la presión enclavada pulmonar.
 - Mantener el catéter enclavado un mínimo de tiempo (dos ciclos respiratorios o 10 a 15 segundos), especialmente en los pacientes con hipertensión pulmonar.
 - Evitar las maniobras prolongadas destinadas a obtener la presión enclavada. Si se encuentran dificultades, desistir de esta medición.
 - Nunca purgar el catéter con el balón insuflado en la arteria pulmonar.

Complicaciones de la cateterización de la arteria pulmonar

La mayoría de las complicaciones asociadas con la cateterización de la arteria pulmonar son aquellas relacionadas con la colocación de cualquier catéter por vía percutánea. Sin embargo, debido a las características especiales del catéter, así como de su localización y empleo en el corazón y vasos pulmonares, la técnica se asocia también con complicaciones específicas.

Las complicaciones se clasifican habitualmente en aquellas que ocurren durante la obtención del acceso venoso, durante el procedimiento de cateterización y durante la permanencia del catéter (Tabla 26/3).

Debido a que las características de las complicaciones han sido evaluadas de distinta manera por distintos autores, la frecuencia real de las mismas es difícil de establecer. A pesar de ello, se admite que la incidencia de complicaciones graves es baja, y que la mortalidad relacionada con estas complicaciones es muy rara.

Complicaciones producidas durante el acceso venoso

Punción arterial y hemorragias. La punción arterial y las hemorragias son complicaciones reconocidas asociadas con la cateterización venosa central y durante la colocación de catéteres de arteria pulmonar. Estas complicaciones pueden ocurrir hasta en el 15% de los procedimientos. Debido a que la punción arterial es fácilmente reconocible por la aparición de sangre roja con pulsación arterial, esta complicación generalmente no trae mayores consecuencias. En casos de dudas, se recomienda realizar una determinación de gases en sangre, a fin de certificar la localización de la punción. En casos excepcionales es necesario recurrir al empleo de la técnica

Tabla 26/3. Incidencia de efectos adversos relacionadas con la cateterización de la arteria pulmonar (*American Society of Anesthesiologists Task Force on Pulmonary Artery Catheterization, 1993*).

Complicación	Incidencia reportada
<i>Acceso venoso central</i>	1,1-13
Punción arterial	5,3
Sangrado en el sitio de punción	0,3-1,1
Neuropatía posoperatoria	0,3-4,5
Neumotórax	0,5
Embolia gaseosa	4,7-68,8
<i>Cateterización</i>	0,3-62,7
Arritmias menores	0,1-12,2
Arritmias graves (TV o FV)	0,1-1,5
Bloqueo de rama y bloqueo AV	1,4-34,8
<i>Permanencia del catéter</i>	0,7-11,4
Ruptura de la arteria pulmonar	0,5-66,7
Cultivo positivo de la punta	6,5
Sepsis relacionada con el catéter	0-5,6
Trombosis venosa	28-61
Tromboflebitis	2,2
Infarto de pulmón	0,02-1,5
Trombosis mural	28-61
Endocarditis	2,2
Muerte atribuible al catéter	0,02-1,5

de ecodoppler para reconocer la anatomía vascular.

A fin de evitar la complicación de sangrado, se recomienda corregir cualquier trastorno de coagulación existente previo a la punción. Si ello no es posible, no es aconsejable realizar una punción subclavia, por la imposibilidad anatómica de realizar una adecuada compresión en este lugar.

Neumotórax. El neumotórax es un riesgo reconocido durante la colocación de cualquier catéter en posición venosa central. En 20 estudios relacionadas con la colocación de catéteres de arteria pulmonar, la incidencia reconocida de esta complicación osciló entre 1 y 3%. Varios factores de riesgo aumentan la posibilidad de la misma: 1) empleo de la vía subclavia y de la técnica de punción yugular interna por vía medial, especialmente en obesos y pacientes con SDRA, 2) múltiples intentos de inserción de la aguja, 3) operador inexperto, y 4) colocación del catéter en condiciones de emergencia.

Toda vez que se coloque el catéter por vía subclavia o yugular interna, es recomendable realizar una radiografía de tórax al finalizar el procedimiento, para excluir la posibilidad del neumotórax y certificar la adecuada posición del extremo del catéter.

En ocasiones es necesario realizar tratamiento del neumotórax mediante la colocación de tubos de drenaje pleural, en particular en pacientes con evidencias de neumotórax a tensión, asistencia respiratoria mecánica o función cardiopulmonar comprometida.

Embolia gaseosa. La incidencia de embolismo gaseoso asociado con la colocación del catéter de arteria pulmonar es baja. La embolización se puede producir durante la introducción del catéter o durante la manipulación del mismo, en particular al retirarlo.

Para minimizar el riesgo de embolismo gaseoso, los catéteres deben ser colocados o cambiados con el paciente en posición de Trendelenburg. La hipovolemia y los esfuerzos inspiratorios exagerados incrementan el riesgo de embolismo gaseoso y deben ser corregidos antes de

la maniobra. El introductor, las llaves de tres vías y los restantes dispositivos deben ser adecuadamente asegurados y periódicamente revisados.

Ante la sospecha de embolismo gaseoso, se debe administrar oxígeno, colocar al paciente en decúbito lateral en posición de Trendelenburg, con la cabeza y el lado izquierdo hacia abajo, a fin de aislar el aire residual en el ápex del ventrículo derecho. En situaciones extremas se debe recurrir al empleo de inotrópicos o a maniobras de reanimación para paro cardiorrespiratorio.

Complicaciones durante la cateterización

Arritmias. Las arritmias cardíacas son la complicación más frecuente asociada con las maniobras de cateterización. La mayoría de ellas son extrasístoles aisladas auriculares o ventriculares. Menos frecuentemente se han informado taquiarritmias sostenidas.

En ocho estudios que evaluaron la presencia de arritmias cardíacas durante la cateterización pulmonar, la incidencia de esta complicación varió entre el 10 y el 80%. Las mismas ocurren habitualmente durante la inserción del catéter.

La mayoría de las arritmias que ocurren durante la cateterización se admite que son el resultado de la irritación mecánica de la aurícula o del ventrículo por el extremo de la guía metálica o del catéter. Las mismas habitualmente no aparecen cuando el catéter se introduce con el balón adecuadamente insuflado. Se debe evitar el arrollamiento del catéter dentro del ventrículo, ya que esta situación aumenta el riesgo de desarrollo de irritabilidad ventricular y arritmias. Los intentos prolongados de cateterización también se asocian con una mayor incidencia de arritmias.

Las arritmias persistentes, en particular aquellas que se asocian con inestabilidad hemodinámica o paro cardíaco, por lo general se producen en asociación con condiciones preexistentes que conducen a la irritabilidad miocárdica, tales como la isquemia aguda, shock progresivo, acidosis, hipoxia o hipo o hiperpotasemia.

El tratamiento de las extrasístoles o de las taquiarritmias consiste en el retiro o en el avance del catéter a la posición pulmonar, con lo cual dichas arritmias desaparecen. Si las arritmias persisten luego de estas maniobras, es necesario reconocer factores predisponentes de las mismas y tratarlos adecuadamente.

En casos raros se pueden producir bloqueos de rama o bloqueos AV completos durante la inserción del catéter de arteria pulmonar. En pacientes con arritmias lentas severas, se aconseja utilizar un catéter con una guía marcapaso incluida, a fin de tratar cualquier arritmia de este tipo que produzca deterioro hemodinámico.

Complicaciones durante la permanencia del catéter

Ruptura de la arteria pulmonar y hemoptisis. La ruptura de una rama de la arteria pulmonar con la aparición de hemoptisis de magnitud variable es una complicación grave de la cateterización pulmonar. La incidencia de esta complicación es baja (14 episodios en 17.164 cateterismos citados por DePietro y col.), pero su mortalidad es elevada, alcanzando del 45 al 60%.

El mecanismo de la ruptura arterial es variable. Las causas potenciales son la acción directa del extremo del catéter, con perforación de la arteria, o la ruptura de ésta por la insuflación del balón, ya sea por la insuflación excéntrica en un vaso mayor o por la insuflación excesiva en un vaso de menor calibre. Los factores que pueden incrementar el riesgo de esta complicación son la cirugía cardíaca con cir-

culación extracorpórea, la edad avanzada, la hipertensión arterial pulmonar, el empleo de anticoagulación, la excesiva manipulación del catéter y la hipotermia.

El cuadro clínico producido por la perforación de la arteria pulmonar es variable. La hemorragia en el árbol broncoalveolar produce hemoptisis, la cual puede ser masiva y comprometer la vida. Si la ruptura es subpleural, se puede producir un hemotórax. Otra forma clínica es el hematoma intrapulmonar, visualizable radiológicamente como una condensación distal al extremo del catéter (Fig. 26/23). Por fin, la ruptura puede llevar a una rápida cicatrización con formación de un pseudoaneurisma, que presenta una elevada tendencia a la ruptura secundaria.

En presencia de una hemoptisis de significación en un paciente que tiene colocado un catéter de arteria pulmonar, el primer diagnóstico será la ruptura arterial. En tal caso se debe asegurar la vía aérea, ya sea con aporte de oxígeno o, si es necesario, la colocación de un tubo endotraqueal y realización de asistencia respiratoria mecánica. En caso de una hemoptisis masiva, el paciente debe ser colocado en decúbito lateral con el pulmón sangrante en posición declive, a fin de reducir la aspiración de sangre al pulmón sano, hasta que se pueda colocar un tubo endotraqueal de doble lumen. En caso necesario, se puede realizar una broncofibroscopía y aislar el pulmón sangrante con un catéter de Fogarty e insuflación del balón. Una maniobra muy efectiva para detener la hemorragia es el retiro del catéter de arteria pulmonar 1 o 2 cm desde la posición existente, e insuflar el balón, el cual actuaría como agente hemostático al bloquear el aporte de sangre al lugar de sangrado. Si la hemorragia persiste, puede ser necesario realizar una angiografía pulmonar o una tomografía con angiografía, a fin de localizar el sitio de sangrado y proceder a la embolización selectiva si ello es necesario. En casos extremos se debe recurrir a la cirugía, que permite la ligadura del vaso sangrante o la resección del área pulmonar involucrada.

En los pacientes con un episodio autolimitado de hemoptisis o un infiltrado radiográfico asintomático relacionado con el extremo del catéter, el manejo incluye un cuidadoso seguimiento para descartar la presencia de un pseudoaneurisma de la arteria pulmonar, el cual tiene una alta incidencia de resangrado y muerte.

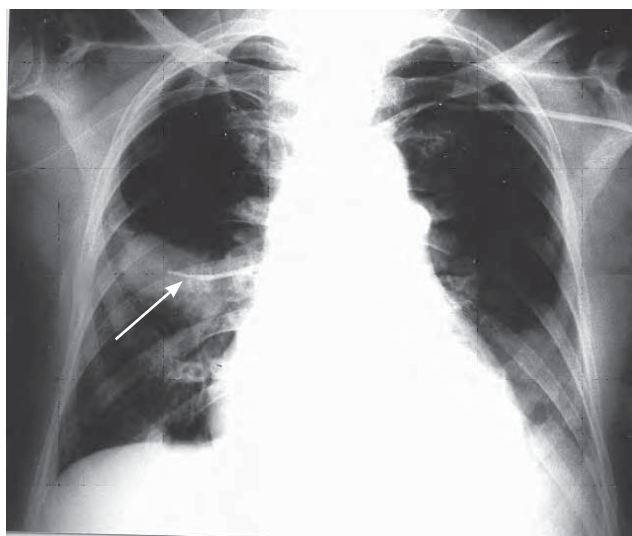


Fig. 26/23. Paciente con hemoptisis secundaria a la ruptura de la arteria pulmonar por catéter de Swan-Ganz. Obsérvese el hematoma adyacente al extremo del catéter.

Infección. La complicación que más frecuentemente requiere una intervención activa luego de la inserción de un catéter de arteria pulmonar es la infección. Se han definido varias formas de compromiso bacteriológico. La *contaminación* del catéter hace referencia a la presencia de microbios en el catéter. Esta contaminación es definida como *colonización* o *infección* en función del número de microbios determinado cuantitativamente. La *infección del sitio de inserción* hace referencia al eritema y supuración en un máximo de 2 cm desde el punto de entrada del catéter, resultante de la infección de la piel que rodea a tal lugar. La *bacteriemia relacionada con el catéter* es la presencia del mismo tipo de microbio en la sangre periférica y en la porción intravascular del catéter. La sepsis relacionada con el *catéter* hace referencia al cuadro clínico de sepsis desencadenada por el catéter intravascular. La presencia de *trombosis intravascular* o intracardiaca infectada asociada con el catéter se define como tromboflebitis séptica o endocarditis infecciosa. El embolismo pulmonar y el infarto séptico, los aneurismas micóticos de la arteria pulmonar y los abscesos pulmonares con empiema también han sido reportados.

Es difícil establecer la incidencia real de estos tipos de infección en pacientes con catéter en arteria pulmonar. Se deben descartar otras fuentes potenciales de infección antes de adjudicar un cuadro séptico al catéter, y también se debe realizar una evaluación completa del sitio de introducción, sistemas de conexión y líquidos infundidos. En los estudios que se han abocado a establecer tal incidencia, se ha reportado que el 6 al 29% de los catéteres retirados están colonizados, y el 0 al 5% se asocian con bacteriemia o funguemia.

El organismo predominantemente aislado es el Estafilococo coagulasa negativo, asociado con colonización (> 50% de los casos) o infección (>30% de los casos). Los gérmenes entéricos Gram negativos (20%) y el *Staphylococcus aureus* (30%) son la segunda causa más común de infección documentada.

Los orígenes de la infección microbiana asociada al catéter de arteria pulmonar son la piel colonizada en el sitio de punción, las vías colonizadas, la microflora de las manos de los individuos que manipulan el catéter, y la diseminación hematogena con implante en el catéter desde otro punto del organismo.

La infección asociada con el catéter de arteria pulmonar debe ser sospechada en todo paciente con un catéter colocado y uno de los siguientes signos: fiebre sin otra causa alternativa de infección, inflamación o supuración en el sitio de inserción; evidencia de un tipo nosocomial de infección (*Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium*, *Malassezia* o *Candida*), o sepsis refractaria a la terapéutica. En cualquier paciente con sospecha de infección, se deben tomar hemocultivos de venas periféricas. Un número elevado de bacterias en la sangre obtenida del catéter puede establecer la infección de éste, especialmente si existen 10^{10} o más colonias de bacterias en la muestra del catéter en relación a la muestra de sangre periférica.

Una serie de medidas reducen la posibilidad de infección de estos catéteres. La introducción a través de la vena subclavia debe ser preferida, siempre que no existan riesgos de complicaciones mecánicas. El sitio de inserción del catéter debe ser desinfectado con clorhexidina periódicamente. Los apósitos de gasa deben ser cambiados cada dos días; los apósitos transparentes, si se adhieren adecuadamente, deben ser cambiados cada cinco días. Se deben manipular lo menos posible los sistemas de conexión. Las tubuladuras deben ser cambiadas cada tres días y los transductores descartables cada cuatro días. No se debe

utilizar el catéter para la administración de soluciones de nutrición parenteral ni derivados de la sangre. El catéter, en lo posible, no debe permanecer más de cuatro días colocado. El empleo de catéteres especiales, impregnados en plata o con antibióticos, podría reducir el riesgo de colonización e infección sistémica.

Si se sospecha una infección asociada con el catéter, éste debe ser retirado y se debe iniciar terapia antibiótica empírica con cobertura para estafilococo meticilino resistente y gérmenes Gram negativos. En la infección no complicada, siete días de tratamiento son suficientes si el paciente responde bien y se negativizan los cultivos en tres días. Si la infección se complica con trombosis séptica o endocarditis, la terapéutica debe continuarse durante cuatro a seis semanas. La trombosis séptica debe ser tratada además con anticoagulantes. La infección con *Candida* debe ser tratada con una dosis total de anfotericina de 1.000 a 1.500 mg. Los pacientes tratados por una sepsis asociada con un catéter de arteria pulmonar deben ser evaluados durante cuatro a seis semanas para descartar una infección metastásica (absceso pulmonar, endocarditis, tromboflebitis séptica).

Trombosis. La trombosis en el trayecto del catéter se puede originar en el catéter mismo o en estructuras intravasculares en contacto con el mismo. Tanto por diagnóstico por imágenes como en la autopsia, se han reconocido las trombosis en el trayecto venoso y en las estructuras intracardiacas. Un estudio combinando venografía y ultrasonido detectó un 66% de trombosis en la vena yugular en pacientes críticos con cateterización durante uno a seis días. En estudios de autopsia se ha reconocido una incidencia de trombosis del 29 al 53% de los casos. Sin embargo, la repercusión clínica de esta complicación es escasa o nula.

Los factores de riesgo que se han asociado con la trombosis venosa o intracardiaca incluyen: la composición del catéter, la duración de la cateterización, la presencia o ausencia de determinadas enfermedades de base, el tipo de solución administrada y el número de intentos de canalización antes de la inserción definitiva.

Las manifestaciones clínicas incluyen signos de obstrucción venosa, presencia de una curva sobreamortiguada de presión pulmonar y dificultad para la extracción de sangre desde el catéter. La técnica más sensible y específica para certificar la trombosis es la flebografía. El ecodoppler es sensible para detectar obstrucciones completas del flujo. La ecocardiografía es útil para reconocer masas intracardiacas.

El tratamiento de la trombosis asociada con el catéter de arteria pulmonar es similar al de otros tipos de catéteres venosos centrales. Se recomienda el retiro del catéter y la administración de anticoagulantes. Si existe una obstrucción total, el empleo de fibrinolíticos puede ser efectivo.

Infarto de pulmón. El infarto de pulmón resulta de la embolización de material a través del catéter, o de la obstrucción mecánica al flujo sanguíneo por el extremo del catéter o por el balón. Los factores que pueden contribuir al infarto son la presencia de hipertensión venosa pulmonar y la reducción del flujo en las arterias bronquiales.

En una serie, el 60% de los pacientes con catéter de arteria pulmonar presentaron embolia pulmonar en la autopsia, de los cuales el 15% presentaron manifestaciones clínicas significativas asociadas con la trombosis relacionada con el catéter. Sin embargo, en las series grandes, la incidencia de embolismo pulmonar o infarto en pacientes con catéter en la arteria pulmonar fue menor del 1%. Las formas inadvertidas de lesión deben ser más numerosas.

La limitación de la duración de la cateterización y de la insuflación del balón, y el monitoreo continuo de la onda de pulso para descartar el enclavamiento espontáneo, son medidas importantes para reducir el riesgo de esta complicación.

Alteraciones mecánicas. El arrollamiento del catéter y la formación de lazos dentro del corazón es una complicación infrecuente de la cateterización pulmonar, que ocurre generalmente durante la inserción, pero que también se puede producir durante las manipulaciones ulteriores.

La formación de lazos intracardiacos habitualmente se produce durante los intentos reiterados de pasar a través de la válvula pulmonar en pacientes con un ventrículo derecho dilatado. En estos casos, el catéter se puede arrollar sobre sí mismo en el ventrículo y formar un nudo al intentar retirarlo. La hipertensión pulmonar predispone a esta complicación, así como los estados de bajo volumen minuto cardiaco. En casos de intentos prolongados de cateterización, el ablandamiento subsiguiente del catéter en su contacto con la sangre puede facilitar esta complicación.

La presencia de un anudamiento se debe sospechar toda vez que resulte dificultosa la extracción del catéter. En este caso, se debe confirmar tal situación con una radiografía de tórax. Si la misma se confirma, el retiro del catéter debe quedar en manos de un hemodinamista o de un cirujano, ya que habitualmente se debe realizar a través de la captación del mismo en el lugar del acodamiento con un dispositivo especial y su retiro por vía femoral.

Se han descrito casos en la literatura de sutura inadvertida del catéter a la aurícula derecha o al ventrículo derecho en el curso de la cirugía a corazón abierto.

Contraindicaciones

Aunque no existen contraindicaciones absolutas para el monitoreo hemodinámico, las contraindicaciones relativas incluyen la presencia de coagulopatías, trombocitopenia, enfermedad vascular periférica severa y terapia con trombolíticos. Estas condiciones están asociadas con un riesgo de sangrado profuso luego de la punción venosa y cateterización. El catéter de arteria pulmonar no debe ser utilizado en pacientes con una válvula cardiaca protésica en posición derecha, debido a que puede causar una grave malfunción de la misma. La presencia de un marcapaso endocavitario es una contraindicación relativa, debido a que el catéter de arteria pulmonar puede descolocar el electrodo o arrollarse alrededor del mismo.

Los problemas vasculares frecuentemente hacen que el monitoreo hemodinámico sea difícil, de allí que sea adecuado evaluar los riesgos y beneficios del mismo cuando se decide la inserción de un catéter de arteria pulmonar. La presencia de una enfermedad vascular aterosclerótica avanzada puede causar una modificación del recorrido vascular, aumentando el riesgo de la punción arterial. En estas circunstancias es recomendable la punción bajo control ecográfico.

La hipertensión pulmonar primaria o secundaria, tal como la causada por la estenosis mitral, aumenta los riesgos del monitoreo hemodinámico. La alta incidencia de ruptura pulmonar secundaria al uso de catéteres de arteria pulmonar se asocia en general con presiones elevadas en la arteria pulmonar.

Los estados de severa hipotensión y bajo volumen minuto cardiaco pueden hacer dificultoso el pasaje del catéter por las cavidades cardiacas, ya que el libre tránsito del mismo requiere la presencia de un flujo adecuado de sangre para llevar el balón colocado en el extremo del catéter a una posición anatómica correcta.

ANÁLISIS DE LAS ONDAS DE PRESIÓN OBTENIDAS CON EL CATÉTER DE ARTERIA PULMONAR

Las medidas de presión obtenidas con el catéter de arteria pulmonar desempeñan un rol prominente en el diagnóstico y manejo de los pacientes graves. Las presiones vasculares intratorácicas se utilizan para facilitar el estudio de los mecanismos productores de hipotensión, edema pulmonar y oliguria, y para guiar la terapéutica con fluidos, vasopresores, inotrópicos y vasodilatadores.

ONDAS NORMALES DE PRESIÓN

Presión auricular derecha. La onda de presión auricular derecha se obtiene a partir del lumen proximal del catéter de arteria pulmonar. La misma se equipara, a los fines prácticos, con la presión venosa central.

Las ondas de presión venosa central (PVC) y de presión enclavada capilar pulmonar (PCP) son similares en apariencia (Fig. 26/24). Dichas ondas pueden ser denominadas ondas venosas o auriculares debido a que las mismas son generadas por la aurícula derecha (PVC) e izquierda (PCP) respectivamente. Cuando el clínico utiliza el catéter de arteria pulmonar para obtener los valores de PVC y de PCP, existe una pequeña diferencia en la apariencia de ambas ondas debido a la diferencia en la transmisión del impulso auricular desde la aurícula izquierda y la derecha. Esta diferencia será analizada más adelante, asumiendo en este momento que ambas ondas son en apariencia similares.

Las ondas de presión venosa central creadas por las variaciones de presión en la aurícula derecha, y las ondas de presión capilar pulmonar, creadas por los cambios de presión en la aurícula izquierda, constan de tres componentes, denominados ondas auriculares A, C y V. Luego que la onda A llega a su cúspide, la onda descendente que le sigue se denomina descenso X. La localización en la cual se produce la onda C, en la rama descendente de la onda A, se denomina punto Z. El punto Z es potencialmente útil debido a que define la presión de fin de diástole en el ventrículo. La porción descendente luego de la onda C se denomina X' o X₂. La media entre el pico de la onda A y el fondo de la onda X es el valor numérico que se debe utilizar para la lectura de la PVC y de la PCP. La zona descendente que sigue a la onda V se llama descenso Y. El descenso Y es resultante de la apertura de las válvulas auriculoventriculares, creando una única cámara entre las aurículas y los ventrículos. La equilibración de presión entre los ventrículos y aurículas permite que las ondas de presión auriculares se aproximen a la presión ventricular. El equilibrio es completo al final de la diástole, un punto marcado en el ECG cerca

del final del complejo QRS. En ausencia de estenosis o regurgitación tricúspide, la presión auricular derecha provee una aproximación adecuada de la presión de fin de diástole ventricular derecha. En corazones normales, una presión media auricular de 10 mm Hg o más asegura la existencia de un adecuado volumen intravascular. Sin embargo, existe una correlación menos adecuada entre la presión media auricular derecha y la presión de fin de diástole ventricular derecha en los estados patológicos; la presión requerida para un lleno cardiaco adecuado varía significativamente en los pacientes críticos.

Un pequeño aumento en la presión puede ocurrir luego del descenso Y, que se denomina onda H u onda de diastesis.

Presión ventricular derecha. La onda de presión ventricular derecha se obtiene generalmente solo durante el procedimiento de inserción del catéter. Sin embargo, en algunos casos el extremo de éste puede pasar en forma inadvertida desde la arteria pulmonar hacia el ventrículo derecho. Este es un problema potencialmente serio, debido a la posibilidad de desencadenar arritmias ventriculares, o de inducir una interpretación inadecuada de los valores de presión.

La presencia del extremo del catéter en el ventrículo derecho se puede reconocer por la diferencia entre la morfología de la onda ventricular y de la onda de presión de arteria pulmonar, y por el hecho que la presión diastólica es menor en el ventrículo que en la arteria pulmonar.

La onda de presión ventricular se caracteriza por un aumento en la presión en la parte final de la diástole, debido a que el lleno ventricular se asocia con este ascenso (Fig. 26/25). La curva de presión de arteria pulmonar, en cambio, disminuye gradualmente a través de toda la diástole (Fig. 26/26). Una radiografía de tórax es útil para establecer la posición del catéter.

Presión en la arteria pulmonar. La onda de presión en la arteria pulmonar es generada por la contracción ventricular derecha. La presión en la arteria pulmonar depende del volumen de sangre eyectado durante la sístole ventricular y de la resistencia de la vasculatura pulmonar. El árbol vascular pulmonar normal es un circuito de baja resistencia con una enorme reserva, ofreciendo una oposición mínima al flujo durante la diástole. Debido a que el flujo dentro de la arteria pulmonar es casi nulo hacia el final de la diástole, la presión diastólica en la arteria pulmonar es sólo de 1 a 4 mm mayor que la presión enclavada pulmonar.

Presión enclavada en la arteria pulmonar (wedge). De los datos medidos con el catéter de arteria pulmonar, la presión enclavada pulmonar o presión *wedge*, es de la mayor importancia para la toma de decisiones. Cuando se registra e interpreta adecuadamente, la presión enclavada pulmonar es de considerable valor en el diagnóstico y manejo de los pacientes críticos. Desgraciadamente, existen una serie

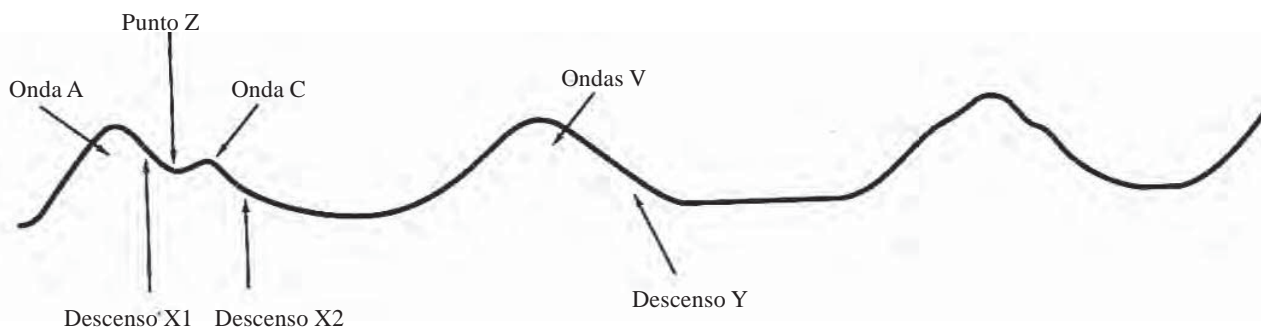


Fig. 26/24. Componentes de las ondas auriculares.

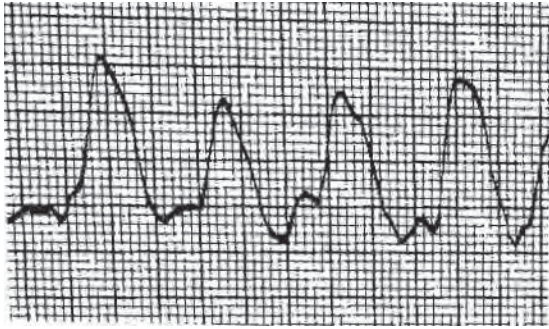


Fig. 26/25. Ondas de presión del VD.

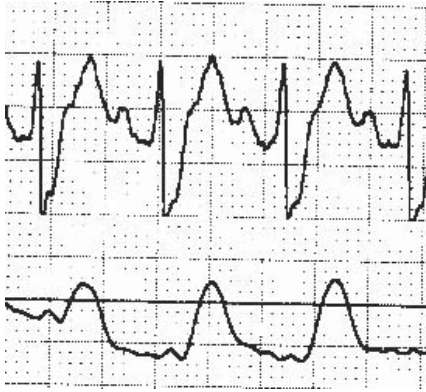


Fig. 26/26. Onda de arteria pulmonar.

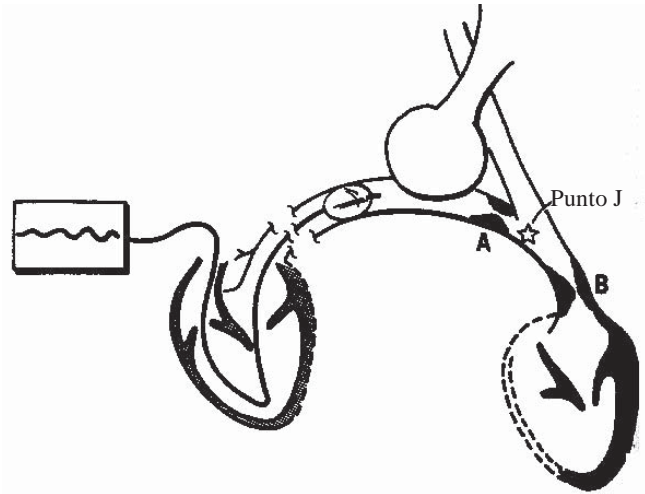


Fig. 26/27. Principio de la determinación de la presión enclavada en la arteria pulmonar.

de errores comunes en la evaluación de este parámetro, lo que hace que las decisiones tomadas a partir de estos datos erróneos puedan ser riesgosas.

La presión enclavada pulmonar se obtiene cuando el catéter con el balón insuflado interrumpe el flujo de la arteria pulmonar y registra las presiones existentes en la columna fluida que enfrenta al extremo del mismo. La oclusión de la arteria crea una columna estática de sangre entre el extremo del catéter y el punto en el cual una rama vascular distinta presenta flujo. La presión enclavada pulmonar es la presión en el punto de unión o punto j, de las columnas estáticas y con flujo de las venas pulmonares (Fig. 26/27). Cuando no existe ninguna obstrucción entre el punto j y la aurícula izquierda, la presión enclavada será idéntica a la presión auricular izquierda.

La elevada coincidencia entre la presión enclavada pulmonar y la medida directa de la presión en la aurícula izquierda se explica por la rareza de las condiciones que producen obstrucción de las venas pulmonares.

Correlación entre el ECG y las ondas de presión auricular. Cada componente de la onda auricular puede ser

identificado a través de su correlación con la actividad eléctrica que estimula la formación de los eventos mecánicos que generan las ondas (Fig. 26/28). Como ayuda práctica, conviene utilizar una regla para alinear los componentes del ECG con las formas de ondas. En el ECG, la onda P genera la actividad eléctrica que produce la contracción auricular. Debido a que la contracción mecánica de la aurícula sigue a la estimulación eléctrica, las ondas auriculares deben iniciarse inmediatamente después de la onda P. La primera onda mecánica generada es la onda A, que representa la contracción auricular.

Inmediatamente después de la contracción auricular, se inicia la contracción ventricular. La primera fase de la contracción ventricular o contracción isométrica sigue inmediatamente a la depolarización ventricular. Al final del complejo QRS, la contracción ventricular isométrica produce suficiente presión como para cerrar las válvulas mitral y tricúspide. El cierre de estas válvulas produce la próxima onda, u onda C. La onda C se produce cerca del final del QRS, y se ve como una deflexión en la rama descendente de la onda A. La onda C no siempre es distinguible claramente, en particular en el trazado de presión capilar pulmonar (PCP).

Durante la sístole, las válvulas mitral y tricúspide permanecen cerradas. La sangre de las venas cava superior e inferior continúa llenando la aurícula derecha, y la sangre de las venas pulmonares se vacía en la aurícula izquierda. La entrada de sangre en las aurículas mientras las válvulas

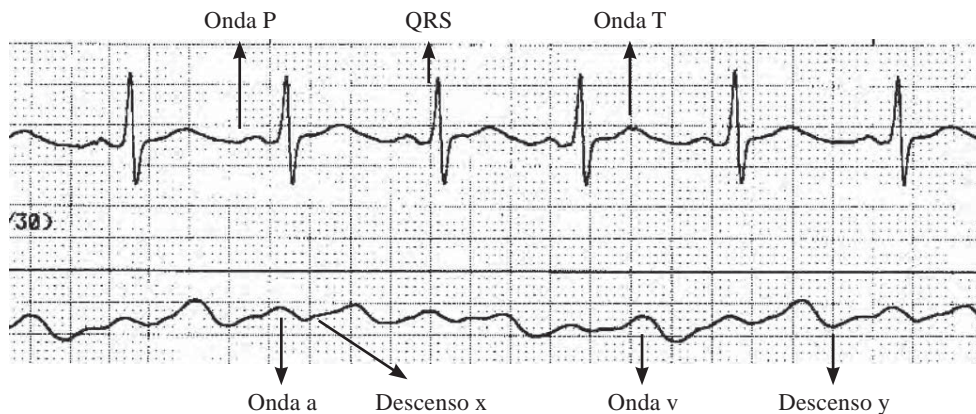


Fig. 26/28. Correlación del ECG con las ondas auriculares.

mitral y tricúspide están cerradas produce un aumento en la presión auricular. El aumento en la presión produce la tercera onda auricular, la onda V. La onda V comienza durante la sístole ventricular, expresada en el ECG en el inicio de la onda T. El valor pico de la onda V ocurre luego de la onda T, antes de que la diástole ventricular se inicie y se abran las válvulas mitral y tricúspide. Como regla, la onda V puede ser identificada entre la onda T y la próxima onda P del ECG.

La descripción precedente de las ondas es adecuada tanto para la PVC como para la PCP. Desde el punto de vista práctico, sin embargo, se debe notar una diferencia. Todas las lecturas de PCP están retardadas aproximadamente 0,10 seg. con respecto a las lecturas de PVC. Esto es debido a dos factores: 1) la contracción auricular derecha ocurre antes que la contracción auricular izquierda, y 2) la transmisión del impulso está retardada desde la aurícula izquierda hasta el extremo del catéter de la arteria pulmonar. La lectura de la PVC se obtiene en el orificio auricular (extremo proximal) del catéter, el cual se encuentra situado en la aurícula derecha, no existiendo en tal caso ningún retardo en la transmisión.

La lectura de la onda A de la PCP está habitualmente relacionada con el complejo QRS mas que con el intervalo P-R. La onda C, si está presente, se encuentra en el segmento ST, aunque difícilmente la misma se observe en este trazado. La onda V está retardada hacia el final del intervalo T-P, más que próxima a la onda T, como en el caso de la lectura de PVC (Tabla 26/4).

Se debe tener en cuenta que en pacientes sometidos a cirugía cardiovascular, es habitual que el cirujano deje colocado un catéter en la aurícula izquierda. En este caso, las mediciones realizadas no presentarán el retardo de transmisión descrito anteriormente, y la relación con las ondas del ECG será similar a la existente en la curva de PVC medida en la aurícula derecha.

TÉCNICA ADECUADA DE LECTURA DE LAS ONDAS

La localización de cada una de las ondas individuales tiene implicancias prácticas para la identificación de anomalías así como para la interpretación de la hemodinámica normal. La localización de la onda A es importante debido a la correlación existente entre el valor medio de la onda A y la presión de fin de diástole ventricular. La media de la onda A se aproxima a la presión de fin de diástole ventricular por una razón principal: la presión media de la onda A provee un valor cercano al final del complejo QRS, que es aproximadamente el final de la diástole, comenzando inmediatamente después la sístole.

El único método adecuado de medición es a través del registro gráfico de la onda y su comparación simultánea con el ECG. Una vez obtenidos los valores máximo y mínimo de la onda A para el registro, se procederá a obtener su valor medio, utilizando la fórmula $(\text{Max} + \text{Min})/2$. Se han sugerido otras formas de lectura de la presión capilar pulmonar. Una es localizar la meseta inmediatamente anterior al inicio de la onda A. Este hace referencia a la

onda H. Pocas veces se presta este valor a una lectura fácil. Lo mismo ocurre con la segunda localización sugerida para la lectura de la onda A, es decir el punto Z, colocado al comienzo de la onda C, cerca del final del complejo QRS.

PRESIÓN DE ENCLAVAMIENTO PULMONAR Y PRESIÓN CAPILAR PULMONAR

El árbol vascular pulmonar normal ofrece escasa resistencia al flujo. Aproximadamente el 60% de la resistencia pulmonar total es precapilar (arterial), mientras que el restante 40% es poscapilar (venoso). La presión de enclavamiento pulmonar (PEP), tomada en una rama de la arteria pulmonar, es una estimación poco adecuada de la presión promedio a nivel de los capilares. Cuando la resistencia pulmonar arterial y venosa están normalmente distribuidas, la ecuación de Gaar predice la presión capilar (Ppc) por la fórmula: $P_{pc} = PEP + 0.4 (P_{pa} - PEP)$, donde P_{pa} = presión arterial pulmonar media (Fig. 26/29). En nuestra experiencia utilizamos el valor preonda A como punto de referencia para establecer la presión de fin de diástole ventricular.

Normalmente, la Pcp es solo unos pocos milímetros de mercurio mayor que la PEP. Sin embargo, puede haber una gran diferencia entre la Ppc y la PEP cuando existe un aumento de la resistencia venosa, especialmente si el volumen minuto cardiaco es elevado. Un ejemplo de un desorden en el cual existe una marcada discrepancia entre la Pcp y la PEP es la enfermedad pulmonar venooclusiva. Esta patología se caracteriza por hipertensión pulmonar, evidencia clínica y radiográfica de edema pulmonar debido a una elevada Ppc, y una PEP normal. La gran diferencia entre la Ppc y la PEP es debida a la extraordinaria resistencia en las pequeñas venas pulmonares que se encuentran entre los capilares pulmonares y el punto j. Una situación similar, pero mucho más frecuente, es la que se produce en el Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). En estos casos, una presión de enclavamiento pulmonar de 14 mm Hg puede estar asociada con una presión capilar ≥ 20 mm Hg.

La contribución relativa de los componentes arterial y venoso a la resistencia vascular pulmonar total puede ser evaluada por la inspección de la caída en la onda de presión desde la Ppa a la PEP luego de la insuflación del balón del catéter de arteria pulmonar (Fig. 26/30). El concepto es que existe una caída inicial rápida en la presión debido a la resistencia arterial y una caída ulterior lenta debida a la resistencia venosa. Se ha utilizado el punto de inflexión para estimar la Ppc. Sin embargo, es problemática la definición confiable de este punto de inflexión en la curva de enclavamiento pulmonar, por lo que no puede considerarse como un valor reconocido y aceptado en la práctica clínica. El hecho importante a tener en cuenta es que la presión de enclavamiento pulmonar es una estimación de rango amplio de la presión capilar pulmonar; el valor real de esta última se encuentra habitualmente entre la presión arterial pulmonar media y la presión de enclavamiento. En un paciente con presión de enclavamiento normal y presión pulmonar elevada, el asumir que la presión capilar es igual a la de enclavamiento podría derivar en graves errores terapéuticos. Lamentablemente, no existe un modo preciso y sencillo de estimar la primera. Una forma de estimación podría ser la utilización de la ecuación de Gaar sustituyendo el valor de resistencia venosa pulmonar (0,4) por un valor superior (0,6) asumiendo que dicha resistencia se ha incrementado al 60%.

Tabla 26/4. Diferencias en las correlaciones de PVC y PCP con el ECG.

Onda	PVC	PCP
A	En el intervalo P-R	Final del QRS
C	Final del QRS	Segmento ST
V	Cerca del final de la onda T	En el intervalo T-P

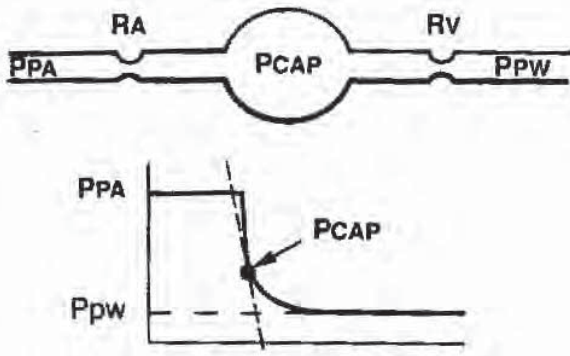


Fig. 26/29. Resistencia vascular pulmonar.

RELACIÓN ENTRE LOS VALORES DE PRESIÓN DIASTÓLICA PULMONAR Y PRESIÓN CAPILAR PULMONAR

Uno de los aspectos fisiológicos y clínicos más importantes en la lectura de las ondas vasculares está relacionado con los conceptos de presión y flujo sanguíneo. En esencia, la sangre se mueve desde un lugar de alta presión a uno de menor presión, aunque pueden influir otros factores. La presión arterial media (PAM) debe ser lo suficientemente alta como para poder impulsar la sangre hacia adelante. Conceptualmente esto establece que la PAM originada en la aorta debe ser suficiente para impulsar la sangre hacia la aurícula derecha. De igual modo, la presión arterial media en la arteria pulmonar (PAMP) debe ser suficiente para impulsar la sangre hacia la aurícula izquierda. Desde la perspectiva de la interpretación de las ondas, la presión en la aurícula izquierda nunca puede exceder la presión media en la arteria pulmonar, ya que en tal circunstancia la sangre refluiría hacia el pulmón. Desde el punto de vista práctico, cuando se leen las ondas de presión, en particular la PEP, se debe recordar que la misma debe ser inferior a la PAMP. Si la PEP, y la consiguiente estimación de la PCP, son mayores que la PAMP, se debe identificar alguna causa de error.

En adición a que la presión media pulmonar debe ser más alta que la presión capilar pulmonar, como regla, la presión diastólica pulmonar (PDP) habitualmente también es más alta que la PCP. Esto es cierto primariamente debido a que un gradiente de presión debe existir entre la PAMP y la PCP. Si la PCP iguala a la PDP, la diferencia de presión que impulsa la sangre será muy pequeña. En la práctica, se asume que la PDP también debe ser mayor que la PCP.

Es posible determinar valores aproximados de PCP a través de los de PDP, conociendo la relación existente entre las mismas. Normalmente, la PCP es aproximadamente 1 a 4 mm Hg menor que la PDP. Tal relación sólo está presente en condiciones normales o cuando existe una hipertensión pulmonar pasiva. De las tres formas de hipertensión pulmonar: primaria, activa secundaria y pasiva secundaria, sólo esta última mantiene la relación entre PCP y PDP.

La hipertensión pulmonar primaria, de causa desconocida, y la hipertensión pulmonar secundaria a obstrucción o pérdida de la vasculatura pulmonar, producen una marcada elevación en la presión de la arteria pulmonar sin aumento concurrente en la PCP. Cualquier aumento de la PCP en estas circunstancias deberá atribuirse a un aumento en la presión auricular izquierda asociada. Sin embargo, tanto la hipertensión pulmonar primaria como secundaria activa producen elevaciones en la PDP sin ser necesariamente el resultado de un aumento de la presión en las cavidades izquierdas. En

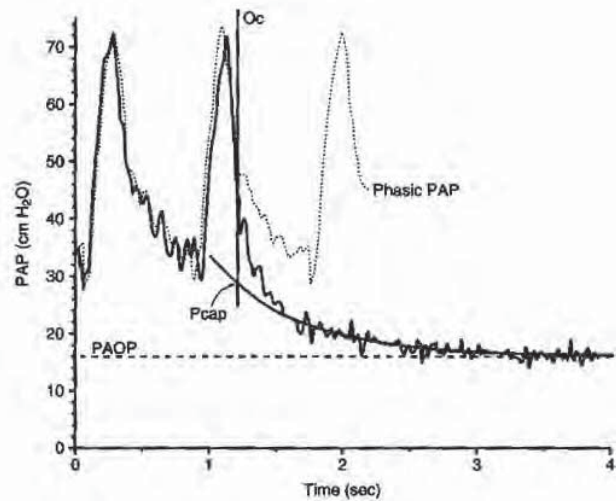


Fig. 26/30. Determinación de la Ppc por análisis de las ondas en humanos (Colle y col.).

estos casos la PCP no aumenta marcadamente, produciéndose una discrepancia (gradiente) en la relación PAD-PCP.

En la hipertensión pulmonar pasiva, la presión pulmonar aumenta a fin de superar el aumento en la presión auricular izquierda. Sólo en este caso, la relación PAD-PCP se mantiene, debido al aumento simultáneo de ambas presiones.

RELACIÓN ENTRE LAS PRESIONES VASCULARES Y LAS PRESIONES ALVEOLARES

Para la determinación de la presión enclavada pulmonar es necesaria una adecuada posición del catéter para permitir que exista un flujo ininterrumpido de sangre entre el extremo del mismo y la aurícula izquierda. Si el catéter está colocado en un lugar inadecuado, puede existir una interrupción del flujo sanguíneo y una transmisión no satisfactoria de las presiones. Por ejemplo, cuando la presión alveolar excede a la presión vascular, lo cual puede ocurrir en áreas de baja perfusión pulmonar, se puede interrumpir la circulación.

Teóricamente, existen tres zonas de perfusión en el pulmón (Fig. 26/31). Basado en las características anatómicas del órgano y los efectos de la gravedad, las áreas superiores tienen menor perfusión que las regiones inferiores. La menor perfusión resulta en una situación en la cual la presión alveolar puede superar tanto las presiones de influjo arterial como de eflujo venoso (Zona I). Si el catéter está colocado en esta zona, no existe una vía permeable hacia la aurícula izquierda. Lo que el transductor registrará probablemente será la presión alveolar.

En la Zona II, la presión arterial excede a la alveolar, aunque la alveolar excede a la presión venosa. En esta zona, el flujo sanguíneo se produce aunque existe un efecto constrictor al eflujo debido a la presión alveolar. En esta situación no hay una lectura adecuada de la presión auricular izquierda.

En la Zona III, tanto la presión arterial como la venosa exceden a la presión alveolar. El catéter en esta zona medirá adecuadamente la onda auricular izquierda. La identificación del tipo de zona en la cual se encuentra localizado el catéter puede ser difícil debido a que las zonas pueden cambiar dependiendo de los cambios en la presión alveolar. Por ejemplo, durante la asistencia respiratoria mecánica, la Zona I puede aumentar de tamaño.

Como regla, cuanto más bajo esté situado el extremo del catéter en relación al nivel de la aurícula izquierda, más

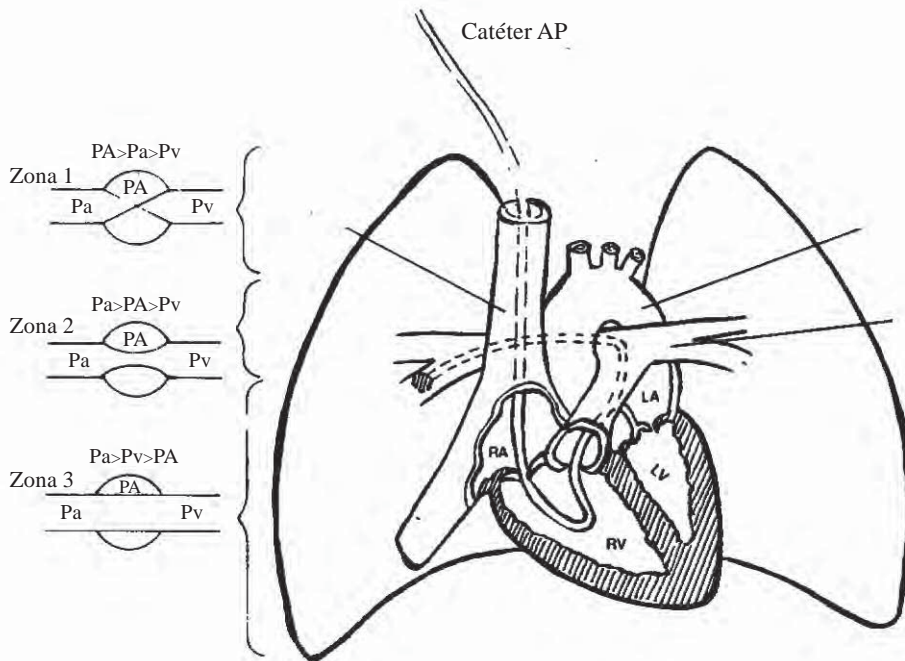


Fig. 26/31. Las zonas del pulmón y la posición adecuada del catéter de arteria pulmonar. (PA: presión alveolar; Pa: presión arterial pulmonar; Pv: presión venosa pulmonar)

probable es que se encuentre en una zona tipo III. En la Tabla 26/5 se indican los criterios para asegurar condiciones relativas a la posición en Zona III. Por otra parte, una radiografía lateral de tórax permitirá confirmar la localización adecuada del catéter.

A pesar de las consideraciones precedentes, se admite que en los pacientes críticos, en particular con SDRA, excepcionalmente el catéter puede actuar como si estuviera en una zona no III. Se presume que el catéter está situado en una zona inadecuada cuando se reúnen las siguientes condiciones: la PEP es similar al nivel de PEEP aplicado; el trazado de PEP no muestra ondas de presión auricular, y el cambio durante el ciclo respiratorio en la medida de la PEP (Δ PEP) es significativamente mayor que el cambio en la presión de la arteria pulmonar (Δ Ppulmonar) sistólica (Fig. 26/32). Otro hallazgo que se puede observar en esta circunstancia es un cambio 1:1 en la PEP y en la PEEP a medida que se modifica la PEEP.

INFLUENCIA DE LA RESPIRACIÓN SOBRE LAS ONDAS VASCULARES

Una de las dificultades más comunes en la interpretación

Tabla 26/5. Criterios para asegurar condiciones de Zona III.

1. El trazado enclavado debe mostrar las ondas "a" y "v".
2. Las ondas auriculares deben desaparecer rápidamente al desinsuflar el balón, mostrando un trazado característico de arteria pulmonar.
3. No debe existir una acentuada excursión de la línea de base con los movimientos respiratorios.
4. La presión enclavada pulmonar debe ser menor que la presión diastólica pulmonar y que la presión media pulmonar.
5. La obstrucción del catéter debe ser excluida mediante un test de lavado rápido y por la fácil aspiración de sangre.
6. En la posición enclavada, se debe aspirar sangre con un alto nivel de oxigenación. Sin embargo, se puede producir una arterialización incompleta si la muestra se obtiene de un área con baja relación V/Q, por ejemplo, en presencia de atelectasias o neumonías.

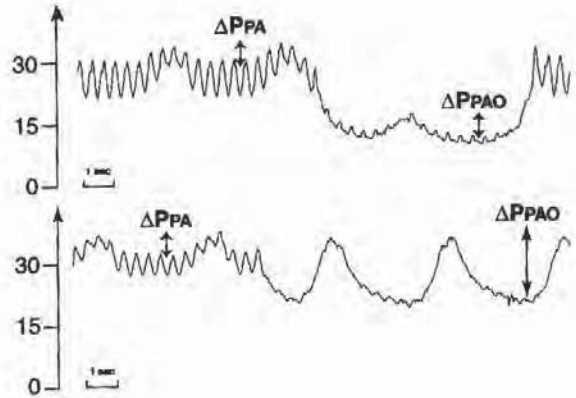


Fig. 26/32. Comparación en los cambios en la presión arterial pulmonar sistólica (PPA) y la presión de oclusión pulmonar (PPAO) durante la ventilación mecánica. En la parte superior se observa la similitud de los cambios inducidos por la ventilación con el catéter en posición en la Zona III. En la parte inferior se observa la gran diferencia entre el cambio en la PPAO y en la PPA cuando el catéter no se encuentra en la Zona III al final de la inspiración. (Teboul y col.).

de las ondas venosas es la presencia de artefactos inducidos por los movimientos respiratorios. La localización de los puntos apropiados para leer las ondas puede ser difícil, dependiendo del modo de ventilación mecánica y el tipo de patente respiratoria.

Las presiones medidas dentro del tórax es muy probable que se vean influidas por artefactos asociados con la respiración. Los artefactos son causados porque la presión intravascular efectiva es una función de la presión transmural intratorácica. La presión transmural (PTM) se obtiene sustrayendo la presión intrapleurales de la presión intravascular. A continuación se explica el concepto de presión transmural y su influencia sobre las presiones intravasculares.

La presión transmural. Si los vasos sanguíneos fueran independientes de las fuerzas exteriores a los mismos, sólo

las presiones internas afectarían el flujo sanguíneo. En este caso, las presiones transmitidas al transductor podrían reflejar adecuadamente todos los factores que influyen en el flujo sanguíneo.

En el organismo, sin embargo, y particularmente en el tórax, los vasos sanguíneos no son independientes de los factores externos. Durante la inspiración, por ejemplo, la presión fuera de los vasos disminuye. La presión externa a los vasos sanguíneos es generada por el espacio intrapleurar. En la inspiración, la presión intrapleurar disminuye, habitualmente de -3 a -8 mm Hg, dependiendo del efecto de la gravedad en el espacio pleural. El efecto de esta presión negativa es la tracción de los vasos sanguíneos hacia afuera. La combinación de las presiones intra y extravasculares es lo que se refiere como presión transmural. Algunos ejemplos ayudarán a entender este concepto.

Cuando la presión capilar pulmonar (PCP) es de 10 y la presión intrapleurar de reposo normal es -3, la presión capilar pulmonar transmural será de $10 - (-3) = 13$. Se comprueba que la presión efectiva de distensión es mayor que la presión medida por el catéter. En la mayoría de los casos, esta pequeña diferencia no tiene valor clínico. Dependiendo del grado de cambios en la presión intrapleurar, sin embargo, la diferencia puede ser significativa. Por ejemplo, cuando el esfuerzo inspiratorio es grande, produciendo un gran cambio en la presión intrapleurar, la presión transmural puede aumentar considerablemente, aunque no se refleje tal aumento en la determinación con el catéter de arteria pulmonar (Fig. 26/33).

La razón por la que las ondas varían con la respiración es primariamente una función de la referencia externa del catéter a la presión atmosférica para la lectura del cero. Debido a que la presión que rodea a los vasos sanguíneos en el tórax es cercana a la atmosférica, pero está influenciada por la presión pleural, el empleo de un sistema de transducción referenciado a la presión atmosférica y no a la presión pleural puede introducir errores en el análisis de los valores. En la mayoría de los casos, el error es pequeño debido a que la presión intrapleurar normal (-3 mm Hg) es cercana a la atmosférica (0). Sin embargo, existen muchas circunstancias en las cuales la presión intrapleurar no es cercana a la atmosférica. La identificación de las condiciones en las cuales la presión intrapleurar es sustancialmente distinta de la presión atmosférica provee la

base para una correcta interpretación de los valores hemodinámicos en presencia de artefactos respiratorios.

Causas de error con las variaciones respiratorias. Virtualmente todos los sistemas de monitoreo hemodinámico emplean un transductor localizado fuera del organismo. A los efectos de que el transductor pueda realizar la medición, se toma un punto de referencia o de base. Este punto de referencia es la presión atmosférica. A partir de este punto de referencia, cualquier cambio en la presión en los vasos sanguíneos va a ser medido por el transductor externo.

El sistema precitado tiene como inconveniente que no mide la presión intrapleurar. Cuando se muestra la onda de pulso venoso, la presión hemodinámica verdadera (presión transmural) es distorsionada. Como resultado de esta distorsión, la onda hemodinámica se altera, mostrando habitualmente una fluctuación de la línea de base.

A los efectos de evitar las mediciones incorrectas, se debe realizar una aproximación a la presión intrapleurar. Esto se logra más comúnmente leyendo las ondas de presión cuando la presión intrapleurar está próxima a lo normal. La presión intrapleurar está cercana a la línea de base cuando no existen presiones inspiratorias ni espiratorias. El flujo de gas al final de la espiración es, o debería ser, cero. El final de la espiración es, por lo tanto, el punto más frecuentemente utilizado como referente de una presión intrapleurar estable (Fig. 26/34).

Un aspecto importante a tener en cuenta es el tipo de distorsión producido por los ciclos respiratorios. En el paciente crítico, la respiración puede ser espontánea o asistida con un respirador. En cualquier caso, la distorsión más significativa de la onda de pulso es producida por el modo en que se produce el cambio más importante de la presión intrapleurar. El componente respiratorio que produce la mayor distorsión es la respiración espontánea; así, cuando el paciente se encuentre en asistencia respiratoria, una respiración desencadenada espontáneamente podrá producir una distorsión sustancial en la onda de pulso. La ventilación mecánica tiende a producir menos efectos sobre la onda de pulso debido a que la ventilación a presión positiva se introduce en el aparato respiratorio, no directamente en el espacio pleural. La masa pulmonar tiende a absorber la presión generada por el ventilador. En los sujetos con pulmones sanos, con alta *compliance*, la presión es fácilmente conducida a través del parénquima pulmonar

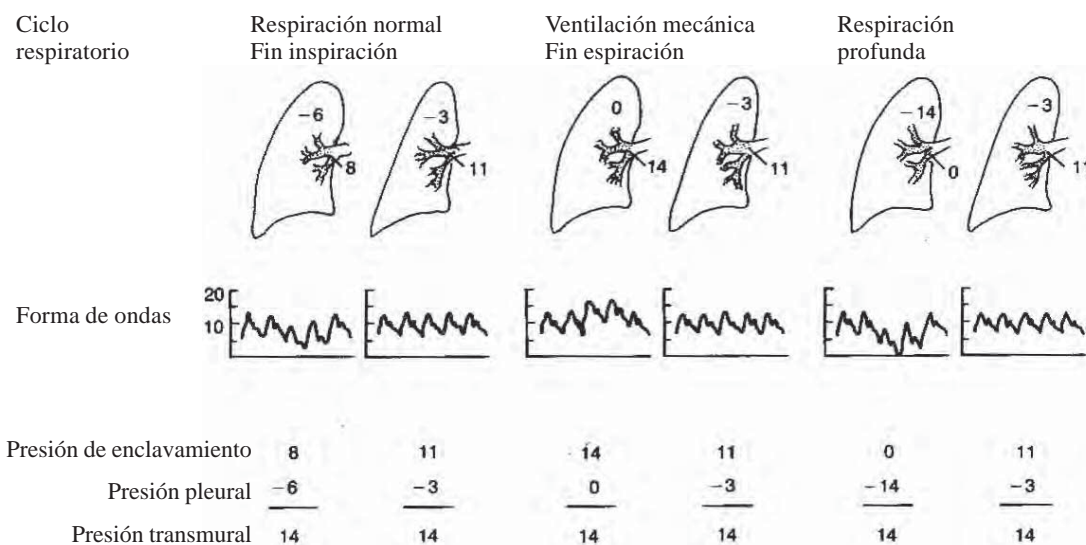


Fig. 26/33. Relación entre las presiones de enclavamiento, pleural y transmural en relación con la respiración (Ahrens y Taylor).

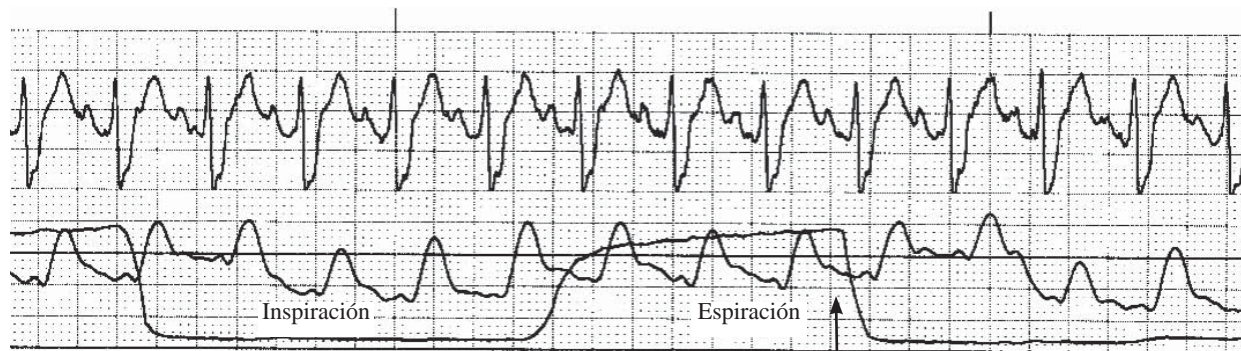


Fig. 26/34. Relación de las curvas de presión de arteria pulmonar y capnografía. La flecha indica el final de la espiración, punto donde se deben realizar las mediciones.

y llega con pocas modificaciones a la pleura; en cambio, en los pacientes con pulmones consolidados, la transmisión de presión a la pleura es muy escasa, y por tanto, muy limitada la interacción con la presión intravascular.

En un paciente con respiración espontánea, la onda de pulso disminuirá durante la inspiración. A fin de identificar la correcta localización en la cual leer los valores de presión, se debe utilizar la onda inmediata anterior al inicio del esfuerzo inspiratorio. Como en la respiración normal la inspiración habitualmente es más corta que la espiración, el período inspiratorio puede ser identificado estableciendo cuál es el sector de ondas más corto. Típicamente, el período más largo de respiración es el espiratorio. Dos excepciones potenciales existen: en la ventilación con inversión de la relación I:E, la espiración es más corta que la inspiración. La segunda excepción es el paciente con taquipnea de más de 30 respiraciones por minuto, en la cual los tiempos inspiratorio y espiratorio pueden ser similares. En estos casos, se produce tal distorsión de las ondas que puede ser difícil o imposible realizar una adecuada evaluación de las mismas. Como regla, se admite que la presión intrapleurales es mayor que la esperada debido a la espiración activa y, como consecuencia, los valores hemodinámicos serán artificialmente altos.

Cuando un paciente se encuentra en asistencia ventilatoria, la interpretación de los valores en las ondas depende de si el paciente desencadena el esfuerzo ventilatorio o está dependiente totalmente del respirador.

En los pacientes que no desencadenan el esfuerzo ventilatorio, la única distorsión en la onda de pulso será la producida por la respiración a presión positiva generada por el respirador. Dicho artefacto podrá o no ser significativo, dependiendo de la *compliance* pulmonar del paciente. Como regla, la ventilación a presión positiva produce un ligero ascenso en la línea de base durante la inspiración.

Si el paciente desencadena el esfuerzo ventilatorio, la respiración espontánea podrá producir un descenso en la onda. Esta onda descendente puede ser seguida por un artefacto positivo generado por el ventilador. La clave para leer este tipo de artefacto es identificar el inicio inspiratorio y leer la onda antes de éste. Tanto el descenso inspiratorio como el ascenso ulterior en la onda de pulso están influenciados por la presión intrapleurales y deben ser evitados. Es necesaria la localización del final de la espiración, justo antes de la deflexión negativa de la próxima inspiración, para obtener valores correctos.

El empleo del monitoreo de la presión en la vía aérea para identificar puntos específicos en el ciclo respiratorio es útil para ayudar a obtener un análisis más adecuado de las ondas de pulso. El monitoreo de la presión en la vía aérea es relativamente simple, requiriendo solo un transductor y

un amplificador conectado al tubo del ventilador próximo al tubo endotraqueal. El monitoreo de la presión en la vía aérea permite la fácil identificación del final de la espiración y su adecuada comparación con las ondas de pulso. Otra forma de obtener un punto de referencia del fin de espiración es utilizando la curva de capnografía (Fig. 26/34).

En pacientes con presión positiva de fin de espiración (PEEP), la medición de la PEP puede ser dificultosa. En estas circunstancias, si la PEEP se asocia con un aumento de la PEP, ello puede responder a tres motivos:

1. La PEEP no está alterando la presión capilar transmural, y la presión de enclavamiento es real.
2. La PEEP está comprimiendo los capilares, por lo que en realidad se está midiendo la presión alveolar.
3. La PEEP que rodea al corazón disminuye la distensibilidad del ventrículo izquierdo, incrementando la PEP a pesar de mantenerse el mismo volumen de fin de diástole.

Desafortunadamente, es muy difícil identificar exactamente la causa del incremento de la PEP en un paciente con PEEP. En estos casos, se sugiere que las presiones tomadas se utilicen solo como datos paramétricos y no absolutos.

Por último, se debe destacar que en presencia de hiperinsuflación dinámica y PEEP intrínseca, la determinación de la presión enclavada pulmonar puede sobreestimar el valor de presión de fin de lleno ventricular izquierdo, y asociarse con hipovolemia efectiva si se somete al paciente a una restricción hídrica en función de los valores obtenidos.

UTILIDAD PRÁCTICA DE LA DETERMINACIÓN DE LA PRESIÓN DE ENCLAVAMIENTO PULMONAR

Presión de enclavamiento pulmonar y precarga

El principio de Frank-Starling establece que la fuerza de contracción ventricular está determinada por la longitud de la fibra muscular cardíaca al final de la diástole, o sea en el nivel de máxima precarga. La longitud de la fibra miocárdica en el momento inmediato anterior a la sístole se correlaciona estrechamente con el volumen de fin de diástole ventricular izquierdo (VFDVI). Por su parte, el VFDVI está determinado por la *compliance* del ventrículo y por su presión de distensión o presión transmural, la que es igual a la presión de fin de diástole ventricular (PFDVI) menos la presión pericárdica.

Al no existir un método simple que permita evaluar en forma seriada el VFDVI a la cabecera del paciente, la adecuación de la precarga generalmente se evalúa por la presión enclavada pulmonar o presión capilar pulmonar (PCP), asumiendo que estas son equiparables. Sin embargo, para que la presión de enclavamiento provea una estimación clínica adecuada de la precarga, la misma debe aproximarse a la PFDVI, y la relación de esta última con el VFDVI no debe

estar alterada por anomalías en la *compliance* miocárdica o por aumentos de la presión yuxtacardiaca.

En el corazón normal, la PEP media se aproxima estrechamente a la PFDVI. Sin embargo, la PEP puede sobreestimar la PFDVI cuando existe una estenosis mitral o cuando aparece una onda V grande. En este último caso, la PFDVI se refleja mejor por la presión medida justo antes del comienzo de la onda V. A la inversa, una disminución en la *compliance* ventricular debido a hipertrofia o isquemia miocárdica, puede determinar que la PEP sobreestime significativamente la precarga o VFDVI. Cuando disminuye la *compliance* ventricular o existe hipovolemia, la sístole auricular produce un aumento significativo en la presión intraventricular justo antes del comienzo de la contracción ventricular. En este caso, la PFDVI es mejor estimada por la presión en el punto Z, justo después del pico de la onda A.

En pacientes con insuficiencia aórtica aguda, la regurgitación de sangre hacia el ventrículo izquierdo aumenta rápidamente la presión de dicha cámara, y la válvula mitral se cierra antes de que concluya la diástole, por lo que continuará regurgitando sangre con gran incremento de la presión de fin de diástole ventricular izquierda, sin que ello afecte la presión media auricular, y por tanto, sin aumentar la presión capilar pulmonar.

Los dos factores que tienen el efecto más profundo sobre la relación entre PEP y VFDVI son las reducciones en la *compliance* ventricular y los aumentos en la presión yuxtacardiaca. Una reducción de la distensibilidad ventricular debida a una hipertrofia muscular o a una rigidez aguda inducida por isquemia pueden condicionar la necesidad de una alta PEP para lograr una precarga óptima. En forma similar, cuando la presión yuxtacardiaca está aumentada debido a un aumento del volumen pulmonar, a una espiración forzada o al empleo de PEEP, la medida de la PEP puede sobreestimar la presión de lleno transmural que influye en el VFDVI. Dada la variabilidad potencial en la *compliance* ventricular y en la presión yuxtacardiaca, no es sorprendente que los estudios en los pacientes críticos hayan demostrado solo una modesta correlación entre el VFDVI y la PEP.

En un paciente en particular, la PEP que representa la precarga óptima es mejor definirla por la evaluación de la respuesta hemodinámica a una carga de fluidos. Luego de realizar una medición basal, se administran bolos de fluido hasta que la PEP aumenta al menos 3 a 5 mm Hg, luego de lo cual se reevalúan los datos hemodinámicos. La PEP correspondiente a una precarga óptima puede ser definida como aquella por encima de la cual, subsiguientes aumentos, sólo producen un mínimo aumento en el volumen de eyección ventricular. En individuos normales, la PEP óptima se estima entre 10 y 12 mm Hg. Numerosos autores han demostrado que si bien una presión de llenado de 12 mm Hg es adecuada en pacientes con *compliance* cardíaca normal, caso de los portadores de hemorragia gastrointestinal o trauma; una presión mayor, de 14 a 18 mm Hg, puede ser requerida para el llenado ventricular óptimo en patologías que cursan con disminución de la *compliance*, tales como la isquemia de miocardio. Los pacientes portadores de cardiomiopatías dilatadas y los que se encuentran en el posoperatorio de cirugía cardíaca, por su parte, pueden requerir mayor volumen, y por tanto mayor presión, a fin de lograr una respuesta cardíaca adecuada. Por último, en los pacientes con estados sépticos inflamatorios que se asocian con alteraciones de la *compliance* ventricular, la mejor presión de lleno puede ser difícil de definir. Las anteriores son recomendaciones generales, debiendo tenerse presente que cada situación

particular puede plantear una conducta específica, siendo distinta la aproximación, por ejemplo, en un paciente con oliguria e hipotensión arterial, a un paciente con SDRA. *Las intervenciones terapéuticas deben estar dirigidas a corregir problemas clínicos específicos, mas que a lograr un valor preestablecido de PEP.*

Presión de enclavamiento pulmonar y edema pulmonar

La filtración a nivel de los capilares pulmonares se realiza siguiendo los principios establecidos en la Ecuación de Starling:

$$Q = K (P_{cap} - P_{int}) - \sigma (\pi P_{cap} - \pi P_{int})$$

Donde: Q es el flujo de filtrado; K es el coeficiente de filtración para el plasma, P_{cap} es la presión dentro de los capilares pulmonares en el sitio de filtración; P_{int} es la presión intersticial pulmonar; σ es el coeficiente de reflexión del endotelio capilar a las moléculas del plasma; y πP_{cap} y πP_{int} son la presión oncótica dentro de los capilares pulmonares y en el intersticio, respectivamente.

Como se comprueba en la ecuación, la P_{cap} es un determinante mayor del flujo a través del endotelio capilar hacia el intersticio pulmonar. En efecto, tal presión es el mayor determinante del edema intersticial dentro del pulmón. Desgraciadamente, es imposible medir directamente la presión capilar pulmonar en el pulmón intacto, y por tanto, sólo se pueden realizar mediciones indirectas, de las cuales la más utilizada en clínica es la presión de enclavamiento pulmonar.

La PCP puede ser de gran ayuda para establecer el diagnóstico diferencial y el manejo del edema pulmonar. Como ya se adelantó, la medida de la presión de enclavamiento pulmonar puede no corresponderse con la presión capilar pulmonar, en particular en pacientes con SDRA. En estos casos, se debe intentar obtener el valor de esta última a través del análisis del trazado de la curva de presión pulmonar en el momento en que se procede a la insuflación del balón, según la técnica de Collee (Fig. 26/30). M. Levy sostiene que esto se puede lograr hasta en el 70% de los casos si el registro de dicha curva es satisfactorio. En general, se requiere una PCP de al menos 20 mm Hg para que un edema por transudación (hidrostático o de alta presión) se haga evidente clínica o radiográficamente. Un valor menor de PCP puede acompañarse de edema pulmonar en pacientes con estados hipooncóticos, con lesión de la membrana alvéolo-capilar o con baja *compliance* ventricular izquierda; mientras que pacientes con una presión auricular izquierda crónicamente elevada, pueden no presentar manifestaciones clínicas aun con PCP de hasta 30 mm Hg. Cuando el edema es el resultado de un aumento de la permeabilidad de los capilares pulmonares, la PCP se encuentra por debajo de 18 mm Hg.

Se debe tener en cuenta que la lectura aislada de un registro de PEP no permite establecer con certeza si el edema pulmonar es exclusivamente hemodinámico o por aumento de la permeabilidad, especialmente cuando el registro se realiza luego de una intervención terapéutica. Algunos ejemplos contribuirán a clarificar este concepto.

Se puede producir un edema agudo de pulmón hidrostático a pesar de existir un volumen intravascular normal en caso de una disminución aguda de la *compliance* ventricular (disfunción diastólica) debido a isquemia o a una crisis hipertensiva. Para el momento en que el catéter de arteria pulmonar se halla en posición de realizar los registros, la isquemia o la hipertensión severa pueden haberse corregido, y la PEP puede ser normal o baja. A la inversa, una PEP elevada puede observarse en

un paciente con ARDS si existen una hipervolemia o una disfunción cardiaca izquierda coexistentes. Se requiere habitualmente un período de observación clínica para definir el mecanismo de base causante del edema pulmonar. Si la permeabilidad es normal, el mantenimiento de una PCP ≤ 18 mm Hg habitualmente conduce a una marcada mejoría en las manifestaciones clínicas y radiográficas del edema pulmonar dentro de las 24 horas.

INTERPRETACIÓN DE LAS ONDAS ANORMALES

Variaciones de la onda A

Dos condiciones comunes pueden aumentar la presión auricular y hacer que la onda A sea anormalmente grande, haciendo que la misma no refleje la presión de fin de diástole del ventrículo respectivo: 1) la pérdida de la sincronía aurículo-ventricular, y 2) la estenosis mitral o tricuspídea. En adición, la onda A puede desaparecer, resultando en la pérdida del estándar para la estimación de la presión de fin de diástole ventricular. Esto ocurre en la fibrilación auricular, donde no existe contracción auricular.

Cuando existe una disritmia por disociación AV, puede hacerse presente una pérdida de la sincronía, causando ondas A gigantes en el pulso venoso. Las disritmias que pueden producir ondas A gigantes incluyen el bloqueo AV de segundo o tercer grado, las extrasístoles auriculares o la taquicardia auricular con bloqueo, las contracciones ventriculares prematuras, la taquicardia ventricular, y los ritmos de la unión. De igual modo, en pacientes con marcapaseo VVI con conducción retrógrada, la onda P aparecerá inmediatamente después del QRS con la consiguiente onda A en cañón.

Cuando la contracción auricular está retardada, puede ocurrir en forma simultánea con la contracción ventricular. La aurícula no puede enviar la sangre al ventrículo debido a que en este momento están cerradas las válvulas aurículo-ventriculares. El resultado es un aumento en la presión auricular y el pasaje de sangre en sentido retrógrado, lo cual es registrado en la curva de presión venosa como una onda A gigante. En caso de leer estos valores, se introducirá sin duda un error en la aproximación a los valores de presión de fin de diástole ventricular. Otra circunstancia en la cual se puede reconocer la presencia de onda A gigante es en la estenosis subaórtica hipertrófica (Fig. 26/35).

En la lectura de la PEP, una indicación de la anormalidad de la onda A es cuando el valor medio de la misma es mayor que el valor de la PAMP. Como ya se adelantó, esto no es posible, de tal forma que ante su aparición es prudente investigar las causas potenciales de anomalías de la onda A.

Las circunstancias en las cuales la onda A está anormalmente elevada en ausencia de disritmias incluyen la estenosis valvular mitral o tricuspídea. Si la aurícula tiene dificultad en impulsar su sangre hacia el ventrículo por una estrechez valvular, la presión auricular que enfrenta a la válvula lesionada se incrementa, resultando en ondas A de valor aumentado. La interpretación es similar a la descrita anteriormente. En estos casos es imposible estimar el valor de la presión de fin de diástole ventricular por la medida de las presiones auriculares.

Como ya se adelantó, la causa más común de pérdida de la onda A es la ausencia de contracción auricular. Las disritmias que producen esta situación son los ritmos de la unión y ventriculares y la fibrilación auricular. Si la onda A está ausente, se puede intentar la estimación de la presión de fin de diástole ventricular correlacionando la curva de presión

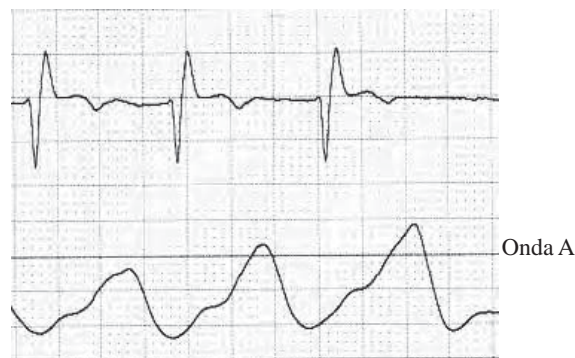


Fig. 26/35. Onda A gigante en paciente con severa estenosis subaórtica hipertrófica.

con el ECG. Aceptando que el final de la diástole se produce cerca del final del complejo QRS, se debe registrar la presión al final del mismo, lo cual dará un valor aproximado al de la presión ventricular. Esto se refiere como la interpretación en la posición previa a la onda V.

Variaciones de la onda V

La presencia de ondas V grandes o gigantes no es infrecuente en la práctica clínica. La causa más común es la insuficiencia mitral (para la lectura de la PEP) o tricuspídea (para la lectura de la PVC), aunque la presencia de una aurícula con baja *compliance* también puede ser la causa. Las ondas V grandes pueden ser producidas por una lesión valvular aguda, o por una incompetencia valvular debida a la dilatación ventricular. La aparición de ondas V grandes puede ocurrir antes de que se presenten síntomas clínicos.

Se debe tener presente que no siempre existe onda V grande en presencia de incompetencia valvular. Sin embargo, si la onda V aumenta en un paciente con insuficiencia ventricular izquierda, se debe pensar en la inminencia de un episodio agudo de descompensación. La ausencia de onda V gigante no es sinónimo de ausencia de insuficiencia cardiaca ni de ausencia de insuficiencia mitral. La razón de esta falta de correlación son las variaciones en la *compliance* auricular, que se analizarán más adelante.

La clave para identificar las ondas V anormales es su localización en el intervalo T-P. En la lectura de PVC, la onda V está próxima al final de la onda T, mientras que en el trazado de PCP, la onda V está próxima a la onda P siguiente.

La onda V grande puede aparecer en ausencia de insuficiencia valvular. El mecanismo probable en estos casos es la variación en la *compliance* auricular. En aurículas distendidas crónicamente, como en sujetos con repetidos episodios de insuficiencia cardiaca, los grandes cambios de volumen pueden no asociarse con cambios significativos de presión, y por tanto, sin la presencia de ondas V gigantes. En el caso de un aumento brusco de la presión auricular izquierda, como puede ocurrir en el infarto agudo de miocardio, en cambio, pequeños cambios en el volumen pueden asociarse con grandes cambios de presión, y presencia de ondas V gigantes. En caso de isquemia intermitente del músculo papilar, la onda V gigante puede ser transitoria.

En el contexto de un infarto agudo de miocardio, la presencia de una onda V gigante y transitoria responde en general a isquemia del músculo papilar o de la pared de implantación del mismo; en cambio, la presencia de una onda V prominente pero no transitoria se debe a necrosis o ruptura del músculo papilar, necrosis de la pared de implantación o ruptura de una cuerda tendinosa.

En terapia intensiva, la hipervolemia es una de las causas

más comunes de presencia de ondas V gigantes. Cuando la aurícula izquierda se distiende, opera en la posición plana de su curva de *compliance*, de modo que pequeños cambios de volumen producirán grandes cambios de presión. La cantidad normal de sangre que retorna de las venas pulmonares durante la sístole ventricular puede generar una onda V gigante. Esta es más pronunciada en presencia de hipervolemia y aumento del volumen minuto cardíaco.

La presencia de onda V gigante puede traer varios problemas en la determinación de las presiones auriculares (Fig. 26/36). Lo más frecuente es que las ondas V grandes simulen valores altos de presión venosa, los cuales son erróneos. En efecto, la onda V tiene menos correlación con la presión de fin de diástole ventricular que la onda A y no debe ser utilizada para la inferencia de dicha presión. En tal caso, la presión de oclusión pulmonar se debe medir inmediatamente antes del inicio de la onda V para aproximarla a la presión de fin de diástole ventricular izquierda.

Una onda V gigante hace que el trazado de arteria pulmonar tenga una apariencia bífida, debida a la presencia de la onda de presión sistólica pulmonar y de la onda V. Con la insuflación del balón, el trazado se hace monofásico, debido a la desaparición de la onda arterial sistólica.

Otro problema asociado con la presencia de ondas V gigantes es que el valor de presión diastólica pulmonar sea más bajo que el de presión media de oclusión pulmonar. En este caso, la curva puede simular la de presión de arteria pulmonar, y ello llevar a un avance innecesario del catéter, con la posibilidad de producir infarto de pulmón y ruptura de la arteria pulmonar.

Taponamiento cardíaco

El trastorno fisiopatológico fundamental en el taponamiento cardíaco es una limitación al llenado cardíaco durante la diástole debido al aumento de la presión intrapericárdica. La presión intrapericárdica es una función del volumen del contenido del pericardio y de la *compliance* del mismo. Un aumento moderado y abrupto en la cantidad de líquido intrapericárdico puede causar un compromiso hemodinámico severo, mientras que un derrame de mayor volumen, pero que se produzca en forma lenta, puede ser bien tolerado.

Durante el desarrollo de un derrame con repercusión hemodinámica, la presión intrapericárdica puede igualar a la presión auricular derecha pero ser menor que la presión en-

clavada pulmonar. En este momento, existe un taponamiento parcial del corazón derecho. Con la ulterior acumulación de fluido, la presión intrapericárdica aumenta al nivel de la presión auricular izquierda, y tanto la presión auricular derecha como la presión enclavada pulmonar serán determinadas por la presión intrapericárdica. Esto explica la característica igualación de las presiones en pacientes con taponamiento severo (Fig. 26/37).

Además de la igualación de las presiones, un hallazgo característico del taponamiento es la disminución o desaparición de la onda Y descendente, con preservación o pronunciación del seno X. El descenso X está preservado debido a que la disminución en el tamaño cardíaco durante la sístole ventricular disminuye la presión intrapericárdica. En contraste, cuando la sangre es transferida desde las aurículas a los ventrículos durante la diástole, no hay ningún cambio en el tamaño cardíaco y, como consecuencia de ello, la presión intrapericárdica no disminuye. Por tanto, no hay cambio en la presión auricular derecha durante la diástole ventricular, resultando en un descenso Y mínimo o ausente.

Procesos restrictivos

La anomalía fisiopatológica primaria en la pericarditis constrictiva y en la cardiomiopatía restrictiva es la limitación del llenado cardíaco. Aunque la causa del deficiente llenado es diferente (pericardio no complaciente versus miocardio rígido), estos dos trastornos comparten ciertos hallazgos hemodinámicos. Ambos se asocian con un aumento en la presión auricular derecha y en la presión enclavada pulmonar. En la cardiomiopatía restrictiva, la presión capilar pulmonar habitualmente es mayor que la presión auricular derecha, mientras que en la pericarditis constrictiva, ambas presiones son similares.

La fisiología restrictiva se asocia en forma característica con descensos X e Y prominentes en las ondas de presión auricular. El descenso Y generalmente es más profundo que el descenso X (Fig. 26/38). El descenso Y profundo es debido al llenado ventricular rápido durante el inicio de la diástole, con una brusca limitación del llenado residual al final de este período.

El registro de presiones en la cavidad ventricular derecha muestra el típico patrón de raíz cuadrada (*dip-plauteau*) que es la manifestación ventricular del valle "y" profundo en la aurícula derecha.

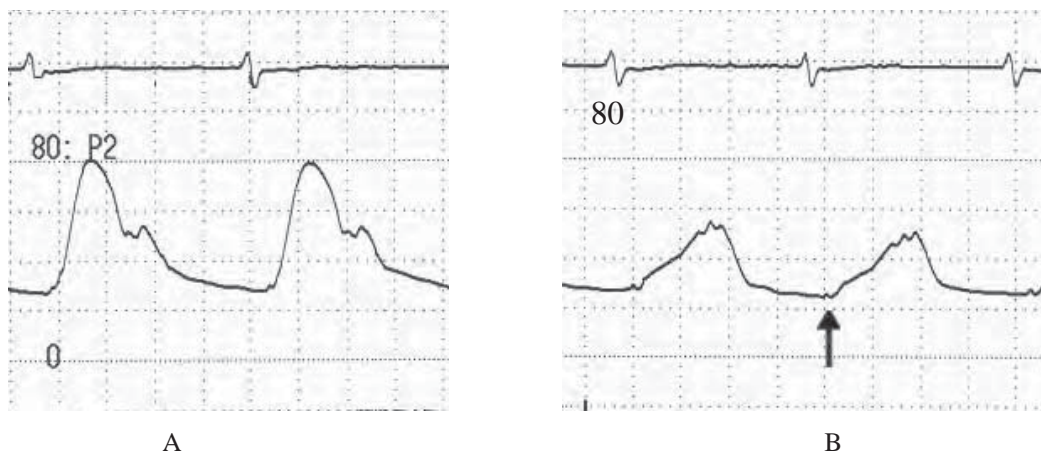


Fig. 26/36. Onda V en paciente con severa miocardiopatía dilatada de origen isquémico. En la imagen de la izquierda (A) se observa la onda de arteria pulmonar donde se reconocen las dos deflexiones positivas, la segunda correspondiente a la onda V. En la imagen de la derecha (B), correspondiente a la onda de enclavamiento pulmonar, la flecha indica el lugar donde se debe medir la presión de enclavamiento.

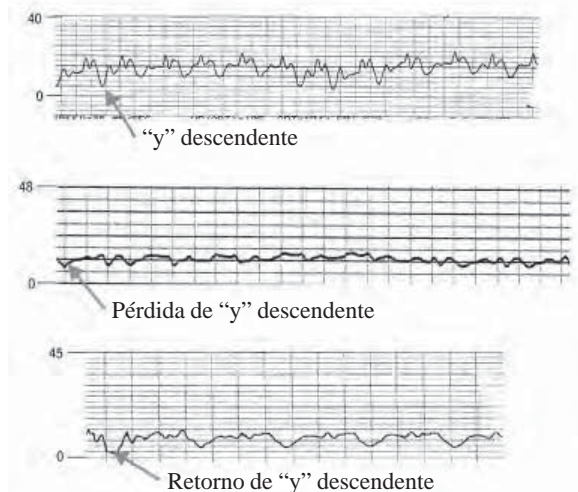


Fig. 26/37. Curva de presión venosa central. Paciente con taponamiento cardiaco secundario a cirugía cardiaca. Se observa la desaparición del descenso "y" y la ulterior reaparición luego de la evacuación de 1.000 cc de sangre de la lodge pericárdica.

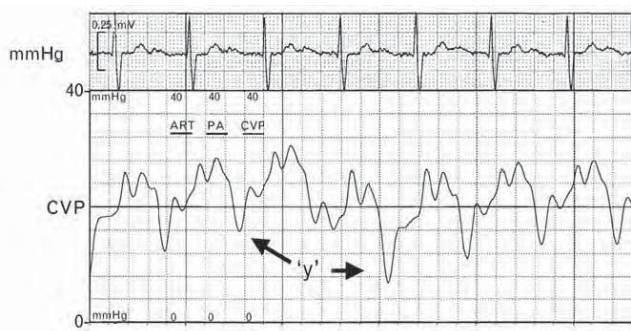


Fig. 26/38. Pericarditis constrictiva. Descenso Y prominente.

Posoperatorio de cirugía cardiaca

Luego de la cirugía cardiaca, el descenso del plano tricuspídeo presenta menor amplitud durante la contracción ventricular. Este menor descenso implica una disminución en la velocidad de ingreso de la sangre a la aurícula derecha, y por consiguiente el aumento compensatorio durante la diástole. En un estudio de Dogliotti y col., se evidenció que el 60% de los pacientes en el posoperatorio no complicado mostraban seno Y más profundo que el seno X y *dip-plateau* en el registro ventricular derecho, sin que ello se asociara con compromiso hemodinámico. Si bien estas características morfológicas son habituales en el posoperatorio de cirugía

cardiaca, existen otros aspectos que permiten diferenciar la presencia de un patrón restrictivo de las cámaras derechas de una falla real del ventrículo derecho.

DETERMINACIÓN DEL VOLUMEN MINUTO CARDIACO

Definición

El volumen minuto cardiaco hace referencia al volumen de sangre eyectado por cada ventrículo en la unidad de tiempo, y se expresa en L/min.

Puesto que el volumen minuto varía con el consumo de oxígeno y el consumo de oxígeno varía con la masa corporal, el volumen minuto cardiaco también varía con la masa corporal. Es importante, por lo tanto, tener alguna forma de normalizar el volumen cardiaco en relación a la masa corporal de modo que las diferencias individuales puedan ser obviadas. Berkson y col. observaron que el índice metabólico varía con la superficie corporal. Puesto que el volumen minuto cardiaco varía con el índice metabólico, el mismo también variará con la superficie corporal. La superficie corporal se calcula a partir del nomograma de Dubois. El volumen minuto cardiaco dividido por la superficie corporal constituye el índice cardiaco.

Metodos de determinación

El interés clínico en la determinación del volumen minuto cardiaco queda evidenciado por el número de métodos desarrollados con tal fin (Tabla 26/6). Estas técnicas pueden ser clasificadas como invasivas y no invasivas, y subdivididas en determinaciones continuas e intermitentes.

Los métodos no invasivos no son suficientemente exactos como para ser recomendados para uso general. El método basado en el principio de Fick y la técnica de termodilución son exactos y reproducibles, pero son invasivos, y deben ser utilizados con una técnica estandarizada.

El método más utilizado en la clínica es el de termodilución, debido a que es simple, seguro y suficientemente sensible.

Aplicación del principio de Fick. El principio enunciado por Fick en 1870 es uno de los principios básicos utilizados por la mayoría de las técnicas que determinan el volumen minuto cardiaco. El mismo es esencialmente una adecuación de la ley de conservación de las masas. Esta establece que la cantidad de una determinada sustancia en la emergencia de un sistema es igual a la cantidad de masa que ingresó al mismo, más la suma algebraica de lo que se adicione o retire entre el ingreso y el egreso. Para el organismo vivo, la misma propone que la captación o liberación de una sustancia por un órgano es el producto del flujo de sangre a través del órgano por la diferencia entre

Tabla 26/6. Métodos de determinación del volumen minuto cardiaco utilizados en la práctica e investigación clínica.

Método	No invasivo	Invasivo	Intermitente	Continuo
Ecodoppler	x	Semi	x	
Ecocardiograma	x	Semi	x	
Cardiografía de impedancia	x			x
Contorno de pulso	x	x	x	x
Radiocardiograma		x	x	
Cineangiografía		x	x	
Principio de Fick		x	x	
Dilución de colorante		x	x	
Termodilución		x		x
Electromagnético		x		x

los valores arterial y venoso de la misma sustancia.

El principio de Fick requiere el empleo de un indicador que se adicione a un ritmo constante. Para la determinación del volumen minuto cardíaco, el oxígeno es la sustancia y los pulmones el órgano. El oxígeno es uno de los mejores indicadores, debido a que el grado de captación del gas por el pulmón, y la cantidad del mismo existente al ingreso y al egreso del órgano, pueden ser fácilmente mensurados. La fórmula específica de determinación del volumen minuto cardíaco utilizando al oxígeno como indicador es la siguiente:

$$\text{Volumen minuto cardíaco (L/min.)} = \frac{\text{Consumo de oxígeno (mL/min)}}{\text{Contenido arterial de O}_2 - \text{contenido venoso de O}_2}$$

El consumo de oxígeno se determina aplicando el mismo principio al ingreso y egreso de aire al pulmón. El flujo en este caso es el del aire que se mueve desde la atmósfera hacia y desde el pulmón, y está determinado por la ventilación. El consumo de oxígeno constituye la diferencia entre el contenido de oxígeno en el aire inspirado y el oxígeno contenido en el aire espirado. El contenido de oxígeno en el aire inspirado es igual al producto de la fracción de oxígeno inspirada ($F_i O_2$) por el volumen de aire inspirado; el contenido de oxígeno del aire espirado es igual al producto de la fracción de oxígeno en el aire espirado por el volumen espirado. Normalmente, sólo se mide el volumen espirado en una bolsa reservorio o en un espirómetro, realizando una corrección para la adición de CO_2 .

El contenido arterial de oxígeno se obtiene tomando una muestra de sangre de cualquier arteria, debido a que existe la misma cantidad de oxígeno en todas ellas. El contenido de oxígeno se calcula como el producto de la concentración de hemoglobina por la saturación de oxígeno de la misma, y por la constante 1,34, que expresa la cantidad de oxígeno unido a cada molécula totalmente saturada de hemoglobina.

La obtención de la muestra para la determinación del contenido de oxígeno de sangre venosa es más problemática, debiendo obtenerse por cateterismo, ya sea del ventrículo derecho o de la arteria pulmonar, donde se admite que existe una mezcla completa de la sangre proveniente de todo el organismo.

La determinación del volumen minuto cardíaco mediante la aplicación del principio de Fick se puede asociar con varios errores: 1) errores en las muestras y en los análisis, 2) errores causados por cambios en el volumen minuto car-

diaco, y 3) errores causados por cambios en la respiración (Tabla 26/7).

Aun cuando el método de Fick ha sido descrito como el *gold standard*, existen muchas dificultades para el empleo de esta técnica. El paciente debe estar en un estado fisiológico estable en el momento del procedimiento, pero la mayoría de los pacientes que requieren determinaciones del volumen minuto cardíaco están críticamente enfermos, lo cual frecuentemente se asocia con un "estado inestable".

Métodos por dilución de indicadores. El procedimiento básico en esta técnica consiste en la inyección de una sustancia indicadora en el lecho venoso y la medición de su concentración en forma continua a nivel arterial. La sustancia no debe afectar la dinámica circulatoria, no se debe disipar entre los puntos de administración y detección, y debe ser fácilmente detectable. Existen dos técnicas diferentes para su realización: 1) la de inyección única en el cual el indicador es rápidamente inyectado, y 2) la técnica de administración continua, en la cual se administra una infusión del indicador en forma continua, y la sangre arterial es analizada durante un período de tiempo para asegurar la obtención de un estado estable a dicho nivel.

Hamilton y col. fueron los primeros que trabajaron con la técnica de inyección única, analizando sus posibles errores. Esta técnica es la base de la metodología de termodilución utilizada en la actualidad. La base de la técnica de inyección única de indicador es que luego que éste es rápidamente inyectado en la sangre, la concentración sube rápidamente y luego decrece en función del tiempo (Fig. 26/39). Cuando la concentración del indicador es evaluada en función del tiempo, se observa un aumento inicial de la concentración y luego una caída. El área bajo la curva permite establecer la concentración media en función del tiempo. El volumen minuto cardíaco se puede calcular utilizando la fórmula:

$$\text{Volumen minuto cardíaco (L/min.)} = \frac{60 \times I}{C \times T}$$

donde: I es la cantidad de indicador inyectado; C: es la concentración media; T: es la duración total de la curva; y 60 convierte los segundos en minutos.

El mayor problema técnico de este método es la recirculación del indicador, que afecta las características de la parte final de la curva y hace difícil la predicción adecuada del valor T y por ende del área bajo la curva de concentración.

Los requerimientos básicos en la técnica de dilución de indicador son que la sustancia se mezcle completamente con la sangre, y que la mayor parte del indicador pueda pasar por el sitio de evaluación antes de que se inicie la recircula-

Tabla 26/7. Causas de error en la aplicación del método de Fick.

Errores en las muestras y en los análisis
Inadecuada mezcla del indicador en el sitio de la muestra
Falta de consideración del oxígeno disuelto
Inadecuada determinación del valor de hemoglobina
Presencia de trombos en la muestra
Presencia de <i>shunts</i>
Pérdida en el sistema de obtención del gas espirado
Errores por cambios causados en el volumen minuto cardíaco
Maniobra de Valsalva
Pacientes recibiendo transfusiones
Pacientes recibiendo drogas inotrópicas
Errores causados por cambios en la respiración
Cambios en los volúmenes respiratorios
Cambios en la frecuencia respiratoria

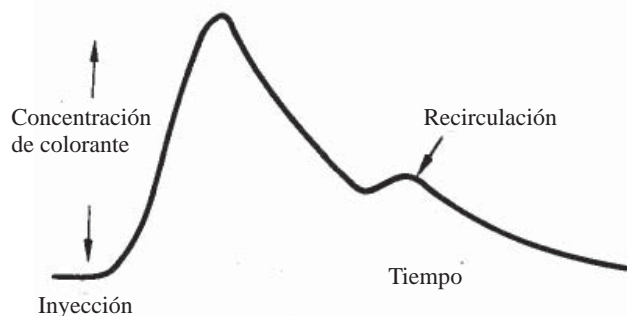


Fig. 26/39. Curva de dilución de colorante.

ción. Los errores potenciales que pueden ocurrir dependen de los cambios en la velocidad del flujo sanguíneo durante la medición, debido a cambios en el volumen minuto cardíaco o a cambios en la fracción de flujo que alcanza el sitio de toma de la muestra.

La técnica, para ser realizada con exactitud, requiere de un complejo equipamiento y de un operador con experiencia, por lo que no es un método utilizable a la cabecera del paciente crítico.

Técnica de termodilución. En la actualidad la sustancia que habitualmente se utiliza como indicador es una solución con una temperatura inferior a la corporal, siendo la técnica de termodilución el método de medición del volumen minuto cardíaco en uso en las UTI. El principio original fue descrito por Fegler en 1954, pero sólo se utilizó en forma sistemática con el desarrollo del catéter de arteria pulmonar.

El principio básico es que una solución fría inyectada en la sangre en el sitio proximal de la circulación produce un cambio de temperatura que puede ser detectado en un sitio distal. Un bolo de la solución que es más frío que la sangre produce un cambio de temperatura en función del tiempo, que aparece como la inversa de la curva de dilución de colorante. Las ventajas de este método sobre el de dilución de colorantes son que los cambios de temperatura son fáciles de medir; se puede llevar a cabo en vivo y existe escasa recirculación del frío, lo que hace el análisis de la caída de la curva de dilución más simple. Además no existe acumulación del indicador, de modo que la medida se puede repetir en forma prácticamente infinita.

El método estándar consiste en la inyección de 10 ml de una solución de dextrosa en agua enfriada a cero grados o a la temperatura ambiente, a través de la línea proximal del catéter multilumen, en la aurícula derecha. El cambio en la temperatura es registrado por un termistor localizado cerca del extremo distal del catéter, a nivel de la arteria pulmonar. Este cambio de temperatura desde el valor de base es registrado por un microprocesador y el volumen minuto cardíaco se calcula por la integración de los cambios de temperatura en función del tiempo, con el empleo de una fórmula matemática compleja:

$$CO = \frac{V(T_b - T_i) \times K_1 \times K_2}{\int T_b(t) dt}$$

donde: CO: volumen minuto cardíaco, V: volumen del inyectado, T_b : temperatura inicial de la sangre, T_i : temperatura del inyectado, K_1 : factor de densidad, K_2 : constante de computación, y $\int T_b(t) dt$: integral de los cambios de temperatura de la sangre.

Una curva normal muestra en forma característica un ascenso súbito a partir de la inyección rápida de la solución fría. Esto es seguido por una curva descendente de suave pendiente, que se aproxima a la línea de base. Puesto que la curva representa los cambios desde la temperatura más caliente a la más fría y el retorno a la temperatura original, la curva real describe una dirección negativa, pero por convención la mayoría de los gráficos los muestran como una curva positiva. El área bajo la curva es inversamente proporcional al volumen minuto cardíaco. Cuando el volumen minuto cardíaco es bajo, se requiere más tiempo para que la temperatura retorne a la línea de base, produciendo un área mayor bajo la curva. Cuando el volumen cardíaco es alto, el inyectado frío es llevado rápidamente hacia el termistor, y el retorno de la temperatura a la línea de base es rápido.

Esto produce un área bajo la curva pequeña.

Las causas de error en las mediciones realizadas por termodilución pueden ser dependientes de: 1) factores técnicos en la inyección, tales como errores en la temperatura del inyectado, en el volumen o en la técnica de inyección, 2) errores debidos a variaciones en las condiciones fisiológicas o fisiopatológicas, tales como cambios en la temperatura pulmonar y cambios en el volumen minuto cardíaco, y 3) errores analíticos relacionados con la determinación del área bajo la curva de cambios en la temperatura (Tabla 26/8).

Determinación continua del volumen minuto cardíaco. Recientemente se han desarrollado técnicas para obtener la medida continua del volumen minuto cardíaco por la técnica de termodilución. Para ello, se utiliza un catéter con un filamento cuyo extremo se encuentra próximo al orificio proximal del catéter de arteria pulmonar. Este filamento descarga una onda de calor a períodos preestablecidos de tiempo. Un termistor distal evalúa los cambios en la temperatura de la sangre, utilizando a la misma como medio de determinación de los cambios térmicos. La ventaja de este método es que se hacen más evidentes las medidas atípicas y la tendencia puede ser más fácilmente seguida. El sistema presenta una muy buena exactitud y precisión cuando se compara con el método de Fick y con la técnica de termodilución. La precisión y exactitud es excelente luego de 45 minutos de la cirugía con circulación extracorpórea, pero no en el período posoperatorio inmediato, debido presumiblemente a los cambios en la temperatura de base.

PARÁMETROS HEMODINÁMICOS Y METABÓLICOS

La evaluación hemodinámica de los pacientes puede incluir la determinación de parámetros en forma invasiva y no invasiva. A partir de las determinaciones directas, se puede completar la evaluación de la performance cardíaca mediante la obtención de una serie de parámetros derivados (Tabla 26/9).

DETERMINACIONES DIRECTAS

Frecuencia cardíaca. Uno de los valores más fáciles de obtener para la evaluación hemodinámica es la frecuencia cardíaca. Como un componente del volumen minuto cardíaco, la frecuencia cardíaca juega un rol integral, paralelamente al volumen de eyección ventricular. La frecuencia cardíaca se puede obtener por palpación de los pulsos periféricos o a través del registro electrocardiográfico.

Presión arterial sistémica. La presión arterial es la tensión

Tabla 26/8. Problemas potenciales con la determinación del VMC por termodilución.

Factores técnicos en relación con el inyectado
Errores en la temperatura del inyectado
Errores en el volumen del inyectado
Inyección muy lenta
Admisión de una constante errónea en la computadora
Infusión simultánea de un gran volumen de líquido
Variaciones fisiológicas y fisiopatológicas
Cambios en la temperatura pulmonar con la respiración
Arritmias
Regurgitación tricuspídea
Presencia de <i>shunts</i> intracardiacos
Errores analíticos
Volumen minuto cardíaco muy bajo
Cambios en la temperatura corporal de base
Catéter en posición enclavada

Tabla 26/9. Parámetros circulatorios y de oxigenación y cálculos respectivos.

	Medida o cálculo	Valores normales	Unidades
Presión arterial sistólica	Medición directa	100-140	mm Hg
Presión arterial diastólica	Medición directa	60-90	mm Hg
Presión arterial media	(PAS + 2PAD)/3	92-110	mm Hg
Presión de pulso	PAS - PAD		mm Hg
Frecuencia cardíaca	Medición directa	60/90	Latidos/minuto
Presión venosa central	Medición directa	2-8	mm Hg
Volumen de eyección	VE = VMC/FC	50-100	ml
Índice de volumen de eyección	SI = VE/superficie corporal	30-50	ml.m ⁻²
Presión sistólica pulmonar	Medición directa	16-24	mm Hg
Presión diastólica pulmonar	Medición directa	5-12	mm Hg
Presión media pulmonar	Medición directa	11-15	mm Hg
Presión de enclavamiento	Medición directa	5-12	mm Hg
Volumen minuto cardíaco (VMC)	Medición directa	4,5-6,0	litros.min ⁻¹
Índice cardíaco (IC)	VMC /Superficie corporal	2,5-3,0	litros.min ⁻¹ .m ⁻²
Índice de trabajo de eyección VI	ITEVI = RVS x PAM x 0,0136	44-68	gm.min ⁻¹ .m ⁻²
Índice de trabajo VI	ITVI = IC x PAM x 0,0136	3-4.6	gm.min ⁻¹ .m ⁻²
Índice de trabajo de eyección VD	ITEVD = RVS x PAP x 0,0136	4-8	gm.min ⁻¹ .m ⁻²
Índice de trabajo VD	ITVD = IC x PAP x 0,0136	0.4-0,6	gm.min ⁻¹ .m ⁻²
Resistencia vascular sistémica	RVS = 80 (PAM - PVC)/VMC	900-1.200	dinas.seg.cm ⁻⁵
Resistencia vascular pulmonar	RVP = 80 (PAMP - PCP)/VMC	120-200	dinas.seg.cm ⁻⁵
Índice de resistencia vascular sistémica	IRVS = 80 (PAM - PVC)/IC	1.760-2.600	dinas.seg.cm ⁻⁵ .m ⁻²
Índice de resistencia vascular pulmonar	IRVP = 80 (PAP-PEP)/IC	45-225	dinas.seg.cm ⁻⁵ .m ⁻²
<i>Variables de oxigenación</i>			
Tensión de oxígeno arterial	Medición directa	85-100	mm Hg
Saturación de oxígeno arterial	Medición directa	96-100	%
Tensión de oxígeno venosa central	Medición directa	33-53	mm Hg
Saturación de oxígeno venosa central	Medición directa	70-80	%
Contenido arterial de oxígeno	CaO ₂ = (Hb x SaO ₂ x 1,39) + (PaO ₂ x 0,03)	18-21	ml/dL
Contenido venoso de oxígeno	CvO ₂ = (Hb x SvO ₂ x 1,39) + (PvO ₂ x 0,03)	12-15	ml/dL
Diferencia arterio venosa de O ₂	C(a-v)O ₂ = CaO ₂ - CvO ₂	4-5,5	ml.dl ⁻¹
Disponibilidad de oxígeno	DO ₂ = CaO ₂ x IC x 100	520-720	ml.min ⁻¹ .m ⁻²
Consumo de oxígeno	VO ₂ = C(a-v)O ₂ x IC x 100	100-180	ml.min ⁻¹ .m ⁻²
Índice de extracción de oxígeno	OER = (CaO ₂ - CvO ₂)/CaO ₂ x 100	22-30	%
Índice de extracción de oxígeno (simplificado)	OER(s): SaO ₂ -SvO ₂ /SaO ₂ x 100	22-30	%

medida dentro de los vasos sanguíneos durante la sístole y diástole ventricular. Esta medición puede ser obtenida en forma indirecta con un esfigmomanómetro, o más exactamente con un catéter intraarterial.

Presión arterial pulmonar y presión de enclavamiento pulmonar. Con el empleo del catéter de arteria pulmonar, se pueden obtener la presión arterial pulmonar sistólica y diastólica, así como la presión de enclavamiento pulmonar.

Presión auricular derecha. La presión de lleno ventricular derecha, en mm Hg o en cm H₂O, puede ser obtenida utilizando la luz proximal del catéter de arteria pulmonar o un catéter venoso central. Este valor provee información sobre la volemia y la función ventricular derecha.

Volumen minuto cardíaco. Mediante el empleo del catéter de termodilución, se pueden realizar determinaciones de volumen minuto cardíaco a la cabecera de la cama con relativa facilidad y exactitud. La cantidad de sangre bombeada por el corazón, en litros por minuto, provee una evaluación global de la performance cardíaca.

SvO₂ en la arteria pulmonar. La sangre venosa de todas las partes del organismo es colectada y mezclada en las cámaras cardíacas derechas antes de pasar a través de los capilares pulmonares. La saturación de oxígeno de la sangre venosa mezclada (SvO₂) puede ser medida utilizando el catéter de arteria pulmonar, ya sea en forma intermitente por extracción de sangre, o en forma continua si el catéter está equipado con una fibra óptica. Los valores normales de SvO₂ son de 70-75%, correspondientes a una PvO₂ de 35-40 mm Hg.

PARÁMETROS DERIVADOS

A partir de las mediciones directas antes citadas, se pueden calcular parámetros derivados a fin de evaluar en su totalidad la performance cardíaca y normalizar los valores obtenidos en función de la superficie corporal.

Presión arterial media. La presión arterial media es un promedio de la presión en el sistema vascular durante la sístole y la diástole. Es necesario el mantenimiento de una presión mínima para lograr la perfusión coronaria y tisular. Este valor puede ser medido electrónicamente o aproximadamente con la fórmula:

$$PAM = \frac{PAS + (PAD \times 2)}{3}$$

Donde: PAM: presión arterial media, PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica.

Índice cardíaco. El rango normal del volumen minuto cardíaco varía entre 4 L/min. y 8 L/min. Puesto que el valor evalúa la función cardíaca, la normalización del mismo en función de la superficie corporal puede ofrecer una información más precisa. Para ello, se utiliza la superficie corporal (BSA) obtenida a través de un nomograma que utiliza el peso y la altura del paciente. Cualquier valor obtenido se puede indexar dividiéndolo por la superficie corporal. El nuevo valor obtenido se denomina índice cardíaco.

$$IC = VMC/BSA$$

Donde: IC: índice cardiaco; VMC: volumen minuto cardiaco; BSA: superficie corporal en m²

Volumen de eyección. El volumen de eyección es la cantidad de sangre bombeada por el ventrículo en una contracción. Puesto que el volumen de eyección es parte de la ecuación de volumen minuto cardiaco, su valor puede obtenerse a través de la fórmula matemática:

$$VE = \frac{VMC \times 1.000 \text{ mL/L}}{FC}$$

Donde: VE: volumen de eyección; VMC: Volumen minuto cardiaco; FC: frecuencia cardiaca

Índice de volumen de eyección. Como en el caso del volumen minuto cardiaco, el volumen de eyección también puede indexarse en función de la superficie corporal. Se conoce como Índice de eyección (SI). Las fórmulas aplicables son:

$$SI = \frac{VE}{BSA} \quad \text{o} \quad \frac{CI}{FC}$$

Fracción de eyección. La fracción de eyección (FE) hace referencia a la cantidad de sangre eyectada por el ventrículo durante la sístole, en relación con el volumen existente al final de la diástole, y se expresa por la fórmula:

$$FE = \frac{VFD - VFS}{VFD}$$

El valor precedente no se puede obtener utilizando un catéter de arteria pulmonar convencional. La forma habitual de establecerlo es por ecocardiografía.

Resistencia vascular sistémica. La resistencia vascular sistémica (RVS) mide la resistencia enfrentada por el ventrículo izquierdo. Puesto que la resistencia relaciona la presión al flujo, la presión se obtiene restando la presión entre el inicio del circuito (presión arterial media) y el final (presión auricular derecha). Este valor es luego dividido por el flujo o volumen minuto cardiaco. Se utiliza un factor de conversión de 80 para ajustar este valor a unidades de fuerza: dinas/seg./cm⁻⁵.

$$RVS = \frac{(PAM - PaD) \times 80}{VMC}$$

Donde: RVS: resistencia vascular sistémica, PAM: presión arterial media, PaD: presión auricular derecha, VMC: volumen minuto cardiaco.

Resistencia vascular pulmonar. También en este caso el gradiente del circuito se mide restando de la presión arterial pulmonar media la presión enclavada pulmonar, que se asimila a la presión de la aurícula izquierda, y la resistencia vascular se obtiene dividiendo el valor precedente por el flujo o volumen minuto cardiaco. También se utiliza el mismo factor de conversión de 80.

$$RVP = \frac{(PAMP - PEP) \times 80}{VMC}$$

Donde: RVP: resistencia vascular pulmonar; PAMP: presión arterial pulmonar media; PEP: presión de enclavamiento pulmonar; VMC: volumen minuto cardiaco.

Trabajo de eyección o trabajo cardiaco izquierdo. Otra

manera de evaluar la función ventricular es midiendo el trabajo externo del ventrículo en una contracción. Este valor puede ser calculado obteniendo la presión promedio generada por el ventrículo durante un latido cardiaco y multiplicando dicho valor por la cantidad de sangre eyectada durante dicho latido. Se puede utilizar otro factor para convertir la presión en trabajo: 0,0136.

$$TEVI = (PAM - PFDVI) \times VE \times 0,0136$$

Donde: TE VI: trabajo de eyección ventricular izquierdo, PAM: presión arterial media, PFDVI: presión de fin de diástole ventricular izquierda, VE: volumen de eyección.

$$TEVD = (PAMP - PAD) \times VE \times 0,0136$$

Donde: TEVD: trabajo de eyección ventricular derecho, PAMP: presión arterial pulmonar media, PAD: presión auricular derecha

El índice de trabajo de eyección, por su parte, es el valor del trabajo de eyección dividido por la superficie corporal, según la fórmula:

$$ITEVI = SI \times (PAM - PEP) \times 0,0136$$

Donde: ITEVI: índice de trabajo de eyección ventricular izquierdo, SI: índice de volumen de eyección, PAM: presión arterial media, PEP: presión enclavada pulmonar

Disponibilidad de oxígeno. La disponibilidad de oxígeno a los tejidos (DO₂) es el producto del contenido de oxígeno de la sangre por el volumen de sangre que perfunde el organismo.

$$DO_2 = CaO_2 \times VMC$$

Donde: DO₂: disponibilidad de oxígeno a los tejidos, CaO₂: contenido arterial de oxígeno, VMC: volumen minuto cardiaco.

El valor de la DO₂ habitualmente se indexa a la superficie corporal, utilizando el índice cardiaco en reemplazo del volumen minuto cardiaco, expresándose el valor final en mililitros por minuto por metro cuadrado, según la fórmula:

$$DO_2 = IC \times CaO_2 \times 10 \text{ ml.min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$$

El contenido de oxígeno de la sangre, por su parte, es la suma del oxígeno transportado en forma disuelta más el oxígeno transportado por la hemoglobina, según la fórmula:

$$CaO_2 = (Hb \times SaO_2 \times 1,34) + PaO_2 \times 0,003$$

Donde CaO₂: contenido arterial de oxígeno, Hb: hemoglobina en g/dl⁻¹ de sangre; SaO₂: saturación arterial de la hemoglobina con oxígeno, 1,34: capacidad de transporte de la hemoglobina cuando está totalmente saturada (ml O₂ g⁻¹ Hb), PaO₂: presión parcial de oxígeno en la sangre arterial en mm Hg, 0,003: coeficiente de solubilidad del oxígeno.

Consumo de oxígeno. La velocidad a la cual se realiza el proceso de metabolismo aeróbico puede ser evaluada midiendo el consumo de oxígeno (VO₂) y la producción de dióxido de carbono (VCO₂). El consumo de oxígeno total del organismo puede ser medido en la práctica clínica mediante la aplicación del principio de Fick o por calorimetría indirecta.

Como ya se indicó, el principio de Fick establece que la velocidad a la cual una sustancia, para el caso el oxígeno, es

utilizada por un órgano o por el organismo en su totalidad es igual a la diferencia arteriovenosa de la concentración de la sustancia multiplicada por el flujo sanguíneo. Por tanto, si se conocen el volumen minuto cardíaco, el contenido arterial de oxígeno y el contenido venoso de oxígeno, idealmente medido en la arteria pulmonar, la ecuación de Fick puede ser aplicada según:

$$VO_2 = VMC (CaO_2 - CvO_2)$$

El VO_2 se indexa a valores de superficie corporal, reemplazando el valor de volumen minuto cardíaco por el índice cardíaco, y se aplica la fórmula:

$$VO_2 = IC (CaO_2 - CvO_2) \times 10 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$$

La técnica de calorimetría indirecta involucra la medición de las concentraciones de oxígeno y dióxido de carbono en el aire inspirado (F_i) y expirado (F_e) y los volúmenes de aire inspirado (V_i) y expirado (V_e). El consumo de oxígeno será igual a la diferencia entre el oxígeno inspirado y expirado.

Índice de extracción de oxígeno. El índice de extracción de oxígeno (*oxygen extraction ratio*: OER) hace referencia a la cantidad de oxígeno extraído de la sangre arterial en su pasaje a través de los tejidos, y se obtiene empleando la fórmula:

$$OER = \frac{CaO_2 - CvO_2}{CaO_2}$$

INTERPRETACIÓN DE LOS PERFILES HEMODINÁMICOS

En la práctica, la Medicina Intensiva puede considerarse como “la ciencia de monitorizar a los pacientes para identificar los deterioros fisiológicos agudos y establecer las terapéuticas destinadas a soportar la homeostasis interna”. En este contexto, el aparato cardiovascular en particular ha recibido una gran atención, debido a la facilidad con la cual pueden ser evaluados los parámetros hemodinámicos específicos, la posibilidad de modular el estado cardiovascular con la terapéutica, y la estrecha asociación existente entre el estado cardiovascular y la homeostasis global.

En esta aproximación diagnóstico terapéutica a los problemas de la homeostasis general, es fundamental la evaluación tanto del estado hemodinámico basal como de los cambios subsecuentes en respuesta al tiempo o a las intervenciones terapéuticas.

La orientación diagnóstica y las actitudes terapéuticas basadas en los datos obtenidos del monitoreo hemodinámico invasivo en los pacientes críticos asumen que un grupo específico de anomalías en los datos obtenidos reflejan un proceso patológico particular y responden apropiadamente a una propuesta terapéutica específica. Esto está lejos de la realidad. En efecto, en la mayoría de los pacientes críticos, es habitual la coexistencia de distintos procesos, lo cual hace improbable el hallazgo de un modelo típico para diagnosticar y tratar. Esta limitación jerarquiza la necesidad de que la interpretación de los datos sea realizada por un experto, y que los mismos sean analizados en el contexto del paciente en particular que se encuentra en observación.

Teniendo presente las consideraciones anteriores, es que se analizarán algunos modelos potenciales de perfiles hemodinámicos.

Hipovolemia. La hipovolemia es el estado cardiovascular en el cual el volumen circulante efectivo de sangre es inadecuado para sostener los niveles de volumen minuto cardíaco necesarios para el normal funcionamiento del organismo, excepto que el aumento del tono simpático o los cambios posturales aseguren una cantidad adecuada de retorno venoso. La hipovolemia es un proceso relativo, y puede ocurrir a través de la pérdida absoluta de sangre, como en la hemorragia y el trauma; o de fluidos y electrolitos, como en la diuresis masiva, diarrea, vómitos o evaporación a partir de grandes superficies quemadas, o bien por acumulación de líquidos en un tercer espacio.

La respuesta refleja normal a la hipovolemia es el aumento del tono simpático, que produce vasoconstricción, aumento de la resistencia vascular sistémica y taquicardia. El volumen minuto cardíaco puede ser mantenido a través de estos mecanismos, ya que la frecuencia cardíaca aumenta y el volumen de eyección disminuye, al mismo tiempo que el flujo sanguíneo es derivado hacia los órganos nobles. Si se desarrolla hipoperfusión, aparece la acidosis láctica como marcador del metabolismo anaeróbico tisular.

La patente hemodinámica característica de la hipovolemia incluye presiones de llenado cardíaco bajas, aumento de la frecuencia cardíaca, disminución del volumen de eyección ventricular, eventual disminución del volumen minuto cardíaco y aumento de la resistencia vascular sistémica.

Insuficiencia cardíaca izquierda. La insuficiencia cardíaca izquierda se manifiesta habitualmente por un aumento de la presión de fin de diástole en el ventrículo izquierdo, el aumento de la presión en la aurícula izquierda, y por extensión, el aumento de la presión de enclavamiento pulmonar, todo lo cual se produce para mantener un adecuado volumen de eyección ventricular. Sin embargo, es habitual que dicho volumen de eyección se reduzca y la frecuencia cardíaca aumente.

Puesto que la presión de enclavamiento pulmonar es la presión que rige el flujo sanguíneo pulmonar, el aumento de la misma asociado a la insuficiencia cardíaca izquierda puede conducir al edema pulmonar, el cual se asocia con hipoxemia y taquipnea reflejando, respectivamente, la incapacidad de la transferencia de oxígeno desde el alvéolo a los capilares y la hiperventilación refleja. Tal hipertensión pulmonar venosa puede inducir secundariamente un aumento de la presión en la arteria pulmonar, ya sea por la transmisión pasiva retrógrada de la presión vascular, sin cambios en la resistencia vascular pulmonar, o por el aumento del tono vasomotor pulmonar a través de la vasoconstricción pulmonar inducida por la hipoxia. La hipertensión pulmonar secundaria puede subsecuentemente deteriorar la eyección ventricular derecha, produciendo falla biventricular, hipertensión venosa periférica y edemas periféricos, situación característica de la insuficiencia cardíaca izquierda crónica.

La respuesta adaptativa normal del huésped a la falla contráctil ventricular izquierda es un aumento del tono simpático, induciendo taquicardia, activación del sistema renina angiotensina, retención de sodio por el riñón, y el incremento secundario del volumen sanguíneo circulante.

El perfil hemodinámico de la falla ventricular izquierda aguda y crónica difieren. La falla aguda se manifiesta por un aumento del tono simpático (taquicardia, hipertensión), deterioro funcional ventricular izquierdo (aumento de las presiones de llenado y reducción del volumen de eyección) con mínima falla derecha (presión venosa central normal), y aumento de la extracción de oxígeno manifestado por una baja SvO_2 . El volumen minuto cardíaco no necesariamente está reducido, e incluso puede estar elevado, debido a la liberación de catecolaminas por la respuesta aguda del estrés.

Por lo mismo, la resistencia periférica está aumentada. En la forma severa de insuficiencia ventricular izquierda, la presión ventricular derecha también puede estar elevada, produciendo hipertensión venosa sistémica, con congestión hepática y eventual aumento de las enzimas del hígado.

En la insuficiencia cardíaca crónica, si bien el tono simpático está elevado, la frecuencia cardíaca rara vez supera los 105 latidos por minuto. Las presiones de lleno están aumentadas en ambos ventrículos, consistente con la combinación de falla biventricular y retención hídrica. Por lo tanto, el volumen minuto cardíaco no estará disminuido excepto en los casos severos. El hallazgo cardinal es la incapacidad del corazón para aumentar el volumen minuto en respuesta a una carga de volumen o a un estrés metabólico. Como consecuencia del aumento del tono simpático, los flujos sanguíneos espláncico y renal están reducidos y pueden asociarse con isquemia de los respectivos territorios.

Insuficiencia cardíaca derecha. La disfunción aislada del ventrículo derecho puede ocurrir en el contexto de un infarto de miocardio de cara inferior, embolismo pulmonar, o como consecuencia de una enfermedad parenquimatosa pulmonar como la EPOC, o en la hipertensión pulmonar primaria, o en el posoperatorio de cirugía cardíaca. Cuando la disfunción ventricular derecha predomina y es inducida por una enfermedad parenquimatosa pulmonar, se habla de *cor pulmonale*. El *cor pulmonale* se asocia con signos de falla retrógrada, elevado volumen y presión en el ventrículo derecho, hipertensión venosa sistémica, bajo volumen minuto cardíaco y reducción de los flujos renal y hepático. Es importante recordar que cuando se dilata el ventrículo derecho, la *compliance* diastólica ventricular izquierda puede disminuir debido a la interdependencia ventricular, ya sea por una desviación en el tabique interventricular o por limitación en el volumen cardíaco absoluto debido a restricción pericárdica. Por tanto, la presión de enclavamiento puede estar elevada, dando la apariencia de una falla ventricular izquierda.

Es importante establecer que si la presión arterial pulmonar media supera los 40 mm Hg, la hipertensión pulmonar probablemente sea crónica, puesto que las elevaciones agudas de la presión pulmonar por encima de estos valores no son compatibles con la vida.

Hipertensión pulmonar. Normalmente, la presión arterial pulmonar es baja (14/8 mm Hg) y no aumenta en relación con los incrementos en el flujo sanguíneo pulmonar total. Sin embargo, si el tono vasomotor pulmonar aumenta (hipertensión pulmonar primaria, vasoconstricción hipóxica pulmonar) o la capacitancia vascular disminuye (enfisema, embolismo pulmonar agudo), entonces la presión arterial pulmonar puede aumentar, alcanzando valores similares a los de la presión arterial sistémica. Las elevaciones agudas de la presión media en la arteria pulmonar en exceso de 40 mm Hg no son compatibles con la vida, ya que un ventrículo derecho no adaptado no puede manejar esta elevada carga de presión. Ello explica que la inestabilidad hemodinámica asociada con el embolismo pulmonar agudo no se asocia con presiones elevadas en la arteria pulmonar, pero se manifiesta por una reducción en el volumen minuto cardíaco derecho, taquicardia, elevación de la presión venosa central y bajos volúmenes de eyección. El signo cardinal de la hipertensión pulmonar es un aumento en la resistencia vascular pulmonar, el que puede ser detectado por la presencia de un gradiente de presión entre la presión diastólica de la arteria pulmonar y la presión enclavada pulmonar. Excepto en los estados hiperdinámicos, si el gradiente de presión excede los 10 mm Hg, la resistencia vascular pulmonar estará aumentada.

Taponamiento cardíaco. El taponamiento cardíaco puede ocurrir por 1) derrame pericárdico agudo debido a fluidos o sangre, que no necesita ser grande en cantidad, 2) hiperinflación pulmonar o extenso neumo o hemotórax, que actúan como un taponamiento cardíaco limitando el lleno biventricular, 3) hipovolemia y empleo de PEEP.

El signo cardinal del taponamiento es la igualación diastólica de las presiones: la presión venosa central, la presión diastólica arterial pulmonar y la presión de enclavamiento pulmonar. Por otra parte, con la inspiración espontánea, el retorno venoso sistémico aumenta rápidamente, aumentando el volumen del ventrículo derecho y disminuyendo la *compliance* diastólica ventricular izquierda, lo que produce una disminución del llenado ventricular izquierdo. Esto determina una disminución durante la inspiración tanto del volumen de eyección ventricular izquierdo como de la presión arterial sistólica, produciendo el llamado pulso paradójico.

Al igual que otros estados de bajo volumen minuto cardíaco, el taponamiento se asocia con taquicardia, volumen de eyección bajo, y en el estadio terminal, una disminución tanto en el volumen minuto cardíaco como en la saturación venosa de oxígeno.

Puesto que la presión de lleno ventricular derecha, estimada por la presión venosa central, habitualmente es menor que la presión de oclusión pulmonar, lo que se observa es un aumento progresivo de la presión venosa central hasta que iguala a la presión de oclusión pulmonar, luego ambas aumentan en paralelo. En el taponamiento severo, la taquicardia marcada, la reducción en el volumen de eyección y en el volumen minuto cardíaco, la presencia de una elevación e igualación de la presión venosa central, presión diastólica pulmonar y presión de oclusión pulmonar y el pulso paradójico, hacen el diagnóstico relativamente simple.

Sepsis. La sepsis es un proceso complejo definido como una respuesta inflamatoria sistémica de origen infeccioso. La sepsis aguda se caracteriza por un aumento de la actividad simpática (taquicardia, diaforesis) y una elevada pérdida de fluidos a nivel capilar con disminución del volumen intravascular. En el período inicial, previo a la reanimación, esta combinación se asemeja a una hipovolemia, con disminución del volumen minuto cardíaco, normal o aumentada resistencia vascular sistémica y baja saturación venosa de oxígeno, reflejando la hipoperfusión sistémica. La función ventricular izquierda puede estar normal o deprimida, en paralelo con la depresión de otros órganos.

Luego de la reanimación inicial, el cuadro clínico de la sepsis refleja un estado hiperdinámico caracterizado por aumento del volumen minuto cardíaco, presiones de lleno ventricular normales, elevación de la saturación venosa de oxígeno, disminución de la resistencia vascular sistémica, y descenso o no de la presión arterial sistémica. Aunque la disfunción miocárdica puede coexistir como una manifestación del proceso inflamatorio, la disminución asociada en el tono arteriolar, responsable de la poscarga, minimiza este aspecto del proceso. En efecto, la disminución de la poscarga permite que el ventrículo izquierdo eyecte una cantidad adecuada de sangre. Por otra parte, se ha comprobado que el pronóstico es mejor en aquellos pacientes que presentan una dilatación ventricular, lo cual permite que la fracción de eyección se mantenga a expensas del mayor volumen de fin de diástole ventricular, aun en la etapa de disminuida contractilidad.

Durante la etapa terminal del shock séptico, se produce una depresión cardíaca mayor, con disminución del volumen minuto cardíaco o pérdida total de la resistencia periférica.

Shock neurogénico. Tanto la lesión espinal aguda, como la anestesia espinal y las catástrofes del sistema nervioso central, inducen una pérdida del tono simpático. La hipotensión resultante en general no se asocia con taquicardia compensadora. Por tanto, la hipotensión sistémica puede ser profunda y puede precipitar una insuficiencia vascular e isquemia de miocardio. Puesto que el shock neurogénico reduce el tono simpático, se produce una disminución de las presiones de lleno ventriculares, de la presión arterial y del volumen minuto cardiaco. Lo que diferencia al shock neurogénico de la hipovolemia, que son similares en muchos aspectos, es la falta de taquicardia compensadora en el shock neurogénico.

Insuficiencia suprarrenal. La insuficiencia suprarrenal aguda se presenta con hiperpirexia y colapso circulatorio. Clásicamente los pacientes presentan náuseas y vómitos, diarrea, confusión, hipotensión y taquicardia. En estos casos, la adición de un nuevo estrés, como el trauma, la cirugía o la infección, pueden precipitar un cuadro agudo de colapso cardiovascular similar al del shock neurogénico, excepto en el hecho de que la vasculatura no responde al tratamiento con agentes adrenérgicos. La falta de respuesta de un paciente hipotenso al tratamiento con drogas vasoactivas debe sugerir el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal. El empleo de dosis adecuadas de corticoides habitualmente revierte esta situación.

ALGORITMO SIMPLIFICADO PARA EL MANEJO HEMODINÁMICO

Cuando los pacientes son separados en base a la presión de oclusión pulmonar, el índice cardiaco y la presión arterial media, la mayoría de los perfiles hemodinámicos pueden encuadrarse en cuatro grupos independientemente de la etiología del proceso primario. Estos grupos específicos pueden determinar terapéuticas específicas. Los cuatro grupos se pueden establecer según los siguientes criterios:

Grupo A: Estado normal: Presión de oclusión pulmonar 6 a 15 mm Hg; Índice cardiaco 2,5 a 4 L/min./m², y presión arterial media 65 a 90 mm Hg.

Grupo B: Hipovolemia: Presión de oclusión pulmonar <15 mm Hg, Índice cardiaco < 2,5 L/min./m².

Grupo C: Falla ventricular izquierda: Presión de oclusión

pulmonar >18 mm Hg, Índice cardiaco normal 2,5 a 4 L/min./m², o bajo.

Grupo D: Estado séptico: Presión de oclusión pulmonar de 6 a 15 mm Hg, Índice cardiaco aumentado, Presión arterial media > 60 mm Hg.

Este esquema tan simple presenta muchas dificultades operativas, por la superposición de patologías. Beloucif y Payen han propuesto una clasificación más completa, basada en datos de función ventricular izquierda y de presión arterial media (Tabla 26/10).

INDICACIONES PARA EL USO DE LA CATETERIZACIÓN DE LA ARTERIA PULMONAR

Desde su introducción en medicina intensiva en el año 1970, el catéter de arteria pulmonar se ha utilizado como método invasivo para el diagnóstico y el manejo de múltiples problemas clínicos en pacientes críticamente enfermos. El catéter se ha utilizado con fines diagnósticos para diferenciar el edema agudo de pulmón cardiogénico del no cardiogénico y para determinar las bases fisiológicas del shock y de la insuficiencia cardiaca aguda. Desde el punto de vista terapéutico, se ha utilizado para guiar la administración de fluidos y de sustancias vasoactivas en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda y crónica, sepsis y SDRA, así como para el control de los procedimientos quirúrgicos mayores. Aunque la cateterización de la arteria pulmonar se ha empleado regularmente en estas indicaciones, existen pocos estudios clínicos que hayan establecido su utilidad, tanto en términos de diagnóstico como de beneficio terapéutico, e incluso recientemente se ha cuestionado considerablemente su empleo.

Connors y col. publicaron un estudio observacional sobre el empleo del catéter de arteria pulmonar en cinco hospitales universitarios de EE.UU. entre 1989 y 1994. En este estudio, la cateterización de la arteria pulmonar se asoció con un aumento de la mortalidad y de los costos asistenciales cuando se comparó con un grupo control de pacientes similares en los cuales el diagnóstico y el tratamiento fueron guiados sin el empleo del catéter. Un editorial sobre el trabajo, firmado por Dalen y Bone, recomendó un estudio clínico multicéntrico, randomizado y controlado, para evaluar el empleo del catéter de arteria pulmonar en los pacientes críticos, y en caso de

Tabla 26/10. Algoritmo simplificado para el manejo hemodinámico.

Función ventricular	< 60 mm Hg	60-100 mm Hg	> 100 mm Hg
FEVI dinámica > 65% o IC > 5 o SvO ₂ > 80%	<i>Estado hipotensivo hiperdinámico: (¿Sepsis?)</i> Vasopresores	<i>Estado normotensivo hiperdinámico:</i> Observar	<i>Estado hipertensivo hiperdinámico:</i> ¿Control del dolor?, ¿Bloqueo β adrenérgico?
FEVI adecuada 25-65% o IC 2,2-5 o SvO ₂ :55-80%	<i>Hipotensión.</i> Inmediato: fluidos y vasopresores. Si la POP es baja: fluidos; si la POP es alta: vasopresores	<i>Normal:</i> Observar	<i>Hipertensión:</i> Vasodilatadores
FEVI baja < 25% o IC < 2,2 o SvO ₂ < 55%	<i>Hipoperfusión periférica:</i> Si la POP es baja: fluidos; Si la POP es alta: inotrópicos	<i>Hipovolemia</i> Si la POP es baja: fluidos <i>Alteración de la contractilidad:</i> Si la POP es normal o alta: vasodilatadores	<i>Hipovolemia?</i> Si la POP es baja: fluidos <i>Alteración de la contractilidad:</i> Si la POC es normal o alta: vasodilatadores.

FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; IC: Índice cardiaco; SvO₂: Saturación de sangre venosa mezclada; POP: presión de oclusión pulmonar.

no ser realizado, una moratoria en el empleo del catéter. Las consideraciones precedentes llevaron a la realización de una Conferencia de Consenso sobre el tema, auspiciada por la *Society of Critical Care Medicine*, que se llevó a cabo en Chicago, EE.UU., en diciembre de 1996, y que fue publicada en el Vol. 5, N°3, de *New Horizons*.

El proceso para establecer el grado de evidencia y graduar las respuestas a las cuestiones planteadas en la Conferencia siguió la metodología propuesta por Sackett y col. (*Chest*: 95:2(Suppl) S2; 1989), tal como se indica en la Tabla 26/11.

Los resultados de la Conferencia de Consenso se indican a continuación.

I.- ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Pregunta I A:

¿Permite el manejo con el catéter de arteria pulmonar mejorar el pronóstico en pacientes con infarto de miocardio complicado por hipotensión progresiva o shock cardiogénico?

Respuesta: Si; **Grado:** E

Basado en la opinión de los expertos, el manejo guiado por el catéter de arteria pulmonar puede ser beneficioso para los pacientes con infarto agudo de miocardio, complicado con hipotensión progresiva o shock cardiogénico. Sin embargo, no existen pruebas concluyentes de que esta conducta mejore la evolución en esta población de pacientes. Son necesarias nuevas investigaciones para determinar si los pacientes que son sometidos a cateterización de la arteria pulmonar presentan mejor pronóstico que aquellos manejados con modalidades diagnósticas menos invasivas.

Pregunta I B:

¿Permite el manejo con el catéter de arteria pulmonar mejorar el pronóstico en pacientes con infarto de miocardio con complicaciones mecánicas?

Respuesta: Si; **Grado:** E

El empleo del catéter de arteria pulmonar puede ser útil en pacientes con infarto agudo de miocardio asociado con complicaciones mecánicas. Se necesitan nuevas investigaciones para establecer si los pacientes sometidos a esta modalidad diagnóstica tienen mejor evolución que aquellos sometidos a modalidades diagnósticas menos invasivas, tales como la ecocardiografía.

Pregunta I C:

Tabla 26/11. Grado de respuesta a las preguntas y niveles de evidencia.

Grado de respuesta a las preguntas	
A	Soportado por al menos dos investigaciones de nivel I
B	Soportado por al menos una investigación de nivel I
C	Soportado solamente por investigaciones de nivel II
D	Soportado por al menos una investigación de nivel III
E	Soportado por evidencias de nivel IV o V
Grados de evidencia	
Nivel I	Grandes ensayos randomizados con resultados firmes, y riesgo bajo de error falso positivo (α) o falso negativo (β)
Nivel II	Pequeños estudios randomizados con resultados inciertos; riesgo moderado a elevado de errores falso positivos o negativos
Nivel III	Estudios no randomizados, con controles contemporáneos
Nivel IV	Estudios no randomizados, con controles históricos y opinión de expertos
Nivel V	Series de casos, estudios no controlados, y opinión de expertos

¿Permite el manejo con el catéter de arteria pulmonar mejorar el pronóstico en pacientes con infarto del ventrículo derecho?

Respuesta: Si; **Grado:** E.

El empleo del catéter de arteria pulmonar puede ayudar al tratamiento con expansión de volumen y al soporte farmacológico de los pacientes hipotensos con infarto agudo del ventrículo derecho. Se necesitan nuevas investigaciones para determinar si estos pacientes tienen mejor evolución que aquellos manejados con métodos menos invasivos.

Pregunta I D:

¿Permite el manejo con el catéter de arteria pulmonar mejorar el pronóstico en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva refractaria?

Respuesta: Incierto; **Grado:** D.

El catéter de arteria pulmonar puede ser útil en el manejo de pacientes con formas severas o progresivas de insuficiencia cardiaca congestiva. Se necesitan nuevas investigaciones para establecer si estos pacientes presentan mejor evolución con esta conducta que cuando son manejados con medios menos invasivos.

El estudio ESCAPE estuvo destinado a evaluar el rol del empleo del catéter de arteria pulmonar en cuanto a seguridad y posibilidad de mejoría de la evolución clínica en pacientes hospitalizados con síntomas severos y recurrentes de insuficiencia cardiaca. El estudio comprobó que la adición del catéter a una evaluación clínica adecuada aumenta la posibilidad de anticipar eventos adversos, pero no afecta la mortalidad global ni la incidencia de hospitalización. Los autores concluyen que "en pacientes con signos y síntomas de congestión que no se resuelven con terapéutica inicial, la consideración del monitoreo con catéter de arteria pulmonar en centros con experiencia parece razonable si la información puede guiar futuras elecciones terapéuticas. En vista de la información relativa a los efectos deletéreos de la terapéutica intravenosa con inotrópicos, el catéter puede ser utilizado para guiar la terapéutica en pacientes en los cuales se utilizarán estas drogas".

Pregunta I E:

¿Permite el manejo con el catéter de arteria pulmonar mejorar el pronóstico en pacientes con hipertensión pulmonar?

Respuesta: Incierto; **Grado:** E.

El catéter de arteria pulmonar puede ser útil para el diagnóstico y para guiar la terapéutica vasodilatadora en pacientes con hipertensión pulmonar. Se necesitan nuevas investigaciones para establecer si estos pacientes podrían también ser manejados en forma efectiva con métodos menos invasivos.

Pregunta I F:

¿Permite el manejo con el catéter de arteria pulmonar mejorar el pronóstico en pacientes con shock o inestabilidad hemodinámica?

Respuesta: Incierto; **Grado:** E.

El catéter de arteria pulmonar puede ser útil en el manejo de pacientes con shock que no responden a la resucitación con fluidos y al empleo de vasopresores. Se necesitan ensayos clínicos para determinar en qué medida el manejo de las diversas formas de shock con el catéter de arteria pulmonar conduce a una mejor evolución que el manejo con métodos menos invasivos de monitoreo.

II.- PERIODO PERIOPERATORIO

Pregunta II A:

¿Permite el manejo con el catéter de arteria pulmonar

reducir las complicaciones perioperatorias y la mortalidad en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca?

Respuesta: Pacientes de bajo riesgo: No; Grado: C

Pacientes de alto riesgo: Incierto; Grado: C.

Hasta que nuevos datos demuestren lo contrario, el empleo rutinario del catéter de arteria pulmonar no parece ser necesario en pacientes con bajo riesgo sometidos a cirugía cardíaca. El catéter de arteria pulmonar puede ser útil en pacientes con alto riesgo, especialmente en aquellos con disfunción ventricular izquierda importante. Se necesitan nuevas investigaciones para determinar en qué medida los pacientes manejados con este catéter tienen mejor evolución cuando son sometidos a cirugía de revascularización miocárdica, que aquellos manejados con métodos menos invasivos.

Pregunta II B:

¿Permite el manejo de rutina con el catéter de arteria pulmonar reducir las complicaciones perioperatorias y la mortalidad en pacientes sometidos a cirugía vascular periférica?

Respuesta: Reducción de complicaciones: Si; Grado: D.

Reducción de la mortalidad: Incierto; Grado: D.

El empleo del catéter de arteria pulmonar podría reducir las complicaciones en pacientes sometidos a cirugía vascular periférica. Se necesitan nuevos estudios para confirmar que dicha reducción de las complicaciones es real, y para determinar los efectos del catéter sobre la evolución, especialmente en relación a la mortalidad.

Pregunta II C:

¿Permite el manejo con el catéter de arteria pulmonar reducir las complicaciones perioperatorias y la mortalidad en pacientes sometidos a cirugía de la aorta?

Respuesta: Pacientes de bajo riesgo: Incierto; Grado: B.

Pacientes de alto riesgo: Si; Grado: E.

El catéter de arteria pulmonar puede ser útil en el manejo de algunos pacientes sometidos a cirugía de la aorta, aunque estudios recientes han identificado una población de pacientes que pueden ser monitorizados en forma segura con métodos menos invasivos. Se necesitan nuevos estudios para determinar si el catéter de arteria pulmonar puede mejorar la evolución final de pacientes sometidos a cirugía de la aorta.

Pregunta II D:

¿Permite el manejo rutinario con el catéter de arteria pulmonar reducir las complicaciones perioperatorias y la mortalidad en los pacientes ancianos?

Respuesta: No; Grado: E.

El empleo perioperatorio de rutina del catéter de arteria pulmonar no parece apropiado cuando la indicación se basa exclusivamente en la edad del paciente. Se necesitan nuevos estudios para definir el rol adecuado del catéter de arteria pulmonar en los pacientes geriátricos.

Sandham y col., para el Canadian Critical Care Clinical Trials Group, realizaron en el año 2003 un estudio randomizado destinado a comparar la terapéutica dirigida a objetivos guiada por catéter de arteria pulmonar con el cuidado estándar sin el uso del catéter, en sujetos con alto riesgo mayores de 60 años de edad, con un ASA clase III o IV, que fueron sometidos a cirugía mayor urgente o electiva, seguida por una estadía en terapia intensiva. El estudio incluyó 3.803 pacientes, de los cuales 1.994 fueron randomizados. El estudio no mostró beneficios con la terapéutica dirigida por el catéter de arteria pulmonar en esta población de pacientes, pero tampoco demostró un aumento del riesgo con su empleo.

Pregunta II E:

¿Permite el manejo rutinario con el catéter de arteria pulmonar reducir las complicaciones perioperatorias y la mortalidad en los pacientes sometidos a procedimientos

neuroquirúrgicos?

Respuesta: Incierto; Grado: E.

Hasta disponer de mayores datos, es imposible establecer el impacto del empleo del catéter de arteria pulmonar sobre las complicaciones y la mortalidad en pacientes sometidos a procedimientos neuroquirúrgicos. Sin embargo, el empleo del catéter de arteria pulmonar para monitorizar y tratar el embolismo gaseoso en este grupo de pacientes no parece ser apropiado.

Pregunta II F:

¿Permite el manejo rutinario con el catéter de arteria pulmonar reducir las complicaciones y la mortalidad en pacientes con preeclampsia?

Respuesta: No; Grado: E.

Los datos disponibles no soportan el empleo del catéter de arteria pulmonar en las pacientes con preeclampsia no complicada. Algunos expertos indican que su empleo puede ser útil en el manejo de pacientes con preeclampsia severa asociada con oliguria que no responde a la administración de fluidos; edema pulmonar o hipertensión resistente.

III.- TRAUMA

Pregunta III A:

¿Permite el empleo del catéter de arteria pulmonar alterar el diagnóstico y mejorar la evolución funcional en los pacientes con injuria traumática?

Respuesta: Si; Grado: E.

Basado en la opinión de los expertos, el catéter de arteria pulmonar podría ser útil en pacientes seleccionados con trauma, a los efectos de: a) evaluar la performance cardiovascular de base, b) dirigir la terapéutica cuando el monitoraje no invasivo es inadecuado o insuficiente, c) evaluar la respuesta a la resucitación, d) disminuir la injuria secundaria en presencia de trauma de cráneo severo o injuria aguda de la médula espinal en presencia de politraumatismo, e) aumentar la exactitud diagnóstica y terapéutica en presencia de complicaciones tales como SDRA severo, oliguria/anuria progresiva, injuria de miocardio, insuficiencia cardíaca o injuria térmica mayor, f) establecer la futilidad del tratamiento.

Pregunta III B:

¿Permite el empleo del catéter de arteria pulmonar alterar la mortalidad en los pacientes con injuria traumática?

Respuesta: Incierto; Grado: B.

Basado en la opinión de los expertos, el catéter de arteria pulmonar sería útil en pacientes seleccionados tales como los indicados en la Pregunta III A. Sin embargo, se recomienda evaluar otras tecnologías alternativas tales como la tonometría gástrica, la bioimpedancia torácica y la ecocardiografía.

Friese y col., realizando un análisis del National Trauma Data Bank de EE.UU., incluyendo 53.312 pacientes, concluyen que los pacientes manejados con catéter de arteria pulmonar están más severamente traumatizados y tienen una mayor mortalidad. Sin embargo, los pacientes con un Escore de Severidad de Injuria entre 25 y 75, que arriban en shock severo, y los pacientes ancianos, tienen un beneficio en términos de sobrevida cuando se manejan con catéter de arteria pulmonar.

IV.- SEPSIS, SHOCK SÉPTICO

Pregunta IV:

¿Permite el empleo del catéter de arteria pulmonar, mediante la orientación de la terapéutica, mejorar la evolución en pacientes con sepsis o shock séptico?

Respuesta: Incierto; Grado: D.

El catéter de arteria pulmonar puede ser útil en pacientes

con shock séptico que no han respondido a una resucitación agresiva inicial con fluidos y dosis bajas de inotrópicos o vasoconstrictores. Es necesario evaluar varias estrategias terapéuticas para la sepsis y el shock séptico en estudios prospectivos, controlados y randomizados. Se deben definir adecuadamente los grupos, en función del origen de la sepsis, la severidad de la enfermedad y la presencia de disfunción orgánica. Se deberán realizar estudios comparativos del manejo con el catéter de arteria pulmonar en relación con el manejo con métodos no invasivos.

V.- DISPONIBILIDAD DE OXÍGENO SUPRANORMAL

Pregunta VA:

¿Permiten las intervenciones hemodinámicas destinadas a aumentar la disponibilidad de oxígeno sistémico hasta valores supranormales, comenzadas luego del inicio de la respuesta inflamatoria sistémica y la consiguiente disfunción orgánica por sepsis, trauma o complicaciones posoperatorias, mejorar la función orgánica o la supervivencia?

Respuesta: Incierto; **Grado:** B.

No es recomendable el empleo de medidas terapéuticas guiadas por el catéter de arteria pulmonar, destinadas a aumentar la disponibilidad de oxígeno en pacientes con respuesta inflamatoria sistémica o falla orgánica, hasta disponer de estudios controlados definitivos que avalen esta conducta.

Pregunta VB:

¿Permite el empleo de intervenciones hemodinámicas orientadas por el catéter de arteria pulmonar, y destinadas a aumentar la disponibilidad de oxígeno hasta niveles supranormales previamente a las cirugías de alto riesgo, disminuir la incidencia de disfunción orgánica en el posoperatorio y mejorar la supervivencia?

Respuesta: Incierto; **Grado:** C.

Se necesitan nuevas investigaciones antes de poder recomendar en forma absoluta el empleo de intervenciones hemodinámicas destinadas a aumentar la disponibilidad de oxígeno a niveles supranormales antes de la cirugía de alto riesgo. Los estudios deben asegurar la presencia de una función cardiovascular equivalente en los grupos control y protocolo antes de la randomización.

VI.- INSUFICIENCIA RESPIRATORIA

Pregunta VI A:

¿Permite el empleo del catéter de arteria pulmonar alterar el diagnóstico y el tratamiento en pacientes con insuficiencia respiratoria?

Respuesta: Si; **Grado:** E.

El catéter de arteria pulmonar puede alterar el tratamiento y corregir el diagnóstico en pacientes con insuficiencia respiratoria. El rol óptimo del catéter como dispositivo para el diagnóstico y monitoreo en diferentes tipos de insuficiencia respiratoria, tales como aguda o crónica e hipoxémica o falla ventilatoria, no ha sido claramente definido. Se necesitan nuevas investigaciones para determinar el rol del catéter y las modalidades menos invasivas, tales como la ecocardiografía en pacientes con distintos tipos de falla respiratoria.

Pregunta VI B:

¿Permite el empleo del catéter de arteria pulmonar guiar la terapéutica y alterar la evolución en los pacientes con insuficiencia respiratoria?

Respuesta: Incierto; **Grado:** E.

Los pacientes con SDRA que están hipotensos o que tienen

evidencias de mala perfusión orgánica pueden beneficiarse con el empleo del catéter de arteria pulmonar. Los pacientes con SDRA que están hemodinámicamente estables pero que son refractarios a la terapéutica con diuréticos, también se pueden beneficiar.

No existen evidencias definitivas sobre los beneficios o riesgos que implica el empleo del catéter de arteria pulmonar en pacientes con falla respiratoria.

Recientemente, el ARDSnet concluyó un trabajo en el cual se comparó el catéter de arteria pulmonar con el catéter venoso central para guiar el tratamiento en pacientes con injuria pulmonar aguda. Se evaluaron alrededor de 1.000 pacientes, y se comprobó que la terapéutica guiada por catéter de arteria pulmonar no mejoró la supervivencia ni la función orgánica pero se asoció con más complicaciones que la terapéutica guiada por catéter venoso central. La mayoría de los pacientes enrolados pertenecían a unidades de cuidados intensivos médicos, y se excluyeron específicamente pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva o restrictiva severa, aquellos que recibían hemodiálisis, y aquellos con insuficiencia cardíaca asociada.

CONCLUSIONES

Existen grandes variaciones internacionales en el uso del catéter de arteria pulmonar. Estas variaciones también se hacen evidentes en distintas instituciones. En un estudio europeo reciente (subestudio SOAP: Sakr y col.), la incidencia total de su uso alcanzó al 15,3% en cualquier momento de la estadía en UTI; en el estudio de Connors y col., en EE.UU., en cambio, la incidencia de uso, considerando solamente aquellos pacientes que recibieron el catéter en las primeras 24 horas de estadía, alcanzó al 38%. Ello plantea la posibilidad que en EE.UU. exista un sobreuso del catéter, con los consiguientes perjuicios. En el estudio europeo citado, el uso del catéter no se asoció con un pronóstico peor cuando se realizaron los ajustes por patologías asociadas.

Una serie de estudios evaluados hasta el presente no han podido demostrar que el empleo del catéter de arteria pulmonar se asocie con un beneficio demostrable en la evolución de los pacientes críticos. Según Pinsky y Vincent, esta falta de beneficios probablemente refleje la falta de ensayos clínicos controlados de algoritmos de tratamiento que incluyan datos específicos obtenidos con el catéter en dichos algoritmos. Es de notar que ninguno de los estudios examina la evolución utilizando los datos derivados del catéter en un plan de tratamiento definido; meramente evalúan en que medida la presencia del catéter altera la evolución. "La falta de pruebas de un beneficio no es igual a la prueba de una falta de beneficios". La cuestión no es en qué medida la inserción de un catéter de arteria pulmonar mejora el pronóstico sino en que medida los datos obtenidos del catéter, como parte integral del monitoreo y manejo del paciente crítico, mejoran la evolución. Ningún dispositivo de control, independientemente de lo exacto y seguro que sea, mejora la evolución excepto que su uso esté asociado con un plan de tratamiento específico que reconocidamente mejore la evolución.

Recientemente, Rivers y col. han demostrado que una terapéutica precoz destinada a lograr una alta disponibilidad de oxígeno en los pacientes con sepsis y shock séptico se asocia con una mejoría significativa en la supervivencia. El trabajo se realizó en unidades de emergencia, en las cuales se tomó como punto de resucitación adecuada el lograr en las primeras seis horas de asistencia del paciente una presión venosa central entre 8 y 12 mm Hg, una presión arterial media mayor de 65 mm Hg, un volumen minuto urinario mayor de 0,5 mL/

kg/h, y como carácter diferencial con el grupo control, una saturación venosa en la vena cava superior (SvO₂) obtenido a través de un catéter de presión venosa central mayor de 70%. El cambio fundamental con las modalidades anteriores de terapéutica orientada por la evaluación hemodinámica surge de la evaluación de la SvO₂, como índice de la adecuación del volumen minuto cardíaco.

Una recomendación aceptable es que en la mayoría de los pacientes críticos, la terapéutica se inicie en base a los datos clínicos y a métodos no invasivos de diagnóstico, ya que una respuesta favorable puede confirmar la exactitud de dicho diagnóstico. En caso de que el shock persista a pesar de una adecuada resucitación inicial con fluidos, o que en presencia de normotensión, persistan marcadores indirectos de una inadecuada perfusión tisular, tales como taquicardia, acidosis láctica, alteración del estado mental, o disminución del volumen minuto urinario, Pinsky y Vincent sugieren el empleo del algoritmo descrito en la Fig. 26/40.

MONITORAJE HEMODINÁMICO NO INVASIVO

Bioimpedancia eléctrica del tórax

Uno de los métodos más populares dentro de las tecnologías no invasivas para el monitoreo hemodinámico, se basa en la información generada como ondas a partir de la bioimpedancia eléctrica del tórax, conocida en inglés por la sigla TEB. El estudio de las ondas derivadas a partir de la TEB se conocen colectivamente como el terreno de la cardiografía de impedancia.

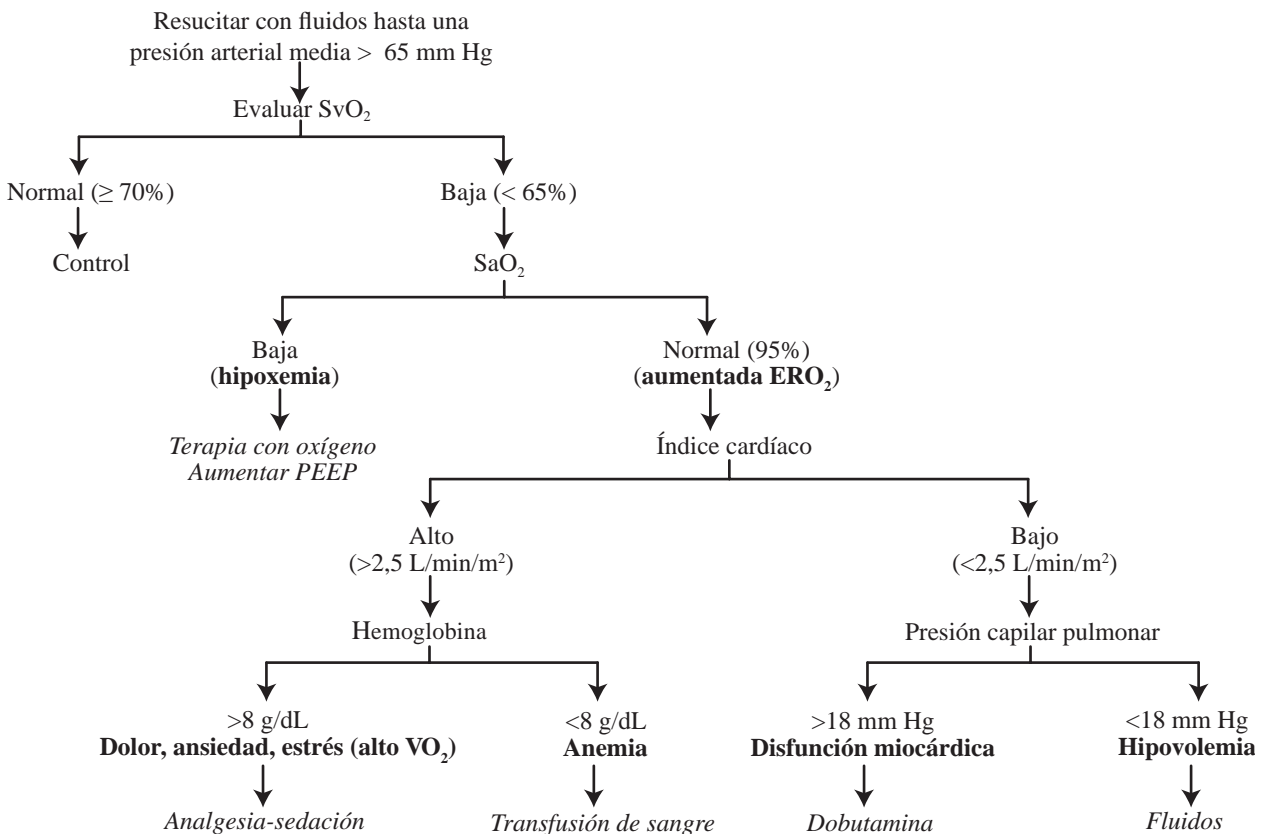
Teoría. La teoría de la TEB se basa en la idea de que el tórax

humano es eléctricamente un conductor no homogéneo.

En la TEB, la interfaz entre el paciente y el transductor se realiza a través de una serie de electrodos de superficie descartables que proveen la conexión para medir la corriente que fluye en una dirección paralela a la columna. A fin de eliminar la impedancia entre la piel y los electrodos, todos los equipos modernos utilizan un sistema tetrapolar de electrodos, separando la corriente introducida de las vías de sentido. Un grupo de electrodos de superficie colocados en la parte superior del abdomen y del cuello, constituyen la fuente y amortiguadores de una corriente de magnitud constante, de alta frecuencia que provee una cobertura homogénea del tórax con un campo eléctrico de alta frecuencia.

Los rangos de frecuencia y amplitud típicos de la corriente de medición de la TEB son: 50 kHz < f < 100 kHz y 0,2 mA < IHF < 5 mA. Esta corriente produce un voltaje de alta frecuencia a través del tórax, directamente proporcional a la TEB. El voltaje es sentido por los dos pares de electrodos colocados en el comienzo del tórax, la línea que lo separa del cuello, y el final del tórax, a nivel del apéndice xifoides. Estos electrodos de sentido también detectan la señal de ECG. La "Z" es la resistencia eléctrica o impedancia del tórax a esta corriente de alta frecuencia y de muy baja magnitud, y es indirectamente proporcional al contenido de fluido en la cavidad torácica. La tecnología de TEB convierte a la medición de la resistencia eléctrica Z del tórax en una serie de parámetros relacionados con diferentes fenómenos y funciones fisiológicas.

Los cambios de TEB (delta Z) son producidos por los cambios de los fluidos en el interior del tórax relacionados



SvO₂: saturación de oxígeno de sangre venosa mezclada; SaO₂: saturación arterial de oxígeno; ERO₂: tasa de extracción de oxígeno; PEEP: presión positiva de fin de espiración; VO₂: consumo de oxígeno

Fig. 26/40.- Algoritmo para la toma de decisiones en cuanto a la colocación del catéter de arteria pulmonar en pacientes críticos (Pinsky M., Vincent J.).

con: 1) cambios basales lentos en los niveles de fluidos en los compartimientos intravascular, intraalveolar e intersticial del tórax, como resultado de los cambios de volumen, cambios posturales o edema, 2) cambios cíclicos del volumen de sangre intravascular producidos por la respiración, y 3) cambios volumétricos y de velocidad de la sangre en la aorta producidos por la función de bombeo del corazón.

Puesto que el pulmón está lleno fundamentalmente con aire y es de baja conductancia para la corriente eléctrica, la mayor parte del flujo de corriente se origina en el corazón y los grandes vasos. Como la aorta y la vena cava atraviesan la cavidad torácica, actúan como conductos naturales de menor resistencia al flujo de la corriente generada. Puesto que el plasma es el material con mayor conductividad eléctrica en el tórax (plasma - $R = 65 \text{ Ohms/cm}^3$; sangre total - 130 Ohms/cm^3 ; grasa y pulmones - $300\text{-}500 \text{ Ohms/cm}^3$), los grandes vasos conducen más del 50 % de la corriente medida.

Por lo tanto, la magnitud de los cambios cardiovasculares en la TEB (dZ/dt), o sea la primer derivada de la impedancia, es una imagen del flujo sanguíneo en la aorta. Su valor máximo $[(dZ/dt)_{\text{max}}]$ es proporcional al flujo pico de sangre en la aorta. La magnitud máxima de la segunda derivada de la impedancia es un reflejo de la aceleración máxima de la sangre en la aorta y por tanto una medida del verdadero estado inotrópico. Los puntos en el tiempo del ECG y de dZ/dt permiten medir el intervalo de tiempo sistólico tal como el tiempo de eyección ventricular (VET) y el período preeyectorio (PEP).

Aplicaciones. La bioimpedancia eléctrica torácica tiene una serie de ventajas obvias. En adición a ser no invasiva, sin riesgos y poco costosa, los parámetros derivados de la TEB pueden ser adquiridos en forma continua, latido a latido. Por otra parte, la adquisición de los datos no requiere la asistencia de un operador, siendo los mismos altamente reproducibles e independientes del operador. La onda generada por TEB contiene mucha más información en relación a la función cardiovascular que la obtenida por el electrocardiograma estándar.

Los parámetros que se pueden medir por TEB incluyen el volumen de eyección, se puede estimar el volumen fluido central, medir los intervalos de los tiempos cardiacos y los índices de contractilidad.

Los empleos clínicos de la TEB incluyen la determinación del volumen minuto cardíaco, la realización del monitoreo hemodinámico, la evaluación de la función diastólica, la realización del *Tilt test*, contribuir a evaluar los tests de ejercicio, monitorizar el rechazo del trasplante cardíaco, y diferenciar los estados de alto y bajo flujo en situaciones tales como la sepsis, la deshidratación y el shock cardiogénico.

Si bien la cardiografía de impedancia es muy útil en una serie de situaciones clínicas, tiene varias limitaciones que se deben conocer. Cualquier situación que cree interferencias dentro del sistema afectará el volumen de eyección y las otras mediciones. La obesidad severa y el contacto inadecuado de los electrodos con la piel también producen mediciones inexactas. Se debe utilizar una información antropométrica para atemperar la influencia de estos factores. La regurgitación aórtica puede producir estimaciones anormalmente altas del volumen de eyección. Las frecuencias cardiacas extremas (>140 o <40) producen resultados inadecuados. La presencia de marcapasos o ritmos naturales que dificulten la identificación de la morfología del QRS producen cálculos falsos. Si bien se requiere cierto nivel de experiencia para interpretar correctamente los resultados, esta tecnología es más fácil de aprender que la ecocardiografía.

Ecocardiografía transesofágica

La ecocardiografía transesofágica (TEE) se utiliza como una herramienta de monitoreo y en la actualidad está ganando amplio espacio en la evaluación de los pacientes en terapia intensiva. El TEE bidimensional provee imágenes adecuadas del corazón y de los grandes vasos, y está bien establecido su rol en la evaluación de la función valvular, la contractilidad ventricular, y la función diastólica ventricular izquierda. Combinando la visión en dos dimensiones con un estudio Doppler continuo o pulsátil, el TEE es capaz de brindar información respecto a la presión en las cámaras cardiacas, los gradientes de presión transvalvulares y el volumen minuto cardíaco. En un estudio reciente Oh sugirió que la ecocardiografía es un "catéter de Swan Ganz potencialmente no invasivo", aunque asumiendo que el catéter es la técnica de referencia. La medición del volumen minuto cardíaco por TEE tiene sus limitaciones; el consenso general es que es muy dependiente del operador y es menos exacta que la determinación realizada por la técnica de termodilución. Si bien el catéter de Swan Ganz es superior en la determinación de las presiones, flujos y resistencias, se acepta que el TEE provee un adecuado perfil del tamaño ventricular izquierdo, la fracción de eyección, los cambios de áreas y la fracción de acortamiento. No es posible medir estos índices de función sistólica con el catéter de Swan Ganz. En la Tabla 26/12 se indican los datos hemodinámicos en relación a la posibilidad y confiabilidad de su medición con el catéter de Swan Ganz y con el ecocardiograma transesofágico.

Doppler esofágico

La técnica de Doppler esofágico está basada en la medición de la velocidad del flujo sanguíneo en la aorta descendente por medio de un transductor Doppler (4 MHz en forma continua o 5 MHz en onda pulsada, de acuerdo con el tipo de dispositivo) colocado en el extremo de un fibroscopio flexible. El fibroscopio debe ser introducido por vía oral en pacientes anestesiados y ventilados mecánicamente. Luego de su introducción, el mismo es avanzado hasta que su extremo se localiza aproximadamente a nivel torácico medio; luego es rotado de modo que el transductor enfrente a la aorta y se obtenga una señal característica de velocidad de flujo en la arteria.

La medición del volumen de eyección utilizando el Doppler esofágico se deriva del principio de medición del volumen de eyección en el tracto de salida del ventrículo izquierdo utilizando el eco y Doppler transtorácico. Se requieren varias asunciones para transpolar este algoritmo a partir del flujo de salida ventricular hacia la aorta descendente: adecuada medición del flujo sanguíneo en la aorta descendente, un perfil de velocidad plano en la aorta descendente, una estimación del área de sección cercana al valor medio durante la sístole, una división constante del flujo sanguíneo entre la aorta descendente (70%) y el tronco braquiocefálico y las arterias coronarias (30%), y finalmente, un flujo diastólico despreciable en la aorta descendente.

Recientemente, un estudio multicéntrico comparó múltiples técnicas con el Doppler esofágico para la determinación del volumen minuto cardíaco. Se encontró una adecuada correlación entre las técnicas de termodilución y Doppler esofágico ($r = 0,95$), con una subestimación sistemática pequeña cuando se utiliza el Doppler. Estos hallazgos confirman que el Doppler esofágico puede proveer una estimación clínicamente útil, y por un método no invasivo, del volumen minuto cardíaco.

Tabla 26/12. Posibilidad y confiabilidad de la determinación de datos hemodinámicos con el catéter de Swan Ganz y con la ecocardiografía transesofágica

Parámetro	Catéter de Swan-Ganz		Ecocardiografía transesofágica	
	Posibilidad	Confiabilidad	Posibilidad	Confiabilidad
SvO ₂	Si	+++	No	
Presión venosa central	Si	+++	No	
Presión arterial pulmonar	Si	+++	Si, en presencia de insuficiencia tricuspídea	++
Presión capilar pulmonar	Si	++	Si, en presencia de insuficiencia mitral	+
Índice cardíaco	Si	+++	Si	+
Volumen de eyección	Si	+++	Si	+
Resistencia sistémica	Si	+++	Si	+
Resistencia pulmonar	Si	+++	Si	+
Volumen de fin de diástole VD	Si	+	Si	+
Fracción de eyección VD	Si	+	Si	+
Volumen de fin de diástole VI	No		Si	++
Fracción de eyección VI	No		Si	++
Cambio de área fraccional VI	No		Si	+++
Fracción de acortamiento VI	No		Si	+++
Delta volumen de eyección	No		Si	+++
Función valvular	No		Si	+++
Respuesta a fluidos	Si	+	Si	+++
Función diastólica	No		Si	+++

Métodos utilizando el principio de Fick

En 1870, Fick describió el primer método para estimar el volumen minuto cardíaco en humanos. Fick postulaba que el oxígeno que llega a los alvéolos pulmonares es enteramente transferido a la sangre. Por lo tanto, el volumen minuto car-

diaco puede ser calculado como la relación entre el consumo de oxígeno (VO₂) y la diferencia arteriovenosa de oxígeno (AVDO₂). Esta estimación es adecuada cuando el estado hemodinámico es suficientemente estable como para permitir una difusión constante de gas durante el tiempo de tránsito medio de la sangre a través de los pulmones.

Los dispositivos que miden el consumo de oxígeno, tales como el Delta-Trach (Datex, Finland) utilizado para la realización de la calorimetría indirecta, pueden ser utilizados para calcular el volumen minuto cardíaco. Sin embargo, esta técnica tiene una serie de limitaciones prácticas: requiere la colocación de catéteres en venas centrales y arterias para obtener muestras de sangre a fin de computar la AVDO₂; y no pueden ser utilizados en pacientes ventilados con una FiO₂ mayor de 60% debido a que el sistema paramagnético de sensado de oxígeno tiene escasa exactitud en estas condiciones.

El principio de Fick puede ser aplicado a cualquier gas que difunda a través del pulmón, incluyendo el dióxido de carbono. Un nuevo monitor llamado NICO (Novamatrix Medical Systems, Inc.) está basado en la aplicación del principio de Fick al dióxido de carbono, permitiendo estimar el volumen minuto cardíaco en forma no invasiva, utilizando la reventilación con un dispositivo descartable específico.

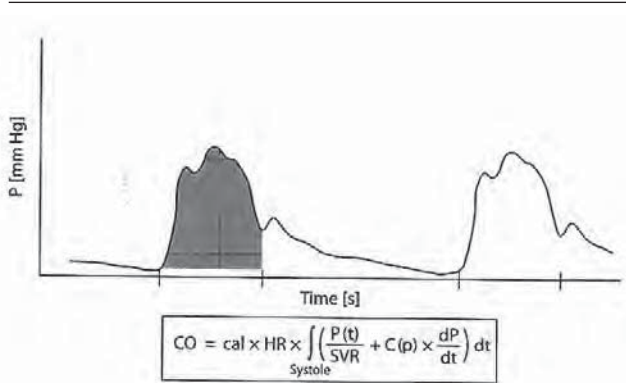
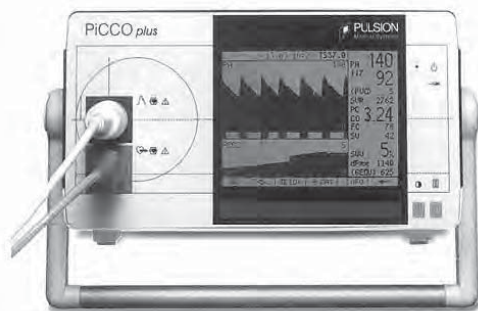


Fig. 26/41. Principio de la determinación del volumen minuto cardíaco por el análisis del contorno de la onda de pulso utilizando el sistema PICCOplus.



PICCOplus se conecta de forma habitual entre el paciente y la entrada de presión arterial del monitor de cabecera

- ✓ Control rápido "latido a latido" del gasto cardíaco (PCCO)
- ✓ Volumen global al final de la diástole (GEDV)
- ✓ Volumen sanguíneo Intratorácico (ITBV)
- ✓ Indicación continua de la variación de volumen sistólico (SVV, PPV)
- ✓ Fracción de eyección global (GEF)
- ✓ Índice de función cardíaca (CFI)
- ✓ Agua pulmonar extravascular (EVLW)
- ✓ Índice de permeabilidad vascular pulmonar (PVPi)

Fig. 26/42. Sistema PICCOplus de evaluación hemodinámica no invasiva.

Tabla 26/13. Comparación de las técnicas de monitoreo hemodinámico (Cheatham M.)

Técnica	Precarga	Contractilidad	Postcarga	Transporte O ₂	Costo
Termodilución continua	PAOP, PVC, RVEDVI	CO, RVEF	SVRI	SvO ₂	\$\$\$
Termodilución en bolo	PAOP, PVC	CO	SVRI	SvO ₂	\$-\$
Saturación O ₂ venosa central	PVC	ScvO ₂	\$
Análisis del contorno de pulso	GEDV, ITBV, EVLW, SVV, PPV	CO	SVRI	...	\$\$-\$\$\$
Doppler esofágico	FT _c	CO	\$
Bioimpedancia	...	CO	\$\$\$
Reventilación parcial CO ₂	...	CO	\$\$

PAOP: presión de oclusión en arteria pulmonar; PVC: presión venosa central; CO: volumen minuto cardiaco; SVRI: índice de resistencia vascular sistémica; SvO₂: saturación de oxígeno en sangre venosa mezclada; ScvO₂: saturación de oxígeno en sangre venosa central; GEVD: volumen global de fin de diástole; ITBV: volumen de sangre intratorácica; EVLW: agua pulmonar extravascular; SVV: variación de volumen de eyección; PPV: variación de presión de pulso; FT_c: tiempo de flujo corregido

El monitor consiste en un sensor de dióxido de carbono, un sensor descartable de flujo aéreo y un oxímetro de pulso. El VCO₂ se calcula a partir de la ventilación minuto y su contenido en dióxido de carbono, mientras que el CaCO₂ es estimado a partir del CO₂ de fin de espiración (etCO₂).

El aumento del *shunt* intrapulmonar y la inestabilidad hemodinámica, frecuentes en los pacientes críticos, es probable que alteren la precisión de la estimación del volumen minuto cardiaco por el monitor NICO. El primer estudio de validación estableció una falta de correlación entre la medida del volumen minuto cardiaco utilizando la termodilución y el NICO. Estas investigaciones concluyen que la técnica no es lo suficientemente adecuada como para sustituir la termodilución. Por otra parte, si bien el método permite estimar el volumen minuto cardiaco, no permite evaluar la precarga, postcarga ni el transporte de oxígeno, limitando su aplicabilidad en los pacientes críticos.

Volumen minuto determinado por el análisis del contorno de la onda de pulso

La onda de pulso de presión aórtica resulta de la interacción entre el volumen de eyección y las características mecánicas del árbol arterial. Los métodos que analizan el contorno de pulso utilizan la forma de la onda de presión como un input para un modelo de la circulación sistémica a fin de predecir el flujo en un momento. La onda de presión no es obtenida de la aorta sino de una arteria periférica (radial o femoral) (Fig. 26/41).

Los valores atribuidos a los parámetros del modelo (las características de resistencia, *compliance* e impedancia) son inicialmente estimados de acuerdo al sexo y edad del paciente, y a partir de la onda de pulso. Luego son refinadas a través de una calibración utilizando una técnica de dilución traspulmonar cuando se utiliza el dispositivo PiCCO (Pulsion Medical Systems, Germany) (Fig. 26/42) o de dilución de cloruro de litio con el PULSECO (LiDCOP Ltd, UK).

Varios estudios han comparado el volumen minuto cardiaco medido utilizando la termodilución con el contorno de pulso, y hallaron una adecuada correlación entre los valores obtenidos utilizando ambas técnicas. Sin embargo, los pacientes que tiene una onda de pulso arterial mal definida o que presentan arritmias deben ser excluidos debido a que el método de contorno de pulso no provee resultados adecuados en estas condiciones. Se ha reconocido una buena correlación en pacientes con shock séptico y que reciben catecolaminas, indicando que esta técnica podría ser satisfactoria en pacientes críticos.

Conclusiones

Al momento actual, la evidencia sugiere que ninguna de las

técnicas menos invasivas disponibles para la determinación del volumen minuto cardiaco puede reemplazar completamente al empleo del catéter de arteria pulmonar en la práctica clínica diaria (Tabla 26/13). En base a la necesidad de la colocación de una sonda de evaluación y el reposicionamiento frecuente de la misma para obtener una señal de calidad óptima, el ecocardiograma transesofágico y las determinaciones por Doppler resultan altamente dependientes del operador. Los dispositivos para el análisis de la onda de pulso calibrada por técnicas de dilución de indicador pueden ser utilizados con certeza para la evaluación del volumen minuto cardiaco en diferentes situaciones clínicas. Sin embargo, los cambios rápidos de la resistencia vascular sistémica en pacientes con inestabilidad hemodinámica hacen necesarias repetidas calibraciones para obtener medidas confiables. La técnica de reventilación parcial de CO₂ puede ser aplicada para la determinación del volumen minuto cardiaco en situaciones bien definidas, como son los pacientes en asistencia respiratoria mecánica. La densitometría de colorante pulsada en su forma corriente debe ser considerada un método experimental; y la bioimpedancia, influenciada por una variedad de condiciones clínicas, está limitada al campo de la investigación.

A pesar de sus potenciales limitaciones para la evaluación del volumen minuto cardiaco, algunos de estos métodos permiten obtener información adicional valiosa: el ecocardiograma transesofágico es una herramienta diagnóstica importante, el Doppler esofágico puede ser utilizado para seguir las tendencias del flujo aórtico, los dispositivos de análisis de la onda de pulso permiten una buena evaluación de la precarga, y la determinación de la eliminación de colorante puede ser útil en la evaluación a la cabecera de la cama de la función hepática.

BIBLIOGRAFÍA

- Ahrens T., Taylor L.: Hemodynamic waveform analysis. W.B.Saunders Company, Philadelphia 1992
- American Society of Anesthesiologists Task Force on Pulmonary Artery Catheterization: Practice guidelines for pulmonary catheterization. *Anesthesiology* 78:380-1993
- Asensio J., Demetriades D., Berne T.: Invasive and noninvasive monitoring for early recognition and treatment of shock in high risk trauma and surgical patients. *Surg Clin North Amer* 76:985-1996
- Axler O., Tousignant C., Thompson C.: Comparison of transesophageal echocardiography, Fick, and Thermodilution cardiac output in critically ill patients. *J Crit Care* 11:109-1996
- Barbeito A., Mark J.: Arterial and central venous pressure monitoring. *Anesthesiology Clin* 24:717-2006
- Berton C., Cholley B.: Equipment review: New techniques for cardiac output measurement: oesophageal Doppler, Fick principle using carbon dioxide, and pulse contour analysis. *Critical Care* 6:216-2002

- Binanay C., Califf R., Hasselblad V.: The ESCAPE Investigators and ESCAPE Study Coordinators: Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness. *JAMA* 294:1625-2005
- Bone R., Dalen J.: It is time to pull the pulmonary artery catheter? *JAMA* 276:216-1996
- Booth F.: Monitoring in resuscitation. *Crit Care Clin* 8:449-1992
- Bridges E., Woods S.: Pulmonary artery pressure measurement: State of the art. *Heart and Lung* 22:99-1993
- Cheatham M.: Hemodynamic monitoring: today's tools in the ICU. 11th Critical Care Refresher. Society of Critical Care Medicine. Orlando, Florida, 2007
- Cholley B., Payen D.: Noninvasive techniques for measurements of cardiac output. *Curr Opin Crit Care* 11:424-2005
- Connors A., McCaffree D., Gray B.: Evaluation of right heart catheterization in the critically ill patient without acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 308:263-1983
- Connors A., Speroff T.: The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. *JAMA* 276:889-1996
- Connors A.: Pulmonary artery catheterization: clinical decision making. En Tobin E.: Principles and practice of intensive care monitoring. McGraw Hill, Inc. New York 1998
- Coulter T., Wiedemann H.: Complications of hemodynamic monitoring. *Clin Chest Med* 20:249-1999
- Courtois M., Fattal P., Kovacs S.: Anatomically and physiologically based reference level for measurement of intracardiac pressures. *Circulation* 92:1994-1995
- Dark P., Singer M.: The validity of trans-esophageal Doppler ultrasonography as a measure of cardiac output in critically ill adults. *Intensive Care Med* 30:2060-2004
- Dee Boyd K., Thomas S., Gold J.: A prospective study of complications of pulmonary artery catheterizations in 500 consecutive patients. *Chest* 84:245-1983
- De Backer D.: Guide to interpretation of data obtained from the pulmonary artery catheter: principles. *Intern J Intens Care* 12:13-Spring 2005
- De Pietro M., Esposito C.: Pulmonary artery catheterization: complications. En Tobin E.: Principles and practice of intensive care monitoring. McGraw Hill, Inc. New York 1998
- Del Guercio L.: Does pulmonary artery catheter use change outcome? Yes. *Crit Care Clin* 12:553-1996
- Diebel L., Wilson R., Heins J.: End diastolic volume versus pulmonary artery wedge pressure in evaluating cardiac preload in trauma patients. *J Trauma* 37:950-1994
- Durham R., Neunaber K., Vogler G.: Right ventricular end diastolic volume as a measure of preload. *Trauma* 39:218-1995
- Ermakov S., Hoyt J.: Pulmonary artery catheterization. *Crit Care Clin* 8:773-1992
- Edwards J., Hankeln K., Shoemaker W.: Why it is not time to pull the PA catheter. *Intern J Intensive Care* 5:23-1998
- Fleming A., Bishop M., Whoemaker W.: Prospective trial of supranormal values as goals of resuscitation in severe trauma. *Arch Surg* 127:1175-1992
- Friese R., Shafi S., Gentilello L.: Pulmonary artery catheter use is associated with reduced mortality in severely injured patients: A National Trauma Data Bank analysis of 53,312 patients. *Crit Care Med* 34:1597-2006
- Guaegi A., Feihl F., Perret C.: Intensive care physicians'insufficient knowledge of right heart catheterization at the bedside: time to act. *Crit Care Med* 25:213-1997
- Gore J., Goldberg R., Spodick D.: A community wide assessment of the use of pulmonary artery catheters in patients with acute myocardial infarction. *Chest* 92:721-1987
- Hadian M., Pinsky M.: Evidence-based review fo the use of the pulmonary artery catheter: impact data and complications. *Critical Care* 10:(Suppl 3):S8 (doi: 10.1186/cc4834) 2006
- Harvey S., Harrison D., Singer M.; PAC-Man study collaboration: Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC.Man): a randomised controlled trial. *Lancet* 366:472-2005
- Headley J.: Invasive hemodynamic monitoring: physiological principles and clinical applications. Baxter Healthcare Corporation, 1989
- Hofer C., Zollinger A.: Less invasive cardiac output monitoring: Characteristics and limitations. En Vincent J. (Edit.): 2006 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine, Springer, Berlin, 2006
- Iberti T., Fischer E.: A multicentre study of physicians' knowledge of the pulmonary artery catheter. *JAMA* 264:2928-1990
- Jansen J.: The thermodilution method for the clinical assessment of cardiac output. *Intens Care Med* 21:691-1995
- Jalonen J.: Invasive hemodynamic monitoring: concepts and practical approaches. *Ann Med* 29:313-1997
- King S., Lim M.: The use of the oesophageal doppler monitor in the intensive care unit. *Crit Care and Resusc* 6:113-2004
- Lamia B., Chemla D., Richard C.: Clinical review: Interpretation of arterial pressure wave in shock states. *Critical Care* 9:601-2005
- Leatherman J., Marini J.: Pulmonary artery catheterization: interpretation of pressure recording. En Tobin E.: Principles and practice of intensive care monitoring. McGraw Hill, Inc. New York 1998
- Leibowitz A.: Do pulmonary artery catheters improve patient outcome? No. *Crit Care Clin* 12:559-1996
- Leibowitz A., Oropello J.: The Pulmonary Artery Catheter in Anesthesia Practice in 2007: An Historical Overview With Emphasis on the Past 6 Years. *Semin Cardiothor & Vascular Anest* 11:162- 2007
- Levy M.: Pulmonary capillary pressure and tissue perfusion: clinical implications during resuscitation from shock. *New Horizons* 4:504-1996
- Lichtwarck.Ashoff M., Beale R.: Central venous pressure, pulmonary artery occlusion pressure, intrathoracic blood volume, and right ventricular end diastolic volume as indicators of cardiac preload. *J Crit Care* 11:180-1996
- Lodato R.: Arterial pressure monitoring. En Tobin E.: Principles and practice of intensive care monitoring. McGraw Hill, Inc. New York 1998
- Magder S.: Cardiac output. En Tobin E.: Principles and practice of intensive care monitoring. McGraw Hill, Inc. New York 1998
- Magder S.: Central venous pressure monitoring. *Curr Opin Crit Care* 12:219-2006
- Magder S.: Central venous pressure: a useful but not so simple measurement. *Crit Care Med* 34:2224-2006
- Marx G., Reinhart K.: Venous oximetry. *Curr Opin Crit Care* 12:263-2006
- Matthay M., Chatterjee K.: Bedside catheterization of the pulmonary artery: risk compared with benefits. *Ann Inter Med* 109:826-1988
- McLean A., Huang S.: Intensive care echocardiography. En Vincent J. (Edit.) 2006 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine, Springer, Berlin, 2006
- Mermel L., Maki D.: Infectious complications of Swan-Ganz pulmonary artery catheters. Pathogenesis, epidemiology, prevention, and management. *Am J Respir Crit Care Med* 149:1020-1994
- Michard F.: Echo and PICCO: friends or foe? En Vincent J. (Edit.) 2005 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Springer, Berlin, 2005
- Mimoz O., Rauss A., Rekik N.: Pulmonary artery catheterization in critically ill patients: a prospective analysis of outcome changes associated with catheter-prompted changes in therapy. *Crit Care Med* 22:573-1994
- Monnet X., Tebould J.: Invasive measures of left ventricular preload. *Curr Opin Crit Care* 12:235-2006
- Monnet X., Tebould J.: Hemodynamic management guide by esophageal Doppler. En Vincent J. (Edit) 2006 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine, Springer, Berlin, 2006
- Murias G., Villagra A., Vatuva S.: Evaluation of a noninvasive method for cardiac output measurement in critical care patients. *Intensive*

- Care Med 28:1470-2002
- Payen D., Gayat E.: Which general intensive care unit patients can benefit from placement of the pulmonary artery catheter? *Critical Care* 10:(Suppl 3):S7 (doi: 10.1186/cc4925) 2006
- Pearse R., Ikram K., Barry J.: An appraisal of the LiDCOTMplus method of measuring cardiac output. *Critical Care* 8:190-2004
- Pinsky M.: Hemodynamic profile interpretation. En Tobin E.: Principles and practice of intensive care monitoring. McGraw Hill, Inc. New York 1998
- Pinsky M.: Hemodynamic monitoring in the intensive care unit. *Clin Chest Med* 24:549-2003
- Pinsky M., Vincent J.: Let us use the pulmonary artery catheter correctly and only when we need it. *Crit Care Med* 33:1119-2005
- Pinsky M., Payen D.: Functional hemodynamic monitoring. *Critical Care* 9:566-2005
- Preas H., Suffredini A.: Pulmonary artery catheterization: insertion and quality control. En Tobin E.: Principles and practice of intensive care monitoring. McGraw Hill, Inc. New York 1998
- Prewitt R., Matthay M., Ghignone M.: Hemodynamic management in the Adult Respiratory Distress Syndrome. *Clin Chest Med* 4:251-1983
- Ramsay J.: Noninvasive technologies for tissue perfusion. *Anesthesiology Clin* 24:763-2006
- Ranucci M.: Which cardiac surgical patients can benefit from placement of a pulmonary artery catheter? *Critical Care* 10 (Suppl 3):S6 (doi:10.1186/cc4833)-2006
- Raper R., Sibbald W.: Misled by the Wedge? The Swan-Ganz Catheter and left ventricular preload. *Chest* 89:427-1986
- Rapoport J., Teres D., Steingrub J.: Patient characteristics and ICU organizational factors that influence frequency of pulmonary artery catheterization. *JAMA* 283:2559-2000
- Rhodes A., Cusack R., Newman P.: A randomised, controlled trial of the pulmonary artery catheter in critically ill patients. *Intensive Care Med* 28:256-2002
- Richard C., Warszawski J., Anguel N.: Early use of the pulmonary artery catheter and outcomes in patients with shock and acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 290:2713-2003
- Rivers E., Nguyen B., Havstad S.: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345:1368-2001
- Robin E.: The cult of the Swan Ganz catheter: overuse and abuse of pulmonary flow catheters. *Ann Intern Med* 103:445-1985
- Robin E., Costecalde M., Lebuffe G.: Clinical relevance of data from the pulmonary artery catheter. *Critical Care* 10:(Suppl 3):S3 (doi: 10.1186/cc4830) 2006
- Sakr Y., Vincent J., Reinhart K., on behalf of the SOAP Investigators: Use of the pulmonary artery catheter is not associated with worse outcome in the ICU. *Chest* 128:2722-2005
- Sharkey S.: Beyond the wedge: clinical physiology and the Swan Ganz catheter. *Amer J Med* 83:111-1987
- Shandam J., Douglas H., Brant R., for the Canadian Critical Care Clinical Trials Group: A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. *N Engl J Med* 348:5-2003
- Shure D.: Pulmonary artery catheters: peace at last? *N Engl J Med* 354:2273-2006
- Sola J., Bender J.: Use of the pulmonary artery catheter to reduce operative complications. *Surg Clin North Amer* 73:253-1993
- Spodick D.: Pathophysiology of cardiac tamponade. *Chest* 113:1372-1998
- Swan H., Ganz W., Forrester J.: Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. *N Engl J Med* 283:447-1970
- Taylor R. (Guest Edit.): Controversies in pulmonary artery catheterization. *New Horizons Vol 5, N°3-1997*
- The National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network: Pulmonary artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *N Engl J Med* 354:2213-2006
- Uchino S., Bellomo R., Morimatsu H.: Pulmonary artery catheter versus pulse contour analysis: a prospective epidemiological study. *Critical Care* 10:R174 (doi:10.1186/cc5126) 2006
- Vincent J.: A reappraisal for the use of pulmonary artery catheters. *Critical Care* 10:(Suppl 3):S1 (doi: 10.1186/cc4828) 2006
- Warner Stevenson L.: Are hemodynamic goals viable in tailoring heart failure therapy? *Circulation* 113:1020-2006
- Wiedermann H., Matthay M., Matthay R.: Cardiovascular pulmonary monitoring in the intensive care unit (Part I). *Chest* 85:537-1984
- Wiedermann H., Matthay M., Matthay R.: Cardiovascular pulmonary monitoring in the intensive care unit (Part II). *Chest* 85:656-1984
- Williams J., Pfau S.: Effect of injectate temperature and thermistor position on reproducibility of thermodilution cardiac output determinations. *Chest* 106:895-1994
- Wilson R., Beckman B., Tyburski J.: Pulmonary artery diastolic and wedge pressure relationships in critically ill and injured patients. *Arch Surg* 123:933-1988
- Wiener R., Welch H.: Trends in the Use of the Pulmonary Artery Catheter in the United States, 1993-2004. *JAMA*. 298:4232007
- Wolters P., Matthay M.: Pulmonary artery catheterization: indications. En Tobin E.: Principles and practice of intensive care monitoring. McGraw Hill, Inc. New York 1998

CAPÍTULO 27

La ecocardiografía

DRA. VIVIANA PUCCINI

INTRODUCCIÓN

La ecocardiografía constituye en la actualidad una herramienta indispensable para la evaluación diagnóstica y para el manejo de los pacientes críticos. El ecocardiograma transtorácico (ETT) y el ecocardiograma transesofágico (ETE) son procedimientos fácilmente accesibles, que pueden ser realizados en la cabecera del paciente con un porcentaje muy bajo de complicaciones, aportando datos confiables en pocos minutos. Estos métodos informan sobre la morfología cardíaca, vascular y mediastinal y evalúan la función cardíaca. La inadecuada performance cardíaca es una de las causas más frecuente de inestabilidad hemodinámica y falla circulatoria en los pacientes críticos, de modo que un diagnóstico rápido y exacto de la enfermedad cardíaca y la determinación de las funciones sistólica y diastólica forman parte de la evaluación en medicina crítica. En algunas situaciones, un ecocardiograma inmediato es mandatorio para tomar decisiones terapéuticas que pueden modificar el pronóstico vital. Los datos obtenidos por ecocardiografía son complementarios y frecuentemente superiores a las mediciones hemodinámicas invasivas.

Varios estudios han informado sobre las consecuencias clínicas de un ETE realizado en forma urgente en pacientes con inestabilidad hemodinámica. En un estudio prospectivo en terapia intensiva, Bruch demostró que el eco alteró el manejo en el 43% de los pacientes, incluyendo la administración de fluidos y la iniciación o discontinuación de agentes inotrópicos, anticoagulantes o antibióticos. En otro estudio,

realizado por Colreavy y col. en una población mixta, médica y quirúrgica, los hallazgos del ETE llevaron a un cambio en el manejo en el 32% de todos los pacientes estudiados.

Los elementos esenciales del estudio ecocardiográfico lo constituyen el modo M, el modo B, el doppler espectral y el doppler color. El ETT es no invasivo, puede ser ejecutado inmediatamente en la cabecera del paciente, y frecuentemente se puede repetir. El valor del ETT puede estar limitado hasta en un 30 a 40% de los pacientes críticos debido a la presencia de equipos de soporte respiratorio, o la existencia de heridas, vendajes, drenajes; también puede estar dificultada su realización en obesos y pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que restringen las ventanas acústicas. Tales limitaciones son superadas por la técnica transesofágica, la que permite evaluar la función cardíaca y morfológica del corazón y de los grandes vasos en el 95 al 100% de los pacientes. En la actualidad, por otra parte, los avances tecnológicos en imágenes ultrasónicas, incluyendo imágenes armónicas, adquisición digital y empleo de agentes de contraste endovenoso para realce del contorno endocárdico, han mejorado el campo diagnóstico del ETT, reduciendo el porcentaje de estudios subóptimos a un 10 a 15%, lo que permite que la mayoría de los pacientes puedan ser estudiados en forma satisfactoria con esta modalidad. Por último, existe una nueva generación de equipos portables alimentados a batería, que si bien no aportan la información integral de los grandes ecógrafos, permiten complementar el diagnóstico clínico y ayudar en la toma de decisiones terapéuticas.

Las indicaciones más frecuentes de la ecocardiografía en los pacientes críticos incluyen:

1. Presencia de inestabilidad hemodinámica.
2. Síndrome de bajo volumen minuto en el postoperatorio inmediato de cirugía cardíaca.
3. Evaluación de la función sistólica ventricular izquierda.
4. Identificación de fuentes cardíacas de embolias sistémicas.
5. Exclusión de enfermedad valvular significativa, incluyendo disfunción de válvulas nativas y protésicas.
6. Sospecha de endocarditis infecciosa.
7. Evaluación del dolor torácico y de las complicaciones del infarto agudo de miocardio.
8. Sospecha de disección aórtica.
9. Sospecha de taponamiento o constricción pericárdica.
10. Traumatismo torácico.
11. Estudio del potencial donante cardíaco.
12. Evaluación de hipoxemia para excluir *shunt* D-I a través de un foramen oval permeable.
13. Sospecha de tromboembolismo pulmonar.

En terapia intensiva, existen una serie de circunstancias en las cuales es conveniente utilizar como estudio primario el ecocardiograma transesofágico, incluyendo:

1. Desordenes hemodinámicos agudos perioperatorios.
2. Diagnóstico de condiciones donde son imprescindibles imágenes de alta calidad: disección aórtica, evaluación de endocarditis infecciosa, reconocimiento de trombos intracardiacos.
3. Reconocimiento de imágenes de estructuras que pueden ser vistas en forma inadecuada por el ETT: aorta torácica, apéndice auricular izquierdo, prótesis valvulares, sobre todo mitrales.
4. Exámenes en pacientes con condiciones que no permiten un ETT óptimo: obesidad extrema, EPOC, ventilación mecánica, presencia de drenajes quirúrgicos, heridas, vendajes.

En base a la información brindada por el ecocardiograma, puede instituirse un tratamiento médico o quirúrgico prontamente, en ocasiones sin necesidad de realizar otros procedimientos diagnósticos. En otros casos, un estudio negativo permite excluir determinadas sospechas diagnósticas.

La incidencia de complicaciones asociadas con el ETE es baja; un trabajo multicéntrico sobre 10.418 estudios informó complicaciones en el 0,18%. Hay una sola muerte atribuible al procedimiento y fue por una hemorragia digestiva por cáncer de esófago no diagnosticado. El riesgo de perforación esofágica es similar al de la endoscopia digestiva (0,02-0,03%). Las complicaciones menores son aspiración, broncoespasmo, arritmias transitorias y depresión respiratoria por sobreesedación.

Existen algunas contraindicaciones absolutas para la realización de un ecocardiograma transesofágico: presencia de patología esofágica: estenosis, tumores, divertículo; síndrome de Mallory Weis; disfagia u odinofagia no evaluadas previamente; inestabilidad de columna cervical. Se consideran contraindicaciones relativas la presencia de várices esofágicas, cirugía gástrica o esofágica reciente, sangrado gastrointestinal superior o presencia de severa artritis cervical.

EVALUACIÓN Y MONITOREO DE LA FUNCIÓN CARDIACA

La evaluación de la función sistólica del ventrículo izquierdo (FSVI) constituye la indicación más frecuente para la realización de un ETT/ETE en los pacientes críticos con inestabilidad hemodinámica. La FSVI global habitualmente se expresa en forma cuantitativa como fracción de eyección, fracción de acortamiento o cambio del área fraccional. Todas estas variables se correlacionan adecuadamente con la fracción de eyección (FEY) medida por radionucleótidos.

La fracción de acortamiento normal oscila entre el 30 y el 42%. Es importante tener en cuenta que en presencia de anomalías de la motilidad parietal la fracción de acortamiento puede subestimar o sobrestimar la FSVI, debiendo ser interpretada teniendo en cuenta todos los planos de imágenes del ventrículo izquierdo. La FEY normal, por su parte, varía entre 55 y 75%.

El ETT provee información adecuada de la FSVI en más del 80% de los pacientes en terapia intensiva. Ante la presencia de limitaciones técnicas del método, la FSVI puede ser evaluada cualitativamente por inspección visual exclusivamente. Este método es digno de confianza cuando es realizado por operadores con experiencia. Así, la visualización en tiempo real de la quinesia y tamaño de las cámaras cardíacas puede permitir un diagnóstico funcional inmediato.

La determinación del gasto cardíaco constituye la piedra angular de la evaluación hemodinámica en el paciente crítico. Su determinación permite clasificar a los pacientes en estados de alto y bajo gasto cardíaco. Comparado con las técnicas estándares de termodilución, la estimación del volumen minuto cardíaco con ecodoppler transtorácico o ETE presenta una buena correlación, con una $r: 0,94$. Combinando las técnicas de Eco 2D y Doppler se puede calcular el volumen sistólico y el gasto cardíaco, este último a partir de la fórmula: área de sección (tsvi) x VTI aórtico x frecuencia cardíaca.

La evaluación de la precarga en los pacientes críticos es de importancia para indicar el aporte de fluidos. La estimación de la precarga a través de los parámetros hemodinámicos derivados del empleo del catéter de arteria pulmonar ha sido criticada, debido a que en el paciente crítico una serie de factores pueden alterar la *compliance* ventricular, afectan-

do de este modo la relación entre presión y volumen en las cavidades cardíacas. El ecocardiograma puede ser de gran valor para evaluar el estado de la precarga en estos pacientes, a través del análisis de varios parámetros con eco 2D: volumen de fin de diástole ventricular izquierdo, área de fin de diástole ventricular izquierda; y con doppler: patente de llenado transmitral, flujo venoso pulmonar y variación respiratoria de la velocidad pico del flujo aórtico.

El ecocardiograma ha sido validado para la medición de los volúmenes del ventrículo izquierdo. La evaluación subjetiva del volumen del ventrículo izquierdo a través de la observación del tamaño de la cavidad en las vistas de los ejes largo y corto, frecuentemente es adecuada para guiar la terapéutica con fluidos. Por otra parte, se pueden obtener valores cuantitativos utilizando el trazado del borde endocárdico. El volumen de fin de diástole ventricular izquierdo normal oscila entre 80 y 130 ml, con un índice normal entre 55 y 65 mL/m². El área diastólica ventricular izquierda puede ser fácilmente medida por ETT/ETE en el eje corto a nivel de los músculos papilares, correlacionando estrechamente con el volumen de fin de diástole ventricular izquierdo. Esto permite estimar la precarga con más exactitud que con otros métodos. El área de fin de diástole medida por ETE se correlaciona muy bien con el volumen ventricular izquierdo determinado por estudios radioisotópicos. El rango normal del área de fin de diástole ventricular izquierdo es de 9,5 a 22 cm². Un área de fin de diástole ventricular izquierda menor de 5,5 cm² es indicativa de hipovolemia en pacientes sin disfunción diastólica o hipercontractilidad. En pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, un área ventricular izquierda de fin de diástole normal o incluso aumentada puede asociarse con una precarga inadecuada.

La hipovolemia severa se puede evidenciar por la obliteración sistólica del ventrículo izquierdo acompañada de una disminución del área de fin de diástole. Aunque una pequeña área de fin de diástole generalmente indica hipovolemia, un área mayor de fin de diástole puede o no indicar una adecuada precarga en un paciente con disfunción ventricular izquierda. Esto es análogo a lo que ocurre con la medición de la presión de fin de diástole ventricular izquierda, en la cual una presión de fin de diástole de 15 a 20 mm Hg puede indicar una precarga inadecuada en un paciente con disfunción ventricular. El conocimiento del volumen de fin de diástole o precarga absoluta no necesariamente predice en forma segura la respuesta hemodinámica a las modificaciones de la precarga.

Algunos pacientes presentan inestabilidad hemodinámica con bajo índice cardíaco, y a pesar de estar severamente hipovolémicos presentan una presión capilar pulmonar elevada. En estos casos, el ETT muestra ventrículos izquierdos pequeños y muy hiperdinámicos. Este perfil es característico de la obstrucción dinámica del ventrículo izquierdo, siendo importante el reconocimiento temprano de esta entidad, ya que el manejo inadecuado de la misma conduce a un empeoramiento hemodinámico rápido y eventualmente a la muerte. El empeoramiento paradójico de la hipotensión luego de la administración de fluidos debe ser la clave inicial para sospechar la obstrucción dinámica en los pacientes críticos. Esta patología puede presentarse de diferentes formas. Una de ellas es la obstrucción dinámica del tracto de salida del ventrículo izquierdo, que aunque habitualmente se observa en presencia de una hipertrofia septal asimétrica, también puede ocurrir en otras situaciones. Los pacientes ancianos con hipertensión arterial crónica pueden desarrollar una obstrucción medioventricular y obliteración sistólica hiperdinámica de la cavidad si son manejados con poscarga reducida, deshidratación o

significativa estimulación catecolaminérgica. La obstrucción dinámica del ventrículo izquierdo también ha sido descrita en pacientes con infarto de miocardio apical, mostrando el doppler color una patente en mosaico en la zona de obstrucción, la cual puede ser cuantificada con el doppler continuo.

El estado de la volemia circulante también puede ser evaluado por eco 2D mediante la estimación indirecta de la presión auricular derecha. Para ello se evalúa el diámetro y los cambios producidos por la inspiración en el calibre de la vena cava inferior. Este método es confiable para discriminar cambios de la presión de la aurícula derecha mayores de 10 mm Hg. La presencia de una vena cava inferior dilatada, con más de 20 mm de diámetro, y sin respuesta inspiratoria normal (colapso mayor del 50%), es indicativa de un aumento de la presión auricular derecha. En pacientes en asistencia respiratoria mecánica esta medida es menos específica por la elevada prevalencia de dilatación de la vena cava en estos casos. No obstante, una vena cava inferior pequeña permite excluir la presencia de una presión auricular derecha elevada, aun en estos casos. Es necesario tener presente, sin embargo, que la presión auricular derecha no es indicativa en forma lineal de la precarga ventricular izquierda, ya que en diversas situaciones clínicas (embolismo pulmonar, infarto agudo de ventrículo derecho), puede existir una presión auricular derecha elevada en presencia de un bajo volumen de fin de diástole ventricular izquierdo.

El análisis con doppler de los flujos mitral y venoso pulmonar brinda información adicional sobre la precarga. Una disminución de la precarga se asocia con una significativa disminución de la onda E u onda de llenado temprano del flujo mitral, en asociación con una disminución de la onda S del flujo venoso pulmonar. En la práctica, la relación E/A del flujo mitral es fácil de evaluar, siendo el valor normal de uno. Asociada a una contractilidad normal del ventrículo izquierdo, una relación E/A baja es un signo característico de precarga inadecuada. El flujo venoso pulmonar también puede ser utilizado para evaluar la presión auricular izquierda. Una patente normal, con predominio del flujo durante la sístole (onda S) en comparación con la diástole (onda D) habitualmente es indicativa de una presión auricular izquierda menor de 8 mm Hg, mientras que una predominancia opuesta indica una elevación de la presión auricular izquierda, en ausencia de insuficiencia mitral significativa. La interpretación de los datos del doppler siempre debe hacerse en conjunción con el análisis global de la función cardíaca y de las otras variables anatómicas y hemodinámicas disponibles.

La ventilación con presión positiva disminuye el volumen sistólico por aumento transitorio de la presión intratorácica, produciendo una disminución de la precarga. Esta variación fásica en el volumen sistólico resulta en una fluctuación cíclica de la presión arterial. La magnitud de variación respiratoria de la velocidad pico del flujo aórtico es un parámetro hemodinámico superior a la medición estática del área de fin de diástole o volumen de fin de diástole para predecir los pacientes que van a responder al aporte de fluidos. Feissel y col. demostraron que los pacientes con shock séptico que presentan una variación respiratoria de la velocidad pico del flujo aórtico mayor del 12%, presentan un aumento del volumen sistólico y del gasto cardíaco de un 15% cuando reciben una infusión de 500 ml de fluidos, lo cual a su vez disminuye proporcionalmente la magnitud de la variación respiratoria mencionada. Aunque práctico y confiable, este parámetro sólo puede ser evaluado en pacientes en asistencia respiratoria mecánica bien adaptados y sin arritmias cardíacas.

Los cambios en la *compliance* del ventrículo izquierdo son

frecuentes en los pacientes críticos, no pudiendo ser evaluados con las mediciones hemodinámicas realizadas con el catéter de arteria pulmonar. La presencia de disfunción diastólica puede ser sospechada cuando existe una elevada presión de llenado con fracción de eyección ventricular normal. Esta disfunción puede producir inestabilidad hemodinámica en el periodo perioperatorio, dificultad a la salida de bomba en la circulación extracorpórea y una necesidad de soporte inotrópico en ausencia de disfunción sistólica. Además, puede dificultar el retiro de la asistencia respiratoria en pacientes ventilados.

La evaluación del flujo transmitral y del flujo venoso pulmonar permite estimar la presión de la aurícula izquierda y el llenado ventricular. Ambas variables proveen información sobre la función diastólica ventricular izquierda. Si bien estos parámetros están relacionados con propiedades diastólicas intrínsecas miocárdicas, están influenciados por diversos factores incluyendo la presión en la aurícula izquierda, la frecuencia cardíaca, la presencia de isquemia, hipertrofia ventricular o patología valvular. Se ha encontrado una correlación moderada entre los índices doppler de función diastólica y los parámetros invasivos. En la actualidad, el examen con doppler tisular del anillo mitral permite una evaluación de la función diastólica menos dependiente de las condiciones de precarga. El doppler tisular evalúa la dinámica de movimiento de la pared miocárdica durante la diástole y la sístole y puede realizarse con doppler pulsado y color, siendo sus principales limitaciones la presencia de anomalías regionales de la motilidad parietal y la calcificación del anillo mitral. Los parámetros clínicamente utilizados del flujo mitral para evaluar la función diastólica son la velocidad pico temprana (onda E), la velocidad pico tardía (onda A), la relación E/A, el tiempo de desaceleración y el tiempo de relajación isovolumétrica. Con el doppler tisular se analizan las ondas Et y At y su relación. Si la función diastólica del ventrículo izquierdo es normal esta relación siempre es mayor de uno. A medida que la severidad de la disfunción progresa la onda Et disminuye progresivamente. Aunque las patentes de flujo mitral y venoso pulmonar pueden ser útiles para el diagnóstico de las alteraciones de la relajación miocárdica o función diastólica, su empleo como elemento definitivo en el diagnóstico o la implementación de terapéuticas específicas debe ser realizado con cautela en los pacientes críticos.

La evaluación de la postcarga en los pacientes críticos se realiza mediante la obtención de datos hemodinámicos invasivos. El estrés parietal ventricular izquierdo al final de la sístole es una medida mejor de la poscarga que puede obtenerse por mediciones hemodinámicas o ecocardiográficas: dimensión del ventrículo izquierdo, espesor parietal o presión arterial.

La disfunción ventricular derecha es frecuente, siendo su rol habitualmente subestimado en los pacientes críticos. El embolismo pulmonar masivo y el síndrome de dificultad respiratoria aguda son las dos patologías principales productoras de cor pulmonar agudo en adultos. Otras causas de disfunción ventricular derecha en los pacientes críticos incluyen el aumento de la poscarga por niveles elevados de presión positiva de fin de espiración o por aumento de la resistencia vascular pulmonar. La depresión de la función sistólica ventricular derecha se asocia al infarto agudo de ventrículo derecho en el contexto del infarto de miocardio de cara inferior, la presencia de embolismo no cruórico (embolismo graso, gaseoso), disfunción miocárdica de la sepsis o contusión miocárdica.

El examen ecocardiográfico del ventrículo derecho requiere

la evaluación del tamaño, quinesia y motilidad del tabique interventricular. El ventrículo derecho normal es chato, y a medida que se dilata la región apical se redondea. En el eje corto resulta más oval como consecuencia del desplazamiento septal a la izquierda y el abombamiento de la pared libre. El tamaño y la función ventricular derecha se evalúan en forma visual, comparativamente con el ventrículo izquierdo. Se puede obtener una evaluación cuantitativa mediante la estimación del área de fin de diástole en el eje largo o vista apical de cuatro cámaras con ETT/ETE. Debido a la interacción ventricular por la presencia del pericardio rígido, cuando el ventrículo derecho se dilata agudamente produce una restricción del ventrículo izquierdo; por ello, la mejor manera de cuantificar la dilatación ventricular derecha es medir la relación entre el área de fin de diástole ventricular derecha y el área de fin de diástole ventricular izquierda. Una dilatación moderada del ventrículo derecho se asocia con una relación entre 0,6 y 1. Una dilatación severa del ventrículo derecho presenta una relación igual o mayor de uno. La sobrecarga de volumen y de presión combinadas provocan una distorsión de la geometría del ventrículo izquierdo y un movimiento anormal del tabique interventricular que hace que dicho ventrículo tome la característica forma de la letra D. Esto puede provocar falla diastólica ventricular izquierda por alteración de la relajación. En esta situación, la relación presión/volumen de las cámaras cardíacas está alterada y la información provista por el catéter de arteria pulmonar puede ser falaz, con altas presiones de llenado a pesar de un estado de normo o hipovolemia.

La hipertensión pulmonar es común en los pacientes críticos, asociándose a procesos pulmonares, cardíacos y sistémicos. La presión arterial pulmonar sistólica (PAPs) se considera igual a la presión sistólica ventricular derecha (RVSP) en ausencia de estenosis de la válvula pulmonar u obstrucción del tracto de salida. Se puede obtener una estimación de la RVSP utilizando el ecocardiograma Doppler mediante el cálculo del gradiente de presión entre ventrículo derecho y aurícula derecha durante la sístole, aproximado por la ecuación modificada de Bernouilli como $4v^2$, en la cual v es la velocidad del jet tricuspídeo en metros por segundo. La RVSP se deriva adicionando la presión auricular derecha al gradiente ($RVSP = 4v^2 + RAP$). El jet tricuspídeo es analizable en el 74% de los pacientes con hipertensión pulmonar. Al menos 10 estudios han informado una buena correlación entre la RVSP estimada por ecodoppler y por evaluación hemodinámica a través de la cateterización de las cavidades derechas. La presión diastólica pulmonar también puede ser estimada por ecodoppler, midiendo la velocidad de regurgitación a través de las válvulas pulmonares, y se correlaciona bien con las medidas invasivas ($r = 0,92$).

Ecocardiografía bedside versus catéter de arteria pulmonar

Desde su introducción en la práctica clínica en el año 1970, el catéter de arterial pulmonar ha sido la técnica de monitoreo hemodinámico utilizada habitualmente en los pacientes críticos. Sin embargo, en los últimos años, su utilización ha sido criticada, fundamentalmente en cuanto a si su empleo se asocia con una mejor evolución o pronóstico. Ello ha llevado a la búsqueda de métodos menos invasivos y eventualmente más confiables de evaluación hemodinámica, siendo el ETT/ETE el método más evaluado en este sentido. La evidencia disponible demuestra que el ecocardiograma a la cabecera del paciente es de considerable beneficio en los pacientes críticos. El impacto sobre el diagnóstico y el manejo terapéutico, en particular con el ETE, es especialmente importante en

pacientes con inestabilidad hemodinámica y en el curso del posoperatorio de cirugía cardíaca. Se debe tener en cuenta, sin embargo, que en forma similar a lo que ocurre con los trabajos asociados con el catéter de arterial pulmonar, no existen estudios que demuestren que el manejo guiado por ecografía mejore en forma relevante los resultados de los índices clínicos de los pacientes críticos.

El ETT/ETE debería ser utilizado de rutina para evaluar la función cardíaca en terapia intensiva, pero no puede reemplazar totalmente a otras tecnologías establecidas. El ecocardiograma brinda información diferente que el catéter de arteria pulmonar y ambos métodos no son competitivos, sino complementarios. Si bien el ecocardiograma puede repetirse para evaluar los efectos del tratamiento, cuando se requiere un monitoreo continuo y prolongado de la función cardíaca es mandatorio el empleo del catéter de arteria pulmonar.

Una combinación de monitoreo invasivo y ecocardiograma probablemente ofrezca la evaluación más completa sobre morfología y hemodinamia intracardiaca, y provee una evaluación más precisa sobre los cambios operados en función de las conductas terapéuticas implementadas.

EVALUACIÓN DE LA DISNEA Y EL EDEMA AGUDO DE PULMÓN

La etiología de la disnea aguda no siempre puede ser identificada rápidamente con el examen físico exclusivamente. El diagnóstico diferencial entre edema agudo de pulmón cardiogénico y no cardiogénico es difícil con la radiografía de tórax; el ECG no es específico a menos que haya un infarto agudo, y la información del cateterismo derecho en ocasiones es difícil de interpretar. Además en el paciente disneico, resulta difícil auscultar un nuevo soplo de insuficiencia mitral o aórtica. La ecocardiografía, en estos casos, permitirá definir la función sistólica y diastólica ventricular izquierda y detectar hallazgos tales como insuficiencia mitral aguda severa por rotura cordal o insuficiencia aórtica aguda severa por endocarditis infecciosa, trauma o disección; o reconocer una alteración regional de la motilidad compatible con infarto o isquemia ante un ECG poco relevante, o hallazgos compatibles con tromboembolismo pulmonar.

EVALUACIÓN DEL PACIENTE EN PARO CARDIACO

Una de las causas productoras de paro cardíaco es la disociación electromecánica, caracterizada por la presencia de actividad eléctrica sin pulso. En estas circunstancias, un ecocardiograma es de gran utilidad por cuanto permite reconocer la verdadera ausencia de actividad mecánica, de aquella situación en la cual existe un grado limitado de actividad que no se traduce por una onda de pulso. En estos casos, la actividad cardíaca residual puede variar desde la severa disfunción ventricular izquierda en casos de infarto agudo de miocardio a la hiperdinamia cardíaca en casos de severa hipovolemia, esta última con mejor pronóstico. Otra utilidad del ecocardiograma es el reconocimiento del paro cardíaco cuando los registros electrocardiográficos son dudosos.

A pesar de las indicaciones precedentes, no existen recomendaciones definitivas de cómo utilizar la información obtenida con el ecocardiograma durante las maniobras de resucitación, ya que no está claro hasta cuando y cual información debería ser utilizada para continuar o terminar dichas maniobras.

EVALUACIÓN DE LAS VALVULOPATÍAS

Estenosis valvular mitral. La etiología más común es la

fiebre reumática, menos frecuentes son la estenosis valvular mitral congénita y la válvula mitral en paracaídas. Más raramente, la estenosis mitral es causada por el lupus sistémico complicado con síndrome antifosfolípidos. En este último caso se observan vegetaciones tromboticas abacterianas sobre la superficie auricular de las valvas.

Los hallazgos característicos de la estenosis mitral reumática incluyen engrosamiento y deformidad de las valvas con fusión comisural y engrosamiento, fibrosis y retracción del aparato subvalvular. Es común la calcificación del aparato valvular y subvalvular.

Se constata típicamente en el ecocardiograma apertura en domo o cúpula de las valvas con reducción de su apertura. La valva posterior puede estar severamente adherida y esto se evidencia por el movimiento paralelo a la valva anterior recordando que en condiciones normales se opone a la valva anterior, y en los casos más severos puede permanecer inmóvil.

La estenosis mitral congénita (valvular o subvalvular) tiene el mismo aspecto ecocardiográfico que la reumática; la única diferencia es que no está calcificada. La válvula mitral en paracaídas se caracteriza por un único músculo papilar grande con cuerdas y valvas normales. La convergencia de las inserciones cordales en el único músculo papilar causa obstrucción subvalvular.

Como consecuencia de la obstrucción crónica al llenado ventricular izquierdo, se observa además dilatación auricular izquierda, dilatación auricular derecha y ventricular derecha e hipertensión pulmonar (Fig. 27/1).

En un 50% de los pacientes con estenosis mitral significativa se pueden detectar anomalías regionales de la motilidad parietal ventricular izquierda, disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y aumento de la presión de fin de diástole ventricular izquierda. Esto podría atribuirse a carditis reumática, la cual puede alterar la función sistólica del ventrículo, independientemente de la enfermedad valvular. La disminución crónica de la precarga ventricular izquierda puede causar remodelamiento ventricular. A esto se asocia la hipertensión pulmonar que provoca movimiento anormal del tabique interventricular, dilatación e hipertrofia del ventrículo derecho e insuficiencia tricuspídea. La válvula mitral reumática rígida y su anillo alteran la contracción y relajación del miocardio adyacente; esto explica las anomalías de la motilidad posterobasal en pacientes con estenosis mitral severa sin coronariopatía, que sugieren rigidez mecánica.

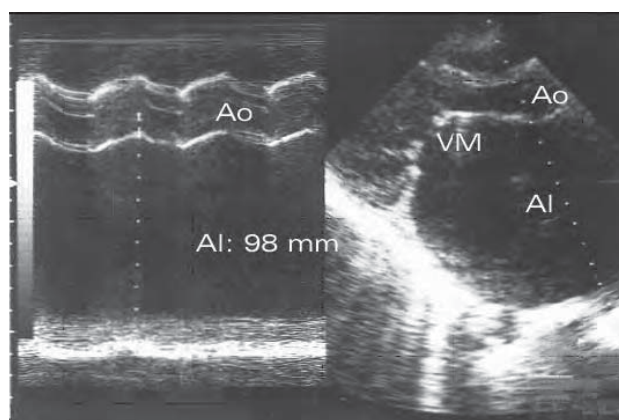


Fig. 27/1. Estenosis mitral reumática. Registro dual en modo M y bidimensional. Megaurícula izquierda, con un diámetro AP de 98 mm.

Frecuentemente coexiste insuficiencia mitral, la cual puede ser infravalorada con la técnica transtorácica si la válvula mitral está calcificada, debido al fenómeno de enmascaramiento o sombra acústica.

En estos pacientes es necesario realizar un meticuloso examen de la aurícula izquierda en toda su extensión y de la orejuela, para detectar la presencia de trombos. Los trombos murales en la aurícula izquierda son más comunes que los trombos libres, pero éstos son los que más frecuentemente causan oclusión mitral aguda, embolia sistémica y muerte súbita.

Para determinar la severidad de la estenosis mitral se deben evaluar el gradiente máximo, el área valvular y las presiones pulmonares, y la presencia y severidad de las insuficiencias mitral y tricuspídea eventualmente asociadas. Además, para decidir el tipo de tratamiento se deben conocer el Escore de Wilkins, que evalúa el engrosamiento, la movilidad, el grado de calcificación valvular y el compromiso del aparato subvalvular. Existe una puntuación, de 1 a 4, según la extensión y severidad de estos cambios. El escore final oscila entre 4 (válvula mínimamente afectada) y 16 (válvula severamente afectada y calcificada). Este escore predice la factibilidad de realizar una valvuloplastia con catéter balón. Así, un escore de 8 o menos tiene un 90% de posibilidad de éxito con la valvuloplastia, mientras que un escore de 10 a 12, si bien no contraindica el procedimiento, se asocia con menos posibilidad de éxito y mayor riesgo de complicaciones.

El ETE tiene indicaciones precisas en los pacientes portadores de estenosis mitral, a saber:

1. Cuando coexiste insuficiencia mitral, y la misma no puede ser evaluada con el ETT por limitaciones técnicas (enmascaramiento acústico).
2. Previo a la valvuloplastia con catéter balón, para descartar trombos en aurícula izquierda y para una mejor estratificación de los pacientes. Los trombos en aurícula izquierda no son una contraindicación definitiva para el procedimiento, sino que su presencia obliga a una anticoagulación enérgica y a la documentación posterior de su resolución. De igual manera una insuficiencia mitral grado I-II no es contraindicación, pero sí lo es la de grado III-IV.
3. Cuando se sospecha una complicación de la valvuloplastia con catéter balón, para definir anomalías morfológicas y hemodinámicas. Así, puede detectarse una insuficiencia mitral por desgarramiento de las valvas sin apertura de comisuras, o la ruptura de cuerdas.

Insuficiencia mitral. Desde el punto de vista ecocardiográfico, la insuficiencia mitral se clasifica en tres grupos funcionales de acuerdo con la movilidad de las valvas:

1. Movimiento excesivo: prolapso, valva "flail" o flotante, protrusión valvar, ruptura de músculo papilar.
2. Movimiento restringido: válvula reumática, secundaria a procesos inflamatorios.
3. Movimiento normal: disfunción del ventrículo izquierdo (anillo dilatado), miocardiopatías, disfunción del músculo papilar, perforación valvar.

La ruptura cordal es la causa más común de insuficiencia mitral aguda severa, estando asociada a enfermedad degenerativa mixomatosa, endocarditis infecciosa, enfermedad reumática, infarto agudo de miocardio y trauma. El diagnóstico ecocardiográfico se basa en el reconocimiento de una ecodensidad lineal altamente móvil dentro de la aurícula izquierda durante la sístole, que puede moverse primariamente con la valva o estructuras subvalvulares, dependiendo del sitio de ruptura. La ruptura cordal y los segmentos libres de las

valvas deben ser meticulosamente evaluados en pacientes con insuficiencia mitral severa asociada a prolapso extenso y, sobre todo, en pacientes que ingresan en edema agudo de pulmón, en quienes la causa de la falla ventricular no es clara. El ETE tiene una sensibilidad y especificidad del 100% para su detección, permitiendo un rápido diagnóstico. En estos casos, el jet de insuficiencia mitral es excéntrico, y con una dirección opuesta a la valva comprometida. Si la rotura cordal es crónica, el segmento cordal roto aparece como una ecodensidad nodular adherida a un segmento de la valva.

La válvula mitral libre, flotante o "flail" puede estar producida por una rotura del músculo papilar. En estos casos se detecta la cabeza del músculo papilar en la aurícula izquierda durante la sístole.

La disfunción del músculo papilar puede deberse a isquemia, fibrosis o calcificación del mismo, o bien a isquemia del miocardio adyacente.

En la etiología reumática, el eco mostrará los hallazgos típicos del padecimiento reumático, ya descritos en estenosis mitral. Detectará además la severidad del componente estenótico y la presencia de afectación aórtica asociada.

Otras causas de insuficiencia mitral son la miocardiopatía hipertrófica obstructiva y la hendidura mitral en presencia de cardiopatías congénitas.

En este tipo de valvulopatías es imprescindible asociar los datos aportados por el eco bidimensional y el doppler, ya que para considerar la posibilidad de reparación valvular es necesario evaluar la movilidad de las valvas, identificar el mecanismo de la insuficiencia mitral, reconocer la dirección del jet y localizar el origen del mismo (Fig. 27/2).

El ecocardiograma modo M y bidimensional muestra los signos de sobrecarga volumétrica del ventrículo izquierdo ocasionados por la regurgitación. Los mismos comprenden dilatación del ventrículo con hiperdinamia parietal, y dilatación de la aurícula izquierda. Puede brindar datos sobre la causa de la insuficiencia mitral, y permitirá valorar la función sistólica y el diámetro de fin de sístole. Ambos parámetros son utilizados para el seguimiento de los pacientes, en conjunto con la clase funcional, para decidir el momento quirúrgico. Las diferentes modalidades de doppler valoran la severidad de la insuficiencia mitral y su repercusión hemodinámica, determinando además las presiones pulmonares.

En los pacientes con insuficiencia mitral, el ETE se indica

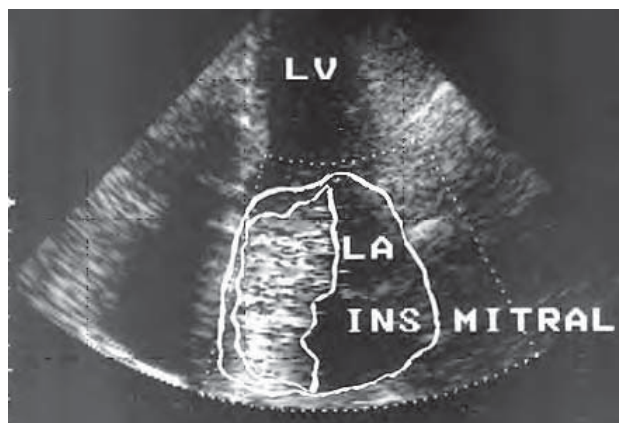


Fig. 27/2. Insuficiencia mitral severa. Plano apical de cuatro cámaras. Dilatación severa de cavidades izquierdas. El Doppler color muestra cómo el área del jet regurgitante mitral ocupa más del 50% del área de la aurícula izquierda.

en las siguientes situaciones:

1. Ante la sospecha de endocarditis infecciosa.
2. En pacientes que cursan un infarto de miocardio y desarrollan un edema pulmonar con soplo de insuficiencia mitral.
3. Previo al tratamiento quirúrgico, para planear la reparación de la válvula.

Estenosis valvular aórtica. La apariencia morfológica de la válvula aórtica dependerá de la causa de la estenosis. La estenosis aórtica senil se caracteriza por la presencia de tres valvas, sin fusión comisural, con excrescencias nodulares rígidas, calcificadas, que limitan la apertura valvular (Fig. 27/3). En cambio, la estenosis aórtica congénita por válvula bicúspide, se caracteriza por la presencia de dos cúspides de tamaño desigual, donde la mayor tiene un rafe. En estos casos, la calcificación del rafe, del anillo y de las cúspides produce un estrechamiento del orificio con forma elipsoidal. La estenosis aórtica reumática se caracteriza por fusión de las tres cúspides, con engrosamiento, fibrosis, retracción y calcificación de las valvas y disminución de la apertura valvular. La fusión comisural es variable y puede ser imposible el diagnóstico diferencial entre una estenosis aórtica reumática que afectó a una válvula normal, de una bicúspide aórtica con calcificación secundaria.

Deformidades severas de la válvula aórtica no se acompañan necesariamente de estenosis significativas, por lo que la deformidad por sí sola no es criterio de severidad.

Aparte del análisis morfológico y funcional de la válvula aórtica, el ecocardiograma informará sobre el tamaño de las cavidades izquierdas, el grado de hipertrofia ventricular y la función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo, y descartará otras valvulopatías asociadas. Con la sonda transesofágica multiplanar se puede observar la apertura valvular aórtica y calcular el área por planimetría del orificio.

El ETE se indicará cuando los datos del ETT sean inadecuados y el cateterismo imposible, para evaluar enfermedad mitral asociada o patología de la aorta torácica; ante sospecha de endocarditis infecciosa; y para descartar la presencia de obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo, asociada o no a la estenosis valvular (membrana, anillo fibroso o hipertrofia septal basal).

Insuficiencia aórtica. La insuficiencia aórtica puede ser producida por enfermedades de la válvula, de la aorta o de ambas.

Las afecciones de la válvula aórtica pueden ser congénitas, incluyendo las anomalías morfológicas y las variaciones en el número de cúspides; o adquiridas, por enfermedad reumática, trauma, endocarditis infecciosa, asociada a estenosis aórtica, aneurisma de aorta ascendente disecante o no, deterioro de bioprótesis y asociada a collagenopatías.

Las patologías de la arteria aorta por su parte, incluyen la dilatación idiopática de la aorta ascendente, enfermedad degenerativa aórtica, necrosis quística de la media, síndrome de Marfan, disección, aortitis sífilítica, espondilitis anquilosante, hipertensión arterial, artritis psoriásica, síndrome de Reiter, arteritis a células gigantes, osteogénesis imperfecta.

La anuloectasia aórtica es la causa más común de insuficiencia aórtica aislada. El aneurisma de aorta ascendente produce insuficiencia si la enfermedad se extiende a la unión sinotubular.

La ecocardiografía pondrá en evidencia signos de sobrecarga volumétrica ventricular izquierda, efectos directos del jet regurgitante sobre las estructuras cardíacas (aleteo fino diastólico mitral y del tabique interventricular, distorsión de la valva anterior mitral, patente característica de movimiento

del tabique), alteraciones morfológicas y funcionales de la válvula aórtica, que dependerán de la etiología, y signos de incremento de la presión diastólica ventricular que están en relación con la severidad y con la agudeza de la misma (cierre precoz mitral, apertura tardía mitral, insuficiencia mitral diastólica, apertura prematura aórtica).

Los parámetros ecocardiográficos de valor pronóstico en la insuficiencia aórtica son los diámetros de fin de diástole (DDVI) y de fin de sístole (DSVI) ventriculares izquierdos, la fracción de eyección ventricular izquierda, la relación radio/espesor y el stress sistólico parietal. Estos parámetros son utilizados en el seguimiento de estos pacientes para decidir el tiempo quirúrgico. Se consideran índices de mal pronóstico una fracción de acortamiento < 22-25%, una fracción de eyección < 50%, un DDVI > 75-80 mm, un DSVI > 55 mm y una relación radio/espesor > 3,8.

El ecodoppler permite el diagnóstico lesional y establece su severidad (Fig. 27/4). Valora cavidades y función ventricular izquierda. Detecta afección plurivalvular no sospechada clínicamente. Contribuye a decidir el tiempo quirúrgico y la modalidad terapéutica. Aporta datos pronósticos y evalúa los resultados quirúrgicos.

El ETE está indicado para:

1. Determinar la causa de la insuficiencia (enfermedad de



Fig. 27/3. Ecocardiograma transtorácico. Estenosis aórtica. Plano paraesternal longitudinal del VI. Aurícula izquierda dilatada, ventrículo izquierdo de tamaño normal e hipertrofiado. Válvula aórtica calcificada. Anillo mitral calcificado.

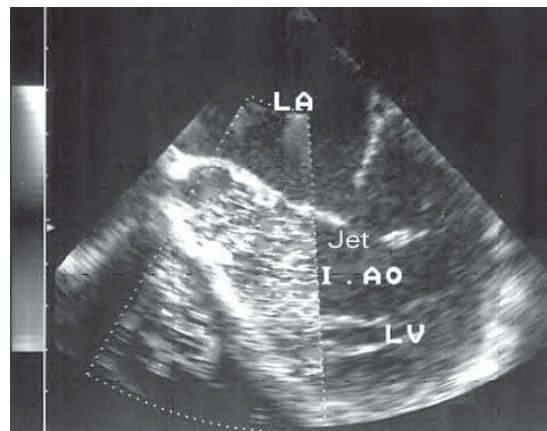


Fig. 27/4. Ecocardiograma transesofágico. Insuficiencia aórtica severa. Doppler color. El ancho del jet ocupa más del 60% del tracto de salida del ventrículo izquierdo.

la válvula, de la aorta o de ambas) cuando el ETT es inadecuado o no concluyente;

2. Establecer el mecanismo de la regurgitación;
3. Previo a la cirugía, para evaluar la aorta y la válvula en los pacientes en que se planea una reparación.

PRÓTESIS VALVULARES

Es evidente que no existe ninguna válvula protésica que pueda ser considerada un duplicado fiel de la válvula nativa, en términos de performance hemodinámica y durabilidad, y que a su vez esté exenta de complicaciones. Es importante conocer que:

1. Todas las prótesis valvulares normofuncionantes son levemente estenóticas;
2. Casi todas las prótesis normofuncionantes tienen algún grado de regurgitación transvalvular (flujo reverso de cierre y *leak* reverso) y paravalvular;
3. Los valores doppler normales para las prótesis valvulares varían ampliamente de acuerdo con el tipo y tamaño de la válvula;
4. El tipo de prótesis determina la apariencia ecocardiográfica y la patente de flujo a través de la misma;
5. Las prótesis crean reverberaciones y sombra acústica que limitan el examen transtorácico, debiendo en ciertos casos efectuarse ETE (prótesis mitrales-prótesis múltiples);
6. Los homoinjertos tienen una apariencia ecocardiográfica similar a las válvulas nativas.

En el estudio de una prótesis se debe establecer si es normo o disfuncionante. La ecocardiografía determina el tipo de prótesis (biológica-mecánica-homoinjerto); evalúa el movimiento y la morfología de las valvas, en el caso de las biológicas, y el movimiento del dispositivo ocluidor, en las mecánicas; evalúa la estabilidad de las prótesis, su movimiento de apertura y cierre; y detecta masas adheridas al anillo de sutura. En caso de prótesis disfuncionantes, registrará el retraso o ausencia de la apertura de la prótesis; la disminución del ángulo de apertura o cierre en las bioprótesis y mostrará la causa de tal disfunción (proceso degenerativo, fracturas, desgarros, valvas flotantes y masas anormales en las bioprótesis; y presencia de dehiscencia, obstrucción y trombos en las mecánicas).

En la Tabla 27/1 se indican las principales complicaciones de las válvulas protésicas, posibles de ser reconocidas con ecodoppler.

Además de la disfunción valvular protésica primaria caracterizada por estenosis o insuficiencia con una prótesis anormal, existe la disfunción protésica por *mismatch*, en la cual la prótesis es estructuralmente normal pero tiene un

gradiente alto, debido al implante de una prótesis chica.

El ETE deberá indicarse ante la sospecha de disfunción protésica mitral para eliminar la sombra acústica sobre la aurícula izquierda, y de esta manera poder evaluar la severidad de la insuficiencia protésica; para el diagnóstico diferencial de insuficiencia paravalvular y transvalvular; ante la sospecha de fenómenos embólicos; ante la sospecha de endocarditis infecciosa; en presencia de prótesis múltiples; ante una discordancia entre el cuadro clínico y el ETT; y si el ETT no es concluyente.

ENDOCARDITIS INFECCIOSA

Los criterios de Duke para el diagnóstico de la endocarditis infecciosa propuestos en 1994, establecieron la utilidad de la ecocardiografía como elemento definitorio del diagnóstico, a través del reconocimiento de hallazgos ecocardiográficos compatibles con criterios mayores y menores (Tabla 27/2) (Fig. 27/5, 27/6, 27/7, 27/8).

En la detección de vegetaciones, el ETT tiene una sensibilidad del 63%, una especificidad del 98%, un valor predictivo positivo del 92%, y un valor predictivo negativo del 91%. El ETE, por su parte, tiene una sensibilidad del 100%, una especificidad del 98%, un valor predictivo positivo del 95%, y un valor predictivo negativo del 100%. La ecocardiografía no sólo permite reconocer la vegetación, sino que además brinda información valiosa sobre el grado de destrucción valvular; las secuelas hemodinámicas subsecuentes y las complicaciones de la enfermedad.

El ETE es superior al ETT por la mejor resolución de las imágenes. Si bien la especificidad es similar con ambas técnicas, la sensibilidad es marcadamente superior con el ETE, particularmente para vegetaciones pequeñas, de menos de 5 mm, y las que asientan sobre válvulas protésicas. Así, el ETT detecta vegetaciones mayores de 11 mm en el 100% de los casos, entre 6 y 10 mm en el 69% y de 5 mm o menos en el 25%, mientras que el ETE detecta vegetaciones de más de 3 mm en el 100% de los casos.

Las vegetaciones aórticas pueden estar adheridas en uno u otro lado de las valvas, mientras que las vegetaciones sobre las valvas nativas o protésicas mitrales están usualmente adheridas al lado auricular de las mismas. En las prótesis valvulares, el proceso infeccioso inicial asienta sobre el anillo de sutura en las mecánicas y sobre las valvas con proceso degenerativo o desgarradas en las biológicas.

Los hallazgos ecocardiográficos asociados con un aumento del riesgo de complicaciones incluyen el tamaño y la movilidad de la vegetación, y la válvula afectada. Así, las vegetaciones mayores de 10 mm en la válvula mitral tienen un riesgo de

Tabla 27/1. Complicaciones de las válvulas protésicas reconocibles por ecodoppler.

Prótesis mecánicas	Prótesis biológicas
Regurgitaciones: Paravalvulares: dehiscencia, pérdida paraprotésica de novo Transvalvulares: trombos, variación en el disco	Regurgitaciones: Paravalvulares: dehiscencia Transvalvulares: procesos degenerativos, perforación, desgarro
Estenosis: trombosis, pannus	Estenosis: degenerativa, trombosis (rara)
Endocarditis infecciosa	Endocarditis infecciosa
Hemólisis	Hemólisis
Anormalidades no infecciosas: fístulas, pseudoaneurismas, hematomas	Anormalidades no infecciosas: fístulas, pseudoaneurismas, hematomas
Falla mecánica: variación en el disco o en la caja, fractura en el contorno	
Oclusión trombótica: obstrucción valvular, interferencia de movimiento, ambos o presencia de trombos móviles	

Tabla 27/2. Criterios diagnósticos ecocardiográficos en la endocarditis infecciosa.

Criterios mayores

Vegetación: masa intracardiaca discreta oscilante localizada en sitios de injuria endocárdica (valvas, cuerdas, sitios de lesiones por jets, o sobre dispositivos, en ausencia de una explicación anatómica alternativa)

Abceso perianular: región ecolúcida adyacente al anillo de la válvula en cuestión.

Nueva dehiscencia de una válvula protésica o nueva regurgitación valvular

Criterios menores

Hallazgos consistentes con E.I. pero no definidos en la categoría de mayores

Engrosamientos valvulares

Imágenes nodulares en válvulas

embolizar del 47%, contra un 19% de las vegetaciones de menos de 10 mm. Por estas implicancias pronósticas, es importante la determinación precisa de la localización de la vegetación, su tamaño y movilidad.

Las complicaciones de la EI que pueden ser detectadas y caracterizadas por la ecocardiografía son:

1. Cavidades perivalvulares (abscesos, aneurismas micóticos)
2. Fístulas intracardiacas
3. Aneurisma del seno de Valsalva
4. Destrucción progresiva de la valva o valvas infectadas
5. Perforaciones de valvas
6. Seudoaneurisma mitral
7. Rupturas cordales
8. Dehiscencia protésica
9. Obstrucción protésica

El absceso es una cavidad infectada extravascular ecolúcida que carece de comunicación con el espacio intravascular. Sus paredes son usualmente gruesas y pueden contener material necrótico en su interior. Muy tempranamente, en el curso de su formación, puede visualizarse como una imagen ecodensa homogénea; con la necrosis progresiva y la formación de material purulento el absceso típicamente resulta heterogéneo y ecolúcido.

El aneurisma micótico, en cambio es una cavidad infectada libre de ecos que comunica con el espacio intravascular. Sus paredes son usualmente delgadas y raramente contiene material necrótico. La causa es presumiblemente la ruptura de un absceso dentro del tracto de salida ventricular izquierdo, o la ruptura de un seno aórtico dentro del espacio extracardiaco. Estas cavidades pueden distinguirse con el doppler color puesto que se llenan y expanden durante la sístole y colapsan durante la diástole. Además se detecta flujo turbulento dentro

de la cavidad y en el sitio de comunicación con el tracto de salida ventricular izquierdo o con la aorta

La mayoría de las cavidades infectadas se encuentran en relación con la válvula aórtica.

Según Daniel y col., la sensibilidad del ETE en la detección de abscesos es superior a la del ETT (87% vs 28%) con similar especificidad (94%). La importancia clínica de la detección de estas cavidades radica en la alta mortalidad hospitalaria asociada con su presencia.

Los abscesos que complican a las endocarditis protésicas comúnmente producen regurgitaciones periprotésicas significativas, con rotura de la cavidad del absceso. Si es extenso puede comprometer considerablemente el soporte perianular y causar la dehiscencia de la prótesis comprometida. Por esto, se requiere un meticuloso examen de la circunferencia del anillo de sutura para que no pasen desapercibidos pequeños defectos periprotésicos.

Varios mecanismos pueden causar disfunción valvular e insuficiencia en la endocarditis infecciosa. El crecimiento progresivo de grandes vegetaciones, puede ocasionar destrucción valvar, con posterior retracción de la misma, lo que determinará una coaptación sistólica inadecuada. Otras veces, la erosión infecciosa localizada sobre el cuerpo de la valva provocará la perforación de la misma. La afectación del aparato de soporte mitral, típicamente causará la rotura de la cuerda tendinosa y una válvula mitral libre. Pueden observarse, además, aneurismas micóticos en valvas extensamente infectadas como potenciales precursores de perforación valvar y, más raramente, grandes vegetaciones pueden asociarse con una obstrucción valvular. La perforación mitral, en ocasiones se asocia con endocarditis aórtica, debido a que el jet de regurgitación aórtica choca contra la valva anterior y la erosiona. En este caso, el ETE demostrará que

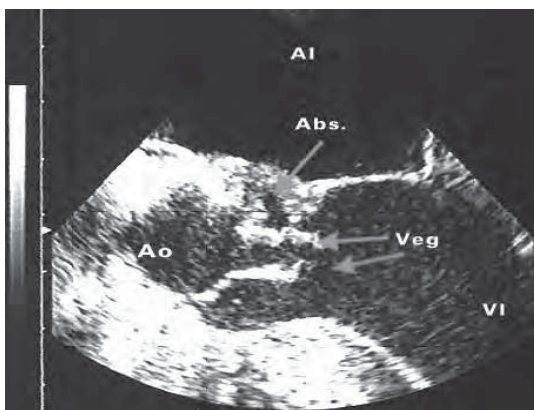


Fig. 27/5. Ecocardiograma transesofágico. Plano transversal del tracto de salida del VI. La flecha señala un absceso (Ab) en la fibrosa intervalvar mitro aórtica. Se observan dos vegetaciones (Veg.) adheridas a las valvas no coronariana y coronariana derecha aórticas que protruyen dentro del tracto de salida del VI.

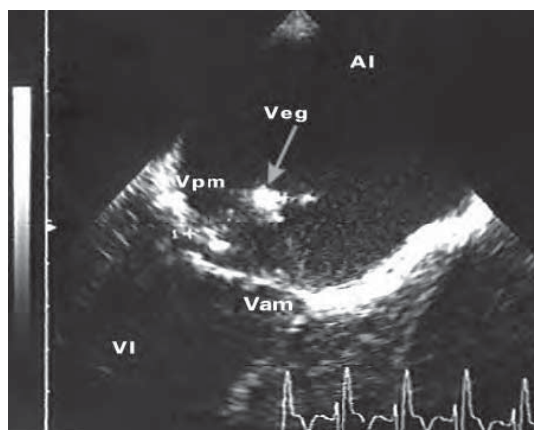


Fig. 27/6. Ecocardiograma transesofágico. Plano longitudinal de la válvula mitral. Vegetación de 24 mm en valva posterior mitral (Vpm). Eversión del borde libre de la valva posterior, signo indirecto de rotura de cuerda tendinosa.

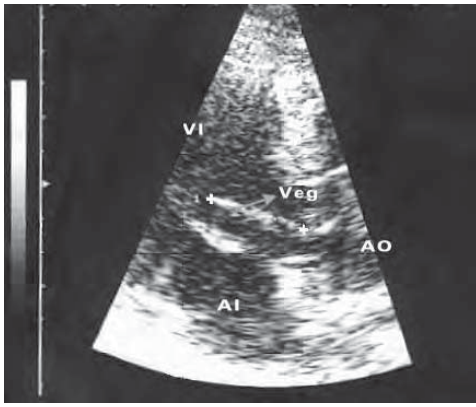


Fig. 27/7. Ecocardiograma transtorácico. Plano paraesternal del ventrículo izquierdo focalizado en la válvula aórtica. Vegetación de 29 mm protruyendo en el tracto de salida del ventrículo izquierdo.

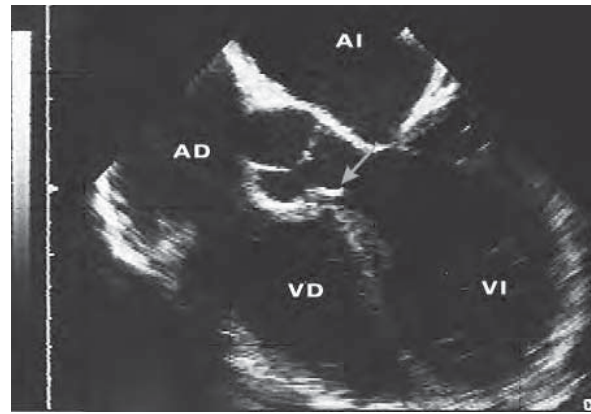


Fig. 27/8. Ecocardiograma transesofágico. Plano transversal del tracto de salida del VI. Rotura de válvula aórtica. La flecha señala a la valva coronariana derecha aórtica suelta.

el chorro de regurgitación no nace del punto de coaptación valvar sino del sitio de la perforación.

Se debe tener presente que se han descrito una serie de causas productoras de resultados falsos positivos en el ETE, incluyendo la presencia de vegetaciones viejas (masas anormales persistentes); cambios degenerativos mixomatosos; excrescencias de Lambl, constituidas por pequeños nódulos fibrosos en válvulas aórticas; masas no infecciosas en prótesis: trombos, pannus, material de sutura; cambios degenerativos en bioprótesis: masas móviles oscilantes o prolapsantes; vegetaciones no infecciosas: endocarditis marántica, de Libman Sacks o trombótica no bacteriana en el LES; y tumores cardiacos y valvulares: mixomas, papilomas.

Es aconsejable realizar un ETE en los pacientes críticos cuando existe una sospecha clínica elevada de endocarditis infecciosa y el ETT es negativo; ante la sospecha de endocarditis de válvula protésica; en la evaluación de complicaciones de casos conocidos de endocarditis infecciosa; y ante la presencia de una bacteriemia por *Staphylococcus aureus* cuando la causa sea desconocida o los hemocultivos permanezcan positivos pese a la terapéutica antimicrobiana.

En la Fig. 27/9 se indica un algoritmo para el estudio ecocardiográfico ante la sospecha de endocarditis infecciosa.

ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA

La asociación característica entre disminución o pérdida del flujo sanguíneo miocárdico regional y la función muscular, permite que las anomalías segmentarias de la contracción (AWM) sean usadas como marcadores tempranos y sensibles de isquemia y/o infarto.

El ecocardiograma en un método no invasivo que puede realizarse a la cabecera del paciente, es confiable y seguro, y de bajo costo. Su principal utilidad radica en que brinda información diagnóstica y pronóstica basándose en la evaluación de la función sistólica del ventrículo izquierdo, y de las anomalías de la motilidad parietal. Estos últimos hallazgos permiten definir la localización anatómica, la extensión, la severidad y la evolución del segmento isquémico, así como la presencia de otras alteraciones estructurales.

La isquemia miocárdica provoca alteraciones segmentarias de la motilidad parietal, las cuales pueden ser detectadas por el ecocardiograma. Aparecen rápidamente después del inicio de la isquemia, aun antes que los cambios electrocardiográficos o los síntomas clínicos. Su extensión se relaciona con la función de bomba y, por lo tanto, con la subsecuente morbilidad y mortalidad. En esta situación, el factor tiempo es crucial, por lo cual, la posibilidad de detectar con la

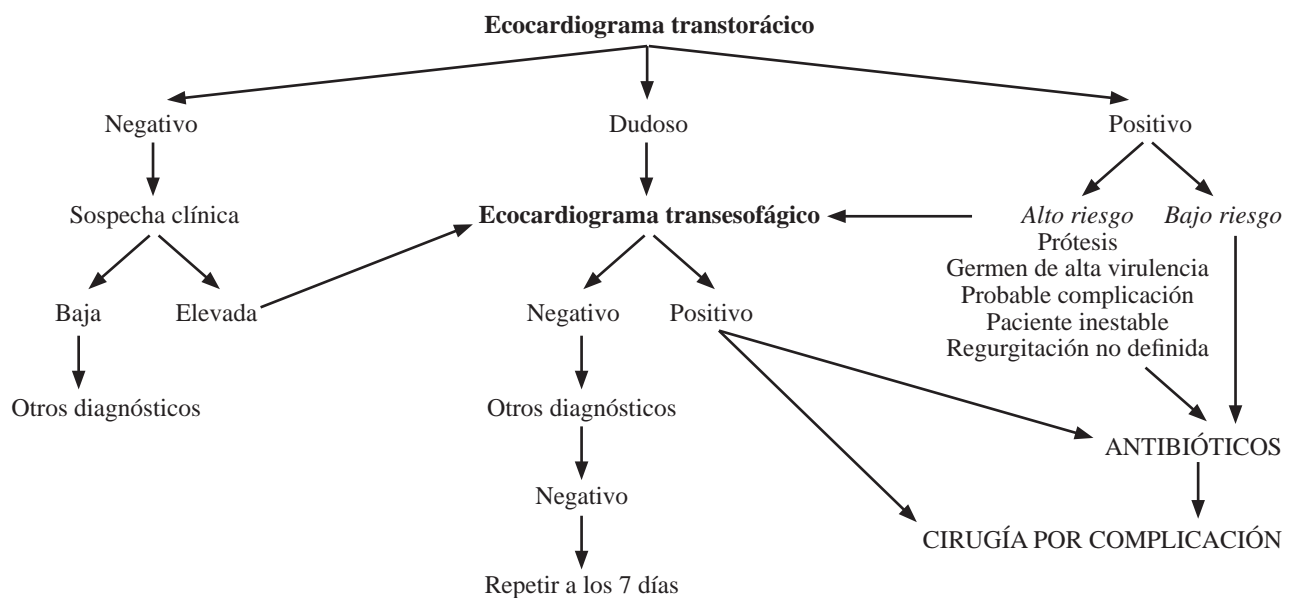


Fig. 27/9. Conducta diagnóstico-terapéutica ante la sospecha de endocarditis infecciosa.

ecocardiografía las AWM dependerá del tiempo en que es efectuado el examen en relación con el inicio de los síntomas. Además del tiempo, hay una serie de umbrales para que las AWM puedan detectarse ecocardiográficamente, que son los siguientes:

1. Disminución de un 50% o más del flujo coronario en reposo: umbral de flujo.
2. Compromiso del 20% del espesor parietal: umbral de espesor.
3. Compromiso del 1 al 6% de la masa ventricular izquierda: umbral de masa.

El examen ecocardiográfico completo en pacientes con enfermedad coronaria deberá incluir, además de la medición de las cavidades y del análisis morfológico, anatómico y funcional de las estructuras, el análisis de la motilidad parietal, la medición del espesor parietal, la evaluación del engrosamiento sistólico parietal, la determinación de la función sistólica ventricular izquierda y, por último, el examen y el análisis de los flujos intracardiacos con las diferentes modalidades del doppler.

Siempre que se analice la motilidad parietal, hay que tener en cuenta otras causas de alteraciones segmentarias incluyendo la sobrecarga de volumen ventricular derecho, el bloqueo completo de rama izquierda, síndrome de WPW, posoperatorio de cirugía cardíaca, insuficiencia aórtica y miocarditis focal. El examen doppler permitirá analizar el flujo diastólico mitral, que presenta ante la isquemia un patrón de alteración en la relajación ventricular izquierda, caracterizado por la disminución de la onda E, aumento de la onda A, disminución de la relación E/A, y prolongación de los tiempos de desaceleración y de relajación isovolumétrica del ventrículo izquierdo. Así mismo, identificará la presencia de insuficiencia mitral de origen isquémico y determinará su mecanismo y severidad.

El rol del ecodoppler en el examen de los pacientes con angina de pecho inestable ha sido puesto de manifiesto en múltiples trabajos. Los mismos han demostrado que la presencia de disfunción ventricular izquierda al ingreso, aumenta ocho veces el riesgo de eventos cardiovasculares mayores (IAM, muerte) en los próximos dos años, con una sensibilidad del 88% y una especificidad del 78%. Además de la disfunción ventricular izquierda, las otras variables ecocardiográficas predictoras de complicaciones mayores son el diámetro de fin de diástole y de fin de sístole del ventrículo izquierdo, la presencia de insuficiencia mitral y un índice de score parietal alto.

INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

En los infartos agudos de miocardio (IAM) tipo Q o transmurales, se detectan alteraciones de la motilidad parietal (AWM) en el 90 a 100% de los casos, incluyendo aquinesias o disquinesias. En los infartos agudos de miocardio no Q, las AWM están presentes en el 80 a 85%, y de ellas, 2/3 corresponden a hipoquinesia y el 1/3 restante a disquinesia.

Si el IAM compromete menos del 20% del espesor parietal, se observará una disminución del engrosamiento sistólico parietal de un 50%; en cambio, si compromete más del 20% del espesor parietal, aparecerá adelgazamiento parietal. La presencia de AWM con espesor parietal conservado no necesariamente indica tejido necrótico; puede tratarse de miocardio atontado o hibernado.

El análisis de las AWM brinda información pronóstica, a través de los siguientes elementos:

1. *Tamaño del IAM funcional*: si compromete más del 35% de la masa ventricular izquierda, la mortalidad asociada

alcanza al 60%. El 40% restante tiene aumentado el riesgo de disfunción ventricular, con la consiguiente mayor morbimortalidad.

2. *Expansión del IAM*: en los infartos anteriores y apicales, se asocia con un aumento de la morbi-mortalidad y una peor clase funcional, constituye el sustrato para el desarrollo de un aneurisma ventricular, y aumenta el riesgo de ruptura ventricular.
3. *Asinergia remota*: su presencia aumenta la mortalidad, el riesgo de reinfarcto y el riesgo de disfunción ventricular izquierda severa (shock cardiogénico), y se asocia con lesión de tres vasos con una sensibilidad del 71% y una especificidad del 95%.

La ecocardiografía permite estudiar la evolución del IAM y detectar los cambios que aparecen en el tiempo. Los cambios agudos, presentes durante los primeros tres meses, incluyen la extensión y la expansión del área de infarcto, la dilatación del ventrículo izquierdo o la regresión del área lesional. Los cambios crónicos son los que continúan presentes después del año.

En el período agudo, el eco puede sobreestimar el área necrótica, por la presencia de miocardio atontado; en cambio en el infarcto antiguo, puede subestimar dicha área, por la presencia de hiperdinamia compensadora.

El doppler complementa la información brindada por el ecocardiograma convencional, mediante:

1. La evaluación de la función sistólica a través del cálculo del volumen minuto cardíaco, la medición de la presión diastólica de arteria pulmonar, equiparable a la presión capilar pulmonar, y el tiempo de aceleración del flujo aórtico, que está en relación proporcional con la fracción de eyección.
2. La evaluación de la función diastólica.
3. La identificación y cuantificación de las complicaciones: insuficiencia mitral, comunicación interventricular, aneurismas, pseudoaneurismas, infarcto de ventrículo derecho, infarcto auricular, presencia de trombos.
4. La detección de anormalidades causadas por isquemia miocárdica cuando se realiza una prueba de estrés farmacológico o por ejercicio, pre o post-alta.

COMPLICACIONES DEL IAM

Aneurisma ventricular. Está constituido por todas las capas de la pared ventricular. Se desarrolla en el 24 al 40% de los IAM; el 85 al 95% se localiza en el ápex y el 34% tiene trombos. Distorsiona la geometría ventricular en sístole y diástole y tiene cuello ancho (Fig. 27/10). Es causa de insuficiencia cardíaca refractaria, arritmias ventriculares y embolias sistémicas.

El ETT tiene una sensibilidad del 93-100% y una especificidad del 94% para detectar los aneurismas ventriculares. Los falsos negativos son producidos por aneurismas pequeños, en general localizados en la pared antero-lateral alta.

Pseudoaneurismas. Se producen por ruptura miocárdica contenida por el pericardio parietal. Se asocian con alto porcentaje de ruptura, la cual ocurre en forma temprana en los primeros cinco días, en el 50% de los casos, y tardía, alrededor de la segunda semana, en el 90%.

Se caracterizan por tener un cuello estrecho y pequeño, de menos del 40% del diámetro máximo del aneurisma. El ventrículo se comunica con un gran saco aneurismático que contiene trombos y sangre y está limitado por el pericardio. El eco muestra grandes cámaras saculares o globuladas libre de ecos, externas al ventrículo y que expanden en sístole. El doppler confirma la presencia de flujo bidireccional. En estos

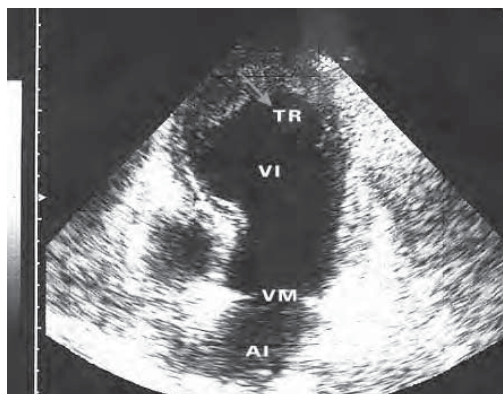


Fig. 27/10. Ecocardiograma transtorácico. Plano apical de cuatro cámaras. Gran aneurisma septo apical con trombos murales.

casos es de gran utilidad el ETE, ya que la localización más frecuente de los pseudoaneurismas es la pared posterolateral, de fácil acceso con las vistas transgástricas.

Trombos intracavitarios. Se reconoce la presencia de trombos en el 30 al 40% de los pacientes con IAM extensos, de localización anterior o apical. En general, se localizan en el ápex o en el tabique interventricular, en áreas disquinéticas o en aneurismas. Producen embolias sistémicas en el 5% de los casos. El ETT tiene una sensibilidad del 92-95% y una especificidad del 86-88% para el reconocimiento de los trombos.

Aparecen entre el 6° y el 10° día del infarto. Su aparición temprana, dentro de las 48 a 72 horas, se asocia con mal pronóstico, ya que son indicativos de una disfunción regional extensa. Los trombos móviles, protruyentes, pedunculados, y los adyacentes a áreas hiperquinéticas, son de alto riesgo embólico.

Insuficiencia mitral. Puede ser causada por ruptura, fibrosis o isquemia del músculo papilar.

La ruptura del músculo papilar es rara. Ocurre entre el segundo y el séptimo día del infarto, y se asocia con una elevada mortalidad. El músculo papilar posteromedial es el más comprometido. Clínicamente se caracteriza por la aparición de un soplo sistólico, con rápido deterioro hemodinámico. En estos casos es de gran utilidad el ETE. El ecodoppler confirmará el diagnóstico por la presencia de una válvula mitral flotante o un prolapso, o por la visualización de la cabeza del músculo papilar flotando en la aurícula izquierda. Permitirá, además, excluir la CIV, evaluar la función sistólica ventricular, reconocer la presencia y severidad de la insuficiencia mitral, y determinar la presión sistólica de la arteria pulmonar.

Si la insuficiencia mitral es por fibrosis del músculo papilar, se observará un acortamiento de las cuerdas tendinosas; y si la causa es la isquemia del músculo papilar, se pondrá en evidencia la coaptación apical de los velos mitrales.

Comunicación interventricular (CIV). Es una complicación rara, que afecta al 0,5-2% de los pacientes con IAM. Es de pronóstico grave, teniendo una mortalidad del 54% en la primera semana, y del 87% a los dos meses. Aparece entre el tercero y el quinto día, en general en infartos extensos, de localización anterior o inferior.

La localización más frecuente es la porción apical del tabique interventricular en los IAM anteriores, y la base del corazón en los IAM inferiores. En general es única, pero hay casos en que es múltiple. Clínicamente se caracteriza por la presencia de un soplo sistólico y rápido deterioro

hemodinámico, que plantea el diagnóstico diferencial con la insuficiencia mitral.

El ecodoppler confirma la presencia de una CIV rodeada por una extensa área aquinética. El aneurisma septal es común. En sístole su tamaño aumenta hasta tres veces el tamaño diastólico. El doppler color identifica la presencia de *shunt* de izquierda a derecha y con el doppler continuo se complementa la cuantificación del cortocircuito I-D y la determinación de las presiones pulmonares.

Infarto de ventrículo derecho. Se asocia con dilatación ventricular en el 82% de los casos, presentando el ventrículo derecho un diámetro diastólico mayor de 18 mm/m² y un movimiento paradójico del tabique interventricular en el 50%. Se complica con aneurismas, trombos intramurales y ruptura de la pared libre. El eco detecta alteraciones segmentarias de la motilidad parietal, define la presencia de insuficiencia tricuspídea y evalúa su severidad, estudia la función sistólica y diastólica ventricular derecha, y determina las presiones pulmonares.

Infarto auricular. El infarto auricular es raro; afecta al 0,7-4,2% de los pacientes con IAM. Se sospecha por la presencia en el ECG de anomalías en la morfología y voltaje de la onda P, alteraciones en el PR, en la conducción AV, o por la presencia de arritmias supraventriculares.

La aurícula derecha es la más afectada, aunque puede haber compromiso biauricular. Las complicaciones descritas incluyen arritmias graves, trombos intracavitarios, embolismo pulmonar y ruptura parietal. Para el diagnóstico es de elección el ETE, que muestra alteraciones de la motilidad de la pared auricular, con disminución de la excursión sistólica, presencia de contraste espontáneo auricular y ausencia de onda A en el flujo tricuspídeo en presencia de onda A mitral.

ENFERMEDAD CORONARIA CRÓNICA

Muchos pacientes que ingresan a salas de terapia intensiva refieren antecedentes de cardiopatía isquémica. En estos casos, el examen ecocardiográfico puede mostrar anomalías fijas de la motilidad parietal, cicatrices miocárdicas, aneurismas ventriculares y trombos intracavitarios. Además, informará sobre el estado de la función sistólica del ventrículo izquierdo y pondrá en evidencia otras patologías no conocidas como valvulopatías o miocardiopatías.

En la actualidad se dispone de nuevas modalidades incorporadas al examen ecocardiográfico para aumentar la sensibilidad y la especificidad del método en la evaluación de la enfermedad coronaria: eco stress, modo B color, color kinesis, ultrasonido intracoronario, 3D, caracterización tisular, doppler tisular, contraste. El objetivo es evaluar la perfusión miocárdica, permitiendo reconocer la presencia de viabilidad miocárdica, determinando, en el IAM, el área en riesgo, y su respuesta a los tratamientos de reperfusión (PTCA-trombolíticos).

Conviene tener presente que la ecocardiografía no está exenta de limitaciones, incluyendo la posibilidad de no contar con una buena ventana ultrasónica en los pacientes críticos y en aquellos que cursan postoperatorios complicados, la dependencia del método de un operador entrenado y el tiempo del examen en relación con el episodio anginoso.

En conclusión, la ecocardiografía permite establecer el diagnóstico diferencial de la causa del síndrome de dolor de pecho (IAM, disección aórtica, pericarditis, etc); en los pacientes con IAM, evaluar el área en riesgo, brindando información diagnóstica y pronóstica; establecer la reversibilidad de la disfunción cardíaca luego de la terapéutica

de reperfusión; y detectar posibles complicaciones. En los pacientes con angina de pecho, por su parte, diagnóstica, localiza y evalúa la extensión de la isquemia miocárdica y determina el pronóstico. Por último, permite establecer la presencia de miocardio atontado o hibernado.

MASAS CARDIACAS

El ecocardiograma permite un diagnóstico temprano de las masas intracardiacas, define su evolución natural, identifica potenciales complicaciones, y evalúa la respuesta a las terapéuticas.

El ETT y el ETE se complementan para brindar información sobre tamaño, forma, localización, consistencia y movilidad de las lesiones; establecer la relación con otras estructuras; reconocer la presencia de enfermedad cardiaca asociada, y la posible repercusión hemodinámica.

Desde el punto de vista ecocardiográfico, los tumores se clasifican en intracardiacos y extracardiacos. Los primeros a su vez se subdividen en intracavitarios, que son típicamente los tumores auriculares y se reconocen por la presencia de una masa de ecos que llena una o más cámaras cardiacas; e intramurales, que son los tumores ventriculares, que se presentan como un engrosamiento localizado o nodular de una o más paredes cardiacas.

Los tumores cardiacos primarios son raros. Su incidencia en autopsias oscila entre 0,001 y 0,33%. El 25 % del total son malignos. Sólo 5 a 10 % de todos los tumores son diagnosticados en el contexto clínico exclusivamente.

El mixoma es el tumor intracardiaco más común; constituye el 30 a 50% del total de todos los tumores benignos, y el 25% del total de tumores primarios y quistes del corazón y pericardio. Predomina en el sexo femenino y la edad de aparición más frecuente es entre los 30 y los 60 años. Puede haber ocurrencia familiar en el 7% de los casos. El 75% de los mixomas se localiza en la aurícula izquierda, el 25% en la aurícula derecha, y el 5% en los ventrículos y válvula mitral (Fig. 27/11). En el 5% son múltiples, en la misma cámara o en cámaras diferentes.

La sospecha clínica se basa en la presencia de una tríada clásica: fenómenos obstructivos, fenómenos embólicos y manifestaciones constitucionales. La presentación clínica

definitiva depende de la cámara cardiaca comprometida. El ecocardiograma lo identifica como una masa homogénea de ecos, redonda u ovoidea, móvil durante el ciclo cardiaco, que presenta áreas ecolúcidas correspondientes a zonas de hemorragias o necrosis. En su interior se pueden visualizar áreas de calcificación. En el caso típico de un mixoma de aurícula izquierda, el tumor protruye a través del orificio mitral en diástole y la masa de ecos aparece detrás de la valva anterior mitral dejando un espacio libre de ecos en protodiástole. El ETE complementa la información del ETT, sobre todo en casos de mixomas pequeños, sésiles, múltiples o con localizaciones atípicas. El doppler evalúa las consecuencias hemodinámicas, informa el gradiente transvalvular y el área valvular, si hay o no regurgitación, las presiones pulmonares y la presencia de obstrucción venosa pulmonar o sistémica.

El sarcoma predomina en adultos (Fig. 27/12). Es el más frecuente de los tumores primarios malignos (72%) y es el segundo tumor más frecuente después del mixoma. Afecta cualquier cámara cardiaca, pero predomina en el lado derecho y el pericardio. Es un tumor intramural de curso clínico rápido, da metástasis y es casi uniformemente fatal. Se presenta con clínica de insuficiencia cardiaca derecha, o con derrame pericárdico con síntomas de pericarditis, o con un cuadro de taponamiento cardiaco, o con arritmias o con un cuadro de obstrucción de venas cavas, debutando en algunos casos con muerte súbita. Los hallazgos ecocardiográficos incluyen a) infiltración intramural miocárdica por el tumor, con engrosamiento localizado parietal, aumento de la ecogenicidad e hipocontractilidad, o b) infiltración del espacio pericárdico o de cámaras cardiacas adyacentes.

Los tumores secundarios son 20 a 40 veces más comunes que los tumores primarios. Los que más comúnmente dan metástasis en corazón y pericardio son el cáncer de pulmón y el cáncer de mama. El melanoma da metástasis en más del 64% de los casos. Los linfomas y leucemias en más del 50% de los casos. Conviene recordar que las metástasis cardiacas aparecen tardíamente en el curso de la enfermedad primaria. El ecocardiograma identifica el compromiso miocárdico como un engrosamiento parietal localizado, con aumento de la reflectividad y asinergia localizada; o bien como una masa protruyendo dentro de la cámara cardiaca produciendo obstrucción. El compromiso pericárdico se manifiesta como derrame pericárdico con o sin taponamiento cardiaco, como implantes tumorales epicárdicos nodulares que protruyen en el espacio pericárdico o bien como una pericarditis constrictiva franca con o sin derrame.

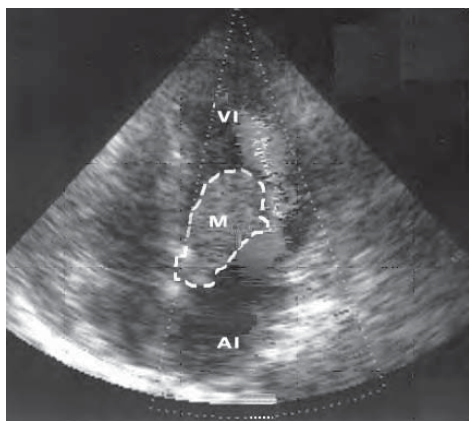


Fig. 27/11. Ecocardiograma transtorácico. Plano apical de cuatro cámaras. Mixoma de aurícula izquierda adherido por un pedículo al tabique interauricular. Protruye a través de la válvula mitral en diástole. El Doppler color muestra un flujo transvalvular mitral turbulento por el fenómeno obstructivo que genera el tumor en diástole.

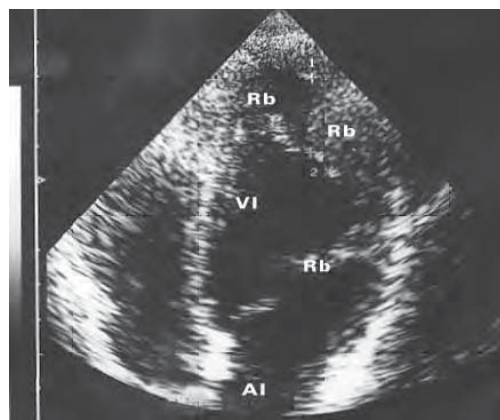


Fig. 27/12. Ecocardiograma transtorácico. Plano apical de cuatro cámaras focalizado en el VI. Rabdomiomas múltiples.

CAUSAS CARDIACAS DE EMBOLIA

El 75% de los émbolos cardiacos se localizan en el cerebro. El 15 al 34% de los episodios isquémicos cerebrales son producidos por embolias cuyo punto de partida es el corazón. La Task Force de embolismo cerebral establece que uno de cada seis pacientes con embolia cerebral tiene una etiología cardíaca.

Las condiciones asociadas con embolias cardiogénicas son los disturbios del ritmo cardíaco, en particular la fibrilación auricular; y la presencia de anomalías estructurales. Entre estas últimas las más destacadas son la cardiopatía isquémica, especialmente cuando existen trombos apicales, las cardiomiopatías no isquémicas, ciertas alteraciones auriculares (aneurisma del tabique interauricular), anomalías valvulares, masas cardiacas, otras patologías asociadas a trombos (LES, síndrome antifosfolípidos, síndromes mieloproliferativos), presencia de prótesis y marcapasos, ateromas aórticos y endocarditis infecciosa. El foramen oval permeable y las cardiopatías congénitas pueden ser causa de embolias paradójicas. El 25% de los pacientes presenta dos fuentes cardioembólicas (trombo en orejuela más aneurisma del tabique interauricular). El 15% de los pacientes con una causa cardíaca de embolia tiene además una estenosis carotídea severa.

El ETT detecta fuentes cardioembólicas en el 15% de los casos (Fig. 27/13). El ETE, con una sensibilidad superior, detecta fuentes cardioembólicas en el 57% de los episodios de ACV de presunto origen embólico. En la actualidad, a la detección de causas cardíacas de embolias le corresponde del 15 al 40% del total de las indicaciones del ETE (Fig. 27/14). Esto se debe a la demostrada superioridad de la técnica para visualizar la orejuela de la aurícula izquierda, el tabique interauricular, el arco aórtico y la aorta ascendente proximal, todos sitios reconocidos como fuentes potenciales de embolias sistémicas.

Los trombos en la aurícula izquierda se asocian a éstasis sanguínea y a una cavidad dilatada. El 50% de los trombos se localiza en la orejuela. Los factores predisponentes son trombosis auricular con la presencia de fibrilación auricular, valvulopatía mitral reumática, prótesis mitrales y estados de bajo gasto cardíaco, en particular en presencia de miocardiopatía dilatada. En la valvulopatía mitral reumática se detectan trombos en el 10 a 25% de los pacientes, de los cuales el 50% causan embolia arterial sistémica.

El 5 al 10% de los trombos se producen sin enfermedad predisponente y en pacientes con ritmo sinusal.

El ETT tiene una sensibilidad del 60% (30 al 50% según distintos autores), y una especificidad del 98% para detectar trombos en la aurícula izquierda, mientras que el ETE tiene una sensibilidad del 98% y la misma especificidad que el ETT. El ecocardiograma muestra una masa redonda u oval en la aurícula con amplia base de adherencia a las paredes posterior y lateral, con densidad acústica diferente del pool sanguíneo auricular, de bordes bien delimitados, de movimiento sincrónico con la pared cardíaca y que puede ser detectado en dos planos diferentes.

El gran aporte del ETE en la evaluación de trombos en la aurícula izquierda radica en que esta técnica informa sobre el tamaño de la cavidad, tamaño de la orejuela izquierda y su función contráctil, evalúa los patrones de flujo en dicha orejuela e identifica la presencia, tamaño, sitio de adherencia y movilidad de los trombos.

Los trombos en el ventrículo izquierdo se producen en presencia de condiciones asociadas tales como éstasis sanguínea y/o anomalías parietales regionales, posibles de ser observadas en pacientes con IAM, aneurismas o miocardiopatía dilatada. Los IAM anteriores se asocian a trombos en el 30-40% de los casos. El ETT tiene una sensibilidad del 75-80% y una especificidad del 90-95% para detectarlos.

En los pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV), el riesgo de ACV es de 5% por año y aumenta con la edad. Un 35% de los pacientes con FANV puede desarrollar infarto cerebral. La FANV se asocia con un 45% de ACV embólicos. Esta patología a su vez está asociada con otras fuentes cardioembólicas como aneurisma del tabique interauricular, prolapso valvular mitral, o anomalías de la motilidad parietal.

El ETE en pacientes con FANV permite la estratificación en grupos de riesgo evaluando el tamaño de la aurícula y de la orejuela, estableciendo la presencia de trombos y ecocontraste espontáneo, detectando anomalías cardíacas asociadas y analizando con doppler los patrones de flujo en la orejuela. En la actualidad, esta técnica cumple un rol fundamental en la evaluación previa a la cardioversión farmacológica o eléctrica en pacientes cuya FANV tiene un tiempo de inicio desconocido.

La presencia de ecocontraste espontáneo o humo en las cavidades cardíacas se asocia con un aumento del riesgo tromboembólico, de la incidencia de trombos auriculares y del riesgo de embolismo arterial. Es un fenómeno observado

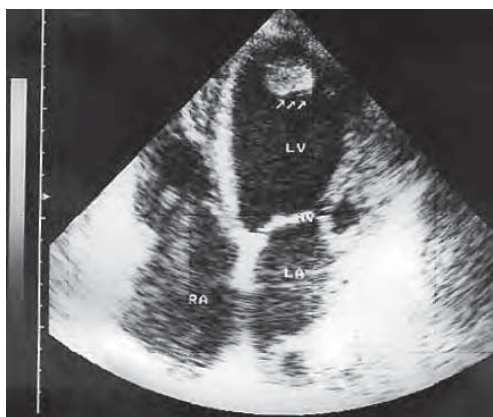


Fig. 27/13. Ecocardiograma transtorácico. Plano apical de cuatro cámaras. Trombo protruyente en el ápex ventricular izquierdo.

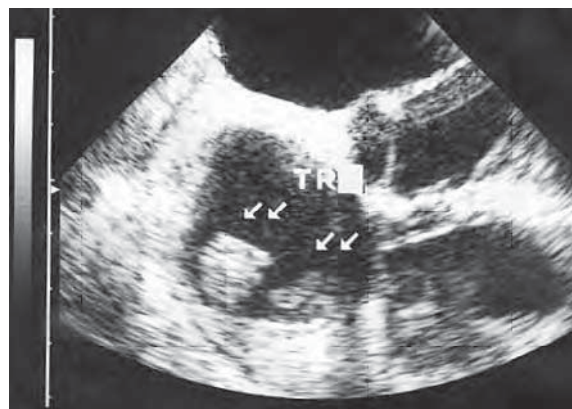


Fig. 27/14. Ecocardiograma transesofágico. Plano transversal de cuatro cámaras focalizado en la aurícula derecha. Se observan dos trombos en la aurícula derecha.

sobre todo con el ETE, aunque en ocasiones puede detectarse con el ETT (5% vs 0,8%). Se caracteriza por la observación de una imagen esmerilada, de movimiento en general lento, arremolinado y que se asocia con una lentificación o éstasis sanguíneo en las cavidades cardíacas.

El ecocontraste espontáneo está presente en pacientes con enfermedad cardíaca reumática (en el 25-35% de los portadores de estenosis mitral), en un tercio de los portadores de prótesis valvulares mitrales, y en los que presentan fibrilación auricular o estados de bajo volumen minuto. La presencia de una aurícula izquierda dilatada es un factor predictor independiente. En los pacientes con FANV su presencia se asocia a mayor riesgo tromboembólico. En estos casos es muy útil la valoración de los patrones de flujo en las orejuelas con el ETE.

El aneurisma del tabique interauricular se asocia con un foramen oval permeable en el 50% de los casos, con una CIA y con un prolapsos valvular mitral en el 15%, con trombos auriculares con subsecuentes embolias sistémicas, con taquiarritmias auriculares y con trombos adyacentes a aneurismas. Su incidencia por ETT es del 0,22 al 1% y con el ETE del 3 al 21%.

El ETE puede reconocer la presencia de ecos sutiles lineares extremadamente móviles en válvulas nativas o protésicas, que corresponden a filamentos de fibrina, cuyo significado pronóstico es controvertido, aunque han sido citados como posible causa de embolias cerebrales.

El estudio de la aorta torácica con el ETE permite detectar ciertas alteraciones asociadas con riesgo embólico. Esta técnica detecta engrosamiento intimal, trombos, úlcera ateromatosa penetrante, hematoma intimal, trombo móvil sobre ateroma y ateromas protruyentes. La presencia de ateromas aórticos en el ETE tiene una sensibilidad y especificidad del 90% para predecir enfermedad arterial coronaria.

ENFERMEDADES DEL PERICARDIO

Derrame pericárdico

Normalmente, el epicardio o pericardio visceral y el pericardio parietal están en contacto directo, con sólo una delgada capa de fluido separando sus superficies. En el ecocardiograma esas capas contiguas aparecen como una única banda altamente reflectiva de ecos que rodea completamente la superficie externa del corazón.

El diagnóstico ecocardiográfico de derrame pericárdico se basa en la presencia de los siguientes elementos:

1. Separación entre las hojas visceral y parietal con un espacio libre de ecos interpuestos entre las dos interfaces.
2. Disminución en el movimiento del pericardio parietal.
3. Movimiento del corazón entero dentro del saco pericárdico, cuando el derrame es voluminoso.

El derrame es leve cuando tiene localización posterior exclusivamente, y esto se correlaciona con la presencia de menos de 100 ml de fluido pericárdico. Es moderado (100 a 500 ml) cuando predomina en la región posterior y se extiende en menor cantidad a la región anterior, lateral y apical. En el modo M la separación entre las hojas pericárdicas es mayor de 10 mm y menor de 20 mm, y en tiempo real el líquido pericárdico rodea todo el corazón con una separación entre las hojas de hasta 10 mm; y es severo (más de 500 ml) cuando el líquido rodea todo el corazón y puede extenderse a las regiones posteriores de la aurícula izquierda (Fig. 27/15). En el modo M, la separación entre las hojas pericárdicas supera los 20 mm y en tiempo real los 10 mm.

Taponamiento cardíaco

La acumulación de líquido dentro del espacio pericárdico aumenta la presión intrapericárdica; esto reduce el llenado del corazón, con lo cual disminuye el volumen por latido, con la consiguiente hipotensión. Una definición rígida de taponamiento cardíaco, lo asume como un fenómeno de igualdad de presiones entre la aurícula derecha, la arteria pulmonar y la aurícula izquierda. Según esta definición, el taponamiento cardíaco sería un fenómeno de todo o nada y las manifestaciones del mismo derivarían de este criterio. Sin embargo el taponamiento cardíaco constituye un espectro de alteraciones hemodinámicas en el que la igualdad de presiones representa sólo un extremo. Esto siempre debe tenerse en cuenta cuando se sospeche un taponamiento cardíaco.

Los hallazgos característicos del eco doppler en el taponamiento cardíaco incluyen:

1. Presencia de derrame pericárdico: la cantidad de líquido pericárdico y el comportamiento del corazón (motilidad parietal y función sistólica ventricular izquierda), variarán según que el proceso sea agudo o crónico. Por la relación presión-volumen pericárdica, la presencia repentina de una cantidad aun escasa de líquido dentro del espacio pericárdico en un individuo con un pericardio previamente sano (por ej.: traumatismo), puede provocar taponamiento cardíaco. En estos casos el derrame será de poca magnitud y se acompañará de una notable disminución del movimiento cardíaco. En cambio, en situaciones crónicas (por ej.: hipotiroidismo), el derrame será abundante y el desplazamiento del corazón excesivo, configurando el llamado corazón oscilante o pendular.
2. Amplia excursión de la pared anterior del ventrículo derecho, signo éste de alta confiabilidad.
3. Acentuación de las variaciones respiratorias recíprocas de las cavidades ventriculares en diástole (insp.: > VD con < VI).
4. Presencia de colapso de cavidades derechas. El colapso auricular derecho es diastólico tardío y sistólico temprano y precede en aparición al colapso ventricular derecho (sensibilidad: 55 al 90%; especificidad: 68 a 82%). El colapso ventricular derecho (protodiastólico) es menos sensible, pero más específico que el colapso auricular derecho, y tiene una sensibilidad del 50 al 77% y una especificidad del 75 al 100% (Fig. 27/16). Hay falsos positivos y falsos negativos que deben ser reconocidos por el operador.

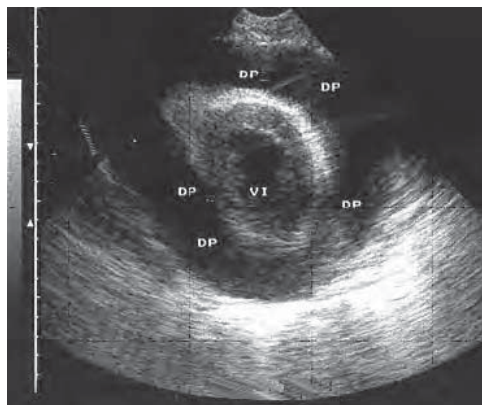


Fig. 27/15. Ecocardiograma transtorácico. Derrame pericárdico severo que rodea ambos ventrículos.

- La inversión auricular derecha con una duración mayor del 33% del ciclo cardiaco tiene una sensibilidad del 94% y una especificidad del 100% para indicar igualdad de presiones.
- Movimiento anormal del tabique interventricular con la inspiración. Contribuye al llenado recíproco de los ventrículos durante la respiración.
- Plétora de la vena cava inferior con reducción del colapso inspiratorio.
- Patrón anormal de flujo a través de las válvulas aurículo-ventriculares y semilunares. Se observa un aumento inspiratorio de las velocidades pico de los flujos tricúspide y pulmonar de un 80-85% acompañado de una disminución recíproca de los flujos mitral y aórtico de 30-35%.
- Patrón anormal de flujos en venas cava superior y suprahepática. Se constata disminución, desaparición o reversión del flujo diastólico en el primer latido espiratorio y aumento del flujo reverso - onda A - en vena hepática.
Patrón anormal del flujo venoso pulmonar. Disminución inspiratoria de las velocidades sistólicas.

El taponamiento cardiaco tiene características inusuales y puede presentarse en forma atípica, particularmente después de la cirugía cardiaca, traumatismo torácico o terapia radiante.

Pericarditis constrictiva

Ocurre cuando el pericardio se pone rígido, se fibrosa y se calcifica e impide el llenado diastólico. El proceso que causa constricción usualmente afecta al pericardio difusamente, pero ocasionalmente pueden verse áreas localizadas de constricción, sobre todo en pacientes con pericardiotomía previa inadecuada. Los signos ecocardiográficos son indirectos y son menos sensibles y específicos que los de la tomografía computada.

Los hallazgos característicos del eco doppler son:

- Engrosamiento y calcificación pericárdica (Fig. 27/17).
- Aplanamiento del movimiento mesodiastólico y diastólico tardío de la pared posterior del ventrículo izquierdo. Signo confiable, con una sensibilidad del 85% y una especificidad del 92%.
- Rápida pendiente EF mitral
- Movimiento anormal del tabique interventricular (muescas sistólica y protodiastólica).
- Apertura prematura de la válvula pulmonar.
- Vena cava inferior dilatada sin colapso inspiratorio.

- Función sistólica ventricular izquierda normal o disminuida.
- Ventrículo izquierdo normal, ventrículo derecho dilatado, aurículas normales o dilatadas.
- Patrón anormal de flujo mitral. Aumento de la velocidad pico de la onda E, rápida desaceleración, aumento de la relación E/A. Disminución de la velocidad pico de la onda E con aumento del TRIV > de un 25% en el primer latido inspiratorio.
- Patrón anormal de flujo en la vena hepática. Típicamente se observa la patente en W (flujo reverso en sístole tardía y diástole tardía) con una sensibilidad del 68% y una especificidad del 100%. Otra patente frecuente es la disminución o reversión del flujo diastólico con aumento del flujo reverso (onda A) con la espiración.
- Patrón anormal de flujo en la vena cava superior. Flujo diastólico reverso prominente con la espiración.
Patrón anormal de flujo en venas pulmonares. Disminución de las velocidades sistólicas y diastólicas con la inspiración y aumento con la espiración.

La combinación de los datos que aportan el eco y el doppler permitirá diferenciar la pericarditis constrictiva de la miocardiopatía restrictiva (Ver Cap. 35).

TRAUMATISMOS TORÁCICOS

Los traumas torácicos penetrantes y no penetrantes pueden dañar al miocardio, al pericardio, a las válvulas y a los grandes vasos. En estos casos el ETE es muy superior al ETT para visualizar la aorta torácica. Además, el estudio permitirá analizar la motilidad parietal segmentaria, determinar la función sistólica del ventrículo izquierdo, evaluar la morfología y función valvular y el estado del pericardio, determinar la presencia o ausencia de hemopericardio y taponamiento, así como de laceración o desgarro del miocardio, grandes vasos, válvulas o tabiques interauricular e interventricular.

Las lesiones traumáticas incluyen:

- Contusiones miocárdicas, más frecuentemente de la pared anterior del ventrículo derecho, que se manifiestan por alteración segmentaria de la motilidad, cambios en el engrosamiento parietal y dilatación ventricular, que pueden acompañarse o no de trombos apicales.
- Disrupción valvular. La más afectada es la válvula aórtica, seguida por la mitral y la tricúspide con la consecuente valva flotante o perforada con insuficiencia funcional.
- Trombosis coronaria manifestada por anomalías re-

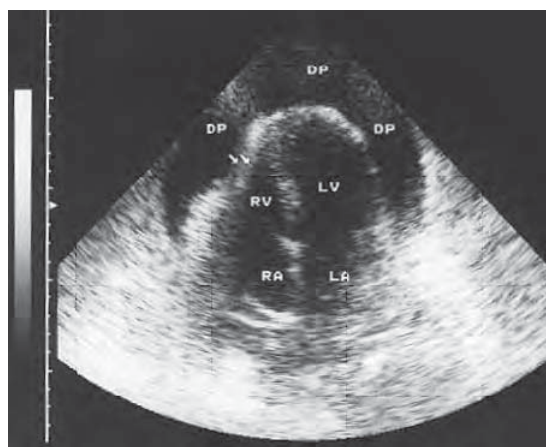


Fig. 27/16. Ecocardiograma transtorácico. Plano apical de cuatro cámaras. Derrame pericárdico severo. Las flechas indican el colapso diastólico del ventrículo derecho.

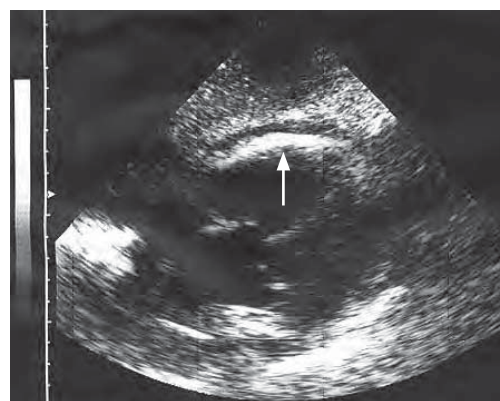


Fig. 27/17. Ecocardiograma transtorácico. Plano subcostal de cuatro cámaras. La flecha señala el pericardio engrosado y calcificado (eco grueso y brillante correspondiente al pericardio visceral anterior).

- gionales de la motilidad parietal.
- Desgarro o rotura de la aorta evidenciados por la presencia de disrupción intimal con formación de trombos intraluminales.
 - Presencia de derrame pericárdico.

La utilidad del eco para evaluar la contusión miocárdica es controvertida. Al parecer, sólo los pacientes que presentan complicaciones cardíacas o descompensación cardíaca, mostrarán signos compatibles con contusión miocárdica. Por otra parte, la mayoría de las veces la contusión no requiere tratamiento. La literatura apoya el empleo del ETT o del ETE en pacientes con trauma cerrado con compromiso hemodinámico pero, aunque no parece útil en pacientes estables con sospecha de contusión, esta indicación aún es controvertida. La contusión miocárdica puede presentarse con hipotensión y con aumento de la PVC, siendo imprescindible diferenciarla del taponamiento cardíaco.

Los sobrevivientes a una disrupción traumática de la aorta, requieren rápido diagnóstico y reparación quirúrgica. La aortografía es el *gold standard* para su diagnóstico, no obstante, es una técnica que requiere traslado del paciente a sala de hemodinamia, tiene un riesgo de complicaciones del 1 al 10% y es negativa en cerca del 90% de los pacientes con radiografía sospechosa. El ETE es una técnica rápida, seminvasiva, realizable en la cabecera del paciente con algunas ventajas con respecto a la aortografía: no requiere contraste, puede efectuarse en 10-15 minutos y presenta una baja tasa de complicaciones. Hay controversias con respecto a la sensibilidad del ETE según las diferentes series de estudios, desde un 100% hasta un 67%, dependiendo principalmente del operador. En conclusión, es una herramienta útil para agregar información a la aortografía o reemplazarla en pacientes inestables que no pueden ser trasladados para la realización de esta última.

TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

La ecocardiografía es una técnica rápida, práctica, sensible y confiable para identificar la sobrecarga ventricular derecha que sigue al tromboembolismo pulmonar (TEP); para evaluar la severidad del mismo y para estratificar riesgo y pronóstico. El ETE se indica: a) en pacientes inestables en quienes la angiografía es de alto riesgo; b) cuando la angiografía pulmonar está contraindicada o no está disponible; c) para completar la información del ETT; d) en el embolismo pulmonar crónico, previo a la tromboendarterectomía; y e) para evaluar la eficacia de la terapia anticoagulante y antitrombótica en los TEP centrales. El ecodoppler, por su parte, analiza la morfología y función del corazón derecho, estima la presión arterial pulmonar, visualiza trombos intraluminales y descarta la presencia de otras enfermedades cardiovasculares que simulan el TEP.

En la actualidad, las técnicas ecocardiográficas forman parte del algoritmo diagnóstico del TEP, contribuyen a la elección de la terapéutica más apropiada y permiten evaluar la respuesta a la misma.

Los principales hallazgos ecocardiográficos descritos en pacientes con tromboembolismo pulmonar son:

- Aumento del diámetro diastólico ventricular derecho > 27 mm (75 %) (Fig. 27/18)
- Disminución del diámetro diastólico ventricular izquierdo < 36 mm (42%)
- Diámetro diastólico ventricular derecho > diámetro diastólico ventricular izquierdo
- Dilatación de la arteria pulmonar derecha > 11,4 mm (77%)

- Movimiento anormal del tabique interventricular (aplanamiento sistólico y diastólico (44%)
- Disminución de la pendiente EF mitral (50%)
Aumento del diámetro de la vena cava inferior con disminución o sin colapso inspiratorio (45%) (Fig. 27/19).

El diagnóstico de cor pulmonar agudo con ETT tiene un valor predictor positivo para embolismo pulmonar masivo muy satisfactorio. Mc Connell y col., en pacientes con embolismo pulmonar masivo, encontraron una patente distintiva de disfunción ventricular derecha regional con aquinesia de la pared libre a nivel medial pero con contractilidad normal del ápex. Esto estuvo en contraste con lo observado en pacientes con hipertensión pulmonar primaria, en los cuales la motilidad era anormal en todas las regiones. Este hallazgo de disfunción ventricular derecha regional tiene una sensibilidad del 77%, una especificidad del 94% para diagnóstico de embolismo pulmonar agudo, con un valor predictivo positivo de 71% y un valor predictivo negativo del 96%. La presencia de disfunción regional ventricular derecha con ápex preservado debe plantear la sospecha diagnóstica de embolismo pulmonar agudo.

En el 18% de los casos el ecocardiograma es normal y esto se explica por el hecho de que se requiere una oclusión del 40% del lecho arterial pulmonar para que se dilate el ventrículo derecho, de manera que TEP menores cursarán con ecos irrelevantes.

El doppler permitirá estimar a través de la insuficiencia tricuspídea, la presión sistólica de la arteria pulmonar. Es importante recordar, que en un ventrículo derecho normal sin hipertrofia, un TEP provocará una elevación de la presión sistólica de la arteria pulmonar que no superará los 50 mmHg.

La ecocardiografía, combinando las técnicas transtorácica y transesofágica, permite la visualización de trombos en aurícula derecha, ventrículo derecho y arteria pulmonar proximal. Los trombos pueden ser murales, sésiles, móviles y flotantes con apariencia de serpiente, siendo éstos últimos los de mayor riesgo embólico (Fig. 27/20).

Para detectar trombos en la arteria pulmonar proximal, el ETE tiene una notable superioridad con respecto al ETT en la sensibilidad (96 vs. 14%), mientras que la especificidad es similar en ambas técnicas (88%). El ultrasonido intravascular (USIV) se indicará en pacientes con enfermedad tromboembólica pulmonar crónica, en quienes se plantea tratamiento quirúrgico para detectar trombos murales.

La ecocardiografía permite una estratificación de riesgo ya que la presencia de un ventrículo derecho normal es evidencia de TEP pequeños o moderados, mientras que la presencia de hipertensión pulmonar y/o dilatación e hipoquinesia ventricular derecha son indicativos de TEP de gran magnitud, sugiriendo la necesidad de un tratamiento agresivo como trombolíticos o intervención mecánica.

Igual a lo que ocurre en el IAM del ventrículo derecho, la sobrecarga aguda de presión asociada con TEP extensos puede provocar *shunt* derecha a izquierda interauricular si existe un foramen oval permeable, y de esta manera aumentar la hipoxemia. En el 40% de los pacientes con TEP significativos pueden producirse estos *shunts* desencadenados por aumentos significativos en la presión de llenado ventricular derecho.

DISECCIÓN AÓRTICA

Las técnicas disponibles para establecer el diagnóstico de disección aórtica incluyen angiografía, tomografía axial computada, resonancia magnética por imágenes,

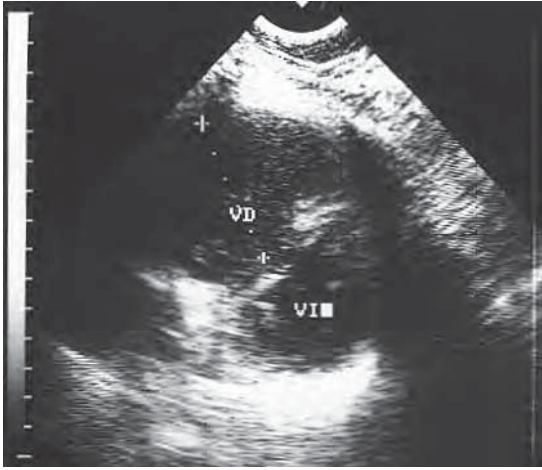


Fig. 27/18. Ecocardiograma transtorácico. Plano paraesternal transversal de los ventrículos. Severa dilatación del ventrículo derecho (50 mm). Signos de sobrecarga de presión (aplanamiento sistólico del tabique interventricular que distorsiona la geometría del ventrículo izquierdo).

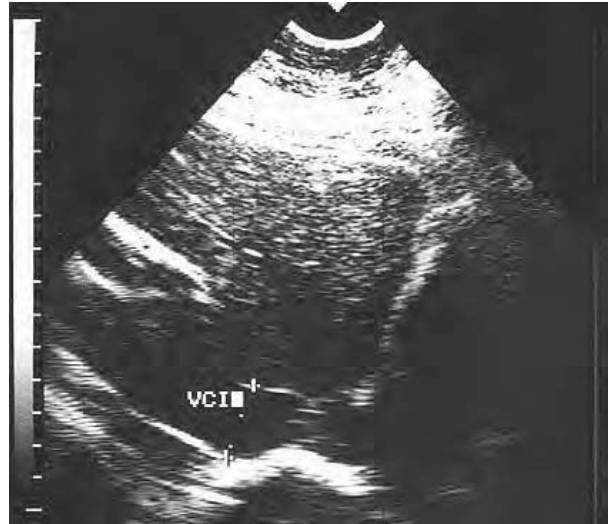


Fig. 27/19. Ecocardiograma transtorácico. Plano subcostal longitudinal de la vena cava inferior, que aparece dilatada (24 mm) y sin colapso inspiratorio.

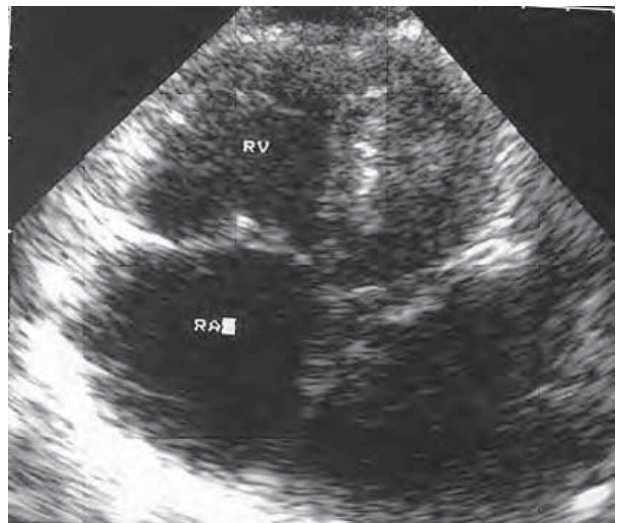
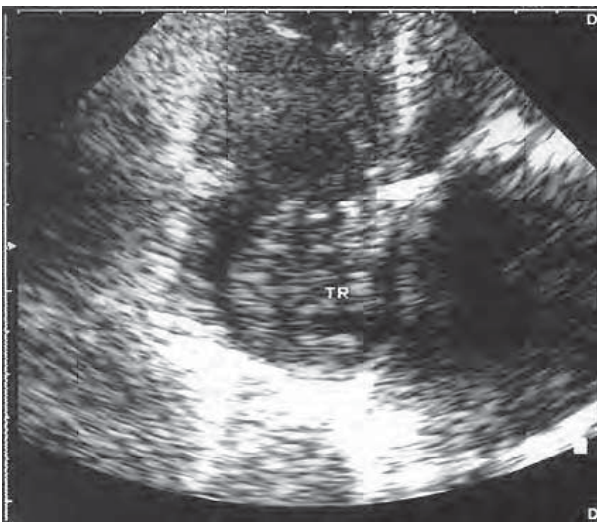


Fig. 27/20. Paciente con embolismo pulmonar masivo. En el ETT se observa aurícula derecha con aumento de tamaño y gran trombo serpenteante en su interior. Luego de 24 horas de tratamiento fibrinolítico (estreptoquinasa) se observa desaparición completa del trombo.

ETT combinado con ETE. Los principios requeridos en la elección de la investigación para el diagnóstico de disección con utilidad para el cirujano son tres: a) capacidad de confirmar la disección; b) determinación del compromiso de la aorta ascendente; y c) demostración de hallazgos anatómicos anormales.

Existe una serie de hechos que deben considerarse en la elección de la mejor modalidad diagnóstica para esta patología, incluyendo: a) la rapidez con la cual el test puede ser obtenido dentro del hospital, b) la experiencia de la interpretación médica y la tecnología utilizada en el examen; c) la experiencia con el uso de la técnica en el hospital; d) la relación costo-beneficio; y e) la sensibilidad, especificidad y valor predictor positivo del test.

En terapia intensiva, el ecocardiograma a la cabecera de la cama tiene muchas ventajas sobre las otras técnicas: no necesita contraste intravenoso, se realiza en menor tiempo, no es necesario trasladar al paciente, y la morfología y función cardíaca pueden ser evaluadas al mismo tiempo. El estudio de la aorta permite descartar la presencia de disección, ruptura, aneurismas, debris aórticos o absceso aórtico. Si bien

el ETT es una buena modalidad inicial para evaluar la aorta proximal, el ETE es la técnica de elección ya que evalúa la aorta torácica en su totalidad.

El ecocardiograma permite confirmar el diagnóstico, identificando el flap intimal, define el tipo y la localización de la disección, localiza sitios de entrada primaria, localiza sitios de reentrada, identifica el compromiso de otros vasos, confirma la presencia, la causa y la severidad de la insuficiencia aórtica, visualiza la presencia o no de derrame pericárdico, evalúa la dinámica del flujo sanguíneo dentro de la verdadera y la falsa luz, evalúa la función sistólica ventricular izquierda, y determina el compromiso de las arterias coronarias.

En el estudio cooperativo multicéntrico europeo el ETE demostró ser superior a la tomografía axial computada y al aortograma para el diagnóstico de disección aórtica, con una sensibilidad del 99%. La presencia de un ETE negativo en una población de alto riesgo tiene un alto valor predictivo negativo.

Como todo método de diagnóstico, aun en manos expertas tiene resultados falsos negativos y falsos positivos, los que

se deben a la naturaleza de la disección y a las limitaciones técnicas

POSOPERATORIO INMEDIATO DE CIRUGÍA CARDIACA

En el postoperatorio inmediato de cirugía cardíaca es frecuente la presencia de inestabilidad hemodinámica. El síndrome de bajo volumen minuto tiene una incidencia del 10 al 15%, siendo la mortalidad elevada. En estos casos, es indispensable el diagnóstico de la causa responsable con el fin de instituir el tratamiento específico de la misma. Las causas del síndrome de bajo volumen minuto pueden ser miocárdicas: falla ventricular izquierda, falla ventricular derecha, falla biventricular; pericárdicas: taponamiento; hipovolemia; valvulares; etcétera.

La disfunción del ventrículo izquierdo puede deberse a la persistencia del deterioro prequirúrgico de la función ventricular, al atontamiento miocárdico post-quirúrgico, al desarrollo de isquemia o infarto perioperatorio, etc. Debido a la isquemia durante el clampeo aórtico, la fracción de eyección de ambos ventrículos disminuye significativamente luego de la cirugía, alcanzando el nadir alrededor de las cuatro horas y recuperándose luego, para alcanzar o superar los valores basales a las 24-48 horas.

Si se sospecha un IAM perioperatorio, sobre todo ante un ECG no diagnóstico, adquiere relevancia la presencia de nuevas alteraciones segmentarias de la motilidad parietal.

La ecografía establece el diagnóstico de hipovolemia entre el 10 y el 23% de los casos de síndrome de bajo volumen minuto. Además de los hallazgos típicos de ventrículo izquierdo chico e hiperdinámico, el doppler informará sobre la presión capilar pulmonar y las modificaciones del flujo mitral y de las venas pulmonares. El flujo mitral mostrará disminución de la relación E/A y en las venas pulmonares habrá predominancia del flujo sistólico sobre el diastólico, y disminución del flujo reverso de la contracción auricular. Pueden detectarse en estos casos gradientes intraventriculares transitorios que desaparecen con la expansión de volumen y la suspensión de inotrópicos.

En los pacientes sometidos a reemplazos o reparaciones valvulares, la ecocardiografía reconocerá la presencia de disfunción protésica, obstrucciones trombóticas, complicaciones de las reparaciones o gradientes intraventriculares transitorios en ventrículos izquierdos hipertróficos, en particular en aquellos que reciben inotrópicos. En pacientes operados en el curso de una endocarditis infecciosa, el eco postoperatorio permitirá valorar la función protésica y la eventual progresión de la infección.

En pacientes sometidos a cirugía correctora de cardiopatías congénitas, el método permite evaluar la presencia de complicaciones: dehiscencia de parches, cortocircuitos residuales, etcétera.

En los pacientes con balón de contrapulsación aórtica o dispositivos mecánicos de asistencia circulatoria, el eco verifica la posición de las cánulas, detecta complicaciones trombóticas relacionadas a los dispositivos o a la patología de base y monitorea la función ventricular.

En la Tabla 27/3 se indican las recomendaciones de la ACC-AHA-ASE para la realización de un ecocardiograma intraoperatorio (Cheitlin y colaboradores).

CARDIOMIOPATÍA DE LA SEPSIS

En varios modelos de sepsis se ha constatado una reducción de la contractilidad miocárdica. Los estudios más recientes han utilizado como método de evaluación predominante la ecocardiografía. En pacientes que se presentan con hipotensión, la presencia de una función ventricular izquierda

hiperdinámica, con una fracción de eyección (FE) >55% durante la resucitación inicial, es predictiva de sepsis. En un estudio secuencial (Jardin y col.) los pacientes con inestabilidad hemodinámica en shock séptico presentaban un volumen de fin de diástole ventricular izquierdo normal pero una FE deprimida, y un volumen de eyección muy reducido. Uno de cada seis presentaban severa hipokinesia con una FEVI <30%. El volumen de fin de diástole ulteriormente aumentaba en los sobrevivientes, pero tendía a disminuir en los no sobrevivientes. En otros estudios de shock séptico prolongado, el 24 al 44% de los pacientes presentaron una disfunción sistólica ventricular izquierda. Es de destacar que la presencia de necrosis miocárdica extendida no es un hallazgo característico de la sepsis en los humanos.

En el paciente séptico, la realización de un ecocardiograma a la cabecera de la cama es útil para identificar la causa de la inestabilidad hemodinámica, ya que la misma puede ser de origen hipovolémico, cardiogénico o distributivo; y para la subsecuente optimización de la terapéutica, mediante la administración de fluidos, agentes inotrópicos o vasoconstrictores, o combinaciones variables de los mismos.

IDENTIFICACION DE SHUNTS INTRACARDIACOS

En los pacientes críticos, la sospecha de la existencia de un *shunt* intracardiaco o intrapulmonar surge de la aparición de un accidente cerebrovascular embólico inexplicable o de la existencia de hipoxemia refractaria. En estos casos es necesario excluir la presencia de un *shunt* de derecha a izquierda, tal como una comunicación interauricular, un foramen oval permeable a nivel cardiaco, o fístulas arteriovenosas a nivel pulmonar.

En los pacientes con foramen oval permeable, si se produce un aumento de la presión en la aurícula derecha que excede a la presión auricular izquierda, el foramen puede aumentar de tamaño e incrementar el volumen del *shunt*, produciendo una hipoxemia significativa. El estudio con contraste ecocardiográfico, mediante la administración intravenosa de solución salina agitada, es superior al ecodoppler color para su detección. Para ello se utiliza solución salina agitada, 10 ml mezclada con 0,5 ml de aire, y se inyecta con fuerza por vía intravenosa. El contraste aparece en vena cava, aurícula derecha, ventrículo derecho y arteria pulmonar. Ante la

Tabla 27/3. Recomendaciones clase I de la ACC-AHA-ASE para ecocardiografía intraoperatoria.

1. Evaluación de disturbios hemodinámicos agudos, persistentes o que comprometen la vida en los cuales la función ventricular y sus determinantes son inciertos y no se obtiene respuesta terapéutica.
2. Reparación quirúrgica de lesiones valvulares, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva, y disección aórtica con posible compromiso de la válvula.
3. Evaluación de reemplazo valvular complejo que requiere homoinjerto o reimplantación coronaria, tales como procedimiento de Ross.
4. Reparación quirúrgica de la mayoría de las lesiones cardíacas congénitas que requieren bypass cardiopulmonar.
5. Intervención quirúrgica de endocarditis cuando la evaluación preoperatoria fue inadecuada o se sospecha extensión perivalvular.
6. Colocación de dispositivos intracardiacos y monitoreo de su posición durante la colocación o durante otras intervenciones cardíacas.
7. Evaluación de la ventana pericárdica en pacientes con derrame pericárdico posterior o loculado.

presencia de un *shunt*, el contraste puede ser visto en forma inmediata en el lado izquierdo después de la opacificación de las cavidades derechas, pasando a través del tabique interauricular. Este pasaje puede descubrirse o incrementarse con la maniobra de Valsalva. En pacientes con foramen oval permeable e hipoxemia refractaria a pesar de la ventilación mecánica, puede ser necesario el cierre del defecto mediante la implantación de un dispositivo balón por cateterismo.

Los *shunts* asociados con las enfermedades hepáticas graves, responsables del síndrome hepatopulmonar, localizan a nivel pulmonar. En este caso, si se realiza un ecocardiograma con la administración de solución salina agitada, el pasaje a las cavidades izquierdas tiene un retardo de tres a cinco ciclos cardiacos.

BIBLIOGRAFÍA

- Aldrich J.: Basic physics of ultrasound imaging. *Crit Care Med* 35:(Suppl):S131-2007
- Banning A., Manas N., Ikram N.: Transesophageal echocardiography as the sole diagnostic investigation in patients with suspected thoracic aortic dissection. *Br Heart J* 72:461-1994
- Bansal R., Chandrasekaran K., Ayala V.: Frequency and explanation of false negative diagnosis of aortic dissection by aortography and transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 25:1393-1995
- Bayer A., Ward J., Ginzton L.: Evaluation of new clinical criteria for the diagnosis of Infective Endocarditis. *Amer J Med* 96:211-1994
- Beaulieu Y., Marik P.: Bedside ultrasonography in the ICU: Part 1. *Chest* 128:881-2005
- Beaulieu Y., Marik P.: Bedside ultrasonography in the ICU: Part 2. *Chest* 128:1766-2005
- Beaulieu Y.: Bedside echocardiography in the assessment of the critically ill. *Crit Care Med* 35:(Suppl):S235-2007
- Blaivas M.: Ultrasound in the detection of venous thromboembolism. *Crit Care Med* 35:(Suppl):S224-2007
- Braunwald E.: *Heart Disease*. 5th Edition. Saunders Company. Philadelphia. 1997
- Breitkreutz R., Walcher F., Seeger F.: Focused echocardiographic evaluation in resuscitation management. *Crit Care Med* 35:(Suppl):S150-2007
- Bustamante Labarta M., Ronderos R., Piñeiro D.: -Ecodoppler Cardio II – Fundación Falvaloro- Edit. Tiempo. Capital Federal. 1998
- Chan Dennis E.: Echocardiography in thoracic trauma. *Emerg Med Clin N Am* 16:191-1998
- Cheitlin M., Armstrong W., Aurigemma G.: ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 42:954-2003
- Chirillo F., Totis O., Cavarzerani A.: Usefulness of transthoracic and transesophageal echocardiography in recognition and management of cardiovascular injuries after blunt chest trauma. *Heart* 75:301-1996
- Cipriano Abad: Tumores Cardiacos I. Generalidades. Tumores primitivos benignos. *Revista Española de Cardiología* 51:10-1998
- Cipriano Abad: Tumores Cardiacos II. Tumores primitivos malignos. Tumores metastásicos. *Revista Española de Cardiología* 51:103-1998
- De Rook F., Pearlman A.: Transesophageal echocardiographic assessment of embolic sources. *Crit Care Clin* 12:273-1996
- Durack D., Lukes A., Bright D.: New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. *Amer J Med* 96:200-1994
- Faletta F., Ravini M., Moren A.: Transesophageal echocardiography in the evaluation of mediastinal masses. *J Am Soc Echocardiography* 5:178-1992
- Faletta F., Cesare B., Marker E.: Ecocardiografic e doppler della disfunzione di protesi valvolare. *G Ital. Cardiol* 25:1513-1995
- Feigembaun Harvey: *Echocardiography*. 5 th Edition. Lea & Ferbigger. Philadelphia. 1994
- Flachskampf F., Hoffman L., Hanrath P.: Does multiplane transesophageal improve the assessment of prosthetic valve regurgitation? *J Amer Soc Echocardiography* 8 1:70-1995
- Fleischmann K., Lee T., Come P.: Echocardiographic prediction of complications in patients with chest pain *AMJ Cardiol* 79:292-1997
- Foster R., Schiller E.: The role of transesophageal echocardiography in critical care - UCSF Experience. *J. Am Soc Echocardiography* 5:368-1992
- Freeman W., Seward J., Khandheria B.: *Transesophageal Echocardiography*. Nancy Chorpeneing, Mayo Clinic Proc. Minnesota. 1994
- Fruergaard P., Launbjerg J., Hesse F.: The diagnosis of patients admitted with acute chest pain but without myocardial infarction. *European Heart J* 17:1028-1996
- Goldstein A., Mintz G., Lindsay E.: Aorta: comprehensive evaluation by echocardiography. *J Am Soc Echocardiography* 6:634-1993
- Gong-Yuan Xie, Berk E., Smith D.: Method for determining regurgitant fraction by doppler echocardiography in patients with aortic regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 24:1041-1994
- Gordon P., Douglas P., Come P.: Two Dimensional and doppler echocardiography determinants of the natural history of mitral valve narrowing in patients with rheumatic mitral stenosis implications for follow up. *J Am Coll Cardiol* 19:968-1992
- Gueret P., Vignon P., Fournier P.: Transesophageal echocardiography for the diagnosis and management of nonobstructive thrombosis of mechanical mitral valve prosthesis. *Circulation* 91:103-1995
- Heindereich P.: Transesophageal echocardiography in the critical care patient. *Cardiol Clin* 18:789-2000
- Hellemans I., Pieperel S., Ravelli A.: Comparison of transthoracic and transesophageal echocardiography with surgical findings in mitral regurgitation. *Amer J Cardiol* 77:728-1996
- Hellemans I., Pieperel S., Ravelli A.: Prediction of surgical strategy in mitral valve regurgitation based on echocardiography. *Amer J Cardiol* 79:334-1997
- Joffe I., Jacobs L., Owen A.: Noninfective valvular masses: Review of the literature with emphasis on imaging techniques and management. *Amer Heart J* 131:1175-1996
- Kamensky P., Drahos L., Nadez da Plevova E.: Left atrial spontaneous echo contrast .Its prevalence and importance in patients undergoing transesophageal echocardiography and particularly those with a cerebrovascular embolic event. *J Am Soc Echocardiography* 9:62-1996
- Keren A., Kim C., Hu B.: Accuracy of biplane and multiplane transesophageal echocardiography in diagnosis of typical acute aortic dissection and intramural hematoma. *J Amer Coll Cardiol* 28:627-1996
- Kisslo J., Tice F.: Echocardiography in the diagnosis of thoracic aortic pathology. *Intern J Cardiac Imaging* 9- Suppl. 2.: 27-1993
- Klarich K., Sarano M., Gurag K.: Papillary Fibroelastoma: echocardiographic characteristics for diagnosis and pathologic correlation . *J Amer Coll Cardiol* 30:784-1997
- Lewis W.: Echocardiography in the evaluation of patients in chest pain units. *Cardiol Clin* 23:531-2005
- Malkowski B., Boudoulas M., Wooley C.: Spectrum of structural abnormalities in floppy mitral valve : echocardiographic evaluation. *Am Heart J* 132:145-1996
- Marymont J., Murphy G.: Intraoperative monitoring with transesophageal echocardiography: indications, risks, and training. *Anesthesiology Clin* 24:737-2006
- McLean A., Huang S.: Intensive care echocardiography. En Vincent J. (Edit.): 2006 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Springer, Berlin, 2006
- Mele D., Vandervoort P, Palacios I.: Proximal jet size by doppler color flow mapping predicts severity of mitral regurgitation. *Circulation* 91: 746-1995

- Missri J.: Transesophageal Echocardiography: Clinical and Intraoperative Applications- Churchill Livingstone. New York. 1993
- Morris S., Wu A., Heller G.: The role of cardiac imaging and biochemical markers in patients with acute chest pain. *Current Opin Cardiol* 2:386-1996
- Nanda Navin: Doppler Echocardiography. Lea & Febiger. Philadelphia. 1993
- Padial L., Freitas N., Sagie A.: Echocardiography can predict which patients will develop severe mitral regurgitation after percutaneous mitral valvulotomy. *J Amer Cardiol* 27:1225-1996
- Odell D., Cahalan M.: Assessment of left ventricular global and segmental systolic function with transesophageal echocardiography. *Anesthesiology Clin* 24:755-2006
- Ozeren A., Acarturk E., Yakup S.: Transesophageal echocardiography in various ischemic stroke-subtypes. *J P N Heart J*. 38:199-1997
- Perchinsky M., Lichtensteins E., Tyerso J.: Primary cardiac tumors. *Cancer-Special Section* 7:1809-1997
- Pravin Shah: Echocardiography in coronary artery disease. *Current Opinion in Cardiology* 9:428-1994
- Rahimtoola Shahbudin: Atlas of Heart Diseases (Valvular Heart Disease) V-XI. Current Medicine. Philadelphia. 1997
- Reeder Gux S.: Identification and treatment of complications of myocardial infarction. *Mayo Clin Proc*.70.880-1995
- Reimold G., Maier A., Kirsten D.: Dynamic nature of the aortic regurgitant orifice area during diastole in patients with chronic aortic regurgitation. *Circulation* 89:2085-1994
- Ren J., Aksut S., Lighty G.: Mitral valve repair is superior to valve replacement for the early preservation of cardiac function. Relation of ventricular geometry to function. *Amer Heart J* 131: 974-1996
- Roelandt J., Pandian N.: Multiplane Transesophageal Echocardiography. Churchill Livingstone. New York. 1996
- Sarano M., Seward J., Bailey D.: Effective regurgitant orifice area: a noninvasive doppler development of an old hemodynamic concept. *J Am Coll Cardiol* 23: 443-1994
- Sarano M., Tajik Klodas D.: Aortic regurgitation complicated by extreme left ventricular dilation long term outcome after surgical correction. *J Amer Coll Cardiol* 27: 670-1996
- Sarano M., Orszulak T, Schaff H.: Mitral regurgitation: a new clinical perspective. *Mayo Clin Proc* 72:1034-1997
- Schiller N., Foster E., Redberg R.: Ecocardiograma Transesofágico. Clínicas Cardiológicas de Norteamérica V 3. W. B. Saunders Company. Philadelphia. 1993
- Shiota L., Jones G., Yamada E.: Effective regurgitant orifice. Area by the color doppler flow convergence method for evaluating the severity of chronic aortic regurgitant. *Circulation* 93:594-1996
- Showkathali R., Hausenloy D.: Echocardiography and the critically ill patient. *Curr Anaesth and Crit Care* 17:237-2006
- Simpson I., Takahiro S., Morteza G.: Current status of flow convergence for clinical applications: is it a leaning tower of PISA. *Am Coll Cardiol* 27:504-1996
- Smith M., Cassidy H., Gurlex J.: Echo doppler evaluation of patients with acute mitral regurgitation superiority of transesophageal echocardiography with color flow imaging. *Am Heart J* 129: 967-1995
- Stamos T., Soble J.: The use of echocardiography in the critical care setting. *Crit Care Clin* 17:253-2001
- Sutherland G., Roelandt J., Fraser A.: Transesophageal Echocardiography in Clinical Practice. Gower Medical Publishing. New York. 1991
- Tornos G., Montserratolona G., Gaieta Permanyer M.: Clinical outcome of severe asymptomatic chronic aortic regurgitation. A long term prospective follow up study. *Amer Heart J* 130:333-1995
- Viellard Baron A., Jardin F.: New echocardiographic parameters of fluid responsiveness in ventilated patients. En Vincent J. (Edit.): 2005 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Springer, Berlin, 2005
- Weyman A.: Principles and Practice of Echocardiography. 2nd Edition. Lea & Febiger. Philadelphia. 1994

CAPÍTULO 28

Síndromes isquémicos agudos

DRES. ERNESTO PAOLASSO Y RAFAEL DÍAZ

INTRODUCCIÓN

En este capítulo se efectuará una revisión de la estratificación del riesgo, diferentes estrategias de manejo y terapéutica farmacológica de los cuadros identificados bajo el nombre de síndromes isquémicos agudos.

Los síndromes isquémicos agudos (SIAs) del miocardio son la consecuencia de un inadecuado flujo sanguíneo coronario, que resulta insuficiente para satisfacer las demandas metabólicas del miocardio. El miocardio extrae prácticamente el máximo posible de oxígeno de la circulación en situaciones basales; de modo que los aumentos de la demanda deben ser satisfechos por un aumento concomitante del flujo sanguíneo coronario. Los SIAs se producen cuando no se puede mantener la relación entre la demanda y la oferta. La isquemia miocárdica se asocia en forma casi inmediata con un fallo contráctil. Aunque el mismo puede resultar de la necrosis miocárdica, también pueden contribuir a causar una disfunción sistólica áreas de miocardio no funcionantes pero viables.

Los Síndromes isquémicos agudos (SIAs) representan un espectro clínico continuo sustentado por una fisiopatología común, iniciado con la angina inestable (AI), pasando por el infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (IMSEST) -denominación actual del anterior "Infarto de Miocardio sin Onda Q" (IMNQ)- y culminando con el infarto agudo de miocardio transmural o infarto con elevación del segmento ST (IMCEST) -denominación actual del anterior "Infarto Agudo de Miocardio con Onda Q" (IAMQ)-.

Además de las diferencias clínicas y evolutivas, el electrocardiograma permite diferenciar, aunque no siempre, estas entidades. Cuando la angina inestable y el infarto no Q presentan alteraciones electrocardiográficas, éstas consisten en depresión transitoria del segmento ST y/o inversión de la onda T. El infarto agudo de miocardio transmural, por su parte, se asocia habitualmente con un supradesnivel del segmento ST. Esta característica por sí misma condiciona una evolución diferente y una estrategia de tratamiento distinta.

NUEVA DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DEL INFARTO DE MIOCARDIO

Un nuevo consenso, aceptado por cuatro sociedades de cardiología a nivel mundial (American College of Cardiology, American Heart Association, European Society of Cardiology, World Heart Federation), establece una nueva definición y clasificación del infarto agudo de miocardio (Europ Heart J 28:2525-2007), tal como se explicita a continuación.

La propuesta de la nueva definición establece que la clave del diagnóstico, con alguna excepción notable, es una elevación en los niveles de troponina u otros marcadores biológicos excediendo el percentilo 99th del límite superior de referencia, combinado con el síndrome clínico clásico, signos electrocardiográficos, o evidencias en

imagen de una nueva isquemia de miocardio.

La nueva clasificación, por su parte, se expresa a continuación.

- 1 IA (infarto agudo) relacionado con isquemia debida a un evento coronario primario, tal como una erosión y/o ruptura, fisura o disección de placa.
- 2 IA secundario a isquemia debida a un imbalance del aporte y la demanda de oxígeno, debida a espasmo o embolismo coronario, anemia, arritmias, hipertensión o hipotensión.
- 3 Muerte súbita no esperada, incluyendo paro cardíaco, generalmente con síntomas que sugieren isquemia con nueva elevación del segmento ST, nuevo bloqueo de rama izquierda; o evidencia patológica o angiográfica de trombosis coronaria reciente, en ausencia de hallazgos de biomarcadores.
- 4a. IA asociado con angioplastia coronaria transcatéter.
- 4b. IA asociado con trombosis documentada intra stent por angiografía o autopsia.
- 5 IA asociado con cirugía de revascularización coronaria. Tratándose de una definición y clasificación muy reciente, para los propósitos del presente capítulo se continuará utilizando la clasificación anterior.

SÍNDROMES ISQUÉMICOS AGUDOS SIN ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST

– ANGINA INESTABLE E INFARTO SIN ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST –

DEFINICIÓN

El síntoma cardinal de los pacientes con SIAs es el dolor torácico, el cual da lugar al inicio de la evaluación clínica. La angina inestable puede definirse como un síndrome clínico producido por insuficiencia coronaria que se diferencia del infarto por la ausencia de una elevación enzimática.

El IMSEST es definido por la presencia de angina prolongada, elevación enzimática y ausencia de desarrollo de supradesnivel sostenido del segmento ST y de ondas Q patológicas en el ECG.

Esta definición surge de la evolución hospitalaria del paciente, siendo muchas veces indistinguible en su presentación de la angina inestable. Entre ambas patologías existen, además, diferencias anatomopatológicas, fisiopatológicas y clínicas.

Los rasgos propios del IMSEST incluyen, entre otros: a) diferentes grados de necrosis, b) diferentes grados de disfunción ventricular izquierda, y c) diferente evolución alejada.

Desde el punto de vista electrocardiográfico, el IMSEST puede clasificarse en infarto indeterminado o sin cambios en el ECG; infarto tipo T, e infarto subendocárdico o tipo ST.

A pesar de las diferencias citadas, el IMSEST y la AI deben considerarse en conjunto, ya que comparten estrategias de tratamiento y manejo similares en la fase aguda de su evolución.

El cuidado médico de los síndromes isquémicos agudos es uno de los más costosos que enfrenta la medicina moderna, particularmente en el escenario de las Unidades de Cuidados Críticos (UCC). Más aún, la disponibilidad creciente de información derivada de estudios clínicos relevantes referidos al manejo de estos pacientes hace que las conductas evolucionen con rapidez inusitada, haciendo necesarias revisiones casi anuales de la evidencia terapéutica.

PREVALENCIA Y MAGNITUD DEL PROBLEMA

Si se refiere la prevalencia de los SIAs a la población total internada en un período de tiempo en UCCs, se puede notar su alta incidencia. En un relevamiento epidemiológico y de mortalidad de 745 pacientes consecutivos ingresados a 13 UCC de la ciudad de Rosario, Argentina, durante mayo de 1997, el 40% de las ingresos estuvo representado por síndromes isquémicos agudos. De ellos, la AI y el IMSEST representaron el 70%, el IMCEST 20%, y la suma de dolor torácico en estudio más cuadros de isquemia silente y “otros” fueron responsables de sólo el 10%. En el Instituto Cardiovascular de Rosario, en 1.800 pacientes consecutivos admitido a la UCC desde su inicio, los porcentajes fueron muy similares. El SIA sin elevación del ST constituye, por lo tanto, la primera causa de internación en áreas de cuidados críticos cardiológicos. La permanencia de pacientes con SIAs sin elevación del ST en áreas de cuidados críticos es entre 2,4 días (EE.UU.) y 4,4 días (Europa) siendo intermedia en Sudamérica (3,5 días). El costo de internación hospitalaria y del ausentismo temporario en pacientes sin complicaciones fue de u\$s 12.000 millones al año en EE.UU. De lo precedente puede advertirse la pesada carga que los SIAs representan en términos de recursos humanos y económicos dedicados a la salud.

FISIOPATOLOGÍA

Los SIAs comparten un origen fisiopatológico común (Fig. 28/1). El accidente de la placa aterosclerosa, como consecuencia de diversos tipos de injurias, fuerzas hemodinámicas y probablemente inflamación, expone un sustrato altamente trombogénico que al interactuar con la sangre produce dos fenómenos relevantes: a) la activación y agregación plaquetaria y b) la generación de trombina. Ambos hechos interactúan y dan origen a un trombo de mayor o menor magnitud. Si el trombo es oclusivo generará la interrupción total del flujo coronario en el vaso afectado y usualmente la consecuencia es el IMCEST o transmural, con elevación del segmento ST; mientras que si la trombosis sobreimpuesta a la placa es no oclusiva, usualmente el cuadro clínico acompañante es un SIA sin elevación del ST (AI o IMSEST). El estímulo y/o control de la magnitud de la formación del trombo parecen ser diferentes en los síndromes isquémicos ya desde su inicio. El examen angiográfico dentro de los 90 minutos del inicio del episodio anginoso identifica un trombo oclusivo total en sólo el 39% de los cuadros que resultarán en AI o IMSEST y en un alto porcentaje (91%) en aquellos que originarán un IMCEST.

Los SIAs son la manifestación clínica de complejos eventos moleculares y celulares que culminan en la trombosis intracoronaria. El paradigma fisiopatológico propuesto, y ampliamente aceptado, plantea que a consecuencia de variados estímulos la placa previamente estable, y con un rico contenido lipídico –placa blanda y que generalmente no produce estenosis coronaria crítica-, se ulcera o desgarrando exponiendo elementos celulares y lipídicos incluyendo el “factor tisular”, factor von Willebrand (vWF) y colágeno, los que toman contacto con factores hemáticos circulantes. Estos factores, junto a fuerzas de cizallamiento locales, activan a las plaquetas y al sistema de coagulación. El proceso de trombosis intravascular es, sin embargo, modulado por una variedad de mecanismos hemostáticos y fibrinolíticos. Es probable que en la mayoría de los casos, la fisura o ruptura de la placa no implique la formación de un trombo oclusivo con traducción clínica. En algunos casos, sin embargo, la

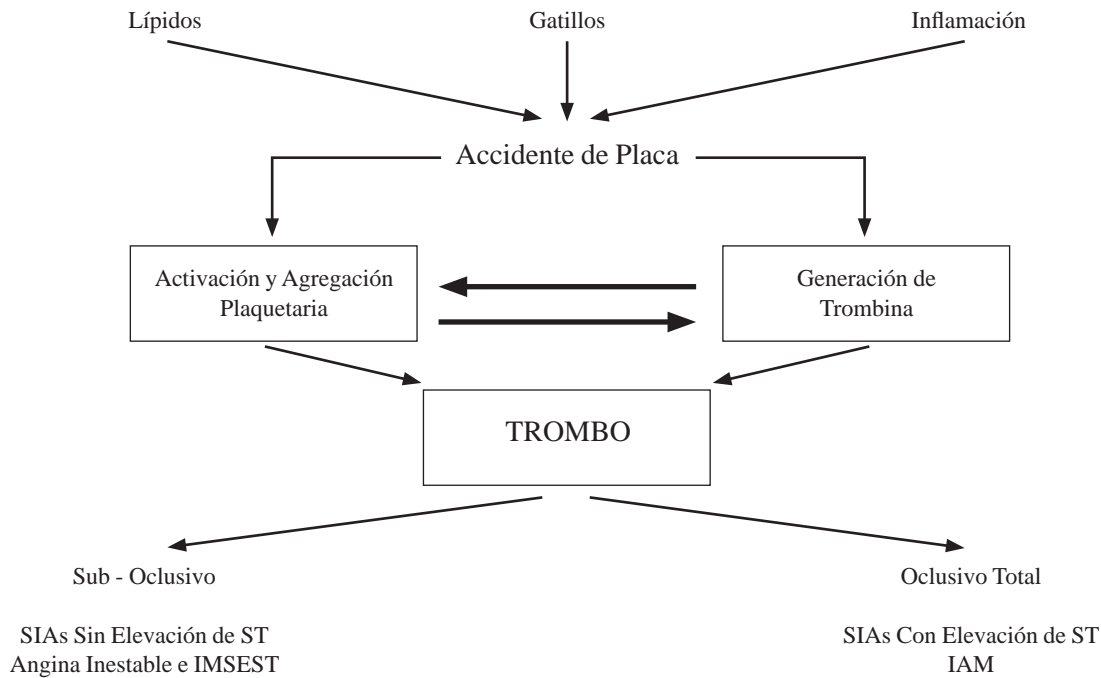


Fig. 28/1. Esquematación fisiopatológica de los síndromes isquémicos agudos.

formación del trombo intracoronario es lo suficientemente importante como para comprometer el flujo coronario y resultar en cuadros severos de isquemia miocárdica, incluyendo AI, IMSEST, IMCEST o muerte súbita.

En el proceso de formación del trombo intravascular pueden considerarse tres etapas: a) inicial o de disparo, b) de aceleración y crecimiento y c) una fase final de control o limitación. Cada fase involucra mecanismos moleculares específicos, con la posibilidad potencial de intervención terapéutica en cada una de ellas.

Las fuerzas de cizallamiento, el factor vWF adherido a la superficie vascular y el colágeno expuesto estimulan a la activación plaquetaria, mientras que la exposición del “factor tisular” causa generación de pequeñas cantidades de trombina a través de la activación de los factores de coagulación VII, IX y X.

La trombina es una proteasa sérica con múltiples acciones en el sistema hemostático, incluyendo la transformación del fibrinógeno en fibrina generando puentes, activación de factores V y VIII y de factor XIII, activación plaquetaria, liberación de factor de crecimiento, citoquinas y agentes vasoactivos de la pared vascular, etc., teniendo un rol central en el proceso de trombosis intravascular. La trombina inicia un circuito de retroalimentación positiva en la fase de amplificación mediante la activación de los factores V y VIII, aumentando su generación alrededor de 1.000 veces. También activa a las plaquetas mediante su interacción con receptores específicos. Esta unión al receptor plaquetario estimula la secreción intracelular de adenosin difosfato (ADP) y tromboxano A_2 (TxA_2). Estos compuestos y otros, inducen cambios conformacionales con extrusión en la membrana plaquetaria de los receptores integrínicos glicoproteicos IIb/IIIa, vía final común de la agregación. Por medio de la interacción con proteínas adhesivas, de las cuales la más importante es el fibrinógeno, que se adhieren a los receptores GP IIb/IIIa, las plaquetas se agregan quedando formado el esqueleto del trombo.

La actividad trombínica es controlada por dos mecanismos mayores. La trombina libre se une a la trombomodulina

tornándose incapaz de convertir al fibrinógeno en fibrina, de activar a los factores V y VIII y a las plaquetas. También activa a la proteína C, la cual inactiva a los factores Va y VIIIa resultando en enlentecimiento de la producción de trombina.

Adicionalmente, el proceso “pasivación de la trombosis” se completa al ser inactivados la trombina circulante y el factor Xa por la antitrombina (AT III). La liberación de tPA y PAI también es estimulada por la trombina. La formación e inhibición de trombina permanecen bajo ajustado control. Si los mecanismos inhibitorios fracasan, la injuria vascular puede resultar en una trombosis ampliada.

Históricamente, el reconocimiento en los años ‘80 de la formación de fibrina inmediatamente luego del accidente de una placa aterosclerótica, permitió suponer que el proceso trombótico, tanto de lisis como de generación de trombina, no debería cesar en forma inmediata aún luego de iniciar una terapéutica antitrombótica efectiva.

Este conjunto de evidencias coincidió temporalmente con las observaciones patológicas utilizando nuevas técnicas inmuno-histoquímicas, las cuales revelaron un curioso comportamiento local de un fenómeno hasta entonces poco considerado en este contexto: la inflamación. El mejor entendimiento de los fenómenos celulares que tienen lugar en la pared vascular ha permitido avanzar sobre un paso previo a la inflamación de la placa, esto es, un importante mecanismo inmunológico en el que participan células linfocitarias de la estirpe T.

La teoría propuesta primeramente por Ross y Glomset en 1973 y luego modificada (resumida aquí a sus datos más relevantes), sugiere que luego de un primer daño sobre el endotelio vascular, se desencadenarían señales complejas entre las células de dicha capa, células de músculo liso, plaquetas, monocitos, sus derivados macrofágicos y células T. Esta lesión original cambiaría profundamente la naturaleza del endotelio, siendo este estado denominado “disfunción endotelial”. Esta disfunción implica finalmente la pérdida de la habilidad para prevenir la trombosis y la vasoconstricción. Así, una clara reducción en la síntesis de óxido nítrico (NO)

se asocia a una exagerada producción de aniones superóxidos que activan los factores de transcripción (NK- κ B) los cuáles promueven la expresión de moléculas de adhesión tales como VCAM-1 y ICAM-1 y la secreción de factores de estimulación de colonias (MCSF) como de sus proteínas quimotácticas (MCP-1). Este último parece particularmente importante en el reclutamiento de monocitos hacia el endotelio. La injuria creada de esta manera favorece también la liberación de factores de crecimiento, que facilitan la proliferación y migración de células del músculo liso hacia la íntima de la pared vascular. Estos hechos facilitan la expresión del factor tisular, íntimamente ligado a la excitación de la vía extrínseca de la coagulación sanguínea, una vez que el mismo se expone en la superficie de las placas vulnerables. De allí en más, el reclutamiento de células estimuladas por los factores de crecimiento y la abundante liberación de citoquinas, facilitan la perpetuación de este proceso celular al cual concurre una mayor proliferación de células y secreción de abundante matriz extracelular, con la consecuente formación de una placa madura.

Bajo este marco conceptual, es fundamental comprender algunos de los nuevos elementos que lo constituyen. Las propiedades antitrombóticas y vasodilatadoras del endotelio son constantemente desafiadas por eventos fisiológicos normales. Elevaciones transitorias post-prandiales de niveles plasmáticos de glucosa o colesterol, de la presión arterial, cambios hormonales y aun la carga infecciosa propia, sea por la presencia de antígenos como de anticuerpos, contribuirían a la primera injuria endotelial. Esta estimulación a lo largo de la vida se habrá de transformar en una situación inflamatoria crónica.

En la determinación topográfica del área en la cual tendrá lugar la injuria podrían intervenir las fuerzas de rozamiento que tienen lugar principalmente en las zonas de bifurcación del flujo vascular. Elevadas concentraciones de homocisteína, así como la participación del sistema mayor de histocompatibilidad humana (HLA), modulador del sistema inmunológico, y la infección parecerían contribuir al desarrollo del daño vascular.

En los últimos años la infección ha ocupado la atención como un fuerte protagonista en el desarrollo de la aterosclerosis y eventualmente, en la etapa previa al desarrollo de los síntomas que siguen al accidente de una placa. Varios estudios serológicos y patológicos encontraron una asociación entre las enfermedades cardiovasculares y la infección, especialmente la carga viral y bacteriana. Uno de los primeros ensayos clínicos de antibióticos en pacientes con síndromes coronarios agudos brindó fuertes indicios de que administrando un antibiótico con propiedades anticlamidiales y antiinflamatorias, capaz de actuar dentro de las células monocíticas y del endotelio vascular implicados, se atenuarían las complicaciones isquémicas devenidas en pacientes admitidos por angina inestable e infarto no Q. Sustentan dicha hipótesis la probabilidad de que una infección crónica sistémica estimule la inflamación inmediata. Otra, a su vez, es que la carga infecciosa puede desencadenar una reacción inmunológica estimulada por la expresión de antígenos de superficie, las denominadas *heat shock proteins* de la bacteria aparentemente involucrada, homólogas a las que son inducidas por la perjudicial acción térmica. De esta forma, las células inmunológicas reconocen estas proteínas como extrañas, iniciando una reacción inflamatoria.

Los análisis inmuno-histoquímicos con material vascular afectado, demuestran que hay al menos dos estirpes celulares linfocíticas bien diferenciadas en este proceso: CD8+ y CD4+

en todas las etapas del desarrollo de las placas. Las células CD4 se presentan más en las placas maduras, mientras que las células CD8 en lesiones precursoras. Las células CD4, como los macrófagos, expresan moléculas en su superficie (ej. HLA DR) que sugieren activación celular.

Recientes investigaciones anatomopatológicas abonan nuevamente esta idea, reforzando la estrecha relación entre las células inflamatorias y el subsiguiente proceso trombótico. De igual manera, en especímenes obtenidos por aterectomía direccional de arterias coronarias de pacientes inestables, el hallazgo de un número significativo de macrófagos y células activadas, muy particularmente localizables en el sitio de la ruptura de la placa, apoya esta concepción.

Este importante reconocimiento fisiopatológico es probable que no se limite al segmento vascular afectado. Cuando se habla de inestabilidad de este cuadro clínico, ya no se hace referencia al fracaso transitorio de un segmento vascular en contener el proceso biológico de formación trombótica, sino a una falla generalizada en la regulación del sistema inmunológico. A favor de esta hipótesis, al obtener muestras de sangre de la gran vena coronaria en pacientes con un accidente de placa aterosclerótica en la arteria descendente anterior, manifestada como angina inestable, es factible encontrar elevados niveles séricos de marcadores de inflamación, en enfermos con angina por lesión en la coronaria derecha, a pesar de que esta última no drena en dicha vena, lo que indicaría que el fenómeno inflamatorio no parece estar localizado exclusivamente en la lesión culpable. La proteína C reactiva, como marcador sencillo de inflamación debido a su estabilidad plasmática, ha estimulado esta idea.

Con la utilización rutinaria de la angiografía, pudo analizarse el aspecto de las placas ateroscleróticas. Así, en un primer momento, la angina inestable era entendida, desde el punto de vista angiográfico, como el resultado de una marcada progresión, tanto en la extensión como en la severidad de la enfermedad aterosclerótica coronaria. Estas condiciones morfológicas de las placas eran y aun son aceptadas como peculiaridades necesarias para la obstrucción transitoria de la luz vascular a través de la agregación plaquetaria, la trombosis y la constricción vascular. Sin embargo, análisis recientes han permitido entender las limitaciones del método. Por debajo de un porcentaje crítico, la angiografía no permite visualizar placas pequeñas. De hecho, más del 40% de las denominadas placas ateroscleróticas culpables de los accidentes coronarios, no sufren alteraciones morfológicas tales como ruptura, erosión, o incluso fisura en su anatomía, y están asociadas a una muy pequeña obstrucción angiográfica del lumen vascular. En un futuro próximo, se deben esperar otras explicaciones u otros mecanismos fisiopatológicos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Habitualmente es posible diferenciar clínicamente con métodos simples los tres cuadros precedentes. Si bien la duración del dolor puede no ser un factor diferenciador claro, ya que la AI severa o el IMSEST pueden asociarse con dolor de reposo de más de 15-20 minutos de duración, los trastornos de la repolarización, en particular la sobre-elevación del ST, van seguidos generalmente por instalación de ondas Q en el IMCEST; mientras que la depresión del ST o la inversión de la onda T asociados con AI o IMSEST no lo hacen y generalmente se resuelven en horas o días. Ambos infartos se diferencian de la AI por la elevación enzimática acompañante (Troponinas y/o CKMB), si bien en la AI pueden detectarse pequeños aumentos de las enzimas. Los marcadores de injuria miocárdica, tales como la troponina T o I,

pueden estar presentes en todos los cuadros, pero son más constantes en ambas formas de infarto. En la angina inestable la presencia de troponina T o I en cantidades superiores a 0,1 mg/ml es índice de peor pronóstico, con el desarrollo de eventos serios, incluyendo muerte, IMCEST y necesidad de revascularización.

Es recomendable utilizar la clasificación de Braunwald para distinguir a los pacientes según las circunstancias clínicas de aparición de la angina, la severidad y tiempo de presentación, la ocurrencia bajo tratamiento y el antecedente de angina de pecho previo o no (Tabla 28/1).

También puede dividirse a los pacientes según la angina inestable ocurra 1) en ausencia de medicación, 2) durante tratamiento para angina de pecho crónica y 3) a pesar de tratamiento farmacológico óptimo. Por último, también puede ser descriptivo dividir a los pacientes en aquéllos con y aquéllos sin cambios transitorios del ST durante el dolor.

Esta clasificación está basada en la consideración de la severidad de la angina (Clase I, II, III), las circunstancias de aparición (Clase A,B,C) y la medicación previa recibida (Clase 1, 2, 3).

El tipo de angina que más frecuentemente motiva el ingreso a un área de cuidados intensivos es el grupo III B, 1, 2 ó 3, la cual equivale a decir angina severa, de reposo o a esfuerzos mínimos, presente en las últimas 48 horas, sin factores desencadenantes (fiebre, anemia, infección, etc.) y con diversos planes de medicación o sin ella. El manejo de este grupo heterogéneo de pacientes es en general similar, prescindiendo de sus variantes, salvo para los pacientes con angina inestable postIMCEST, que hará inclinar la preferencia por la estrategia intervencionista precoz.

PRONÓSTICO

El pronóstico del grupo heterogéneo de pacientes con SIAs sin elevación del ST debe formularse en el momento de la admisión, durante el curso frecuentemente cambiante de la internación, y previo al alta. Las evaluaciones serán del estado clínico, de la variabilidad de los trazados electrocardiográficos, de la respuesta al tratamiento y de la estratificación final del riesgo isquémico previo al alta.

Pese a los recursos terapéuticos actuales puede esperarse que el 1 a 3% de los pacientes con angina inestable morirán durante la fase aguda, el 4 a 7% sufrirán un infarto de miocardio mientras que el 8 a 15% presentará isquemia recurrente o refractaria al tratamiento farmacológico. Alrededor del 50% de los pacientes serán sometidos a exploración angiográfica coronaria por isquemia espontánea recurrente o inducible por algún test de evocación isquémica.

La Tabla 28/2 muestra las características clínicas y elec-

trocardiográficas que clasifican a los pacientes como de bajo, intermedio o alto riesgo de sufrir complicaciones mayores, en el momento del ingreso y durante la permanencia en la UCC.

Indicadores de riesgo inmediato. El pronóstico a corto plazo de los pacientes con angina inestable puede establecerse por la existencia de características basales –antecedentes claros de enfermedad coronaria, edad, función ventricular, diabetes y comorbilidad de otros aparatos– en el momento de presentación.

El dolor de reposo en el momento de la admisión y los episodios recurrentes de isquemia fueron los predictores más potentes de eventos graves en una serie consecutiva de 210 pacientes en la institución de los autores (Zapata G., y col., 1999). La recurrencia del dolor dentro de las 48 horas posteriores a la admisión en presencia de un plan de medicación óptimo predice una alta incidencia de complicaciones mayores (muerte o infarto no fatal), excepto que se realice una revascularización.

El segundo marcador independiente de riesgo de sufrir eventos graves en el análisis multivariado de los indicadores de riesgo en el momento de presentación y durante la evolución en los primeros días es la persistencia o nueva presentación de cambios en el ECG, particularmente infra o supradesniveles transitorios del segmento ST. Los cambios en la polaridad de la onda T no implican igual riesgo que los del segmento ST.

En la angina inestable, los cambios sutiles en las enzimas CPKMB, y Troponinas T o I, son marcadores independientes de riesgo, ya que se asocian con mayor grado de isquemia e injuria miocárdica. Recientes publicaciones establecen el valor de las Troponinas T o I como condicionante no sólo del pronóstico sino de la respuesta a la medicación antitrombótica. Existe ya firme evidencia de que valores incrementados de proteína C reactiva (PCR) en presencia o no de Troponinas T o I aumentadas condicionan peor pronóstico, avalando quizá la participación inflamatoria en el accidente de placa.

En el momento de presentación el riesgo puede ser evaluado por diferentes escores. El más sencillo y práctico, aunque perfectible, es el escore TIMI refinado, que considera la edad mayor a 65 años, la presencia de alteraciones dinámicas del segmento ST, y la elevación de troponinas. De acuerdo a la presencia de 1, 2 o 3 factores se clasificará el riesgo en bajo, intermedio o alto.

Por último, si el paciente ha cursado la internación sin angina recurrente o refractaria u otra causa que promoviera un estudio angiográfico coronario, un test positivo por angina y depresión de ST y/o un defecto extenso o varios defectos de perfusión en la evaluación radioiso-

Tabla 28/1. Clasificación de la angina inestable (Braunwald, Circulation, 1989).

Severidad y tiempo de presentación	A) En presencia de circunstancia extracardiaca (angina secundaria)	B) En ausencia de condición extracardiaca (angina primaria)	C) Dentro de las dos semanas posteriores a un IAM
I• De reciente comienzo, clase III CCSC*, o angina progresiva < 2 meses. No síntomas en reposo	I A	I B	I C
II• De reposo durante < 1 mes; ausencia de dolor en las últimas 48 hs	II A	II B	II C
III• Angina de reposo durante las últimas 48 hs	III A	III B	III C

*CCSC: Canadian Cardiovascular Society Classification.

tópica de esfuerzo o farmacológica prealta, calificará el riesgo del paciente como intermedio o alto y plantearán la necesidad de proponer la angiografía coronaria y eventual revascularización por catéter o quirúrgica.

TRATAMIENTO

Objetivos

Los objetivos del tratamiento de los SIAs sin elevación del ST (AI e IMSEST) son:

- Abolir la isquemia, lo cual implica suprimir la angina y otros indicadores de la misma (ej: alteraciones dinámicas del ST, enzimas, arritmias graves).
- Prevenir el infarto de miocardio (IMCEST) -o reinfarto en el caso de ser el diagnóstico primario el de IMSEST-.
- Proteger el miocardio viable en caso de producirse un IMCEST.
- Prevenir la muerte.

La utilidad y eficacia de un procedimiento, conducta o estrategia de tratamiento serán, en este capítulo, graduadas por la "Clase de Recomendación". Esta se basa en las Guías de Manejo y Tratamiento del Colegio Americano de Cardiología (ACC), y la Asociación Americana del corazón (AHA), de las guías de la Sociedad Europea de Cardiología y de las Guías de Manejo y Tratamiento de Pacientes con Síndromes Isquémicos Agudos de la Federación Argentina de Cardiología [recientemente actualizadas (Bono J. y col.)]

Recomendaciones

- Clase I: Cuando hay evidencias y/o acuerdo general de que un procedimiento o tratamiento es útil y efectivo.

- Clase II: Hay evidencias conflictivas y/o divergencias de opinión acerca de la utilidad o eficacia de un procedimiento o tratamiento.

- Clase IIa: El peso de la evidencia u opinión está a favor de la utilidad/eficacia.

- Clase IIb: La utilidad/eficacia está menos establecida por evidencia u opinión.

- Clase III: Hay evidencias y/o acuerdo general que un procedimiento o tratamiento no es útil o efectivo y en algunos casos hasta puede ser peligroso.

Por otro lado, la robustez de la utilidad o eficacia de un tratamiento se basa en la detección y el uso de la evidencia más relevante y disponible, para prestar a los pacientes una asistencia basada en los mejores datos disponibles en

la actualidad.

Nivel de evidencia

Los Niveles de Evidencia son definidos como sigue:

- Evidencia A: Es avalada por múltiples estudios randomizados con gran número de pacientes

- Evidencia B: Los datos surgen de un número limitado de ensayos randomizados con pequeño número de pacientes o del análisis cuidadoso de estudios no randomizados o datos observacionales.

- Evidencia C: Cuando la recomendación surge de un consenso de expertos.

Estrategias de manejo

La estrategia de manejo de los pacientes con AI e IMSEST continúa siendo variable entre médicos, instituciones y países. La mayor diferencia reside en la conflictiva utilización y momento de práctica de la angiografía coronaria. La lesión patológica durante el episodio de AI o IMSEST está constituida fundamentalmente por dos componentes: la placa aterosclerótica complicada subyacente, que probablemente haya estado presente desde algún tiempo, y el trombo sobreimpuesto.

Tradicionalmente, las estrategias de manejo han estado dirigidas al tratamiento de la placa, del trombo, o de ambos. Clínicamente, esto ha llevado a la emergencia de dos estrategias alternativas: una *estrategia rutinariamente intervencionista precoz*, consistente en angiografía y eventual revascularización, dirigida a tratar la estenosis, a la cual contribuyen en diferentes grados la placa y el trombo; y una *estrategia rutinariamente conservadora inicial*, consistente en un tratamiento médico estabilizador, el cual está dirigido inicialmente sólo al trombo, seguido de una estratificación del riesgo. El debate sobre la superioridad relativa de una estrategia sobre otra tiene importantes implicancias, no sólo para el óptimo manejo del paciente sino también en términos de mejor utilización de los recursos en una era de costos de cuidados médicos rápidamente ascendentes.

Ventajas y desventajas de una estrategia rutinaria tempranamente invasiva, con angiografía coronaria. Teóricamente, existen varias ventajas asociadas con el empleo de una estrategia de angiografía coronaria rutinaria temprana en pacientes con AI e IMSEST. Con esta metodología, la anatomía coronaria es definida precozmente y puede estratificarse el riesgo rápidamente. Los pacientes que presentan anatomía de alto

Tabla 28/2. Riesgo a corto plazo de muerte o infarto no fatal en pacientes con angina inestable. Evaluación al ingreso y durante el período en UCC (Braunwald E., Mark D.: 1994)

Alto Riesgo	Riesgo Intermedio	Bajo Riesgo
Al menos una de las siguientes características deben estar presentes: <ul style="list-style-type: none"> • Dolor de reposo prolongado (> 20 minutos), que continúa • Angina de reposo con cambios dinámicos del ST > 1 mm • Angina asociada a signos de disfunción de VI <ul style="list-style-type: none"> -Rales o R3 -Edema pulmonar -Nueva Insuficiencia mitral -Hipotensión • Angor posinfarto 	Sin características de alto riesgo, pero al menos debe tener alguna de las siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Dolor de reposo prolongado (> 20 minutos), ya resuelto • Angina de reposo (> 20 minutos) aliviada con nitroglicerina sublingual • Angina con cambios dinámicos en ondas T • Angina nocturna • Angina de reciente comienzo clase III o IV (CCSC)* • Ondas Q patológicas o depresión de ST > 1 mm en múltiples derivaciones en reposo • Edad > 65 años 	Sin características de riesgo alto o intermedio pero debe tener alguna de las siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Incremento de la angina en frecuencia, severidad o duración • Angina provocada a menor umbral • ECG normal o sin cambios respecto a anterior • Angina de reciente comienzo (< dos meses de evolución)

* CCSC: Canadian Cardiovascular Society Classification; VI: ventrículo izquierdo.

riesgo (lesión de tronco de coronaria izquierda, enfermedad de tres vasos con disfunción ventricular) son identificados precozmente y la cirugía de revascularización miocárdica (CRM) puede ser efectuada sin demoras. Aun los pacientes que pueden no beneficiarse en términos de supervivencia de una cirugía de revascularización, pero que muestran claramente una lesión responsable de los síntomas, pueden ser beneficiados con la angioplastia transluminal coronaria (ATC), en términos de reducción de la necesidad de tratamiento antianginoso y rehospitalización por angina. Adicionalmente, son identificados aquellos pacientes de bajo riesgo anatómico que presentan arterias coronarias angiográficamente normales, que no necesitarán revascularización, los cuales pueden beneficiarse con el inicio inmediato de planes alternativos apropiados de tratamiento. Finalmente, esta estrategia rutinariamente invasiva puede completarse en pocos días, facilitando así una alta precoz y una menor estadía hospitalaria.

Ventajas y desventajas de una estrategia conservadora temprana. La estrategia conservadora consiste en un manejo clínico inicial, seguido de coronariografía selectiva sólo para aquellos pacientes con síntomas recurrentes refractarios al tratamiento, o alto riesgo para eventos cardíacos, la cual sería equivalente, si no superior, a un manejo agresivo precoz (TIMI IIIB, 1994; Boden W. y col., 1998). La racionalidad que soporta la conducta conservadora es que se otorga a la placa accidentada tiempo para cicatrizar y remodelarse, con la consiguiente disminución de la estenosis a través del tiempo. El estudio angiográfico sólo es practicado en pacientes seleccionados luego del período de mayor riesgo, reduciendo potencialmente las complicaciones relacionadas al procedimiento. Los pacientes son estratificados de modo no invasivo, con un test de evocación isquémica luego de la estabilización, quedando los procedimientos invasivos reservados para aquellos que están en alto riesgo de sufrir eventos cardíacos.

Estas hipótesis de equivalencia fueron generadas por dos estudios randomizados, TIMI IIIB y VANQWISH y por el Registro OASIS (Yusuf S., y col., 1999), no randomizado. Si bien los tres estudios sugieren equivalencias en la evolución de los pacientes sometidos a ambas estrategias, todos presentan problemas de interpretación y no han establecido definitivamente la mejor estrategia. El estudio FRISC II conducido en Escandinavia, sugiere superioridad del manejo

primariamente invasivo, pero sólo en pacientes con elevación de troponinas. Sin embargo, la aplicabilidad de sus conclusiones se ve dificultada por la selección de pacientes y por la bajísima mortalidad perioperatoria, que es muy inferior a la mayoría de la observada en otros países y en nuestro medio. El estudio TACTIS mostró también ventajas a favor de la rama invasiva, pero sólo en el subgrupo de pacientes de intermedio y alto riesgo. RITA 3, por su parte, mostró ventajas para la rama invasiva, pero sólo en lo que se refiere a la remisión de angina, sin efecto sobre mortalidad u ocurrencia de infarto no fatal.

Los resultados de los estudios que favorecieron a la estrategia inicialmente invasiva lo fueron en base a la reducción de la tasa de infarto no fatal en la evolución o sólo de la remisión de síntomas (RITA 3). Ninguno de ellos redujo significativamente la tasa de mortalidad (Fig. 28/2). Otro factor a considerar en la evaluación de estos resultados es que, una vez asignados aleatoriamente a la estrategia invasiva, los pacientes eran tratados con terapia antitrombótica máxima (aspirina, HBPM, inhibidores de receptores plaquetarios IIb/IIIa) por diferentes lapsos de tiempo, antes de ser intervenidos.

De igual manera, los pacientes de las ramas conservadoras que presentaban inestabilidad isquémica cruzaban a la rama intervencionista, de manera que ninguna de las dos estrategias fueron "puras", debiendo considerárselas como complementarias. Quizás la actitud más lógica sea estratificar el riesgo-paciente y proceder de acuerdo a ello. Para aquellos de riesgo intermedio y alto (edad avanzada, alteraciones del ECG, o elevación de biomarcadores, o inestabilidad sintomática) debería ofrecerse una estrategia inicialmente invasiva complementada desde el inicio con tratamiento médico completo. A aquellos pacientes de bajo riesgo, alrededor del 35% del total, se les debería ofrecer inicialmente tratamiento conservador, recurriendo a la estrategia invasiva frente a recurrencia sintomática o tests de inducción de isquemia de medio y alto riesgo. Este es el manejo imperante en nuestro centro: estratificación del riesgo y elección de estrategia (Zapata G. y col., 1999).

Lamentablemente, en nuestro país, y como demostrara el estudio STRATEG-SIA los pacientes más instrumentados son los de bajo riesgo luego de la estratificación. Consecuentemente, los resultados se invierten, incrementándose la mortalidad y la incidencia de infarto no fatal en los grupos de riesgo bajo e

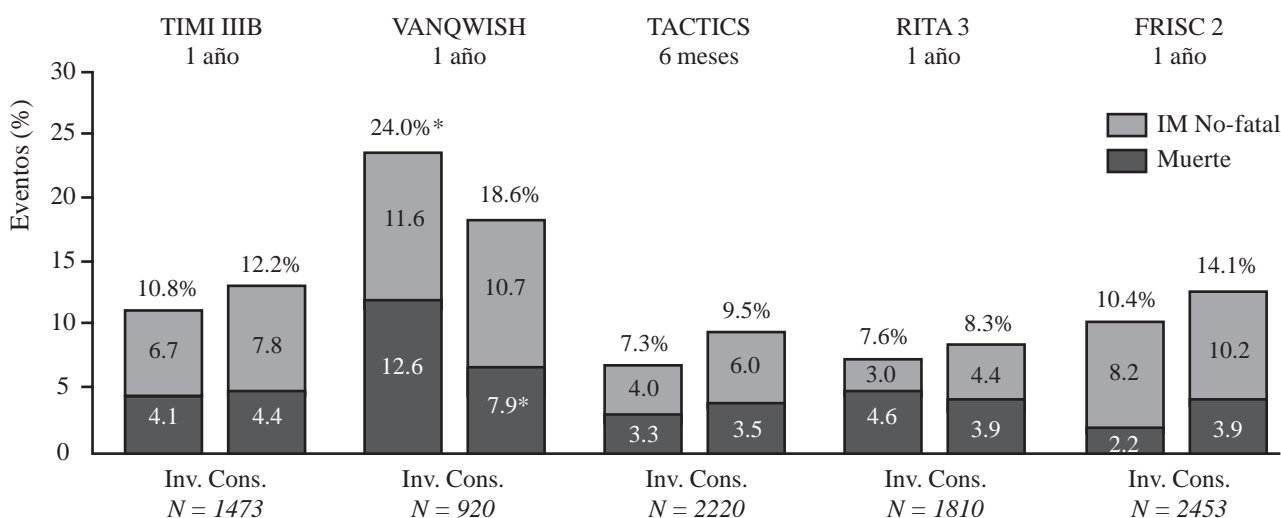


Fig. 28/2. Comparación de estrategias inicialmente invasiva vs. inicialmente conservadora en el manejo de los SIAs sin elevación persistente del segmento ST.

intermedio tratados con estrategia intervencionista. Los pacientes de mayor riesgo, menos instrumentados, presentan también resultados adversos con la prevalente estrategia conservadora.

Tratamiento farmacológico

El objetivo terapéutico en los SIAs sin elevación del ST –AI e IMSEST– durante su permanencia en UCC consiste en:

- Reducir o abolir la isquemia miocárdica y prevenir su recurrencia interfiriendo con el proceso trombótico intracoronario.
- Reducir el estímulo vasoconstrictor local y sistémico.
- Reducir el consumo miocárdico de oxígeno con el empleo de medicación antiisquémica.
- Tratar las complicaciones: arritmias severas, insuficiencia cardíaca, trastornos de conducción.

Estos objetivos llevan implícitos lograr la reducción de la tasa de eventos desfavorables, a saber: muerte, IMCEST, recurrencia del dolor y necesidad de revascularización urgente.

Para comprender las indicaciones de las diversas drogas utilizadas en la fase aguda de los pacientes admitidos con SIAs a la UCC se deben tener en cuenta los aspectos fisiopatológicos descritos precedentemente.

Terapia antiplaquetaria

Aspirina. La aspirina acetila irreversiblemente a la ciclooxigenasa plaquetaria, bloqueando la producción de prostaglandinas, incluyendo el tromboxano A_2 y reduciendo la agregación plaquetaria. Aunque la agregación plaquetaria es estimulada por muchos agonistas (colágeno, TxA_2 , serotonina, epinefrina, ADP, trombina, etc.), y la aspirina es un inhibidor selectivo y débil de la misma, la racionalidad de su uso se basa en el rol principal que desempeña la agregación plaquetaria en el proceso trombótico en el sitio de la ruptura de placa y en la comprobación de la presencia de metabolitos circulantes y urinarios de activación plaquetaria en pacientes con SIAs. Su uso por períodos de 6 días a 18 meses y en dosis de 75 a 1.300 mg diarios probó en varios estudios randomizados ser capaz de reducir en un 60% la incidencia de muerte o infarto no fatal. Tomados en conjunto, estos estudios sustentan la evidencia de que la aspirina en dosis de al menos 75 mg diarios es un pilar en el tratamiento de la AI y el IMSEST (Fig. 28/3).

Permanece desconocida la mejor dosis de aspirina, si es que hay una. En una variedad de patologías isquémicas, 30 a 325 mg diarios de aspirina han demostrado reducir el riesgo de eventos vasculares, pero no existen comparacio-

nes de eficacia en relación a la dosis. Por otro lado, hay una relación directa entre dosis y toxicidad gastrointestinal, por lo que es recomendable emplear una “dosis media” entre 160 y 325 mg diarios, iniciando la administración inmediata ante la sospecha de SIA ingresado a la UCC o admitido al departamento de emergencias.

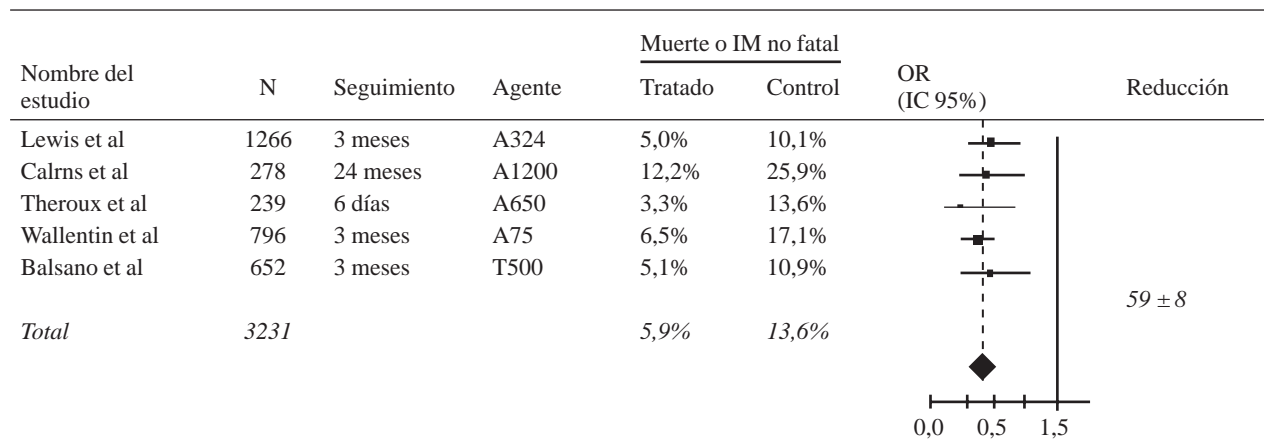
El lapso de mantenimiento del tratamiento con aspirina permanece controvertido, pero a la luz de que varios años de tratamiento luego del período agudo de eventos vasculares reducen el riesgo de ocurrencia de nuevos eventos, incluyendo la muerte cardiovascular, se recomienda el uso de aspirina por tiempo ilimitado.

Como se ha citado, la aspirina presenta limitaciones de eficacia y de administración. Es un inhibidor plaquetario débil y selectivo que si bien reduce la incidencia de eventos vasculares mayores en pacientes con SIAs, no logra abolir una tasa de eventos mayores que varía entre 6 y 20% (muerte, IMCEST, recurrencia de angina). Es gastrotóxica en forma de dosis relacionada y no puede ser administrada a algunos pacientes por patología gastroduodenal activa. Algunos pacientes con hipersensibilidad a la droga no pueden utilizarla.

Ticlopidina. Para aquellos pacientes con alergia o intolerancia a la aspirina, puede ser una alternativa terapéutica la ticlopidina, una tienopiridina. Su acción antitrombótica es mediada por la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP. Tiene un período de latencia para lograr su acción de 48 a 72 horas, por lo que no es apta para el tratamiento del período agudo. La dosis es de 250 mg dos veces por día. Produce en el 2% de los casos neutropenia severa y en el 1%, agranulocitosis, por lo cual debe controlarse el hemograma cada dos semanas durante los tres primeros meses. Muy excepcionalmente su uso produce púrpura trombocitopénica trombótica grave.

La ticlopidina ha mostrado eficacia en estudios controlados contra placebo en angina inestable. En estudios comparados con aspirina en pacientes coronarios estables no ha superado la eficacia de la misma y su costo es mucho más alto.

Recomendación Clase I. Todos los pacientes con diagnóstico de AI o IMSEST deben recibir aspirina vía oral o masticable (160 a 325 mg) inmediatamente a su presentación y diagnóstico, a no ser que existan contraindicaciones como hemorragia activa mayor, significativa predisposición al sangrado (ej: úlcera gastroduodenal activa) o clara historia de sensibilidad a aspirina. Su uso luego del período agudo deberá continuarse por años y quizás en forma indefinida a dosis de 81 a 160 mg/día, formando parte de la prevención



A: Aspirina T: Ticlopidina

Fig. 28/3. Reducción de la incidencia de muerte o infarto de miocardio no fatal asociado a terapia antiplaquetaria [aspirina (A) y ticlopidina (T)] en síndromes isquémicos agudos sin elevación del segmento ST.

secundaria de los eventos cardiovasculares (*Evidencia: A*)
Clopidogrel. El clopidogrel es una tienopiridina de segunda generación, análogo de la ticlopidina, con similares efectos antiplaquetarios pero sin riesgo asociado de neutropenia. Ha mostrado efectos beneficiosos en la prevención secundaria de pacientes en riesgo por patología isquémica cardíaca, cerebral y periférica.

En los SIAs está recomendado en lugar de la ticlopidina por los efectos colaterales de ésta, en caso de intolerancia a la aspirina. Recomendación Clase I y Evidencia A. Ambos compuestos alcanzan su actividad inhibitoria a las 48 horas de iniciada su administración.

El ensayo Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Ischemic Events (CURE), demostró una reducción del riesgo relativo de 20% a favor del mismo combinado con aspirina sobre la aspirina más placebo en pacientes con angina inestable. El incremento de hemorragias es discreto.

La asociación farmacológica de aspirina y clopidogrel (iniciando este último en dosis de carga de 300 mg/oral) está recomendado en los siguientes casos:

A. *Recomendación clase I y Evidencia A* y por nueve meses, *Evidencia B.* En pacientes hospitalizados por SIAs sin elevación persistente del ST en quienes se ha planificado un manejo no intervencionista precoz. Se debe administrar tan pronto como sea posible en la admisión y continuarlo por un mes por lo menos.

En pacientes a los que se agregara este fármaco se sugiere utilizar dosis de aspirina no mayores a 100 mg/día a los fines de atenuar hemorragias subsecuentes (3,7% vs 1,3%).

B. *Recomendación clase II-a. Nivel de evidencia B.* En aquellos pacientes a los cuales se les sugiera la intervención percutánea inmediata, al momento del admisión hospitalaria (si la intervención se practica dentro de las seis horas), la administración de una dosis de carga de 600 mg de clopidogrel preferentemente antes seguida de 75mg/día en una toma.

Clase I; Nivel de evidencia A. Si el procedimiento no incluyó el implante de *stents* liberadores de drogas, la recomendación es prolongar la terapéutica con clopidogrel hasta un mes. Si se decide prolongar la administración hasta nueve meses, la *Recomendación es Clase I y el nivel de evidencia B.* Si el procedimiento incluyó el implante de *stent* liberadores de drogas, la recomendación es prolongar la terapéutica no menos de seis meses y hasta 12 en aquellos cuyo riesgo de sangrado sea bajo. El nivel de evidencia para esta última recomendación es B.

Datos muy recientes sugieren que en caso de haberse implantado uno o más stents liberadores de droga la terapéutica con clopidogrel y aspirina debería prolongarse indefinidamente debido al exceso de muerte súbita o infarto de miocardio no fatal que se ha reportado en los últimos meses. Dichos eventos se deberían usualmente a trombosis intrastent. Este hecho está en plena revisión.

C. Hay un subgrupo de pacientes que se beneficiarían con la administración prolongada de clopidogrel, tales como los diabéticos y/o con insuficiencia renal crónica, con enfermedad de múltiples vasos y enfermedad difusa, con puentes aortocoronarios de largos años de evolución, como así también los que han tenido múltiples eventos a pesar de recibir aspirina y particularmente el enfermo panvascular, debiendo tener en cuenta el médico tratante que la tasa de sangrado es constante a través del tiempo como así también el riesgo/beneficio del tratamiento prolongado de nueve meses.

D. *Recomendación I; Nivel de Evidencia B.* En aquellos pacientes de alto riesgo del grupo A de quienes se conoce que la anatomía coronaria los hace pasibles de tratamiento quirúrgico, se debe evitar la administración del clopidogrel ante la posibilidad de requerir revascularización miocárdica de urgencia.

E. Se sugiere prolongar la terapéutica más allá de los treinta días en los pacientes de alto riesgo. Cuando al paciente se le deba efectuar cirugía de revascularización miocárdica, la droga debe ser suspendida por lo menos cinco días antes.

Terapia antitrombínica

Heparina. La heparina no fraccionada forma, al ser administrada, un complejo con la antitrombina, enzima proteolítica que inactiva a la trombina, el factor Xa y otros factores de coagulación activados. Este efecto antitrombótico indirecto, con la subsecuente reducción de producción del trombo por inhibición de la formación de fibrina y menor activación plaquetaria, es la base racional para el uso de la heparina con el propósito de estabilizar a la arteria responsable. Existe clara evidencia de que la heparina administrada en el curso hiperagudo de la angina inestable o el IMSEST reduce la incidencia de isquemia refractaria e infarto (o reinfarto).

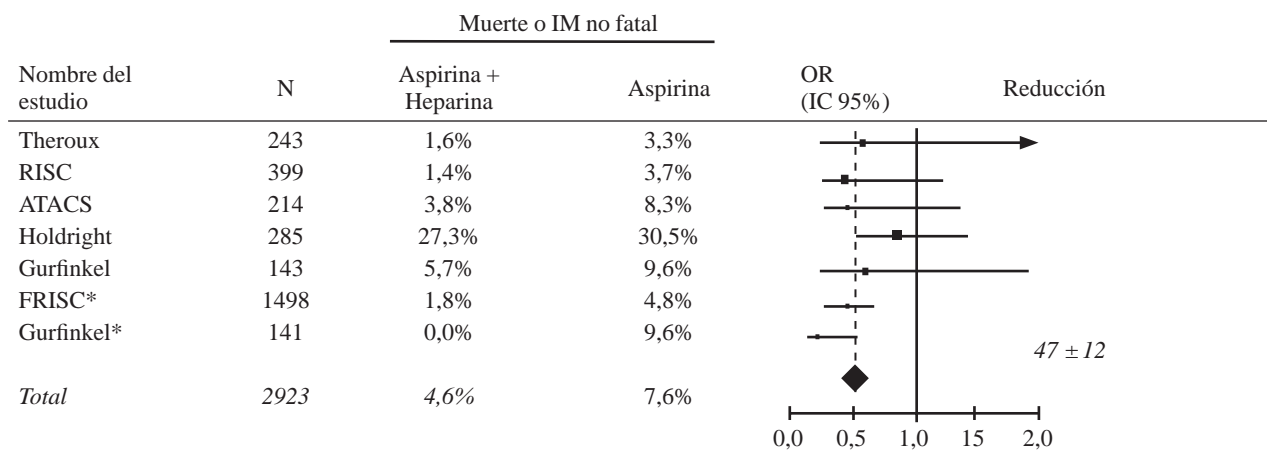
La evidencia del beneficio conferido por la administración intravenosa de heparina no fraccionada en relación con el producido por la aspirina se basa en una evaluación de solamente 1.300 pacientes. El análisis conjunto de los resultados de cuatro estudios evidencia una reducción del riesgo de muerte o infarto del 32% (p: 0,06) (Oler A. y col., 1996). Si bien colectivamente la reducción de eventos no es significativa, la tendencia al beneficio es constante en todos los estudios. La razón de la falta de significación estadística se debe a lo pequeño de los estudios y al poco número de eventos. Si al análisis conjunto de los estudios que utilizaron heparina estándar por vía intravenosa se agregan los resultados de dos estudios que compararon heparina fraccionada (o de bajo peso molecular) por vía subcutánea + aspirina *versus* aspirina sola, la reducción del punto final combinado muerte cardiovascular o infarto no fatal es del 47%, con valores estadísticamente significativos favoreciendo al grupo asignado a heparina + aspirina (Fig. 28/4).

La heparina estándar por vía intravenosa ha probado reducir los episodios de angina recurrente, isquemia silente y la duración total de la isquemia en los primeros días de evolución de los pacientes con angina inestable e IMSEST. No sucede lo mismo con la necesidad de revascularización por cateter o cirugía coronaria, puntos finales no reducidos por la heparina. La heparina estándar por vía IV debe administrarse como mínimo por 48 horas y un máximo variable entre cinco y siete días. En general la heparina intravenosa durante 72 horas estabiliza el cuadro.

Recomendación Clase I, Evidencia A.

La administración de heparina intravenosa debe iniciarse tan pronto como se formule el diagnóstico de angina inestable de intermedio o alto riesgo. La dosis inicial ajustada por peso corporal es de 80 unidades/kg de peso en bolo i.v., seguida por una infusión intravenosa constante de 18 unidades/kg/hora, manteniendo un aPTT entre 1,5 y 2,5 veces mayor al de control. La infusión debe continuarse por dos a cinco días o hasta que se establezca el cuadro (Evidencia C).

El aPTT debe controlarse seis horas luego de comenzada la infusión con el propósito de mantener dicho parámetro entre 46 y 70 segundos (o aproximadamente 1,5 a 2,5 veces el control). La infusión de heparina i.v. debe controlarse con aPTT luego de cualquier cambio en la velocidad de infusión



* Heparina fraccionada

Fig. 28/4. Efecto del agregado de heparina no fraccionada o fraccionada (HBPM) a la terapia con aspirina sobre el punto final muerte o infarto en pacientes con SIAs sin elevación del ST.

y el valor obtenido debe ser utilizado para lograr el rango terapéutico. Luego de que dos aPTT consecutivos muestren valores dentro del rango útil, podrá indicarse un aPTT y la infusión ajustada cada 24 horas. Adicionalmente, cambios significativos de la condición del paciente (ej.: isquemia recurrente, hemorragia, hipotensión) necesitarán de nuevos controles de aPTT.

Se recomiendan controles diarios de hemoglobina/hematocrito y recuento de plaquetas durante los primeros tres días de tratamiento con heparina. Los controles plaquetarios seriados son necesarios para monitorizar la trombocitopenia inducida por la droga. Es muy importante obtener una anticoagulación en rango terapéutico, ya que un análisis del estudio GUSTO-2B mostró un aumento de la incidencia de eventos graves en los pacientes sub y sobre anticoagulados (efecto J).

Alrededor de nueve horas después de la interrupción de la infusión de heparina intravenosa suele presentarse una reactivación de la coagulación acompañada de eventos isquémicos, sobre todo si la heparina se utiliza sola. La combinación con aspirina parece mitigar este inconveniente, aunque aun en presencia de ella hay evidencias de laboratorio de formación y actividad trombínica luego del cese de la infusión de heparina. Este hecho ha sugerido la necesidad de que el uso de heparina i.v. sea seguido de la administración de heparina fraccionada o anticoagulantes orales por variables períodos de tiempo. Ninguna de estas opciones ha probado ser eficaz en anular el rebote posheparina. Paralelamente, el estudio CARS en período post- infarto, no mostró ventajas con la asociación de warfarina a la aspirina en la prevención de eventos isquémicos.

Heparinas de bajo peso molecular (HBPM). La heparina no fraccionada tiene limitaciones, entre las que se cuentan un pobre efecto sobre la trombina ligada al trombo (sólo actúa sobre la trombina circulante), requiere y depende de la disponibilidad de antitrombina, es inhibida por el factor plaquetario 4, se une a reactantes de fase aguda, por lo que su biodisponibilidad es variable requiriendo monitoreo frecuente por medio del aPTT, y produce trombocitopenia.

La heparina fraccionada o de bajo peso molecular posee mejor perfil farmacocinético que la heparina no fraccionada, tiene alta biodisponibilidad pues se une menos a proteínas plasmáticas, y por su vida media más larga requiere una administración de solamente una o dos dosis diarias por vía subcutánea.

La heparina de bajo peso tiene un efecto anticoagulante

predecible y produce menos trombocitopenia y osteoporosis. Su mecanismo de acción principal consiste en la inhibición del factor Xa, por lo que no altera el aPTT, haciendo innecesarios los controles. Puede ser recomendable controlar al inicio de la terapéutica la actividad anti Xa, no siendo necesarios controles posteriores.

La heparina fraccionada ha sido comparada con la heparina estándar en varios estudios, durante la fase aguda de la angina inestable y del IMSEST. La conclusión de los estudios comparativos es una modesta tendencia (9% no estadísticamente significativo) a una mayor reducción del punto final muerte cardiovascular o IMCEST a favor de la heparina de bajo peso molecular (Fig. 28/5).

Se considera que la heparina fraccionada es al menos tan efectiva como la heparina estándar en la reducción de eventos isquémicos durante la fase aguda en pacientes con angina inestable e IMSEST, más fácil de administrar, elimina la necesidad de mediciones de aPTT, se asocia a similares índices de sangrado y es potencialmente menos costosa al eliminar la complejidad de administración y los costos de controles.

Las dosis de heparina fraccionada varían entre los distintos genéricos. Pueden recomendarse para las distintas presentaciones las dosis indicadas en la Tabla 28/3.

El agregado de heparina a la aspirina confiere beneficio de eficacia, reduciendo la incidencia de eventos mayores –muerte cardiovascular, infarto de miocardio y angina recurrente o refractaria– a un costo de duplicar el riesgo de sangrado mayor. El paciente deberá ser cuidadosamente observado durante el período inmediato a la interrupción de heparina, dada la posibilidad de rebote en la coagulación y eventos desfavorables mayores.

Situaciones clínicas especiales; uso no rutinario. Aparte del uso rutinario de heparina por los lapsos mencionados en el manejo de los SIAs sin elevación de ST, diversas situaciones clínicas se benefician del uso no rutinario de anticoagulación.

Tabla 28/3. Dosis de heparinas de bajo peso utilizadas en diferentes estudios.

Droga	Dosis	Frecuencia	Vía
Enoxaparina	1 mg/kg	C/12 hs	subcutánea
Dalteparina	120 UI/kg	C/12 hs	subcutánea
Nadroparina	214 UI/kg	C/12 hs	subcutánea

Nombre del estudio	N	Seguimiento	Muerte o IM no fatal		OR (IC 95%)	Reducción
			Aspirina + Heparina Bajo peso	Aspirina + Heparina Std		
Essence	3.171	30 días	6,2%	7,7%		9 ± 7
Gurfinkel	138	Hospitalario	0,0%	5,7%		
FRIC	1.482	6 días	3,9%	3,6%		
TIMI 11B	3.910	14 días	5,2%	6,3%		
FRAXIS	3.468	3 meses	8,7%	7,9%		
<i>Total</i>	<i>12.169</i>		<i>6,6%</i>	<i>6,9%</i>		

HEP BP: heparina de bajo peso; HEP Std: heparina estándar

Fig. 28/5. Comparación de los efectos sobre la mortalidad e infarto de la heparina de bajo peso molecular versus la heparina estándar en SIAs sin elevación del ST.

1. Signos o síntomas de insuficiencia cardiaca de presunción isquémica.
2. Pacientes con angor prolongado y nuevas ondas T negativas en más de dos derivaciones.
3. Pacientes que en estudio cinecoronariográfico (CCG) efectuado por angina inestable presentan imágenes altamente sospechosas de trombo coronario.
4. Que el criterio del médico actuante presuma enfermedad coronaria activa, habiendo llegado el enfermo al Centro Asistencial bajo tratamiento previo con β bloqueantes y aspirina.
5. En los pacientes que presentan recurrencia isquémica durante su internación.
En aquellas circunstancias en la cuales un enfermo se encuentre dentro del laboratorio de hemodinamia se recomienda que el método de laboratorio ideal para el uso de heparina intra-procedimiento es el tiempo de coagulación activado (TCA). Ante la no disponibilidad de este método el aPTT es una alternativa válida.
Circunstancias con pacientes bajo tratamiento con heparina de bajo peso molecular: Pre-ATC: no administrar 12 hs. previas: *Evidencia Nivel A*.
6. Pacientes que son sometidos a angioplastia coronaria: si se administró la última dosis de enoxaparina hasta ocho horas antes de la ATC, proceder a la intervención sin añadir dosis. Si se encuentra entre la hora 8 y 12 de la última administración, indicar un bolo de 30 mg de enoxaparina por vía intravenosa.

Inhibidores de receptores GP IIb/IIIa

Los inhibidores de los receptores GP IIb/IIIa han probado que pueden ser un eficaz recurso terapéutico dirigido a reducir la incidencia de eventos clínicos mayores en diferentes escenarios de manejo de los síndromes isquémicos agudos.

En la Tabla 28/4 se exponen a los antagonistas de los receptores GP IIb/IIIa que han sido ensayados en estudios randomizados en pacientes con SIAs.

En general, los antagonistas GP IIb/IIIa impiden la unión del fibrinógeno al receptor GP IIb/IIIa por ser anticuerpos dirigidos contra el receptor (abciximab) o por competición con el fibrinógeno, mimetizando las secuencias peptídicas responsables de la adhesión del mismo al receptor. Administrados por vía parenteral producen una rápida y sostenida

inhibición de la agregación plaquetaria dosis-dependiente, que cesa en pocas horas luego de interrumpida su administración en forma variable para cada droga. Se han utilizado prácticamente en todos los cuadros de SIAs sin y con elevación de ST y preferentemente como adyuvantes en la angioplastia percutánea (ATC). En razón de los resultados favorables de varios estudios (Fig. 28/6), puede esperarse que el empleo de estas drogas como adyuvantes de la angioplastia en el marco de los SIAs, produzca un beneficio de 30% de reducción del punto final primario muerte, infarto no fatal o necesidad de revascularización, en pacientes tratados a su vez con aspirina y heparina.

Como recurso en el manejo clínico de los síndromes isquémicos agudos sin elevación del ST, cuatro estudios de grandes dimensiones, los 4 P (Fig. 28/7 a lo cual se debe agregar el estudio PARAGON-B, que incluyó 5.225 pacientes) han mostrado, en conjunto, un beneficio más modesto, pero tangible, que ronda el 15% de reducción de la incidencia de muerte o infarto no fatal a 30 días por sobre el efecto de aspirina y heparina, en pacientes no sometidos a intervenciones percutáneas.

El uso de los inhibidores de receptores GP IIb/IIIa se asocia con un claro incremento de hemorragia menor y mayor, sobre todo cuando se asocian a la angioplastia. La incidencia de ACV hemorrágico no se incrementó y los regímenes y dosis más convenientes están aún en estudio. Tirofiban, asociado a heparina pareció ser más eficaz que Lamifiban + heparina o Integrelin + heparina en el tratamiento clínico de la angina inestable y del infarto no Q; sin embargo, no se dispone de estudios comparativos directos de las diferentes drogas entre sí. En estos estudios, los efectos beneficiosos de las drogas en cuestión fueron mayores en las cohortes de pacientes provenientes de países con mayor tasa de intervencionismo durante el período agudo.

Los bloqueadores de receptores plaquetarios GP IIb/IIIa han

Tabla 28/4. Antagonistas de receptores GP IIb/IIIa

Clase	Agente
• Anticuerpo Monoclonal	Abciximab (Reo Pro ®)
• Peptido Cíclico	Eptafibatide (Integrilin ®)
• Miméticos No Peptídicos	Lamifiban, Tirofiban (Agrastat ®)
• Miméticos No Peptídicos Orales	Xemilofiban, Orbofiban, Sibrafiban (Xubix ®)

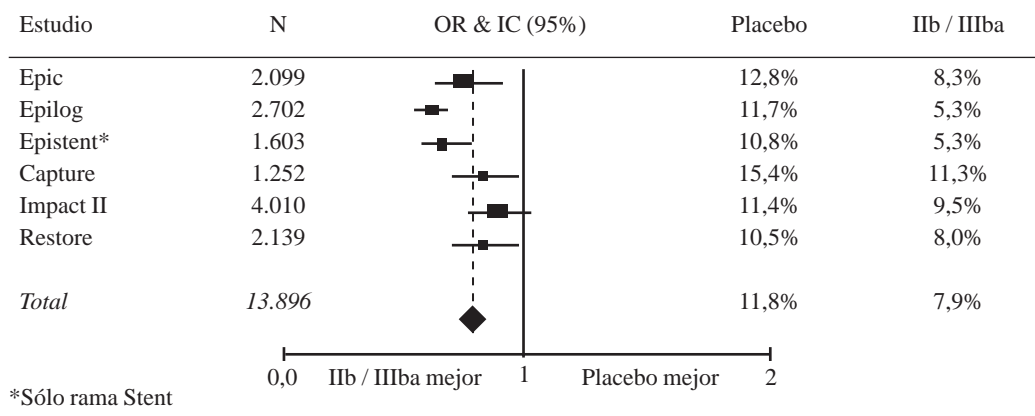


Fig. 28/6. Efecto de los inhibidores de receptores GPIIb/IIIa plaquetarios (Abciximab) sobre muerte, infarto o necesidad de revascularización a 30 días en escenario de angioplastia percutánea en SIAs.

sido la primera estrategia farmacológica, luego de aspirina y heparina, en incrementar el beneficio en la evolución de estos pacientes. Por el momento, podría especularse que el perfil de pacientes que más probablemente se beneficien con el uso de inhibidores de los receptores GP IIb/IIIa serían aquellos de alto riesgo, con severos síntomas en reposo asociados con cambios ECG que indiquen mayor carga isquémica total. La presencia de marcadores bioquímicos de injuria miocárdica, como las troponinas T o I, y CKMB, junto a marcadores de activación plaquetaria y de inflamación (proteína C reactiva) podrían colaborar en la decisión del uso de estas drogas. Hay estudios que indican que el beneficio conseguido con inhibidores GP IIb/IIIa es mayor en presencia de Troponina T o I y de proteína C reactiva positiva. Con el uso de estas drogas, comienza a vislumbrarse la posible “pasivación coronaria”, acción por la cual una temprana y potente inhibición plaquetaria transformaría el endotelio coronario protrombótico en otra superficie arterial desfavorable para la deposición plaquetaria.

Los agentes activos por vía oral orfapiban y ximelofiban fueron abandonados en la fase III de estudios clínicos por incrementar la mortalidad.

Agentes antitrombóticos directos

Hirudina, Hirulog. Aun durante el tratamiento con heparinas (no fraccionada y fraccionada) y aspirina, el 4 al 6% de los pacientes con angina inestable sufrirán IMCEST y una proporción mayor desarrollará angina refractaria al tratamiento necesitando procedimientos urgentes de revascularización. Estas observaciones han promovido el estudio de drogas antitrombóticas con mecanismos de acción diferentes y

teóricamente superiores a los de las heparinas. Los agentes antitrombóticos directos no requieren de antitrombina como cofactor y son poco afectados por las proteínas plasmáticas y el factor plaquetario 4. Estos agentes tienen un efecto más predecible sobre el aPTT y pueden actuar sobre la trombina ligada al trombo, a diferencia de las heparinas. El prototipo de este grupo de drogas es la hirudina, un péptido de 68 aminoácidos aislado primitivamente de la saliva de la *Sanguijuela medicinalis* y hoy producido por tecnología recombinante. La hirudina es un potente y específico inhibidor de la trombina tanto ligada al trombo como circulante. Tres estudios de moderadas o grandes dimensiones evaluaron los efectos de hirudina en pacientes con síndromes isquémicos agudos sin elevación del ST. Si bien cada estudio aisladamente no mostró diferencias significativas, el análisis conjunto de OASIS-1, OASIS-2B, y GUSTO-2B, que compararon los efectos de hirudina (bolo e infusión intravenosa) con heparina estándar durante 72 horas en pacientes con angina inestable e IMSEST, sugiere un beneficio asociado al tratamiento con hirudina con reducción de la incidencia de muerte e infarto no fatal durante el período de tratamiento, sin beneficio adicional desde las 72 horas a 30 días. El uso de hirudina se asoció con un incremento de hemorragia mayor [RR = 1,73 (1,13 – 2,63)], pero la incidencia de hemorragia con amenaza de vida fue similar en las dos ramas. El exceso de hemorragias se observó sobre todo en sangrados gastrointestinales y fue resuelto con transfusiones. El uso de hirudina es promisorio en pacientes con SIAs, sin bien la evidencia se basa en el análisis conjunto de varios estudios y no en conclusiones estadísticamente significativas de uno o varios ensayos.

Otro promisorio agente antitrombótico directo es la bi-

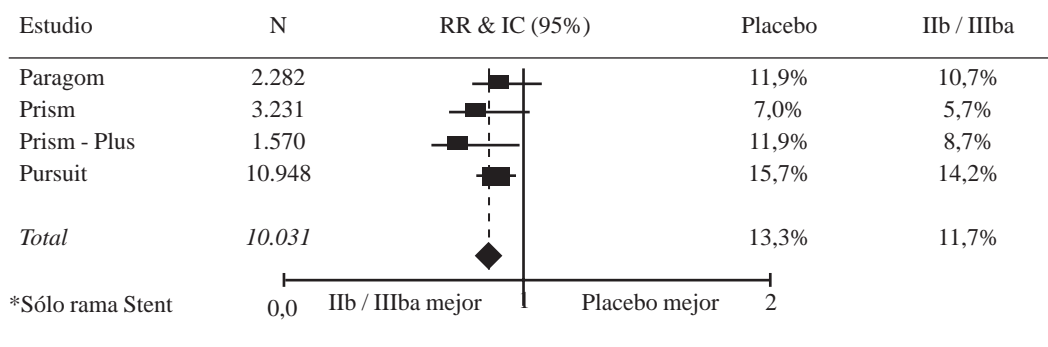


Fig. 28/7. Efecto de inhibidores de receptores IIb/IIIa sobre muerte o infarto a 30 días en escenario de tratamiento clínico de SIA.

valirudina o hirulog, que ya ha sido ensayado en más de 5.000 pacientes con síndromes isquémicos agudos. En el mayor de los estudios, bivalirudina fue comparada con la heparina estándar en el contexto de la angioplastia en 4.312 pacientes con angina inestable (3.571 con angina de reciente comienzo –bajo riesgo–, y 741 con angina post infarto –alto riesgo). Los puntos finales de seguridad fueron la incidencia de hemorragias mayor y menor y ACV hemorrágico, y los de eficacia la incidencia de eventos clínicos – muerte, nuevo infarto no fatal y necesidad de revascularización urgente –. Bivalirudina se asoció a una importante reducción de hemorragias en la totalidad de los pacientes – 3,7% bivalirudina vs. 9,3% heparina – OR: 0,35 (0,27 – 0,66), $p < 0,001$, y fue más eficaz que la heparina para reducir la incidencia de eventos clínicos intrahospitalarios [OR bivalirudina vs. heparina: 0,78 (0,62 – 0,99), $p = 0,04$, para el grupo total y 0,34 (0,17 – 0,66), $p < 0,001$, para el grupo de alto riesgo (APIA)]. La Fig. 28/8 muestra una comparación combinada de eficacia y riesgo de hemorragia asociados a los inhibidores de los receptores GPIIb/IIIa y a bivalirudina. La heparina se considera “estándar de eficacia y riesgo” y por ello se sitúa en el centro del gráfico; en la abscisa se cuantifica la eficacia (reducción de eventos clínicos isquémicos) y en la ordenada se ubica el riesgo de hemorragia.

Como puede apreciarse, los inhibidores de receptores GPIIb/IIIa, que son eficaces en reducir los eventos isquémicos, se ubican a la izquierda de la heparina, pero al incrementar el riesgo de hemorragias se ubican por arriba de la misma. Asimismo, los efectos de bivalirudina, que fue más eficaz que la heparina para reducir el riesgo de eventos en ambos grupos –alto riesgo, angina posinfarto y bajo riesgo, angina de reciente comienzo– se ubican también a la izquierda de heparina y por reducir, a diferencia de los inhibidores GPIIb/IIIa, el riesgo de hemorragias, se ubican en el gráfico por debajo de la horizontal de heparina.

Pentasacárido. Recientemente han surgido evidencias de eficacia y seguridad del pentasacárido -o fondaparinux- un agente anti Xa. Esta heparina fraccionada de menor peso molecular que la heparina de bajo peso ha mostrado una significativa reducción de sangrado (50%) sobre la enoxaparina (HBPM) en el reciente ensayo OASIS 5, con una similar

eficacia en términos de reducción de eventos isquémicos en pacientes con SIAs bajo tratamiento médico no invasivo, entendiendo que el ensayo fue diseñado para indicar no inferioridad del compuesto en estudio. *Recomendación: Clase I; Evidencia B.*

Terapia fibrinolítica

El fracaso de la terapia trombolítica para mejorar la evolución de los pacientes con síndromes isquémicos agudos, con exclusión del infarto agudo de miocardio con supradesnivel del segmento ST o bloqueo de rama izquierda, ha sido claramente demostrado (Fig. 28/9). Un metaanálisis de nueve estudios recientes del uso de terapia trombolítica en pacientes con angina inestable no muestra beneficio de la fibrinólisis en relación con la terapia estándar para reducir la incidencia de evolución al infarto de miocardio. La terapia trombolítica puede incluso aumentar el riesgo de IMCEST.

La distinción entre angina inestable e infarto agudo de miocardio frecuentemente puede no ser hecha durante la evaluación inicial. Los pacientes con cambios en el ECG diagnósticos de injuria epicárdica (ej., ≥ 1 mm de elevación del ST en dos o más derivaciones contiguas) o bloqueo de rama izquierda con historia consistente de infarto de miocardio deben ser manejados como si sufrieran IMCEST, incluyendo la administración precoz de aspirina, β bloqueantes y terapia de reperfusión. En la mayoría de los estudios de terapia de reperfusión, estos pacientes tuvieron una prevalencia de IMCEST mayor del 90 %. La terapia fibrinolítica puede ser perjudicial en pacientes con infradesnivel del ST y una arteria responsable no totalmente ocluida –como es usual en la angina inestable e IMSEST– debido a: a) es poco probable que la terapia fibrinolítica mejore la perfusión, pero los pacientes estarán igualmente expuestos a los riesgos de hemorragia asociados a la trombólisis, b) durante la fibrinólisis se induce un estado procoagulante debido a la generación de plasmina y exposición de trombina ligada al trombo (ver trombólisis en IMCEST), que puede resultar en una oclusión coronaria total con incremento de la incidencia de infarto transmural, c) la hemorragia intraplaca inducida por la trombólisis puede, teóricamente, aumentar el grado de estenosis, d) la composición predominantemente plaquetaria del trombo en los SIAs

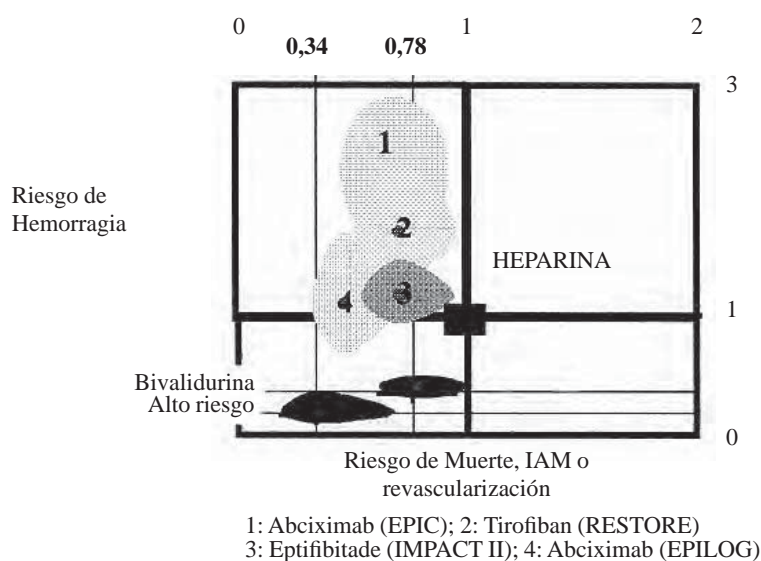


Fig. 28/8. Comparación de eficacia (abscisa) y de riesgo de hemorragia (ordenada) asociados a terapia con inhibidores IIb/IIIa y con bivalirudina.

sin elevación del ST los hace resistentes a la trombólisis. *Recomendación Clase III.*

Anticoagulantes orales

Debido a la demora en lograr el efecto terapéutico, no son apropiados para el tratamiento agudo, pero pueden ser considerados para el tratamiento a largo plazo si el uso de antiagregantes plaquetarios estuviera contraindicado.

Luego de la suspensión de la heparina se produce frecuentemente un incremento de la coagulabilidad y de la ocurrencia de eventos isquémicos. Un subestudio del OASIS-2 evaluó los efectos de la administración de warfarina durante cinco meses a dosis necesaria para inducir un RIN = 2,0–2,5, sobre la incidencia de eventos isquémicos en pacientes con angina inestable o IMSEST tratados con heparina o hirudina IV durante el período agudo (tres a cinco días). Todos los pacientes recibieron aspirina. A los cinco meses no hubo diferencias significativas en la incidencia de eventos mayores entre los pacientes asignados a aspirina y aquellos asignados a aspirina y warfarina; sin embargo, un análisis de subgrupos mostró que en los países con buena adherencia a la administración de warfarina, los pacientes que recibieron warfarina + aspirina tenían una reducción significativa del 30 % de eventos mayores (muerte cardiovascular, infarto o ACV) respecto a los que recibieron sólo aspirina.

Dado que estos resultados se basan en un análisis *post-hoc*, son necesarias nuevas evidencias para adoptar la incorporación de los anticoagulantes orales a la terapia rutinaria con aspirina en el período subagudo y crónico de los pacientes que han sufrido angina inestable o infarto no Q. Nuevos estudio de pequeñas dimensiones, combinando anticoagulación oral (ACO) con antiagregantes, mostraron ventajas en puntos finales subrogados pero no en eventos duros como muerte o infarto. La práctica diaria no ha incorporado el uso de ACO como tratamiento rutinario de los SIAS sin elevación de segmento ST.

Terapia antiisquémica

Uno de los objetivos mayores del tratamiento de los pacientes que se presentan con angina inestable o IMSEST es interrumpir o reducir la isquemia miocárdica. Además del tratamiento antitrombótico (aspirina para todos los pacientes, salvo contraindicaciones y heparina para los pacientes de riesgo intermedio y alto), están indicadas drogas que reducen el consumo miocárdico de oxígeno y promueven vasodi-

latación sistémica y/o coronaria y aquellas que reducen el consumo miocárdico de oxígeno.

β bloqueantes. Los estudios iniciales del uso de β-bloqueantes en enfermedad coronaria aguda fueron pequeños y no adecuadamente controlados. El metaanálisis de los mismos indica que el riesgo de progresión de angina inestable a IMCEST se reduce modestamente en el grupo que recibió tal terapia (13%). Sin embargo, estudios randomizados en IMCEST y angina estable con isquemia silente han mostrado una reducción de la mortalidad con el uso de βbloqueantes. Así, la racionalidad del uso de βbloqueantes es suficientemente sólida como para recomendar su uso rutinario en el cuidado de los pacientes con angina inestable e IMSEST en ausencia de contraindicaciones.

La elección del agente para un paciente en particular está basada primariamente en la farmacocinética y los efectos colaterales. No hay evidencia de que ninguna de las drogas disponibles sea más efectiva que las otras. La duración de los beneficios con la administración a largo plazo es incierta, pero de acuerdo a la evidencia existente en el período postIAM, aparenta persistir al menos por cinco años.

Recomendación: La administración de β bloqueantes i.v.(para pacientes de alto riesgo) y orales, para aquellos de riesgo intermedio y bajo, debe iniciarse luego del diagnóstico de angina inestable o IMSEST. Recomendación Clase I, Evidencia = B.

La elección de un agente específico no es tan importante como la seguridad de que los candidatos apropiados reciban esta terapia. Si existen dudas sobre la tolerancia del paciente por enfermedad pulmonar, especialmente asma, disfunción ventricular izquierda o riesgo de hipotensión o severa bradicardia, la selección inicial deberá favorecer a un compuesto de acción corta como el propranolol. La presencia de sibilancias leves o historia de EPOC debe decidir por la prueba de un β bloqueante de acción corta y a dosis reducida (ej: 2,5 mg de metoprolol i.v., 12,5 mg de metoprolol oral o 25 mg/Kg/min de esmolol IV, como dosis iniciales) más que abolir su uso (Evidencia = C).

Los preparados orales (atenolol 100 mg/día, propranolol 80 mg c/12 hs., o timolol 10 mg c/12 hs.), generalmente estabilizan los parámetros hemodinámicos en los valores deseados y son eficaces para reducir la angina durante la fase aguda. El objetivo final será lograr una frecuencia cardiaca igual o menor a 60 latidos por minuto y una presión arterial

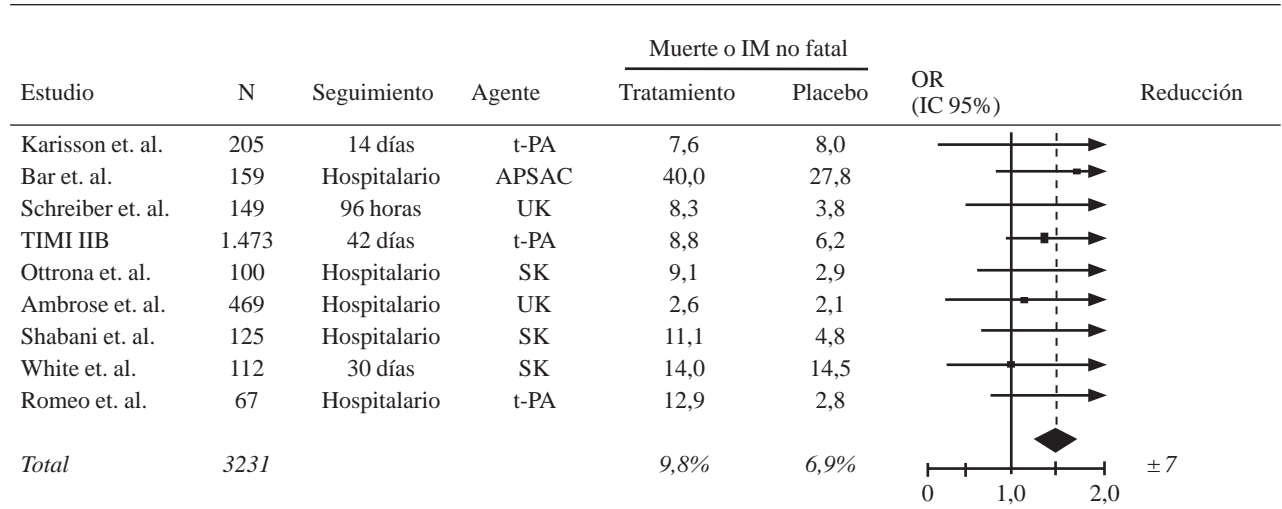


Fig. 28/9. Efecto de la terapia fibrinolítica sobre mortalidad o infarto de miocardio no fatal en pacientes con SIAs sin elevación del segmento ST.

sistólica por debajo de 130 mm Hg.

En adición a la reducción de la progresión al infarto en pacientes con angina inestable, la reducción altamente significativa de reinfarcto en los estudios de prevención posinfarto sugiere que el bloqueo de los receptores beta podría tener un efecto estabilizador de la placa aterosclerótica inestable. El uso de β bloqueantes debe prescribirse durante el período poshospitalario por tiempos variables, pero usualmente por años, si se extrapolan los resultados de los estudios posinfarto.

Nitratos y nitroglicerina. Los nitratos y nitritos reducen el trabajo cardíaco y el consumo de oxígeno por vasodilatación, sobre todo venosa (nitratos) o venosa y arterial (nitroglicerina IV). También reducen el tono coronario y son especialmente útiles en la angina variante de Prinzmetal. No hay evidencia derivada de estudios controlados de que los nitritos reduzcan la incidencia de muerte cardiovascular o infarto en pacientes cursando angina inestable. Su indicación de uso es la reducción de la angina. Un metaanálisis de la era pretrombolítica del tratamiento del IMCEST sugería una reducción de la mortalidad del 35%. Sin embargo, ISIS-4 y GISSI-3, dos estudios randomizados de grandes dimensiones de los efectos de nitratos vía oral o nitritos IV, respectivamente, en pacientes con IMCEST tratados con trombólisis, no confirmaron el beneficio sugerido. La racionalidad para el uso de estos agentes en pacientes con angina inestable es extrapolada de principios fisiopatológicos, estudios no controlados y experiencia clínica. Tampoco existen datos que indiquen el tiempo de uso de los nitratos.

No hay clara evidencia sobre la mejor dosis de nitroglicerina i.v., pero usualmente ésta se encuentra entre 50 y 100 mg/Kg/minuto. En la mayoría de los pacientes con síndromes isquémicos agudos que no son sometidos a revascularización, los nitratos orales son, en general, parte de la medicación intrahospitalaria y se mantendrán durante el período posthospitalario. El objetivo de la terapia en esta fase es prevenir los episodios de isquemia recurrente producidos por incremento del trabajo cardíaco o por espasmo coronario.

Recomendación: Los pacientes con angina inestable cuyos síntomas no son enteramente abolidos por la administración sublingual de 3 comprimidos de nitroglicerina, o dinitrato de isosorbide, y la iniciación de terapia con β bloqueantes (si es posible), así como todos los pacientes de alto riesgo, pueden beneficiarse del uso de nitroglicerina intravenosa. La administración de nitroglicerina i.v. debe iniciarse en dosis de 5 a 10 mg/min con incrementos cada 5-10 minutos hasta el alivio de los síntomas o la aparición de síntomas indeseables (cefalea o hipotensión con TAS < 90 mm Hg o reducción de la presión media arterial en al menos 30% de la inicial si está presente una hipertensión significativa. (Evidencia = B). Los pacientes recibiendo nitroglicerina deben ser cambiados a terapia oral o tópica luego de 24 horas libres de síntomas (Evidencia = C). La tolerancia a nitritos es dosis y duración dependiente y típicamente comienza a ser significativa luego de 24 horas de terapia continuada. La respuesta a los nitratos puede ser restaurada mediante el incremento de las dosis o reemplazando la vía parenteral por la oral, respetando un intervalo de seis a ocho horas libre de droga. Si los síntomas no son adecuadamente controlados, la vía parenteral a mayores dosis será la elegida y es, en general, temporariamente eficaz.

Antagonistas del calcio. Existen varios estudios randomizados de pequeñas dimensiones sobre el uso de bloqueadores de los canales de calcio en la angina inestable. Su eficacia para revertir los síntomas parece ser equivalente a las de

los β bloqueantes. Un metaanálisis de los efectos de estas drogas sobre la incidencia de muerte o infarto no fatal en pacientes con angina inestable no mostró efecto beneficioso. Por lo tanto, la evidencia de efectos positivos de los agentes bloqueantes de los canales de calcio en la angina inestable está limitada al control de síntomas.

Recomendación: Los agentes bloqueadores de los canales de calcio pueden ser usados para controlar síntomas isquémicos prolongados o recurrentes en pacientes que reciben dosis adecuadas de nitratos y β bloqueantes, en pacientes que no toleran dosis útiles de uno o ambos agentes, o en pacientes con angina variante (Evidencia = B). Los calcioantagonistas no deben ser utilizados en pacientes con edema pulmonar o evidencia de disfunción ventricular izquierda (Evidencia = B). La nifedipina no debe utilizarse en ausencia de uso concurrente de β bloqueantes a dosis útiles (Evidencia = A).

En resumen, el objetivo de la terapia médica intensiva para la angina inestable y el infarto sin elevación de ST es la institución de un régimen en el cual el paciente reciba 160 a 325 mg de aspirina y heparina intravenosa ajustada para mantener un valor de aPTT de 1,5 a 2,5 veces el control, nitratos y β -bloqueantes (para lograr una frecuencia cardíaca en reposo ≤ 60 latidos por minuto). Pueden agregarse calcioantagonistas en el subgrupo de pacientes con hipertensión (TAS ≥ 150 mm Hg), pacientes que están recibiendo β bloqueantes y presentan angina recurrente, y pacientes con angina variante. La recurrencia de síntomas luego de haber logrado los objetivos terapéuticos puede considerarse como fracaso de la terapia médica –angina refractaria– y debe plantear la consideración de angiografía coronaria y eventual revascularización por catéter o quirúrgica (Fig. 28/10).

Agentes reductores de niveles plasmáticos de colesterol

La necesidad de reducir a largo plazo los niveles plasmáticos de colesterol LDL y total es reconocida luego de la ocurrencia de cualquier evento aterotrombótico. Recientemente, sin embargo, han surgido claras evidencias (estudios MIRACLE, PROVE-IT, TNT) de beneficio del uso precoz de estatinas durante los primeros días luego de un síndrome isquémico agudo. En los primeros días ya hay efecto aparente de reducción de eventos isquémicos que alcanza significación estadística al cabo de dos semanas.

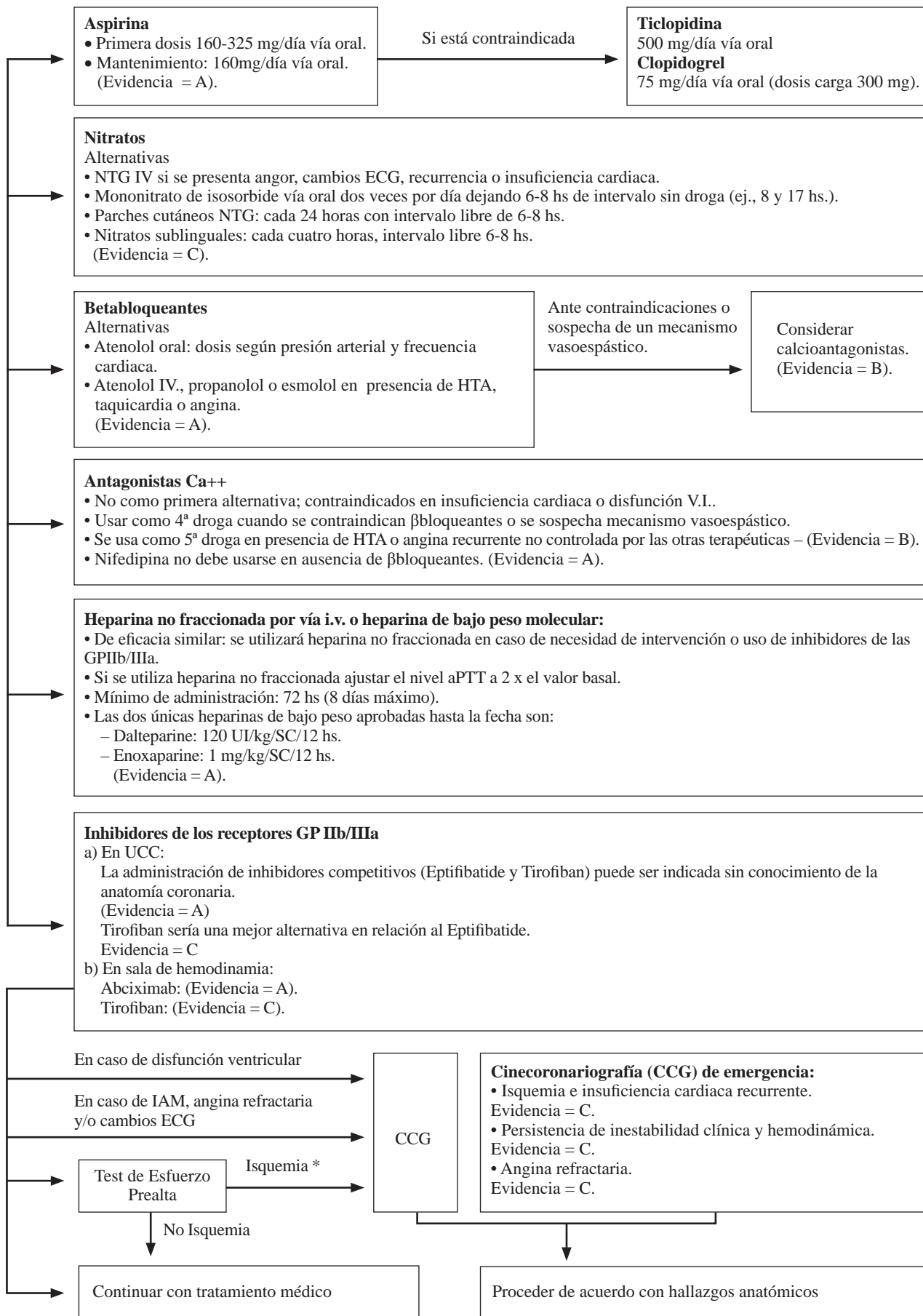
Las estatinas podrían tener efecto beneficioso en esta etapa no ya por la mínima reducción de niveles lipídicos que podrían inducir en pocos días sino por otros efectos no clásicos. Las propiedades reológicas circulatorias y un efecto antiinflamatorio sobre las placas vulnerables podrían ser las bases que justifiquen su uso desde las primeras horas luego de un evento coronario.

Empleo de contrapulsación intraaórtica

Mediante el incremento de la presión diastólica, la contrapulsación intraaórtica puede mejorar el flujo coronario distal a estenosis críticas. Debido a la reducción concomitante de la postcarga, también se produce una reducción del trabajo cardíaco y del consumo de oxígeno miocárdico.

La contrapulsación intraaórtica casi siempre estabiliza a los pacientes con isquemia miocárdica severa y causa un alivio inmediato del dolor y mejoría de los cambios electrocardiográficos. Si la refractariedad de los síntomas persiste luego de iniciada la contrapulsación intraaórtica, deben considerarse diagnósticos diferenciales.

Debe plantearse la colocación de un balón de contrapulsación intraaórtica en los pacientes con angina inestable con



* Alto o medio riesgo; CCG: cinecoronariografía

Fig. 28/10. Esquema de tratamiento de la angina inestable y del IMSEST (Panel de Expertos Rioplatenses sobre Estrategias y Manejo de los SIAs sin elevación del ST (julio 1999).

síntomas refractarios a la terapia médica o que presentan inestabilidad hemodinámica si la angiografía coronaria no es posible o como puente para la estabilización del paciente en su transferencia al laboratorio de cateterismo o al quirófano.

La colocación del balón intraaórtico no está exenta de complicaciones, sobre todo las isquémicas de miembros inferiores, por lo que el costo-beneficio de la decisión de su uso deberá considerar la experiencia en su manejo en la UCC y las condiciones patológicas de los vasos aortoilíacos (Ver Cap. Asistencia circulatoria mecánica).

ANGINA REFRACTARIA

Todo paciente cuyos síntomas de reposo recurran pese a haber logrado los objetivos terapéuticos del tratamiento farmacológico intensivo de la angina inestable, incluyendo parámetros hemodinámicos ($FC \leq 60$ spm y $TAS \leq 130$) y el logro de un aPTT en rango terapéutico por más de 12 horas, será considerado como portador de angina refractaria. El tratamiento deberá incluir, para ser considerada a la angina como refractaria, el uso de dos medicaciones antiisquémicas, una de las cuales debe ser nitritos IV, además de aspirina y heparina.

La incidencia de angina refractaria varía en las series entre 7 y 15%. En el grupo de trabajo de los autores, la incidencia de angina refractaria intrahospitalaria, en un grupo consecutivo de pacientes de mediano y alto riesgo, fue del 12%.

Indicaciones de angiografía coronaria

En el curso del manejo de pacientes con SIAs, dentro de una estrategia primariamente conservadora, la indicación de angiografía coronaria incluye las condiciones indicadas en la Tabla 28/5.

Debe tenerse presente que en la fase temprana de la angina inestable o del IMSEST, los pacientes presentan mayor riesgo de complicaciones trombóticas si se decide una angioplastia temprana, incluyendo el cierre abrupto del vaso, IMCEST, y necesidad de cirugía de revascularización coronaria de urgencia, que si se posterga el procedimiento al menos por 48 horas, período en que se trata de estabilizar a la arteria responsable y al proceso trombótico.

En la Tabla 28/5 no se incluyen condiciones como cirugía de revascularización previa o angioplastia coronaria en los seis meses previos, que son indicación para la realización del procedimiento desde el inicio, ya que la fisiopatología del cuadro puede ser diferente y tributario de una intervención temprana.

Indicaciones para revascularización

Recomendación: Los pacientes que en el angiograma

Tabla 28/5 . Indicaciones para angiografía coronaria

- Angina Refractaria
 - Dos episodios de más de cinco minutos o
 - Un episodio >20 min de duración asociado a
 - Infradesnivel ST > 1 mm o inversión de onda T (bajo aPTT terapéutico)
- Nuevo infradesnivel ST >2 mm o inversión de la onda T
- Dolor asociado a edema pulmonar, insuficiencia mitral transitoria o hipotensión arterial
- Dolor asociado a arritmias ventriculares severas
- Test de esfuerzo prealta anormal (intermedio y alto riesgo isquémico)
- Diagnóstico de enfermedad coronaria en pacientes con síntomas atípicos
- Angina posinfarto agudo de miocardio

coronario muestran lesión de tronco de la coronaria izquierda ($\geq 50\%$), o lesiones significativas ($\geq 70\%$) de tres vasos con disfunción ventricular izquierda ($FEy \leq 0,50$), deberían ser referidos a cirugía de revascularización (Evidencia = A).

Los pacientes con enfermedad de dos vasos con estenosis subtotal ($\geq 95\%$) de la arteria descendente anterior también son tributarios de revascularización (Evidencia B para cirugía; C para angioplastia).

Los pacientes con enfermedad coronaria significativa deben ser encaminados prontamente a cirugía o angioplastia coronaria en presencia de alguna de las siguientes condiciones: angina refractaria a óptimo tratamiento médico, angina recurrente de reposo o mínima actividad luego de ser dado de alta de UCC, isquemia acompañada de inestabilidad hemodinámica (insuficiencia cardíaca, hipotensión, nueva insuficiencia mitral o que empeora con el dolor), cambios definidos en el ECG en ausencia de dolor (Evidencia = B). El resto de pacientes no comprendidos en la recomendación anterior podrá ser manejado según la política del centro con estrategias primariamente conservadora o primariamente invasiva.

La revascularización en los pacientes con angina inestable o IMSEST se emplea frecuentemente no sólo para reducir los síntomas mal controlados por la terapia farmacológica sino en la expectativa de que tal procedimiento reduzca el riesgo de ocurrencia de IMCEST y muerte. Está bien documentado que la angioplastia y la cirugía de revascularización coronaria son muy efectivas para el control de los síntomas en la angina refractaria o inducible de mediano y alto riesgo, y deberían indicarse para este propósito. Respecto a la mortalidad, sin embargo, sólo hay dos estudios randomizados de cirugía de revascularización contra tratamiento médico que han demostrado mejor evolución de los pacientes asignados a intervención a cinco (Parisi A. y col., 1989) y ocho años (Sharma G. y col., 1991). Sin embargo, esto fue hallado sólo en un subgrupo de pacientes con enfermedad de tres vasos y disfunción ventricular izquierda.

La extrapolación de estudios correctamente randomizados en angina estable han demostrado que los pacientes con lesión de tronco de coronaria izquierda, enfermedad de tres vasos y lesión de dos vasos con estenosis proximal de la arteria descendente anterior tienen menor mortalidad con tratamiento quirúrgico. Sin embargo, el beneficio también fue encontrado solamente en los pacientes de riesgo moderado y alto. En la angina inestable y el IMSEST, ningún estudio randomizado ha demostrado reducción de la mortalidad o reinfarcto con la angioplastia coronaria. El estudio RITA-2 randomizó 1.018 pacientes a angioplastia o terapia médica. Al cabo de una media de 2,7 años la incidencia de eventos mayores, muerte o infarcto, fue significativamente mayor en los asignados a angioplastia (6,3 vs 3,3%; $p = 0,02$).

No debe olvidarse que estas observaciones no fueron realizadas en la era actual de tratamiento rutinario con fármacos que han probado reducir la incidencia de muerte e infarcto, como aspirina, heparina, drogas hipolipemiantes, inhibidores de la ECA, etc. Del mismo modo, tanto la angioplastia como la cirugía coronaria han avanzado sensiblemente en la última década, por lo que los resultados conocidos podrían no ser totalmente aplicables en la actualidad a los pacientes con SIAs sin elevación del ST.

CRITERIOS DE DERIVACIÓN

a) **A Unidad Coronaria:** deberían ser transferidos a centros

dotados de UCC todos aquellos pacientes que tengan criterios de riesgo clínico moderado o alto.

- b) A centro de mayor complejidad:** deberían ser transferidos a centros de alta complejidad aquellos pacientes ingresados a centros que no dispongan de laboratorio de cateterismo y que presentan características de “alto riesgo” al ingreso, con necesidad de soporte hemodinámico (contrapulsación intraaórtica); y/o sean candidatos a exploración cineangiográfica de urgencia con eventual revascularización; o que durante la etapa evolutiva reúnan criterios de “refractoriedad al tratamiento médico” y que pudieran beneficiarse de algún proceso de revascularización miocárdica, ya sea angioplastia transcateter o cirugía de revascularización

ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO PREALTA

El riesgo de sufrir eventos mayores (muerte o IMCEST) en el paciente que se presenta con cuadro de angina inestable debe ser evaluado en tres momentos:

- a) Al ingreso (ver Tabla 28/2).
- b) Durante la evolución: recurrencia y refractoriedad de la angina o presencia de cambios en el ECG, o presencia de inestabilidad hemodinámica o de arritmias graves.
- c) Prealta (72 horas a cinco a seis días). Esta es una estrategia de fase subaguda y el tipo de evocación isquémica dependerá de condiciones del paciente, de la disponibilidad del centro y de la experiencia del operador. En términos generales, la prueba ergométrica puede considerarse como el primer paso para aquellos pacientes que puedan realizar esfuerzo y posean electrocardiogramas sin alteraciones del segmento ST que dificulten su interpretación. Un protocolo convencional, limitado por síntomas, brinda en la mayoría de los casos la información necesaria. Aquellos pacientes con imposibilidad ortopédica para realizar esfuerzo y el grupo con alteraciones basales del ST (hipertrofia ventricular izquierda, trastornos de conducción intraventricular, síndrome de preexcitación, etc.) serán candidatos a pruebas de esfuerzo con imágenes, sean éstas radioisotópicas o ecocardiográficas, cuya información es más sensible y específica que la brindada por los tests de esfuerzo convencionales.

Una prueba ergométrica suficiente normal tiene alto valor predictivo negativo para la ocurrencia de eventos. La evocación isquémica positiva a baja carga (menos de 5 mets), o el desarrollo de disfunción ventricular transitoria, o la aparición de defectos extensos de perfusión, identifican a un subgrupo de pacientes de mayor riesgo, candidatos a angiografía coronaria y eventual revascularización.

Si el resultado de una ergometría es de riesgo intermedio deberá completarse con estudios de imágenes, que en tal caso son útiles para la toma de decisiones.

Usualmente el paciente con SIA recibe el alta en períodos variables de tiempo luego de haber pasado con éxito un test de apremio para isquemia o de haber sido sometido a revascularización por catéter o quirúrgica. En ambos casos la aspirina 100-200 mg/día debe ser parte del tratamiento por largos períodos de tiempo si se extrapolan los resultados de su uso como prevención secundaria luego del infarto agudo de miocardio.

Usualmente también se incorporan al tratamiento los β -bloqueantes a dosis útiles (atenolol 25-100 mg/día, metoprolol 50-100 mg/día, timolol 10 mg/día) por períodos variables de tiempo. Un agresivo manejo de los factores de riesgo, en especial de la cesación del hábito de fumar, control de la hipertensión y una reducción de los lípidos a niveles de

prevención secundaria, junto con cambios en el estilo de vida, deben ser parte del cuidado en el seguimiento, debiendo iniciarse todos antes del alta.

Resultados preliminares no publicados del estudio HOPE sugieren que el ramipril, un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina, se asocia con una reducción significativa del 22% del evento combinado muerte, IMCEST y ACV a cuatro años, cuando es administrado como parte de la prevención secundaria luego de un primer evento vascular. De ser así, los pacientes que han cursado un episodio de SIA deberían sumar esta droga a la aspirina, reductores de lípidos y β -bloqueantes en la prevención secundaria de nuevos eventos.

EL FUTURO

Como fuera dicho, pese al estado del arte en el manejo de la AI y el IMSEST, alrededor de 15% de los pacientes sufren eventos mayores. Son necesarios una serie de predictores de inestabilidad de la placa para individualizar a los pacientes con alto riesgo de complicaciones. Una serie de interesantes avances no invasivos están logrando determinar la temperatura de la placa. Las que presentan mayor temperatura tienen mayor número de macrófagos y mayor propensión a la ruptura. Métodos no invasivos también pueden, hoy día, analizar la composición del trombo; para los que son predominantemente plaquetarios se podrá ensayar una terapia con inhibidores GP IIb/IIIa plaquetarios, mientras que los trombos rojos serán tratados preferentemente con noveles agentes antitrombóticos directos. Si las imágenes discriminan que la estenosis depende predominantemente de la placa, la terapéutica por catéter será la más apropiada. En la evolución a largo tiempo, si los inhibidores GPIIb/IIIa orales y/o el clopidogrel sugieren, en estudios en curso, un beneficio aditivo al producido por la aspirina, serán incorporados al tratamiento. En el tercer milenio se dará mayor énfasis a la prevención primaria y secundaria.

SÍNDROMES ISQUÉMICOS AGUDOS CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST (INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST –IMCEST-)

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

No es propósito de este capítulo revisar los criterios diagnósticos del IMCEST sino ser una guía de manejo de la entidad. Sin embargo, se analizarán algunos aspectos que a menudo confunden el diagnóstico o retardan el mismo. Dado que el mayor avance en el tratamiento es la reperfusión rápida y sostenida de la arteria relacionada al infarto (ARI) en el momento de presentación; a fin de acortar el tiempo hasta el tratamiento, el médico del departamento de emergencias o UCC deberá manejarse con los síntomas y signos que pueda recoger del paciente y con el ECG. Para tomar la decisión de tratar al paciente con “sospecha de IAM”, no deben esperarse los resultados de los exámenes de laboratorio (CPK total, CPK-MB, Troponina T o I), excepto que se cuente con una tecnología “a la cabecera de la cama”, de resultados inmediatos. La calificación del paciente como *elegible para reperfusión* farmacológica o mecánica, no debe exceder los 15 minutos.

Una serie de signos o datos simples ayudarán a formular un rápido diagnóstico de riesgo al ingreso: la edad, la frecuencia cardíaca > 100 , la tensión arterial sistólica < 100 , la clase Killip > 2 y la localización del infarto han demostrado ser potentes predictores de riesgo de mortalidad a 30 días

en el estudio GUSTO-1.

La frecuencia cardíaca al ingreso es de importante valor; la bradicardia orienta hacia el infarto inferior, efecto sobre el sistema de conducción o hipervagotonía. La taquicardia (FC > 120) es preocupante ya que usualmente denota un compromiso miocárdico extenso; sin embargo, en algunos pacientes sólo indica un estado hiperdinámico con infartos pequeños o medianos. La tensión arterial tiende a ser alta por la descarga adrenérgica; la hipotensión en ausencia de infarto inferior con compromiso del ventrículo derecho y/o vagotonía, es indicativa de infartos extensos, generalmente anteriores.

Es muy importante efectuar un correcto diagnóstico diferencial. Muchas patologías pueden simular un IAM en las primeras horas, incluyendo disección aórtica, pericarditis, esofagitis, miocarditis, neumonía, colecistitis y pancreatitis. De todas estas condiciones es trascendente considerar la posibilidad de la disección aórtica hasta descartarla. Aunque es mucho menos frecuente que el IAM las terapias para las dos entidades son enteramente diferentes, pudiendo ser catastrófico el uso de terapia fibrinolítica en un paciente con disección aórtica.

Electrocardiograma. El ECG brinda información importante para establecer la localización y extensión del miocardio amenazado. La Tabla 28/6 (Topol E., Van de Werf F.: Textbook of Cardiovascular Medicine, 1998) muestra una clasificación del infarto de miocardio basada en el ECG de presentación correlacionado con la angiografía coronaria y con la tasa de mortalidad que puede esperarse para cada uno de ellos en particular (Fig. 28/11 a 28/14).

Un ECG de 12 derivaciones normal excluye la presencia de una obstrucción en un vaso subepicárdico mayor en el momento de ser obtenido el trazado. Ondas T hiperagudas son la primera manifestación de injuria; pueden ya haber desaparecido en el momento de admisión y ser reemplazadas por la elevación del segmento ST, alteración más definitiva que caracteriza al IAM y califica al paciente, si está presente al menos en dos derivaciones y es de magnitud ≥ 1 mm, como candidato a estrategias de reperfusión. Las elevaciones mínimas del segmento ST (< 1 mm) pueden significar que la ARI está subocluida, que hay circulación colateral presente o evolución regresiva desde desvíos mayores del segmento ST. El infradesnivel del segmento ST y la inversión de la onda T caracterizan, siempre que no sean una imagen especular de alteraciones remotas, los cuadros de angina inestable o IMSEST. En ambos casos, como fuera referido anteriormente, la ARI generalmente no está totalmente ocluida. Un ECG normal con cuadro clínico típico obliga a monitorizar al paciente por un período de seis a 24 horas para obtener ECG seriados, obtener resultados de enzimas cardíacas y esperar la recurrencia del dolor.

No debe excluirse la administración sublingual de una o dos tabletas de nitroglicerina o de dinitrato de isosorbide y observar la persistencia o no de dolor y supradesnivel del ST antes de aceptar como definitivo el diagnóstico de IAM en la etapa precoz. La normalización del ECG con dichas drogas orienta hacia el vasoespasma coronario y no al IAM secundario a obstrucción trombótica fija.

Enzimas. La creatinofosfoquinasa (CPK) y la CPK-MB son más útiles en la apreciación del tamaño del infarto que como auxiliares del diagnóstico orientado a una reperfusión precoz. La decisión de tratar al paciente debe ser inmediata al logro de una seguridad razonable de que el paciente con "sospecha de IAM" está realmente cursando un IAM. La CPK y CPK-MB se elevan al menos seis horas después de

iniciada la necrosis miocárdica. Su pico usual en pacientes no tratados con técnicas de reperfusión es entre ocho y 16 horas. Si la ARI es reperfundida con estrategias farmacológica o mecánica, su "pico" es precoz, alrededor de las seis horas.

Las Troponinas T o I son proteínas unidas a la tropomiosina miocárdica en el aparato contráctil de los miocitos y por lo tanto específicas de origen cardíaco. El análisis cuantitativo de estas enzimas ha sido más útil que la CPK en la apreciación del riesgo en angina inestable e infarto de miocardio. Las troponinas T e I, especialmente la última, son particularmente útiles, al ofrecer una herramienta más sensible, no sólo para diagnosticar que el IAM ha ocurrido, sino para discriminar el riesgo de eventos graves.

Aun en el grupo de pacientes con CKMB baja (< 7,0 ng/ml) en el estudio GUSTO-1, aquellos con tests de troponina T positivos (> 0,1 ng/ml) en el momento de la admisión tuvieron una tasa de mortalidad tres veces superior a los pacientes que tuvieron valores de troponina T menores a ese valor. Actualmente la definición de infarto toma en cuenta pequeñas elevaciones de biomarcadores; así, con sólo detectarse niveles de troponinas T de 0,1 ng/ml podrá afirmarse el diagnóstico de necrosis miocárdica, aún en ausencia de movimientos de CK total o CKMB.

Unidades de dolor de pecho. Facilitación de la selección de pacientes para admisión a UCC.

Ultimamente, y con este propósito y el de ahorrar costos, se han creado las Unidades de Dolor de Pecho (UDP), en las que el paciente es alojado en un ambiente calmo y permanece en observación bajo un protocolo que culmina, si los trazados ECG y las enzimas son negativos o *border line*, con un test de evocación isquémica (eco-dobutamina o dipiridamol o de esfuerzo). En la práctica de los autores, la UDP ha permitido diferenciar correctamente a los pacientes con igual sintomatología en dos subgrupos: uno que confirma la existencia de un síndrome isquémico agudo y es por lo tanto transferido a la UCC y otro que puede recibir el alta al cabo de pocas horas en la seguridad de no estar cursando un evento coronario agudo. Puede estimarse que de 10 pacientes que consultan a una guardia hospitalaria con dolor de pecho, tres se diagnosticarán como dolor torácico atípico, otros tantos no ofrecen dudas y serán internados por evento isquémico en curso en la UCC mientras que, de los cuatro restantes, un tercio evidencia patología isquémica coronaria en la UDP al cabo del protocolo de investigación siendo transferido a la UCC, y el resto no, recibiendo el alta.

Las UDP han probado ser sensibles y específicas en la discriminación de reales o falsos aparentes SIAs y conllevan un ahorro de costos y mayor disponibilidad de camas en las UCC.

En una serie de 603 pacientes admitidos a la UDP de nuestra institución en los últimos ocho años el uso de un algoritmo que incluye observación clínica, ECGs, enzimología seriada y test de inducción isquémica, permitió la discriminación correcta del grupo que presentaría eventos en el seguimiento de aquel que no los sufriría. Sesenta pacientes del total de 603 presentaron algoritmo positivo. En el seguimiento a 35 días, 25 (41%) sufrieron eventos isquémicos mayores. El valor predictivo de la anormalidad del algoritmo es, entonces, 41%. De los 523 que tuvieron un algoritmo negativo sólo 3 (0,57%) -valor predictivo negativo = 99,4%- sufrieron eventos. La sensibilidad y especificidad fueron de 94% y 97,6%. Como puede verse el valor predictivo negativo es muy alto, permitiendo identificar con seguridad aquellos pacientes que podrán recibir el alta hospitalaria con seguri-

Tabla 28/6. Clasificación del IAM basada en el ECG de presentación y correlación angiográfica.

Categorías	Topografía de la obstrucción	ECG	Mortalidad	
			30 días (%)	1 año (%)
1. Arteria descendente anterior proximal	Proximal a 1ª arteria septal	↑ST V ₁₋₆ , I, aVL y disturbio conducción (HBAI y/o BCRD)	19,6	25,6
2. Arteria descendente anterior media	Distal a 1ª septal pero proximal a diagonal	↑ST V ₁₋₆ , I, aVL	9,2	12,4
3. Arteria descendente anterior distal o diagonal	Distal a diagonal grande o diagonal	↑ST V ₁₋₄ ó I, aVL, V ₅₋₆	6,8	8,4
4. Inferior mo-derado o grande (pos-terior, lateral, ventrículo derecho)	Arteria coronaria derecha o circunfleja	↑ST II, III, aVF y alguna de: a) V ₁ , V _{3R} , V _{4R} b) V ₅ -V ₆ o c) R>S V ₁₋₂	6,4	8,4
5. Inferior estricto (pequeño)	Arteria coronaria derecha o rama de circunfleja	↑ST II, III, aVF	4,5	6,7

Basado en población de GUSTO-1 (1993), que recibió reperfusión.

dad de no sufrir eventos en la evolución (Zapata G. y col.: Congreso Hispanoamericano de Cardiopatía Isquémica, Málaga, España, 2006).

INCIDENCIA

La incidencia de IAM ha declinado en los últimos 30 años en los países del hemisferio norte debido a múltiples factores, pero sobre todo a los cambios en el estilo de vida, cesación del hábito de fumar, diagnóstico y manejo de la hipertensión y dislipidemias, condicionamiento físico y uso de aspirina en prevención secundaria. Aun así, 1.000.000 de pacientes sufren un infarto agudo de miocardio anualmente en EE.UU., muriendo 225.000, incluyendo los que no llegan a ser hospitalizados. También se sabe que de los individuos que alcanzan a ser admitidos a los hospitales, sólo el 20-30% será tratado con alguna estrategia de reperfusión.

A pesar de la declinación de la incidencia del IAM, esta entidad sigue siendo la principal causa de muerte en los países occidentales. Con los muchos y rápidos avances en los recursos terapéuticos emergidos en las últimas décadas, la mortalidad hospitalaria del IAM ha disminuido sensiblemente. Sin embargo, aunque la reperfusión ha sido el recurso más importante en la reducción de la mortalidad, muchos pacientes no son elegibles para esta técnica por diversos motivos y por ello continúan teniendo una alta mortalidad intrahospitalaria (15 a 20%). Como una creciente proporción de la población está siendo representada por los ancianos, que tienen una alta tasa de mortalidad incluso recibiendo terapia de reperfusión, el IAM continúa siendo el evento aislado más crítico en medicina. En las próximas décadas es probable que se estreche la brecha entre las tasas de mortalidad entre infarto agudo de miocardio y cáncer, que permanece segundo en la lista, y en algún momento las enfermedades oncológicas serán las responsables por la más alta tasa de fatalidad.

FISIOPATOLOGÍA

El accidente de placa, usualmente más profundo que en la angina inestable y en el IMSEST, desencadena como se describiera anteriormente, dos hechos clave, que son la agregación plaquetaria y la generación de trombina, que interactuando entre sí producen, en el caso del IMCEST, un trombo menos rico en plaquetas que en la AI y en el IMSEST, llamado trombo rojo. El trombo es, usualmente, a diferencia de los SIAs sin elevación del ST, en más del 90% de los casos, totalmente

oclusivo. Desde la descripción original de Herrick en 1912, que asoció la trombosis intracoronaria como origen y la necrosis tisular miocárdica como su consecuencia, pasaron muchos años hasta que el paradigma –accidente de placa, trombosis coronaria, necrosis miocárdica transmural– fuera aceptado. La evidencia irrefutable de este hecho se obtuvo en la década de 1980 con el estudio pionero de De Wood, quien describió la incidencia de trombosis coronaria oclusiva en función del tiempo. Angiográficamente, el trombo oclusivo está presente en el 90% de los casos durante las primeras seis horas y este porcentaje se reduce al 65% entre las 12 y 24 horas. A diferencia de esto, en la angina inestable, el trombo oclusivo es mucho menos frecuente en relación al porcentaje de oclusión coronaria total observada en el IMCEST transmural. Otra diferencia es la calidad y composición de los trombos: en el IMCEST el trombo es rojo en la casi totalidad de los casos; en la angina inestable, en alrededor del 70% de los casos, el trombo es gris o blanquecino, ya que es predominantemente plaquetario.

La fisiopatología de los cambios que dan origen al cuadro clínico del IMCEST es similar a las de los SIAs sin elevación del ST, aunque la fisura, ulceración o ruptura de la cubierta de la placa culpable origina generalmente un daño más profundo, causando mayor exposición de la matriz subendotelial que contiene colágeno, estimuladores de la agregación plaquetaria, y activadores de la formación del trombo. Más aún, la liberación del factor tisular activa la vía extrínseca de la coagulación, lo que promueve finalmente la formación de fibrina. Como consecuencia de la oclusión total del vaso, el paciente sufrirá un IAM con elevación del segmento ST, lo que indica la transmuralidad de la injuria, excepto que el territorio esté protegido por circulación colateral previa u otras circunstancias poco frecuentes.

Las placas accidentadas tienden a ser no críticas, su cápsula es poco fibrosa y su núcleo contiene alta proporción de colesterol LDL oxidado y notable celularidad –macrófagos y monocitos–. Estas células mononucleares son consideradas actualmente un gatillo para el accidente de placa por la liberación de proteasas y metaloproteinasas (colagenasa, elastasas, etc.) que pueden digerir químicamente la cubierta fibrosa. Es interesante la comprobación que los agentes inhibidores de la HMG-CoA reductasa han demostrado reducir la incidencia de infarto y esto es probablemente debido a la reducción del core lipídico blando, así como

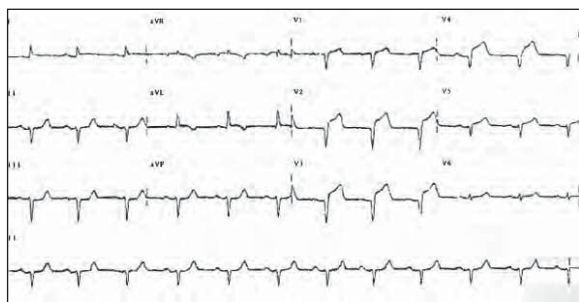


Fig. 28/11. Infarto evolucionado de cara anteroseptal.

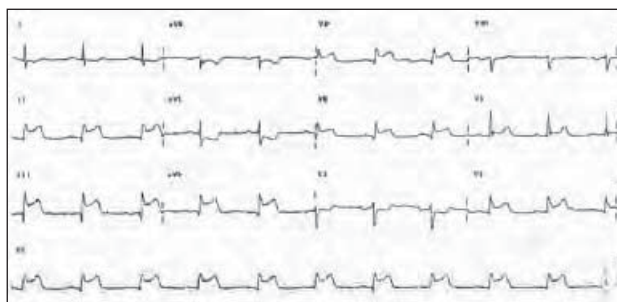


Fig. 28/12. Infarto agudo de cara inferoposterior.

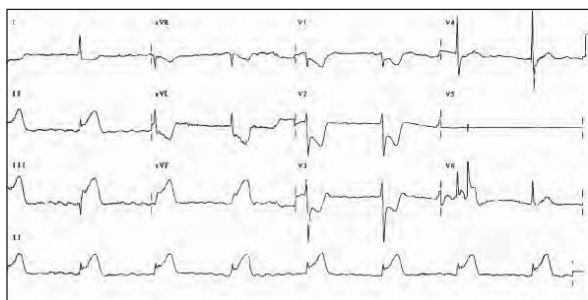


Fig. 28/13. Infarto de cara inferior, con imagen especular en cara anterior.

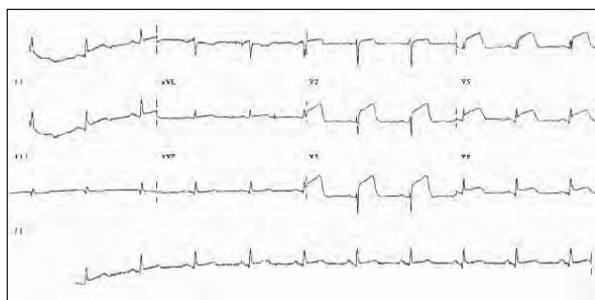


Fig. 28/14. Infarto anterolateral hiperagudo.

también por otros efectos favorables sobre los constituyentes de la placa.

Además de las teorías clásicas del accidente de placa, la teoría inflamatoria, aunque no totalmente probada, podría ser el gatillo del evento. Esta teoría está en plena evolución, existiendo signos directos e indirectos de actividad inflamatoria en la placa, que podrían ser los iniciadores del evento.

Luego de la oclusión total de una arteria coronaria, la onda de necrosis avanza de subendocardio a subepicardio, y su monto dependerá del tiempo de isquemia, la presencia de circulación colateral y lo severo de la restricción del flujo coronario mínimo necesario para sostener el metabolismo básico de las células miocárdicas en riesgo.

Obstrucciones subtotales pueden convertirse fácilmente en totales por variaciones en el tono vasomotor coronario, el que depende, entre otros factores, de la liberación de aminas vasoespásticas de las plaquetas activadas y pérdida de la función endotelial. Estos pacientes presentan con frecuencia dolor que cede y recurre repetidamente, siguiendo a las variaciones oclusivas de la arteria culpable.

Los eventos coronarios secundarios a accidentes de placa presentan cierto perfil circadiano, ocurriendo en las primeras horas de la mañana, especialmente al despertar. A estas horas hay reducción de la actividad fibrinolítica y aumento de la agregabilidad plaquetaria. Los incrementos rápidos de la epinefrina en el suero también podrían desempeñar un rol, como fue evidenciado por una alta frecuencia de pacientes con IAM durante la Guerra del Golfo o el terremoto de Los Angeles.

No todos los IAM son necesariamente secundarios a accidentes de placa. Los imbalances entre la oferta y el consumo de oxígeno por el miocardio pueden ser la causa en un pequeño porcentaje de casos, como por ejemplo en el período perioperatorio. Estos pacientes tienen aterosclerosis coronaria difusa y no está claro si el IAM se debe a la ruptura de la placa o si solo existió un imbalance prolongado entre demanda y oferta de oxígeno al miocardio.

TRATAMIENTO

El infarto agudo de miocardio es quizá la patología en la que el diagnóstico rápido en la sala de emergencias, asociado a la iniciación del tratamiento, combinado con el traslado a la UCC o al laboratorio de cateterismo, deba efectuarse coordinadamente en el menor tiempo posible. Una rápida evaluación del estado hemodinámico del paciente (presión arterial y frecuencia cardíaca), de las condiciones de disconfort torácico o persistencia del dolor, y del electrocardiograma, debe ser en la gran mayoría de los casos suficiente para la iniciación del tratamiento.

Objetivos

Los objetivos del tratamiento del IMCEST incluyen:

- 1) Reducir el disconfort inicial, la ansiedad y el dolor anginoso, si todavía estuvieran presentes.
- 2) Prevenir la muerte.
- 3) Limitar el tamaño del infarto.
- 4) Reducir la incidencia de complicaciones.

Estos objetivos son secuenciales y a veces simultáneos, por lo que las medidas terapéuticas se pueden agrupar en:

- a) *Tratamiento de emergencia:* Aliviar el dolor, prevenir y tratar la muerte por inestabilidad eléctrica.
- b) *Tratamiento de la etapa precoz:* Escoger e iniciar de inmediato la estrategia dirigida a la reperfusión de la ARI si el paciente calificara para ello (ver más adelante).
- c) *Tratamiento de la fase subaguda:* Prevenir y tratar las complicaciones alejadas, el reinfarcto, la remodelación ventricular e iniciar la prevención secundaria con fármacos y conductas que han probado ser eficaces.

En forma similar a como se indicara respecto a la angina inestable e infarto sin elevación de ST, se clasificará a la "Recomendación" de uso de un procedimiento o estrategia y al "Nivel de Evidencia" que sustenta la indicación de cada medida terapéutica o conducta según las guías de la Asociación Americana del Corazón (AHA) y el Colegio Americano de Cardiología (ACC), la Sociedad Europea de Cardiología y a las Guías de Manejo y Tratamiento de la Federación Argentina de Cardiología (FAC) reciente-

mente actualizadas (Bono J. 2006).

Recomendaciones

Clase I: condiciones para las cuales existen evidencias y/o acuerdo de que un determinado tratamiento o procedimiento es beneficioso, útil o efectivo.

Clase II: condiciones para las cuales existen evidencias conflictivas acerca de la utilidad/eficacia de un procedimiento o tratamiento.

Clase IIa: la evidencia u opinión es a favor de la utilidad o eficacia.

Clase IIb: la utilidad/eficacia se encuentra establecida en menor grado por la evidencia/opinión.

Clase III: condiciones para las cuales existe evidencia y/o acuerdo general que un procedimiento/tratamiento no es útil/efectivo y en algunos casos incluso puede ser perjudicial.

Por otro lado, la robustez de la utilidad o eficacia de un tratamiento se basa en la detección y el uso de la evidencia más relevante y disponible, para prestar a los pacientes una asistencia basada en los mejores datos disponibles en la actualidad.

Nivel de evidencia:

Los Niveles de Evidencia son definidos como sigue:

- Evidencia A: Es avalada por múltiples estudios randomizados con gran número de pacientes

- Evidencia B: Los datos surgen de un número limitado de ensayos randomizados con pequeño número de pacientes o del análisis cuidadoso de estudios no randomizados o datos observacionales.

- Evidencia C: Cuando la recomendación surge de un consenso de expertos.

RECONOCIMIENTO, EVALUACIÓN INICIAL Y MANEJO EN EL DEPARTAMENTO DE EMERGENCIA

Ante la presentación de un paciente con “sospecha de infarto de miocardio” en la guardia, departamento de emergencia o UCC, la evaluación y el manejo inicial deben efectuarse rápidamente, ya que el beneficio de la terapia de reperfusión es mayor cuanto antes sea instrumentada. La evaluación inicial debe completarse en no más de 10 minutos a partir del arribo, y ciertamente, más de 20 minutos hasta iniciarse la terapia son altamente indeseables.

Al ingreso, un paciente con “sospecha de IAM” debe recibir en forma inmediata: a) oxígeno, b) nitroglicerina sublingual (en ausencia de TAS < 90 mmHg), c) analgesia adecuada con clorhidrato de morfina o meperidina, y d) aspirina 160 a 325 mg. En presencia de edema agudo de pulmón puede ser necesaria la intubación endotraqueal y la asistencia respiratoria mecánica.

En forma inmediata se debe realizar un ECG de 12 derivaciones. La elevación del ST \geq 1 mm en dos derivaciones contiguas provee evidencia de oclusión trombótica coronaria y hace al paciente candidato para recibir terapia inmediata de reperfusión, sea ésta con trombolíticos o con angioplastia primaria (ATC). Los pacientes con síntomas consistentes con IAM y bloqueo de rama izquierda (BCRI) en el ECG deben ser tratados como los que presentan elevación del ST. En contraste, los pacientes sin elevación del segmento ST, no deben recibir terapia trombolítica.

La decisión de emprender una terapia de reperfusión mecánica (angioplastia transluminal coronaria) no deberá impedir el traslado rápido del paciente a un área monitorizada y dotada de cardiodesfibrilador y equipamiento adecuado para tratar las taquias y bradiarritmias por inestabilidad eléctrica hasta que

se disponga el laboratorio de cateterismo. Decidido el tipo de terapia de reperfusión, deberá explicitarse al paciente, si su estado lo permite, el diagnóstico a que se ha arribado y las medidas principales que se tomarán en protección de su vida a fin de obtener su colaboración y reducir la ansiedad.

Debe colocarse una vía periférica para medicación general, manejo de líquidos y administración del agente trombolítico, si ésta fue la elección de la reperfusión. La evaluación inicial debe incluir un perfil lipídico y electrolitos plasmáticos, que serán útiles en la exploración bioquímica de ingreso, si ello no retrasa la iniciación de administración de agentes fibrinolíticos o el traslado al laboratorio de hemodinamia. Se administrará oxígeno por máscara o sonda nasal a dos litros/min y nitroglicerina o dinitrato de isosorbide sublingual, que serán efectivos como analgesia si el mecanismo principal es el espasmo coronario; ante la persistencia del dolor, deberá administrarse analgesia narcótica (morfina 2 a 4 mg IV repetidos si es necesario). Si el paciente está estable hemodinámicamente debe considerarse la administración de β bloqueantes intravenosos con objeto de reducir la isquemia y el uso de analgesia narcótica. Se administrará, apenas se establezca la “sospecha de IAM”, aspirina 160 a 325 mg, la primera dosis si es posible disuelta o en preparaciones masticables para lograr una rápida acción antiagregante plaquetaria.

Los pacientes que rutinariamente reciben antiinflamatorios no esteroideos (excepto aspirina), antes del IM-CEST, deben discontinuar estos agentes en el momento de la presentación, debido al aumento de riesgo de mortalidad, reinfarto, hipertensión, insuficiencia cardíaca y ruptura de miocardio asociados con su uso (Nivel de evidencia: C). Por otra parte, estos agentes no deben ser administrados durante la hospitalización por un IMCEST por las mismas razones anteriores.

TERAPIA FIBRINOLÍTICA

Reperfusion de la arteria relacionada con el infarto y mortalidad. El objetivo primario del tratamiento del infarto agudo de miocardio es poner en funcionamiento el paradigma “*reperfusion precoz y sostenida del vaso relacionado, limitación del tamaño del infarto, mejoría de la función ventricular y reducción de la mortalidad*”.

El subestudio angiográfico de GUSTO-1 (1993) demostró una fuerte correlación entre la permeabilidad de la ARI a los 90 minutos y la mortalidad. Si el vaso relacionado se encontraba ocluido o tenuemente opacificado distalmente a la oclusión (flujo TIMI grado 0 o 1), la mortalidad a los 30 días fue del 8,9%, mientras que si se encontraba permeable con flujo normal (TIMI grado 3), la mortalidad a igual tiempo fue del 4,4%. En aquellos pacientes con llenado distal pero lento de la ARI (flujo TIMI grado 2) la mortalidad a 30 días –7,4%– se acercó más a la asociada con obstrucción del vaso que a la de los pacientes con flujo TIMI 3 (Fig. 28/15). Esto establece la importancia de lograr un flujo total y rápido en la ARI. La permeabilidad del vaso relacionado se asoció a la mejoría de la función ventricular, confirmando la hipótesis de que una restitución precoz y sostenida de la permeabilidad del vaso relacionado tiene no sólo consecuencias definitivas sobre la tasa de mortalidad sino que también brinda una explicación fisiopatológica plausible, ya que flujos grado TIMI 3 se asocian con mejor función ventricular, siendo ésta un determinante mayor de la sobrevivencia. Los agentes fibrinolíticos son activadores directos o indirectos del plasminógeno, al cual transforman en plasmina, la que es capaz de degradar a la fibrina, el fibrinógeno, la protrombina y

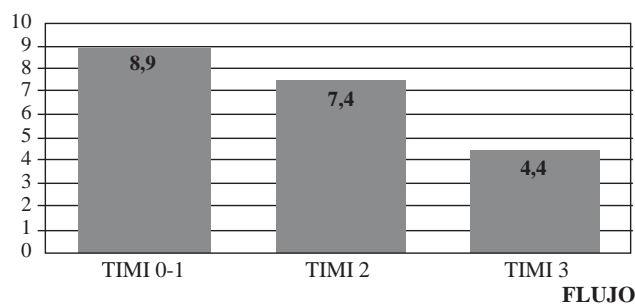
% Mortalidad a 30 días

Fig. 28/15. Mortalidad a 30 días en el estudio GUSTO-1 en relación a la permeabilidad de la arteria relacionada con el infarto.

los factores V y VII. Existen diferentes agentes que varían en sus características, estructura, fibrinoespecificidad, vida media, antigenicidad, etc.

Un metaanálisis de estudios previos, desarrollados en las décadas del 60 y 70, de pequeñas dimensiones, no aceptables para los estándares actuales, sobre los efectos de la terapia fibrinolítica vs. control en pacientes con IMCEST, sugirió que los agentes fibrinolíticos se asociaban con una reducción moderada de la mortalidad en el período agudo del infarto e impulsó el desarrollo de los dos estudios randomizados de grandes dimensiones, GISSI-1 e ISIS-2, sobre los efectos de la trombolisis en pacientes con “sospecha de infarto agudo de miocardio”.

El metaanálisis *Fibrinolytic Therapy Trialists (FTT-Lancet, 1994-)* de los resultados sobre la mortalidad de estos y otros estudios randomizados de fibrinólisis vs. control –ISAM, AIMS, ASSET, EMERAS, LATE, ISIS 3 y USIM– que incluyeron más de 1.000 pacientes cada uno, mostró consistentemente en 58.600 pacientes que el agente trombolítico usado, cualquiera fuere, reducía la mortalidad en pacientes ingresados entre 0 y 24 horas en alrededor del 20%. Esto es un avance médico mayor, que equivale a salvar 21 vidas por cada 1.000 pacientes tratados. En una condición tan prevalente como el IAM, visto desde una perspectiva mundial, miles de vidas pueden ser salvadas por el simple hecho de tratar a los pacientes elegibles, no interesando tanto qué agente se utilice sino el hecho de tratar a la mayor cantidad posible de pacientes. Esta es quizá la mayor reducción de mortalidad en el tratamiento del IAM desde la creación de las unidades coronarias (Fig. 28/16).

Los refinamientos experimentados por los agentes fibrinolíticos actuales y el uso de terapia adyuvante han llevado las tasas de mortalidad actuales en estudios controlados o en series consecutivas de pacientes tratados con los mismos a cifras de alrededor del 4 al 8% en pacientes admitidos entre 0 y 12 horas.

No sólo la terapia fibrinolítica es eficaz para reperfundir el miocardio en riesgo; la angioplastia coronaria directa representa, en algunas condiciones, un recurso tanto o más eficaz que la trombolisis en centros capacitados para practicarla con pericia y rapidez. Ambas estrategias no son antagónicas y deben ser consideradas como complementarias o alternativas, dependiendo de las condiciones del paciente y del centro.

Elegibilidad de los pacientes para reperfundición coronaria. Independientemente de la estrategia de reperfundición escogida, ésta debe ser implementada frente a pacientes con:

- Sospecha clínica de IMCEST;
- Sobreelevación del segmento ST al menos de 1 mm en

dos derivaciones electrocardiográficas contiguas o bloqueo completo de rama izquierda no conocido;

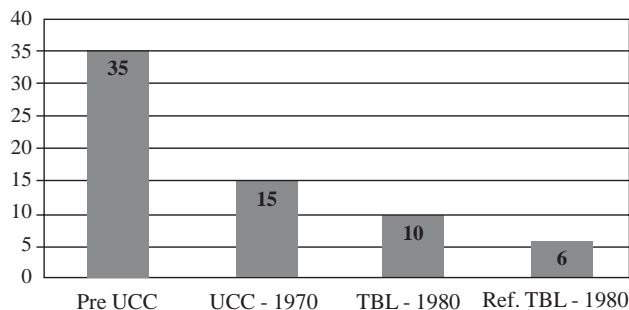
- Hasta 12 horas desde el inicio de síntomas; y
- Ausencia de contraindicaciones para alguna de las técnicas de reperfundición

Eficacia de la terapia trombolítica

Efectos sobre la permeabilidad de la arteria relacionada con el infarto. Dado que el mecanismo fundamental de acción de los fibrinolíticos es la reperfundición de la arteria agudamente ocluida por el complejo placa-trombo, diversos estudios revisaron la permeabilidad de la ARI luego de distintos períodos desde el inicio de los síntomas. En 58 estudios con más de 14.000 observaciones se demostró (Granger C. y col., Drugs, 1992) que la permeabilidad espontánea de la ARI era de 21% a los 90 minutos incrementándose lentamente en las semanas siguientes. Todos los agentes trombolíticos mejoran la permeabilidad – estreptoquinasa (SK) a 50%, APSAC y rtPA a 60% y 70% respectivamente–. El régimen acelerado de administración de rtPA utilizado en el estudio GUSTO-1 logra los mejores índices de permeabilidad, llegando al 84% en angiogramas realizados 90 minutos luego del inicio de su administración. Luego de tres horas, los índices de permeabilidad de la ARI tienden a igualarse prescindiendo del agente utilizado. Como conclusión, el rtPA logra la desobstrucción de la ARI más rápidamente y en mayor porcentaje de casos. Los agentes fibrino-específicos (rtPA) se asocian con una tasa mayor de reoclusión que los fibrinolíticos con efecto sistémico prolongado (SK) (13 vs. 8 %; $p = 0,002$). Quizá la precocidad en el logro de mayores índices de reperfundición se asocie a la mejoría de la función ventricular y sobrevida inmediata en el IAM.

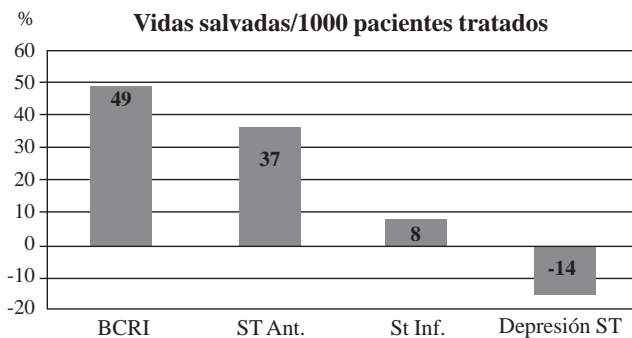
Efectos sobre la mortalidad. La reducción porcentual global de mortalidad asociada con la terapia fibrinolítica evidenciada por el FTT (Lancet, 1994) –metaanálisis que incluyera 58.600 pacientes–, fue del 18% en promedio para todos los pacientes tratados. El beneficio estuvo presente independientemente de la edad, sexo, infarto previo o no, diabetes o no y la mayoría de las variables demográficas basales.

Características electrocardiográficas y trombolisis. Las características electrocardiográficas basales permiten establecer distintos grupos de pacientes que se beneficiarán en forma diferente (Fig. 28/17). Los pacientes con bloqueo de rama izquierda presumiblemente nuevo (no conocido previamente) son un grupo especialmente beneficiado; algo menor, pero importante es el beneficio obtenido en los pa-

% Mortalidad a 30 días

UCC: Unidad Cuidados Coronarios; TBL: Trombolisis; Ref. TBL: Refinamiento de TBL.-

Fig. 28/16. Mortalidad a 30 días en el infarto agudo de miocardio con distintas intervenciones terapéuticas.



BCRI: Bloqueo completo de rama izquierda;
ST Ant: elevación ST anterior; ST Inf: elevación ST inferior.

Fig. 28/17. Electrocardiograma de admisión y terapia fibrinolítica. Beneficio absoluto (vidas salvadas por cada 1.000 pacientes tratados).

cientes con elevación del segmento ST anterior y en menor grado el grupo con “otros supradesniveles del ST” (inferior, lateral). El infradesnivel del ST no se asoció con beneficio y los resultados del metaanálisis colaborativo indican que la terapia fibrinolítica puede asociarse con una mortalidad mayor en este grupo particular de pacientes.

El bloqueo de rama derecha no confunde los signos electrocardiográficos de infarto agudo ya que permite analizar el segmento ST. Por lo demás, la elevación del segmento ST es la clave de la cual debe valerse el clínico en presencia de síntomas calificadores para decidir rápidamente la conducta. Si bien el beneficio obtenido con el tratamiento fibrinolítico en los pacientes con infarto inferior es menor, esto es válido sólo como grupo. El infarto inferior es un grupo heterogéneo de entidades con grandes variaciones, desde el tipo cinco electrocardiográfico (Tabla 28/6), con mínimo daño necrótico por obstrucción distal de la arteria coronaria derecha, que producirá un patrón de ECG “inferior estricto”, hasta el importante infarto resultante de la obstrucción proximal de la misma arteria con injuria posterior, imagen especular severa en V_{1-3} e infarto de ventrículo derecho. La tasa de mortalidad varía no sólo en razón de la presentación electrocardiográfica sino de las variables demográficas y comorbilidad. De tal modo, un pequeño infarto inferior estabilizado, sin dolor al ingreso y que es admitido tardíamente, lleva implícito un riesgo de vida mínimo y puede no tratarse con terapia de reperfusión. En el otro extremo una mujer diabética de 70 años con un infarto inferior puede alcanzar una tasa de mortalidad de 15-20 % similar a la asociada al infarto anterior extenso. El compromiso del ventrículo derecho agrega una carga más de riesgo, por lo que es criterio de los autores no excluir como grupo al infarto inferior para ser tratado con trombólisis, y elegir, por el contrario, a los pacientes de bajo riesgo evidente en el momento de admisión para excluirlos del tratamiento de reperfusión.

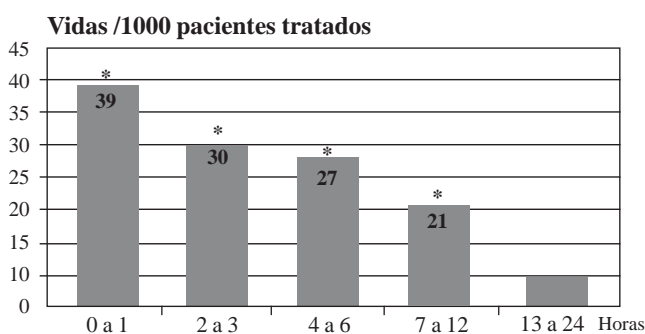
Existe un grupo de pacientes con clínica de IAM que presentan un ECG “inocente” o normal. Explorados con ecografía evidencian disfunción o aquinesia lateral o látero-inferior; en el territorio tributario de la arteria circunfleja. Estos pacientes serían una excepción a la regla de tratar con fibrinolíticos sólo a aquellos pacientes con ST supranivelado en el ECG.

Tiempo desde el inicio de los síntomas y beneficio. Si bien el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas es muchas veces inexacto para juzgar el momento de iniciación del evento trombótico, es un elemento que ha demostrado utilidad para la toma de decisión respecto a la reperfusión. Las

causas de su baja especificidad se relacionan con el hecho de que la oclusión es a veces intermitente, el consumo de oxígeno miocárdico puede variar temporalmente y la circulación colateral juega un rol determinante. Por último, el paciente puede haber sufrido varios episodios de angina de reposo, sin necrosis, que precedieron a los síntomas que motivaron la presentación. Como regla general, y ya que se deberá tomar una decisión terapéutica contemplando el tiempo de evolución del evento, es costumbre considerar como válida la iniciación del último dolor o del episodio que motivó la consulta, aceptando que habrá un posible margen de error.

El metaanálisis de estudios controlados de terapia fibrinolítica conducidos en la década de los 60 y el mega-estudio ISIS-2 sugirieron que la terapia fibrinolítica podía ser de beneficio más allá de las seis horas e incluso luego de las 12 y hasta 24 horas desde el inicio de los síntomas. Dos estudios de los efectos sobre la mortalidad de la trombolisis en pacientes admitidos entre seis y 24 horas, EMERAS con SK y LATE con rtPA, sugirieron que tal tratamiento es de beneficio en pacientes tardíamente admitidos entre seis y 12 horas, y no después de ese tiempo. El FTT, que reunió los resultados de toda la evidencia de beneficio en pacientes tardíos, reproduce los resultados de ambos estudios: entre seis y 12 horas puede esperarse un beneficio porcentual de reducción de la mortalidad del 17%, altamente significativo. Esto equivale, en términos de beneficio absoluto (vidas salvadas por cada 1.000 pacientes tratados), en pacientes con elevación del ST o BCRI a prevenir 21 muertes cada 1.000 pacientes tratados (Fig. 28/18). En el contexto de una perspectiva mundial, ampliar la ventana de tiempo desde el inicio de los síntomas al tratamiento, implica poder tratar a un 40 % más de los pacientes que serían tratados si, como se postuló a partir de modelos animales, el infarto en el hombre se completara en dos a tres horas y fuera inútil tratar de desobstruir la ARI luego de ese lapso.

El beneficio de la terapia fibrinolítica, dentro de la ventana útil de tiempo, es mayor cuanto más precozmente sea administrada. La primera hora desde el inicio de los síntomas fue llamada “la hora dorada” ya que el beneficio es muy alto, de alrededor del 60% de reducción porcentual de la mortalidad. En términos de beneficio absoluto, la cantidad de vidas salvadas con el tratamiento por cada 1.000 pacientes tratados es de 40. El beneficio de mortalidad sigue un patrón descendente que, según el análisis del FTT, implica la pérdida de 1,6 vidas salvadas por cada hora que se retrasa la iniciación de terapia fibrinolítica en relación al inicio de síntomas (Fig. 28/18).



* Diferencia significativa; NS: diferencia no significativa; Horas: horas desde comienzo de los síntomas.

Fig. 28/18. Trombolisis y tiempo desde el inicio de los síntomas. Beneficio absoluto por cada 1.000 pacientes tratados. Se obtienen beneficios estadísticamente significativos y relevantes hasta las 12 horas después del inicio de los síntomas.

Este último concepto, "pasaje del tiempo-pérdida de eficacia terapéutica", siempre debe estar presente en la concepción de la estrategia de reperfusión a ser utilizada en aquellos centros hospitalarios de baja complejidad que tratan pacientes con IAM. La terapia fibrinolítica, si se respetan sus contraindicaciones absolutas y relativas, puede ser administrada en cualquier centro que cuente con mínimas disponibilidades de cuidado del paciente. Igualmente, si en hospitales distantes se cuenta con la posibilidad de realizar trombolisis, no es aconsejable transferir al paciente para someterlo a angioplastia primaria si esto va a implicar más de 90 minutos de demora hasta el inicio de la reperfusión por catéter.

Otro aspecto que se debe conocer son las demoras en el ingreso de pacientes por IMCEST y sus causas. Las causas de la demora son varias y diferentes entre países e incluso entre diferentes zonas de un mismo país.

En un medio urbano la mayor parte de la demora inicial está relacionada al tiempo transcurrido en requerir asistencia médica por parte del paciente, que pueden ser horas; el siguiente componente es el "puerta-vena", que comprende el tiempo transcurrido entre la admisión del paciente y la instauración de un tratamiento de reperfusión (trámites, diagnóstico, traslado a UCC, etc.) y esto está relacionado con la eficiencia de cada institución. Este período varía entre 20 y 120 minutos aproximadamente.

Edad y trombolisis. En todos los estudios de IAM, la edad es el principal factor de riesgo. En el estudio GUSTO-1, el análisis multivariado confirma que la edad es la variable basal independiente de mayor peso pronóstico en el IAM, siendo la tasa de fatalidad a 30 días de los pacientes mayores de 75 años 20,5%, 20 veces mayor que la de los pacientes menores de 45 años (1,1%).

El accidente cerebrovascular hemorrágico asociado a la trombolisis también es más frecuente en los ancianos, independientemente del trombolítico elegido. Las guías de ACC/AHA para el tratamiento del IAM definen el criterio de empleo de trombolisis en pacientes mayores de 75 años como clase II. La Fig. 28/19 muestra el incremento porcentual de la reducción de mortalidad asociado a la terapia fibrinolítica hasta los 75 años. A partir de esa edad el riesgo de ACV hemorrágico aumenta considerablemente en relación a los controles y el beneficio se reduce.

Desde un punto de vista costo-beneficio, a pesar de las complicaciones, los pacientes añosos (> 70 años) constituyen un subgrupo de pacientes que puede beneficiarse en mayor grado con el tratamiento trombolítico, debido al alto índice de mortalidad de esa población.

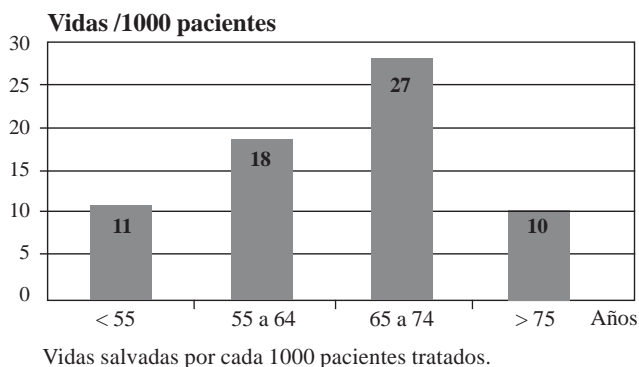


Fig. 28/19. Terapia fibrinolítica. Reducción absoluta de la mortalidad en función de la edad. Vidas salvadas por cada 1.000 pacientes tratados.

Las probabilidades de que un paciente mayor de 75 años reciba terapéutica fibrinolítica son, según datos del Registro de Infarto de Miocardio-2 de EE.UU., aproximadamente un 60% menores que para un paciente menor de 75 años. Algunos hechos hacen que pueda justificarse esta subutilización de recursos en pacientes añosos, incluyendo sintomatología menos específica, mayor prevalencia de electrocardiogramas no diagnósticos, presentación más tardía y mayor incidencia de contraindicaciones relativas. Por otro lado, en países desarrollados, con altos fondos asignados a la salud, estos pacientes son más seleccionados para ATC primaria, lo cual es correcto en atención al mayor índice de complicaciones, especialmente ACV hemorrágicos, asociadas a la trombolisis.

Contraindicaciones y riesgos

Las contraindicaciones absolutas han ido variando, haciéndose en general relativas, a medida que aumentó la experiencia con el empleo rutinario de fibrinolíticos en pacientes con IAM. La trombolisis se asocia con una incidencia de accidente cerebrovascular hemorrágico de 0,5 a 1%, y con un requerimiento de transfusión por hemorragia mayor del 5%. Es necesario, por lo tanto, juzgar individualmente a cada paciente evaluando los riesgos de complicaciones a la luz de datos demográficos y comorbilidad, para establecer una ecuación de riesgo-beneficio en el momento de indicar el tratamiento. A iguales reducciones proporcionales de mortalidad se prevendrán más número de muertes en los grupos de alto riesgo que en los de menor riesgo, como son los más jóvenes. A continuación se enumeran las contraindicaciones absolutas o relativas para el uso de fibrinolíticos (ACC/AHA Guidelines - 2004-).

Contraindicaciones absolutas

- Cualquier historia previa de hemorragia intracranial.
- Lesión estructural vascular cerebral conocida (ej. malformación arteriovenosa).
- Accidente cerebrovascular isquémico dentro de los tres meses excepto ACV isquémico dentro de las tres horas.
- Trauma cráneo-encefálico o facial en los últimos tres meses.
- Neoplasia cerebral conocida: primaria o metastásica.
- Sospecha de aneurisma disecante de aorta.
- Sangrado activo o déficit hemostático conocido.

Contraindicaciones relativas

- Hipertensión arterial no controlada (TAS > 180 mmHg, TAD > 110 mmHg).
- Terapia anticoagulante oral: cuanto más alto es el RIN, mayor es el riesgo de sangrado.
- Embarazo o puerperio inmediato.
- Úlcera péptica activa.
- Historia de ACV isquémico de más de tres meses, demencia, o patología intracranial no cubierta en contraindicaciones.
- Reanimación cardiopulmonar traumática o prolongada (más de 10 minutos) o cirugía mayor en las últimas tres semanas.
- Sangrado interno reciente (dentro de dos a cuatro semanas).
- Venopunción profunda no compresible.
- Terapia previa con estreptoquinasa (se debe usar otro agente trombolítico).

Factores no considerados contraindicaciones para terapia trombolítica

- Menstruación.
- Resucitación cardiopulmonar no traumática.
- Diabetes.

La terapia trombolítica se asocia con un incremento del riesgo de sangrado, habitualmente menor y restringido a los sitios de punción vascular (70%). El riesgo mayor es el del

ACV hemorrágico, que se produce en el 0,5% de los pacientes y que tiene una mortalidad del 50%. Los factores asociados con mayor riesgo de sangrado son la edad mayor de 65 años, el peso menor de 70 kg, la hipertensión arterial en el momento de la admisión y el uso de rtPA (Estudio FTT).

La SK y el APSAC son antigénicas y pueden ser alérgicas. La anafilaxia grave y la broncoconstricción son raras con su empleo. En el ISIS-3, el total de reacciones alérgicas luego del empleo de SK fue del 3,6%, requiriendo tratamiento el 0,3% de los pacientes. La fiebre luego de la administración de estos productos afecta al 5 a 20% de los casos y responde a los antipiréticos habituales.

Tratamiento en situaciones especiales

Pacientes con clínica típica y ausencia de elevación del segmento ST. Este grupo de pacientes no debe ser tratado con agentes fibrinolíticos como fuera referido en la sección Síndromes isquémicos agudos sin elevación del ST. El FTT demostró en este grupo de pacientes una falta de beneficio e incluso un incremento no significativo de la mortalidad (Fig. 28/17).

La falta de beneficio podría estar relacionada a varios hechos: el trombo hallado en los SIAs sin elevación del ST es blanco, con predominio plaquetario, lo que lo hace resistente a los trombolíticos; la fibrinólisis es activadora de las plaquetas; la obstrucción es oclusiva total en sólo 10-15% de los casos. Por otra parte, los trombolíticos podrían empeorar la situación por su acción procoagulante o por producir una hemorragia intraplaca. Además, a su falta de eficacia local en el vaso culpable se agrega el riesgo de ACV.

Shock cardiogénico. La terapia fibrinolítica no demostró efecto benéfico en el grupo de pacientes que ingresan con perfil de shock cardiogénico, prefiriendo tratarse a estos pacientes con angioplastia primaria, que es efectiva si no existe un tiempo prolongado de alteración hemodinámica severa. Si no fuera posible tratar a estos pacientes con reperfusión mecánica, deberá ensayarse el tratamiento fibrinolítico prefiriendo en este caso a la SK en relación al rtPA, ya que en el GISSI-2 y su extensión internacional (Lancet 336:71-1990), la mortalidad de este grupo de pacientes fue menor con SK.

Cirugía de revascularización coronaria previa. Este subgrupo de pacientes tiene una elevada mortalidad hospitalaria probablemente por enfermedad de múltiples vasos, disfunción ventricular izquierda y menor permeabilidad a 90 minutos del vaso relacionado al infarto. En el criterio de los autores, debe conocerse la anatomía coronaria y proceder en consecuencia. De no ser posible, estos pacientes deberían tratarse con rtPA de acuerdo a los resultados del estudio GUSTO-1.

Trombolisis prehospitalaria. El análisis conjunto de los resultados de ocho estudios clínicos randomizados de trombolisis prehospitalaria vs. hospitalaria sugiere un beneficio de la primera, con una reducción de la mortalidad del 17% (10,7% vs 9,1% $p = 0,02$) (Every N. y col., 1995). La ganancia en tiempo para administrar el trombolítico fue de 60 minutos. Se requiere personal paramédico altamente entrenado y un tecnificado sistema de transmisión telefónica celular del ECG registrado en el domicilio, ya que la mayoría de las consultas por dolor de pecho no serán IMCEST. Existe el peligro de exponer a la droga a un grupo de pacientes que no la hubiera necesitado. Teniendo en cuenta que el mayor componente de la demora es el tiempo hasta la consulta, los países con menos recursos asignados a salud invertirían mejor sus fondos en campañas de educación sanitaria destinadas a promover el reconocimiento de "síntomas de alarma", que

conduzcan a la rápida consulta médica.

El advenimiento de los nuevos agentes fibrinolíticos capaces de ser administrados en bolo –TNK-tPA y Reteplase– y cuya equivalencia con los mejores regímenes ya se ha probado, facilitarían la administración en domicilio o en la ambulancia.

Otra alternativa para acortar el tiempo "diagnóstico-tratamiento" es la transmisión del ECG al centro hospitalario, donde se interpreta y se integra a los datos del paciente. Esto acortaría sensiblemente el tiempo hasta el tratamiento, pues el paciente podría ingresar directamente a la UCC o al laboratorio de hemodinamia que ya estarían preparados y a la espera.

Eficacia comparativa de diferentes agentes trombolíticos

Tres ensayos de grandes dimensiones estudiaron la eficacia de diversos agentes fibrinolíticos. El ISIS-3 comparó SK, tPA (duteplase) y anistreptilase (APSAC) en 41.000 pacientes. El GISSI-2 y su extensión internacional compararon rtPA y SK en 20.891 pacientes. Ambos estudios compararon también heparina subcutánea como adyuvante de la trombólisis *versus* placebo. El análisis conjunto de los dos estudios con 60.000 pacientes no mostró diferencias de mortalidad entre los agentes a 35 días (Fig. 28/20). Sin embargo, estos estudios fueron criticados por la administración subcutánea y tardía de la heparina.

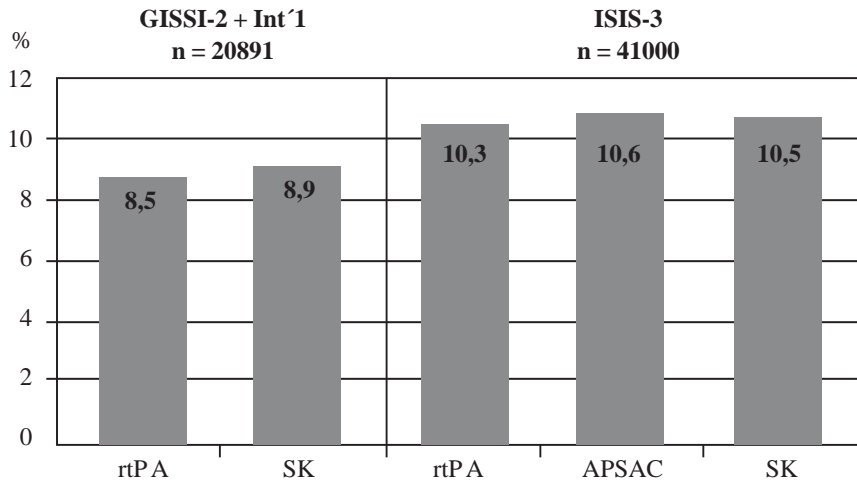
El estudio GUSTO-1 randomizó 41.000 pacientes a cuatro ramas diferentes. Dos a SK –una con heparina subcutánea, otra con heparina IV– una a rtPA acelerado (90') + heparina IV y otra a combinación de SK y rtPA a menores dosis con heparina IV (Fig. 28/21).

La menor mortalidad (6,3%) fue observada en la rama rtPA acelerado + heparina IV contra 7,2% SK + heparina SC, 7,4% SK + heparina IV y 7,0% rama combinada + heparina IV. Esto representa una reducción de mortalidad del 14% o 10 vidas salvadas por cada 1.000 pacientes en comparación con las ramas SK + heparina. Existió un pequeño exceso de hemorragia cerebral en la rama rtPA, pero el beneficio neto se mantuvo.

La aparente diferencia en los resultados de los megaestudios previos y el GUSTO-1 podría explicarse por el uso en este último de un régimen de administración de rtPA acelerado, en 90 minutos y por la administración precoz de heparina IV. En general, se prefiere rtPA como agente de elección en pacientes jóvenes, con menor riesgo de sangrado cerebral, con infartos extensos de localización anterior y que se presenten antes de las seis horas desde el inicio de síntomas.

Estudios más recientes que compararon fibrinolíticos de nueva generación [reteplase (GUSTO III), lanoteplase (In Time II) y tecnetepase ASSENT 2)] no demostraron reducir la mortalidad a 30 días en comparación con el activador tisular del plasminógeno –rtPA-. Sin embargo, la practicidad de administración del tecnetepase, capaz de ser administrado en bolo a dosis estándar de 100 mg, y la seguridad, causando menor tasa de hemorragia, lo han hecho el agente de preferencia actual. Las tasas de recanalización del vaso culpable a 90 minutos rondan los 65%. La limitación para su uso difundido en Argentina es el costo.

Asociaciones de dosis reducidas de agentes trombolíticos (50%) con inhibidores de los receptores plaquetarios IIb IIIa a dosis estándar (abciximab en los estudios GUSTO IV y ASSENT 3) no demostraron un perfil de seguridad aceptable, asociándose con tasas de hemorragias sensiblemente más altas a las observadas con el uso de trombolíticos a dosis plenas y heparina intravenosa.



* Diferencia significativa; NS: diferencia no significativa; Horas: horas desde comienzo de los síntomas.

Fig. 28/20. Eficacia comparativa de distintos fibrinolíticos. Mortalidad a 35 días en ISIS-3 y GISSI-2 y su extensión internacional. Heparina subcutánea a 50% de todos los grupos.

Seguimiento alejado de pacientes tratados con agentes fibrinolíticos

El seguimiento a 10 años de los pacientes ingresados en GISSI-1 e ISIS 2 demuestra que la ganancia inicial lograda por el grupo que recibió SK y aspirina se mantiene por 10 años, es decir que no hay pérdida de la ganancia inicial. Hay un subgrupo de pacientes del GISSI-1, tratado muy precozmente, que mostró divergencia de las curvas a 10 años respecto a los controles, reafirmando quizás el concepto de “la hora dorada” de la reperfusión. Esto equivale a decir que “*pueden obtenerse 10 años de beneficio con una intervención de una hora*”.

En el GUSTO-1, los pacientes con arterias permeables con flujo grado TIMI-3 a los 90 minutos mostraron una supervivencia superior en el seguimiento que aquellos con arterias TIMI 0-1. Sin embargo, a cinco años de seguimiento las diferencias de mortalidad a 30 días a favor de rtPA sobre el de SK habían desaparecido.

Limitaciones de la terapia trombolítica

A pesar de ser la terapia de reperfusión elegida de rutina en la mayoría de los países del mundo, la terapia fibrinolítica posee limitaciones. El más efectivo de los agentes fibrinolíticos, el rtPA, causa reperfusión de la ARI con flujo adecuado (TIMI-3) en el 55% de los casos. Esto equivale a decir que en casi el 50% fracasa.

La terapia fibrinolítica lleva implícito un riesgo de hemorragia cerebral entre 0,4 y 0,6%. La misma habitualmente es catastrófica, resultando en muerte (50%) o incapacidad. En la práctica diaria esta tasa puede ser aun más alta, por el tratamiento de pacientes de más riesgo que los incluidos en los estudios clínicos.

Aun respetando las contraindicaciones que se asocian con una incidencia mayor de ACV hemorrágico, como la hipertensión que no responde a tratamiento rápido, la edad y la preexistencia de condiciones que facilitan el sangrado, es escasa la posibilidad de predecir qué paciente sufrirá esta complicación.

En contraste con estos datos, la angioplastia primaria supera los índices de permeabilidad del vaso relacionado logrado con cualquier agente fibrinolítico y se asocia con una cifra casi nula de hemorragia cerebral. El desafío de los nuevos agentes o los nuevos regímenes de fibrinolíticos combinados con antitrombóticos es acercarse a los índices de reperfusión

logrados por la angioplastia transluminal coronaria primaria sin incrementar la tasa de hemorragia cerebral.

La efracción del trombo, la exposición de la trombina ligada a la fibrina y una estimulación de la generación de trombina por acción de la plasmina pueden ser algunos de los efectos procoagulantes de la terapia fibrinolítica, que asociados a la estimulación plaquetaria pueden explicar la falla de la trombolisis y la ocurrencia de reoclusión del vaso reperfundido que ocurre en 10 al 15% de los casos.

La trombólisis se asocia con una tasa de reinfarcto de alrededor del 4% y en estos pacientes se duplica la mortalidad durante la fase hospitalaria. La asociación de aspirina demostró en el ISIS-2 reducir la tasa incrementada de reinfarcto asociada al uso de estreptoquinasa respecto a placebo.

Indicaciones para la utilización de terapia fibrinolítica en el IAM según guías ACC/AHA y ESC

En la Tabla 28/7 se establecen las indicaciones del uso de terapia fibrinolítica, la preferencia de uso de diferentes agentes en relación a las características basales del paciente y al tiempo de presentación, y la terapia adyuvante a la fibrinólisis según las recomendaciones del Colegio Americano de Cardiología (ACC) (Ryan T., y col., Circulation 1996) y de la Sociedad Europea de Cardiología (Task Force of the European Society of Cardiology, 1996).

Fracaso de la trombólisis

La trombólisis puede fracasar en reperfundir la arteria rela-

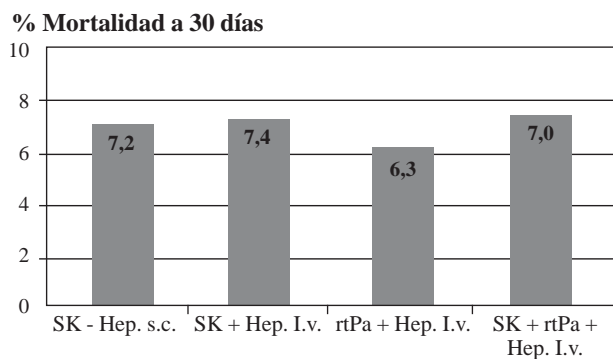


Fig. 28/21. Eficacia comparativa de distintos trombolíticos en GUSTO-1. Mortalidad a 30 días. Diferencias significativas entre grupo rtPA + heparina IV y los otros grupos.

Tabla 28/7. Resumen de guías para la utilización de terapia trombolítica en el IMCEST (Evidencias clase I, II y III).

	Requisitos para terapia trombolítica	Elección/tiempo del agente	Terapia adyuvante
ACC/AHA 1996 (Ryan T., Anderson J. y col.)	<p>Clase I (existe suficiente evidencia para eficacia y beneficio)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Elevación del segmento ST; menos de 12 hs desde el inicio de los síntomas y <75 años, o 2. BCRI con cuadro clínico sugestivo de IAM. <p>Clase IIa (el peso de la evidencia favorece el uso en relación a eficacia/ beneficio)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Elevación del segmento ST y >75 años <p>Clase IIb (eficacia/beneficio está menos establecida)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Elevación del segmento ST, 12 a 24 hs. desde el inicio de los síntomas 2. TAS >180 mm Hg, TAD >110 mmHg en presencia de infarto de alto riesgo <p>Clase III (evidencia de riesgo)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Elevación del segmento ST; tiempo a la terapia >24 hs; dolor resuelto. 2. Depresión del segmento ST 	<p>No existen recomendación específicas</p> <p>En pacientes con infartos extensos, precoces (menos de 6 hs) y bajo riesgo de hemorragia intracraneal (jóvenes y ausencia de hipertensión arterial de ingreso) puede recomendarse el uso de rtPA.</p> <p>En pacientes con infartos no extensos, con potencial beneficio de supervivencia menor y mayor riesgo de sangrado, puede recomendarse el uso de estreptoquinasa.</p>	<p>Aspirina 160-325 mg/día βbloqueantes en ausencia de contraindicaciones</p> <p>Inhibidores de ECA en infartos anteriores, signos de insuficiencia cardíaca o FEV <40% (alternativamente en todos los pacientes y volver a evaluar para continuar con esta terapia a las seis semanas.</p> <p>Heparina IV junto a rtPA y sola en caso de ausencia de elevación del segmento ST.</p> <p>Heparina SC junto a SK y APSAC excepto alto riesgo de TEP en cuyo caso es preferible heparina IV.</p>
ESC 1996 (Task Force of the European Society of Cardiology)	<p>A todos los pacientes (excepto que existan contraindicaciones) con:</p> <p>Cuadro clínico característico y menos de 12 hs. desde el inicio de los síntomas.</p> <p>Trombolisis no debe ser indicada a pacientes con ECG normal, cambios en la onda T o depresión del segmento ST o más de 12 hs. desde el inicio de los síntomas excepto que exista clara evidencia de persistencia de la isquemia</p>	<p>No existen recomendaciones específicas. Elección basada en la evaluación individual de riesgo, disponibilidad y costo-beneficio.</p>	<p>Aspirina 160-325 mg/día βbloqueantes en ausencia de contraindicaciones</p> <p>Inhibidores de ECA en todos los pacientes y reevaluar para continuar con esta terapia a las 4-6 semanas</p> <p>Heparina IV junto a rtPA. No existen otras recomendaciones específicas.</p>

cionada al infarto hasta en el 50% de los casos. El diagnóstico del fracaso se basa en tres elementos: a) persistencia de la sobreelevación del segmento ST, b) persistencia del dolor y c) ausencia de pico enzimático precoz de CPK y CKMB. La presencia de los tres signos es muy específica de ausencia de reperfusión pero sólo está presente en el 18% de los casos, por lo cual es poco sensible. Cuando falta alguno de los signos, la especificidad también disminuye.

En 10 al 15% de los casos, la isquemia-injuria cede inicialmente pero la arteria se ocluye nuevamente. De éstos, uno de cada tres, vale decir el 4-5% del total, mostrará clínicamente reinfarcto con recurrencia del dolor a las pocas horas y nuevo desnivel del segmento ST. En presencia de isquemia prolongada detectada por la ausencia del síndrome de reperfusión o reaparición de síntomas por reinfarcto en general, se plantea la necesidad de conocer la anatomía coronaria y actuar en consecuencia. Si la anatomía es favorable, se optará en general por la angioplastia de rescate, sobre todo si se trata de un infarto anterior extenso. Un solo estudio de angioplastia de rescate en IAM anteriores extensos mostró una evolución mejor con reducción significativa de muerte o insuficiencia cardíaca a 30 días en relación con los pacientes con falla de trombolisis que no fueron tratados (Ellis S., 1994).

Otra opción, entre tanto, es una segunda administración de fibrinolíticos –rtPA si el primer tratamiento fue SK–. Con esta estrategia, la mitad de los pacientes se estabiliza

y los síntomas y signos ceden, en el 50% de los casos definitivamente y en la otra mitad temporariamente, permitiendo el traslado al laboratorio de hemodinamia. La retrorombólisis no se asocia, como sería de esperar, con un aumento importante del número de hemorragias mayores, sobre todo ACV.

Elección de agentes fibrinolíticos

La decisión de usar terapia trombolítica debe basarse en el riesgo asociado al IAM y potencial beneficio *versus* riesgo del tratamiento, junto a la consideración de costos y recursos de los sistemas de salud para afrontarlos.

En EE.UU. el rtPA es el agente más usado, mientras que en Europa, y posiblemente en el resto del mundo, lo es la SK. Si bien no hay recomendaciones específicas, en una concepción de “eficacia y tiempo hasta inicio del tratamiento”, parece lógico reservar, al menos en nuestro país, el uso del rtPA para pacientes con infartos extensos, admitidos tempranamente y que tengan bajo riesgo de hemorragias, especialmente cerebral. En infartos más pequeños, con probables menores beneficios conferidos por la terapia, la SK debería ser la escogida. La Sociedad Europea de Cardiología no tiene recomendaciones específicas en sus guías. La elección deberá estar basada en la evaluación del riesgo del paciente, disponibilidad del agente trombolítico y costo-beneficio.

En general, si el infarto lleva más de seis horas podría administrarse cualquier agente disponible –SK, APSAC o rtPA– ya

que luego de ese período ninguno ha demostrado superioridad en eficacia. La ventaja del rtPA sobre la SK está limitada a las cuatro primeras horas.

Se están ensayando una variedad de agentes fibrinolíticos de nueva generación (TNK-tPA, Reteplase, Sarulopase, Estafiloquinasa), con vida media más prolongada, lo que permite su administración en bolo manteniendo la fibrinogenespecificidad, y consiguiendo índices altos de permeabilidad coronaria. Sólo el TNK-tPA y el Reteplase han sido aprobados para su uso en la etapa precoz del infarto de miocardio en EE.UU. y en Europa.

Angioplastia PRIMARIA

La angioplastia como tratamiento primario del infarto agudo de miocardio ha demostrado ser una técnica que, utilizada en tiempo y por personal idóneo, consigue índices de reperfusión de la arteria relacionada al infarto aún más altos que los que pueden lograrse con el mejor régimen fibrinolítico.

En ocho estudios de pequeñas dimensiones –ninguno superaba los 400 pacientes– con un total de 1.154 pacientes en total, la angioplastia primaria se asoció con un índice menor de mortalidad a las seis semanas en comparación con los trombolíticos (SK o rtPA administrado con régimen estándar) (Michels K. y col., 1995). El impacto sobre el punto final combinando muerte e infarto también favoreció a la intervención por catéter.

En contraste, la amplia base de datos del *National Registry in Myocardial Infarction* (NRMI-2) de EE.UU. mostró una mejor evolución de los 9.000 pacientes con IAM tratados con trombolisis –mortalidad hospitalaria, 4,9% vs. 7,4% de aquellos tratados con ATC primaria–. El Registro MITI, mejor controlado, encontró una mortalidad hospitalaria prácticamente idéntica (6%) a un año en 3.600 pacientes tratados con una u otra estrategia. Estos datos son más concordantes con la práctica diaria, fuera de las condiciones de un estudio clínico. Cuando se agregan los estudios anteriores al subestudio GUSTO-2B hay una sugerencia de ventaja a favor de la ATC primaria, pero la conclusión es limitada por la heterogeneidad de los regímenes trombolíticos utilizados y los diseños de los estudios.

Keeley y col. (2003), evaluando 23 estudios aleatorizados que incluyeron en total 7.739 pacientes elegibles para tratamiento trombolítico o para angioplastia primaria, constataron que la angioplastia era mejor que el tratamiento trombolítico en cuanto a la reducción de la mortalidad a corto tiempo (7% vs 9%), muerte excluyendo los datos del ensayo SHOCK (5% vs 7%), reinfarto no fatal (3% vs 7%), accidente cerebrovascular (1% vs 2%) y el punto final combinado de muerte, infarto no fatal y ACV (8% vs 14%). Estos resultados establecen que la angioplastia primaria es mejor que el tratamiento trombolítico en el seguimiento a largo tiempo, independientemente del tipo de agente utilizado y si el paciente fue transferido o no para la angioplastia.

Dependiendo de la fuente de datos, la angioplastia primaria puede ser mejor, peor o similar a la terapia trombolítica. La paradoja de los resultados mejores con la ATC primaria en los estudios clínicos en relación con la práctica general puede ser explicada por factores operador y sistema dependientes para ATC primaria y por el diseño de los estudios para la trombolisis. En este sentido cabe destacar que el éxito primario de la ATC primaria se reduce, y la muerte cardiovascular y la cirugía de revascularización por cierre abrupto de arterias coronarias se incrementan en los centros con menos de 200-300 casos al año y operadores con menos de 75 procedimientos anuales.

Para lograr mejores resultados, la trombolisis debería preferirse en centros sin facilidades para practicar angio-

plastia primaria en forma eficaz y expeditiva, y la ATC es una alternativa razonable o preferible en los centros con alto volumen de procedimientos y con programas de angioplastia primaria que funcionen 24 horas al día.

Ambas estrategias, trombolisis y ATC primaria, no deben considerarse antagonicas sino complementarias (Brophy y col.). Los pacientes con alto riesgo de sangrado, como mayores de 70 años, hipertensos, y con infartos extensos que sean admitidos tardíamente quizá se beneficien más con la angioplastia. Los centros sin programas de ATC primaria no deben derivar a sus pacientes con IAM a centros de alta complejidad si esto implica demoras mayores a una hora, excepto en casos seleccionados.

Recomendaciones para la utilización de angioplastia primaria (ACC/AHA)

Clase I

1. Como alternativa a la terapia trombolítica sólo si es realizada en un tiempo adecuado por personal entrenado y apoyado por una infraestructura idónea en centros con alto volumen de procedimientos.

2. Pacientes en shock cardiogénico.

Clase IIa

1. Como estrategia de reperfusión en pacientes elegibles pero que presentan un alto riesgo de sangrado (ACV) con fibrinolíticos.

Clase III

1. Como estrategia de reperfusión en pacientes que no califican para terapia trombolítica por otras razones que riesgo de sangrado.

Conclusiones

La práctica cada vez más frecuente de una política de angioplastia directa para todos o la gran mayoría de los pacientes con IAM, podría resultar en demora en la reperfusión de una proporción importante de casos, generando resultados menos que óptimos. La práctica de ATC primaria por operadores no experimentados podría tener iguales efectos. En centros de pequeño volumen debe existir un protocolo de reperfusión para pacientes con IAM que garantice:

- a) ATC con balón dentro de una ventana de tiempo no mayor a 90 minutos desde el momento en que teóricamente fuera factible el inicio de la trombolisis,
- b) un éxito primario documentado en la reperfusión del vaso culpable con obtención de flujo TIMI II-III mayor al 90%,
- c) un índice de cirugía de revascularización quirúrgica de urgencia no mayor del 5% de los pacientes instrumentados,
- d) una mortalidad global ligada al procedimiento menor del 12%. De no conseguirse estos estándares debe preferirse el uso de trombolíticos.

En resumen, la ATC con balón, o con la colocación de *stents* coronarios si correspondiera, debe preferirse como método de reperfusión precoz en centros seleccionados, con la infraestructura y personal entrenado y asistido que logren realizarla sin demoras y eficazmente. En EE.UU. sólo el 18% de los hospitales cuenta con un programa estable de angioplastia primaria. *Para el resto de los centros, que admiten la gran mayoría de pacientes con IAM, la fibrinólisis debería ser la opción rutinaria.* En los centros que cuentan con ambas opciones con probada eficacia, la estratificación de riesgo de cada paciente proveerá el mejor plan, aboliendo las demoras en el inicio del tratamiento (Fig. 28/22). Por último, es necesario que cada institución conozca sus resultados con ambas técnicas de reperfusión, no extrapolando

Paso 1: Evaluación del tiempo y riesgo

- Tiempo desde el comienzo de los síntomas
- Riesgo de IMCEST
- Riesgo de fibrinólisis
- Tiempo requerido para transporte a un centro con posibilidad de angioplastia primaria

Paso 2: Determinar la estrategia preferida: fibrinólisis versus angioplastia primaria

Si la presentación es menos de tres horas y no hay retardo para una estrategia invasiva, no existe preferencia para determinada estrategia

<p>Es preferible la fibrinólisis si:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Presentación temprana (3 horas o menos desde el inicio de los síntomas) y se presume un retraso para la estrategia invasiva</i> • <i>La estrategia invasiva no es una opción</i> Falta de disponibilidad de laboratorio de angiografía Dificultad en los accesos venosos • <i>Retardo en la estrategia invasiva</i> Tiempo de traslado prolongado Tiempo hasta la realización del procedimiento mayor de 90 minutos 	<p>Es preferible una estrategia invasiva si:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Se dispone de un laboratorio de angiografía con entrenamiento y backup de cirugía</i> Tiempo hasta la realización del procedimiento menor de 90 minutos • <i>Alto riesgo de infarto complicado</i> Shock cardiogénico Clase funcional Killip mayor o igual a 3 • <i>Contraindicaciones para fibrinólisis</i> • <i>Presentación tardía</i> Más de tres horas desde el inicio de los síntomas • <i>El diagnóstico de infarto agudo de miocardio está en dudas</i>
--	--

Fig. 28/22. Evaluación de las opciones de reperfusión en pacientes con IMCEST (Antman E. y col., ACC/AHA Guidelines -2004-).

resultados de estudios clínicos que usualmente son realizados en instituciones de excelencia y no reflejan la realidad de la mayoría de los centros.

La conducta del Instituto Cardiovascular de Rosario es seleccionar la estrategia de reperfusión tomando en cuenta las características basales y perfil de riesgo de cada paciente (Tabla 28/8). De 606 pacientes de una serie consecutiva admitidos a la institución, fueron tratados 379/379 (95,7%) y 390/427 (91,3%) ingresados hasta seis y 12 horas de comenzados los síntomas, respectivamente, con alguna estrategia de reperfusión: trombolíticos 52,3% y ATC primaria 47,6%. Sólo 12 (6,6%) de los 181 pacientes admitidos tardíamente (> 12 horas) recibió reperfusión (Tabla 28/8). Las tasas de mortalidad fueron 4,1%, 4,9% y 20,3% para pacientes tratados < 6 horas, < 12 horas y > 12 horas, respectivamente, luego del inicio de los síntomas. La colocación de *stents* se incrementó en 10 años en un 90% aproximadamente. (Fig. 28/23).

REPERFUSION QUIRURGICA AGUDA

Las guías del ACC/AHA del año 2004 (Antman E. y col.) establecen una serie de recomendaciones puntuales para la reperfusión quirúrgica aguda (CABG) en pacientes con IMCEST.

Recomendación Clase I

1. Se debe considerar la CABG de emergencia o urgencia en pacientes con IMCEST en las siguientes circunstancias:
 - a. Fracaso de la reperfusión por angiografía (ATC) con persistencia del dolor o inestabilidad hemodinámica en pacientes con anatomía coronaria adecuada para la cirugía. (Nivel de Evidencia: B).
 - b. Isquemia persistente o recurrente refractaria a la terapéutica médica en pacientes que presentan una anatomía coronaria adecuada para la cirugía, tienen un área de miocardio en

riesgo significativa, y que no son candidatos para ATC o terapéutica fibrinolítica. (Nivel de Evidencia: B)

- c. En el momento de la reparación quirúrgica de un defecto septal ventricular postinfarto o de una insuficiencia de la válvula mitral. (Nivel de Evidencia: B)
- d. Shock cardiogénico en pacientes menores de 75 años con elevación del ST, BCRI, o infarto posterior que desarrollan shock dentro de las 36 horas del infarto, presentan enfermedad de múltiples vasos o del tronco, y son adecuados para revascularización, la que debe ser realizada dentro de las 18 horas del shock, excepto que el soporte ulterior sea fútil por deseo del paciente o por contraindicaciones para ulterior tratamiento. (Nivel de Evidencia: A)
- e. Arritmia ventricular que compromete la vida en presencia de una estenosis igual o mayor del 50% del tronco y o enfermedad de tres vasos. (Nivel de evidencia: B)

Tabla 28/8. Reperfusión en IMCEST. Trombólisis, ATC primaria y tiempo desde el inicio de síntomas en 606 pacientes consecutivos admitidos al Instituto Cardiovascular de Rosario.

Pacientes / Tiempo de admisión	Reperfusión: N° y (%)
< 6 hs. 379/606	363/379 (95,7 %)
< 12 hs. 427/606	390/427 (91,7 %)
> 12 hs. 181/606	12/181 (6,6%)
<i>Tipo de Reperfusión</i>	
Trombólisis (SK: 51; rtPA:13;	210/401 (52,3%)
TNK-tPA: 31)	191/401 (47,6 %)
ATC Primaria	4 / 164 (2,7 %)
Sin reperfusión y < 12 horas	191/401 (47,6%)
ATC Primaria c/stents	

n = 102/191 (47.6%)

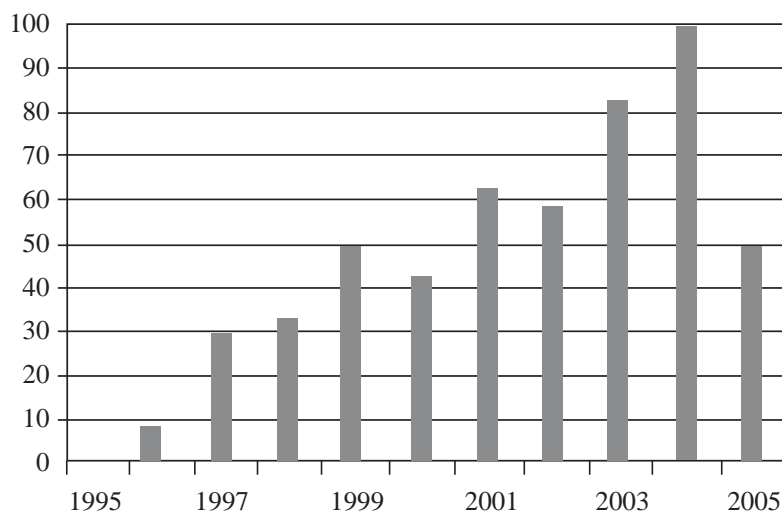


Fig. 28/23. Incremento de la frecuencia de colocación de stents en ATC primaria como tratamiento de IMCEST en 10 años.

Recomendación Clase IIa

1. La CABG de emergencia puede ser útil como estrategia primaria de reperfusión en pacientes que presentan anatomía adecuada, que no son candidatos para fibrinolisis o ATC, y que están en las primeras horas (6 a 12 horas) de un IMCEST en evolución, especialmente si existe lesión de tronco o de varios vasos en forma severa. (Nivel de Evidencia: B)
2. La CABG de emergencia puede ser efectiva en pacientes seleccionados de 75 años o más con elevación del ST, BCRI, o infarto posterior que desarrollan shock dentro de las 36 horas de un IMCEST, presentan lesión severa de tres vasos o del tronco, y son adecuados para revascularización, la que debe ser realizada dentro de las 18 horas del shock. Los pacientes con buen estado funcional previo que son adecuados para revascularización y que aceptan un cuidado invasivo pueden ser seleccionados para una estrategia invasiva. (Nivel de Evidencia: B)

Recomendación Clase III

1. No se debe realizar CABG de emergencia en pacientes con angina persistente y un área pequeña de riesgo si están hemodinámicamente estables. (Nivel de Evidencia: C)
2. No se debe realizar CABG de emergencia en pacientes con reperfusión epicárdica exitosa pero inadecuada reperfusión microvascular. (Nivel de Evidencia: C)

TERAPIA ANTITROMBÓTICA ADYUVANTE A LA REPERFUSIÓN

Efecto protrombótico de la fibrinolisis

La reperfusión precoz, completa y sostenida de la arteria relacionada al infarto es el sustrato del paradigma "reperfusión, salvataje miocárdico, mejoría de la función ventricular y reducción de la mortalidad". En el GUSTO-1, como fuera referido anteriormente, la mortalidad a 30 días fue del 4,4% para los pacientes con flujo TIMI grado 3 y del 8,9% para aquellos con flujo TIMI grado 0-1. Sin embargo, la perfusión completa a los 90 minutos se consiguió sólo en el 33% de aquellos pacientes tratados con estreptoquinasa, aspirina y heparina intravenosa y en el 54% de aquellos que recibieron rtPA, aspirina y heparina.

La reoclusión puede ocurrir en la primera semana en el 5-15% de las arterias reperfundidas y aproximadamente la

mitad ocurre en las primeras 24 horas y se asocia con un incremento sustancial de la mortalidad. En el GUSTO-1, el reinfarto ocurrió en el 4% de los pacientes tratados, ya sea con tPA o SK y heparina intravenosa.

La trombólisis y la retrombosis son procesos simultáneos. La disrupción de los trombos por la trombolisis exógena y endógena y el embolismo de partes de los mismos exponen a la trombina ligada a la fibrina. La trombina activa a las plaquetas, al factor V a Va, lo que conduce a la generación de más trombina vía el complejo protrombinasa, y al factor XIII a XIIIa. Estos procesos se combinan para inducir retrombosis. La heparina puede actuar solo parcialmente porque el factor Xa está protegido dentro del complejo protrombinasa de la heparina-antitrombina.

La terapia trombolítica, a su vez genera plasmina que es un procoagulante por activación del factor V a Va y aceleración de la generación de trombina a través del complejo protrombinasa. Durante la terapia trombolítica exitosa, el balance dinámico entre lisis y retrombosis se inclina a favor de la lisis.

Anticoagulantes

Las recomendaciones ACC/AHA 2007 para el empleo de anticoagulantes en el IMCEST son las siguientes:

Clase I:

1. Los pacientes sometidos a reperfusión con fibrinolíticos deben recibir terapéutica anticoagulante por un mínimo de 48 horas (Nivel de evidencia: C) y preferiblemente por la duración de la hospitalización índice, o hasta el octavo día (si la terapéutica es mantenida por más de 48 horas no es recomendable utilizar heparina no fraccionada por el riesgo de trombocitopenia inducida por heparina con su empleo prolongado: Nivel de evidencia: A).

Los regímenes de anticoagulación con eficacia establecida son:

- a. Heparina no fraccionada (bolo inicial intravenoso de 60 U/kg (máximo 4.000 U) seguido por una infusión intravenosa de 12 U/kg/h (máximo 1.000 U/h) inicialmente, ajustando la infusión para mantener un aPTT de 1,5 a 2,0 veces el control (Nivel de evidencia C).
- b. Enoxaparina (siempre que la creatinina sérica sea menor de 2,5 mg/dL en el hombre y 2,0 mg/dL en la mujer): para pacientes de menos de 75 años, se debe administrar una dosis inicial intravenosa de 30 mg, seguida

15 minutos después por la inyección subcutánea de 1,0 mg/kg cada 12 horas; en pacientes mayores de 75 años, la dosis intravenosa inicial se elimina y la dosis subcutánea se reduce a 0,75 mg/kg cada 12 horas. La dosis de mantenimiento con enoxaparina debe ser continuada por toda la duración de la hospitalización, o hasta el día ocho.

- c. Fondaparinux (siempre que la creatinina sérica sea menor de 3,0 mg/dL): dosis inicial 2,5 mg intravenoso; dosis subsecuentes subcutáneas de 2,5 mg una vez por día. La dosis de mantenimiento debe ser continuada por toda la duración de la hospitalización, o hasta el día ocho.
2. Para pacientes sometidos a angioplastia percutánea que han recibido un régimen de anticoagulación, se recomiendan las siguientes dosis de mantenimiento:
 - a. Si han recibido tratamiento previo con heparina no fraccionada, administrar bolos adicionales de heparina no fraccionada según necesidad para soportar el procedimiento, tomando en cuenta cuando se han administrado antagonistas del receptor GP IIb/IIIa (Nivel de evidencia: C).
 - b. Para pacientes con tratamiento previo con enoxaparina, si la última dosis subcutánea fue administrada dentro de las ocho horas previas, no se debe administrar dosis adicional; si la última dosis subcutánea fue administrada entre 8 y 12 horas antes, se debe administrar una dosis intravenosa de enoxaparina de 0,3 mg/kg.
 - c. Para pacientes tratados previamente con fondaparinux, administrar un tratamiento adicional con un anticoagulante con actividad anti IIa tomando en cuenta si se han administrado antagonistas del receptor GP IIb/IIIa.

Clase III:

1. Debido al riesgo de la trombosis del catéter, el fondaparinux no debe ser utilizado como único anticoagulante para soportar la angioplastia percutánea. Debe ser administrado un anticoagulante adicional con actividad anti-IIa (Nivel de evidencia: C).

Antitrombóticos directos

Hirudina. La hirudina ha sido utilizada asociada a trombolíticos en varios ensayos, con efectos variables, dependientes fundamentalmente del tiempo de administración de la droga en relación con el inicio de la terapia trombolítica.

En el estudio HERO-1, comparando Hirulog (bivalirudina) con heparina en pacientes con IAM tratados con SK, se demostró que el flujo TIMI grado 3 a los 90 minutos fue significativamente mayor con hirulog (48%) que con heparina (35%). Estas diferencias son similares a las que existieron en relación con la permeabilidad del vaso relacionado en el GUSTO-1 a favor de rtPA + heparina IV comparado con SK + heparina IV. Dado que la mejor permeabilidad a los 90 minutos se relaciona directamente con un aumento de la sobrevida, la bivalirudina fue evaluada contra heparina en pacientes con IAM tratados con SK en el estudio de grandes dimensiones (17.000 pacientes) HERO-2. Este estudio no consiguió demostrar reducción de mortalidad a 30 días, punto final primario, si bien hubo reducción significativa de re-infarto. No hubo incremento de hemorragias con bivalirudina.

Agentes antiplaquetarios

Aspirina. Existe una sólida evidencia de beneficio ligado al uso de aspirina en el período precoz del IAM. La mayor evidencia del beneficio de aspirina proviene del estudio ISIS-2.

Este estudio randomizó 17.187 pacientes con “sospecha de IAM” a 160 mg de aspirina oral, SK 1.500.000 U, ambos o ninguno. La aspirina redujo la mortalidad a 35 días en 23%, SK en 25% e interesantemente la combinación de ambos fue aditiva, produciendo una reducción de la mortalidad del 42%; todas las reducciones fueron altamente significativas. No sólo se redujo la mortalidad sino que el reinfarto y el ACV no fatal también mostraron reducciones del 50%.

El beneficio de la aspirina combinada con la estreptoquinasa fue particularmente aparente en pacientes mayores de 70 años, con una reducción de la mortalidad del 23,8 al 15,8%, $p < 0.001$. Esto implica 80 vidas salvadas por cada 1.000 pacientes tratados. A pesar de este efecto clínico de reducción de re-infarto, no hay evidencia convincente de que la aspirina reduzca la reoclusión tardía.

La dosis de aspirina es importante, ya que el incremento de la misma se asocia con sangrado gastrointestinal. El cuerpo de evidencia a favor del efecto benéfico a corto plazo de aspirina en ISIS-2 fue con el uso de 160 mg vía oral. La primera dosis puede variar entre 150 y 325 mg. La ciclooxigenasa plaquetaria es inhibida con 40 mg diarios en terapia crónica, por lo que cualquier dosis más alta debería ser satisfactoria. Sin embargo, el estudio CARS que incluyó pacientes posinfarto mostró mejores resultados en el grupo que recibió 160 mg que en aquel que recibiera 80 mg diarios (con 1 o 3 mg de warfarina: $RIN > 1,4$). De esta forma, se ignora la dosis óptima diaria de aspirina efectiva, pero la práctica ha preferido el uso de una dosis “media” de 100 a 200 mg/día.

La administración de aspirina diaria reduce la morbilidad y mortalidad a largo plazo. La revisión del *Antiplatelet Trialists Collaborative Group* señala que la terapia antiplaquetaria continuada entre una semana y siete años luego del infarto inicial reduce la mortalidad vascular en 13%, el infarto no fatal en 31% y el ACV no fatal en 42% en relación a la observada en el grupo placebo. El efecto está presente en todos los subgrupos considerados. No hay evidencias de que otros agentes, como el dipiridamol utilizado en el período posinfarto, tengan mejor efecto que la aspirina. En el estudio CAPRIE clopidogrel mostró una eficacia algo mejor (8%: estadísticamente significativa) y menor tasa de hemorragias que aspirina en el manejo de eventos a largo plazo en pacientes que sufrieran infarto o ACV previos o fueran portadores de arteriopatía ocluyente de miembros inferiores.

La recomendación de uso de aspirina en el IAM según las guías de ACC/AHA es:

Clase I

1. Debe ser administrada una dosis de 160 a 325 mg desde el día uno del IAM, continuando indefinidamente. La dosis de mantenimiento recomendada es de 75 a 162 mg/día.

Clase IIb

1. Frente a alergia verdadera a aspirina, se puede sustituir por otros agentes antiplaquetarios como clopidogrel.

Inhibidores de los receptores glicoproteicos GP IIb/IIIa

plaquetarios. Como se refirió anteriormente en Síndromes isquémicos agudos sin elevación del ST –angina inestable e IMSEST– una amplia investigación de los inhibidores de los receptores plaquetarios en el escenario de la angioplastia en angina inestable e infarto de miocardio y en el tratamiento clínico de los SIAs sin elevación del ST en la UCC ha probado que los mismos son beneficiosos cuando se administran con aspirina y heparina *versus* aspirina más heparina. La magnitud del beneficio es mayor cuando son utilizados en el laboratorio de hemodinamia que en la UCC (ATC de urgencia o electiva en angina inestable e IMSEST y ATC primaria o por isquemia recurrente en el

IMCEST). Recientemente, han sido completados varios estudios dirigidos a determinar la mejor dosis para obtener los índices más altos de permeabilidad coronaria cuando son administrados como terapia adyuvante de la trombólisis como tratamiento del IMCEST (TAMI-8, IMPACT-MI, PARADIGM II, RAPPORT).

Los estudios precedentes utilizaron dosis plenas de trombolíticos, pero quizá dosis menores –tendientes a reducir las complicaciones hemorrágicas manteniendo altos índices de permeabilidad–, sean una opción terapéutica más interesante. Esta hipótesis fue testeada en los estudios GUSTO-V ACS y ASSENT 3, cuyos resultados mostraron reducción de muerte y re-infarto pero a costa de una alta incidencia de hemorragias. En el ámbito del tratamiento en la unidad coronaria no es una medicación que se utilice en forma rutinaria (recomendación clase IIb, evidencia A).

Clopidogrel. Dos estudios complementarios sentaron las bases para la administración rutinaria de clopidogrel, tan pronto como sea posible, en el curso de un IMCEST. En el COMMIT Trial 45.852 pacientes admitidos dentro de las 24 horas desde la iniciación de los síntomas de IAM con signos electrocardiográficos se asignaron aleatoriamente a clopidogrel 75 mg diarios o placebo en adición a aspirina por el término de la estadía hospitalaria (media 15 días en sobrevivientes). Los puntos finales co-primarios fueron: 1) el compuesto por muerte, reinfarto o ACV y, 2) muerte por cualquier causa. Ambas comparaciones se efectuaron al final del período de tratamiento.

Se observó una reducción del 9%, altamente significativa, del punto final primario muerte o re-infarto. También se redujo independientemente la mortalidad en 7% ($p=0,03$). Estos efectos sobre mortalidad, re-infarto y ACV fueron constantes a través de un amplio rango de pacientes e independientes de los otros tratamientos usados.

Considerando todas las hemorragias fatales, hemorragias que requirieron transfusión o cerebrales, no hubo exceso de riesgo ligado a clopidogrel, ni en la población total ni en el grupo de pacientes mayores de 70 años tratado con fibrinolíticos. El beneficio se observó tanto en los tratados como en los no tratados con trombolíticos. En conclusión, el agregado de 75 mg diarios de clopidogrel a aspirina y otros tratamientos estándar, como la fibrinólisis, es de beneficio conservando la seguridad.

En el CLARITY, un estudio de doble ciego angiográfico-clínico en 3.500 pacientes de hasta 75 años con IMCEST tratados con fibrinólisis, el agregado de una dosis de carga de 300 mg seguido de 75 mg diarios de clopidogrel redujo en 36% el punto final primario constituido por porcentaje de vasos culpables ocluidos (TIMI 0-1) a 3,5 días post-randomización o, en ausencia de coronariografía, muerte o infarto al tiempo en que debió practicarse el estudio angiográfico, y el punto final clínico constituido por muerte cardiovascular, reinfarto o isquemia recurrente con necesidad de revascularización a 30 días en 20%. La incidencia de hemorragia mayor e intracranial fue similar en ambos grupos.

En CLARITY se utilizó dosis de carga de clopidogrel mientras en COMMIT no, debido en parte a que este último se inició en 1999 (antes de la generalización del uso de dosis de carga de clopidogrel) y en parte al temor del incremento de hemorragias en una población tratada con agentes líticos. De todas maneras, el beneficio ligado al uso de clopidogrel se evidenció precozmente en COMMIT. Es posible que un ligero incremento de la actividad antiplaquetaria adicionando al producido por la de la aspirina sea suficiente para conferir precozmente el beneficio ligado a la maximización de la

terapia antiagregante.

Los resultados de estos ensayos significaron la primera reducción de mortalidad en el IMCEST con agentes antiplaquetarios desde 1988, en que ISIS-2 demostró una reducción del 23% de la misma. Un alto porcentaje de la población incluida en COMMIT recibió las medicaciones estándares recomendadas por guías, por lo que el efecto de clopidogrel debe considerarse como aditivo a las mismas.

Los resultados de COMMIT son consistentes con los de CLARITY y con los conocidos del uso del clopidogrel en el escenario de la intervención coronaria percutánea y de los síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST. Persiste la duda sobre si el inicio de la terapia con clopidogrel debe ser precedida por dosis de carga.

La recomendación actual para el empleo de clopidogrel en el período hospitalario es Clase I, con Nivel de Evidencia A. En el período pre-hospitalario no hay evidencias. La dosis es de 75 mg cada 24 horas precedida de una toma de cuatro comprimidos de 75 mg.

En caso de decidirse reperfusión mecánica se debe administrar dosis de carga de clopidogrel que ha demostrado su eficacia en prevenir, al igual que la ticlopidina, la trombosis aguda de stents.

TERAPIA NO ANTITROMBÓTICA

β bloqueantes. Los β bloqueantes reducen el consumo miocárdico de oxígeno por su efecto reductor sobre la frecuencia cardíaca, presión arterial y tensión parietal miocárdica. Pueden limitar el tamaño del infarto, reducir la ruptura cardíaca y mejorar la función ventricular y la mortalidad. Debido a su efecto antiadrenérgico pueden también reducir las arritmias malignas de la primera fase del IAM.

La terapia precoz con β bloqueantes intravenosos seguida de orales se estableció como recomendación de uso rutinario luego de la información aportada por 27 estudios. Sin embargo, estos ensayos se desarrollaron en la era prefibrinolítica y la aceptación de sus conclusiones varía mucho entre países, reflejando incertidumbres respecto a la aplicabilidad de sus resultados a la vida real. Dos estudios de grandes dimensiones contemporáneos aportaron nueva evidencia que modifica la indicación rutinaria anterior del uso de estos agentes.

El COMMIT es un estudio randomizado de 46.000 sujetos con IMCEST, que asignó pacientes a tratamiento precoz con Metoprolol intravenoso seguido de oral, o placebo, (y a clopidogrel o placebo –ver más arriba-) por la duración del período hospitalario (media 15 días). Este estudio de grandes dimensiones incluyó el doble de pacientes que todos los estudios previos y tuvo el triple de eventos que los mismos.

Ninguno de los puntos finales co-primarios de eficacia [1) el compuesto por muerte, re-infarto o paro cardíaco, y 2) mortalidad por todas las causas durante el período hospitalario] fueron reducidos significativamente por el tratamiento con metoprolol. Hubo reducciones individuales de re-infarto y de fibrilación ventricular de alrededor de 17%, pero este beneficio fue contrabalanceado por un exceso de 30% de shock cardiogénico.

El exceso de shock cardiogénico –observado preferentemente en pacientes de mediano y alto riesgo para desarrollarlo– se presentó sólo durante los días 0-1 posteriores a la admisión, mientras que las reducciones de re-infarto y fibrilación ventricular emergieron en los días siguientes. Consecuentemente, el efecto global sobre muerte, reinfarto, paro cardíaco o shock cardiogénico - o beneficio clínico neto- fue significativamente favorable en los días siguientes, durante el tratamiento con metoprolol oral. Hubo un sustancial incremento de riesgo

en pacientes hemodinámicamente inestables y moderado beneficio neto en aquellos relativamente estables luego de los días 0-1.

En consecuencia, los resultados de COMMIT sugieren que sería prudente considerar comenzar con terapia β bloqueante durante la internación sólo cuando la condición hemodinámica luego del infarto se haya estabilizado, alrededor del segundo o tercer día en adelante.

Las recomendaciones ACC/AHA 2007 para el empleo de β bloqueantes en el IMCEST son las siguientes:

Clase I:

1. Se debe iniciar la terapéutica con β bloqueantes en las primeras 24 horas en pacientes que no presentan ninguna de las siguientes contraindicaciones: 1) signos de insuficiencia cardíaca, 2) evidencias de un estado de bajo volumen minuto, 3) riesgo aumentado de shock cardiogénico, o 4) otras contraindicaciones relativas para el empleo de estas drogas (intervalo PR mayor de 0,24 segundos, bloqueo de segundo o tercer grado, asma activa, o reactividad de la vía aérea) (nivel de evidencia: B).
2. Los pacientes con contraindicaciones dentro de las primeras 24 horas de un IMCEST deben ser reevaluados como candidatos para el empleo de β bloqueantes como prevención secundaria (Nivel de evidencia: C).
3. Los pacientes con insuficiencia ventricular izquierda moderada o severa deben recibir terapéutica con β bloqueantes en un esquema de titulación gradual (Nivel de evidencia: B).

Clase IIa:

1. Es razonable administrar un β bloqueante intravenoso en el momento de la presentación de un IMCEST en pacientes que están hipertensos y que no tienen ninguna de las siguientes contraindicaciones: 1) signos de insuficiencia cardíaca, 2) evidencias de un estado de bajo volumen minuto, 3) aumentado riesgo para shock cardiogénico, o 4) otras contraindicaciones relativas para el empleo de estas drogas (intervalo PR mayor de 0,24 segundos, bloqueo de segundo o tercer grado, asma activa, o reactividad de la vía aérea) (nivel de evidencia: B).

Clase III:

1. No se debe administrar un β bloqueante intravenoso en pacientes con IMCEST que presentan alguna de las siguientes contraindicaciones: 1) signos de insuficiencia cardíaca, 2) evidencias de un estado de bajo volumen minuto, 3) aumentado riesgo para shock cardiogénico, o 4) otras contraindicaciones relativas para el empleo de estas drogas (intervalo PR mayor de 0,24 segundos, bloqueo de segundo o tercer grado, asma activa, o reactividad de la vía aérea) (nivel de evidencia: A).

El efecto de la administración continuada por vía oral de β bloqueantes luego de un IAM, ha sido comprobado en más de 35.000 pacientes en la era pretrombolítica. El resultado conjunto es una reducción de la mortalidad y del reinfarcto a largo plazo de 20-25%.

A pesar de la evidencia clara de beneficio, estudios observacionales indican que hay una subutilización de los β bloqueantes orales. Al momento del alta hospitalaria tras un IMCEST sólo el 35% de los pacientes recibe esta terapéutica entre las indicadas a utilizar por mediano o largo plazo. Todavía se debate si los β bloqueantes orales deben prescribirse rutinariamente como prevención secundaria a todos los pacientes post IAM sin contraindicaciones, o si la atención debe focalizarse sobre los de mayor riesgo, que fueron los que obtuvieron mayor beneficio en los estudios a largo plazo.

La recomendación de uso de β bloqueantes en forma prolongada en el IAM según guías de ACC/AHA son:

Clase I

1. En todos los pacientes, excepto los de bajo riesgo, sin contraindicación para terapia con β bloqueantes. El tratamiento, comenzado en la fase aguda luego de la estabilización (48 horas), debe continuar indefinidamente.

Clase IIa

1. Pacientes de bajo riesgo sin contraindicaciones para terapia con β bloqueantes.

Inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina

(IECA). La racionalidad para el uso de los inhibidores de la ECA es que durante la fase temprana del IAM hay una activación del sistema renina-angiotensina, acompañado de consecuencias deletéreas, incluyendo aumento de la resistencia periférica, frecuencia cardíaca, reducción de la perfusión coronaria y alteración de la actividad fibrinolítica endógena. Tres estudios no selectivos de grandes dimensiones de los efectos de la administración rutinaria de lisinopril (GISSI-3) o captopril (ISIS-3 y Estudio Chino) durante 35 días en el IAM mostraron, en conjunto, una reducción de la mortalidad de seis vidas salvadas por cada 1.000 pacientes tratados; $2p < 0,0002$. Una revisión de los estudios de administración temprana, no selectiva y rutinaria, de IECA en 98.496 pacientes con IAM mostró que la administración inmediata al diagnóstico de estos fármacos es segura, bien tolerada y produce un beneficio modesto pero significativo de reducción de la mortalidad a 30 días. El 80% de las vidas salvadas se opera durante la primera semana luego de sufrir el infarto agudo.

Por su parte, la estrategia selectiva de comenzar la administración de agentes IECA algunos días después del inicio del IAM, sólo en pacientes con insuficiencia cardíaca clínica y/o evidencia objetiva de disfunción ventricular izquierda se basa en tres estudios: SAVE, AIRE y TRACE, comprendiendo alrededor de 6.000 pacientes. Estos estudios demuestran en conjunto un efecto importante y significativo de reducción de mortalidad (22 a 40%) a mediano y largo plazo.

Puede concluirse que la administración de cualquiera de los fármacos IECA, ya que la acción es efecto de clase y no de determinados genéricos, puede comenzarse 24 horas luego de haber estabilizado al paciente y administrado aspirina, trombolíticos y β bloqueadores (en ausencia de contraindicaciones para ellos). Si el paciente es de bajo riesgo, su función ventricular es buena y/o no tiene síntomas de insuficiencia cardíaca, podrán discontinuarse los IECA previo al alta o algunas semanas después. Recientemente se ha aclarado el rol del uso de los inhibidores de la ECA en pacientes con infarto y función ventricular normal o levemente deprimida. El estudio HOPE demostró una reducción del punto final combinado muerte, IAM no fatal o ACV de 22% ($2p = 0,000002$) a cuatro años en pacientes que recibieron ramipril luego de eventos isquémicos –cardíacos, cerebrales o enfermedad arterial periférica– como prevención secundaria. Estos resultados significan la prevención de 1.000.000 de eventos (muerte, infarto o ACV) anuales en una perspectiva de uso mundial.

Con respecto al perfil de seguridad, la hipotensión persistente y la disfunción renal fueron reportados, en todos los estudios, más frecuentemente en los pacientes que recibían IECA que en los controles.

La recomendación de uso de los IECA en el IAM según las guías de ACC/AHA son:

Clase I

1. Pacientes dentro de las 24 horas de “sospecha de infarto de miocardio” con elevación de segmento ST en dos o más derivaciones anteriores o con clínica de insuficiencia

cardiaca, en ausencia de hipotensión o contraindicaciones conocidas al uso de IECA.

2. Pacientes con infarto de miocardio y fracción de eyección ventricular izquierda menor al 40 % o con clínica de insuficiencia cardiaca (disfunción sistólica) durante y después de la convalecencia del IAM.

Clase IIa

1. Pacientes recientemente recuperados de un infarto de miocardio con función ventricular izquierda normal o levemente deprimida.

Nitratos. Estudios experimentales demuestran que los nitratos pueden reducir la demanda miocárdica de oxígeno y la tensión parietal durante el IAM mediante la reducción de la pre y poscarga. Por medio de la reducción del espasmo coronario, los nitritos pueden incrementar el flujo coronario al miocardio isquémico. Se ha demostrado que ambos efectos pueden, en animales y humanos, reducir el tamaño del IAM. Los resultados del uso de nitritos en el IAM no han sido conclusivos. Un metaanálisis de siete estudios con 2.041 pacientes conducido en la década de los 80 sugirió que el uso de nitroglicerina o nitroprusiato de sodio IV reducían la mortalidad en 35% (Yusuf S. y col., 1988). Sin embargo, más recientemente los efectos de nitratos y nitroglicerina han sido testeados en dos grandes estudios, ISIS-4 y GISSI-3 respectivamente, acumulando entre ambos más de 77.000 pacientes con IAM. El análisis conjunto de ambos estudios no probó efectos benéficos de ambos fármacos sobre la mortalidad. Tampoco el estudio ESPRIM, de los efectos de molsidomina, un dador de óxido nítrico, mostró resultados positivos en pacientes con IAM. No existen evidencias, por otro lado, de efecto deletéreo de los nitritos combinados con β bloqueantes, aspirina y trombólisis. El uso específico no rutinario para pacientes con falla de bomba o isquemia continuada o recurrente parece ser beneficioso.

La recomendación de uso de nitroglicerina intravenosa en el IAM según guías de ACC/AHA son:

Clase I

1. Durante las primeras 24 a 48 horas en pacientes con IAM e insuficiencia cardiaca, infartos anteriores extensos, isquemia persistente e hipertensión arterial.
2. Luego de 48 horas en pacientes con angina recurrente o persistencia de insuficiencia cardiaca.

Clase IIa

Ninguna

Clase IIb

Durante 24 o 48 horas en todos los pacientes con IAM sin hipotensión, isquemia o falla de bomba. Los beneficios probablemente sean escasos y su uso no está bien establecido en la practica actual.

Clase III (evidencia de efecto deletéreo)

No se deben administrar nitratos en pacientes con presión arterial sistólica menor de 90 mm Hg o menos de 30 mmHg del nivel basal, bradicardia severa (menos de 50 latidos por minuto), taquicardia (más de 100 latidos por minuto) o infarto de ventrículo derecho.

Bloqueadores de los canales de calcio. La racionalidad del uso de los calcioantagonistas se basa en su capacidad para disminuir el consumo miocárdico de oxígeno mediante la reducción de la presión arterial y la contractilidad. El verapamilo y el diltiazem también reducen la frecuencia cardiaca. Estos mecanismos podrían ser de beneficio durante el IAM.

Los estudios del uso rutinario de nifedipina en el IAM durante la fase aguda o posalta mostraron un incremento no

significativo de la mortalidad. Los estudios con diltiazem y verapamilo arrojaron resultados con tendencia a la reducción no significativa de la mortalidad, salvo el DAVIT-2, que sugiere una reducción significativa de la mortalidad y del reinfarcto (20%). El metaanálisis de los efectos de los calcioantagonistas en pacientes con IAM muestra un modesto incremento de la mortalidad del 4%.

La recomendación de uso de calcio-antagonistas en el IAM según guías de ACC/AHA son:

Clase I

1. Ninguna.

Clase IIa

1. Verapamilo o diltiazem pueden administrarse en pacientes con IAM en los cuales los β -bloqueantes están contraindicados o son inefectivos, para alivio de la isquemia o control de la frecuencia ventricular elevada en pacientes con fibrilación auricular, en ausencia de insuficiencia cardiaca, disfunción ventricular izquierda o bloqueo A-V.

Clase IIb

En IMSEST (infarto sin elevación de ST) el diltiazem puede administrarse a pacientes sin congestión pulmonar o disfunción ventricular izquierda (indicación selectiva). Puede ser agregado a terapia estándar luego de las 24 horas de evolución.

Clase III

1. Nifedipina (acción corta) está contraindicada como tratamiento de rutina del IAM por su efecto inotrópico negativo y la activación simpática refleja, taquicardia e hipotensión asociada con su uso.
2. Diltiazem y verapamilo están contraindicados en pacientes con IAM y disfunción ventricular izquierda o insuficiencia cardiaca.

Modulación metabólica del tejido isquémico-reperfundido en el IAM. El concepto de la protección metabólica del tejido isquémico durante el IAM se basa en el hecho de que la glucosa puede ser metabolizada anaerómicamente y es capaz de proveer ATP glicolítico al compartimiento citosólico. Además, los niveles elevados de ácidos grasos, que son tóxicos y productores de arritmias en el IAM, son reducidos por la infusión de altas concentraciones de glucosa. Debido a que la entrada de glucosa a la célula miocárdica es promovida por la insulina, en la década de 1960 fueron utilizadas infusiones de glucosa, insulina y potasio (GIK), sin haberse comprobado su utilidad en estudios adecuados.

Si bien los estudios clínicos previos con GIK carecían de los estándares que se exigen para los actuales, y eran de pequeñas dimensiones, careciendo de potencia para detectar diferencias moderadas, un metaanálisis de sus resultados en 2.000 pacientes con IAM, mostró una consistente reducción de la mortalidad del 28% (I.C. 95%: 14-83%; $p = 0,004$). Las dosis usadas fueron muy variadas, así como la vía, duración de la administración y la concentración de glucosa. Si se toman en cuenta sólo los cuatro estudios que utilizaron concentraciones altas de GIK, el efecto sobre la mortalidad es aún mayor (reducción de 47%; $2 p = 0,117$).

Con el objeto de evaluar: a) la factibilidad del uso de la solución GIK en el IAM en la práctica contemporánea, y b) su efecto sobre puntos finales clínicos tendientes a justificar la realización de un estudio definitivo de gran escala, el grupo ECLA (Estudios Cardiológicos Latinoamérica) planificó y coordinó el Estudio Piloto GIK en 407 pacientes admitidos a 29 hospitales de seis países latinoamericanos.

Si bien los resultados del Estudio Piloto sugerían reducción de eventos en la población tratada con la solución de glucosa, insulina y potasio, incluyendo una sustancial

reducción de mortalidad en la población que fuera sometida a alguna estrategia de reperfusión, el estudio definitivo CREATE, con 16.000 pacientes incluidos en diferentes regiones del mundo, no demostró efecto alguno sobre la mortalidad a 30 días ni otros eventos mayores, subrayando la necesidad de basar conductas terapéuticas en evidencias aportadas por estudios de grandes dimensiones o suma de ensayos de moderado tamaño.

Agentes reductores de niveles plasmáticos de colesterol.

Es reconocida la necesidad de reducir a largo plazo los niveles plasmáticos de colesterol LDL y total luego de la ocurrencia de cualquier evento aterotrombótico. Recientemente, sin embargo, han surgido claras evidencias (estudios MIRACLE, PROVE-IT, TNT) del beneficio del uso precoz de estatinas durante los primeros días luego de un síndrome isquémico agudo. En los primeros días ya hay efecto aparente de reducción de eventos isquémicos que alcanza significación estadística al cabo de dos semanas.

Las estatinas podrían tener efecto beneficioso en esta etapa no ya por la mínima reducción de niveles lipídicos que podrían inducir en pocos días sino por otros efectos no conocidos. Las propiedades reológicas circulatorias y un efecto antiinflamatorio sobre las placas vulnerables podrían ser las bases que justifiquen su uso desde las primeras horas luego de un evento coronario.

CONDUCTA POSTERIOR AL INFARTO DE MIOCARDIO

Los pacientes con isquemia miocárdica espontánea o provocada en los días o semanas que siguen a un IAM, independientemente de si recibieron o no terapia fibrinolítica, deben someterse a una evaluación angiográfica coronaria electiva con subsecuente consideración de revascularización percutánea o quirúrgica. Existe, como en el caso de los pacientes con angina inestable, una considerable variabilidad en el empleo de la cinecoronariografía e intervención por catéter en los pacientes con IAM no complicado y con función ventricular normal. Aunque algunos centros practican rutinariamente la angiografía y angioplastia coronarias en los días que siguen al IAM en prácticamente todos los pacientes, los datos disponibles sugieren que tal estrategia de manejo no salva miocardio ni reduce la incidencia de infarto o muerte. La intervención rutinaria por catéter no otorga beneficios en ausencia de isquemia espontánea o inducible en las horas, días o semanas que siguen a un IAM tratado con trombolisis, esté el vaso permeable o no. Por el contrario, en el período agudo se asocia con una incidencia mayor de complicaciones, incluyendo hemorragia, ACV y cirugía de revascularización de urgencia.

En definitiva, la coronariografía y subsecuente revascularización deberían ser reservadas para sobrevivientes de IAM que tienen isquemia espontánea o inducible.

Indicaciones para angiografía y posible angioplastia coronaria según guías ACC/AHA

Clase I

1. Pacientes con episodios isquémicos espontáneos o provocados por mínimos esfuerzos durante la convalecencia de un IAM.
2. Previo a tratamiento definitivo de una complicación mecánica del IAM, como insuficiencia mitral aguda, comunicación interventricular, pseudoaneurisma o aneurisma del ventrículo izquierdo.
3. Pacientes con inestabilidad hemodinámica persistente.

Clase IIa

1. Frente a sospecha de etiología no trombótica del IAM,

como embolismo coronario, algunas discrasias hematológicas (ej.: síndrome antifosfolípido) o metabólicas, o espasmo coronario.

2. Sobrevivientes de IAM con función sistólica ventricular izquierda deprimida ($\leq 40\%$), insuficiencia cardiaca, revascularización previa o arritmias malignas.
3. Sobrevivientes de IAM con insuficiencia cardiaca inicial pero subsecuente función ventricular izquierda preservada.

Clase IIb

1. Angiografía rutinaria en todos los pacientes con IAM para detectar arterias ocluidas persistentemente en un intento de revascularizarlas, o identificar pacientes con enfermedad de tres vasos.
2. Todos los pacientes con IMSEST.
3. Recurrencia de taquicardia o fibrilación ventricular en pacientes sin evidencia de isquemia continuada.

Clase III

1. Angiografía y subsecuente angioplastia transluminal coronaria rutinarias de la arteria responsable del infarto, días después de terapia trombolítica.

EL FUTURO

El futuro real para el IAM no estará quizás en las estrategias de reperfusión, porque aunque ellas se hagan más y más efectivas, siempre habrá pasado un tiempo crítico entre el inicio de los síntomas y la restauración del flujo coronario. El verdadero beneficio estará, sin dudas, en la prevención del evento vascular. Las drogas inhibitorias de la HMG Co-A reductasa han demostrado prevenir eventos coronarios; y con una estrategia más agresiva de uso de las drogas hipolipemiantes y una mayor aceptación de dietas pobres en grasas aún podrá lograrse una mejor prevención del IAM. A pesar de ello, continuará habiendo pacientes que padezcan un IAM pese al uso de estatinas, aspirina, β bloqueantes y posiblemente IECA. Para estos pacientes, probablemente ocupen un lugar prominente las drogas que promuevan la "pasivización" de la placa aterosclerosa, inhibiendo las metaloproteinasas, enzimas involucradas en la fisura de la misma. Si bien algunas herramientas innovadoras como el poder detectar a las "placas activas" por imágenes intravasculares y la posibilidad de "tapizar" el segmento coronario enfermo con polímeros biodegradables y sistemas de liberación local de drogas transferidas por genes, parecen todavía alejadas, es indudable que podrán ser diseñadas en un futuro cercano. Con el más amplio conocimiento actual de las causas y mecanismos que "inestabilizan" a las placas, se está en la actualidad en mejor posición para reducir sus complicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

- Alexander K., Newby K., Cannon C.: Acute coronary care in the elderly, Part I. Non-ST-Segment-Elevation acute coronary syndromes. A Scientific Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology. *Circulation* 115:2549-2007
- Alexander K., Newby K., Cannon C.: Acute coronary care in the elderly, Part II. ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. A Scientific Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology. *Circulation* 115:2570-2007
- Ambrose J., Dangas G.: Unstable angina: current concepts of pathogenesis and treatment. *Arch Intern Med* 160:25-2000
- Andersen H., Nielsen T., Rasmussen K.: A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 349:733-2003
- Antman E., Anbe D.: ACC/AHA Guidelines for the management of patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. Executive Sum-

- mary. *Circulation* 110:588-2004
- Antman E., Morrow D., Mc Cabe J.: Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST elevation myocardial infarction;(ExTRACT) *N Engl J Med* 354:1477-2006
- Antman E., Hand M., Armstrong P.: 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the management of patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 117:296-2008
- Ayala T., Schulman S.: Pathogenesis and early management of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Cardiol Clin* 24:19-2006
- Bhatt D., Keith A., Fox M. (CHARISMA Investigators): Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 354:1706-2006
- Borja J.: Role of low-molecular-weight heparin in the management of acute coronary syndromes. *Curr Opin Cardiol* 17:608-2002
- Braunwald E., Antman E., Beasley J.: ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 40:1366-2002
- Brian Gibler W., Cannon C., Blomkalns A.: Practical implementation of the Guidelines for unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction in the emergency department. *Circulation* 111:2699-2005
- Brophy J., Bogaty P.: Primary angioplasty and thrombolysis are both reasonable options in acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 141:292-2004
- Canadian Cardiovascular Society Working Group: Applying the new STEMI Guidelines: 1. Reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction. *CMAJ* 171:10-2004
- Cannon C.: Acute coronary syndromes: risk stratification and initial management. *Cardiol Clin* 23:401-2005
- Chen Z., Pan H., Chen Y.: (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 366:1622-2005
- COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group: Addition of clopidogrel to aspirin in 45 582 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 366:1607-2005
- Conti A., Berni G.: Management strategy of chest pain patients with or without evidence of acute coronary syndrome in the emergency department. *Europ J Emerg Med* 9:351-2002
- Devos P., Chiolero R., van den Berghe G.: Glucose, insulin and myocardial ischaemia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 9:131-2006
- Estess J., Topol E.: Fibrinolytic treatment for elderly patients with acute myocardial infarction. *Heart* 87:308-2002
- Hamm C., Bertrand M., Braunwald E.: Acute coronary syndrome without ST elevation: implementation of new guidelines. *Lancet* 358:1533-2001
- Herrick J.: Clinical features of sudden obstruction of coronary arteries. *JAMA* 2015-1912
- Iqbal O., Messmore H., Hoppensteadt D.: Thrombolytic drugs in acute myocardial infarction. *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis* 6:1-2000
- Karen A., Newby K., Cannon C.: Acute coronary care in the elderly, part I. Non-ST-Segment-Elevation Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 115:2549-2007
- Karen A., Newby K., Cannon C.: Acute coronary care in the elderly, part II. ST-Segment-Elevation Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 115:2570-2007
- Keeley E., Boura J., Grines C.: Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 361:13-2003
- McCullough P., Gibson C., Dibattiste P.: Timing of angiography and revascularization in acute coronary syndromes: an analysis of the TACTICS-TIMI-18 trial. *J Interv Cardiol* 17:81-2004
- Mehta R., Roe M., Chen A.: Recent trends in the care of patients with non-ST-Segment elevation acute coronary syndromes. Insights from the CRUSADE initiative. *Arch Intern Med* 166:2027-2006
- Oliver M., Kurien V., Greenwood T.: Relation between serum free fatty acids and arrhythmias and death after acute myocardial infarction. *Lancet* 710-1968
- Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS-2) Investigators: Effects of recombinant hirudin (leperudin) compared with heparin on death, myocardial infarction, refractory angina and revascularization procedures in patients with acute myocardial ischemia without ST elevation: a randomized trial. *Lancet* 353:429-1999.
- Orlandini A., Tuero E., Díaz R., Paolasso E.: Valor del Ecocostress en la unidad de Dolor de Pecho. Presentado ante EUROECO, Praga, 1997.
- Panel de Expertos Rioplatenses sobre Estrategias y Manejo de los Síndromes Coronarios Agudos sin elevación de ST. Punta del Este, ROU, Julio 1999.
- PARADIGM trial: Combining thrombolysis with the platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor lamifiban: results of the Platelet Aggregation Receptor Antagonist Dose Investigation and Reperfusion Gain in Myocardial Infarction. *Amer J Coll Cardiol* 32:2003-1998
- Peacock W., Hollander J., Smalling R.: Reperfusion strategies in the emergency treatment of ST-segment elevation myocardial infarction. *Amer J Emerg Med* 25:353-2007
- Peters R., Joyner C., Bassand J., for the OASIS-6 investigators: The role of fondaparinux as an adjunct to thrombolytic therapy in acute myocardial infarction: a subgroup analysis of the OASIS-6 trial. *European Heart J* 29:324-2008
- Pilote L., Beck Ch., Eisenberg M.: Comparing invasive and noninvasive management strategies for acute myocardial infarction using administrative databases. *Amer Heart J* 155:42-2008
- Pocock S., Henderson R., Rickards A.: Meta-analysis of randomized trials comparing coronary angioplasty with bypass surgery. *Lancet* 346:1184-1995
- PRavastatin Or atorVastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction trial: Lipoprotein-associated phospholipase A2 and its association with cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes in the PROVE IT-TIMI 22. *Circulation* 113:1745-2006
- Ravkilde J., Nissen H.: Independent prognostic value of serum creatinine-kinase isoenzyme MB mass, cardiac Troponin T and Myosin light chain levels in suspected acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 25:574-1995
- Report of a Task Force of the European Society of Cardiology: Acute myocardial infarction: pre hospital and in-hospital management. *Europ Heart J* 43-1996
- Roberts R., Rogers W., Mueller H.: Immediate versus deferred beta-blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction: results of the Trombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) II-B Study. *Circulation* 83:422-1991
- Rogers W., Bowlby L., Chandra N.: Treatment of the Myocardial Infarction in the United States (1990 to 1993): observations from the National Registry in Myocardial Infarction. *Circulation* 90: 2103-1994
- Ross A., Molhoek P., Lundergan C.: Randomized comparison of enoxaparin, a low-molecular-weight heparin, with unfractionated heparin adjunctive to recombinant tissue plasminogen activator thrombolysis and aspirin (HART II). *Circulation* 104:648-2001
- Russell P. Tracy: Inflammation in Cardiovascular disease. Cart, Horse, or Both?. *Circulation*, 97: 2000-1998
- Russell Ross: Atherosclerosis: An Inflammatory disease?. *N Engl J Med* 334:1115-1999
- Addition of Clopidogrel to Aspirin and Fibrinolytic Therapy for Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation Sabatine M., Cannon C., Gibson C.: The CLARITY-TIMI 28 Investigators. *N Engl J Med* 352:1179-2005
- Scandinavian Sinvastatin Survival Group: Randomized trial of cholesterol lowering in 4.444 patients with coronary heart disease. The Scandinavian Sinvastatin Survival Study. *Lancet* 344: 1383-1994

Sharma G., Deupree R., Khuri S.: Coronary bypass surgery improves survival in high-risk unstable angina: results of a Veterans Administration Cooperative Study with an 8-year-old follow-up. *Circulation* 84:III-260-1991

Simes R., Topol E., Holmes D., for the GUSTO-1 Investigators. The link between the angiographic substudy and mortality outcomes in a large randomised trial of myocardial reperfusion: the importance of early and complete infarct artery reperfusion. *Circulation* 91: 1923-1995

Simes J., Weaver D., Ellis S.: Overview of randomised clinical trials of primary PTCA and thrombolysis in acute myocardial infarction. *Circulation* (8 Suppl. I): I-331-1996

Simes R., Granger C., Antman E.: Impact of hirudin versus heparin on mortality and (re)infarction in patients with acute coronary syndromes: a prospective meta-analysis of the GUSTO IIb and TIMI 9b trials. *Circulation* 94:1-430, 1996

Simpson D., Siddiqui A., Scott L.: Reteplase: a review of its use in the management of thrombotic occlusive disorders. *Am J Cardiovas Crugs* 6:266-2006

Sodi-Pallares D., Testelli M., Fischleder B.: Effects of an intravenous infusion of a potassium-glucose-insulin solution on the electrocardiographic signs of myocardial infarction. *Am J Cardiol* 9:166-1962

SWIFT (Should We Intervene Following Thrombolysis?): Trial of delayed elective intervention versus conservative treatment after thrombolysis with anistreplase in acute myocardial infarction. *B. Med. J.* 302:555-1991

The CAPTURE Investigators: Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low dose heparin during percutaneous coronary revascularization *N Engl J Med* 336:1689-1997

The CREATE Trial Group Investigators: Effects of Reviparin, a Low-Molecular-Weight Heparin, on Mortality, Reinfarction, and Strokes in Patients With Acute Myocardial Infarction Presenting With ST-Segment Elevation. *JAMA* 293:427-2005

The CREATE-ECLA Trial Group Investigators: Effect of Glucose-Insulin-Potassium Infusion on Mortality in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: The CREATE-ECLA Randomized Controlled Trial. *JAMA* 293:437-2005

The EPILOG Investigators: Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization *N Engl J Med* 36:1689-1997

The EPISTEM Investigators: Randomized placebo-controlled and balloon angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade. *Lancet* 352: 87-1998

The OASIS-5 Study Group: Comparison of Fondaparinux and Enoxaparin in Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 354: 2006

The OASIS-6 Trial Group: Effects of Fondaparinux on Mortality and Reinfarction in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction *JAMA* 295:1519-2006

The Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS) Investigators: Effects of long term moderate intensity oral anticoagulation in addition to aspirin in unstable angina. Manuscrito en preparación. Steering Committee, March 1999

The PEGASUS Trial (PEG-Hirudin in Unstable Angina Survival Study): A randomized double-blind parallel groups comparative study of 5 and 14-day treatment with PEG-Hirudin versus unfractionated heparin in high risk patients with acute coronary syndromes. Study Protocol, March 1999

Wallentin L., Wilcox R., Weaver W.: Oral ximelagatran for secondary prophylaxis after myocardial infarction: the ESTEEM randomised controlled trial. *Lancet* 362:789-2003

White H., Aylward P., Frey M., on behalf of the Hirulog Early Reperfusion/Occlusion (HERO) Trial Investigators. A randomised, double-blind comparison of hirulog versus heparin in patients receiving streptokinase and aspirin for acute myocardial infarction (HERO). *Circulation*. In press.

Wong C., White H.: Medical treatment for acute coronary syndromes. *Curr Opin Cardiol* 15:441-2000

Yusuf S., Flather M., Pogue J.: Risk of death, myocardial infarction and strokes in relationship to an invasive or conservative strategy in unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 96: I-597-1997

Zapata G., Perillo I., Paolasso E., Díaz R.: Angina Inestable en la era antitrombótica en el Instituto Cardiovascular de Rosario (ICR). Relevamiento epidemiológico. Presentado en el XVIII Congreso Nacional de Cardiología, Buenos Aires, Argentina, Mayo 1999

Zed P.: Low molecular weight heparin should replace unfractionated heparin in the management of acute coronary syndromes. *J Thrombosis and Thrombolysis* 8:79-1999

CAPÍTULO 29

Shock cardiogénico

DR. GERARDO ZAPATA

Debido a que el shock cardiogénico continúa siendo la mayor causa de muerte en los pacientes con todos los tipos de síndromes coronarios agudos, existe un interés creciente en la identificación de los pacientes en riesgo de desarrollar esta complicación, y en la exploración de distintas aproximaciones terapéuticas destinadas a prevenir su desarrollo y a mejorar la evolución cuando el shock se instala.

DEFINICIÓN

El síndrome de shock cardiogénico es producido por una severa disfunción cardíaca. Se caracteriza por un bajo índice cardíaco (IC) y por la presencia de signos de hipoperfusión orgánica, a pesar de la existencia de un adecuado volumen intravascular.

En el shock cardiogénico se pueden definir dos etapas: 1) *Incipiente o de preshock*, en la cual existe un IC bajo con una elevada presión de lleno del ventrículo izquierdo pero sin hipotensión arterial manifiesta; y 2) *Instalado o manifiesto*, cuando al bajo IC ($<2,2$ l/min./m²) y a la elevada presión de lleno del ventrículo izquierdo (≥ 18 mm Hg) se le agrega una disminución de la presión arterial sistólica por debajo de 90 mm Hg o 30 mm Hg por debajo de los niveles basales, durante un tiempo igual o superior a los 30 minutos.

En los múltiples ensayos destinados a evaluar a los pacientes con síndromes coronarios agudos que desarrollan fallo hemodinámico, se ha utilizado una definición de shock cardiogénico aceptablemente uniforme (Tabla 29/1).

La amplia disponibilidad del ecocardiograma a la cabecera

Tabla 29/1. Definición de shock cardiogénico.

El shock cardiogénico se define por la presencia de una presión arterial sistólica de <90 mm Hg por más de una hora que:

- No responde a la administración de fluidos,
- Es secundaria a disfunción cardíaca, o
- Se asocia con signos de hipoperfusión o un índice cardíaco $<2,2$ l/min/m² y una presión capilar pulmonar ≥ 18 mm Hg

Otras consideraciones en esta definición incluyen:

- Pacientes que requieren administración de drogas inotrópicas por más de una hora para mantener una presión arterial sistólica >90 mm Hg y
- Pacientes que mueren dentro de una hora del inicio de hipotensión pero que reúnen otros criterios de shock cardiogénico

del paciente ha hecho que el empleo del estudio hemodinámico invasivo no sea imprescindible, y en particular el requerimiento de un índice cardíaco menor de 2,2 l/min/m² virtualmente obsoleto en la toma de decisiones. La ecocardiografía permite identificar los mecanismos del shock y aquellos pacientes que pueden beneficiarse de la cirugía por rupturas cardíacas.

ETIOLOGÍA

Múltiples causas pueden producir un deterioro de la función cardíaca de suficiente magnitud como para inducir el cuadro clínico de shock cardiogénico (Tabla 29/2), aunque la causa más común es el infarto agudo de miocardio extenso.

La preexistencia de patologías cardíacas tales como estenosis aórtica o mitral o cardiomiopatías puede hacer que el corazón sea susceptible a un insulto adicional en forma de una isquemia aguda. Alrededor del 40% de los pacientes con shock cardiogénico como complicación de un infarto de miocardio tienen un infarto previo que limita su reserva miocárdica.

A los efectos del presente capítulo, sólo se hará referencia al shock cardiogénico que complica al infarto agudo de miocardio. La causa más común de shock cardiogénico en el área de cuidados intensivos es el infarto agudo de miocardio (IAM), siendo la lesión miocárdica isquémica-necrótica, que involucra una extensa zona del ventrículo izquierdo -habitualmente mayor del 40%-, la etiología más frecuente dentro del mismo (Fig. 29/1). El shock cardiogénico puede producirse en el contexto de un IAM con elevación del segmento ST, como así también en pacientes con IAM sin elevación del segmento ST, aunque en este último grupo, la frecuencia es solo aproximadamente la mitad que la observada en el primero.

En el estudio SHOCK, que evaluó 933 pacientes con shock cardiogénico causado por infarto agudo de miocardio, 884 correspondieron a afectación del ventrículo izquierdo, mientras que 49 correspondieron a pacientes con compromiso predominante del ventrículo derecho. Estos últimos eran

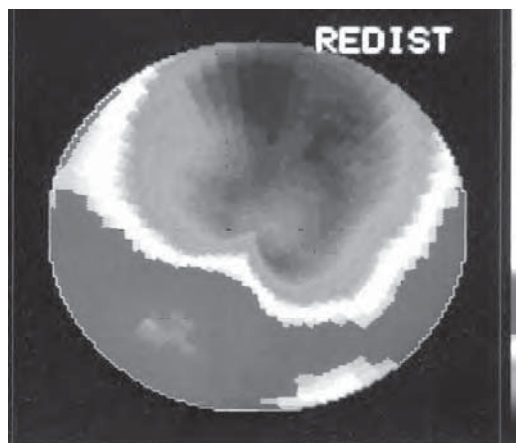


Fig. 29/1. SPECT cardíaco con Sestamibi. Cuantificación tomográfica a través de un mapa polar que muestra una severa y extensa hipoperfusión miocárdica. Paciente con shock cardiogénico. Área de infarto estimada en un 57,5% según la técnica de M. O'Coonor (Mayo Clinic, Rochester, USA).

más jóvenes, con menor prevalencia de infarto previo, de compromiso de la pared anterior y de enfermedad de varios vasos, y con un menor tiempo entre el diagnóstico del infarto y el diagnóstico del shock.

El shock cardiogénico también puede ser causado por complicaciones mecánicas, tales como la regurgitación mitral aguda, la ruptura del septum interventricular o de la pared libre ventricular, o por un infarto extenso del ventrículo derecho. Con los avances en los cuidados prehospitalarios, la monitorización electrocardiográfica y el tratamiento de las arritmias potencialmente letales que complican al infarto, el shock cardiogénico se ha constituido en la causa más frecuente de muerte en los pacientes con un síndrome coronario agudo (IAM tipo Q e IAM no Q).

En un informe reciente del ensayo SHOCK (*Should we emergently revascularize Occluded Coronaries for shock*) (Hochman J., y col.) de 1.160 pacientes con shock cardiogénico, el 74,5% de los pacientes tenía una falla ventricular izquierda predominante, el 8,3% una regurgitación mitral aguda, el 4,6% una ruptura septal, el 3,4% una falla ventricular derecha aislada, el 2,7% taponamiento o ruptura cardíaca, y el 8% restante un shock de otra causa.

INCIDENCIA

En los estudios de la era pretrombolítica, se constató una incidencia de shock cardiogénico como complicación del IAM de alrededor del 7%. En el Estudio de Worcester (Goldberg R. y col.-1991), sobre 4.672 pacientes con IAM en 16 hospitales de la comunidad de Massachusetts, la tasa reconocida fue del 7,5%. En un nuevo informe de los mismos autores, que incluye 9.076 pacientes en periodos antes y después de la terapéutica de reperfusión, la incidencia permaneció estable, alcanzando al 7,1%.

En la era trombolítica y de los grandes ensayos aleatorizados, con una antiagregación y anticoagulación más tempranas y agresivas, es posible que la incidencia de shock cardiogénico haya disminuido, pero es difícil poder hacer una estimación precisa ya que los pacientes con shock cardiogénico no son generalmente incluidos en los estudios. En 41.299 pacientes del estudio internacional ISIS 3 (1990), la incidencia fue del 7%, y a mediados de la década del 90 el estudio GUSTO-1 sobre 41.000 pacientes reportó una incidencia de shock cardiogénico del 7,2%.

Sobre 20.201 pacientes con infarto de miocardio con ele-

Tabla 29/2. Etiología del shock cardiogénico.

Infarto agudo de miocardio
Pérdida crítica de masa miocárdica o isquemia del ventrículo izquierdo
Extenso compromiso del ventrículo derecho
Complicaciones mecánicas: insuficiencia mitral aguda, rotura cardíaca de pared libre con taponamiento cardíaco, rotura del tabique interventricular
Infarto agudo de miocardio asociado a sepsis, hemorragia, anafilaxia
Administración de metoprolol IV inmediatamente a un infarto agudo de miocardio (estudio COMMIT)
Cardiopatías asociadas a compromiso ventricular
Estadio final de la miocardiopatía dilatada
Miocarditis grave
Fase miocárdica de las valvulopatías severas
Taqui o bradicardias
Postoperatorio de cirugía cardiovascular
Obstrucción cardíaca
Embolia pulmonar
Hipertensión pulmonar grave
Coartación de aorta
Mixomas
Neumotórax hipertensivo
Contusión miocárdica
Mixedema
Diseción aórtica
Alteraciones metabólicas: hiperkalemia, acidosis, hipoxemia

vación del ST (STEMI) seguidos por el ensayo CREATE-ECLA entre 2001 y 2004 en países en vías de desarrollo, la incidencia de shock cardiogénico fue 6,1% a los siete días y 6,5% a los 30 días. La mortalidad global para los pacientes con STEMI fue del 7,8% a los siete días y 9,9% a los 30 días, pero para los pacientes que desarrollaron shock cardiogénico la mortalidad a los 30 días fue del 68%. En 293.633 pacientes STEMI tratados en 77 hospitales de EE.UU. con capacidad de revascularización, la incidencia de shock cardiogénico desde 1995 a 2004 fue del 8,6%.

En nuestro país, según el Registro de Shock de la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC) la incidencia aumentó en los últimos años, debido probablemente a un mejor diagnóstico de este cuadro clínico (1987: 7,2%; 1991: 5,5%; 1996: 10,5%).

Con respecto a los factores predisponentes, en el estudio más reciente de Goldberg y col. se comprobó que los pacientes con shock cardiogénico eran significativamente mayores que aquellos que no presentaban esta complicación. Una proporción mayor de pacientes con shock cardiogénico fueron mujeres, tenían una historia de diabetes o accidente cerebrovascular, y tenían infarto agudo de miocardio recurrente, del tipo Q y de localización anterior.

FISIOPATOLOGÍA

Shock temprano. El IAM complicado con shock cardiogénico como causa de admisión hospitalaria constituye entre el 10 y el 15% de todos los pacientes con shock cardiogénico.

En la era pretrombolítica, según el estudio MILIS, el shock cardiogénico diagnosticado antes de las 24 horas de la admisión hospitalaria constituía el 50% del total, en contraste con los resultados de los estudios TIMI 2 (25%) y GUSTO-1 (sólo el 10%), pertenecientes a la era trombolítica.

Estos pacientes presentan una historia de enfermedad coronaria severa, con oclusión proximal de una arteria epicárdica principal y ausencia de circulación colateral, niveles elevados de CPK, y gran compromiso necrótico del ventrículo izquierdo en la autopsia o, por el contrario, un infarto previo con enfermedad de múltiples vasos con áreas de isquemia-necrosis extensas que condicionan una disfunción ventricular izquierda severa.

La presencia de lesiones coronarias múltiples es importante, debido a que normalmente se desarrolla una hiperquinesia compensatoria en los segmentos del miocardio que no están involucrados en el infarto agudo; esta respuesta contribuye a mantener el volumen minuto cardiaco. La imposibilidad de desarrollar esta respuesta debido a la presencia de infartos previos o una estenosis coronaria severa, constituye un factor de riesgo importante para la aparición de shock cardiogénico.

Shock tardío. En este grupo se incluyen la mayoría de los pacientes con shock cardiogénico producido por un infarto agudo, desarrollándose el mismo luego de las 24 horas del diagnóstico del IAM.

En la fisiopatología intervienen algunas de las siguientes condiciones: a) extenso compromiso isquémico del ventrículo izquierdo, b) disfunción miocárdica sistólica y/o diastólica por atontamiento debido a la injuria de reperfusión, c) reinfarto, d) isquemia recurrente, e) complicaciones mecánicas.

Como consecuencia de la obstrucción de una arteria epicárdica proximal, se produce una importante pérdida de masa contráctil del ventrículo izquierdo con ulterior expansión, lo cual se asocia con disfunción ventricular. Esto conduce a una disminución de la presión arterial con un descenso de la perfusión coronaria y mayor isquemia y disfunción sistólica

del ventrículo izquierdo. La función diastólica también se encuentra afectada, produciendo un aumento de la presión en la aurícula izquierda, venas pulmonares y capilar pulmonar, con edema pulmonar.

Las plaquetas y los microagregados de neutrófilos formados en los capilares liberan sustancias vasoconstrictoras, resultando en espasmo microvascular. Los leucocitos se adhieren al endotelio a través de receptores de selectina e integrinas, produciendo disfunción endotelial antes de migrar al miocardio para producir daño celular directo. Combinado con el edema miocárdico, estos eventos producen una dificultad adicional al flujo a nivel de la microvasculatura, que persiste aún después de la restauración del flujo epicárdico (fenómeno del "no-reflow").

La disminución de la perfusión tisular induce una activación neuroendocrina compensatoria que intenta mantener el volumen minuto cardiaco por estimulación miocárdica y aumento de la resistencia periférica. La capacidad del miocardio remanente para generar una hiperquinesia compensatoria en respuesta a la activación neuroendocrina es responsable probablemente de la mayor parte de la variabilidad en el grado de daño miocárdico requerido para producir shock, estando particularmente dificultado en pacientes con enfermedad de múltiples vasos. La depresión miocárdica progresiva ocurre por la combinación de la hipotensión produciendo extensión del infarto, la activación neuroendocrina produciendo daño miocárdico y una poscarga inapropiadamente elevada. Esto genera un ciclo autopropetuido de lesión isquémica progresiva que culmina con una disfunción miocárdica irreversible (Fig. 29/2).

Disfunción miocárdica reversible. En el shock cardiogénico producido por un infarto de miocardio, en la zona no infartada y con flujo sanguíneo normal o limitado, también se producen alteraciones metabólicas y funcionales. Esta disfunción reversible se evidencia de dos formas: miocardio atontado y miocardio hibernado.

El miocardio atontado representa una disfunción postisquémica que persiste a pesar de la restauración de un flujo sanguíneo normal luego de la reperfusión con fibrinolíticos, angioplastia coronaria o cirugía de revascularización. Eventualmente, sin embargo, la performance miocárdica se recupera totalmente. La patogénesis de esta lesión no ha sido totalmente establecida, pero parece involucrar una combinación de estrés oxidativo, perturbación de la homeostasis del calcio, y disminución de la respuesta de los miofilamentos al calcio, todo ello en el contexto de una isquemia precedente. La intensidad del atontamiento está determinada principalmente por la severidad del insulto isquémico precedente.

El miocardio hibernado es un estado de persistente disfunción en reposo debido a una reducción severa del flujo sanguíneo coronario. Inherente a la definición de miocardio hibernado es el concepto de que la función puede normalizarse si se mejora el flujo sanguíneo. La hibernación debe ser considerada como una respuesta adaptativa para reducir la función contráctil del miocardio hipoperfundido y restaurar el equilibrio entre la demanda y la oferta de nutrientes, reduciendo el riesgo potencial de necrosis. La revascularización del miocardio hibernado produce una mejoría de la función, lo cual se asocia con un mejor pronóstico.

La consideración de miocardio atontado y miocardio hibernado es vital en pacientes con shock cardiogénico, debido a las implicancias terapéuticas de estas condiciones. El miocardio hibernado mejora con la revascularización y el miocardio atontado retiene una reserva inotrópica y puede responder a la estimulación con inotrópicos. En adición, el

hecho de que la severidad del insulto isquémico precedente determina la intensidad del atontamiento, provee una razón para restablecer la permeabilidad de los vasos ocluidos en pacientes con shock cardiogénico. Finalmente, la noción de que cierto tejido miocárdico puede recuperar la función refuerza la importancia del establecimiento de medidas destinadas a soportar la hemodinamia y minimizar la necrosis en los pacientes con shock.

La respuesta inflamatoria en el shock cardiogénico. La aterosclerosis fue considerada como una enfermedad de depósitos lipídicos complicada por trombosis. En la actualidad se reconoce que la inflamación participa en todos los estadios de la aterosclerosis: en la iniciación, en el crecimiento y en la ruptura de la placa. Por lo tanto, los síndromes coronarios agudos también son considerados como desordenes tromboinflamatorios mas que una mera complicación tromboembólica. Con respecto al shock cardiogénico, se sugiere que una respuesta inflamatoria sistémica, con activación del complemento, liberación de citoquinas inflamatorias, expresión de óxido nítrico sintetasa inducible, y una vasodilatación inapropiada pueden desempeñar un importante rol no sólo en la génesis del shock sino también en su evolución. En el estudio SHOCK, el 20% de 297 pacientes con infarto complicado con shock cardiogénico presentaron una respuesta inflamatoria sistémica, caracterizada por un índice cardiaco normal, una alta disponibilidad de oxígeno y una elevada relación índice cardiaco/extracción de oxígeno, pero con una baja resistencia periférica, sugiriendo un defecto distributivo posiblemente atribuible a la activación de la respuesta inmune y neurohumoral. Aproximadamente tres cuartos de los pacientes con respuesta inflamatoria sistémica también tenían cultivos en sangre positivos para gérmenes Gram positivos o Gram negativos. No está dilucidado si la concentración elevada de mediadores inflamatorios en el shock cardiogénico es consecuencia de una acción directa a nivel cardiaco, de la isquemia intestinal con traslocación bacteriana o endotóxica, o es una consecuencia de la isquemia y reperfusión globales.

Estas observaciones indican que el paradigma del shock

cardiogénico debe ser expandido (Fig. 29/2). Al introducir a la inflamación como un evento patogénico mayor en el shock cardiogénico, se pueden evaluar en el tratamiento nuevas terapéuticas destinadas específicamente contra determinadas vías proinflamatorias, tales como antagonistas del óxido nítrico, anticuerpos anti C5, tilarginina, y eventualmente las estatinas. Por otra parte, los efectos beneficiosos de los antagonistas GpIIb/IIIa en la evolución de pacientes con shock cardiogénico deben ser reanalizados desde este punto de vista.

PREDICTORES DEL SHOCK

Debido a las consecuencias potencialmente graves del shock cardiogénico, es importante identificar precozmente al subgrupo de pacientes con síndromes coronarios agudos que se encuentran en alto riesgo de desarrollar shock. Se han descrito algoritmos destinados a predecir la ocurrencia de shock cardiogénico en pacientes con diferentes tipos de síndromes coronarios agudos. El algoritmo para pacientes con elevación persistente del segmento ST fue derivado de pacientes sometidos a varios tipos de terapéutica trombolítica en el estudio GUSTO-I y validado en el GUSTO-III. El algoritmo para pacientes con angina inestable o infarto de miocardio sin elevación del segmento ST fue derivado de pacientes enrolados en el estudio *Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Instable Angina: Receptor Supresión Using Integrilin Therapy* (PURSUIT).

El algoritmo derivado del GUSTO-I revela que ciertas variables demográficas y clínicas se asocian con el desarrollo de shock cardiogénico luego de la terapéutica trombolítica. La edad fue una variable fuertemente asociada con shock: por cada 10 años de aumento en edad, el riesgo de desarrollar shock se incrementa en un 47%. Conjuntamente con la edad del paciente, variables tales como la presión arterial sistólica, frecuencia cardiaca, y clase de Killip proveen más de 85% de la información necesaria para predecir el shock en este modelo. Los pacientes con infarto de miocardio están más expuestos a desarrollar shock que los pacientes con angina inestable. En adición, los pacientes con depresión significativa

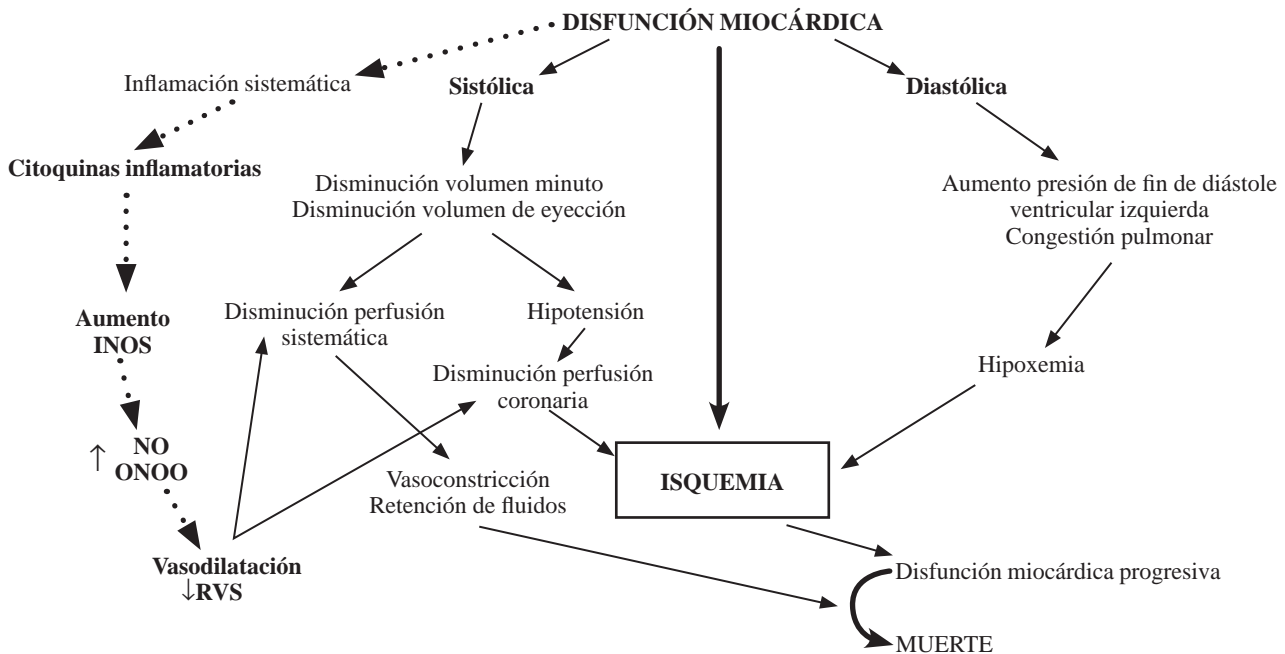


Fig. 29/2. La espiral descendente a la muerte en el shock cardiogénico. En negrita se indican los componentes de la respuesta inflamatoria (Modificado de Hochman J.)

del segmento ST en el electrocardiograma inicial están más propensos al desarrollo de shock.

Aunque los modelos utilizados para crear estos algoritmos incluyen muchas variables, existen otras también importantes. Por ejemplo, en pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST, la extensión de la elevación, evaluada por el número de derivaciones involucradas, la presencia de depresión recíproca del segmento ST, y el contorno de la porción terminal del complejo QRS pueden ser importantes para predecir el desarrollo de shock. Es importante destacar que estos algoritmos fueron diseñados para complementar, pero no suplantar, el adecuado juicio clínico. Una limitación de los mismos es su moderado valor predictivo positivo.

CUADRO CLÍNICO

El shock cardiogénico se diagnostica luego de documentar la presencia de una disfunción miocárdica y de excluir causas alternativas de hipotensión, tales como la hipovolemia, hemorragia, sepsis, embolismo pulmonar, taponamiento, disección aórtica y enfermedad valvular preexistente.

Etapas de preshock. El cuadro se caracteriza por la presencia de bajo volumen minuto cardiaco expresado por oliguria y taquicardia, junto con congestión pulmonar por aumento de la presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo. Una serie de vasopresores endógenos, incluyendo la norepinefrina y la angiotensina II, mantienen la resistencia vascular sistémica exageradamente elevada, por lo que en este estadio inicial no se manifiesta hipotensión arterial.

Etapas de shock instalado. En este momento se ponen en evidencia todas las manifestaciones del proceso, que incluyen:

- Hipotensión arterial. La hipotensión arterial sistólica sostenida por debajo de 90 mm Hg, es indicativa de la gravedad del cuadro.
- Edema pulmonar. La congestión pulmonar por aumento de la presión de lleno del ventrículo izquierdo se evidencia a través del monitoreo hemodinámico y confirma el diagnóstico de shock cardiogénico por infarto del ventrículo izquierdo, excluyendo otras causas de shock. En algunos casos, en forma inicial la presión de enclavamiento pulmonar puede estar normal o poco elevada, en particular en presencia de hipovolemia concomitante.
- Signos de bajo volumen minuto. Incluyen taquicardia sinusal, disminución de la diuresis por debajo de 30 mL/h, presencia de extremidades frías y de alteraciones del sensorio que incluyen agitación, desasosiego u obnubilación. El monitoreo hemodinámico evidencia un índice cardiaco menor de 2,2 l/min./m².

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

Electrocardiograma

La forma de presentación electrocardiográfica más frecuente es el síndrome isquémico agudo con supradesnivel del segmento ST (IMCEST) de localización anterior.

En el Registro Internacional de Shock, que incluye 251 pacientes, la mitad de los infartos fueron de localización anterior. Los infartos no Q del tipo subendocárdico (infradesnivel del segmento ST) están presentes hasta en un cuarto de los pacientes. En el estudio SHOCK, por su parte, el 55% de los infartos eran anteriores, el 46% inferiores, el 21% posteriores, y el 50% de localización múltiple. Los estudios angiográficos demostraron con mayor frecuencia lesión de varios vasos coronarios.

Es poco habitual la presentación clínica de infarto agudo de

miocardio, shock cardiogénico y bloqueo completo de rama izquierda, siendo este cuadro predictivo de mal pronóstico con elevada mortalidad. Es más frecuente la instalación de bloqueos bifasciculares como bloqueo completo de rama derecha con hemibloqueo de rama anterior izquierda, o bloqueo completo de rama derecha con hemibloqueo posterior izquierdo, los que expresan un extenso daño miocárdico.

En el shock cardiogénico es habitual la presencia de arritmias ventriculares tales como extrasístoles frecuentes o taquicardias ventriculares sostenidas o no sostenidas.

Debido a la mayor incidencia de reinfarto en los pacientes con shock cardiogénico, es útil la realización de un monitoreo electrocardiográfico continuo de dos o tres canales durante las primeras 72 horas para detectar isquemia recurrente, que en general es silente.

Radiografía de tórax

Los signos radiológicos de la hipertensión venocapilar pulmonar en sus diferentes grados: redistribución del flujo pulmonar (grado I), edema intersticial (grado II) y edema alveolar (grado III) ponen de manifiesto la alteración al lleno ventricular izquierdo o la falla diastólica.

La mayoría de los pacientes con shock cardiogénico con un infarto agudo sin historia previa de angina o infarto, tienen una radiografía de tórax caracterizada por edema de pulmón con relación cardiorádica conservada (edema agudo de pulmón con corazón chico).

Cuando se realiza monitoreo hemodinámico la radiografía de tórax se utiliza para visualizar la posición del catéter de arteria pulmonar luego de la colocación y diariamente para la detección de posibles complicaciones.

Ecocardiograma, ecodoppler y eco transesofágico

El ecocardiograma a la cabecera del paciente es de importancia fundamental para el diagnóstico del shock y para la evaluación de la función ventricular izquierda, tanto sistólica como diastólica. La función sistólica estimada mediante el cálculo de la fracción de eyección o acortamiento del ventrículo izquierdo es un parámetro de valor pronóstico. Puede ser subestimada en las primeras horas o días del infarto debido al fenómeno de atontamiento isquémico. La función diastólica también se encuentra alterada, siendo el doppler cardiaco el método más apropiado para su evaluación.

Debido a los problemas para obtener una adecuada ventana acústica con el ecocardiograma transtorácico en este tipo particular de pacientes, por falta de colaboración por sedación, presencia de múltiples líneas vasculares o intubación con ARM, el eco transesofágico constituye un método de gran aplicabilidad. Con él se puede estimar el aumento de la presión de enclavamiento pulmonar. Un incremento en la velocidad pico de la onda A pulmonar o su prolongación en el tiempo evidencian aumentos de la presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo. Altas presiones de enclavamiento acortan la duración de la onda A mitral y prolongan la duración de la onda retrógrada pulmonar A.

El doppler cardiaco realizado a través de la válvula mitral pone de manifiesto la alteración diastólica, revelando un patrón de lleno de tipo restrictivo. Este se caracteriza por un período de relajación isovolumétrica corto, menos tiempo de desaceleración del lleno ventricular y disminución de la relación A/E por velocidad pico E aumentada.

El eco transesofágico a la cabecera del paciente es útil para evaluar la función del ventrículo derecho; calcular las presiones pulmonares, y diagnosticar otras causas de shock como la disfunción del aparato subvalvular mitral a cualquier

nivel como causa de insuficiencia aguda, la ruptura septal o de pared libre, y el taponamiento cardiaco. En presencia de hiperdinamia ventricular, se debe sospechar la presencia concomitante de hipovolemia.

Monitoreo hemodinámico

En la mayoría de los pacientes con shock cardiogénico, cabe anticipar clínicamente una disminución del índice cardiaco y una elevación de la presión de enclavamiento pulmonar. En un alto porcentaje de casos, sin embargo, la evaluación clínica es inadecuada o insuficiente, necesiándose del conocimiento de los parámetros hemodinámicos para establecer el diagnóstico, delinear el tratamiento adecuado, titular la medicación y prever la mortalidad.

Iberti y col. demostraron en un estudio que incluyó 496 médicos -77% de ellos tenían entrenamiento especial en pacientes críticos- provenientes de 13 instituciones diferentes, que el 47% tuvo errores para anticipar el resultado del trazado de la presión de enclavamiento pulmonar y para la interpretación de la misma. Trottier y Taylor en el año 1997 publicaron hallazgos similares (32% de errores) siguiendo el cuestionario del grupo de Iberti, y ampliándolo a 1.095 médicos intensivistas. Otro aspecto a tener en cuenta son las múltiples variables técnicas que inciden en los resultados de las determinaciones.

A pesar de lo anterior, es aceptable que la forma más correcta de confirmar la sospecha clínica de los trastornos hemodinámicos es mediante la inserción de un catéter de arteria pulmonar. La Society of Critical Care Medicine (SCCM), a través de un consenso de expertos publicado en 1997, confirmó la importancia sobre la mejoría de los resultados en el manejo de los pacientes con infarto agudo de miocardio con hipotensión progresiva o shock cardiogénico utilizando el monitoreo hemodinámico. La opinión del consenso recomienda su empleo en este grupo de pacientes, así como cuando se sospechan complicaciones mecánicas del IAM o infarto del ventrículo derecho, con un nivel de certeza basada en opiniones de expertos y recomendaciones de guías.

La clasificación clásica en cuatro grupos hemodinámicos del infarto de miocardio de Forrester, Diamond y Chatterjee, asigna el grupo 4 al shock cardiogénico. Las guías para el manejo inicial del IAM complicado con falla de bomba del ventrículo izquierdo de la Task Force del Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón (ACC/AHA), por su parte, dividen a los pacientes con deterioro hemodinámico en dos subgrupos, a saber:

Subgrupo 1 (preshock): presión de enclavamiento cercana a 15 mm Hg, presión arterial sistólica cercana a 100 mm Hg, e índice cardiaco alrededor de 2,5 l/min./m².

Subgrupo 2 (shock típico en ausencia de hipovolemia): presión de enclavamiento mayor a 20 mm Hg, presión arterial sistólica menor de 90 mm Hg, índice cardiaco menor de 2,0 l/min./m².

Se debe tener en cuenta que pueden existir dificultades de interpretación de los datos hemodinámicos. Por ejemplo, las determinaciones de volumen minuto cardiaco pueden ser supranormales en pacientes con defectos septales ventriculares como causa del shock cardiogénico, o la presión capilar pulmonar puede ser inesperadamente alta en pacientes con infarto de ventrículo derecho, debido a la desviación a la izquierda del septum interventricular (efecto Bernheim inverso) o por una concomitante disfunción ventricular izquierda. Por otra parte, cuando se realizan las determinaciones hemodinámicas, el paciente con shock habitualmente ha comenzado a recibir soporte farmacológico que puede alterar las mediciones.

Por ejemplo, el tratamiento con agentes inotrópicos puede mejorar las determinaciones de volumen minuto cardiaco, y el tratamiento con diuréticos puede disminuir los valores de presiones intravasculares. De acuerdo con ello, los pacientes con presión arterial sistólica por encima de 90 mm Hg que requieren drogas inotrópicas para mantener parámetros hemodinámicos normales también se consideran en shock cardiogénico cuando existen otros signos de shock.

Cinecoronariografía

La indicación de la angiografía coronaria para el conocimiento de la anatomía coronaria en los pacientes con IAM complicado con shock cardiogénico está dirigida a la planificación del tratamiento de revascularización con angioplastia transluminal coronaria (ATC) o cirugía de puente aorto coronario (CABG).

La cinecoronariografía está indicada de urgencia o emergencia, tanto en los casos de shock cardiogénico temprano como tardío, y ante la sospecha de complicaciones mecánicas.

MORTALIDAD

La evolución del shock cardiogénico que complica los síndromes coronarios agudo parece haber mejorado durante un periodo de 25 años, con la mayor mejoría en las últimas décadas. La mortalidad intrahospitalaria en pacientes con shock cardiogénico fue mayor del 70% entre 1975 y 1990, pero declinó al 59% en 1997. Esta tendencia fue evidente a pesar del hecho que, en los últimos años, los pacientes con shock fueron mayores y más enfermos.

La mortalidad en la comunidad de Worcester desde 1975 hasta 1997 en pacientes con shock cardiogénico, incluyendo complicaciones mecánicas, fue del 71,7% versus el 12,0% en pacientes con infarto de miocardio sin shock. En el registro internacional de shock, al comienzo de 1990, sobre 251 pacientes incluyendo las complicaciones mecánicas, la mortalidad fue del 66%; y en el registro angiográfico del estudio GUSTO-1, publicado en el año 1995, que incluyó a 2.972 pacientes con shock, la tasa de muerte fue del 57%.

Las estrategias de reperfusión han producido una mejor sobrevida de acuerdo a los estudios más recientes, pero la mortalidad continúa siendo elevada. Varios estudios han informado un aumento de la tasa de sobrevida con el uso de trombolíticos. Existen informes sobre una menor incidencia de mortalidad con revascularización con angioplastia, pero a pesar de todos los avances, la mortalidad intrahospitalaria del shock cardiogénico en el IMCEST permanece entre el 50 y el 80%.

Los pacientes que se presentan al hospital con shock cardiogénico tienen una mortalidad hospitalaria mayor que aquellos que desarrollan el shock tardíamente (75% comparado con 56%) y es menos probable que reciban un tratamiento agresivo. Esto es lamentable puesto que la revascularización precoz tiene un efecto positivo similar en la mortalidad independientemente del momento en que se desarrolle el shock. En la Tabla 29/3 se indican la incidencia y mortalidad del shock cardiogénico en estudios recientes de infarto de miocardio.

En un informe reciente del registro SHOCK (Jacobs y col.) se evaluó la mortalidad en pacientes con shock cardiogénico imputable específicamente a infarto del ventrículo derecho, constatándose que a pesar de que afecta a pacientes más jóvenes, con menor prevalencia de lesiones de varios vasos y menor compromiso del ventrículo izquierdo, la mortalidad es similar a la de los pacientes con compromiso del ventrículo izquierdo (mortalidad intrahospitalaria VD: 53,1%; morta-

Tabla 29/3. Incidencia y mortalidad en estudios de shock cardiogénico.

Estudio	Incidencia de shock cardiogénico	Mortalidad de shock cardiogénico	Muestra	País	Año de publicación
CREATE-ECLA (n=20.201)	6,5%	68%	STEMI	China, India, Pakistán	2005
NRMI (n=293.633)	8,6%	47,9%	STEMI	EE.UU.	2005
COMMIT (n=45.852)	4,4%	68%	AMI	China	2005
SHOCK registry (n=1.053)	20%	75%	Shock a la admisión	EE.UU.y Bélgica	2006
	80%	56%	Shock tardío		

lidad intrahospitalaria VI: 60,8%; p = 0,296).

PREVENCIÓN

Una vez que el shock cardiogénico se ha instalado, el pronóstico es malo, aun con revascularización. Los mayores esfuerzos deben estar dirigidos a prevenir esta complicación inmediatamente después de que se produce el infarto agudo de miocardio. El tratamiento apropiado de cualquier infarto es un prerrequisito para lograr este objetivo. Existe la opinión que comparada con la trombolisis, la angioplastia primaria reduce la incidencia de insuficiencia cardíaca eventual, pero no es conocido si también afecta la incidencia de shock cardiogénico. El uso de *stents* e inhibidores plaquetarios puede aumentar el éxito de la angioplastia primaria.

La prevención incluye la identificación del estado de preshock, seguido por un tratamiento destinado a prevenir el deterioro hacia el shock cardiogénico. Para ello se debe tratar la isquemia, controlar y prevenir las arritmias, optimizar las variables hemodinámicas con control inotrópico, y utilizar infusiones de glucosa-insulina-potasio para soportar la función del miocardio viable.

Un objetivo mayor del tratamiento de los síndromes de preshock es prevenir la ocurrencia de un círculo vicioso donde la hipotensión arterial conduce a mayor hipoperfusión coronaria, que a su vez agrava la hipotensión, cerrando el círculo. Algunas drogas utilizadas habitualmente en el tratamiento del infarto de miocardio pueden agravar esta tendencia. Los opiáceos, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los β bloqueantes, nitratos y antagonistas cálcicos deben ser utilizados con mucha cautela en estos pacientes ya que pueden precipitar el shock cardiogénico. El compromiso del ventrículo derecho en el infarto agrava el pronóstico, y requiere un adecuado ajuste de las precargas ventriculares mediante monitoraje hemodinámico invasivo.

TRATAMIENTO

El tratamiento del shock cardiogénico implica el empleo de una serie de medidas generales, medidas de control hemodinámico y tratamientos específicos (Tabla 29/4 y Fig. 29/3).

Corrección de la hipovolemia. La hipovolemia se encuentra presente hasta en un 30% de los pacientes con shock cardiogénico, siendo producida por vómitos, sudoración, empleo de diuréticos, etc. Si no se evidencian signos de insuficiencia cardíaca al examen físico ni de congestión pulmonar en la radiografía de tórax, antes de la colocación del catéter de arteria pulmonar se puede intentar la infusión de 100 a 300 ml. de solución fisiológica. Si no se obtiene mejoría de la presión arterial o de la diuresis se debe colocar un catéter en la arteria pulmonar para poder ubicar al paciente en uno de los grupos hemodinámicos anteriormente citados. Ello permitirá definir la estrategia terapéutica a seguir. La presión óptima de enclavamiento pulmonar será aquella que se relacione con el mayor índice cardíaco. Habitualmente dicho valor se encuentra entre 15 y 20 mm Hg.

Tabla 29/4. Tratamiento del shock cardiogénico.

<i>Medidas generales</i>
Monitoreo del ritmo cardíaco, segmento ST y tensión arterial
Acceso venoso central
Oxigenación sanguínea y tisular adecuada: asistencia respiratoria mecánica
Corrección de anomalías electrolíticas y del equilibrio ácido base
Corrección de la hipovolemia
Tratamiento del dolor
Tratamiento de las arritmias cardíacas
Colocación de marcapaso externo o temporario en caso de necesidad
Antiagregación plaquetaria con aspirina
Anticoagulación con heparina
<i>Optimización de la precarga y de la poscarga</i>
Administración de fluidos
Infusión intravenosa de diuréticos
Administración de vasodilatadores
<i>Corrección de las alteraciones metabólicas</i>
Administración de glucosa-insulina-potasio (GIK)
Medidas destinadas a mejorar la función sistólica del ventrículo izquierdo
Administración de inotrópicos
Balón de contrapulsación aórtica
Restauración del flujo coronario (reperusión/revascularización)
Trombolisis
Angioplastia transluminal coronaria (ATC)
Cirugía de revascularización coronaria (CABG)
<i>Diagnóstico y corrección de la disfunción mecánica de estructuras cardíacas</i>
Insuficiencia mitral grave
Comunicación interventricular
Rotura de pared libre

En los casos de IAM del ventrículo derecho por oclusión proximal de la arteria coronaria derecha, la hipotensión arterial se acompaña de signos de hipertensión venosa. En estos casos la confirmación diagnóstica con electrocardiograma, ecocardiograma y mediante el monitoreo hemodinámico es muy importante, ya que estos pacientes habitualmente requieren mayores cantidades de fluidos.

Corrección de las alteraciones metabólicas. Los estudios experimentales y clínicos demuestran un beneficio luego de la administración de sustancias que actúen como soporte metabólico de las células isquémicas en las zonas infartadas, y también en zonas distantes con músculo indemne. Es conocida la utilización de soluciones con aspartato o glutamato en la cirugía de revascularización coronaria. Recientemente, se han comenzado a estudiar en forma randomizada los probables beneficios de la administración de soluciones con dextrosa, insulina y potasio. Datos provenientes de un reciente estudio piloto (GIK-ECLA) y de un meta análisis, indican los beneficios de la infusión de GIK en pacientes con infarto de miocardio cuando es utilizada preferentemente antes de las técnicas de reperusión. Aunque todavía no existen datos

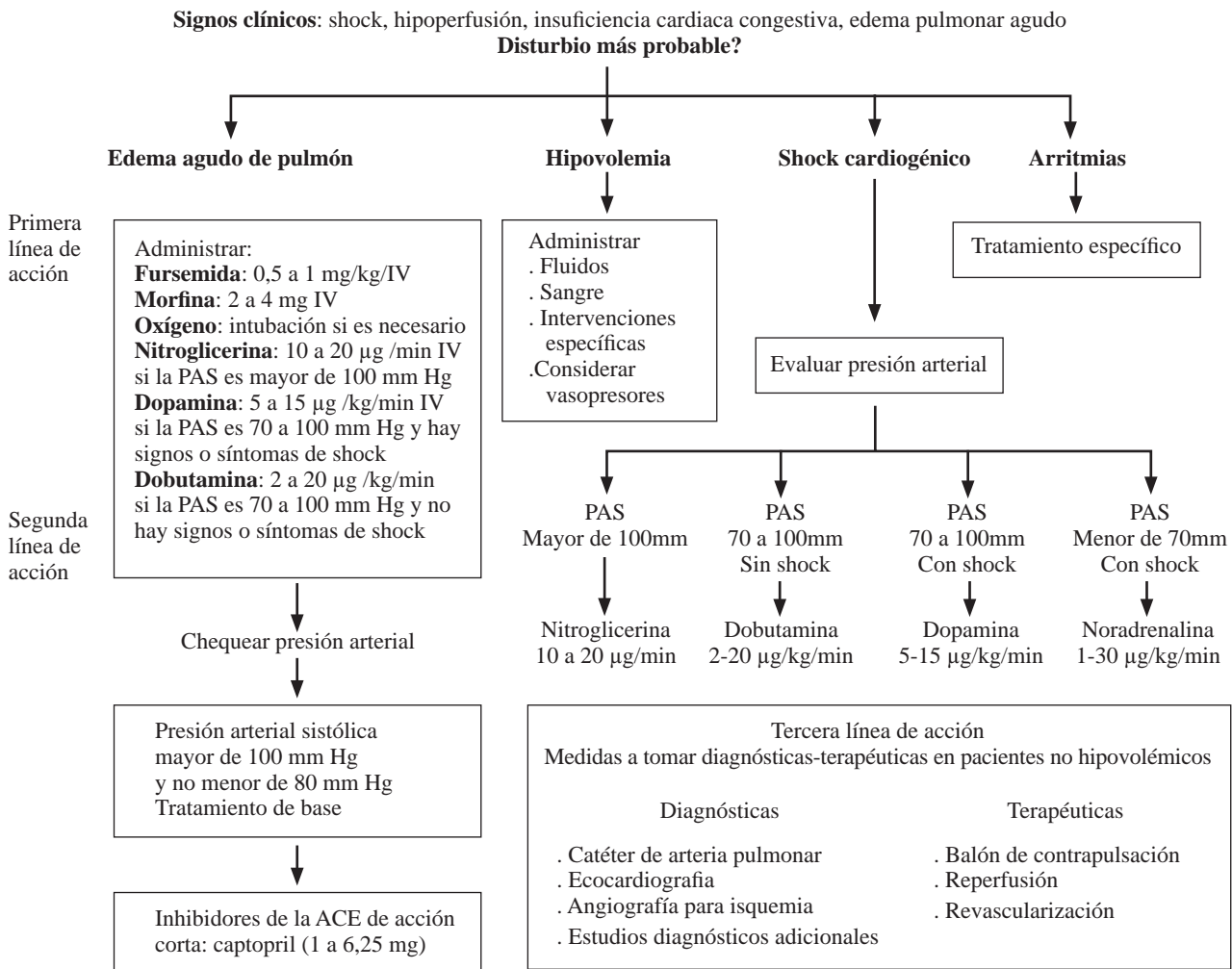


Fig. 29/3. Manejo de emergencia del infarto de miocardio con elevación del ST complicado (Modificado de ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with ST-elevation Myocardial Infarction. Circulation 110:588-2004).

sobre la utilización en pacientes con shock, el subgrupo de insuficiencia cardiaca severa sería uno de los más beneficiados con la infusión.

Empleo de marcapasos. Generalmente los bloqueos auriculoventriculares completos son con QRS mayor de 120 msec y producen bradicardia con agravamiento de las condiciones hemodinámicas, por lo que se recomienda colocar un marcapaso transitorio. Los casos de bloqueos bifasciculares o bloqueos de rama alternantes, cuando son asintomáticos pueden tratarse con marcapaso externo; de lo contrario debe colocarse un marcapaso temporario. La necesidad del marcapaso definitivo se establecerá ante la continuidad del bloqueo y de su grado, y deberá analizarse individualmente.

Empleo de drogas inotrópicas y vasopresoras. Las alteraciones circulatorias que se producen en el shock, en particular la hipotensión con hipoperfusión de órganos vitales, pueden corregirse con métodos farmacológicos (drogas simpaticomiméticas y otras) o no farmacológicos (balón de contrapulsación aórtica).

Mientras que las catecolaminas y otros agentes aumentan el volumen minuto cardiaco en forma aguda, no hay evidencia de que puedan mejorar la sobrevida. Se sugiere que el exceso de catecolaminas en la patogénesis del shock puede acelerar la disfunción miocárdica, debido al rápido desarrollo de subregulación de los receptores β adrenérgicos, con la consecuente necesidad de una escalada de dosis. Los

inotrópicos pueden tener un rol en la estabilización de los pacientes durante la evaluación y los traslados, y en situaciones en las que se identifica una etiología reversible; sin embargo, como tratamiento aislado se deben considerar como puramente paliativos.

-Dopamina. Los efectos de esta droga dependen de la dosis, entre 5 y 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. actúa estimulando a los receptores β_1 cardiacos produciendo aumento de la contractilidad y de la frecuencia cardiaca; a dosis mayores es agonista de receptores α produciendo vasoconstricción arterial, transformándose en un agente vasopresor.

-Dobutamina. Es una amina sintética con efecto inotrópico por acción sobre los receptores β_1 con leve efecto vasodilatador (efecto β_2 periférico). Es útil en los casos en que la hipotensión no es tan marcada, presentando menos efecto cronotrópico positivo y arritmogénico que la dopamina. En algunas situaciones, una combinación de dopamina y de dobutamina puede ser más efectiva que cada droga por separado.

-Norepinefrina. La norepinefrina es una catecolamina natural con potente efecto α y β_1 adrenérgico, que puede ser útil en aquellos casos con hipotensión refractaria.

-Levosimendan. Este es un agente inotrópico intravenoso que actúa en forma independiente del sistema nervioso simpático, sensibilizando a las proteínas contráctiles del miocardio al calcio. Se ha informado que mejora la hemodinamia en pacientes sometidos a angioplastia transluminal por shock

cardiogénico complicando el infarto de miocardio.

Inhibidores de la fosfodiesterasa. La droga tipo de este grupo es la amrinona, que combina el efecto inotrópico positivo con vasodilatación arteriolar y venosa. El efecto vasodilatador es más potente que el de la dobutamina. Se trata de una droga de tercera línea, útil en combinación con agentes presores cuando no existe hipotensión, produciendo disminución lenta de la presión de enclavamiento pulmonar y aumento del índice cardíaco.

Empleo del balón de contrapulsación aórtica. Desde su creación en 1962 y su primera utilización en el shock, su empleo fue aumentando, siendo su principal indicación el IAM complicado con shock cardiogénico producido por falla ventricular izquierda o por alteraciones mecánicas, tales como la insuficiencia mitral aguda o la comunicación interventricular por ruptura del septum.

Los beneficios hemodinámicos son producidos por el desplazamiento sanguíneo hacia la aorta proximal por la insuflación en diástole, y la rápida reducción del volumen sanguíneo aórtico y la postcarga durante la sístole por desinflado del balón. Las mejorías en el estado clínico que se producen en la mayoría de los pacientes con shock cardiogénico son consecuencia de la disminución de la postcarga, del aumento de la presión diastólica de perfusión con el consiguiente aumento del flujo coronario, de la disminución de la frecuencia cardíaca, de la disminución de la presión capilar pulmonar, del aumento del índice cardíaco y del aumento de la diuresis. Por otra parte, al reducir el componente externo de la postcarga del ventrículo izquierdo a través de la reducción de la impedancia aórtica, se disminuye el pico de estrés parietal del ventrículo.

El incremento del flujo sanguíneo coronario se produce en los lechos vasculares periféricos con máxima vasodilatación por la isquemia, los cuales no dependen de la autorregulación del flujo sino de un gradiente de presión. Debido a que el balón de contrapulsación aumenta el flujo coronario por aumento de la presión de perfusión, es en estas condiciones donde se producen los mayores beneficios. Algunos informes indican que la mejoría del flujo no se hace evidente en presencia de estenosis coronarias críticas, mayores del 95%, pero sí se hace luego del aumento del diámetro vascular mediante la revascularización percutánea.

Scheidt y col. informaron en 1973 los resultados de un estudio cooperativo no randomizado sobre las ventajas hemodinámicas del empleo del balón de contrapulsación aórtica en pacientes con shock cardiogénico consecutivo al IAM. La mortalidad fue muy elevada (83%), probablemente porque no se utilizó al balón como puente para la reperfusión o la revascularización. Esto confirmó que el balón no mejora la perfusión tisular en territorios con lesiones coronarias críticas, y sí luego de la revascularización. Se ha comprobado la utilidad del balón de contrapulsación cuando se asocia con la trombolisis (ver más adelante).

Se han obtenido resultados satisfactorios con el contrapulsado aórtico durante la realización de la angioplastia transluminal coronaria (ATC). Su uso está indicado como profilaxis en pacientes de alto riesgo clínico, lesiones complejas, ATC complicadas, fenómeno de *no reflow* o ATC de rescate por falla de trombolíticos. Luego de la ATC, el balón de contrapulsación ha demostrado que es capaz de aumentar el porcentaje de permeabilidad de la arteria relacionada al IAM. Un estudio randomizado y multicéntrico de pacientes con shock cardiogénico tratados con ATC primaria más terapia con heparina durante 24 horas contra balón más terapia con heparina por 48 horas, demostró una reducción

significativa de la reoclusión de la arteria involucrada con contrapulsación aórtica (8 vs. 21%) y una disminución de eventos combinados, como muerte, ACV isquémico e isquemia recurrente (13 vs. 24%).

El estudio PAMI mostró beneficios con el empleo del balón de contrapulsación en pacientes con IAM tratados con ATC primaria si presentaban dos de los siguientes factores de riesgo: edad mayor de 70 años, fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor del 45%, resultados subóptimos de la ATC, arritmias complejas, enfermedad coronaria de tres vasos u oclusión de puente venoso safeno.

En hospitales sin capacidad para realizar angioplastia, la mejor opción terapéutica es la estabilización con balón de contrapulsación y trombolisis, seguido por la transferencia a un centro de alta complejidad. El balón de contrapulsación puede ser un adyuvante útil de la trombolisis en esta situación, ya que facilita el acceso de las drogas al trombo, mejora el flujo sanguíneo a otras regiones, previene los episodios hipotensivos y soporta la función ventricular en áreas de miocardio atontado hasta la recuperación.

Las contraindicaciones para el uso del balón incluyen: insuficiencia valvular aórtica severa, *shunt* arteriovenoso significativo, infección o sepsis, alteraciones de la coagulación, enfermedad vascular periférica severa, bypass femoropoplíteo bilateral.

Si el paciente no es correctamente seleccionado pueden producirse complicaciones vasculares con su empleo hasta en el 25% de los casos. Las complicaciones más frecuentes son la isquemia del miembro, la necesidad de reparación quirúrgica de la arteria en el sitio de introducción, la disección arterial y las hemorragias mayores. También pueden producirse complicaciones no vasculares a nivel cerebral, infecciones, embolias de colesterol, ruptura del balón, hemólisis y neuropatías periféricas.

Reperfusion/revascularización coronaria. La reperfusión o revascularización de la arteria o arterias afectadas en el IAM con shock cardiogénico es el factor más relacionado con la mejoría en la evolución hospitalaria y a largo plazo. Los métodos utilizados son la trombolisis, la angioplastia y la revascularización quirúrgica.

Empleo de trombolíticos. La evolución del infarto de miocardio está estrechamente ligada a la permeabilidad de las arterias coronarias comprometidas. De acuerdo con ello, la terapéutica de reperfusión con trombolíticos ha disminuido la incidencia de shock en pacientes con infarto de miocardio y elevación persistente del segmento ST. La experiencia del GUSTO-I indica que el activador tisular del plasminógeno es más eficaz que la estreptoquinasa para prevenir el shock.

La terapéutica trombolítica en pacientes que desarrollan shock es poco efectiva. En los pacientes no shockados, existe un gradiente de presión entre la parte proximal y distal del trombo, permitiendo que los trombolíticos y su sustrato plasminógeno ganen acceso directo a un gran volumen del coágulo a través de poros en la red de fibrina. Si la presión aórtica disminuye por debajo de 85 mm Hg, sin embargo, el flujo sanguíneo coronario disminuye y el gradiente de presión declina, restringiendo el acceso a sólo la parte proximal del coágulo. Tanto *in vitro* como en modelos animales, esto produce una sustancial reducción en la intensidad de la trombolisis. En adición, la acidosis dificulta la conversión del plasminógeno en plasmina y produce disociación del complejo estreptoquinasa-plasminógeno.

La evidencia clínica de la utilidad de la trombolisis asistida con balón de contrapulsación se deriva de tres series retrospectivas y los datos prospectivos del estudio SHOCK. En la

primera de ellas, Stomel y col. examinaron la evolución de 64 pacientes tratados con trombolisis o balón solos o ambos en combinación. La mortalidad fue similar en los pacientes que recibieron tratamiento aislado (70%), pero se redujo (32%) en los pacientes que recibieron ambos. Kovak y col. informaron hallazgos similares, con una mortalidad hospitalaria del 93% para la trombolisis sola contra 37% para la trombolisis asistida con balón. De los 21.178 pacientes que desarrollaron shock cardiogénico en el *Second Nacional Registry of Myocardial Infarction*, la mortalidad fue menor en los pacientes que recibieron una combinación de trombolisis y balón cuando se compararon con la trombolisis sola (49% vs. 69%). En el estudio SHOCK, por su parte, la combinación de balón y trombolisis se asoció con una mortalidad del 46% comparada con el 76% para los pacientes que no recibieron tratamiento, pero estos resultados pueden haber sido influenciados por la menor edad, comienzo más temprano del shock y mayor frecuencia de revascularización en los pacientes en el grupo de tratamiento combinado.

El estudio GUSTO-1 no demostró superioridad entre dos agentes trombolíticos, r-tPA vs. estreptoquinasa, en el tratamiento del IAM complicado con shock, aunque sí una leve tendencia favorable de la estreptoquinasa sobre el agente fibrino específico.

En los casos de shock cardiogénico tardío, la administración de trombolíticos más allá de las 12 horas del inicio del IAM no demostró ser beneficiosa, aunque se podría seleccionar un subgrupo de pacientes con IAM, shock y persistencia del dolor o del supradesnivel del segmento ST en el electrocardiograma, como candidatos para la reperfusión tardía.

Paradójicamente, la reperfusión se asocia con una explosión de producción de radicales libres, nueva adhesión de neutrófilos y formación de complemento. En adición, la restauración del metabolismo de los ácidos grasos libres precede al de la oxidación de la glucosa. Esto deprime el pH intracelular y potencia la sobrecarga de calcio a través de la activación de intercambiadores de $\text{Na}^+\text{-H}^+$. Como resultado, la proporción de miocardio viable continúa decreciendo durante las primeras dos horas de la reperfusión, siendo en este momento particularmente prominente el mecanismo de la apoptosis.

Angioplastia. La angioplastia transluminal coronaria a la arteria relacionada al IAM reduce la mortalidad hospitalaria en pacientes con shock a aproximadamente un 46%. Los resultados de más de 25 estudios pequeños no incluyen la utilización del *stent* intracoronario. Los resultados de la serie de mayor número de pacientes es la del GUSTO-1, con 2.200 con IAM y shock cardiogénico, la que indica que:

- El cateterismo temprano produce una reducción de la mortalidad a los 30 días.
- La ATC temprana y exitosa reduce la mortalidad a los 30 días (35%).
- La cirugía de revascularización miocárdica precoz sobre 36 pacientes disminuyó la mortalidad a los 30 días (44%).
- El cateterismo temprano seguido de una revascularización exitosa produce el mayor grado de beneficios.
- Un análisis multivariado indica que la estrategia agresiva (cateterismo más revascularización cuando está indicada) se asocia en forma independiente con una menor mortalidad a los 30 días.
- El balón de contrapulsación aórtica mejora los resultados de estos pacientes, al igual que la utilización de dispositivos intravasculares (*stents*). El logro de una ATC exitosa, evaluada por el flujo TIMI obtenido, es un importante

predicador de la mortalidad intrahospitalaria; en aquellos pacientes con flujo TIMI-3, la mortalidad fue del 33% comparada con pacientes en los cuales se obtuvo un TIMI 0/1, en los cuales la mortalidad alcanzó al 86%. El flujo TIMI puede ser mejorado en pacientes tratados con la implantación de *stents* en comparación con la técnica estándar. Un estudio reciente (Chan y col.) sugiere que la combinación de la implantación de *stents* y abciximab resulta en un flujo TIMI-3 más elevado y un beneficio a largo tiempo en pacientes con shock cardiogénico complicando el infarto agudo de miocardio.

- La realización de una ATC tardía tiene beneficios limitados en un pequeño grupo de pacientes con viabilidad miocárdica.

Cirugía de revascularización coronaria. Al igual que para la ATC, existen datos de varios estudios pequeños y no randomizados que reúnen a pacientes con IAM y shock, en los cuales la revascularización quirúrgica disminuyó la mortalidad. Estos estudios presentan errores en la selección de los pacientes, ya que los menos graves son los que se eligen para la cirugía. Los pacientes con enfermedad de múltiples vasos o tronco de la arteria coronaria izquierda serían los pacientes destinados a esta estrategia, pero en esos casos se constata una mortalidad muy elevada comparando con la revascularización electiva.

Un interrogante a dilucidar es el momento oportuno de la intervención terapéutica en este tipo de pacientes. En una evaluación retrospectiva publicada recientemente (Pérez Castellano y col.) sobre 162 pacientes con IAM complicado con shock cardiogénico temprano en el cual se excluyeron las causas mecánicas, la estrategia temprana (cinecoronariografía más ATC dentro de las primeras 24 horas) se asoció con una significativa reducción de la mortalidad hospitalaria en comparación con la técnica conservadora (71% vs. 91%, $p=0,03$). El beneficio precedente desapareció cuando los resultados fueron ajustados en función de las características basales de ambos grupos. Este estudio limitado desde el punto de vista de su diseño, mostró una alta mortalidad en el shock cardiogénico en la primera hora, y un modesto éxito de la ATC.

El estudio SHOCK, realizado en 30 centros de Estados Unidos y Canadá entre 1993 y 1998 randomizó pacientes con shock cardiogénico para recibir manejo médico óptimo, incluyendo empleo de balón de contrapulsación y terapia trombolítica; o cateterización cardiaca con revascularización utilizando angioplastia transluminal o cirugía de *bypass* coronario. El balón de contrapulsación fue utilizado en ambos grupos. El *end point* primario fue la mortalidad inmediata, y los secundarios fueron la mortalidad a los 6 y 12 meses, los cambios en la función sistólica del ventrículo izquierdo, en la calidad de vida y en la clase funcional. Se incluyeron 1.492 pacientes de los cuales solamente 385 fueron adecuados para la randomización (56% de mortalidad a los 30 días), rechazando la participación 83 pacientes (70% de mortalidad a los 30 días). Los 1.107 pacientes que no pudieron ser randomizados representaron el 74% del total, presentando una mortalidad del 61%. De los 302 pacientes ingresados, 152 fueron asignados a la rama de tratamiento de revascularización temprana con una mortalidad del 46,7%, y 150 al grupo de tratamiento médico con una mortalidad del 56%; esta diferencia no alcanzó significación estadística (reducción absoluta del riesgo, -9,3% [95 % CI, -20,5 a 1,9%]; $p=0,11$). La mortalidad a seis meses fue menor en el grupo revascularizado que en el grupo de terapia médica (50,3% vs. 63,1%: $p=0,027$). Esta diferencia es estadísticamente

significativa. El mismo nivel de diferencia se mantuvo al año (mortalidad en el grupo revascularizado 53,3% y en el grupo control 66,4%). El análisis de los subgrupos muestra una reducción sustancial de la mortalidad en los pacientes menores de 75 años a los 30 días (41% comparado con 57%) y a los seis meses (48% comparado con 69%).

Un grupo particularmente expuesto a complicaciones graves y muerte es el de los pacientes con infarto agudo de miocardio que ingresan al hospital con shock cardiogénico. En este grupo, Jeger y col., analizando la base de datos del estudio SHOCK, comprobaron que la revascularización de emergencia provee beneficios significativos, enfatizando la necesidad de un acceso rápido y directo de estos pacientes a centros de alta tecnología.

Es importante tener en cuenta que en el estudio precedente, los controles, o sea los pacientes que recibieron manejo médico, tuvieron una incidencia de mortalidad menor que la informada en estudios previos; esto puede reflejar el uso agresivo de terapéutica trombolítica (64%) y de balón de contrapulsación (86%) en estos controles. Estos datos proveen una evidencia indirecta de que la trombolisis asociada a la contrapulsación aórtica produciría los mejores resultados cuando no se dispone de cateterización cardiaca inmediata.

En Europa se llevó a cabo recientemente un estudio similar al anterior. En el *Swiss Multicenter Trial of Angioplasty for Shock* (SMASH) (Urban P. y col.) se evaluó en forma randomizada el rol de la revascularización temprana en el tratamiento del shock que complica al infarto agudo de miocardio. El estudio no logró demostrar que la angioplastia transluminal mejore significativamente la sobrevida en pacientes con infarto de miocardio y shock cardiogénico, y además debió ser interrumpido en forma prematura, debido a una insuficiente cantidad de pacientes incluidos en función del tiempo.

Nuevas perspectivas. Las recomendaciones actuales para el tratamiento del shock cardiogénico incluyen la realización de angioplastia transluminal coronaria de las arterias relacionadas con el infarto utilizando *stents* y antagonistas GpIIb/IIIa, con soporte con balón de contrapulsación, y las medidas tradicionales tales como la asistencia respiratoria, el empleo de inotrópicos y vasopresores. Debido a que el flujo puede ser mejorado utilizando los antagonistas GpIIb/IIIa, estas drogas serían de beneficio potencial en el tratamiento de pacientes con shock cardiogénico. Dos estudios retrospectivos recientes (Chan y col., Antoniucci y col.) demuestran que el empleo de abciximab se asocia con una mayor incidencia de flujo TIMI-3 en pacientes con shock cardiogénico tratados con ATC y que el tratamiento con *stents* más abciximab se asocia con una mejoría significativa en la sobrevida. No se ha analizado si este efecto está relacionado con los efectos antiplaquetarios o antiinflamatorios, ni si los antagonistas GpIIb/IIIa tienen efectos beneficiosos similares en la circulación de otros órganos.

Cotter y col., por su parte, ha informado sobre el empleo de un inhibidor de la óxido nítrico sintetasa (L-NMMA) en pacientes con shock cardiogénico refractario a pesar de la intervención coronaria, el empleo de balón de contrapulsación y de vasopresores. En estos casos se demostró un aumento en la sobrevida en los pacientes tratados: 72% vs. 33% en el grupo placebo. Este ensayo es remarcable por el hecho de demostrar un efecto beneficioso con el empleo de un agente que actúa inhibiendo la cascada de mediadores inflamatorios, y por ser uno de los primeros estudios que produce una reducción significativa de la mortalidad

a una semana en el shock cardiogénico. En la actualidad se encuentra en marcha un ensayo en fase 2 (SHOCK2 trial) evaluando el inhibidor de la óxido nítrico sintetasa L-NMMA.

Una revisión del National Registry of Myocardial Infarction provee una interesante asociación entre el uso de estatinas y la mortalidad durante la admisión por infarto agudo de miocardio. En pacientes que han recibido previamente estatinas y que continúan su empleo durante las primeras 24 horas que siguen a la admisión, y en pacientes que no recibían previamente estatinas pero que recibieron las mismas en las primeras 24 horas, se produjo una significativa disminución de la mortalidad y una menor incidencia de paro cardiaco, shock cardiogénico, ruptura cardiaca y fibrilación o taquicardia ventricular.

BIBLIOGRAFÍA

- ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation* 110:588-2004
- Antoniucci D., Valenti R., Santoro G.: Systematic direct angioplasty and stent-supported direct angioplasty therapy for cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: in hospital and long term survival. *J Amer Coll Cardiol* 31:294-1998
- Aymong E.: Pathophysiology of Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction. *Med Clin N. Am* 91:701-2007
- Babaev A., Frederick P., Pasta D.: Trends in management and outcomes for patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *JAMA* 294:448-2005
- Bengston J., Kaplan A., Pieper K.: Prognosis in cardiogenic shock after acute myocardial infarction in the interventional era. *J Amer Coll Cardiol* 20:1482-1992
- Berger P., Tuttle R., Holmes D.: One year survival among patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock, and its relation to early revascularization: Results from the GUSTO-I trial. *Circulation* 99:873-1999
- Boehmer J., Popjes E.: Cardiac failure: mechanical support strategies. *Crit Care Med* 34:(Suppl)S268-2006
- Calif R., Bengston J.: Cardiogenic shock. *N Engl J Med* 330:1724-1994
- Chan A., Chen D., Bhatt D.: Long-term mortality benefit with the combination of stents and abciximab for cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 89:132-2002
- Chen Z., Pan H., Chen Y.: Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo controlled trial. *Lancet* 366:1622-2005
- Chen J., Ko W., Yu H.: Analysis of the outcome for patients experiencing myocardial infarction and cardiopulmonary resuscitation refractory to conventional therapies necessitating extracorporeal life support rescue. *Crit Care Med* 34:950-2006
- Cotter G., Kaluski E., Milo O.: LINCIS: L-NAME (a NO synthase inhibitor) in the treatment of refractory cardiogenic shock. *European Heart J* 24:1287-2003
- Davies C.: Revascularization for cardiogenic shock. *Quartely J of Med* 94:57-2001
- Díaz R., Paolasso E., Piegas L.: Metabolic modulation of acute myocardial infarction. The ECLA glucose-insulin-potassium pilot trial. *Circulation* 98:2227-1998
- Ducas J., Grech E.: Percutaneous coronary intervention: cardiogenic shock. *BMJ* 326:1450-2003
- Forrester J., Diamond G., Chatterjee K.: Medical therapy of acute myocardial infarction by application of hemodynamic subsets. *N Engl J Med* 295:1404-1976
- Gepper A., Huber K.: Inflammation and cardiovascular diseases: lessons that can be learned for the patient with cardiogenic shock in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 10:347-2004

- Goldberg R., Gore J., Alpert J.: Cardiogenic shock after acute myocardial infarction. Incidence and mortality from a community-wide perspective, 1975 to 1988. *N Engl J Med* 325:1117-1991
- Goldberg R., Samad N., Yarzerbski J.: Temporal trends in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 340:1162-1999
- Hasdal D., Topol E., Calif R.: Cardiogenic shock complicating acute coronary síndromes. *Lancet* 35:740-2000
- Hochman J., Sleeper L., Webb J.: Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. (SHould we emergently revascularize Occluded Coronary arteries for cardiogenic shock (SHOCK – An International Randomized Trial of Emergency PTCA/CABG). *N Engl J Med* 341:625-1999
- Hochman J., Buller C., Sleeper L.: Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: etiologies, management and outcome. A report from the SHOCK trial registry. *J Amer Coll Cardiol* 36 (Suppl A) 1063-2000
- Hochman J., Sleeper L., White H.: One-year survival following early revascularization for cardiogenic shock. *JAMA* 285:190-2001
- Hochman J.: Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. Expanding the paradigm. *Circulation* 107:2998-2003
- Hollenberg S., Hoyt J.: Pulmonary artery catheters in cardiovascular disease. *New Horizons* 5:207-1997
- Hollenberg S., Kavinsky C., Parrillo J.: Cardiogenic shock. *Ann Intern Med* 131:47-1999
- Holmers D., Bates E., Kleiman M., and The GUSTO Investigators.: Contemporary reperfusion therapy for cardiogenic shock: the GUSTO-1 trial experience. Global utilization of streptokinase and tissue plasminogen activator for occluded coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 26:668-1995
- Iakobishvili Z.: Cardiogenic shock treatment. *Med Clin N. Am* 91:713-2007
- Jacobs A., Leopold J., Bates E.: Cardiogenic shock caused by right ventricular infarction. A report from the SHOCK registry. *J Am Coll Cardiol* 41:1273-2003
- Jeger R., Harkness S., Ramanathan K.: Emergency revascularization in patients with cardiogenic shock on admission: a report from the SHOCK trial and registry. *European Heart J* 27:664-2006
- Joseph M., Disney P., Da Costa R.: Transthoracic echocardiography to identify or exclude cardiac cause of shock. *Chest* 126:1592-2004
- Kohsaka S., Menon V., Lowe A.: Systemic inflammatory response syndrome after acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Arch Intern Med* 165:1643-2005
- Leor J., Goldbourt U., Reicher H.: Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction in patients without heart failure on admission. *Amer J Med* 94:265-1993
- Lim N., Dubois M., De Backer D.: Do all nonsurvivors of cardiogenic shock die with a low cardiac index? *Chest* 124:1885-2003
- Mann H., Nolan P.: Update on the management of cardiogenic shock. *Curr Opin Crit Care* 12:431-2006
- Mendes L., Picard M., Sleeper L.: Cardiogenic shock: predictors of outcome based on right and left ventricular size and function at presentation. *Coronary Art Dis* 16:209-2005
- Moosvi A., Khaja F., Villanueva L.: Early revascularization improves survival in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 19:907-1992
- Ohman E., George B., White C.: Use of aortic counterpulsation to improve sustained coronary artery patency during acute myocardial infarction. Results of a randomized trial. The randomized IABP study group. *Circulation* 90:792-1994
- Pérez Castellano N., López Sendon L., Delcan J.: Efficacy of invasive strategy for the management of acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Amer J Cardiol* 83:989-1999
- Pfisterer M.: Right ventricular involvement in myocardial infarction and cardiogenic shock. *Lancet* 362:392-2003
- Reynolds H., Hochman J.: Cardiogenic shock. Current concepts and improving outcomes. *Circulation* 117:686-2008
- Urban P., Stauffer J., Bleed D.: A randomized evaluation of early revascularization to treat shock complicating acute myocardial infarction. *European Heart J* 20:1030-1999
- Ryan T., Antman E., Brooks N.: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. Executive Summary and Recommendations. *Circulation* 100:1016-1999
- Samuels L., Darze E.: Management of acute cardiogenic shock. *Cardiol Clin* 21:43-2003
- Sanborn T., Feldman T.: Management strategies for cardiogenic shock. *Curr Opin Cardiol* 19:608-2004
- SHOCK Registry Investigators. Current spectrum of cardiogenic shock and effect of early revascularization on mortality. Results of an international registry. *Circulation* 91:873-1995
- Slater J., Brown R., Antonelli T.: Cardiogenic shock due to cardiac free-wall rupture or tamponade after acute myocardial infarction: a report from the SHOCK trial registry. *J Amer Coll Cardiol* 36: (Suppl A) 1117-2000
- Stommel R., Rasak M., Bates R.: Treatment strategies for acute myocardial complicated by cardiogenic shock in a community hospital. *Chest* 105:997-1994
- Sutton A., Hall J., Harcombe A.: Predictors of outcome after percutaneous treatment for cardiogenic shock. *Heart* 91:339-2005
- Tatsuji K., Hiroshi M., Takuya N.: Aortic counterpulsation may improve late patency of the occluded coronary artery in patients with early failure of thrombolytic therapy. *J Amer Coll Cardiol* 28:876-1998
- The CREATE-ECLA Trial Group: Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the CREATE-ECLA Randomized Controlled Trial. *JAMA* 293:437-2005
- Thiele H., Smalling R., Schuler G.: Percutaneous left ventricular assist devices in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *European Heart J* 28:2057-2007
- Thompson C., Buller C., Sleeper L.: Cardiogenic shock due to acute severe mitral regurgitation complicating acute myocardial infarction: a report from the SHOCK trial registry. *J Am Coll Cardiol* 36: (Suppl A) 1104-2000
- Topalian S., Ginsberg F., Parrillo J.: Cardiogenic shock. *Crit Care Med* 36 Suppl:S66-2008
- White H., Assmann S., Sanborn T.: Comparison of percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting after acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Circulation* 112:1992-2005
- Wijns W., Vatner S., Camici P.: Hibernating myocardium. *N Engl J Med* 339:173-1998
- Windecker S.: Percutaneous left ventricular assist devices for treatment of patients with cardiogenic shock. *Cur Opin Crit Care* 13:521-2007
- Williams S., Wright D., Tan L.: Management of cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: towards evidence based medical practice. *Heart* 83:621-2000
- Zeymer U., Vogt A., Zahn R.: Predictors of in hospital mortality in 1333 patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock treated with primary percutaneous coronary intervention: results of the primary PCI registry of the ALKK. *European Heart J* 25:322-2004

CAPÍTULO 30

Insuficiencia cardiaca aguda

DRES. CARLOS POY Y CARLOS LOVESIO

DEFINICIÓN

La insuficiencia cardiaca aguda se define como el “rápido comienzo de síntomas y signos secundarios a una anormal función del corazón”. La misma se puede producir con o sin una enfermedad cardiaca previa. La disfunción cardiaca puede estar relacionada con una disfunción sistólica o diastólica, con anomalías del ritmo cardiaco, o con una desigualdad entre la precarga y la poscarga. En general compromete la vida y requiere un tratamiento urgente.

La insuficiencia cardiaca aguda se puede presentar como un episodio *de novo*, en un paciente sin patología cardiaca previa conocida, o como una descompensación aguda de una falla cardiaca crónica.

El paciente con insuficiencia cardiaca aguda se puede presentar con uno de varios síndromes clínicos distintos, a saber:

1. Descompensación cardiaca aguda, *de novo* o como una agravación de una insuficiencia cardiaca crónica, con signos y síntomas de falla aguda, que pueden ser moderados y no reunir criterios de shock cardiogénico, edema pulmonar ni crisis hipertensiva.
2. Insuficiencia cardiaca aguda hipertensiva: signos y síntomas de fallo cardiaco acompañados por una presión arterial elevada y una preservación relativa de la función ventricular izquierda, con una radiografía de tórax compatible con edema agudo de pulmón.
3. Edema pulmonar, verificado por radiografía de tórax, acompañado por dificultad respiratoria severa, con rales sobre los pulmones y ortopnea, con una SaO₂ habitualmente por debajo de 90% respirando aire ambiente y antes del tratamiento.
4. Shock cardiogénico: definido por la presencia de hipoperfusión tisular inducida por una falla cardiaca luego de haber sido corregida la precarga. El shock cardiogénico se caracteriza por una reducción de la presión arterial (presión arterial sistólica <90 mmHg o una disminución de >30 mmHg en la presión arterial) y/o un volumen minuto urinario <0,5 mL/kg/h, con o sin evidencia de congestión orgánica.
5. Insuficiencia cardiaca hiperdinámica, caracterizada por un volumen minuto cardiaco elevado, habitualmente con una frecuencia cardiaca alta (sepsis, tirotoxicosis, anemia, enfermedad de Paget, iatrogénica) con extremidades calientes, congestión pulmonar, y en ocasiones con baja presión arterial como en el shock séptico en fase hiperdinámica.
6. Insuficiencia cardiaca derecha, caracterizada por un síndrome de bajo volumen minuto con aumento de la presión venosa yugular, hepatomegalia e hipotensión.

ETIOLOGÍA

La combinación de una edad avanzada de la población, y la mejoría de la supervivencia luego del infarto agudo de miocardio, ha creado un aumento significativo del número de pacientes que viven con insuficiencia cardiaca crónica, con

un aumento concomitante en el número de hospitalizaciones por fallo cardiaco agudo. La enfermedad coronaria es la causa etiológica de la insuficiencia cardiaca aguda en el 60-70% de los pacientes, particularmente en la población de edad avanzada. En los sujetos jóvenes, la insuficiencia cardiaca aguda frecuentemente es causada por una cardiomiopatía dilatada, arritmias, enfermedades congénitas o valvulares, o miocarditis. Las causas de la insuficiencia cardiaca aguda se indican en la Tabla 30/1.

CLASIFICACIÓN CLÍNICA

En las Unidades Coronarias y de Terapia Intensiva se han utilizado distintas clasificaciones de la insuficiencia cardiaca aguda. La clasificación de Killip se basa en los signos clínicos y en los hallazgos de la radiografía de tórax, y la clasificación de Forrester está basada en los signos clínicos y en características hemodinámicas. Estas clasificaciones han sido validadas en la insuficiencia cardiaca aguda luego del infarto agudo de miocardio, siendo adecuadas para definir la insuficiencia cardiaca aguda *de novo*.

Clasificación de Killip. La clasificación de Killip fue diseñada para proveer una estimación clínica de la severidad del daño miocárdico en el tratamiento del infarto agudo de miocardio.

Estadio 1. Sin fallo cardiaco. Sin signos clínicos de descompensación cardiaca.

Estadio 2. Fallo cardiaco. Los criterios diagnósticos incluyen rales, galope S3 e hipertensión venosa pulmonar. Presencia de congestión con rales húmedos en la mitad inferior de los campos pulmonares.

Estadio 3. Insuficiencia cardiaca severa. Edema pulmonar franco con rales a través de todos los campos pulmonares.

Estadio 4. Shock cardiogénico. Presencia de hipotensión arterial (PAS ≤ 90 mm Hg) y evidencias de vasoconstricción

Tabla 30/1. Causas y factores precipitantes de insuficiencia cardiaca aguda.

1. Descompensación de una insuficiencia cardiaca crónica preexistente (ej. miocardiopatías)
2. Síndromes coronarios agudos
 - a. Infarto de miocardio, angina inestable, disfunción isquémica valvular
 - b. Complicaciones mecánicas del infarto agudo de miocardio
 - c. Infarto del ventrículo derecho
3. Hipertensión arterial sistémica
4. Arritmia aguda (taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, fibrilación o flutter auricular, otras taquiarritmias)
5. Insuficiencia valvular aguda (endocarditis, ruptura de cuerdas tendinosas, agravación de insuficiencia valvular preexistente)
6. Estenosis valvular aórtica severa
7. Miocarditis aguda
8. Taponamiento cardiaco
9. Disección aórtica
10. Cardiomiopatía post-parto
11. Factores precipitantes no cardiovasculares
 - a. Falta de cumplimiento del tratamiento médico y/o exceso de medicación
 - b. Sobrecarga de volumen
 - c. Infecciones: sepsis, neumonía
 - d. Trauma cerebral severo
 - e. Insuficiencia renal
 - f. Abuso de drogas o alcohol
 - g. Feocromocitoma
 - h. Medicamentos: antiinflamatorios no esteroideos
 - i. Tromboembolismo pulmonar
12. Síndromes de alto volumen minuto: sepsis, crisis hipertiroidea, anemia, síndromes de *shunts*

periférica con cianosis, diaforesis y oliguria.

Clasificación de Forrester. La clasificación de Forrester también fue desarrollada en pacientes con infarto agudo de miocardio, y describe cuatro grupos en función del estado clínico y hemodinámico. Los pacientes son clasificados clínicamente sobre la base de la presencia de hipoperfusión periférica (pulso filiforme, piel fría y húmeda, cianosis periférica, hipotensión, taquicardia, confusión, oliguria) y congestión pulmonar (rales, radiografía de tórax anormal) y hemodinamicamente sobre la base de un índice cardiaco disminuido ($\leq 2,2 \text{ L/min/m}^2$) y presión capilar pulmonar elevada ($>18 \text{ mm Hg}$). El trabajo original define las estrategias terapéuticas de acuerdo al estado clínico y hemodinámico.

EL SÍNDROME CLÍNICO DE INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA

La insuficiencia cardiaca aguda es un síndrome clínico caracterizado por la presencia de un volumen minuto cardiaco reducido, hipoperfusión tisular, aumento de la presión capilar pulmonar y congestión pulmonar. Los mecanismos productores pueden ser cardíacos o extra cardíacos, y pueden ser transitorios y reversibles con resolución del síndrome clínico, o pueden inducir un daño permanente conduciendo a la falla cardiaca crónica. La disfunción cardiaca puede estar relacionada con una disfunción miocárdica sistólica o diastólica, con una disfunción valvular, un taponamiento pericárdico, anomalías del ritmo cardiaco o una desigualdad entre la precarga y la poscarga. Múltiples patologías extracardiacas pueden conducir a la insuficiencia cardiaca aguda, tal como se indica en la Tabla 30/1. La insuficiencia cardiaca puede complicarse por la coexistencia de otra enfermedad orgánica; y a su vez la insuficiencia cardiaca severa puede inducir una falla multiorgánica, que puede ser fatal.

El síndrome de insuficiencia cardiaca aguda puede ser clasificado como predominantemente izquierdo o derecho, anterógrado o retrógrado, o una combinación de los mismos. En el presente capítulo se realizará un análisis particular de la insuficiencia cardiaca izquierda retrógrada, que constituye el cuadro clínico del Edema agudo de pulmón cardiogénico.

EL EDEMA AGUDO DE PULMÓN CARDIOGÉNICO

DEFINICIÓN

El edema agudo de pulmón cardiogénico se define como una rápida y anormal acumulación de líquido en los tejidos

Tabla 30/2. Etiología del edema agudo de pulmón cardiogénico.

Aurícula izquierda
Tumores
Trombos
Arritmias supraventriculares rápidas o lentas
Válvula mitral
Estenosis mitral
Insuficiencia mitral
Ventrículo izquierdo
Disfunción sistólica
Disfunción diastólica
Sobrecarga de volumen
Obstrucción al tracto de salida y enfermedad valvular aórtica

dos extravasculares del pulmón, como consecuencia del aumento de la presión hidrostática intravascular o de la presión venosa pulmonar.

La consecuencia fisiológica de mayor significación del edema pulmonar es el deterioro del intercambio gaseoso, el cual puede poner en riesgo la vida del paciente. La prevención del edema pulmonar no solamente es útil para evitar el deterioro gasométrico, sino que probablemente también contribuya a mejorar la sobrevida.

ETIOPATOGENIA

El edema pulmonar cardiogénico se puede producir por alteraciones a nivel de la aurícula izquierda, válvula mitral o ventrículo izquierdo (Tabla 30/2).

Aurícula izquierda

La patología auricular izquierda puede producir edema pulmonar por una dificultad en la salida o vaciado de la sangre desde la aurícula hacia el ventrículo izquierdo. No se trata de una patología frecuente, pudiendo estar asociada a tumores cardíacos, de los cuales el más frecuente es el mixoma (Fig. 30/1), trombos o membranas congénitas como el *cor triatriatum*.

Válvula mitral

La estenosis valvular mitral secundaria a la enfermedad reumática del corazón es la causa más común de elevación crónica de la presión venosa pulmonar. Cuando se produce un aumento de la frecuencia cardiaca por fibrilación auricular, ejercicio, fiebre o estrés, la elevación aguda de la presión venosa en el pulmón puede precipitar el edema.

En la insuficiencia mitral aguda, el edema pulmonar es consecuencia del desplazamiento rápido hacia arriba en la relación presión/volumen de fin de diástole del ventrículo izquierdo, con un marcado incremento de la presión. La insuficiencia valvular aguda puede producirse por disfunción del músculo papilar o ruptura de una cuerda tendinosa en el curso de un síndrome

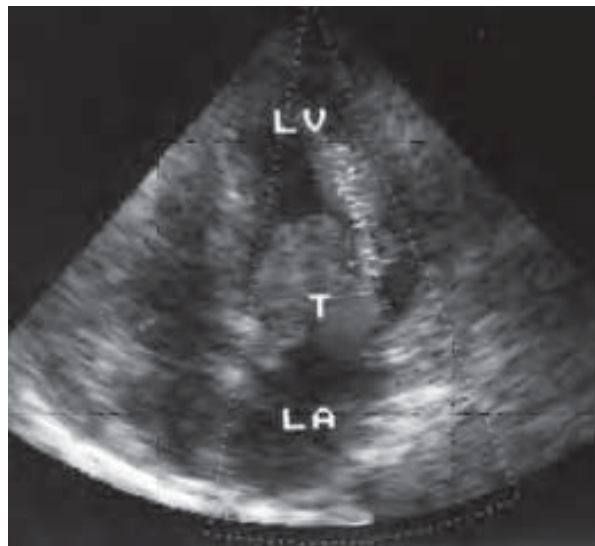


Fig. 30/1. Ecocardiograma Doppler transtorácico que muestra un gran mixoma de aurícula izquierda en un paciente con edema agudo de pulmón. Se puede observar la protrusión en diástole del tumor en el ventrículo izquierdo a través de la válvula mitral. Por Doppler color se puede observar un flujo transvalvular mitral turbulento por el fenómeno obstructivo que genera el tumor en diástole.

isquémico agudo. La ruptura de las cuerdas tendinosas puede ser espontánea en portadores de prolapso de la válvula con degeneración mixomatosa de la misma; o ser la consecuencia de una endocarditis infecciosa (Fig. 30/2).

Ventrículo izquierdo

Disfunción sistólica. La disfunción sistólica se caracteriza por una disminución de la contractilidad miocárdica, con una disminución de la fracción de eyección y una disminuida capacidad para aumentar el volumen de eyección en respuesta a un aumento de la precarga. La relación entre la presión de fin de diástole y el volumen de eyección es típicamente plana. Por otra parte, el ventrículo es particularmente sensible a los cambios en la poscarga, o sea que pequeños aumentos en la poscarga afectan significativamente el volumen minuto cardíaco. A nivel de los miocitos, se produce una subregulación de los receptores β adrenérgicos, anomalías en el manejo del calcio y en la sensibilidad de los miofilamentos al calcio y disturbios en la producción y actividad de la fosfodiesterasa, lo que resulta en última instancia en una alteración de la contracción miofilamentosa.

La disfunción sistólica del ventrículo izquierdo puede ser consecuencia de la enfermedad arterial coronaria, hipertensión arterial, enfermedad valvular cardíaca, o miocardiopatía dilatada (Fig. 30/3). Menos frecuentemente se puede producir por una inflamación aguda de tipo viral, tóxica o metabólica.

Disfunción diastólica. El término disfunción diastólica hace referencia a una anomalía de la distensibilidad

diastólica, llenado, o relajación del ventrículo izquierdo, independientemente que la fracción de eyección sea normal o anormal y que el paciente esté sintomático o asintomático. El efecto neto de la disfunción diastólica es que la presión de fin de diástole está aumentada mientras que el volumen de eyección está disminuido, aun cuando la contractilidad puede ser normal. Un aumento en la presión proximal al ventrículo no complaciente, se asocia con congestión pulmonar. Estudios poblacionales han demostrado que al menos un tercio de todos los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva tienen una fracción de eyección normal o casi normal. La prevalencia de la falla diastólica es mayor en pacientes por encima de los 75 años de edad. La hipertrofia ventricular izquierda secundaria a la hipertensión arterial sistémica es la causa más frecuente, seguida por la isquemia aguda de miocardio, el remodelamiento ventricular luego del infarto agudo, la diabetes y las infiltraciones o depósitos de sustancias extrañas en el miocardio.

La hipertensión pulmonar aguda por tromboembolismo masivo de pulmón puede producir aumento de la presión venosa pulmonar debido a un fenómeno de alteración diastólica conocido como interdependencia ventricular, como consecuencia del desplazamiento del septum interventricular hacia la izquierda.

Las taquiarritmias ventriculares o supraventriculares de alta frecuencia pueden producir aumento de la presión venosa pulmonar por compromiso en el llenado diastólico e isquemia miocárdica, con alteración en el periodo de relajación ventricular.

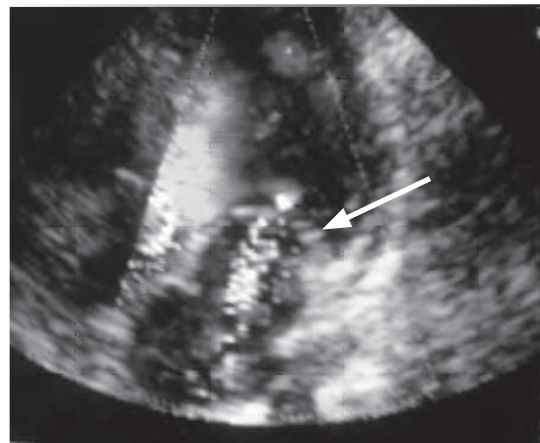
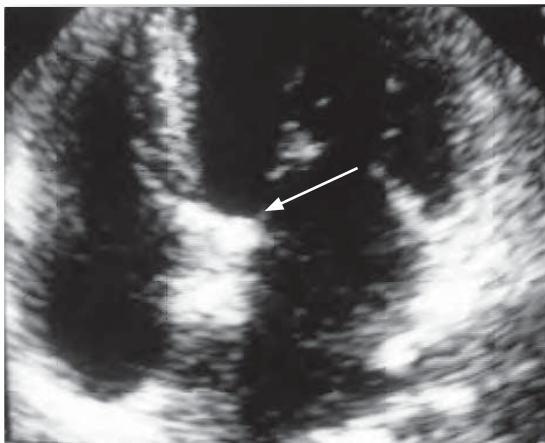


Fig. 30/2. Ecodoppler cardíaco. Vegetación sobre valva anterior de la válvula mitral. Endocarditis aguda estafilocócica. Se observa el jet de regurgitación mitral. Edema agudo de pulmón.

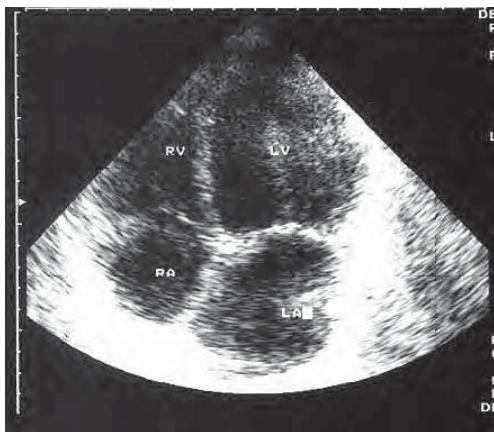


Fig. 30/3. Miocardiopatía dilatada. Edema agudo de pulmón.

En la Tabla 30/3 se indican las características diferenciales de la insuficiencia cardiaca diastólica y sistólica (Grupo GEIC).

Sobrecarga de volumen del ventrículo izquierdo. Una sobrecarga de volumen ventricular de instalación rápida puede producir edema pulmonar. Las causas más comunes son la comunicación interventricular en el infarto agudo de miocardio, la insuficiencia aórtica aguda o la insuficiencia renal aguda con retención de agua y sodio. La sobrecarga de sodio por transgresión alimentaria, irregularidades en el cumplimiento del tratamiento o enfermedades concomitantes pueden descompensar por sobrecarga de volumen a pacientes con insuficiencia cardiaca crónica.

Obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo. La estenosis valvular aórtica crítica, supra o infravalvular; y la miocardiopatía hipertrófica con obstrucción a la eyección ventricular, en caso de producirse una arritmia rápida, pueden generar un incremento agudo del volumen y de la presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo con transmisión a la aurícula izquierda y al territorio postcapilar pulmonar, con edema de pulmón. Estas alteraciones cursan además con hipertrofia ventricular izquierda, disfunción diastólica e isquemia subendocárdica, produciendo mayor aumento de la presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo. La disección aguda de la aorta con compromiso de la válvula y la endocarditis infecciosa son las causas más comunes de insuficiencia valvular aguda que se acompañan de edema pulmonar.

FISIOPATOLOGÍA

El edema pulmonar cardiogénico se caracteriza por una rápida transudación de fluidos en el pulmón como consecuencia de un aumento de la presión en el capilar pulmonar. El septum o conjunción alveolocapilar, de aproximadamente una micra de espesor, es la unidad funcional donde se produce el intercambio gaseoso y un intercambio hidrosalino entre el lecho vascular y el intersticio (Fig. 30/4). La magnitud y dirección del intercambio hidrosalino a través del septum dependen del balance entre las fuerzas que operan a nivel del capilar y de la integridad de la membrana, todo lo cual se expresa en la ecuación de Starling, que establece que $J = K$

$(P_c - P_i) - (\sigma_c - \sigma_i)$; donde J: flujo transcapilar; K: constante o coeficiente de filtración; P_c : presión hidrostática capilar; P_i : presión hidrostática intersticial; σ_c : presión coloidosmótica del plasma; y σ_i : presión coloidosmótica del intersticio.

El resultado de este balance es una leve fuerza efectiva que promueve la filtración de fluidos hacia el intersticio pulmonar, por lo que este espacio no es completamente anhidro, actuando la red linfática como elemento de drenaje, siendo su volumen de flujo un indicador de la magnitud de la filtración capilar. La tensión superficial a nivel del alvéolo tiende a hacer pasar líquido del capilar al compartimento alveolar, estando esta acción limitada por el surfactante pulmonar. La presión negativa del intersticio pulmonar no es uniforme, siendo mayor en las bases que en los vértices pulmonares.

Balance neto de fuerzas de Starling (J_v) = $[(P_c - P_t) - \sigma(\pi_p - \pi_t)]$

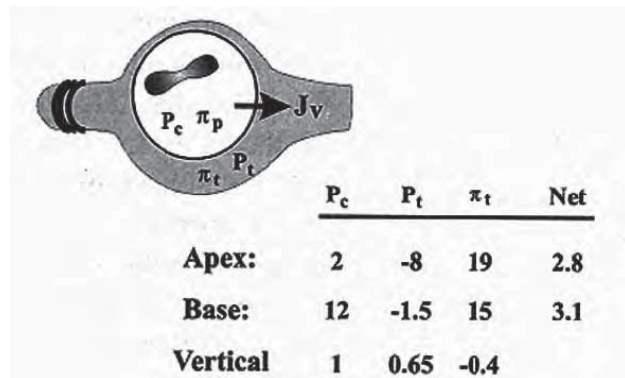


Fig. 30/4. Ilustración esquemática del balance de fuerzas de Starling a través de la membrana alveolocapilar pulmonar. Los valores absolutos, en $\text{cm H}_2\text{O}$ para la presión capilar (P_c), la presión del fluido intersticial (P_t) y la presión coloidosmótica del fluido intersticial (π_t) se establecen en función de la distancia desde el ápex a la base del pulmón. La presión coloidosmótica del plasma se asume de 28 cm de agua para este ejemplo, y el coeficiente de reflexión para las proteínas totales (π) se asume de 0,8.

Tabla 30/3. Características diferenciales de la insuficiencia cardiaca sistólica versus insuficiencia cardiaca diastólica.

Características	Insuficiencia cardiaca diastólica	Insuficiencia cardiaca sistólica
Edad	Predominante en añosos	Cualquier edad, especialmente entre 50 y 70 años
Sexo	Predominante en mujeres	Predominante en hombres
Ritmo de galope	B4	B3
Fracción de eyección VI	>45	≤45
Diámetro del VI	Usualmente normal y con hipertrofia ventricular	Usualmente dilatado
ECG: Hipertrofia ventricular I	Común	Poco común
ECG: BRI	Poco común	Común
ECG: infarto de miocardio antiguo	Poco común	Común
ECG: fibrilación auricular	Paroxística	Persistente
Radiografía de tórax	Congestión con o sin cardiomegalia	Congestión y cardiomegalia
Hipertensión arterial previa	+++	++
Diabetes mellitus previa	+++	++
Infarto de miocardio previo	+	+++
Obesidad	+++	+
EPOC	++	0
Diálisis crónica	++	0
Mortalidad intrahospitalaria	3-5%	5-10%
Formas de presentación	Edema agudo hipertensivo, ocasionalmente infarto agudo de miocardio	Infarto agudo de miocardio, valvulopatías y miocarditis
Descompensación de IC crónica	Edema agudo hipertensivo	Síndromes congestivos

Por medio de estudios de perfusión pulmonar con sustancias vasoactivas; West y col. demostraron en un individuo de pie, las diferencias de flujo pulmonar y de ventilación entre las bases y los vértices pulmonares. Las presiones arterial y venosa en el pulmón están influenciadas por la altura y por la gravedad, siendo el flujo en las bases pulmonares entre 8 y 10 veces mayor en comparación con los vértices. En los vértices pulmonares, por efecto de la presión alveolar, los capilares tienden a colapsarse. Estas diferencias regionales entre el flujo y la ventilación producen en el pulmón tres zonas claramente diferenciadas.

Un aumento de la presión hidrostática intravascular, ya sea por aumento de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo, por aumento de la presión auricular o por aumento en la presión venosa pulmonar, producirá un desequilibrio en las fuerzas de la ecuación de Starling, provocando un pasaje de líquido al intersticio. Los linfáticos incrementan el flujo de linfa hasta un límite donde se produce el edema alveolar. El surfactante pulmonar, por su parte, tiende a disminuir la tensión superficial alveolar y a evitar el colapso alveolar.

El aumento de la presión hidrostática produce primeramente una redistribución del flujo hacia los vértices pulmonares, y si el aumento de la presión se realiza en forma rápida, el edema pulmonar se localizará preferentemente en los hilios pulmonares.

El líquido intersticial estimula a los receptores J, los que por acción refleja incrementan los movimientos respiratorios, dando origen a la taquipnea, la cual favorece en un comienzo un mayor drenaje linfático.

La magnitud del relleno alveolar depende de la extensión del edema intersticial, de la presencia o ausencia de lesión del epitelio alveolar, y de la capacidad del epitelio alveolar para remover en forma activa el fluido de edema. El primer sitio de reabsorción de sodio y cloro es a nivel de los canales

iónicos epiteliales localizados en la membrana apical de las células epiteliales tipo I y II y el epitelio de la vía aérea distal. El sodio es extruído en forma activa hacia el espacio intersticial por medio de la Na^+/K^+ -ATPasa localizada en la membrana basolateral de las células tipo II. El agua sigue pasivamente, probablemente a través de acuaporinas, que son canales de agua que están predominantemente situados en las células epiteliales alveolares tipo I.

El líquido en el intersticio del pulmón reduce marcadamente la complacencia de éste, lo que asociado al aumento de la resistencia en la vía aérea, produce un aumento del consumo de oxígeno. La alteración en el intercambio gaseoso, por su parte, se asocia con una disminución de la presión parcial de oxígeno a nivel arterial, generando en definitiva un desacople entre la disponibilidad y el consumo de oxígeno a nivel tisular.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la insuficiencia cardiaca aguda izquierda retrógrada, o edema agudo de pulmón cardiogénico, se basa en los síntomas y hallazgos clínicos, soportados por exámenes complementarios tales como el electrocardiograma, la radiografía de tórax, marcadores bioquímicos y ecocardiografía-Doppler (Fig. 30/5). El paciente debe ser clasificado de acuerdo a los criterios previamente descritos para disfunción sistólica y/o diastólica.

El interrogatorio de los pacientes con hipertensión venosa pulmonar por insuficiencia cardiaca aguda es sumamente dificultoso, ya que no pueden responder debido a la disnea, taquipnea, intolerancia al decúbito dorsal y gran desasosiego. Estos enfermos se encuentran taquicárdicos, cianóticos, con piel pálida, fría y sudorosa, y levemente hipertensos. Estos signos son expresión de un tono adrenérgico aumentado. Se ausculta un tercer o cuarto ruido izquierdos, y rales crepitantes

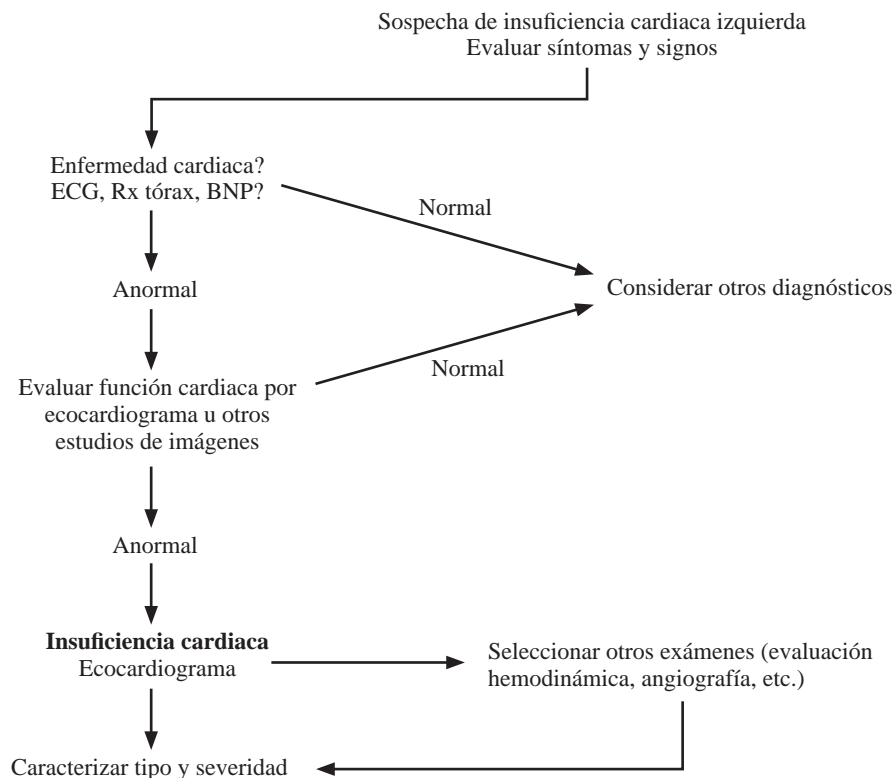


Fig. 30/5. Metodología diagnóstica de la insuficiencia cardiaca aguda.

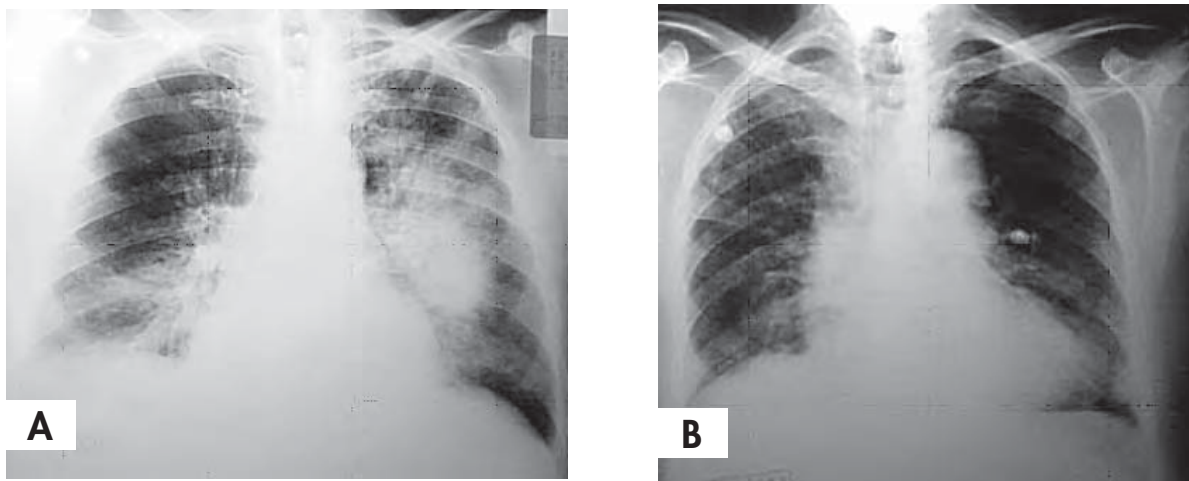


Fig. 30/6A. Radiografía de tórax de paciente con edema agudo de pulmón con componente alveolar.
Fig. 30/6B. Mismo paciente anterior, luego del tratamiento.

en ambos campos pulmonares, frecuentemente asociados a fenómenos espiratorios. La presencia de ingurgitación yugular y un tercer ruido S3 son signos extremadamente útiles para el diagnóstico.

El electrocardiograma permite identificar el ritmo cardíaco, y puede contribuir a determinar la etiología de la falla cardíaca y evaluar las condiciones de carga del corazón. Es esencial en la evaluación de los síndromes coronarios agudos. El ECG también puede indicar la presencia de sobrecarga ventricular o auricular izquierda, pericarditis y condiciones preexistentes tales como hipertrofia o dilatación cardíaca.

La radiografía de tórax (Fig. 30/6) puede mostrar, según la severidad del cuadro, las siguientes características:

- Redistribución de flujo pulmonar. Es el cambio más precoz que sigue a los aumentos leves de la presión venosa pulmonar; se produce por dilatación de los vasos arteriales y venosos de los lóbulos pulmonares superiores.
- Edema intersticial. Se produce con presiones venosas pulmonares superiores a 25 mm Hg, y es consecuencia de la transudación de fluidos al intersticio pulmonar. Como expresión de este fenómeno se evidencian las líneas B de Kerley, a nivel del ángulo costo-diafragmático; las líneas A, dirigidas hacia los hilios; y las líneas C, en las zonas bajas. También existe edema hiliar y perihiliar, edema perivascular y peribronquial, y eventualmente derrame pleural.
- Edema alveolar. Cuando la presión venosa pulmonar supera los 30 mm Hg el líquido transudado no puede ser retenido en el tejido intersticial, y pasa a ocupar los espacios alveolares. Se observan sombras hiliares heterogéneas, parahiliares y en las bases pulmonares, y en ocasiones el clásico edema de pulmón en alas de mariposa.

En los casos de edema agudo de pulmón de aparición repentina sin insuficiencia cardíaca previa, puede no observarse ingurgitación hiliar o redistribución del flujo. Ambos fenómenos son la expresión de un aumento en el volumen de sangre en el territorio venoso pulmonar; en los casos de edema agudo de pulmón *de novo*, sin insuficiencia cardíaca congestiva, la que realmente está aumentada es la presión auricular izquierda, la que transmite al territorio venocapilar generando el edema. En estos casos es habitual que la silueta cardíaca no esté aumentada de tamaño.

El patrón de gases en sangre más frecuentemente observado corresponde a una hipoxemia con hipocapnia por hiperventilación. La presencia de hipercapnia y acidosis respiratoria pueden expresar agotamiento muscular, y la necesidad de

instituir asistencia respiratoria mecánica. La determinación no invasiva de la saturación de oxígeno por oximetría de pulso puede reemplazar a los gases en sangre, pero no en los estados de bajo volumen minuto cardíaco, en que la vasoconstricción periférica puede dificultar la determinación oximétrica. La medición de la saturación de oxígeno venosa en la vena cava superior puede ser útil para estimar la relación entre aporte y demanda de oxígeno a nivel sistémico.

El péptido natriurético de tipo B (BNP) se origina de un prepro péptido de 134 aminoácidos que es clivado en una molécula precursora proBNP108, que es almacenada dentro de gránulos secretorios en los miocitos cardíacos. Luego de liberarse, una proteasa cliva al proBNP108 en NT-proBNP inerte, y el BNP, contraparte biológicamente activa. El BNP se encuentra primariamente en el miocardio del ventrículo izquierdo, pero también en el tejido auricular y en el tejido del miocardio ventricular derecho. El BNP es liberado por los ventrículos en respuesta a un aumento del estiramiento parietal y a la sobrecarga de volumen y se ha demostrado útil para excluir y/o identificar la presencia de falla cardíaca en pacientes admitidos por disnea. Se admite que un valor de BNP menor de 100 pg/ml excluye el diagnóstico de insuficiencia cardíaca, y un valor de 500 pg/ml o más permite considerar a la insuficiencia cardíaca como el diagnóstico más probable. Los valores entre 100 y 500 pg/ml son difíciles de adjudicar, debiendo tenerse presente además, que distintos factores pueden afectar los niveles plasmáticos de BNP, especialmente en pacientes críticos (Tabla 30/4).

La ecocardiografía es una herramienta esencial para la evaluación de los cambios estructurales y funcionales asociados con la insuficiencia cardíaca aguda, así como para la evaluación de los síndromes coronarios agudos.

Tabla 30/4. Factores que pueden afectar los niveles del péptido natriurético atrial.

Factores distintos de la insuficiencia cardíaca que pueden elevar los niveles de BNP
Edad avanzada
Insuficiencia renal
Síndromes coronarios agudos
Enfermedad pulmonar con <i>cor pulmonale</i>
Embolismo pulmonar masivo
Estados de volumen minuto cardíaco elevado
Insuficiencia renal
Sepsis severa

La ecocardiografía con Doppler debe ser utilizada para evaluar y monitorizar la función ventricular izquierda y derecha en forma global y regional, la estructura y función valvulares, la posible patología pericárdica, la presencia de complicaciones mecánicas del infarto agudo de miocardio y la eventual presencia de lesiones ocupantes de espacio intracardiacas. El volumen minuto cardiaco puede ser estimado por ecodoppler. El ecocoppler también puede estimar la presión arterial pulmonar, a través de la evaluación del jet de regurgitación tricuspídea, y también puede estimar la precarga ventricular izquierda.

La ecocardiografía Doppler, a través de la medición de la velocidad de los flujos intracardiacos, puede ser útil para evaluar la función diastólica. En presencia de ritmo sinusal, el flujo diastólico desde la aurícula izquierda hacia el ventrículo izquierdo a través de la válvula mitral tiene dos componentes, la onda E, que refleja el llenado diastólico inicial, y la onda A, en la diástole tardía, que refleja la contracción auricular. Debido a que la velocidad del flujo sanguíneo a través de la mitral depende del gradiente de presión transmitral, la velocidad de la onda E es influenciada tanto por la velocidad de la relajación diastólica precoz como por la presión en la aurícula izquierda. Las alteraciones en la patente de estas velocidades permiten estimar la función diastólica ventricular izquierda, aunque estos flujos son extremadamente sensibles a las condiciones de carga, en particular de la presión auricular izquierda.

La colocación de un catéter de arteria pulmonar permite evaluar la presión capilar pulmonar, el volumen minuto cardiaco, y la saturación de oxígeno en sangre venosa mezclada. También puede permitir evaluar la efectividad de la terapéutica. Se ha debatido durante años si se debe utilizar o no de forma rutinaria el catéter de arteria pulmonar para la evaluación y tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda. El estudio Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization (ESCAPE) evaluó el empleo rutinario de la cateterización pulmonar en pacientes hospitalizados con exacerbaciones agudas de insuficiencia cardiaca crónica y disfunción ventricular izquierda, no demostrando diferencia entre los pacientes que fueron manejados con catéter pulmonar y aquellos que no lo recibieron. Los autores concluyen que no existe una

indicación para el uso rutinario del catéter pulmonar en el contexto de la insuficiencia cardiaca aguda.

Sin embargo, el catéter de arteria pulmonar en ocasiones es importante para el manejo de estos pacientes, en particular si existe una forma grave de insuficiencia cardiaca o un shock cardiogénico. Otras indicaciones incluyen la diferenciación del edema pulmonar cardiogénico del síndrome de dificultad respiratoria aguda, la evaluación hemodinámica en casos que no responden a la terapéutica inicial, o como parte de la evaluación para trasplante cardiaco o la implantación de un dispositivo de asistencia ventricular. Si se utiliza un catéter de arteria pulmonar, los objetivos hemodinámicos de la terapéutica incluyen disminuir la presión capilar pulmonar por debajo de 18 mm Hg, la presión en la aurícula derecha por debajo de 8 mm Hg, y la obtención de un volumen minuto cardiaco óptimo.

El diagnóstico diferencial se debe plantear con todas las causas de insuficiencia respiratoria aguda: neumopatías infecciosas, tromboembolismo pulmonar, etc., pero fundamentalmente con el edema agudo de pulmón no cardiogénico o Síndrome de dificultad respiratoria aguda. En este último caso, el estudio hemodinámico es de mucho valor, ya que se considera que todo edema agudo de pulmón con presión capilar pulmonar por encima de 18 mm Hg corresponde a un mecanismo cardiogénico.

PRONÓSTICO

Varios ensayos clínicos recientes y estudios observacionales han identificado factores pronósticos emergentes en pacientes admitidos con insuficiencia cardiaca aguda (Tabla 30/5).

En los pacientes del *EuroHeart Failure Survey* (Cleland y col.), la duración media de la hospitalización evaluada fue de 11 días, el 6,9% de los pacientes murieron durante esta hospitalización, el 24% de los pacientes fueron readmitidos dentro de las 12 semanas de la descarga, y un total del 13,5% murieron entre la admisión y las 12 semanas de seguimiento. En el estudio ADHERE se comprobó una mortalidad hospitalaria del 4,0%, una estadía media en el hospital de 4,3 días, y un 23% de los pacientes debieron ser admitidos al menos una vez por insuficiencia cardiaca en los próximos seis meses. Esta evolución desfavorable sugiere que existen serias limitaciones en las estrategias terapéuticas vigentes.

Tabla 30/5. Factores pronósticos en la insuficiencia cardiaca aguda (ICA).

Factores pronósticos	
Presión arterial sistémica (PAS) Enfermedad coronaria (EC)	Los valores elevados de PAS en la admisión se asocian con menor mortalidad post-alta Se asocia con un aumento de dos veces en la mortalidad post-alta en comparación con pacientes con cardiomiopatía primaria En pacientes con EC existe un aumento de la mortalidad post-alta en aquellos con respuesta a la administración de milrinona en relación con placebo
Troponina	30-70% de pacientes hospitalizados con ICA tienen niveles detectables de troponina en plasma, lo que se asocia con un aumento de dos veces en la mortalidad post-alta y tres veces en la incidencia de rehospitalización
Urea plasmática	Incrementos relativamente menores de la urea plasmática se asocian con dos o tres veces de aumento de la mortalidad post-alta
Hiponatremia	25% de los pacientes con ICA presentan hiponatremia moderada, la que se asocia con dos a tres veces de aumento de la mortalidad intrahospitalaria y post-alta
Péptidos natriuréticos	El aumento de los niveles plasmáticos se asocia con mayor mortalidad post-alta y repetidas hospitalizaciones
Presión capilar pulmonar (PCP)	La reducción de la PCP durante la hospitalización, pero no el aumento del volumen minuto cardiaco, se asocia con mejor sobrevida post-alta La reducción de la PCP con agentes tales como milrinona y dobutamina se asocia con mal pronóstico
Capacidad funcional Otros factores pronósticos	El test de la caminata de 6 minutos es un importante predictor de la evolución post-alta Anemia, diabetes mellitus, arritmias nuevas (BRI completo, fibrilación auricular, taquicardia ventricular sostenida)

TRATAMIENTO

El diagnóstico de edema agudo de pulmón cardiogénico impone la aplicación de un rápido y agresivo tratamiento. Se obtienen mejores resultados si los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda son tratados por un grupo de expertos en áreas reservadas a pacientes críticos. Estudios comparativos han demostrado un menor tiempo de hospitalización en pacientes tratados por un grupo entrenado en el manejo de pacientes con insuficiencia cardiaca. En la Tabla 30/6 se indican los criterios de admisión hospitalaria de los pacientes con insuficiencia cardiaca.

El tratamiento estará destinado a cubrir tres aspectos principales: a) mejoría de la oxigenación y de la ventilación; b) disminución de la presión capilar; y c) mejoría de la performance ventricular izquierda.

Mejoría de la oxigenación y de la ventilación

La terapéutica destinada a mejorar las condiciones de oxigenación consiste en reducir el fluido de edema, mantener una vía aérea permeable y si es necesario, brindar asistencia mecánica a la ventilación.

Inhalación de oxígeno. La inhalación de oxígeno humidificado es una técnica sencilla y eficaz para tratar la hipoxemia. La única precaución es evitar administrar mezclas ricas en oxígeno en pacientes ancianos con EPOC hipercápnica. La asociación morfina-oxígeno es una de las causas más frecuentes de depresión respiratoria severa en el edema agudo de pulmón, que en algunas ocasiones impone la necesidad de la asistencia respiratoria mecánica. Tampoco es aconsejable administrar oxígeno a pacientes sin evidencias de hipoxemia.

Empleo de ventilación no invasiva. La ventilación no invasiva (NIV) es una modalidad de soporte ventilatorio sin intubación endotraqueal ni sedación que se ha demostrado útil en varias formas de insuficiencia respiratoria. Se realizaron cinco estudios randomizados controlados en 336 pacientes con insuficiencia respiratoria por edema

pulmonar cardiogénico. Los pacientes fueron tratados utilizando CPAP en tres estudios y presión positiva de dos niveles y ventilación con presión de soporte en los otros dos. La intubación endotraqueal fue requerida en 16% de 167 pacientes asignados al grupo de VNI y en el 32% de 169 pacientes asignados a tratamiento convencional. La técnica de VNI con CPAP es particularmente efectiva en pacientes con edema agudo de pulmón cardiogénico que cursan con hipercapnia, en cuyo caso se observa una mejoría más rápida de la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, disnea, PaCO_2 y frecuencia respiratoria. La reducción de la mortalidad no fue significativa en los estudios señalados.

Winck y col. realizaron una revisión sistemática y metaanálisis de los ensayos controlados sobre los efectos de la CPAP y/o la VNI en el tratamiento del edema agudo de pulmón cardiogénico, evaluando la evolución, necesidad de intubación, mortalidad e incidencia de infarto agudo de miocardio, en relación con el tratamiento médico estándar. Sobre 790 estudios identificados, fueron incluidos 17. La CPAP comparada con la terapéutica médica estándar, demostró una reducción absoluta del riesgo de intubación del 22% y del 13% en la mortalidad. La VNI, por su parte, mostró una reducción del riesgo de intubación del 18% y de la mortalidad del 7%. Ninguno de los métodos aumentó el riesgo de infarto. Ello llevó a recomendar en forma taxativa el empleo de la CPAP y de la VNI en el tratamiento inicial del edema agudo de pulmón cardiogénico.

Empleo de asistencia respiratoria mecánica. La asistencia respiratoria mecánica permite actuar en el edema agudo de pulmón manteniendo una vía aérea libre, posibilitando la aspiración de secreciones, reduciendo el trabajo respiratorio y concomitantemente el consumo de oxígeno, y permitiendo la normalización de la PaCO_2 y del componente respiratorio de la acidosis.

Los pacientes en los cuales se considera conveniente el empleo de asistencia respiratoria mecánica son aquellos que presentan un disturbio severo del intercambio gaseoso que no se resuelve con la suplementación de oxígeno; cuando el edema agudo de pulmón es refractario al tratamiento convencional correctamente aplicado y durante un tiempo adecuado; en los pacientes con edema agudo de pulmón complicando un infarto de miocardio; y en aquellos que cursan con shock cardiogénico.

Disminución de la presión capilar

- Posición del cuerpo.** Una forma rápida y simple de disminuir el retorno venoso al corazón, con lo cual se reduce la presión de lleno ventricular izquierda, y con ello la presión capilar, es colocando al paciente sentado, preferentemente con los miembros inferiores colgando.
- Empleo de sulfato de morfina.** El sulfato de morfina debe ser administrado por vía intravenosa en dosis de 2 a 5 mg en un periodo de tres minutos, y puede ser repetido si es necesario a los 15 minutos. La morfina reduce la ansiedad de los pacientes y disminuye el trabajo respiratorio; estos efectos limitan la estimulación simpática con la consiguiente vasodilatación cutánea y reducción de las presiones de lleno cardiacas.
- Empleo de diuréticos.** Estos fármacos, a través de la remoción del fluido de edema, reducen la presión auricular izquierda, la presión capilar pulmonar y la presión arterial sistémica, y secundariamente el trabajo respiratorio y cardiaco. La droga a utilizar es la furosemida, en una dosis inicial de 20 a 40 mg por vía endovenosa. En caso de no obtenerse respuesta, se recomienda administrar una

Tabla 30/6. Criterios de admisión hospitalaria de pacientes con insuficiencia cardiaca.

Criterios para hospitalización inmediata

- Edema pulmonar o disconfort respiratorio en la posición sentada
- Saturación arterial de oxígeno <90%
- Frecuencia cardiaca >120 lpm en ausencia de fibrilación auricular crónica
- Presión arterial sistólica ≤ 75 mm Hg
- Alteración mental atribuida a la hipoperfusión
- Descompensación en presencia de síndromes coronarios agudos

Criterios para hospitalización de urgencia

- Distensión hepática grave, ascitis voluminosa o anasarca
- Descompensación en presencia de condiciones no cardiacas agudamente descompensadas, como enfermedad pulmonar o disfunción renal
- Instalación rápida y progresiva de síntomas de insuficiencia cardiaca

Considerar la hospitalización

- Caída rápida del sodio sérico por debajo de 130 mEq/L
- Elevación rápida de la creatinina por encima de 2,5 mEq/dL
- Síntomas persistentes en reposo, a pesar del tratamiento oral optimizado
- Co-entidad con esperado desmejoramiento del cuadro de insuficiencia cardiaca

infusión continua de 5 mg/hora.

Los diuréticos aumentan el volumen urinario facilitando la excreción de agua, cloruro de sodio y otros iones, produciendo una disminución en el volumen de fluido extracelular y plasmático, y reducen las presiones de lleno ventricular. La administración intravenosa de diuréticos de asa también ejerce un efecto vasodilatador, manifestado por una disminución rápida de las presiones capilar y auricular izquierda, así como de la resistencia pulmonar.

En los pacientes con activación crónica del sistema renina-angiotensina-aldosterona y del sistema nervioso simpático, como son los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con deterioro de la función sistólica del ventrículo izquierdo, la administración endovenosa de furosemida puede producir un efecto hemodinámico adverso caracterizado por un aumento agudo de la renina plasmática y de los niveles de norepinefrina, con vasoconstricción arteriolar, aumento de la poscarga, aumento de la presión arterial sistólica y empeoramiento del edema pulmonar y la disnea. Estos efectos son observados durante aproximadamente una hora y disminuyen cuando aumenta el efecto diurético. Por otra parte, en el contexto de la disfunción renal progresiva o de la insuficiencia renal aguda, existe evidencia que los diuréticos de asa pueden no ser efectivos e incluso pueden ser riesgosos.

La activación neurohormonal del sistema renina-angiotensina-aldosterona resulta en un aumento de los niveles de aldosterona, lo que produce tres efectos mayores: retención de sodio y agua con subsecuente edema, excreción de potasio y magnesio con el aumento del riesgo de arritmias, y remodelamiento ventricular izquierdo con fibrosis cardíaca intersticial. El bloqueo de la acción de la aldosterona puede revertir estos efectos desfavorables. El *Randomized Aldactone Evaluation Study* (RALES) demostró una dramática reducción de la mortalidad total (30%) con el uso de 25 mg/día de espirolactona en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada a severa. La reducción en la mortalidad no se limitó a la mortalidad debida a insuficiencia cardíaca progresiva, sino que incluyó la mortalidad debida a la muerte súbita cardíaca. A partir de estos estudios, se recomienda el empleo de una dosis de 25 mg/día de espirolactona en todos los pacientes con insuficiencia cardíaca severa, además de la terapéutica estándar. Los antagonistas de la aldosterona no están recomendados cuando los niveles de creatinina sérica son mayores de 2,5 mg/dl, cuando la concentración de potasio es mayor de 5,0 mEq/L, o cuando se utilizan otras drogas asociadas con riesgo de hiperpotasemia.

En la actualidad se encuentra en estudio un grupo nuevo de diuréticos, los inhibidores de la vasopresina. Se encuentran en evaluación tres antagonistas de la vasopresina. El conivaptan inhibe los receptores V_{1a} y V_2 . El tolvaptan y el lixivaptan son selectivos para los receptores V_2 . Estas drogas producen aumento del volumen de orina y excreción de agua libre, con menor pérdida de sodio y por lo tanto, con la producción de un aumento del sodio sérico.

El empleo del conivaptan en pacientes con insuficiencia cardíaca clase III y IV se asoció con un aumento del volumen urinario y una disminución de la presión capilar pulmonar y de la presión auricular derecha, sin cambios en el volumen minuto cardíaco. El uso oral del tolvaptan (estudio EVEREST) se asoció con diuresis sin cambios en la frecuencia cardíaca, presión arterial o creatinina sérica. Se observó una considerable diuresis y pérdida de peso en las primeras 24 horas, sin depleción de otros electrolitos. La mejoría de la hiponatremia se constató a

partir del primer día de tratamiento. La droga no se asoció con un impacto sobre la mortalidad a largo plazo ni sobre el número de hospitalizaciones ulteriores.

- d. *Empleo de vasodilatadores.* Los nitratos resuelven la congestión pulmonar sin comprometer el volumen de eyección ni incrementar la demanda de oxígeno del miocardio en la insuficiencia cardíaca izquierda aguda, en particular en pacientes con síndrome coronario agudo. A bajas dosis sólo inducen venodilatación, pero a medida que se incrementa la dosis producen dilatación arterial, incluyendo a las arterias coronarias. Cuando se utilizan en dosis apropiadas, los nitratos ejercen una vasodilatación balanceada entre los lechos venosos y arteriales, reduciendo la precarga y la poscarga ventricular izquierda, sin alterar la perfusión tisular. Sus efectos sobre el volumen minuto cardíaco dependen de la precarga y poscarga pretratamiento y de la capacidad del corazón de responder al aumento inducido por los baroreceptores en el tono simpático.

En forma inicial los nitritos deben administrarse por vía oral, pero los nitratos intravenosos también son bien tolerados en el infarto de miocardio. La administración de nitroglicerina se inicia con una dosis de 20 $\mu\text{g}/\text{min}$ y se aumenta en incrementos de 10 $\mu\text{g}/\text{min}$ cada tres a cinco minutos hasta obtener mejoría sintomatológica. La dosis habitual oscila entre 10 y 100 $\mu\text{g}/\text{min}$, titulada para obtener una respuesta hemodinámica de descenso de la presión de oclusión a 14-18 mm Hg, con un descenso de la presión arterial sistólica no mayor del 10% del valor basal o de 100 mmHg de valor absoluto. Los efectos colaterales incluyen hipotensión arterial, cefaleas, y la posibilidad de desarrollo de tolerancia con el uso continuo.

El nitroprusiato debe administrarse por infusión intravenosa continua. En la insuficiencia cardíaca, se inicia la infusión con una dosis de 0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, pudiendo llegarse hasta una dosis máxima recomendada de 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Se considera respuesta positiva una disminución del 20 al 50% en la presión capilar pulmonar y un aumento del 20 al 40% en el índice cardíaco. La respuesta individual es muy variable, siendo el riesgo mayor de su empleo la producción de hipotensión arterial. Se recomienda control de presión arterial invasiva cuando se emplea nitroprusiato.

- e. *Nesiritide.* El nesiritide, una nueva clase de vasodilatador, se ha desarrollado recientemente para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda. El nesiritide es un péptido natriurético tipo B recombinante humano que es idéntico a la hormona endógena. En la circulación sistémica el nesiritide media una variedad de efectos biológicos por interacción con el receptor del péptido natriurético tipo A (NPR-A), produciendo un aumento de la producción intracelular de GMPc. Los efectos fisiológicos del BNP son múltiples, comprendiendo natriuresis y diuresis, vasodilatación periférica, e inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona y la estimulación del sistema nervioso simpático. La dosis recomendada es un bolo de 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ seguida por una infusión de 0,015-0,03 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. La mayoría de los pacientes no requieren una dosis mayor de 0,01 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ para obtener la mejoría hemodinámica. La droga está indicada en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda que se presentan con signos de congestión sin signos de inadecuada perfusión. No debe ser utilizada en pacientes con poliuria, hipotensos, o que se presentan con otros signos de inadecuada perfusión. En adición, los pacientes con estenosis aórtica, cardiomiopatía hipertrófica o shock cardiogénico no son candidatos para

terapéutica con nesiritide.

Una revisión reciente de los estudios realizados con nesiritide en pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada ha planteado dudas respecto a la seguridad de la droga. Un metaanálisis de tres ensayos randomizados sugiere que el nesiritide se asocia con un ligero aumento de la mortalidad en los pacientes que recibieron la droga en relación con el grupo control. Un panel especial, destinado a revisar la seguridad del nesiritide, recomienda que el mismo sea utilizado sólo en pacientes admitidos al hospital con insuficiencia cardiaca aguda descompensada, con disnea de reposo. Esta medicación no debe ser utilizada para reemplazar los diuréticos, para mejorar la función renal ni para aumentar la diuresis. La droga no debe ser utilizada en pacientes con estenosis aórtica, cardiomiopatía hipertrófica ni shock cardiogénico. No debe ser utilizada en infusión intermitente en pacientes externados.

- f. **Combinación de nitritos y diuréticos.** Esta combinación fue evaluada en un estudio clínico prospectivo y randomizado en pacientes con edema agudo de pulmón y saturación de oxígeno arterial menor del 90%. Se evaluaron 110 pacientes. Los pacientes del Grupo I recibieron una dosis inicial de 40 mg de furosemida seguidos de altas dosis de nitritos; mientras que los del Grupo II recibieron altas dosis de furosemida seguidas de bajas dosis de nitritos. Los pacientes asignados al grupo I requirieron menos asistencia respiratoria mecánica (13 vs 40%), y tuvieron menor incidencia de infarto agudo de miocardio (17 vs 37%), sin diferencias en la mortalidad final.

Mejoría de la performance ventricular izquierda

Este apartado exige un adecuado conocimiento del proceso patológico causal de la insuficiencia cardiaca. Los métodos a utilizar son variados: farmacológicos (digital, catecolaminas, amrinona, levosimendan - Fig. 30/7-), o mecánicos (balón de contrapulsación, asistencia circulatoria mecánica).

- a. **Empleo de β adrenérgicos.** Los agentes inotrópicos β adrenérgicos están indicados en presencia de hipoperfusión periférica (hipotensión, disminución de la función renal) con o sin congestión; o edema pulmonar refractario a los diuréticos y vasodilatadores a dosis óptimas. Estas drogas mejoran la contractilidad aumentando la concentración intracelular de calcio libre, aumentando la concentración de monofosfato cíclico de adenosina (AMPC). Su uso es potencialmente riesgoso en la medida en que aumentan la demanda de oxígeno por el miocardio, debiendo ser utilizados con precaución.

La dopamina, a bajas dosis (<2 μ g/kg/min IV) actúa sólo sobre los receptores dopaminérgicos periféricos y disminuye la resistencia periférica en forma directa e indirecta. La vasodilatación afecta predominantemente los lechos renal, esplácnico, coronario y cerebral. A esta dosis su acción puede producir una mejoría del flujo plasmático renal, de la filtración glomerular, de la diuresis y en la excreción de sodio, con un aumento de la respuesta a los agentes diuréticos en pacientes con hipoperfusión renal. A dosis elevadas (>2 μ g/kg/min) la dopamina estimula los receptores β adrenérgicos en forma directa e indirecta, con un consecuente aumento de la contractilidad miocárdica y del volumen minuto cardiaco. A dosis mayores de 5 μ g/kg/min la dopamina actúa sobre los receptores α adrenérgicos con un aumento de la resistencia vascular periférica que puede ser potencialmente útil en pacientes hipotensos, pero deletéreo en pacientes con insuficiencia

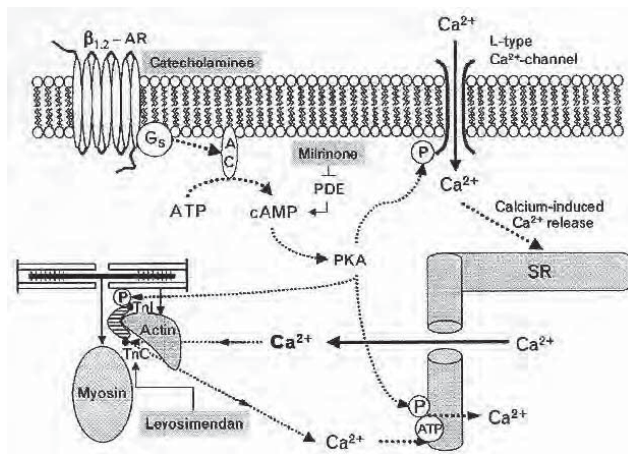


Fig. 30/7. Mecanismos de acción de las drogas inotrópicas positivas.

cardiaca aguda, ya que puede aumentar la poscarga, la presión arterial pulmonar y la resistencia pulmonar.

Estudios experimentales han demostrado que la dopamina, a través de un efecto D_2 , podría acelerar la reabsorción activa de líquido de edema a nivel pulmonar, al mismo tiempo que ejerce su efecto inotrópico positivo y natriurético. En pacientes hipotensos y sin trastornos del ritmo cardiaco, su indicación podría ser de elección en el inicio del tratamiento del edema pulmonar.

La dobutamina es un agente que actúa a través de los receptores β_1 y β_2 adrenérgicos, para producir un efecto inotrópico y cronotrópico dosis dependiente, y una disminución refleja en el tono simpático, y por lo tanto en la resistencia vascular. La mejoría de la diuresis observada durante la infusión de dobutamina en pacientes con insuficiencia cardiaca es el resultado del aumento del flujo sanguíneo renal en respuesta a la mejoría en el volumen minuto cardiaco. La dobutamina es utilizada para aumentar el volumen minuto cardiaco en dosis de 2-3 μ g/kg/min, sin dosis de carga. La infusión debe ser progresivamente modificada de acuerdo con los síntomas, respuesta diurética o monitoreo hemodinámico. En pacientes que reciben drogas β bloqueantes, la dosis de dobutamina debe ser incrementada a 20 μ g/kg/min para restablecer su efecto inotrópico. La infusión prolongada de dobutamina se asocia con tolerancia y pérdida parcial de sus efectos hemodinámicos. La infusión de dobutamina se acompaña de un aumento de la incidencia de arritmias auriculares y ventriculares, y ajustado por diferencias de base, el uso de dobutamina constituye un predictor independiente de muerte.

La norepinefrina es un agente simpaticomimético con intenso efecto α agonista y escaso efecto β agonista. En pacientes con insuficiencia cardiaca, el principal efecto de la norepinefrina es aumentar la presión arterial por aumento de la resistencia vascular sistémica con escaso efecto sobre el volumen minuto cardiaco. Aumenta significativamente el consumo de oxígeno por el miocardio. Su empleo en el contexto de la insuficiencia cardiaca está limitado a pacientes con hipotensión severa, que no responden a la dopamina, o pacientes con enfermedades complicantes tales como la sepsis. Debe ser suspendida lo antes posible. La dosis oscila entre 0,2 y 1,0 μ g/kg/minuto.

Los inotrópicos no deben ser utilizados de forma rutinaria en la insuficiencia cardiaca aguda. Las indicaciones actua-

les se han limitado a: 1) shock cardiogénico; 2) pacientes refractarios a dosis óptimas de diuréticos e inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina, en especial si presentan hipotensión o fallo renal; 3) como puente para un tratamiento definitivo, tal como el trasplante cardíaco o la revascularización; y 4) tratamiento paliativo en pacientes con insuficiencia cardíaca severa que no son candidatos para un tratamiento definitivo y en los cuales se privilegia la calidad de vida sobre la prolongación de la vida.

b. *Inhibidores de la fosfodiesterasa*. La milrinona y la enoximona son inhibidores de la fosfodiesterasa para uso clínico. En la insuficiencia cardíaca aguda, estos agentes tienen efectos significativos inotrópicos, lusitrópicos, y vasodilatadores periféricos con un aumento del volumen minuto cardíaco y el volumen de eyección, y una disminución concomitante de la presión arterial pulmonar, presión capilar pulmonar y resistencia vascular sistémica y pulmonar. Su perfil hemodinámico es intermedio entre un vasodilatador puro, como el nitroprusiato, y una droga inotrópica, como la dobutamina.

Los inhibidores de la fosfodiesterasa están indicados cuando existe evidencia de hipoperfusión periférica con o sin congestión refractaria a los diuréticos y vasodilatadores a dosis óptimas, y la presión arterial sistémica está preservada. Estos agentes son preferibles a la dobutamina en pacientes con empleo concomitante de β bloqueantes, o que no responden a la dobutamina. En la práctica, la milrinona se administra en bolo de 25-75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en 10-20 minutos, seguido por una infusión continua de 0,375-0,75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. La enoximona se administra en un bolo de 0,25-0,75 mg/kg en 10-20 minutos seguido por una infusión continua de 1,25-7,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. La hipotensión causada por una excesiva venodilatación es un efecto adverso observado en pacientes con bajas presiones de lleno.

Tanto las drogas β adrenérgicas como los inhibidores de la fosfodiesterasa tienen efectos desfavorables en el tratamiento a largo tiempo de la insuficiencia cardíaca debido a que contribuyen al desarrollo de taquiarritmias ventriculares malignas y aumentan la incidencia de muerte súbita. En adición, estudios recientes indican que la administración por corto tiempo de inhibidores de la fosfodiesterasa se asocia con una incidencia elevada de complicaciones, incluyendo fibrilación auricular e hipotensión, en particular cuando existe isquemia en pacientes con cardiopatía isquémica. La razón para estos resultados desfavorables está relacionada con el hecho que, a pesar de tener diferentes sitios primarios de acción, todas estas drogas mejoran la contractilidad miocárdica aumentando los niveles intracelulares de AMPc, lo que promueve la liberación de Ca^{++} del retículo sarcoplásmico hacia el citosol. El aumento del Ca^{++} intracelular produce una mejoría temporaria de la contractilidad a expensas de un aumento del consumo de oxígeno, lo que finalmente acelera la muerte celular. Por otra parte, la liberación de Ca^{++} intracelular tiene efectos cardiotóxicos, con activación de mecanismos electrofisiológicos que producen disturbios del ritmo.

c. *Levosimendan*. El levosimendan tiene dos mecanismos principales de acción: sensibilización al Ca^{++} de las proteínas contráctiles y apertura de los canales de K^+ del músculo liso. La unión del calcio al módulo N-terminal de la troponina C durante la sístole, expone un bolsillo de unión hidrofóbico para el levosimendan. La unión del levosimendan a la troponina C ayuda a estabilizar la unión del calcio a la troponina, prolongando dicha unión por

un corto periodo de tiempo, sin incrementar el ingreso de calcio a la célula. Este mecanismo permite la mejoría de la contractilidad miocárdica sin deteriorar la relajación diastólica ventricular izquierda, sin promover arritmogénesis y sin aumentar la demanda de oxígeno por el miocardio. Por otra parte, la apertura de los canales de ATP dependientes de K^+ se asocia con un efecto dilatador sobre los vasos pulmonares, coronarios y sistémicos (efecto inodilatador). El levosimendan tiene un metabolito acetilado activo y potente, el OR-1896, con una vida media larga y que puede ser responsable de la mayoría de los efectos prolongados de la droga.

El levosimendan está indicado en pacientes con insuficiencia cardíaca con bajo volumen minuto cardíaco secundaria a una disfunción sistólica sin hipotensión severa. El levosimendan se administra en infusión intravenosa continua a una dosis de 0,05-0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ precedida por una dosis de carga de 12-24 $\mu\text{g}/\text{kg}$ administrada en 10 minutos. Sus efectos hemodinámicos son dosis dependiente, debiendo titularse la infusión hasta un valor máximo de 0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. En la experiencia en la Argentina, realizada con las mismas dosis de mantenimiento pero sin el empleo de dosis de carga, se obtuvieron los mismos resultados en lo que respecta al aumento del volumen minuto y disminución de las resistencias periféricas, pero sin que se produzca la hipotensión inicial observada con el empleo de dosis de carga.

La infusión de levosimendan en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda descompensada causada por una disfunción sistólica ventricular izquierda se asocia con un aumento dosis dependiente del volumen minuto cardíaco, una disminución de la presión capilar pulmonar, y un ligero aumento de la frecuencia cardíaca y descenso de la presión arterial. A diferencia de la dobutamina, la respuesta hemodinámica del levosimendan es mantenida, o incluso mejorada, si el paciente se encuentra en tratamiento con β bloqueantes. El levosimendan está contraindicado en pacientes con obstrucción mecánica significativa que afecta el llenado o el vaciado ventricular, hipotensión severa y taquicardia, insuficiencia renal o hepática severa, o una historia de *torsade de pointes*. Se debe utilizar con precaución en pacientes con deterioro renal o hepático moderado, anemia, o síndrome de QT prolongado. La infusión de dosis elevadas de levosimendan se asocia con taquicardia e hipotensión, no siendo recomendable su empleo en pacientes con una presión arterial sistólica menor de 85 mmHg.

El levosimendan ha sido estudiado en varios estudios clínicos comparativos en pacientes con insuficiencia cardíaca con bajo gasto. El estudio LIDO evaluó levosimendan contra dobutamina, constatando que los pacientes que recibieron levosimendan experimentaron mejoría hemodinámica con un claro aumento en el volumen minuto cardíaco y disminución en la presión capilar pulmonar. Este beneficio se acompañó de una menor mortalidad en el grupo de levosimendan en relación con el grupo de dobutamina hasta los 180 días. El estudio CASINO, por su parte, comparó pacientes con insuficiencia cardíaca de bajo gasto descompensada contra dobutamina y placebo. Sus resultados no fueron publicados. El estudio REVIVE 1 evaluó pacientes internados con insuficiencia cardíaca que requerían diuréticos, comparando levosimendan contra placebo. Los pacientes que recibieron levosimendan tuvieron una mejoría significativa con respecto al grupo que recibió placebo. Por fin, el estudio SURVIVE comparó

levosimendan contra dobutamina teniendo como punto final primario la mortalidad. A 180 días, no se observó diferencia en la mortalidad, pero en las fases iniciales del tratamiento se observó una tendencia a favor del levosimendan.

- d. *Digoxina*. En pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca aguda y disfunción sistólica, la administración de digoxina aumenta el volumen minuto cardíaco, reduce la presión capilar pulmonar y la frecuencia cardíaca, y mejora el perfil neurohumoral. Se debe tener en cuenta que estos efectos hemodinámicos no se correlacionan con los síntomas. La administración rápida intravenosa de digoxina en bolo puede resultar en agravamiento de la insuficiencia cardíaca a través de un efecto vasoconstrictor inmediato predominante.
- e. *Tratamiento de las arritmias*. No existe un informe adecuado sobre la prevalencia de las arritmias como causa o como factor de complicación en la insuficiencia cardíaca aguda descompensada. En el estudio Euroheart la fibrilación auricular rápida se observó como índice de hospitalización en el 9% de los pacientes, y el 42% tenían una historia de fibrilación auricular crónica o paroxística. Las arritmias ventriculares que comprometen la vida fueron detectadas como índice de hospitalización en el 2% de la población general y fueron halladas como problema agudo concomitante en el 8% de los pacientes. En la Tabla 30/7 se indican las recomendaciones de tratamiento de las arritmias en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda.

Empleo de ultrafiltración

Una modalidad reciente de tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda es el empleo de la ultrafiltración. Este proceso remueve fluido extracelular isoosmolar a través de un proceso de convección. Los nuevos sistemas de ultrafiltración utilizan las venas periféricas de los miembros, sin requerirse un acceso central. En un estudio de 40 pacientes admitidos con insuficiencia cardíaca, se comparó el empleo habitual de terapia diurética con la ultrafiltración. A las 24 horas, la pérdida de líquidos con diuréticos fue de 2.838 ml, comparado con 4.650 ml con la ultrafiltración. La ultrafiltración presenta el potencial de una rápida y segura remoción de líquido y de sodio, sin las consecuencias negativas del desbalance electrolítico, cambios en el flujo sanguíneo renal o activación neurohormonal asociados con la terapéutica convencional con diuréticos. Se esperan

nuevos estudios para establecer el rol definitivo de esta modalidad terapéutica en la insuficiencia cardíaca aguda.

Asistencia circulatoria mecánica

Debido a la limitada disponibilidad de órganos para trasplante y la urgencia para realizar un soporte cardíaco en el contexto de una descompensación hemodinámica severa, se han diseñado una serie de dispositivos capaces de asistir al corazón y soportar en forma completa la circulación en el contexto de la insuficiencia cardíaca grave.

Varios dispositivos proveen un soporte circulatorio de breve tiempo para pacientes con falla cardíaca porstcardiotomía o como puente para el trasplante. Aquellos que se benefician de la implantación de un dispositivo de ayuda mecánica incluyen a los pacientes que no pueden ser retirados de la circulación extracorpórea, aquellos que experimentan un infarto de miocardio con shock cardiogénico, los pacientes con miocarditis y los pacientes que se deterioran mientras esperan un órgano para trasplante. En este último grupo, los dispositivos de asistencia pueden ser especialmente útiles antes del trasplante, ya que proveen un periodo de recuperación para las fallas orgánicas que surgen como consecuencia de la descompensación cardíaca, reduciendo el riesgo del trasplante.

En la Tabla 30/8 se indican los dispositivos existentes para soportar la función cardíaca en espera de un trasplante cardíaco. Dadas las características de los distintos dispositivos de asistencia mecánica de la circulación, los mismos serán analizados en un capítulo individual.

Alternativas quirúrgicas en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca refractaria

Cirugía de revascularización miocárdica. Los pacientes con enfermedad arterial coronaria y severa disfunción ventricular izquierda, tienen un mal pronóstico a pesar de los recientes avances en el tratamiento médico, con una sobrevivencia estimada a los dos años de sólo el 30%. La miocardiopatía isquémica es la primera indicación de trasplante cardíaco (40 a 50%), pero como consecuencia del número limitado de donantes y la elevada mortalidad en lista de espera, la cirugía de revascularización miocárdica resulta una alternativa posible en algunos de estos enfermos.

Tratamiento quirúrgico de la miocardiopatía dilatada. El trasplante cardíaco es el único tratamiento conocido que pre-

Tabla 30/7. Tratamiento de las arritmias en la insuficiencia cardíaca aguda.

Arritmia	Tratamiento recomendado
Fibrilación ventricular o taquicardia ventricular sin pulso	Defibrilar con 200-360 J (preferiblemente con una defibrilación bifásica con un máximo de 200 J). Si es refractario al primer shock inyectar epinefrina 1 mg o vasopresina 40 UI y/o amiodarona 150-300 mg
Taquicardia ventricular	Si el paciente está inestable cardiovertir, si está estable administrar amiodarona o lidocaina. Utilizar drogas β bloqueantes si la situación clínica y hemodinámica lo permite
Taquicardia sinusal o taquicardia supraventricular	Metoprolol 5 mg IV en bolo lento. Se puede repetir. Adenosina puede ser utilizada para disminuir la conducción AV o para cardiovertir una taquicardia por reentrada. En raras ocasiones utilizar esmolol o labetalol
Fibrilación o aleteo auricular	Cardiovertir si es posible. Digoxina 0,125-0,25 mg IV, o β bloqueantes, o amiodarona, pueden ser utilizadas para disminuir la conducción AV. La amiodarona puede inducir una cardioversión médica sin comprometer la función ventricular izquierda. Los pacientes deben ser heparinizados
Bradycardia	Atropina 0,25-0,5 mg IV hasta un total de 1-2 mg. En el interin, isoproterenol 1 mg en 100 ml ClNa infusión a un máximo de 75 mL/h. Si la bradicardia es resistente a la atropina, se debe colocar un marcapaso. Como medida alternativa teofilina en bolo de 0,25-0,50 mg/kg seguido por una infusión de 0,2-0,4 mg/kg/h

Tabla 30/8. Dispositivos de asistencia mecánica cardiaca.

Dispositivo	Mecanismo de bomba	Pulsátil	Anticoagulación	Estado de aprobación
<i>Extracorpóreos</i>				
TandemHeart (CardiacAssist)	Centrífugo	No	Si	Disponible
IMPELLA Recover	Flujo axial	No	Si	Ensayos clínicos
Amed pVAD	Flujo axial	No	Si	Ensayos clínicos
Oxigenador de membrana extracorpóreo	Centrífugo	No	Si	Disponible
Abiomed BVS 5000	Pulsátil neumático	Si	Si	Disponible, postcardiotomía
Pierce-Donachy Thoratec VAD	Placa neumática	Si	Si	Disponible
<i>Intracorpóreos</i>				
HeartMate IP	Neumático	Si	No	Disponible
HeartMate XVE	Eléctrico venteo	Si	No	Disponible
Novacor	Placa eléctrica dual	Si	Si	Disponible
Lion Heart	Placa	Si	Si	Ensayos clínicos

senta un impacto favorable en el pronóstico a uno y cinco años en los pacientes en clase IV de la NYHA. En EEUU, se estima que el número de receptores potenciales oscila entre 40.000 y 70.000, realizándose solamente 2.500 trasplantes por año. En nuestro país, a fines del 2005 existían 122 pacientes en lista de espera para trasplante cardiaco, habiéndose realizado en el mismo año 81 trasplantes.

Actualmente el síndrome de insuficiencia cardiaca no es una enfermedad de progresión inexorable; a menudo puede ser eficazmente tratado, y algunas formas de disfunción ventricular izquierda pueden ser reversibles (miocardio hibernado, miocardiopatías dilatadas agudas y enfermedad tiroidea con afección cardiaca). Los avances en el tratamiento médico, incluyendo el empleo de β bloqueantes, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y bloqueantes del receptor de la angiotensina II, han permitido mejorar la función biomecánica y las alteraciones biomoleculares de la insuficiencia cardiaca crónica.

Las alternativas quirúrgicas que se han utilizado incluyen:

1. Endocardectomía (endomiocardiofibrosis)
2. Aneurismectomía
3. Endoaneurismorrafia
4. Revascularización miocárdica
5. Cardiomioplastia
6. Ventriculectomía parcial izquierda (Procedimiento de Batista)
7. Estimulación A-V programada
8. Corrección de la insuficiencia mitral secundaria
9. Trasplante cardiaco
10. Empleo de corazón artificial definitivo
11. Trasplante de mioblastos

El análisis de cada una de estas operaciones escapa a los objetivos del presente capítulo, debiendo recordarse, sin embargo, que la asistencia de los pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada debe ser encarado por un equipo médico-quirúrgico con particular entrenamiento y entusiasmo.

Tabla 30/9. Criterios de alta hospitalaria.

Mejora de la clase funcional de la NYHA con el tratamiento y mantenimiento de ésta en presencia de medicación por vía oral
BNP con reducción del 30% asociado a la resolución de síntomas y signos de insuficiencia cardiaca
Enfermedad de base controlada
Factor desencadenante corregido
Ausencia de significativa mala perfusión
Ausencia de congestión al examen clínico
Ausencia del factor que determinó la internación

CRITERIOS DE ALTA HOSPITALARIA

Una vez alcanzados los criterios de compensación y estabilidad clínica se procede al alta hospitalaria. En la Tabla 30/9 se enumeran los criterios adoptados para el alta hospitalaria de estos pacientes. Con relación a dicha alta, tradicionalmente se ha utilizado la mejora de la clase funcional, debiendo el paciente estar, preferentemente, en la clase funcional I o II de la NYHA, en vigencia la medicación por vía oral, peso y presión arterial y niveles de urea y creatinina estables, así como ausencia de angina frecuente o progresiva, ausencia de arritmias ventriculares sintomáticas y/o disparos del cardioversor desfibrilador en caso de estar colocado. Algunos pacientes muy graves no alcanzan estas clases y pueden tener el alta aun en clase funcional III, siempre que puedan estar libres de medicación endovenosa. Recientemente, ha sido sugerida la utilización del péptido natriurético atrial como criterio para el alta hospitalaria. Valores de BNP al momento del alta hospitalaria menores de 430 pg/ml, mostraron buen valor predictivo negativo para la readmisión.

BIBLIOGRAFÍA

- Anguita M., Arizon J., Bueno G.: Clinical and hemodynamic predictors of survival in patients aged more than 65 years with severe congestive heart failure secondary to ischemic or nonischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 72:413-1993
- Aurigemma G., Gaasch W.: Diastolic heart failure. *N Engl J Med* 351:1097-2004
- Birks E., Tansley P., Hardy J.: Left ventricular assist device and drug therapy for the reversal of heart failure. *N Engl J Med* 355:1873-2006
- Blitz M.: The role of coronary revascularization in the management of heart failure: identification of candidates and review of results. *Cur Opin Cardiol* 11:276-1996
- Boldt J., Suttner S.: Physiology and pathophysiology of the natriuretic peptide system. En Vincent J. (Edit.) 2006 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Springer, Berlín, 2006
- Bonarjee V., Dickstein K.: Novel drugs and current therapeutic approaches in the treatment of heart failure. *Drugs* 51:347-1996
- Bouquijn V., L'her E., Moriconi M.: Ventilation spontanée en pression expiratoire positive au cours de l'oedème pulmonaire cardiogénique. *Arch Maladies du Cœur et Vaisseaux* 91:1243-1998
- Bristow M., Gilbert E., Abraham W.: Multicenter Oral Carvedilol Heart failure Assessment (MOCHA): a six-month dose-response evaluation in Class II-IV patients. *Circulation* 92:142-1995
- Brophy J., Deslauriens G., Rouleau J.: Long term prognosis of patients presenting to the emergency room with decompensated congestive failure. *Canad J Cardiol* 10:543-1994
- Cleland J., Gowan J.: Levosimendan: a new era for inodilator therapy

- for heart failure? *Curr Opin Cardiol* 17:257-2002
- Cleland J., Swedberg K., Follath F.: The EuroHeart Failure survey programme. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *European Heart J* 24:442-2003
- Cotter G., Metzko E., Faigenberg Z.: Randomised trial of high dose isosorbide dinitrate plus low dose furosemide versus high dose furosemide plus low dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary edema. *Lancet* 351:389-1998
- Dargie H.: Heart failure post-myocardial infarction: a reviews of the issues. *Heart* 91(Suppl II):ii3-2005
- DeLuca L., Colucci W., Nieminen M.: Evidence-based use of levosimendan in different clinical settings. *Europ Heart J* 27:1908-2006
- Follat F., Cleland J., Just H.: Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet* 360:196-2002
- Frazier O., Myers T.: Surgical therapy for severe heart failure. *Curr Prob Cardiol* 23:721-1998
- Gandhi S., Powers J., Nomeir A.: The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension. *N Engl J Med* 344:17-2001
- García González M., Domínguez Rodríguez A.: Pharmacologic treatment of heart failure due to ventricular dysfunction by myocardial stunning. Potential role of levosimendan. *Am J Cardiovasc Drug* 6:69-2006
- Gheorghiade M., Adams K., Colucci W.: Digoxin in the management of cardiovascular disorders. *Circulation* 109:2959-2004
- Gheorghiade M., Gattis W., O'Connor C.: Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure. *JAMA* 291:1963-2004
- Gheorghiade M., Zannad F., Sopko G., for the International Working Group on Acute Heart Failure Syndromes: Acute heart failure syndromes. Current state and framework for future research. *Circulation* 112:3958-2005
- Gheorghiade M., Konstam M., Burnett J., for the EVEREST Investigators: Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure. The EVEREST clinical status trials. *JAMA* 297:1332-2007
- Ginsberg F., Parrillo J.: Severe heart failure in the ICU. En Vincent J. (Edit): 2005 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine, Springer, Berlin, 2005
- Ginsberg F., Parrillo J.: Severe heart failure in the ICU. 11th Critical Care Refresher. Society of Critical Care Medicine. Orlando, Florida, 2007
- Gropper M., Wiener-Kronish J., Hashimoto S.: Acute cardiogenic pulmonary edema. *Clin Chest Med* 15:501-1994
- Grupo de Estudio de Insuficiencia Cardíaca (GEIC) del Departamento de Clínica de la Sociedad Brasileira de Cardiología y el Departamento de Directivas de la Sociedad Brasileira de Cardiología: 1º Directiva Latinoamericana para la evaluación y conducta en la insuficiencia cardíaca descompensada. *Insuficiencia Cardíaca* 1:1-2006
- HFSA 2006 Guideline Executive Summary: HFSA 2006 Comprehensive heart failure practice guideline. *J Cardiac Failure* 12:11-2006
- Hollenberg S.: Heart failure and cardiac pulmonary edema. ACCP-SCCM Combined Critical Care Course, Orlando, Florida 1999
- Karpaliotis D., Kirtane A., Ruisi C.: Diagnostic and prognostic utility of brain natriuretic peptide in subjects admitted to the ICU with hypoxic respiratory failure due to noncardiogenic and cardiogenic pulmonary edema. *Chest* 131:964-2007
- Konstam M., Gheorghiade M., Burnett J., for the EVEREST Investigators: Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure. The EVEREST outcome trial. *JAMA* 297:1319-2007
- Lee D., Vasan R.: Novel markers for heart failure diagnosis and prognosis. *Curr Opin Cardiol* 20:201-2005
- Maisel A., Krishnaswamy P., Nowak R.: Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *Chest* 121:161-2002
- Mancini D., Burkhoff D.: Mechanical device-based methods of managing and treating heart failure. *Circulation* 112:438-2005
- Masip J., Roque M., Sanchez B.: Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. Systematic review and meta-analysis. *JAMA* 294:3124-2005
- Matthay M., Ingbar D.: Pulmonary edema. Marcel Dekker, New York 1998
- Mattu A., Martinez J., Kelly B.: Modern management of cardiogenic pulmonary edema. *Emerg Med Clin N Am* 23:1105-2005
- Moe G.: B-type natriuretic peptide in heart failure. *Curr Opin Cardiol* 21:208-2006
- Mohan P., Hill J., Wuttke R.: Acute heart failure: determinants of outcome. *Intern J Cardiol* 32:365-1991
- Moiseyev V., Poder P., Andrejevs N.: Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. *Europ Heart J* 23:1422-2002
- Nava S., Carbone C., Di Battista N.: Noninvasive ventilation in cardiogenic pulmonary edema. *Am J Respir Crit Care Med* 168:1432-2003
- Ng T., Singh A., Dasta J.: Contemporary issues in the pharmacologic management of acute heart failure. *Crit Care Clin* 22:199-2006
- Pierard L., Lancellotti P.: The role of ischemic mitral regurgitation in the pathogenesis of acute pulmonary edema. *N Engl J Med* 351:1627-2004
- Pickkers P., Dormans T., Smith P.: Direct vasoactivity of furosemide. *Lancet* 347:1338-1996
- Pierard L., Lancellotti P.: The role of ischemic mitral regurgitation in the pathogenesis of acute pulmonary edema. *N Engl J Med* 351:1627-2004
- Pirracchio R., Mebazaa A.: Diastolic heart failure and critical illness. En Vincent J. (Edit.) 2005 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Springer, Berlin, 2005
- Pitt B., Zannad F., Remme W.: The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized aldactone evaluation study (RALES). *N Engl J Med* 341:709-1999
- Rana R., Vlahakis N., Daniels C.: B-type natriuretic peptide in the assessment of acute lung injury and cardiogenic pulmonary edema. *Crit Care Med* 34:1941-2006
- Rauch H., Motsh J., Bottiger B.: Newer approaches to the pharmacological management of heart failure. *Curr Opin Anaesthesiol* 19:75-2006
- Rogers R., Feller E., Gottlieb S.: Acute congestive heart failure in the emergency department. *Cardiol Clin* 24:115-2006
- Sackner-Bernstein J., Kowalski M., Fox M.: Short term risk of death after treatment with nesiritide for decompensated heart failure. *JAMA* 293:1900-2005
- Sharma M., Teerlink J.: A rational approach for the treatment of acute heart failure: current strategies and future options. *Curr Opin Cardiol* 19:254-2004
- Step P., Joubin L., McCord J.: B-type natriuretic peptide and echocardiographic determination of ejection fraction in the diagnosis of congestive heart failure in patients with acute dyspnea. *Chest* 128:21-2005
- Suttner S., Boldt J.: Natriuretic peptide system: physiology and clinical utility. *Curr Opin Crit Care* 10:336-2004
- Tavazzi L., Maggioni A., Lucci D.: Nationwide survey on acute heart failure in cardiology ward services in Italy. *European Heart J* 27:1207-2006
- The ADHERE Registry: Second Quarter 2003 National Benchmark Report. www.adhereregistry.com/national_BMR/Q2_03_National_ADHERE_BMR_pdf Consultado julio 2006
- The Digitalis Investigation Group: The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 336:525-1997
- The SOLVD Investigators: Studies of left ventricular dysfunction (SOLVD) rationale, design and methods: two trials that evaluate the effect of enalapril in patients with reduced ejection fraction. *Am J Cardiol* 66:315-1990
- The Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology: Executive summary of the guidelines on the diagnosis and

- treatment of acute heart failure. *European Heart J* 26:384-2005
- Toller W., Metzler H.: Acute perioperative heart failure. *Curr Opin Anaesthesiol* 18:129-2005
- Toller W., Stranz C.: Levosimendan, a new inotropic and vasodilator agent. *Anesthesiology* 104:556-2006
- Uddin N., Patterson J.: Current guidelines for treatment of heart failure: 2006 Update. *Pharmacotherapy* 27(4):12S-2007
- Wang C., Fitzgerald J., Schulzer M.: Does this dyspneic patient in the emergency department have congestive heart failure? *JAMA* 294:1944-2005
- Ware L., Matthay M.: Acute pulmonary edema. *N Engl J Med* 353:2788-2005
- Weber M., Hamm C.: Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-ProBNP in clinical routine. *Heart* 92:843-2006
- Winck J., Azevedo L., Costa Pereira A.: Efficacy and safety of non-invasive ventilation in the treatment of acute cardiogenic pulmonary edema: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care* 10:R69 (doi:10.1186/cc4905) 2006
- Winter M., McKenna W.: Heart failure with normal systolic function. ACC'99 Cme Online. 48th Annual Scientific Session American College of Cardiology, March 7, 1999
- Zanad F., Briancon S., Juilliere Y.: Incidence, clinical and etiologic features, and outcomes of advanced chronic heart failure: the EPICAL study. *Am J Cardiol* 30: 734-1999

CAPÍTULO 31

El ventrículo derecho en el paciente crítico

DR. CARLOS LOVESIO

LA FUNCIÓN VENTRICULAR DERECHA

Los pulmones son los únicos órganos que reciben todo el volumen minuto cardíaco. El rol del lado derecho del corazón es recibir la sangre desde la circulación sistémica y derivarla a la circulación pulmonar. Aun cuando el volumen minuto cardíaco de ambos lados del corazón es aproximadamente igual, el modo en el cual estos dos volúmenes es conducido a través de los ventrículos es muy diferente. Las diferencias entre los lados derecho e izquierdo del corazón son múltiples. Estas diferencias contribuyen a diversos aspectos de la fisiología y fisiopatología, tanto normales como patológicos.

En los últimos años se ha destacado el papel significativo que desempeña la disfunción ventricular derecha en algunos de los problemas más frecuentemente hallados en los pacientes críticos, tales como el tromboembolismo pulmonar, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), la asistencia respiratoria mecánica, el trasplante cardíaco, la sepsis y la enfermedad coronaria con compromiso ventricular derecho.

Embriológicamente, el ventrículo derecho está formado por dos regiones, las denominadas zonas de flujo y de eflujo, o seno y cono, que se contraen en forma secuencial de una

manera compleja. La contracción del ventrículo derecho se lleva a cabo en tres fases: el momento de avance de la válvula tricúspide hacia el ápex, reduciendo la dimensión longitudinal; el desplazamiento de la pared libre contra el septum interventricular, lo que constituye la mayor contribución a la eyección; y la contracción de las fibras circulares del ventrículo izquierdo que aumentan la curvatura del septum interventricular. La movilidad de la pared del ventrículo derecho es muy asinérgica en el hombre.

La eyección de sangre continúa luego que se ha alcanzado el pico de presión, de modo que las curvas de presión/volumen para ambos ventrículos son diferentes. Sin embargo, la relación entre la presión de fin de sístole del ventrículo derecho y el volumen eyectado es lineal en un amplio rango de valores, reflejando la contractilidad del ventrículo.

Del mismo modo que lo que ocurre con el ventrículo izquierdo, la función ventricular derecha puede ser analizada examinando la precarga, la postcarga, la contractilidad y la frecuencia cardíaca. Otros dos aspectos que es conveniente evaluar son la perfusión del ventrículo, y la denominada interdependencia ventricular.

La precarga ventricular

El ventrículo derecho normal del adulto es una cámara con una pared fina y complaciente. El área de superficie es relativamente grande en relación con el volumen de la cámara. El ventrículo derecho está destinado a eyectar un gran volumen de sangre con escaso acortamiento de la fibra muscular, y es incapaz de generar una alta presión intracavitaria. En condiciones normales, funciona como un conducto de volumen de baja presión que transporta la sangre al lecho pulmonar de alta *compliance* (2 mL/mmHg) y baja resistencia. La eyección en el circuito pulmonar se mantiene hasta que el ventrículo derecho completa su vaciado, la presión diastólica es mínima y el retorno venoso es óptimo. La precarga ventricular derecha está determinada tanto por la *compliance* del ventrículo derecho como por el retorno venoso. Este último depende del gradiente de presión desde la periferia hasta la aurícula derecha y de la resistencia venosa.

En contraste, el ventrículo izquierdo es una cámara de pared muscular gruesa, con menor *compliance*. La superficie es pequeña en relación con el volumen intracavitario. Desde el punto de vista geométrico, está destinado a crear una alta presión a través de una contracción concéntrica de las bandas musculares circunferenciales. Por lo tanto, puede mantener un volumen de eyección en presencia de una presión arterial sistémica elevada. Sin embargo, es menos posible que soporte un incremento de volumen comparable con el que puede tolerar el ventrículo derecho.

La pared fina del ventrículo derecho le asegura una mayor *compliance* que al ventrículo izquierdo. Por tanto, la presión de distensión para un determinado volumen ventricular será menor que para el ventrículo izquierdo. La relación permanece curvilínea de modo que el aumento de la presión será mayor a medida que el volumen ventricular aumenta. El pericardio juega un rol importante en la relación presión/volumen, debido a su carácter inextensible. La *compliance* ventricular derecha también disminuye cuando la presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo aumenta, debido al desplazamiento del septum (efecto Bernheim).

En presencia de una postcarga ventricular derecha anormalmente elevada en los pacientes críticos, y con una depresión potencial de la contractilidad, el único mecanismo posible para mantener el flujo desde el ventrículo derecho al izquierdo es un aumento de la precarga. Se admite que con una presión

pulmonar media por encima de 40 mm Hg, el aumento de la precarga ventricular derecha es insuficiente para contrarrestar los efectos adversos sobre la contractilidad ventricular y se produce un fallo de bomba derecha. Dicho de otra manera, hasta una presión pulmonar media de 40 mm Hg, un aumento de la precarga ventricular derecha puede mantener el flujo del ventrículo derecho al izquierdo. Superado este valor, el aumento de la precarga no será suficiente para superar la depresión de la contractilidad y se desarrollará un síndrome de bajo volumen minuto cardíaco.

La postcarga ventricular

La postcarga ventricular derecha puede estar aumentada en los pacientes críticos como consecuencia de un aumento de la presión en la arteria pulmonar, el cual puede depender de una vasoconstricción pulmonar mediada humoralmente, de la oclusión embólica de la vasculatura pulmonar, de cambios estructurales de la pared muscular arteriolar y del empleo de PEEP. Como la pared del ventrículo derecho es muy fina, su reserva contráctil no puede actuar como un mecanismo de compensación contra cambios bruscos de la postcarga. Por el contrario, en un ventrículo derecho presumiblemente normal antes de una enfermedad aguda, un aumento de la postcarga puede, paradójicamente, asociarse con una depresión de la contractilidad (ver más adelante). En estas circunstancias, la única manera de mantener el flujo de derecha a izquierda es aumentando la precarga ventricular derecha.

Las características de presión/volumen del ventrículo derecho difieren marcadamente de las del ventrículo izquierdo. La curva presión/volumen del ventrículo derecho tiene una forma más triangular comparada con la del ventrículo izquierdo, con sólo un breve periodo de contracción y de relajación isovolémicas. Existe una eyección sostenida durante el desarrollo de la presión que, en forma característica, continúa durante el descenso de la presión. Este vaciado prolongado a baja presión implica que el vaciado del ventrículo derecho es muy sensible a los cambios en la poscarga. En un paciente con hipertensión pulmonar, la curva presión volumen del ventrículo derecho no es triangular y se asemeja a la del ventrículo izquierdo. Para compensar, el ventrículo derecho se dilata para mantener el volumen de eyección, debido a que la fracción de eyección se reduce, y se pierde la contracción peristáltica, causando un aumento acelerado de la presión y del flujo en la arteria pulmonar.

El aumento de la poscarga también prolonga la fase de contracción isovolémica y el tiempo de eyección, y por lo tanto, aumenta el consumo de oxígeno por el miocardio. Bajo condiciones fisiológicas, se produce un aumento de la perfusión de la arteria coronaria derecha. En caso de oclusión parcial de esta arteria, se pierde este mecanismo compensatorio, produciendo isquemia. Por ello, en un paciente con disminución de la perfusión de la arteria coronaria derecha, es importante reducir la poscarga derecha para mejorar la relación aporte/demanda de oxígeno al ventrículo derecho y mantener la función ventricular.

El *cor pulmonale* agudo hace referencia a un aumento brusco en la poscarga, debido habitualmente a embolismo pulmonar masivo o SDRA. En estas circunstancias, la impedancia al flujo del ventrículo derecho aumenta bruscamente, la eyección ventricular derecha se deteriora y el ventrículo se agranda. Tanto la función diastólica como sistólica están deterioradas, lo que puede causar o precipitar un fallo circulatorio en un paciente crítico. El *cor pulmonale* agudo es reversible cuando se elimina la causa del aumento de la poscarga.

La contractilidad miocárdica

Como ya se adelantó, la reserva contráctil del ventrículo derecho es escasa, en virtud de la delgadez de su pared. En situaciones crónicas, sin embargo, como en el caso de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, puede existir hipertrofia parietal, la cual provee una mayor fuerza contráctil.

La causa más frecuente de depresión de la contractilidad del ventrículo derecho es la isquemia, en particular la que se asocia con el infarto de cara diafragmática. Se ha constatado también una depresión ventricular en pacientes con traumatismo de tórax, y en enfermos con hipertensión pulmonar grave asociada a la injuria pulmonar aguda o al SDRA.

En estos casos, la hipertensión pulmonar que complica a las enfermedades críticas requiere como mecanismo compensatorio la presencia de un aumento de la precarga ventricular derecha, el cual actuaría para mantener un flujo adecuado desde el ventrículo derecho al izquierdo. Sin embargo, los volúmenes ventriculares derechos elevados probablemente se asocien con un aumento en el requerimiento de oxígeno por el miocardio. Con aumentos grandes y agudos de la presión pulmonar, es probable que el aumento necesario en el flujo sanguíneo coronario requerido para satisfacer tal aumento de la demanda no se produzca, y se genere una isquemia subendocárdica y una depresión de la contractilidad.

El efecto funcional de la depresión de la contractilidad del ventrículo derecho en los pacientes críticos es la falla de bomba. En pacientes con depresión de la contractilidad, el primer intento terapéutico es tratar de mantener un adecuado flujo de derecha a izquierda mediante un aumento de la precarga. Cuando existe un incremento asociado de la postcarga, como en el síndrome de dificultad respiratoria, se puede ensayar el empleo juicioso de vasodilatadores pulmonares. Si el reemplazo de líquidos y los vasodilatadores son insuficientes para mejorar el volumen minuto cardíaco, puede recurrirse a los agentes inotrópicos, en particular la norepinefrina.

La perfusión del ventrículo derecho

Actualmente se está prestando gran atención a la perfusión arterial del ventrículo derecho durante las enfermedades agudas. En presencia de un aumento de la demanda de oxígeno por el ventrículo derecho, se puede producir una falla en su adaptación, la cual se ha imputado a una hipoperfusión absoluta o relativa del miocardio ventricular. La perfusión del ventrículo derecho se produce predominantemente por la arteria coronaria derecha, y su principal determinante es el gradiente de presión entre la raíz aórtica y el miocardio ventricular. En el corazón normal, la presión sistólica ventricular derecha es considerablemente más baja que la izquierda. Por ende, la perfusión ventricular derecha se produce a través de todo el ciclo cardíaco, mientras que la perfusión del ventrículo izquierdo está limitada a la diástole. Hasta el 36% del total de la perfusión del ventrículo derecho se produce durante la sístole. Sin embargo, cuando existe hipertensión pulmonar, la perfusión por la arteria coronaria derecha se produce casi exclusivamente durante la diástole, reduciendo potencialmente el aporte de oxígeno al ventrículo derecho durante una circunstancia de aumento de la demanda. Se debe tener presente, por otra parte, que el índice de extracción de oxígeno de la sangre por el miocardio es elevado aun en situaciones basales y existe poco margen para aumentar esa extracción en situaciones críticas. En función de los datos precedentes, se considera que el mantenimiento o el aumento de la perfusión miocárdica, a través de un aumento de la presión arterial sistémica, es vital para lograr una adaptación adecuada del

ventrículo derecho a la sobrecarga de presión.

La interdependencia ventricular

Existe un alto grado de interdependencia ventricular debido a la interacción del septum interventricular en la contracción de ambos ventrículos, la cual se exagera debido a la existencia del pericardio. La carga de un ventrículo depende del llenado pasivo del ventrículo contralateral. La estrecha asociación entre las cavidades cardíacas se puede observar en las imágenes ecocardiográficas de cuatro cámaras, en particular en circunstancias de sobrecarga aguda del ventrículo derecho, como en el tromboembolismo pulmonar masivo.

Los aumentos del volumen de fin de diástole del ventrículo izquierdo son transmitidos al ventrículo derecho por el desplazamiento del septum interventricular hacia la cavidad derecha, aumentando la presión de fin de diástole en el ventrículo derecho. En forma similar, cuando el volumen de fin de diástole del ventrículo derecho está aumentado, el septum interventricular se desplaza hacia la cavidad izquierda durante la diástole debido a las restricciones impuestas por el pericardio en el ventrículo derecho a medida que el volumen de la cavidad aumenta. Esta desviación hacia la izquierda deteriora la función del ventrículo izquierdo debido a la reducción del volumen ventricular izquierdo, disminuyendo tanto el lleno ventricular como la *compliance*, aumentando la rigidez muscular. En el modelo canino, la isquemia y la dilatación aguda del ventrículo derecho disminuyen la *compliance* del ventrículo izquierdo, resultando en una disminución del volumen minuto cardíaco debido al desplazamiento hacia la izquierda del septum interventricular, lo que puede ser atenuado si se abre el pericardio.

Círculo vicioso de autoagravación

En comparación con lo que ocurre en el ventrículo izquierdo, la disfunción ventricular derecha progresa rápidamente de la forma compensada a un estadio final de disfunción debido a un círculo vicioso de autoagravación. Esto es único del ventrículo derecho y no es una consecuencia de la falla ventricular izquierda aislada. El aumento de la presión auricular y de fin de diástole ventricular derechas eventualmente conduce a un aumento del volumen de fin de diástole ventricular derecho, insuficiencia de la válvula tricúspide y regurgitación. La insuficiencia tricúspide agrava la congestión hepática y del riñón y disminuye el volumen minuto cardíaco; el corazón, por ello, es incapaz de mantener una adecuada función. La autoagravación se convierte en un círculo vicioso irreversible. En adición, la disminución del retorno venoso al ventrículo izquierdo disminuye el lleno ventricular izquierdo. Esto exacerba más aún la situación ya que produce una reducción del volumen minuto izquierdo y de la presión arterial sistémica, con mayor compromiso de la perfusión orgánica, incluyendo las arterias coronarias. Esta isquemia deteriora más todavía la función cardíaca y el ciclo de disminución del volumen minuto cardíaco, congestión e isquemia. Por ello, cualquier signo de falla ventricular derecha debe ser tratado de inmediato para evitar el establecimiento de este ciclo de autodeterioro.

MÉTODOS DE EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN VENTRICULAR DERECHA

Técnicas ecocardiográficas

La función ventricular derecha puede ser alterada por enfermedades que afectan primariamente al lado derecho del corazón, o en forma secundaria a una cardiomiopatía del

lado izquierdo o a una enfermedad valvular. La ecocardiografía es un método óptimo para la evaluación de la función ventricular derecha.

El examen ecocardiográfico del ventrículo derecho requiere una visión en el eje largo para evaluar el tamaño de la cavidad y una visión en el eje corto para evaluar los movimientos del septum, un examen Doppler de la velocidad de la sangre en el tracto de salida, un examen del tracto de entrada, incluyendo el tamaño de la vena cava inferior, y una medida de la velocidad del flujo a través de la válvula tricúspide si existe una regurgitación.

En el paciente con respiración espontánea, el ventrículo derecho puede ser examinado con una ecografía transtorácica. Cuando el paciente se encuentra en ventilación mecánica, la evaluación del ventrículo derecho se debe realizar a través de la técnica transesofágica, que provee mejores imágenes en este contexto.

Evaluación de la sobrecarga de presión del ventrículo derecho

La estimación de la presión ventricular derecha es de gran importancia clínica, debido a que la misma es igual a la presión en la arteria pulmonar, siempre que no exista una estenosis pulmonar. En forma característica, en la sobrecarga de presión ventricular derecha, la pared del ventrículo está engrosada (>4 mm), lo que se observa en las enfermedades congénitas del corazón, o la cavidad está dilatada, en las enfermedades adquiridas. En ambas situaciones, la pared libre del ventrículo derecho estará hipoquinética, lo que se aprecia mejor en la proyección del eje largo paraesternal. Si se sospecha una elevación de la presión en la arteria pulmonar, se debe evaluar la forma del septum interventricular. Normalmente, la forma de la cavidad del ventrículo izquierdo es circular debido a la alta presión que existe en la cámara a través del ciclo cardíaco. Sin embargo, en presencia de una sobrecarga de presión en el ventrículo derecho, el septum interventricular se desvía hacia la izquierda y el septum aparece aplanado durante la sístole (forma en D), fenómeno conocido como disquinesia septal, lo que se visualiza mejor en el eje corto paraesternal, justo por debajo de la válvula mitral (Fig. 31/1). Cuanto más alta sea la presión en el ventrículo derecho, mayor será el desplazamiento del septum, resultando en una forma en D de la cavidad ventricular izquierda. Se debe notar que el aplanamiento en presencia de una elevada presión en el ventrículo derecho se debe distinguir de la sobrecarga aislada de volumen del ventrículo, que produce un aplanamiento del septum sólo durante la diástole.

Estos fenómenos se han referido como el índice de excentricidad, que se describe como la relación en la proyección media del eje corto, entre los diámetros mayor y menor de la cavidad del ventrículo izquierdo. Esta relación normalmente debe ser igual a 1 en la medida en que el ventrículo tiene una forma esférica. Si el septum se mueve hacia la izquierda, el diámetro anteroposterior aumenta, mientras que el diámetro transversal se reduce, con un aumento progresivo de la relación (Fig. 31/2).

La presión arterial pulmonar sistólica (PAPs) se considera igual a la presión sistólica ventricular derecha (PSVD) en ausencia de estenosis de la válvula pulmonar u obstrucción del tracto de salida. Se puede obtener una estimación de la PSVD utilizando el ecocardiograma Doppler mediante el cálculo del gradiente de presión entre ventrículo derecho y aurícula derecha durante la sístole, aproximado por la ecuación modificada de Bernoulli como $4v^2$, en la cual v es la velocidad del jet tricúspideo en metros por segundo. La PSVD se deriva adicionando la presión auricular derecha al gradiente ($PSVD = 4v^2 + RAP$) (Fig. 31/3). El jet

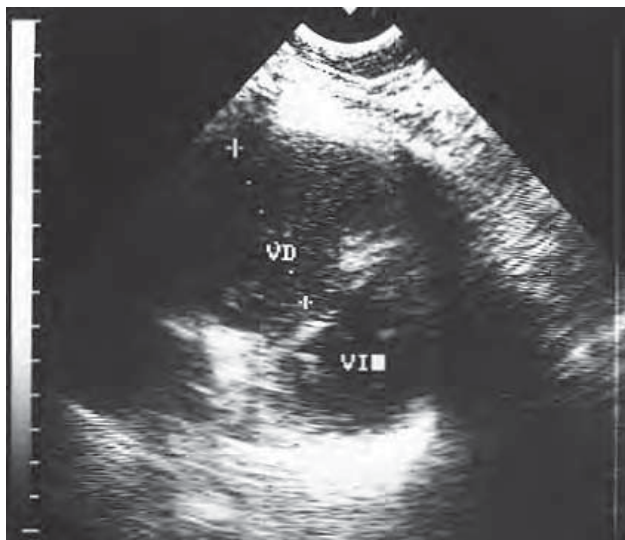


Fig. 31/1. Ecocardiograma transtorácico. Plano paraesternal transversal de los ventrículos. Severa dilatación del ventrículo derecho (50 mm). Signos de sobrecarga de presión (aplanamiento sistólico del tabique interventricular con forma en D del ventrículo izquierdo).

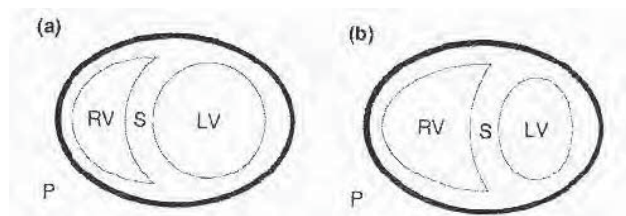


Fig. 31/2. Dilatación del ventrículo derecho con desviación a la izquierda del septum interventricular y modificación de la morfología del ventrículo izquierdo.

tricuspídeo es analizable en el 90% de los pacientes con hipertensión pulmonar. La presión en la aurícula derecha puede ser estimada a partir de la visión subcostal utilizando el diámetro y el colapso respiratorio de la vena cava inferior (Fig. 31/4). Un diámetro normal en la vena cava inferior (<2 cm) y un colapso >50% durante la inspiración, sugiere una presión auricular derecha normal (<10 mm Hg). Si el colapso de la vena cava inferior se reduce durante la inspiración y el diámetro continúa siendo normal, la presión auricular derecha estará discretamente elevada (10-15 mm Hg). Una vena cava inferior dilatada sugiere una elevación de la presión auricular derecha a valores de 15-20 mm Hg, si el colapso respiratorio está reducido, y >20 mm Hg si el colapso respiratorio está ausente.

Al menos 10 estudios han informado una buena correlación entre la PSVD estimada por ecodoppler y por evaluación hemodinámica a través de la cateterización de las cavidades derechas. La presión diastólica pulmonar también puede ser estimada por ecodoppler, midiendo la velocidad de regurgitación a través de las válvulas pulmonares, y se correlaciona bien con las medidas invasivas ($r = 0,92$).

Una vez que se ha diagnosticado la hipertensión pulmonar, el mayor desafío clínico es establecer la etiología. El ecocardiograma es una herramienta útil para excluir las posibles causas cardiacas de hipertensión pulmonar, tales como la disfunción del ventrículo izquierdo, la regurgitación mitral o los *shunts* intracardiacos. En ausencia de patología cardiaca, se requerirán otras técnicas para establecer la etiología de la hipertensión pulmonar.

Evaluación de la sobrecarga de volumen ventricular derecha

Las causas de sobrecarga de volumen del ventrículo derecho son la regurgitación tricuspídea y/o pulmonar en presencia de varias patologías cardiacas. Las patologías estructurales adquiridas de la válvula tricúspide, tales como la fiebre reumática, endocarditis infecciosa y síndrome carcinoide, producen regurgitación tricúspide. Estas anomalías de las valvas tricuspídeas pueden ser identificadas con el ecocardiograma bidimensional. Segundo, una serie de anomalías congénitas resultan en sobrecarga de volumen del ventrículo derecho, incluyendo la regurgitación tricuspídea de la anomalía de Ebstein, o *shunts* de izquierda a derecha en presencia de defectos septales, o drenaje venoso anómalo pulmonar. Por último, la regurgitación tricuspídea puede ser secundaria a la dilatación del anillo tricúspide en la dilatación del ventrículo derecho, tal como se puede observar en las cardiomiopatías o en el infarto del ventrículo derecho. En estos casos, las valvas son normales y la regurgitación es producida por una dilatación funcional del anillo.

Aunque la hipertensión pulmonar puede mostrar una dilatación similar del ventrículo derecho, la medida de la velocidad de regurgitación tricuspídea máxima y la deformación sistólica del septum en el eje corto permiten distinguir la sobrecarga de presión de la sobrecarga de volumen del ventrículo derecho.

Miocardopatía ventricular derecha

Las lesiones obstructivas de la arteria coronaria derecha pueden producir un infarto del ventrículo derecho. La asociación usual con infarto involucrando la parte posterior del tabique interventricular puede producir un fallo ventricular derecho agudo, debido a que la contracción septal es el factor contribuyente mayor de la función sistólica normal del ventrículo derecho. El fallo circulatorio observado en este contexto es producido esencialmente por el fallo derecho, aun cuando la pared inferoposterior del ventrículo izquierdo esté simultáneamente involucrada. Desde un punto de vista ecocardiográfico, la patente es similar a la observada en el *cor pulmonale* agudo, combinando diskinesia septal con agrandamiento ventricular derecho. El hallazgo de hipokinesia inferoposterior del ventrículo izquierdo permite el diagnóstico diferencial.

En la cardiomiopatía ventricular derecha, el ventrículo derecho está dilatado, presentando una disfunción contráctil difusa, mientras que el ventrículo izquierdo no está afectado. La más común de las cardiomiopatías aisladas del ventrículo derecho es la cardiomiopatía arritmogénica o displasia ventricular derecha. El ecocardiograma es el examen diagnóstico de elección para diferenciar estas patologías, pero debe ser realizado de acuerdo con protocolos estandarizados. El diagnóstico definitivo de la cardiomiopatía arritmogénica, sin embargo, requiere del examen histológico que demuestre el reemplazo fibroadiposo transmural en el miocardio ventricular derecho.

Técnicas radioisotópicas

Las técnicas de radionucleótidos proveen datos cuantitativos sobre la fracción de eyección ventricular derecha e izquierda y datos cualitativos sobre contracción regional. Además, se pueden detectar *shunts* intracardiacos o regurgitaciones valvulares. Habitualmente se utilizan dos métodos: el de primer paso y el de equilibración. Ambos requieren de equipamiento complejo, distintos radioisótopos y personal entrenado en la interpretación, y presentan dificultades técnicas en presencia

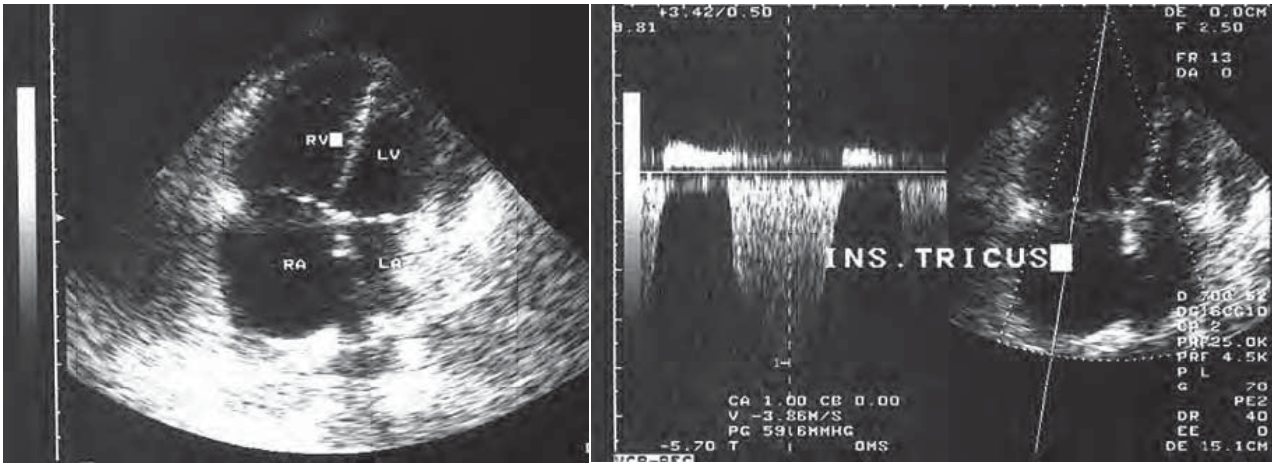


Fig. 31/3. Ecocardiograma transtorácico. Severa hipertensión pulmonar por tromboembolismo crónico recidivante. Se observa la grosera dilatación de la aurícula derecha y del ventrículo derecho, la presencia de insuficiencia tricúspide y una presión pulmonar estimada por eco de 59 mm Hg.

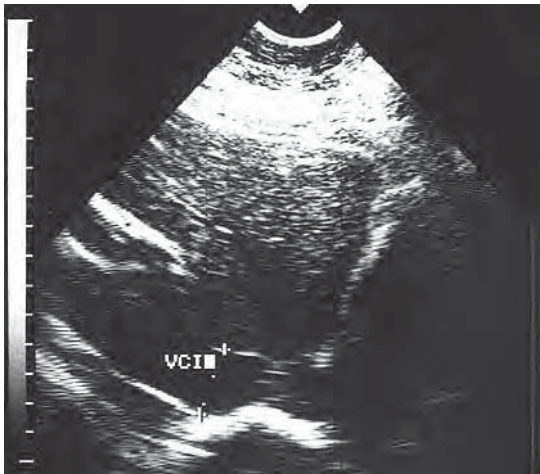


Fig. 31/4. Dilatación de la vena cava inferior sin colapso inspiratorio en paciente con sobrecarga de presión ventricular derecha por tromboembolismo pulmonar agudo.

de arritmias. El valor normal de la fracción de eyección del ventrículo derecho por método radioisotópico varía de acuerdo al método específico utilizado para realizar el análisis, de modo que cada laboratorio debe establecer su propio rango de normalidad. La mayoría de los laboratorios han hallado un valor medio normal en sujetos sanos del 55%, consistente con un valor del 65% para el ventrículo izquierdo.

Técnicas de termodilución

La cateterización de la arteria pulmonar, procedimiento invasivo destinado a monitorear la hemodinamia en los pacientes críticos, provee información indirecta relacionada con la función de las cavidades derechas. Por ejemplo, una presión arterial pulmonar elevada, o la presencia de un gradiente de presión entre la presión de oclusión de la arteria pulmonar o presión *wedge* y la presión diastólica de la arteria pulmonar, sugieren que existe un aumento significativo de la poscarga ventricular derecha. Del mismo modo, una presión auricular derecha mayor que la presión de oclusión en la arteria pulmonar sugiere que el ventrículo derecho está sobrecargado o es insuficiente. El monitoreo directo de la presión en el ventrículo derecho también puede proveer información, particularmente sobre los cambios cíclicos producidos por la ventilación mecánica.

La fracción de eyección del ventrículo derecho puede

ser medida con la técnica de termodilución, utilizando un catéter de arteria pulmonar modificado. El método se basa en la conservación de la energía calórica durante unas pocas sístoles consecutivas.

La técnica requiere el empleo de un catéter de arteria pulmonar equipado con un termistor de respuesta rápida (modelo 93A-432 H-7,5F Edwards Lab), a los efectos de detectar adecuadamente los cambios en la temperatura de la sangre. Las principales ventajas y limitaciones de la misma se presentan en la Tabla 31/1.

Los valores normales de fracción de eyección ventricular derecha oscilan entre 45 y 50%, y son un poco menores que los determinados por la técnica de radionucleótidos.

La técnica de termodilución permite obtener mediciones repetidas de fracción de eyección con cada determinación de volumen minuto cardiaco. El cálculo simultáneo del volumen minuto cardiaco y de la fracción de eyección ventricular derecha obtenidos por diferentes métodos, pero a través de la misma curva de termodilución, permite obtener valores de volumen de eyección, volumen de fin de diástole y volumen de fin de sístole, con mediciones concomitantes de presiones en la arteria pulmonar y en la aurícula derecha. Esto permite una evaluación de las relaciones presión/volumen del ventrículo derecho.

Las mediciones de los volúmenes de fin de diástole ventriculares permiten reflejar mejor la precarga ventricular que las mediciones de las presiones. La relación presión/volumen

Tabla 31/1. Ventajas y limitaciones de la técnica de termodilución para la medición de la fracción de eyección ventricular derecha.

Ventajas:

- Realizable a la cabecera del paciente
- Simple y segura
- No costosa en pacientes monitorizados
- No requiere calibraciones
- Posibilidad de mediciones seriadas
- Medida concurrente de las presiones y resistencias pulmonares
- Cálculo de los volúmenes de fin de diástole y de fin de sístole

Limitaciones:

- Técnica invasiva
- Inadecuada en presencia de regurgitación tricúspide o de *shunts* intracardiacos
- Poco segura en presencia de taquiarritmias
- Requiere un equipamiento especial

de fin de sístole, por su parte, refleja la contractilidad.

Las indicaciones más importantes para el monitoraje de la fracción de eyección ventricular derecha se presentan en la Tabla 31/2.

Resonancia magnética por imágenes

La resonancia magnética por imágenes (RMI) provee una evaluación directa del tamaño, masa, morfología y función del ventrículo derecho. La RMI no ha sido específicamente validada en la evaluación de pacientes con falla ventricular derecha aguda pero es promisoría como técnica que puede ser más reproducible que el ecocardiograma trasesofágico.

Los hallazgos cardíacos en la MRI en la falla ventricular derecha incluyen dilatación ventricular, regurgitación tricúspide, hipertrofia, aplanamiento del septum interventricular o movimiento paradójico, y cambios en la morfología de la cámara. Una enfermedad propia del miocardio derecho, tal como la displasia arritmogénica del ventrículo derecho, puede ser adecuadamente evaluada por MRI cardíaca.

La MRI es sumamente efectiva para evaluar las enfermedades cardíacas congénitas. En adultos con falla ventricular derecha, una MRI cardíaca puede identificar una enfermedad congénita del corazón no corregida y definir la compleja anatomía encontrada en las lesiones corregidas. La MRI cardíaca también es útil en la evaluación de las enfermedades pericárdicas y en la patología mediastinal. Los pacientes críticos con insuficiencia cardíaca derecha descompensada deben ser estabilizados antes de considerar la realización de una MRI.

La tomografía computada con la técnica de *multislice* puede ser una técnica de altísima resolución para la evaluación cardíaca, incluyendo las enfermedades que afectan las cavidades derechas.

LA INSUFICIENCIA CARDIACA DERECHA AGUDA

Etiología

En la Tabla 31/3 se indican algunas de las entidades clínicas que pueden causar una descompensación ventricular derecha aguda o una descompensación aguda de un proceso crónico. A los fines prácticos, tales situaciones se han agrupado en aquéllas que representan primariamente una sobrecarga de presión, las que representan una sobrecarga de volumen, y las que determinan una disminución de la contractilidad ventricular.

Fisiopatología

Los cambios fisiopatológicos en la descompensación aguda del ventrículo derecho varían de acuerdo a la causa de base. En general, los pacientes presentan una falla ventricular derecha secundaria a una combinación de una disminución de la contractilidad ventricular, un aumento de la presión pulmonar (sobrecarga de presión), o un aumento del volumen ventricular (sobrecarga de volumen).

Falla ventricular derecha por deterioro predominante de la contractilidad cardíaca. La isquemia del ventrículo

Tabla 31/2. Indicaciones más importantes para el monitoraje de la fracción de eyección ventricular derecha.

Insuficiencia respiratoria aguda
Shock séptico
Infarto agudo de miocardio con compromiso derecho
Trauma torácico
Cirugía cardíaca

derecho (VD) se asocia con el infarto de miocardio transmural infero-posterior, siendo la arteria coronaria derecha el vaso comprometido en la mayoría de los casos. Aunque los estudios no invasivos demuestran una dilatación ventricular derecha y anomalías en la movilidad de la pared libre del VD en el 40 al 80% de los pacientes con infarto agudo de cara inferior, sólo se desarrolla compromiso hemodinámico en menos del 50% de éstos. Los pacientes con infarto agudo de VD severo pueden desarrollar un síndrome hemodinámico característico, en el cual existe insuficiencia cardíaca derecha grave, pulmones claros, y un volumen minuto cardíaco bajo a pesar de existir una función sistólica ventricular izquierda intacta.

La importancia hemodinámica de la contractilidad de la pared libre del VD y los mecanismos fisiopatológicos que contribuyen al compromiso hemodinámico en el infarto grave de este ventrículo se han documentado en los últimos años, en particular por los trabajos de Goldstein (Tabla 31/4).

La oclusión proximal de la arteria coronaria derecha compromete la perfusión de la pared libre del VD, resultando en una disquinesia de la misma y severa depresión global de la performance de este ventrículo, lo cual se refleja en un trabajo de eyección ventricular marcadamente disminuido. La disfunción sistólica del VD disminuye el aporte transpulmonar de la precarga al ventrículo izquierdo, produciendo un volumen minuto cardíaco disminuido a pesar de una contractilidad izquierda satisfactoria. La disfunción diastólica biventricular contribuye al compromiso hemodinámico asociado con la isquemia aguda del VD. La disminución de la contractilidad del VD resulta en la dilatación de la cavidad, y la isquemia deteriora en forma intrínseca la relajación de dicho ventrículo. Por tanto, el VD isquémico se encuentra rígido y dilatado precozmente en diástole, resultando en un aumento de la impedancia para iniciar el llenado. A medida que el llenado progresa, el ventrículo no complaciente presenta una curva presión-volumen con un ascenso empinado, conduciendo a una rápida elevación de la presión diastólica. La disfunción diastólica del VD afecta adversamente las propiedades del

Tabla 31/3. Entidades clínicas que pueden contribuir a una falla ventricular derecha aguda.

-
- 1.- *Aumento de la presión*
 - Embolismo pulmonar agudo o crónico
 - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
 - Enfermedad intersticial pulmonar
 - Retracción parietal neuromuscular
 - Hipertensión pulmonar primaria
 - Síndrome de dificultad respiratoria aguda
 - Insuficiencia cardíaca izquierda avanzada
 - Ventilación con presión positiva
 - Enfermedad pericárdica
 - 2.- *Aumento del volumen*
 - CIA, CIV
 - Insuficiencia valvular pulmonar
 - Insuficiencia valvular tricúspide
 - 3.- *Disminución de la contractilidad*
 - Isquemia por oclusión coronaria
 - Isquemia por hipotensión sistémica
 - Contusión miocárdica
 - Irradiación mediastinal
 - Empleo de β bloqueantes
 - Cardiomiopatía del ventrículo derecho
 - 4.- *Mecanismos combinados*
 - Sepsis severa
 - Post trasplante cardíaco
 - Enfermedad cardíaca congénita del adulto
 - Post cirugía cardiovascular
-

Tabla 31/4. Determinantes del compromiso hemodinámico en la isquemia ventricular derecha.

Factores fisiopatológicos primarios:
Disfunción sistólica VD
Disfunción diastólica VD
Disfunción diastólica VI
Constricción pericárdica
Mecanismos compensatorios mayores:
Aumento de la contracción auricular derecha
Contribución contráctil del septum IV:
Respuesta cronotrópica
Compliance ventricular-pericárdica
Precipitantes de severo compromiso hemodinámico:
Vasodilatadores, diuréticos, bloqueantes cálcicos
Bradiarritmias, en especial con disincronía AV
Depresión de la contractilidad de la aurícula derecha
Depresión de la función del septum IV

ventrículo izquierdo a través de la interacción diastólica mediada por el abombamiento del septum y por el aumento de la presión intrapericárdica. La dilatación aguda del VD y la elevación de la presión diastólica en este ventrículo desvían el septum interventricular hacia el ventrículo izquierdo que ya se encuentra hipovolémico, deteriorando su *compliance* y limitando más aún el lleno ventricular. La dilatación abrupta del VD dentro de un pericardio no complaciente produce una elevación de la presión intrapericárdica. La resultante constricción pericárdica deteriora más aún la *compliance* y el llenado de ambos ventrículos, directamente y por intensificar los efectos adversos de la interacción biventricular en diástole. El efecto constrictor del pericardio contribuye a la patente de ecualización de las presiones diastólicas y a las características de dip-plateau de la curva del VD en el infarto agudo de este ventrículo.

En los últimos años se han estudiado los determinantes de la compensación de la función en la isquemia severa del VD, comprobándose la importancia de la interacción sistólica con el ventrículo izquierdo y de la contracción auricular.

En la disfunción severa aguda de la pared libre del VD, se genera una curva sistólica de este ventrículo activa pero deprimida, a pesar de la ausencia de movilidad de dicha pared. En estas condiciones, la performance del VD está determinada por la contribución contráctil del septum. La presión sistólica del VD es generada por la contracción septal y a través de un desplazamiento mecánico del septum en la cavidad derecha que se asocia con el movimiento septal paradójico. La contribución compensatoria de la contracción septal a la presión sistólica global del VD queda demostrada por los efectos deletéreos de la depresión de dicha contracción. Se ha comprobado que algunos pacientes con severa depresión de la contracción de la pared libre del VD toleran sin dificultad esta situación, siempre que presenten una contractilidad conservada del septum. Los pacientes con disfunción contráctil previa del septum, presentan un compromiso hemodinámico severo en presencia de infarto de VD. La contracción de la aurícula derecha es otro importante determinante de la performance del VD en presencia de isquemia. En condiciones de infarto de VD con perfusión auricular intacta, la disfunción diastólica del ventrículo impone un aumento de la precarga y de la poscarga de la aurícula, lo que se refleja en un ascenso más rápido y una mayor amplitud de la onda A del auriculograma. El aumento del transporte a través de la aurícula derecha es un mecanismo compensatorio importante que optimiza el lleno ventricular y la performance del VD, lo cual mejora el índice cardíaco. Las oclusiones proximales de la arteria

coronaria derecha, se asocian con depresión isquémica de la contractilidad auricular o disincronía aurículo-ventricular, y compromiso hemodinámico más severo.

Los investigadores del registro SHOCK (Jacobs y col.) evaluaron 49 pacientes con shock cardiogénico debido predominantemente a un infarto del ventrículo derecho y lo compararon con 884 pacientes con shock cardiogénico por falla predominantemente izquierda. Sorprendentemente, estos investigadores comprobaron que la mortalidad intrahospitalaria de los pacientes con shock por falla derecha no era significativamente menor que la correspondiente a pacientes con shock ventricular izquierdo (53,1% vs 60,8%, $p = 0,296$), a pesar del hecho que los pacientes con shock ventricular derecho eran más jóvenes, con una menor prevalencia de infarto previo, menor localización anterior del infarto, y menor compromiso de varios vasos. Existió además un tiempo menor entre el infarto índice y el diagnóstico de shock en los pacientes con shock ventricular derecho.

A pesar de la observación anterior, se debe tener en cuenta que aun en presencia de un significativo compromiso hemodinámico, arritmias, e incluso una mortalidad temprana elevada, la condición clínica de la mayoría de los pacientes con isquemia ventricular derecha aguda mejora espontáneamente, y la función ventricular derecha se recupera en semanas o meses. La reperfusión aguda con trombolisis o angioplastia primaria resulta en una mejoría más rápida y persistente, mientras que el fracaso en restaurar el flujo sanguíneo en forma rápida puede asociarse con compromiso hemodinámico refractario.

Falla ventricular derecha por aumento de la poscarga ventricular. En contraste con la pared muscular del ventrículo izquierdo, la pared fina del ventrículo derecho está pobremente preparada para compensar los aumentos agudos de la poscarga, como ocurre en el tromboembolismo pulmonar. En el embolismo pulmonar, la extensión de la obstrucción arterial pulmonar parece ser un factor crucial en la predicción del grado de disfunción ventricular derecha. El aumento súbito de la poscarga ventricular derecha aumenta la tensión parietal y conduce a la dilatación de la cámara, con deterioro tanto de la función diastólica como sistólica. El septum interventricular se desvía en forma paradójica hacia la izquierda y lleva a un deterioro del llenado del ventrículo izquierdo bajo la situación de un pericardio no complaciente. La regurgitación tricuspídea aguda resultante de la dilatación ventricular derecha y de la disfunción sistólica también conduce a una disminución del volumen minuto del ventrículo derecho, y a una reducción de la precarga ventricular izquierda. El aumento de la tensión de la pared del ventrículo derecho, asociado a la disminución del volumen minuto izquierdo y de la presión de perfusión puede alterar el equilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno del miocardio, llevando a la isquemia y al posible infarto.

En el SDRA dos factores contribuyen a la falla cardíaca derecha. Primero, el aumento de la resistencia vascular pulmonar se produce como resultado de la oclusión distal del lecho arterial pulmonar, mecánica por trombosis o funcional por acción de mediadores inflamatorios. Segundo, muchos pacientes requieren asistencia respiratoria mecánica para mantener una adecuada ventilación, y la misma puede agravar la falla ventricular derecha. La incidencia de *cor pulmonale* agudo en el SDRA es de alrededor del 25%, aun utilizando una estrategia protectora del pulmón, con bajo volumen minuto ventilatorio y baja presión inspiratoria.

Falla ventricular derecha por aumento de la carga de volumen. En adición a los efectos sobre la presión, las con-

diciones tales como las enfermedades cardíacas congénitas del adulto y las enfermedades valvulares pueden conducir a una sustancial sobrecarga de volumen del ventrículo derecho. Comparada con la sobrecarga de presión, la sobrecarga de volumen es más grave, afectando más profundamente la función sistólica ventricular izquierda. En estudios ecocardiográficos, se ha comprobado que la sobrecarga de volumen compromete más severamente la fracción de eyección ventricular izquierda, además de desplazar más significativamente el septum interventricular, resultando en una depresión del acortamiento sistólico ventricular. En base a estos hallazgos, se admite que el septum interventricular parece desempeñar un rol diferente en la sobrecarga pura de presión en comparación con la sobrecarga de volumen.

Cuadro clínico

No existe una definición comúnmente aceptada de falla ventricular derecha aguda. Esto es obvio teniendo en cuenta que la respuesta del ventrículo derecho al estrés representa un *continuum* de adaptación, descompensación y fallo circulatorio grave. Por conveniencia, se considerará la falla ventricular derecha como el punto en el cual la función sistólica de esta cámara no es adecuada para mantener una circulación conveniente.

Las manifestaciones clínicas de la insuficiencia ventricular derecha son variables y dependen de factores tales como la etiología de base y el estado del volumen intravascular. Los signos típicos de distensión de las venas del cuello, agrandamiento hepático, aumento y desdoblamiento del segundo ruido, un galope S₃ acentuado por la inspiración y un soplo de regurgitación tricuspídea pueden no estar presentes o no ser fácilmente reconocibles en los pacientes críticos en terapia intensiva.

El monitoreo hemodinámico invasivo habitualmente ayuda, pero puede no ser definitorio. En algunas circunstancias, la descompensación ventricular derecha que se produce

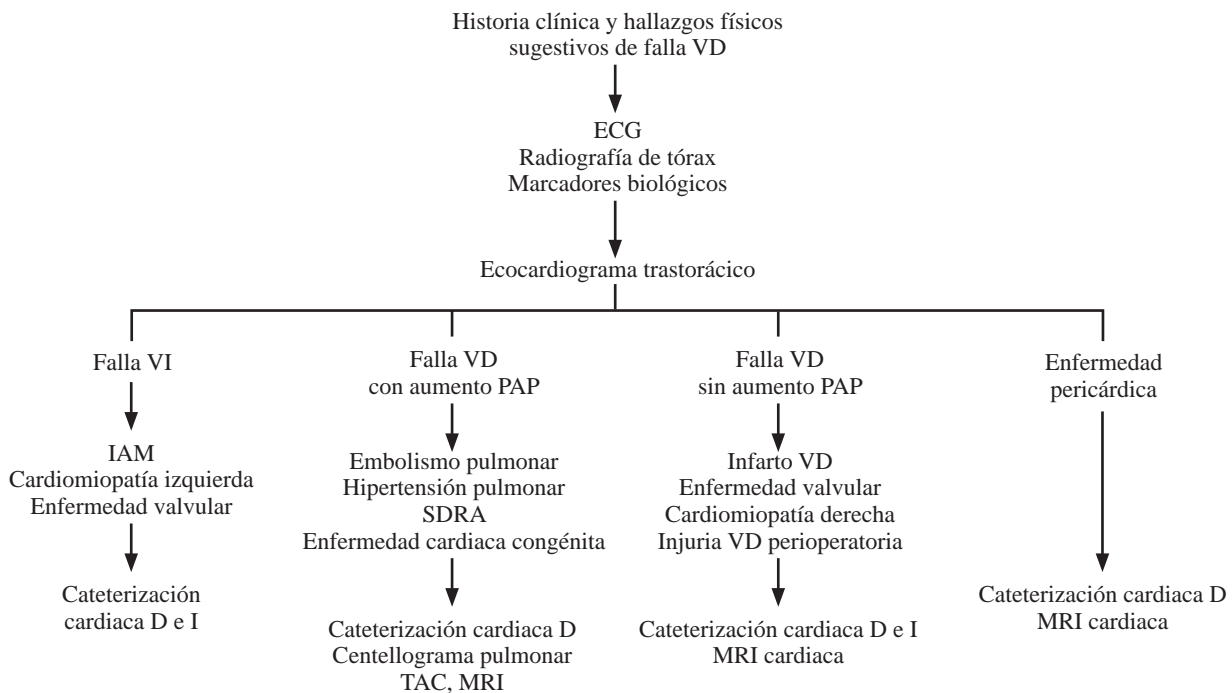
súbitamente en una cámara hasta entonces normal puede no acompañarse de un aumento significativo de la presión diastólica ventricular derecha a pesar de un aumento significativo del volumen. Esto se debe a la elevada *compliance* del ventrículo derecho normal. A la inversa, un ventrículo derecho crónicamente enfermo e hipertrófico puede presentar presiones diastólicas muy altas, aun manteniendo una circulación relativamente normal. Por otra parte, el fenómeno de la interdependencia ventricular puede dar la impresión de una falla ventricular izquierda, existiendo un aumento de la presión capilar pulmonar en ausencia de enfermedad cardíaca izquierda intrínseca.

En definitiva, el reconocimiento clínico de la falla ventricular derecha aguda depende más de la sospecha de una causa de base probable, el denominado contexto clínico, que de signos o síntomas específicos.

Ante la sospecha de falla ventricular derecha, los elementos diagnósticos corrientes incluyen el electrocardiograma, la radiografía de tórax, marcadores cardíacos (troponina y péptido natriurético auricular), ecocardiograma y cateterización cardíaca derecha, cuyas características ya fueron descritas (Fig. 31/5).

Las manifestaciones existentes en circunstancias clínicas específicas (tromboembolismo pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda, hipertensión pulmonar, contusión miocárdica) serán analizadas en los capítulos respectivos.

El infarto agudo de ventrículo derecho, atribuible al compromiso de la arteria coronaria derecha, se diagnostica en base al examen clínico, electrocardiograma (presencia de elevación del ST inferolateral, eventual bloqueo de rama derecha, y compromiso ventricular derecho en las precordiales derechas), y presencia de hipoquinesia o agrandamiento ventricular derecho en el ecocardiograma. La isquemia o infarto del ventrículo derecho se puede asociar con hipotensión, bradicardia, arritmias supraventriculares y bloqueo aurículo-ventricular. El infarto inferior se puede correlacionar con una



VD: ventricular derecha; VI: ventricular izquierda; PAP: presión arterial pulmonar; SDRA: Síndrome de dificultad respiratoria aguda; TAC: Tomografía axial computada; RMI: Resonancia magnética por imágenes.

Fig. 31/5. Evaluación de la falla ventricular derecha.

depresión de la función ventricular derecha de modo similar a lo que ocurre con la localización anterior y la depresión de la función ventricular izquierda.

Tratamiento

La primera prioridad en el manejo de los pacientes con falla ventricular derecha aguda es el tratamiento de la enfermedad de base, especialmente si se trata de un tromboembolismo pulmonar, un defecto septal en un infarto de miocardio o una falla ventricular izquierda con repercusión sobre el ventrículo derecho. En este apartado se indican aspectos sintomáticos del tratamiento de la falla ventricular derecha aguda.

Aumento de la precarga. La expansión de volumen es un mecanismo importante por el cual el volumen minuto cardíaco puede ser restaurado cuando el flujo se reduce como resultado del aumento de la postcarga ventricular derecha o de la depresión de la contractilidad. El aumento de la precarga ventricular mejora la circulación en la vasoconstricción pulmonar aguda, en el síndrome de dificultad respiratoria aguda y en el infarto del ventrículo derecho.

Se debe tener presente que el aumento de la precarga es inicialmente más importante que el aumento en el estado inotrópico para contrarrestar una depresión del volumen de eyección del ventrículo derecho en los procesos agudos. Sin embargo, si coexiste una grave depresión de la contractilidad, como se puede observar en la contusión miocárdica o en el infarto agudo del ventrículo derecho, la capacidad del mismo para utilizar el mecanismo de Frank-Starling con el fin de aumentar el trabajo de eyección estará potencialmente limitado. Este límite lo impone la presión media de la arteria pulmonar, que no debe superar los 30 mm Hg. En definitiva, la expansión de volumen será efectiva para mantener el flujo al ventrículo izquierdo en el infarto de ventrículo derecho, sólo en ausencia de una presión arterial pulmonar exageradamente elevada.

A pesar de la importancia de asegurar un adecuado volumen venoso, existe un límite teórico para el uso de una sobrecarga de volumen en el intento de mantener el volumen minuto cardíaco. El aumento del volumen ventricular derecho potencialmente puede llevar a una disminución de la presión de lleno ventricular izquierdo, por la interdependencia ventricular, y a una regurgitación tricuspídea funcional. Por otra parte, la distensión parietal extrema puede dar lugar a una disminución del flujo sanguíneo coronario con la consiguiente isquemia asociada. En estas circunstancias es aconsejable mantener una presión venosa central próxima a los 15 mm Hg.

Optimización del ritmo. La competencia cronotrópica es crítica en pacientes con infarto agudo inferior y disfunción isquémica del VD. Estos pacientes están altamente expuestos al desarrollo de bradicardia, y además, no son capaces de aumentar su frecuencia sinusal en respuesta al bajo volumen minuto cardíaco, probablemente por el excesivo tono vagal, la isquemia o efectos farmacológicos. Las bradiarritmias se asocian con disincronía AV y pérdida de la contribución auricular a la performance ventricular. Aunque la atropina puede restaurar un ritmo fisiológico en algunos pacientes, generalmente se requiere el empleo de marcapasos. El marcapaseo ventricular en general es suficiente, en particular si la bradiarritmia es intermitente; sin embargo, algunos pacientes requieren un marcapaso secuencial.

Reducción de la postcarga ventricular derecha. El objetivo del empleo de vasodilatadores en la insuficiencia

ventricular derecha es mejorar el volumen minuto cardíaco derecho por reducción de la postcarga. Con este objetivo se han analizado múltiples drogas, incluyendo la prostaglandina E₁, el epoprostenol, el bosantan, el óxido nítrico inhalado y el sildenafil. En el capítulo de Hipertensión pulmonar se realiza un análisis detallado del empleo de las estrategias de reducción de la postcarga ventricular derecha.

La vasoconstricción pulmonar producida por la hipoxia puede contribuir a la elevación de la resistencia vascular pulmonar que existe en la EPOC, SDRA, enfermedad intersticial pulmonar, tromboembolismo pulmonar y otros procesos asociados con hipoxemia. En tales casos, la terapéutica con oxígeno puede ser beneficiosa, y es particularmente destacable el descenso de la presión pulmonar que ocurre en pacientes con EPOC tratados crónicamente con oxígeno.

Aumento de la contractilidad ventricular derecha. Mientras se espera que la terapéutica primaria dirigida a la causa de la falla ventricular derecha surja efecto, en general es necesario realizar un soporte con vasopresores e inotrópicos. El agente ideal debe aumentar la función ventricular derecha a través de un efecto inotrópico positivo y mejorar la perfusión a través de la producción de vasoconstricción periférica sin aumentar la resistencia vascular pulmonar. La norepinefrina, la epinefrina y las dosis elevadas de dopamina han demostrado tener efectos hemodinámicos favorables en pacientes con embolismo pulmonar agudo y fallo circulatorio. Los vasopresores también están indicados en forma inicial para compensar la hipotensión sistémica que puede resultar de los efectos vasodilatadores de los inotrópicos, cuando éstos son utilizados. La vasopresina, un potente vasopresor con cierto efecto inotrópico positivo, se ha utilizado en dosis bajas para tratar la hipotensión inducida por milrinona sin producir efectos desfavorables sobre el volumen minuto cardíaco ni sobre la presión arterial pulmonar.

En la falla cardíaca aguda, los inotrópicos aumentan la función biventricular, y por ello, el volumen minuto cardíaco. Sin embargo, los inotrópicos también tienen potentes efectos vasodilatadores, que pueden mejorar la postcarga ventricular derecha pero también pueden agravar o precipitar una hipotensión sistémica. El soporte hemodinámico con inotrópicos, así como con vasopresores, puede complicarse por sus efectos proarrítmicos. Cuando se utilizan en asociación con los vasopresores, los inotrópicos retienen sus efectos beneficiosos sobre el volumen minuto cardíaco sin producir hipotensión ni disminución de la perfusión sistémica y coronaria. Los inotrópicos habitualmente utilizados son la dobutamina y la milrinona. El isoproterenol, un agente β agonista no selectivo con efectos inotrópico y cronotrópico positivos, se utiliza luego del trasplante cardíaco con falla ventricular derecha aguda por sus efectos vasodilatadores pulmonares. Una nueva clase de inotrópicos, los sensibilizadores del calcio (levosimendan) puede desempeñar un rol importante en el soporte de pacientes con falla ventricular derecha aguda. Esta droga aumenta la contractilidad cardíaca sin efectos desfavorables sobre la función diastólica y sin aumentar el consumo de oxígeno por el miocardio.

El soporte hemodinámico de pacientes con falla ventricular derecha descompensada generalmente requiere del aporte combinado de vasopresores e inotrópicos (Fig. 31/6). Los pacientes normotensos con evidencias de disminución del volumen minuto cardíaco deben iniciar terapéutica inotrópica, con adición de vasopresores si se produce

hipotensión. Los pacientes hipotensos con disminución del volumen minuto cardíaco deben recibir primero vasopresores y luego inotrópicos si el volumen minuto cardíaco continúa siendo bajo. La vasopresina puede evitar la exacerbación de la taquicardia. Si el volumen minuto cardíaco continúa siendo bajo a pesar del empleo de vasopresores e inotrópicos, puede ser beneficioso emplear un vasodilatador pulmonar como el óxido nítrico, en caso de existir hipertensión pulmonar.

Terapia anti-isquemia. La reperfusión de la arteria coronaria ocluida es beneficiosa y debe ser el objetivo primario en presencia de un infarto agudo del ventrículo derecho. Por otra parte, el tratamiento se debe focalizar en optimizar el aporte y la demanda de oxígeno; sin embargo, teniendo en cuenta que prácticamente todos los agentes anti-isquemia ejercen efectos hemodinámicos, se debe ser muy cauto en la administración de los mismos. Específicamente, los β bloqueantes y ciertos bloqueantes cálcicos pueden reducir la frecuencia cardíaca y aumentar el riesgo de bradiarritmias, mientras que las propiedades vasodilatadoras de los nitritos y de los bloqueantes cálcicos pueden ser deletéreas en pacientes cuya función ventricular depende de la volemia. Debido a que la performance del VD en estos pacientes depende de la contractilidad septal durante la sístole, el efecto inotrópico potencialmente negativo de los β bloqueantes y ciertos bloqueantes cálcicos también puede ser desfavorable. En función de lo dicho, estas drogas sólo deben ser utilizadas cuando están claramente indicadas y bajo monitoreo estricto de los efectos hemodinámicos adversos.

Dispositivos de asistencia mecánica. El balón de contrapulsación puede ser beneficioso en pacientes con infarto de VD e hipotensión severa y refractaria por bajo volumen minuto. Aunque el balón no mejora directamente la performance del VD, contribuye a mejorar la presión de perfusión coronaria en pacientes muy hipotensos. Debido a que el flujo sanguíneo al VD depende de la presión de perfusión, el balón puede mejorar dicha perfusión y favorecer la función ventricular, en particular si la arteria se ha reperfundido o existen vasos colaterales. El balón también puede mejorar la función VI

en pacientes con hipotensión y depresión de la misma. Debido a que la función del VD depende en gran parte de la contracción del septum, la mejoría de la perfusión de éste también puede contribuir a la mejoría global. Los dispositivos de asistencia directa del VD no han sido estudiados extensamente en pacientes con infarto del VD, pero pueden mejorar la hemodinamia, y en pacientes con hipotensión refractaria a todas las otras medidas, pueden ser utilizados, en general como un puente al trasplante cardíaco.

Empleo de asistencia respiratoria mecánica. Los efectos de la ventilación mecánica sobre la función ventricular derecha son relativamente complejos, ya que involucran tanto una disminución de la precarga como un aumento de la postcarga. La PEEP tiene escaso efecto en la función ventricular derecha cuando ésta es normal o está muy poco deprimida, pero cuando la misma está deteriorada puede producir un aumento de los volúmenes de fin de diástole y de fin de sístole, y una mayor depresión de la contractilidad. En estos casos, la desviación del septum hacia la izquierda puede determinar una gran reducción del volumen de llenado diastólico del ventrículo izquierdo, conduciendo a un verdadero taponamiento diastólico del mismo.

Tratamiento quirúrgico. Las estrategias quirúrgicas destinadas al tratamiento de la falla ventricular derecha son limitadas. Las opciones corrientes incluyen la septostomía atrial, los procedimientos de exclusión total del VD, y en última instancia, el trasplante cardíaco.

La septostomía atrial se ha utilizada en la hipertensión pulmonar severa con fallo ventricular derecho concomitante. La creación de un *shunt* a nivel auricular permite la descompresión del lado derecho, una reducción de la presión de fin de diástole VD, una disminución de la tensión parietal y una mejoría de la contractilidad. Aunque el *shunt* D-I conduce a una desaturación de oxígeno, el aumento en el llenado del lado izquierdo aumenta el volumen minuto cardíaco y parece mejorar la disponibilidad de oxígeno. La septostomía auricular generalmente se considera cuando todas las otras intervenciones han fracasado.

La exclusión VD total es un procedimiento que se ha desa-

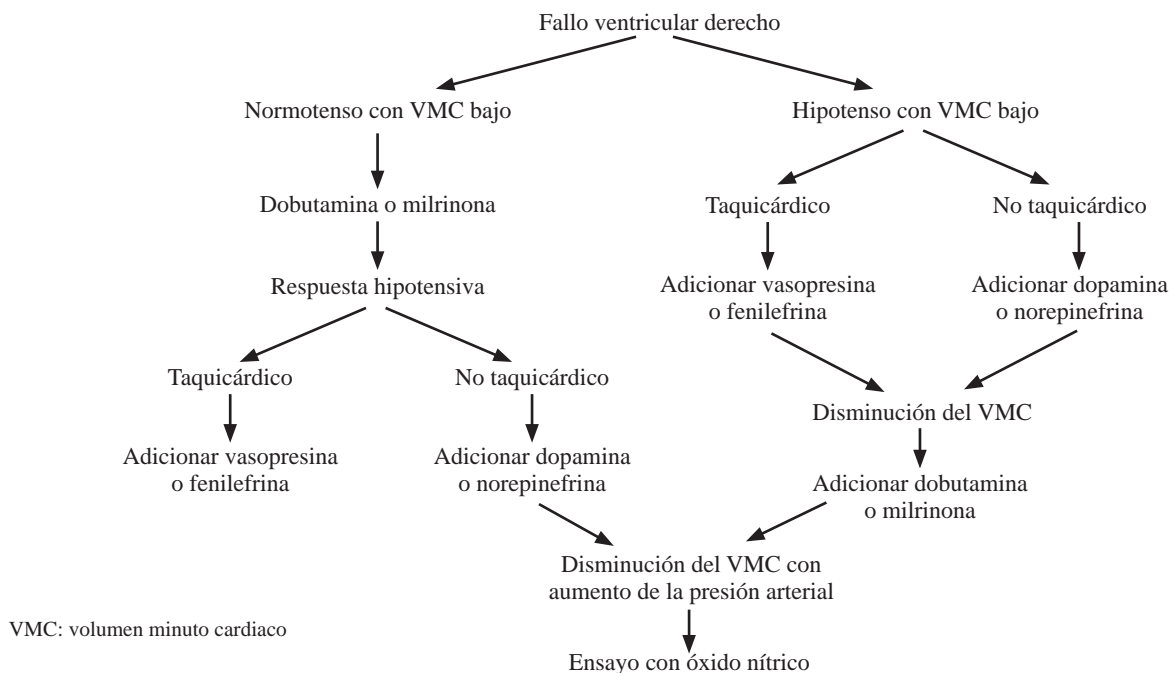


Fig. 31/6. Soporte hemodinámico en la falla ventricular derecha.

rollado para tratar la falla VD aislada en su estadio final, en el contexto de una sobrecarga de volumen del lado derecho. El procedimiento involucra la resección de toda la pared libre del VD a través del surco atrioventricular, el cierre de la válvula tricúspide, la diversión del seno coronario hacia la aurícula izquierda, y la creación de una conexión cavopulmonar. Este procedimiento ha sido evaluado en pacientes con displasia arritmogénica del VD y en la anomalía de Ebstein.

El trasplante cardíaco puede ser considerado en pacientes con falla VD, aunque en general estos son malos candidatos para el procedimiento. La falla VD severa por sí es un factor de riesgo para un trasplante no exitoso. La falla VD secundaria al tromboembolismo pulmonar recurrente produce una hipertensión pulmonar crónica que puede ser tratada con la tromboembolotomía quirúrgica.

BIBLIOGRAFÍA

- Beaulieu Y., Marik P.: Bedside ultrasonography in the ICU. Part 1. *Chest* 128:881-2005
- Biondi J., Schulman D., Wiedemann H.: Mechanical heart-lung interaction in the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 11:691-1990
- Bleeker G., Steendijk P., Holman E.: Acquired right ventricular dysfunction. *Heart* 92:(Suppl I):i14-2006
- Bleeker G., Steendijk P., Holman E.: Assessing right ventricular function: the role of echocardiography and complementary technologies. *Heart* 92:(Suppl I):i19-2006
- Bloss F., Sibbald W.: Cardiocirculation in sepsis. En Reinhart K., Eyrich K., Sprung C. (Edit.): *Sepsis: Current perspectives in pathophysiology and therapy*. Springer-Verlag, Berlin 1994
- Bollaert P., Bauer P., Audibert G.: Effects of epinephrine on hemodynamics and oxygen metabolism in dopamine resistant septic shock. *Chest* 98:949-1990
- Cecconi M., Johnston E., Rhodes A.: What role does the right side of the heart play in circulation? *Critical Care* 19(Suppl 3):S5 (doi:10.1186/cc4832) 2006
- Chin K., Kim N., Rubin L.: The right ventricle in pulmonary hypertension. *Coronary Ar t Dis* 16:13-2005
- Colreavy F., Donovan K., Lee K.: Transesophageal echocardiography in critically ill patients. *Crit Care Med* 30:989-2002
- Cunio R., Schaer G., Parker M.: The coronary circulation in human septic shock. *Circulation* 73:637-1986
- Goldstein J.: Right heart ischemia: pathophysiology, natural history and clinical management. *Prog Cardiovasc Dis* 40:325-1998
- Goldstein J.: Pathophysiology and clinical management of right heart ischemia. *Curr Opin Cardiol* 14:329-1999
- Jacobs A., Leopold J., Bates E.: Cardiogenic shock caused by right ventricular infarction: a report from the SHOCK registry. *J Am Coll Cardiol* 41:1273-2003
- Jardin F., Brun Ney D., Auvert B.: Sepsis related cardiogenic shock. *Crit Care Med* 18:1055-1990
- Jardin F., Vieillard-Baron A.: Monitoring of right-sided heart function. *Curr Opin Crit Care* 11:271-2005
- Kucher N., Rossi E., De Rosa M.: Massive pulmonary embolism. *Circulation* 113:577-2006
- Leithner C., Podolsky A., Globits S.: Magnetic resonance imaging of the heart during PEEP ventilation in normal subjects. *Crit Care Med* 22:426-1994
- Maeder M., Fehr T., Rickli H.: Sepsis-associated myocardial dysfunction. *Chest* 129:1349-2006
- Mebazaa A., Karpati P., Renaud E.: Acute right ventricular failure: from pathophysiology to new treatments. *Intensive Care Med* 30:185-2004
- McLean A., Huang S.: Intensive care echocardiography. En Vincent J. (Edit): *2006 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Springer, Berlin, 2006

- Murali S.: Pulmonary arterial hypertension. *Curr Opin Crit Care* 12:228-2006
- Piazza G., Goldhaber S.: The acutely decompensated right ventricle: pathways for diagnosis and management. *Chest* 128:1836-2005
- Pfisterer M.: Right ventricular involvement in myocardial infarction and cardiogenic shock. *Lancet* 362:392-2003
- Pinsky M.: Hemodynamic effects of mechanical ventilation. *Applied Cardiop Pathoph* 3:219-1990
- Pinsky M., Desmet J., Vincent J.: Effect of positive end expiratory pressure on right ventricular function in humans. *Am Rev Respir Dis* 146:681-1992
- Romand J., Shi W., Pinsky M.: Cardiopulmonary effects of positive pressure ventilation during acute lung injury. *Chest* 108:1041-1995
- Scharf S.: Cardiovascular effects of positive pressure ventilation. *J Crit Care* 7:268-1992
- Slame M., Maizel J.: Echocardiographic measurement of ventricular function. *Curr Opin Crit Care* 12:241-2006
- Sibbald W., Driedger A., Lee Myers M.: Biventricular function in the ARDS. *Chest* 84:126-1983
- Society of Critical Care Medicine Review Course: *Severe Myocardial Dysfunction*. San Antonio, Texas, 1998
- Van Mieghem C., Sabbe M., Knockaert D.: The clinical value of the ECG in noncardiac conditions. *Chest* 125:1561-2004
- Vieillard Baron A., Pirm S., Chergui K.: Echo-Doppler demonstration of acute cor pulmonale at the bedside in the medical intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 166:1310-2002
- Welsh D., Summer W., DeBoisblanc B.: Hemodynamic consequences of mechanical ventilation. *Clin Pulm Med* 6:52-1999
- Zehender M., Kasper W., Kauder E.: Right ventricular infarction as an independent predictor of prognosis after acute inferior myocardial infarction. *N Engl J Med* 328:981-1993

CAPÍTULO 32

Arritmias en unidades de cuidados intensivos

DRES. ALFREDO DEL RÍO (H) Y
JORGE GONZÁLEZ ZUELGARAY

INTRODUCCIÓN

Las arritmias constituyen una importante causa de internación en Unidades de Cuidados Intensivos y en Unidades Coronarias, siendo el segundo motivo de ingreso cardiológico, luego de la cardiopatía isquémica. En un relevamiento de datos de Unidades Coronarias de la Ciudad de Rosario se comprobó que de 764 pacientes internados, el 23% presentó alguna clase de arritmia como motivo de internación. Sobre el total de pacientes internados por arritmias, el 66% presentó taquicardias supraventriculares, de las cuales el 60% fueron fibrilaciones auriculares, el 20% aleteos auriculares y el 20% taquicardias paroxísticas supraventriculares; el 22% presentó bradiarritmias, y el 12% arritmias ventriculares.

Para el análisis de cualquier arritmia, es conveniente seguir una secuencia ordenada de estudio, según lo indicado en la Tabla 32/1.

Para simplificar el estudio de los trastornos del ritmo, es conveniente agruparlos en arritmias lentas o bradiarritmias y arritmias rápidas o taquiarritmias.

BRADIARRITMIAS

Se denomina bradicardia a todo ritmo menor de 60 latidos por minuto. Las bradiarritmias pueden deberse a un funcionamiento anormal del nódulo sinusal o a la existencia de un bloqueo a nivel del nódulo aurículo ventricular.

DISFUNCIÓN DEL NÓDULO SINUSAL

Corresponde habitualmente a una patología degenerativa del nódulo sinusal que se asocia con una hipofunción del mismo. La cardiopatía isquémica se asocia frecuentemente con esta enfermedad. Las causas farmacológicas incluyen el uso de drogas con efecto cronotrópico negativo, tales como β bloqueantes, antagonistas del calcio, amiodarona, digital, etc. El hipotiroidismo y ciertas patologías abdominales que incrementan el tono vagal constituyen causas secundarias.

Los pacientes pueden permanecer asintomáticos durante períodos prolongados, sobre todo cuando la disfunción no es severa. Los síntomas más comunes son fatiga, astenia, pérdida de la capacidad funcional, disnea de esfuerzo, bradipsiquia, insomnio, irritabilidad, pérdida de la memoria; también es frecuente la presencia de palpitaciones. En algunos casos el bajo gasto cardiaco y la isquemia cerebral resultante se pueden asociar con mareos, presíncope y síncope.

Electrocardiográficamente es característico el hallazgo de bradicardia sinusal extrema y de bloqueos sinoauriculares que se expresan en el electrocardiograma como pausas o paros sinusales (Fig. 32/1 a). El bloqueo sinoauricular tipo Mobitz I se caracteriza por el acortamiento gradual de los intervalos P-P en los ciclos que preceden a una pausa. El bloqueo sinoauricular Mobitz II se caracteriza por la falta inesperada de una onda P. También es frecuente el hallazgo de extrasístoles auriculares mono o polifocales, y colgajos de taquicardias auriculares que generan el síndrome taquicárdico-bradicárdico (taqui-bradi). Muchas veces el ritmo sinusal es reemplazado por algún ritmo subsidiario auricular bajo o de la unión aurículo-ventricular. En un 10 a 15% de los casos se asocian bloqueos en la conducción a nivel del haz de His y sus ramas. Estos hallazgos electrocardiográficos son variables y no son permanentes. A medida que la enfermedad progresa los mismos se hacen más constantes. En el 5 al 10% de los pacientes se produce una progresión hacia un bloqueo A-V de alto grado.

El agrandamiento de la aurícula izquierda, los episodios de taquiarritmias auriculares y de fibrilación auricular paroxística son los predictores más sensibles de la evolución hacia la fibrilación auricular crónica, cuya prevalencia es del 3% por año. El manejo farmacológico

Tabla 32/1. Reconocimiento de una arritmia.

1.- Localizar la onda P:
Es visible?
Frecuencia
Morfología
2.- Relación P-QRS:
1:1
Más P que QRS
Más QRS que P
P antes que QRS: análisis del PR
QRS antes que P: evaluar constante R-P
3.- Analizar el QRS:
Fino: supraventricular
Grueso: supraventricular con conducción aberrante ventricular
4.- Otras claves:
Respuesta al masaje del seno carotideo
Latidos de captura o de fusión
Respuesta QRS regular o irregular
Latidos agregados
5.- Contexto clínico:
Infarto de miocardio
Paciente joven con taquicardia compleja

de la fibrilación auricular paroxística es a menudo difícil debido al agravamiento de la bradicardia que producen las drogas antiarrítmicas.

Es frecuente que la disfunción del nódulo sinusal se halle asociada a un componente de hipersensibilidad del seno carotídeo. Mediante la compresión carotídea pueden desenmascarse paros y pausas sinusales que de otra manera pasarían desapercibidos.

El monitoreo electrocardiográfico Holter de 24 horas es el estudio que tiene el mayor rendimiento diagnóstico en esta enfermedad. La presencia de pausas de más de tres segundos debido a paros o pausas sinusales es típico, siendo también frecuente hallar extrasístoles auriculares y colgajos de taquicardia auricular. En general existe bradicardia sinusal durante todo el registro y se evidencia un déficit cronotrópico.

La prueba ergométrica es otro test que está indicado para establecer el diagnóstico de insuficiencia cronotrópica. La incapacidad de superar frecuencias de 100 lpm es un dato indicativo valioso de insuficiencia cronotrópica. Siempre es importante establecer si la bradicardia no es a consecuencia del entrenamiento físico intenso, como ocurre en los atletas (Fig. 32/1b).

El estudio electrofisiológico tiene una alta especificidad para el diagnóstico de este trastorno, pero su sensibilidad es intermedia. Para mejorar el rendimiento algunos autores han propuesto la sensibilización farmacológica con bloqueantes cálcicos (verapamilo) pero esto puede llevar a resultados falsos positivos. Lo que se realiza es el estudio del tiempo de recuperación del nódulo sinusal.

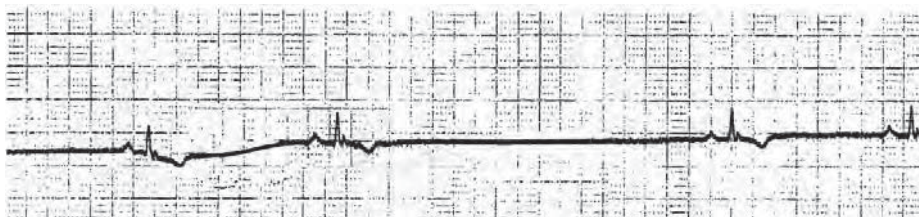


Fig. 32/1 a. Pausa sinusal en paciente con disfunción del nódulo sinusal.



Fig. 32/1 b. Bradicardia sinusal en sujeto sano sobreentrenado.

El pronóstico de la enfermedad del nódulo sinusal es bueno. En general altera más la calidad de vida de los pacientes que la sobrevida.

Con respecto a la terapéutica, el implante de un marcapasos definitivo logra un alivio completo de los síntomas. En esta enfermedad deben implantarse marcapasos AAIR, es decir dispositivos que estimulen y sensen la aurícula y que además brinden respuesta cronotrópica ante el ejercicio. La estimulación auricular no sólo conserva la sincronía aurículo-ventricular sino que también disminuye la incidencia de fibrilación auricular. También pueden estar indicados marcapasos DDDR que tienen la ventaja de estimular y sensar tanto la aurícula como el ventrículo, y también brindan soporte cronotrópico durante el ejercicio. Los marcapasos VVI o VVIR parecen aumentar la mortalidad de esta enfermedad benigna. Esto se debe a que la estimulación ventricular produce una disociación ventrículo-auricular que sobrecarga las cámaras auriculares induciendo fibrilación auricular, entidad mórbida que se asocia con la producción de accidentes cerebrovasculares embólicos.

BLOQUEOS AURÍCULO – VENTRICULARES

Bloqueo A-V de primer grado. El bloqueo A-V de primer grado no ocasiona bradicardia, es simplemente un retardo en la conducción del impulso desde el nódulo sinusal hasta el miocardio ventricular. Todos los impulsos auriculares son conducidos al ventrículo, es decir todas las ondas P son seguidas por un complejo QRS. Electrocardiográficamente se evidencia por la presencia de un intervalo PR prolongado (mayor de 200 msec.) (Fig. 32/2). El entrecimiento de la conducción puede producirse en la aurícula (trastorno de conducción intraauricular), en el nódulo A-V que es lo más frecuente cuando el QRS es angosto, o en el sistema His-Purkinje, en general asociado a un QRS ancho. Los P-R más largos en general se asocian con retardos en la conducción a nivel del nódulo A-V.

Bloqueo A-V de segundo grado. En este grado de bloqueo sólo algunas ondas P son seguidas por un complejo QRS, es decir que algunos impulsos auriculares son conducidos al ventrículo y otros no. El bloqueo A-V de segundo grado puede ser de dos tipos: Mobitz I y Mobitz II.

Bloqueo A-V de segundo grado tipo Mobitz I. Este bloqueo, también llamado tipo Wenckebach, se caracteriza por el alargamiento progresivo del intervalo P-R, hasta que un impulso auricular se bloquea y no va seguido de despolarización ventricular. Electrocardiográficamente se observa que las ondas P son conducidas con intervalos P-R cada vez más prolongados hasta que una onda P se bloquea y no va seguida de QRS (Fig. 32/3).

Con respecto al nivel del bloqueo, el Mobitz I en general es suprahisiano, es decir que ocurre por lo común a nivel del nódulo A-V. En raras ocasiones puede ocurrir

en el sistema His-Purkinje, en general en estos casos la conducción hacia el ventrículo se hace con aberrancia de rama, es decir que se acompaña de un QRS ancho. En los casos de Wenckebach infrahisiano la prolongación del P-R muchas veces es poco evidente por lo que es necesario una medición minuciosa de los intervalos P-R en el ECG. En el bloqueo A-V de tipo Wenckebach es común que se observe una relación A/V 3:2 o 4:3, relaciones 6/5 o mayores son menos frecuentes.

Bloqueo A-V de segundo grado tipo Mobitz II. Se caracteriza por el súbito bloqueo de una o más ondas P, sin que medien alargamientos progresivos de los intervalos P-R. Este tipo de bloqueo no existe en el nódulo A-V, por lo que el nivel de bloqueo es siempre distal a esta



Fig. 32/2. Bloqueo A-V de primer grado.

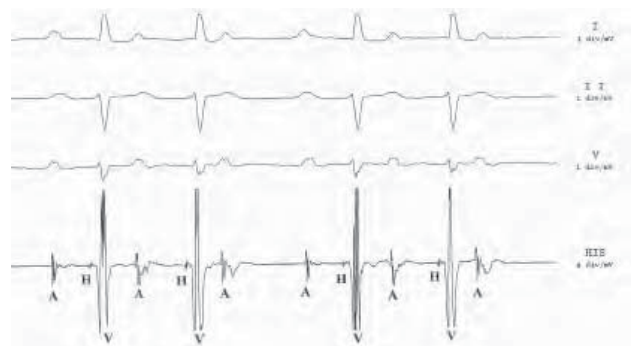


Fig. 32/3. Bloqueo A-V de segundo grado tipo Wenckebach.

Se observa desde arriba hacia abajo: electrocardiograma de superficie, derivaciones D1, D2 y V1; seguidos de registro endocavitario de la actividad del haz de His. A: potencial auricular, V potencial ventricular y H potencial del His. Observese como el intervalo P-R se va prolongando hasta que una onda P no conduce. El alargamiento del intervalo P-R se hace a expensas del intervalo A-H (conducción nodal A-V).

estructura, es decir intra o infrahisiano. El pronóstico de este bloqueo es peor que el anterior ya que la evolución a bloqueo A-V completo es frecuente e inesperada (Fig. 32/4). En general se asocia a bloqueos de rama previos. La confirmación diagnóstica de este tipo de bloqueo es indicación de implantar un marcapasos definitivo. El estudio electrofisiológico es de gran utilidad para certificar el nivel de bloqueo y confirmar la necesidad o no del implante de un marcapasos definitivo.

Bloqueo A-V 2:1. En este caso se observa que alternadamente una onda P conduce mientras que la siguiente se bloquea (Fig. 32/5). En estos casos no se puede precisar si el bloqueo es Mobitz I o II porque no hay secuencia para observar si los P-R se van alargando o si existe un súbito bloqueo de una onda P. El masaje del seno carotídeo puede desenmascarar un bloqueo a nivel nodal cuando aumenta el grado de bloqueo y se observan varias ondas P que no son conducidas, o un nivel infrahisiano cuando se produce una mejoría en la conducción, es decir que conduce 1 a 1.

Bloqueo A-V de tercer grado o completo. Se caracteriza por la ausencia de conducción de los estímulos auriculares hacia el miocardio ventricular, es decir que ninguna onda P va seguida de QRS conducido. Electrocardiográficamente se observa una disociación aurículo-ventricular en la que los intervalos P-P y los R-R no guardan relación entre sí. Cada cámara late independientemente (Fig. 32/6).

Las causas que pueden producir este tipo de bloqueo incluyen: 1) la calcificación del anillo mitral y del esqueleto conectivo cardiaco o enfermedad de Lev, 2) la fibrosis idiopática del His-Purkinje o enfermedad de Lenegre, 3) causas inflamatorias como las miocarditis, 4) hipertono vagal, 5) la isquemia rara vez es causa de bloqueo A-V completo. Para adjudicarle causalidad debe haber relación directa entre los fenómenos isquémicos y la producción del bloqueo (Ej: alteraciones del segmento ST en el ECG en el momento del bloqueo), 6) bloqueo A-V inducido por radiofrecuencia.

Si el nivel del bloqueo es infrahisiano los QRS en general son anchos y ectópicos. Al haber un bloqueo total de la conducción a nivel del His-Purkinje, toma el comando de la activación ventricular un ritmo idioventricular muy lento (30 a 40 lpm) que se origina en la red de Purkinje o en el propio miocardio ventricular. Este es un ritmo inestable que puede evolucionar al agotamiento y a la asistolia. Si el nivel de bloqueo es nodal, puede tomar el comando ventricular un ritmo hisiano o fascicular que logra una frecuencia cardiaca mayor (50 o 60 lpm). En estos casos el QRS puede ser angosto o tener apariencia de aberrancia de rama; estos ritmos son más estables.

En los bloqueos A-V completos con ritmos de escape altos, puede emplearse una infusión endovenosa de isoproterenol, que en general es efectiva para aumentar la frecuencia cardiaca y estabilizar al paciente.

Está indicado el implante de un marcapasos transitorio en todo bloqueo A-V completo con ritmo de escape idioventricular. Aunque el paciente esté estable la bradicardia extrema es causa de prolongación de la repolarización ventricular y torsión de punta con el consiguiente riesgo de fibrilación ventricular y muerte. En estos casos, el isoproterenol en general no produce un aumento de la frecuencia cardiaca y puede ocasionar arritmia ventricular. El marcapaseo transitorio debe ser utilizado por poco tiempo, lo ideal son horas, hasta tanto se consiga

implantar el marcapasos definitivo. El marcapaseo transitorio prolongado puede asociarse con importantes complicaciones, como ser el desplazamiento del catéter con producción de asistolia por supresión por sobreestimulación del foco de escape, inducción de arritmia ventricular irritativa y bacteriemia en un paciente que va a recibir una prótesis endovascular.

El bloqueo A-V completo se produce en el 20% de los casos de infarto agudo de cara inferior, sobre todo en las primeras 24 a 48 horas. En general su duración es menor de 12 horas y la progresión a bloqueo A-V completo persistente es excepcional. En estos casos puede utilizarse una infusión de aminofilina que antagoniza el efecto de la adenosina, sustancia que interviene en la fisiopatología

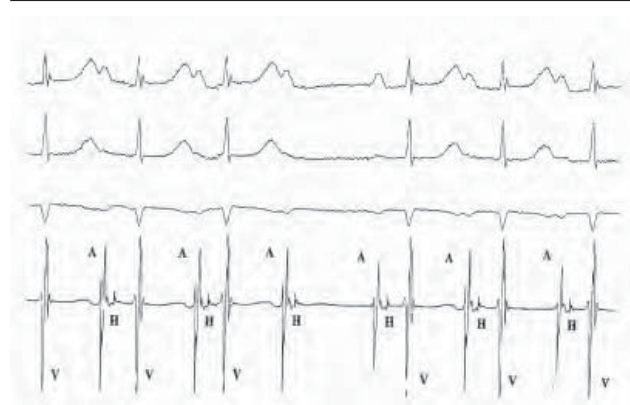


Fig. 32/4. Bloqueo A-V de segundo grado tipo Mobitz II. Se observan registros de electrocardiograma de superficie, derivaciones D1, D2 y V1. El registro de abajo corresponde a la activación del haz de His (A: potencial auricular, V: potencial ventricular y H: potencial del His). La onda P se bloquea después de la activación del His. Bloqueo infranodal.

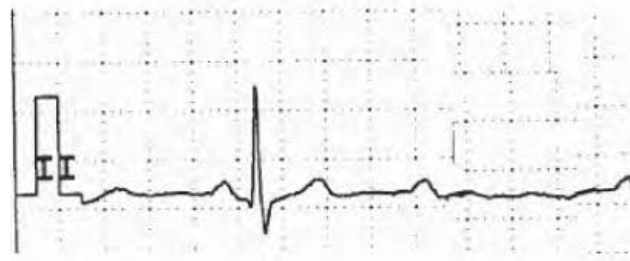


Fig. 32/5. Bloqueo A-V 2:1.

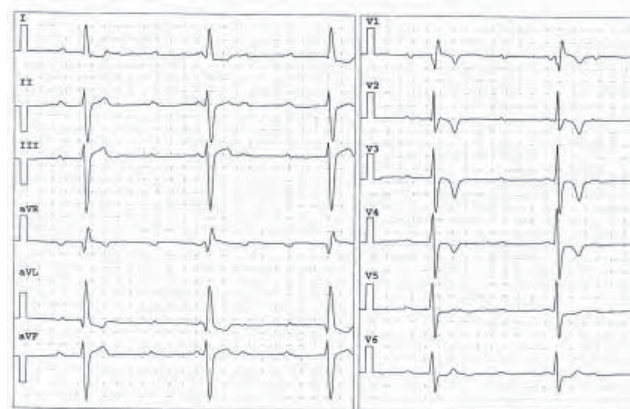


Fig. 32/6. Bloqueo A-V completo.

de este tipo de bloqueo. Esta arritmia también puede responder a la administración de atropina, cuando la causa es un hipertono vagal.

BLOQUEOS FASCICULARES

El análisis de los bloqueos fasciculares no se desarrollará en este capítulo. Se debe destacar que la coexistencia de deterioro en la conducción en dos ramas del haz de His hace más probable la progresión a bloqueo A-V completo. Así, la presencia de bloqueo de rama derecha más hemibloqueo posterior tiene gran valor predictivo en tal sentido. En el bloqueo de rama alternante (derecha e izquierda) la progresión a bloqueo A-V completo es tan frecuente que está indicado el implante de un marcapasos definitivo sin mediar otros estudios. En el bloqueo de rama derecha asociado a hemibloqueo anterior lo mismo que en el bloqueo de rama izquierda de alto grado la progresión a bloqueo A-V completo es del 3 a 5% por año. El intervalo PR no es un indicador confiable para predecir la progresión a un bloqueo A-V completo.

BRADICARDIAS EN EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

En el infarto agudo de miocardio son comunes distintas formas de bradicardia, en particular en asociación con lesiones de la arteria coronaria derecha. La bradicardia sinusal se produce en el 30 a 40% de los casos, el bloqueo AV Mobitz I en el 4 al 10%, y el bloqueo AV de tercer grado en el 5 al 8%. En los infartos de cara inferior, estas bradiarritmias parecen ser primariamente debidas a un aumento del tono vagal y a la liberación local de adenosina más que al daño celular del sistema de conducción. Como tal, el tratamiento con atropina o aminofilina habitualmente es efectivo. Como regla general, excepto que sean sintomáticas, las bradicardias en el contexto del infarto agudo de miocardio no son una indicación para marcapaso transvenoso, en la medida en que el QRS permanezca estrecho. Un complejo QRS ancho implica una lesión del sistema de conducción por debajo del nódulo AV y puede reflejar ya sea una lesión previa del sistema de conducción o un infarto extenso. En la Tabla 32/2 se indican recomendaciones generales para el tratamiento de la bradicardia asintomática en el IAM.

EMPLEO DE MARCAPASOS

Tipos de marcapasos

Existen diferentes tipos de marcapasos de acuerdo a la cámara que sensan o estimulan. En el año 1974 se propuso un código de 3 letras con el fin de clasificar los distintos tipos de marcapasos. La primera letra indica la o las cámaras estimuladas: V para el ventrículo, A para la aurícula y D para ambas. La segunda letra señala la o las cámaras sensadas, A

cuando es capaz de sensar la actividad auricular, V cuando sensa la actividad ventricular y D cuando sensa en ambas cámaras. Finalmente la última letra brinda información respecto a la respuesta al sensado, I cuando al sensar actividad en una cámara inhibe la descarga de espiga, O cuando no sensa actividad (siempre descarga espiga), T cuando al sensar actividad emite una espiga y D cuando al sensar una actividad en la aurícula se inhibe en esta cámara y emite una espiga en la cámara ventricular después de una demora o intervalo A-V. Este código ha tenido varias ampliaciones por el aumento en la complejidad de los marcapasos, pero su análisis está fuera de los alcances de este capítulo.

Indicaciones de marcapasos definitivo

En bloqueos aurículo - ventriculares adquiridos:

- 1) Bloqueo A-V completo en cualquier nivel anatómico. Sobre todo si existen síntomas, o pausas mayores de 3 segundos o ritmo de escape menor de 40 lpm, o si el paciente debe recibir drogas antiarrítmicas por arritmia ventricular.
- 2) Bloqueos A-V de segundo grado asociado a bradicardia sintomática.
- 3) Bloqueos A-V de segundo grado asintomático tipo Mobitz II.
- 4) Bloqueos A-V de segundo grado asintomático tipo Mobitz I infrahisiano.

En bloqueos bifasciculares o trifasciculares:

- 1) Cuando hay asociado un bloqueo A-V completo intermitente.
- 2) Cuando se asocia un bloqueo A-V de segundo grado infrahisiano.
- 3) Cuando existe intervalo H-V (en el estudio electrofisiológico) mayor a 100 mseg.

En disfunción sinusal:

- 1) Asociada a bradicardia sintomática.
- 2) Incompetencia cronotrópica sintomática.
- 3) Disfunción sinusal secundaria a drogas que son necesarias, asociada a bradicardia sintomática.

En hipersensibilidad del seno carotídeo:

- 1) Asociada a síncope recurrente que puede ser reproducido por compresión carotídea que induce pausa mayor de 3 segundos.

En síncope neurocardiogénico:

Respuesta cardioinhibitoria asociada a síncope recurrente que se pone de manifiesto en el estudio de Tilt Test (Fig. 32/7).

Elección del tipo de marcapasos y del modo de estimulación

Una vez que se ha tomado la decisión de implantar un marcapasos el médico debe elegir de una larga lista de generadores de marcapasos y catéteres-electrodos. La elección del generador incluye modelos uni o bicamerales, configuraciones uni o bipolares, presencia o no de respuesta en frecuencia, tipo de sensor utilizado y funciones avanzadas como cambio automático de modo, tamaño del generador, capacidad de la batería y costo. La elección de los catéteres-electrodos incluye polaridad, tipo de material, mecanismo de fijación y presencia o no de impedancia. Se deben tener en cuenta todas estas variables, sumadas a los parámetros programables del dispositivo para seleccionar el marcapasos que se adapta a cada paciente.

Para seleccionar el modo de estimulación se debe conocer el estado de la conducción A-V y la función del nódulo sinusal:

Tabla 32/2. Indicaciones de marcapaso temporario profiláctico en el infarto agudo de miocardio.

Ritmo	Indicado	No indicado
Bradicardia sinusal asintomática		X
Bloqueo AV de primer grado		X
Mobitz I asintomático		X
Mobitz II asintomático con QRS estrecho		X
Mobitz II asintomático con QRS ancho	X	
Bloqueo AV de tercer grado asintomático con QRS estrecho en infarto inferior	X	
Bloqueo AV de tercer grado con QRS ancho en infarto anterior	X	

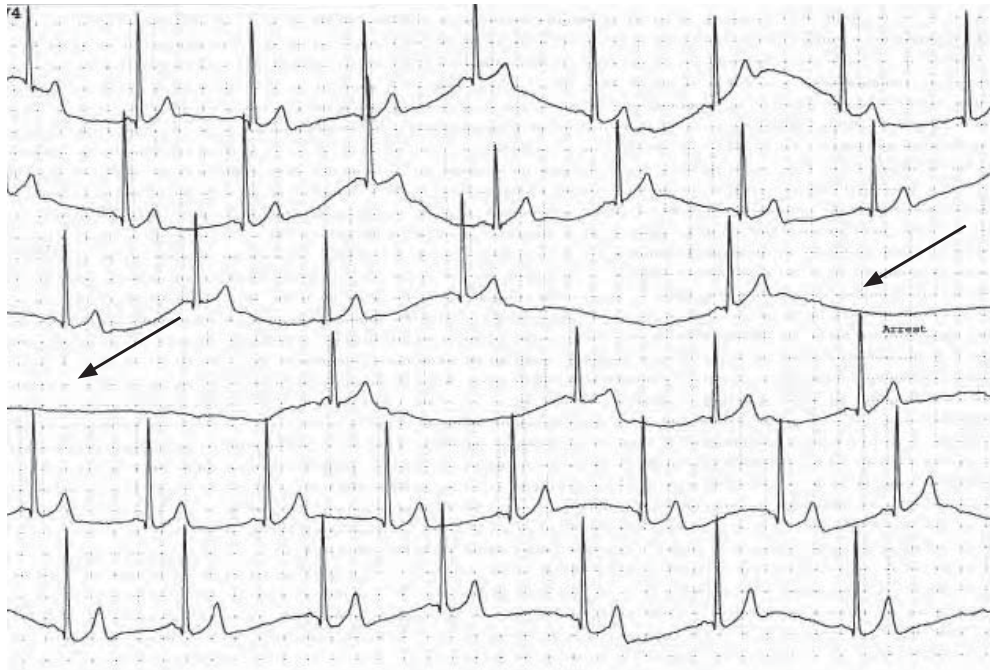


Fig. 32/7. Respuesta cardiorritmica durante un estudio de Tilt Test.

- 1) Si el paciente tiene un bloqueo A-V se debe conocer si la aurícula está o no en ritmo sinusal y si existen arritmias auriculares recurrentes:
 - Si está en ritmo sinusal y no hay disfunción del nódulo se debe implantar un marcapasos DDD o un VDD.
 - Si está en ritmo sinusal pero existe disfunción crónica se recomienda un marcapasos DDDR.
 - Si la aurícula está fibrilada en forma crónica se recomienda un VVIR.
 - Si existen taquiarritmias auriculares recurrentes conviene implantar un DDD más CAM (cambio automático de modo).
- 2) Si el paciente padece una disfunción del nódulo sinusal se debe conocer el estado de la conducción A-V:
 - Si la conducción A-V es normal se recomienda un marcapasos AAIR o DDDR.
 - Si existe algún trastorno en la conducción A-V lo más lógico es implantar un marcapasos DDDR. Si además existen taquiarritmias auriculares recurrentes se recomienda un DDDR más CAM.

Dada la complejidad creciente de los marcapasos en cuanto a modelos y funciones, la indicación, elección e implante del marcapasos óptimo debe ser realizada por profesionales con conocimiento y entrenamiento apropiados para lograr los mejores resultados con una efectividad fisiológica óptima. Posterior al implante el paciente con marcapasos requiere un cuidadoso seguimiento. Una óptima programación de los voltajes de salida, anchos de pulso e intervalos A-V disminuye marcadamente el gasto de batería y prolonga la vida del dispositivo.

Complicaciones de la estimulación cardíaca

Síndrome de marcapasos. Se trata de un conjunto de síntomas y signos que sobrevienen como consecuencia de una mala selección del tipo de marcapasos definitivo o de una inapropiada programación. En general se asocia a estimulación VVI con retroconducción ventrículo-auricular, en cuyo caso se produce primero la sístole ventricular e inmediatamente después la auricular. Esto genera un comportamiento

hemodinámico antifisiológico que altera el correcto llenado de las cámaras cardíacas con la consiguiente producción de insuficiencia cardíaca. También se puede observar este síndrome en la estimulación AAI con intervalo P-R prolongado e incluso en la estimulación DDD cuando existen trastornos de la conducción interauricular. Ocurre entre el 10 al 20% de los pacientes con marcapasos VVI. Los síntomas incluyen hipotensión, mareos, edemas en miembros inferiores, disnea por congestión pulmonar, fatiga, pulsaciones en el cuello, cefalea, dolor torácico, presíncope y síncope.

El tratamiento debe estar dirigido a optimizar el modo de estimulación para el paciente en particular, y en los casos de marcapasos DDD a la reprogramación utilizando ecocardiografía Doppler para seleccionar los parámetros que se asocian al mejor comportamiento hemodinámico.

Endless Loop Taquicardia. Se trata de una taquiarritmia mediada por marcapasos DDD o VDD cuyos complejos QRS son estimulados, es decir, tienen espiga (Fig. 32/8). Generalmente ocurre como resultado de la retroconducción de una extrasístole ventricular hacia la aurícula en un momento que el canal auricular del marcapasos puede sensorla. Esto gatilla una espiga ventricular que si vuelve a retroconducir hacia la aurícula vuelve a ser sensada y mantiene la taquicardia. También pueden desencadenarla extrasístoles auriculares, estimulación auricular subumbral, programación de intervalos A-V muy largos, programación VDD con frecuencias mínimas superiores a la sinusal, etc. Colocando un imán sobre la carcasa del marcapasos se logra interrumpir la taquicardia. El tratamiento definitivo debe realizarse reprogramando el dispositivo.

TAQUIARRITMIAS

Se denomina taquicardia a todo ritmo cardíaco cuya frecuencia supera los 100 latidos por minuto. Una forma útil de clasificar a las taquiarritmias es en función de la duración del QRS. Si el QRS dura más o menos de 120 mseg se las puede clasificar en taquicardias con QRS angosto o con QRS ancho.



Fig. 32/8. *Endless Loop* taquicardia inducida por marcapasos. Paciente con marcapasos doble cámara que consulta por palpitaciones.

TAQUICARDIAS CON QRS ANGOSTO

Las taquicardias cuyos QRS duran menos de 120 mseg siempre tienen un origen supraventricular, es decir que se pueden originar en las aurículas, en el nódulo A-V o en el haz de His. Las mismas pueden ser regulares o irregulares.

Fibrilación auricular

La fibrilación auricular es la arritmia cardíaca sostenida más frecuente, con una prevalencia elevada en la población de edad avanzada. Aunque es responsable de aproximadamente el 34% de las hospitalizaciones relacionadas con arritmias en EE.UU., es particularmente problemática en el postoperatorio, ya que retarda la descarga, con importantes implicancias en los costos y en el uso de los recursos. Es especialmente frecuente luego de la cirugía cardíaca, ocurriendo en alrededor del 26,7% de los casos.

La fibrilación auricular se caracteriza electrocardiográficamente por la ausencia de ondas P, tremulación de la línea de base e intervalos RR irregulares (Fig. 32/9). Generalmente se acompaña de una frecuencia ventricular rápida, pero en determinadas ocasiones, tales como la intoxicación digitalica o la asociación con β bloqueantes o bloqueantes cálcicos, la frecuencia ventricular puede ser lenta.

Su fisiopatología corresponde a la presencia de múltiples circuitos reentrantes del tipo *leading circle*, en los que la cola de repolarización está casi en contacto con la cabeza de despolarización. Para que se inicie una fibrilación auricular Moe propuso que deben coexistir al menos seis a ocho circuitos reentrantes dentro de las aurículas, estas ondas van dando origen a ondas hijas y así se originan múltiples circuitos

reentrantes intraauriculares que sostienen la arritmia.

La longitud de onda de un circuito o tejido se puede definir como el producto entre la velocidad de conducción por ese tejido y la longitud del frente de onda. Mientras menor sea la longitud de onda del tejido mayor será la probabilidad de que se generen múltiples circuitos reentrantes que originen una fibrilación auricular. Los fármacos que tienden a revertir la fibrilación auricular actúan aumentando la longitud del frente de onda, prolongando el período refractario auricular. Otro concepto importante es que la fibrilación auricular engendra o mantiene a la fibrilación auricular, esto obedece a un remodelamiento electrofisiológico de las cámaras auriculares, lo que hace más difícil revertir una fibrilación auricular cuanto más antigua sea.

El diagnóstico de la fibrilación auricular requiere la documentación de la arritmia en el ECG. En pacientes con sospecha de episodios paroxísticos, es recomendable la realización de un monitoreo Holter para el diagnóstico. Muchos cardiólogos realizan un ecocardiograma como parte de la evaluación de los pacientes con fibrilación auricular, habitualmente para el diagnóstico de una enfermedad cardíaca estructural de base. El ecocardiograma también es útil para reconocer la presencia o ausencia de factores embolígenos y establecer la conducta apropiada de anticoagulación.

Una serie de guías recientes han simplificado la clasificación de la fibrilación auricular. Un primer episodio detectado de FA se considera como una entidad separada, reconociendo que no existe certeza respecto a la duración del episodio y a la presencia de episodios previos no reconocidos. Esta eventualidad se considera como "evento inicial". La FA puede



Fig. 32/9. Fibrilación auricular.

o no recurrir posteriormente. Cuando un paciente presenta dos o más episodios, la FA se considera "recurrente". Si la FA termina en forma espontánea dentro de los siete días, y en la mayoría de los pacientes ello ocurre dentro de las 48 horas, se denomina "paroxística". Si la FA no es autolimitada, se conoce como "FA persistente". La terminación de la FA que no es autolimitada mediante terapéutica farmacológica o eléctrica no cambia la denominación de FA persistente. La FA persistente puede ser la primera presentación o la culminación de episodios recurrentes o paroxísticos. La FA persistente incluye casos de larga duración en los cuales la cardioversión no está indicada, llevando habitualmente a una FA permanente. La terminología precedente se aplica a episodios de FA de al menos 30 segundos y en los cuales no se reconoce una causa reversible. La FA que es secundaria a una condición precipitante, tal como infarto agudo de miocardio, cirugía cardíaca, miocarditis, pericarditis, hipertiroidismo, embolismo pulmonar o enfermedad pulmonar aguda, se considera como una entidad separada, denominada "FA secundaria". En estos casos, es poco probable que la FA recurra o tenga algún significado pronóstico luego de la eliminación de la causa que la produjo.

La fibrilación auricular es una entidad con importante morbimortalidad, fundamentalmente por formación de trombos en el interior de las aurículas que pueden producir embolias y por el remodelamiento miocárdico que puede conducir a la dilatación de las cámaras cardíacas.

Independientemente de la clasificación temporal, el manejo de los pacientes con fibrilación auricular debe ser guiado por los síntomas, la presencia o ausencia de compromiso hemodinámico, y las comorbilidades asociadas (Fig. 32/10). Sin embargo, los subtipos permiten definir los objetivos del manejo y las estrategias terapéuticas. Por ejemplo, el objetivo del manejo en la fibrilación au-

ricular paroxística es la reducción de los paroxismos y el mantenimiento prolongado del ritmo sinusal, y para ello se deben utilizar drogas antiarrítmicas o un método no farmacológico. En la fibrilación auricular persistente, el objetivo del manejo es la restauración del ritmo sinusal y por ende se debe intentar la cardioversión (farmacológica o eléctrica). En la fibrilación auricular permanente, el objetivo será el control de la frecuencia cardíaca, y por lo tanto se deberán utilizar drogas con este fin. En todos los pacientes con fibrilación auricular es mandatorio utilizar un tratamiento antitrombótico apropiado, en base a los factores de riesgo para accidente cerebrovascular y tromboembolismo.

Control del ritmo cardiaco

Las razones para revertir una fibrilación auricular a ritmo sinusal son: 1) evitar las complicaciones relacionadas con la formación de trombos intracavitarios (embolias), 2) preservar al ventrículo izquierdo de altas frecuencias cardíacas y de ciclos irregulares que producen daño miocárdico, 3) evitar el remodelamiento electrofisiológico auricular que tiende a agrandar la cavidad y a perpetuar la arritmia, y 4) preservar la sincronía A-V para que la sístole auricular logre un óptimo llenado ventricular.

Se sabe que la prevalencia de trombos intracavitarios en cuadros agudos es muy baja, por lo que en la fibrilación auricular de menos de 48 horas de duración se puede intentar la reversión a ritmo sinusal sin mediar tratamiento anticoagulante previo. Es aconsejable realizar tratamiento anticoagulante con heparina por 48 a 72 horas luego de la cardioversión, para evitar la producción de coágulos durante el periodo de atontamiento auricular post-cardioversión.

En la fibrilación auricular que tiene más de 48 horas de evolución, el hallazgo de trombos intracavitarios es más frecuente, lo mismo que el agrandamiento de la cavidad

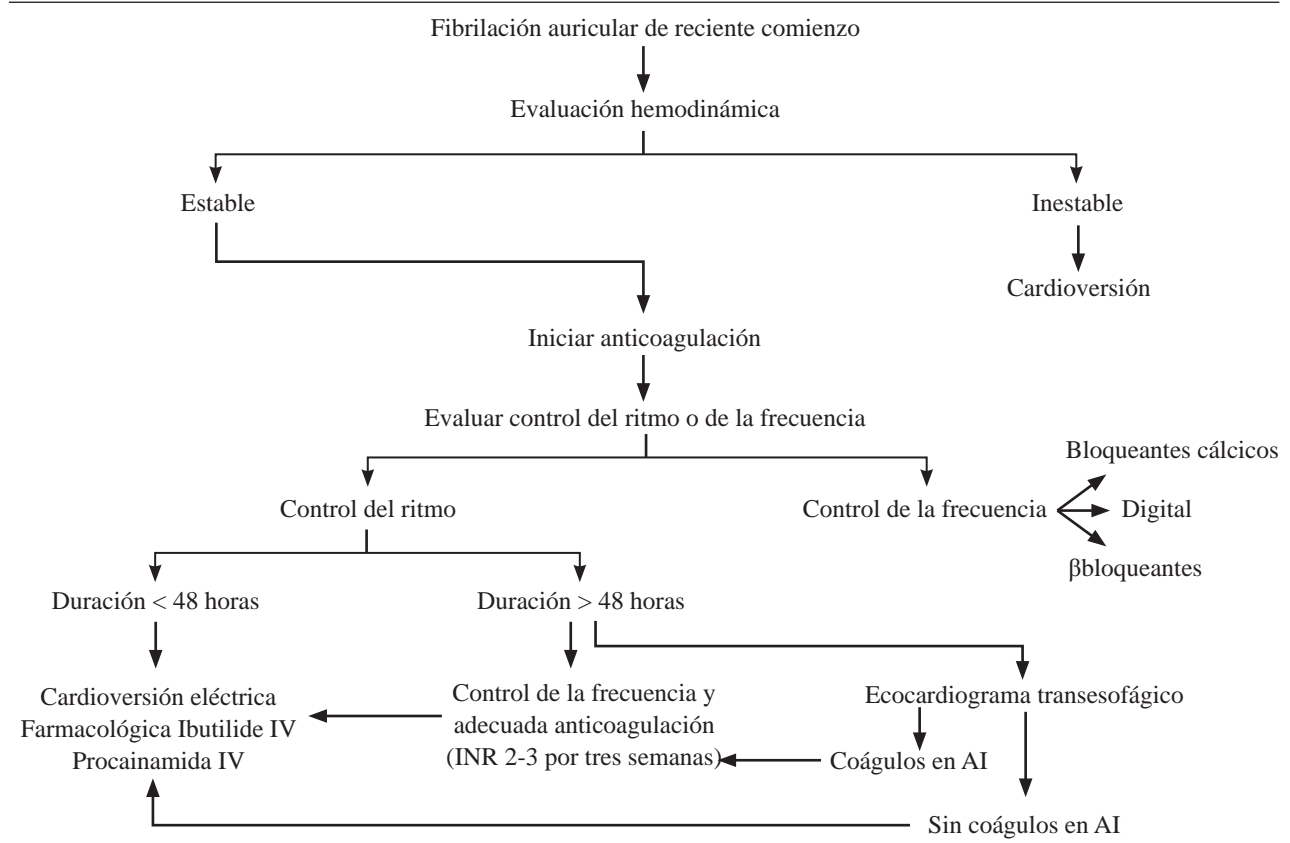


Fig. 32/10. Algoritmo sugerido para el manejo de la fibrilación auricular de reciente comienzo.

auricular. Si el tamaño auricular no está severamente aumentado, por encima de los 50 a 60 mm, es preferible revertir la arritmia a ritmo sinusal en vez de controlar la frecuencia ventricular. Para esto se debe anticoagular al paciente por tres o cuatro semanas con cumarínicos manteniendo un INR > 2,5 y proceder a la cardioversión, la que puede ser farmacológica o eléctrica, esta última con choque de 200 a 300 Joules sincronizado con la onda R. Posteriormente se debe continuar la anticoagulación por otras tres o cuatro semanas. Una forma más rápida, ya que se evita la anticoagulación previa, es utilizando ecocardiografía transesofágica previo a revertir fibrilaciones auriculares crónicas. Si se descarta la presencia de trombos intracavitarios con esta técnica, se puede intentar la cardioversión sin tratamiento anticoagulante previo, pero debe tratarse al paciente con anticoagulantes durante las tres o cuatro semanas posteriores.

Cuanto mayor es la cronicidad de la arritmia y mayor es el tamaño auricular, menores serán las probabilidades de lograr instaurar nuevamente el ritmo sinusal. Así, en las fibrilaciones auriculares de más de un año sólo el 50% de los pacientes mantiene el ritmo sinusal a los seis meses post reversión; en cambio en las fibrilaciones auriculares de menos de tres meses de evolución, más del 80% permanece en ritmo sinusal a los seis meses.

Para revertir una fibrilación auricular a ritmo sinusal se han ensayado numerosos esquemas farmacológicos. En el Centro de uno de los autores (A.del R.) se tiene gran experiencia con el uso de quinidina por vía oral. En general se utiliza primeramente digital o verapamilo intravenoso para contrarrestar el efecto vagolítico que puede presentar la quinidina sobre el nódulo aurículo-ventricular; a continuación se administran 400 mg de quinidina por vía oral. Al cabo de dos horas, si no se consiguió la reversión se administra una nueva dosis de 400 mg y al cumplirse dos horas más de no haber reversión otros 400 mg. La dosis máxima de quinidina que se utiliza es de 1.200 mg.

Otra opción interesante es la propafenona por vía oral. Se utilizan 600 mg en una sola toma. Otros esquemas contemplan el uso de flecainida por vía oral o endovenosa, propafenona endovenosa, amiodarona endovenosa o por vía oral. La ibutilida, droga antiarrítmica de clase III, logra la reversión en el 60% de los casos en los primeros 20 minutos y es muy útil también para revertir aleteos auriculares. Su principal efecto colateral es la producción de torsión de punta asociada a prolongación del intervalo QT, sobre todo en pacientes con cardiopatía.

En la Argentina es común el empleo de la amiodarona por vía endovenosa para lograr la reversión a ritmo sinusal. Esta droga logra la reversión en un 65% en las primeras seis horas, el tiempo que tarda en revertir es mayor que con otros esquemas y es frecuente la producción de flebitis. Se debe tener en cuenta que en las series publicadas el índice de reversión en los grupos tratados con placebo fue del 50 al 60% en las primeras seis horas. Por tales motivos la amiodarona no es recomendable como droga de primera elección.

El esquema de posología de la amiodarona incluye la administración de 150 mg de la droga intravenosa en 10 minutos, seguida por una infusión de 1 mg/min durante seis horas, y luego 0,5 mg/min como infusión de mantenimiento durante 18 horas. Se pueden utilizar infusiones suplementarias de 150 mg cada 10 minutos para arritmias recurrentes o resistentes, hasta una dosis máxima recomendada por los productores de 2,2 gramos por día. Los efectos

adversos mayores de la amiodarona son la hipotensión y la bradicardia, que se pueden prevenir disminuyendo la velocidad de infusión. Recientemente se han descrito un número creciente de pacientes con toxicidad pulmonar aguda por amiodarona, por lo que se recomienda no exceder una duración de terapéutica de 24 a 48 horas, excepto que sea absolutamente necesario.

La conversión de la fibrilación auricular de reciente comienzo a ritmo sinusal con ibutilide (1 mg IV, en el caso de persistencia de la arritmia y peso corporal mayor de 70 kg se puede administrar una dosis adicional de 1 mg luego de 30 minutos) varía entre el 50 y el 70%, y la droga puede tener éxito aun en pacientes que no han respondido a la administración de amiodarona.

Posterior a la cardioversión, si la fibrilación auricular era crónica o recurrente conviene iniciar tratamiento antiarrítmico con el objeto de prevenir las recurrencias. Las drogas de clase IA, IC o 3 son la de mayor utilidad para mantener el ritmo sinusal post reversión. En un metaanálisis de seis trabajos con quinidina, Coplen y cols. demostraron que la quinidina es una droga eficaz para mantener el ritmo sinusal pero triplica la mortalidad. Un subestudio del SPAF sugiere que los pacientes con fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca tratados con drogas antiarrítmicas tienen mayor mortalidad que los no tratados.

Control de la frecuencia cardíaca

Aproximadamente un 40 a 50% de los pacientes quedarán con fibrilación auricular por cardioversiones no exitosas, recurrencias, abandono de tratamiento, etc. Si se opta por dejar fibrilado al paciente se debe controlar la frecuencia ventricular e iniciar anticoagulación crónica. Se obtienen buenos resultados combinando la digital con calcio antagonistas o con β bloqueantes. Los β bloqueantes y los calcio antagonistas solos también logran un buen control de la frecuencia cardíaca. La digital como fármaco único tiene el inconveniente de que no controla adecuadamente la frecuencia cardíaca durante el ejercicio y en estados hiperadrenérgicos, tales como la tiroxicosis, fiebre, pérdida aguda de volumen y el posoperatorio. Esta droga es de primera elección en el paciente con miocardiopatía dilatada e insuficiencia cardíaca.

Cuando se requiere un control farmacológico rápido de la frecuencia cardíaca, el tratamiento intravenoso indicado incluye β bloqueantes (esmolol o metoprolol) o antagonistas cálcicos (verapamilo). La amiodarona intravenosa (300 mg en bolo seguida por 45 mg/h durante 24 hs) también es una alternativa útil, en particular en pacientes con compromiso hemodinámico severo. En la Tabla 32/3, modificada de Li y col., se indican las drogas que pueden ser utilizadas por vía intravenosa para controlar la frecuencia cardíaca en la fibrilación auricular.

Una pregunta frecuente ante pacientes con fibrilación auricular en terapia intensiva es si conviene revertir la arritmia o controlar la frecuencia cardíaca. Hasta hace unos años, la cardioversión a ritmo sinusal fue el objetivo de tratamiento en estos pacientes. Sin embargo, dos estudios recientes, el AFFIRM y el RACE (Van Gelder y col.), han puesto en dudas esta premisa. En el estudio AFFIRM, se comprobó que el manejo de la fibrilación auricular con la estrategia de control del ritmo no ofrece ventajas en términos de sobrevida sobre el régimen de control de la frecuencia. En el estudio RACE, por su parte, se muestra que el control del ritmo no es superior para la prevención de la muerte y la morbilidad por eventos cardiovascular. Por ende, el control de la frecuencia puede ser una terapéutica apropiada en pa-

Tabla 32/3. Drogas intravenosas comunmente utilizadas para controlar la frecuencia cardiaca en la fibrilación auricular.

Nombre	Dosis de carga	Dosis de mantenimiento
Diltiazem	15-20 mg en 2 minutos, 20 mg 15 minutos después de la dosis inicial si la respuesta es inadecuada	10-15 mg/hora en infusión
Verapamil	5-10 mg en 2 minutos, 10 mg 30 minutos después de la dosis inicial si la respuesta es inadecuada	Debe ser individualizada
Metoprolol	5-10 mg en 2 minutos	Debe ser individualizada
Propranolol	1 mg en 2 minutos, repetir 1 mg a intervalos de 5 minutos, hasta una dosis total de 5 mg	1-3 mg cada 4 horas
Esmolol	500 µg/kg en 1 minuto	50-300 µg/kg/min
Digoxina	0,5 mg-0,25 mg cada 6 horas por 2 dosis	0,125-0,250 mg/24 horas
Amiodarona	300 mg en bolo	45 mg/hora por 24 horas

cientes con recurrencia de la fibrilación auricular luego de la cardioversión eléctrica. Testa y col., por su parte, realizaron un metaanálisis para evaluar en forma sistemática la relación riesgo/beneficio de la estrategia de control de la frecuencia versus la estrategia de control del ritmo en pacientes con fibrilación auricular de reciente comienzo o recurrente, y comprobaron que la estrategia de control de la frecuencia se asocia con mejor pronóstico, en términos de sobrevida y de accidentes cerebrovasculares.

La fibrilación auricular recurrente paroxística es aquella que se instala bruscamente, tiene una duración variable desde minutos a horas y revierte espontáneamente o con el uso de drogas. Los pacientes relatan una historia de algunos o muchos episodios. En estos casos es importante establecer mediante un buen interrogatorio si la fibrilación auricular se instala siempre ante situaciones de alto tono adrenérgico o en situaciones vagotónicas, porque de esto dependerá la terapéutica. En este sentido, las estrategias propuestas son de "no tratamiento farmacológico" o de "pill in-the-pocket", es decir, tratamiento exclusivamente ante el evento. Esta última estrategia es útil en pacientes sin historia de disfunción ventricular izquierda o enfermedad valvular o isquémica cardiaca, pero que presenten una historia de episodios sintomáticos infrecuentes, una presión arterial sistólica mayor de 100 mm Hg y una frecuencia cardiaca en reposo mayor de 70 por minuto, y que tienen la capacidad de entender como y cuando tomar la medicación.

Prevención del tromboembolismo

En numerosos trabajos científicos ha sido evaluado el tratamiento para prevenir el tromboembolismo en los pacientes con fibrilación auricular. Estos pacientes están en mayor riesgo de presentar accidentes cerebrovasculares embólicos. Los pacientes con fibrilación auricular secundaria a patología valvular tienen un riesgo de embolias del 15 al 20% por año, por lo que deben ser anticoagulados con anticoagulantes orales

manteniendo un INR entre 2 y 3. Los pacientes con fibrilación auricular en los que se asocia hipertensión arterial, diabetes, insuficiencia cardiaca, edad mayor de 65 años, antecedentes de ACV o AIT previos, tienen una incidencia de embolias de 6 a 8% anual, por lo que deben recibir anticoagulantes orales y mantener un INR entre 2 y 3. Con esta terapia la incidencia de embolias disminuye al 1% por año, que es la misma tasa que presentan individuos sin fibrilación auricular de igual edad. En los mayores de 75 años, la incidencia de sangrados secundarios a la anticoagulación aumenta, por lo que se puede optar por disminuir el nivel de anticoagulación o realizar tratamiento antiagregante con 325 mg diarios de AAS. En la fibrilación auricular que se produce en sujetos con corazón sano, la tasa de embolias es del 2 al 3% por año, por lo que en menores de 65 años está indicada la terapia con 325 mg de AAS diarios.

Recientemente se ha propuesto y validado el esquema de estratificación denominado CHADS₂ (CHADS₂ es un acrónimo para insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad >75 años, diabetes mellitus, y ACV o TIA previo) (Gage B. y col.). El score otorga un punto para los primeros cuatro parámetros, y dos puntos para un ACV o TIA previo. Aplicando este score, se puede predecir que los pacientes con fibrilación auricular presentan un riesgo bajo (1%/año, score CHADS₂ = 0 a 1, alrededor del 50% de los pacientes), moderado (2,5%/año, score CHADS₂ = 2, 25% de los pacientes), o alto (>5%/año, score CHADS₂ ≥ 3, 25% de los pacientes) de presentar un accidente cerebrovascular. Una aparente limitación del CHADS₂ son los pacientes con ACV o TIA previo sin otros factores de riesgo, que si bien son raros, presentan un riesgo elevado de presentar ACV en el tiempo próximo (10,8/100 pacientes/año). Para el grupo de bajo riesgo, se recomienda emplear aspirina (81-325 mg/día), para el grupo de riesgo moderado y alto warfarina para mantener un INR entre 2 y 3.

En las guías del 2006 del ACC/AHA/ESC para el tra-

Tabla 32/4. Terapéutica antitrombótica en pacientes con fibrilación auricular.

Categoría de riesgo	Terapéutica recomendada	
Sin factores de riesgo	Aspirina, 81 a 325 mg día	
Un factor de riesgo moderado	Aspirina, 81 a 325 mg día, o warfarina (INR 2,0 a 3,0)	
Cualquier factor de riesgo alto o más de un factor de riesgo moderado	Warfarina (INR 2,0 a 3,0, target 2,5)	
Factores de riesgo débiles	Factores de riesgo moderado	Factores de riesgo elevado
Sexo femenino	Edad mayor o igual a 75 años	ACV previo, AIT o embolismo
Edad 65 a 74 años	Hipertensión	Estenosis mitral
Enfermedad arterial coronaria	Insuficiencia cardiaca	Válvula cardiaca protésica
Tirotoxicosis	Fracción de eyección 35% o menor	
	Diabetes mellitus	

tamiento de pacientes con fibrilación auricular, se propone una categoría de riesgo y recomendaciones para la anticoagulación, tal como se indica en la Tabla 32/4.

Aleteo auricular

Aleteo auricular tipo I. Se lo reconoce electrocardiográficamente por ondas en serrucho en las derivaciones de cara inferior (DII, DIII y avF). Estas ondas son llamadas F por "flutter". El intervalo F-F en el aleteo auricular típico es mayor o igual a 200 mseg, es decir que la frecuencia auricular es de 300 latidos por minuto o menor (Fig. 32/11 a). En general la conducción hacia el ventrículo se hace con un bloqueo A-V 2:1 por lo que es frecuente que se presente con una frecuencia cardíaca de 150 latidos por minuto.

El aleteo auricular tipo I es una arritmia que posee todo su circuito reentrante dentro de la aurícula derecha. Utiliza como zona de conducción lenta el istmo cavo-tricuspídeo, esto permite que el resto de las estructuras auriculares recobren la capacidad para conducir el estímulo y estén aptas para mantener el circuito reentrante. El sentido de la despolarización auricular puede ser antihorario cuando a partir del istmo cavo-tricuspídeo asciende por el septum interauricular, despolariza el techo de la aurícula derecha, baja por la pared lateral para volver a entrar en la zona del piso de la aurícula derecha comprendida entre la vena cava inferior y la válvula tricúspide. Menos frecuentemente el sentido de despolarización del aleteo auricular tipo I es horario, es decir que asciende por la pared lateral, despolariza el techo y desciende por el septum interauricular. Cuando el sentido es horario las ondas F en las derivaciones electrocardiográficas de cara inferior tienen polaridad positiva (Fig. 32/11 b), en cambio cuando es antihorario las mismas son negativas.

Esta arritmia tiene la característica de ser muy estable y sumamente recurrente. En general tiene poca respuesta al tratamiento farmacológico, aunque últimamente se han reportado buenos resultados utilizando ibutilide. La cardioversión eléctrica con baja energía (50 a 100 Joules) logra la reversión a ritmo sinusal en la mayoría de los casos. También puede revertirse utilizando la sobreestimulación auricular con un electrodo endocavitario ubicado en la aurícula derecha o a través de un electrodo intraesofágico. Utilizando la sobreestimulación se obtiene la reversión en un 70% de los casos; en un 20% se puede generar una fibrilación auricular; y en un 10% se debe recurrir a la cardioversión eléctrica.

Cuando el aleteo auricular es recurrente la ablación por radiofrecuencia logra buenos resultados. Se reinstala el ritmo

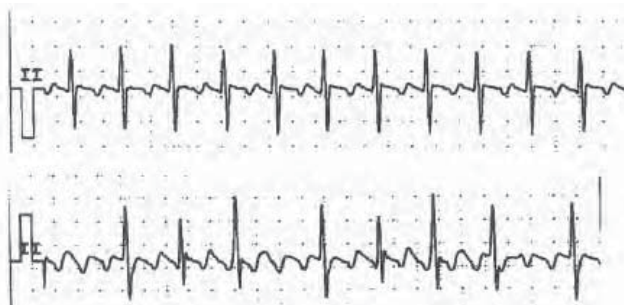


Fig. 32/11 a. Parte superior: aleteo auricular tipo I antihorario con conducción A-V 2-1. Parte inferior: efecto del masaje del seno carotídeo.

sinusal en el 95% de los pacientes, los cuales lo mantienen en el 70 al 80% de los casos al cabo de un año. La técnica consiste en realizar una línea de lesiones por radiofrecuencia que producen un bloqueo a la conducción del estímulo a nivel del istmo cavo tricuspídeo. Este procedimiento aporta una solución definitiva para los aleteos recurrentes y el índice de complicaciones es muy bajo.

Aleteo auricular tipo II. Esta arritmia tiene una frecuencia auricular más rápida, con ciclos F-F menores a los 200 mseg. Se la reconoce electrocardiográficamente por la presencia de ondas en serrucho en las que no es posible determinar la polaridad. La conducción hacia el ventrículo en general se hace con un bloqueo 3:1 o mayor o con bloqueo variable, lo que origina ciclos ventriculares irregulares que semejan una fibrilación auricular. Se asocia frecuentemente con agrandamiento auricular y con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Desde el punto de vista terapéutico conviene considerarlo una fibrilación auricular y tratarlo de la misma manera que ésta. En general no es posible lograr la reversión por sobreestimulación.

Taquicardias paroxísticas supraventriculares

El término "taquicardia supraventricular" hace referencia a taquiarritmias paroxísticas que requieren de la presencia de tejido nodal atrial o atrioventricular, o ambos, para su iniciación y mantenimiento. La incidencia de taquicardia supraventricular es de alrededor de 35 casos por 100.000 personas por año, y la prevalencia es de alrededor de 2,25 por 1.000, excluyendo la fibrilación auricular, el aleteo auricular y la taquicardia auricular multifocal. Las taquicardias supraventriculares habitualmente son recurrentes y ocasionalmente persistentes.

Las taquicardias supraventriculares habitualmente no se asocian con una enfermedad estructural del corazón, aunque existen excepciones (presencia de vías accesorias asociadas con la cardiomiopatía hipertrófica o la anomalía de Ebstein y taquicardias auriculares en pacientes con enfermedades cardíacas congénitas o adquiridas). Las arritmias por reentrada habitualmente son inducidas por un latido ectópico auricular o ventricular, y factores precipitantes tales como la ingesta excesiva de caféina, alcohol o drogas recreacionales, o hipertiroidismo o estrés, pueden aumentar el riesgo de recurrencia.

Dentro de este grupo se incluyen a todas las taquicardias de ciclos regulares con QRS angosto en las que no es posible por la observación del electrocardiograma hacer diagnóstico de aleteo auricular. En estas taquicardias la clave



Fig. 32/11 b. Aleteo auricular tipo I horario. Se observan las ondas F positivas en cara inferior.

para realizar un correcto diagnóstico reside en visualizar la actividad auricular u onda p'. Si no se visualizan ondas p' o si estas se ubican inmediatamente antes o después del complejo QRS, el diagnóstico más probable es el de una reentrada nodal A-V común. En el aleteo auricular tipo I, las ondas F pueden estar enmascaradas por el segmento ST-T y no ser muy evidentes; cuando esto ocurre se debe descartar el diagnóstico de aleteo auricular, sobre todo cuando la frecuencia de la taquicardia es cercana a 150 latidos por minuto. Una maniobra útil en estos casos es el masaje del seno carotídeo que a veces logra provocar, en el caso del aleteo auricular, un bloqueo mayor en la conducción de los impulsos auriculares hacia el ventrículo. En este caso, al haber varias ondas F que no conducen hacia el ventrículo se logra visualizarlas sin inconvenientes. Si las ondas p' se ubican antes de los complejos QRS, de tal manera que el intervalo PR es menor que el RP ($PR/RP < 1$) existen tres posibilidades diagnósticas: A) taquicardia auricular, B) reentrada nodal A-V no común y C) taquicardia ortodrómica que utiliza una vía accesoria con propiedades decremmentales o taquicardia de Courmel. Por último, si las ondas p' se ubican por detrás de los complejos QRS a más de 80 mseg, de tal manera que el intervalo PR es mayor que el RP ($PR/RP > 1$) las probabilidades diagnósticas están a favor de las taquicardias ortodrómicas, que son las que utilizan una vía accesoria aurículo-ventricular como brazo retrógrado del circuito reentrante.

Reentrada nodal A-V común o taquicardia A-V nodal recíproca (AVNRT)

Esta es la más común de las taquicardias paroxísticas supra-ventriculares. Ocurre más frecuentemente en mujeres que en hombres y generalmente se presenta en mayores de 30 años. El sustrato fisiopatológico para esta taquicardia es la disociación longitudinal del nódulo aurículo-ventricular. En estas circuns-

tancias, la activación auricular (ondas P') y la ventricular (ondas R), ocurren simultáneamente. Por esta razón a esta taquicardia se la denomina también lenta-rápida ya que los estímulos descienden hasta el ventrículo por una vía lenta y ascienden hacia la aurícula a través de una vía rápida. En el electrocardiograma característicamente no se evidencian las ondas P' (Fig. 32/12). Esta arritmia puede ocurrir en situaciones de alto tono adrenérgico pero también puede ocurrir en reposo. Habitualmente la desencadenan las extrasístoles auriculares.

Para el tratamiento de la crisis de taquicardia la droga de primera elección es la adenosina en dosis de 6 a 12 mg EV en bolo. Esta logra un bloqueo A-V transitorio de alto grado de segundos de duración y revierte la taquicardia a ritmo sinusal en más del 90% de los casos (Fig. 32/13).

Otras drogas que pueden ser utilizadas son el verapamilo en dosis de 5 mg EV en dos a tres minutos, el diltiazem EV, o β bloqueantes EV como el atenolol, propranolol o esmolol. Conviene siempre intentar realizar maniobras vagales, tales como el masaje del seno carotídeo, previo al tratamiento farmacológico o inmediatamente después en caso de no revertir la arritmia. La maniobra vagal actúa enlenteciendo la conducción por las vías nodales pudiendo revertir la taquicardia. Existen dos tipos de tratamientos para evitar las recurrencias: el farmacológico y el no farmacológico. Con el primero se trata de actuar sobre los períodos refractarios del nódulo A-V. Drogas como los β bloqueantes o los antagonistas del calcio pueden ser eficaces en reducir el número y la duración de los episodios. También se puede actuar con drogas que eliminen las extrasístoles auriculares como la flecainida o la propafenona que también tienen acción sobre el nódulo A-V. Cuando estas taquicardias recurren a pesar de la medicación, cuando son muy sintomáticas o cuando simplemente se quiere curar definitivamente la arritmia y evitar que el paciente tome drogas antiarrítmicas durante años se puede recurrir al tratamiento no farmacológico o ablación por radiofrecuencia de la vía

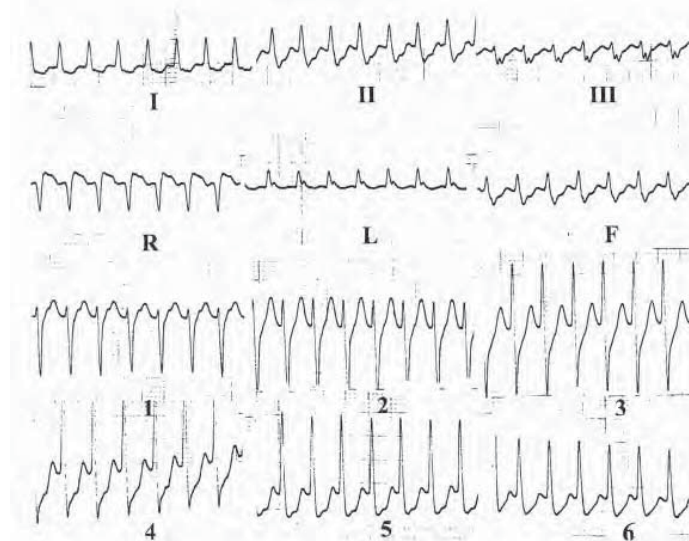


Fig. 32/12. Taquicardia por reentrada nodal A-V común.

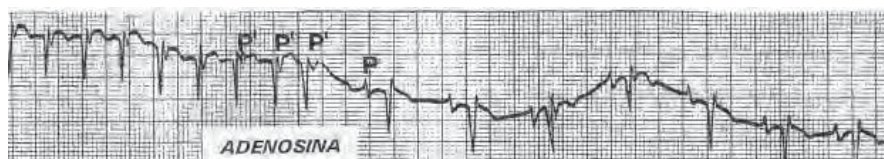


Fig. 32/13. Reversión de una taquicardia por reentrada nodal A-V con adenosina. El registro de las ondas P se logró utilizando un electrodo intraesofágico.

lenta nodal A-V, también llamado “modificación del nódulo A-V”. Consiste en bloquear la conducción a través de la vía lenta utilizando calor (60 a 70°C aplicados durante 1 minuto) liberado por un catéter emisor de ondas de radiofrecuencia. Este tratamiento logra la curación en el 95 al 100% de los pacientes con una muy baja tasa de complicaciones (Fig. 32/14 a y b). La complicación más temida es la producción de un bloqueo a nivel del nódulo A-V.

Taquicardias auriculares

Estas taquicardias se originan en el tejido auricular, lo más frecuente es que se encuentren en relación a la *crista terminalis* de la aurícula derecha o a nivel de las venas pulmonares en la aurícula izquierda. Con respecto a su mecanismo de producción, pueden ser reentrantes, automáticas o generadas por actividad gatillada.

Las taquicardias auriculares automáticas tienen clásicamente fenómeno de calentamiento y de enfriamiento, es decir que la frecuencia de la taquicardia se acelera y desacelera. Muchas veces se asocian a problemas metabólicos y es común encontrarlas relacionadas a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Las reentrantes pueden ser paroxísticas o permanentes. Estas últimas pueden producir taquicardiomiopatías.

Electrocardiográficamente se las distingue por poseer relación P'-R menor que el R-P' (Fig. 32/15). El masaje del seno carotídeo puede revertirlas o bien ocasionar un bloqueo A-V de segundo grado o mayor que deja visibles varias ondas P' que no conducen al ventrículo.

El tratamiento puede ser farmacológico con drogas β bloqueantes, fármacos del grupo IC como la flecaínida o la propafenona, o del grupo III como la amiodarona o el sotalol. El tratamiento no farmacológico utilizando calor liberado por un catéter emisor de radiofrecuencia logra la curación de estas taquicardias en un alto porcentaje.



Fig. 32/14 a. Ablación por radiofrecuencia de la reentrada nodal A-V. Inducción durante el estudio electrofisiológico de una reentrada nodal A-V común. Se observa el clásico “salto de vía” posterior al extraestímulo S2: El intervalo A-H se prolonga y se inicia la taquicardia. (De arriba hacia abajo: derivaciones de superficie D1, D2 y V1, electrograma del His y electrogramas del seno coronario proximal, medio y distal) A: activación auricular, H: activación del His, V: activación ventricular.

Taquicardias por reentrada nodal A-V no común

Al igual que la reentrada nodal A-V común, el sustrato fisiopatológico de esta arritmia es la disociación longitudinal del nódulo aurículo ventricular. La diferencia está en el sentido de la reentrada. Mientras la reentrada nodal no común es lenta-rápida, esta es rápida-lenta. Es decir que durante la taquicardia los impulsos auriculares bajan al ventrículo por una vía nodal rápida y suben nuevamente a las aurículas por una vía lenta. Electrocardiográficamente la taquicardia tiene un intervalo P'-R menor que el R-P'. La terapéutica es similar que para la reentrada nodal A-V común ya que el sustrato es el mismo.

Taquicardias relacionadas a vías accesorias con propiedades decrementales

Estas taquicardias están relacionadas a haces anómalos atrio-ventriculares que tienen propiedades decrementales. Son estructuras similares al nódulo aurículo ventricular capaces de conducir el impulso en forma retrógrada (desde el ventrículo hacia la aurícula con cierto decremento). La localización más habitual es cercana al ostium del seno coronario. Típicamente estas taquicardias tienen una relación P-R menor que el R-P y ondas P' negativas en derivaciones de cara inferior, también son llamadas taquicardias reciprocantes uniaxiales permanentes (Fig. 32/16). Otra característica distintiva es que son incesantes, es decir que el paciente entra y sale constantemente de ritmo sinusal, esta característica hace que pueda desarrollar taquicardiomiopatías. El tratamiento de elección es la ablación por radiofrecuencia del haz anómalo. El tratamiento farmacológico es poco efectivo.

Taquicardias reentrantes aurículo-ventriculares ortodrómicas

Son taquicardias que utilizan un haz accesorio aurículo-ventricular o haz de Kent como brazo retrógrado del circuito reentrante. Dicho circuito está integrado cronológicamente por las aurículas, el nódulo aurículo-ventricular, el sistema His-Purkinje, los ventrículos y la vía accesorio. A través de la vía accesorio el estímulo es conducido nuevamente desde los ventrículos hasta las aurículas repitiéndose el circuito.

Estas taquicardias constituyen el 40% del total de las taquicardias regulares con QRS angosto. Junto a la reentrada nodal

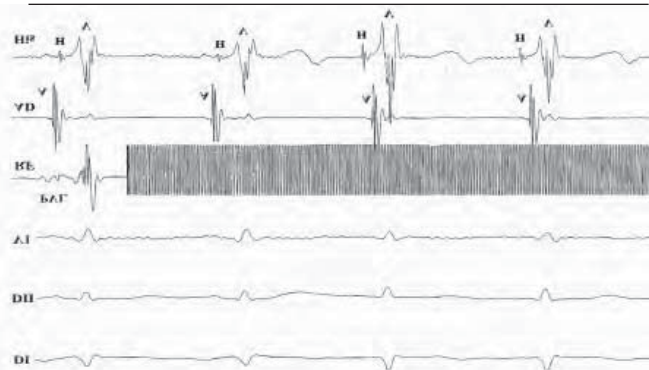


Fig. 32/14 b. Emisión de radiofrecuencia en la zona de la vía lenta nodal. Obsérvese como al comenzar la aplicación se inicia un ritmo hisiano con retroconducción hacia la aurícula. De arriba hacia abajo: derivaciones de superficie D1, D2 y V1; electrograma registrado por el catéter de ablación - RF, electrograma de la aurícula derecha - A y electrograma del haz de His). A: activación auricular, V: activación ventricular y H: activación del His.



Fig. 32/15. Taquicardia auricular.

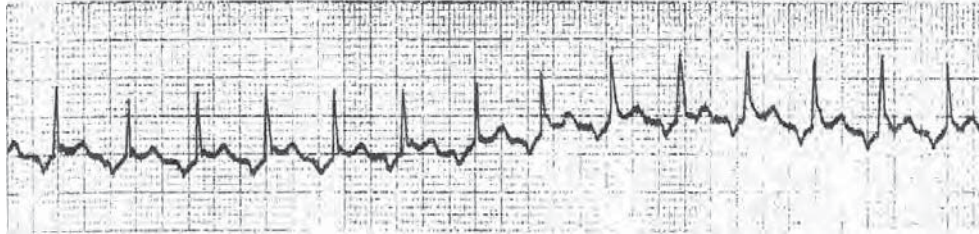


Fig. 32/16. Taquicardia de Coumel, mediada por haz anómalo con conducción decremental.

A-V común constituyen el 90% de las taquicardias regulares con QRS angosto. En general se presentan en gente joven, pueden comenzar en la adolescencia o en la infancia y ocurren con igual proporción en hombres y en mujeres. Electrocardiográficamente estas taquicardias se caracterizan por poseer un intervalo P-R' mayor que el intervalo R-P', y el intervalo R-P' mayor a 80 mseg. La inscripción de la onda P' por detrás del QRS obedece al tiempo que transcurre desde que se produce la activación ventricular hasta que el estímulo arriba a la vía accesoria, penetra en ella y activa la aurícula (Fig. 32/17).

El tratamiento de la crisis aguda se puede realizar con adenosina en dosis de 6 a 12 mg EV en bolo (Fig. 32/18), verapamilo EV 5 mg en dos a tres minutos, atenolol EV 5 mg en tres minutos, diltiazem EV o esmolol EV. Pueden ser de gran utilidad las maniobras vagales como el masaje del seno carotídeo, que actúan enlenteciendo la conducción a nivel del nódulo aurículo-ventricular, ya que pueden revertir las crisis hasta en el 50% de los casos.

Al igual que en las otras taquicardias el tratamiento crónico puede ser farmacológico o no farmacológico. Las drogas indicadas para el tratamiento de estas arritmias son los β bloqueantes o los calcio antagonistas (atenolol en dosis de 25 a 50 mg c/12 hs o diltiazem 60 mg cada ocho horas). Para casos refractarios se puede utilizar propafenona o flecainida que tienen acción sobre la vía accesoria y sobre el nódulo aurículo-ventricular. El tratamiento no farmacológico o "ablación por radiofrecuencia" del haz accesorio es altamente efectivo para lograr la curación.

Síndromes de preexcitación

Ocurre preexcitación ventricular cuando un estímulo auricular

sinusal despolariza el ventrículo antes de lo que ocurriría si descendiera por las vías de conducción normales. Las vías accesorias aurículo-ventriculares o haces de Kent son los principales responsables de los cuadros de preexcitación ventricular. Una pequeña proporción de casos ocurre por haces tipo Mahaim, atrio-fasciculares o nodo-ventriculares. En este síndrome, la activación ventricular depende de dos frentes de onda originados en la vía accesoria y en el sistema de conducción normal; esto genera un latido de fusión en el cual el grado de preexcitación depende de la contribución relativa de cada uno de los frentes de activación.

Los síndromes de preexcitación pueden asociarse a miocardiopatía hipertrófica, prolapso de válvula mitral o

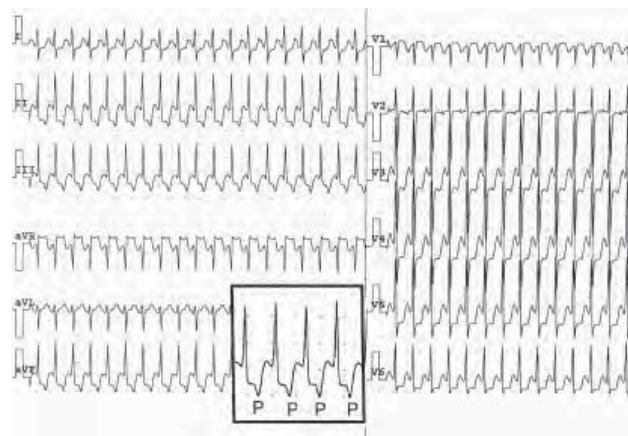


Fig. 32/17. Taquicardia reentrante A-V ortodrómica.

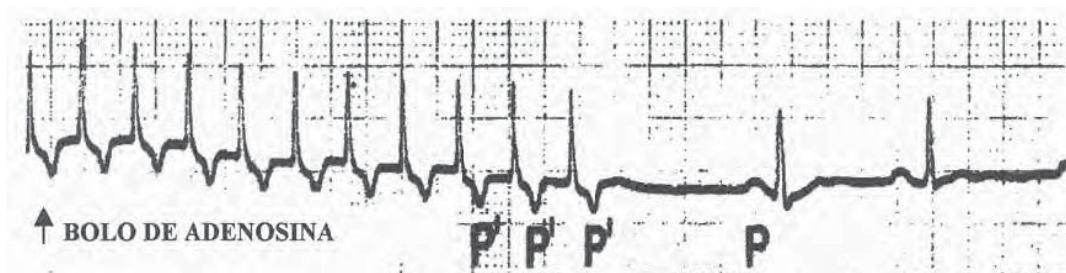


Fig. 32/18. Reversión de una taquicardia A-V ortodrómica utilizando adenosina.

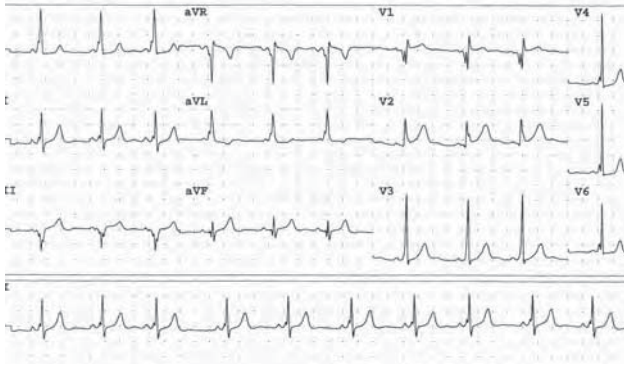


Fig. 32/19. Síndrome de Wolff Parkinson White. Paciente con crisis frecuentes de palpitaciones paroxísticas.



Fig. 32/20. Fibrilación auricular preexcitada.

enfermedad de Ebstein. La asociación con bloqueo A-V congénito es sumamente infrecuente.

Electrocardiográficamente estos síndromes se caracterizan por presentar P-R corto, onda delta y alteraciones en la repolarización ventricular (patente de Wolff-Parkinson-White) (Fig. 32/19).

Los pacientes con síndrome de Wolff Parkinson White pueden presentar taquicardias ortodrómicas (la vía accesoria actúa conduciendo el estímulo de ventrículos a aurículas) o taquicardias preexcitadas. En general son taquicardias muy rápidas con QRS ancho que pueden descompensar hemodinámicamente al paciente, siendo dificultoso el diagnóstico diferencial con la taquicardia ventricular. La más peligrosa de estas arritmias es la fibrilación auricular preexcitada (Fig. 32/20), que se presenta frecuentemente en los pacientes con WPW. En estos casos, si la vía anómala posee período refractario corto (<220 mseg) puede ser causa de muerte súbita. Hasta en el 20% de los pacientes con Wolff Parkinson White la fibrilación auricular preexcitada puede ser la presentación inicial de la enfermedad.

El verapamilo y la digoxina están contraindicados en pacientes con síndrome de Wolff-Parkinson-White, excepto que la vía accesoria tenga un periodo refractario largo (mayor de 300 mseg), debido a que estas drogas pueden aumentar el riesgo de respuesta ventricular rápida, causando una fibrilación ventricular en pacientes con fibrilación auricular. Aunque la ablación con catéter es considerado el tratamiento de elección para estos pacientes, tanto la flecainida como la propafenona son efectivas y han sido aprobadas recientemente para la prevención de las taquicardias paroxísticas supraventriculares mediadas por una vía accesoria, con o sin conducción anterógrada.

El tratamiento de elección en los casos de fibrilación auricular preexcitada es la cardioversión eléctrica. Lo mismo conviene realizar en el resto de las taquicardias preexcitadas, ya que la administración de fármacos que depriman la conducción por el nódulo A-V puede aumentar la frecuencia ventricular de la arritmia.

En los pacientes portadores de síndrome de Wolff-Parkinson-White que han padecido una taquicardia preexcitada es de primera elección la realización de una ablación por radiofrecuencia del haz accesorio con el objeto de curar definitivamente el trastorno (Fig. 32/21 y 32/22). Para los pacientes de bajo riesgo pueden indicarse β bloqueantes o calcio antagonistas para reducir el número de episodios. Para los de alto riesgo o para pacientes que no responden a la medicación, deportistas competitivos, profesiones de riesgo (trabajo en las alturas, etc.) o que pueden poner en riesgo la vida de terceros (pilotos de aviones, choferes de autos o colectivos, etc.) se recomienda la ablación por radiofrecuencia del haz anómalo.

Diagnóstico diferencial de las taquicardias con complejo QRS angosto

Si el complejo ventricular (QRS) es angosto (menor de 120 mseg), la taquicardia será casi siempre supraventricular y el

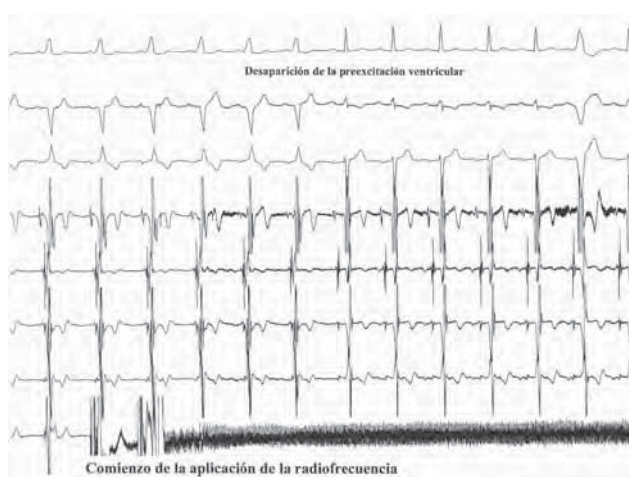


Fig. 32/21. Curación del síndrome de preexcitación mediante ablación por radiofrecuencia. De arriba hacia abajo: derivaciones de superficie D1, D2 y V1, electrogramas endocavitarios de His, seno coronario proximal, medio, distal y catéter de ablación. A los 4 latidos de comenzar la aplicación de radiofrecuencia se observa desaparición de la preexcitación, señal que la conducción por la vía accesoria desaparece.

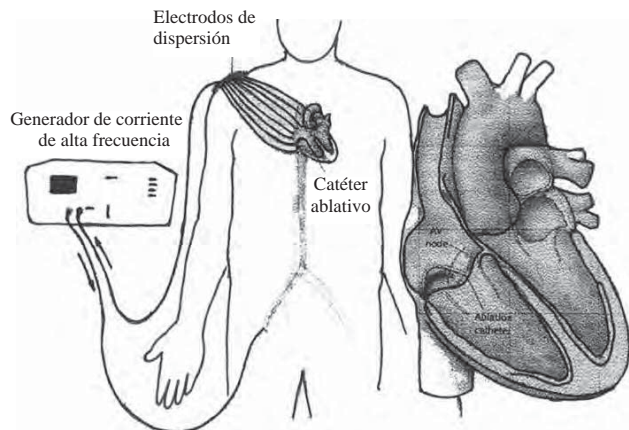
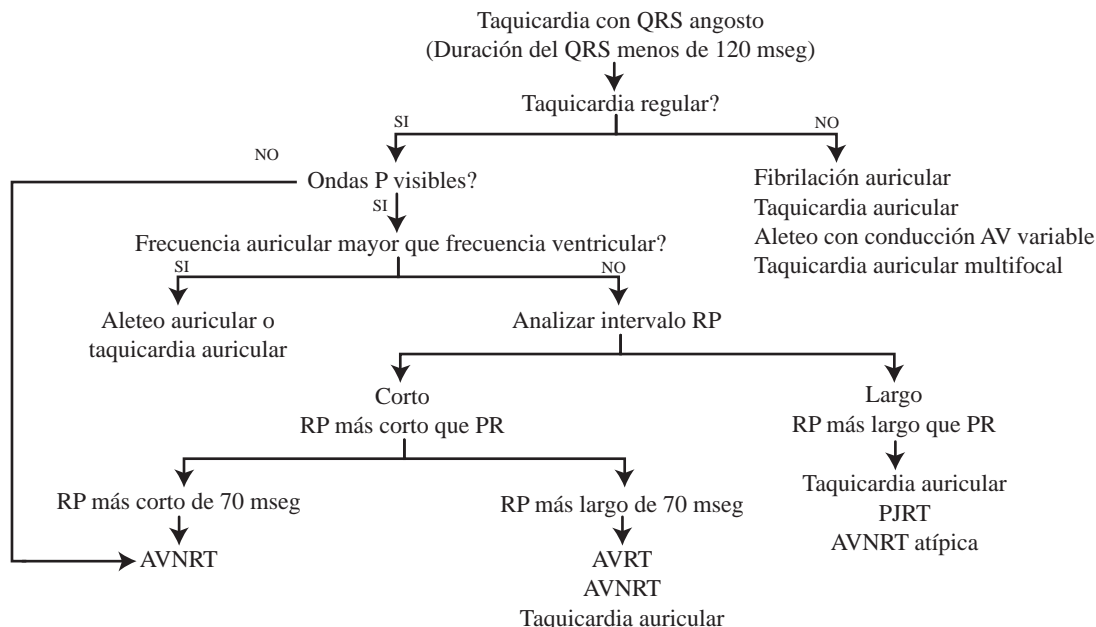


Fig. 32/22. Sistema de ablación por radiofrecuencia.



AVNRT: taquicardia auriculoventricular nodal recíproca; AVRT: taquicardia auriculoventricular recíproca; PJRT: forma permanente de una taquicardia recíproca de la unión.

Fig. 32/23. Diagnóstico diferencial de la taquicardia con QRS angosto.

diagnóstico diferencial estará relacionado con su mecanismo (Fig. 32/23).

Si no se reconocen ondas P o evidencia de actividad auricular, y el intervalo RR es regular, el mecanismo más frecuente será la taquicardia auriculoventricular nodal recíproca (AVNRT). La actividad de la onda P en la AVNRT puede estar parcialmente oculta dentro del complejo QRS y puede deformarlo para generar un pseudo-R en V_1 y/o una pseudo-S en las derivaciones inferiores. Si se observa una onda P en el segmento ST y está separada del QRS por 70 mseg, el diagnóstico más probable es taquicardia atrioventricular recíproca (AVRT). Si la taquicardia es con RP mayor que el PR, el diagnóstico más probable es AVNRT atípica, forma permanente de una taquicardia recíproca de la unión, o una taquicardia auricular. La respuesta de las taquicardias con QRS angosto a la adenosina o al masaje carotídeo puede ayudar en el diagnóstico diferencial. Es conveniente realizar un ECG de 12 canales durante la administración de adenosina o el masaje carotídeo. Si no se observan ondas P, se puede utilizar un electrodo esofágico.

Tratamiento de las taquiarritmias supraventriculares

En la Tabla 32/5 se indican los agentes farmacológicos utilizados para el tratamiento agudo de las taquicardias supraventriculares, mientras que en la Tabla 32/6 se describen los agentes utilizados para el tratamiento profiláctico de las mismas.

TAQUICARDIAS CON QRS ANCHO

Introducción

Una taquicardia tiene QRS ancho cuando los complejos QRS duran 120 mseg. o más. Este ensanchamiento puede corresponder a tres causas: a) conducción intraventricular aberrante de latidos supraventriculares -taquicardias con bloqueo de rama-; b) taquicardia ventricular (TV); o c) taquicardia supraventricular con conducción por una vía accesoria.

a. Taquicardia supraventricular con bloqueo de rama. El bloqueo de rama puede ser preexistente o puede ocurrir sólo durante la taquicardia cuando una de las ramas es

refractaria debido a la frecuencia rápida. Muchos bloqueos de rama no sólo están relacionados con la frecuencia sino también con la secuencia de iniciación. El bloqueo de rama puede ocurrir con cualquier arritmia supraventricular. Si se produce un bloqueo de rama relacionado con la frecuencia durante una taquicardia auriculoventricular recíproca ortodrómica, la frecuencia de la taquicardia puede disminuir si el bloqueo de rama es ipsilateral a la localización del haz anómalo.

- b. Taquicardia supraventricular con conducción auriculoventricular por una vía accesoria. La taquicardia supraventricular con conducción AV por una vía accesoria puede producirse durante la taquicardia auricular, el aleteo auricular, la fibrilación auricular, la taquicardia auriculoventricular recíproca ortodrómica o la taquicardia atrioventricular nodal recíproca.
- c. Taquicardia ventricular. Varios criterios ECG se han descrito para diferenciar el mecanismo de base de una taquicardia con complejo QRS ancho, incluyendo la presencia de una disociación aurículo-ventricular con frecuencia rápida, el ancho del complejo QRS (>140 mseg), y la configuración del QRS durante la taquicardia. Todos estos criterios, sin embargo, son poco específicos para definir el origen de la taquiarritmia.

La primera aproximación para el diagnóstico diferencial entre estas distintas posibilidades debe ser clínica. Así, frente a una taquicardia con QRS ancho en un niño se debe considerar que se trata de una TV hasta que se demuestre lo contrario. En los adultos, aproximadamente el 80% de las taquicardias con QRS ancho tienen origen ventricular, especialmente si existe el antecedente de infarto de miocardio, independientemente de su antigüedad.

El tratar de establecer el tipo de arritmia en función de la repercusión clínica frente a una taquicardia con QRS ancho puede inducir a errores ya que, si bien se considera que una arritmia bien tolerada probablemente tiene origen supraventricular, también esto se observa en muchas TV. No es excepcional que la administración de verapamilo o diltiazem por vía endovenosa provoque un severo deterioro

Tabla 32/5. Agentes farmacológicos para el tratamiento de corto tiempo de las taquicardias supraventriculares (TSV).

Droga	Dosis intravenosa usual	Efectos colaterales mayores	Precauciones, contraindicaciones
Taquicardia regular con complejo QRS angosto			
<i>Agentes de primera línea</i>			
Adenosina	6 mg en bolo, si no hay respuesta en 1 a 2 min., administrar 12 mg en bolo	Enrojecimiento facial, dolor precordial e hipotensión, posible asistolia de pocos segundos Broncoespasmo, fibrilación auricular (en pacientes con WPW posible fibrilación ventricular)	Contraindicada en pacientes con trasplante cardiaco debido al riesgo de asistolia prolongada. Empleo cauteloso en pacientes con broncoespasmo
Verapamilo	5 mg cada 3 a 5 min, hasta un máximo de 15 mg	Hipotensión, bloqueo cardiaco, efecto inótrópico negativo	
<i>Agentes alternativos</i>			
Diltiazem	0,25 mg/kg en dos minutos. Si no hay respuesta dosis adicional de 0,35 mg/kg. Infusión de mantenimiento de 5-15 mg/h.	Hipotensión, bloqueo cardiaco, efecto inótrópico negativo	
Metoprolol	5 mg en 2 min; hasta 3 dosis en 15 min.	Hipotensión, bloqueo cardiaco, bradicardia, broncoespasmo	
Esmolol	250-500 µg/kg en 1 min., seguido por infusión de 50-200 µg/kg/min.	Hipotensión, bloqueo cardiaco, bradicardia, broncoespasmo	
Propranolol	0,15 mg/kg en 2 min.	Hipotensión, bloqueo cardiaco, bradicardia, broncoespasmo	No exceder dosis de 1 mg/min, para evitar bradicardia e hipotensión
TSV y FA con preexcitación y TSF refractaria a otras drogas			
Procainamida	30 mg/min en infusión continua hasta una dosis máxima de 17/mg/kg (dosis de mantenimiento de 2-4 mg/min).	Hipotensión, complejos QRS anchos, <i>torsades de pointes</i>	Suspender la infusión si desaparece la arritmia, aparecen complejos QRS anchos o hipotensión
Flecainida	2 mg/kg en 10 min.	Efecto inotrópico negativo, aleteo auricular rápido, QRS ancho	
Propafenona	2 mg/kg en 10 min.		
Ibutilide	1 mg en 10 min, repetir si no hay respuesta una vez	Prolongación intervalo QT, <i>torsades de pointes</i>	Contraindicada en pacientes con hipokalemia

hemodinámico como consecuencia de este error.

No debe olvidarse que la presencia de ondas a “en cañón” en el pulso venoso yugular indica la existencia de una disociación A-V, resultando éste un elemento de fácil observación.

Desde el punto de vista electrocardiográfico, el diagnóstico diferencial entre ectopía ventricular y preexcitación resulta sumamente difícil, a menos que se conozca previamente la existencia de un síndrome de Wolff-Parkinson-White. En cambio, existen criterios que ayudan a distinguir entre TV y taquicardia supraventricular con conducción aberrante. Para ello, y siempre que el estado hemodinámico del paciente lo permita, es conveniente obtener un registro completo de 12 derivaciones con una adecuada calidad. Por otra parte, en la era actual de las ablaciones por radiofrecuencia, la

documentación de la morfología de la taquicardia constituye una valiosa ayuda para un mapeo ulterior.

Criterios electrocardiográficos para el diagnóstico de TV

Se han elaborado diferentes aproximaciones para establecer el diagnóstico diferencial entre ectopía o TV, y aberrancia. Resulta de utilidad el algoritmo propuesto por Brugada y col., que plantea interrogantes cuya respuesta afirmativa permite establecer con elevada sensibilidad y especificidad el diagnóstico de ectopía (Tabla 32/7). Los autores han encontrado de utilidad dicho algoritmo particularmente en pacientes que reciben fármacos que aumentan la duración del complejo QRS (flecainida o propafenona).

En la Fig. 32/24 se describe el algoritmo propuesto por

Tabla 32/6. Agentes farmacológicos para el tratamiento profiláctico de las taquicardias supraventriculares (TSV).

Droga	Dosis usual de mantenimiento	Efectos colaterales	Precauciones, contraindicaciones
TSV sin preexcitación			
Metoprolol	50-200 mg día	Hipotensión, bloqueo cardiaco, bradicardia	Asma, insuficiencia cardiaca congestiva
Bisoprolol	2,5-10 mg día	Idem	Idem
Atenolol	50-100 mg día	Idem	Idem
Propranolol	80-240 mg día	Idem	Idem
Diltiazem	180-360 mg día	Hipotension, bloqueo cardiaco, efecto inotropo negativo	
Verapamilo	120-480 mg día	Interaccion con digoxina	
Digoxina	0,125-0,375 mg día	Bradicardia, efectos tóxicos de la digital	Evaluar niveles séricos
TSV con preexcitación y TSV refractarias a drogas anteriores			
Flecainida	100-300 mg día	Taquicardia ventricular, aumento conducción AV, efecto inótrope negativo, interacción con digoxina	
Propafenona	450-900 mg día		Acumulacion de droga en pacientes con deficiencia de citocromo P-450
Amiodarona	200 mg día	Decoloración de la piel, trastornos tiroides, efecto hepatotóxico, depósitos corneanos, toxicidad pulmonar	
Sotalol	160-320 mg día	Hipotensión, bloqueo cardiaco, bradicardia, <i>torsades de pointes</i>	Asma, insuficiencia cardiaca congestiva, ancianos con insuficiencia renal

las Guías del ACC/AHA/ESC para el manejo de pacientes con arritmias con QRS ancho.

Además de los criterios propuestos en diferentes algoritmos, hay otros elementos que ayudan a establecer el diagnóstico. Así, frente a un bloqueo de rama preexistente, la imagen de bloqueo de rama homolateral durante la taquicardia apoya fuertemente el diagnóstico de aberrancia (Fig. 32/25 y 32/26).

La morfología del complejo QRS presenta características específicas de ectopía o aberrancia. Cuando las deflexiones son predominantemente positivas en la derivación V1 (imagen de bloqueo de rama derecha), un complejo monofásico o bifásico sugiere TV. Igualmente, un patrón concordante positivo en las derivaciones precordiales (complejos predominantemente positivos desde V1 hasta V6) es altamente indicativo de ectopía (Fig. 32/27).

Frente a una taquicardia con imagen de bloqueo de rama izquierda (complejos predominantemente negativos en la

derivación V1), la presencia de una “r” ancha en V1 o V2 (duración mayor o igual a 30 mseg) y la existencia de una patente qR o qR en V6 constituyen criterios altamente confiables para el diagnóstico de TV (Fig. 32/28).

La disociación A-V constituye un hallazgo sumamente específico de ectopía, ya que sólo puede observarse en otras dos situaciones extremadamente raras: a) taquicardia de la unión con ausencia de retroconducción hacia la aurícula, o b) reentrada mediada por una vía nodofascicular o nodoventricular. Sin embargo, la disociación no es fácil de confirmar en el ECG ya que la gran amplitud de los complejos QRS y la ausencia de un intervalo diastólico suficientemente prolongado impiden la visualización de la onda P en tres de cada cuatro pacientes con TV. En este sentido, pueden ser de valor los registros intraesofágicos, pero debe recordarse que esta técnica ocasiona molestias al paciente, y en lo posible debe evitarse su utilización.

Tampoco la ausencia de disociación excluye el diagnóstico de TV ya que en el 50% de los casos de ectopía hay retroconducción 1:1 hacia las aurículas, en particular si la frecuencia de la taquicardia es menor.

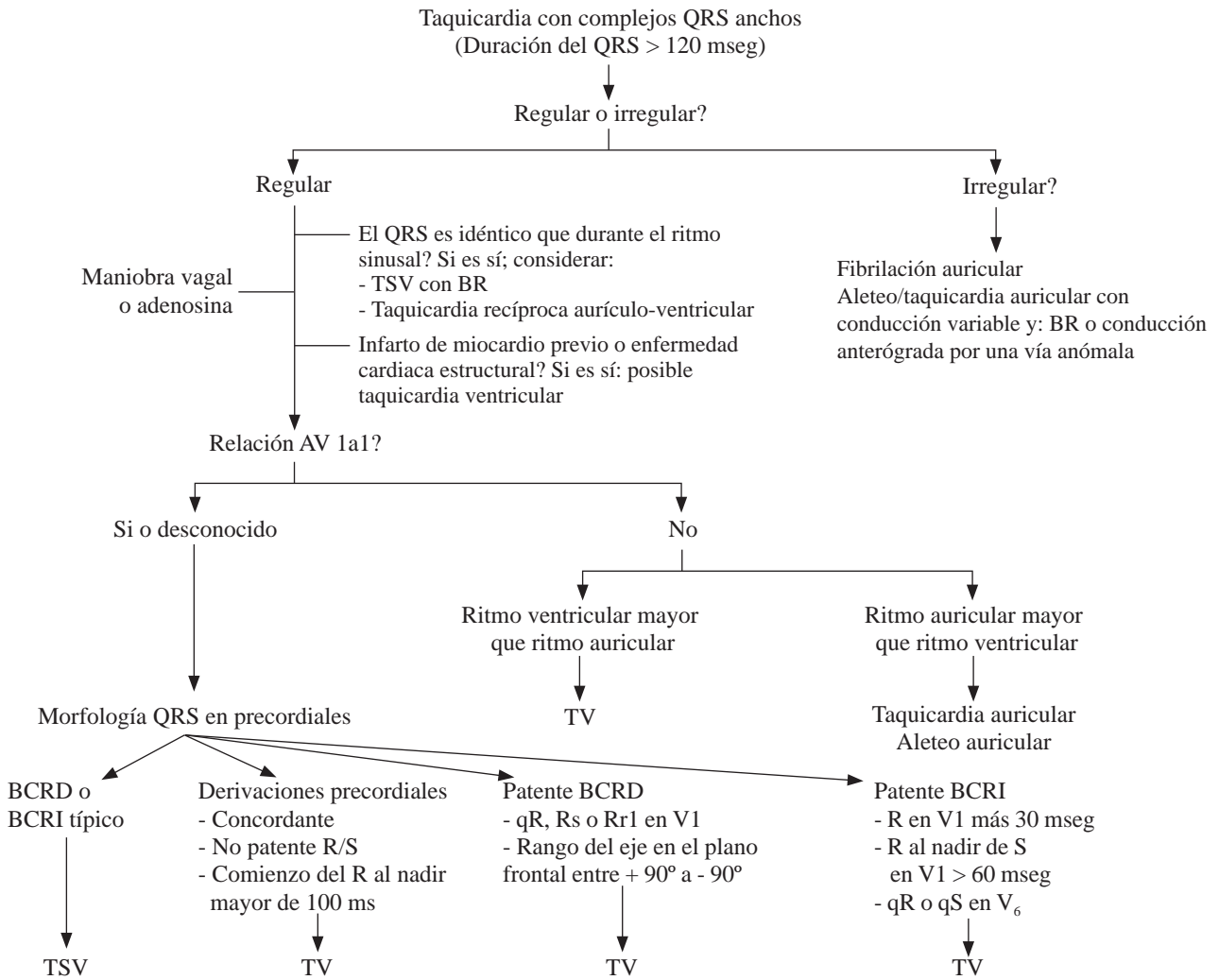
Estudio electrofisiológico

En algunos casos es necesario llegar al estudio electrofisiológico para distinguir entre ectopía y aberrancia. A modo de síntesis, reseñaremos los criterios que confirman el diagnóstico de TV en los registros endocavitarios:

1. Presencia de disociación A-V durante la taquicardia.
2. Inducción de la arritmia mediante estimulación ventricular programada.

Tabla 32/7. Algoritmo de Brugada para el diagnóstico diferencial de las taquicardias con QRS ancho.

1. Hay ausencia de complejos R-S en todas las derivaciones precordiales?
2. La duración desde el comienzo de R hasta el nadir de S mide más de 100 mseg?
3. Hay disociación A-V?
4. Existen criterios morfológicos para ectopía.



TSV: taquicardia supraventricular; BR: bloqueo de rama; TV: taquicardia ventricular; BCRD: bloqueo completo de rama derecha; BCRI: bloqueo completo de rama izquierda.

Fig. 32/24. Diagnóstico diferencial de la taquicardia con complejos QRS anchos (mayores de 120 mseg).

3. Intervalo H-V menor al que se observa durante ritmo sinusal, intervalo H-V negativo (activación ventricular precediendo al electrograma del haz de His) (Fig. 32/29), o ausencia de electrograma del haz de His, cuando debido a la retroconducción rápida desde los ventrículos, la deflexión hisiana

queda oscurecida por el electrograma ventricular.

Las taquicardias ventriculares

Según la configuración electrocardiográfica, existen dos grandes categorías de taquicardias ventriculares: a) taqui-

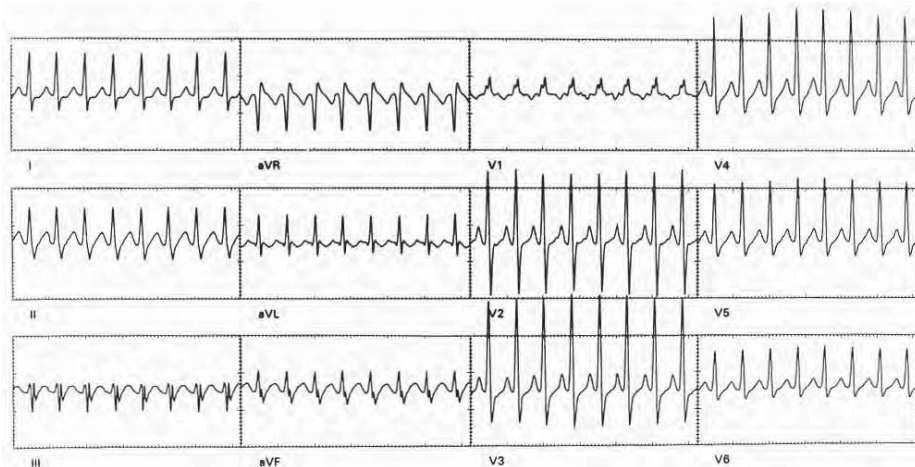


Fig. 32/25. Taquicardia con QRS ancho e imagen de bloqueo de rama derecha en un paciente de 20 años sin cardiopatía estructural.

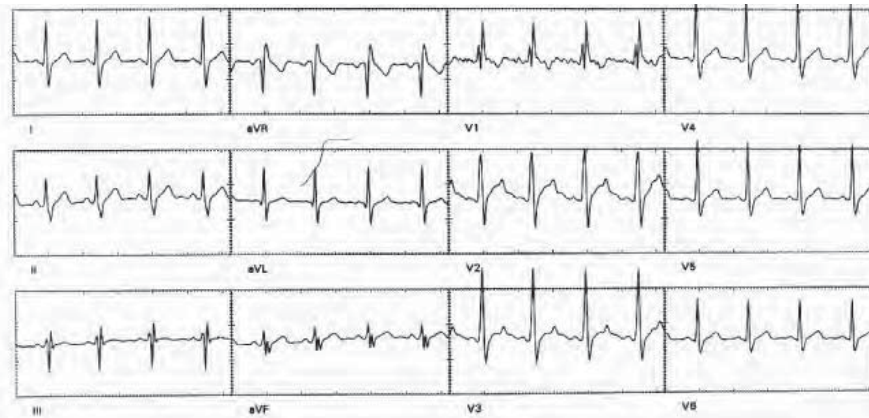


Fig. 32/26. El trazado corresponde al paciente de la figura 32/25. En ritmo sinusal, se observa una configuración del QRS prácticamente idéntica a la observada durante la taquicardia, que en el estudio electrofisiológico resultó ser una reentrada A-V por participación de una vía accesoria oculta.

cardia ventricular monomorfa, y b) taquicardia ventricular polimorfa (Tabla 32/8).

Es importante observar las 12 derivaciones del ECG antes de ubicar a una arritmia en uno u otro grupo, ya que basta que en una derivación existan cambios en la configuración del QRS para definir a una TV como polimorfa. Sin embargo, no hay acuerdo unánime en cuanto al criterio para establecer la presencia de polimorfismo: algunos consideran que es necesario un cambio mayor de 60° en el eje del QRS entre las diferentes configuraciones, mientras que para otros alcanza con que no todos los complejos QRS sean idénticos.

Taquicardia ventricular monomorfa

En este grupo cabe considerar dos situaciones, según el paciente tenga o no cardiopatía estructural.

a) *TV monomorfa con cardiopatía estructural*: esta arritmia reconoce diferentes etiologías: infarto de miocardio, displasia del ventrículo derecho, miocardiopatía chagásica, etcétera.

En pacientes con enfermedad coronaria no se debe atribuir la TV monomorfa a isquemia ya que, si bien ésta puede constituir un factor modulador, no provee el circuito estable para la ocurrencia de la arritmia. En cambio, la existencia de un infarto previo, independientemente de su antigüedad, constituye un modelo clásico para la reentrada, tanto en condiciones experimentales como en la clínica.

La reentrada habitualmente tiene lugar dentro del mio-

cardio ventricular y mediante marcapaseo se ha demostrado la ocurrencia de *entrainment* (reciclado continuo de la arritmia durante sobreestimulación). Aunque el análisis de este fenómeno excede los objetivos de este capítulo, es conveniente señalar que su presencia ayuda a seleccionar el sitio adecuado para emitir radiofrecuencia cuando se intenta la ablación de estos circuitos. El éxito del tratamiento ablativo de las TV asociadas a enfermedad coronaria llega al 67% en los mejores centros.

En la miocardiopatía chagásica las arritmias se originan en el ventrículo izquierdo y, más comúnmente, en la pared inferior próxima al septum interventricular. Habría una localización predominante de estos circuitos en regiones subepicárdicas, lo que ha dado lugar al desarrollo de técnicas de "mapeo epicárdico" para intentar su ablación mediante radiofrecuencia.

Existen algunas TV monomorfas en pacientes con cardiopatía estructural que tienen características patognomónicas. Una de ellas es la TV con imagen de bloqueo de rama derecha y complejos QRS "poco anchos" que se observa en pacientes con intoxicación digitálica. Esta arritmia tendría un origen probablemente fascicular ya que provendría del tronco de la rama izquierda o de las hemirramas.

También es muy característica la TV que se observa en la intoxicación con drogas de clase 1C (particularmente con flecainida), con complejos QRS extremadamente anchos y comportamiento incasante (Fig. 32/30). Su tratamiento es específico y consiste, además de la suspensión del fármaco, en la administración de bicarbonato o lactato para alcalinizar el pH, lo que produciría una disociación entre la droga y el receptor.

Hay un mecanismo particular de TV que se observa hasta en el 40% de los pacientes con miocardiopatía dilatada, conocida como "reentrada entre ramas". Estas arritmias son sumamente rápidas ya que el impulso circula por el sistema de conducción especializado. Por el mismo motivo, los complejos QRS tienen una apariencia "aberrante", más comúnmente con imagen de bloqueo de rama izquierda, como resultado del sentido de progresión de la activación (anterógrado por la rama derecha y, luego de conducción transeptal, retrógrado por la rama izquierda). El circuito puede invertirse en algunas situaciones, dando lugar a complejos con imagen de bloqueo de rama derecha. Es unánime el hallazgo de intervalo HV prolongado durante los registros en ritmo sinusal. Característicamente, en el estudio electrofisiológico la TV por reentrada entre ramas muestra deflexiones hisianas precediendo a cada activación ventricular y la presencia asociada de disociación A-V prácticamente confirma el diagnóstico. Esta arritmia tiene un tratamiento específico que consiste en la ablación de la rama

Tabla 32/8. Clasificación de las taquicardias ventriculares.

TV monomorfa:

a) Con cardiopatía:

- Reentrada intramiocárdica (enfermedad coronaria, Chagas, displasia del ventrículo derecho)
- Reentrada entre ramas.
- Misceláneas.

b) Sin cardiopatía:

- Imagen de bloqueo de rama derecha (sensible al verapamilo).
- Imagen de bloqueo de rama izquierda (sensible a la adenosina).

TV polimorfa:

a) QT normal:

- Isquemia, miocardiopatía hipertrófica.

b) QT prolongado:

- Congénito ("adrenérgico-dependiente").
- Adquirido ("pausa-dependiente").

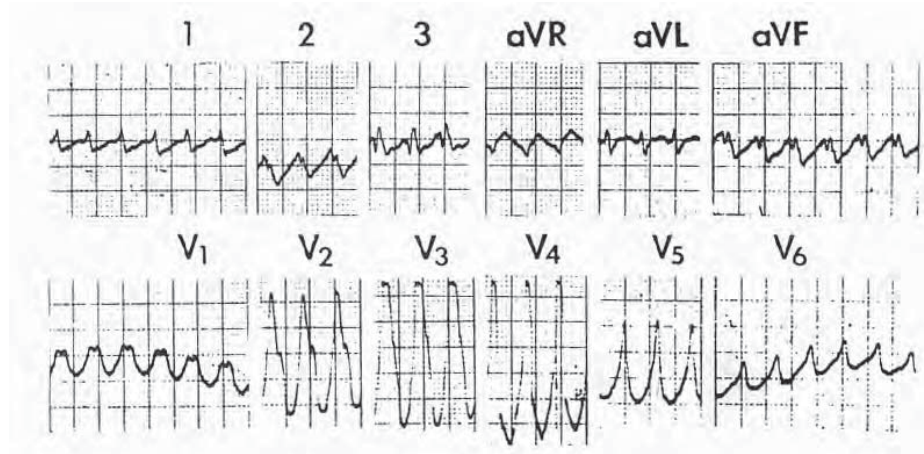


Fig. 32/27. Taquicardia ventricular con imagen de bloqueo de rama derecha. Se observan la onda R monofásica en V1, el patrón concordante positivo y la ausencia de R/S en las derivaciones precordiales, característico de ectopía.

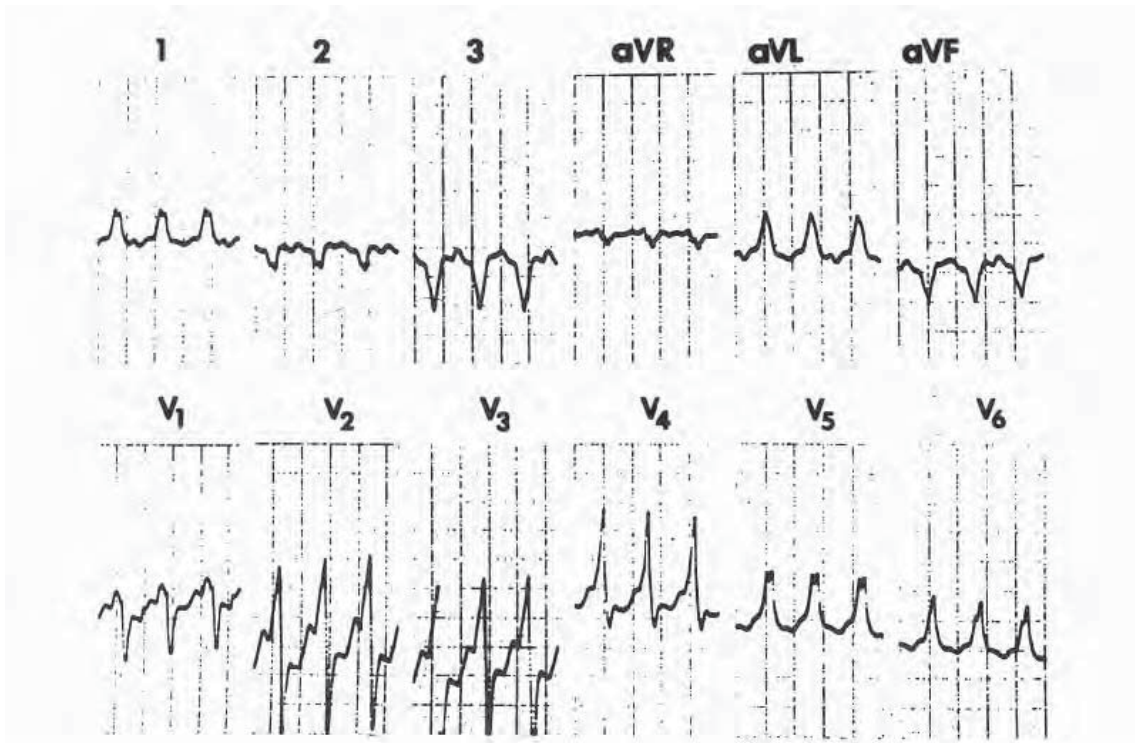


Fig. 32/28. Taquicardia ventricular con imagen de bloqueo de rama izquierda. La onda R ancha en V1 es altamente sugestiva de ectopía.

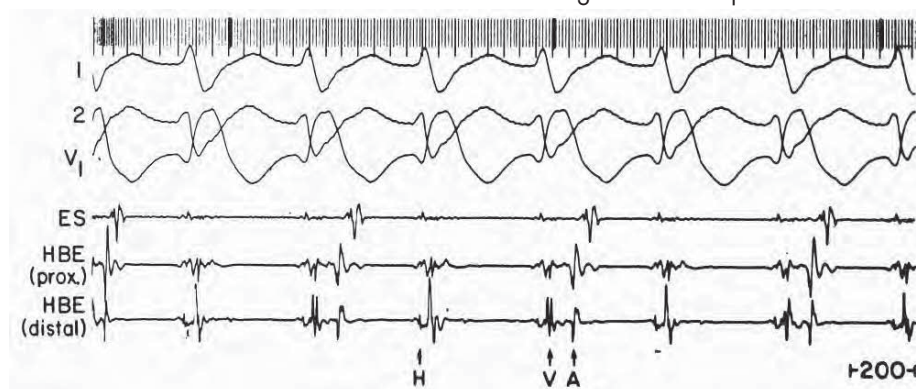


Fig. 32/29. De arriba hacia abajo, se observan las derivaciones de superficie 1, 2 y V1 y los registros de un catéter esofágico (ES) y del haz de His (HBE) proximal y distal. Durante una taquicardia ventricular con imagen de bloqueo de rama derecha y eje superior, se aprecia retroconducción ventrículo-auricular 2 a 1 y el electrograma del haz de His (H) que es precedido por la activación ventricular.

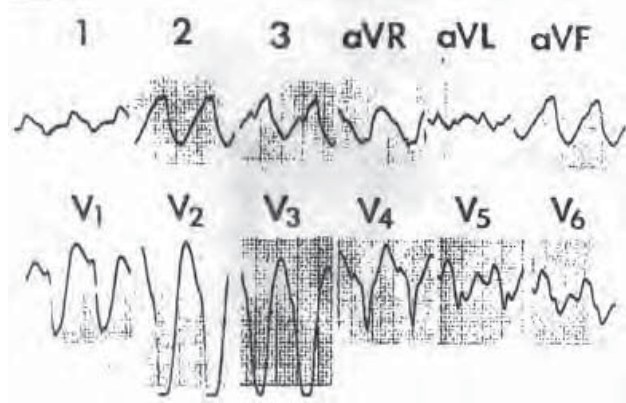


Fig. 32/30. Taquicardia ventricular con complejos QRS extremadamente anchos en una paciente intoxicada con flecainida.

derecha, lo que permite interrumpir definitivamente el circuito (Fig. 32/31).

b) *TV monomorfa en corazones estructuralmente sanos:* en pacientes sin cardiopatía (más frecuentemente varones) es posible observar TV sostenidas con imagen de bloqueo de rama derecha y eje de hemibloqueo anterior (figura 32/32). Su tolerancia hemodinámica es excelente y responden a la administración de verapamilo por vía endovenosa. Para prevenir sus recurrencias puede utilizarse el diltiazem por vía oral o, como tratamiento definitivo, la ablación por radiofrecuencia.

Más comúnmente se presenta una TV con imagen de bloqueo de rama izquierda y eje inferior, cuyo origen se encuentra en el tracto de salida del ventrículo derecho. Estas arritmias, típicamente dependientes del tono adrenérgico y que pueden ser abolidas por la adenosina, pueden presentarse en salvas autolimitadas (Fig. 32/33) o llegan a ser sostenidas. Su tratamiento farmacológico puede intentarse con los beta-bloqueantes y, como curación definitiva, debe recordarse que la ablación por catéter se acompaña de un éxito superior al 90 por ciento.

En individuos sin cardiopatía, excepcionalmente se encuentran TV del tracto de salida del ventrículo izquierdo, que presentan imagen de bloqueo de rama derecha y eje inferior.

Taquicardia ventricular polimorfa y alteraciones del intervalo QT

En primer lugar debe analizarse la duración del intervalo QT durante el ritmo de base. En presencia de QT normal, la isquemia es la causa más común, y su resolución permite la eliminación de la arritmia. También la TV polimorfa es característica de la miocardiopatía hipertrófica.

La TV polimorfa asociada a QT prolongado se conoce como *torsades de pointes*. Debe diferenciarse si la prolongación del intervalo QT es congénita o adquirida.

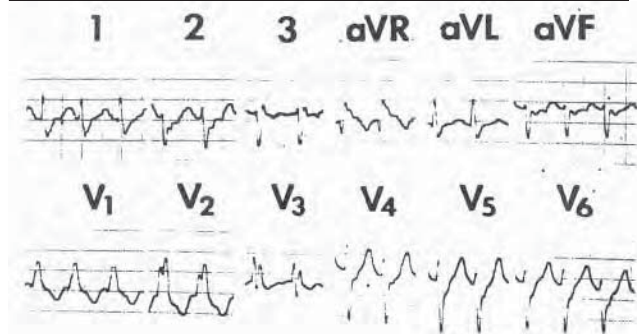


Fig. 32/32. Taquicardia ventricular sensible al verapamilo.

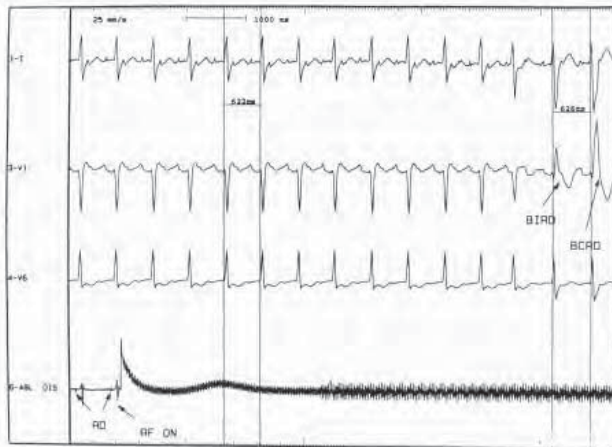


Fig. 32/31. Ablación por radiofrecuencia de la rama derecha en un paciente con TV por reentrada entre ramas. Durante la lesión se observa aleteo auricular con conducción 2 a 1. A los 7 segundos del comienzo de la radiofrecuencia se observa el bloqueo de rama derecha (últimos dos latidos). Las flechas señalan el potencial de la rama derecha (RD) registrado con el par distal del catéter de ablación (reprod. de González Zuelgaray J: Estudios electrofisiológicos y ablación por radiofrecuencia. En Bertolasi CA (ed.): Cardiología 2000. Buenos Aires, Ed. Méd. Panamericana, 1998, con autorización).

En el primer caso, las arritmias ventriculares son “adrenérgico-dependientes”, por lo que debe evitarse la estimulación simpática y el tratamiento específico consiste en la administración de β bloqueantes. La prolongación congénita del QT puede responder a una transmisión autosómica recesiva (síndrome de Romano-Ward) o autosómica dominante (síndrome de Lange y Jarvell-Nielsen, menos frecuente y asociado con sordera). Se debe considerar la implantación de un cardioversor-defibrilador implantable profiláctico en pacientes con síncope a pesar del tratamiento con β bloqueantes y en pacientes con síncope e historia familiar de muerte súbita.

Cuando la prolongación del intervalo QT es adquirida,



Fig. 32/33. Taquicardia incesante monomorfa repetitiva (reprod. de González Zuelgaray J: Estudios electrofisiológicos y ablación por radiofrecuencia. En Bertolasi CA (ed.): Cardiología 2000. Buenos Aires, Ed. Méd. Panamericana, 1998, con autorización).

Tabla 32/9. Causas de intervalo QT prolongado adquirido.

<p>A. Fármacos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antiarrítmicos Clase 1 A: disopiramida, procainamida, quinidina Clase 3: sotalol, amiodarona, N-acetilprocainamida, dofetilida, bretilio. - Antibióticos: eritromicina, trimetoprima-sulfametoxazol, pentamidina. - Hipolipemiantes: probucol. - Intoxicación por insecticidas organofosforados. - Agentes promotilidad (cisaprida). - Antimicóticos (ketoconazol, fluconazol). - Hipoglucemiantes orales (glibenclamida). - Antihistamínicos (terfenadina, astemizol). - Antidepresivos tricíclicos (amitriptilina). - Antipsicóticos (haloperidol) <p>B. Trastornos electrolíticos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hipopotasemia - Hipomagnesemia - Hipocalcemia 	<p>C. Bradiarritmias</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bradicardia sinusal - Bloqueo A-V completo - Pausas post-extrasistólicas <p>D. Alteraciones neurológicas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hemorragia subdural, subaracnoidea, intracerebral - Encefalitis <p>E. Alteraciones endocrinas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hiperparatiroidismo - Hipotiroidismo - Feocromocitoma <p>F. Nutricionales</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anorexia nerviosa - Desnutrición - Dietas proteicas líquidas - Alcoholismo <p>G. Mecánicas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Estimulación por catéter intravenoso
--	--

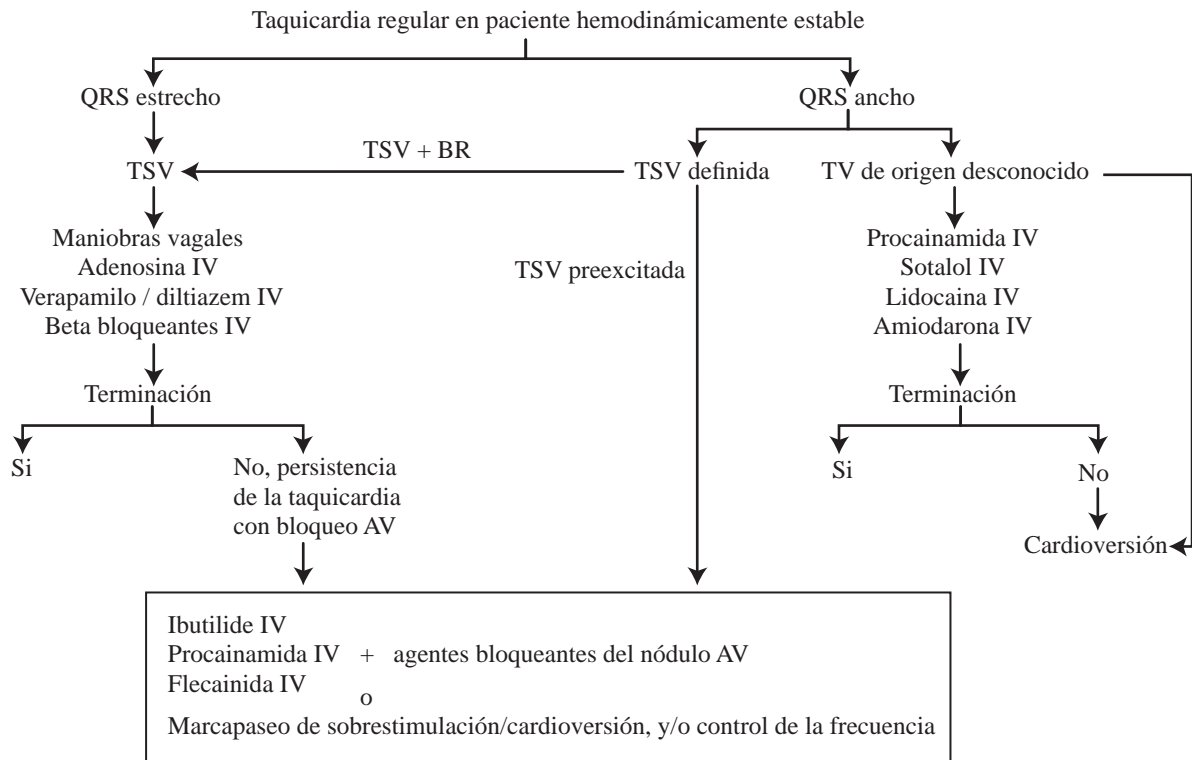


Fig. 32/34. Manejo agudo de los pacientes con taquicardia regular hemodinámicamente estables.

la *torsades de pointes* es “pausa-dependiente“, por lo que deben evitarse las bradiarritmias mediante marcapaseo transitorio. En pacientes con formas agudas de la arritmia se deben retirar las drogas que puedan condicionarla y corregir las anomalías electrolíticas. Resulta muy efectiva la administración de sulfato de magnesio por vía endovenosa. En la Tabla 32/9 se enumeran las causas asociadas con *torsades de pointes* adquirida.

MANEJO AGUDO DE LOS PACIENTES CON TAQUICARDIA

En la Fig. 32/34 se muestra un algoritmo para el manejo agudo de los pacientes con taquicardia regular que están hemodinámicamente estables.

BIBLIOGRAFÍA

ACC/AHA Task Force Report. Guidelines for clinical intracardiac elec-

trophysiological and catheter ablation procedures. *Circulation* 92: 673-1995

ACC/AHA Task Force Report. Guidelines for implantation of cardiac pacemaker and antiarrhythmia devices. *Circulation* 97:1325-1998

ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias. *Circulation* 108:1871-2003

ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. *Europ Heart J* 27:1979-2006

ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Europ Heart J* 27:2099-2006

AHA/ASA Guideline: Primary prevention of ischemic stroke. *Circulation* 113:e873-2006

Akhtar M., Shenasa M., Jazayeri M.: Wide QRS complex tachycardia. Reappraisal of a common clinical problem. *Ann Intern Med* 109:905-1988

Alpert M.: Medical cardioversion of atrial fibrillation. *Chest* 117:1529-2000

- Atiga Walter L., Rowe P., Calkins H.: Management of vasovagal syncope. *J Cardiovasc Electrophysiol* 10:874-1999
- Bar F., Brugada P., Dassen W.: Differential diagnosis of tachycardia with narrow QRS complex (shorter than 0.12 seconds). *Am J Cardiol* 54:555-1984
- Blanck Z., Dhala A., Deshpande S.: Bundle branch reentrant ventricular tachycardia: Cumulative experience in 48 patients. *J Cardiovasc Electrophysiol* 4:253-1993
- Brugada P., Brugada J., Mont L.: A new approach to the differential diagnosis of a regular tachycardia with a wide QRS complex. *Circulation* 83:1649-1991
- Buxton A., Josephson M., Marchlinski F.: Polymorphic ventricular tachycardia induced by programmed stimulation: Response to procainamide. *J Am Coll Cardiol* 21:90-1993
- Calkins H., Langberg J., Sousa J.: Radiofrequency catheter ablation of accessory atrioventricular connections in 250 patients. *Circulation* 85:1337-1992
- Chaudhry G., Haffajee C.: Algorithms useful in the treatment of atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol* 17:52-2002
- Del Río A. (h), González Zuelgaray J., Scazzuso F.: Modificación del nódulo A-V en pacientes con reentrada nodal: comparación entre la aproximación anatómica o la guiada por registro del potencial de la vía lenta. *Rev Fed Arg Cardiol* 25:305-1996
- Del Río A. (h), Mamelucco G., Monti R.: Ablación por radiofrecuencia de la reentrada nodal A-V común: comparación de dos técnicas. (Resumen) *Rev. Fed. Arg. Cardiol* 28, Supl 1-1999
- Del Río A. (h), Mamelucco G., Monti R.: Tratamiento agudo de las taquicardias supraventriculares con adenosina. *Rev Fed Arg Cardiol* 25:445-1996
- Del Río A. (h), Socas A., González Zuelgaray J.: Ablación por radiofrecuencia de vías accesorias en una sesión única. *Rev Fed Arg Cardiol* 25:78-1995
- Del Río A. (h), Zapata G., Cadoppi D.: Propafenona versus quinidina, eficacia y seguridad en la reversión de la fibrilación auricular aguda. XVII Congreso Nacional de Cardiología (1999) (Resumen). *Rev Fed Arg Cardiol* 28, supl 1-1999
- Delacretaz E.: Supraventricular tachycardia. *N Engl J Med* 354:1039-2006
- Eckardt L., Breithardt G., Kirchhof P.: Approach to wide complex tachycardias in patients without structural heart disease. *Heart* 92:704-2006
- Ellenbogen K., Kay N., Wilkoff B.: *Clinical Cardiac Pacing*. W. B. Saunders Company, 1995
- Elizari M., Chiale P.: *Arritmias Cardiacas. Bases Celulares y moleculares, diagnóstico y tratamiento*. Propulsora Literaria SRL. 1998
- Gage B., Waterman A., Shannon W.: Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 285:2864-2001
- Gallagher J., Pritchett E., Sealy W.: The preexcitation syndromes. *Prog Cardiovasc Dis* 20: 285- 1978
- Ganz L., Friedman P.: Supraventricular tachycardia. *N Engl J Med* 332:162-1995
- Garwood S.: Atrial fibrillation. *Anesthesiology Clin* 24:509-2006
- González Zuelgaray J.: *Arritmias Cardiacas Inter-Médica*, Buenos Aires 1996
- Hart R., Aguilar M.: Anticoagulation in atrial fibrillation: selected controversies including optimal anticoagulation intensity, treatment of intracerebral hemorrhage. *J Thromb & Thrombolysis*. 25:26- 2008
- Jazayeri M., Hempte S., Sra J.: Selective transcatheter ablation of the fast and slow pathways using radiofrequency energy in patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Circulation* 85: 1318-1992
- Josephson M.: *Clinical cardiac electrophysiology: techniques and interpretations*. Lea & Febiger, 2nd ed, Philadelphia 1993
- Kanter R., Del Río A.(h), Miretti C.: Coexisting Preexcitation syndrome and intermittent heart block presenting as neonatal seizures. *J Cardiovasc Electrophysiol* 10: 736-1999
- Kindwall E., Brown J., Josephson M.: Electrocardiographic criteria for ventricular tachycardia in wide complex left bundle branch block morphology tachycardias. *Am J Cardiol* 61:1279-1988
- Laupaucis A., Albers G., Dalen J.: Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 108:352S-1995
- Leonardi M., Bissett J.: Prevention of atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol* 20:417-2005
- Leloir P., Klein G.: Prevention and management of postoperative atrial fibrillation. *Curr Probl Cardiol* 27:367-2002
- Lerman B.: Response of nonreentrant catecholamine-mediated ventricular tachycardia to endogenous adenosine and acetylcholine. *Circulation* 87:382-1993
- Li H., Easley A., Barrington W.: Evaluation and management of atrial fibrillation in the emergency department. *Emerg Med Clin North Amer* 16:389-1998
- Lip G., Tello-Montoliu A.: Management of atrial fibrillation. *Heart* 92:1177-2006
- Lip G., Boos C.: Antithrombotic treatment in atrial fibrillation. *Heart* 92:155-2006
- Maisel W., Rawn J., Stevenson W.: Atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann Intern Med* 135:1061-2001
- Marriott H.: Differential diagnosis of supraventricular and ventricular tachycardias. *Geriatrics* 25:91-1970
- Morady F., Baerman J., DiCarlo L.: A prevalent misconception regarding wide complex tachycardias. *JAMA* 254:2790-1985
- Morady F., Harvey M., Kalbfleisch S.: Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease. *Circulation* 87:363-1993
- Morady F.: Radio-frequency ablation as treatment of cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 340:534-1999
- Nannini D., Zapata G.: Relevamiento de datos de Unidades Coronarias de Rosario. *Revista de la Sociedad de Cardiología de Rosario*, 1998
- Page R.: Newly diagnosed atrial fibrillation. *N Engl J Med* 351:2408-2004
- Riley M., Marchlinski F.: Clues for Diagnosing Ventricular Tachycardia Mechanism. *J Cardiovasc Electrophysiology* 19:224-2008
- Roden D.: Antiarrhythmic drugs: from mechanisms to clinical practice. *Heart* 84:339-2000
- Shah C., Thakur R., Xie B.: Clinical approach to wide QRS complex tachycardias. *Emerg Med Clin North Amer* 16:331-1998
- Stewart R., Bardi B., Greene H.: Wide complex tachycardia: Misdiagnosis and outcome after emergent therapy. *Ann Intern Med* 104:766-1986
- Tchou P., Young P., Mahmud R.: Useful clinical criteria for the diagnosis of ventricular tachycardia. *Am J Med* 84:53-1988
- Testa L., Biondi Zoccai G., Dello Russo A.: Rate-control vs. rhythm-control in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Europ Heart J* 26:2000-2005
- The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators: A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 347:1825-2002
- Trappe H., Brandts B., Weismueller P.: Arrhythmias in the intensive care patient. *Curr Opin Crit Care* 9:345-2003
- Turpie A.: New oral anticoagulants in atrial fibrillation. *European Heart J*. 29:155-2008
- Van Gelder I., Hagens V., Bosker H.: Crinhs HJGM for the rate control versus electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation study group: A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 347:1834-2002
- Wellens H., Bar F., Lie K.: The value of the electrocardiogram in the differential diagnosis of a tachycardia with a widened QRS complex. *Am J Med* 64:27-1978
- Zipes D., Jalife J.: *Cardiac electrophysiology. From Cell to bedside*. WB Saunders Co. Filadelfia 1995

CAPÍTULO 33

Hipertensión pulmonar

DR. CARLOS LOVESIO

CONCEPTO

La hipertensión pulmonar es una patología frecuente que puede complicar una amplia variedad de enfermedades cardíacas y respiratorias. También puede aparecer como una condición primaria o idiopática. La hipertensión pulmonar no es una enfermedad por sí misma, sino una manifestación hemodinámica de una variedad de procesos patológicos.

La presión arterial sistólica pulmonar normal en sujetos sanos varía entre 18 y 30 mm Hg y la presión diastólica entre 4 y 12 mm Hg. El criterio de definición de hipertensión pulmonar de la World Health Organization es la presencia de una presión arterial sistólica pulmonar >40 mm Hg., que generalmente corresponde a una velocidad de regurgitación tricuspídea en el Doppler de >3,0 m/s. El criterio hemodinámico utilizado por el National Institutes of Health Registry on Primary Pulmonary Hypertension considera que existe hipertensión pulmonar cuando la presión media en la arteria pulmonar excede los valores de 25 mm Hg en el reposo y 30 mm Hg durante el ejercicio, con una presión capilar pulmonar o presión auricular izquierda por debajo de 15 mm Hg, y un volumen minuto cardíaco normal o reducido.

Algunos autores consideran que para definir la hipertensión pulmonar se debe hacer referencia a la resistencia vascular pulmonar (ver más adelante). Los valores obtenidos se expresan en Unidades Wood, considerándose valores por encima de 3 Wood como representativos de hipertensión pulmonar. Si el valor obtenido se multiplica por 80, se obtiene la determinación en dinas/seg.cm⁻⁵, correspondiendo a la hipertensión pulmonar valores por encima de 250.

Otra forma de evaluar el estado de la circulación pulmonar es utilizando el denominado gradiente transpulmonar, que es el resultado de restar la presión capilar pulmonar de la presión pulmonar media. Su valor normal es inferior a 6 mm Hg, considerándose de riesgo un valor superior a los 15 mm Hg.

La hipertensión pulmonar habitualmente es asintomática hasta que la condición alcanza sus períodos avanzados, admitiéndose que se requieren valores de presión arterial media en la arteria pulmonar mayores de 40 mm Hg para que se hagan evidentes los síntomas. Generalmente, estos se presentan como manifestaciones de la insuficiencia cardíaca derecha. La condición final se conoce como cor pulmonale, situación en la cual la hipertensión pulmonar severa ha alterado la función y estructura del ventrículo derecho, de modo que la dilatación y la falla ventricular derecha resultan en congestión hepática severa y edema periférico.

CLASIFICACIÓN ETIOPATOGÉNICA

La hipertensión pulmonar es habitualmente clasificada como primaria o secundaria. La hipertensión pulmonar secundaria responde a un proceso patológico conocido, tal como las enfermedades vasculares del colágeno o una cardiopatía. En la hipertensión pulmonar primaria, no se reconoce ninguna

causa obvia. Esta clasificación tradicional en primaria y secundaria tiene una serie de limitaciones y no es útil en la práctica clínica. La Organización Mundial de la Salud (WHO) ha propuesto una nueva clasificación orientada al tratamiento (Tabla 33/1).

CLASIFICACIÓN HEMODINÁMICA

Considerando que la hipertensión pulmonar es un diagnóstico hemodinámico, es conveniente desde el punto de vista pronóstico y terapéutico contar con una clasificación hemodinámica, tal como la que se expresa en la Tabla 33/2.

La presión arterial pulmonar está relacionada con el volumen minuto cardíaco (CO) y con la resistencia vascular pulmonar (RVP). Las siguientes ecuaciones ilustran las relaciones hemodinámicas entre la presión pulmonar arterial media (PAPM en mm Hg), el CO (en litros por minuto), la RVP (en dinas por segundo por cm⁻⁵), y las presiones capilar pulmonar (PCP) y capilar pulmonar media (PCPM).

- 1.- $RVP = (PAPM - PCPM)/CO$
- 2.- $PAPM - PCP = RVP \times CO$
- 3.- $PAPM = (RVP \times CO) + PCPM$

La RVP normal oscila entre 1 y 1,5 U Wood o 80 a 120 dinas/seg/cm⁻⁵. Las ecuaciones precedentes son extremadamente útiles para definir las principales etiologías de la hipertensión pulmonar.

En la hipertensión venosa pulmonar, la presión arterial pulmonar puede estar aumentada mientras el CO y la RVP son normales (hipertensión pulmonar postcapilar). La hipertensión pulmonar también puede ser el resultado del aumento selectivo o no selectivo del CO o puede ser debida a un aumento de la resistencia en la circulación pulmonar. Los lugares de aumento de la resistencia en el lecho vascular pulmonar pueden ser los segmentos arteriolas y o los segmentos arteriales más proximales (hipertensión pulmonar precapilar). El aumento de la resistencia se puede observar en más de un segmento vascular pulmonar.

En la Tabla 33/3, por su parte, se indican las distintas condiciones clínicas que se encuentran habitualmente asociadas con las categorías hemodinámicas descritas en la Tabla 33/2.

CLASIFICACIÓN FUNCIONAL

Los pacientes con hipertensión pulmonar pueden ser evaluados en forma subjetiva en función de su capacidad funcional. Esta evaluación es similar a la aceptada para la insuficiencia cardíaca congestiva por la New York Heart Association (NYHA), y en la actualidad se conoce como la clasificación de la World Health Organization (WHO)/NYHA (Tabla 33/4). La diferencia principal entre la clasificación funcional de la WHO y la clasificación de la New York Heart Association es la inclusión de los pacientes con síncope como clase funcional IV en la anterior.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Si bien originalmente se sostuvo que la HTP se caracterizaba por lesiones que afectaban específicamente a la capa muscular de las arteriolas pulmonares, en la actualidad se admite que todas las capas vasculares presentan manifestaciones lesionales. Las lesiones intimaes justifican la mayor parte de la reducción del área luminal de las pequeñas arterias pulmonares y potencialmente son responsables del aumento de la resistencia vascular pulmonar. Las lesiones intimaes consisten en un engrosamiento excéntrico de la

íntima, y la presencia de lesiones fibróticas, plexiformes, concéntricas y dilatadas o angiomasoides. Algunas de estas lesiones pueden resultar de la organización (lisis de la fibrina, recanalización de vasos de neoformación, y crecimiento de miofibroblastos) de trombos localizados, que forman el nido de un crecimiento localizado de las células musculares lisas. Las lesiones más avanzadas adquieren una patente fibrótica, encontrándose ampliamente distribuidas en pulmones explantados de pacientes con severa HTP. La organización de miofibroblastos o células endoteliales en una lesión en capas de cebolla es responsable de las lesiones concéntricas. Las lesiones plexiformes, características de la HTP, consisten en una red de canales vasculares cubiertos por células endoteliales y un centro de miofibroblastos o células menos diferenciadas.

La hipertrofia de las células musculares lisas de la media es característica de la HTP que involucra a las arterias musculares (entre 70 y 500 μm de diámetro), constituyendo las lesiones de remodelación. El engrosamiento de la media probablemente desempeña un rol importante en la patogénesis de la HTP, aunque la identificación morfológica de esta lesión no se correlaciona con niveles específicos de presión pulmonar, grado de severidad de la HTP o respuesta

Tabla 33/1. Clasificación de la hipertensión pulmonar de la Organización Mundial de la Salud (Modificación de Venecia, 2003).

1. *Hipertensión arterial pulmonar*
 - a. Hipertensión pulmonar idiopática
 - b. Hipertensión pulmonar familiar
 - c. Hipertensión pulmonar relacionada con las enfermedades vasculares del colágeno, *shunts* congénitos sistémico-pulmonares (Síndrome de Eisenmenger), hipertensión portal, infección por virus VIH, drogas o tóxicos (anorexígenos -fenfluramina y dexfenfluramina-), otros (enfermedades tiroideas, enfermedad por almacenamiento de glicógeno, enfermedad de Gaucher, telangiectasia hemorrágica hereditaria, hemoglobinopatías, desordenes mieloproliferativos, esplenomegalia, asplenia secundaria a esplenectomía quirúrgica)
 - d. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido
 - e. Asociada con compromiso significativo venoso o capilar: enfermedad pulmonar veno-oclusiva (PVOD), hemangiomas capilar pulmonar
2. *Hipertensión pulmonar asociada con enfermedad cardíaca izquierda*
Enfermedad cardíaca auricular o ventricular izquierda
Enfermedad valvular izquierda
3. *Hipertensión pulmonar asociada con hipoxemia y/o enfermedad pulmonar*
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Enfermedad intersticial pulmonar
Desordenes respiratorios asociados con el sueño
Síndrome de hipoventilación alveolar
Exposición a elevadas alturas
Enfermedad pulmonar neonatal
Displasia capilar alveolar
4. *Hipertensión pulmonar debida a enfermedad tromboembólica o embólica crónica*
Obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares proximales
Obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares distales
Embolismo pulmonar por tumores, parásitos, cuerpos extraños
5. *Misceláneos*
Sarcoidosis, histiocitosis x, linfangiomatosis, compresión de los vasos pulmonares por adenopatías, tumores, medias-tinitis fibrosante

potencial a vasodilatadores.

La adventicia está compuesta fundamentalmente de fibroblastos, y en pacientes con HTP, se admite que el engrosamiento de la misma, debido predominantemente a la deposición de colágeno, produciría un aumento de hasta el 28% en el diámetro arterial, aunque se desconoce el significado patológico de esta modificación morfológica.

La enfermedad pulmonar veno-oclusiva (PVOD), por su parte, es un síndrome clínico patológico responsable de un pequeño número de casos de hipertensión pulmonar. El rasgo característico de la PVOD es la oclusión extensa y difusa de las venas pulmonares por tejido fibroso, que puede ser blando y edematoso o denso y esclerótico. Las arteriolas pulmonares exhiben una hipertrofia medial moderada a

Tabla 33/2. Perfil hemodinámico de diferentes tipos de hipertensión pulmonar.

1. *Hipertensión pulmonar precapilar*
Las presiones sistólica, diastólica y media de la arteria pulmonar son mayores que las normales; la presión pulmonar capilar media es normal. La resistencia vascular pulmonar está significativamente elevada; las presiones pulmonares arteriales sistólica y diastólica son significativamente mayores que la presión capilar pulmonar
2. *Hipertensión pulmonar postcapilar*
Las presiones sistólica, diastólica y media de la arteria pulmonar son mayores que las normales, la presión capilar pulmonar está elevada; la resistencia vascular pulmonar es normal; la presión pulmonar arterial de fin de diástole es igual o dentro de los 5 mm Hg de la presión capilar pulmonar media
3. *Mixta*
Las presiones sistólica, diastólica y media de la arteria pulmonar son mayores que las normales; la presión capilar pulmonar está elevada; la presión pulmonar arterial de fin de diástole es escasamente mayor que la presión capilar pulmonar media
4. *Aumento selectivo o no selectivo del flujo sanguíneo pulmonar*
Las presiones sistólica, diastólica y media de la arteria pulmonar pueden ser mayores que las normales; el flujo sanguíneo pulmonar está aumentado; la resistencia vascular pulmonar es normal o está ligeramente aumentada; la presión venosa pulmonar está escasamente aumentada o es normal

Tabla 33/3. Condiciones clínicas asociadas con las categorías hemodinámicas de hipertensión pulmonar.

1. *Hipertensión pulmonar precapilar*
Hipertensión pulmonar primaria, hipertensión pulmonar asociada con enfermedades vasculares del colágeno, síndrome de Eisenmenger, enfermedad hepática (hipertensión portal), infecciones por el virus VIH, drogas anorexígenas, hipertensión pulmonar persistente del neonato, hipertensión pulmonar de las alturas, hipertensión pulmonar neurogénica, hipertensión pulmonar tromboembólica, estenosis de las ramas arteriales periféricas
2. *Hipertensión pulmonar postcapilar*
Fallo ventricular izquierdo diastólico o sistólico, estenosis o insuficiencia aórtica, insuficiencia mitral, obstrucción valvular mitral, enfermedad pulmonar veno-oclusiva
3. *Mixta*
Fallo ventricular izquierdo sistólico primario crónico, estenosis aórtica, insuficiencia valvular aórtica y mitral crónica, obstrucción mitral
4. *Aumento selectivo o no selectivo del flujo sanguíneo pulmonar*
Defectos septales auriculares, defectos septales ventriculares, ducto arterioso persistente, insuficiencia cardíaca de alto débito (hipertiroidismo), enfermedad hepática, anemia crónica

Tabla 33/4. Clasificación funcional de la hipertensión pulmonar (NYHA/WHO).

Clase I	Pacientes con hipertensión pulmonar pero sin limitaciones para la actividad física. La actividad física ordinaria no produce disnea ni fatiga, dolor torácico o síncope.
Clase II	Pacientes con hipertensión pulmonar que presentan una limitación ligera de la actividad física. Estos pacientes están confortables en reposo, pero la actividad física ordinaria produce disnea, fatiga o dolor torácico.
Clase III	Pacientes con hipertensión pulmonar que presentan una marcada limitación de la actividad física. Estos pacientes están confortables en reposo, pero la mínima actividad física produce disnea, fatiga, dolor torácico o casi-síncope.
Clase IV	Pacientes con hipertensión pulmonar que presentan una imposibilidad de realizar cualquier actividad física sin síntomas. Estos pacientes presentan signos de insuficiencia cardiaca derecha. La disnea y la fatiga se pueden presentar en el reposo, y cualquier actividad física las exacerba

severa en la mitad de los casos, pero habitualmente no se evidencian lesiones de arteritis ni plexiformes.

FISIOPATOLOGÍA

Las distintas formas etiológicas citadas anteriormente presentan mecanismos fisiopatológicos variables según la causa.

La hipertensión pulmonar primaria (HTPP) es una enfermedad rara de etiología no clara. En un registro francés que incluyó 674 pacientes con HTP, el 39% de los casos correspondieron a la forma primaria, afectando con mayor frecuencia a mujeres, con una relación 1,6:1 (Humbert y col.). Si bien la mayoría de los casos son esporádicos, la enfermedad es familiar en el 6 al 10% de los casos. En estos casos, la misma se hereda como un trastorno autosómico dominante con penetrancia incompleta. En el 50% de los pacientes con hipertensión pulmonar familiar se han identificado mutaciones en el gen *bone morphogenetic protein receptor II* (BMPR2). Otras familias demuestran alteraciones en la misma región cromosómica donde reside este gen, el locus 2q32. Existe una tendencia inexplicable para desarrollar hipertensión pulmonar familiar en edades más precoces en las generaciones subsecuentes, fenómeno denominado anticipación genética. Una serie de factores de riesgo se han identificado en algunos pacientes con hipertensión pulmonar primaria. Es probable que muchos de estos pacientes sean susceptibles a estos factores de riesgo debido a su patente genética.

Varios mecanismos posibles han sido sugeridos para explicar la patogénesis de la hipertensión pulmonar primaria: disfunción de las células endoteliales del lecho arterial pulmonar; fenotipo anormal de las células musculares; respuesta de remodelación vascular anormal a los cambios hemodinámicos; respuesta anormal a la hipoxia de las células musculares del lecho pulmonar; anomalías de los canales de potasio de la membrana que modulan la cinética del calcio; aumentados niveles de mediadores vasoconstrictores, tales como serotonina y endotelina 1; y reducida producción de vasodilatadores, tales como óxido nítrico y prostaciclina. Otros mediadores involucrados son la adrenomedulina, el péptido intestinal vasoactivo y el factor de crecimiento endotelial vascular.

Basado en experimentos en animales, se ha propuesto que el evento iniciador que en última instancia conduce a la hipertensión pulmonar severa plexogénica es la apoptosis

de las células endoteliales en los sitios de bifurcación que también están expuestos a altas fuerzas de cizallamiento. Se ha propuesto que la susceptibilidad genética es probable que resida en el control del reemplazo apropiado de las células endoteliales muertas por apoptosis. La característica fundamental del endotelio vascular es la capacidad de mantener una disposición en monolamina; lo que probablemente ocurra en la hipertensión pulmonar severa es que se produzca la evolución a un fenotipo celular proliferativo, altamente resistente a la apoptosis.

Múltiples factores contribuyen al desarrollo de hipertensión pulmonar en el contexto de las enfermedades respiratorias. La hipoxia alveolar es un hallazgo común en muchas formas de enfermedades respiratorias, y produce una constricción selectiva de las arteriolas pulmonares. La vasoconstricción pulmonar hipóxica parece ser una propiedad intrínseca de las células musculares lisas pulmonares, siendo dependiente tanto de la disponibilidad de calcio extracelular como del estado de la membrana celular. La hipercarbia y la acidosis, que frecuentemente acompañan a las enfermedades obstructivas crónicas del pulmón, potencian la respuesta vasopresora vascular a la hipoxia. Aunque la vasoconstricción hipóxica aguda puede ser reversible cuando se restaura la tensión normal de oxígeno, la hipoxia crónica produce un remodelamiento vascular, el cual sólo responde parcial y lentamente a la corrección de los trastornos gasométricos.

La compresión mecánica de la vasculatura pulmonar también desempeña un rol en el desarrollo de hipertensión pulmonar en los pacientes con enfisema severo, y puede contribuir a deteriorar la dinámica vascular durante las descompensaciones agudas.

La policitemia que ocurre en los pacientes crónicamente hipoxémicos determina hiperviscosidad, lo que impide secundariamente el flujo sanguíneo a través de la circulación pulmonar. Una pérdida de la superficie seccional de la vasculatura como resultado de la destrucción de grandes volúmenes de parénquima pulmonar también contribuye a la elevación de la presión arterial pulmonar en condiciones tales como el enfisema bulloso avanzado y las enfermedades fibrosantes del pulmón.

El tromboembolismo puede resultar en una descompensación aguda pulmonar con aumento severo y transitorio de la presión arterial pulmonar, directamente como resultado de la obstrucción vascular por el trombo, o por la liberación de sustancias vasoactivas, o por agravamiento del deterioro gasométrico y potenciación de la vasoconstricción pulmonar hipóxica.

En los últimos años se ha descrito una forma de hipertensión pulmonar crónica asociada con el tromboembolismo, en la cual se genera un estrechamiento progresivo de la luz de las arterias pulmonares mayores con el consiguiente aumento de la presión. No todos los pacientes con esta patología tienen antecedentes claros de embolismo pulmonar. En un estudio prospectivo de 223 pacientes que se presentaron con embolismo pulmonar agudo, la incidencia de hipertensión pulmonar crónica tromboembólica sintomática fue del 3,1% al año y 3,8% a los dos años. Llamativamente, la enfermedad se ha constatado con mayor frecuencia en pacientes esplenectomizados.

En la esclerosis sistémica limitada, especialmente en la variante CREST (calcinosis, fenómeno de Raynaud, dismotilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasia), se produce una arteriopatía pulmonar. En la autopsia, hasta el 80% de los pacientes con el síndrome CREST tienen cambios histopatológicos consistentes con hipertensión arterial

pulmonar; sin embargo, en vida, sólo el 10 al 15% de ellos tienen una hipertensión pulmonar clínicamente significativa. Se encuentran ocasionalmente hallazgos histológicos y evidencias clínicas de hipertensión pulmonar, en pacientes con lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo y artritis reumatoidea.

La oclusión trombótica *in situ* de la circulación pulmonar puede ocurrir en una serie de condiciones incluyendo la policitemia, anemia de células falciformes, eclampsia y displasia fibromuscular diseminada. En las enfermedades trombóticas, los vasos pequeños están afectados en forma difusa a través de todo el pulmón.

En los pacientes con SDRA se han descrito elevaciones de la presión arterial pulmonar. En adición a los factores previamente citados, la liberación de mediadores vasoactivos como resultado del proceso inflamatorio subyacente puede contribuir al proceso vascular pulmonar.

Se ha observado un aumento de la incidencia de hipertensión pulmonar en los individuos con infección por el virus de la inmunodeficiencia adquirida. La patogenia de la hipertensión pulmonar en estos casos no es clara, pero se ha sugerido como mecanismo posible el aumento de la liberación de endotelina 1 en respuesta a la infección viral. La ocurrencia de hipertensión pulmonar es independiente del recuento de células CD4, pero parece estar relacionado con la duración de la infección por HIV.

Varios tipos de enfermedades hepáticas, incluyendo la cirrosis, hipertensión portal, trombosis de la vena porta y ausencia congénita de la vena porta, pueden asociarse con hipertensión pulmonar. Un mecanismo posible es el aumento de los niveles de péptidos vasoactivos intestinales que alcanzan el pulmón, produciendo una alteración de la hemodinamia pulmonar y una respuesta pulmonar vasodilatadora anormal.

Varias toxinas y drogas se han asociado con hipertensión pulmonar precapilar. Las drogas anorexígenas tales como la fenfluramina constituyen un riesgo bien documentado para el desarrollo de hipertensión pulmonar. Este riesgo aumenta con el empleo prolongado, por más de tres meses. El mecanismo de la hipertensión pulmonar secundaria al consumo de drogas anorexígenas permanece desconocido, aunque se ha propuesto como mecanismo potencial el aumento de la liberación de serotonina y de sus efectos inhibitorios sobre los canales de potasio, conduciendo a un aumento del flujo de calcio citosólico. El uso de estimulantes del sistema nervioso central tales como la metanfetamina y cocaína se ha asociado con un riesgo aumentado de hipertensión arterial pulmonar.

En la insuficiencia ventricular izquierda y en las patologías valvulares del lado izquierdo del corazón, se produce un aumento de la presión pulmonar primariamente por elevación de la presión postcapilar, lo cual hace necesario un aumento de la presión en el circuito pulmonar para poder seguir manteniendo el flujo a través del pulmón. En esta situación, la diferencia entre la presión arterial diastólica pulmonar y la presión de enclavamiento pulmonar es relativamente pequeña (3 a 5 mm Hg), a pesar de la presencia de hipertensión pulmonar. Los cambios histopatológicos en el árbol arterial son relativamente modestos y potencialmente reversibles. En contraste, las condiciones en que las arterias y arteriolas pulmonares son el sitio primario de enfermedad se asocian con un aumento del gradiente de presión entre la presión diastólica y la presión de enclavamiento pulmonar, y las anomalías vasculares varían entre proliferación intimal moderada y oclusión vascular.

En pacientes con defectos septales auriculares o ventriculares o ducto arterioso persistente se puede producir hipertensión pulmonar como consecuencia del aumento selectivo y no selectivo del flujo sanguíneo pulmonar. En general, la hipertensión pulmonar es menos frecuente y habitualmente menos severa en los *shunts* localizados antes de la válvula tricúspide (defectos auriculares septales).

En pacientes con estados de alto volumen minuto cardíaco, tales como la tirotoxicosis, anemia crónica y enfermedad hepática, se puede observar una moderada hipertensión pulmonar. En algunos pacientes con aumento del flujo sanguíneo pulmonar también se puede producir un aumento de la resistencia vascular pulmonar. Se ha sugerido que la vasodilatación pulmonar dependiente de flujo es anormal en estos pacientes, y se produce un aumento moderado en la resistencia vascular pulmonar. Con el desarrollo del complejo de Eisenmenger, se produce un aumento marcado de la presión arterial pulmonar y de la resistencia vascular pulmonar y una reversión del *shunt*, pasando a ser de derecha a izquierda.

Es probable que la PVOD represente una patente común de injuria adquirida resultante de una multiplicidad de posibles insultos. Entre las causas involucradas se han citado infecciones, factores genéticos, exposición a drogas y tóxicos, diátesis trombótica y alteraciones autoinmunes.

Si bien se han identificado distintos mecanismos biopatológicos en las células y tejidos de pacientes con hipertensión pulmonar, las exactas interacciones entre estos mecanismos en la iniciación y progresión del proceso patológico no son bien conocidas. Las vías posibles (Fig. 33/1) incluyen la clásica interacción entre predisposición genética y factores de riesgo que pueden inducir cambios en diferentes tipos celulares (células musculares lisas, células endoteliales, células inflamatorias, plaquetas) y en la matriz extracelular de la microcirculación pulmonar. El imbalance entre factores trombogénicos, mitogénicos, proinflamatorios y vasoconstrictores en oposición a los mecanismos anticoagulantes, antimitóticos y vasodilatadores puede iniciar y perpetuar una serie de procesos tales como la vasoconstricción, proliferación, trombosis e inflamación en la circulación pulmonar. Estos mecanismos son responsables de la iniciación y progresión de los cambios obstructivos típicos de la hipertensión pulmonar. El aumento consecuente de la resistencia vascular pulmonar produce la sobrecarga ventricular derecha y eventualmente la falla ventricular y la muerte.

CUADRO CLÍNICO

Los pacientes con hipertensión pulmonar habitualmente se presentan con síntomas inespecíficos. El síntoma más común es la disnea de esfuerzo, que es el síntoma inicial en el 60% de los pacientes y eventualmente se presenta en todos ellos. Con el aumento de la severidad de la hipertensión pulmonar, la tolerancia al ejercicio progresivamente declina, limitada por la disnea y la fatiga. La ortopnea puede ser experimentada por pacientes tanto con hipertensión pulmonar precapilar como postcapilar. La disnea paroxística nocturna, sin embargo, es exclusiva de la hipertensión venosa pulmonar.

El dolor torácico anginoso y el síncope aparecen en aproximadamente el 20% de los pacientes durante el curso de la enfermedad. Este último es particularmente importante debido a que implica una reducción marcada del volumen minuto cardíaco, siendo un signo de mal pronóstico. Del mismo modo, la distensión abdominal y los edemas se asocian con insuficiencia cardíaca derecha y son indicio de mal pronóstico.

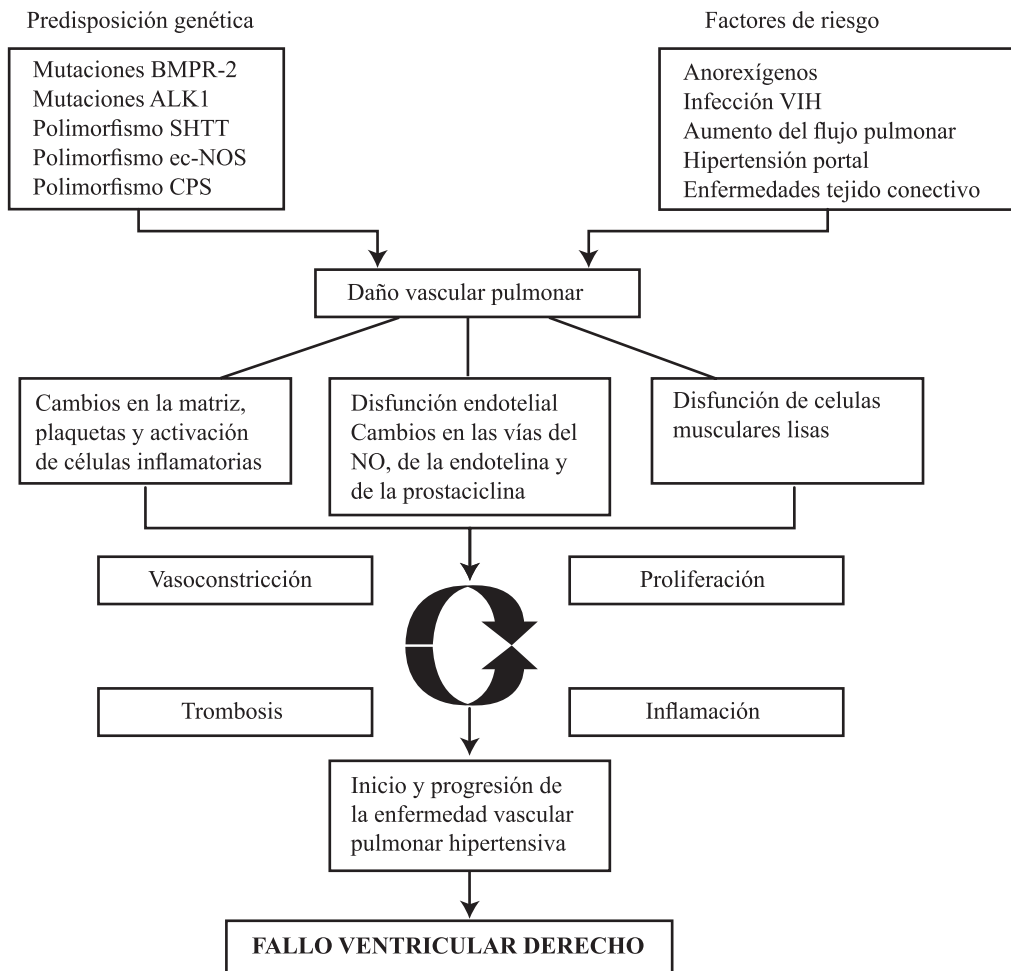


Fig. 33/1. Potenciales mecanismos patogénicos y biopatológicos de la hipertensión arterial pulmonar.

El examen físico puede ser sugerente de la enfermedad causal. El hallazgo más consistente en la hipertensión arterial pulmonar, independiente de su causa, es el aumento de la intensidad del componente pulmonar del segundo ruido cardíaco (P_2) en comparación con el componente aórtico del mismo ruido (A_2) debido al cierre tardío de la válvula pulmonar. El examen del pulso yugular venoso puede demostrar la elevación de la presión venosa, mientras que la presencia de onda v se asocia con insuficiencia tricuspídea y falla cardíaca derecha. El examen pulmonar puede demostrar la presencia de EPOC o alteraciones de la caja torácica como enfermedades causales de la hipertensión pulmonar.

La presencia de fenómeno de Raynaud, artralgias o edema en las manos u otros síntomas de enfermedades del tejido conectivo alertan sobre la posibilidad de una hipertensión pulmonar relacionada con una enfermedad sistémica. Una historia de ronquidos o apnea provistos por un compañero del paciente exige la evaluación para alteraciones de la respiración asociadas con el sueño como causas potenciales o factor contributorio.

METODOLOGÍA DIAGNÓSTICA

El proceso diagnóstico de la hipertensión pulmonar requiere una serie de investigaciones destinadas a establecer el diagnóstico, reconocer la clase clínica de hipertensión pulmonar y el tipo, y evaluar el grado de deterioro funcional y hemodinámico. Con propósitos prácticos, es útil adoptar una evaluación secuencial que incluya cuatro estadios:

1. Sospecha clínica de hipertensión pulmonar
2. Detección de la hipertensión pulmonar

3. Identificación de la clase clínica de hipertensión pulmonar
4. Evaluación del grado de hipertensión arterial pulmonar (tipo, capacidad funcional, hemodinamia)

Historia clínica. La historia clínica del paciente se debe focalizar en síntomas obvios que se puedan asociar con una causa secundaria definida. Debido al componente genético reconocido de la hipertensión pulmonar primaria, el interrogatorio sobre la presencia de síntomas o un diagnóstico establecido en otros miembros de la familia permite un reconocimiento precoz de la enfermedad. Se deben evaluar los antecedentes relativos a la presencia de enfermedades del tejido conjuntivo, exposición a tóxicos tales como supresores del apetito o agentes quimioterápicos (mitomicina-C, carmustina, etopósido, ciclofosfamida o bleomicina). Se debe explorar la exposición a VIH. Se debe requerir información sobre antecedentes relacionados con trombosis venosa o embolismo pulmonar, aunque la hipertensión pulmonar crónica tromboembólica puede ocurrir en ausencia de una historia reconocida de tromboembolismo.

Examen físico. En los pacientes con hipertensión pulmonar significativa, el examen físico puede mostrar los signos de hipertrofia ventricular derecha, así como de insuficiencia cardíaca derecha: elevación de la presión venosa yugular, hepatomegalia y edemas periféricos. En más del 90% de los pacientes con hipertensión pulmonar idiopática se reconoce un componente pulmonar del segundo ruido cardíaco acentuado a nivel del ápex, reflejando un aumento de la fuerza de cierre de la válvula pulmonar debido a la elevación de la presión pulmonar. Otros signos de aumento de la presión

arterial pulmonar incluyen: 1) click de eyección sistólica precoz debido a la interrupción brusca de la apertura de la válvula pulmonar, 2) soplo de eyección medio sistólico causado por el flujo pulmonar transvalvular turbulento, 3) frémito palpable paraesternal izquierdo, 4) galope ventricular derecho S_4 , y 5) onda "a" prominente en el pulso yugular.

Signos físicos de enfermedad más avanzada incluyen un soplo diastólico de regurgitación pulmonar y un soplo holosistólico de regurgitación tricuspídea, galope ventricular derecho S_3 , marcada distensión de las venas yugulares y hepatomegalia pulsátil, edemas periféricos y ascitis como signos de fallo ventricular derecho. La presencia de baja presión arterial y extremidades frías constituyen signos ominosos ya que indican la presencia de una marcada reducción del volumen minuto cardíaco.

El examen físico puede brindar información respecto a la etiología. La cianosis sugiere un *shunt* derecha-izquierda, volumen minuto cardíaco severamente reducido o un deterioro marcado de la transferencia de gases a nivel pulmonar. La obesidad, cifoescoliosis o trastornos obstructivos respiratorios pueden identificar un síndrome de hipoventilación. Los signos cutáneos clásicos de la esclerodermia, así como la insuficiencia venosa periférica, exigen investigaciones especiales para su reconocimiento o descarte. Un raro hallazgo clínico que es virtualmente patognomónico de la hipertensión pulmonar crónica asociada con el tromboembolismo es un frote sobre los campos pulmonares periféricos, en particular sobre los lóbulos inferiores, que resulta del flujo sanguíneo turbulento en áreas parcialmente ocluidas.

Electrocardiograma. La hipertensión pulmonar se asocia con hipertrofia y dilatación de las cavidades derechas del corazón. Puesto que estos procesos producen alteraciones en el ECG, este examen simple puede sugerir la presencia de una hipertensión pulmonar hemodinámicamente significativa. La hipertrofia ventricular derecha y la desviación del eje a la derecha en el ECG se observan en el 87% y 79%, respectivamente, de los pacientes con hipertensión pulmonar idiopática. Los hallazgos ECG sugestivos de hipertensión pulmonar incluyen: 1) desviación a la derecha del eje eléctrico; 2) un onda R alta y una onda S pequeña con una relación R/S >1 en V_1 ; 3) complejo qR en V_1 ; 4) patente rSR' en V_1 ; 5) onda S grande y R pequeña con relación R/S <1 en V_5 o V_6 ; o 6) patente S_1 , S_2 , S_3 . El aumento de la onda P es indicativo de agrandamiento auricular derecho. A pesar de estos hallazgos, el ECG carece de suficiente sensibilidad (55%) y especificidad (70%) como método de elección para la detección de una hipertensión pulmonar significativa.

Ciertas características del ECG en pacientes con diagnóstico establecido de hipertensión pulmonar pueden tener valor pronóstico. Una onda P de amplitud $\geq 0,25$ mV en DII se asocia con un aumento del riesgo de muerte de 2,8 veces a los seis años, y cada aumento adicional en un mm en DIII se corresponde con un aumento de 4,5 en dicho riesgo.

Radiografía de tórax. La radiografía de tórax es una parte importante de la evaluación, ayudando a identificar muchas causas de hipertensión pulmonar (Tabla 33/5). La presencia de anomalías parenquimatosas, redistribución del flujo sanguíneo, agrandamiento cardíaco, y alteraciones estructurales de la pared torácica pueden contribuir al diagnóstico causal. En los pacientes ancianos, la radiografía de tórax es de limitado valor, excepto en aquellos con severa hipertensión pulmonar.

Los signos radiográficos generales que pueden ser tomados como sugestivos de hipertensión pulmonar son el aumento de la sombra de la arteria pulmonar principal y sus troncos, con una

concomitante atenuación de la vasculatura pulmonar periférica ("pruning"). Estos hallazgos se presentan en la mayoría de los pacientes con hipertensión pulmonar idiopática, pero su ausencia no debe ser interpretada como excluyente del diagnóstico. Las dos dimensiones más útiles indicativas de hipertensión pulmonar son el tamaño de la rama descendente de la arteria pulmonar derecha y el índice hilio/torácico. En un adulto, una arteria descendente pulmonar derecha de más de 16 mm de ancho y un índice hilio/torácico mayor de 38% es indicativo de hipertensión pulmonar, aunque no permita cuantificar la magnitud de la misma.

Gases en sangre. El examen de gases en sangre es de utilidad para la evaluación de los pacientes con sospecha de hipertensión pulmonar. La presencia de hipoxemia asociada a hipercapnia, si se excluye una alcalosis metabólica primaria, implica una severa alteración parenquimatosa pulmonar o un desorden neuromuscular. Debido a que la vasoconstricción hipóxica pulmonar sólo ocurre cuando la PaO_2 es menor de 60 mm Hg., la presencia de una tensión parcial de oxígeno normal descarta a la hipoxemia como causa de hipertensión pulmonar. En este último caso, sin embargo, se debe evaluar la posible desaturación durante el sueño (síndrome de apnea de sueño) que puede cursar con hipertensión pulmonar y oxigenación normal durante la vigilia. Un elevado porcentaje de pacientes con HTP idiopática presentan hipoxemia nocturna aun en ausencia de trastornos respiratorios relacionados con el sueño (síndrome de apnea de sueño).

Estudios serológicos. Los exámenes específicos de sangre incluyen la determinación de anticuerpos contra el virus de la inmunodeficiencia adquirida, anticuerpos antinucleares (U3-RNP, B23, Th/To, U1-RNP), anticuerpos anticardiolipina, factor reumatoideo, tests de función hepática y tiroidea. La elevación de los anticuerpos antinucleares es común en pacientes con hipertensión pulmonar primaria y no necesariamente implica una enfermedad del colágeno asociada. No existe una patente específica de anticuerpos o títulos consistentemente asociados con hipertensión pulmonar primaria. En algunos casos, se puede reconocer una enfermedad del colágeno con manifestación exclusivamente pulmonar.

Ecocardiograma. El ecocardiograma es muy útil en presencia de hipertensión pulmonar moderada a severa, aunque puede no contribuir al diagnóstico en las formas leves de la enfermedad. Debido a la sobrecarga crónica de presión del ventrículo derecho (VD), la mayoría de los pacientes presentan agrandamiento de las cavidades derechas, hipertrofia del VD, y reducción global de la función sistólica ventricular izquierda. Esto se acompaña por un desplazamiento

Tabla 33/5. Probabilidades diagnósticas de hipertensión pulmonar en función de los hallazgos radiológicos.

Condiciones en las cuales el examen radiográfico contribuye al diagnóstico:
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Fibrosis pulmonar
Enfermedad granulomatosa del pulmón
Deformidades de la pared torácica
Enfermedad congénita del corazón
Enfermedad valvular mitral
Enfermedad cardíaca izquierda
Condiciones en las cuales el examen radiográfico no contribuye al diagnóstico:
Hipertensión pulmonar primaria
Enfermedad embólica pulmonar recurrente

sistólico del septum interventricular (IVS) con aumento del grosor y una relación anormal IVS/pared ventricular izquierda posterior (>1) en respuesta a la sobrecarga de presión. El ventrículo izquierdo adquiere forma de D con reducción de los volúmenes diastólico y sistólico, pero con preservación de la función sistólica global (Fig. 33/2). Se han descrito derrame pericárdico y prolapso de la válvula mitral en asociación con la hipertensión pulmonar. En el caso particular de la hipertensión pulmonar aguda generada por el embolismo pulmonar, es característica la distensión no colapsable de la vena cava inferior (Fig. 33/3).

La presión arterial pulmonar sistólica (PAPs) se considera igual a la presión sistólica ventricular derecha (RVSP) en ausencia de estenosis de la válvula pulmonar u obstrucción del tracto de salida. Se puede obtener una estimación de la RVSP utilizando el ecocardiograma Doppler mediante el cálculo del gradiente de presión entre ventrículo derecho y aurícula derecha durante la sístole, aproximado por la ecuación modificada de Bernoulli como $4v^2$, en la cual v es la velocidad del jet tricuspídeo en metros por segundo. La RVSP se deriva adicionando la presión auricular derecha al gradiente ($RVSP = 4v^2 + RAP$) (Fig. 33/4). El jet tricuspídeo es analizable en el 74% de los pacientes con hipertensión pulmonar. Al menos 10 estudios han informado una buena correlación entre la RVSP estimada por ecodoppler y por evaluación hemodinámica a través de la cateterización de las cavidades derechas. La presión diastólica pulmonar también puede ser estimada por ecodoppler, midiendo la velocidad de regurgitación a través de las válvulas pulmonares, y se correlaciona bien con las medidas invasivas ($r = 0,92$).

El ecocardiograma provee evidencia directa relativa a la función ventricular izquierda sistólica y diastólica y a la función y morfología valvular, lo cual permite reconocer las causas de hipertensión pulmonar producidas por un aumento de la presión venosa pulmonar. El ecocardiograma también permite el reconocimiento de posibles alteraciones cardíacas congénitas. Si la sospecha es elevada, el ecocardiograma transesofágico puede permitir una muy buena definición anatómica.

Exámenes de función pulmonar. Los exámenes de función pulmonar permiten identificar las alteraciones primariamente pulmonares. Se recomienda incluir dentro de los mismos la espirometría, que establece la presencia de enfermedad obstructiva de la vía aérea; la determinación de los volúmenes pulmonares, que permite evaluar el componente restrictivo; y la medida de la capacidad de difusión de monóxido de carbono, que provee un índice de la superficie alvéolo capilar, sugiriendo el diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial o patología vascular obliterativa pulmonar. La hipertensión pulmonar aislada en la esclerodermia se asocia

con una marcada disminución de la capacidad de difusión pulmonar para el monóxido de carbono (D_{LCO}) en el momento del diagnóstico de la hipertensión.

Test de ejercicio. Los test cardiopulmonares durante el ejercicio son útiles en la evaluación de pacientes con causas no definidas de disnea, puesto que presentan una patente característica en presencia de enfermedad vascular pulmonar. La medida de la intolerancia al ejercicio puede ser útil para el diagnóstico de la HTP inicial, antes de que se evidencien elevaciones de la presión en reposo, y para predecir la sobrevida y la respuesta a la terapéutica. Los test más comúnmente utilizados son la caminata de seis minutos; un ejercicio de ergometría estándar utilizando un protocolo de baja intensidad y graduado; un test de ejercicio cardiopulmonar con evaluación del intercambio gaseoso; un test de ejercicio en conjunción con una evaluación por ecodoppler de la presión arterial pulmonar; y un test de ejercicio en conjunción con la cateterización cardíaca derecha.

La determinación seriada de la clase funcional y de la capacidad al ejercicio permite establecer la severidad de la enfermedad, la respuesta a la terapéutica, y la progresión de la misma.

El test de la caminata de seis minutos (6MWT) es técnicamente simple y no costoso. Es predictivo de la sobrevida en la hipertensión pulmonar idiopática y se correlaciona en forma inversa con la severidad funcional de la clasificación NYHA. El 6MWT habitualmente se combina con el score Borg para la evaluación del nivel subjetivo de disnea con el ejercicio. La reducción de la saturación arterial de oxígeno $>10\%$ durante la 6MWT aumenta el riesgo de mortalidad 2,9 veces en un periodo de seguimiento medio de 26 meses. El 6MWT es el *end point* primario tradicional para la gran mayoría de ensayos clínicos controlados realizados en pacientes con hipertensión pulmonar.

Centellograma de ventilación perfusión. La hipertensión pulmonar de origen tromboembólico es una condición potencialmente curable que debe ser considerada en todos los pacientes con hipertensión pulmonar inexplicable. El centellograma de ventilación/perfusión pulmonar en estos casos generalmente muestra uno o más defectos de perfusión segmentarios o mayores. Un centellograma V/Q normal prácticamente descarta el origen tromboembólico de la hipertensión pulmonar. Los defectos en parche, no segmentarios, son menos específicos, pero pueden asociarse con enfermedad tromboembólica. Aunque un centellograma negativo es altamente específico para descartar el tromboembolismo, se han descrito múltiples causas de centellogramas falsos positivos, incluyendo sarcoma de la arteria pulmonar, vasculitis de grandes vasos, compresión vascular extrínseca, enfermedad pulmonar veno-oclusiva, o hemangiomatosis

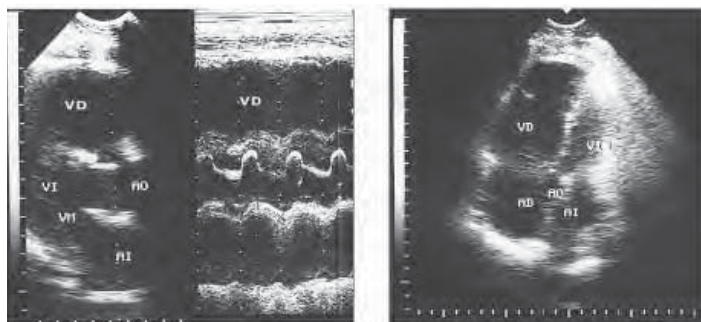


Fig. 33/2. Ecocardiograma de paciente con hipertensión pulmonar secundaria a EPOC.

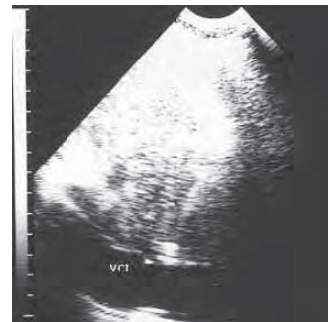


Fig. 33/3. Distensión no colapsable de la vena cava inferior en paciente con hipertensión pulmonar.

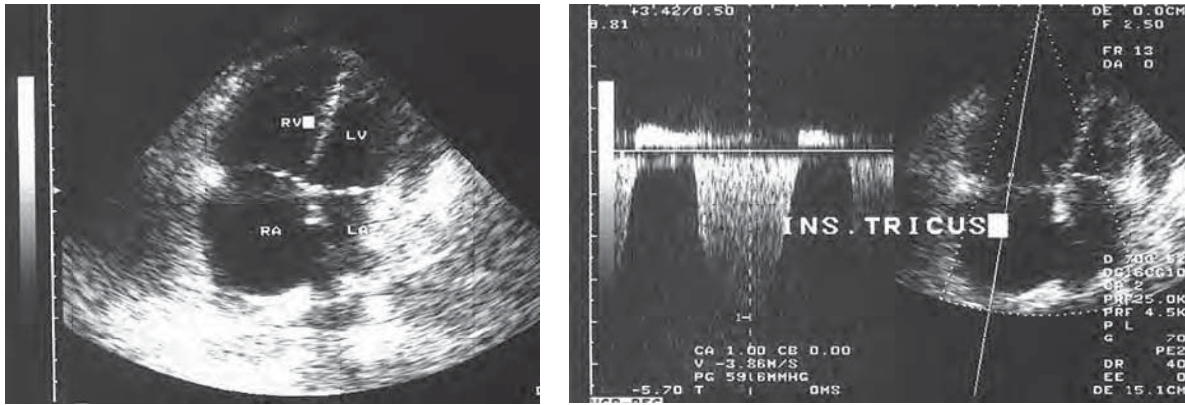


Fig. 33/4. Ecocardiograma transtorácico. Severa hipertensión pulmonar por tromboembolismo crónico recidivante. Se observa la grosera dilatación de la aurícula derecha y del ventrículo derecho, la presencia de insuficiencia tricuspídea y una presión pulmonar estimada por eco de 59 mm Hg.

capilar pulmonar. En pacientes con enfermedad pulmonar parenquimatosa, los defectos de perfusión se superponen a los defectos de ventilación.

Cateterización cardiaca derecha. En pacientes con sospecha de hipertensión pulmonar, la cateterización cardiaca derecha es requerida para confirmar la presencia de la hipertensión, establecer el diagnóstico específico y determinar la severidad de la hipertensión. Además, la cateterización derecha se requiere para guiar la terapéutica.

En muchos pacientes, la cateterización derecha está indicada para confirmar y cuantificar el grado de hipertensión pulmonar sugerida por los métodos no invasivos. La hipertensión pulmonar postcapilar puede ser identificada por la presencia de una presión enclavada pulmonar elevada. La determinación de la saturación de oxígeno en las diversas cámaras y vasos permite identificar la presencia y localización de un *shunt* de izquierda a derecha.

Mediante la determinación de las presiones y del volumen minuto cardiaco, se puede establecer la magnitud de la resistencia vascular pulmonar (RVP).

La determinación de la resistencia vascular pulmonar es importante para establecer la utilidad de las terapéuticas vasodilatadoras (Ver tratamiento).

Por último, en el NIH Registry, que fue realizado antes de la era de las terapéuticas efectivas para la hipertensión pulmonar idiopática, los parámetros hemodinámicos demostraron ser predictivos de la supervivencia en pacientes con hipertensión convencional.

Angiografía pulmonar. Si la causa de la hipertensión pulmonar permanece sin diagnóstico, la angiografía puede contribuir a la detección de tromboembolismo pulmonar (Fig. 33/5). Al presente, la angiografía pulmonar continúa siendo el procedimiento diagnóstico de elección para la eva-

luación de pacientes con sospecha de hipertensión pulmonar por tromboembolismo crónico. En pacientes con hipertensión pulmonar por tromboembolismo recurrente crónico, la angiografía muestra múltiples defectos vasculares bajo la forma de oclusiones, estenosis, y redes intravasculares. En ocasiones se pueden encontrar grandes trombos centrales. En la hipertensión pulmonar primaria, la angiografía muestra una imagen característica de amputación de vasos periféricos (Fig. 33/6).

En pacientes con hipertensión pulmonar severa, la angiografía presenta riesgos. Se puede producir hipotensión arterial y bradicardia, e incluso paro cardiaco. Se recomienda en estos casos utilizar técnicas de magnificación y substracción, administrando pequeños bolos de sustancia de contraste de baja osmolaridad para visualizar territorios seleccionados del árbol vascular.

Polisomnografía. Esta metodología permite medir varios parámetros fisiológicos en los pacientes durante el sueño, y permite explicar ciertos casos en los cuales existe una desproporción entre las características clínicas y la hipertensión pulmonar.

Los pacientes con EPOC, insuficiencia cardiaca congestiva, y varios procesos neuromusculares, pueden presentar severos trastornos de la respiración durante el sueño. Las apneas centrales u obstructivas durante el sueño, pueden asociarse con episodios de hipoventilación e hipoxemia, que generan vasoconstricción pulmonar hipóxica y severa hipertensión pulmonar.

Tomografía helicoidal. La tomografía helicoidal es un método específico y sensible para la detección de la enfermedad tromboembólica pulmonar aguda y crónica, y en algunos pacientes puede ser utilizada en lugar de la angiografía pulmonar (Fig. 33/7).



Fig. 33/5. Angiografía pulmonar en paciente con TEP masivo en arteria pulmonar derecha.

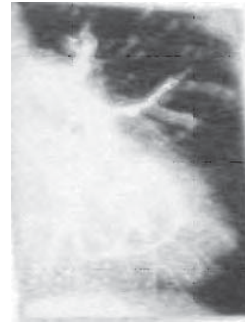


Fig. 33/6. Angiografía pulmonar en paciente con hipertensión pulmonar primaria.



Fig. 33/7. Tomografía helicoidal de tórax en paciente con tromboembolismo pulmonar. Se observa la oclusión embólica de la rama izquierda de la arteria pulmonar.

La dosis de contraste intravenoso utilizada es menor que para la angiografía pulmonar; y para los tromboémbolos localizados en las arterias pulmonares, la sensibilidad es probablemente igual a la de la angiografía. La tomografía también puede ser útil para sugerir diagnósticos alternativos, tales como sarcoma, vasculitis, enfermedades malignas y fibrosis mediastinal. La TAC también es útil para evaluar el parénquima pulmonar y determinar la extensión de los componentes obstructivos o restrictivos. Una patente en vidrio esmerilado en los lóbulos inferiores es sugestiva de enfermedad veno-oclusiva.

Resonancia magnética por imágenes cardíaca. La resonancia magnética por imágenes cardíaca (CMRI) se ha comenzado a aplicar en la clínica, y se considera en la actualidad el *gold standard* para la evaluación funcional y estructural del corazón derecho. No es afectada por las limitaciones de resolución espacial a las que se enfrenta la ecocardiografía. No solamente se puede visualizar correctamente el corazón derecho con la CMRI, sino que se pueden evaluar aspectos volumétricos y funcionales en forma adecuada y reproducible sin la necesidad de las asunciones geométricas que se utilizan en el análisis ecográfico. La evaluación de las presiones y de las velocidades con la CMRI, en particular en tiempo real, se encuentra en investigación, pero aun no está disponible para el uso clínico. En la Tabla 33/6 se comparan la técnica ecocardiográfica con la CMRI en la evaluación de diversos parámetros utilizados para el diagnóstico de la HTP.

Biopsia pulmonar. La biopsia pulmonar puede identificar

algunas causas específicas en ciertos pacientes con hipertensión pulmonar de causa indefinida. La biopsia pulmonar a cielo abierto o por toracoscopia involucra un riesgo sustancial de morbilidad y mortalidad en pacientes con hipertensión pulmonar. En adición, los hallazgos histopatológicos en las pequeñas arterias pulmonares son inespecíficos y pueden no diferenciar entre las diversas causas del padecimiento.

En raras ocasiones, sin embargo, la evaluación histopatológica puede establecer un diagnóstico de vasculitis activa, enfermedad pulmonar granulomatosa, enfermedad pulmonar veno-oclusiva, hemangiomatosis capilar pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial o bronquiolitis. Sin embargo, puesto que la posibilidad de alterar el diagnóstico clínico en base a los hallazgos patológicos es baja y el riesgo es alto, no se recomienda la biopsia como método de rutina.

El *National Institutes of Health* de EE.UU. al establecer su registro de Hipertensión pulmonar primaria, definió un algoritmo que incluye los exámenes esenciales y los diagnósticos secundarios a excluir (Fig. 33/8). Utilizando esta metodología se puede establecer con certeza el diagnóstico, y eliminar las causas secundarias de hipertensión pulmonar.

PRONÓSTICO

Aunque la hipertensión pulmonar idiopática es percibida como una enfermedad progresiva, habitualmente con un mal pronóstico, la historia natural de la enfermedad es heterogénea, con algunos pacientes muriendo en meses del diagnóstico y otros viviendo por décadas. La evolución de pacientes con otras formas de hipertensión pulmonar ha sido menos descrita. En la última década, los avances en la terapéutica médica han cambiado el curso de la enfermedad, y han hecho que las decisiones terapéuticas sean más complicadas.

La sobrevida de los pacientes con hipertensión pulmonar primaria no tratados en el registro del NIH fue de 2,8 años a partir del diagnóstico, aunque como ya se adelantó, los nuevos tratamientos han mejorado este ominoso pronóstico (Tabla 33/7).

Aunque las curvas de sobrevida han sido descritas especialmente para la hipertensión pulmonar idiopática, es claro que el diagnóstico de base asociado con la hipertensión pulmonar influencia el pronóstico. Las series iniciales sugirieron que el pronóstico de los pacientes con hipertensión pulmonar asociada con la esclerodermia era más desfavorable que el de los pacientes con hipertensión pulmonar idiopática. La

Tabla 33/6. Parámetros de hipertensión pulmonar evaluados por métodos no invasivos.

Parámetro	Método no invasivo de elección	Ventana para la mejor visualización
Anatomía		
Tamaño de la arteria pulmonar	CMRI	Imagen axial alta
Tamaño cualitativo del VD, hipertrofia, trabeculaciones	Eco	Apical de 4 cámaras, eje largo paraesternal
Tamaño cuantitativo del VD, masa, masa trabecular	CMRI	4 cámaras, series de eje corto para volúmenes, función y masas
Función		
Motilidad de la pared libre VD	CMRI	4 cámaras, eje corto
Movimiento del tabique interventricular	CMRI o Eco	4 cámaras, eje corto
Función sistólica cualitativa	Eco	Eje corto paraesternal
Función sistólica cuantitativa	CMRI	Series de eje corto
Función diastólica	Eco	Parámetros de flujo valvular AV
Hemodinamia		
Movimiento válvula pulmonar	Eco	Modo M SA alto
Presión en la arteria pulmonar	Eco	Regurgitación tricuspídea, velocidad de regurgitación pulmonar
Flujo en el tracto de salida ventricular derecho	Eco	Doppler pulsado

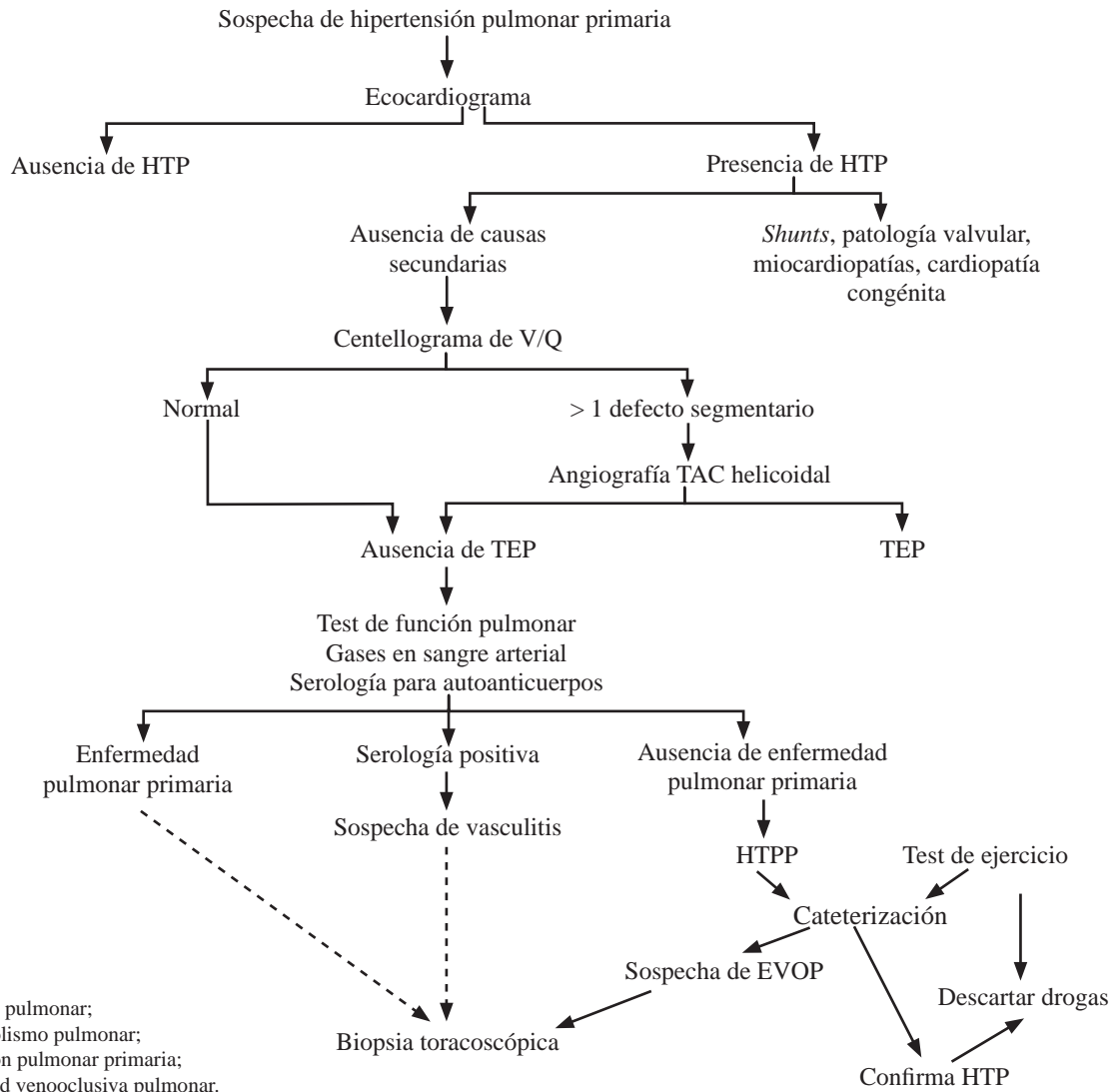


Fig. 33/8. Algoritmo para el diagnóstico de la hipertensión pulmonar primaria.

sobrevida en pacientes con hipertensión pulmonar asociada con el VIH parece similar a la de la población de hipertensos idiopáticos. En la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y en el ARDS, la presencia de *cor pulmonale* contribuye significativamente a acortar la supervivencia. La supervivencia a tres años de los pacientes con obstrucción severa al flujo aéreo y un aumento en tres o cuatro veces la resistencia vascular pulmonar es de sólo el 10 al 15%.

Recientemente se reevaluaron los indicadores pronósticos en la HTP, constatándose que los más importantes son los síntomas, evaluados por la clase funcional, la respuesta al ejercicio y variables hemodinámicas. McLaughlin y col., en un informe sobre el pronóstico de la hipertensión pulmonar, establecieron una serie de parámetros para predecir un mal pronóstico, incluyendo: a) estado avanzado en la clasificación funcional NYHA-FC; b) baja performance en la caminata de

seis metros; c) presencia de derrame pericárdico; d) elevada presión auricular derecha media; e) reducido índice cardíaco; f) elevada presión arterial pulmonar media; g) elevado índice RV (Tei) en ecocardiograma Doppler; h) hallazgos ECG de aumento de amplitud de la onda P en DII, patente qR en V₁, y criterios de la WHO para hipertrofia ventricular izquierda; i) nivel elevado de péptido natriurético cerebral (>180 pg/mL); j) en pacientes con hipertensión pulmonar idiopática tratados con epoprostenol, persistencia de un estado III o IV de la clasificación NYHA luego de tres meses de terapéutica; k) en pacientes con hipertensión asociada con esclerodermia, reducción del D_{LCO} (< 45% del predecible); l) valor pico VO_{2max} menor de 10,4 mL/kg/min.; y m) en pacientes pediátricos, el pronóstico se agrava con la menor edad.

Si bien los nuevos tratamientos de la hipertensión pulmonar han mejorado ciertas variables fisiológicas, como

Tabla 33/7. Supervivencia en pacientes tratados con hipertensión pulmonar.

Años desde el diagnóstico	Grupos históricos sin tratamiento (%)	Grupos NYHA III y IV con terapia convencional (%) (*)	Grupos NYHA III y IV en tratamiento con epoprosterenol (%)
1	68	77	87
2		52	73
3	48	41	63
4		30	
5	34	27	54

el test de la caminata de seis minutos, en el único estudio randomizado que evaluó la evolución de los pacientes luego de un año de terapéutica (Barst y col.), se comprobó que si bien existió una mejoría inicial en la distancia recorrida durante dicho test en los primeros tres meses, dicha mejoría no se mantuvo al cabo de un año.

En la hipertensión pulmonar primaria, los dos mecanismos más frecuentes de muerte son la falla ventricular derecha progresiva y la muerte súbita, siendo más frecuente la primera. Con la progresión de la falla ventricular derecha, el paciente se presenta con disnea progresiva, hipoxemia y una disminución creciente del volumen minuto cardiaco. La neumonía comúnmente es fatal debido a que la hipoxia alveolar produce mayor vasoconstricción pulmonar, con una incapacidad para mantener un adecuado volumen minuto cardiaco y el resultante final en shock cardiogénico. Cuando se produce acidemia e hipoxemia, también se pueden producir arritmias fatales.

Los mecanismos postulados para la muerte súbita en la hipertensión pulmonar primaria incluyen: bradiarritmias y taquiarritmias, embolismo pulmonar agudo, hemorragia pulmonar masiva e isquemia súbita del ventrículo derecho.

TRATAMIENTO

Como ya se adelantó, la hipertensión pulmonar puede responder a patologías específicas cardiacas o pulmonares, y mejorar substancialmente cuando las mismas son tratadas. Se admite que no existe tratamiento curativo para la hipertensión pulmonar primaria, excepto probablemente el trasplante pulmonar, por lo que tampoco existe una propuesta terapéutica uniformemente aceptada y eficaz.

En la Tabla 33/8 se indican las diversas estrategias posibles de ser utilizadas, en función de las categorías hemodinámicas de hipertensión pulmonar.

Anticoagulación. Si bien no se ha comprobado que la anticoagulación pueda revertir los cambios patológicos de la hipertensión pulmonar idiopática, su utilización está recomendada en estos pacientes, preferiblemente tan pronto como sea posible luego de realizar el diagnóstico, excepto que existan contraindicaciones específicas. El anticoagulante de elección es la warfarina, y la dosis debe ajustarse para mantener un INR de 2 a 3. Los pacientes con tromboembolismo pulmonar crónico deben ser tratados durante toda su vida. Algunos expertos extrapolan la evidencia que soporta el empleo de anticoagulación en pacientes con hipertensión pulmonar idiopática a otros pacientes con hipertensión pul-

monar, pero este no es un concepto generalizado. En caso de utilizar anticoagulación en otras circunstancias, se debe tener en cuenta que los pacientes con esclerodermia tienen alto riesgo de sangrado gastrointestinal, y los pacientes con enfermedad cardiaca congénita tienen un riesgo aumentado de hemoptisis.

Oxígeno. La terapéutica con oxígeno es importante por múltiples razones. Debido a que la vasoconstricción pulmonar hipóxica puede contribuir a la hipertensión pulmonar, la reversión de la hipoxia es importante para reducir la posible sobrecarga ventricular derecha. Está demostrado que el oxígeno prolonga la vida en el *cor pulmonale*. La hiperventilación producida por la hipoxemia aumenta el trabajo respiratorio, por lo que el oxígeno suplementario puede ayudar a reducir este exceso de trabajo. Finalmente, la hipoxemia reduce la compliance ventricular y dificulta el llenado ventricular, lo que en la hipertensión pulmonar primaria se asocia con el riesgo potencial de disminuir aún más el volumen minuto cardiaco. La recomendación estándar es que los pacientes hipoxémicos con hipertensión pulmonar mantengan una saturación de oxígeno por encima del 90% durante el reposo, el ejercicio y durante el sueño. Esto puede ser difícil de lograr en pacientes con enfermedad pulmonar intrínseca concomitante, o *shunt* de derecha a izquierda intracardiaco. El empleo de oxígeno suplementario puede ser controvertido en pacientes con grandes *shunts* derecha a izquierda por enfermedad congénita cardiaca con fisiología de Eisenmenger, pero puede ayudar a disminuir la necesidad de flebotomía y potencialmente reducir la incidencia de disfunción neurológica y otras complicaciones.

Diuréticos. Los diuréticos están indicados en pacientes con evidencia de falla ventricular derecha. En el manejo a largo tiempo de pacientes con hipertensión pulmonar se considera importante mantener un volumen intravascular próximo a lo normal con diuréticos y restricción de sodio. Se debe tener en cuenta que la diuresis rápida y excesiva puede conducir a la hipotensión sistémica, insuficiencia renal y síncope. Se deben controlar estrechamente los niveles de electrolitos séricos y la función renal en pacientes en tratamiento con diuréticos.

El edema es un efecto colateral relativamente común de muchas terapéuticas de la HTP (ej: bloqueantes de canales cálcicos -2 a 15%-, bosentan -4 a 8%-, sitaxsentan -7%- y menos comúnmente con la prostaciclina). El ajuste de dosis de los diuréticos generalmente puede mejorar estos edemas,

Tabla 33/8. Estrategias de tratamiento de la hipertensión pulmonar basadas en las categorías hemodinámicas de la enfermedad.

1. Hipertensión pulmonar postcapilar

Reducción de la presión capilar pulmonar: diuréticos, venodilatadores (nitratos) veno y arteriolo dilatadores mixtos (inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina), terapia combinada

Disminución de la resistencia vascular pulmonar: vasodilatadores pulmonares (nitroglicerina, nitroprusiato, inhibidores de la enzima de conversión, prostaciclina, óxido nítrico inhalado, antagonistas de la endotelina)

Corrección de las causas primarias: tratamiento de las enfermedades valvulares del corazón, tratamiento de las miocardiopatías

2. Hipertensión pulmonar debida al aumento selectivo o no selectivo del flujo sanguíneo pulmonar

Reducción del flujo sanguíneo pulmonar: corrección de la causa primaria (reparo de los defectos septales cardiacos, tratamiento del hipertiroidismo), disminución de la relación entre resistencia vascular sistémica y pulmonar, empleo de vasodilatadores arteriolares (hidralazina, fenolamina)

3. Hipertensión pulmonar precapilar

Vasodilatadores: bloqueantes de los canales de calcio, infusión continua de prostaciclina, antagonistas de la endotelina

Tratamiento de la falla ventricular izquierda: digital, diuréticos, inhibidores de la enzima de conversión; dobutamina, dopamina o inhibidores de la fosfodiesterasa en perfusión intermitente, tratamiento de la causa primaria si existe

Terapia adyuvante: anticoagulación prolongada, oxígeno suplementario

Terapia quirúrgica: trasplante pulmonar o cardiopulmonar, septostomía auricular, tromboendarterectomía pulmonar

Tratamientos en investigación: análogos de la prostaciclina (iloprost, baroprost, uniprost) antagonistas de la endotelina, óxido nítrico inhalado, donantes de óxido nítrico, terapia génica

Péptidos natriuréticos e inhibidores de la endopeptidasa

Inhibidores de la 5-fosfodiesterasa: sildenafil

aunque en algunas circunstancias los mismos son refractarios a los diuréticos.

Optimización del hematocrito. Los efectos adversos de una elevada viscosidad secundaria a una eritrocitosis severa (hematocrito $\geq 60\%$) superan a los beneficios potenciales del aumento de la capacidad de transporte de oxígeno. La eritroferesis eurolémica o flebotomía para lograr un hematocrito de 50 a 55% parece tener efectos favorables inmediatos. No se han documentado efectos favorables adicionales disminuyendo el hematocrito por debajo de 50%. Las flebotomías se deben realizar en pequeños volúmenes (300 ml) en dos o tres días, con un intervalo de recuperación de 48 horas si se planea una cirugía electiva.

Digital y dobutamina. Puesto que la depresión de la contractilidad miocárdica parece ser uno de los eventos primarios en la progresión de la insuficiencia cardíaca derecha, los agentes inotrópicos se han considerado para el tratamiento de esta condición. La administración intravenosa por corto tiempo de digoxina en la hipertensión pulmonar idiopática produce un incremento modesto en el volumen minuto cardíaco y una reducción significativa de los niveles de norepinefrina circulantes; sin embargo, no hay datos sobre los efectos del tratamiento durante largo tiempo. De acuerdo a ello, el uso de la digital en pacientes con hipertensión pulmonar con fallo cardíaco derecho refractario se basa primariamente en el juicio del médico tratante. La digital puede ser utilizada en los pacientes con fibrilación auricular o aleteo auricular para disminuir la frecuencia cardíaca.

Los pacientes con hipertensión pulmonar en estadio terminal son tratados con dobutamina intravenosa en la mayoría de los centros de alta complejidad. Este tratamiento generalmente resulta en una mejoría clínica que puede persistir por un periodo variable de tiempo, en forma similar a lo que ocurre en pacientes con insuficiencia cardíaca izquierda avanzada.

Drogas vasodilatadoras. Las drogas vasodilatadoras tienen su indicación en el tratamiento de la hipertensión pulmonar primaria y en algunas formas de hipertensión secundaria, en base al concepto de que existe una vasoconstricción excesiva que puede iniciar las lesiones de remodelación que condicionan la irreversibilidad del cuadro. Debido a los riesgos potenciales del tratamiento, este tipo de drogas sólo deben ser empleadas en centros con experiencia en esta patología.

Si bien se han propuesto múltiples vasodilatadores para el tratamiento de la hipertensión pulmonar, en la actualidad las opciones son los bloqueantes de los canales de calcio, el óxido nítrico inhalado, las prostaglandinas y los antagonistas de los receptores de endotelina.

Debido a que los vasodilatadores tienen una serie de riesgos potenciales, se debe probar si los mismos son hemodinámicamente eficaces antes de iniciar un tratamiento prolongado. Específicamente, se debe realizar una cateterización derecha, y la administración aguda de vasodilatadores debe ser monitorizada para identificar los pacientes que tienen respuesta. El resultado ideal de un test de vasodilatadores en la hipertensión pulmonar primaria incluye: vasodilatación con una reducción en la resistencia vascular pulmonar de al menos un 20% y reducción en la presión de la arteria pulmonar en al menos 20%; incremento en el volumen minuto cardíaco resultante de la reducción de la postcarga ventricular derecha; con ausencia de un decremento significativo de la presión arterial sistémica. Recientemente, la Sociedad Europea de Cardiología formuló una definición de consenso de una respuesta positiva aguda a los vasodilatadores en pacientes con hipertensión pulmonar idiopática. La misma se define como un descenso de la presión arterial pulmonar

media de al menos 10 mm Hg y un valor de presión arterial pulmonar final de no más de 40 mm Hg, con un aumento o al menos no cambio en el volumen minuto cardíaco. Algunos autores consideran que esta definición es poco sensible, ya que deja fuera de consideración a aquellos que responden con un descenso del 20% en la presión pulmonar, pero cuya presión pulmonar media continúa estando por encima de 40 mm Hg., y que eventualmente podrían responder a un tratamiento con vasodilatadores.

Las drogas utilizadas para la evaluación aguda son el epoprostenol intravenoso en dosis inicial de 1-2 ng/kg/min cada 5 a 15 minutos, hasta una dosis máxima de 12 ng/kg/min; la adenosina intravenosa en dosis inicial de 50 μ g/kg/min cada dos minutos hasta una dosis máxima de 500 μ g/kg/min.; la acetilcolina intravenosa en dosis de 1 mg/min durante 10 minutos, y el óxido nítrico inhalado, 10-80 ppm en aire durante cinco minutos. El peso de la evidencia favorece el empleo del epoprostenol IV o del óxido nítrico inhalado como agentes preferidos para el test de vasodilatadores, la adenosina IV puede ser utilizada si no se dispone de ninguno de los otros agentes.

Drogas bloqueantes de los canales de calcio. Los pacientes que responden a la acción de un vasodilatador de corta acción se deben someter a un ensayo de dosis convencionales por vía oral de un bloqueante de los canales de calcio. La indicación es en pacientes con hipertensión pulmonar con un índice cardíaco mayor de 2,1 l/min/m² y o una saturación de oxígeno en sangre venosa mezclada por encima de 63%, y o una presión auricular derecha menor de 10 mm Hg. Todos los pacientes deben ser monitorizados hemodinámicamente durante la iniciación del tratamiento.

Las drogas indicadas son la nifedipina si la frecuencia cardíaca basal en reposo es menor de 100/min. y el diltiazem si es mayor de 100 por min. La amlodipina se debe utilizar si existen efectos colaterales significativos con las otras drogas, y el verapamilo no se debe utilizar debido a su fuerte efecto cardiodepresor. Las dosis que se han demostrado eficaces en la hipertensión pulmonar idiopática son relativamente elevadas (120-240 mg/día de nifedipina y 240-720 mg/día de diltiazem). Es recomendable, en pacientes vasoreactivos, iniciar el tratamiento con una dosis reducida (30 mg de nifedipina tres veces por día o 60 mg de diltiazem tres veces por día) e ir aumentando la dosis en forma progresiva en las semanas siguientes hasta lograr el máximo régimen tolerado. Esta terapéutica se asocia con una mejoría significativa en la calidad de vida, regresión de la hipertrofia ventricular derecha y aumento de la sobrevida. Rich y col. mostraron que la administración de 240 mg de nifedipina o 720 mg de diltiazem diarios en pacientes con hipertensión pulmonar primaria se asoció con una sobrevida a los cinco años del 95% en los respondedores, comparado con un 36% en los no respondedores. Desgraciadamente, sólo el 10-15% de pacientes con hipertensión pulmonar reúnen los criterios de un test positivo de vasoreactividad, y sólo la mitad de estos presentan una respuesta clínica y hemodinámica satisfactoria con el tratamiento de largo tiempo (Sitbon y col.). Se acepta que sólo en estos casos se debe continuar un tratamiento con bloqueantes cálcicos exclusivamente.

Se debe tener presente que la administración de dosis elevadas de bloqueantes de los canales de calcio se asocia con efectos colaterales significativos, incluyendo hipotensión sistémica como resultado de vasodilatación periférica o de un efecto inotrópico negativo, exacerbación de la hipertensión pulmonar, hipoxemia, arritmias, y deterioro de la función ventricular derecha.

Prostaglandinas. Los mecanismos precisos de acción de las prostaciclina en pacientes con hipertensión pulmonar son desconocidos y muy probablemente sean multifactoriales. Los mismos incluyen relajación de las células musculares lisas vasculares, inhibición de la agregación plaquetaria, normalización de las anomalías de agregación, dispersión de las plaquetas agregadas, limitación de la injuria de células endoteliales, inhibición de la migración de células vasculares facilitando la remodelación de los cambios vasculares, mejoría del *clearance* pulmonar de ET-1, efecto inotrópico directo, aumento de la utilización periférica de oxígeno por el músculo esquelético y mejoría hemodinámica durante el ejercicio.

Las prostaglandinas están contraindicadas en pacientes con enfermedad parenquimatosa pulmonar severa y disfunción cardíaca derecha. Los agentes disponibles para uso clínico son el epoprostenol, el iloprost, el beraprost y el treprostínil.

Los no respondedores pueden ser incluidos en un ensayo de epoprostenol (PGI₂) intravenoso crónico. Esta técnica ha sido aprobada recientemente por la US Food and Drug Administration para el tratamiento de pacientes con hipertensión pulmonar primaria, siendo utilizada principalmente en pacientes refractarios a la terapia convencional. Los mismos se encuentran dentro de las clases III y IV de la clasificación de la NYHA, que incluye pacientes con saturación venosa de oxígeno (SvO₂) <60% y en espera de trasplante pulmonar. En un estudio reciente (Sitbon y col.) la prostaciclina mejoró los parámetros hemodinámicos, la tolerancia al ejercicio, la calidad de vida y la sobrevida en pacientes incluidos dentro de los grupos precedentes, cuando se comparó con la terapéutica convencional. La falta de una respuesta hemodinámica favorable en forma aguda no es indicativa de un fracaso definitivo. En efecto, se han comprobado efectos beneficiosos a largo tiempo sin que exista una respuesta aguda. El mecanismo de esta respuesta no es conocido. En el estudio citado, el grupo que recibió epoprostenol tuvo una sobrevida al año del 85%, a los dos años del 70%, a los tres años del 63%, y a los cinco años del 55%. En el grupo control, la sobrevida fue del 58%, 43%, 33% y 28% para los mismos periodos de tiempo.

La dosis óptima de PGI₂ en un paciente individual es variable. Se recomienda comenzar con un dosaje muy bajo de epoprostenol (1 a 2 ng/kg/min.), e incrementar la dosis gradualmente en 1 a 2 ng/kg/min., basado en los efectos colaterales y la tolerancia. Muchos pacientes alcanzan una dosis meseta, y pueden no requerir titulación en ascenso a partir de este punto. Mientras que muchos pacientes alcanzan la respuesta adecuada con dosis entre 25 y 40 ng/kg/min, el rango de dosis es amplio, con considerable variabilidad interindividual.

Debido a la corta vida media de la droga, es necesario colocar un catéter venoso a permanencia para su administración. La discontinuación abrupta del epoprostenol puede asociarse con un aumento por rebote de la presión arterial pulmonar que puede llevar a la falla ventricular derecha aguda e incluso a la muerte. Los efectos adversos habituales incluyen disconfort abdominal, dolor mandibular, diarrea, flashing, rash y dolor de pies. La sobredosis aguda se asocia con hipotensión sistémica, y la sobredosis prolongada puede producir un estado de circulación hiperdinámica con una insuficiencia cardíaca de alto débito. La mayor limitación de la infusión intravenosa continua de prostaciclina en humanos es la frecuencia de complicaciones asociadas con el sistema de administración, en particular infecciones, y el elevado costo, aproximadamente 100.000 u\$s anual (2004). El manejo de pacientes en tratamiento crónico con epoprostenol requiere una considerable infraestructura, incluyendo médicos

y personal de enfermería con experiencia.

En la actualidad existen análogos de la prostaciclina que pueden ser administrados por vía no parenteral. El iloprost y el beraprost son dos análogos de la PGI₂ que pueden ser administrados por inhalación y por vía oral, respectivamente. El iloprost es un análogo estable de la prostaciclina disponible para empleo intravenoso, oral y en aerosol. Tiene una vida media de 20 a 25 min. La terapéutica inhalante para la hipertensión pulmonar es un concepto atractivo que se ha aplicado en la práctica clínica. En la hipertensión pulmonar idiopática, la inhalación aguda de iloprost produce un efecto vasodilatador pulmonar más potente que la inhalación aguda de óxido nítrico. La dosis diaria recomendada es de 2,5 µg a 5 µg seis a nueve veces por día, con una dosis máxima de 45 µg/día. Para el empleo a largo tiempo, la relativa corta duración de acción del iloprost inhalado requiere de seis a nueve inhalaciones por día para obtener un beneficio clínico significativo. El iloprost inhalado ha sido aprobado en Europa para el tratamiento de la hipertensión pulmonar idiopática en clase funcional III y en EE.UU. para las clases funcionales III y IV.

El beraprost es el primer análogo de la prostaciclina químicamente estable y activo por vía oral. Es absorbido rápidamente en condiciones de ayuno; la concentración pico se alcanza luego de 30 minutos y la vida media es de 35 a 40 minutos luego de la administración oral. La dosis media es de 80 µg una vez por día. Estudios controlados contra placebo en Europa han reportado mejoría en la tolerancia al ejercicio con el beraprost en pacientes con hipertensión pulmonar primaria. El beraprost ha sido aprobado para su uso en Japón y Corea.

El treprostínil es un análogo de la PGI₂, con una vida media de dos a cuatro horas, que puede ser administrado por vía subcutánea con una bomba de infusión. El mayor problema con esta droga es el dolor y el eritema que se producen en el sitio de inyección, lo que hace necesaria la frecuente rotación del mismo. La droga está disponible en una jeringa premezclada y prellenada, y por lo tanto no se requiere la preparación del medicamento en el momento de la administración. La dosis de treprostínil oscila entre 3 y 65 ng/kg/min, con una media de 22 ng/kg/min. Recientemente se ha introducido el treprostínil intravenoso, que es más conveniente que el epoprosterenol, ya que no requiere refrigeración y tienen una vida media más larga. Su empleo ha sido aprobado para pacientes con clase funcional II, III y IV de HTP que no toleran la infusión subcutánea.

Se debe tener en cuenta, que en cualquier caso, estos tratamientos deben ser utilizados como un "puente" hasta disponer de un órgano para el trasplante.

Oxido nítrico inhalado. El óxido nítrico, un gas producido en los vasos sanguíneos y en otros órganos por la acción de la enzima óxido nítrico sintetasa sobre la L-arginina, juega un rol importante en la regulación del tono vasomotor en la circulación pulmonar. Una vez elaborado, el óxido nítrico activa la guanilato ciclasa citosólica, aumentando el nivel de GMPc, lo que resulta en una relajación de la musculatura lisa en el lecho pulmonar.

La inhalación de concentraciones relativamente bajas de óxido nítrico produce una vasodilatación pulmonar selectiva en las áreas ventiladas del pulmón en niños y adultos con hipertensión pulmonar crónica. Estos efectos son comparables a los producidos por la infusión de prostaciclina. Debido a los riesgos de la hipertensión pulmonar de rebote con el cese agudo de la terapéutica y a los efectos tóxicos potenciales, tales como la metaemoglobinemia y la inmunosupresión, el empleo a largo tiempo del ON inhalado es muy limitado. Las guías para el diagnóstico y el manejo de la hipertensión

arterial pulmonar del American College of Chest Physicians proponen el uso del óxido nítrico inhalado exclusivamente para los tests de vasoreactividad.

Antagonistas de la endotelina. Como las endotelinas circulantes y la activación de los receptores de endotelina inducen vasoconstricción y aumento de la resistencia vascular pulmonar y de la presión arterial pulmonar, se han evaluado antagonistas de la endotelina para el tratamiento crónico de la hipertensión pulmonar. Estudios experimentales han informado una reducción sustancial en la resistencia vascular y en la presión arterial pulmonar en las formas precapilar, postcapilar y mixta de hipertensión pulmonar.

El bosentan, un agente bloqueante no selectivo de la endotelina que puede ser utilizado por vía oral, se ha demostrado efectivo en los pacientes en clase III y IV de la WHO con hipertensión pulmonar idiopática o hipertensión pulmonar asociada con enfermedades del tejido conjuntivo, enfermedad congénita cardíaca con *shunt* derecha a izquierda, drogas y toxinas e infección por VIH. La droga ha sido aprobado por la Food and Drug Administration para el tratamiento de la hipertensión pulmonar primaria y la asociada con la esclerodermia. La droga también tendría efectos antiproliferativos sobre el músculo liso arterial pulmonar a través de un mecanismo que involucra la subregulación de receptores independientes del bloqueo de los receptores de endotelina.

El tratamiento con bosentan (inicial: 62,5 mg dos veces por día y a partir del segundo mes 125 mg dos veces por día) se asoció con una mejoría significativa en la clase clínica y un aumento en la distancia de caminata en seis minutos. Debido al riesgo de hepatotoxicidad, se requieren exámenes de función hepática al menos una vez por mes. El bosentan también puede producir anemia, edemas y teratogenicidad. La droga está contraindicada en el embarazo. La eficacia de esta droga se observa recién a los dos o tres meses de la iniciación de la terapéutica, por lo que no debe ser utilizada como droga única en pacientes con enfermedad avanzada clase IV que necesitan una respuesta más inmediata. En un estudio de Highland y col. se comprobó que el bosentan es más costo-efectivo que el tratamiento con epoprostenol o treprostnil, y además presenta una mejoría neta en la calidad de vida.

El sitaxsentan es un compuesto de segunda generación en estudio en ensayos clínicos de fase IIb/III. La droga es un bloqueante selectivo de la endotelina A. Se considera que la droga tiene menos problemas de toxicidad hepática que el bosentan, aunque se ha observado una elevación de las enzimas hepáticas en el 11% de los pacientes que reciben la droga, así como un aumento del INR. Las dosis de 100 a 300 mg. producen una mejoría en al menos un nivel en la clasificación funcional de la NYHA en alrededor del 50% de los pacientes. No existen datos prospectivos que indiquen que el sitaxsentan reduzca la mortalidad. La droga se encuentra bajo revisión por la FDA.

El ambrisentan, un antagonista selectivo del receptor A de la endotelina, se encuentra en este momento en estudio clínico, habiéndose completado dos estudios en fase II de la droga, estando pendiente los resultados.

Inhibidores de la 5-fosfodiesterasa. La inhibición de la degradación del óxido nítrico es una alternativa farmacológica para facilitar la vasodilatación pulmonar. La fosfodiesterasa-5 es la principal isoenzima responsable de la inhibición de la vasodilatación pulmonar inducida por el óxido nítrico. En teoría, la inhibición de esta isoenzima podría aumentar los niveles de AMPc y GMPc, mediadores de la vasodilatación, resultando en una disminución de la presión arterial pulmonar.

El inhibidor de la 5-fosfodiesterasa sildenafil, en dosis variable de 50 a 300 mg/día, atenúa la vasoconstricción pulmonar inducida por la hipoxia y potencialmente sería efectivo en el tratamiento de la hipertensión pulmonar. En adición a producir una mejoría en la hemodinamia cardiopulmonar, el sildenafil se ha asociado con una reducción de la masa ventricular derecha, pudiendo tener un rol en la prevención o reversión de la remodelación del ventrículo derecho secundaria a la hipertensión pulmonar. Los efectos colaterales del sildenafil incluyen enrojecimiento cutáneo, epistaxis, diarrea y quemazón retroesternal. Se ha comprobado que prolonga los efectos vasodilatadores del ON inhalado y del iloprost aerosolizado. Recientemente se ha completado un ensayo multicéntrico con buenos resultados, habiendo sido aprobada la droga por la FDA para su empleo en la hipertensión pulmonar, en dosis de 20 mg tres veces por día.

Aunque muchos autores establecen que existe una equivalencia entre el sildenafil, el epoprostenol y el bosentan, en la opinión de Archer y col., la eficacia, conveniencia y costo, sugieren una ventaja para el sildenafil como droga de primera línea para el tratamiento de pacientes en clase NYHA III.

En la Tabla 33/9 se indican los agentes disponibles y las dosis recomendadas para el tratamiento crónico de la hipertensión pulmonar primaria.

Tratamiento combinado. Al momento actual, son pocos los ensayos clínicos que han evaluado en forma prospectiva el empleo de terapéutica combinada en pacientes con hipertensión pulmonar. La práctica clínica común es adicionar una segunda terapéutica cuando existe una evidencia subjetiva y/o objetiva de deterioro clínico o progresión de la enfermedad durante la terapéutica inicial. Sin embargo, atacando más de una vía biológica crítica en la patogénesis de la hipertensión pulmonar en todos los pacientes, es probable que se obtengan mejores resultados clínicos y menor progresión de la enfermedad.

La eficacia y la seguridad de la combinación de bosentan y epoprostenol fue evaluada en un ensayo prospectivo en 33 pacientes con hipertensión pulmonar en clase III-IV de

Tabla 33/9. Drogas para el tratamiento crónico de la hipertensión pulmonar.

Nifedipina (oral)	120-240 mg/día
Diltiazem (oral)	120-720 mg/día
Oxido nítrico (inhalado)	5-80 ppm (partes por millón)
Epoprostenol infusión continua intravenosa	1-2 ng/kg/min hasta 20-40 ng/kg/min
Beraprost (oral)	40-120 µg/día en 3 o 4 tomas
Iloprost nebulización	2,5 a 5,0 µg/6 a 9 veces por día (30 µg/día)
Trepostnil infusión continua subcutánea	3 a 65 ng/kg/min (media: 22 ng/kg/min)
Bosentan (oral)	125-250 mg dos veces por día
Sildenafil (oral)	25-100 mg una a tres veces por día
Bosentan (oral)	250 mg dos veces por día

la WHO (BREATHE-2). Se demostró una mejoría en la hemodinamia, en la capacidad de ejercicio y en la clase funcional tanto en los enfermos que recibieron epoprostenol como en los que recibieron terapéutica combinada, sin diferencia estadísticamente significativa.

Varios estudios pequeños han evaluado los beneficios de combinar sildenafil oral y terapéutica con iloprosteno inhalado. Estos estudios demostraron una acción sinérgica del sildenafil oral y del iloprost inhalado en pacientes con hipertensión pulmonar, encontrándose en marcha dos estudios prospectivos destinados a comprobar los resultados precedentes.

La combinación de bosentan y sildenafil fue evaluada en nueve pacientes con hipertensión pulmonar idiopática. Al adicionar sildenafil, se comprobó una mejoría en las condiciones funcionales.

La mayor limitación de la polifarmacia de la hipertensión pulmonar es el costo del tratamiento. Todas las drogas aprobadas son costosas, y el costo del tratamiento puede hacerse exorbitante cuando se utilizan dos o más drogas en el mismo paciente.

Tromboendarterectomía pulmonar. El tratamiento de elección para la hipertensión pulmonar crónica de origen trombótico es la tromboendarterectomía pulmonar. Sólo los trombos organizados en los vasos proximales pueden ser abordados con esta técnica. La evaluación preoperatoria debe incluir una angiografía pulmonar completa para determinar el sitio y extensión de la trombosis. Cuando la cirugía tiene éxito, se comprueba una rápida y significativa mejoría hemodinámica. Estos pacientes deben permanecer anticoagulados por el resto de la vida, y en la mayoría de los casos se debe colocar un dispositivo de interrupción de la vena cava inferior.

Septostomía auricular con balón. La septostomía auricular con balón es un procedimiento invasivo que intenta la paliación de la HTP creando un defecto intraauricular para producir un *shunt* de derecha a izquierda. Creando

este *shunt* se producen cambios hemodinámicos favorables, tales como la reducción de la presión auricular derecha, aumento del volumen de eyección ventricular izquierdo, mejoría de la capacidad de ejercicio, y prolongación de la sobrevida en comparación con controles históricos. El procedimiento es bien tolerado a pesar de que se produce una disminución en la saturación de oxígeno arterial, pero se asocia con un alto riesgo en pacientes críticos. Esta técnica debe ser utilizada en pacientes con hipertensión pulmonar severa refractaria al tratamiento con prostaglandinas, en especial si se asocia con síncope recurrente, y como un puente para el trasplante.

Trasplante pulmonar. En el momento actual, el trasplante pulmonar de cualquier tipo sólo debe ser considerado después del fracaso de la terapéutica médica, teniendo en cuenta el tiempo necesario para completar la evaluación pretrasplante y el tiempo que transcurre en lista de espera hasta la obtención de un órgano adecuado. La muerte en el periodo de espera constituye un problema particular en pacientes con mal estado funcional. En términos generales, los pacientes que continúan deteriorándose pese a la terapéutica con drogas vasodilatadoras, o que se deterioran luego de un intervalo de beneficio, deben ser considerados para trasplante pulmonar. El trasplante está indicado en la hipertensión pulmonar primaria cuando ofrece un beneficio en término de sobrevida, o cuando la calidad de vida del paciente es tan pobre que justifica su realización. Las características para derivar a un paciente con hipertensión pulmonar para evaluación para trasplante pulmonar incluyen: clase New York Heart Association III o IV; presión auricular derecha media >10 mm Hg, presión arterial pulmonar media >50 mm Hg, índice cardiaco <2,5 l/min/m², y falta de respuesta a la administración intravenosa continua de prostaciclina.

La técnica de trasplante a utilizar puede ser la de pulmón-corazón en bloque, bipulmonar o unipulmonar. Si bien el método recomendado es el trasplante bipulmonar, la decisión respecto a cual procedimiento es el más apropiado en cada

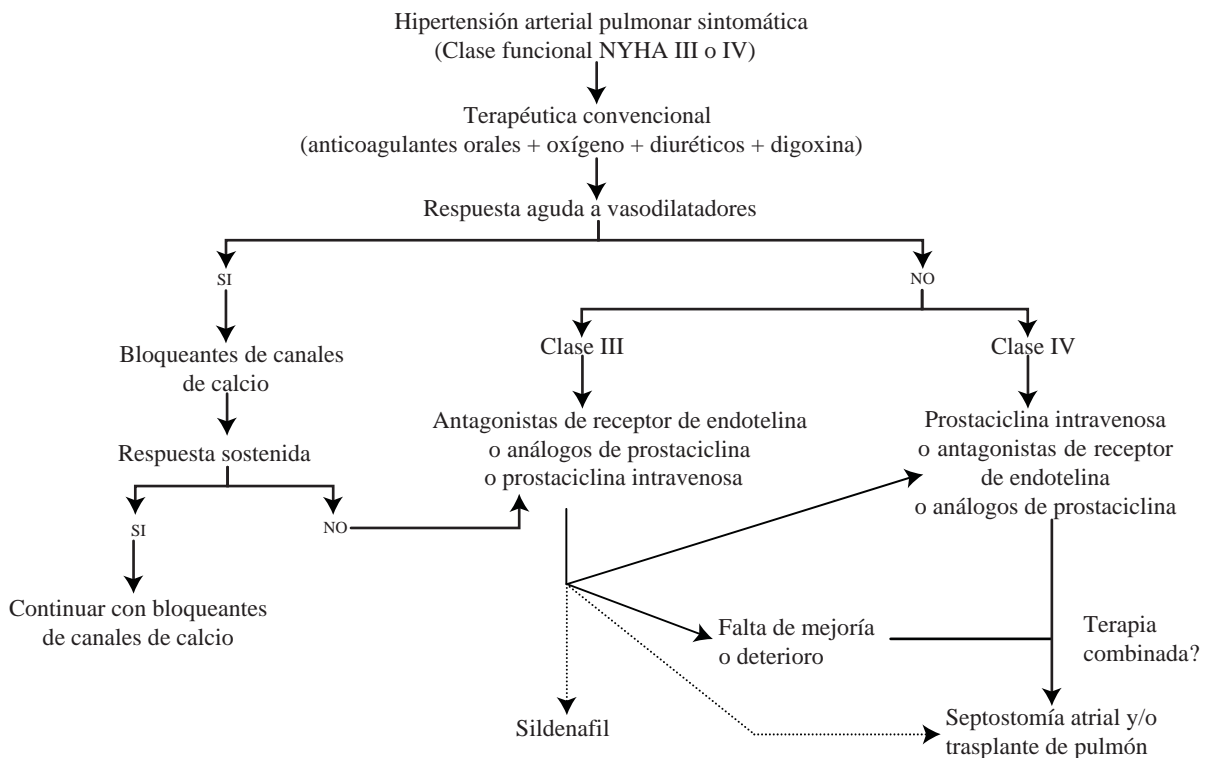


Fig. 33/9. Algoritmo para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (Humbert M. y col.).

caso en particular debe ser dejada en manos de centros con experiencia en esta compleja patología. El número de trasplantes en estos pacientes ha sido pequeño; en Estados Unidos se han transplantado entre 49 y 66 pacientes por año con esta patología entre 1991 y 1995. En pacientes con hipertensión pulmonar idiopática, la sobrevida luego del trasplante es de 70%, 50%, 40% y 25% al año, tres años, cinco años y 10 años, respectivamente. Todos los pacientes con hipertensión pulmonar primaria deben ser tratados inicialmente con PGI₂ y sólo aquellos pacientes que no responden a este tratamiento deben ser considerados para el trasplante.

En la Fig. 33/9 se presenta un algoritmo para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar clase funcional III o IV de la clasificación NYHA.

BIBLIOGRAFÍA

- Alam S., Palevsky H.: Standard therapies for pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med* 28:91-2007
- Archer S., Michelakis E.: An evidence-based approach to the management of pulmonary arterial hypertension. *Curr Opin Cardiol* 21:385-2006
- Auger W., Kim N., Kerr K.: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 28:255-2007
- Badesch D.: Pharmacologic therapy of pulmonary hypertension. 28th Educational and Scientific Symposium. SCCM, San Francisco, 1999
- Badesch D., Abman S., Ahearn G.: Medical therapy for pulmonary arterial hypertension. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 126 (Suppl July) 35S-2004
- Badesch D., Abman S., Simonneau G.: Medical therapy for pulmonary arterial hypertension. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 131:1917-2007
- Barst R., Rubin L., Long W.: A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 334:296-1996
- Barst R., McGoan M., McLaughlin V.: Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 41:2119-2003
- Barst R., Langleben D., Frost A.: Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 169:441-2004
- Beaulieu Y., Marik P.: Bedside ultrasonography in the ICU. Part 1. *Chest* 128:881-2005
- Bossone E., Bodini B., Mazza A.: Pulmonary arterial hypertension: the key role of echocardiography. *Chest* 127:1836-2005
- Bossone E., Citro R., Blasi F.: Echocardiography in pulmonary arterial hypertension. An essential tool. *Chest* 131:339-2007
- British Cardiac Society Guidelines and Medical Practice Committee: Recommendations on the management of pulmonary hypertension in clinical practice. *Heart* 86(Suppl 1):i1-2001
- Channick R., Williamson T.: Diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Cardiol Clin* 22:441-2004
- Chatterjee K., De Marco T., Alpert J.: Pulmonary hypertension. Hemodynamic diagnosis and management. *Arch Intern Med* 162:1925-2002
- Crisostomo M., Rubinstein I.: Pharmacotherapy of chronic pulmonary hypertension: a contemporary overview. *Clin Pulm Med* 5:191-1998
- D'Alonzo G., Lodato R., Fuentes F.: Diagnostic approaches in pulmonary hypertension. *J Crit Illness* 2:17-1987
- Dincer H., Presberg K.: Current management of pulmonary hypertension. *Clin Pulmonary Med* 11:40-2004
- Doyle R., McCrory D., Channick R.: Surgical treatments/Interventions for pulmonary arterial hypertension. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 126 (Suppl 1): S63-2004
- Executive Summary from World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension 1998. World Health Organization Web site. Available at: <http://www.who.int/med/evd/pph.html>
- Farber H., Loscalzo J.: Pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 351:1655-2004
- Fedullo P., Auger W., Channick R.: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 16:353-1995
- Fishman A.: Clinical classification of pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 22:385-2001
- Galie N., Manes A., Ugocioni L.: Primary pulmonary hypertension: insights into pathogenesis from epidemiology. *Chest* 114 (Suppl):184S-1998
- Galie N., Manes A., Branzi A.: Medical therapy of pulmonary hypertension: the prostacyclins. *Clin Chest Med* 22:529-2001
- Galie N., Torbicki A., Barst R.: Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 25:2243-2004
- Galie N., Ghofrani H., Torbicki A.: Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 353:2148-2005
- Ghofrani H., Schermuly R., Rose F.: Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 167:1139-2003
- Griffiths M., Evans T.: Inhaled nitric oxide therapy in adults. *N Engl J Med* 353:2683-2005
- Haj R., Cinco J., Mazer C.: Treatment of pulmonary hypertension with selective pulmonary vasodilators. *Curr Opin Anaesthesiol* 19:88-2006
- Higenbottam T., Scott J., Spiegelhalter D.: The value of prostacyclin and heart-lung transplantation in severe pulmonary hypertension. *Br Heart J* 70:366-1993
- Higenbottam T., Butt A., Dinh-Xaun A.: Treatment of pulmonary hypertension with the continuous infusion of a prostacyclin analogue, iloprost. *Heart* 79:175-1998
- Higenbottam T., Laude L., Emery C.: Pulmonary hypertension as a result of drug therapy. *Clin Chest Med* 25:123-2004
- Highland K., Strange C., Mazur J.: Treatment of pulmonary arterial hypertension: a preliminary decision analysis. *Chest* 124:2087-2003
- Hillier S.: Recent advances in the treatment of pulmonary hypertension. *Curr Opin in Anaesth* 16:331-2003
- Hoepfer M., Mayer E., Simonneau G.: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 113:2011-2006
- Hollenberg S.: Pulmonary hypertension and right heart failure. 11th Critical Care Refresher. Society of Critical Care Medicine. Orlando, Florida, 2007
- Humbert M., Sitbon O., Simonneau G.: Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 351:1425-2004
- Humbert M., Sitbon O., Chaouat A.: Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 173:1023-2006
- Jones K., Higenbottam T.: A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 334:296-1996
- Langleben D.: Endothelin receptor antagonists in the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med* 28:117-2007
- Lilienfeld D., Rubin L.: Mortality from primary pulmonary hypertension in the United States 1979-1996. *Chest* 117:796-2000
- Mandel J., Mark E., Hales C.: Pulmonary veno-occlusive disease. *Am J Respir Crit Care Med* 162:1964-2000
- McGoan M., Gutterman D., Steen V.: Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 126 (Suppl July): 14S-2004
- McLaughlin V.: Classification and epidemiology of pulmonary hypertension. *Cardiol Clin* 22:327-2004
- McLaughlin V., Presberg K., Doyle R.: Prognosis of pulmonary arterial hypertension. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 126 (Suppl July) 78S-2004
- McLaughlin V., McGoan M.: Pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 114:1417-2006
- Mehta N., Khan I., Mehta R.: HIV-related pulmonary hypertension. Analytic review of 131 cases. *Chest* 118:1133-2000
- Michelakis E., Weir K.: The pathobiology of pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 22:419-2001

- Morley T., Zappasodi S., Belli A.: Pulmonary vasodilator therapy for chronic obstructive pulmonary disease and cor pulmonale: treatment with nifedipine, nitroglycerin, and oxygen. *Chest* 92:71-1987
- Murali S.: Pulmonary arterial hypertension. *Curr Opin Crit Care* 12:228-2006
- Naeije R., Vachiery J.: Medical therapy of pulmonary hypertension: conventional therapies. *Clin Chest Med* 22:517-2001
- Neely C., Stein R., Matot I.: Calcium blockage in pulmonary hypertension and hypoxic vasoconstriction. *New Horizons* 4:99-1996
- Nunes H., Humbert M., Capron F.: Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis: mechanisms, haemodynamics and prognosis. *Thorax* 61:68-2006
- O'Callaghan D., Gaine S.: Combination therapy and new types of agents for pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med* 28:169-2007
- Olschewski H., Walrath D., Schermuly R.: Aerosolized prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 124:820-1996
- Olschewski H., Ghofrani H., Walrath D.: Recovery from circulatory shock in severe primary pulmonary hypertension with aerosolization of iloprost. *Intensive Care Med* 24:631-1998
- Olschewski H., Simonneau G., Galie N.: Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 347:322-2002
- Opitz C., Wensel R., Winkler J.: Clinical efficacy and survival with first-line inhaled iloprost therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 26:1895-2005
- Palevsky H., Fishman A.: The management of primary pulmonary hypertension. *JAMA* 265:1014-1991
- Pepke Zaba J., Higenbottan T.: Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilatation in pulmonary hypertension. *Lancet* 338:1173-1991
- Prielipp R.: Pulmonary hypertension and right heart failure. En 9th Critical Care Refresher Course. 34th Critical Care Congress, Phoenix, Arizona, EE.UU., January 2005
- Puri A., McGoon M., Kushwaha S.: Pulmonary arterial hypertension: current therapeutic strategies. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 4:319-2007
- Ricciardi M., Bossone E., Bach D.: Echocardiographic predictors of an adverse response to a nifedipine trial in primary pulmonary hypertension. *Chest* 116:1218-1999
- Rich S., Dantzker D., Ayres S.: Primary pulmonary hypertension: A national prospective study. *Ann Intern Med* 107:216-1987
- Rich S., Kaufman E., Levy P.: The effect of high doses of calcium channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 327:76-1992
- Rich S.: Medical treatment of primary pulmonary hypertension: a bridge to transplantation? *Amer J Cardiol* 75:63A-1995
- Rich G.: Management of the patient with pulmonary hypertension and right ventricular failure. *The American Society of Anesthesiologists, Inc. ASA Vol* 33:2005
- Rich S.: The current treatment of pulmonary arterial hypertension: time to redefine success. *Chest* 130:1198-2006
- Rubin L.: Primary pulmonary hypertension: ACCP Consensus Statement. *Chest* 104:236-1993
- Rubin L.: Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 336:111-1997
- Rubin L., Badesch D., Barst R.: Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 346:896-2002
- Rubin L.: Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 126: (Suppl 1):S7-2004
- Rubin L., Badesch D.: Evaluation and management of the patient with pulmonary arterial hypertension. *Ann Intern Med* 143:282-2005
- Sager J., Ahya V.: Surgical therapies for pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med* 28:187-2007
- Sallach S., Peshock R., Reimold S.: Noninvasive cardiac imaging in pulmonary hypertension. *Cardiology in Review* 15:97-2007
- Salvi S.: α 1-Adrenergic hypothesis for pulmonary hypertension. *Chest* 115:1708-1999
- Schenk P., Petkov V., Madl C.: Aerosolized iloprost therapy could not replace long-term IV epoprostenol administration in severe pulmonary hypertension. *Chest* 119:296-2001
- Schnader J., Janz T.: Management approaches to primary pulmonary hypertension. *Clin Pulmonary Med* 4:231-1997
- Simonneau G., Barst R., Galie N.: Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary artery hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 165:800-2002
- Sitbon O., Humbert M., Jais X.: Long term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 111:3105-2005
- Sperling R., Creager M.: Nitric oxide and pulmonary hypertension. *Coronary Artery Disease* 10:287-1999
- Strauss W., Edelman J.: Prostanoid therapy for pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med* 28:127-2007
- Taichman D., Mandel J.: Epidemiology of pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med* 28:1-2007
- Tonz M., Segesser L., Schilling J.: Treatment of acute pulmonary hypertension with inhaled nitric oxide. *Ann Thorac Surg* 58:1031-1994
- Trow T., McArdle J.: Diagnosis of pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med* 28:59-2007
- Tuder R., Marecki J., Richter A.: Pathology of pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 28:23-2007
- Voelkel N., Cool C.: Pathology of pulmonary hypertension. *Cardiol Clin* 22:343-2004
- Williamson D., Wallman L., Jones R.: Hemodynamic effects of bosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with pulmonary hypertension. *Circulation* 102:411-2000
- Zapol W.: Inhaling nitric oxide: A selective pulmonary vasodilator and bronchodilator. *Chest* 105 (Suppl) S87-1994

CAPÍTULO 34

Urgencias y emergencias hipertensivas

DR. DIEGO NANNINI

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

Se han realizado múltiples esfuerzos para clasificar la hipertensión en base a valores específicos. En EE.UU. el Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure ha clasificado la hipertensión de acuerdo al grado de elevación de la presión arterial. De acuerdo al informe más reciente de este comité (JNC 7 Report), los pacientes con presión arterial sistólica/diastólica en los rangos 130-139/85-89 se consideran prehipertensos; aquellos con valores de 140-159/90-99 se consideran en estadio 1; y aquellos con presión sistólica mayor de 160 y presión diastólica mayor de 100 como en estadio 2.

Aunque se han utilizado una serie de términos para clasificar a la hipertensión severa, la clasificación más útil es la que se basa en los requerimientos clínicos para reducir la presión arterial (Tabla 34/1). Muchos autores han definido las *emergencias hipertensivas* como el brusco incremento en la presión arterial sistólica y diastólica asociado con daño orgánico del sistema nervioso central, corazón o riñón; el término *urgencias hipertensivas* se utiliza para pacientes

Tabla 34/1. Causas de emergencias y urgencias hipertensivas.

Emergencias hipertensivas	Urgencias hipertensivas
Hipertensión maligna acelerada	Hipertensión maligna acelerada
Cerebrovasculares	Enfermedades renales: parenquimaosas, vasculares
Encefalopatía hipertensiva	Infarto aterotrombótico cerebral con hipertensión secundaria
Hemorragia intracraneana	Hipertensión de rebote por suspensión de hipotensores u otras drogas
Cardiacas	Quirúrgicas
Dissección aórtica aguda	Hipertensión severa en pacientes que requieren cirugía
Falla ventricular izquierda aguda	Hipertensión postoperatoria
Infarto agudo de miocardio	Hipertensión luego de trasplante renal
Cirugía de bypass aorto-coronario	Hipertensión asociada a quemaduras
Exceso de catecolaminas circulantes	Vasculitis
Crisis de feocromocitoma	Colagenopatías: esclerodermia y otras
Ingesta de IMAO-tiramina	Enfermedad de Guillain-Barré, trauma medular
Eclampsia y preeclampsia	
Traumatismo de cráneo	
Sangrado de sutura vascular	

con elevación severa de la presión arterial sin daño orgánico. Es importante destacar que la diferenciación clínica entre emergencias hipertensivas y urgencias hipertensivas depende de la presencia de daño de órganos blanco, más que del nivel de presión arterial. Otro término frecuentemente encontrado, *hipertensión maligna*, se define como un síndrome caracterizado por elevación de la presión arterial acompañado por encefalopatía o nefropatía. Sin embargo, este término ha sido retirado de la nomenclatura habitual, y esta condición es mejor referirla como una crisis o emergencia hipertensiva.

La hipertensión también se puede distinguir de acuerdo a la causa que la produce como primaria o esencial y secundaria. Aunque más del 90% de los pacientes con formas leves o moderadas de hipertensión tienen una hipertensión primaria, más del 20% de los pacientes con hipertensión severa tienen causas secundarias, incluyendo enfermedad renal, hipertensión renovascular, embarazo o uso de drogas. En los pacientes con hipertensión maligna, más del 50% presentan una causa secundaria de hipertensión.

EPIDEMIOLOGÍA

La frecuencia de crisis hipertensivas ha disminuido en forma progresiva en los últimos 25 años, como consecuencia de un mejor tratamiento de la hipertensión arterial esencial y de la disponibilidad de fármacos más eficaces y con menos efectos colaterales. Se ha calculado que entre el 1 y el 2% de los hipertensos esenciales presentan en su evolución un episodio de crisis hipertensiva. Antes del advenimiento de la terapéutica antihipertensiva, esta complicación afectaba al 7% de la población de hipertensos.

Las crisis hipertensivas afectan habitualmente a hipertensos conocidos de larga data, pero también pueden producirse en pacientes con diagnóstico reciente o de corta evolución. El 60% de las emergencias hipertensivas se produce en pacientes con hipertensión esencial, en relación con una deficiente atención médica o con el abandono del tratamiento. La prevalencia de emergencias hipertensivas es mayor en pacientes de sexo masculino, fumadores, alcohólicos, toxicómanos e individuos de raza negra o amarilla.

La epidemiología de las urgencias o emergencias hipertensivas en las Unidades de Terapia Intensiva no ha sido claramente definida, pero parecen ser problemas frecuentes. La elevación de la presión arterial puede estar relacionada con dolor, discontinuación de drogas anestésicas y el periodo de recuperación, discontinuación de drogas antihipertensivas, hipercapnia, acidosis, hipoglucemia, estrés psicogénico y cuidados de enfermería.

FISIOPATOLOGÍA

A través de una serie de mecanismos de autorregulación, el organismo puede mantener las funciones vitales, por lo menos durante un cierto tiempo, en un rango de presión arterial media que oscila entre 50 y 180 mm Hg. Las manifestaciones clínicas de las crisis hipertensivas están precipitadas no sólo por la severidad de la elevación de la presión arterial sino también por el inicio abrupto de hipertensión en un individuo previamente normotenso.

Son conocidos los problemas sistémicos asociados con la hipotensión, y el escaso margen que presenta el paciente crítico hipotenso. Si bien existe un margen mucho mayor para los valores elevados de presión arterial media, la hipertensión severa constituye un estrés significativo para las arterias y el corazón, en especial en los individuos de edad avanzada, con mayor rigidez vascular y en ocasiones con estrechamientos vasculares focales.

En condiciones normales, la elevación de la presión de perfusión se asocia con un aumento de la resistencia vascular con el fin de mantener constante el flujo. Cuando existen lesiones vasculares fijas, edema, inflamación, hemorragias o necrosis, el proceso de autorregulación se modifica.

Los factores que conducen a la severa y rápida elevación de la presión arterial en pacientes con hipertensión maligna son poco conocidos. La rapidez del proceso sugiere un factor desencadenante sobrepuesto a una hipertensión preexistente. El riesgo de desarrollar hipertensión maligna está relacionado con la severidad de la hipertensión de base, y el rol del estrés mecánico sobre la pared vascular parece ser crítico en su patogénesis. La liberación de sustancias vasoconstrictoras humorales desde la pared de los vasos se considera responsable de la iniciación y perpetuación de la crisis hipertensiva. El aumento de la presión arterial produce daño endotelial, con activación intravascular local de la cascada de coagulación, necrosis fibrinoide de los pequeños vasos, y liberación de sustancias vasoconstrictoras. Esto conduce a un círculo vicioso de mayor injuria vascular, isquemia tisular, y liberación de vasoconstrictores sistémicos. La depleción de volumen que resulta de la natriuresis estimula la liberación de sustancias vasoconstrictoras por el riñón. La liberación de estas sustancias desempeña un rol central en la fisiopatología de la hipertensión maligna. La activación del sistema renina angiotensina se ha implicado en la iniciación y perpetuación de la lesión vascular asociada con la crisis hipertensiva. En adición a la activación del sistema renina angiotensina, otras sustancias como la vasopresina, endotelina y catecolaminas desempeñan un rol importante en la

fisiopatología de las emergencias hipertensivas.

La isquemia de la retina genera hemorragias en llama, exudados o edema de papila, disminuyendo la agudeza visual. La pérdida de la autorregulación coronaria y el marcado incremento de la tensión parietal en el ventrículo izquierdo pueden asociarse con angor o edema pulmonar. La necrosis de las arteriolas aferentes del glomérulo renal produce hemorragias corticomedulares. La necrosis fibrinoide y la endarteritis proliferativa a nivel renal se asocian con proteinuria, hematuria, cilindros hialinos en orina y elevación progresiva de la urea y creatinina plasmáticas.

Los pacientes que deterioran la autorregulación cerebral pueden presentar arteritis necrotizante, hemorragias petequiales, trombosis de pequeños vasos y edema cerebral, manifestado por cefaleas, náuseas y vómitos, alteraciones del estado de conciencia, convulsiones, déficits neurológicos transitorios y coma.

EVALUACIÓN INICIAL

Según las circunstancias clínicas de cada paciente y el motivo que lo lleva a la consulta, habitualmente a servicios de Emergencias, variará el enfoque de la anamnesis y del examen físico, así como el tipo de pruebas complementarias a solicitar.

Una serie de preguntas pueden contribuir a orientar el diagnóstico inicial de la crisis hipertensiva, a saber:

- Se ha controlado previamente la presión?
- Se conoce hipertenso; tiene antecedentes familiares?
- Ha recibido medicación para la hipertensión?
- Ha consumido antidepresivos, cocaína o Anfetamina?
- Tiene antecedentes de enfermedad renal?
- Presenta cefaleas, mareos, visión borrosa, náuseas, debilidad, dolor precordial o dorsal, disnea, palpitaciones, temblores o palidez?

Una vez completada la anamnesis, y antes de profundizar el examen físico, conviene repetir la toma de presión arterial en ambos brazos, en decúbito dorsal o en posición de sentado con apoyo del dorso.

El examen físico y los exámenes básicos deben incluir:

- Palpación de pulsos periféricos: asimetrías, arteriopatías.
- Presencia de ingurgitación yugular.
- Auscultación cardiopulmonar: presencia de soplos, tercer o cuarto ruido, rales crepitantes
- Examen neurológico: alteraciones en el estado psíquico, visión, reflejos, fuerza o sensibilidad
- Fondo de ojo: presencia de hemorragias, exudados o edema de papila
- Radiografía de tórax: cardiomegalia, signos de congestión pulmonar, disección de la aorta
- Electrocardiograma: signos de isquemia o hipertrofia, arritmias
- Laboratorio: dosaje de urea, electrolitos, creatinina sérica, recuento sanguíneo, actividad de renina y aldosterona, análisis de orina

ENFOQUE TERAPÉUTICO INICIAL

En las crisis hipertensivas es necesario instaurar una terapéutica rápida y agresiva para prevenir lesiones progresivas. Sin embargo, se debe poner cuidado en evitar el sobretreatmento, ya que la disminución rápida y profunda de la presión arterial puede tener como resultado una hipoperfusión del sistema nervioso central con consecuencias catastróficas, incluyendo accidente cerebrovascular, paraplejía, ceguera permanente y muerte. Mientras que en los sujetos normales el flujo sanguíneo cerebral está autoregulado entre presiones arteriales

medias de 60 a 120 mm Hg, el rango de autorregulación en los hipertensos crónicos es más alto, oscilando entre 120 y 160 mm Hg. Cuando la presión arterial media disminuye en un 50%, es característica la aparición de síntomas de hipoflujo cerebral, incluyendo náuseas, hiperventilación, y síncope.

Las guías de práctica clínica para el manejo de las emergencias hipertensivas sugieren que la presión arterial media debe ser reducida en un $\leq 25\%$ dentro de las dos horas y a 160/100 mmHg en seis horas. En las urgencias hipertensivas, el descenso de la presión arterial se debe llevar a cabo en horas o días.

Todos los pacientes con una emergencia hipertensiva deben ser manejados en una unidad de terapia intensiva, donde deben ser estrechamente monitorizados. Las reducciones ulteriores hasta los niveles de normotensión se deben llevar a cabo en forma muy gradual en días o semanas, permitiendo que la vasculatura cerebral se reajuste al rango de autoregulación.

En base al interrogatorio, al examen físico y a los resultados de los exámenes complementarios, se puede incluir al paciente en alguna de las categorías siguientes:

1.- Hipertensión severa aislada. En estos casos no se constata afectación de órganos blanco y no puede incluirse al paciente en las definiciones de urgencias o emergencias hipertensivas. Suele tratarse de hipertensos conocidos, asintomáticos u oligosintomáticos; que presentan un valor de presión arterial diastólica por encima de 110 mm Hg. En una gran proporción de casos se trata de pacientes que han discontinuado su medicación antihipertensiva, siendo suficiente la reposición de la misma para controlar el padecimiento.

Esta situación puede tratarse en forma ambulatoria, con medicación oral, tras un breve periodo de control en consultorio de día. El empleo de nifedipina sublingual para la corrección de las cifras tensionales en pacientes sintomáticos no es aconsejable por dos motivos: a) la absorción oral es impredecible y b) la reducción de la presión puede ser marcada y abrupta, con riesgo de provocar déficits neurológicos. Se estima que uno de cada 30 pacientes hospitalizados recibe nifedipina sublingual ante el primer registro de presión elevada, la cual constituye una práctica que debería desterrarse.

2.- Urgencias hipertensivas. En estos casos el paciente requiere internación en áreas de cuidados generales y administración de drogas, no necesariamente parenterales, para lograr una normalización de las cifras tensionales en un periodo de 24-48 horas. Antes de recibir medicación hipotensora, conviene colocar al paciente en un ambiente tranquilo, en reposo en decúbito dorsal, durante un periodo de 30 a 60 minutos. Hasta el 30% de los mismos normalizan las cifras tensionales con medidas no farmacológicas.

3.- Emergencias hipertensivas. La severidad del cuadro clínico hace necesaria la internación del paciente en Áreas de Cuidados Intensivos, con monitoreo electrocardiográfico continuo, acceso venoso, y según los casos, monitoreo invasivo de la presión arterial. El objetivo terapéutico variará según el caso, pero puede plantearse como objetivo el descenso en 60 a 90 minutos de la tensión arterial diastólica a 110 mm Hg o una reducción del 10 al 15% del nivel original. En casos particulares, como la disección aórtica, en que la presión debe ser disminuida en más del 20% y en pocos minutos, es esencial detectar los primeros signos de hipoperfusión cerebral, como náuseas, cefaleas, confusión, o agitación.

Las drogas de uso parenteral, útiles en las emergencias hipertensivas, han de actuar en forma rápida, de un modo predecible y presentando pocos efectos colaterales. Como

ya se citó, la reducción rápida de la presión arterial no está exenta de riesgos, pudiendo generar un mayor deterioro de la función de órganos blanco, con la producción de patología grave, incluyendo accidente cerebrovascular, coma, infarto de miocardio, insuficiencia renal o incluso la muerte.

FARMACOTERAPÉUTICA

DROGAS DE ADMINISTRACIÓN PARENTERAL

Nitroprusiato de sodio. Se trata de un potente vasodilatador arteriolar y venoso, que actúa por metabolización a óxido nítrico en la pared vascular, reduciendo tanto la precarga como la poscarga. Es una molécula inestable que se descompone en soluciones alcalinas o por efecto de la luz. Debe administrarse por infusión endovenosa continua, en dosis de 0,25 a 5 µg/kg/min. Inicia su efecto a los 30 segundos, produciendo el pico de hipotensión a los dos minutos. Al discontinuar la infusión, cesa el efecto a los tres minutos.

El nitroprusiato es un complejo de hierro con cinco núcleos cianídicos y un grupo nitroso. El grupo nitroso se combina con la cisteína para formar nitrosocisteína y otros S-nitrosotioles de acción corta. La nitrosocisteína es un potente activador de la guanilato ciclasa, produciendo la acumulación de monofosfato cíclico de guanosina (cGMP) y relajación del músculo liso vascular. El nitroprusiato produce vasodilatación tanto de los vasos arteriales de resistencia como de los vasos venosos de capacitancia.

La acción del nitroprusiato resulta en una disminución de la resistencia periférica sin producir un aumento mayor en el retorno venoso. Al reducir la precarga y la poscarga, el nitroprusiato mejora la función ventricular izquierda en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y volumen minuto cardíaco bajo, y reduce la demanda de oxígeno del miocardio en pacientes con enfermedad coronaria. Los efectos del nitroprusiato sobre el volumen minuto cardíaco son variables. En pacientes con función ventricular normal, la acción venodilatadora de la droga es prevalente, tendiendo a producir una disminución del gasto cardíaco. En aquellos con disfunción ventricular previa, predomina la disminución de la impedancia, aumentando el gasto cardíaco. Se ha descrito la inducción de isquemia miocárdica por robo de flujo, y modificaciones de la relación ventilación perfusión a nivel pulmonar en pacientes con EPOC. En un estudio randomizado, se demostró que el nitroprusiato aumenta la mortalidad cuando se infunde en las horas inmediatas a un infarto agudo de miocardio.

El nitroprusiato puede disminuir el flujo sanguíneo cerebral y aumentar la presión intracraneana, lo que sumado a la caída de la presión arterial media, puede deteriorar la perfusión cerebral y agravar los cuadros isquémicos del sistema nervioso central.

El nitroprusiato puede causar citotoxicidad debido a la liberación de tiocianatos, que interfieren con la respiración celular. La toxicidad por cianatos puede producir paro cardíaco inexplicable, coma, encefalopatía, convulsiones, y anomalías focales neurológicas irreversibles. El método corriente de evaluar la toxicidad por tiocianatos es poco sensible. La acidosis metabólica habitualmente es un evento preterminal. La intoxicación por cianídicos es una complicación muy rara, excepto que el clearance de CN-libre esté alterado por una enfermedad hepática severa o por el empleo de dosis masivas de nitroprusiato (más de 10 µg/kg/min).

La duración del tratamiento debe ser tan corta como sea posible y la infusión no debe exceder los 4 µg/kg/min. En

pacientes que reciben dosis elevadas se debe administrar en forma conjunta una infusión de tiosulfato. La hidroxibalamina (Vitamina 12a) es segura y efectiva para prevenir y tratar la toxicidad por nitroprusiato, debiendo ser administrada a un ritmo de 25 mg/hora. La cianocobalamina (vitamina B12) es inefectiva como antídoto.

Nitroglicerina. Es un nitrato orgánico, con acción vasodilatadora por activación de la guanilato ciclasa en el músculo liso. Su efecto se inicia en 1 a 2 minutos y dura sólo 3 a 5 minutos. La dosis recomendada varía entre 5 y 200 µg/kg/min. No existe una dosis límite, pero el riesgo de hipotensión aumenta con dosis por encima de 200 µg/kg/min.

La nitroglicerina es un agente antianginoso y antihipertensivo que, actuando directamente sobre los receptores de nitrato del músculo liso vascular, dilata los vasos periféricos de capacitancia y de resistencia. Al disminuir la precarga, la nitroglicerina disminuye el volumen diastólico del ventrículo izquierdo y la tensión sobre la pared miocárdica, disminuyendo el consumo de oxígeno. Adicionalmente, estos cambios favorecen la redistribución del flujo sanguíneo coronario hacia el subendocardio, que es más vulnerable a la isquemia. La nitroglicerina también dilata los vasos coronarios epicárdicos con estenosis y los vasos colaterales, aumentando el aporte de sangre a las regiones isquémicas. A dosis elevadas, la nitroglicerina dilata el músculo liso arteriolar. Esta reducción en la poscarga también disminuye la tensión parietal miocárdica y el consumo de oxígeno.

La nitroglicerina aumenta el volumen sanguíneo cerebral por venodilatación. Puede producir aumento de la presión intracraneana, en especial en patologías con baja compliance, como los tumores. Sus efectos indeseables más frecuentes son la hipotensión y la cefalea. El uso prolongado puede generar metahemoglobinemia y atenuación de la acción hemodinámica por tolerancia.

Por su perfil farmacológico, la nitroglicerina es la droga de elección en el tratamiento de las emergencias hipertensivas asociadas con isquemia de miocardio y o falla ventricular izquierda y en el posoperatorio de cirugía de revascularización miocárdica. Frecuentemente se requieren otras drogas para controlar la hipertensión cuando se administra nitroglicerina intravenosa.

Urapidil. Se trata de un antagonista α_1 adrenérgico, de estructura química diferente al prazosin, con intensa acción vasodilatadora periférica, a lo que agrega un efecto en el sistema nervioso central mediado por receptores serotoninérgicos. No induce taquicardia refleja ni incremento en el consumo de oxígeno del miocardio. Tampoco eleva la presión intracraneana. Su efecto indeseable más común es la hipotensión exagerada.

El comienzo de acción de la droga es a los 3 a 5 minutos, teniendo una duración de acción de 4 a 6 horas. Se administra inicialmente en bolo de 12,5 a 25 mg, y luego en infusión continua de 5 a 40 mg/hora. Se trata de una droga de primera elección para el tratamiento de las crisis hipertensivas en Europa.

Fentolamina. Es un bloqueante no específico de los receptores alfa, con efecto dilatador arterial y venoso, de rápido inicio de acción (2 minutos) y corta duración de efectos (10 a 15 minutos). Puede utilizarse en bolos de 2 a 5 mg, repetidos cada 10 minutos, o administrarse 0,5 a 1 mg inicialmente, seguidos de una infusión de 1 a 5 mg/minuto. No modifica el flujo sanguíneo cerebral ni la presión intracraneana.

Produce taquicardia refleja, con riesgo de inducir isquemia de miocardio. Se debe utilizar con precaución en pacientes con úlcera péptica. En casos de sobredosis produce hipo-

tensión severa, con riesgo de daño neurológico.

La fentolamina es la droga de primera elección en pacientes con crisis hipertensivas asociadas a feocromocitoma, interacción IMAO-tiramina, rebote de clonidina o consumo de cocaína.

Labetalol. Es un antagonista α_1 y β adrenérgico, en una relación 1/7 de potencia de bloqueo. Por medio del efecto anti α_1 produce dilatación del músculo liso arterial. Un efecto agonista parcial β_2 potencia el efecto anterior. Por último, el bloqueo β_1 coadyuva en la vasodilatación y en el bloqueo del reflejo simpático sobre el corazón. Con el empleo endovenoso, su eficacia antihipertensiva es atribuible a la venodilatación sistémica.

Su acción se inicia a los cinco minutos y persiste durante tres a seis horas. Se administra en bolos de 20 a 80 mg cada 10 minutos hasta obtener los objetivos terapéuticos. En forma alternativa, luego de la dosis inicial de carga, se puede mantener una infusión continua de 0,5 a 2 mg/min. Presenta un *clearance* combinado renal y hepático.

Los efectos indeseables más frecuentes son: vómitos, mareos, hipotensión postural y ardor de garganta. Como toda droga β bloqueante, no debe prescribirse en casos de enfermedad pulmonar, insuficiencia ventricular sistólica grave o bloqueos cardíacos.

El labetalol reduce el flujo sanguíneo cerebral sin incrementar la presión intracraneana, siendo su empleo seguro en pacientes con lesiones intracraneanas. Deberá vigilarse, sin embargo, que la droga no exacerbe el efecto bradicardizante propio del reflejo de Cushing.

Las propiedades de bloqueo combinado α y β de esta droga la hacen particularmente útil en la disección aórtica, en los pacientes con infarto agudo de miocardio con hipertensión sistémica, y en los estados de exceso de catecolaminas, aunque se ha constatado un aumento paradójico de la presión en forma ocasional en pacientes con feocromocitoma. Este agente ha sido utilizado en las crisis hipertensivas del embarazo debido a su escasa transferencia placentaria, consecuencia de su escasa solubilidad en lípidos.

Esmolol. Es un agente bloqueante de los receptores β_1 adrenérgicos, de acción ultracorta, con una vida media de nueve minutos y una duración total de efecto de 10 a 20 minutos. El metabolismo del esmolol es a través de una rápida hidrólisis por esterasas de los glóbulos rojos y no depende de las funciones renal o hepática. Debido a sus propiedades farmacológicas, algunos autores lo consideran el bloqueante β adrenérgico ideal para utilizar en los pacientes críticos. Se administra en dosis de 200-400 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ durante 4 minutos y luego en perfusión de mantenimiento de 50 a 300 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Su empleo es recomendable en pacientes con hipertensión arterial perioperatoria, y cuando es necesario controlar la frecuencia cardíaca en pacientes con taquiarritmias.

Hidralazina. Se trata de un vasodilatador arteriolar directo, con un mecanismo de acción no conocido. Su comienzo de acción se produce 15 a 30 minutos después de la administración endovenosa, y tiene una duración de efecto de 3 a 8 horas. Se utiliza en bolo intravenoso en dosis de 10 a 20 mg, o por vía intramuscular en dosis de 10 a 50 mg. Los efectos colaterales incluyen taquicardia refleja, con riesgo de inducción de isquemia de miocardio, incremento de la presión intracraneana y pérdida de la autorregulación cerebral. Su empleo estaría limitado al tratamiento de la preeclampsia y eclampsia. Debido a su efecto prolongado e impredecible, y la imposibilidad de titular los efectos hipotensivos en forma adecuada, la

hidralazina debe ser evitada en el manejo de las crisis hipertensivas.

Enalaprilato. Es el único inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina disponible para empleo intravenoso. Su acción se inicia a los 15 minutos de la administración y dura de 12 a 24 horas. La administración debe realizarse en bolos repetidos de 0,625 a 1,25 mg en un periodo de cinco minutos cada seis horas. No produce taquicardia refleja y no tiene efectos significativos sobre el sistema nervioso central. Los inhibidores de la ACE están contraindicados en pacientes con estenosis de la arteria renal y en la mujer embarazada. Los inhibidores de la ACE pueden producir descensos bruscos y severos de la presión arterial en pacientes hipovolémicos.

Nicardipina. Es un bloqueante cálcico dihidropiridínico, con elevada selectividad vascular y alta actividad vasodilatadora cerebral y coronaria. Es 100 veces más soluble en agua que la nifedipina, por lo que puede ser administrada por vía intravenosa. Su acción comienza en cinco a quince minutos y persiste durante cuatro a seis horas. La dosis es de 5 a 15 mg/hora por perfusión intravenosa. La dosis es independiente del peso corporal. Produce taquicardia refleja y aumento de la presión intracraneana por vasodilatación cerebral, por lo que debe utilizarse con precaución en pacientes con patología neurológica.

Fenoldopam. Es un agonista selectivo de los receptores de dopamina (DA1), de acción corta y presentando la ventaja de aumentar el flujo sanguíneo renal y la excreción de sodio. Aunque la estructura del fenoldopam es similar a la de la dopamina, la droga es altamente específica para los receptores DA1, siendo 10 veces más potente que la dopamina como vasodilatador renal. La droga es rápida y extensamente metabolizada por conjugación en el hígado. El comienzo de acción es dentro de los 5 minutos, con una respuesta máxima a los 15 minutos. La duración de acción es entre 30 y 60 minutos, retornando la presión gradualmente a los niveles de pretratamiento sin rebote cuando la infusión se suspende. La dosis debe ser individualizada de acuerdo con el peso corporal y la rapidez deseada de descenso de la presión. Se recomienda iniciar con una dosis de 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ por minuto, aumentando a intervalos de 15 minutos hasta una dosis máxima de 1,6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Se ha demostrado que el fenoldopam mejora el *clearance* de creatinina, el flujo urinario y la excreción de sodio en pacientes hipertensos con función renal normal o alterada, constituyendo la droga de elección en pacientes hipertensos severos con deterioro de la función renal. Debe tenerse precaución con su empleo en pacientes con glaucoma y en pacientes con isquemia de miocardio, debido a que induce taquicardia refleja. Su costo, en los países donde está disponible, es muy elevado.

En la Tabla 34/2 se indican los principales agentes antihipertensivos para empleo parenteral en pacientes con emergencias hipertensivas.

DROGAS DE ADMINISTRACIÓN ORAL O SUBLINGUAL

Nifedipina. Es un derivado dihidropiridínico que actúa bloqueando los canales de calcio. Desciende la presión arterial por relajación del músculo liso arteriolar, con la consiguiente disminución de la resistencia periférica.

En la presentación en cápsulas, su acción dura tres a cuatro horas, considerándose una droga de vida media corta. Cuando se administra con la cubierta intacta, su comienzo de acción se produce a los 20 minutos. Si se perfora la

Tabla 34/2. Agentes antihipertensivos para empleo intravenoso.

Droga	Dosis	Comienzo de acción	Duración de acción	Efectos adversos	Indicaciones especiales
Nitroprusiato de sodio	0,25-10 µg/kg/min en infusión IV	Inmediato (segundos)	1-2 minutos	Hipotensión, náuseas, vómitos, temblores, sudoración, intoxicación con tiocianato, metahemoglobinemia	La mayoría de las emergencias hipertensivas. Precaución en presencia de hipertensión intracraneana o azotemia
Nicardipina	5-15 mg/hora en infusión IV	5-10 min	1-4 hora	Taquicardia, cefaleas, eritema, flebitis, náuseas, vómitos	La mayoría de las emergencias hipertensivas, excepto insuficiencia cardíaca aguda. Precaución en isquemia coronaria
Fenoldopam	0,1-0,6 µg/kg/min por infusión IV	< 5 min	10-15 min	Taquicardia, cefaleas, náuseas. Precaución en glaucoma	La mayoría de las emergencias hipertensivas.
Nitroglicerina	5-100 µg/min por infusión IV	2-5 min	3-5 min	Cefaleas, vómitos, metahemo-globinemia, tolerancia	Isquemia coronaria
Enalaprilat	0,625 a 1,25 mg cada 6 horas IV	15-30 min	6-24 horas	Caída brusca en la PA en estados hiperreninémicos o hipovolémicos	Insuficiencia cardíaca aguda. Evitar en IAM
Hidralazina	10-20 mg IV 10-50 mg IM	10-20 min 20-30 min	3-8 horas	Taquicardia, rash, cefaleas, vómitos, agravación de angina	Eclampsia. Precaución en presencia de aumentos de la PIC
Labetalol	20-80 mg bolo IV cada 10 minutos 0,5-2,0 mg/min IV infusión	5-10 min	3-6 horas	Vómitos, mareos, náuseas, bloqueo AV, hipotensión, broncoespasmo	La mayoría de las emergencias hipertensivas, excepto en insuficiencia cardíaca aguda
Esmolol	250-500 µg/kg/min por 1 minuto, luego 50-100 µg/kg/min por 4 minutos	1-2 min	10-20 min	Hipotensión, náuseas	Diseción aórtica, perioperatorio
Fentolamina	Bolo de 1 mg, seguido por bolos de 1 a 5 mg, hasta dosis máx. 30 mg	1-2 min	3-5 min	Taquicardia, rash, cefaleas	Exceso de catecolaminas

cápsula y se coloca su contenido en forma sublingual, su efecto es más rápido, entre cinco y 10 minutos, pero como se ha comprobado que no se absorbe en la mucosa yugal, se admite que tal efecto es consecuencia de una absorción gastrointestinal más rápida. El efecto máximo se logra a los 30-45 minutos de una dosis oral o sublingual.

La droga presenta una serie de efectos indeseables: rubor, cefaleas, sofocación, palpitaciones, los cuales aparecen hasta en un 40% de los pacientes. Por exceso de efecto hipotensor puede producir isquemia miocárdica, retiniana o cerebral, en especial en ancianos y en individuos hipovolémicos. Su empleo está contraindicado en pacientes con lesión ocupante de espacio cerebral o edema cerebral, por su efecto vasodilatador local.

Si bien la nifedipina se ha utilizado y se utiliza frecuentemente en el tratamiento de cualquier situación asociada con un aumento tensional, tal empleo no es aconsejable. El Cardiorenal Advisory Committee of the US Food and Drug Administration ha establecido que, a pesar de que la administración sublingual de nifedipina ha sido ampliamente

utilizada para el tratamiento de la hipertensión severa, en la actualidad es inaceptable su empleo con este fin, debido a la capacidad de la droga de producir efectos adversos graves y a la imposibilidad de predecir la magnitud y la velocidad del descenso tensional que produce.

Nitrendipina. Es una solución alcohólica que también actúa bloqueando los canales de calcio. Se administra por vía sublingual. Resulta eficaz como agente hipotensor en el 83% de los casos, presentando menos efectos adversos que la nifedipina.

Inhibidores de la ACE. El captopril es el inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina de acción más rápida. Se puede administrar por vía oral o sublingual, en dosis variable de 6,5 a 50 mg. Su acción se inicia a los 15 minutos y dura entre cuatro y seis horas.

El captopril mantiene la autorregulación cerebral a pesar del descenso tensional, lo cual le confiere un perfil farmacodinámico útil en pacientes con sospecha de lesión del sistema nervioso central. La crisis esclerodérmica es la única emergencia hipertensiva aislada en la cual los inhibidores de

la ACE son los agentes de primera línea de tratamiento.

Todas las drogas con actividad inhibitora sobre la enzima de conversión tienen una eficacia comparable. Los efectos adversos incluyen tos, disturbios del gusto, hiperkalemia, leucopenia, proteinuria y reacciones alérgicas. Los pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal frecuentemente experimentan una insuficiencia renal aguda reversible con su empleo. Estas drogas pueden producir hipotensión severa en sujetos con hiporeninemia y se deben utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hipovolemia. Están contraindicadas en el embarazo, debido a que pueden producir cambios renales en el feto en el segundo y tercer trimestre.

Clonidina. Es un hipotensor de acción central, cuya actividad es mediada por efecto agonista alfa. Luego de la administración oral, comienza a actuar a los 30 minutos, con un efecto pico entre una y tres horas. La duración total de acción es de seis a ocho horas. La dosis inicial es de 0,2 mg, con dosis sucesivas de 0,1 mg/hora hasta un total de 0,8 mg.

El principal efecto indeseable de la clonidina es la sedación, por lo que su uso está limitado en pacientes con alteraciones neurológicas en los cuales se requiere un control estricto del nivel de conciencia. También puede producir bradicardia.

Labetalol. El labetalol oral en dosis de 100-300 mg puede ser utilizado en el tratamiento de las urgencias hipertensivas. Debido a su acción dual sobre los receptores adrenérgicos, la disminución en la presión arterial no se acompaña por taquicardia refleja, lo cual puede ser especialmente beneficioso en pacientes con enfermedad arterial coronaria.

Minoxidil. El minoxidil es un potente vasodilatador directo y se ha utilizado en el tratamiento de pacientes con hipertensión severa o refractaria. Debido a su relativo rápido comienzo de acción y su larga duración, la droga ha sido utilizada en el tratamiento de las crisis hipertensivas. El minoxidil en dosis de 2,5 a 10 mg puede ser administrado cada cuatro a seis horas inicialmente en el tratamiento de la hipertensión arterial. Su acción se potencia con los diuréticos.

CONDUCTA ANTE SITUACIONES ESPECÍFICAS

Como ya se adelantó, una vez establecida la magnitud de la crisis hipertensiva, se instalará un plan terapéutico inicial y sintomático. Inmediatamente a ello, es necesario establecer las características etiopatogénicas de la enfermedad de base, para proceder a un tratamiento orientado. En este sentido, conviene agrupar a las crisis hipertensivas en grupos clínicos definidos, a saber: a) asociada a síntomas neurológicos; b) asociada a embarazo; c) asociada a cirugía; d) asociada a exceso de catecolaminas; e) asociada a falla ventricular izquierda; y f) asociada a dolor torácico.

CRISIS HIPERTENSIVA ASOCIADA A SÍNTOMAS NEUROLÓGICOS

Los trastornos del sistema nervioso central que inducen hipertensión son frecuentes, produciéndose en estos casos el aumento tensional por el incremento de la estimulación nerviosa simpática. Las causas más comunes son la hemorragia cerebral, el infarto cerebral y la hemorragia subaracnoidea.

Los pacientes con lesiones cerebrales primarias presentan alteraciones de la autorregulación global y también de los vasos sanguíneos adyacentes a la lesión; por ello, las modificaciones aún leves de la presión de perfusión se pueden asociar con isquemia cerebral. La presión arterial debe ser reducida muy lentamente, a niveles superiores a lo normal y con estricto control de las funciones neurológicas.

Por el contrario, en la afectación del sistema nervioso central producida por la hipertensión arterial severa de la encefalopatía hipertensiva y de la hipertensión maligna acelerada, la presión arterial puede ser reducida con rapidez a niveles casi normales sin alterar la perfusión cerebral.

A partir de las consideraciones anteriores, es obvio que resulta particularmente importante diferenciar las lesiones primarias del sistema nervioso que cursan con hipertensión arterial, de la hipertensión arterial que induce daño cerebral. En la Tabla 34/3 se indican algunos elementos útiles para establecer el diagnóstico diferencial.

Un elemento diagnóstico imprescindible es la tomografía computada de cráneo. Demuestra con claridad las lesiones hemorrágicas, y con tiempo suficiente, las isquémicas. En pacientes con encefalopatía hipertensiva, la TAC puede mostrar áreas difusas de hipodensidad de la sustancia blanca, que representan zonas locales de edema, las cuales pueden desaparecer con el tratamiento.

Hipertensión e infarto cerebral. La hipertensión arterial es una consecuencia frecuente del infarto isquémico cerebral. En general, la hipertensión arterial no es tan riesgosa en esta circunstancia como el descenso brusco de la misma con fármacos hipotensores. Por otra parte, la presión tiende a descender en forma espontánea después de la etapa inicial del ACV. Por lo tanto, no se debe intentar bajarla a menos que la misma sea excesivamente alta (>210/120 mm Hg), o que se prevean lesiones en órganos blanco. En el Cap. 74 se refieren las indicaciones recientes para el tratamiento de la hipertensión arterial en pacientes con accidentes cerebrales isquémicos agudos.

Hipertensión y hemorragia cerebral. A diferencia de lo que ocurre en el ACV isquémico, los pacientes con hemorragia intracerebral habitualmente presentan hipertensión persistente

Tabla 34/3. Diagnóstico diferencial de diversas patologías cerebrales asociadas con hipertensión arterial.

Diagnóstico	Encefalopatía hipertensiva	Hemorragia cerebral	Embolia cerebral	Infarto cerebral	Hemorragia subaracnoidea
Velocidad de instalación	Días	Rápida	Rápida	Minutos u horas	Rápida
Signos	Vómitos, convulsiones	Déficit fijo significativo	Variables	Paresia o parálisis fijas	Rigidez de nuca
Conciencia	Obnubilación gradual	Coma de instalación súbita	Somnolencia	Somnolencia	Alerta a coma
Fondo de ojo	Hemorragias, exudados, edema de papila	Hemorragia subhialoidea	Embolia retiniana	-	Hemorragia subhialoidea
Cefaleas	Intensa, horas a días	Repentina, intensa	Leve	No	Repentina y muy intensa

durante la primera semana. Es difícil formular recomendaciones para el control tensional, debido a la presencia de edema cerebral y aumento de la PIC, que hace que la perfusión cerebral dependa en forma crítica de la PAM. Se debe monitorizar la PIC, y sólo se deben tratar aquellos pacientes con elevaciones extremas de la presión arterial (PAD mayor de 130 mm Hg). La reducción en agudo no debe superar al 20%, siendo la droga preferida el nitroprusiato. Debido a los niveles elevados de catecolaminas, habitualmente se adiciona propranolol cuando el nitroprusiato solo es inefectivo.

Las dificultades relacionadas con el tratamiento de la hipertensión arterial en los pacientes con hemorragia cerebral queda ilustrada por dos artículos con hallazgos opuestos. En un estudio retrospectivo de 105 pacientes con hemorragia intracerebral espontánea (Qureshi A. y col.), una disminución rápida de la presión arterial en el primer día se asoció con un aumento de la mortalidad. En otro estudio retrospectivo (Dandapani B. y col.), la hipertensión a la admisión o un control inadecuado de la presión arterial se asoció con mal pronóstico.

Hipertensión maligna/acelerada. La hipertensión maligna es un síndrome clínico caracterizado por una marcada elevación de la presión arterial, con lesión arteriolar aguda diseminada (vasculopatía hipertensiva). El examen del fondo de ojo revela una neuroretinopatía hipertensiva con hemorragias en llama, exudados blandos algodinosos o edema de papila. Independientemente de la severidad de la elevación de la presión arterial, la hipertensión maligna no puede ser diagnosticada en ausencia de una neuroretinopatía hipertensiva. Por lo tanto, la neuroretinopatía es un hallazgo clínico extremadamente importante, indicando la presencia de una arteriolitis inducida por la hipertensión que puede involucrar los riñones, el corazón y el sistema nervioso central. La hipertensión maligna no es una enfermedad única, sino un síndrome en el cual la hipertensión puede ser primaria (esencial) o secundaria a una serie de diferentes causas. La hipertensión maligna sin tratamiento es una patología rápidamente fatal, con más del 90% de mortalidad al año. Las causas de muerte son la insuficiencia renal (19%), insuficiencia cardíaca congestiva (13%), insuficiencia renal más insuficiencia cardíaca congestiva (48%), accidente cerebrovascular (20%), infarto de miocardio (1%) y disección aórtica (1%).

Las causas secundarias de hipertensión maligna se indican en la Tabla 34/4. Una de las causas más comunes es la hipertensión renovascular. La frecuencia de esta patología varía en las distintas poblaciones, con una predilección racial por los caucásicos.

La incidencia total de la hipertensión maligna ha disminuido en las últimas décadas. La edad media de presentación es 40 a 50 años. Los hombres son afectados dos veces más

que las mujeres. La presión arterial diastólica promedio en estos pacientes es de 120-130 mm Hg. El interrogatorio revela alteraciones recientes del estado general, pérdida de peso y sed intensa relacionada con la hipovolemia secundaria a la poliuria inducida por el aumento de la excreción de sodio. En el 85% de los pacientes, la cefalea es el síntoma de presentación más común. La mayoría también se quejan de visión borrosa, y ocasionalmente de ceguera transitoria. Los signos neurológicos incluyen déficits focales, ACV, o accidentes isquémicos transitorios, confusión o somnolencia. Se puede presentar dolor torácico isquémico o disfunción ventricular izquierda. El examen del fondo de ojo es la clave del diagnóstico de la hipertensión maligna, encontrándose en el mismo hemorragias en llama, exudados algodinosos o edema de papila.

Además de la historia clínica y el examen físico, pueden hallarse ciertas alteraciones bioquímicas: anemia hemolítica microangiopática, acidosis metabólica, uremia, hipocalcemia e hipokalemia.

Según la condición clínica del paciente y las complicaciones de la hipertensión, podrá utilizarse terapéutica endovenosa u oral, de allí que este síndrome se pueda considerar en ocasiones una emergencia y en ocasiones una urgencia hipertensiva. En los casos más graves, y en especial en el inicio del cuadro, se recomienda el empleo de drogas parenterales: labetalol, enalaprilat o nifedipina y nitroprusiato. También se ha evaluado la eficacia de drogas de administración oral tales como el captopril, labetalol, clonidina y nifedipina. En estos pacientes no es recomendable el empleo de diuréticos, excepto en casos evidentes de sobrehidratación. La función renal puede deteriorarse inicialmente durante el tratamiento, pero luego mejora cuando se mantiene el control de la presión arterial. Los pacientes que requieren hemodiálisis pueden en ocasiones recuperar suficiente función renal luego de varios meses de tratamiento como para poder discontinuar las diálisis.

Encefalopatía hipertensiva. Se trata de una complicación eventualmente fatal de la hipertensión severa, que se produce principalmente en pacientes con hipertensión maligna acelerada, pero que también puede presentarse en forma aislada en hipertensos de corta duración y sin otra afectación de órganos blanco. Se instala en 12 a 48 horas, en especial cuando la hipertensión se complica con insuficiencia renal. Es importante establecer un diagnóstico y tratamiento precoces, por lo que la mayoría de los autores coinciden en considerar a la encefalopatía hipertensiva como una emergencia. El cuadro clínico se caracteriza por una severa elevación tensional (PAD > 130 mm Hg), con cefaleas, confusión mental, letargia y somnolencia, alteraciones visuales, déficits focales, convulsiones, coma

Tabla 34/4. Causas más frecuentes de hipertensión maligna secundaria.

Enfermedad renal primaria	Drogas
Glomerulonefritis crónica	Anticonceptivos orales
Nefropatía por reflujo	Antiinflamatorios no esteroideos
Nefropatía por analgésicos	Atropina
Glomerulonefritis aguda	Corticosteroides
Nefritis por irradiación	Simpaticomiméticos: cocaína, descongestivos nasales
Intoxicación crónica por plomo	Hipertensión endocrina
Hipertensión renovascular	Feocromocitoma
Vasculitis sistémica	Crisis renal por esclerodermia
Crisis renal ateroembólica	Quemaduras extensas
Suspensión brusca de antihipertensivos	

y síntomas gastrointestinales. En el fondo de ojo se presenta espasmo arteriolar con exudados o hemorragias. Aunque el edema de papila está presente en la mayoría de los pacientes con esta complicación, su ausencia no excluye el diagnóstico de encefalopatía hipertensiva.

Es habitual que este síndrome se confunda con alguna de las catástrofes intracraneales primarias, siendo el único criterio definitivo para confirmar este diagnóstico, una vez descartados los procesos intracraneales reconocibles por imágenes, la pronta respuesta de la condición clínica del paciente a la medicación antihipertensiva, en general en un periodo no mayor de 12 horas.

Debido a que la TAC y la MRI frecuentemente demuestran edema en la región occipital, se ha utilizado el término "leucoencefalopatía reversible posterior" para designar a la encefalopatía hipertensiva. En el 70% de los casos se comprueba además un compromiso del cerebelo y/o del tronco encefálico. La imagen característica es de edema involucrando la sustancia blanca en las porciones posteriores de los hemisferios cerebrales, especialmente en forma bilateral en las regiones parieto-occipitales. Las estructuras calcarina y paramediana del lóbulo occipital están habitualmente respetadas, un hecho que distingue la leucoencefalopatía posterior reversible del infarto bilateral en el territorio de la arteria cerebral posterior. Las imágenes de MRI se caracterizan por la presencia de áreas de alta señal de intensidad en FLAIR y T2 (Fig. 34/1).

Se han propuesto dos hipótesis para explicar las anomalías en la encefalopatía hipertensiva. Una propone que la hipertensión severa que excede la autorregulación produce vasodilatación segmentaria y aumento de la permeabilidad vascular produciendo edema vasogénico que aparece como una señal intensa en FLAIR. Otra propone que el infarto causado por la necrosis fibrinoide y la trombosis de las arteriolas produce edema citotóxico que aparece como una señal alta en T2, FLAIR e imágenes de DWI y como una señal de baja intensidad en el mapeo ADC. Las discrepancias entre las imágenes radiológicas y los hallazgos patológicos en la encefalopatía hipertensiva reflejan el espectro de la enfermedad, que se extiende desde la ruptura de la barrera hematoencefálica hasta el fracaso de la autorregulación resultante en edema vasogénico en la etapa inicial, reversible, hasta la trombosis, isquemia e infarto en la fase irreversible.

La encefalopatía hipertensiva debe ser tratada en el

ambiente de terapia intensiva, con control hemodinámico estricto. La presión arterial debe ser descendida rápidamente a un nivel próximo a lo normal; siendo recomendable que la presión arterial diastólica se mantenga próxima a 100 mm Hg.

Las drogas que pueden ser utilizadas en esta patología incluyen el nitroprusiato, labetalol, nicardipina o fenoldopam. Se ha advertido que algunos de estos agentes pueden aumentar la presión intracraniana, pero la mayoría de los pacientes responden bien a las mismas. El fracaso de un paciente con presunta encefalopatía hipertensiva en mejorar dentro de las seis a 12 horas de la reducción de la presión arterial hace necesaria una prolija evaluación adicional para descartar otras causas del proceso encefalopático.

CRISIS HIPERTENSIVA DURANTE EL EMBARAZO

La preeclampsia grave y la eclampsia se asocian con un elevado riesgo materno fetal. El análisis de esta patología se realiza en el Capítulo de Emergencias hipertensivas en el embarazo.

CRISIS HIPERTENSIVA ASOCIADA A CIRUGÍA

La hipertensión es frecuente (20-75%) en el periodo postoperatorio. La hipertensión prolongada o severa puede agravar el pronóstico, especialmente en pacientes con enfermedad de base grave o en aquellos sometidos a cirugía cardíaca o vascular. La hipertensión severa tiende a producirse más frecuentemente en pacientes con mal control preoperatorio de la presión arterial, con desordenes autonómicos, o en aquellos con una historia de abuso de alcohol o drogas. La hipertensión postoperatoria es más común en pacientes sometidos a procedimientos vasculares. Goldman y col., informaron que la hipertensión postoperatoria se produce en el 57% de las resecciones de aneurismas aórticos abdominales y en el 29% de otros procedimientos vasculares, comparado con 8% en procedimientos no vasculares. La hipertensión es una complicación potencialmente grave luego de la endarterectomía carotídea.

La fisiopatología de la hipertensión postoperatoria está determinada por un aumento de la respuesta al trauma de la cirugía y se caracteriza por elevados niveles de hormonas de estrés, una activación del sistema renina angiotensina, y una alteración de la función de los baroreceptores en algunos

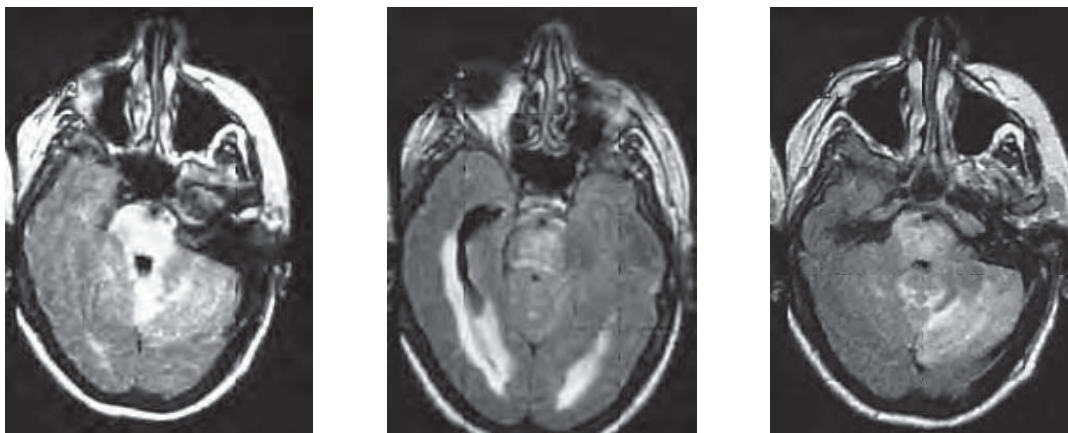


Fig. 34/1. Paciente con encefalopatía hipertensiva secundaria a patología renal. En la RMI secuencia FLAIR se observan áreas hiperintensas en el tronco encefálico, áreas periventriculares y fosa posterior. No se observó refuerzo con la administración de gadolinio. Recuperación *ad-integrum*.

tipos de cirugía. Los cambios postoperatorios producen un aumento rápido de la resistencia vascular periférica y de la presión arterial en el periodo postoperatorio inmediato. Estos pacientes deben ser evaluados adecuadamente para descartar causas reversibles de hipertensión y corregirlas antes de administrar drogas específicas. Ejemplos de causas reversibles de hipertensión en el periodo postoperatorio incluyen dolor, hipoxia, hipercarbia, distensión vesical, hipervolemia, hipovolemia, vómitos persistentes y ansiedad. La presencia de una hipertensión severa muy lábil sugiere que existe una lesión de los baroreceptores, lo cual se constata con frecuencia en pacientes sometidos a endarterectomía carotídea.

Las medicaciones antihipertensivas deben ser mantenidas en los pacientes que las están recibiendo, incluyendo el día de la cirugía. El retiro agudo es especialmente riesgoso para los β bloqueantes y las drogas con acción simpaticolítica central (clonidina). Por otra parte, los β bloqueantes en el periodo perioperatorio disminuyen la mortalidad en los pacientes cardíacos de alto riesgo, y deben ser considerados en todos los pacientes sometidos a cirugía vascular mayor.

En cirugía general, es recomendable el empleo del esmolol cuando se prevé una crisis hipertensiva, en particular para controlar el tono adrenérgico durante la intubación. También puede ser utilizado el nitroprusiato sódico. Es importante el control del dolor y lograr la extubación precoz, para permitir el descenso tensional.

En cirugía vascular, el desarrollo de hipertensión severa se asocia con un riesgo significativo, debido a la predisposición al sangrado de las líneas de sutura y a la mayor chance de inducir daño de órganos blanco sobre lesiones vasculares previas. En estos casos se recomienda actuar en forma rápida con vasodilatadores parenterales, esmolol o nitroprusiato. La nifedipina sublingual no debe ser utilizada porque puede producir hipotensión severa e isquemia cardíaca.

La hipertensión paroxística es la complicación más frecuente de la cirugía de revascularización coronaria, produciéndose en el 30 al 50% de los pacientes. La misma se produce tanto en sujetos normotensos como en aquellos con una historia de hipertensión crónica. El aumento de la presión arterial se produce durante las primeras cuatro horas que siguen a la cirugía. La hipertensión es el resultado de un aumento dramático de la resistencia vascular sistémica (RVS) sin cambios en el volumen minuto cardíaco, y habitualmente es mediada por un aumento en el tono simpático debido a la activación de reflejos presores desde el corazón, grandes vasos o arterias coronarias. La hipervolemia, aunque generalmente citada como mecanismo potencial de la hipertensión postoperatoria, es una causa rara de hipertensión en esta circunstancia, excepto en pacientes con insuficiencia renal. Por el contrario, el aumento de la RVS debido a una exagerada reacción simpática a la depleción de volumen es una causa común y generalmente no reconocida de hipertensión severa en el postoperatorio. Los pacientes con esta respuesta hipertensiva paradójica a la hipovolemia son muy sensibles a la terapéutica vasodilatadora y pueden desarrollar una hipotensión severa con dosis muy bajas de nitroglicerina o nitroprusiato. La hipertensión en esta circunstancia debe ser tratada con expansión cuidadosa de volumen con soluciones cristaloides o sangre.

La hipertensión arterial luego de la revascularización coronaria representa una crisis hipertensiva, debido a que el aumento de la RVS aumenta la impedancia a la eyección ventricular izquierda, lo que puede producir una disminución aguda de la *compliance* ventricular con elevación de la presión de fin de diástole ventricular izquierda y falla

cardíaca hipertensiva con edema pulmonar. Por otra parte, la elevación de la presión arterial aumenta el riesgo de sangrado mediastinal en pacientes recientemente heparinizados.

Se debe tener en cuenta que se producen eventos adversos serios más frecuentemente con el aumento aislado de la presión arterial sistólica que con el aumento de la presión arterial diastólica. Por otra parte, si bien no es habitual que se controle la presión del pulso (PAS - PAD), cuando la misma está aumentada se incrementa el riesgo de eventos adversos. La patogénesis de la presión del pulso parece acelerar en forma marcada los procesos isquémicos, produciendo complicaciones fatales y no fatales en el curso de horas o días mas que en años o décadas.

El manejo inicial de la hipertensión en el postoperatorio de cirugía cardíaca debe estar dirigido a mejorar las causas reversibles de activación simpática, incluyendo la agitación del paciente al salir de la anestesia general, la irritación traqueal inducida por el tubo endotraqueal, el dolor, la hipotermia por escalofríos, la asincronía del ventilador, la hipoxia o hipercarbia y la depleción de volumen. Si estas medidas generales no logran controlar la presión arterial, la terapéutica siguiente debe estar guiada por las determinaciones hemodinámicas. Las drogas de elección son la nitroglicerina o el nitroprusiato intravenosos, a los fines de producir una disminución controlada de la RVS. La nitroglicerina es la droga de elección debido a que dilata las colaterales intracoronarias. Los β bloqueantes no son recomendables, debido a su efecto detrimental sobre el volumen minuto cardíaco, y a la posibilidad de producir un aumento secundario de la RVS.

La hipertensión es habitual en el periodo postoperatorio inmediato de la endarterectomía carotídea, afectando hasta al 60% de los pacientes. Una historia de hipertensión crónica, especialmente si la presión arterial no se ha controlado adecuadamente en el periodo preoperatorio, aumenta en forma dramática el riesgo de hipertensión postoperatoria. El mecanismo de la hipertensión en esta circunstancia es desconocido. La hipertensión luego de la endarterectomía es una crisis hipertensiva, debido a que se asocia con un aumento del riesgo de hemorragia intracerebral y aumenta la incidencia de mortalidad postoperatoria. Se debe controlar la presión intraarterial en el periodo operatorio y en el postoperatorio inmediato. Idealmente, el paciente debe estar despierto y extubado antes de ser trasladado a la sala de recuperación, de modo que se pueda realizar un examen neurológico para evaluar el desarrollo de posibles déficits focales. Cuando la presión arterial sistólica excede los 200 mm Hg, se debe colocar una infusión intravenosa de nitroprusiato de sodio para mantener la presión arterial sistólica entre 160 y 200 mm Hg. El empleo de un agente parenteral de acción corta es imprescindible para evitar la hipotensión de rebote y la hipoperfusión cerebral.

Aunque la reducción de la presión arterial es ventajosa para prevenir el accidente cerebrovascular, la hipertensión que sigue a un accidente cerebrovascular embólico, como en el caso que sigue a una endarterectomía carotídea, es protectora del cerebro manteniendo el flujo en las áreas hipoperfundidas. En efecto, se observa una elevación de la presión arterial en los primeros 10 días que siguen a un accidente cerebrovascular. Debido a estos hechos, habitualmente es recomendado que la terapéutica antihipertensiva sea suspendida luego de un episodio de ACV excepto que el paciente presente fallo cardíaco, disección aórtica o presión arterial diastólica por encima de 120 mm Hg o sistólica por encima de 220 mm Hg. En estas circunstancias, el labetalol puede ser preferible debido a

que puede ser fácilmente ajustado. El nitroprusiato debe ser utilizado con cuidado por cuanto puede aumentar la presión intracraneana.

CRISIS HIPERTENSIVA POR AUMENTO DE CATECOLAMINAS

Las crisis hipertensivas producidas por la liberación de catecolaminas se asocian con una sintomatología particular: hipertensión severa, palpitaciones y taquicardia, cefaleas, sudoración profusa, palidez, ansiedad o nerviosismo, temblores, náuseas y vómitos. La presunción diagnóstica se basa en el cuadro clínico precipitado y en la investigación de las causas más frecuentes, entre las que se incluyen el feocromocitoma, la interacción IMAO-tiramina, la supresión brusca de la clonidina o de los β bloqueantes y el consumo de cocaína o anfetaminas.

La situación provocada por el feocromocitoma se analiza en el capítulo de Emergencias suprarrenales. La interacción IMAO-tiramina es resultado de la ingesta de productos ricos en tiramina, en particular quesos, en pacientes que están recibiendo inhibidores de la monoaminoxidasa. En este caso la tiramina es metabolizada por una vía alternativa a octopamina, la cual libera catecolaminas desde los sitios periféricos actuando como un falso neurotransmisor. En los casos severos, se debe utilizar nitroprusiato o fentolamina, con la adición de un β bloqueante para tratar la taquicardia. El episodio es autolimitado, no durando más de seis horas.

La discontinuación abrupta de las dosis elevadas de clonidina puede causar un estado hiperadrenérgico simulando un feocromocitoma. La clonidina estimula los adrenorreceptores alfa en el tronco encefálico, disminuyendo la actividad simpática periférica. Cuando la droga es discontinuada en forma abrupta, especialmente luego de la administración de dosis elevadas, se ha reconocido un síndrome caracterizado por náuseas, palpitaciones, ansiedad, sudoración, nerviosismo y cefaleas, conjuntamente con marcada elevación de la presión arterial.

Los síntomas de la supresión de clonidina pueden ser mejorados mediante la restitución de la droga. Si se produce una elevación significativa de la presión arterial y el paciente presenta síntomas tales como palpitaciones, dolor precordial o abdominal, es recomendable la administración endovenosa de fentolamina o labetalol.

Tanto la cocaína como las anfetaminas pueden producir crisis hipertensivas transitorias, aunque de graves consecuencias, acompañadas de accidente cerebrovascular, edema de pulmón o infarto de miocardio. El mecanismo de producción es la disminución de la recaptación de noradrenalina en las terminales presinápticas. Se debe destacar que los pacientes adictos a la cocaína, con crisis hipertensiva y dolor precordial, presentan una alta incidencia de infarto agudo de miocardio, a pesar de la escasa probabilidad estadística de esta patología en sujetos de la misma edad no adictos. La hipertensión suele ceder con el empleo de benzodiazepinas. En caso de compromiso cardiovascular o del sistema nervioso central, se deberá emplear nitroprusiato o fentolamina. Como en todos los casos de exceso de catecolaminas, nunca se deben utilizar en forma inicial los β bloqueantes, ya que la desaparición de la vasodilatación mediada por efecto β adrenérgico, libera el estímulo α adrenérgico que media la vasoconstricción, lo cual agrava la hipertensión. El empleo de β bloqueantes se ha demostrado que aumenta la vasoconstricción coronaria inducida por cocaína, aumenta la presión arterial, no controla la frecuencia cardíaca, aumenta la posibilidad de convulsiones y disminuye la sobrevida.

CRISIS HIPERTENSIVA ASOCIADA A FALLA VENTRICULAR IZQUIERDA

La hipertensión arterial es el principal factor predisponente del desarrollo de insuficiencia ventricular izquierda por disfunción diastólica o sistólica del corazón. En ocasiones, la elevación brusca de las cifras de tensión arterial provoca la instalación rápida de un edema agudo de pulmón, con severo deterioro hemodinámico. En otras circunstancias, la hipertensión es un epifenómeno de la descarga catecolamínica de la insuficiencia cardíaca producida por otra causa.

El aumento abrupto de la poscarga ventricular debido al aumento de la resistencia sistémica resulta en una disfunción diastólica aguda. Debido a la deficiente relajación diastólica, el ventrículo izquierdo requerirá una presión de lleno marcadamente elevada, lo cual conduce a la hipertensión venosa pulmonar y al edema pulmonar. En contraste con la terapéutica tradicional de la insuficiencia cardíaca, en este caso no están indicados los diuréticos ni los agentes inotrópicos, siendo necesaria la reducción aguda de la poscarga con vasodilatadores, lo cual mejora la relajación diastólica y disminuye la presión venosa pulmonar. Está indicado el nitroprusiato, teniendo en cuenta que con disminuciones modestas de la presión se logra una marcada mejoría de los síntomas. Los nitritos pueden adicionarse para reducir la precarga.

En los raros pacientes en los cuales se constata una insuficiencia cardíaca congestiva de causa hipertensiva con un corazón dilatado y con mala función contráctil, son útiles los diuréticos, el sulfato de morfina y la nitroglicerina.

Una vez resuelta la situación aguda, todos los pacientes con insuficiencia cardíaca producida por hipertensión arterial deben recibir inhibidores de la ACE, si los toleran. Aunque el control de la presión arterial es muy importante para tratar la base fisiológica y neurohormonal de la insuficiencia cardíaca, la razón primaria del uso de los inhibidores de la ACE es proveer una intervención que modifique la evolución de la enfermedad y a su vez tratar la hipertensión arterial. En presencia de insuficiencia cardíaca, los inhibidores de la ACE deben administrarse en dos tomas diarias y en una dosis dos o tres veces la aconsejada para el tratamiento de la hipertensión arterial (Estudios SOLVD y SAVE).

CRISIS HIPERTENSIVA ASOCIADA A DOLOR TORÁCICO

En tres condiciones clínicas se puede asociar el dolor torácico al desarrollo de crisis hipertensiva: la disección de aorta, que se analizará en el Capítulo de Emergencias aórticas; el infarto de miocardio y la angina inestable.

La hipertensión arterial severa es una complicación infrecuente, aunque riesgosa, del infarto agudo de miocardio. La misma puede incrementar el área necrótica y predisponer a la falla ventricular izquierda. Desde el punto de vista operativo, también complica el manejo terapéutico, ya que un registro tensional de 180/110 mm Hg, repetido en dos ocasiones, constituye una contraindicación relativa para la infusión de trombolíticos. Una vez tratado el dolor y la ansiedad, la persistencia de la hipertensión arterial hace necesario el empleo de β bloqueantes endovenosos, como el atenolol o el esmolol. También se puede utilizar la nitroglicerina.

Uno de los determinantes del consumo de oxígeno del miocardio es la tensión arterial. El aumento severo de las cifras de presión arterial puede provocar episodios de angina de pecho, aun en reposo. Se ha comprobado que la hipertensión no controlada puede ser una causa de angina inestable secundaria. En

estos casos, las drogas de elección para el tratamiento son la nitroglicerina y los β bloqueantes intravenosos.

BIBLIOGRAFÍA

Adams R., Powers W.: Management of hypertension in acute intracerebral hemorrhage. *Crit Care Clin* 13:131-1997

Adams H., Adams R., Brott T.: Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke. A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke* 34:1056-2003

Aggarwal M., Khan I.: Hypertensive crisis: Hypertensive emergencies and urgencies. *Cardiol Clin* 24:135-2006

Aronson S.: Management of perioperative hypertension in the cardiac surgery patient. En *Hypertension management approaches. CME/CE Symposium 36th Critical Care Congress of the Society of Critical Care Medicine. Orlando, Florida, 2007*

Barry D.: Cerebrovascular aspects of antihypertensive treatment. *Amer J Cardiol* 63:14C-1989

Bertel O., Conen D., Radu E.: Nifedipine in hypertensive emergencies. *Brit Med J* 286:19-1983

Braunwald E.: *Heart Disease. Textbook of Cardiovascular Medicine. 5th Edit. Saunders, New York 1997*

Brogden R.: Fenoldopam: a review of its pharmacodynamics and pharmacokinetic properties and intravenous clinical potential in the management of hypertensive emergencies and urgencies. *Drugs* 54:634-1997

Calhoun D., Oparil S.: Treatment of hypertensive crisis. *N Engl J Med* 323:1177-1990

Cherney D., Straus S.: Management of patients with hypertensive urgencies and emergencies. *J Gen Intern Med* 17:937-2002

Cruz-Flores S., Gondim F., Leira E.: Brainstem involvement in hypertensive encephalopathy. *Neurology* 62:1417-2004

Dandapani B., Suzuki S., Kelley R.: Relation between blood pressure and outcome in intracerebral hemorrhage. *Stroke* 26:21-1995

Flanigan J., Vitberg D.: Hypertensive emergency and severe hypertension: what to treat, who to treat, and how to treat. *Med Clin N Amer* 90:439-2006

Gifford R.: Management of hypertensive crises. *JAMA* 266:829-1991

Goodman E., Gilman D.: *The pharmacological basis of therapeutics. Mc Graw Hill, New York, 1996*

Grossman E.: Debe establecerse una moratoria sobre las cápsulas de nifedipina sublinguales administradas en las emergencias y pseudo emergencias hipertensivas? *JAMA* 276:1328-1996

Halpern N., Goldberg M., Neely C.: Postoperative hypertension: a multicenter, prospective, randomized comparison between intravenous nicardipine and sodium nitroprusside. *Crit Care Med* 20:1637-1992

Hinchey J., Chaves C., Appignani B.: A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 334:494-1996

Hirschl L.: Guidelines for the drug treatment of hypertensive crises. *Drugs* 50 (6), 1995

Hirschl M.: Safety and efficacy of urapidil and nitroprusside in the treatment of hypertensive emergencies. *Intensive Care Med* 8:885-1997

Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 289:2560-2003

Linan S.: Severe hypertension. En *ACCP-SCCM Combined Critical Care Course, Orlando, Florida 1999*

Mann S., Atlas S.: Hypertensive emergencies. En Lavagh J., Brenner B. (Edit.): *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and treatment. Raven Press, New York 1990*

Mansoor G., Frishman W.: Comprehensive management of hypertensive emergencies and urgencies. *Heart Disease* 4:358-2002

MRC Working Party: Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: Principal results. *Brit Med J* 304:405-1992

Multz A.: Clinical management of blood pressure elevation in stroke syndromes. En *Hypertension management approaches. CME/CE Symposium 36th Critical Care Congress of the Society of Critical Care Medicine. Orlando, Florida, 2007*

Patel H., Mitsnefes M.: Advances in the pathogenesis and management of hypertensive crisis. *Curr Opin Pediatr* 17:210-2005

Post J.: Fenoldopam: a new dopamine agonist for the treatment of hypertensive emergencies and urgencies. *J Clin Pharmacol* 38:2-1998

Qureshi A., Bliwise D., Bliwise N.: Rate of 24-hour blood pressure decline and mortality after spontaneous intracerebral hemorrhage: a retrospective analysis with a random effects regression model. *Crit Care Med* 27:480-1999

Ram C.: Management of hypertensive emergencies: Changing therapeutic options. *Amer Heart J* 122:356-1991

Ram C.: Immediate management of severe hypertension. *Cardiol Clin* 13:Nº4-1995

Samson R.: Periprocedural hypertension: current concepts in management for the vascular surgeon. *Vasc Endovasc Surg* 38:361-2004

Seet R., Lim E.: Hypertensive brainstem encephalopathy. *Circulation* 115:e310-2007

Slama M., Samy Modeliar S.: Hypertension in the intensive care unit. *Curr Opin Cardiol* 21:279-2006

Tiejten C.: Treatment modalities for hypertensive patients with intracranial pathologies. Options and risks. *Crit Care Med* 24:311-1996

Tuncel M., Ram V.: Hypertensive emergencies: etiology and management. *Am J Cardiovasc Drugs* 3:21-2003

Varon J., Marik P.: The diagnosis and management of hypertensive crises. *Chest* 118:214-2000

Varon J., Marik P.: The management of hypertensive crises. *Critical Care* 7:374-2003

Wexler R., Feldman D.: Hypertension: which drugs to choose for patients with cardiovascular disease. *J Family Prac* 55:291-2006

Zampaglione B., Pascale C., Marchisio M.: Hypertensive urgencies and emergencies: prevalence and clinical presentation. *Hypertension* 27:144-1996

CAPÍTULO 35

Patología del pericardio

DRES. ANDRÉS ORLANDINI, ENRIQUE TUERO
Y OSVALDO COSTAMAGNA

RECUERDO ANATOMOFUNCIONAL

El pericardio es una doble membrana fibrosa que recubre al corazón y al nacimiento de los grandes vasos, que se encuentra unida a la caja torácica por fuertes ligamentos.

La capa externa, que constituye el pericardio parietal, es una membrana fibrosa recubierta internamente por una monocapa de células serosas. La capa serosa se repliega sobre la superficie epicárdica del corazón, formando el pericardio visceral. Esta serosa está compuesta por células mesoteliales con microvellosidades y cilias, lo que facilita el transporte de fluidos al aumentar notablemente el área de intercambio.

El pericardio parietal tiene contacto directo con las partes planas del pericardio visceral, de modo que en estas regiones sólo existe un espacio virtual. En donde las superficies car-

diacas son más curvas existe un espacio real, en particular en los surcos tales como el seno transversal o el seno oblicuo.

En la cavidad pericárdica normalmente existen entre 15 y 50 ml de un ultrafiltrado del plasma. La presión intrapericárdica es neutra o negativa, y por lo tanto varios mmHg menor que la de las cavidades cardiacas. La curva de presión/volumen intrapericárdica se caracteriza por una porción plana inicial durante la cual prácticamente no se producen cambios de presión con los cambios de volumen, seguida por una porción final donde mínimos cambios de volumen producen grandes cambios de la presión (Fig. 35/1).

El volumen del pericardio excede en un 10 al 20% al del corazón, por lo que los cambios fisiológicos del volumen cardiaco no producen restricción pericárdica.

Las funciones del pericardio son:

- Fijar anatómicamente el corazón a la caja torácica, impidiendo los desplazamientos ante los cambios de posición del cuerpo.
- Reducir la fricción entre el corazón y los órganos adyacentes durante los movimientos producidos por el ciclo cardiaco.
- Actuar como barrera contra la propagación de infecciones o tumores.
- Impedir la dilatación excesiva del corazón con los cambios de volumen.
- Contribuir al llenado auricular (presión negativa intrapericárdica).
- Ayudar en el acoplamiento diastólico entre los dos ventrículos.

A pesar de las funciones precitadas, no se han reconocido consecuencias adversas en casos de agenesia o de extirpación quirúrgica del pericardio.

PERICARDITIS AGUDA

La pericarditis aguda es un síndrome producido por la inflamación del pericardio que se caracteriza por dolor precordial, frote pericárdico y cambios electrocardiográficos evolutivos.

Etiología

Existen numerosas causas médicas y quirúrgicas que pueden producir pericarditis (Tabla 35/1), sin embargo las más comunes son las idiopáticas y/o virales, la urémica, la post-infarto y la post-cirugía cardiaca.

La pericarditis luego de un infarto agudo de miocardio habitualmente se produce uno a tres días después de la lesión transmural, presumiblemente debido a la interacción del epicardio necrótico con el pericardio adyacente. Una segunda forma de pericarditis asociada con el infarto de miocardio (síndrome de Dressler) se produce en forma característica semanas o meses luego del infarto. Es similar a la pericarditis que puede ocurrir días o meses después de una lesión pericárdica traumática, luego de la manipulación quirúrgica del pericardio, o luego del infarto de pulmón. Este síndrome se presume que es mediado por un mecanismo autoinmune y se asocia con signos de inflamación sistémica, incluyendo fiebre y poliserositis. La frecuencia de pericarditis después del infarto de miocardio se ha reducido con el empleo de la terapéutica de reperfusión.

Cuadro clínico

El dolor es el síntoma cardinal de la pericarditis aguda. El dolor de la pericarditis es muy variable pudiendo semejar a otras patologías tales como el infarto agudo de miocardio. Las características del dolor que se describen como típicas

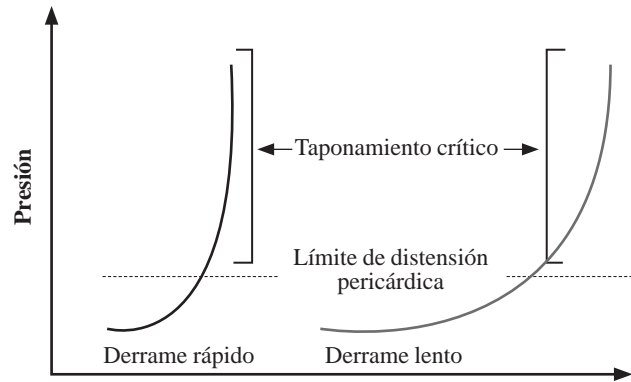


Fig. 35/1. Curva de relación de presión/volumen intrapericárdica.

son la localización retroesternal, la irradiación al trapecio, el aumento de intensidad con los movimientos respiratorios y la atenuación en la posición sentada. La disnea es otro síntoma prominente, aunque no siempre está presente. Otros síntomas incluyen fiebre, tos, náuseas, vómitos, palpitaciones y mareos. Algunos síntomas dependen de la causa de la pericarditis: síndrome gripal (fiebre y mialgias) en la pericarditis viral; forma fulminante y rápida en la pericarditis purulenta bacteriana. La presencia de tos crónica, historia de pérdida de peso, sudoración nocturna y mal estado general puede ser indicativa de una pericarditis tuberculosa.

En el examen físico el signo sobresaliente es el frote pericárdico. El mismo se ausculta como un frote entre dos cueros, que aumenta presionando el estetoscopio, en apnea y en posición sentada. En ocasiones el mismo puede ser palpable y ser variable, apareciendo y desapareciendo o cambiando de intensidad. Cuando se desarrolla un derrame pericárdico, el frote puede atenuarse o incluso desaparecer, pero en ocasiones puede persistir aun en presencia de un gran derrame. Es común la presencia de fiebre, pero una temperatura por encima de 38°C es inusual, y debe sugerir la posibilidad de una pericarditis purulenta.

En el electrocardiograma se pueden observar cambios progresivos a medida que la enfermedad avanza (Fig. 35/2). En la primera etapa, se observa una elevación cóncava hacia arriba del segmento ST en las derivaciones precordiales y de

Tabla 35/1. Causas de pericarditis aguda.

- Idiopática (≈ 80%)
- Infecciosa: viral (Coxsackie A9, B1-4, Echo 8, HIV, CMV, varicela, rubeola, Parvo B19, EBV), tuberculosa, bacteriana (*S.aureus*, *Pneumococcus* sp, *Mycoplasma*, otras), micótica (*Histoplasma*, *Candida*, *Aspergillus*), protozoarios (toxoplasma), otras (rickettsia, anaerobios, parásitos)
- Post-infarto agudo de miocardio (síndrome de Dressler)
- Metabólicas: uremia, hipotiroidismo
- Neoplásicas: secundarias (mama, pulmón, linfoma, leucemia, melanoma), primarias (mesotelioma pericárdico, angiosarcoma)
- Colagenopatías: lupus eritematoso sistémico, fiebre reumática, esclerodermia, granulomatosis, artritis reumatoidea, panarteritis nodosa, síndrome de Reiter
- Terapia radiante
- Producidas por drogas: hidralazina, procainamida, metildopa, isoniazida, etc.
- Traumatismo torácico
- Cirugía cardiaca (síndrome postpericardiotomía)
- Disección aórtica
- Otras: colestérica, asociada a diálisis, quilopericardio, hidropericardio, etc.

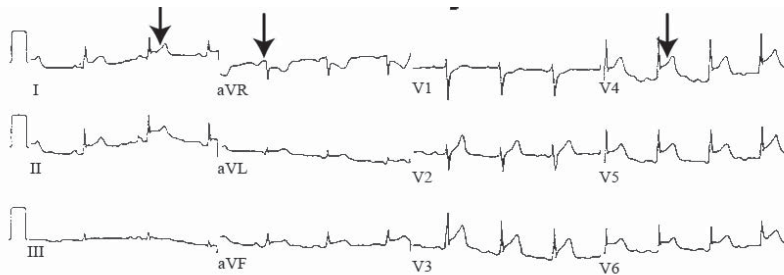


Fig. 35/2. Electrocardiograma de pericarditis aguda.

los miembros, y una depresión del segmento PR. A medida que la enfermedad progresa, el segmento ST regresa a la línea de base, las ondas T se hacen planas, y el segmento PR puede deprimirse. Posteriormente se observa una inversión de las ondas T que puede persistir por semanas, o incluso indefinidamente. Es característico del compromiso electrocardiográfico de la pericarditis que se afecten todas las derivaciones.

La radiografía de tórax puede ser normal, pero la silueta cardíaca puede aparecer aumentada si se acumula líquido (al menos 200-250 ml) en el saco pericárdico.

En los análisis de laboratorio se pueden encontrar leucocitosis y velocidad de eritrosedimentación y proteína C reactiva aumentadas. Se pueden reconocer elevaciones escasas de la troponina.

En el ecocardiograma se puede detectar en algunas ocasiones derrame pericárdico y ausencia de trastornos segmentarios de la motilidad parietal, dato que puede ser de utilidad para el diagnóstico diferencial de esta entidad con el infarto agudo de miocardio.

Tratamiento

Las pericarditis secundarias a alguna causa suelen responder al tratamiento de la misma. En los casos virales o idiopáticos se debe administrar un analgésico y se debe indicar reposo en cama. Los antiinflamatorios no esteroideos resuelven los síntomas y suprimen la inflamación. Las drogas recomendadas son aspirina 650 mg por boca cuatro veces por día, naproxeno 250 a 500 mg dos veces por día por boca, o indometacina 50 a 75 mg tres veces por día por boca. La colchicina es una droga efectiva en pacientes que no toleran los DAINES. En el estudio COPE (Imazio y col.) se comprobó que la asociación de aspirina con colchicina (1,0 a 2,0 mg el primer día seguida por 0,5 a 1,0 mg/día por tres meses) era más efectiva que la aspirina sola, reduciendo la sintomatología a las 72 horas y la recurrencia a 18 meses en forma más significativa. Se aconseja mantener la aspirina durante cuatro semanas y la colchicina durante tres meses para minimizar el riesgo de pericarditis recurrente.

Aunque la pericarditis aguda habitualmente responde en forma dramática a los corticoides sistémicos, su empleo precoz en el curso de la enfermedad parece estar asociado con un aumento de la incidencia de recaídas. De acuerdo a esto, el empleo de corticoides sólo se debe considerar en pacientes con pericarditis recurrente que no responde a los DAINES y a la colchicina, o si son necesarios para el tratamiento de una enfermedad de base inflamatoria. La dosis recomendada es de 1,0 a 1,5 mg/kg de prednisona, debiendo continuarse por lo menos un mes antes de iniciar un lento descenso de la dosis. Antes de suspender la prednisona, se aconseja introducir tratamiento antiinflamatorio con colchicina o DAINES.

PERICARDITIS CRÓNICA RECURRENTE

En alrededor del 30% de los casos de pericarditis aguda el paciente puede sufrir episodios recurrentes de inflamación pericárdica. Dichos episodios pueden ir asociados con derrame pericárdico y/o derrame pleural. La mayoría de estos pacientes responden a altas dosis de anti-inflamatorios no esteroideos. La colchicina ofrece la mejor profilaxis contra los episodios recurrentes y reduce los síntomas durante el ataque agudo. En ocasiones es necesario utilizar dosis decrecientes de corticoides.

DERRAME PERICÁRDICO

La acumulación de líquido en la cavidad intrapericárdica constituye el derrame pericárdico. Cualquiera de las causas que producen una pericarditis aguda o recurrente (Tabla 35/1) puede generar un derrame. Este incremento en el líquido intrapericárdico puede producir signos de compromiso hemodinámico o no, de acuerdo a la magnitud, a la velocidad de instalación y a las características elásticas del pericardio.

Si el líquido se acumula lentamente, grandes cantidades producen solamente aumentos leves de la presión intrapericárdica. Por el contrario, cantidades relativamente pequeñas de líquido pueden producir importantes cambios en la presión intrapericárdica si éste se acumula abruptamente (Fig. 35/1 y 35/3). Además pequeñas cantidades de líquido también producen grandes aumentos de la presión intrapericárdica si el pericardio se encuentra rígido por alguna afección, caso de la pericarditis constrictiva.

Cuadro clínico

Los derrames pericárdicos que no producen alteraciones hemodinámicas suelen ser asintomáticos y por lo tanto des-

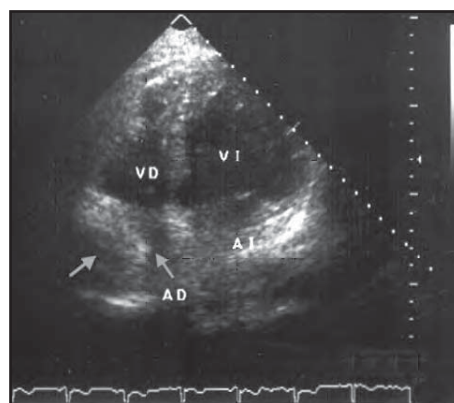


Fig. 35/3. Derrame pericárdico traumático. Obsérvese la compresión de la aurícula derecha y del ventrículo derecho producida por un derrame leve, como consecuencia de la rápida instalación del cuadro.

cubrirse en exámenes de rutina. Cuando los derrames son de gran magnitud pueden producir síntomas por compresión de estructuras adyacentes, incluyendo

1. Tos y disnea, por atelectasias pulmonares o compresión traqueobraquial
2. Disfagia, por compresión esofágica
3. Hipo, por compresión del nervio frénico
4. Náuseas y/o vómitos, por compresión de vísceras abdominales

El examen físico tampoco presenta signos floridos ni patognomónicos, destacándose solamente el apagamiento de los ruidos cardíacos que se produce en los derrames severos.

En la placa de tórax se puede observar en ocasiones un agrandamiento de la silueta cardíaca con imagen en botellón, y menos frecuentemente se pueden visualizar las dos hojas del pericardio separadas.

En el electrocardiograma se describen una disminución del voltaje de todos los complejos, depresión del segmento PR, cambios del ST-T, bloqueos de rama y alternancia eléctrica, que es rara en ausencia de taponamiento.

El método más sensible y más específico para el diagnóstico de derrame pericárdico, y por lo tanto indispensable, es el ecocardiograma. En este estudio se puede observar:

- Separación de la hoja visceral y parietal del pericardio con un espacio interpuesto libre de ecos (Fig. 35/4)
- Disminución de la motilidad del pericardio
- "Swiming" (movimiento de vaivén) cardíaco

La cuantificación de la cantidad exacta de líquido acumulado por medio de la ecocardiografía no es lo suficientemente fidedigna, sin embargo se puede lograr una aproximación a la misma, lo que permite clasificar a los derrames en:

- Leve (menos de 100 ml): el líquido se acumula solamente en la región posterior, pegado al anillo mitral (Fig. 35/5).

La separación entre las hojas parietal y visceral sólo se observa durante la sístole.

- Moderado (100-500 ml): se observa más líquido en la región posterior, y además se encuentra en las regiones lateral, anterior y apical. La separación entre las hojas epicárdicas se observa en sístole y en diástole.
- Severo (más de 500 ml): El líquido se observa en todas las regiones, por lo que el corazón aparece como flotando en el derrame, pudiendo reconocerse el "swiming" cardíaco (movimientos en sentido anterolateral y en sentido medial) (Fig. 35/6).

Diagnóstico etiológico

De acuerdo a la etiología, las características del líquido acumulado pueden variar. Así, se pueden encontrar líquidos serosos, hemáticos, serohemáticos, serofibrinosos o purulentos. Si bien en algunas ocasiones el ecocardiograma puede dar una idea de qué tipo de líquido se trata, el diagnóstico de las características del mismo no puede hacerse sin un examen directo.

La pericardiocentesis puede estar indicada con fines diagnósticos cuando se sospecha etiología infecciosa o neoplásica. Es de hacer notar que la presencia de líquido hemático no reviste la misma significación que en los líquidos pleural o peritoneal, ya que puede existir en derrames pericárdicos de casi cualquier etiología, incluidas la pericarditis viral o idiopática. El fluido debe ser analizado para el contenido de glucosa, proteínas y LDH, así como recuento celular, microscopía (incluyendo Gram y tinción de Ziehl-Nielsen), cultivo bacteriano, y examen citológico. Las técnicas de PCR pueden identificar virus y *M.tuberculosis*. Las técnicas de inmunohistoquímica pueden identificar anticuerpos contra el miolema y el sarcolema en la pericarditis autoinmune. Las concentraciones elevadas de adenosina deaminasa (ADA>40

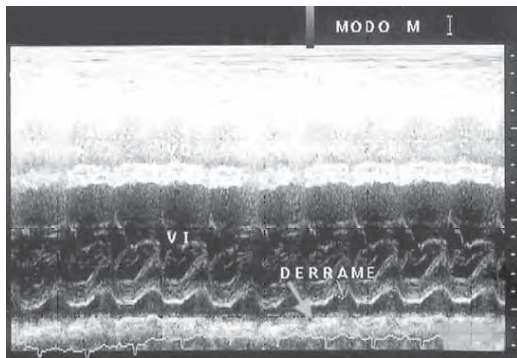


Fig. 35/4. Separación entre las hojas parietal y visceral del pericardio observada por ecocardiograma modo M, en un derrame pericárdico posterior.

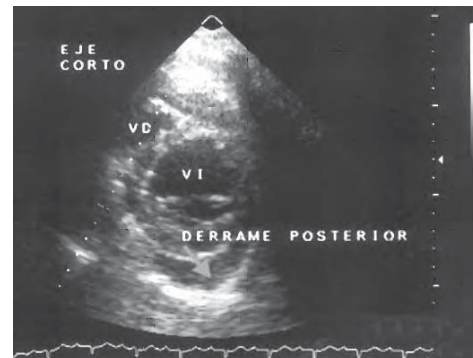


Fig. 35/5. Derrame pericárdico de grado leve. Sólo se observa en la región posterior en eje corto paraesternal.

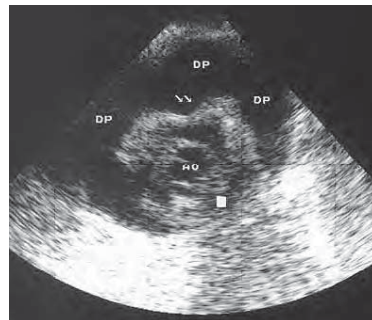
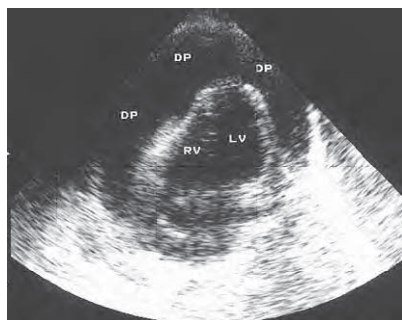


Fig. 35/6. Derrame pericárdico de grado severo, de origen neoplásico, con compromiso hemodinámico (taponamiento cardíaco). Obsérvese el colapso de las cavidades derechas.

UI/L) son diagnósticas de *M. tuberculosis*. Ante la sospecha de enfermedad maligna se deben solicitar citología y marcadores específicos: CEA, alfa-feto proteína, CA 125, CA 72-4, CA 15-3, CA 19-9, CD-30, CD-25, etc. La biopsia pericárdica debe ser considerada si se sospecha una causa neoplásica o granulomatosa de la pericarditis.

Tratamiento

En la pericarditis purulenta es mandatorio realizar un drenaje pericárdico urgente, combinado con la administración intravenosa de antibacterianos: vancomicina 1 g/12 hs., ceftriaxona 1-2 g/12 hs., y ciprofloxacina 400 mg/12 hs. La irrigación con uroquinasa o estreptoquinasa, con catéteres gruesos, puede licuar el exudado purulento, pero es preferible el drenaje quirúrgico.

El tratamiento inicial de la pericarditis tuberculosa incluye isoniazida 300 mg/día, rifampicina 600 mg/día, pirazinamida 15-30 mg/kg/día, y etambutol 15-25 mg/kg/día. Se debe adicionar prednisona 1-2 mg/kg/día durante 5 a 7 días y reducir progresivamente hasta discontinuar en seis a ocho semanas. La pericardiectomía está reservada para las efusiones recurrentes o la elevación continua de la presión venosa central luego de 4-6 semanas de tratamiento.

En presencia de derrames recurrentes en los cuales la pericardiocentesis repetida no resuelve el problema, un procedimiento alternativo es la realización de una ventana pericárdico-pleural por pericardioscopia o toracoscopia asistida con video. La instilación de agentes esclerosantes, como la minociclina, puede ser útil en los derrames neoplásicos.

TAPONAMIENTO CARDIACO

Concepto

El taponamiento cardiaco es un cuadro clínico que ocurre cuando la acumulación de líquido intrapericárdico conduce a un incremento de la presión pericárdica en grado tal que se produce la compresión de las cámaras cardiacas. Este cuadro clínico se caracteriza por la elevación de las presiones intracardiacas, la limitación progresiva del llenado ventricular durante la diástole y la disminución del volumen sistólico. Si no se trata, el taponamiento cardiaco puede ser fatal.

Fisiopatología

En condiciones normales, el espacio entre las láminas visceral y parietal del pericardio puede acomodar sólo una pequeña cantidad de fluido antes de que se produzcan los cambios fisiológicos del taponamiento. No es extraño, por ende, que la perforación cardiaca rápidamente condicione un taponamiento. Con la acumulación gradual de líquido, como ocurre en los pacientes con neoplasias, en cambio, pueden acomodarse grandes efusiones sin producir taponamiento. El concepto clave es que cuando el volumen intrapericárdico produce un aumento de la presión que alcanza la región de "no-compliance" (Fig. 35/1), rápidamente se produce el taponamiento.

Debido a sus bajas presiones, las cavidades derechas del corazón son más vulnerables a la compresión por el derrame pericárdico, siendo el lleno anormal de las cavidades derechas el primer signo de una efusión pericárdica con repercusión hemodinámica. En estas condiciones, el llenado adecuado del corazón derecho requiere de un aumento compensatorio de la presión venosa sistémica, que resulta de la venoconstricción y de la retención de líquidos. Se debe tener en cuenta que cuando el taponamiento cardiaco

es el resultado de una hemorragia en el pericardio, puede aparecer un colapso circulatorio rápido no sólo por el aumento de la presión pericárdica sino por la hipovolemia concomitante, que impide el aumento compensatorio de la presión venosa.

El aumento de la presión pericárdica en el taponamiento cardiaco acentúa la interdependencia de las cámaras cardiacas a medida que el volumen cardiaco total se limita por la constricción pericárdica. El volumen de cualquier cámara cardiaca sólo puede aumentar cuando se produce una disminución similar de las otras cámaras. Por otra parte, el retorno venoso y el llenado auricular se producen predominantemente durante la sístole ventricular, a medida que la eyección de sangre del ventrículo derecho e izquierdo disminuye el volumen cardiaco y permite que entre sangre a las aurículas. Además, el efecto normal de la respiración se acentúa, de modo que el retorno venoso y el llenado auricular derecho se producen durante la inspiración a medida que disminuye la presión intratorácica, permitiendo un gradiente de presión entre el sistema venoso y la aurícula derecha. Debido a que el volumen intrapericárdico está fijado por el derrame presurizado, el aumento del llenado ventricular derecho durante la inspiración impide el llenado ventricular izquierdo. Por ello, en el taponamiento, el llenado ventricular izquierdo ocurre preferentemente durante la espiración, cuando existe menos llenado del ventrículo derecho. La pequeña variación en el volumen de eyección ventricular izquierdo y en la presión arterial sistólica que se produce durante la respiración, están marcadamente acentuados en el taponamiento cardiaco, resultando en el hallazgo clínico del pulso paradójico (ver más adelante).

En la Fig. 35/7 se resumen los acontecimientos fisiopatológicos que acompañan a la acumulación de líquido en la cavidad pericárdica y el desarrollo de taponamiento cardiaco.

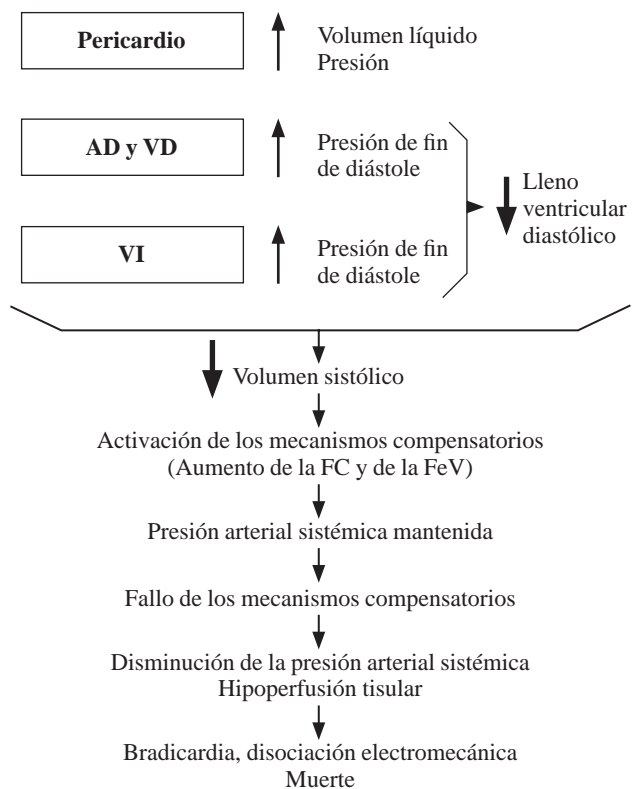


Fig. 35/7. Fisiopatología del taponamiento cardiaco.

Cuadro clínico

El taponamiento cardiaco tiene dos modalidades de presentación, la aguda y la crónica.

En el taponamiento agudo que se produce luego de un traumatismo (Fig. 35/3) con perforación, una ruptura cardiaca o como complicación de un aneurisma disecante de aorta, con relativa pequeña cantidad de líquido acumulado (menos de 200ml) se produce un importante aumento de la presión intrapericárdica. En los casos que no son inmediatamente fatales, el paciente se presenta con un cuadro de shock con marcada elevación de la presión venosa central. La actividad cardiaca es generalmente no palpable y los sonidos cardiacos son hipofonéticos o inaudibles. El pulso paradójico puede ser difícil de detectar debido al cuadro de hipotensión severa presente.

En los casos en que el líquido se acumula lentamente el principal síntoma del paciente es la disnea, la cual se produciría por compresión pulmonar. En ocasiones los pacientes refieren dolor precordial opresivo.

El signo más comúnmente hallado en la serie de Guberman y col. fue la ingurgitación yugular. Coexistente con esta ingurgitación yugular se observa en el análisis del pulso venoso una profundización del valle *x* con desaparición del valle *y*. Otros signos comúnmente hallados fueron taquipnea (80%), taquicardia (77%) y pulso paradójico (77%).

La presencia de pulso paradójico es fundamental en el diagnóstico de taponamiento cardiaco. El mismo se define como un descenso de >10 mmHg en la presión arterial sistólica durante la inspiración, sin cambios en la presión arterial diastólica. El pulso paradójico es una exageración de la disminución normal en el volumen de eyección ventricular izquierdo y de la presión arterial que se produce durante la inspiración. El mismo se detecta como una disminución de la amplitud del pulso femoral o carotídeo durante la inspiración, incluso el pulso puede desaparecer. Dicha caída se produce porque el aumento del retorno venoso producido por la inspiración produce una dilatación del ventrículo derecho, con abombamiento del septum hacia el ventrículo izquierdo, con la consiguiente disminución en su volumen y en consecuencia en el volumen sistólico.

Otras patologías que pueden producir pulso paradójico son la EPOC, pericarditis constrictiva, miocardiopatías restrictivas, tromboembolismos masivos y cuadros de severa hipovolemia, en este último caso sin distensión yugular. Es importante reconocer que el pulso paradójico puede ser difícil de reconocer en presencia de shock severo y puede estar ausente en el taponamiento cardiaco si coexiste insuficiencia aórtica, defecto septal auricular, o preexiste una elevada presión de fin de diástole ventricular izquierda debido a hipertrofia o dilatación del ventrículo izquierdo.

En la radiografía de tórax se puede detectar, si el cuadro clínico es de instalación lenta y se han acumulado más de 250 ml de líquido en la cavidad intrapericárdica, un aumento de la silueta cardiaca con la imagen típica en botellón. Esta imagen es indicativa de derrame pericárdico, pero no de su repercusión hemodinámica.

En el electrocardiograma, el signo más indicativo de taponamiento cardiaco es la alternancia eléctrica, que refleja el movimiento pendular del corazón dentro del espacio pericárdico. Dicha alternancia eléctrica puede ocurrir en una relación 2:1 o 3:1, y generalmente está limitada al complejo QRS, pero puede comprender también la onda P y más raramente la onda T.

Ecocardiograma

El ecocardiograma es el método no invasivo que puede brindar más datos ante la sospecha de taponamiento cardiaco. El ecocardiograma permite documentar la presencia y magnitud del derrame pericárdico, hallazgo crucial para el diagnóstico de taponamiento cardiaco, ya que la ausencia de derrame prácticamente lo excluye, excepto en el post-operatorio de cirugía cardiaca, en el que se puede producir taponamiento por la presencia de un trombo o de acumulación localizada de líquido. El ecocardiograma también permite un rápido diagnóstico diferencial con otros cuadros que pueden semejar un taponamiento, como son la pericarditis constrictiva, la falla cardiaca y el infarto de ventrículo derecho.

Los hallazgos ecocardiográficos que indican taponamiento son:

- Colapso de la aurícula derecha, que es el signo más precoz
- Colapso del ventrículo derecho (Fig. 35/8)
- Colapso de la aurícula izquierda
- Movimiento paradójico del septum en inspiración
- Dilatación de la vena cava inferior con inmovilidad durante la inspiración, y de las venas suprahepáticas (Fig. 35/9)
- Pseudohipertrofia del ventrículo izquierdo
- Corazón ondulante (en presencia de volúmenes grandes de líquido)

Con el Doppler cardiaco, por su parte, se puede observar:

- Incremento anormal ($>40\%$) de la velocidad de flujo tricuspídeo durante la inspiración
- Disminución anormal ($>25\%$) de la velocidad del flujo

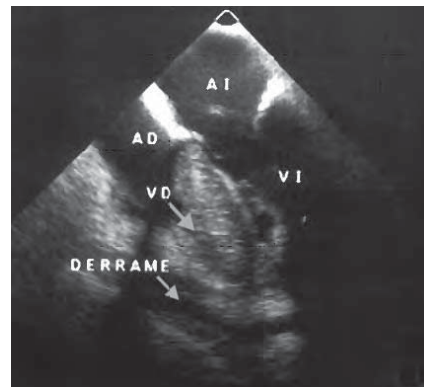


Fig. 35/8. Derrame pericárdico severo con compresión del ventrículo derecho. Obsérvese que la cavidad del ventrículo es prácticamente virtual.

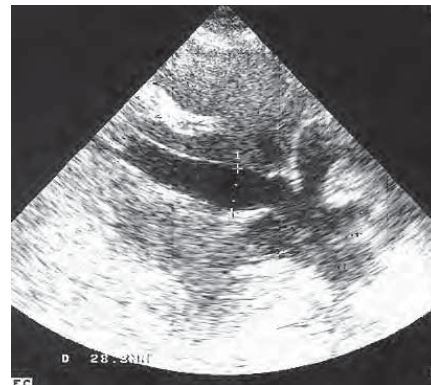


Fig. 35/9. Dilatación constante de la vena cava inferior y de las venas suprahepáticas en paciente con taponamiento cardiaco.



Fig. 35/10. Disminución de la velocidad del flujo transmitral durante la inspiración en un paciente con taponamiento cardiaco.

transmitral durante la inspiración (Fig. 35/10)

- Disminución marcada del flujo pulmonar o aórtico durante la inspiración (reflejo del pulso paradójico)
- Flujo en las venas pulmonares con onda sistólica normal, pero con desaparición de la onda diastólica
- Ocupación por elementos anormales de la cavidad pericárdica (Fig. 35/11)

Estos cambios permiten el diagnóstico de taponamiento en la mayoría de los casos, pero no son 100% específicos ni 100% sensibles, por lo que en muchos casos se requiere la sumatoria de datos clínicos, ecocardiográficos y hemodinámicos para establecer un diagnóstico de certeza.

Evaluación hemodinámica

Ante la sospecha de taponamiento cardiaco, y si el estado del paciente lo permite, esta indicado realizar un estudio de presiones en cavidades derechas por medio de un cateter de Swan Ganz. En el mismo se reconoce (Fig. 35/12):

- Ecuación y elevación de las presiones derechas. Esto significa que la presión diastólica de aurícula derecha, la

diastólica de ventrículo derecho y la presión de enclavamiento son prácticamente iguales.

- Se observa un moderado aumento de la presión sistólica de ventrículo derecho y arteria pulmonar, ya que las mismas son el resultado de la suma de la presión intrapericárdica y la presión desarrollada por el ventrículo derecho.
- En el análisis de la curva de presión de aurícula derecha se produce un marcado descenso del valle x con disminución o desaparición del valle y.

Por último, se puede observar una elevación de las resistencias periféricas y una marcada disminución del volumen sistólico, si bien el volumen minuto puede estar mantenido por un aumento de la frecuencia cardiaca.

Evolución y tratamiento

Las medidas más importantes para el tratamiento del taponamiento pericárdico incluyen la elevación de los miembros inferiores, la expansión de volumen con una infusión intravenosa de solución salina o coloides, y la realización inmediata de una pericardiocentesis, si es posible guiada por ecocardiografía. Se debe tener en cuenta que la ventilación con presión positiva puede disminuir críticamente el retorno cardiaco y producir una disociación electromecánica en presencia de un taponamiento cardiaco importante.

Una vez realizado el diagnóstico de taponamiento se debe extraer el líquido intrapericárdico. Esta evacuación se puede realizar mediante pericardiocentesis percutánea, pericardiotomía por incisión subxifoidea, o pericardiectomía quirúrgica parcial o total.

La pericardiocentesis (Fig. 35/13) permite una rápida desaparición de los síntomas, la comprobación de los cambios hemodinámicos pre y post procedimiento y con el análisis del líquido obtenido realizar en ocasiones el diagnóstico etiológico. Las complicaciones más serias, que se pueden presentar en alrededor del 5% de los casos, son la perforación de las cavidades

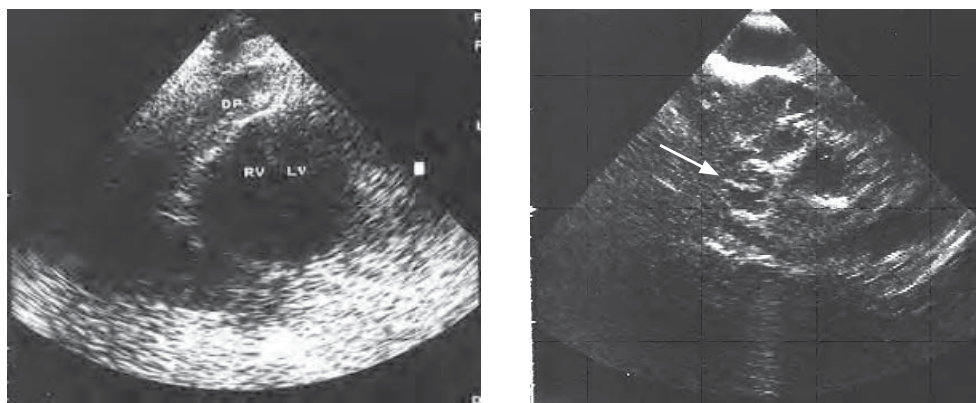


Fig. 35/11. Paciente con sepsis estafilocócica que presenta taponamiento cardiaco. En el ecocardiograma se observa el derrame pericárdico y una imagen de pseudocavidad en la cavidad pericárdica. En el acto operatorio se constató la presencia de hemopericardio por arteritis secundaria a absceso (flecha) intracavitario. El cultivo demostró *S. aureus* meticilino resistente.

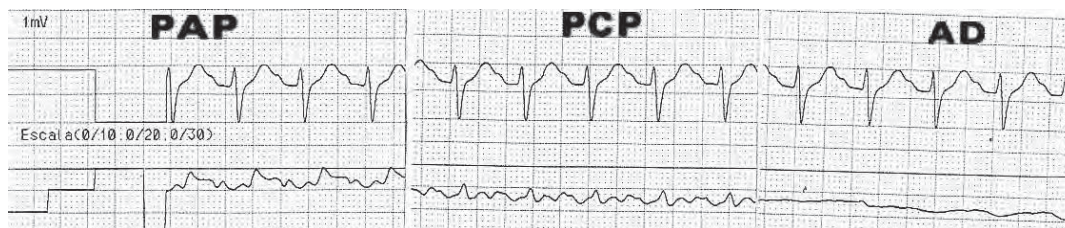


Fig. 35/12. Hemodinamia del taponamiento cardiaco. Observe la ecuación y elevación de las presiones diastólicas de aurícula derecha, arteria pulmonar y capilar pulmonar.

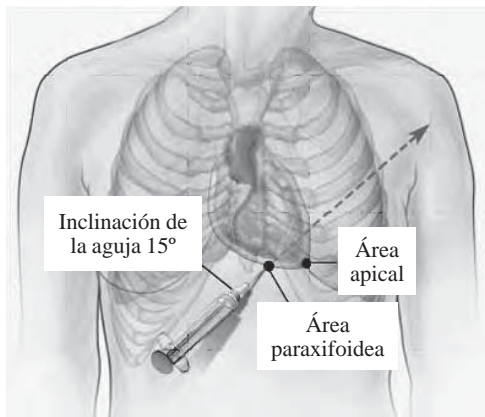


Fig. 35/13. Sitios habituales de realización de la pericardiocentesis.

cardíacas o el pulmón y la ruptura de una arteria coronaria, las que pueden comprometer la vida del paciente. El procedimiento tiene más posibilidades de ser exitoso cuando existe un derrame pericárdico voluminoso, con acumulación anterior del líquido que produzca un separación entre las láminas mayor de 10 mm. Por el contrario, existen más posibilidades de complicaciones cuando no existe derrame anterior, en taponamientos agudos que después de evacuados se reproducen rápidamente, en derrames pequeños (menos de 200 ml), en derrames localizados y cuando existen trombos.

El ecocardiograma es útil para guiar la realización de una pericardiocentesis y para disminuir la incidencia de complicaciones, lo que fue demostrado por Callahan y col., en cuya serie de 132 pacientes con pericardiocentesis guiada por ecocardiograma no se produjeron muertes y sólo se produjo un neumotórax y tres complicaciones menores.

PERICARDITIS CONSTRICTIVA

La pericarditis constrictiva se caracteriza por la presencia de un engrosamiento fibroso y adherente del pericardio que produce una restricción al llenado diastólico del corazón. En la mayoría de los casos se produce una fusión entre las hojas parietal y visceral, pero en algunos raros casos la constrictión la produce sólo la hoja parietal. En los estadios crónicos se deposita calcio, el que contribuye al engrosamiento y endurecimiento del pericardio.

Etiología

La mayoría de las pericarditis constrictivas son de causa desconocida y podrían ser secundarias a una pericarditis aguda no diagnosticada, con derrame con depósitos de fibrina. Se produce una progresión lenta a una etapa subaguda, seguida por una etapa crónica con consolidación de la fibrina, engrosamiento

pericárdico y obliteración de la cavidad pericárdica.

Dentro de las causas conocidas de pericarditis constrictiva, la más frecuente es la de origen tuberculoso. Otras causas incluyen la insuficiencia renal crónica, enfermedades del tejido conectivo, infiltración neoplásica del pericardio, radioterapia y síndrome de Dressler. La cirugía cardíaca se complica con pericarditis constrictiva en menos del 0,5% de los casos, pero teniendo en cuenta el gran número de cirugías que se realizan, en la actualidad se ha convertido en una causa frecuente de pericarditis constrictiva.

Fisiopatología

En la pericarditis constrictiva clásica, el proceso generalmente es simétrico y compromete por igual a todas las cámaras cardíacas, resultando en un incremento equilibrado de las presiones diastólicas de las cuatro cámaras cardíacas. El llenado ventricular se produce casi exclusivamente en la diástole temprana, momento en que el ventrículo izquierdo tiene un volumen disminuido. El llenado ventricular temprano se produce rápidamente debido a que la presión en la aurícula derecha se encuentra aumentada, y termina bruscamente debido al rápido incremento de la presión al llenarse el ventrículo dentro de un pericardio no complaciente. Este patrón anormal de llenado ventricular es el responsable del característico *dip* y *plateau* de las curvas de presión de ventrículo izquierdo y derecho, que se observan en esta entidad (Fig. 35/14). El *dip* corresponde al período de llenado rápido, y el *plateau* a la fase media y tardía de la diástole donde prácticamente no se produce llenado ventricular.

Debido a que las presiones en las aurículas están equilibradas con las presiones ventriculares, las curvas auriculares muestran un prominente descenso diastólico que corresponde a la onda y. El descenso sistólico (onda x) está generalmente presente, por lo que las curvas presentan la típica forma de M o W.

Como el llenado auricular se produce también en el inicio de la diástole, el flujo de la vena cava o de las venas pulmonares revela un patrón bimodal, sistólico y diastólico, pero con predominio de la onda diastólica, lo que lo diferencia del patrón normal donde la prominente es la onda sistólica, y del patrón observado en el taponamiento donde no existe llenado durante la diástole.

En la pericarditis constrictiva, además, no se producen modificaciones de la presión intrapericárdica con los movimientos respiratorios, por lo tanto, durante la inspiración no se produce incremento significativo en los flujos derechos, en contraste con los pacientes normales y los que tienen taponamiento. En algunos pacientes incluso la ingurgitación yugular puede aumentar durante la inspiración (signo de Kussmaul).

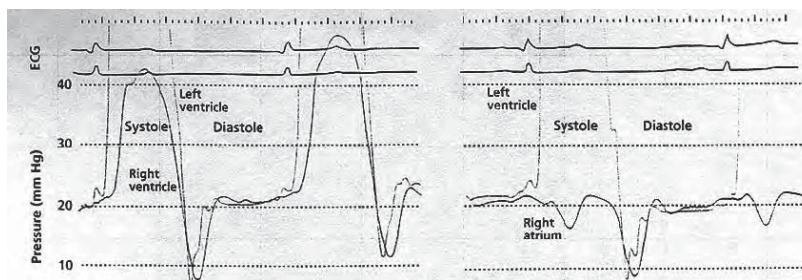


Fig. 35/14. Hemodinamia ventricular en la pericarditis constrictiva. Izquierda: las curvas de presión en el ventrículo izquierdo y en el ventrículo derecho muestran un *dip* diastólico precoz con una transición nítida al *plateau* (el signo de la escuadra). La ondas también muestran una equilibración diastólica. Derecha: curva de presión auricular derecha mostrando la onda en forma de W.

Cuadro clínico

En un comienzo, cuando las presiones no se encuentran muy elevadas, predominan los síntomas de congestión venosa, tales como hepatomegalia, ascitis o edemas, como manifestación de la insuficiencia cardíaca derecha. Cuando las presiones izquierdas y derechas se encuentran muy elevadas aparecen los síntomas de congestión venosa pulmonar: disnea o tos, características de la insuficiencia izquierda retrógrada. Ocasionalmente se puede observar platipnea (disnea en posición supina), sin que se conozca el mecanismo causal de la misma. Posteriormente aparecen los síntomas de bajo volumen minuto: fatiga, pérdida de peso, debilidad (insuficiencia anterógrada); terminando el paciente en estado caquético.

En el examen físico el hallazgo más frecuente es la ingurgitación yugular donde se puede observar el típico patrón en W previamente descrito. El signo de Kussmaul (aumento de la ingurgitación yugular durante la inspiración) es típico de restricción, sin embargo se puede observar en otros síndromes como ser insuficiencia cardíaca derecha crónica y miocardiopatía restrictiva. Este signo no se produce en el taponamiento cardíaco, por lo que es importante en el diagnóstico diferencial entre estas dos entidades. En la pericarditis constrictiva es posible la presencia de pulso paradójico, pero es muy poco frecuente.

En la auscultación se encuentra otro signo característico de esta entidad, el *knock pericárdico*. Un sonido diastólico agudo que se produce al final del periodo de llenado rápido por la brusca desaceleración del llenado ventricular. Este ruido tiende a ser más agudo y más precoz que el tercer ruido, por lo que es más fácil confundirlo con el chasquido de apertura de la estenosis mitral. También se produce una separación marcada del segundo ruido cardíaco.

Es frecuente hallar hepatomegalia, ascitis, angiomas, eritema palmar, edemas maleolares, todos signos de insuficiencia cardíaca derecha.

En aproximadamente la mitad de los pacientes se observa en la radiografía de tórax una calcificación extensa del pericardio. Si esta calcificación está presente refuerza el diagnóstico de pericarditis tuberculosa. Cabe destacar que la observación de calcificación en una placa de tórax, no necesariamente indica que el paciente tenga restricción. Otro hallazgo frecuente en la radiografía es la presencia de derrame pleural (60% de los casos), y signos de hipertensión venocapilar pulmonar.

Los hallazgos característicos en el electrocardiograma incluyen disminución de voltaje del complejo QRS, inversión generalizada de la onda T y onda P de dilatación auricular. En aproximadamente el 40% de los casos el paciente presenta

fibrilación auricular. Por último se pueden observar patrones de pseudoinfarto cuando la calcificación pericoronaria compromete el miocardio circundante.

Ecocardiograma

El patrón ecocardiográfico en modo M de la pericarditis constrictiva se caracteriza por la presencia de dos líneas paralelas, engrosadas, que representan la hoja parietal y la visceral del pericardio, separadas por un espacio no menor de 1 mm. Otro signo en el modo M es la observación de un movimiento brusco posterior del septum interventricular, producido por el llenado rápido del ventrículo izquierdo.

En el ecocardiograma bidimensional se puede observar un engrosamiento con aumento de la ecodensidad pericárdica y movimiento asincrónico del septum. Otros signos son la dilatación de la vena cava y de las venas hepáticas, sin fluctuación con los movimientos respiratorios.

Con ecodoppler se puede observar un patrón del flujo mitral y tricuspídeo de tipo restrictivo (onda E aumentada, con disminución de onda A) (Fig. 35/15). En los flujos de las venas suprahepáticas o de la vena cava inferior, se puede detectar el típico patrón en W o en M.

Los hallazgos ecocardiográficos característicos que diferencian la pericarditis constrictiva de la cardiomiopatía restrictiva son el engrosamiento del pericardio, las variaciones respiratorias significativas en los flujos transmitral, de las venas pulmonares y tricuspídeo, y la preservación de los índices de relajación miocárdica.

Otros métodos complementarios para el diagnóstico de pericarditis constrictiva son la tomografía axial computada y la resonancia magnética nuclear, que son las técnicas más precisas para definir el engrosamiento pericárdico (Fig.

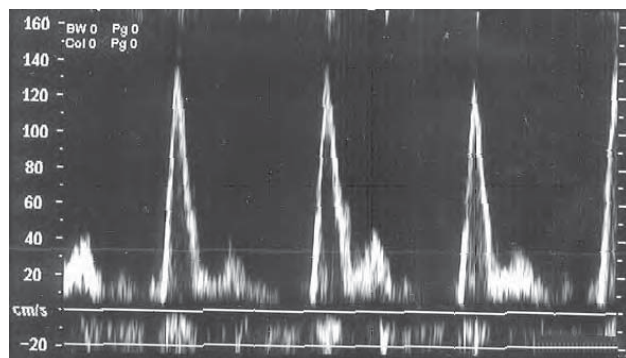


Fig. 35/15. Patrón restrictivo en el flujo transmitral en paciente con pericarditis constrictiva.

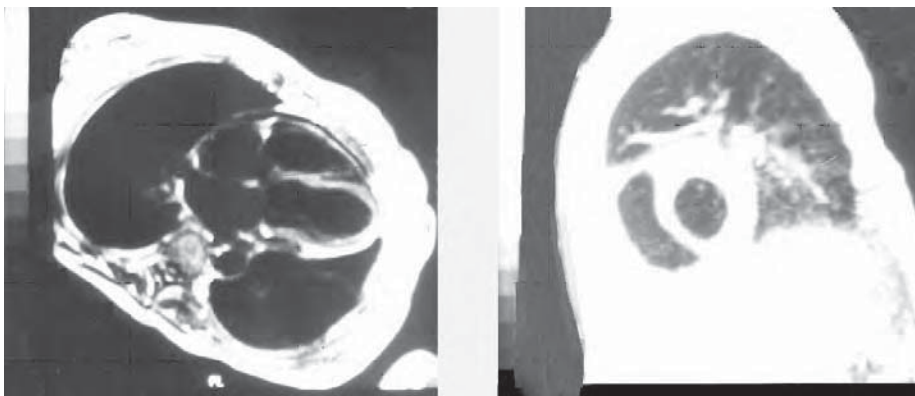


Fig. 35/16. Pericarditis constrictiva visualizada con resonancia magnética por imágenes. Obsérvese el casquete pericárdico en ambas vistas, donde se puede evaluar con precisión el engrosamiento y la calcificación del pericardio.

Tabla 35/2. Diferenciación entre la pericarditis constrictiva y la cardiomiopatía restrictiva.

	Pericarditis constrictiva	Cardiomiopatía restrictiva
Examen físico		
Congestión pulmonar	Habitualmente ausente	Habitualmente presente
Pulso venoso yugular	Descenso y prominente	
Sonido diastólico precoz	Knock pericárdico	S3
Engrosamiento pericárdico	>2 mm	<2 mm
Hallazgos del ecodoppler		
Miocardio ventricular izquierdo	Normal	Aspecto especial en la amiloidosis
Tamaño auricular	Variable	Aumentado
Flujo mitral	Restringido	Restringido
Variación respiratoria onda <i>e</i>	>25%	<20%
Velocidad diastólica mitral	>8 cm/seg	<8 cm/seg
Marcadores biológicos		
Péptido natriurético B	<200 pg/ml	>600 pg/ml
Hemodinamia		
Descenso y	Prominente	Variable
Presión arterial sistólica pulmonar	<50 mm Hg	>60 mm Hg
Variación respiratoria recíproca en PAS pico VD/VI	Presente	Ausente

35/16). Aun con las modernas técnicas de imagen, el diagnóstico de la pericarditis constrictiva puede ser dificultoso, en particular en los casos complejos con hallazgos mixtos de constricción y restricción.

Hemodinamia

En el estudio de las presiones en cavidades derechas por medio de un cateter de Swan Ganz se puede observar:

- Elevación y ecualización de las presiones diastólicas.
- Presencia de *dip* y *plateau* en la curva de ventrículo derecho.
- Curva de presión de aurícula derecha con la típica forma en W.
- Aumento de la presión en la aurícula derecha durante la inspiración.
- Elevación moderada de las presiones sistólicas de la arteria pulmonar y del ventrículo derecho.
- Disminución del volumen sistólico.

En ocasiones estos cambios no son observables en condiciones basales, sobre todo en pacientes con tratamiento con diuréticos, por lo tanto para ponerlos de manifiesto es necesario administrar una sobrecarga hídrica rápida (aproximadamente 1.000 ml de solución salina).

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial incluye la dilatación aguda del corazón, el embolismo pulmonar, el infarto de ventrículo derecho, el derrame pericárdico y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La diferenciación más dificultosa es entre la constricción pericárdica y la cardiomiopatía restrictiva (Tabla 35/2). Las manifestaciones clínicas de la cardiomiopatía restrictiva, cuya forma más típica es la amiloidosis cardíaca, pueden ser muy similares a las de la pericarditis constrictiva. El ecodoppler cardíaco es el método más útil para distinguir la constricción de la restricción.

Evolución y tratamiento

La pericarditis constrictiva es una enfermedad progresiva sin reversión espontánea. Un porcentaje pequeño de pacientes pueden vivir por largos períodos de tiempo con tratamiento con diuréticos y restricción hídrica, pero la mayoría progresa hacia la caquexia cardíaca. Por lo tanto el tratamiento de esta entidad es la completa resección del pericardio mediante cirugía. Las complicaciones cardíacas han sido reportadas en un rango del 6% al 25%. En los pacientes que sobreviven la

operación se produce una mejoría sintomática en alrededor del 90% de los casos y completa desaparición de los síntomas en alrededor del 50%. La supervivencia a cinco años oscila del 74 al 87% según las series analizadas.

El riesgo de mortalidad es directamente proporcional a la clase funcional de la New York Heart Association (NYHA), la edad, y la historia previa de radioterapia. Los pacientes con síntomas estables y una clase NYHA I o II deben ser manejados en forma conservadora y la cirugía debe ser diferida. Por otra parte, los pacientes con síntomas progresivos y una clase funcional NYHA II avanzada deben ser sometidos a cirugía tan pronto como sea posible para reducir la mortalidad postoperatoria precoz por un estado de bajo volumen minuto. En los enfermos que se operan en clase funcional IV, la mortalidad alcanza al 30-40%.

Si existen adhesiones severas calcificadas entre el pericardio y el epicardio o una afectación general del epicardio, la cirugía se asocia con un alto riesgo de severo daño miocárdico o de resección incompleta. Un tratamiento alternativo en estos casos es el empleo del Excimer laser para realizar una "limpieza laser".

BIBLIOGRAFÍA

- Aikat S., Ghaffari S.: A review of pericardial diseases: clinical, ECG and hemodynamic features and management. *Cleveland Clin J* 67:903-2000
- Andrews G., Pickering G.: The aetiology of constrictive pericarditis with special reference to tuberculous pericarditis, together with a note on polyserositis. *Q J Med* 17: 291-1948
- Appleton C., Hatle L., Popp R.: Cardiac tamponade and pericardial effusion: Respiratory variation in transvalvular flow velocities studied by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 11: 1020-1988
- Ariyaratnam V., Spodick D.: Acute pericarditis: diagnostic clues and common electrocardiographic manifestations. *Cardiology in Review* 15:24-2007
- Astrudillo R., Ivvert T.: Late results after pericardiectomy for constrictive pericarditis via left thoracotomy. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 23: 115-1989
- Bashi I., Ravikumar J., Jairaj P.: Early and late results of pericardiectomy in 118 cases of constrictive pericarditis. *Thorax* 43: 637-1988
- Becit N., Unlu Y., Ceviz M.: Subxiphoid pericardiostomy in the management of pericardial effusions: case series analysis of 368 patients. *Heart* 91:785-2005
- Burstow D., Jae K., Baileys K.: Cardiac tamponade: Characteristic Doppler observations. *Mayo Clin Proc* 64: 312-1989
- Callahan J., Seward J., Nishimura R.: Two-dimensional echocardiography

- graphically guided pericardiocentesis: Experience in 117 consecutive patients. *Am J Cardiol* 55: 476-1985
- Cameron J., Oesterle S., Baldwin J.: The etiologic spectrum of constrictive pericarditis. *Am Heart J*. 113: 354-1987
- Carsky E., Mauceri R., Azimi F.: The epicardial fat pad sign: Analysis of frontal and lateral chest radiograph in patients with pericardial effusion. *Radiology* 137:303-1980
- Cogswell T., Bernath G., Wann L.: Effects of intravascular volume on the value of pulsus paradoxus and right ventricular diastolic collapse in predicting cardiac tamponade. *Circulation* 72: 1076-1985
- Eisenberg M., Oken K., Guerrero S.: Prognostic value of echocardiography in hospitalised patients with pericardial effusion. *Am J Cardiol*. 70: 934-1992
- Fowler N., Harbin A.: Recurrent pericarditis: Follow up of 31 patients. *J Am Coll Cardiol*, 7:300-1986
- Fowler N.: Cardiac tamponade. A clinical or an echocardiographic diagnosis? *Circulation* 87:1738-1993
- Grizzard J., Ang G.: Magnetic resonance imaging of pericardial disease and cardiac masses. *Cardiol Clin* 25:111-2007
- Himelman R., Lee E., Schiller N.: Septal bounce, ven cava plethora, and pericardial adhesion: Informative two-dimensional echocardiographic signs in the diagnosis of pericardial constriction. *J. Am Soc Echocar* 1: 333-1988
- Hoit B.: Pericardial heart disease. *Curr Probl Cardiology* 22:353-1997
- Hoit B.: Management of effusive and constrictive pericardial heart disease. *Circulation* 105:2939-2002
- Imazio M., Bobbio M., Cecchi E.: Colchicine in addition to conventional therapy for acute pericarditis: results of the COLchicine for acute PERicarditis (COPE) trial. *Circulation* 112:2012-2005
- Kirkland L., Taylor R.: Pericardiocentesis. *Crit Care Clin* 8:699-1992
- Klopfenstein H., Cogswell T., Bernath G.: Alterations in intravascular volume affect the relation between right ventricular diastolic collapse and the hemodynamic severity of cardiac tamponade. *J. Am Coll Cardiol* 6: 1057-1985
- Kostreva D., Castane A., Pedersen D.: Nonvagal mediated bradycardia during tamponade or severe haemorrhage. *Cardiology* 68:65-1981
- Leimgruber P., Klopfenstein H., Wann L.: The hemodynamic derangement associated with right ventricular diastolic collapse in cardiac tamponade: An experimental echocardiographic study. *Circulation* 68: 612-1983
- Levine M., Lorell B., Diver D.: Implications of echocardiographically-assisted diagnosis of pericardial tamponade in contemporary medical patients: Detection prior to hemodynamic embarrassment. *J Am Coll Cardiol* 17:59-1991
- Levy P., Corey R., Berger P.: Etiologic diagnosis of 204 pericardial effusions. *Medicine* 82:385-2003
- Little W., Freeman G.: Pericardial disease. *Circulation* 113:1622-2006
- Maisch B., Ristic A.: Practical aspects of the management of pericardial disease. *Heart* 89:1096-2003
- Martins J., Kerber R.: Can cardiac tamponade be diagnosed by echocardiography?. *Circulation* 60: 737-1979
- Martin R., Bowden R., Filly K.: Intrapericardial abnormalities in patients with pericardial effusion. Findings by two dimensional echocardiography. *Circulation* 61:568-1980
- Matsui T., Finck S., Higgins C.: Constrictive pericarditis and restrictive cardiomyopathy: Evaluation with MR imaging. *Radiology* 182: 369-1992
- Meyer T., Sareli P., Marcus R.: Mechanism underlying Kussmaul's sign in chronic constrictive pericarditis. *Am J Cardiol* 64: 1069-1989
- Morgan C., Marshall S., Ross J.: Catheter drainage of the pericardium: Its safety and efficacy. *Can J Surg* 32: 331-1989
- Pankuweit S., Ristic A., Seferovic P.: Bacterial pericarditis: diagnosis and management. *Am J Cardiovasc Drugs* 5:103-2005
- Parameswaram R., Goldberg H.: Echocardiographic quantitation of pericardial effusion. *Chest* 83:767-1983
- Paul O., Castleman B., White P.: Chronic constrictive pericarditis: A study of 53 cases. *Am J Med Sci* 216: 361-1948
- Permanyer Miralda G.: Acute pericardial disease: approach to the etiologic diagnosis. *Heart* 90:252-2004
- Reinmuller R., Gurgan M., Erdmann E.: CT and MR evaluation of pericardial constriction: A new diagnostic and therapeutic concept. *J Thoracic Imaging* 8: 108-1993
- Roberts W., Spray T.: Pericardial heart disease: A study of its causes, consequences, and morphological features. In Spodick DH(ed): *Pericardial diseases*. FA Davis, Philadelphia, 1976
- Robertson J., Mulder D.: Pericardiectomy: A changing scene. *Am J Surg* 148: 86-1984
- Singh S., Wann L., Schuchard G.: Right ventricular and right atrial collapse in patients with cardiac tamponade – a combined echocardiographic and hemodynamic study. *Circulation* 70: 966-1984
- Spodick D.: Acute cardiac tamponade. *N Engl J Med* 349:684-2003
- Surawicz B., Lassetter K.: Electrocardiogram in pericarditis. *Am J Cardiol* 26:671-1970
- Sutton F., Whitney N., Applefeld M.: The role of echocardiography and computed tomography in the evaluation of constrictive pericarditis. *Am. Heart J*. 109: 350-1985
- The Task Force on the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology: Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases. *European Heart J* 25:587-2004
- Teicholz L.: Echocardiographic evaluation of pericardial diseases. *Prog Cardiovasc Dis* 21:133-1978
- Tirilimis T., Unverdorben S., von der Emde J.: Pericardiectomy for chronic constrictive pericarditis: Risks and outcome. *Eur J Cardiothorac. Surg* 8: 487-1994
- Tomaselli G., Gamsu G., Stolberg M.: Constrictive pericarditis presenting as pleural effusion of unknown origin. *Arch. Intern. Med.* 149: 201-1989
- Troughton R., Asher C., Klein A.: Pericarditis. *Lancet* 363:717-2004
- Tunick P., Nachamie M., Kronzon L.: Reversal of echocardiographic signs of pericardial tamponade by transfusion. *Am. Heart J*. 119: 199-1990
- Usher B., Popp R.: Electrical alternans: Mechanism in pericardial effusion. *Am. Heart J*. 83: 459-1972

CAPÍTULO 36

Emergencias aórticas

DRES. ENRIQUE TUERO Y CARLOS LOVESIO

DISECCIÓN AÓRTICA

Definición

La disección aórtica consiste en una extravasación de sangre en la túnica media de la arteria con disección de su pared en extensión y magnitud variables. La disección puede o no asociarse a un aneurisma, y puede o no estar comunicada con la luz del vaso.

Recuerdo anatómico

La aorta torácica se divide en tres segmentos: ascendente, transversa (arco o cayado aórtico) y descendente. El seg-

mento ascendente, de aproximadamente 5 cm de longitud e intrapericárdico, se divide a su vez en dos porciones, la de los senos de Valsalva, sinusal o raíz de la aorta, y el segmento tubular. La unión sinotubular, con un leve engrosamiento intimal, es el límite entre ambas. El nacimiento del tronco braquiocefálico o arteria innominada indica el inicio del cayado aórtico, que da origen a dicha arteria, la carótida izquierda y la subclavia izquierda, y termina en el istmo aórtico, donde comienza la aorta descendente, la cual da origen a múltiples ramas: intercostales, bronquiales, mediastínicas, etc. En el istmo aórtico la aorta pierde su movilidad, fijándose a la caja torácica por reflexiones pleurales, la arteria subclavia izquierda y las arterias intercostales.

Etiología

El hombre es afectado más frecuentemente por la disección aórtica, existiendo una relación hombre/mujer variable entre 2:1 y 5:1 según las series. El pico de edad para la producción de disección proximal se encuentra entre los 50 y los 55 años, y la disección distal se produce entre los 60 y los 70 años.

Múltiples factores pueden dar origen a una disección aórtica, siendo los más comunes la hipertensión arterial crónica (72%), la enfermedad arterioesclerótica y ciertos desórdenes degenerativos del músculo liso y del tejido elástico tales como la necrosis quística de la media. Causas menos comunes son ciertas patologías asociadas a alteraciones del tejido conectivo tales como el síndrome de Marfan, responsable de la mayoría de los casos de disección aórtica en pacientes menores de 40 años de edad, el síndrome de Ehlers-Danlos, el síndrome de Turner y el de Noonan, la espondilitis reumatoidea y la periarteritis nodosa. Otras causas raras son los aneurismas micóticos y la aortitis luética.

Recientemente, se han descrito casos de disección aórtica en asociación con el uso de cocaína, lo cual se ha relacionado con una elevación severa de la presión arterial inducida por la liberación de catecolaminas, causando un rápido aumento en la primera derivada de la presión (dP/dt) en la pared aórtica.

La dilatación postestenótica o incluso aneurismas de la aorta ascendente no son infrecuentes en pacientes con una válvula aórtica bicúspide, con o sin coartación de aorta asociada. Estas lesiones pueden predisponer a los pacientes a la disección aórtica, particularmente si existen otros factores de riesgo.

El riesgo de disección aórtica aumenta durante el embarazo. En mujeres menores de 40 años de edad, el 50% de las disecciones se producen durante el embarazo. La hipertensión ha sido informada en el 25 al 50% de los casos de disección aórtica en mujeres embarazadas, siendo otro factor predisponente importante la preexistencia de un síndrome de Marfan. El sitio más común de disección es la aorta proximal, y la ruptura intimal se origina dentro de los 2 cm de la válvula aórtica en el 75% de los casos. La ruptura aórtica comúnmente se produce durante el tercer trimestre o durante el primer estadio del parto.

En los últimos años se ha hecho frecuente la disección aórtica inducida en forma iatrogénica. La cirugía a corazón abierto y la cirugía de bypass coronario que involucra el arco aórtico, el clampeo aórtico o la fenestración para la inserción de los puentes coronarios pueden asociarse con la disección de la aorta ascendente. La disección aórtica tiene una incidencia del 0,03 al 0,1% luego de la cirugía cardíaca. Esta incidencia es mayor para los pacientes que son sometidos a reemplazo valvular aórtico (0,5 a 1,0%).

Aunque el sitio más común de la disección traumática de la aorta es el istmo cerca del ligamento arterioso, el trauma

cerrado también puede producir una disección de la aorta ascendente.

Fisiopatología

La disección aórtica puede resultar de la ruptura intimal seguida por la formación de una zona de clivaje y propagación de la disección en la túnica media; o de una hemorragia intramural con la formación de un hematoma en la media seguido ulteriormente por la perforación de la íntima.

Existe una evidencia fisiológica sustancial que sugiere que la ruptura intimal se produce en las regiones de la aorta que están sujetas al mayor dP/dt y fluctuaciones de presión. El movimiento repetido de la aorta relacionado con la función contráctil del corazón resulta en un estrés por flexión, que es mucho más marcado en la aorta ascendente y en la primera porción de la aorta torácica descendente, y estos son los dos sitios más comunes de iniciación de la ruptura intimal.

Muchos autores sostienen que el desgarramiento intimal inicia el proceso de disección. Esta hipótesis ha sido apoyada por estudios tomográficos que demuestran que las ulceraciones causadas por la aterosclerosis pueden llevar a la disección de la aorta. Las nuevas técnicas de imágenes, que permiten visualizar la pared aórtica, han desviado la atención de los investigadores hacia la disección sin desgarramiento. En una serie de casos de muerte súbita, el 67% de aquellos que presentaban una disección aórtica no presentaban desgarramiento. A partir de allí, se han descrito por ecocardiografía, TAC y MRI, disecciones aórticas sin desgarramiento. Otros estudios han demostrado que el hematoma intramural puede representar un signo inicial de una disección en curso, que puede llevar a una disección con o sin comunicación con la luz, o a la cicatrización sin ruptura.

En el segundo mecanismo propuesto, la degeneración de la media es un prerrequisito esencial para la disección. La degeneración medial tiende a ser más extensa en individuos ancianos y en pacientes con hipertensión, síndrome de Marfan y válvulas aórticas bicúspides. La ruptura de los *vasa vasorum* produce un hematoma intramural, el cual probablemente constituye la lesión inicial en la mayoría de los casos, siendo el desgarramiento intimal que habitualmente está presente secundario a la disección intramural. El hematoma de la media puede ser el resultado de la ruptura de *vasa vasorum* aparentemente normales que no están soportados por la media que los rodea, o el resultado de la ruptura de *vasa vasorum* con enfermedad intrínseca. El embate sistólico del corazón tiende a producir la extensión distal del hematoma, mientras que la retracción diastólica produce la extensión proximal de la disección.

Las úlceras ateroscleróticas penetrantes en la aorta se producen en ancianos con historia de hipertensión, hiperlipidemia y severa aterosclerosis aórtica. Estas úlceras son más comunes en la aorta torácica descendente. Se caracterizan por un cráter ulceroso y un adelgazamiento de la pared del vaso. La progresiva penetración en la pared aórtica puede producir un hematoma intramural y un debilitamiento de la pared, que en definitiva se traduce en la formación de un aneurisma.

Clasificación

La disección aórtica se divide en tipos agudo y crónico, dependiendo de la duración de los síntomas. La disección aórtica aguda se presenta cuando el diagnóstico se realiza dentro de las dos semanas después del comienzo de los síntomas, y la disección aórtica crónica se presenta cuando los síntomas iniciales tienen más de dos semanas de duración. Alrededor de un tercio de los pacientes con disección aórtica se encuentran en la categoría crónica.

Localización de la disección

Todas las disecciones aórticas se caracterizan por la separación a nivel de la túnica media en un curso paralelo al del flujo de la sangre. La separación se inicia por un orificio más o menos transversal que comunica la luz con la túnica media. En alrededor del 65% de los pacientes, la rotura se produce uno o dos centímetros por encima de los senos de Valsalva, en la convexidad de la aorta ascendente. En el 20% de los casos la rotura se origina en el istmo aórtico, en el origen de la aorta descendente, inmediatamente por debajo de la subclavia izquierda. En el 10% de los casos se origina en el cayado, y en el 5% de ellos en la aorta abdominal. El orificio de entrada en general involucra la mitad de la circunferencia de la aorta, ocasionalmente mucho menos y en ocasiones toda la circunferencia del vaso.

Según el lugar de la rotura de la íntima y la extensión longitudinal, la disección aórtica se ha clasificado en distintos tipos, como se indica a continuación y se observa en la Fig. 36/1.

De Bakey I (30-50%): rotura en la aorta ascendente y extensión a la aorta ascendente, cayado y aorta descendente.

De Bakey II (10-20%): rotura en la aorta ascendente y extensión limitada a este segmento, terminando en el tronco braquiocefálico.

De Bakey III (40%): rotura intimal en el istmo aórtico y extensión caudal hacia la aorta descendente y a veces a la aorta abdominal. En ocasiones la extensión se hace cefálica y compromete la aorta ascendente.

Stanford A (60%): incluye toda disección que compromete la aorta ascendente sin importar el sitio de rotura intimal.

Stanford B (40%): disecciones distales a la subclavia izquierda que no comprometen la aorta ascendente.

Una clasificación descriptiva llama proximales a las De Bakey I y II y Stanford A, y distales a las De Bakey III y Stanford B. Dos tercios de las disecciones son proximales y un tercio distales.

Muchos casos de disección aórtica no pueden ser incluidos en estos esquemas de clasificación. Por ejemplo, una disección limitada al arco aórtico proximal al origen de la subclavia izquierda, pero que no involucra la aorta ascendente, no puede ser clasificada como de tipo A o B. Por tanto, es prudente simplificar la clasificación de la disección aórtica en tipos proximal y distal. La disección proximal se caracteriza por el compromiso de la aorta proximal al origen de la arteria subclavia izquierda, pudiendo o no involucrar segmentos

aórticos distales a este punto, y la disección aórtica distal se caracteriza por la disección limitada a segmentos aórticos distales al origen de la arteria subclavia izquierda y no involucra a la aorta proximal a este punto.

Historia natural

La historia natural de la disección aórtica es poco conocida. En forma aguda, las fuerzas hidrodinámicas en el torrente sanguíneo continúan la propagación de la disección en la media a profundidades variables hasta que se produce la ruptura ya sea en la luz de la aorta, resultando en la reduplicación del lumen aórtico, o fuera de la adventicia, causando la muerte.

De acuerdo a un estudio poblacional realizado por Meszaros y col., el 21% de los pacientes con disección aórtica mueren antes de llegar al hospital. La muerte habitualmente es producida por una insuficiencia aórtica aguda, obstrucción de vasos mayores, o ruptura aórtica. El riesgo de ruptura fatal de la aorta en pacientes con disección proximal no tratada es de alrededor del 9%, y el 75% de estas rupturas se producen en el pericardio, la cavidad pleural izquierda y el mediastino.

La historia natural del hematoma aórtico intramural es similar al de la disección aórtica clásica. La mortalidad y morbilidad en pacientes con hematoma intramural depende del sitio del compromiso aórtico. Un hematoma intramural aórtico puede producir una ruptura intimal y transformarse en una disección aórtica franca, o penetrar profundamente en las paredes del vaso, resultando en la formación de un pseudoaneurisma con ruptura. En casos excepcionales el hematoma intramural aórtico se resuelve espontáneamente.

La historia natural de las úlceras aórticas ateroscleróticas es la penetración progresiva en la lámina elástica interna y media con propensión a la dilatación y a la formación aneurismática. La penetración progresiva puede resultar en la disección aórtica, la ruptura aórtica o la formación de un pseudoaneurisma.

Cuadro clínico

La disección aórtica en general se asocia con dolor agudo, intenso, lacerante, de máxima intensidad al inicio, localizado en zona retroesternal cuando afecta a la aorta ascendente; que se puede irradiar al dorso, interescapular, en las lesiones de la aorta descendente; y al abdomen, cuando afecta a la aorta abdominal. También puede empezar en estas localizaciones. Con frecuencia se plantea el diagnóstico de infarto agudo de miocardio, aunque es raro que el dolor se irradie a los brazos o a la mandíbula en la disección. El electrocardiograma en general no presenta anomalías o, en los pacientes hipertensos, signos de hipertrofia ventricular. Recientemente se ha insistido en las formas atípicas de presentación, lo cual puede retardar significativamente el diagnóstico. En este sentido, se admite que el índice de sospecha por el médico es alto (86%) en pacientes que se presentan con dolor tanto torácico con interescapular, seguido por aquellos que se presentan exclusivamente con dolor torácico (45%) y abdominal (8%). El dolor inicial de la disección aórtica puede ser seguido por un intervalo sin dolor de horas o días, con retorno ulterior del dolor. Esta reaparición del dolor es un signo ominoso y usualmente indica una ruptura inminente.

Más de un tercio de los pacientes con disección aórtica presentan signos y síntomas atribuibles al compromiso orgánico sistémico. El mecanismo más común de compromiso orgánico es el desarrollo de isquemia causada por la obstrucción de ramas arteriales originadas en la aorta. La obstrucción de un vaso puede ser debida a la extensión del

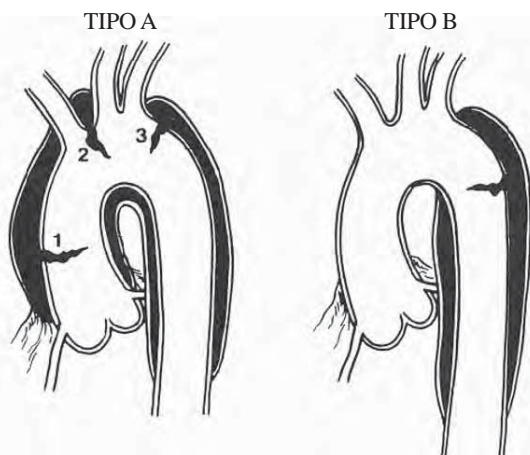


Fig. 36/1. Sistema de clasificación de Stanford de la disección de la aorta.

proceso de disección en la pared de la arteria o debido a la compresión directa de la arteria por un falso lumen que se expande. Otro mecanismo de compromiso orgánico es la compresión directa del órgano adyacente por la expansión del falso lumen de la disección. Un tercer mecanismo es la ruptura del proceso de disección en las estructuras adyacentes, lo cual es habitualmente rápidamente fatal. Los sistemas más frecuentemente comprometidos en el proceso de disección aórtica son el cardiovascular y el neurológico.

La disección puede hacerse evidente por alguna de las complicaciones, y en tal caso se pueden reconocer:

- a. Déficit o ausencia de pulsos arteriales, sobre todo carotídeos, humerales, radiales y femorales, cuando están comprometidas estas arterias. Es característica la presencia de valores distintos de presión arterial en miembros superiores e inferiores. La presencia de pulsos diferenciales es el signo físico más específico de la disección aórtica, y se ha informado en el 15 al 38% de los pacientes con disección aguda.
- b. Insuficiencia cardíaca congestiva, cuando se afecta la válvula aórtica produciendo una insuficiencia valvular aguda. Ello ocurre en el 19 al 50% de los casos de disección proximal de la aorta. En alrededor del 25% de los pacientes se reconoce un soplo diastólico de regurgitación aórtica. Los mecanismos de regurgitación en la disección aórtica incluyen dilatación del arco y del anillo aórtico, ruptura del anillo o de la cúspide de las válvulas, desplazamiento de una válvula o pérdida del soporte de las valvas. La insuficiencia valvular aórtica severa es la segunda causa de muerte, luego de la ruptura aórtica, en pacientes con disección aórtica.
- c. Shock. Aunque la mayoría de los pacientes con disección aórtica presentan hipertensión en el momento de la presentación, en alrededor del 25% de los pacientes se reconoce una presión arterial sistólica al ingreso menor de 100 mm Hg. La hipotensión y el shock en los pacientes con disección aórtica son causados por insuficiencia aórtica aguda severa, ruptura aórtica, taponamiento cardíaco o disfunción sistólica ventricular izquierda.
- d. Manifestaciones propias de la oclusión parcial o completa de la luz de una arteria que se origina en la aorta:
 1. Coronaria: muerte súbita o infarto de miocardio.
 2. Tronco innominado o arteria carótida: síncope, confusión o coma. La isquemia cerebral y el ataque cerebral agudo constituyen las manifestaciones neurológicas más comunes asociadas con la disección aórtica y se admite que afectan al 5 al 10% de los pacientes.
 3. Tronco innominado o arteria subclavia: isquemia del miembro superior.
 4. Arterias intercostales o lumbares o arteria de Adamkiewicz: isquemia medular (10% de los casos).
 5. Tronco celíaco o arteria mesentérica: isquemia del aparato digestivo.
 6. Arterias renales: oliguria o hipertensión arterial.
 7. Arterias ilíacas: isquemia del miembro inferior (15 a 20% de los pacientes).
- e. Signos o síntomas sugestivos de embolismo pulmonar por oclusión extrínseca de una arteria pulmonar.
- f. Síndrome mediastinal por compresión de la vena cava superior.
- g. Disfagia por obstrucción esofágica.

La disección aórtica debe ser siempre sospechada en presencia de dolor severo en tórax, abdomen o toracoabdominal, asociado con hipertensión arterial. Se debe tener en cuenta que en algunos casos la disección no se acompaña de dolor,

en particular en pacientes con síndrome de Marfan, y puede cursar con hipotensión arterial, en casos de taponamiento cardíaco o hemorragia severa exanguinante. La hipertensión en la presentación inicial es más común en pacientes con disección tipo B (70,1% vs. 35,5%).

El sitio de la ruptura externa de una disección aórtica está determinado principalmente por la localización del desgarramiento primario. El sitio de la hemorragia extravascular, indicativo del sitio de ruptura, se encuentra dentro del pericardio en el 70% de los casos, en el espacio pleural izquierdo en el 6%, en el mediastino en el 6%, en el espacio pleural derecho en el 3%, y en el espacio retroperitoneal en el 2%. En el 50 a 70% de los pacientes, la disección incluye la arteria innominada; las arterias carótida izquierda y subclavia izquierda son afectadas en sólo el 30 al 40%. Las arterias coronarias pueden estar involucradas en más del 30%, las arterias renales en el 25% y las ilíacas en el 15%.

La causa de la muerte en la disección aguda está relacionada principalmente con el desarrollo de un hemopericardio, el cual se encuentra en el 78% de los pacientes con muerte súbita por una ruptura aórtica no traumática; el hemotórax es la causa en algunos casos (18% izquierdo, 2% derecho), y sólo rara vez la hemorragia localiza en el retroperitoneo. La disección aórtica está presente en el 6% de los pacientes que mueren por taponamiento cardíaco.

Diagnóstico

La disección aórtica es rápidamente fatal si no se diagnostica y se trata, por lo que ante la sospecha de disección aórtica, se debe implementar una metodología de diagnóstico por imágenes destinada a confirmar el diagnóstico y determinar la localización y extensión de la disección. Los métodos disponibles incluyen la aortografía, ecocardiografía transtorácica y transesofágica, resonancia magnética por imágenes y tomografía computada (Tabla 36/1).

Los nuevos métodos de diagnóstico por imágenes desarrollados en los últimos 20 años, incluyendo la tomografía computada, la resonancia magnética por imágenes y la ecocardiografía, han mejorado la capacidad de examinar la aorta en forma más detallada que con el uso de la radiografía de tórax y la angiografía. En la actualidad no sólo se pueden visualizar la luz y el contorno, sino también la pared del vaso, lo que permite reconocer la patología relacionada con la misma. Se ha hecho posible de este modo diagnosticar el hematoma intramural y la hemorragia, así como la disección aórtica no comunicante, hasta ahora sólo descrita en patología.

En la literatura se pueden encontrar distintas propuestas o algoritmos diagnósticos. Se debe tener en cuenta que no existe un método diagnóstico "mejor". La elección dependerá del estado del paciente, el grado de estabilidad o inestabilidad hemodinámica, el tiempo de evolución, el nivel de sospecha clínica, la hora del día, la posibilidad de la realización y la efectividad del test según la experiencia de cada centro. Independientemente del método utilizado, el principal objetivo es obtener un diagnóstico de certeza, y que el paciente sea derivado en forma urgente para su tratamiento a un centro con experiencia en esta patología compleja.

La tendencia actual es utilizar como test diagnóstico electivo en la disección aórtica aguda la ecocardiografía transesofágica. Se trata de un método rápido, semiinvasivo, que se puede realizar a la cabecera del paciente, de bajo costo, que no requiere el empleo de radiación ni material de contraste, y permite obtener una información múltiple, que incluye la visualización de la presencia de reentradas, de derrame pleural, pericárdico, periaórtico y mediastinal, la presencia de flujo

Tabla 36/1. Métodos de diagnóstico para la disección aórtica.

Método	Sensibilidad	Especificidad	Ventajas	Desventajas
Angiografía	86-89%	75-94%	Muestra el sitio de entrada, las ramas de la aorta, compromiso de las ramas, eventual coronariografía Fácil acceso Rapidez	Método invasivo, riesgo de nefrotoxicidad y de agravamiento de la disección
TAC convencional	65-85%			
TAC helicoidal	83-100%	87-100%		Análisis parcial de las ramas aórticas
Resonancia magnética	95-100%	98-100%	Análisis del flujo No requiere contraste Muestra ramas de la aorta	Necesidad de traslado Tiempo requerido Problemas con material ferroso
Ecocardiografía transefágica	95-100%	85-96%	Tiempo real Rapidez, a la cabecera de la cama Muestra insuficiencia aórtica, derrames, función ventricular, reentradas	Aorta ascendente distal "ciega" No muestra sitio de entrada No muestra las ramas aórticas Aorta abdominal de difícil visualización Semiinvasivo

y/o trombos en la luz verdadera y en la luz falsa, el estado anatómico de la válvula aórtica, la existencia de insuficiencia aórtica, de su mecanismo de producción y severidad, y la evaluación de la función ventricular. Una ventaja destacable del método es que se puede realizar en pacientes críticos e intubados con un alto grado de seguridad.

El diagnóstico ecocardiográfico de la disección aórtica se basa en la demostración de una lámina intimal que separa las dos luces (Fig. 36/2 y Fig. 36/3). Si el falso lumen está completamente trombosado, el desplazamiento central de una calcificación intimal o la separación de la lámina intimal del trombo pueden ser considerados como positivos. La ecocardiografía transtorácica tiene una sensibilidad para demostrar un *flap* intimal del 77 al 80% y una especificidad del 93 al 96%. Estos buenos resultados están relacionados específicamente con las disecciones de la aorta ascendente. Los resultados son mejores utilizando la ecocardiografía transefágica. En un Estudio Cooperativo Europeo, se informó una sensibilidad del 98% y una especificidad del 88%, con un valor predictivo positivo del 97% y predictivo negativo del 93%, para los pacientes en los cuales se disponía de resultados confirmatorios quirúrgicos o de autopsia.

Una ventaja adicional del ETE es su utilización en la sala de cirugía durante la reparación, a fin de constatar: 1) las características del flujo retrógrado en la aorta torácica durante el bypass cardiopulmonar por la arteria femoral, facilitando la detección y el manejo de la perfusión cerebral y visceral y 2) la evaluación de los resultados de la reparación de la válvula en pacientes con disección aórtica complicada con regurgitación valvular significativa.

La TAC de tórax, en particular la helicoidal, es tanto sensible (83 al 100%) como específica (87 al 100%) para el diagnóstico de disección aórtica. La TAC helicoidal es rápida y fácil de realizar, y es probablemente el método disponible menos dependiente del operador para la detección de la disección aórtica. El criterio principal utilizado para el diagnóstico es la presencia de un *flap* intimal o una compresión del lumen verdadero por una parte no opacificada o parcialmente opacificada correspondiente al falso lumen (Fig. 36/4 y Fig. 36/5).

Es conveniente realizar inicialmente un estudio sin contraste para reconocer la presencia posible de un hematoma intramural que, como ya se advirtió, puede constituir el



Fig. 36/2. Ecocardiograma transefágico. Disección aórtica en la cual se observa la lámina de disección en la aorta ascendente.



Fig. 36/3. Ecocardiograma transefágico. Disección aórtica en la cual se observa la lámina de disección en la aorta.

estadio inicial de la disección aórtica. La TAC no es útil para determinar o cuantificar la presencia de una insuficiencia aórtica o de un compromiso de las arterias coronarias, pero es adecuada para reconocer la presencia de úlceras ateroscleróticas de la pared aórtica, en particular cuando se realiza un adecuado empleo del material de contraste.

La resonancia magnética por imágenes brinda una excelente visión en esta patología, siempre que el paciente se encuentre hemodinámicamente estable como para to-

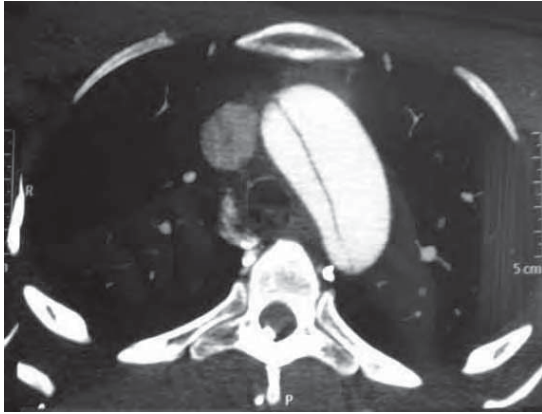


Fig. 36/4.- TAC multislice de tórax. Se observa disección del cayado aórtico con obstrucción prácticamente completa del tronco braquiocefálico (tipo A de Stanford)



Fig. 36/5. TAC de tórax donde se constata la disección de la aorta ascendente y descendente (tipo A de Stanford).

lerar el estudio (Fig. 36/6 y 36/7). La RMI puede detectar adecuadamente la disección, puede delinear su extensión, puede demostrar el sitio de entrada de la ruptura, puede identificar los vasos comprometidos, y evaluar el compromiso de la arteria renal. La secuencia en *spin echo* puede ayudar a identificar el flujo lento dentro del lumen falso. Las limitaciones de la RMI incluyen la escasa disponibilidad inmediata, el largo tiempo de realización, el limitado acceso al paciente, y la dificultad para evaluar los signos vitales, lo que es especialmente problemático en los pacientes inestables.

La aortografía constituyó tradicionalmente el *gold*

standard para el diagnóstico de la disección de la aorta, aunque la MRI y el ETE han cambiado la indicación en los últimos años. La aortografía es un procedimiento que tiene alta sensibilidad y especificidad, provee al cirujano de información respecto del sitio de entrada, compromiso de otros vasos y presencia de insuficiencia aórtica. En adición, la arteriografía coronaria puede ser realizada al mismo tiempo. Sin embargo, en la actualidad no se recomienda el empleo rutinario de la aortografía en todos los pacientes con sospecha de aneurisma aórtico o disección aórtica, debido a que agrega una significativa morbilidad, que incluye el requerimiento de medio de contraste con deterioro de la función renal y, en ocasiones, agravamiento de la disección.

Marcadores serológicos. Estudios recientes han demostrado la existencia de un marcador bioquímico en el suero que permitiría reconocer la presencia de una disección aórtica. La disección de la aorta produce un daño extenso del músculo liso de la media, lo cual se asocia con la liberación de proteínas estructurales de estas células, incluyendo una cadena pesada de miosina del músculo liso, en la circulación. Recientemente se ha puesto a punto un inmunoensayo para detectar esta proteína, y de acuerdo con un informe de Suzuki y col., el valor de esta proteína fue significativamente elevado en 95 pacientes con disección aórtica en comparación con 131 voluntarios sanos. Cuando este test se ponga a disposición comercial, podría ser un buen medio de *triage* en pacientes con sospecha de disección aórtica, en particular dentro de las primeras tres horas del inicio

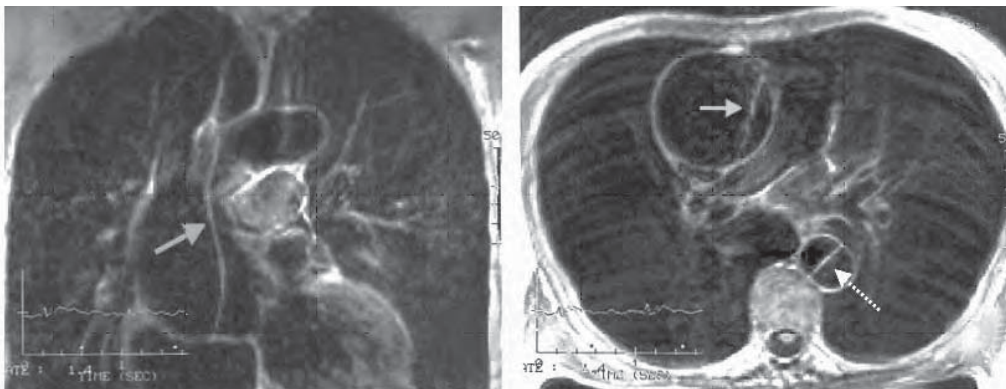


Fig. 36/6. RMI de paciente con disección aórtica tipo A de Stanford. Se observa la lámina de disección en la aorta ascendente (flecha llena) y en la aorta descendente (flecha punteada).

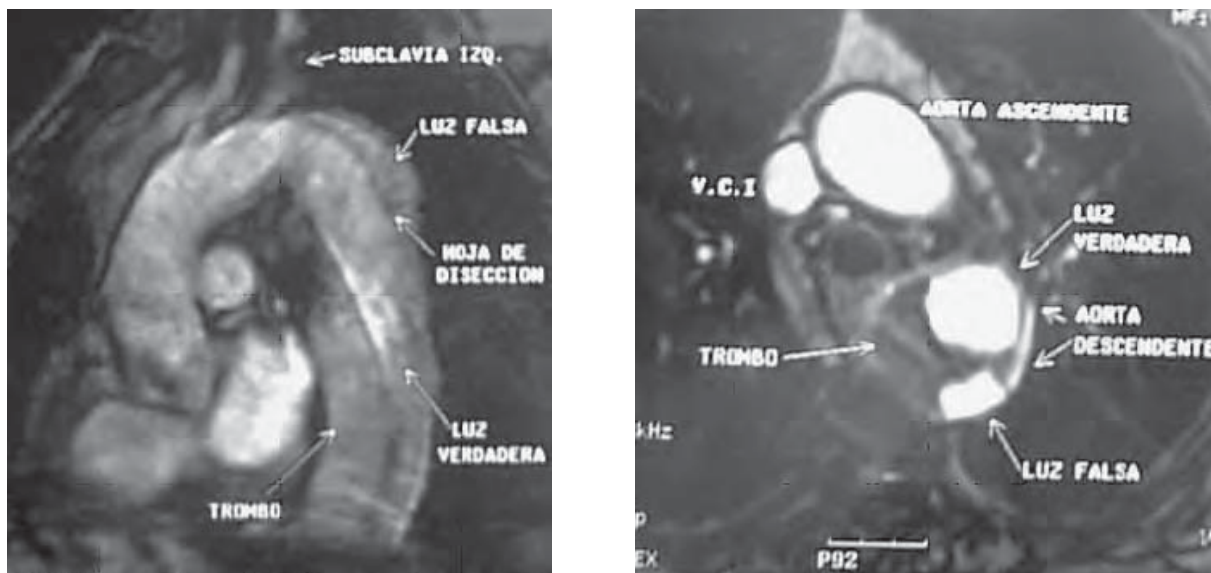


Fig. 36/7. RMI de paciente con disección aórtica tipo B de Stanford.

de los síntomas. El examen también puede contribuir a establecer la necesidad y urgencia de realizar procedimientos diagnósticos adicionales.

Pronóstico

De acuerdo con los resultados de un estudio poblacional, el 21% de los pacientes con disección aórtica fallecen antes de llegar al hospital. La incidencia de mortalidad en pacientes con disección aórtica proximal no tratados aumenta entre 1 y 3% por hora luego de la presentación y es de aproximadamente el 25% durante las primeras 24 horas, 68% durante las primeras 48 horas, y 80% a las dos semanas. Menos del 10% de los pacientes no tratados con disección proximal viven al año, y prácticamente todos están muertos a los 10 años. La mayoría de estas muertes se producen en los primeros tres meses. La muerte se produce por rotura secundaria de la adventicia, generalmente en el pericardio, produciendo un taponamiento cardiaco, o en el mediastino o en la pleura izquierda. Se admite que ni las modernas técnicas de diagnóstico por imágenes ni el cuidado médico intensivo son capaces de afectar el pronóstico de los pacientes que se presentan con hipotensión catastrófica.

Si el tratamiento quirúrgico se implementa en forma rápida y efectiva, la mortalidad inmediata alcanza del 15 al 25%. En el estudio IRAD, la mortalidad hospitalaria de los pacientes con disección aórtica aguda tipo A que fueron intervenidos quirúrgicamente fue del 26,9%. En este estudio, la supervivencia a uno y tres años de los pacientes tratados quirúrgicamente que fueron dados de alta del hospital fue del 96,1% y del 90,5%, respectivamente. Estos números son excelentes y reflejan lo satisfactorio de la reparación en tiempo de la aorta ascendente. Los pacientes tratados médicamente, por su parte, tienen una mortalidad hospitalaria que excede el 50%. Chiappini y col., en un estudio retrospectivo que incluyó 487 pacientes con disección tipo A, constataron una mortalidad perioperatoria del 22%. Los factores de riesgo para mortalidad más significativos fueron la presencia de patología cardíaca preoperatoria y la existencia de compromiso hemodinámico previo a la cirugía.

La disección aórtica aguda tipo B no complicada, en cambio, tiene una evolución más benigna. Más del 70% de los pacientes sobreviven el período agudo y progresan a una forma crónica. La disección aguda tipo B puede ser

estabilizada médicamente antes de decidir si es necesario un tratamiento quirúrgico, con un riesgo perioperatorio razonable. El tratamiento antihipertensivo, sin embargo, no elimina la necesidad de un monitoreo estricto de estos pacientes. En el estudio IRAD, sobre 1.256 pacientes con disección aórtica aguda enrolados entre 1996 y 2003, 476 pacientes (37,8%) presentaron un tipo B, de los cuales 82 (17,2%) fueron tratados quirúrgicamente. En los pacientes con tratamiento médico exclusivamente, la mortalidad fue del 1%. La cirugía generalmente fue indicada en pacientes con síntomas persistentes a pesar del tratamiento médico, una falsa luz con rápida expansión, ruptura en curso o evidente, o malperfusion de órganos mayores que no pudo ser resuelta por tratamiento percutáneo. La mortalidad total intrahospitalaria en estos casos alcanzó al 29,3%, siendo del 39,2% en aquellos operados en las primeras 48 horas del ingreso, y del 18,1% en aquellos operados después de las 48 horas. Los predictores de muerte independientes más importantes fueron la edad por encima de 70 años y la presencia de shock o hipotensión en el preoperatorio.

Tratamiento

Ante la sospecha de disección aguda de la aorta, se debe iniciar en forma inmediata un tratamiento médico luego del primer examen, aun antes de haber obtenido el diagnóstico final con algún método imagenológico. El objetivo de este tratamiento inicial es reducir la presión arterial y la frecuencia cardíaca, y tratar la insuficiencia cardíaca y las arritmias si estuvieran presentes.

La recomendación actual es asociar un vasodilatador (nitroprusiato en infusión intravenosa titulable entre 0,5 μg y 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}.$), con un β bloqueante (propranolol, labetalol, esmolol). El labetalol, un antagonista α y β adrenérgico, es una alternativa a la combinación de un β bloqueante y nitroprusiato de sodio. Si el β bloqueante estuviese contraindicado, el verapamil o el diltiazem son las próximas drogas de elección. La presión arterial debe ser reducida a un nivel que permita una perfusión adecuada de los órganos centrales tales como corazón, cerebro y riñón. Una presión sistólica razonable sería entre 100 y 110 mm Hg.

Algunos expertos recomiendan no administrar vasodilatadores sin el empleo concomitante de una droga que tenga efectos inotrópico y cronotrópico negativos, debido a que,

al no hacerlo, se facilita un incremento de la velocidad de contracción ventricular izquierda (dP/dT), lo cual puede agravar la disección. Por la misma razón, el empleo sublingual de nifedipina es controvertido, ya que reduce la presión arterial de una manera no controlada, produciendo un reflejo que aumenta la frecuencia cardíaca y la contractilidad, y como tal el dP/dT.

Estas medidas inmediatas pueden disminuir la velocidad de progresión de la disección aórtica hasta que se pueda realizar un tratamiento quirúrgico definitivo. El objetivo del tratamiento quirúrgico es prevenir la rotura aórtica, corregir la insuficiencia valvular y obliterar la luz falsa distal, con la menor mortalidad operatoria inmediata y morbimortalidad alejada.

La cirugía se debe realizar tan pronto como se establezca el diagnóstico de disección aórtica proximal aguda, dentro de un máximo de horas. El accidente cerebrovascular es una contraindicación a la cirugía debido a que la terapéutica de anticoagulación y la reperfusión pueden resultar en una agravación neurológica al convertir el ACV isquémico en hemorrágico. Las técnicas quirúrgicas incluyen la resección de una porción de la aorta, el refuerzo de las tres capas del vaso, y la colocación de un injerto entre las porciones proximal y distal, con puentes venosos a las arterias coronarias si fueran necesarios. La mayoría de los procedimientos quirúrgicos se combinan con el pegamento interno de la disección. En caso de existir insuficiencia valvular aórtica, será necesario resuspender la válvula o proceder a su reemplazo con una válvula protésica, o más frecuentemente, con un injerto aórtico compuesto que contiene la válvula incluida.

La mortalidad operatoria para pacientes con disección aórtica oscila entre el 5 y el 10%, alcanzando al 70% en los casos con complicaciones. Los predictores de mortalidad operatoria son la presencia de taponamiento cardíaco, el sitio de la disección, el tiempo de la operación, la presencia de isquemia renal o visceral, la insuficiencia renal y la presencia de enfermedad pulmonar.

El posoperatorio de la disección aórtica habitualmente está oscurecido por múltiples complicaciones, que dependen de la técnica quirúrgica y de la enfermedad por sí. Las complicaciones inmediatas están referidas al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica con la posibilidad de falla pluriparenquimatosa, a la hemorragia recurrente y a la falla

cardíaca aguda por isquemia perioperatoria. Las complicaciones mediatas incluyen dilatación y aneurisma de la falsa luz remanente, disección recurrente, pseudoaneurisma en los sitios de sutura, insuficiencia aórtica o endocarditis infecciosa en la válvula nativa o protésica. En forma alejada, los pacientes deben ser controlados con ecocardiografía y resonancia magnética para el reconocimiento precoz de las posibles complicaciones.

En la disección tipo B, el tratamiento inicial será médico, con las drogas antes citadas. Si existen complicaciones, el tratamiento también deberá ser quirúrgico. Las complicaciones que requieren el tratamiento quirúrgico incluyen la persistencia del dolor, la presencia de hipertensión arterial incontrolable, el síndrome de Marfan, la extensión a la aorta proximal, la presencia de un hematoma periaórtico o mediastinal, la presencia de déficits de perfusión viscerales y la dilatación severa y progresiva del vaso. La reparación quirúrgica es la única opción cuando la terapéutica médica fracasa, pero se asocia con un elevado riesgo de déficit neurológico, particularmente en las disecciones que involucran la aorta descendente en su totalidad. Aunque la mortalidad de la disección tipo B es similar a la de los aneurismas aórticos toracoabdominales, la morbilidad neurológica, bajo forma de paraplejía, es en comparación más elevada, posiblemente debido a la dificultad para reinsertar las arterias intercostales.

Recientemente se han realizado ensayos de tratamiento de pacientes con disección aórtica aguda con el emplazamiento de dispositivos endovasculares (Fig. 36/8). Al momento actual, los estudios de esta técnica sólo se han llevado a cabo en un pequeño número de pacientes con alto riesgo quirúrgico, la mayoría con disecciones de la aorta descendente que presentan síntomas de compromiso de órganos abdominales (intestino, hígado y o riñón, o malperfusión de las extremidades inferiores). El dispositivo puede ser emplazado en el lumen verdadero o en el lumen falso y la intervención puede combinarse con la fenestración con balón del flap intimal en ciertos casos. La mortalidad a 30 días en los pacientes tratados con prótesis endovasculares alcanza al 25%, aunque no está claro si esta estadística refleja una población seleccionada de pacientes que presentan una comorbilidad significativa o una elevada prevalencia de complicaciones del procedimiento tales como isquemia mesentérica, insuficiencia renal, embolismo o ruptura aórtica.

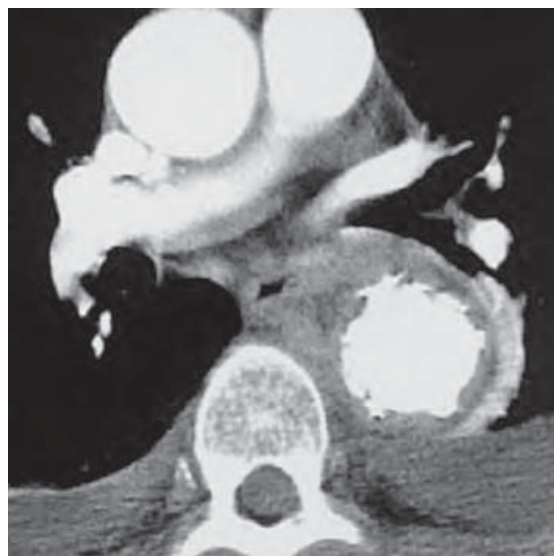
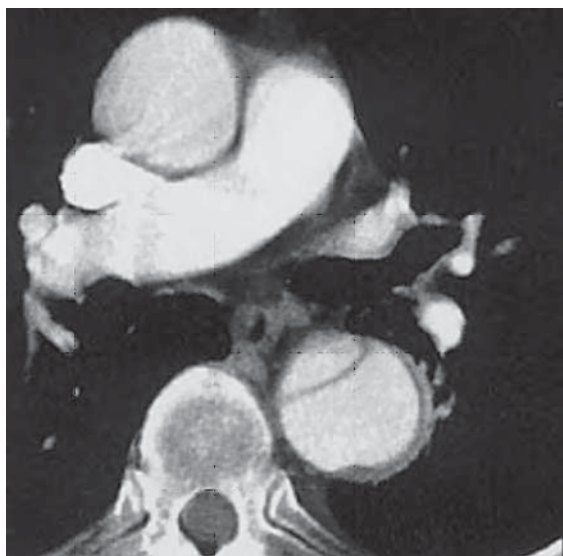


Fig. 36/8. TAC de paciente con aneurisma disecante tipo B, colocación de dispositivo intravascular por vía transfemoral.

En un metaanálisis reciente, Eggebrecht y col., evaluaron todas las series publicadas de tratamiento endovascular de disección aórtica tipo B que incluían más de tres pacientes. Se incluyeron 39 estudios, involucrando un total de 609 pacientes. En el 98,2% de los casos el procedimiento se pudo completar con éxito. Las complicaciones reportadas, en el 11,1% de los casos, constituyeron fundamentalmente trastornos neurológicos, con una baja incidencia de paraplejía.

La morbilidad y la mortalidad en la disección aórtica crónica continúan siendo aceptables, con pronóstico muy similar al de los pacientes con aneurismas simples. Estos enfermos deben ser sometidos a un seguimiento regular mediante tomografía computada o ecocardiografía transesofágica.

HEMATOMA INTRAMURAL AÓRTICO

El hematoma intramural de la aorta fue descrito originalmente en el año 1920 por Krukenberg y se caracteriza por la presencia de sangre dentro de la pared de la arteria, sin disrupción de la íntima. Se admite que se produce en forma espontánea como resultado de la ruptura de los *vasa vasorum*. Muchos autores sostienen que el hematoma intramural puede preceder o aun inducir la disección aórtica, debido a la alteración que se produce en las fuerzas mecánicas a nivel de la íntima como consecuencia de la hemorragia subintimal. De acuerdo a su localización, el hematoma intramural aórtico se clasifica del mismo modo que la disección, en tipo A y tipo B.

La presentación clínica del hematoma intramural es indistinguible de la disección aórtica. El síntoma más común es el dolor torácico o en la zona interescapular. La población de pacientes que presentan esta patología es similar a la de los que presentan disección aórtica: adultos hipertensos. El diagnóstico del hematoma intramural se realiza con ecocardiograma, tomografía helicoidal o resonancia magnética (Fig. 36/9).

En la etapa aguda, el hematoma intramural se observa como una colección hiperdensa, localizada en posición excéntrica dentro de la pared aórtica, con o sin estrechamiento significativo de la luz del vaso. Se ha propuesto como criterio ecocardiográfico para el diagnóstico de hematoma intramural aórtico un engrosamiento circular o parcial de la pared vascular que supera los 7 mm, extendido de uno a 20 centímetros en forma longitudinal, sin evidencia en el

Doppler de flujo en la zona engrosada, y en ausencia de una laceración intimal o *flap*.

En la tomografía, la falta de refuerzo luego de la administración intravascular de contraste permite diferenciar el hematoma intramural de la luz falsa de una disección aórtica. La prevalencia de enfermedad aterosclerótica en estos mismos pacientes puede manifestarse por un engrosamiento generalizado de la pared del vaso, lo cual puede complicar el diagnóstico.

La MRI tiene la capacidad única no sólo de diagnosticar el hematoma intramural, sino también de detectar los cambios patológicos en el tiempo, que es útil para identificar la progresión o regresión de un hematoma en los estudios de seguimiento. La MRI tiene la capacidad de evaluar la edad del hematoma en base a la formación de metahemoglobina.

La evaluación en el tiempo del hematoma intramural ha demostrado que éste evoluciona a la reabsorción o a la progresión, ya sea a una disección clásica, a una ruptura contenida o a la formación de un aneurisma dentro de los 30 días de la admisión al hospital. En pacientes con hematoma intramural sin úlcera ni erosión intimal asociados, los factores predictivos de progresión de la enfermedad son el compromiso de la aorta ascendente, un diámetro aórtico máximo de más de 50 mm en la TAC inicial, la persistencia del dolor, el engrosamiento progresivo y el aumento progresivo del diámetro de la aorta. Otros factores predictores de progresión en pacientes con úlcera o erosión intimal asociadas incluyen: aumento del derrame pleural, dolor recurrente, úlcera localizada en la aorta ascendente o en el arco, diámetro inicial máximo de la úlcera de 20 mm o más, y profundidad inicial de la úlcera mayor de 10 mm.

Considerando que el hematoma intramural es un *continuum* patológico que precede a la disección, la detección precoz permite establecer un tratamiento adecuado para evitar tal progresión. Independiente del mecanismo, el tratamiento es similar al de la disección aórtica. En muchas instituciones, el tratamiento estándar para los pacientes con hematoma intramural tipo A con o sin una úlcera es el reemplazo quirúrgico precoz. La mortalidad a 30 días luego de la cirugía varía entre el 10 y el 50%. Otros investigadores han propuesto un tratamiento conservador para este tipo de lesión e informan resultados favorables sin progresión a una disección, ruptura o taponamiento. Si se opta por el tratamiento médico inicial, se debe hacer un seguimiento frecuente con diagnóstico por

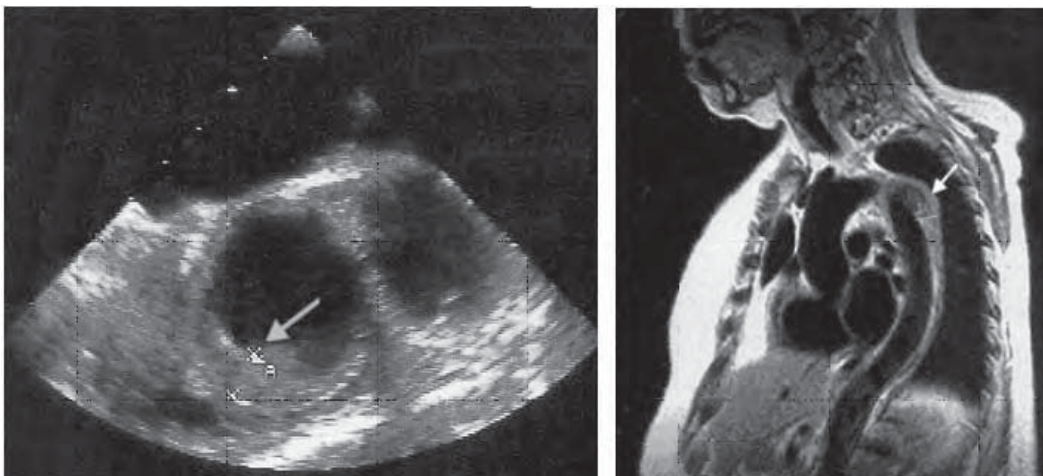


Fig. 36/9. Hematoma intramural de la aorta (imagen en medialuna).

A la izquierda, ecocardiograma transesofágico; y a la derecha, resonancia magnética por imágenes.

imágenes, procediéndose a la cirugía electiva en caso que se desarrollen complicaciones. Esta conducta parece ser particularmente recomendable en pacientes asintomáticos o aquellos que se presentan más allá de las 48 horas del inicio de los síntomas.

En los hematomas de la aorta descendente, se debe realizar un tratamiento médico agresivo de la hipertensión arterial y un seguimiento con imágenes para reconocer aquellos casos que progresan y que requieren tratamiento quirúrgico. Recientemente se han investigado estrategias menos invasivas, en particular la colocación de dispositivos endovasculares para cubrir la úlcera y cierta extensión del hematoma intramural, con resultados aceptables. La técnica endovascular parece tener considerables ventajas en el tratamiento de las lesiones que afectan a la aorta abdominal.

ANEURISMAS TORÁCICOS

Concepto

Los aneurismas aórticos torácicos pueden involucrar uno o más segmentos aórticos (anillo aórtico, aorta ascendente, arco o aorta descendente), y ser clasificados de acuerdo a ello. El 60% de los aneurismas de la aorta torácica involucran el anillo aórtico y/o la aorta ascendente, el 40% involucran la aorta descendente, el 10% el arco, y el 10% la aorta toracocabdrominal.

Etiopatogenia

Los aneurismas de la aorta ascendente frecuentemente resultan de la degeneración quística de la media, que histológicamente se caracteriza por una destrucción de las células del músculo liso y una degeneración de las fibras elásticas. La degeneración de la media produce un debilitamiento de la pared aórtica, que resulta en la dilatación de la arteria y la formación del aneurisma. Cuando estos aneurismas involucran el anillo aórtico, la anatomía generalmente se refiere como ectasia anuloaórtica. La degeneración quística de la media en cierto grado se produce normalmente con la edad, pero el proceso se acelera con la hipertensión.

La degeneración quística de la media en sujetos jóvenes clásicamente se asocia con el síndrome de Marfan o con otras enfermedades menos comunes del tejido conectivo, tal como el síndrome de Ehlers-Danlos. El síndrome de Marfan es un desorden autonómico dominante hereditario causado por mutaciones en uno de los genes de la fibrillina-1, que es una proteína estructural que constituye el componente mayor de las microfibrillas de la elastina.

La degeneración quística de la media también se constata en pacientes con aneurismas de la aorta torácica ascendente que no tienen un desorden del tejido conectivo. Coady y col. han comprobado que hasta el 19% de los pacientes con un aneurisma de la aorta torácica tienen una historia familiar de la enfermedad, la que se presenta a una edad significativamente menor que en aquellos con aneurismas esporádicos. Se admite que existe un modo autosómico dominante de herencia. Se han identificado varias mutaciones causales. Una mutación en el sitio 3p24.2-25 puede causar aneurismas tanto aislados como familiares, con evidencia histológica de degeneración quística de la media.

Muchos casos de aneurismas de la aorta torácica ascendente se asocian con una válvula aórtica bicúspide. Se ha comprobado que la válvula aórtica bicúspide puede asociarse con una aorta dilatada, independientemente de la presencia o ausencia de una disfunción significativa de la válvula. Se ha comprobado que los pacientes con válvulas aórticas

bicúspides tienen una cantidad significativamente menor de fibrillina-1 que los pacientes con válvulas tricúspides, y esta reducción es independiente de la edad del paciente o de la función de la válvula.

Otros factores asociados con el desarrollo de aneurismas de la aorta torácica son la aterosclerosis, la sífilis, el síndrome de Turner, la arteritis aórtica, de la cual la más conocida es la arteritis de Takayasu, y el trauma.

Cuadro clínico

La mayoría de los pacientes con aneurismas de la aorta torácica están asintomáticos en el momento del diagnóstico, debido a que los aneurismas en general se descubren incidentalmente en un estudio por imágenes (radiografía de tórax, tomografía de tórax o ecocardiograma) ordenado para otras indicaciones. Los aneurismas del anillo aórtico pueden producir una insuficiencia valvular aórtica, auscultándose un soplo diastólico. Menos frecuentemente el paciente se puede presentar con insuficiencia cardiaca congestiva. Cuando el aneurisma es grande, el paciente puede sufrir de los efectos de la masa local, con compresión de la tráquea o de los bronquios mayores, produciendo tos, disnea, neumonía recurrente o hemoptisis, compresión del esófago causando disfagia, o compresión del nervio recurrente causando voz bitonal. Rara vez existe dolor torácico.

Las consecuencias más graves del aneurisma torácico son la disección y la ruptura aórtica, que son potencialmente fatales. Los síntomas típicos de la ruptura aórtica incluyen el comienzo abrupto de dolor torácico severo en el tórax, cuello, espalda y o abdomen.

Diagnóstico

En general el aneurisma de la aorta torácica es evidente en la radiografía de tórax y se caracteriza por el ensanchamiento de la silueta mediastinal, agrandamiento del arco aórtico o desviación traqueal (Fig. 36/10). Los aneurismas pequeños pueden pasar inadvertidos en una radiografía de tórax convencional.

La tomografía de tórax (Fig. 36/10) con contraste y la angiografía por resonancia son las modalidades preferidas para definir la anatomía del arco aórtico y de sus ramas, y ambas pueden detectar y establecer el tamaño de los aneurismas aórticos. La anatomía específica de la aorta establece que estudio es óptimo. Por ejemplo, cuando los aneurismas involucran el anillo aórtico, la resonancia es preferible a la tomografía, debido a que ésta no permite una adecuada visualización de dicho lugar.

El ecocardiograma transtorácico es efectivo para visualizar el anillo aórtico, y es útil para evaluar pacientes con síndrome de Marfan. Sin embargo, no permite visualizar la parte de la aorta ascendente, ni la aorta descendente. Aunque el ecocardiograma transesofágico permite visualizar toda la aorta torácica, dada su naturaleza semiinvasiva no es recomendable para el examen de rutina de aquellos pacientes con aneurismas torácicos estables.

Historia natural

La historia natural de los aneurismas de aorta torácica no ha sido bien definida. Una razón para ello es que la etiología y la localización de un aneurisma puede afectar su grado de crecimiento y la posibilidad de ruptura o disección. Una segunda razón es que es raro, en la actualidad, que un aneurisma crezca lo suficiente como para llegar a la ruptura, debido a que la cirugía habitualmente se plantea cuando el aneurisma es de un tamaño que se considera en riesgo significativo de ruptura. Aunque

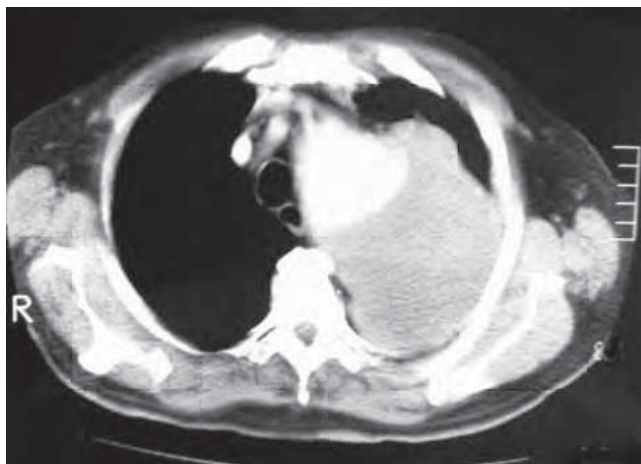


Fig. 36/10. Paciente de 82 años de edad que consulta por expectoración hemoptoica de dos meses de evolución. En la radiografía de tórax se constata un voluminoso aneurisma del cayado aórtico. En la TAC de tórax se comprueba que el aneurisma presenta un gran trombo mural, pero la pared libre contacta con la tráquea y el bronquio izquierdo. Al ser trasladado al departamento de cirugía, el paciente presenta una hemoptisis masiva de sangre fresca y coágulos y fallece.

algunos pacientes con grandes aneurismas no son sometidos a cirugía, habitualmente son ancianos o tienen comorbilidades importantes que aumentan su mortalidad, independientemente del aneurisma.

En base al estudio de Yale, Davies y col. hallaron que el crecimiento medio para todos los aneurismas torácicos es de 0,1 cm/año. Este crecimiento, sin embargo, es mayor en aneurismas de la aorta descendente en relación a la aorta ascendente, es mayor para aneurismas disecantes que no disecantes, y es mayor para los pacientes con síndrome de Marfan en relación a los que no tienen este síndrome. El tamaño inicial es un predictor importante del grado de crecimiento ulterior.

Tratamiento

El momento óptimo de la reparación quirúrgica de los aneurismas de la aorta torácica aun no ha sido establecido, en relación a los datos limitados sobre su historia natural. Para la mayoría de ellos, la cirugía es indicada con un diámetro de $\geq 5,5$ cm. En los pacientes con mayor riesgo operatorio, como los ancianos o aquellos con comorbilidades, se recomienda aumentar el umbral a 6 cm o más antes de indicar la cirugía. En pacientes con riesgo aumentado de disección o ruptura, como los portadores de síndrome de Marfan o valvas bicúspides, es recomendable la corrección quirúrgica con diámetros de 5 cm.

El tratamiento endovascular de los aneurismas de la aorta torácica se logra mediante la colocación transluminal de uno o más dispositivos a través de la extensión longitudinal de la lesión. La prótesis puentea el saco aneurismático para excluirlo del flujo aórtico de alta presión, permitiendo que se produzca la trombosis alrededor del injerto y la posible remodelación de la pared aórtica. La reparación endovascular de los aneurismas de la aorta torácica está focalizada en la porción descendente, definida como aquella distal al nacimiento de la arteria subclavia izquierda.

El tratamiento médico disponible para enlentecer el crecimiento de los aneurismas torácicos y reducir su riesgo de ruptura o disección es limitado. Se admite que el tratamiento con propranolol se asocia con un retardo en el crecimiento de la dilatación aórtica y una menor morbimortalidad. Una vez que se ha optimizado el tratamiento con β bloqueantes, si el paciente persiste hipertenso se deberán utilizar otras drogas con el fin de mantener una presión sistólica en el rango de 105 a 120 mm Hg.

ANEURISMAS TORACOABDOMINALES

Concepto

Los aneurismas toracoabdominales son aquellos que involucran tanto la aorta torácica como abdominal, en un proceso ininterrumpido. Estos aneurismas representan uno de los mayores desafíos para el cirujano vascular. Con el aumento de la disponibilidad de modalidades diagnósticas, esta entidad se ha reconocido con frecuencia creciente. Los resultados de la operación sobre la aorta toracoabdominal para el tratamiento de estos aneurismas mejoró sustancialmente desde que Crawford introdujo la reparación endovascular utilizando una técnica de inclusión en 1965. La cirugía de este tipo, sin embargo, debido a su complejidad, se asocia con una significativa morbilidad y mortalidad, aun en los centros con gran experiencia.

Clasificación

Los aneurismas de la aorta toracoabdominal se clasifican por su extensión (Fig. 36/11). Los aneurismas toracoabdominales de Extensión I involucran la mayor parte de la aorta torácica descendente y la parte superior de la aorta abdominal adyacente al tronco celíaco y a la arteria mesentérica superior. Los pacientes en los cuales el aneurisma involucra la mayor parte de la aorta torácica descendente, incluyendo toda la aorta abdominal hasta la región de la bifurcación o más allá, se clasifican como de Extensión II. Los aneurismas de Extensión III son aquellos que involucran la aorta descendente en su parte inferior y segmentos sustanciales de la aorta abdominal, generalmente comprometiendo las arterias renales y más abajo. Los aneurismas de Extensión IV son aquellos en que se involucra la mayor parte de la aorta abdominal, incluyendo los segmentos de los cuales parten los vasos viscerales.

Este sistema de clasificación es clínicamente útil debido a que tiene implicancias directas para la elección de la técnica quirúrgica, para definir la mortalidad y la incidencia de complicaciones operatorias. En particular, la incidencia de injuria isquémica medular y paraplejia está aumentada en los tipos I y II.

Diagnóstico

La confirmación de la presencia de un aneurisma de la aorta

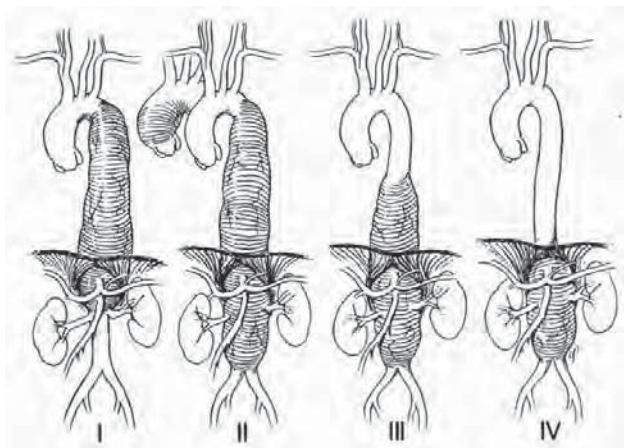


Fig. 36/11. Clasificación de los aneurismas toracoabdominales.

toracoabdominal rara vez se realiza por el examen físico. Aunque la enfermedad aneurismática de la aorta abdominal infrarrenal en general es fácilmente palpable y se puede sospechar el compromiso suprarrenal por la presencia de un latido pulsátil continuo, la confirmación requiere de otros métodos diagnósticos. La radiografía de tórax puede sugerir la presencia de un componente torácico asociado.

El diagnóstico, sin embargo, se establece en forma definitiva por la tomografía axial computada, la resonancia magnética por imágenes o la aortografía. La ecografía abdominal puede sugerir la extensión suprarrenal de la dilatación aneurismática, pero es menos exacta y operador dependiente. El ecocardiograma transtorácico y transesofágico, aunque valioso para establecer el compromiso de las primeras porciones de la aorta torácica, tiene acceso limitado a la aorta abdominal. La tomografía computada evalúa toda la aorta y es especialmente útil para determinar el diámetro torácico en todos los niveles (Fig. 36/12). Puede ser necesaria la administración de contraste intravenoso para establecer la presencia o ausencia de una disección aórtica. Para evaluar las estenosis de las arterias renales y viscerales, la angiografía por resonancia magnética ha reemplazado a la arteriografía con contraste. La arteriografía, sin embargo, es utilizada por algunos grupos para evaluar el número y localización de las arterias intercostales, ya que la reimplantación de las mismas, especialmente en los segmentos aórticos T9-L1, puede reducir la incidencia de paraplejía.

Evaluación preoperatoria

En adición a la evaluación directa de la aorta, todos los pacientes deben ser meticulosamente examinados, en particular con respecto a las funciones cardíaca, pulmonar y renal. Todos los pacientes deben ser sometidos a un ecocardiograma transtorácico para evaluar la función miocárdica y valvular. Los pacientes con una historia de angina o una fracción de eyección de menos del 30% deben ser sometidos a cateterización cardíaca con estudio de las arterias coronarias. Los enfermos con severo compromiso coronario y un aneurisma asintomático, deben ser sometidos primeramente a la revascularización coronaria y luego a la corrección del aneurisma.

Todos los pacientes deben ser evaluados desde el punto de vista pulmonar. Los pacientes con función pulmonar límite pueden mejorar suspendiendo el hábito de fumar, tratando la bronquitis, perdiendo peso y realizando kinesioterapia preoperatoria.

La evaluación renal permite establecer el grado de alteración

de la función. En todos los pacientes se debe realizar una adecuada hidratación con solución fisiológica o de Ringer previo a la administración de sustancia de contraste para los exámenes complementarios que la requieran. Los pacientes con insuficiencia renal previa y en plan de hemodiálisis no tienen mayor morbilidad que los pacientes con función renal normal. Los pacientes con deterioro de la función renal, pero que no se encuentran en hemodiálisis, frecuentemente requieren hemodiálisis transitoria en el período posoperatorio inmediato.

Pronóstico

Los factores de riesgo para la ruptura de los aneurismas toracoabdominales incluyen la edad, la presencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y el tamaño y la localización del aneurisma. La insuficiencia renal preoperatoria, la insuficiencia renal postoperatoria, la edad avanzada y los aneurismas sintomáticos son predictores de una evolución desfavorable. En muchas series, la presencia de una creatinina sérica elevada en el preoperatorio se correlaciona con la mortalidad.

En el período entre 1960 y 1991, en el servicio de Crawford en EE.UU. se trataron 1.509 pacientes, los cuales fueron sometidos a 1.679 procedimientos de reparación aórtica. La edad media de estos pacientes fue de 66 años, variando entre 1,5 y 86 años. En el 18% de los pacientes existía una disección aórtica. La supervivencia a los 30 días fue de 92%. La incidencia global de paraplejía y/o paraparesia fue del 16%.

Coselli y col., por su parte, en Houston, Texas, operaron entre 1986 y 1993, 353 pacientes para la reparación de aneurismas del sector toracoabdominal. La mortalidad a 30 días alcanzó al 5,6%, la incidencia de paraplejía fue del 3,95%, y de paraparesia del 2,55%. Se desarrolló insuficiencia renal postoperatoria en el 7,65% de los pacientes.

Una revisión reciente de 1.220 pacientes que fueron sometidos a reparación de aneurismas toracoabdominales en Baylon (Lemaire y col.) reveló una mortalidad operatoria de 6% en las reparaciones electivas y sólo del 17% en los casos agudos, aunque la supervivencia a largo tiempo fue mayor en los procedimientos realizados en forma electiva.

Tratamiento

El tratamiento de los aneurismas aórticos toracoabdominales es quirúrgico. El umbral de tamaño para la intervención quirúrgica se basa generalmente en el diámetro torácico mayor, siendo para las formas I-III de 6 cm. en los candidatos apropiados; puesto que los aneurismas extensos tipo IV son más abdominales, se propone el umbral de 5 cm., similar al de los aneurismas infrarrenales. En los aneurismas secundarios a disección crónica, en particular en pacientes con síndrome de Marfan, el umbral se baja a 5 cm., debido a que se ha comprobado una tendencia a la disección y ruptura con diámetros menores.

La técnica de tratamiento de estos aneurismas fue desarrollada por Crawford, quien publicó grandes series con resultados satisfactorios y una supervivencia a largo tiempo mejor que la de los pacientes no operados. La complejidad de la técnica hace necesario que la misma sea encarada por equipos quirúrgicos con gran experiencia en cirugía de los grandes vasos, con apoyo de servicios de anestesia y de terapia intensiva entrenados en el manejo de las complicaciones que ocurren luego del tratamiento quirúrgico, y que se describen a continuación.

Complicaciones cardíacas. En pacientes con aneurismas de la aorta toracoabdominal, la prevalencia de enfermedad

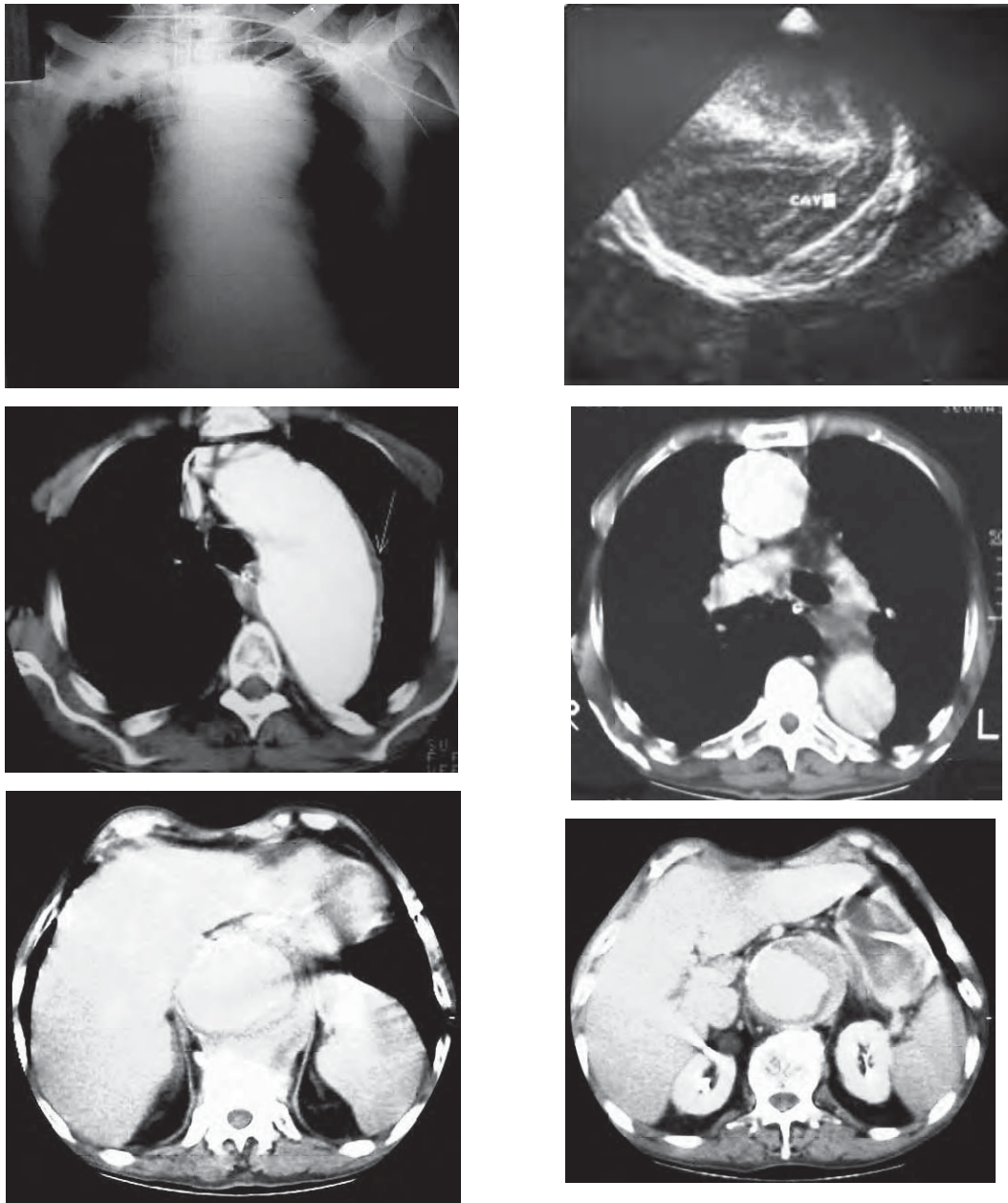


Fig. 36/12. Aneurisma toracoabdominal. En la radiografía de tórax se observa la grosera dilatación del cayado aórtico. En el ecocardiograma transesofágico se comprueba la existencia de un hematoma intramural en el cayado aórtico. En la tomografía se observa la dilatación del cayado aórtico, de la aorta torácica ascendente y descendente, y de la aorta abdominal, en la cual se constata un hematoma intraaórtico.

arterial coronaria es considerable. En adición a las complicaciones pulmonares y renales, el infarto de miocardio, las arritmias y la insuficiencia cardíaca son causas dominantes de mortalidad y morbilidad luego de estas operaciones. La enfermedad cardíaca es responsable del 36% de las muertes intraoperatorias y del 20% de la mortalidad a 30 días. Estas cifras justifican la evaluación previa de estos pacientes para la detección de enfermedad coronaria, y la corrección de la misma previo a la cirugía de la aorta.

El clampeo de la aorta torácica habitualmente es bien tolerado, siendo rara la insuficiencia cardíaca, siempre que se reconozcan y traten adecuadamente los estados de isquemia de miocardio y la hiperdinamia. El ecocardiograma transesofágico debe ser utilizado de rutina para el monitoreo intraoperatorio. El bypass auriculo-femoral provee una descarga mecánica ajustable del ventrículo izquierdo, lo que puede ser deseable en pacientes con antecedentes

de enfermedad valvular aórtica o significativa disfunción ventricular izquierda. En adición, se puede utilizar para brindar perfusión distal, retrógrada a las arterias viscerales y espinales, durante el procedimiento torácico, técnica conocida como clampeo aórtico secuencial. Los casos que involucran una reconstrucción dificultosa de la aorta proximal pueden beneficiarse de un método de circulación extracorporea total.

Paraplejía. Unas de las complicaciones más graves de esta cirugía son la paraparesia y paraplejía. El riesgo informado varía entre el 5,4 y el 40%, y es más alto en los tipos I y II, que requieren un reemplazo aórtico extenso. Se ha comprobado que el riesgo de secuela neurológica es más elevado cuando existe una ruptura preoperatoria.

La causa principal de la paraplejía es la isquemia medular, puesto que el aporte sanguíneo se interrumpe parcialmente durante el clampeo aórtico. En adición, un aumento de

la presión del líquido cefalorraquídeo puede disminuir aun más la presión de perfusión de la médula. Las lesiones medulares también pueden ser producidas por una injuria de reperfusión.

Aunque utilizado en pocas instituciones, el monitoreo intraoperatorio de las funciones motoras o sensoriales, a través de potenciales evocados, puede ayudar al cirujano a identificar las arterias intercostales críticas.

La mayoría de las secuelas neurológicas se identifican en el período posoperatorio inmediato, pero se han descrito casos de paraplejía iniciándose entre uno y seis días después de la operación. La mayoría de estos casos se constatan luego de un período de hipotensión, y es probable que la presión de perfusión disminuya por debajo de un umbral crítico necesario para la irrigación de la médula.

Considerando que una complicación catastrófica de la cirugía de reparación de los aneurismas aórticos toracoabdominales y de la disección aórtica, en particular del tipo B, es la paraplejía, se han recomendado una serie de medidas preventivas destinadas a evitar tal complicación, que incluyen:

- a. Realización de operaciones rápidas, que permiten una menor pérdida de sangre y un menor tiempo de clampeo.
- b. Administración cuidadosa de drogas hipotensoras durante la cirugía, en particular nitroprusiato.
- c. Realización de *shunts* especiales en casos seleccionados, tal como el *shunt* entre la aurícula izquierda y la arteria femoral común con una bomba centrífuga durante el período de clampeo.
- d. Reimplante de arterias intercostales.
- e. Control de la presión del líquido cefalorraquídeo y su eventual drenaje. Esta técnica, utilizada en forma aislada, no ha mejorado la incidencia de paraplejía operatoria.
- f. Empleo de hipotermia moderada (32-33°C).
- g. Empleo de hipotermia profunda (11°C) y paro circulatorio total en casos seleccionados.
- h. Protección farmacológica con esteroides, manitol o timental.

Complicaciones renales. La incidencia total de complicaciones renales se encuentra en el orden del 15 al 20%, y está relacionada fundamentalmente con el estado renal previo del paciente. Los valores elevados de creatinina preoperatorios, y el tiempo de isquemia renal mayor de 30 minutos, aumentan la posibilidad de requerir diálisis en el posoperatorio, la cual es necesaria en el 5 al 10% de los casos. Otros factores que aumentan el riesgo de insuficiencia renal son la ruptura, la inestabilidad hemodinámica, la enfermedad cardíaca coronaria y el sangrado posoperatorio. También la enfermedad aneurismática extensa y la edad avanzada influyen en forma desfavorable la función renal en el posoperatorio. En los pacientes que requieren diálisis en el posoperatorio, el pronóstico se agrava, alcanzando a una mortalidad del 75%.

Se recomienda tomar un período de tiempo entre la aortografía y la reparación quirúrgica, ya que los medios de contraste son nefrotóxicos. Aunque el efecto protector sobre la perfusión renal de distintos métodos es controvertido, muchos centros utilizan alguna técnica en este sentido. Las drogas más utilizadas han sido la perfusión de manitol y la dopamina en dosis de 3 a 5 µg/kg/min. Recientemente se ha ensayado el empleo de la prostaglandina E con este fin.

Complicaciones pulmonares. Alrededor del 50% de los pacientes con aneurismas de la aorta toracoabdominal tienen EPOC y una alta incidencia de neumonía u otras compli-

caciones posoperatorias. Se ha documentado que la EPOC tiene un efecto marcado sobre la mortalidad posoperatoria inmediata.

Puesto que el pulmón izquierdo es colapsado para permitir el acceso a la aorta en los aneurismas extensos I o II, y en algunos tipo III, se debe utilizar un tubo endotraqueal de doble lumen. La evidencia de hipoxemia durante el período de anestesia selectiva puede requerir el aumento de la FiO₂, la adición de PEEP al pulmón dependiente, y ocasionalmente, la interrupción del procedimiento quirúrgico para insuflar en forma temporal el pulmón colapsado.

Las complicaciones pulmonares que requieren períodos prolongados de asistencia respiratoria mecánica constituyen en general una manifestación de la falla multiorgánica.

Complicaciones hemorrágicas. En el 5 al 10% de los casos se hace necesario reoperar a estos pacientes por sangrado incoercible, el cual es más frecuente cuando la cirugía ha sido de urgencia y cuando el reemplazo aórtico compromete un gran segmento del vaso. La coagulación intravascular diseminada es un problema frecuente que en ocasiones se asocia con una diátesis hemorrágica. La hemodilución intraoperatoria puede producir una coagulopatía por depleción de factores. Es importante evitar el sangrado quirúrgico a partir de las anastomosis y de los campos de disección demasiado amplios.

Los factores más importantes para reducir la incidencia de complicaciones hemorrágicas son el empleo de una técnica quirúrgica meticulosa y la evaluación seriada de los parámetros de coagulación para detectar en forma precoz cualquier alteración que requiera corrección, en particular la plaquetopenia y los déficits de factores. Un período de isquemia corto para el hígado y el intestino es probablemente uno de los factores más importantes para reducir el riesgo de hemorragia y falla multiorgánica.

Problemas gastrointestinales. La obstrucción de las arterias viscerales rara vez presenta problemas técnicos o complicaciones. Es recomendable reimplantar siempre que sea posible la arteria mesentérica inferior, para evitar la isquemia colónica.

La pancreatitis es una complicación rara pero muy grave, probablemente causada por una lesión isquémica del páncreas por embolización. Otras complicaciones intestinales infrecuentes son la colecistitis alitiásica, oclusiones posoperatorias, etcetera.

Falla pluriparenquimatosa. La falla pluriparenquimatosa es una complicación que se puede reconocer luego de este tipo de operaciones, y está caracterizada por un síndrome de hiperdinamia, ARDS, alteración de la función hepática, oligoanuria y sepsis secundaria.

Se ha anticipado que un período de isquemia prolongada del intestino es un factor de riesgo de falla pluriparenquimatosa, debido a la liberación de mediadores inflamatorios y a la translocación bacteriana. La injuria por reperfusión también puede ser responsable de este tipo de secuencia lesional.

El manejo de la falla pluriparenquimatosa no difiere del indicado para otras situaciones patológicas.

ANEURISMAS DE LA AORTA ABDOMINAL

Definición

La International Society for Cardiovascular Surgery/Society for Vascular Surgery ha definido al aneurisma de aorta abdominal como una dilatación focal de la aorta abdominal que resulta en un diámetro al menos 50% mayor que el diá-

metro normal esperado. Debido a que el diámetro infrarrenal de la aorta por encima de 29 mm se considera que supera el límite superior de lo normal independientemente de la edad, sexo y superficie corporal, la definición más práctica de aneurisma de la aorta es la presencia de un diámetro de 30 mm o más.

La mayoría de los aneurismas de la aorta abdominal se desarrollan con una geometría fusiforme comenzando varios centímetros por debajo de las arterias renales y extendiéndose hasta la bifurcación aórtica, y muchos de ellos comprometen también las arterias ilíacas. Los aneurismas de la aorta abdominal también pueden adoptar una forma más esférica, y frecuentemente se acompañan de cierto grado de tortuosidad y angulación a nivel del cuello, segmento de aorta no dilatada entre las arterias renales y el comienzo del aneurisma.

En el 90% de los casos el aneurisma está ubicado en posición infrarrenal, o sea dejando una porción de aorta no aneurismática por debajo de las arterias renales. En el 10% restante el aneurisma es suprarrenal, debido a que incluye a las arterias renales, o yuxtarrrenal, cuando se origina inmediatamente por debajo de ellas.

Epidemiología

Los aneurismas de la aorta abdominal afectan al 5 al 10% de las personas por encima de los 65 años de edad. Existe una preponderancia de los hombres con respecto a las mujeres (4:1), y se observa un aumento de la incidencia de hipertensión en este grupo de pacientes.

La incidencia de los aneurismas de aorta abdominal parece estar en aumento. Dos estudios de la Mayo Clinic documentaron un aumento del 12,2 por 100.000 al 36,2 por 100.000 durante las tres décadas desde 1951 a 1980. Se admite que este aumento es real e independiente de la mejoría en las técnicas de detección, y se encuentra en coincidencia con el aumento en la edad media de la población.

Etiología

A pesar de que no existe una relación causal directa entre la aterosclerosis y los aneurismas aórticos, existen una serie de características fisiopatológicas comunes. Los factores de riesgo para el desarrollo de aneurismas de la aorta abdominal incluyen la edad avanzada, el hábito de fumar, la hipertensión, una historia familiar de aneurismas en hombres, y la presencia de enfermedad aterosclerótica en otros lechos vasculares.

Las causas no relacionadas con la aterosclerosis de aneurismas de aorta incluyen la presencia de patología hereditaria del tejido conectivo tal como el síndrome de Marfan y el síndrome de Ehlers-Danlos IV, vasculitis tales como la arteritis de Takayasu y la arteritis de células gigantes, infecciones tales como la sífilis, tuberculosis, estafilococcia y salmonelosis, y el trauma. Los aneurismas aórticos también pueden desarrollarse en lugares de disección aórtica crónica.

Patogénesis

Habitualmente se han considerado los aneurismas aórticos como de origen aterosclerótico, pero esta opinión respecto de su patogénesis ha variado en los últimos años. Existe escasa evidencia para admitir la aterosclerosis como la causa unitaria, en vista de una serie de observaciones recientes que sugieren una causalidad multifactorial.

La aorta debe soportar la carga impuesta por la presión arterial durante toda la vida; si se debilita, se produce una

dilatación gradual y la formación de un aneurisma, a través de un período de años. La formación del aneurisma depende de la interrelación entre los factores que tienden a debilitar la pared o aumentar la carga sobre ella, y el tiempo en el cual los mismos actúan.

Los elementos estructurales más importantes de la pared aórtica son la elastina y el colágeno. Estos están dispuestos en conjunto con células musculares lisas en múltiples laminillas concéntricas elásticas que constituyen las unidades estructurales básicas de la media de la arteria.

La elastina es el principal elemento que absorbe la carga bajo condiciones normales, mientras que el colágeno actúa como una red de seguridad fuerte pero indistensible. Se ha comprobado que las modificaciones de estos elementos son importantes en la patogénesis de los aneurismas.

La patogénesis de los aneurismas de aorta abdominal involucra la interacción compleja de una serie de factores, actuando durante muchos años, que debilitan la pared vascular y/o aumentan la carga sobre la misma. Es probable que la importancia relativa de tales factores varíe de una persona a otra. Sin embargo, es posible integrar los diferentes procesos involucrados (Fig. 36/13).

La destrucción de la elastina, independiente del mecanismo por el cual se produce, se reconoce como un elemento fundamental en la formación del aneurisma. El efecto de ello es la desviación de la carga producida por la presión arterial sobre el colágeno. La hipertensión produce el mismo efecto. La edad tiende a exacerbar los efectos de la degradación de la elastina y de la hipertensión sobre el colágeno. Todos estos efectos son más marcados en la aorta abdominal, donde el número de laminillas elásticas es menor, y pueden ser exacerbados por la predisposición local a la aterosclerosis y a la escasa cantidad de *vasa vasorum*. Una vez que el efecto amortiguador de la elastina se pierde, el colágeno queda expuesto en forma continua a la fuerza expansora de la presión arterial intraluminal. En qué medida ocurren la dilatación progresiva y la eventual ruptura depende de las propiedades físicas del colágeno presente, incluyendo variaciones genéticas así como el efecto neto de la degradación, recambio y remodelación de dicho colágeno.

Los esfuerzos de la investigación están dirigidos a identificar los procesos que pueden explicar la degradación patológica de la elastina y del colágeno, no sólo para establecer la causa de la enfermedad aneurismática, sino también para diseñar terapéuticas destinadas a retardar o incluso eliminar la expansión de los aneurismas de la aorta. La inflamación de la media es un hallazgo común a todos los aneurismas aórticos, y se postula que la liberación de mediadores inflamatorios, especialmente las metaloproteinasas de la matriz (MMPs) con propiedades elastolíticas específicas desempeña el rol fundamental en la disrupción de la integridad estructural de la media de la aorta. Agentes infecciones, específicamente el citomegalovirus y la *Chlamydia pneumoniae*, también parecen contribuir a la inflamación y formación aneurismática. La prevalencia de infecciones por CMV en pacientes con aneurisma de aorta se ha comprobado que es más de dos veces la de los controles. Una relación similar se ha encontrado entre la *C.pneumoniae* y los aneurismas de aorta. Ensayos recientes sugieren que la administración crónica de macrólidos podría detener la progresión de los aneurismas aórticos.

Diagnóstico

El aneurisma de aorta abdominal no complicado general-

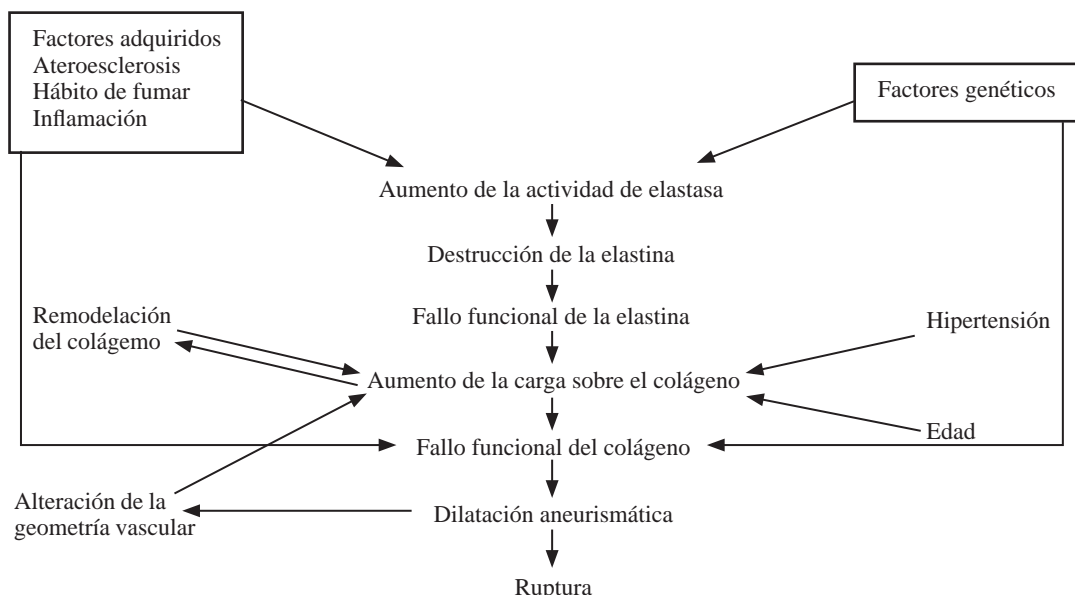


Fig. 36/13. Patogénesis del aneurisma de la aorta abdominal.

mente es asintomático, aunque los pacientes pueden referir dolor difuso abdominal, sensación de pesadez o evidenciar un latido espontáneo. En el examen físico el hallazgo más frecuente es una masa pulsátil, que late y expande. Con mucha frecuencia, la primera manifestación del aneurisma de aorta abdominal es la complicación, hemorrágica o embólica.

La detección precoz de los aneurismas asintomáticos es un paso crítico en la prevención de las muertes por ruptura, y los métodos de diagnóstico por imágenes, ultrasonografía, tomografía o resonancia magnética constituyen el *gold standard* para la identificación de los aneurismas de aorta abdominal. Todos estos métodos tienen una alta sensibilidad en la detección de aneurismas de cualquier tamaño.

La ecografía abdominal detecta los aneurismas abdominales con una sensibilidad que se aproxima al 100% (Fig. 36/14). Se pueden medir los diámetros transversal y longitudinal, y no se requieren agentes de contraste endovenosos ni el empleo de radiación. La ecografía es dependiente del operador, y puede ser dificultosa en pacientes obesos, aquellos con excesivo gas intestinal, o en aquellos con enfermedad periaórtica. Otro inconveniente es que no delimita con exactitud el inicio y final de la lesión, ni el compromiso de los vasos viscerales.

La tomografía abdominal es altamente sensible y específica para la identificación de los aneurismas abdominales y puede ser más exacta que la ecografía para estimar el tamaño (Fig. 36/15). También provee información respecto de la forma del aneurisma y las relaciones anatómicas con los vasos viscerales y renales. En aortas muy tortuosas, la tomografía puede sugerir una extensión yuxtarenal o suprarrenal que en realidad no existe. La tomografía es ideal para la evaluación secuencial, cuando se decide una conducta expectante ante la presencia de un aneurisma abdominal.

Los hallazgos en la tomografía computada permiten una clasificación pronóstica, según el riesgo de ruptura del aneurisma. Un aneurisma sin riesgo de ruptura es aquel que presenta menos de 5 cm de diámetro, trombo mural homogéneo y del mismo espesor en toda su circunferencia, espacio aortovertebral libre y pared aórtica sin solución de continuidad. El aneurisma con riesgo de ruptura presenta uno o más de los siguientes signos: diámetro de 5,5 cm o más, pared aórtica no definida, existencia de zonas de diferente

densidad dentro del trombo mural y pérdida del espacio aortovertebral. En el aneurisma roto, la tomografía pone en evidencia la efracción de la pared aórtica, hematomas periaórticos o paraaórticos, erosión de cuerpos vertebrales o la presencia de fístulas (aortoentérica, aortocava).

Si bien la resonancia magnética por imagen puede brindar una información más detallada de los aneurismas abdominales, en la actualidad este método no ofrece ventajas prácticas sobre la ecografía o la tomografía.

Una vez que el aneurisma de aorta abdominal ha sido reconocido y el paciente considerado un candidato para la cirugía, muchos cirujanos requieren un estudio aortográfico convencional o una aortografía por sustracción digital para planear la operación. Existe un debate entre los cirujanos respecto de la aortografía preoperatoria; algunos utilizan el procedimiento de rutina, otros nunca y otros, por fin, en forma selectiva. Si no existen contraindicaciones, la aortografía debe realizarse en los casos en que se sospecha una extensión suprarrenal o yuxtarenal del aneurisma, cuando se sospecha una hipertensión de origen renovascular o una nefropatía isquémica, o una estenosis de la arteria mesentérica, o en presencia de enfermedad oclusiva iliofemoral asociada.

Complicaciones

Ruptura. Si un paciente vive lo suficiente con un aneurisma de aorta abdominal, la ruptura del mismo es inevitable. Estes y Szilagyi y col. intentaron definir la historia natural de los aneurismas de aorta abdominal no tratados antes de la reparación aórtica. La supervivencia a cinco años de los pacientes no tratados en los dos estudios fue de 19 y 17%, respectivamente; 63 y 35% de las muertes fueron a consecuencia de la ruptura aórtica.

Los factores de riesgo para la ruptura incluyen el diámetro inicial del aneurisma, la hipertensión arterial y la presencia de EPOC. Aunque el 15 al 20% de los aneurismas pequeños no se expanden substancialmente, el 80% aumenta de diámetro progresivamente y aproximadamente el 20% aumenta más de 0,5 cm por año. No es posible predecir la velocidad de expansión en un paciente individual; algunos aneurismas permanecen estables por años y otros crecen rápidamente.

A partir de los estudios clínicos, se ha establecido que en los aneurismas abdominales de menos de 2,5 cm de diá-



Fig. 36/14. Ecografía de abdomen.
Aneurisma de aorta abdominal.

metro el riesgo de ruptura a cinco años es de 0%; para los aneurismas de 3,5 a 4,9 cm, de 5%; y para aneurismas de más de 5 cm, del 25%. El riesgo de ruptura es mayor para las mujeres.

Aunque el diagnóstico de ruptura aneurismática parece obvio, la clásica tríada de hipotensión, dolor lumbar y presencia de una masa pulsátil abdominal está presente en sólo la mitad de los pacientes. En presencia de un aneurisma abdominal aórtico conocido, sin embargo, cualquiera de los síntomas precedentes hace necesaria una operación inmediata sin exámenes confirmatorios tales como la ultrasonografía o la tomografía computada. En alrededor del 30% de los pacientes el diagnóstico se equivoca, confundiendo con cólico renal, diverticulitis o hemorragia digestiva.

Un aneurisma de aorta abdominal se puede presentar en forma aguda con la característica patente de dolor antes de que se produzca la ruptura. Debido a que en este momento pueden no existir cambios hemodinámicos, el diagnóstico se debe basar en la presencia de una masa pulsátil en el examen físico o en los estudios por imágenes. En el paciente hemodinámicamente estable con un diagnóstico incierto, una tomografía de abdomen no solamente documentará la presencia y la extensión del aneurisma, sino que también puede demostrar el hematoma extramural o una ruptura. Los aneurismas con síntomas agudos deben ser considerados inestables, y aun en ausencia de una evidencia por tomografía de efracción, deben ser evaluados y operados en forma expeditiva.

La mayoría de los aneurismas se rompen en el retroperitoneo izquierdo. Aunque el paciente presenta un shock hipovolémico, la exsanguinación no es de regla, debido a que se produce un coágulo y el retroperitoneo produce un taponamiento. En la medida en que el paciente esté consciente y tenga una aceptable perfusión periférica, no es recomendable realizar una resucitación vigorosa con aporte de volemia antes de proceder a la reparación quirúrgica. En base a la experiencia en pacientes con trauma, se ha propuesto mantener una presión arterial sistólica en el rango de 50-70 mm Hg utilizando pequeños volúmenes de sangre o cristaloides hasta proceder al clampeo aórtico; la resucitación vigorosa antes de dicho clampeo puede resultar en una extensión catastrófica del sangrado retroperitoneal. *En un paciente inestable hemodinámicamente, con sospecha de aneurisma roto de aorta abdominal, se impone la cirugía sin necesidad de realizar exámenes de confirmación ni una resucitación vigorosa.*

Embolización. La presencia de trombos intraluminales es habitual en los pacientes con aneurismas de aorta abdominal, y no es infrecuente que alguno de estos trombos se

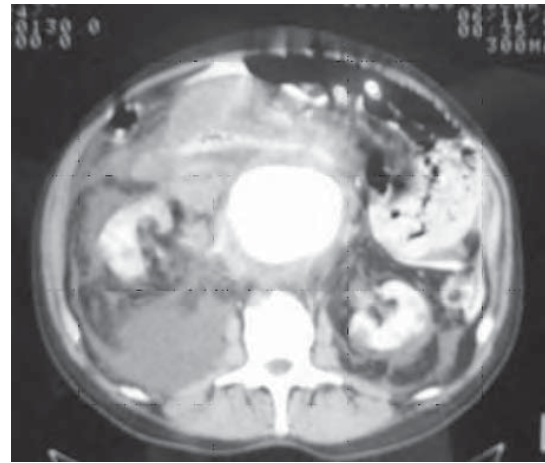


Fig. 36/15. Tomografía de abdomen en paciente con aneurisma de aorta abdominal complicado.

desprenda y produzca embolias periféricas. Una complicación no frecuente pero que se debe reconocer es la embolización múltiple con émbolos colessterolínicos a partir de un aneurisma abdominal en el momento de la realización de una aortografía. El cuadro clínico se caracteriza por la aparición de múltiples embolias en ambos miembros inferiores, bajo formas de petequias o zonas de mayor diámetro, de predominio distal y dolorosas. El pronóstico de esta complicación es bueno, y excepcionalmente se producen fenómenos isquémicos distales de cierta magnitud clínica.

Fístula aortocava. Rara vez, el aneurisma se presenta con una fístula aortocava con o sin una ruptura retroperitoneal. Esto puede ser clínicamente evidente por edema en la mitad inferior del cuerpo, por un soplo abdominal continuo y rudo, o por evidencias de insuficiencia cardíaca congestiva de alto débito. La fístula puede estar parcial o totalmente ocluida por trombos. Puede ser descubierta por la aparición de sangre oscura al abrir el aneurisma. En estos casos es necesario realizar el control manual temporario de la fístula desde dentro del aneurisma y el cierre con sutura, también desde dentro del aneurisma, antes de poder continuar con el reparo de la lesión arterial.

Pronóstico

El pronóstico del aneurisma de aorta abdominal está determinado por el momento en el cual se trata quirúrgicamente. La probabilidad de supervivencia está inversamente relacionada con el tamaño del aneurisma, con una incidencia de mortalidad a los tres años de alrededor del 10% para los aneurismas de 3 a 4 cm de diámetro, ascendiendo al 80% para los aneurismas de 5 a 10 cm de diámetro.

La reconstrucción aórtica electiva es una operación segura. En conjunto con una adecuada preparación preoperatoria y cuidado posoperatorio, la mortalidad en las últimas cuatro décadas se ha reducido del 20 al 4%. El resultado del tratamiento depende del momento de la operación, la condición del paciente, la complejidad técnica del procedimiento y la experiencia del cirujano.

La ruptura del aneurisma se asocia con una elevada mortalidad, que alcanza al 80% cuando se considera la población total de pacientes comprometidos, y aproximadamente al 50% de aquellos que pueden llegar al hospital en tiempo para una intervención quirúrgica.

Ernst revisó los resultados de la cirugía en aneurismas de aorta abdominal no complicados y rotos, desde el año 1981 hasta el año 1992. En los pacientes no complicados,

sobre 13 series evaluadas con un total de 6.488 pacientes, la mortalidad global fue del 4,0% (1,4 a 6,5). Por su parte, sobre 15 series de pacientes operados luego de la ruptura del aneurisma, que incluyeron 1.731 pacientes, la mortalidad alcanzó al 49% (23 al 69). El incremento en 12 veces de la mortalidad operatoria de los aneurismas rotos en comparación con los no rotos establece claramente que el mayor énfasis debe ser puesto en identificar y reparar las lesiones asintomáticas.

Back y col. estudiaron la mortalidad perioperatorio en 459 pacientes en un periodo de cuatro años con un seguimiento de 54 meses luego de una cirugía vascular mayor. Un cuarto de las muertes en este estudio fueron atribuidas directamente a eventos cardiacos. En una revisión reciente se comprobó que la edad, el APACHE II, la operación de emergencia, y la presencia de patología cardiaca previa, se asocian en forma independiente con el aumento de la mortalidad. Un predictor postoperatorio válido de eventos cardiacos y mortalidad es el aumento de la troponina I en el postoperatorio.

Tratamiento

El único tratamiento reconocidamente efectivo para los aneurismas aórticos es el quirúrgico. El propósito de la reparación electiva de los aneurismas de aorta abdominal es prevenir la muerte por ruptura, haciendo la decisión de la reparación dependiente de la estimación clínica del riesgo de ruptura versus el riesgo operatorio para el paciente individual. En pacientes asintomáticos, el predictor más exacto de ruptura es el tamaño del aneurisma determinado por un método de imágenes, con un riesgo estimado de menos del 2% para los aneurismas de 30 a 40 mm de diámetro, hasta entre el 20 al 40% para los aneurismas de más de 50 mm de diámetro. En dos estudios prospectivos a gran escala, el *United Kingdom Small Aneurysm Trial* y el *US Veterans Affairs Aneurysm Detection and Management (ADAM) Study*, se randomizaron pacientes con aneurismas de menos de 55 mm de diámetro en dos grupos: reparación quirúrgica inmediata o control por imágenes cada seis meses por ultrasonografía, con reparación en este último grupo de aquellos que se expandían por encima de 55 mm de diámetro o producían síntomas. Los resultados de ambos estudios demuestran que la reparación electiva de los aneurismas de aorta abdominal puede ser diferida con seguridad hasta que el tamaño del aneurisma alcance 55 mm de diámetro, siempre que la decisión de esperar se acompañe de un seguimiento frecuente para identificar los pacientes en los cuales la reparación está indicada.

Las contraindicaciones para la reconstrucción aórtica electiva incluyen el infarto agudo de miocardio dentro de

los seis meses precedentes, insuficiencia cardiaca congestiva intratable, angina de pecho intratable, insuficiencia respiratoria severa, insuficiencia renal crónica severa, ACV con secuela incapacitante, y expectativa de vida menor de dos años. Estas contraindicaciones no son operativas en presencia de una complicación hemorrágica o riesgo inmediato de ella.

Las complicaciones inmediatas luego de la cirugía electiva incluyen eventos cardiacos con isquemia, arritmias e insuficiencia cardiaca congestiva (15%), insuficiencia respiratoria (8%), daño renal (6%), sangrado (4%), tromboembolismo distal (3%) e infección de la herida (2%). Complicaciones menos frecuentes son colitis isquémica, ACV y paraplejía o paraparesia.

Las complicaciones posoperatorias tardías incluyen infección del injerto, fístula aortoentérica, oclusión del injerto y aneurismas de la anastomosis. Estas complicaciones ocurren entre los tres y los cinco años luego de la reconstrucción aórtica y pueden adicionar un 2% a la mortalidad total.

La revisión de 104 casos de aneurismas de aorta abdominal rotos reparados por vía retroperitoneal izquierda permitió comprobar una mortalidad de sólo el 28%, comparado con la técnica transabdominal, en la cual la mortalidad alcanza al 50% en la mayoría de las series.

En la actualidad, se puede recurrir al tratamiento endovascular de los aneurismas de la aorta abdominal mediante el implante de un injerto. En 1991, Parodi describió la primera colocación con éxito de un injerto en un paciente con un aneurisma intrarenal. El injerto es colocado a través de la arteria femoral y luego asegurado a la aorta por encima y por debajo del aneurisma (Fig. 36/16). El procedimiento reduce el riesgo de muchas complicaciones perioperatorias, así como la estadía y los costos hospitalarios. Se estima que en el año 2005 se realizaron en EE.UU. 20.000 procedimientos de reparación endovascular, lo cual representaba alrededor del 36% de todos los procedimientos de reparación de los aneurismas de aorta abdominal. En Europa, esta cifra alcanzaba al 15% de todos los procedimientos de reparación. En la Tabla 36/2 se indican las ventajas y limitaciones de los injertos endovasculares aórticos.

Los principales factores que determinan la técnica de reparación de los aneurismas de aorta abdominal son de índole anatómica. La reparación endovascular no es una opción satisfactoria si los aneurismas se extienden a nivel yuxtarenal, pararenal o suprarrenal, si se asocian con un cuello mayor de 28 mm de diámetro o una angulación de más de 120° a dicho nivel, o si se asocian con trombos laminados dentro del sitio propuesto para la fijación del injerto. Los pacientes con enfermedad ilíaca, femoral o renal concomitante tampoco son buenos candidatos para el tratamiento endovascular. Por

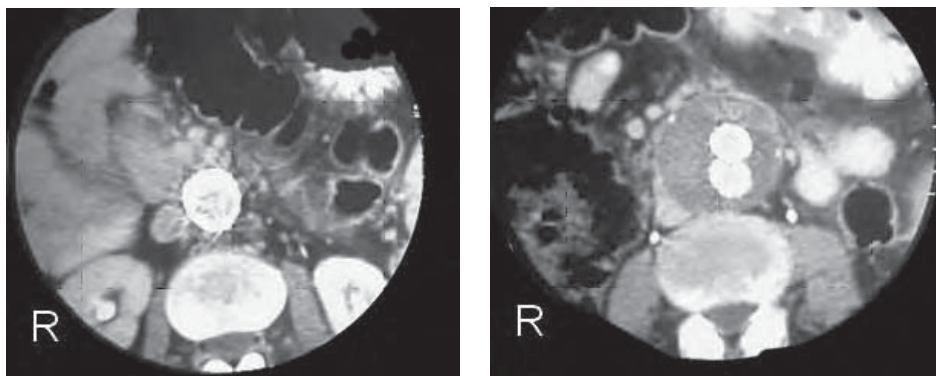


Fig. 36/16. Injerto endovascular en paciente con aneurisma de aorta abdominal.

Tabla 36/2. Ventajas y limitaciones de los injertos endovasculares aórticos.

Ventajas	Limitaciones
Mínimamente invasivo	Restricciones y políticas institucionales
Menos doloroso	Limitada disponibilidad y accesibilidad
Rápida recuperación	No disponible comercialmente en todos los países
Alternativa en pacientes de alto riesgo	Requerimiento de una anatomía adecuada
Menos complicaciones perioperatorias	Limitado número de operadores entrenados
Util en situaciones de emergencia	Falta de un adecuado seguimiento a largo tiempo
Tratamiento rápido y simple	Paliativo más que curativo

último, la experiencia del equipo actuante es fundamental en la decisión de la metodología a implementar.

Diversos estudios multicéntricos (DREAM, EVAR-1, OVER y ACE) han comparado los resultados del tratamiento endovascular con los del tratamiento quirúrgico, en grupos seleccionados de pacientes con aneurismas no complicados de la aorta abdominal. Como ejemplo, el estudio DREAM -Dutch Randomized Endovascular Aneurysm Management Trial Group- comparó ambos tratamientos en pacientes con aneurismas de al menos 5 cm de diámetro, y que fueron considerados candidatos para cualquiera de los tratamientos. La reparación endovascular resultó más eficiente en el sentido de tener menor morbilidad y mortalidad. En efecto, la incidencia combinada de mortalidad operatoria y complicaciones severas fue del 9,8% en el grupo de cirugía en comparación con el 4,7% en el grupo de reparación endovascular. A resultados similares se arribó en los otros estudios.

La mayoría de las complicaciones asociadas con la reparación endovascular son menores y pueden ser adecuadamente reconocidas o tratadas con procedimientos intervencionistas adicionales. Algunas complicaciones se producen durante o inmediatamente después del procedimiento, mientras que otras sólo aparecen durante los controles sucesivos. La complicación más específica es la producción de una endoperdida (*endoleaks*), que tiene sustancial significación clínica debido a que aumenta el riesgo de hacerse sintomática o conducir a la ruptura del aneurisma. La endoperdida describe la continuación del flujo sanguíneo a nivel de la porción extrainjerto del aneurisma; este flujo aumenta el tamaño del saco aneurismático con riesgo eventual de ruptura. Otras complicaciones incluyen la producción de hematomas, linfocelos, infección, embolización, disección vascular, oclusión arterial con isquemia de los miembros, etc.

En los últimos años se han estudiado nuevas opciones terapéuticas en pacientes que no son candidatos para la reparación de los aneurismas abdominales, en particular pacientes con aneurismas muy pequeños como para requerir tratamiento o pacientes con aneurismas grandes que presentan un alto riesgo para cualquier procedimiento. En base a los conocimientos actuales sobre el rol de las metaloproteinasas (MMP) de la matriz en el desarrollo de la enfermedad aneurismática y los resultados de los estudios en animales, se ha propuesto que la inhibición de dichas metaloproteinasas podría ser una opción terapéutica adecuada. El uso de los derivados de la tetraciclina parece ser una de las estrategias clínicas aplicables, debido a que la doxiciclina se ha demostrado que inhibe en forma selectiva a las MMP, pudiendo de este modo detener el crecimiento del aneurisma. Se necesitan nuevos estudios clínicos para evaluar los efectos a largo tiempo de la doxiciclina en el tratamiento de los aneurismas aórticos.

Manejo posoperatorio

Debido a la inestabilidad clínica y al riesgo de complicacio-

nes posoperatorias que presentan los pacientes operados de aneurismas de aorta, en particular si éstos estaban rotos en el momento de la cirugía, es que deben ser controlados en el período posoperatorio inmediato en UTI. Las complicaciones que pueden presentar estos pacientes pueden estar directamente relacionadas con el aneurisma intervenido, o ser comunes a cualquier otro paciente crítico que ingresa a la unidad.

Modificaciones hemodinámicas en la cirugía de la aorta. La reparación quirúrgica de un aneurisma de aorta abdominal involucra el clampeo de la arteria, la ligadura de arterias lumbares y o de la mesentérica inferior que pueden sangrar dentro del saco, y la sutura de un injerto protésico para reemplazar la cavidad aneurismática, seguido por el desclampeo. Los pacientes generalmente reciben heparina antes del clampeo para prevenir la formación de coágulos. La respuesta inicial al clampeo de la aorta es la hipertensión arterial debido a la impedancia del flujo aórtico, sin efectos significativos sobre la frecuencia cardíaca. Cuanto más proximal se coloque el clamp sobre la aorta mayor será el aumento de la presión arterial y mayor el impacto sobre la circulación visceral. El clampeo infrarenal puede aumentar la presión arterial en un 7 a 10% con un aumento tanto de la precarga como de la poscarga. Los efectos sobre las presiones de lleno cardíaco son variables, y el volumen minuto cardíaco puede disminuir en un 9 a 33%. El clampeo infrarenal generalmente es bien tolerado en pacientes con buena función ventricular, pero en presencia de una disfunción significativa puede precipitar isquemia y falla cardíaca. El clampeo infrarenal también disminuye el flujo renal en un 40%, pudiendo producir fallo renal. En contraste, el clampeo supracelíaco puede aumentar la presión arterial en un 54% y la presión de lleno ventricular izquierdo en un 38%, disminuyendo la fracción de eyección en un 38%. El riesgo de lesión renal es mayor con el clampeo suprarrenal, y aumenta con la duración del mismo.

El retiro del clamp de la aorta causa una reducción de la presión arterial debido a la disminución abrupta de la resistencia vascular sistémica, y a la hipovolemia central secundaria al secuestro de sangre en los tejidos reperfundidos. Existe también una lesión por reperfusión con acidemia, y liberación de vasodilatadores y depresores del miocardio. La severidad de la injuria por reperfusión está determinada por el nivel y duración del clampeo aórtico. Los pacientes deben recibir un aporte de volumen antes del desclampeo, dependiendo dicho volumen de la pérdida sanguínea intraoperatoria. El empleo selectivo de vasopresores de acción corta puede ser requerido para mantener la presión arterial. La pérdida de volumen en este punto puede ser muy significativa. La aorta debe ser desclampeada lentamente con una adecuada comunicación entre el cirujano y el anestesiista para evitar la hipotensión súbita. A los efectos de optimizar el cuidado en terapia intensiva, es crítico que el intensivista conozca

donde fue colocado el clamp, el tiempo total de clampeo, la presencia de episodios de hipotensión intraoperatoria, la pérdida total de sangre, el volumen de fluidos reemplazado, y la temperatura central al final de la cirugía.

A continuación se hará referencia a las complicaciones más comunes relacionadas directamente con la reparación del aneurisma.

Complicaciones cardíacas. En un estudio multicéntrico canadiense se comprobó que las complicaciones cardíacas son responsable del 62,5% de todas las muertes que siguen a la reparación de los aneurismas de aorta. Si bien existe un amplio espectro de alteraciones cardíacas que pueden presentarse en el postoperatorio, las más importantes por su incidencia y morbilidad son el infarto agudo de miocardio, la insuficiencia cardíaca congestiva y las arritmias. La incidencia de las mismas varía entre las distintas series.

La isquemia de miocardio y el infarto de miocardio postoperatorio constituyen los mayores contribuyentes a la morbilidad, mortalidad y prolongación de la estadía en pacientes sometidos a cirugía de la aorta. Se ha estimado que la prevalencia de enfermedad arterial coronaria en pacientes sometidos a cirugía vascular mayor alcanza al 50%. A pesar de esto, no existen evidencias que la revascularización coronaria previa a la cirugía mejore el pronóstico a largo plazo.

Las guías del American Heart Association y el American College of Cardiology recomiendan el empleo rutinario de β bloqueantes en pacientes con factores de riesgo coronario que van a ser sometidos a cirugía vascular. Esta metodología se asocia con una reducción de la mortalidad de hasta el 90% en algunos estudios. Se debe tener presente que los pacientes que reciben β bloqueantes en el preoperatorio, deben recibir un β bloqueante intravenoso inmediatamente después de la cirugía.

Complicaciones respiratorias. La reparación electiva de los aneurismas de la aorta abdominal se asocia con una incidencia relevante de complicaciones postoperatorias en el 1 al 15% de los pacientes, representando las complicaciones pulmonares el 8 al 45% de las mismas. Ello se debe en parte a la estrecha asociación epidemiológica existente entre el aneurisma de aorta, el hábito de fumar y la EPOC. Factores de riesgo adicionales incluyen pacientes en Clase ASA IV, edad mayor de 70 años, obesidad, y requerimiento de más de seis litros de soluciones durante el procedimiento de reparación.

Existen al menos dos mecanismos por los cuales la cirugía aórtica puede interferir con la función respiratoria. Uno es común a cualquier intervención abdominal, que reduce la eficacia de los músculos respiratorios y disminuye la capacidad residual funcional y la capacidad vital. El otro es específico del tipo de cirugía y es debido al clampeo aórtico y a la isquemia/reperfusión de la parte inferior del organismo, que tiende a aumentar la elastancia pulmonar.

Se utilizan dos técnicas diferentes, la retroperitoneal y la transperitoneal, para la reparación de los aneurismas de la aorta abdominal. Se ha sugerido que la vía retroperitoneal podría tener menor morbilidad perioperatoria, menor tiempo de estadía en UTI y menor mortalidad. Por ello, se ha recomendado esta técnica para el tratamiento de pacientes con EPOC, y generalmente para aquellos de alto riesgo, en parte por la propuesta menor incidencia de morbilidad general y de complicaciones pulmonares en particular. Sin embargo, otros estudios no han confirmado estos resultados.

Insuficiencia renal aguda. La disfunción renal ocurre en menos del 8% de los pacientes sometidos a cirugía electiva de reparación de aneurismas de aorta abdominal, siendo

mucho más frecuente en pacientes que han sufrido la rotura del aneurisma, presentándose entre el 25 y el 65% de los casos en las distintas series. Los mecanismos de lesión renal incluyen la necrosis tubular aguda secundaria a la isquemia; y la nefrotoxicidad de las sustancias de contraste, antibióticos o hemoglobinuria posttransfusional, en particular actuando sobre un riñón isquémico. Hasta un 40% de los pacientes que presentan esta complicación requerirán de un método de depuración extracorpórea.

Una situación particularmente característica se plantea en pacientes con sangrado retroperitoneal posoperatorio y aumento de la presión intraabdominal, que presentan oliguria como manifestación destacada del síndrome compartimental que ello genera. En estos casos, la evacuación del hematoma es suficiente para restablecer la diuresis.

Infección de la prótesis. Es una complicación poco habitual, que suele afectar hasta un 6% de los enfermos, y que en general se hace evidente en forma tardía. Los microorganismos implicados con más frecuencia son *S. epidermidis*, *S. aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Pseudomonas*, *Serratia* y *Enterobacter* y, en ocasiones, hongos. La infección puede producirse de tres maneras. Primero, el injerto puede contaminarse en el momento de la colocación o en procedimientos subsecuentes tales como la reparación del injerto o durante una arteriografía. Segundo, la infección puede aparecer como consecuencia de la diseminación de una infección adyacente. Las infecciones tempranas tienden a resultar de infecciones de los tejidos blandos. Finalmente, una siembra hematógena de una infección a distancia puede producir una localización bacteriana en el injerto.

En una serie retrospectiva, la infección de los injertos se produjo tardíamente, más de 60 días después de la operación, en el 76% de los pacientes. Muchos pacientes presentan síntomas de infección del injerto por dos o más meses antes de que se establezca el diagnóstico. Los pacientes con infecciones aortofemorales pueden presentar un tracto sinusal o una masa inflamatoria en la región inguinal, habitualmente sin fiebre. Signos y síntomas poco frecuentes incluyen obstrucción con la resultante isquemia o necrosis, embolia séptica o una fístula aortoentérica con sangrado escaso e intermitente o una hemorragia masiva gastrointestinal.

El diagnóstico puede ser muy difícil como resultado de la inespecificidad de los síntomas y signos. Si la infección no involucra la luz del injerto, los cultivos de sangre generalmente son negativos. Los métodos de diagnóstico propuestos incluyen la ecografía, la tomografía computada, la resonancia magnética, la angiografía y la exploración quirúrgica. La TAC y la RMI son útiles para la detección de signos locales y para determinar la extensión de la infección. Se pueden reconocer abscesos en la adyacencia de la prótesis, pseudoaneurismas, colecciones fluidas perivasculares o una masa inflamatoria. El examen más sensible es la centellografía, pudiendo utilizarse como marcador el HMPAO 99mTc-con leucocitos marcados, o más recientemente, el Infecton, que es una molécula de ciprofloxacina cargada con 99mTc con alta afinidad por el tejido con infección (Fig. 36/17).

La morbilidad y mortalidad asociada con la infección del injerto es significativa, por lo que se debe poner la mayor atención en evitar la contaminación del mismo en el momento del emplazamiento. El tratamiento de la infección protésica habitualmente involucra una excisión completa del injerto y el reemplazo *in situ* con un tejido autólogo, injertos impregnados con antibióticos, o la confección de un bypass extraanatómico con eliminación completa de la prótesis.

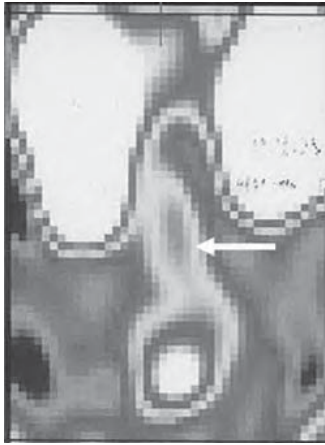


Fig. 36/17. Imagen de captación de ciprofloxacina- ^{99m}Tc en una infección de una prótesis aórtica.

Complicaciones gastrointestinales. El ileo paralítico es común luego de la cirugía aórtica debido a la manipulación del intestino y al secuestro de fluidos. Se ha demostrado que la función intestinal retorna más rápidamente luego de la cirugía por vía retroperitoneal que en aquellos casos en que se utiliza la vía transperitoneal.

Debido a la interrupción de la circulación colónica, en los aneurismas de aorta abdominal rotos se pueden producir infartos transmurales en el hemicolon izquierdo hasta en el 1-2% de los casos, lo que hace necesaria la resección del mismo. En estos pacientes, el colon es muy vulnerable a la necrosis isquémica por hipoperfusión tisular, no sólo por afectación anatómica directa, sino también por la enfermedad vascular oclusiva que suele coexistir.

Los síntomas pueden ser discretos cuando la lesión sólo afecta a la mucosa, siendo recomendable realizar un estudio colonoscópico ante cualquier sospecha clínica. El retraso en el tiempo de la resección del segmento isquémico se asocia con extensión de la necrosis, con posible perforación y peritonitis. En ocasiones el cuadro clínico es muy llamativo, con acidosis metabólica, ileo paralítico y signos de peritonitis. Recientemente se ha destacado el valor del dosaje de D-lactato, producto de degradación de los metabolitos de las bacterias del colon, para establecer precozmente la presencia de isquemia de este órgano.

Los pacientes con necrosis de toda la extensión de la pared colónica requieren una cirugía exploratoria y la resección del órgano infartado, mientras que los pacientes con isquemia limitada a la mucosa generalmente se recuperan con adecuada hidratación, antibióticos y reposo intestinal.

Hemorragia. Si bien esta complicación puede reconocerse ya en el quirófano, en ocasiones se pone de manifiesto horas después del ingreso a UTI. Clínicamente puede detectarse mediante un aumento del perímetro abdominal, signos de peritonitis, anemia progresiva e hipotensión, hasta producir inestabilidad hemodinámica. Ya se destacó la posibilidad de formación de un hematoma retroperitoneal con manifestaciones de síndrome compartimental, en especial oliguria y deterioro de la función respiratoria. El sangrado puede provenir de la cava inferior, venas ilíacas y, más raramente, de arterias lumbares.

Si la pérdida sanguínea no puede controlarse por la identificación y corrección de un defecto específico de la coagulación, es necesaria una reexploración quirúrgica inmediata en busca de la causa técnica de la persistencia de la hemorragia.

Teniendo en cuenta la elevada prevalencia de isquemia

de miocardio y de sangrado persistente en pacientes con cirugía de la aorta, es recomendable mantener una hemoglobina de al menos 80-100 g/L en el periodo posoperatorio inmediato.

Embolias periféricas. Todos los aneurismas tienen restos ateromatosos y coágulos, por lo que las distintas estructuras vasculares distales presentan el riesgo de ser embolizadas durante el acto operatorio. Hasta un 10% de los pacientes intervenidos de un aneurisma abdominal roto pueden presentar una embolia periférica. En la actualidad se perfunde heparina intravascular durante el acto quirúrgico con la finalidad de prevenir la isquemia distal; no obstante ello, en ocasiones es necesario recurrir a la utilización de un balón de Fogarty para lograr la desobstrucción mecánica.

En algunas oportunidades aparecen signos de isquemia cutánea, con palidez, frialdad, dolor y áreas equimóticas múltiples en la piel, pero con pulsos arteriales conservados, lo cual corresponde a una embolización microvascular. Esta situación por lo general se resuelve favorablemente, aunque en ocasiones puede ser necesario realizar alguna amputación distal.

Lesión neurológica. La sangre llega a la médula espinal del área abdominal a partir de la arteria radicular de Adamkiewicz, que nace de la arteria espinal anterior a nivel de D8 a L1. La lesión de esta arteria radicular es frecuente en los aneurismas torácicos o toracoabdominales. La lesión de la misma, agravada por el estado de shock, provoca un síndrome de paraplejía, incontinencia rectal y urinaria, pérdida de la sensación al dolor y a la sensibilidad epicrítica, con conservación de la sensibilidad propioceptiva y a las vibraciones.

Shock por desclapado. Diversos mecanismos son responsables de la hipotensión que aparece en el momento del retiro de los clamps aórticos. Entre ellos se deben mencionar el inadecuado volumen circulante por secuestro a nivel distal, el ingreso brusco a la circulación de metabolitos tóxicos, potasio o sustancias vasoactivas provenientes de las zonas isquémicas, y la creación de un tercer espacio a nivel de los tejidos distales. Los principales métodos para prevenir el desarrollo de esta complicación son el empleo de un régimen agresivo de fluidos conjuntamente con un desclapaje gradual del vaso.

ENFERMEDAD OCLUSIVA AÓRTICA

La enfermedad oclusiva de la aorta puede ser crónica o aguda. La obstrucción aórtica crónica es causada en la mayoría de los casos por una enfermedad aterosclerótica periférica avanzada. Las arteritis inflamatorias son una causa rara de obstrucción crónica. La oclusión aórtica aguda es infrecuente, e invariablemente se produce como resultado de un embolismo arterial o como consecuencia de la trombosis en el lugar de una placa aterosclerótica antigua. La insuficiencia arterial crónica rara vez representa una emergencia vascular, pero la oclusión aórtica aguda requiere un rápido reconocimiento y una intervención quirúrgica de emergencia.

Fisiopatología

La enfermedad aterosclerótica afecta a la aorta abdominal más frecuentemente que al segmento torácico, y es una enfermedad inflamatoria compleja de la íntima del vaso. El hábito de fumar, la hipertensión, la diabetes y la hipercolesterolemia son factores establecidos que contribuyen al desarrollo y a la severidad de la enfermedad aterosclerótica, siendo afectado el hombre más frecuentemente que la mujer.

La oclusión súbita de la aorta distal se produce habitualmente como consecuencia de la impactación de un gran émbolo en la bifurcación aórtica. Aproximadamente el 85% de estos émbolos son de origen cardíaco, más frecuentemente como complicación de una fibrilación auricular, enfermedad valvular o anomalías de la movilidad parietal ventricular en el contexto de un síndrome coronario agudo. Aproximadamente el 10% de todos los émbolos cardiogénicos se localizan en la aorta distal, con el potencial de ocluir completamente una o ambas arterias ilíacas. Las fuentes no cardíacas de émbolos incluyen trombos formados en la pared aórtica como consecuencia de la ruptura o ulceración de una placa aterosclerótica, aneurismas, o sitios anastomóticos de cirugía vascular previa, en particular en pacientes con estados hipercoagulables.

Diagnóstico

Los pacientes con insuficiencia aortoiliaca crónica progresiva manifiestan dolor en las pantorrillas, muslos y dorso del pie, generalmente exacerbado por el ejercicio y que cede cuando se suspende este. Ocasionalmente sólo describen debilidad en una distribución similar. En los casos de enfermedad avanzada, este síndrome de claudicación progresa a un dolor de reposo.

La oclusión aguda de la aorta distal y de las arterias ilíacas habitualmente resulta en cierta modificación del color, palidez, parestesias, parálisis o ausencia de pulsos en las extremidades inferiores. El comienzo de los síntomas es súbito, reflejando la oclusión aguda del vaso y la falta de circulación colateral a este nivel del sistema arterial. La pérdida de fuerza motora y las alteraciones sensoriales en las extremidades inferiores generalmente se combinan con dolor isquémico en la raíz de los miembros y en la región lumbosacra, lo que produce la impresión clínica de un episodio medular agudo. La isquemia irreversible de los tejidos distales comienza aproximadamente seis horas después de la oclusión, lo que hace imperativo el diagnóstico y tratamiento inmediato de este tipo de emergencia médica.

El diagnóstico debe sospecharse ante la ausencia de pulsos en las extremidades inferiores a nivel de los territorios femoral, poplíteo, tibial posterior y pedio, aunque la presencia de alguno de estos pulsos no descarta totalmente la enfermedad. En la oclusión aguda, la presencia de dolor y palidez son signos iniciales de isquemia, y la preservación de la sensación al contacto es indicativa de viabilidad tisular. La anestesia completa y la parálisis son signos ominosos de isquemia neuromuscular potencialmente irreversible.

El juicio clínico es habitualmente suficiente para el diagnóstico de la oclusión aórtica aguda, pero una serie de modalidades de diagnóstico por imágenes pueden contribuir a establecer la magnitud de la lesión. El examen Doppler ultrasónico es sencillo, se realiza a la cabecera del paciente y puede proveer un diagnóstico rápido de la permeabilidad de la aorta abdominal y de la bifurcación ilíaca. El ecocardiograma transesofágico es un medio adecuado para reconocer trombos en las cavidades cardíacas y en la aorta torácica. La angiografía por sustracción digital es un método efectivo para reconocer en toda su magnitud la lesión de la aorta y de sus ramas.

Tratamiento

La oclusión aórtica aguda es una emergencia quirúrgica que requiere una inmediata solución. Si no existen contraindicaciones, se debe administrar heparina para minimizar la propagación del coágulo, y en el caso de un embolismo,

prevenir la recurrencia. El bypass aortobifemoral es el procedimiento de elección para la enfermedad aortoiliaca. Si se sospecha una fuente embolígena de la oclusión, se puede recurrir a la embolectomía con un catéter de Fogarty.

ANEURISMA INFECCIOSO O PSEUDOANEURISMA

Los aneurismas aórticos infecciosos son muy infrecuentes, con una incidencia entre 0,06 y 2,6%. Los aneurismas infectados o micóticos de la aorta resultan de la debilitación o disrupción de la pared aórtica por un proceso infeccioso, representando en realidad un aneurisma falso o pseudoaneurisma. El proceso de la destrucción de la pared vascular es relativamente lento, permitiendo la formación de una respuesta inflamatoria en la región periaórtica.

Durante la era preantibiótica la mayoría de los aneurismas infecciosos estaban relacionados con la endocarditis bacteriana, pero en la actualidad aproximadamente el 80% de los mismos son producidos por una arteritis bacteriana. Los organismos causales más comunes son el *S. aureus* y la *Salmonella*. El mecanismo patogénico es la infección por vía hematógena de los *vasa vasorum* de la pared arterial.

El diagnóstico clínico del aneurisma aórtico infectado se basa en la evidencia de una infección sistémica (fiebre, leucocitosis y bacteriemia) combinado con una masa pulsátil abdominal y dolor lumbar debido al pseudoaneurisma. Este último es una manifestación tardía de la enfermedad.

Los cultivos positivos en sangre sólo ocurren en el 70% de los casos. Como la aortitis infecciosa rara vez es sospechada clínicamente, el paciente puede presentarse con signos de sepsis y dolor inespecífico abdominal o lumbar. Los pacientes con tales síntomas son referidos para una TAC de abdomen para excluir abscesos abdominales, diverticulitis u otros focos infecciosos potenciales.

La tomografía es una técnica efectiva para la detección de los aneurismas infectados, pero el diagnóstico precoz de la aortitis infecciosa previo a la dilatación luminal es muy difícil. Los hallazgos tomográficos característicos se relacionan con el pseudoaneurisma, el cual se desarrolla rápidamente, en un período de varios días o semanas. Los aneurismas son habitualmente saculares, sin calcificación en la pared, y se pueden encontrar en localizaciones inusuales. Se han descrito lesiones asociadas como disrupción de una calcificación mural, gas paraaórtico, osteomielitis asociada, linfadenopatía e infartos renales. Recientemente se ha descrito la presencia de una hipodensidad entre la calcificación mural aórtica y los tejidos periaórticos como característico de la enfermedad.

La mortalidad alcanza al 70% cuando no son reconocidos y producen una ruptura aórtica o una sepsis. La sobrevida y el pronóstico a largo tiempo mejoran significativamente con el diagnóstico temprano y el tratamiento quirúrgico y con antibióticos.

El tratamiento es quirúrgico y generalmente complicado por la inestabilidad del paciente, la presencia de condiciones médicas coexistentes severas y la necesidad, especialmente en la infección de la aorta suprarenal, de colocar una prótesis en un campo infectado.

En la mayoría de los casos de infección de la aorta suprarenal, el reparo *in situ* de la arteria es la única posibilidad. En los pacientes con infección de la aorta infrarenal, siempre que sea posible conviene realizar, previo al abordaje del foco, un puente extraanatómico, habitualmente un axilobifemoral; y luego una laparotomía y excisión de la aorta

infrarenal. Esta metodología minimiza las complicaciones infecciosas del injerto.

BIBLIOGRAFÍA

- Armstrong W., Bach D., Carey L.: Clinical and echocardiographic findings in patients with suspected acute aortic dissection. *Am Heart J* 136:1051-1998
- Barkhordarian S., Dardik A.: Preoperative assessment and management to prevent complications during high risk vascular surgery. *Crit Care Med* 32(Suppl.):S174-2004
- Bortone A., De Cillis E., D Agostino D.: Endovascular treatment of thoracic aortic disease. *Circulation* 110 (Suppl II) S262-2004
- Bunt J.: Vascular graft infections. Armonk, Futura Publishing, 1994
- Chiappini B., Schepens M., Tan E.: Early and late outcomes of acute type A aortic dissection: analysis of risk factors in 487 consecutive patients. *European Heart J* 26:180-2005
- Coselli J.: Surgical treatment of thoracoabdominal aortic aneurysms. En Weimann S. (Edit.): Thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysm. Monduzzi Editore, Bologna 1994
- Coselli J., LeMaire S., Figueiredo L.: Paraplegia after thoracoabdominal aortic aneurysm repair: is dissection a risk factor? *Ann Thorac Surg* 63:28-1997
- Crawford E., Coselli J.: Thoracoabdominal aneurysms surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 3:300-1991
- Creager M., Jones D., Easton J.: Atherosclerotic vascular disease conference: medical decision making and therapy. *Circulation*: 109:2634-2004
- Dake M., Kato N., Michell R.: Endovascular stent-graft placement for the treatment of acute aortic dissection. *N Engl J Med* 340:1546-1999
- Dake M.: Aortic intramural haematoma: current therapeutic strategy. *Heart* 90:375-2004
- Darling R., Cordero J., Chang B.: Advances in surgical repair of ruptured abdominal aortic aneurysms. *Cardiovasc Surg* 4:720-1996
- Darrin Cluse W., Hallet J., Schaff H.: Improved prognosis of thoracic aortic aneurysms. *JAMA* 280:1926-1998
- Davies R., Goldstein L., Coady M.: Yearly rupture or dissection rates for thoracic aortic aneurysms: simple prediction based on size. *Ann Thorac Surg* 73:17-2002
- Dmowski A., Carey M.: Aortic dissection. *Am J Emerg Med* 17:372-1999
- Dosios T., Salemis N., Angouras D.: Blunt and penetrating trauma of the thoracic aorta and aortic arch branches: an autopsy study. *J Trauma* 49:696-2000
- Dutch Randomized Endovascular Aneurysm Management Trial Group (DREAM): A randomized trial comparing conventional and endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 351:1607-2004
- Dzsinich C., Glovicki P.: Protection of spinal cord during occlusion of the thoracoabdominal aorta. En Weimann S. (Edit.) Thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysm. Monduzzi Ed Milán. 1994
- Eggebrecht H., Nienaber C., Neuhauser M.: Endovascular stent-graft placement in aortic dissection: a meta-analysis. *European Heart J* 27:489-2006
- Eldrup-Jorgensen J., Hawkins R., Bredenberg C.: Abdominal vascular catastrophes. *Surg Clin North Amer* 77:1305-1997
- Erbel R., Zamorano J.: The aorta: aortic aneurysm, trauma, and dissection. *Crit Care Clin* 12:733-1996
- Erbel R., Eggebrecht H.: Aortic dimensions and the risk of dissection. *Heart* 92:137-2006
- Ernst C.: Abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med* 328:1167-1993
- Estrera A., Miller C., Safi H.: Outcomes of medical management of acute type B aortic dissection. *Circulation* 114 (Suppl I):I384-2006
- Evangelista A., Dominguez R., Sebastia C.: Prognostic value of clinical and morphologic findings in short-term evolution of aortic intramural hematoma. Therapeutic implications. *European Heart J* 25:81-2004
- EVAR Trial Participants: Comparison of endovascular aneurysm repair with open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1). *Lancet* 364:843-2004
- Farooq M., Freischlag J., Seabrook G.: Effect of the duration of symptoms, transport time, and length of emergency room stay on morbidity and mortality in patients with ruptured abdominal aortic aneurysms. *Surgery* 119:9-1996
- Francois C., Carr J.: MRI of the thoracic aorta. *Cardiol Clin* 25:171-2007
- Gandelman G., Frishman W., Wiese C.: Intravascular device infections: epidemiology, diagnosis and management. *Cardiology in Review* 15:13-2007
- Gaul C., Dietrich W., Friedrich I.: Neurological symptoms in type A aortic dissections. *Stroke* 38:292-2007
- Gowda R., Misra D., Tranbaugh R.: Endovascular stent grafting of descending thoracic aortic aneurysms. *Chest* 124:714-2003
- Grabenwoger M., Ehrlich M.: Thoracoabdominal aneurysm repair. *J Cardiac Surg* 9:679-1994
- Greenhalgh R., Brown L., Kwong G.: Comparison of endovascular aneurysm repair with open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1), 30-day operative mortality results: randomised controlled trial. *Lancet* 364:843-2004
- Hagan P., Nienaber C., Isselbacher E.: The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD), new insights into an old disease. *JAMA* 283:897-2000
- Hallett J., Bower T., Cherry K.: Selection and preparation of high risk patients for repair of abdominal aortic aneurysms. *Mayo Clin Proc* 69:763-1994
- Hojer J.: Diagnosis of acute symptomatic aortic aneurysms: ultrasonography an important tool. *J Internal Med* 232:427-1992
- Homme J., Aubry M., Edwards W.: Surgical pathology of the ascending aorta: a clinicopathologic study of 513 cases. *Am J Surg Pathol* 30:1159-2006
- Ince H., Nienaber Ch.: Etiology, pathogenesis and management of thoracic aortic aneurysm. *Nature Clin Prac Cardiovasc Med* 4:418-2007
- Isselbacher E.: Thoracic and abdominal aortic aneurysms. *Circulation* 111:816-2005
- Kallenbach K., Oelze T., Salcher R.: Evolving strategies for treatment of acute aortic dissection type A. *Circulation* 110 (Suppl II) S243-2004
- Katzen B., Dake M., MacLean A.: Endovascular repair of abdominal and thoracic aortic aneurysms. *Circulation* 112:1663-2005
- Kern J., Matsumoto A., Tribble C.: Thoracic aortic endografting is the treatment of choice for elderly patients with thoracic aortic disease. *Ann Surg* 243:815-2006
- Khan I.: Clinical manifestations of aortic dissection. *J Clin Basic Cardiol* 4:265-2001
- Khan K., Nair C.: Clinical, diagnostic and management perspectives or aortic dissection. *Chest* 122:311-2002
- Knaut A., Cleveland J.: Aortic emergencies. *Emerg Med Clin N Am* 21:817-2003
- Kompas M.: Does this patient have an acute thoracic aortic dissection? *JAMA* 287:2262-2002
- Kodolitsch Y., Schwartz A., Nienaber C.: Clinical prediction of acute aortic dissection. *Arch Intern Med* 160:2977-2000
- Ledbetter S., Stuk J., Kaufman J.: Helical (spiral) CT in the evaluation of emergent thoracic aortic syndromes. *Radiol Clin North Amer* 37:575-1999
- Lederle F., Wilson S., Johnson G. and The Aneurysm Detection and Management (ADAM) Veterans Affairs Cooperative Study Investigators: A comparison of immediate repair and imaging surveillance of small abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 346:1437-2002
- Lederle F.: Ultrasonographic screening for abdominal aortic aneurysms. *Ann Intern Med* 139:516-2003

- Lederle F, Kane R, MacDonald R.: Systematic review: Repair of unruptured abdominal aortic aneurysm. *Ann Intern Med* 146:735-2007
- Lemaire S., Rice D., Schmittling Z.: Emergency surgery for thoracoabdominal aortic aneurysms with acute presentation. *J Vasc Surg* 35:1171-2002
- Limet R., Nusgens B., Verloes A.: Pathogenesis of abdominal aortic aneurysm formation. *Acta chir belg* 98:195-1998
- MacSweeney S., Powel J., Greenhalgh R.: Pathogenesis of abdominal aortic aneurysm. *Brit J Surg* 81:935-1994
- Martin E., Buhner M.: Monitoring during aortic reconstructive surgery. En Weimann S. (Edit.) *Thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysm*. Monduzzi Ed., Milán 1994
- Masclans Enviz J., Planas Vila M.: Manejo clínico y evolución posoperatoria de los aneurismas de aorta abdominal rotos. *Medicina Intensiva (España)* 19:147-1995
- Moneta G., Taylor L., Yeager R.: Surgical treatment of infected aortic aneurysm. *Am J Surg* 175:396-1998
- Myhre H., Aadahl P., Saether O.: Complications following surgery for thoraco abdominal aortic aneurysms. En Weimann S. (Edit.): *Thoracic + thoracoabdominal aortic aneurysm*. Monduzzi Editore, Bologna, 1994
- Nienaber C., von Kodolitsch Y., Nicolas V.: The diagnosis of thoracic aortic dissection by noninvasive imaging procedures. *N Engl J Med* 328:1-1993
- Nienaber C., Fattori R., Lund G.: Nonsurgical reconstruction of thoracic aorta dissection by stent graft placement. *N Engl J Med* 340:1539-1999
- Nienaber C., Richartz B., Rehders T.: Aortic intramural haematoma: natural history and predictive factors for complications. *Heart* 90:372-2004
- Nitecki S., Hallett J., Stanson A.: Inflammatory abdominal aortic aneurysms: new clinical implications from a case control study. *J Vasc Surg* 23:860-1996
- Papia G., Klein D., Lindsay T.: Intensive care of the patient following open abdominal aortic surgery. *Curr Opin Crit Care* 12:340-2006
- Parodi J., Palmaz J., Barone H.: Transfemoral intraluminal graft implantation for abdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg* 5:491-1991
- Parodi J., Ferreira L., Beebe H.: Endovascular treatment of aneurysmal disease. *Cardiol Clin* 20:579-2002
- Petasnick J.: Radiologic evaluation of aortic dissection. *Radiology* 180:297-1991
- Rasmussen T., Hallett J.: Inflammatory aortic aneurysms: a clinical review with new perspectives in pathogenesis. *Ann Surg* 225:155-1997
- Razavi M.: Acute dissection of the aorta: options for diagnostic imaging. *Clev Clin J Med* 62:360-1995
- Reilly L., Ehrenfeld W.: Gastrointestinal tract involvement by prosthetic graft infection. *Ann Surg* 202:342-1985
- Rogers R., McCormack R.: Aortic disasters. *Emerg Med Clin N Am* 22:887-2004
- Rozemblit A., Bennett J., Suggs W.: Evolution of the infected abdominal aortic aneurysm: CT observation of early aortitis. *Abdom Imaging* 21:512-1996
- Safi H., Miller C., Reardon M.: Operation for acute and chronic aortic dissection: recent outcome with regard to neurologic deficit and early death. *Ann Thorac Surg* 66:402-1998
- Sanchez Ross M., Anis A., Walia J.: Aortic rupture: comparison of three imaging modalities. *Emerg Radiol* 13:31-2006
- Scholl F., Coady M., Davies R.: Interval or permanent nonoperative management of acute type A aortic dissection. *Arch Surg* 134:402-1999
- Schor J., Yerlioglu E., Galla J.: Selective management of acute type B aortic dissection: long term follow up. *Ann Thorac Surg* 61:1339-1996
- Seelig M., Oldenburg A., Hakaim A.: Endovascular repair of abdominal aortic aneurysms: where do we stand? *Mayo Clin Proc* 74:999-1999
- Shah P.: Acute aortic dissection. Clues that signal impending disaster. *J Crit Illness* 7:1047-1992
- Shames M., Thompson R.: Abdominal aortic aneurysms. Surgical treatment. *Cardiol Clin* 20:563-2002
- Shiga T., Wajima Z., Apfel C.: Diagnostic accuracy of transesophageal echocardiography, helical computed tomography, and magnetic resonance imaging for suspected thoracic aortic dissection. *Arch Intern Med* 166:1350-2006
- Skagius E., Siegbahn A., Bergqvist D.: Fibrinolysis in patients with an abdominal aortic aneurysm with special emphasis on rupture and shock. *J Thromb & Haemostasis* 6:147- 2008
- Stewart Collins J., Evangelista A., Nienaber C.: Differences in clinical presentation, management, and outcomes of acute type A aortic dissection in patients with and without previous cardiac surgery. *Circulation* 110 (Suppl II): S237-2004
- Suzuki T., Katoh H., Tsuchio Y.: Diagnostic implications of elevated levels of smooth-muscle myosin heavy-chain protein in acute aortic dissection. *Ann Intern Med* 133:537-2000
- Svensson L., Crawford E., Hess K.: Experience with 1509 patients undergoing thoracoabdominal aortic operations. *J Vasc Surg* 17:357-1993
- Swaminathan M., Stafford-Smith M.: Renal dysfunction after vascular surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 16:45-2003
- Tambyraja A., Dawson R., Valenti D.: Systemic inflammation and repair of abdominal aortic aneurysm. *World J Surg* 31:1210-2007
- Song J.: Diagnosis of aortic intramural haematoma. *Heart* 90:368-2004
- Tambyraja A., Murie J., Chalmers R.: Prediction of outcome after abdominal aortic aneurysm rupture. *J Vasc Surgery* 47:222-2008
- The UK Small Aneurysm Trial Participants: Mortality results for randomised controlled trial of early elective surgery or ultrasonographic surveillance for small abdominal aortic aneurysms. *Lancet* 352:1649-1998
- Torossou M., Singh A., Fein D.: Clinical presentation, diagnosis and hospital outcome of patients with documented aortic dissection: the Albany Medical Center experience 1986-1996. *Am Heart J* 137:154-1999
- Treiman G., Bernhard V.: Endovascular treatment of abdominal aortic aneurysms. *Annu Rev Med* 49:363-1998
- Trimarchi S., Nienaber C., Rampoldi V., on behalf of the IRAD Investigators: Role and results of surgery in acute type B aortic dissection. *Circulation* 114 (Suppl I):I:357-2006
- Trout H., Kozloff L.: Priority of revascularization in patients with graft enteric fistulae, infected arteries, or infected arterial prostheses. *Ann Surg* 199:669-1984
- Tsai T., Evangelista A., Nienaber C.; on behalf of the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): Long term survival in patients presenting with type A acute aortic dissection. *Circulation* 114 (Suppl 1):I:350-2006
- Vignali C., Cioni R., Neri E.: Endoluminal treatment of abdominal aortic aneurysms. *Abdom Imaging* 26:461-2001
- Volta C., Ferri E., Marangoni E.: Respiratory function after aortic aneurysm repair: a comparison between retroperitoneal and transperitoneal approaches. *Intensive Care Med* 29:1258-2003
- Weinstein E., Cooper M., Hammand S.: The stable ruptured abdominal aortic aneurysm gives a false sense of security. *Amer J Surg* 178:133-1999
- Willens H., Kessler K.: Transesophageal echocardiography in the diagnosis of diseases of the thoracic aorta. *Chest* 116:1772-1999
- Yu T., Zhu X., Tang L.: Review of CT angiography of aorta. *Radiol Clin N Am* doi:10.1016/j.rcl.0.4.010-2007
- Zeebregts C., Schepens M., Hameeteman T.: Acute aortic dissection complicating pregnancy. *Ann Thorac Surg* 64:1345-1997
- Vasdekis S., Argentou M., Kakisis J.: A Global Assessment of the Inflammatory Response Elicited Upon Open Abdominal Aortic Aneurysm Repair. *Vasc & Endovasc Surgery* 42:47-2008

CAPÍTULO 37

Drogas vasoactivas en el paciente crítico

DR. JEAN L. VINCENT

INTRODUCCIÓN

Muchos pacientes internados en terapia intensiva requerirán de la administración de drogas vasoactivas durante su permanencia en la unidad. En sentido amplio, estos agentes pueden ser clasificados en agentes vasopresores, que aumentan la presión arterial; e inotrópicos, que mejoran la función miocárdica. Algunos pacientes requerirán ambos tipos de drogas en forma simultánea o en diferentes tiempos durante su internación. Las drogas vasoactivas más frecuentemente utilizadas son los agentes adrenérgicos, que ejercen sus acciones por activación de los receptores α adrenérgicos, β adrenérgicos y dopaminérgicos, siendo sus efectos tanto beneficiosos como detrimentales, dependiendo del receptor específico sobre el cual actúan (Tabla 37/1). La clasificación en receptores α , β y dopaminérgicos, sin embargo, es sólo un predictor grosero de los probables efectos, ya que la acción de cualquier catecolamina varía en los distintos individuos. En adición, la estimulación simpática crónica y la presencia de mediadores inflamatorios, tal como ocurre en la sepsis, pueden reducir la respuesta de los receptores a la estimulación.

Uno de los primeros objetivos en el tratamiento de los pacientes críticos es restaurar y mantener una oxigenación tisular adecuada, ya que la hipoxia tisular juega un rol importante en el desarrollo de la disfunción orgánica múltiple, causa frecuente de muerte en la población de pacientes críticos. En los últimos años, se han investigado múltiples agentes farmacológicos con el objetivo de mejorar la evolución de los pacientes con deterioro hemodinámico que se asocia con alteraciones de la perfusión tisular.

AGENTES VASOPRESORES

El manejo hemodinámico del shock está destinado a mantener el aporte de oxígeno por encima de un umbral crítico y a aumentar la presión arterial media a niveles que permitan una apropiada distribución del volumen minuto cardíaco para lograr una adecuada perfusión orgánica. La terapéutica con drogas vasoactivas en el tratamiento de los estados de shock tiene por objetivo aumentar la disponibilidad de oxígeno o aumentar la presión de perfusión orgánica, o ambas.

Los agentes vasopresores aumentan la presión arterial media, lo que aumenta la presión de perfusión orgánica y preserva la distribución del volumen minuto cardíaco a los distintos órganos. El mantenimiento de una presión sistémica adecuada es esencial para una suficiente perfusión tisular. Cuando la presión arterial media disminuye por debajo del rango de autorregulación de un órgano, el flujo sanguíneo decrece, resultando en isquemia tisular y fallo orgánico. Los agentes vasopresores también mejoran el volumen minuto cardíaco y la disponibilidad de oxígeno disminuyendo la *compliance* del compartimento venoso y aumentando de este modo el retorno venoso.

DOPAMINA

La dopamina es la droga que generalmente se utiliza inicialmente para restaurar la presión de perfusión tisular de los pacientes en shock, debido a su perfil farmacológico favorable. Es una amina natural, precursora de la norepinefrina, y sus efectos son dosis dependientes de acuerdo con el siguiente esquema:

La dopamina, a bajas dosis ($<2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ IV) actúa sólo sobre los receptores dopaminérgicos periféricos y disminuye la resistencia periférica en forma directa e indirecta. La vasodilatación afecta predominantemente los lechos renal, esplácnico, coronario y cerebral. A esta dosis su acción puede producir una mejoría del flujo plasmático renal, de la filtración glomerular, de la diuresis y en la excreción de sodio, con un aumento de la respuesta a los agentes diuréticos en pacientes con hipoperfusión renal. A dosis elevadas ($>2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) la dopamina estimula los receptores β adrenérgicos en forma directa e indirecta, con un consecuente aumento de la contractilidad miocárdica y del volumen minuto cardíaco. A dosis mayores de $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ la dopamina actúa sobre los receptores α adrenérgicos con un aumento de la resistencia vascular periférica que puede ser potencialmente útil en pacientes hipotensos, pero deletéreo en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda, ya que puede aumentar la poscarga, la presión arterial pulmonar y la resistencia pulmonar.

La combinación de los efectos sobre los receptores α y β produce un aumento de la presión arterial manteniendo el inotropismo cardíaco, y por lo tanto el volumen minuto cardíaco. Generalmente la dopamina es bien tolerada, observándose arritmias menos frecuentemente que con otras drogas vasopresoras.

A dosis baja, la dopamina teóricamente aumenta el flujo sanguíneo renal, habiendo sido utilizada por años con este supuesto efecto renal. En un estudio multicéntrico llevado a cabo por Bellomo y col. se randomizaron 328 pacientes que cumplían los criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y disfunción renal aguda para recibir infusión de dopamina a $2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. o placebo. Los au-

Tabla 37/1. Efectos relativos de las drogas vasoactivas sobre los receptores adrenérgicos.

Droga (dosis típica)	β -1	β -2	α
Isoproterenol (0,01-0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	+++	+++	0
Norepinefrina (0,05-1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	++	0	+++
Epinefrina (0,05-2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	+++	++	+++
Fenilefrina (0,5-5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	0	0	+++
Dopamina (1-5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	+	+	+
Dopamina (5-20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	++	+	++
Dobutamina (2,5-20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	+++	+	+

0: sin efecto; +: efecto mínimo; ++, efecto moderado; +++, efecto sustancial

tores concluyen que la “administración de dosis bajas de dopamina en infusión intravenosa continua en pacientes críticamente enfermos con riesgo de insuficiencia renal no confiere protección clínica significativa para la disfunción renal”. A resultados similares se arribó en un metaanálisis realizado por Kellum y colaboradores.

Si bien las dosis bajas de dopamina pueden aumentar el flujo sanguíneo esplácnico, la droga aumenta el flujo hacia la *muscularis* y la serosa, mientras que disminuye el flujo de la mucosa, de modo que no es recomendable la administración de dosis bajas de dopamina para protección intestinal.

Recientemente, un estudio observacional del *Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients* (SOAP) Study sugirió que la administración de dopamina podía asociarse con un aumento de la mortalidad en pacientes en shock. Los autores (Sakr y col.) sostienen que se necesita un estudio prospectivo que compare la dopamina con otras catecolaminas en el manejo del shock, para establecer la conclusión definitiva del resultado precedente.

NOREPINEFRINA

La norepinefrina es una amina endógena secretada por la médula suprarrenal y las terminaciones de las fibras nerviosas posganglionares. Es un potente agonista α con alguna actividad β_1 , pero mínima actividad β_2 , haciendo ello que la droga sea uno de los vasopresores más potentes. Produce marcada vasoconstricción periférica con un aumento de la presión arterial, pero en general a expensas del volumen minuto cardíaco. El aumento de la poscarga produce un aumento del trabajo miocárdico, y la norepinefrina puede precipitar insuficiencia cardíaca aguda, isquemia de miocardio y edema pulmonar. La norepinefrina está recomendada en los pacientes severamente hipotensos, especialmente cuando la dopamina no es suficientemente eficaz. El rango de dosis varía entre 0,05 y 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

El aumento de la presión arterial media con vasopresores mejora la presión de perfusión tisular pero se asocia con el riesgo inherente a la vasoconstricción regional. En un estudio randomizado reciente (Bourgoin y col.), el aumento de la presión arterial media de 65 a 85 mm Hg a través de dosis crecientes de norepinefrina se acompañó de un aumento significativo en el índice cardíaco y en el trabajo de eyección ventricular izquierdo y derecho; sin embargo, el consumo de oxígeno y los niveles de lactato no fueron afectados. Las variables renales tampoco fueron mejoradas aumentando la presión arterial media por encima de 65. Este estudio demuestra que no existe beneficio en aumentar la presión arterial media por encima de 65 mm Hg en los pacientes con shock séptico.

Varios estudios han comparado la norepinefrina con la dopamina en el tratamiento de los pacientes críticos, en particular los sépticos. Martín y col. informaron que la norepinefrina es más efectiva y confiable que la dopamina para revertir las anomalías hemodinámicas del shock séptico sin los efectos adversos sobre el flujo sanguíneo periférico. En un estudio piloto, Marik y Mohedin comprobaron que el pH de la mucosa gástrica en los pacientes sépticos tratados con norepinefrina aumentaba, mientras que en los tratados con dopamina disminuía, sugiriendo un efecto más favorable de la norepinefrina sobre la perfusión esplácnica. Sin embargo, observaciones ulteriores no han mostrado un beneficio particular de la norepinefrina sobre la perfusión de la mucosa intestinal. Albanese y col., por su parte, estudiaron los efectos renales de la norepinefrina en pacientes con shock séptico, comprobando que la vasoconstricción

inducida por la norepinefrina en estos casos se asocia con una mejoría de la función renal, evidenciada por una disminución de los niveles séricos de creatinina y por un aumento del *clearance* de creatinina luego de 24 horas. Nygren y col., por fin, evaluando la norepinefrina versus la fenilefrina en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, comprobaron que la norepinefrina producía menor vasoconstricción esplácnica que la fenilefrina, cuando se utilizaban para lograr un aumento equiparable de la presión arterial.

Algunos autores proponen el empleo de la norepinefrina como droga de primera línea para el tratamiento del shock séptico, mientras que otros prefieren utilizarla asociada a la dopamina, en particular en pacientes que requieren dosis de esta última mayores de 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Otra combinación posible es la de norepinefrina como agente vasopresor y dobutamina como droga inotrópica.

EPINEFRINA O ADRENALINA

La epinefrina es una catecolamina endógena secretada por la médula adrenal, que se comporta como un potente agonista α y β_1 , con moderada actividad β_2 . A dosis bajas predominan los efectos β , mientras que los efectos α se hacen más significativos a dosis elevadas. La epinefrina exhibe la mayor capacidad para influenciar el metabolismo. La hiperglucemia inducida por la epinefrina, a través del aumento de la gluconeogénesis y glicogenólisis concomitantemente con la supresión α mediada de la secreción de insulina; y la producción de lactato a través de la estimulación de la glicólisis aeróbica, son fenómenos bien conocidos en condiciones fisiológicas. En los pacientes críticos, la infusión de epinefrina se asocia con múltiples cambios metabólicos, incluyendo la disminución del *clearance* hepatoesplácnico de lactato, el aumento de la relación lactato/piruvato, y acidosis láctica.

Es la droga de elección para el tratamiento del paro cardíaco con ausencia de actividad eléctrica, situación en la cual puede ser administrada a través del tubo endotraqueal si el acceso intravenoso es dificultoso. En la anafilaxia aguda, se recomienda su empleo en dosis de 0,1 a 0,5 mg por vía subcutánea. Puede reducir el flujo sanguíneo regional más que otros vasopresores. En tal sentido, varios estudios recientes han demostrado un descenso dramático en el flujo sanguíneo esplácnico y en el pH_i en pacientes tratados con epinefrina. El tratamiento con epinefrina también se asocia con un aumento de los niveles sanguíneos de lactato. El empleo de la adrenalina sólo estaría justificado en pacientes con paro cardíaco, con shock anafiláctico, o con shock distributivo que no estabilizan sus condiciones hemodinámicas con otros agentes vasopresores.

FENILEFRINA

La fenilefrina es otro vasopresor enérgico, que afecta en forma casi exclusiva a los receptores α , excepto en dosis muy altas en cuyo caso se puede comprobar cierta actividad sobre los receptores β . En un estudio reciente en pacientes con shock séptico en los cuales se reemplazó la norepinefrina por la fenilefrina, se constató una mayor reducción del flujo sanguíneo y del aporte de oxígeno con la norepinefrina. La fenilefrina tiene poco lugar en el tratamiento de los pacientes críticos, excepto en forma breve en la hipotensión refractaria severa. Indicaciones primarias de la fenilefrina son el shock espinal y la pérdida del tono vasomotor inducido por la anestesia.

VASOPRESINA

La vasopresina es una hormona endógena con efectos os-

moreguladores, vasopresores, hemostáticos, endocrinos, termoregulatorios y sobre el sistema nervioso central. La hormona es producida en el núcleo magnocelular del hipotálamo y almacenada en vesículas neurosecretorias en la neurohipófisis. Se segrega bajo estímulos osmóticos, hemodinámicos y endocrinos. Aunque sólo el 10 al 20% de la hormona total de la neurohipófisis puede ser liberada, el tiempo entre la síntesis hasta la secreción a la circulación es de aproximadamente 1,5 horas. Una vez liberada, la vida media de la vasopresina es de 5 a 15 minutos. Se produce un *clearance* dosis dependiente a través de vasopresinasas en el hígado y el riñón.

Las señales hemodinámicas más importantes para la secreción son la reducción de la presión de lleno auricular y la disminución de la presión arterial. Cualquier reducción en el volumen sanguíneo o en el retorno venoso estimula la secreción de vasopresina a través de la activación de receptores de estiramiento localizados en la aurícula izquierda y en las arterias pulmonares (reflejo de Gauer-Henry). Baroreceptores activados localizados en el arco aórtico y en el seno carotídeo aumentan aún más la secreción de vasopresina a través de los nervios vago y glosofaríngeo, respectivamente. La estimulación de los baroreceptores es el mecanismo primario de liberación de vasopresina en pacientes hipotensos y con paro cardíaco. En la hipotensión aguda, existe una relación exponencial entre los niveles plasmáticos de vasopresina y la disminución de la presión arterial.

La secreción de vasopresina también puede ser estimulada en forma directa por la hipoxia, endotoxemia, bajos niveles de norepinefrina y angiotensina, y la hipoglucemia. La administración experimental de endotoxina se asocia con un rápido incremento en los niveles plasmáticos de vasopresina dentro de los 15 minutos. Las citoquinas proinflamatorias pueden aumentar la producción de vasopresina.

Los efectos periféricos de la vasopresina son mediados por varios receptores acoplados a la proteína G, denominados V_{1a} , V_{1b} , y V_2 . Los receptores V_{1a} están localizados en las células musculares lisas de los vasos sanguíneos sistémicos, espláncnicos, renales y coronarios. Se acoplan a través de la $G_{q/11}$ a la fosfolipasa C, y su activación produce vasoconstricción por la elevación del calcio intracelular (Ca^{2+}). Como vasoconstrictor, la vasopresina es varias veces más potente que la norepinefrina y que la angiotensina II. En contraste con la vasoconstricción mediada por catecolaminas, los efectos de la vasopresina no se ven alterados durante la hipoxia y la acidosis severa.

Aunque la mayoría de los lechos vasculares exhiben vasoconstricción en respuesta a la vasopresina, estos efectos difieren sustancialmente entre los distintos lechos vasculares. Los efectos vasopresores son mayores en la vasculatura muscular, adiposa, cutánea y probablemente espláncica. Se ha descrito vasodilatación luego de la administración de vasopresina, no sólo en los lechos pulmonar, coronario y vertebrobasilar, sino también en el mesentérico. La vasodilatación mediada por vasopresina parece ser una respuesta dosis dependiente, a través de un mecanismo mediado por óxido nítrico.

En el riñón se encuentran receptores V_2 localizados en los túbulos distales y en los ductos colectores. Ante la estimulación, facilitan la integración de las aquaporinas en las células lumbales del tubo colector, produciendo un aumento de la reabsorción de agua libre a través de un mecanismo dependiente de adenil ciclasa. A pesar de este efecto anti-diurético, se ha informado un aumento paradójico del volumen minuto urinario durante la infusión continua de vasopresina

en el shock con vasodilatación.

En la cascada de coagulación, la estimulación de los receptores V_2 resulta en la generación de prostaciclina, y también se constata un aumento de la actividad del factor activador tisular del plasminógeno, de la actividad de antígeno relacionado con el factor VIII, del factor coagulante VIII y del factor von Willebrand. La vasopresina y su análogo desmopresina inducen actividad coaguladora en pacientes sanos, con hemofilia, enfermedad renal y hepática y luego de la cirugía cardíaca.

Los receptores V_{1b} están localizados en la hipófisis anterior; su estimulación induce la liberación de hormona adrenocorticotrófica (ACTH) y prolactina.

La vasopresina ha sido utilizada durante la resucitación cardiopulmonar. En un modelo animal que simula la fibrilación ventricular, se compararon tres dosis de vasopresina (0,2, 0,4 y 0,8 U/Kg) con dosis máximas efectivas de epinefrina de 200 μ g/Kg, demostrando que la vasopresina en dosis de 0,8 U/Kg es más efectiva en cuanto al aumento del flujo sanguíneo a órganos vitales. En pacientes con paro cardíaco refractario, la vasopresina indujo un aumento en la presión arterial, y en ciertos casos, retorno de la circulación espontánea, cuando la terapéutica estándar con compresión torácica, desfibrilación y epinefrina había fracasado. Entre 1999 y 2002 se llevó a cabo un ensayo multicéntrico en Europa que randomizó 1.219 pacientes con paro cardíaco extrahospitalario (Wenzel y col.) Se compararon las características a la admisión hospitalaria y la incidencia de altas en pacientes tratados por fibrilación ventricular, actividad eléctrica sin pulso y paro diastólico, tratados primariamente con vasopresina o epinefrina. Si bien los pacientes con fibrilación ventricular o actividad eléctrica sin pulso presentaron una mayor sobrevida para la admisión hospitalaria (29,9% vs 20,3%) y de descarga del hospital (4,7% vs 1,5%) cuando fueron tratados con vasopresina, no hubo diferencia en la performance cerebral entre ambos grupos para todo el estudio. Estos resultados no confirman algunos datos anteriores que sugerían que la vasopresina es más efectiva que la epinefrina como droga vasopresora de primera línea en el tratamiento de la fibrilación ventricular y de la actividad eléctrica sin pulso.

El shock con vasodilatación es la vía final común de cualquier estado de shock, y por lo tanto la causa más frecuente de hipotensión en los pacientes críticos. La vasopresina restaura el tono vascular en los estados de shock con vasoplejia, resistente a las catecolaminas, por al menos cuatro mecanismos conocidos: a través de la activación de los receptores V_1 , modulación de los canales de K_{ATP} , modulación del óxido nítrico, y potenciación de los agentes adrenérgicos y otras drogas vasoconstrictoras.

Los pacientes con shock vasodilatado refractario a los agentes adrenérgicos deben recibir una infusión continua de vasopresina precozmente (2 a 6 UI/hora) a los efectos de estabilizar la función cardiocirculatoria. Las *Surviving Sepsis Campaign Guidelines 2004* recomiendan que "la vasopresina sea considerada en pacientes con shock refractario a pesar de una adecuada resucitación con fluidos y altas dosis de vasopresores convencionales. Dependiendo de los resultados de ensayos en marcha, no se recomienda como droga de reemplazo de la norepinefrina o de la dopamina como agente de primera línea. Si se utiliza en adultos, debe ser administrada a una infusión de 0,01 a 0,04 U/min. Puede disminuir el volumen de eyección". Luckner y col., en un trabajo reciente que incluyó 316 pacientes, comprobaron efectos beneficiosos con el empleo de vasopresina, en particular en pacientes que requieren dosis de norepinefrina mayores

de 0,6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. El *Vasopressin and Septic Shock Trial* (VASST), es un ensayo clínico randomizado que comparó la terapéutica vasopresora convencional con la vasopresina en el shock séptico, con la mortalidad a 28 días como el *end-point* final. Se comprobó que el empleo combinado de vasopresina con noradrenalina no mejora la sobrevida en comparación con el empleo exclusivo de noradrenalina, pero podría existir un efecto beneficioso del empleo de la vasopresina específicamente en pacientes con bajos requerimientos de vasopresores.

Se han informado resultados similares sobre la respuesta hemodinámica cuando se utiliza una infusión de vasopresina (0,01-0,1 U/min) en pacientes con shock con vasodilatación luego de la cirugía cardíaca, el trasplante cardíaco y la colocación de dispositivos de asistencia ventricular izquierda. Otras indicaciones en las cuales se ha utilizado la vasopresina son el shock anafiláctico, la hipotensión durante la anestesia espinal o epidural, la hipotensión perioperatoria en pacientes tratados crónicamente con inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina, en la vasodilatación luego de la extirpación de un feocromocitoma, en el shock causado por una crisis carcinoide, y en el reemplazo hormonal en pacientes con muerte cerebral y donantes de órganos.

Los efectos colaterales descritos para la vasopresina son el resultado de su acción vasoconstrictora. Los territorios más afectados son la circulación gastrointestinal, produciendo isquemia intestinal, y la circulación cutánea. En pacientes que reciben en forma simultánea algún método de depuración extracorpórea se han evidenciado aumentos de la bilirrubina y de las enzimas hepáticas.

TERLIPRESINA

Luego de la administración en bolo de 1 a 2 mg de terlipresina, un análogo sintético de acción prolongada de la vasopresina, se han informado efectos hemodinámicos similares a los observados durante la infusión de vasopresina en el shock séptico. La vida media de la terlipresina es de seis horas, y la duración de acción de dos a diez horas, en comparación con la corta vida media de la vasopresina (seis minutos) y su duración de acción (30 a 60 minutos). Aunque la terlipresina tiene una mayor afinidad por los receptores vasculares que la vasopresina, la vasopresina es 80 veces más potente en la mediación de vasoconstricción. Los estudios experimentales indican varios efectos adversos asociados con la terlipresina, tales como aumento de la presión arterial pulmonar, o disminución de la oxigenación gastrointestinal y sistémica, que pueden ser resultado de la alta afinidad por los receptores V_1 de la terlipresina.

AGENTES INOTRÓPICOS

DOBUTAMINA

La dobutamina es una catecolamina sintética, constituida por una mezcla de dos isómeros, uno que actúa sobre los receptores β y otro que tiene acción sobre los receptores α . En teoría la droga no tendría efectos vasoactivos, aunque en la práctica produce cierta vasodilatación. Aumenta la actividad miocárdica, lo que tiene poco efecto sobre la presión arterial. La dobutamina no aumenta la frecuencia cardíaca, pero aun si lo hace puede aumentar el riego sanguíneo a niveles que contrarrestan el aumento del consumo de oxígeno generado por la taquicardia, de modo que es infrecuente observar isquemia de miocardio siempre que no se excedan las dosis de 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. La dobutamina

es utilizada en general en adición a agentes vasopresores, y en esta situación se comprueba un aumento del índice cardíaco, de la disponibilidad de oxígeno y de la captación del mismo. Puede aumentar brevemente la presión arterial en pacientes con volumen minuto cardíaco bajo, pero un descenso en la presión arterial puede ser evidencia de una hipovolemia residual. En general, la dobutamina aumenta el pHi y el flujo sanguíneo esplácnico.

La dobutamina es el agente β adrenérgico que continúa siendo la droga inotrópica *gold standard* para el tratamiento del shock séptico. En una conferencia de consenso que evaluó la evidencia para la terapéutica inmediata, se propuso la siguiente recomendación de grado B (Rhodes y col.): “durante las primeras seis horas de resucitación de la sepsis severa o el shock séptico, si no se logra una saturación venosa central de oxígeno (ScvO_2) del 70% con una presión venosa central de 8-12 mm Hg, se debe administrar glóbulos concentrados para obtener un hematocrito de $\geq 30\%$ o administrar una infusión de dobutamina, hasta un máximo de 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, para lograr este objetivo“. El estudio de Rivers utilizó dobutamina como agente inotrópico, y conjuntamente con los otros aspectos del protocolo, demostró una significativa diferencia en la mortalidad.

La infusión prolongada de dobutamina se asocia con tolerancia y pérdida parcial de sus efectos hemodinámicos. La infusión de dobutamina se acompaña de un aumento de la incidencia de arritmias auriculares y ventriculares.

ISOPROTERENOL

El isoproterenol tiene efectos β_1 y β_2 , combinando efectos inotrópicos y cronotrópicos con vasodilatación y broncodilatación. Los efectos combinados sobre la frecuencia cardíaca y la contractilidad miocárdica pueden ser desfavorables en el paciente crítico, produciendo isquemia de miocardio, en particular en aquellos con enfermedad cardíaca de base. La droga disminuye la presión arterial y redistribuye el flujo sanguíneo hacia la piel y el músculo a expensas del cerebro y del corazón. Tiene escasa indicación en el manejo agudo del paciente críticamente enfermo, excepto para el tratamiento temporario de pacientes con bradicardia con repercusión hemodinámica. Su empleo está indicado como agente cronotrópico en el periodo postoperatorio del trasplante cardíaco.

INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA

La milrinona y la enoximona son inhibidores de la fosfodiesterasa para uso clínico. En la insuficiencia cardíaca aguda, estos agentes tienen efectos significativos inotrópicos, lusitropicos, y vasodilatadores periféricos con un aumento del volumen minuto cardíaco y el volumen de eyección, y una disminución concomitante de la presión arterial pulmonar, presión capilar pulmonar y resistencia vascular sistémica y pulmonar. Su perfil hemodinámico es intermedio entre un vasodilatador puro, como el nitroprusiato, y una droga inotrópica, como la dobutamina.

Los inhibidores de la fosfodiesterasa están indicados cuando existe evidencia de hipoperfusión periférica con o sin congestión refractaria a los diuréticos y vasodilatadores a dosis óptimas, y la presión arterial sistémica está preservada. Estos agentes son preferibles a la dobutamina en pacientes con empleo concomitante de β bloqueantes, o que no responden a la dobutamina. En la práctica, la milrinona se administra en bolo de 25-75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en 10-20 minutos, seguido por una infusión continua de 0,375-0,75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. La enoximona se administra en un bolo de 0,25-0,75 mg/

kg en 10-20 minutos seguido por una infusión continua de 1,25-7,5 µg/kg/min. La hipotensión causada por una excesiva venodilatación es un efecto adverso observado en pacientes con bajas presiones de lleno.

Tanto las drogas βadrenérgicas como los inhibidores de la fosfodiesterasa tienen efectos desfavorables en el tratamiento a largo tiempo de la insuficiencia cardiaca debido a que contribuyen al desarrollo de taquiarritmias ventriculares malignas y aumentan la incidencia de muerte súbita.

LEVOSIMENDAN

El levosimendan tiene dos mecanismos principales de acción: sensibilización al Ca⁺⁺ de las proteínas contráctiles y apertura de los canales de K⁺ del músculo liso. La unión del calcio al módulo N-terminal de la troponina C durante la sístole, expone un bolsillo de unión hidrofóbico para el levosimendan. La unión del levosimendan a la troponina C ayuda a estabilizar la unión del calcio a la troponina, prolongando dicha unión por un corto periodo de tiempo. Este mecanismo permite la mejoría de la contractilidad miocárdica sin deteriorar la relajación diastólica ventricular izquierda, sin promover arritmogénesis y sin aumentar la demanda de oxígeno por el miocardio. Por otra parte, la apertura de los canales de ATP dependientes de K⁺ se asocia con un efecto dilatador sobre los vasos pulmonares y sistémicos (efecto inodilatador). El levosimendan tiene un metabolito acetilado activo y potente, el OR-1896, con una vida media larga y que puede ser responsable de la mayoría de los efectos prolongados de la droga.

El levosimendan está indicado en pacientes con insuficiencia cardiaca con bajo volumen minuto cardiaco secundaria a una disfunción sistólica sin hipotensión severa. El levosimendan se administra en infusión intravenosa continua a una dosis de 0,05-0,1 µg/kg/min precedida por una dosis de carga de 12-24 µg/kg administrada en 10 minutos. Sus efectos hemodinámicos son dosis dependiente, debiendo titularse la infusión hasta un valor máximo de 0,2 µg/kg/min. La infusión de levosimendan en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda descompensada causada por una disfunción sistólica ventricular izquierda se asocia con un aumento dosis dependiente del volumen minuto cardiaco, una disminución de la presión capilar pulmonar, y un ligero aumento de la frecuencia cardiaca y descenso de la presión arterial. A diferencia de la dobutamina, la respuesta hemodinámica del levosimendan es mantenida, o incluso mejorada, si el paciente se encuentra en tratamiento con βbloqueantes. El levosimendan está contraindicado en pacientes con obstrucción mecánica significativa que afecta el llenado o el vaciado ventricular, hipotensión severa y taquicardia, insuficiencia renal o hepática severa, o una historia de *torsade de pointes*. Se debe utilizar con precaución en pacientes con deterioro renal o hepático moderado, anemia, o síndrome de QT prolongado. La infusión de dosis elevadas de levosimendan se asocia con taquicardia e hipotensión, no siendo recomendable su empleo en pacientes con una presión arterial sistólica menor de 85 mmHg.

ESTRATEGIA FARMACOLÓGICA

En toda situación de shock, antes de comenzar una terapéutica con drogas vasoactivas, es esencial corregir la hipovolemia. El uso de agentes vasoconstrictores en los pacientes hipovolémicos puede aumentar la presión arterial, pero a expensas de un compromiso mayor de la perfusión tisular. Los fluidos son siempre un paso inicial inevitable en la resucitación

de los pacientes críticos en shock. Una vez restablecida la volemia, y en caso de no obtener una adecuada respuesta hemodinámica, se procederá a la administración de drogas vasoactivas.

Dellinger R., Carlet J., Masur H, for the *Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee*, propusieron las siguientes recomendaciones para el empleo de agentes vasopresores e inotrópicos en pacientes con shock séptico:

Recomendación 1. Cuando un adecuado aporte de fluidos no restaura una adecuada presión arterial y perfusión orgánica, se debe iniciar terapéutica con agentes vasopresores. La terapéutica con vasopresores también puede ser requerida en forma transitoria para sostener la vida y mantener la perfusión en presencia de una hipotensión severa, aun antes de resolver la hipovolemia.

Recomendación 2. Tanto la norepinefrina como la dopamina, en lo posible a través de un catéter central, constituyen la primera elección de agentes vasopresores para corregir la hipotensión en el shock séptico.

Recomendación 3. Ni la epinefrina ni la fenilefrina deben ser utilizadas como vasopresores de primera línea como parte del tratamiento del shock séptico. La epinefrina disminuye el flujo sanguíneo esplácnico, aumenta la producción de CO₂ por la mucosa gástrica, y disminuye el pH_i, sugiriendo que la droga altera el aporte de oxígeno al lecho esplácnico. La fenilefrina reduce el flujo sanguíneo esplácnico y el aporte de oxígeno en los pacientes con shock séptico.

Recomendación 4. No es recomendable el empleo rutinario de bajas dosis de dopamina para mantener la función renal, pero dichas dosis bajas pueden aumentar el flujo sanguíneo renal en algunos pacientes cuando se adicionan a la norepinefrina.

Recomendación 5. La dobutamina es la primera elección en pacientes con bajo índice cardiaco (<2,5 L/min/m²) luego de la resucitación con fluidos y en presencia de una presión arterial adecuada. La dobutamina puede causar hipotensión y/o taquicardia en algunos pacientes, en particular en aquéllos con bajas presiones de lleno.

Recomendación 6. Se debe considerar el empleo de vasopresina en pacientes con shock refractario a pesar de una adecuada resucitación con fluidos y altas dosis de vasopresores convencionales. No es recomendable su uso como reemplazo de la norepinefrina o de la dopamina como agente de primera línea. En adultos, la dosis recomendada es una infusión de 0,01-0,04 U/min. Puede disminuir el volumen de eyeción.

Pueden ser utilizadas otras combinaciones de drogas, pero teniendo en cuenta que se asocian con distintos efectos colaterales, en particular la disminución de la perfusión en lechos regionales. Con respecto a la eficacia particular de los distintos vasopresores en el shock, una reciente revisión de la Cochrane Library (Mullner M. y col.) concluye: "La evidencia corriente disponible no permite conclusiones para la práctica clínica. Los resultados obtenidos no permiten determinar si un vasopresor particular es superior a otro en el tratamiento del shock".

BIBLIOGRAFÍA

- Albanese J., Leone M., Garnier F: Renal effects of norepinephrine in septic and nonseptic patients. *Chest* 126:534-2004
- Asfar P., Hauser B., Radermacher P.: Catecholamines and vasopressin during critical illness. *Crit Care Clin* 22:131-2006
- Bakker J., Gris P., Coffernils M.: Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock. *Am J Surg* 171:221-1996

- Barquist E., Kirton O., Windsor J.: The impact of antioxidant and splanchnic-directed therapy on persistent uncorrected gastric mucosal pH in the critically ill trauma patient. *J Trauma* 41:355-1998
- Barret L., Singer M., Clapp L.: Vasopressin: mechanisms of action on the vasculature in health and in septic shock. *Crit Care Med* 35:33-2007
- Beale R., Hollenberg S., Vincent J.: Vasopressor and inotropic support in septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med* 32:(Suppl):S455-2004
- Bellomo R., Chapman M., Finfer S.: Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial: Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. *Lancet* 356:2139-2000
- Bellomo R., Ronco C.: The renal effects of noradrenaline and dopamine. Ronco C., Bellomo R., La Greca G. (edit): *Contrib Nephrol*, Basel, Karger, vol 132:146-2001
- Bishop M., Shoemaker W., Appel P.: Prospective, randomized trial of survivor values of cardiac index, oxygen delivery and oxygen consumption as resuscitation endpoints in severe trauma. *J Trauma* 38:780-1995
- Bonarjee V., Dickstein K.: Novel drugs and current therapeutic approaches in the treatment of heart failure. *Drugs* 51:347-1996
- Bourgoin A., Leone M., Delmas A.: Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: effects on oxygen variables and renal function. *Crit Care Med* 33:780-2004
- Boyd O., Grounds M., Bennett D.: A randomized clinical trial of the effect of deliberate perioperative increase of oxygen delivery on mortality in high risk surgical patients. *JAMA* 270:2699-1993
- Bracco D.: Pharmacologic support of the failing circulation: Practice, education, evidence, and future directions. *Crit Care Med* 34:890-2006
- Cleland J., Gowan J.: Levosimendan: a new era for inodilator therapy for heart failure? *Curr Opin Cardiol* 17:257-2002
- Cooper D., Russell J., Walley K.: Vasopressin and septic shock trial (VASST): Innovative features and performance. *Am J Respir Crit Care Med* 167:A838-2003
- Creteur J., de Backer D., Vincent J.: Monitoring of gastric mucosal PCO₂ by gas tonometry: in vitro and in vivo validation studies. *Anesthesiology* 87:504-1997
- De Baker D., Creteur J., Silva E.: Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: which is best? *Crit Care Med* 31:1659-2003
- Dellinger R.: Cardiovascular management of septic shock. *Crit Care Med* 31:946-2003
- Dellinger R., Carlet J., Masur H, for the Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee: Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 32:858-2004
- Duke G., Bersten A.: Dopamine and renal salvage in the critically ill patient. *Anaesth Intensive Care* 20:277-1992
- Gattinoni L., Brazzi L., Pelosi P.: A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 333:1025-1995
- Hayes M., Yau E., Timmins A.: Response of critically ill patient to treatment aimed at achieving supranormal oxygen delivery and consumption. *Chest* 103:886-1993
- Hayes M., Timmins A., Yau E.: Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 330:1717-1994
- Holmes C., Landry D., Granton J.: Vasopressin and the cardiovascular system: clinical physiology. *Critical Care* 8:15-2004
- Holmes C., Walley K.: Vasopressin in the ICU. *Curr Opin Crit Care* 10:442-2004
- Holmes C.: Vasoactive drugs in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 11:413-2005
- Jochberger S., Wenzel V., Dunser M.: Arginine vasopressin as a rescue vasopressor agent in the operating room. *Curr Opin Anaesthesiol* 18:396-2005
- Kellum J., Decker J.: The use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis. *Crit Care Med* 29:1526-2001
- Kellum J., Pinsky M.: Use of vasopressor agents in critically ill patients. *Curr Opin Crit Care* 8:236-2002
- Krismer A., Dunser M., Lindner K.: Vasopressin during cardiopulmonary resuscitation and different shock states. *Am J Cardiovasc Drugs* 6:51-2006
- Levy B., Bollaert P., Charpentier C.: Comparison of norepinephrine and dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism and gastric tonometric variables in septic shock. *Intensive Care Med* 23:282-1997
- London J., Sena M.: Pharmacologic support of the failing heart. *Surg Clin N Am* 86:1503-2006
- Luckner G., Dunser M., Jochberger S.: Arginine vasopressin in 316 patients with advanced vasodilatory shock. *Crit Care Med* 33:2659-2005
- Martin C., Papazian L., Perrin G.: Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? *Chest* 103:1826-1993
- Martin C., Viviani X., Leone M.: Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med* 28:2758-2000
- Martin G.: SAFE, VASST, LIPOS Trial 3, CORTICUS and more: implications for the Surviving Sepsis Campaign Guidelines. Society of Critical Care Medicine 36th Critical Care Congress. Orlando, Florida, 2007
- Maynard N., Bihari D., Dalton C.: Increasing splanchnic blood flow in the critically ill. *Chest* 108:1648-1995
- Meier-Hellmann A., Reinhart K., Bredle D.: Epinephrine impact splanchnic perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 25:399-1997
- Mullner M., Urbanek B., Havel C.: Vasopressors for shock (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 1, 2006
- Nielsen-Kudsk J., Aldershvile J.: Will calcium sensitizers play a role in the treatment of heart failure? *J Cardiovasc Pharm* 26 (Suppl 1):S77-1995
- Nygren A., Thoren A., Ricksten S.: Vasopressors and intestinal mucosal perfusion after cardiac surgery: norepinephrine vs. phenylephrine. *Crit Care Med* 34:722-2006
- Packer M., Carver J., Rodehoffer R.: Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 325:1468-1991
- Pargger H., Hampl K., Christen P.: Gastric intramucosal pH guided therapy in patients after elective repair of infrarenal abdominal aneurysms: is it beneficial? *Intensive Care Med* 24:769-1998
- Perdue P., Balser J., Breslow M.: "Renal dose" dopamine in surgical patients: dogma or science? *Ann Surg* 227:470-1998
- Preiser J., Lejeune P., Roman A.: Methylene blue administration in septic shock: a clinical trial. *Crit Care Med* 23:259-1995
- Reinelt H., Radermacher P., Kiefer P.: Impact of exogenous α -adrenoreceptor stimulation on hepato- splanchnic oxygen kinetics and metabolic activity in septic shock. *Crit Care Med* 27:325-1999
- Rhodes A., Bennett E.: Early goal-directed therapy: an evidence-based review. *Crit Care Med* 32:(Suppl):S448-2004
- Rivers E., Nguyen B., Havstad S.: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345:1368-2001
- Russell J., Cooper D., Walley K.: Vasopressin and Septic Shock Trial (VASST): Baseline characteristics and organ dysfunction in vasopressor dependent patients with septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 167:A548-2003
- Sakr Y., Reinhart K., Vincent J.: Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Study. *Crit Care Med* 34:589-2006
- Shoemaker W., Appel L., Kram H.: Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest* 94:1176-1988
- Silva E., de Backer D., Creteur J.: Effects of vasoactive drugs on gastric intramucosal pH. *Crit Care Med* 26:1749-1998
- Vincent J., Roman A., Kahn R.: Dobutamine administration in septic shock: addition to a standard protocol. *Crit Care Med* 18:689-1990
- Vincent J., Leon M., Berre J.: Addition of enoximone to adrenergic agents in the management of severe heart failure. *Crit Care Med* 20:1102-1992
- Tighe D., Moss R., Bennett D.: Cell surface adrenergic receptor sti-

- mulation modifies the endothelial response to SIRS. *New Horizons* 4:426-1996
- Toller W., Stranz C.: Levosimendan, a new inotropic and vasodilator agent. *Anesthesiology* 104:556-2006
- Treschan T., Peters J.: The vasopressin system: physiology and clinical strategies. *Anesthesiology* 105:599-2006
- Vincent J.: Vasopressin in hypotensive and shock states. *Crit Care Clin* 22:187-2006
- Woolsey C., Coopersmith C.: Vasoactive drugs and the gut: is there anything new? *Curr Opin Crit Care* 12:155-2006
- Yu M., Levy M., Smith P.: Effect of maximizing oxygen delivery on morbidity and mortality rates in critically ill patients: a prospective, randomized, controlled study. *Crit Care Med* 21:830-1993
- Zimmermann N., Boknik P., Gams E.: Calcium sensitization as new principle of inotropic therapy in end stage heart failure? *Eur J Cardiothorac Surg* 14:70-1998

CAPÍTULO 38

Paro cardiorrespiratorio

DR. CARLOS LOVESIO

CONCEPTOS GENERALES

El paro cardíaco o paro cardiorrespiratorio (PCR) es el cese de la actividad mecánica del corazón, y por lo tanto la ausencia de pulso detectable. Con frecuencia ocurre en personas que son susceptibles de recuperación mediante una serie de actuaciones; de esta forma, se puede conseguir restaurar una actividad cardíaca espontánea antes de que el cerebro haya sufrido daños permanentes.

El paro cardíaco puede ser determinado por distintos mecanismos fisiopatológicos, de los cuales los más frecuentes son la fibrilación ventricular y la asistolia o paro diastólico. También pueden conducir a un cuadro hemodinámico similar la bradicardia y taquicardia extremas, y la disociación electromecánica.

El advenimiento de los servicios de asistencia domiciliar para el tratamiento de los individuos con crisis cardíacas ha conducido a un aumento en el número de los reanimados de un paro cardíaco. Sin embargo, en EE.UU., sólo un tercio de los intentos de reanimación son exitosos, y sólo el 10% de los sobrevivientes de la resucitación extrahospitalaria o intrahospitalaria en áreas distintas de las unidades de cuidados intensivos son capaces de reasumir una vida similar a la previa al paro cardíaco. Se ha comprobado que el éxito en la resucitación es mayor en las áreas suburbanas que en las grandes ciudades. Así, el estudio PHASE llevado a cabo en Nueva York, demostró una sobrevida total de sólo el 1,4% en 3.243 casos consecutivos de resucitación intrahospitalaria.

En el estudio BRESUS llevado a cabo en hospitales de Inglaterra, se comprobó que la incidencia de recuperación inicial sobre 3.765 personas tratadas durante un año alcanzó al 29%, con una sobrevida al año de 12,5%. A pesar de

estos resultados, se estima que la resucitación hospitalaria permite salvar vidas y es adecuada en términos de costo/beneficio, y exige una atención apropiada de los aspectos atinentes a entrenamiento, coordinación y equipamiento de los responsables de la aplicación de la técnica.

ETIOPATOGENIA

Las causas de paro cardíaco han sido clasificadas en las que dependen primariamente de una enfermedad cardíaca y las de otra naturaleza (Tabla 38/1). La cardiopatía isquémica es con holgura la causa más frecuente en pacientes previamente sanos. Los estudios de autopsia muestran que la mayoría de los sobrevivientes de muerte súbita presentan una enfermedad estructural del corazón, siendo la enfermedad arterial coronaria aterosclerótica el sustrato más frecuente, hallado en aproximadamente el 80% de las víctimas de un paro cardíaco. En adición a la enfermedad coronaria aterosclerótica, en la mayoría de los casos se evidencia una ruptura de placa en los varones y una erosión de placa en las mujeres como sustrato del paro cardíaco. En la Fig. 38/1 se indican los mecanismos posibles de muerte súbita en la enfermedad coronaria.

La mayor parte de las muertes de origen cardíaco se producen antes de la hospitalización de los pacientes. Por esta razón, los programas de resucitación cardiopulmonar han evaluado fórmulas para concientizar a la comunidad sobre su responsabilidad en el control de la mortalidad y la morbilidad por enfermedad coronaria y por accidentes viales. Los programas deben incorporar educación en prevención primaria, incluyendo detección y modificación de factores de riesgo, y prevención secundaria, con la finalidad de evitar la muerte cardíaca súbita y el infarto de miocardio en pacientes con cardiopatía conocida.

METODOLOGÍA DIAGNÓSTICA

Inminencia de paro cardíaco. Se ha señalado que en un porcentaje variable de enfermos existen signos premonitorios que presagian el paro cardíaco. Su detección permite la adopción de medidas terapéuticas que evitan llegar a tal situación.

La aparición de bradicardia brusca y la subsecuente disminución de la presión arterial pueden preceder en pocos segundos a la aparición de una asistolia ventricular.

Las arritmias ventriculares, especialmente las extrasístoles ventriculares polimorfas y politópicas, y la taquicardia ventricular, anteceden con frecuencia a la fibrilación ventricular.

Se ha sostenido que el paro cardíaco casi nunca se presenta sin signos premonitorios, destacándose entre estos la cianosis, la bradicardia, la hipotensión, las alteraciones de la respiración, la aparición de ritmos ectópicos reiterados, los cambios en la conducción auriculoventricular e intra-ventricular, cambios en el estado de conciencia, vagabundeo ocular y cambios inexplicables en el nivel de anestesia.

Aunque la hipotensión, las arritmias y otras evidencias de alteración cardiovascular pueden preceder al paro cardíaco, por lo menos la mitad de los pacientes no presentan signos premonitorios francos.

Reconocimiento del paro cardíaco. Si bien se han descrito múltiples signos aplicables en el reconocimiento del paro cardíaco, es fundamental recordar que el plazo de que se dispone para iniciar un tratamiento eficaz no supera los cuatro minutos desde el comienzo del mismo. Por ende, el tiempo utilizado en procedimientos diagnósticos tales como auscultación cardíaca o búsqueda de un electrocardiograma es

Tabla 38/1. Etiología del paro cardiaco.

Enfermedad arterial coronaria	Enfermedad cardiaca no isquémica
Infarto agudo de miocardio	Cardiomiopatía dilatada
Cardiomiopatía isquémica crónica	Cardiomiopatía hipertrófica
Vasoespasmio o disección coronaria	Displasia arritmogénica del ventrículo derecho
Arteria coronaria anómala	Cardiomiopatía infiltrativa
Anormalidades eléctricas primarias	Miocarditis
Síndrome de QT prolongado	Enfermedad valvular cardiaca
Síndrome de Brugada	Inducida por drogas o tóxicas
Síndrome de Wolff-Parkinson-White	Cocaína
Taquicardia idiopática ventricular	Proarritmia por mediaciones antiarrítmicas
Trastornos electrolíticos o metabólicos	Drogas que prolongan el QT: eritromicina, otros
Tirotoxicosis	antibióticos, psicotrópicos
Envenenamiento	Trastornos mecánicos
Hipokalemia, hipomagnesemia	Embolismo pulmonar
Trauma	Neumotórax a tensión

tiempo que se pierde irremediamente para el paciente. Teniendo en cuenta lo antedicho, se debe realizar el diagnóstico de paro cardiaco cuando se reúnan las siguientes condiciones, cuyo reconocimiento no requiere ningún elemento auxiliar:

- 1.- Ausencia de pulso palpable en las grandes arterias: carótidas (Fig. 38/2) y femorales.

El reconocimiento de la ausencia de pulso no es fácil para el personal no entrenado, e incluso para los médicos. En tal sentido, la recomendación es no demorar las maniobras de reanimación mientras se intenta reconocer la presencia de pulso. Un médico entrenado no debe demorar más de 10 segundos en la búsqueda de un pulso. Si no se reconoce en forma definitiva dentro de los 10 segundos, se deben iniciar maniobras de compresión torácica.

- 2.- Pérdida de la conciencia.

- 3.- Apnea. En algunos casos el paro cardiaco precede al paro respiratorio y existen en estos casos movimientos respiratorios agónicos que duran algunos segundos o minutos.

Se ha insistido sobre el valor del tamaño de las pupilas en el diagnóstico del paro cardiaco. Las pupilas comienzan a dilatarse a los 20 segundos del cese de la circulación y llegan a la dilatación completa a los 45 segundos. En forma

similar, la recuperación de su tamaño normal es un buen índice de retorno de la circulación cerebral, ya sea por las maniobras de asistencia médica o por recuperación espontánea del ritmo cardiaco. Es importante destacar que la presencia de pupilas con dilatación fija no siempre es un signo de daño cerebral irreversible.

FISIOPATOLOGÍA

Durante el paro cardiorrespiratorio cesan tanto el flujo sanguíneo cerebral como el aporte de oxígeno al cerebro. Puesto que éste, a diferencia de otros tejidos, tiene una reserva metabólica limitada, los efectos combinados son devastadores. Dentro de los 10 segundos el paciente pierde la conciencia, presenta movimientos mioclónicos generalizados, un espasmo tónico breve y una extensión con opistótonos. El electroencefalograma se aplana y las respuestas de potenciales evocados desaparecen.

El cese de la actividad cerebral en este momento, como queda demostrado por el electroencefalograma chato y la pérdida de conciencia, sólo indica que la transmisión sináptica se ha alterado. Considerando que el valor normal de flujo sanguíneo cerebral es de 55 a 75 mL/100g/min de tejido cerebral, se admite que con valores de 15 a 18 mL/100g/min

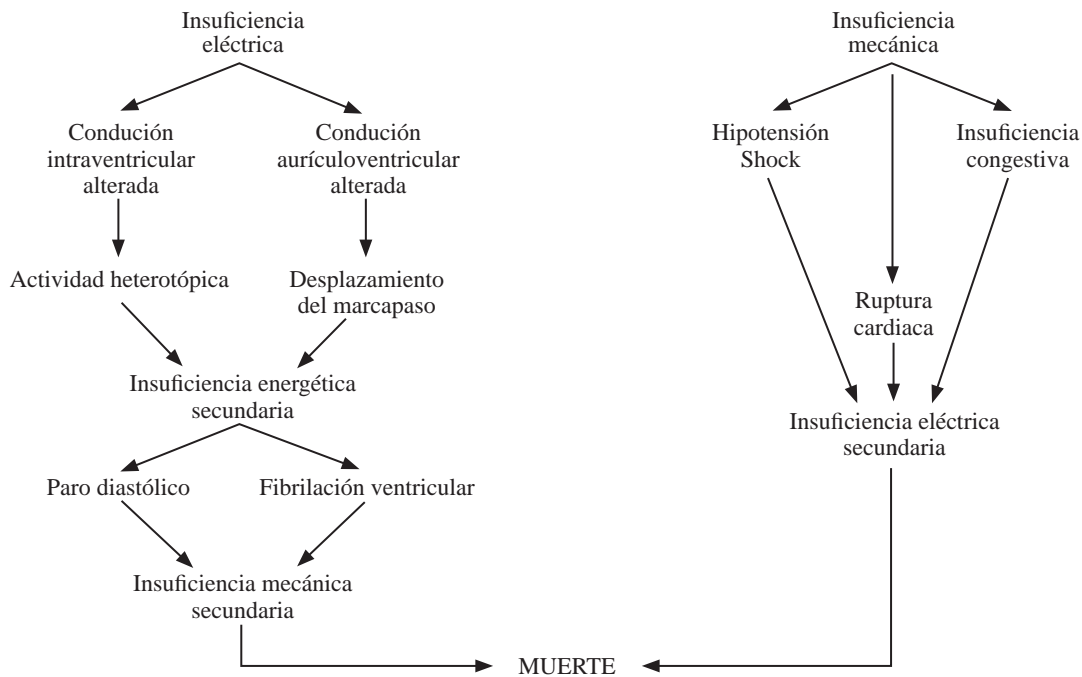


Tabla 38/1. Mecanismos de muerte en la oclusión coronaria.

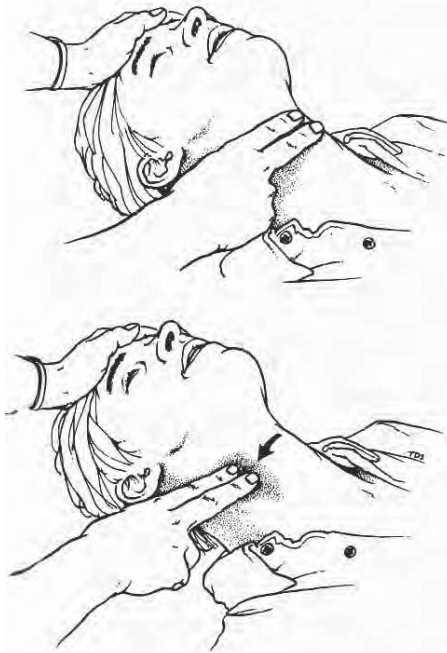


Fig. 38/2. Técnica de reconocimiento del pulso carotídeo.

se llega a la situación precedente, denominada umbral de falla de transmisión sináptica o umbral de falla de función cerebral, variable para distintos grupos neuronales. Esta suspensión de la actividad eléctrica puede ser considerada como una respuesta de protección para el ahorro energético. Se ha estimado que hasta el 50% de la energía celular se utiliza para mantener la transmisión sináptica. Cuando esta función se detiene, todos los recursos son empleados para mantener la supervivencia celular.

En este punto la depleción energética aún no es crítica. La concentración de CPK está reducida, el lactato se eleva y los niveles de ADP y AMP aumentan, pero los niveles de ATP son normales. Si la perfusión se reduce aún más, comienza la injuria celular. Este segundo umbral de flujo se denomina umbral de función de membrana. El potasio sale de la célula, cesa la producción de energía y el lactato aumenta a niveles tóxicos. El calcio se acumula dentro de la célula, desacopla la fosforilación oxidativa y activa la fosfolipasa de membrana. Esta enzima libera ácidos grasos, que bajo condiciones de hipoxia pueden ser metabolizados a radicales libres, tromboxano y leucotrienos. Los efectos combinados de estos metabolitos conducen a la muerte celular.

A la teoría metabólica precedente, se ha agregado en la actualidad la teoría relativa al rol de los receptores en el fenómeno isquémico. El aminoácido excitatorio glutamato parece desempeñar un rol en la patogénesis de la muerte neuronal hipóxica, y la glicina podría facilitar la acción del glutamato sobre los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA). Los niveles extracelulares de glutamato están aumentados durante la hipoxia. Este exceso de glutamato puede lesionar a las neuronas a través de una cascada de eventos mediados por la estimulación del receptor NMDA, y causando la activación dependiente de calcio de proteasas intracelulares y de la generación de radicales libres. Esta vía de destrucción está siendo objeto de considerable investigación para prevenir la muerte neuronal, a través de la búsqueda de antagonistas específicos del NMDA y de la activación del calcio.

El período de daño celular no termina necesariamente cuando se restaura la circulación sistémica. Existen cambios

inducidos por la isquemia en los elementos gliales y en la microvasculatura durante la reperfusión.

Luego de la resucitación, se constata una patente típica de circulación a nivel cerebral. En perros, luego de un período de 10 minutos de clampeo aórtico total, se observa un flujo sanguíneo cerebral mayor de lo normal al producirse la reperfusión. Esto probablemente se deba a la acción de metabolitos con propiedades vasodilatadoras, producidos durante el período de isquemia. Esta hiperemia transitoria es habitualmente seguida por un período prolongado de reducción del flujo sanguíneo a niveles más bajos de los previos a la isquemia. Durante este tiempo de hipoperfusión, el metabolismo cerebral, medido a través del $CMRO_2$, también está deprimido. Un estudio clínico en sobrevivientes comatosos de un paro cardíaco mostró que tanto el flujo sanguíneo cerebral como el $CMRO_2$ estaban severa y proporcionalmente deprimidos a menos del 50% de lo normal entre dos y seis horas luego de la resucitación. Luego de seis horas, el flujo sanguíneo cerebral retornó a lo normal, pero el $CMRO_2$ persistió deprimido.

Otro fenómeno importante observado durante la reperfusión es la incapacidad para restablecer los flujos regionales, conocido como fenómeno de *no reflow*. Esto ocurre si el período de isquemia es prolongado y/o el período de resucitación se complica por la persistencia de una presión de perfusión cerebral baja.

Independientemente de estos resultados experimentales, en los adultos, en ausencia de fármacos o de hipotermia, 5 a 10 minutos de paro circulatorio completo sin maniobras de resucitación producen daño cerebral irreversible. Si la circulación es restaurada antes de este tiempo, o si se mantiene una circulación parcial, existen distintas posibilidades clínicas y fisiológicas. A nivel neuronal algunas células no mueren inmediatamente, pero tampoco se recuperan por completo. Ciertas células pueden, durante cierto período, subsistir entre el umbral de transmisión sináptica y el umbral de función de membrana, en lo que se denomina penumbra isquémica. Estas células, funcionalmente paralizadas, serían potencialmente viables por un lapso desconocido. En el momento actual, los intentos terapéuticos están encaminados a su recuperación.

TRATAMIENTO

Consideraciones generales. El término resucitación cardíaca se debe aplicar a aquella acción destinada a devolverle la vida a una persona en quien la función cardíaca ha cesado bruscamente, siempre que exista una razonable expectativa de que el pronto restablecimiento de ésta y de la función cerebral haga posible recuperarlo por un período indefinido.

El resultado favorable de la resucitación cardíaca depende de dos factores fundamentales: el tiempo de instalación de las maniobras de resucitación y la eficacia de las mismas.

La American Heart Association (AHA) ha definido las medidas a adoptar en presencia de una situación de riesgo vital. El soporte vital básico es aquella fase particular del cuidado cardiorrespiratorio de emergencia que 1) previene el paro o la insuficiencia respiratoria a través de un pronto reconocimiento e intervención, o 2) aporta soporte externo a la ventilación y a la circulación de una víctima de un paro cardíaco o respiratorio a través de las maniobras de resucitación cardiopulmonar, internacionalmente reconocidas con la sigla CPR (*CardioPulmonary Resucitation*).

El objetivo fundamental en la realización de CPR es proveer oxígeno al cerebro, el corazón y otros órganos vitales, hasta que un tratamiento apropiado y definitivo, denomina-

do soporte vital cardiaco avanzado, permita restaurar una función cardiaca y respiratoria adecuadas.

La clave del éxito en las maniobras de resucitación estriba en la velocidad de su realización. El mayor número de resultados favorables se obtiene cuando la CPR se inicia dentro de los cuatro minutos del inicio del paro, y que en adición, es apoyada por soporte cardiaco avanzado dentro de los ocho minutos del inicio del mismo.

La probabilidad de supervivencia de un paro cardiaco es mayor cuando la activación del sistema de emergencias, la CPR Básica, la desfibrilación y el Soporte Vital Cardiaco Avanzado, se realizan rápidamente. La coordinación de estos elementos en el tratamiento del paro cardiaco constituye el concepto de la cadena de supervivencia (Fig. 38/3).

En las recomendaciones de la AHA se utilizó un sistema para clasificar las actuaciones terapéuticas según su utilidad, de acuerdo con las evidencias científicas disponibles hasta el momento. Se han agrupado en tres clases:

Clase I: Opción terapéutica habitualmente indicada, siempre aceptable y considerada útil y efectiva.

Clase II: Opción aceptable, de eficacia incierta, y que puede ser controvertida. Dentro de este grupo se distinguen a su vez:

Clase IIa: Opción para la cual el peso de la evidencia está a favor de su utilidad y eficacia.

Clase IIb: Opción no bien establecida por las evidencias, pero que puede resultar útil y probablemente no perjudicial.

Clase III: Opción no indicada y que puede ser perjudicial.

Maniobras primarias

Con el nombre de maniobras primarias se designan aquellas que, practicadas por cualquier persona y en cualquier lugar, permiten mantener la vida hasta que se disponga de los medios destinados a brindar una atención especializada. En las maniobras primarias hay que centrarse en la identificación de la situación clínica, en el masaje cardiaco externo, en la ventilación boca-boca o boca-mecanismo de barrera y, si fuera posible, en la desfibrilación eléctrica: "ABCD"

A: (vía aérea), abrir la vía aérea.

B: (ventilación), comprobar si el paciente respira, y si no es así realizar ventilaciones con presión positiva.

C: (circulación), comprobar pulso carotídeo, y si estuviera ausente realizar compresiones torácicas.

D: (desfibrilación), aplicar choque eléctrico si existe fibrilación ventricular o taquicardia ventricular sin pulso

Asistencia de la respiración. El mantenimiento permeable de la vía aérea, la ventilación y la oxigenación son un paso prioritario en el tratamiento del paro cardiorrespiratorio.

La causa más frecuente de obstrucción de la vía aérea, en pacientes inconscientes, es la producida por la caída de la lengua hacia atrás sobre la vía aérea superior, debido a

la pérdida del tono de los músculos de la hipofaringe. Si el paciente ventila de forma espontánea, las maniobras frente mentón, la elevación mandibular y la colocación en posición lateral de seguridad, son suficientes para mantener permeable la vía aérea. Si el paciente está en paro respiratorio o cardiorrespiratorio requerirá control de la vía aérea y soporte ventilatorio con presión positiva.

El control de la vía aérea tiene como objetivo mantener su permeabilidad, eliminar obstrucciones y aislarla para evitar que penetren en su interior vómitos, cuerpos extraños o sangre. La utilización de algunos dispositivos de fácil aplicación, tales como cánulas orofaríngeas, puede ser de ayuda para mantener permeable la vía aérea. Se debe tener en cuenta que aproximadamente el 2% de las víctimas de traumatismos cerrados tienen una lesión de la columna cervical, y este riesgo se triplica si la víctima tiene una lesión craneofacial, un valor de Escala de Coma de Glasgow <8, o ambos. Si se sospecha una lesión de la columna cervical, se debe lograr la permeabilidad de la vía aérea sin extensión de la cabeza.

El soporte ventilatorio consiste en la ventilación manual o mecánica del paciente con presión positiva intermitente en la fase inspiratoria. Las técnicas boca-boca o boca-nariz, con o sin dispositivos tipo barrera, sólo proporcionan al paciente concentraciones de oxígeno entre el 16-18%, igual a la del aire espirado por el reanimador (Fig. 38/4). En el ámbito de Terapia Intensiva, la técnica recomendable es la ventilación con bolsa con válvula unidireccional y la rápida intubación endotraqueal y apoyo con ventilador mecánico.

Se deben administrar dos ventilaciones, cada una de un segundo, con un volumen suficiente para producir un ascenso visible del tórax. La duración recomendada de un segundo se aplica a todas las formas de ventilación durante CPR, incluyendo la ventilación boca a boca, la ventilación con máscara y la ventilación a través de intubación endotraqueal, con o sin oxígeno suplementario.

Durante la CPR el propósito de la ventilación es mantener una adecuada oxigenación, pero el volumen corriente, la frecuencia respiratoria y la concentración inspirada de oxígeno óptimas para lograrla no son conocidos. Es aconsejable seguir las siguientes recomendaciones.

1. Durante los primeros minutos de paro cardiaco, la ventilación probablemente no sea tan importante como las compresiones torácicas, debido a que el nivel de oxígeno en la sangre permanece alto en los primeros minutos que siguen a un paro cardiaco. En estos minutos, el aporte de oxígeno al cerebro y al corazón está más limitado por la disminución del flujo sanguíneo (volumen minuto cardiaco), que por la falta de oxígeno en la sangre. El operador debe estar seguro de proveer compresiones torácicas efectivas y minimizar cualquier interrupción de dichas compresiones.



Fig. 38/3. La cadena de supervivencia (Circulation 112: (Suppl 1):1-2005).



Fig. 38/4. Técnica de respiración boca a boca.

- Si el paro cardíaco se prolonga, tanto la ventilación como las compresiones torácicas son importantes, cuando el oxígeno en la sangre es utilizado. Las ventilaciones y las compresiones son importantes en víctimas de paro cardíaco cardiogénico, paro por asfixia, y en niños y víctimas de ahogamiento que están hipoxémicos en el momento del paro cardíaco.
- Durante la CPR el flujo sanguíneo al pulmón está sustancialmente reducido, de modo que se puede mantener una adecuada relación ventilación/perfusión con volúmenes corrientes y frecuencias respiratorias menores que los normales. No se debe producir hiperventilación, debido a que la misma produce aumento de la presión intratorácica, disminución del retorno venoso al corazón, y disminución del volumen minuto cardíaco y de la sobrevida.
- Evitar realizar respiraciones muy largas o muy poderosas, debido a que no son necesarias y pueden producir hiperinflación gástrica y otras complicaciones.
- Cuando se logra obtener una vía aérea artificial, se debe ventilar a una frecuencia de ocho a diez ventilaciones por minuto sin intentar sincronizar la ventilación con las compresiones torácicas para aportar las ventilaciones.
- Durante la CPR, el volumen minuto cardíaco es entre 25 y 33% del normal, de modo que la captación de oxígeno por el pulmón y la eliminación de CO_2 están reducidos. Como resultado, una ventilación minuto baja puede mantener una adecuada oxigenación y ventilación en esta circunstancia. Durante la CPR en adultos un volumen corriente de aproximadamente 400 ml (6 a 7 mL/kg) es suficiente. Cuando no se utiliza un respirador, se debe proveer un volumen suficiente como para observar un ascenso visible del tórax.

Recientemente se han realizado algunas críticas sustanciales a la metodología de asistencia de la ventilación durante el paro cardíaco. En un estudio realizado en el área de Kanto en Japón (Nagao y col.), se evaluaron 9.592 paros cardíacos que ocurrieron fuera del hospital. De ellos, 4.241 fueron presenciados y asistidos. En 2.917 casos (69%) la asistencia fue realizada por individuos no entrenados, y en el resto, 1.324 (31%) por personal entrenado. El tipo de asistencia brindado por personal entrenado fue documentado en 1.151 casos. De estos, 712 víctimas (62%) recibieron compresión torácica más respiración boca a boca, y 439 víctimas (38%), recibieron sólo compresión torácica. La sobrevida con buena función neurológica a los 30 días fue mayor en aquellos que presentaron un paro con testigos, originado en una fibrilación ventricular o en una taquicardia ventricular sin pulso. La sobrevida con buena función neuro-

lógica a los 30 días fue del 8,2% en aquellos que recibieron asistencia por personal no entrenado, 11,2% en aquellos que recibieron compresión torácica más respiración boca a boca, y 19,4% para aquellos que sólo recibieron compresión torácica. Los autores concluyen que "la compresión torácica sola debe ser la técnica preferida de resucitación en el paro cardíaco que ocurre fuera del hospital en adultos".

Masaje cardíaco externo. Las compresiones cardíacas consisten en la aplicación rítmica de presión sobre la mitad inferior del esternón. Estas compresiones producen flujo sanguíneo aumentando la presión intratorácica y produciendo compresión directa sobre el corazón. Aunque adecuadamente realizadas las compresiones cardíacas pueden producir un pico de presión arterial sistólica de 60 a 80 mm Hg, la presión diastólica es baja y la presión arterial media en la arteria carótida rara vez excede los 40 mm Hg.

El flujo sanguíneo generado por las compresiones torácicas libera una cantidad pequeña pero crítica de oxígeno y de substratos al cerebro y al miocardio. En víctimas de paro cardíaco por fibrilación ventricular, las compresiones torácicas incrementan la posibilidad de que un shock eléctrico sea exitoso. Las compresiones torácicas son especialmente importantes si el primer shock es liberado después de los cuatro minutos del colapso.

El concepto tradicional de la resucitación cardiovascular establece que el corazón es comprimido entre el esternón y la columna vertebral durante el masaje cardíaco externo, a los efectos de crear un gradiente de presión que fuerce la sangre desde el corazón hacia la periferia. Aunque el corazón puede ser comprimido en ciertas personas con esta maniobra, un nuevo concepto fisiopatológico de la resucitación cardiopulmonar propone que la compresión con tórax cerrado produce un aumento generalizado de la presión intratorácica que se propaga al lecho vascular pulmonar así como al corazón. Por ende, el corazón no sirve primariamente como una bomba durante el masaje cardíaco externo, sino que actúa como un conducto de sangre entre el pulmón y la periferia. El flujo hacia los vasos extratorácicos depende de su tendencia a permanecer abiertos o a colapsarse. El flujo hacia el cerebro se lleva a cabo porque las carótidas, de paredes firmes, permanecen abiertas, mientras que la pared fina de las venas yugulares se colapsa, o bien por la presencia de válvulas en las venas.

Procedimiento.

- El paciente debe ser colocado sobre una superficie firme y rígida, para evitar que la fuerza ejercida sobre la pared anterior del tórax se disipe en un medio elástico, como podría ser un colchón.
- Para que la compresión sea efectiva, debe realizarse en un área bien localizada de la superficie anterior del tórax. La zona más favorable es la parte inferior del cuerpo del esternón, un poco a la izquierda de la línea media, comprimiendo así el esternón y los últimos cartílagos costales del lado izquierdo (Fig. 38/5). En recién nacidos y en niños pequeños el hígado está alto en relación con el esternón. En estos casos, la compresión debe realizarse en el punto medio del esternón para evitar lacerar el hígado.
- La posición de las manos es importante. El talón de una de ellas debe apoyar sobre la superficie antedicha, mientras que la otra se apoya sobre el dorso de la anterior. Los brazos y antebrazos deben permanecer en línea recta para que la fuerza sea ejercida con el tronco y no con los miembros superiores. De este modo se evita el cansancio rápido (Fig. 38/6).
- La compresión sobre el tórax debe ser realizada en forma



Fig. 38/5. Posición de realización del masaje cardiaco.

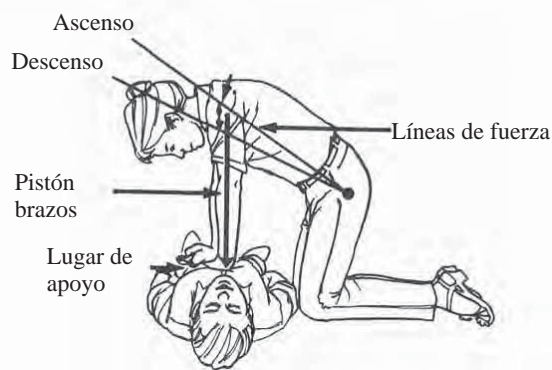


Fig. 38/6. Técnica de realización del masaje cardiaco.

enérgica y rápida, tratando de deprimir el esternón entre 4 y 5 cm. La suspensión del esfuerzo también debe ser realizada en forma rápida, para que de esta manera se cree una presión negativa intratorácica eficaz que asegure un retorno venoso al corazón.

- e) El operador debe realizar compresiones torácicas continuas a una frecuencia de 100 por minuto sin pausas para la ventilación, con lo cual se asegura un volumen minuto cardíaco adecuado para el mantenimiento de la función cerebral. En niños, la frecuencia de compresión debe oscilar entre 100 y 120 por minuto. Dos estudios observacionales en humanos demostraron que es frecuente que se produzcan interrupciones en las compresiones torácicas. La interrupción de las compresiones en modelos animales se asocia con una reducción de la presión de perfusión de las arterias coronarias, y cuanto más frecuente o prolongada sea la interrupción, menor será la presión de perfusión coronaria residual y menor la sobrevida.
- f) Se recomienda una relación entre compresiones y ventilación de 30:2, aunque estas guías deben ser validadas. En infantes y niños, si existen dos operadores la relación debe ser 15:2. Estas relaciones están basadas en un consenso de expertos, aunque no existen evidencias claras de su efectividad. En presencia de dos operadores en un adulto, un operador debe realizar compresiones a una frecuencia de 100 por minuto sin pausas para la ventilación, mientras que el otro operador provee 8 a 10 ventilaciones por minuto. Ambos operadores deben intercambiar sus roles aproximadamente cada dos minutos para evitar la fatiga del que realiza las compresiones y de esta manera deteriorar la calidad o frecuencia de las compresiones torácicas.

Se han propuesto algunas modificaciones en la técnica de CPR para mejorar los resultados hemodinámicos. Dentro de ellas se cita la CPR con compresión abdominal interpuesta o CPR-contrapulsación, en la cual una segunda persona comprime el abdomen durante la fase de relajación de las compresiones torácicas; la CPR con ventilación simultánea, la cual no es recomendable debido a que en estudios clínicos se ha comprobado que la CPR clásica es superior a la compresión-ventilación simultánea; la compresión torácica sin ventilación, que en el estudio japonés previamente citado ha demostrado ser más efectiva que la CPR convencional, y el empleo de dispositivos de compresión cardíaca externa, destinados a reemplazar el esfuerzo del operador. Todas ellas se han mostrado prometedoras en estudios individuales, pero ninguna ha demostrado suficiente mejoría en la supervivencia como para reemplazar a la técnica clásica.

Desfibrilación eléctrica. La fibrilación ventricular es el ritmo más frecuentemente registrado en la muerte súbita

(más del 85%). El tratamiento más efectivo de la misma es la desfibrilación eléctrica, y la probabilidad de éxito de la desfibrilación disminuye rápidamente a medida que transcurre el tiempo, pues la fibrilación ventricular tiende a convertirse en asistolia en pocos minutos. Teniendo en cuenta estos argumentos, aparecieron los desfibriladores externos automáticos, que intentan acortar el tiempo de intervención hasta la desfibrilación.

Los desfibriladores externos automáticos y semiautomáticos son dispositivos en los cuales el electrocardiograma del paciente es monitorizado a través de grandes electrodos adhesivos e interpretado por un microprocesador. Si durante el análisis del ritmo cardíaco se detecta una fibrilación ventricular o una taquicardia ventricular, el desfibrilador carga la energía preseleccionada y realiza la descarga (desfibriladores automáticos), o bien informa al operador de que ya tiene la energía disponible y éste lo que tiene que hacer es apretar un botón de disparo (desfibriladores semiautomáticos). Todos estos aparatos tienen un cable con dos electrodos adhesivos que se conectan al paciente y es a través de éstos como se analiza el ritmo cardíaco y se realiza la descarga eléctrica.

Los desfibriladores modernos se clasifican de acuerdo a dos tipos de formas de ondas: monofásica y bifásica. Los desfibriladores de onda monofásica fueron introducidos primero, pero en la actualidad la mayoría de los equipos son de onda bifásica, aunque no se ha demostrado que los mismos provean una mayor incidencia de retorno al ritmo espontáneo luego del procedimiento.

Se reconoce una fibrilación ventricular o una taquicardia ventricular sin pulso, se debe administrar un shock e inmediatamente reanudar las maniobras de CPR, comenzando con las compresiones torácicas. El operador no debe retardar el inicio de las compresiones torácicas para evaluar el ritmo o el pulso. Luego de cinco ciclos (alrededor de dos minutos) de CPR, se analizará el ritmo cardíaco y se administrará otro shock eléctrico si está indicado. Si se detecta un ritmo que no requiere shock (paro diastólico o disociación AV) se procederá a continuar con las maniobras de reanimación avanzada que se describirán posteriormente, iniciando siempre con las compresiones torácicas.

Si no se dispone de desfibriladores automáticos o semiautomáticos, se deberán utilizar los convencionales, siguiendo una técnica rápida pero minuciosa para evitar accidentes al enfermo y al operador, según el protocolo siguiente.

- a) Cubrir las paletas del desfibrilador con una cantidad adecuada de pasta electrolítica, a fin de permitir un contacto adecuado con la piel y evitar la producción de quemaduras.
- b) Cargar el desfibrilador, a través de la conexión a una fuente energética, y regular la intensidad de la descarga.

Los desfibriladores comerciales proveen niveles de energía fijos o escalantes. No existen datos que establezcan beneficios entre iniciar la desfibrilación con 200 Joules y escalar la intensidad, o realizar la desfibrilación inicial con el nivel máximo de 360 Joules. En niños, la energía a administrar será de dos joules por kilogramo de peso.

- c) Una vez correctamente colocadas las paletas sobre el tórax, una a la derecha del manubrio esternal por debajo de la clavícula, y la otra a la izquierda del pezón en la línea medio axilar, y previa comprobación de que el desfibrilador no se encuentra en modo sincronizado, se procederá a la descarga, teniendo la precaución de que nadie se encuentre en contacto con el enfermo o la cama.
- d) Se procederá a controlar el ritmo en el monitor, donde se puede observar la reversión o no de la arritmia. Si esto no se produce, es conveniente evaluar las distintas causas que pueden perpetuar la fibrilación: acidosis, hipoxemia, trastornos electrolíticos, y proceder a su corrección; al mismo tiempo que se continúa con los choques eléctricos.
- e) Cuando la desfibrilación se realiza en un paciente con un marcapaso permanente, se deberán colocar las paletas lo más distantes posible de éste (12-15 cm), a fin de evitar que la descarga produzca malfunción del marcapaso. Se recomienda revisar la función de los marcapasos en los pacientes que han precisado desfibrilación o cardioversión.

Teniendo en cuenta los conceptos precedentes, las *European Resuscitation Guidelines* para la asistencia de pacientes en paro cardíaco, han modificado la clasificación de los eventos asociados al paro, según el diagrama establecido en la Fig. 38/7.

Valoración de la eficacia de la CPR. Existen diferentes aproximaciones útiles para valorar de forma continua la técnica aplicada de CPR. La presencia o ausencia de pulso se usa frecuentemente para conocer la adecuada perfusión tisular durante la CPR. Teniendo en cuenta que la palpación

del pulso durante las compresiones torácicas no es indicativo de una buena perfusión tisular, ningún estudio ha demostrado la utilidad clínica de la palpación del pulso durante las maniobras. Por otra parte, debido a que no hay válvulas en la vena cava inferior, el flujo sanguíneo retrógrado en el sistema venoso puede producir pulsaciones venosas femorales. La palpación de un pulso en el triángulo femoral puede indicar un flujo venoso mas que arterial. La presencia de pulsaciones a nivel carotideo durante la CPR no indica la eficacia del flujo sanguíneo coronario ni de la perfusión miocárdica o cerebral.

El control de los gases en sangre arterial durante el paro cardíaco no es un indicador adecuado de la severidad de la hipoxemia tisular, hipercarbia (y por lo tanto la adecuación de la ventilación durante la CPR) ni de la acidosis tisular.

Durante el paro cardíaco, la oximetría de pulso no es operativa debido a que el flujo sanguíneo pulsátil es inadecuado en los lechos periféricos. Aun obteniendo una saturación de pulso normal, la misma no asegura una adecuada disponibilidad de oxígeno sistémica, debido a que no es posible establecer el valor del contenido de oxígeno total ni la adecuación del volumen minuto cardíaco.

La determinación del CO₂ de fin de espiración por capnografía es un método no invasivo de evaluación del volumen minuto cardíaco durante la CPR y puede ser un indicador inicial de retorno de la función cardíaca. Ocho series de casos han mostrado que los pacientes que son adecuadamente resucitados de un paro cardíaco tienen un nivel significativamente elevado de CO₂ de fin de espiración, cosa que no ocurre en pacientes no resucitados. En pacientes con un CO₂ de fin de espiración máximo de <10 mm Hg, el pronóstico es malo aun cuando la CPR sea óptima.

La mejor guía de la eficacia de la CPR es el grado de actividad cerebral. La evaluación del diámetro pupilar, el reflejo corneano, la presencia de movimientos de defensa,

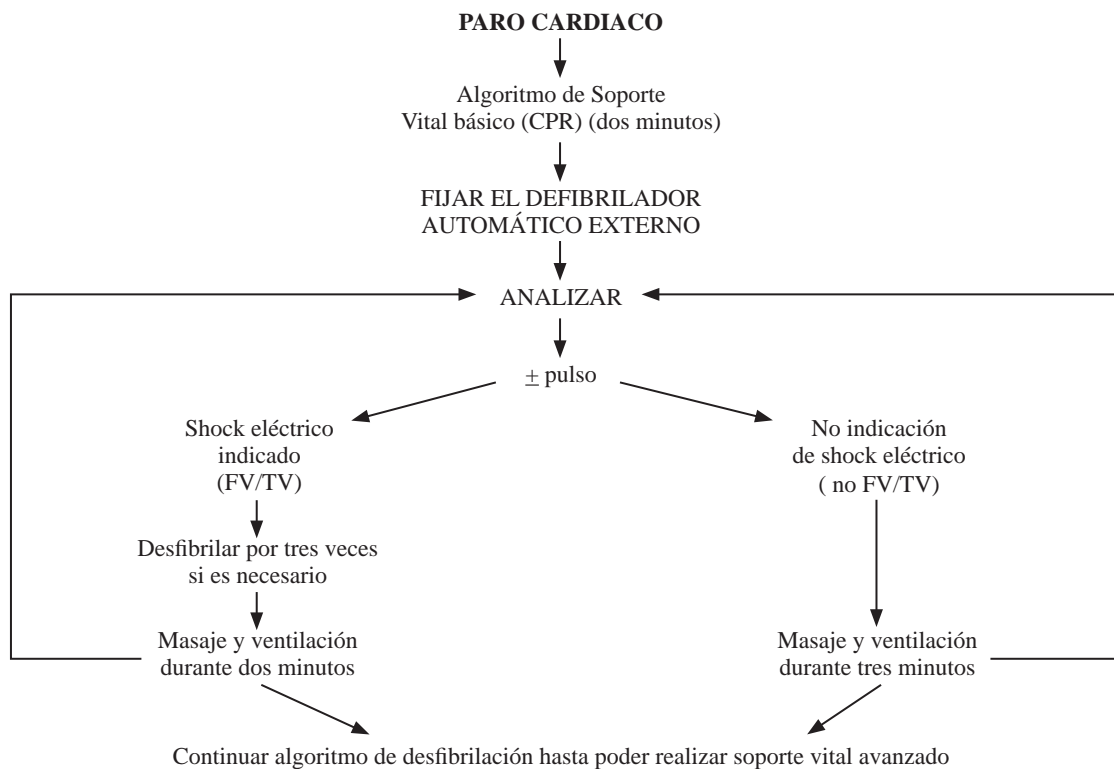


Fig. 38/7. Algoritmo de desfibrilación como maniobra primaria de tratamiento del paro cardíaco.

el estado del tono muscular y la aparición de movimientos respiratorios espontáneos permite establecer la presencia de signos mínimos de actividad cerebral. Si al menos uno de ellos es satisfactorio, esto indica que cierta cantidad de sangre oxigenada perfunde el cerebro.

Maniobras secundarias

Las maniobras secundarias corresponden al denominado Soporte Vital Avanzado y pretenden el control avanzado de la vía aérea y la ventilación, y la identificación de ritmos cardíacos con la aplicación del tratamiento correspondiente por vía IV o endotraqueal. Al final de ellas se deben plantear las posibles causas que hayan podido originar la situación, haciendo hincapié en las reversibles. La valoración secundaria repite el mismo ABCD mnemotécnico, pero ahora cada letra recuerda otras intervenciones y valoraciones, a saber:

A (vía aérea):

- Establecer control avanzado de la vía aérea
- Realizar, si aún no se ha realizado, la intubación endotraqueal

B (ventilación):

- Comprobar la adecuación del tubo endotraqueal
- Aplicar ventilaciones con presión positiva, preferentemente con respirador

C (circulación):

- Obtener accesos venosos para la administración de líquidos y medicación
- Continuar compresiones torácicas
- Monitorización cardíaca, si aún no se ha realizado
- Administrar medicación cardiovascular apropiada con el ritmo

D (diagnóstico diferencial):

- Identificar las posibles razones del paro cardíaco. Construir un diagnóstico diferencial que intente identificar causas reversibles que tengan una terapia específica. Aplicar los algoritmos específicos de tratamiento (ver más adelante).

Durante todo el período de soporte vital avanzado, se deberá continuar en forma ininterrumpida con la ejecución de las maniobras primarias, es decir, el masaje cardíaco y la respiración asistida. Con respecto a la técnica de ventilación asistida, se deben tener en cuenta las consideraciones realizadas precedentemente, en el sentido de no aumentar significativamente la presión intratorácica ni producir hiperventilación.

Vías de administración de drogas. Una parte esencial del soporte cardiovascular avanzado es el establecimiento rápido de una vía intravenosa útil para la administración de fluidos y drogas. Las técnicas de cateterización endovenosa pueden ser periféricas, utilizando las venas de las extremidades y yugular externa, o centrales, en la vena femoral, yugular interna y subclavia.

Estudios recientes han demostrado un retardo significativo en la llegada de drogas al corazón cuando se utiliza una vía periférica en pacientes con paro cardíaco, aun cuando se realice un masaje cardíaco efectivo. Por lo tanto, si la circulación no se restaura rápidamente después de la administración inicial de drogas a través de una vía periférica, se deberá colocar un catéter central, con mínima interrupción de las maniobras primarias, por un operador entrenado.

Excepto en presencia de hipoglucemia, no se debe administrar solución de glucosa durante el paro cardíaco, ya que en la circunstancia particular de hipoflujo existente, el aumento del metabolismo cerebral de la glucosa en anaerobiosis incrementa la producción de ácido láctico y la acidosis local.

La administración endotraqueal provee una ruta alternativa para el aporte rápido de drogas. La vía endotraqueal aporta en forma efectiva varias drogas a la circulación, y tiene la ventaja teórica de la absorción más rápida y la distribución inmediata al lecho arterial. La información actual recomienda el uso de soluciones de la droga en suero fisiológico administradas lo más profundamente posible en la vía aérea.

Con excepción del bicarbonato, todas las drogas utilizadas en resucitación pueden ser administradas por vía endotraqueal. La droga más utilizada y estudiada en este sentido ha sido la epinefrina, admitiéndose que se requiere entre 4 y 10 veces la dosis intravenosa para lograr los mismos efectos. Estas dosis elevadas presentan el riesgo potencial de la hipertensión de rebote al reaparecer el ritmo cardíaco.

Una vez tomadas estas medidas, se inicia el llamado "enfoque eléctrico-farmacológico" del tratamiento del paro cardíaco, de acuerdo con el diagnóstico electrocardiográfico (ver algoritmos). Con el cerebro protegido por medio de una adecuada ventilación y el masaje cardíaco, el objetivo en este momento será restaurar la actividad cardíaca espontánea. Este objetivo es de urgente realización, ya que la resucitación prolongada generalmente disminuye en efectividad y, en última instancia, fracasa. Las alteraciones bioquímicas se acrecientan, el pulmón se congestiona y aparecen hemorragias, y el tórax se hace progresivamente más rígido.

ALGORITMOS DE RESUCITACIÓN AVANZADA

FIBRILACIÓN VENTRICULAR O TAQUICARDIA VENTRICULAR SIN PULSO (FV/TV)

La FV es la causa más frecuente de paro cardíaco en el adulto. La mayor parte de las veces el éxito de la resucitación depende de la desfibrilación precoz. En tanto no se disponga de desfibrilador, se debe iniciar una CPR-Básica comprobando continuamente la permeabilidad de la vía aérea, efectividad de la ventilación y del masaje cardíaco. En el momento en que se disponga de monitor desfibrilador, y tras comprobar la existencia de FV o TV, se continuará con el algoritmo de la Fig. 38/8.

Tras una primera descarga, el paciente puede haber cambiado de ritmo, pasado a asistolia, o a actividad eléctrica sin pulso, en cuyo caso se seguirá con los protocolos correspondientes. También puede haber recuperado el pulso, por lo que se evaluará la situación y se actuará en consecuencia. Una última posibilidad es que el paciente persista en FV/TV o que tras haber retomado ritmo transitoriamente, vuelva a instalar una FV/TV.

En caso de persistencia de la FV/TV se indicará adrenalina 1 mg IV en bolo cada tres a cinco minutos. Existen otras alternativas de dosificación que se consideran clase IIb (2,5 mg IV en bolo cada tres a cinco minutos; o dosis escalonadas cada tres minutos). Recientemente se ha propuesto el empleo de vasopresina, en dosis de 40 UI por vía intravenosa, para reemplazar la primera o segunda dosis de adrenalina. Tras la administración de drogas vasoactivas y en un plazo de 30 a 60 segundos, si persiste la arritmia se efectúa una nueva descarga de 360 J. En caso de retrasarse la administración de fármacos, estaría indicada la aplicación de series de tres desfibrilaciones (200 J, 200-300 J, 360 J).

El siguiente paso ante la persistencia de FV/TV es el empleo de drogas antiarrítmicas como la amiodarona o la lidocaína. Cada droga administrada debe ser seguida de una descarga de 360 J.

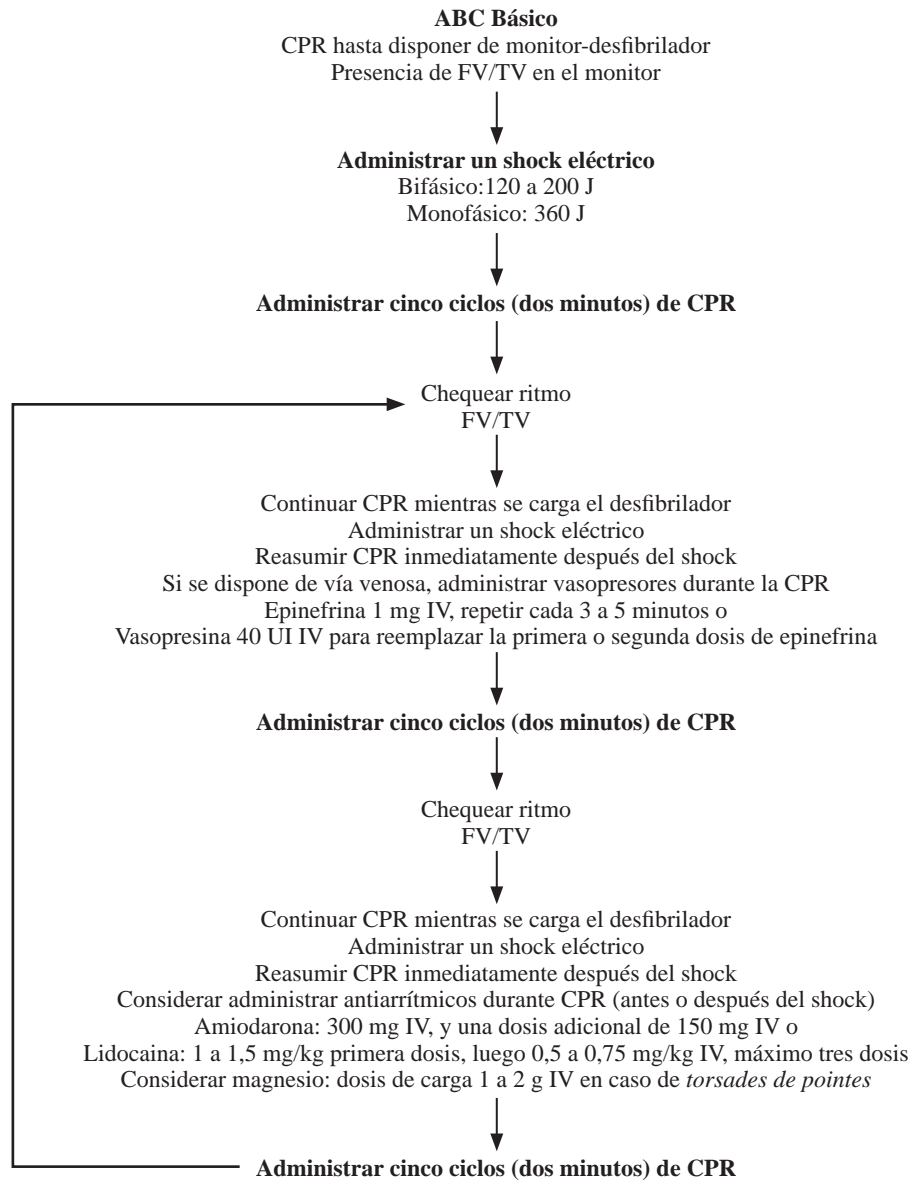


Fig. 38/8. Algoritmo de fibrilación ventricular y taquicardia ventricular sin pulso (AHA).

Kudenchuk y col. condujeron un trabajo destinado a evaluar el efecto de la amiodarona en esta situación, comprobando que la administración de 300 mg IV de la droga luego de tres choques sin éxito en pacientes con fibrilación ventricular, se asociaba con una mayor incidencia de supervivencia al ingreso al hospital, por lo que en la actualidad se tiende a recomendar el empleo de este antiarrítmico en esta circunstancia. La dosis inicial de 300 mg puede ir seguida de una segunda dosis de 150 mg.

Como antiarrítmico alternativo se puede utilizar la lidocaina. La dosis inicial de lidocaina es de 1-1,5 mg/kg en bolo IV, pudiendo administrarse bolos consecutivos cada cinco a diez minutos hasta una dosis máxima de 3 mg/kg. Si el fármaco es efectivo, una vez aparecida circulación espontánea se mantendrá una perfusión de lidocaina de 2 a 4 mg/minuto.

La FV persistente, refractaria o recurrente, debe hacer reevaluar constantemente las bases de la resucitación: correcta CPR básica, vía aérea y ventilación adecuadas, y uso apropiado de fármacos. Se deberán evaluar los probables trastornos de los electrolitos, en especial del potasio y del magnesio y, en caso de estar presentes, tratarlos adecuada-

mente. En presencia de *torsades de pointes*, se debe administrar magnesio.

ASISTOLIA Y ACTIVIDAD ELÉCTRICA SIN PULSO (PEA)

En presencia de asistolia debe continuarse la CPR, intubar al paciente, administrar adrenalina o vasopresina y atropina (Fig. 38/9). Es muy importante establecer el diagnóstico de las causas que pueden originar la asistolia: hipoxia, hipercalemia, hipocalemia, acidosis, sobredosis de drogas, hipotermia. En raras ocasiones niveles elevados de tono parasimpático pueden conducir al cese de la actividad de los marcapasos, tanto ventriculares como supraventriculares. En general, los pacientes con asistolia presentan una función cardíaca en fase terminal, o han sufrido un paro cardíaco prolongado.

El diagnóstico de asistolia debe confirmarse al menos en dos derivaciones si el paciente está monitorizado. Si el diagnóstico se hace a través de las palas del desfibrilador, deberán girarse las mismas 90°. La desfibrilación no es útil ni beneficiosa en una situación de asistolia, y no debe utilizarse.

La actividad eléctrica sin pulso incluye un grupo heterogé-

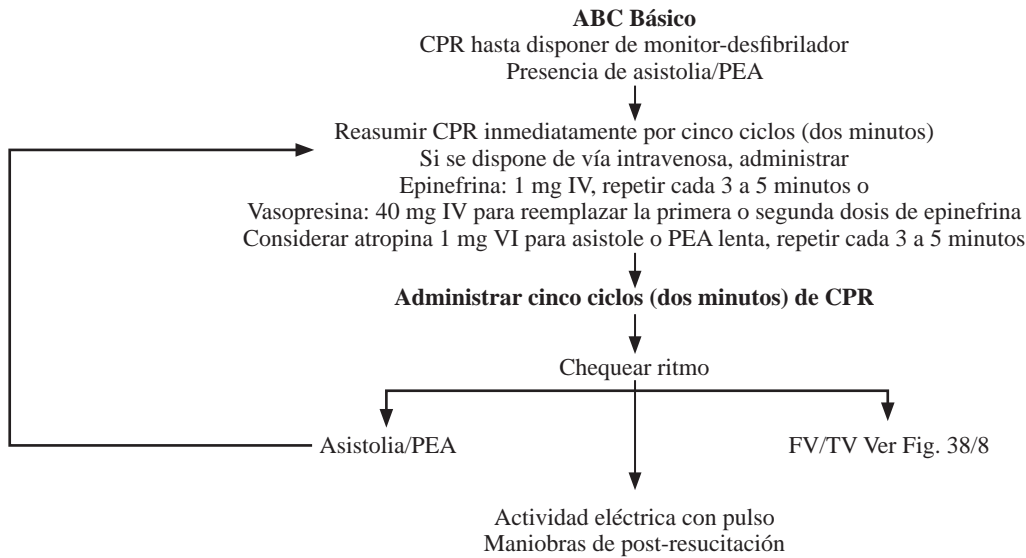


Fig. 38/9. Algoritmo de asistolia.

neo de ritmos que engloban: la disociación electromecánica (DEM), la pseudo DEM, ritmos idioventriculares, ritmos ventriculares de escape y ritmos bradiasistólicos. El punto principal a tener en cuenta es que estos ritmos a menudo están asociados con estados clínicos específicos, que pueden ser revertidos cuando se identifican precozmente y se tratan en forma adecuada (Fig. 38/10).

Este grupo de arritmias se caracteriza por la ausencia de pulso detectable y la presencia de algún tipo de actividad eléctrica diferente a FV/TV. La disociación electromecánica (DEM) se ha definido tradicionalmente como actividad eléctrica sin respuesta contráctil, aunque con cateterismo y ecografía se ha comprobado que en algunos casos existe contracción cardíaca mecánica, pero sin la generación de una presión de pulso detectable.

Las causas que pueden producir una actividad eléctrica sin pulso incluyen la hipovolemia, el taponamiento cardíaco, el neumotórax a tensión y el embolismo pulmonar masivo. La hipovolemia es la causa más frecuente.

En ocasiones se observan ritmos con complejos anchos en el ECG, y en estos casos los resultados de supervivencia son muy pobres. A menudo indican una severa disfunción del miocardio o del sistema de conducción, tal como ocurre en el infarto agudo de miocardio. Las hiperkalemias severas, la hipotermia, la hipoxia, la acidosis previa y una gran variedad de sobredosis de drogas (antidepresivos tricíclicos, β bloqueantes, bloqueantes cálcicos) se manifiestan como actividad eléctrica sin pulso con complejos anchos.

La dosis recomendada de adrenalina es de 1 mg IV en bolo cada tres a cinco minutos. Si estas dosis fallan se pueden considerar como Clase IIb, pautas con altas dosis de adrenalina según los siguientes esquemas: a) dosis intermedia: 2,5 mg IV en bolo cada tres a cinco minutos; escalonada: 1 mg - 3 mg - 5 mg, cada tres a cinco minutos; alta: 0,1 mg/kg IV en bolo cada tres a cinco minutos. La primera o segunda dosis de adrenalina puede ser reemplazada por una dosis de vasopresina 40 UI.

La atropina administrada en intervalos más cortos (1 mg IV en bolo cada tres minutos) es posiblemente beneficiosa (Clase IIb).

El bicarbonato debe administrarse siguiendo las mismas recomendaciones que para el caso de la fibrilación ventricular.

Varios estudios randomizados controlados no demostraron

beneficio con el empleo de marcapasos para el tratamiento de la asistolia. En las guías del 2005 de la AHA, no es recomendado el empleo de marcapasos en pacientes con paro cardíaco por asistolia.

Si el paciente no recupera circulación espontánea tras la intubación y el tratamiento farmacológico inicial, y si no se identifican causas reversibles, es necesario considerar la terminación de los esfuerzos de resucitación.

En general, las condiciones asociadas con actividad eléctrica sin pulso tienen muy mal pronóstico, por lo que es fundamental insistir en la búsqueda de posibles causas reversibles, para su tratamiento específico.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El tratamiento farmacológico desempeña un rol importante en el soporte vital avanzado en pacientes que han sufrido un paro cardíaco. Los vasopresores fueron propuestos hace más de 100 años para el tratamiento del paro cardíaco, y aún en la actualidad son las drogas de primera línea en los algoritmos de CPR. En adición a las drogas adrenérgicas, la arginina vasopresina ha sido intensamente investigada en los últimos años. Las drogas antiarrítmicas y el bicarbonato de sodio se encuentran entre las opciones terapéuticas más comúnmente utilizadas durante el paro cardíaco. El tratamiento con trombolíticos recientemente ha atraído el interés en el tratamiento de pacientes que no responden a los esfuerzos de resucitación convencionales.

Epinefrina

La epinefrina produce efectos beneficiosos en pacientes durante el paro cardíaco, principalmente debido a su acción estimulante sobre los receptores α adrenérgicos. El efecto α adrenérgico de la epinefrina puede aumentar la perfusión coronaria y cerebral durante la CPR. El valor y la seguridad de los efectos β adrenérgicos de la epinefrina son controvertidos, debido a que pueden aumentar el trabajo miocárdico y reducir la perfusión subendocárdica.

Aunque la epinefrina se utiliza universalmente en la resucitación, existen pocas evidencias que demuestren que la droga mejore la sobrevida en humanos.

Es apropiado administrar una dosis de 1 mg de epinefrina IV cada tres a cinco minutos durante el paro cardíaco en adultos (Clase IIb). Las dosis más elevadas pueden estar indicadas para tratar problemas específicos tales como la

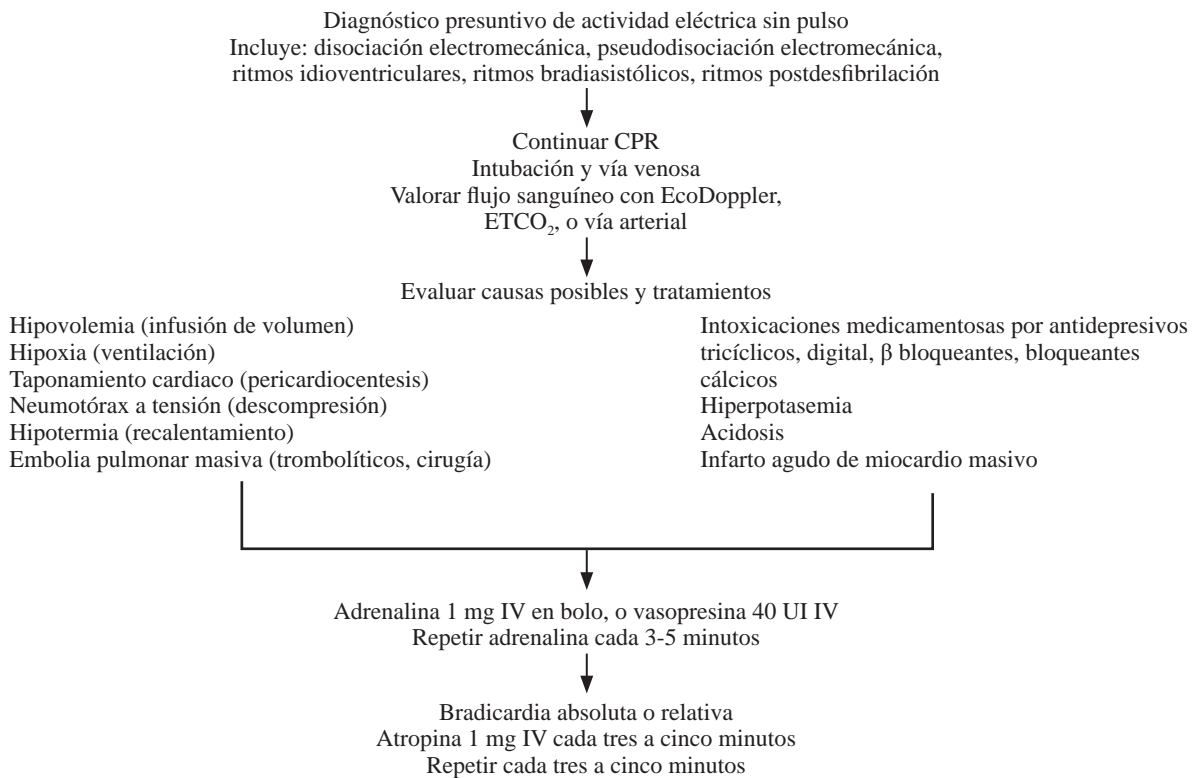


Fig. 38/10. Algoritmo de actividad eléctrica sin pulso o disociación electromecánica.

sobredosis de βbloqueantes o bloqueantes de los canales de calcio. Si no es posible la administración intravenosa, la epinefrina puede administrarse por la ruta endotraqueal en dosis de 2 a 2,5 mg.

En ocho estudios randomizados que involucraron más de 9.000 pacientes con paro cardiaco, no se pudo demostrar que la epinefrina en altas dosis produzca mejoría en la sobrevida o en la evolución neurológica en comparación con las dosis estándar. Es razonable, sin embargo, utilizar dosis mayores de epinefrina si el tiempo del paro cardiaco se prolonga.

Arginina vasopresina

La arginina vasopresina es una hormona endógena que tiene efectos osmoreguladores, vasopresores, hemostáticos, termorreguladores y sobre el sistema nervioso central. Tiene una vida media de 5 a 15 minutos. Sus efectos periféricos son mediados por tres receptores: V_{1a}, V_{1b} y V₂. Los receptores V_{1a} están localizados en el músculo liso arterial e inducen vasoconstricción en forma más potente que la norepinefrina o la angiotensina II. Los efectos vasopresores son mayores en los vasos musculares, cutáneos y espláncnicos. En contraste con las catecolaminas, los efectos de la arginina vasopresina están preservados aun durante la hipoxia y la acidosis severa.

Un metaanálisis reciente de 1.519 pacientes de cinco estudios randomizados controlados que compararon vasopresina y epinefrina no demostró que exista una ventaja clara de la vasopresina sobre la epinefrina en el tratamiento del paro cardiaco. En pacientes con paro cardiaco refractario a una administración única de epinefrina, sin embargo, la arginina vasopresina puede ser más efectiva que la epinefrina sola.

Debido a que no se ha demostrado que los efectos de la vasopresina difieran de los de la epinefrina en el paro cardiaco, una dosis de vasopresina de 40 U intravenosa puede reemplazar ya sea a la primera o a la segunda dosis de epinefrina en el tratamiento del paro cardiaco sin pulso (Clase Indeterminada).

Atropina

La atropina es recomendada como segunda droga, luego de la epinefrina, en el manejo de la asistolia o la actividad eléctrica sin pulso con una frecuencia de menos de 60 por minuto, en la cual la influencia parasimpática puede ser excesiva. No se ha demostrado, sin embargo, un efecto beneficioso de la atropina sobre la sobrevida en pacientes con asistolia.

Una dosis de 0,04 mg/kg produce un bloque parasimpático completo y sólo debe ser utilizada en presencia de paro cardiaco. Una dosis de menos de 0,5 mg puede tener un efecto parasimpaticomimético, por lo cual, en el tratamiento de la bradicardia sinusal, la dosis recomendada es de 0,5 a 1,0 mg. La dosis recomendada de atropina para el paro cardiaco es de 1 mg intravenosa, que puede ser repetida cada tres a cinco minutos, hasta una dosis máxima de 3 mg (Clase Indeterminada).

Amiodarona

La amiodarona es un potente antiarrítmico que bloquea los canales de potasio, sodio y calcio, y tiene propiedades α y βbloqueantes. Se ha demostrado efectiva en el tratamiento de la mayoría de las taquiarritmias supraventriculares y ventriculares. Se comprobó la eficacia del tratamiento con amiodarona en la fibrilación ventricular fuera del hospital en dos estudios randomizados doble ciegos. Sin embargo, como en la mayoría de los estudios de CPR, ninguno de estos tiene suficiente poder estadístico como para detectar diferencias en la sobrevida o descarga del hospital.

La amiodarona debe ser administrada en presencia de fibrilación ventricular o taquicardia ventricular sin pulso que no responde al CPR, shock o terapia vasopresora (Clase IIb). Se debe administrar una dosis inicial de 300 mg intravenoso seguida por una dosis de 150 mg intravenoso.

Lidocaina

La lidocaina es un antiarrítmico alternativo, que no ha demostrado eficacia a corto o largo tiempo en pacientes con paro

cardíaco. La droga debe considerarse como una alternativa de tratamiento a la amiodarona (Clase Indeterminada). La dosis inicial es 1 a 1,5 mg/kg intravenoso. Si la FV/TV sin pulso persiste, se puede administrar una dosis adicional de 0,5 a 0,75 mg intravenoso en intervalos de cinco a diez minutos, hasta una dosis máxima de 3 mg/kg.

Bicarbonato de sodio

Es muy probable que se produzca acidosis metabólica luego de la resucitación prolongada. El bicarbonato de sodio puede neutralizar a los ácidos orgánicos tales como el ácido láctico formando ácido carbónico que se disocia en agua y dióxido de carbono. El dióxido de carbono se elimina por el pulmón en presencia de una adecuada ventilación. Durante la CPR, el volumen minuto cardíaco es alrededor del 10 al 25% del normal, lo que hace que el dióxido de carbono que se acumula en el organismo no puede ser transportado al pulmón para su eliminación. Como consecuencia de la alteración de relación ventilación perfusión, el dióxido de carbono persiste en la circulación y difunde a las células, produciendo un mayor deterioro, con acidosis intracelular a pesar de existir alcalosis extracelular.

Las recomendaciones actuales de la ACLS no incluyen el empleo rutinario de bicarbonato durante la CPR. A partir de los datos experimentales y clínicos, no existen razones para utilizar bicarbonato para el tratamiento de la acidosis asociada con el fallo circulatorio del paro cardíaco, cualquiera sea el pH arterial. Muchas revisiones recomiendan la administración de bicarbonato por debajo de determinado pH, pero no existe ningún pH arbitrario por debajo del cual estas recomendaciones tengan una base científica. No se ha demostrado que el bicarbonato mejore la hemodinamia ni aumente la sobrevida. Por el contrario, existen múltiples datos que demuestran efectos adversos del bicarbonato sobre la función miocárdica.

En presencia de hiperkalemia preexistente se administrará bicarbonato en dosis de 1 mEq/Kg (Clase I). Indicaciones de Clase IIa se consideran la preexistencia de acidosis, la intoxicación por antidepresivos tricíclicos, y para alcalinizar la orina en intoxicaciones medicamentosas.

Terapia trombolítica

En más del 70% de los pacientes, el paro cardíaco es causado por un infarto agudo de miocardio o un embolismo pulmonar masivo. En pacientes hemodinámicamente inestables que sufren un infarto agudo de miocardio o un embolismo pulmonar masivo, la trombolisis es una terapéutica efectiva. Sin embargo, el temor a producir complicaciones hemorrágicas graves ha sido una limitación mayor para el uso de trombolíticos durante la CPR. Luego de un paro cardíaco, se ha demostrado una activación marcada de la coagulación sanguínea que no es contrabalanceada por una activación apropiada de la fibrinólisis endógena. Los agentes trombolíticos administrados durante la CPR producen trombolisis directa en el sitio de oclusión coronaria o pulmonar. En adición, se sugiere que la trombolisis mejora la perfusión microcirculatoria luego del paro cardíaco, lo que puede ser de particular importancia para la perfusión cerebral.

En las últimas décadas, muchas series de casos han demostrado una elevada incidencia de restauración de la circulación espontánea luego de un tratamiento convencional sin éxito del paro cardíaco, cuando se adicionan trombolíticos. Estas series incluyeron un número sorprendentemente elevado de pacientes con buena función neurológica luego de CPR prolongada.

El primer estudio prospectivo controlado de trombolisis

luego de un paro cardíaco extrahospitalario comparó 40 pacientes que recibieron alteplase durante la CPR y 50 pacientes que recibieron tratamiento estándar (Bottiger y col.). Los pacientes que recibieron alteplase retomaron circulación espontánea en un número más significativo (68% vs 44%), y alcanzaron a llegar al hospital en el 58% versus el 30% del grupo control. En el 2004, se inició un gran estudio multicéntrico internacional sobre trombolisis durante CPR luego de paro cardíaco prehospitalario. El estudio The Thrombolysis in Cardiac Arrest (TROICA) (Spohr F. y col.) enroló más de 1.000 pacientes con paro cardíaco prehospitalario. El *endpoint* primario es la sobrevida luego de 30 días y a la admisión al hospital. Es estudio no demostró un aumento de la sobrevida con el agregado de trombolíticos.

Se debe considerar la trombolisis durante la CPR en pacientes con paro cardíaco debido a un embolismo pulmonar agudo probado o sospechado. También se debe considerar luego del fracaso inicial del tratamiento estándar cuando se sospecha una etiología trombotica aguda del paro cardíaco.

COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO

Complicaciones relacionadas con el procedimiento

Durante los intentos de intubación traqueal puede producirse la aspiración de contenido gástrico. Cuando tales intentos no son efectivos, la prolongación de la anoxia puede determinar lesiones neurológicas graves.

Las quemaduras eléctricas, infrecuentes, pueden ocurrir después de múltiples intentos de desfibrilación, en especial si las paletas no han sido adecuadamente cubiertas con pasta conductora.

Se han descrito hemorragias intratorácicas y neumotórax a consecuencia de la colocación inadecuada de un catéter subclavio, y laceraciones cardíacas o coronarias, en caso de administración intracardiaca de fármacos.

Las lesiones traumáticas imputables al masaje cardíaco son la complicación más frecuente de la resucitación cardiovascular. Consisten en fracturas costales y lesiones viscerales secundarias, como penetraciones en pleura y mediastino, neumotórax, hemotórax, laceración pericárdica con hemopericardio, ruptura de diafragma e incluso, lesiones del hígado, bazo y estómago.

Luego del mantenimiento de la CPR durante un tiempo prolongado, es habitual que se produzcan lesiones pulmonares similares a las del Síndrome de dificultad respiratoria aguda, lo que impide progresivamente la oxigenación y se asocia con la irreversibilidad del cuadro.

Se han descrito embolias grasas, de médula ósea, de placas de ateromas y de trombos murales, tanto en el pulmón como en la circulación sistémica, consecutivas al tratamiento efectivo de un paro cardíaco.

Complicaciones circulatorias

La resucitación inadecuada se asocia con una ineficaz oxigenación del sistema nervioso central, con aparición de secuelas variables después del paro. Otros órganos y sistemas pueden ser afectados por la detención circulatoria, en particular el riñón.

FRACASOS DE LA RESUCITACIÓN

Con fines prácticos, los fracasos de la resucitación cardiorespiratoria se pueden clasificar en primarios y secundarios.

Fracaso primario. Se produce cuando la resucitación es incapaz de generar o mantener una adecuada circulación durante el procedimiento.

El diagnóstico del fracaso primario es muy difícil. Se basa fundamentalmente en la evaluación de la actividad

Tabla 38/2. Causas del fracaso primario de la resucitación.

Técnica inadecuada:
Masaje ineficaz: lugar inadecuado, frecuencia incorrecta, intensidad insuficiente
Ventilación inadecuada: vía aérea no permeable, falla de adaptación a la vía aérea, hiperventilación
Causas orgánicas:
Cardiovasculares: hemorragia, taponamiento cardiaco, embolismo pulmonar, oclusión válvula aórtica, infarto masivo de miocardio
Pulmonares: pulmón lesionado, tórax en tonel, neumotórax a tensión, deformidad torácica
Hidroelectrolíticas: hipopotasemia, hiperpotasemia, acidosis

cerebral, pero aun el silencio neurológico prolongado no es definitivo en el sentido de una inadecuada circulación. La resucitación probablemente sea ineficaz si las pupilas permanecen dilatadas o si éstas eran pequeñas al inicio y se dilatan en el curso de las maniobras.

El fracaso primario puede ser la consecuencia de una técnica inadecuada o de una causa orgánica (Tabla 38/2).

Fracaso secundario. El fallo secundario es la imposibilidad de restaurar la actividad cardiaca espontánea. Arbitrariamente se ha establecido el plazo de una hora de maniobras de resucitación sin restauración del ritmo cardiaco para aceptar la existencia de un fracaso secundario.

Habitualmente la imposibilidad de restaurar la actividad cardiaca espontánea es atribuible a un daño irreversible. Las alteraciones electrolíticas y la acidosis pueden ser factores contribuyentes.

En algunos casos en que no se obtiene recuperación cardiovascular a pesar de una adecuada técnica de resucitación, puede estar justificado el empleo del masaje cardiaco interno, a través de una toracotomía.

CUIDADOS POSTRESUCITACIÓN

Una vez que las maniobras de resucitación cardiopulmonar han tenido éxito, esto es, se ha restablecido la circulación espontánea, el paciente requiere una serie de cuidados específicos. A efectos prácticos se distinguen dos períodos:

a.- Período inmediato desde la recuperación de la circulación espontánea hasta la estabilización en la unidad de terapia intensiva. Este período no debe superar los 30-60 minutos.

b.- Período de atención especializada en terapia intensiva, en la cual se definirán principalmente los aspectos neurológicos del estado posparo.

Manejo cardiovascular

Después de la resucitación cardiaca, con frecuencia aparecen distintos tipos de arritmias que requieren tratamiento pertinente. El diagnóstico y tratamiento de las distintas arritmias se analizan en un capítulo individual.

En el período posresucitación inmediato puede existir un estado particular de hipoperfusión, dependiente de un síndrome de bajo gasto cardiaco, caracterizado por obnubilación o coma, presión venosa central variable, presión arterial baja, oliguria y vasoconstricción periférica. La forma más grave de esta situación es el shock cardiogénico.

En varios estudios de pacientes resucitados luego de un paro cardiaco fuera del hospital se documentó una significativa disfunción miocárdica precoz pero reversible y un estado de bajo volumen minuto cardiaco, seguido por vasodilatación tardía. La disfunción miocárdica está relacionada con el tiempo total requerido para la resucitación. La inestabilidad hemodinámica responde a la administración de fluidos y

soporte vasoactivo. Es necesario un monitoreo invasivo para determinar adecuadamente la presión arterial y determinar la combinación más apropiada de drogas para optimizar el flujo y la distribución de la sangre. Se debe titular adecuadamente la administración de drogas vasoactivas (norepinefrina, dopamina), inotrópicos (dobutamina) e inodilatadores (milrinona), a los fines de obtener una adecuada presión arterial, volumen minuto cardiaco y perfusión sistémica. No se ha establecido cual es la presión arterial u otros parámetros hemodinámicos asociados con una sobrevida óptima. Se admite que la inestabilidad hemodinámica no es predictiva de la evolución neurológica, siendo la disfunción miocárdica reversible en 72 horas.

Manejo respiratorio

Inmediato a la recuperación del paro cardiaco se realizará una radiografía de tórax y un estudio de gases en sangre.

La respiración puede permanecer alterada durante varias horas después de un paro cardiaco, por lo que es recomendable mantener asistencia respiratoria mecánica, adaptada a cada situación particular. Se debe tener en cuenta que existe una relación inversamente proporcional entre la presión intratorácica media, la presión de perfusión coronaria y la sobrevida por paro cardiaco. El aumento de la frecuencia respiratoria y del volumen corriente dificulta el retorno venoso al corazón, disminuye el índice cardiaco y el flujo sanguíneo hacia el corazón y el cerebro durante la reanimación cardio-respiratoria-cerebral.

Manejo renal

La formación de orina cesa durante el paro cardiaco, del mismo modo que en cualquier situación de volumen minuto cardiaco bajo. El volumen urinario puede permanecer bajo y la urea y la creatinina pueden subir en las primeras 24 horas que siguen a la resucitación. En ocasiones se desarrolla una insuficiencia renal aguda parenquimatosa, en particular si ha habido un largo período de hipotensión tras el paro cardiaco.

Manejo neurológico

Si el paciente persiste en coma, el examen debe incluir una evaluación del nivel de conciencia a través del examen de los movimientos oculares, respuesta verbal y movimientos reflejos o en respuesta a los estímulos nociceptivos; evaluación del tamaño y la reactividad pupilar, los movimientos oculares espontáneos y las respuestas oculocefálica y oculo-vestibular; y un análisis de las funciones vegetativas a través del estudio de la patente respiratoria y del ritmo cardiaco. Una serie de factores pueden confundir los hallazgos clínicos, incluyendo medicaciones, especialmente sedantes y drogas ilícitas ingeridas antes del paro; hipotensión; isquemia cerebral focal; convulsiones; anormalidades electrolíticas; fallo renal o hepático y acidosis.

Si bien el EEG es un indicador sensible de la función cerebral, no se ha podido obtener una buena correlación entre la patente del EEG posresucitación y la evolución neurológica. En general, el EEG es útil para establecer el grado de disfunción cortical e identificar la posible presencia de actividad convulsiva.

Los potenciales evocados se han convertido en un estudio rutinario en la evaluación de los pacientes en coma. Los mismos proveen información respecto a la severidad de la disfunción en ciertos sistemas sensoriales y, a diferencia del EEG, no son influidos por el nivel de conciencia. Si la respuesta cortical somatosensitiva está ausente en forma bilateral luego de una isquemia cerebral global, la mortalidad se aproxima al 100% en la mayoría de las series. Los pacientes que mantienen respuestas normales a través de la evolución tienen un pronóstico de vida bueno, aunque

pueden presentar secuelas permanentes.

El paro cardíaco, en función de su duración, se puede asociar con múltiples secuelas neurológicas. Maiese y Caronna han establecido una clasificación de los síndromes clínicos secuelares, la que se indica en la Tabla 38/3.

PRONÓSTICO

Se han utilizado distintos criterios para establecer el pronóstico del daño cerebral: la duración de la anoxia, la duración del coma posparo, la evaluación clínica y el electroencefalograma.

El seguimiento clínico es simple, y los resultados obtenidos por Willoughby y Leach indican que es útil para el establecimiento de un pronóstico aproximativo. Estos autores comprobaron que los pacientes inconscientes que no responden o que responden sin propósito una hora después de la restauración de la función cardíaca espontánea tienen un mal pronóstico, con elevada mortalidad (56%) y alto riesgo de deterioro intelectual.

Como parte de un estudio internacional para establecer pautas para predecir la evolución en pacientes comatosos, Levy y col. examinaron a 210 pacientes en coma luego de un paro cardíaco. La presencia de alteraciones neurológicas de tronco encefálico o de múltiples áreas en el examen inicial se asocia con mal pronóstico. Los pacientes con mejor posibilidad de recuperación son aquellos que presentan función de tronco intacta en el momento del examen inicial posparo.

El grupo de estudio del *Brain Resuscitation Clinical Trials I*, por su parte, evaluó 262 pacientes comatosos sobrevivientes de un paro cardíaco, y llegó a la conclusión de que luego de tres días de observación bajo cuidados intensivos, se puede realizar una predicción clínica lo suficientemente precisa de mala evolución neurológica como para cumplimentar criterios éticos para la toma de decisiones con respecto a la limitación de los esfuerzos terapéuticos.

Un metaanálisis reciente de 11 estudios involucrando 1.914 pacientes documentó cinco signos clínicos estrechamente

relacionados con la predicción de muerte o mala evolución neurológica, cuatro de los cuales pueden ser detectables a las 24 horas de la resucitación, a saber: ausencia de reflejo corneano a las 24 horas, ausencia de respuesta pupilar a las 24 horas, ausencia de respuesta de retiro al dolor a las 24 horas, ausencia de respuesta motora a las 24 horas y ausencia de respuesta motora a las 72 horas (Booth y colaboradores).

En el año 2004 se desarrolló la *Brain Arrest Neurologic Outcome Scale* (BrANOS) (Torbey y col.) como forma de reunir marcadores clínicos y radiológicos de injuria cerebral en un modelo predictivo en el contexto de la anoxia global luego del paro cardíaco. El sistema de evaluación se muestra en la Tabla 38/4. En 32 pacientes con un paro cardíaco comprobado, los sobrevivientes presentaron un escore BrANOS significativamente menor (8 ± 2) comparado con los no sobrevivientes (13 ± 1). La escala predice la muerte dentro de las dos semanas con un valor predictivo positivo del 100% y una especificidad del 100% para escores por encima de 14. Los autores propusieron a continuación la evaluación de un "protocolo de pronóstico de paro cardíaco", que incluye variables clínicas, de laboratorio y de imágenes, para tratar de definir una escala pronóstica estándar (Tabla 38/5).

Recientemente, la American Academy of Neurology publicó una revisión y estableció parámetros para establecer la predicción de mal pronóstico en sobrevivientes comatosos de un paro cardíaco (Wijdicks y col., 2006). Los parámetros prácticos definen indicadores específicos de mal pronóstico en el examen a la cabecera del paciente: ausencia de respuesta pupilar a la luz y de reflejos corneanos y extensores o ausencia de respuesta motora al dolor luego de tres días de observación (nivel A); y estado epiléptico mioclónico (nivel B). Basado en exámenes neuroelectrofisiológicos, la ausencia bilateral de respuesta cortical (potenciales N20) o de SSEP obtenidos tres días después del paro cardíaco son predictivos de mal pronóstico (nivel B). La enolasa específica neuronal en el suero con valores por encima de $33 \mu\text{g/L}$ también es específica de mal pronóstico (nivel B). El pronóstico neurológico no puede ser determinado por las circunstancias del paro exclusivamente. Aunque los estudios de neuroimagen pueden ser útiles para caracterizar el daño estructural, su rol en la predicción pronóstica en los sobrevivientes de paro cardíaco continúa siendo incierto.

A pesar de las consideraciones anteriores, se debe tener presente que cualquier clasificación pronóstica debe ser aplicada con precaución, ya que ciertos pacientes presentan una recuperación satisfactoria pese a un mal nivel funcional inicial. Por otra parte, es conocido que las predicciones pronósticas pueden influenciar a los médicos y familiares en la toma de decisiones respecto a la suspensión de medidas de soporte vital, en pacientes con mal pronóstico luego de

Tabla 38/3. Síndromes neurológicos luego del paro cardíaco.

Deficiencias neurológicas transitorias luego de coma breve (< 12 horas):

Patología: ausencia de daño o aisladas neuronas isquémicas
Clínica: confusión transitoria, generalmente seguida de amnesia anterógrada
Evolución: rápida, recuperación completa; deterioro secundario raro

Deficiencias neurológicas focales persistentes luego de coma prolongado (>12 horas):

Síndrome cerebral:
Patología: infartos corticales focales o multifocales
Clínica: amnesia, demencia, cuadriparesia, ceguera cortical, convulsiones, etc.
Evolución: recuperación lenta, generalmente incompleta

Síndrome medular:
Patología: infartos focales o multifocales de la médula espinal
Clínica: parálisis flácida de miembros inferiores, trastornos esfinterianos, pérdida de la sensibilidad
Evolución: recuperación incompleta o nula

Daño neurológico global (ausencia de recuperación de la conciencia):

Destrucción hemisférica exclusivamente:
Patología: necrosis laminar de la corteza
Clínica: estado vegetativo persistente
Evolución: sobrevida prolongada en estado vegetativo
Muerte cerebral

Tabla 38/4. Brain Arrest Neurologic Outcome Scale (BrANOS).

Sistema de escore	Puntos
Duración del paro	
0-5 min	1
6-15 min	2
>15 min	3
Mejor escore reverso de la Escala de Coma de Glasgow	0-12
Unidades Hounsfel (HUR)	
<1,18	1
≥1,18	0
Total	1-16

Tabla 38/5. Protocolo pronóstico de paro cardiaco.

Test/escore a obtener	Indicador de mal pronóstico
Escore de GCS a la admisión	GCS < 8
Nivel seriado de NSE en días 0-3	Valor pico > 35 ng/ml
Nivel seriado de S-100 en días 0-3	Valor pico > 0,2 ng/ml
Nivel de glucosa a la admisión	> 300 mg/dl
TAC cráneo a las 24-48 horas	Relación GM/WM < 1,18
BrANOS escore	≥ 10
RMI de cráneo a las 72 horas	Difusión restringida en las cortezas cerebral y cerebelosa, núcleo caudado, putamen, globus pallidus y/o tálamo.

NSE: enolasa neuronal específica; S-100: proteína astroglial; GM: sustancia gris; WM: sustancia blanca

la resucitación de un paro cardiaco.

TRATAMIENTO POSPARO CARDIACO

El manejo de pacientes en coma luego del paro cardiaco implica la restauración de una función cardiopulmonar adecuada para prevenir una lesión cerebral secundaria, encontrándose al momento actual en evaluación múltiples sustancias que podrían prevenir o revertir el daño anóxico. Se ha comprobado que las anomalías neuropatológicas pueden continuar evolucionando luego del episodio isquémico, y en este sentido se han realizado distintos ensayos terapéuticos tendientes a evitar los efectos adversos de factores agravantes tales como la hiperglucemia, la acidosis láctica, los trastornos de la homeostasis del calcio, el aumento de la presión intracraneana y los efectos de las convulsiones.

Un paciente con daño cerebral mínimo puede estar obnubilado, excitado o desorientado. Estos pacientes por lo general se recuperan rápida y totalmente, y no requieren tratamiento especial, excepto la administración de sedantes si están excesivamente excitados. Para ello se recomienda el empleo de diazepam o barbitúricos. La sedación es riesgosa en presencia de trastornos respiratorios, caso en el cual la agitación puede ser un signo de hipoxemia. En algunas ocasiones es necesario asociar la sedación con la asistencia respiratoria mecánica.

En la última década, numerosos investigadores han correlacionado la presencia de elevaciones modestas de los niveles de glucosa en sangre con evoluciones desfavorables en pacientes que han sufrido eventos isquémicos. La presencia de hiperglucemia en el período de isquemia juega un rol en la evolución neurológica adversa. Ello estaría en relación con la producción de hiperlactacidemia cerebral por la metabolización de la glucosa en condiciones de anaerobiosis. En función de los hallazgos precedentes, la recomendación actual es no utilizar solución dextrosada durante la reanimación, excepto en casos de hipoglucemia documentada.

Si el paciente permanece inconsciente pasadas algunas horas del retorno de la actividad cardiaca espontánea y no es posible despertarlo con estímulos dolorosos intensos, se debe admitir que presenta un daño cerebral grave y que su recuperación total es improbable.

En la Tabla 38/6 se indican las distintas medidas aconsejadas para mejorar el resultado final de la reanimación (Safar y col.). Las medidas de homeostasis extracraneal comprenden un breve período de hipertensión inmediato a la restauración de la circulación espontánea, seguido de normotensión o hipertensión moderada mantenida durante el período de coma, utilizando expansión plasmática y terapéutica vasopresora. La inmovilización con bloqueo neuromuscular parcial facilita el control de la presión arterial y de los gases en sangre. Deben utilizarse dosis convencionales de tiopental, pentobarbital o difenilhidantoína para prevenir o tratar las convulsiones o la inquietud extrema. En la misma

tabla se indican las distintas medidas colaterales que sirven para mejorar la evolución.

En el año 1983 el *Brain Resuscitation Clinical Trial I Study Group* publicó los resultados comparativos entre el tratamiento convencional y el tratamiento con dosis de carga de tiopental (30 mg/kg) en pacientes comatosos después de un paro cardiaco. Al cabo de un año de seguimiento no se demostraron diferencias significativas entre ambos grupos en la proporción de pacientes que fallecieron (77% en el grupo tiopental frente a 80% en el grupo control), en la sobrevida con buena función cerebral (20% y 15% respectivamente), o en la sobrevida con daño cerebral grave permanente (2% y 5%). Los resultados de este estudio no avalan el empleo

Tabla 38/6. Medidas estándar destinadas a recuperar el estado cerebral postresucitación.

A. Homeostasis extracraneal:

1. Controlar la presión arterial media, normalizar el volumen sanguíneo con expansión de volumen o empleo de vasopresores.
 - a. Hipertensión moderada breve (PAM 120-150 mm Hg) durante uno a cinco minutos después de la restauración de la circulación espontánea.
 - b. Mantener normotensión (PAM 90-100 mm Hg).
2. Inmovilización y ventilación controlada con dosis bajas de relajantes musculares (pancuronio).
3. Drogas endovenosas para desaherentación (analgesia-anestesia) y prevención o control de convulsiones: tiopental o pentobarbital 5 mg/kg/EV y luego 2 mg/kg/hora; difenilhidantoína 7 mg/kg.
4. Mantener la PaO₂ por encima de 100 mm Hg, el pH arterial entre 7,35 y 7,45 y la PaCO₂ entre 25 y 35 mm Hg.
5. Variables hemáticas: hematocrito: 30 a 35%; electrolitos normales, osmolaridad 280 a 330 mOsm/l, albúmina por encima de 3 g/dl, glucosa 80-160 mg/dl.
6. Administración de fluidos: no utilizar glucosa sola excepto en presencia de hipoglucemia

B. Homeostasis intracraneal:

1. Investigar lesiones expansivas intracraneales (TAC en casos seleccionados).
2. Monitoreo de presión intracraneal: optativo después de un paro cardiaco y recomendable tras un traumatismo de cráneo o lesiones infecciosas.
3. Control de presión intracraneal a niveles de menos de 20 mm Hg:
 - a. Hiperventilación (PaCO₂: 25-30 mm Hg).
 - b. Drenaje de líquido cefalorraquídeo ventricular.
 - c. Manitol 0,5 g/kg/EV más 0,3 g/kg/hora, por corto tiempo.
 - d. Diuréticos de asa: furosemida 0,5 mg/kg/EV
 - e. Tiopental o pentobarbital: 2,5 mg/kg/EV, repetidos según necesidad.
 - f. Corticoides: no recomendables luego de paro cardiaco.
 - g. Hipotermia: 30-32°C por corto tiempo.
- 4.- Monitoreo electroencefalográfico: optativo.

C. Hipotermia moderada (32-34°C)

de tiopental para la resucitación cerebral después del paro cardíaco.

Más recientemente se ha propuesto el empleo de bloqueadores de calcio para la protección cerebral postanoxia isquémica. El empleo del antagonista flunarizina ha permitido proteger el flujo sanguíneo cerebral y mantener el consumo de oxígeno cerebral durante la reperfusión, al cabo de 20 minutos de paro cardíaco en perros. El verapamil demostró tener efectos similares. Sin embargo, los estudios en humanos que evaluaron los efectos de la lidoflazina, nimodipina y flunarizina no demostraron efectos beneficiosos.

Como ya se explicó en la sección de fisiopatología, parte del daño neurológico inducido durante la isquemia puede ser atribuido a la acción de radicales libres de oxígeno. A los efectos de contrarrestar estos fenómenos, se han investigado múltiples agentes potencialmente antioxidantes, incluyendo la vitamina E, los atocoferoles y la superóxido-dismutasa. Dentro de los agentes actualmente en investigación, el más promisorio parece ser el compuesto V74006F o mesilato tirilizado (Freedox), derivado del grupo de los 21 aminoesteroides. En condiciones experimentales, la mayor parte del daño isquémico puede ser mejorado con el pretratamiento con esta droga.

Los resultados de varios estudios randomizados han mostrado que el descenso de la temperatura corporal a 32-34°C por 12 a 24 horas en pacientes comatosos sobrevivientes de un paro cardíaco por fibrilación ventricular se asocia con una significativa mejoría en la evolución neurológica. En el estudio australiano, la sobrevida con buena performance fue casi duplicada y en el estudio europeo la evolución favorable se aumentó en un 40% en pacientes que recibieron tratamiento activo. Los pacientes que más se benefician con este tratamiento son aquellos cuyo paro se produjo en presencia de testigos, con un intervalo breve (15 minutos) hasta el arribo de la ambulancia, la presencia de fibrilación ventricular o taquicardia ventricular en el momento de la detección del paro, la ausencia de shock cardíaco refractario o de hipoxemia persistente. El enfriamiento debe ser iniciado tan pronto como sea posible pero puede implementarse en pacientes cuyo paro se haya producido hasta ocho horas antes. El tratamiento debe ser continuado por 12 a 24 horas, y el recalentamiento debe ser realizado en forma lenta, debido a que existen evidencias que sugieren que el recalentamiento rápido puede tener efectos desfavorables. En las recientes guías de la AHA, se recomienda el empleo de hipotermia moderada en pacientes que reúnen las características anteriores con un grado de evidencia Clase IIb.

Una técnica simple y relativamente poco costosa para inducción de hipotermia utilizando el enfriamiento central es el empleo de un gran volumen de fluidos intravenosos enfriados a 4°C. En un estudio piloto en 22 pacientes, un volumen de 30 mL/kg de solución de Ringer a 4°C fue infundida rápidamente por vía intravenosa, conjuntamente con la producción de bloqueo neuromuscular para prevenir los escalofríos. Esta terapéutica decrece la temperatura central en 1,6°C y aumenta la presión arterial, sin producir edema pulmonar.

ASPECTOS ÉTICOS

La experiencia con víctimas de paro cardíaco, en el sentido de que las mismas pueden ser resucitadas, plantea cuestiones éticas fundamentales con respecto a quién resucitar y a quién no. En 1992, la *American Heart Association* y el *European Resuscitation Council* publicaron recomendaciones relacionadas con los aspectos éticos de la reanimación, que

se exponen a continuación.

1. La resucitación cardiopulmonar debe ser iniciada en todos los casos de paro cardíaco súbito e inesperado, tanto dentro como fuera del hospital, excepto que existan contraindicaciones evidentes. Los médicos y el personal de emergencia tienen el apoyo legal para actuar de esta manera. La sobrevida es mejor en casos de paro inesperado, con un corto intervalo hasta la instalación de las maniobras de resucitación, en presencia de fibrilación ventricular y con reacción pupilar a la luz. La sobrevida es mala en casos de tiempo prolongado entre el paro y la resucitación inicial, en presencia de asistolia o disociación electromecánica, excepto en niños, o en casos de inmersión, hipotermia o sobredosis de fármacos.
2. La resucitación cardiopulmonar no debe ser iniciada o debe ser interrumpida rápidamente en presencia de evidencias en el sentido de una imposibilidad de éxito. Tales evidencias médicas incluyen: diagnóstico de muerte, paro cardíaco anticipado por la presencia de una enfermedad terminal, más de 5 minutos entre el paro y las maniobras iniciales de resucitación o más de 30 minutos entre las maniobras iniciales y las maniobras avanzadas de soporte circulatorio. Las excepciones deben considerarse en niños, o en casos de inmersión, hipotermia, desbalance electrolítico o sobredosis de drogas. Otros argumentos pueden ser tenidos en cuenta, incluyendo las preferencias del paciente, los factores de calidad de vida u otros valores externos.
3. La resucitación cardiopulmonar debe suspenderse cuando existen evidencias o bases de que no hay chances razonables de sobrevida. En la asistolia, la posibilidad de sobrevida es extremadamente baja si no se presenta reactividad cardiovascular luego de la resucitación adecuada durante 30 minutos, excepto que existan movimientos respiratorios espontáneos. En la fibrilación ventricular, la probabilidad de sobrevida es muy baja luego de 60 minutos de resucitación. El paro cardíaco de causa traumática tiene muy mal pronóstico. Es apropiado terminar la resucitación precozmente en pacientes con traumatismos severos o exanguinación, y en pacientes que padecen enfermedades terminales. Es apropiado continuar la resucitación en niños o en casos de inmersión, hipotermia o sobredosis de drogas. La orden de suspender la resucitación siempre debe ser dada por un médico.

BIBLIOGRAFÍA

- Abramson N.: Resuscitation research: a clinical perspective. *Crit Care State of the Art* 13:107-1992
- Advanced Life Support Working Group of the European Resuscitation Council: Guidelines for advanced life support. *Resuscitation* 24:11-1992
- American Heart Association; Emergency Cardiac Care Committee: Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiac care. *JAMA* 268:2171-1992
- Anderson C., Breen P.: Carbon dioxide kinetics and capnography during critical care. *Crit Care* 4:207-2000
- Andreka P., Frenneaux M.: Haemodynamics of cardiac arrest and resuscitation. *Curr Opin Crit Care* 12:198-2006
- Angelos M., Menegazzi J., Callaway C.: Bench to bedside: Resuscitation from prolonged ventricular fibrillation. *Acad Emergency Med* 8:909-2001
- Aufderheide T.: The problem with and benefit of ventilations: should our approach be the same in cardiac and respiratory arrest? *Curr Opin Crit Care* 12:207-2006
- Bass E.: Cardiopulmonary arrest: pathophysiology and neurologic complications. *Ann Int Med* 103:920-1985

- Bedel S., Delbanco T., Cook E.: Survival after cardiopulmonary resuscitation in the hospital. *N Engl J Med* 309:569-1983
- Bergman D.: New techniques in mechanical cardiac support. *Crit Care Clin* Vol. 2 - N° 2- 1986
- Bernard S., Gray T., Buist M.: Treatment of comatose of out-of-house cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 346:557-2002
- Bernard S.: Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Neurol Clin* 24:61-2006
- Booth C., Boone R., Tomlinson G.: Is this patient dead, vegetative, or severely neurologically impaired? Assessing outcome for comatose survivors of cardiac arrest. *JAMA* 291:870-2004
- Bossaert L.: Ethical issues in resuscitation. En Vincent J: Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Springer Verlag Berlin, 1994
- Bossaert L.: European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation. Elsevier, Amsterdam, 1998
- Brain Resuscitation Clinical Trial II Study Group: A randomized clinical study of a calcium-entry blocker (Lidoflazina) in the treatment of comatose survivors of cardiac arrest. *N Engl J Med* 324:1225-1991
- Brown C.: A review of adrenergic agonist drugs in cardiopulmonary resuscitation. *Appl Cardiopulmonary Pathophys* 4:229-1992
- Bottiger B., Bode C., Kem S.: Efficacy and safety of thrombolytic therapy after initially unsuccessful cardiopulmonary resuscitation: a prospective clinical trial. *Lancet* 357:1583-2001
- Chamberlain D.: Are the new resuscitation guidelines optimal? *Curr Opin Crit Care* 12:193-2006
- Cummins R., Ornato J., Thies W.: Improving survival from sudden cardiac arrest: the "chain of survival" concept. *Circulation* 83:1832-1991
- D'Alecy L., Zwemer C.: Glucosa worsens and tirilizad improves neurologic outcome of CPR. En Vincent J.: Yearbook on Intensive Care and Emergency Medicine. Springer Verlag Berlin, 1994
- Diringer M.: Early prediction of outcome from coma. *Curr Opin in Neurol and Neurosurg* 5:826-1992
- Edgren E., and BRCT I Study Group: Assessment of neurological prognosis in comatose survivors of cardiac arrest. *Lancet* 343:1055-1994
- Emergency Cardiac Care Committee and Subcommittees AHA: 2005 AHA Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 112 (Suppl.1): 1-2005
- Ewy G.: Cardiocerebral resuscitation should replace cardiopulmonary resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest. *Curr Opin Crit Care* 12:189-2006
- Fogel R., Prystowsky E.: Management of malignant ventricular arrhythmias and cardiac arrest. *Crit Care Med* 28 (Suppl)N:165-2000
- Geocadin R., Koenig M., Stevens R.: Intensive care for brain injury after cardiac arrest: therapeutic hypothermia and related neuroprotective strategies. *Crit Care Clin* 22:619-2006
- Geraghty M., Torbey M.: Neuroimaging and serologic markers of neurologic injury after cardiac arrest. *Neurol Clin* 24:107-2006
- Goldberger J.: Treatment and prevention of sudden cardiac death. *Arch Intern Med* 159:1281-1999
- Goodlin S., Zhong Z., Lynn J.: Factors associated with use of cardiopulmonary resuscitation in seriously ill hospitalized adults. *JAMA* 282:2333-1999
- Gueugniaud P., Mols P., Goldstein P.: A comparison of repeated high doses and repeated standard doses of epinephrine for cardiac arrest outside the hospital. *N Engl J Med* 339:1595-1998
- Hallemborg J., Durtka A.: Background review and current concepts of reperfusion injury. *Arch of Neurology* 47:1245-1990
- Hallstrom A., Rea T., Sayre M.: Manual chest compression vs use of an automated chest compression device during resuscitation following out of hospital cardiac arrest. *JAMA* 295:2620-2006
- Harukuni I., Bhardwaj A.: Mechanisms of brain injury after global cerebral ischemia. *Neurol Clin* 24:1-2006
- Ikeda Y., Long D.: The molecular basis of brain injury and brain edema: the role of oxygen free radicals. *Neurosurgery* 27:1-1990
- Jaffe A.: Cardiovascular pharmacology. *Circulation* 74: S IV-70-1986
- Jared Bunch T., White R., Gersh B.: Long-term outcomes of out-of-hospital cardiac arrest after successful early defibrillation. *N Engl J Med* 348:2626-2003
- Koehler R., Traystona R.: Preservation of cerebral blood flow during CPR. *Crit Care State of the Art* 12:569-1991
- Krismer A., Dunser M., Lindner K.: Vasopressin during cardiopulmonary resuscitation and different shock states. *Am J Cardiovasc Drugs* 6:51-2006
- Kudenchuk P., Coob L., Coppas M.: Amiodarone for resuscitation after out of hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 341:871-1999
- Landry F., Parker J., Phillips Y.: Outcome of cardiopulmonary resuscitation in the intensive care setting. *Arch Inter Med* 152:2305-1992
- Levy D., Caronna J.: Predicting outcome from hypoxic-ischemic coma. *JAMA* 253:1420-1985
- Levy M.: An evidence-based evaluation of the use of sodium bicarbonate during cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Clin* 14:457-1998
- Lewis R., Niemann J.: Manual vs device-assisted CPR. Reconciling apparently contradictory results. *JAMA* 295:2661-2006
- Lombardi G., Gallagher J.: Outcome of out-of-hospital cardiac arrest in New York City. *JAMA* 271:678-1994
- Longstreth W.: Outcomes after cardiac arrest. *Ann Emergency Med* 22:81-1993
- Luce J.: New developments in CPR. *JAMA* 244:1366-1980
- Maiese K., Caronna J.: Coma after cardiac arrest: clinical features, prognosis, and management. En Ropper A.: Neurological and Neurosurgical Intensive Care, 3rd Edit. Raven Press New York, 1993
- McIntyre K.: Failure of predictors of cardiopulmonary resuscitation outcomes to predict cardiopulmonary resuscitation outcomes. *Arch Intern Med* 153:1293-1993
- McLean A.: Vasopressor therapy in cardiac resuscitation. *Anaesth and Intens Care* 20:431-1992
- Merchant R., Soar J., Skrifvars M.: Therapeutic hypothermia utilization among physicians after resuscitation from cardiac arrest. *Crit Care Med* 34 (N° 7)-2006
- Nagao K., Sakamoto T., Igarashi M.: SOS-KANTO Study Group. Chest compression alone during bystander cardiopulmonary resuscitation. *Circulation* 112 (Suppl II):ii-324-2005
- Oddo M., Schaller M., Feihl F.: From evidence to clinical practice: effective implementation of therapeutic hypothermia to improve patient outcome after cardiac arrest. *Crit Care Med* 34:1865-2006
- Ong M., Ornato J., Edwards D.: Use of an automated, load-distributing band chest compression device for out of hospital cardiac arrest resuscitation. *JAMA* 295:2629-2006
- Ornato J.: Use of adrenergic agonists during CPR in adults. *Ann Emerg Med* 22:411-1993
- Pedoe H., Chamberlain D.: Survey of 3.765 cardiopulmonary resuscitations in British hospitals (the BRESUS study): methods and overall results. *Brit Med J* 304:1347-1992
- Plaisance P., Lurie K., Vicout E.: A comparison of standard cardiopulmonary resuscitation and active compression-decompression resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 341:569-1999
- Polderman K.: Application of therapeutic hypothermia in the ICU: opportunities and pitfalls of a promising treatment modality. *Intensive Care Med* 30:556-2004
- Rea R., Kane Gill S., Rudis M.: Comparing intravenous amiodarone or lidocaine, or both, outcomes for inpatients with pulseless ventricular arrhythmias. *Crit Care Med* 34:1617-2006
- Rosenberg M., Wang C.: Results of cardiopulmonary resuscitation: failure to predict survival in two community hospitals. *Arch Intern Med* 153:1370-1993
- Safar P.: Cardiopulmonary cerebral resuscitation. *Crit Care State of the Art* Vol 2-1981
- Safar P.: Cerebral resuscitation after cardiac arrest: research initiatives and future directions. *Ann Emergency Med* 22:324-1993

Safar P, Kochanek P: Therapeutic hypothermia after cardiac arrest (Editorial) *N Engl J Med* 346:612-2002

Sanders A.: Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Curr Opin Crit Care* 12:213-2006

Schleien C., Osmond M., Hickey R.: Postresuscitation management. *Ann Emerg Med* 37:(Suppl 4):S182-2001

Schulman S., Hartmann T., Geocadin R.: Intensive care after resuscitation from cardiac arrest: a focus on heart and brain injury. *Neuro Clin* 24:41-2006

Spohr F, Arntz H., Bluhmki E.: International multicentre trial protocol to assess the efficacy and safety of tenecteplase during cardiopulmonary resuscitation in patients with out-of-hospital cardiac arrest: the Thrombolysis in Cardiac Arrest (TROICA) study. *Eur J Clin Invest* 35:315-2005

Spohr F, Wenzel V, Bottiger B.: Drug treatment and thrombolytics during cardiopulmonary resuscitation. *Curr Opin Anaesthesiol* 19:157-2006

Steen P, Michenfelder J.: Mechanisms of barbiturate protection. *Anesthesiology* 53:183-1980

Storz F, Holzer M., Roine R.: Hypothermia after cardiac arrest: a treatment that works. *Curr Opin Crit Care* 9:205-2003

Stiell I, Wells G., DeMaio V.: Modifiable factors associated with improved cardiac arrest survival in a multicenter basic life support/defibrillation system: OPALS Study Phase I Results. *Ann Emerg Med* 33:44-1999

Subcomité de RCP de la Sociedad Española de Medicina de Emergencias: Recomendaciones en resuscitación cardiopulmonar avanzada. ELA Edit. Madrid, 1996

The Hypothermia After Cardiac Arrest Study Group: Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 346:549-2002

Torbey M., Geocadin R., Bhardwaj A.: Brain arrest neurological outcome scale (BRANOS): predicting mortality and severe disability following cardiac arrest. *Resuscitation* 63:55-2004

Tucker K., Savitt M., Idris A.: Cardiopulmonary resuscitation. *Arch Intern Med* 154:2141-1994

Young H.: Brain injury: are we doing better? *Crit Care State of the Art* 13:427-1992

Weaver D.: Calcium channels blockers and advanced life support. *Circulation* 74: S IV-94-1986

White R.: New concepts in transthoracic defibrillation. *Emerg Med Clin N Am* 20:785-2002

Wijdicks E., Hijdra A., Young G.: Practice parameter: prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-base review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 67:203-2006

ajena a estas exigencias, y si bien las mismas son más fuertes en los países desarrollados, parecen estar generalizándose en el resto del mundo. Desde este punto de vista, la cirugía cardiovascular está particularmente comprometida, ya que constituye un procedimiento costoso y de muy frecuente realización. Los resultados de la cirugía cardiovascular son hoy día requeridos por los propios pacientes, por los médicos y las instituciones prestadoras del servicio y por las entidades que pagan la salud.

Desde la antigüedad, el hombre ha tratado de anticipar o predecir los hechos por venir. La predicción de los resultados en cirugía cardiovascular ha sido y sigue siendo una meta tan deseable como difícil. Aquí la palabra *predicción* será usada en el sentido de *estimación*. A los fines de este capítulo, se utilizará el término *riesgo* para expresar la probabilidad de que ocurra un evento o resultado desfavorable. *Probabilidad*, en cambio, se considerará con un sentido estrictamente estadístico.

Propósitos de la cuantificación del riesgo en cirugía. La estratificación de los pacientes en distintos niveles de riesgo previo a la realización de una cirugía cardiovascular tiene diversos propósitos:

1. La toma de decisiones clínicas con respecto a diferentes aspectos tales como:
 - a. La realización o no del procedimiento quirúrgico o la derivación del paciente para otro tipo de tratamiento.
 - b. El establecimiento de conductas perioperatorias de reducción de riesgo costo-efectivas para pacientes de riesgo elevado. En estos casos la utilización de recursos y servicios de excepción, aun de alto costo, puede contribuir a disminuir los eventos desfavorables y los costos finales (ej.: empleo de balón de contrapulsación, aprotinina, cardioplejía sanguínea, etc.).
 - c. La derivación de pacientes de alto riesgo a centros quirúrgicos de alta complejidad.
2. La evaluación precisa de los resultados de la intervención con fines de control de calidad dentro de la institución prestadora del servicio, y la comparación de los mismos con los de otros centros quirúrgicos y aun para información del público y potenciales pacientes, hecho este que todavía no se ha dado en nuestro país. En este caso, en lugar de resultados crudos del procedimiento, se trata de resultados "ajustados por riesgo", ya que se categoriza a la población sometida a la intervención y se comparan los resultados esperados con los observados.
3. La gestión administrativa y el gerenciamiento del procedimiento quirúrgico, ya que anticipando los costos se prevé el consumo y la asignación de recursos, y a partir de allí se deberían realizar los convenios económicos.

Evaluación de los resultados operatorios. Resulta de interés tratar de predecir los siguientes resultados:

1. **Mortalidad.** Habitualmente se considera la mortalidad intrahospitalaria o dentro de los 30 días de la intervención. La utilización de la mortalidad en los modelos de predicción tiene algunas ventajas, incluyendo que es un hecho concreto, fácilmente identificable, que no requiere mayor definición y que suele constar en la mayoría de los registros médicos e incluso administrativos. Un inconveniente operativo es que en cirugía cardiovascular la mortalidad no es, o no debería ser, un hecho frecuente, y por lo tanto la población estudiada para construir un modelo de predicción de mortalidad debe ser muy grande. Por otro lado la mortalidad no se relaciona directamente con los costos, y en muchos casos los factores que la predicen difieren francamente de los que predicen mor-

CAPÍTULO 39

El posoperatorio de cirugía cardiovascular

DRES. ARIEL DOGLIOTTI, HÉCTOR BONACCORSI
Y MARTIN MENOYO

EVALUACIÓN PREOPERATORIA DEL RIESGO QUIRÚRGICO

En la actualidad son cada vez mayores las demandas de calidad y eficiencia, tanto en la fabricación de productos como en la prestación de servicios. La medicina no ha permanecido

bilidad o tiempo de estadía. Algunos trabajos han tratado de reconocer predictores de mortalidad alejada.

2. **Morbilidad.** Las complicaciones son eventos más frecuentes que la mortalidad y por lo tanto es aceptable tratar de construir un modelo que las anticipe en poblaciones no tan numerosas. Se debe tener en cuenta que las variables clínicas asociadas con la morbilidad pueden diferir de las asociadas con la mortalidad. Los factores que las estiman están frecuentemente relacionados con los predictores de estadía hospitalaria, calidad de vida y costos. Las desventajas de utilizar la morbilidad en los modelos de predicción son que las definiciones de las complicaciones habitualmente varían y que resultan eventos más difíciles de relevar.
3. **Utilización de recursos.** Suele ser de interés, y de hecho se han realizado trabajos sobre ello, predecir el tiempo de estadía en las unidades de cuidados intensivos, el tiempo de estadía hospitalaria, el tiempo de quirófano, la tasa de intervenciones agregadas (ej.: uso de balón de contrapulsación) y las readmisiones luego del alta hospitalaria. Un hecho interesante es que se ha estimado que casi el 40% del costo hospitalaria anual para la cirugía coronaria es consumido por el 10 al 15% de los pacientes que presentan complicaciones luego de la operación.
4. **Costos.** Los métodos para valorar costos son muy variados y complejos. Habitualmente suelen registrarse los gastos. Los costos no deberían ser considerados el único punto final de interés por diversas razones. Entre ellas se encuentra la consideración de los costos indirectos. Si, por ejemplo, con la intención de reducir los costos se disminuyen las medidas de monitoreo o seguridad y por esto aumenta la tasa de complicaciones o el paciente se siente disconforme los costos reales se habrán elevado.
5. **Estado funcional postratamiento.** Suele ser de interés para los sistemas de pago de la atención de la salud.
6. **Satisfacción del paciente.** El impacto de un paciente insatisfecho o disconforme es múltiple. Este parámetro es de interés para médicos e instituciones prestadoras del servicio y para los entes que pagan las prestaciones. Su evaluación es difícil y subjetiva.

Los períodos en los cuales se puede generar riesgo en relación con la cirugía cardiovascular son el pre, el intra y el postoperatorio.

El estado del paciente previo a la intervención se ha usado clásicamente para tratar de anticipar el riesgo quirúrgico. La mayoría de los modelos de predicción de riesgo han sido contruidos utilizando sólo la información del preoperatorio. Este es el período en el cual la evaluación del riesgo probablemente sea más importante, ya que en ese momento se está a tiempo para la toma de decisiones en distintos aspectos. Si algo se puede hacer para tratar de cambiar el riesgo elevado de algunos pacientes, es obvio que éste es el momento más oportuno.

El intraoperatorio es un período particular donde los pacientes de alto riesgo pueden presentar una disminución del mismo si se realiza una intervención satisfactoria. Inversamente, los pacientes de bajo riesgo preoperatorio pueden aumentarlo por la ocurrencia de contingencias no deseables o no esperadas.

Durante el período postoperatorio pueden producirse hechos desfavorables, por lo que se han publicado algunas reglas de predicción que se aplican al ingreso del paciente a la unidad de recuperación cardiovascular con la finalidad de evaluar la calidad de atención en dicha área.

Factores de riesgo quirúrgico o variables independientes.

Las variables a tener en cuenta para predecir los resultados en problemas científicos de correlación se denominan variables independientes o, más habitualmente en la práctica clínica, factores de riesgo.

Los diferentes modelos o reglas clínicas de predicción de riesgo en cirugía cardiovascular (Tabla 39/1) han encontrado muchas y muy variadas variables predictoras. Se puede decir que prácticamente ningún modelo coincide exactamente con otro en las variables encontradas, y probablemente ésta sea una de las razones por lo cual las estimaciones de dichos modelos varían considerablemente, aun aplicadas a una misma población.

En el año 1997 se publicaron los resultados del grupo de trabajo del Proyecto Cooperativo de Bases de Datos en la Cirugía de Revascularización Coronaria. Un grupo de expertos pertenecientes a distintas instituciones médicas, organizaciones gubernamentales y no gubernamentales consensuaron 44 variables divididas en tres grupos según su importancia predictiva (Tabla 39/2). Se estandarizaron las definiciones de las mismas y finalmente se probó la potencia de las variables para predecir la mortalidad hospitalaria en siete bases de datos diferentes, hallándolas de utilidad. Este esfuerzo de la comunidad médica permite vislumbrar el tipo y el número de las variables implicadas en la cuantificación del riesgo.

Modos de predicción del riesgo en cirugía cardiovascular. La estimación del riesgo puede hacerse de distintas maneras. Sin duda la más antigua consiste en la utilización exclusivamente del juicio o razonamiento por parte del médico. Desafortunadamente, se ha comprobado que cuando hay muchas variables en juego este método es menos eficiente que los modelos matemáticos.

Los modelos matemáticos o reglas de predicción clínica son en general ecuaciones desarrolladas a partir de técnicas estadísticas luego de analizar una muestra de la población. A todas las variables con capacidad predictiva encontradas por el modelo se les asigna, en caso de estar presente en el paciente, un peso y como resultado se obtiene la probabilidad de ocurrencia del evento desfavorable.

Se han construido y publicado un importante número de modelos de predicción de riesgo en cirugía cardiovascular (Tabla 39/1). En nuestro país, el primer intento de este tipo se publicó en 1996 y se basó en un estudio multicéntrico (CONAREC III) efectuado sobre 1.293 pacientes de 41 instituciones.

En el desarrollo de los modelos tiene fundamental importancia la elección de las variables que se van a ingresar al estudio y la de los resultados que se quieren estimar.

En general, primeramente se suele realizar un análisis univariado de las variables ingresadas y de los resultados a predecir. Como habitualmente se presentan en un mismo paciente varios factores de riesgo en forma simultánea se requiere la aplicación adicional de otras técnicas más complejas de análisis multivariado, de las cuales la más usada es la regresión múltiple. Si el resultado es una variable de tipo binaria se requiere la regresión logística, y si es continua, la regresión lineal.

También pueden utilizarse con el mismo propósito el método bayesiano, el análisis discriminante, el análisis de divisiones reiteradas, el análisis de *cluster* y las redes neuronales artificiales.

A partir de las técnicas anteriores se obtienen los sistemas de puntaje o *score*, lo cual consiste en asignar un número a cada una de las variables independientes, obteniendo luego un total al cual se le adjudica un nivel de riesgo. Estos modelos, también llamados "aditivos", tienen la ventaja de

poder ser aplicados sin la necesidad de una computadora o calculadora programable, como ocurre con las ecuaciones más complejas surgidas de la regresión logística o del método bayesiano.

En la evaluación de estos modelos es indispensable, luego de finalizado su desarrollo, la aplicación a otra muestra de la misma o de otra población.

En el análisis del rendimiento de los modelos se estudia: 1) La calibración: mediante la comparación de los eventos observados y los esperados a través de todo el rango

de riesgo, y 2) La capacidad de discriminación: a través del estudio de su sensibilidad y especificidad mediante las denominadas curvas ROC (*Relative o Receiver Operating Characteristic*).

Limitaciones metodológicas de los modelos o reglas de predicción. Se debe tener presente que los modelos matemáticos presentan considerables limitaciones metodológicas.

En primer lugar, en general se suelen utilizar modelos desarrollados en otras instituciones y basados en poblaciones

Tabla 39/1. Modelos de predicción de riesgo.

Modelo	Período de recolección de datos	Nº de pacientes	Nº de variables	Nº de instituciones	Población	Tipo de riesgo
CASS J Thor Card Surg 80:876-1980	1975-1978	6.652	6	15	C	Mt
Estado New York JAMA 264:2768-1990	1989-1992	57.187	14	30	CCV	Mt
Estudio N. New England Circulation 85:2110-1992	1987-1989	3.055	8	5	C	Mt
Parsonett y col. Circulation 79 (SI):I3-1989	1982-1987	3.500	19	1	CCV	Mt
Soc. Cirujanos Torácicos USA Ann Thorac Surg 57:12-1994	1984-1990	78.927	13	>100	C	Mt
Soc. Cirujanos Torácicos USA Ann Thorac Surg 63:903-1997	1995	138.762	33	374	C	Mt
Veteranos I Circulation 82 (S IV): IV380-1990	1987-1989	10.634	C:11 V:10	48	CCV	Mb
Veteranos II Ann Thorac Surg 50:12-1990	1987-1989	10.480	C: 6 V: 7	48	CCV	Mt
CONAREC III Rev Argent Cardiol 64:79-1996	1992-1993	1.293	9	41	C	Mt
Ontario Circulation 91:677-1995	1991-1993	13.098	6	9	CCV	Mt-Estd. UCI y Ttl
Duke Circulation 84 (S III):III-245-1991	1969-1984	2.967	T:8 A:9	1	C	Mt T y A
Boston Ann Intern Med 118:18-1993	1985-1986	2.213	11	7 estados	C Medicare	Mt-Mb
Cleveland C. I	1986-1988	5.050	13	1	C	Mt-Mb
Cleveland C. II Ann Thorac Surg 64:1050-1997	1993-1995	4.918	13	1	C Ing. UCI	Mt-Mb
Lahey y col. Circulation 86 (SII):II181-1992	1989-1990	924	6	1	C	Estd. Ttl
Tuman y col Chest 102:36-1992	?-1991	3.550	12	1	CCV	Mt-Mb
Duke (costo I) Circulation 90: II 124-1994	1990-1991	604	8	1	C	Costos
Duke (costo II) Ann Thorac Surg 64:S61-1997	1995-1996	1.114	7	1	C	Costos
Ferraris y col. J Thorac Cardiov Surg 98:593-1998	1994	1.221	8	1	CCV	Costos
Euro SCORE Eur J Cardiothorac Surg 16:9-1999	1995	14.799	17	128	CCV	Mt
Parsonnet y col. Ann Thorac Surg 69:823-2000	1994-1995	8.593	19	10	CCV	Mt

Nº: número; col.: col.; CASS: Coronary Artery Surgery Study; Estudio N. New England: Estudio Northern New England; Soc. Cirujanos Torácicos EE.UU.: Sociedad de Cirujanos Torácicos de Estados Unidos; C: cirugía de revascularización coronaria; CCV: todas las cirugías cardiovasculares; Mt: mortalidad; Mb: morbilidad; Cleveland C.: Cleveland Clinic; V: cirugía valvular; T: mortalidad temprana; A: mortalidad alejada; Estd. UCI y total: tiempo de internación en unidad de cuidados intensivos y tiempo de internación hospitalaria total; C Ing. UCI: cirugía de revascularización miocárdica al ingreso a la unidad de cuidados intensivos posquirúrgicos; Estd. Ttl: tiempo de estadía hospitalaria total; EuroSCORE: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation.

Tabla 39/2. Variables independientes.

Variables preoperatorias centrales	Variables preoperatorias de Nivel 1	Variables preoperatorias de Nivel 2
Edad	Altura	Raza
Sexo	Peso	Educación
Cirugía previa	ATC previa	Estado civil
Fracción de eyección VI	IAM previo	Domicilio
Lesión de tronco	Antecedentes de angor	Institución
Número de vasos afectados	Arritmia ventricular grave	Cirujano
Prioridad quirúrgica	Insuficiencia cardiaca congestiva	Forma de pago
	Diabetes	Fecha de la última cirugía cardiovascular
	Insuficiencia mitral	Número de CRM
	Enfermedad cerebrovascular	Angor al ingreso
	Vasculopatía periférica	Número de ATC previas
	EPOC	Fecha de última ATC
	Disfunción renal	Número de IAM previos
		Tabaquismo
		HTA
		Secuelas diabéticas
		Marcapasos
		Adicción a drogas
		Hepatopatía
		Neoplasia o inmunodepresión
		No acepta hemoderivados
		Area institucional previa

ATC: angioplastia transluminal coronaria; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; IAM: infarto agudo de miocardio; CCV: cirugía cardiovascular; CRM: cirugía de revascularización miocárdica; HTA: hipertensión arterial.

diferentes a las que se aplican. Para propósitos de comparación intra-institucional es ideal construir un modelo en la propia institución. Aun con modelos de desarrollo propio, se debe tener en cuenta que éstos siempre se basan en poblaciones históricas.

La implementación práctica de alguno de estos modelos en la actividad cotidiana de una institución, en caso de que se decida usarlos, no suele ser fácil. Se requiere que el personal lo conozca, lo pueda calcular y lo use toda vez que sea necesario o conveniente. Por otra parte, existe una escasez casi total de modelos o reglas clínicas específicas para procedimientos quirúrgicos cardiovasculares complejos o poco frecuentes. Sólo recientemente se han encontrado variables predictoras de morbimortalidad para procedimientos quirúrgicos cardiovasculares como la corrección del aneurisma disecante de aorta tipo A y el aneurisma de aorta abdominal.

Un punto de importancia fundamental es la aplicación al paciente individual. Se debe tener en cuenta que este tipo de herramientas, así como la ciencia estadística de la cual provienen, son aplicables a poblaciones, no a individuos. Es fácil notar que los modelos producen una probabilidad en forma de porcentaje (ej.: probabilidad de muerte 30%), mientras que los resultados de un paciente dado son binarios (ej.: muere o sobrevive). Por lo tanto, ante un paciente concreto, sólo sirven como un elemento de juicio más, a ser tenido en cuenta por el médico tratante.

Por último, el nivel de riesgo operatorio de un paciente nada dice acerca de si la indicación quirúrgica ha sido correcta o no. Como se comprende, este hecho es de capital importancia en la evaluación previa del paciente y representa el otro platillo de la balanza, el de los beneficios. Si la indicación quirúrgica es correcta, fundada en la evidencia de que la cardiopatía en cuestión sin cirugía

o aun con otro tratamiento se asocia con un alto riesgo de morbimortalidad, no es difícil tomar la decisión de indicar un procedimiento que si bien conlleva riesgo, éste se considera menor. En cambio si se indica una intervención que tiene riesgos, aun cuando los mismos no sean elevados para el caso particular, pero los beneficios esperables son pocos o no demostrables, se incurre en un error conceptual. Se puede incluso agregar el factor tiempo y especular que si los beneficios no se van a notar rápidamente luego del acto quirúrgico, en el caso de pacientes muy enfermos, también se desalinea el fiel de la balanza.

Como conclusión se puede decir que los modelos o reglas clínicas de predicción de riesgo son herramientas muy interesantes y poderosas, que nunca reemplazarán el buen juicio clínico pero que pueden ser útiles auxiliares, como son los exámenes complementarios que el médico utiliza cotidianamente.

FISIOLOGÍA DE LA CIRUGÍA CON CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

El circuito de circulación extracorpórea

Si bien en la actualidad algunas cirugías de revascularización miocárdica son llevadas a cabo sin circulación extracorpórea (con corazón "batiente"), en más del 90% de los casos se utiliza un dispositivo llamado bomba de circulación extracorpórea (CEC) o *bypass* cardiopulmonar, el que mantiene la circulación y oxigenación sanguínea durante el paro cardiorrespiratorio al que se somete a los pacientes durante el acto quirúrgico.

El *bypass* cardiopulmonar consta de un circuito que comunica la aurícula derecha con la raíz de la aorta, "sorteando" así el corazón y los pulmones. La sangre es tomada de la aurícula derecha e impulsada por un rodillo u otro dispo-

sitivo, pasando por un oxigenador y un intercambiador de calor, siendo devuelta a la circulación sistémica a nivel de la aorta.

La sangre sometida a este tipo de circulación debe estar heparinizada, ya que está expuesta a circuitos no endoteliales, a fuerzas de "cizallamiento" diferentes a las fisiológicas, y a un flujo no pulsátil que además no supera los 2 l/min./m², motivos por los cuales hay una continua tendencia a la formación de trombina y a la coagulación, hemólisis, plaquetopenia y trombostenia, consumo de factores de coagulación, desnaturalización de proteínas, producción de anafilotoxinas, activación de las cascadas del complemento y fibrinólisis, y liberación de factores que desencadenan una respuesta inflamatoria amplificada.

Hemodilución. Los circuitos son cebados (*priming*) habitualmente con soluciones cristaloides o coloidales no sanguíneas con un volumen de aproximadamente 2.000 ml. El ingreso abrupto de estas soluciones a la circulación reduce el hematocrito, las plaquetas, las proteínas y los factores de coagulación en aproximadamente un 40%. La marcada reducción relativa de la albúmina reduce el poder coloidosmótico plasmático.

Muchos estudios controlados, randomizados pero pequeños han evaluado la efectividad de la sangre en comparación con la cardioplejia con cristaloides para la protección del miocardio durante la cirugía cardíaca. La cardioplejia con sangre provee una aproximación más adecuada a la fisiología normal, lo que podría trasladarse en beneficios clínicos. En un metaanálisis de los estudios existentes realizado por Guru y col., se comprobó que la cardioplejia con sangre se asocia con una menor incidencia de síndromes de bajo gasto y con una disminución de la liberación de CKMB, sin un cambio significativo en la incidencia de infarto de miocardio o muerte.

Hipotermia. La reducción activa de la temperatura ha dejado de usarse como norma. Actualmente ha quedado reservada a algunos tipos de cirugía como la corrección de disecciones aórticas, donde la temperatura es reducida a extremos de 16°C (hipotermia profunda).

De todos modos, es frecuente recibir en cuidados intensivos pacientes con hipotermia leve (35-36°). Esto se debe a la pérdida de calor por el tórax abierto, baja temperatura del quirófano, infusión de fluidos a temperatura ambiente, ventilación mecánica con gases fríos y alteración del centro termorregulador. La hipotermia produce, entre otras cosas, hipertensión arterial y sangrado excesivo. Para su corrección se utilizan dispositivos de calentamiento de la superficie corporal.

Consecuencias de la circulación extracorpórea

La exposición de la sangre a circuitos no endoteliales, la hemodilución y la hipotermia producen una serie de cambios sistémicos cuyo denominador común es el edema.

Cabe destacar que lo que se describe a continuación ocurre en la mayoría de los casos, sin que ello necesariamente se asocie con una expresión clínica determinada.

Consecuencias neurológicas. El cerebro es uno de los órganos afectados por la CEC. Varias sustancias pueden producir fenómenos embólicos: materiales plásticos, conglomerados plaquetarios, agregados proteicos o aire. Un estudio con resonancia magnética cerebral mostró la desaparición de cisuras por la presencia de edema luego de la CEC.

Desde el punto de vista funcional, los desequilibrios endocrinometabólicos determinan una alteración en la autorregulación cerebral, lo que ocasiona que el flujo sanguí-

neo cerebral se haga dependiente de la presión durante las primeras seis horas del posoperatorio.

La aparición de síndromes confusionales o accidentes cerebrovasculares no superan el 5% de los casos. Sin embargo, si se realizan tests de funciones cerebrales superiores, se comprueba una incidencia de afectación psiconeurológica en el 60% de los casos, con mejoría en el 80% hacia los seis meses de la operación.

Consecuencias respiratorias. La CEC produce inflamación pulmonar con secuestro de neutrófilos, reducción de la producción de surfactante, y liberación de enzimas lisosomiales, lo que se asocia con la formación de edema y atelectasias. La consecuencia del proceso es una hipoxemia leve. La relación PaO₂/FiO₂ se encuentra en niveles que podrían considerarse como de injuria pulmonar aguda.

La complacencia pulmonar y los volúmenes residuales se encuentran reducidos, agravándose esto durante las primeras 48 horas, con mejoría progresiva hasta la normalización hacia el día 10 del posoperatorio.

La radiografía de tórax muestra atelectasias basales o laminares y escaso edema intersticial en la mayoría de los casos. Es importante destacar que la ausencia de manifestaciones radiológicas no excluye la posibilidad de que exista hipoxemia. El uso de altas dosis de nitritos en el quirófano o en cuidados intensivos inhibe la vasoconstricción hipóxica pulmonar, pudiendo generar mayor hipoxemia.

Consecuencias cardiológicas y circulatorias. El edema miocárdico, la isquemia residual y la injuria por reperfusión producen rigidez ventricular con deterioro de la función sistodiastólica, lo que se expresa por la elevación de las presiones auriculares en las primeras horas del posoperatorio.

Los índices hemodinámicos derivados de la función ventricular se hallan deteriorados en el posoperatorio inmediato si se comparan con los del preoperatorio. Sin embargo, al segundo día la función ventricular ya supera a la del preoperatorio, siempre que no se hayan producido inconvenientes técnicos durante la cirugía.

La respuesta inflamatoria determina alteraciones de la función endotelial que pueden manifestarse por vasoconstricción o vasodilatación (ver más adelante).

Consecuencias renales. Las implicancias renales de la CEC son la oliguria y la tendencia, habitualmente no significativa, a la reducción del *clearance* de creatinina. La función renal se recupera totalmente hacia los siete días del posoperatorio.

Consecuencias digestivas. Si bien clínicamente no parece haber influencias de la CEC en el aparato digestivo, estudios de necropsia han determinado una incidencia no despreciable de pancreatitis. De igual modo el dosaje rutinario de amilase y amilasa muestra valores elevados, aunque no es necesariamente sinónimo de afectación pancreática sino que podría haber alteraciones en la eliminación de la enzima. En algunos casos una distensión abdominal con dolor puede deberse a una dilatación del ciego, que debe descomprimirse debido al peligro de estallido. Es habitual la distensión gástrica aguda, con riesgo de broncoaspiración, lo cual se evita con la colocación previa a la cirugía de una sonda nasogástrica.

Consecuencias endocrinometabólicas

- **Insulina:** Son habituales y normales valores de glucemia que llegan hasta 250 mg/dl. Ello es consecuencia de una reducción en la secreción de insulina por el páncreas y de una disminución en el aprovechamiento periférico de la glucosa. Recientemente, Ghandi y col. comprobaron que la hiperglucemia intraoperatoria es un factor de riesgo

independiente para complicaciones, incluyendo la muerte, luego de la cirugía cardíaca. La relación entre la concentración de glucosa en la cirugía y los eventos postoperatorios adversos es continua, asociándose cada 20 mg/dl de aumento en la concentración de glucosa por encima de 100 mg/dl con un 34% de aumento en la posibilidad de experimentar un evento.

- **Aldosterona:** Se produce un incremento en la liberación de aldosterona, lo cual se evidencia por un aumento en la excreción de potasio y en la retención de sodio.
- **Hormona antidiurética:** Luego de la CEC se produce un aumento de la secreción de hormona antidiurética, lo cual se evidencia por la reducción de la diuresis y el incremento en el peso.
- **Hormonas tiroideas:** Se produce, como en cualquier paciente crítico, una reducción en la liberación de T3 y T4 hasta llegar al 20% del valor normal de la hormona. Este descenso se ha relacionado con la importante hemodilución que experimentan estos pacientes durante la CEC. Los niveles de la hormona se recuperan luego de los primeros días.
- **Adrenalina:** Durante el *bypass* cardiopulmonar se produce una descarga adrenérgica, que declina luego de las 24 horas.

Equilibrio hidroelectrolítico. Se produce un aumento del agua corporal total, hipokalemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia, hiponatremia dilucional, con sodio corporal total aumentado e hipoalbuminemia dilucional, contribuyendo todo ello a la formación de edemas. La hipoalbuminemia se corrige superadas las primeras 48 horas.

EL POSOPERATORIO NO COMPLICADO

Las primeras horas

El ingreso a la Unidad de recuperación cardiovascular del paciente no complicado se produce aproximadamente una a dos horas después de finalizada la CEC. Habitualmente lo hace bajo los efectos de la anestesia, en asistencia respiratoria mecánica, con monitoreo invasivo de la presión arterial sistémica, de aurícula izquierda, venosa central, y/o con catéter de arteria pulmonar y con sonda vesical.

Al ingreso el paciente se conecta al ventilador, se lavan todas las vías, se establece el nivel cero de los transductores, y se obtienen los primeros registros de presiones, a la vez que se conectan los electrodos para obtener un electrocardiograma. Posteriormente se obtiene una telerradiografía de tórax.

Asistencia respiratoria mecánica

Se establecen los siguientes parámetros de inicio: Frecuencia respiratoria = 10-15/minuto; Volumen corriente = 6 a 8 mL/kg; FiO_2 = para mantener una $SaO_2 > 90\%$. Modo controlado o SIMV. No se ha establecido la necesidad del uso rutinario de PEEP en el paciente no complicado. En muchas oportunidades, y durante la inestabilidad de las primeras horas, la PEEP genera hipotensión, bajo gasto cardíaco e hipoxemia.

Monitoreo hemodinámico

La adecuada recuperación luego de la cirugía cardíaca depende del estado preoperatorio y postoperatorio del miocardio más que de la anatomía coronaria. En el postoperatorio, la contractilidad está uniformemente disminuida en comparación con el preoperatorio. La magnitud y duración de esta depresión depende de la severidad de la disfunción crónica, de la presencia de eventos isquémicos recientes, de la eficacia

y complicaciones de los procedimientos operatorios, y del curso intraoperatorio. Todos los eventos intraoperatorios desempeñan un rol significativo en el proceso de recuperación. Los más importantes son el manejo anestésico intraoperatorio, la cardioplejia y la duración del *bypass* cardiopulmonar.

Los eventos y las intervenciones preoperatorias e intraoperatorias varían en magnitud y en duración pero en forma característica resultan en un miocardio con reducida contractilidad y *compliance*, lo que afecta el manejo postoperatorio y eventualmente la evolución. Una fracción de eyección en el preoperatorio menor del 35%, y la presencia de una isquemia o infarto en el preoperatorio inmediato tienen efecto sustancial en el manejo postoperatorio. Los pacientes con obstrucción al tracto de salida por una enfermedad hipertrófica relacionada con una hipertensión crónica o una estenosis aórtica presentan dificultades particulares en el postoperatorio.

En todas las circunstancias es importante optimizar la precarga ventricular izquierda, que en los pacientes en UTI se evalúa a través de las presiones de lleno. Sin embargo, se debe reconocer que las presiones de lleno no siempre reflejan en forma adecuada la precarga, definida como el volumen ventricular al final de la diástole. En el ventrículo con sobrecarga de presión, especialmente si existe una significativa hipertrofia, el requerimiento de volumen puede ser significativo. Con cada alicuota de volumen, la presión arterial, el índice cardíaco y las presiones de lleno ventricular deben ser evaluadas para evitar que la misma sea insuficiente o exagerada. Luego de la cirugía cardíaca, es habitual que el ventrículo presente un aumento de la rigidez parietal, lo cual hace que se requieran presiones de lleno relativamente elevadas para alcanzar un satisfactorio volumen.

Los pacientes con sobrecarga crónica de volumen, como ocurre en aquellos con insuficiencia mitral, dependen de una adecuada resucitación volumétrica. En estos pacientes, la respuesta de la presión arterial y del índice cardíaco generalmente constituyen una guía mejor de la precarga adecuada, debido a que la presión de oclusión pulmonar y la presión en la arteria pulmonar son insensibles, excepto en los extremos de la hipo e hipervolemia. En esta situación, la presión arterial y el índice cardíaco pueden mejorar significativamente antes de que se modifiquen las presiones de lleno.

La enfermedad preoperatoria y las drogas utilizadas, así como el procedimiento operatorio, determinan la frecuencia cardíaca al arribo a terapia intensiva. Los ventrículos hipertróficos o con sobrecarga de presión son intolerantes a modificaciones significativas de la frecuencia cardíaca. Cuando la frecuencia cardíaca es elevada, el tiempo de llenado puede acortarse lo suficiente como para comprometer el volumen de fin de diástole y por ello el volumen minuto cardíaco. En contraste, cuando la frecuencia cardíaca está por debajo del tiempo necesario para desarrollar un volumen máximo de fin de diástole, el volumen cardíaco puede disminuir en relación con la baja frecuencia. Asumiendo que la precarga es adecuada, una frecuencia cardíaca entre 90 y 100 latidos por minuto es óptima para un miocardio hipertrofiado. En adición, cuando la *compliance* está significativamente disminuida, la contracción aurículo-ventricular sincronizada desempeña un rol significativo para asegurar la mejor precarga. Por ello, estos pacientes requieren de un ritmo sinusal o de un marcapaseo bicameral.

El ventrículo con sobrecarga de volumen, en cambio, es más tolerante a la taquicardia y a la pérdida de la sincronía aurículo-ventricular. Cuando la distensión ventricular al final de la diástole disminuye como consecuencia del aumento

de la frecuencia cardíaca, el vaciamiento sistólico puede ser mejor. En estos pacientes, un ritmo sinusal de menos de 75 latidos por minuto tiende a ser más deletéreo que un ritmo anormal a frecuencias mayores de 90 por minuto. Con bajas frecuencias cardíacas, la prolongación del tiempo de llenado diastólico compromete la fracción de eyección ventricular debido a que el ventrículo está más dilatado. En definitiva, en ventrículos con sobrecarga de volumen, la taquicardia y la pérdida de la sincronía aurículo-ventricular pueden ser mejor toleradas que la bradicardia sinusal.

La determinación del grado de reducción de la contractilidad a la admisión a UTI es problemática. Los contribuyentes principales de la disminución de la contractilidad postoperatoria incluyen una fracción de eyección en el preoperatorio de menos del 35%, y el tiempo de *bypass* cardiopulmonar, especialmente si la duración excede los 120 minutos. En pacientes sometidos a procedimientos valvulares, es aconsejable realizar un ecocardiograma transesofágico intraoperatorio al terminar el *bypass*, ya que ello es útil para evaluar la función valvular y la performance ventricular, así como la precarga.

Si la fracción de eyección preoperatoria es mayor del 35% y el curso operatorio es satisfactorio, la performance miocárdica disminuye en las primeras 4-6 horas en UTI y luego rápidamente retorna a valores similares o mejores a los del preoperatorio. La disminución máxima de la función se aproxima a un 10-15% del valor basal. El índice cardíaco registrado por los autores, inmediatamente al ingreso a la Unidad de recuperación cardiovascular, en una serie de 30 pacientes no complicados fue de 2,6 l/min./m² en promedio. Se elevó a 3,5 l/min./m² a las 24 horas. Las resistencias vasculares disminuyeron, acercándose a la normalidad.

Los pacientes con una fracción de eyección en el preoperatorio menor del 35%, presencia de isquemia perioperatoria, o un curso operatorio complicado, pueden requerir un tiempo mayor para recuperarse o presentar disfunción permanente. La depresión miocárdica puede persistir por un periodo prolongado de tiempo. Estos factores pueden afectar el retiro del soporte ventilatorio y hacer necesario el empleo de oxígeno en forma prolongada. La taquipnea puede ser un reflejo de una perfusión comprometida más que de una insuficiencia respiratoria primaria. A medida que la reducción de la función miocárdica se prolonga o es más significativa, aumenta el riesgo de disfunción de múltiples órganos. Los pacientes ancianos son más sensibles a ulteriores fallos orgánicos si presentan comorbilidades del sistema nervioso central, respiratorio o renal.

Radiografía de tórax

Suele mostrar un mediastino levemente ensanchado. Ensanchamientos moderados sin evidencia de sangrado excesivo o taponamiento cardíaco constituyen una *normalidad* que merece vigilancia estrecha. Es frecuente la presencia de un derrame pleural izquierdo de escasa magnitud.

Electrocardiograma

El electrocardiograma puede ser igual al obtenido en el preoperatorio o mostrar trastornos transitorios de la conducción o del ST-T. La presencia de una onda T negativa es inespecífica y no requiere tratamiento.

La presencia de una depresión del segmento ST es indicativa de isquemia, la que en general es transitoria. Es aconsejable realizar tratamiento con nitroglicerina durante las primeras 12 horas.

Un supradesnivel del ST es indicativo de la presencia de una complicación (ver más adelante).

Los bloqueos de rama derecha suelen ser transitorios y

benignos, en cambio los bloqueos de rama izquierda exigen una observación más estricta, debido a su frecuente asociación con un pronóstico desfavorable.

La mayoría de los trastornos observados en el registro de ingreso desaparecen o se atenúan dentro de las dos horas siguientes. Los trastornos que permanecen suelen asociarse con complicaciones.

Análisis de laboratorio

Hematocrito: En general no supera el valor de 30%, siendo deseable que no sea inferior al 25%. No se conoce con certeza el valor del hematocrito ideal en el paciente no complicado.

Glucemia: La hiperglucemia en el periodo perioperatorio se asocia con un aumento de la morbilidad, disminución de la sobrevida y aumento de los costos. Una serie de estudios observacionales han mostrado que la mejoría en el control de los niveles de glucosa en pacientes con diabetes sometidos a revascularización coronaria mejora la evolución. Van den Berghe y col. demostraron en pacientes quirúrgicos en UTI, 63% de los cuales fueron postoperatorios de cirugía cardíaca, que el control de la glucosa a concentraciones de 80-110 mg/dl se asociaba con una disminución relativa en la mortalidad de más del 40% cuando se comparaba con controles. Este estudio ha sido criticado por falta de control ciego, administración de altas dosis de glucosa al grupo control, alta mortalidad en el grupo control y alta incidencia de hipoglucemia. La recomendación actual es tratar de mantener valores de glucemia por debajo de 150 mg/dl.

Ionograma: Debido a la poliuria de las primeras horas, a la liberación de hormona antiidiurética y al hiperaldosteronismo que caracteriza al paciente operado con CEC, es común la presencia de hipokalemia. Debe ser corregida para obtener valores superiores a 4 mEq/l. De igual manera se produce hipomagnesemia que debe ser corregida. No suele haber alteraciones de la calcemia o de otros iones que merezcan corrección.

La hiponatremia es de tipo dilucional, estando el sodio corporal total aumentado. El uso de manitol y/o furosemida durante la CEC produce una poliuria en las primeras dos a tres horas del posoperatorio, que puede llegar hasta 1.000 mL/hora, con tendencia a normalizarse en las horas siguientes. La consecuencia habitual es la necesidad de infundir fluidos por la hipovolemia resultante.

Gases en sangre: La presencia de hipoxemia leve es la regla. Se produce como consecuencia de atelectasias, edema pulmonar intersticial y bajo gasto cardíaco. La PaCO₂ dependerá del manejo del ventilador.

Hemostasia y coagulación: En el inicio de la circulación extracorpórea, el recuento plaquetario desciende aproximadamente al 50% de los valores basales. En forma característica, el nadir del recuento plaquetario se encuentra en el segundo o tercer día luego de la cirugía, pero más del 10% de los pacientes continúan teniendo un recuento por debajo del 50% del basal en el cuarto día del postoperatorio.

El fibrinógeno no suele ser inferior a 100 mg y el aPTT está por lo general ligeramente prolongado.

Se observan reducciones escasas de los factores de coagulación. La corrección de los parámetros hemostáticos sólo se debe efectuar cuando hay sangrado excesivo.

Uso de inotrópicos: En los pacientes no complicados el empleo de inotrópicos a dosis bajas suele reservarse para la salida de CEC. Habitualmente el paciente ingresa a cuidados intensivos aún con una escasa infusión de drogas simpaticomiméticas, las que pueden ser suspendidas en las próximas horas.

Dos a veinticuatro horas

Superadas las dos a cuatro primeras horas, en un paciente que no ha presentado dificultades durante la desconexión del *bypass* cardiopulmonar y que se encuentra sin complicaciones, sólo resta aguardar el momento de la desvinculación de la asistencia respiratoria mecánica y la extubación. En los últimos años se ha insistido en la extubación temprana (*fast-track cardiac anesthesia* -FTCA-). Un gran número de pacientes pueden ser extubados con éxito dentro de las seis a ocho horas del procedimiento. Sin embargo, es necesario tener presente que un número variable de pacientes requieren asistencia más prolongada. Serrano y col., en una experiencia reciente, comprobaron que el 40,2% de los pacientes no pudieron ser extubados en este periodo; el 17,2% requirieron un periodo de intubación prolongado, el 10,4% requirieron ventilación mecánica por 24 horas, y el 6% por más de 96 horas.

Luego de las 24 horas

Es habitual que en el postoperatorio de cirugía cardíaca no complicado las horas transcurran sin problemas. En una serie de 200 pacientes de los autores, en este período se presentó oliguria en el 80% de los casos, requiriendo furosemida la mayoría de ellos.

Con respecto a los estudios complementarios a realizar, en los últimos años se ha destacado el rol pronóstico del dosaje cuantitativo de la troponina I (cTnI). Croal y col. comprobaron que los pacientes con niveles de cTnI en el cuartil superior se encuentran en riesgo de mayor mortalidad en el corto, mediano y largo plazo, aun luego de realizar ajustes para el tipo de operación y EuroSCORE. Estos datos sugieren que la determinación rutinaria de los niveles de cTnI luego de la cirugía cardíaca podría ser clínicamente útil para reconocer pacientes con mayor riesgo de muerte, y tomar medidas terapéuticas destinadas a mejorar este pronóstico.

Aproximadamente a las 36 horas el paciente puede ser trasladado a una habitación general con control telemétrico.

EL POSOPERATORIO COMPLICADO

COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES

Isquemia e infarto de miocardio posoperatorio

La hipotensión y la hipoperfusión pueden resultar de insultos no directamente relacionados con el procedimiento quirúrgico e incluyen el taponamiento cardíaco, nueva isquemia de miocardio, neumotórax a tensión, hemotórax significativo o hemorragia relacionada con canulaciones arteriales.

Rara vez se produce la trombosis aguda de un injerto, el espasmo del injerto, o una embolización coronaria. El electrocardiograma puede ser de ayuda diagnóstica debido a que se espera que el ECG postoperatorio inicial no muestre cambios con el preoperatorio o revele anomalías limitadas del sector ST-T. Si existen cambios más significativos en ECG repetidos, se debe pensar en una lesión oclusiva de alguno de los injertos. En presencia de sospecha de isquemia aguda, se debe indicar nitroglicerina intravenosa.

El riesgo de un infarto de miocardio perioperatorio está presente desde el preoperatorio hasta el alta del hospital e incluso después. El diagnóstico del infarto de miocardio en el perioperatorio presenta dificultades. Una combinación de ECG, enzimas, y ocasionalmente ecocardiografía permite llegar al diagnóstico. Frecuentemente se observan cambios inespecíficos en el ECG. Un gran porcentaje de pacientes

presenta un aumento enzimático, y la troponina I generalmente excede los niveles observados en el infarto de miocardio no relacionado con la cirugía cardíaca. La pérdida de un injerto por trombosis se ha reportado en hasta el 10% de los injertos en la primera semana. En las horas que siguen a la cirugía, la aspirina y posiblemente el clopidogrel parecen reducir la prevalencia de infarto postoperatorio. Aunque el diagnóstico de infarto de miocardio postoperatorio es difícil, el mismo tiene un efecto significativo en la morbilidad y mortalidad a largo tiempo.

Arritmias

Es normal la presencia de arritmias en las primeras horas del postoperatorio de cirugía cardíaca. Los disturbios del ritmo que se observan con más frecuencia son la taquicardia sinusal y las extrasístoles ventriculares, propias de la magnitud del acto quirúrgico y determinadas por una exagerada descarga catecolamínica, alteraciones de las cargas de volumen al corazón, hipotermia, desequilibrios hidroelectrolíticos, empleo de drogas inotrópicas, uso previo de digitálicos, pericarditis, etcétera.

En general estas arritmias no establecen pronóstico por sí mismas, sino que constituyen una eventualidad que, en ausencia de complicaciones graves, forman parte de la "normalidad". Sin embargo, y esto es similar a lo que ocurre con las arritmias en cualquier otro contexto, los determinantes de gravedad son o la causa que dio origen a la arritmia o las consecuencias que las mismas pueden desencadenar o ambas. De ello se desprende la necesidad o no de tratamiento.

Arritmias supraventriculares. Si bien estos pacientes pueden presentar cualquier tipo de arritmia, las más importantes y que serán analizadas en este capítulo son la fibrilación auricular (FA), los bloqueos auriculoventriculares (BAV) y los ritmos de la unión auriculoventriculares.

Fibrilación auricular. La FA se presenta en aproximadamente el 15 al 40% de todas las cirugías cardíacas, ocurriendo con mayor frecuencia en el segundo y tercer día del posoperatorio, declinando su aparición hacia el alta hospitalaria. Esta arritmia es más frecuente en pacientes sometidos a cirugía combinada de reemplazo valvular mitral y revascularización miocárdica (60%) que en aquellos sometidos exclusivamente a revascularización miocárdica (30%). A pesar de los avances en cirugía, anestesia y cuidados postoperatorios, la incidencia de fibrilación auricular *de novo* en el postoperatorio de cirugía cardíaca no ha disminuido.

Existen múltiples evidencias que relacionan la presencia de FA con variables tales como FA previa a la cirugía cardíaca, senectud, cirugía valvular, lesión de arteria coronaria derecha, ausencia de uso previo de β bloqueantes, duración y dispersión de la onda P en el electrocardiograma de superficie y disminuida fracción de eyección ventricular izquierda en el preoperatorio. La mayoría de los estudios coinciden en que las variables que se presentan con más frecuencia son FA preoperatoria, senectud, y supresión de drogas β bloqueantes en el postoperatorio.

En el periodo postoperatorio, múltiples factores pueden predisponer en forma potencial al paciente para el desarrollo de FA a través de alteraciones en la refractariedad y/o en la reentrada local. Estos incluyen el trauma quirúrgico por disección y manipulación, la inflamación local con o sin pericarditis, elevaciones de la presión auricular por atontamiento ventricular postoperatorio, estimulación química durante el soporte perioperatorio con catecolaminas y otros agentes inotrópicos, actividad simpática refleja por pérdida de volumen, anemia o dolor, activación parasimpática, fie-

bre o daño isquémico producido durante la operación. La magnitud de la respuesta inflamatoria durante la circulación extracorpórea también parece aumentar el riesgo de fibrilación auricular. La naturaleza habitualmente transitoria de la FA postoperatoria se correlaciona con la recuperación de estos trastornos mecánicos, inflamatorios y metabólicos.

Los síntomas comunes de la FA postoperatoria incluyen palpitaciones, dolor torácico, fatiga, disnea o ansiedad generalizada. Aunque los datos relativos a las consecuencias hemodinámicas son pocos y conflictivos, se reconoce una disminución modesta de la presión arterial y del volumen minuto cardíaco, y algunos pacientes desarrollan insuficiencia cardíaca. Estas dificultades pueden limitar la recuperación del paciente dificultando la movilización.

La FA en el posoperatorio de cirugía cardíaca no es una arritmia banal o sin consecuencias. Aunque la FA postoperatoria no se asocia con un aumento de la mortalidad, su presencia se relaciona con un considerable incremento de otras complicaciones. Se ha documentado una asociación entre la FA postoperatoria y el infarto de miocardio perioperatorio, la insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias ventriculares, la necesidad de marcapaso permanente, complicaciones gastrointestinales, insuficiencia renal, infección, neumonía, aumento del empleo de drogas inotrópicas, aumento del uso de balón de contrapulsación, mayor incidencia de sangrado o taponamiento cardíaco, ventilación más prolongada, necesidad de reintubación y readmisión a terapia intensiva. Es importante destacar que los pacientes con FA postoperatoria tienen tres veces más accidentes cerebrovasculares en el periodo perioperatorio que aquellos que no la presentan. Se debe tener en cuenta, sin embargo, que estas asociaciones no necesariamente indican una relación causal entre esta arritmia y las otras complicaciones. La FA postoperatoria puede ser un epifenómeno y no necesariamente la causa de estas complicaciones.

Los β bloqueantes son considerados la droga profiláctica de elección de la FA en esta circunstancia, aunque debe destacarse que la mayoría de los estudios efectuados no tuvieron en cuenta que al randomizar en forma doble ciego, el grupo que recibió placebo sufrió en realidad la supresión del β bloqueo en el 50 al 90% de los casos, por lo que dicho grupo tenía una probabilidad mayor de sufrir una FA. De lo expresado se desprende que las drogas β bloqueantes no deben suspenderse luego de la cirugía, si el paciente las recibía previamente. Hasta el momento no hay evidencia de que quien no las recibía en el preoperatorio deba hacerlo en el posoperatorio.

Budez y col., recientemente, evaluaron el empleo de amiodarona en dosis oral única de 600 mg un día antes del procedimiento quirúrgico y a partir del día dos hasta el día siete luego de la cirugía. En adición, se administró amiodarona intravenosa durante la cirugía en un bolo de 300 mg en una hora y una dosis total de mantenimiento de 20 mg/kg durante 24 horas en el primer día siguiente a la cirugía. La incidencia de FA se redujo significativamente en el grupo tratado con amiodarona en relación con el grupo tratado con placebo.

Un metaanálisis reciente de los estudios realizados con amiodarona administrada en el preoperatorio mostró reducir la incidencia de FA y eventos mórbidos tales como accidente cerebrovascular, arritmias ventriculares malignas y estadía hospitalaria. Es importante destacar que se trataba, en su mayoría, de pacientes estables a quienes se los había programado para la cirugía cardíaca. Si bien en este estudio no hubo mayor incidencia de Síndrome de dificultad respi-

ratoria aguda en el grupo tratado, se debe destacar que se ha publicado una relación causal entre el uso de esta droga y dicho síndrome.

El estudio ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Dysrhythmia After cardiac surgery -Patti y col.) mostró que el tratamiento con atorvastatina 40 mg/día iniciado una semana antes de la cirugía cardíaca electiva con circulación extracorpórea, y continuado en el periodo postoperatorio, disminuye significativamente la incidencia de fibrilación auricular y el tiempo de estadía. De acuerdo a dicho estudio, es necesario tratar 4,5 pacientes para prevenir un episodio de fibrilación auricular. Los efectos del tratamiento ocurren en forma independiente del sexo, edad, presencia de diabetes o enfermedad obstructiva crónica, pero la droga no tiene beneficios en pacientes con gran agrandamiento auricular ni en aquellos sometidos a cirugía valvular.

Los antagonistas del calcio y los digitálicos no han mostrado reducir la incidencia de FA, solamente disminuyeron significativamente la frecuencia cardíaca cuando se producía una FA. Tampoco se ha demostrado que la administración de magnesio reduzca la incidencia de FA en el postoperatorio, aunque es conveniente mantener niveles adecuados del catión.

El tratamiento de la FA en el postoperatorio de cirugía cardíaca es controvertido. Aunque la reversión espontánea es frecuente, el manejo farmacológico de la frecuencia ventricular cuando existe una respuesta rápida continúa siendo un problema importante luego de la cirugía cardíaca. Existen pocas guías respecto al mejor agente farmacológico. Recientemente, El American College of Chest Physicians (Martinez E. y col.) ha propuesto guías para el control farmacológico de la frecuencia cardíaca en el postoperatorio de cirugía cardíaca, en pacientes con fibrilación auricular, que se expresan a continuación:

1. En pacientes con FA o aleteo auricular postoperatorio, que no necesitan una cardioversión urgente y no tienen contraindicación para terapéutica anticoagulante, se recomienda la terapéutica con β bloqueantes como primera línea farmacológica para el control de la frecuencia ventricular. Esta recomendación se basa en una cantidad limitada de evidencia, pero la misma se formula en consideración del estado hiperadrenérgico que caracteriza al periodo postoperatorio, y a los efectos de los β bloqueantes sobre el tono adrenérgico.
2. Las drogas de segunda línea recomendadas son los bloqueantes de canales de calcio diltiazem y verapamilo.
3. Mientras que la amiodarona puede ser utilizada como una alternativa a los β bloqueantes y a los bloqueantes de los canales de calcio, existen evidencias que sugieren que la droga puede producir bradicardia excesiva o disfunción respiratoria. La droga, en dosis de 200 a 400 mg/día, sería recomendable en aquellos pacientes con depresión de la función ventricular izquierda en los cuales es importante mantener el ritmo sinusal. En estos casos, se recomienda mantener la terapéutica antiarrítmica durante cuatro a seis semanas.
4. En el contexto de una FA o aleteo auricular postoperatorio, no es recomendable el empleo de digoxina, propafenona u otras drogas con efecto proarrítmico.

En pacientes cuya fibrilación auricular postoperatoria persiste por más de 48 horas, se debe considerar la anticoagulación. No existen guías específicas para esta situación. La aspirina, en dosis de 325 mg/día, disminuye el riesgo para eventos tromboembólicos en comparación con placebo en pacientes no quirúrgicos. El beneficio potencial

de la anticoagulación con warfarina o heparina debe ser evaluado contra el riesgo de sangrado postoperatorio. En ausencia de datos más específicos, es conveniente seguir las guías de la American Heart Association en relación con la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular (Ver capítulo de Arritmias en el paciente crítico).

Ritmos auriculoventriculares. Los ritmos de la unión auriculoventriculares son frecuentes, en particular cuando se trata de cirugías valvulares. Ocurren generalmente en las primeras horas y desaparecen espontáneamente. Entre las causas productoras se han citado la cardioplejía, la isquemia sinusal y el uso de digitálicos.

Estos ritmos carecen de una secuencia hemodinámica auriculoventricular que le permita a la sístole auricular contribuir al llenado ventricular. El postoperatorio inmediato de cirugía cardíaca, aun con función ventricular normal, se caracteriza por un deterioro del gasto cardíaco así como de la función sistodiastólica biventricular en las primeras cuatro a seis horas, por lo que la patada auricular es de importancia, ya que contribuye en más del 20% al volumen minuto cardíaco en estas circunstancias.

La presencia de estos ritmos puede dificultar, para el observador poco entrenado, la lectura de los auriculogramas y la interpretación de las presiones auriculares izquierdas (Fig. 39/1), pudiendo ello derivar en un error terapéutico.

En ausencia de complicaciones hemodinámicas, no es necesario realizar tratamiento. En presencia de bajo gasto cardíaco se realizará el marcapaseo auricular o bicameral, a fin de lograr una secuencia auriculoventricular normal.

Bloqueos auriculoventriculares. Los BAV son un hallazgo habitual en el postoperatorio de cirugía cardíaca; son generalmente transitorios y ocurren con mayor frecuencia en las cirugías valvulares o en presencia de abscesos miocárdicos. Se han atribuido a los efectos de la cardioplejía, isquemia-reperusión, uso de antagonistas del calcio en el preoperatorio, anestésicos o trauma quirúrgico.

Al igual que en los ritmos de la unión, y aquellos generados por marcapaseo VVI, los bloqueos AV dificultan la lectura del auriculograma y la interpretación de las presiones cuando existe conducción retrógrada (Fig. 39/2).

Se ha comprobado que en el postoperatorio inmediato son necesarias frecuencias cardíacas superiores a 80/minuto para mantener un gasto cardíaco adecuado, por lo que en presencia de frecuencias cardíacas más bajas, se deberá realizar tratamiento específico.

Los BAV de primer grado o segundo tipo Wenkebach no necesitan marcapaseo, excepto que se asocien con deterioro hemodinámico. El segundo grado tipo Mobitz II y el bloqueo AV completo se asocian con bradicardia, por lo que se recomienda utilizar un marcapaseo secuencial bicameral que podrá ser modo VDD si la frecuencia auricular es mayor de 80/minuto o DDD si es inferior o en ausencia de onda P. El modo de estimulación VVI sólo se debe utilizar en presencia de aleteo auricular o FA. El incremento de la frecuencia ventricular en modo VVI no se acompaña de aumento del volumen minuto cardíaco, pero se incrementa el consumo miocárdico de oxígeno.

No es frecuente que un paciente requiera la colocación de un marcapaseo definitivo; habitualmente se aguardan entre cinco y siete días para tomar esta decisión.

Arritmias ventriculares. Las arritmias ventriculares ocurren en casi la totalidad de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca. Las causas son habitualmente las mismas que aquellas que producen otras arritmias, incluyendo la isquemia-reperusión, la acción de las drogas anestésicas

y vasoactivas, la cardioplejía, los desequilibrios hidroelectrolíticos, etcétera.

La expresión más frecuente es la extrasístole ventricular que no reviste gravedad por sí misma. Los fenómenos repetitivos exigen especial atención, ya que si bien pueden ser la expresión de un fenómeno banal, desconocido o funcional, también pueden evidenciar un hecho severo como el infarto o la isquemia posoperatorios. Inicialmente se deben descartar las alteraciones electrolíticas o gasométricas.

La presencia de arritmias ventriculares tales como bigeminia, trigeminia y duplas o tripletas hacen necesaria la realización de un electrocardiograma para descartar la presencia de infarto o isquemia. La respuesta hemodinámica orientará respecto al monto de miocardio comprometido.

La presencia de una arritmia que genere deterioro hemodinámico exige un tratamiento de emergencia. El mismo estará dirigido a resolver la causa productora y a revertir los efectos directos de la arritmia.

En presencia de un desequilibrio electrolítico se realizarán las correcciones necesarias. Se administrarán vasodilatadores (nitroglicerina y/o nifedipina) si existen evidencias de trastornos isquémicos con modificaciones del ST-T. Si se sospecha la oclusión de un puente coronario se procederá a la colocación de un balón de contrapulsación aórtica y cinecoronariografía inmediata.

Si se produce descompensación hemodinámica o la arritmia evoluciona a formas más complejas, se deberá instituir rápidamente un tratamiento tendiente a suprimirla, incluyendo la cardioversión eléctrica, el marcapaseo o el empleo de drogas antiarrítmicas (Ver Capítulo Arritmias en el paciente crítico).



Fig. 39/1. Tira inferior: ritmo de la unión auriculoventricular que produce onda "a" en "cañón" en el auriculograma izquierdo. Dicha onda no se observa en los tiras superiores del mismo paciente con ritmo sinusal y ritmo de marcapaseo transitorio, respectivamente.

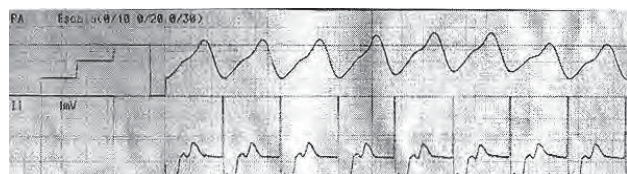


Fig. 39/2. Bloqueo auriculoventricular completo con marcapaseo transitorio (trazado inferior) que produce onda "a" en "cañón" en el auriculograma izquierdo.

Síndrome de bajo volumen minuto

El Síndrome de bajo volumen minuto es una situación hemodinámica caracterizada por la disminución del rendimiento de la bomba cardiaca, cuyas causas pueden o no asentar en el miocardio. El estado de máxima alteración lo constituye el estado de shock o colapso cardiovascular.

Su importancia radica en que es una complicación de aparición frecuente en el postoperatorio inmediato de cirugía cardiovascular y que librado a su evolución natural se asocia con una elevada mortalidad, por lo cual son necesarios el diagnóstico y tratamiento inmediato y efectivo.

Prevalencia. La prevalencia del Síndrome depende de una serie de factores, tales como la utilización de criterios clínicos o hemodinámicos para su diagnóstico y en este último caso el valor umbral de índice cardiaco, la población evaluada, la inclusión o no de eventos intraoperatorios y la inclusión o no de la hipovolemia o el taponamiento cardiaco. En la mayoría de las series constituye una de las complicaciones más frecuentes en el postoperatorio inmediato de cirugía cardiovascular.

A nivel nacional existen 3 estudios multicéntricos que evalúan la prevalencia:

Estudio CONAREC III: incluyó 1.293 pacientes, entre los años 1992 y 1993, comprobó una prevalencia de Síndrome de Bajo Volumen Minuto postoperatorio del 17 %.

Estudio ESMUCICA I: incluyó 1.493 pacientes sometidos a cirugía de revascularización miocárdica y 395 sometidos a cirugía valvular entre los años 1996 y 1997, relevando una prevalencia del 18% y 13-17% respectivamente.

Estudio ESMUCICA II: incluyó 2.092 pacientes sometidos a CRM y 617 sometidos a cirugía valvular entre los años 2000 y 2001, comprobando una prevalencia del 12% y 12-18% respectivamente.

Factores predictores. Muchos investigadores han tratado de encontrar rasgos preoperatorios que permitan predecir la aparición del síndrome de bajo volumen minuto. Sin embargo ninguno de los hallados tiene el poder suficiente para predecir el evento. Un ejemplo lo constituye el estudio CONAREC III. Es interesante la relación entre la aparición de esta complicación y el deterioro previo de la función sistólica ventricular izquierda. Del análisis del estudio mencionado se desprende que de los pacientes que presentaron bajo gasto cardiaco, el 80% no tenía deterioro severo de la función ventricular, e inversamente de los pacientes con severa alteración sistólica ventricular sólo el 38% desarrolló la complicación.

Etiopatogenia. Las múltiples causas capaces de producir o agravar este síndrome pueden ser agrupadas, con fines descriptivos, en los siguientes mecanismos etiopatogénicos:

1. Disminución de la precarga: las situaciones que más frecuentemente producen disminución de la precarga son el pasaje de líquido al espacio intersticial, el sangrado excesivo, la poliuria, el empleo de niveles altos de presión positiva de fin de espiración, el recalentamiento excesivo, el uso de drogas vasodilatadoras, el taponamiento cardiaco, etcétera.
2. Aumento de la poscarga: el aumento de la poscarga puede afectar al ventrículo izquierdo o al derecho. Dentro de las causas de aumento de la poscarga se encuentran la hipertensión arterial sistémica, la hipertensión pulmonar, el reemplazo valvular mitral en la insuficiencia mitral, etcétera.
3. Disminución de la contractilidad: las principales causas de disminución de la contractilidad son el infarto perioperatorio, las drogas con efecto inotrópico negativo,

los fenómenos exagerados de isquemia-reperusión durante el clampeo aórtico, etcétera.

En relación al fenómeno de isquemia-reperusión, es importante remarcar que muchas veces el deterioro contráctil no se manifiesta inmediatamente al ingreso del paciente a la sala de cuidados intensivos. Se presenta en estos casos un período de normo o hiperfunción ventricular precoz luego de la reperusión (*Luna de miel*). Este período es de corta duración (horas) y es seguido por una depresión gradual de la función sistólica, lo que lleva en muchos casos a una falsa sensación de seguridad en las primeras horas del postoperatorio, cuando se desconoce este fenómeno (Fig. 39/3).

4. Alteraciones de la frecuencia y del ritmo cardiaco debidas a bradi o taquiarritmias supraventriculares o ventriculares y a trastornos de la conducción de alto grado.
5. Alteraciones metabólicas y electrolíticas: la acidosis, la hipoxemia, la hipo o hipercapnia, la hipocalcemia y la hiperkalemia pueden contribuir al desarrollo del síndrome.
6. Inadecuada solución quirúrgica: en ocasiones no se consigue el resultado esperado desde el punto de vista técnico, y esto puede generar un Síndrome de bajo gasto. Como ejemplos se pueden citar la deficiente confección de los puentes aortocoronarios en la cirugía de revascularización miocárdica; la presencia de una estenosis valvular residual en una comisurotomía mitral, *miss-match* de la prótesis en el reemplazo valvular aórtico, una insuficiencia valvular o paravalvular en una cirugía de reemplazo o plástica valvular, etcétera.

Diagnóstico. El diagnóstico del síndrome de bajo volumen minuto postoperatorio puede establecerse a través de la clínica (síntomas, signos y análisis de laboratorio) o a través del monitoreo hemodinámico. Sin embargo debe reconocerse que la sensibilidad y especificidad de los síntomas y signos clínicos no es alta en esta particular situación clínico-quirúrgica, tal como se describe a continuación:

Diagnóstico clínico. La hipotensión arterial es el signo de

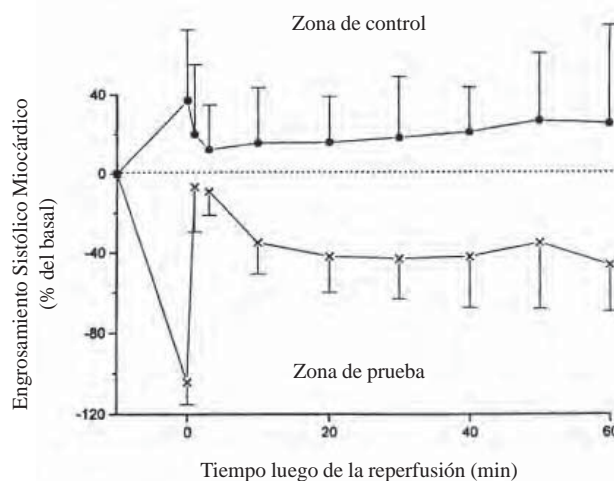


Fig. 39/3. Fenómeno de normo o hiperfunción ventricular precoz luego de la reperusión miocárdica. Luego de un período de isquemia aguda, producida en condiciones experimentales, se verifica un aumento transitorio de la contractilidad (medida como engrosamiento sistólico del miocardio) señalado por el círculo. Luego de un tiempo, la función ventricular declina paulatinamente con respecto a los valores basales.

alarma más difundido y utilizado. Sin embargo, pacientes con disminución moderada del índice cardiaco pueden conservar niveles aceptables de presión arterial o como se verá luego, pacientes con presión arterial sistémica baja cuyo volumen minuto es alto o normal (Síndrome vasopléjico).

- Oliguria: es otro de los signos que frecuentemente se tienen en cuenta. Con el mismo se intenta inferir indirectamente el volumen minuto a través del flujo plasmático renal y el ritmo de diuresis. Desafortunadamente, existen en el postoperatorio inmediato de cirugía cardiaca otras causas de oliguria además del síndrome de bajo gasto, por lo que la misma carece de especificidad.
- Obnubilación: no tiene utilidad en las primeras horas de postoperatorio, cuando el paciente presenta un efecto residual de la anestesia; ni más tarde, cuando se encuentra bajo medicación hipnótica o sedante o presenta alteraciones neuropsiquiátricas.
- Frialdad de las extremidades y diferencia entre la temperatura central y la de las extremidades: estos signos no son de gran utilidad en el postoperatorio inmediato debido a que los pacientes generalmente llegan al área de recuperación cardiovascular con temperatura corporal baja y a veces permanecen así durante varias horas, a pesar de los intentos para recalentarlos.
- Lleno capilar lento: en las primeras horas del postoperatorio los pacientes se encuentran con una marcada inestabilidad vasomotora (vasoconstricción-vasodilatación) por lo cual tampoco este signo es específico.
- Disminución de la amplitud de los pulsos periféricos: se podría aplicar aquí lo dicho para el signo anterior. Por otro lado, estos últimos cuatro signos han sido evaluados en forma específica y se ha encontrado que no tienen correlación con el índice cardiaco ni con la resistencia vascular sistémica.
- Acidosis metabólica: en las primeras horas del postoperatorio puede encontrarse acidosis láctica, la cual en muchos casos no refleja la situación presente sino situaciones de disminución de la perfusión corporal ocurridas en quirófano, disminuyendo marcadamente el valor diagnóstico y pronóstico que tiene en otros cuadros clínicos.
- Hipoxemia venosa mixta: este parámetro depende del volumen minuto cardiaco y del nivel de consumo de oxígeno de los tejidos, por lo cual mejora la evaluación del paciente hecha en base a la medición del volumen minuto cardiaco.

Debido a la baja sensibilidad y especificidad de los síntomas y signos clínicos, en esta particular situación clínico-quirúrgica, en la redacción del Primer Consenso de Definiciones en Recuperación Cardiovascular, publicado recientemente, se exige para efectuar el diagnóstico clínico de síndrome de bajo volumen minuto, que los pacientes presenten en forma simultánea al menos dos de los siguientes criterios:

- Hipotensión arterial (presión arterial sistólica menor de 90 mmHg).
- Oliguria (ritmo de diuresis menor a 0,5 cc/kg/h).
- Presión de aurícula izquierda (o sus estimadores: presión de enclavamiento pulmonar o presión diastólica en la arteria pulmonar) o presión de aurícula derecha (o presión venosa central) > a 20 mmHg.

Diagnóstico hemodinámico. La evaluación hemodinámica permite un monitoreo continuo de la función cardiaca durante el postoperatorio, siendo indispensable su realización en este grupo particular de enfermos. La misma se realiza mediante la medición directa del volumen minuto cardiaco a través de la técnica de termodilución. Como es lógico suponer, no hay

un método más preciso, para el diagnóstico del Síndrome de Bajo Volumen Minuto postoperatorio, que la medición directa del volumen minuto cardiaco.

Autores de la experiencia de J. Kirklin consideran que se está en presencia de este síndrome cuando el paciente presenta un índice cardiaco menor de 2 l/min/m² en las primeras horas del posquirúrgico y menor de 2,4 en el primer día de postoperatorio. Esto está basado en la relación tan predecible que existe entre el nivel de índice cardiaco y la probabilidad de muerte cardiaca (Fig. 39/4). Otros autores consideran el valor de 2 l/min/m² de índice cardiaco como límite para establecer un diagnóstico de síndrome de bajo gasto; pero aclarando que valores de índice cardiaco entre 2 y 2,5 son marginales y frecuentemente requieren intervención terapéutica.

Cualquiera sea el valor de índice cardiaco utilizado para definir al síndrome de bajo volumen minuto cardiaco, este debe acompañarse de valores de resistencia vascular sistémica normal o elevada, para realizar el diagnóstico diferencial con el síndrome vasopléjico que cursa con resistencia vascular sistémica disminuida.

Otra valiosa prestación que brinda la hemodinamia a la cabecera del paciente es la medición de las presiones en las cavidades derechas, arteria y capilar pulmonar a través del mismo catéter de flotación de arteria pulmonar. En este grupo de pacientes también es frecuente la colocación intraoperatoria de un catéter que permite medir la presión en la aurícula izquierda. A través de la medición de presiones no solo se pueden hacer inferencias con respecto a la fisiopatología del Síndrome de Bajo Volumen Minuto postoperatorio, sino también identificar la o las cámaras ventriculares que fallan.

Ventriculografía radioisotópica. El ventriculograma radioisotópico con Tecnecio 99 es un excelente método diagnóstico; para poder realizarlo se requiere un equipo portátil capaz de ser transportado hasta la cama del paciente. Con él se puede obtener la fracción de eyección tanto del ventrículo izquierdo como del ventrículo derecho, y permite además diagnosticar taponamiento cardiaco a través de la presencia de sangre o coágulos pericardiacos.

Ecocardiografía. El principal inconveniente para la evaluación de la función ventricular mediante la ecocardiografía transtorácica es la marcada dificultad para obtener una acep-

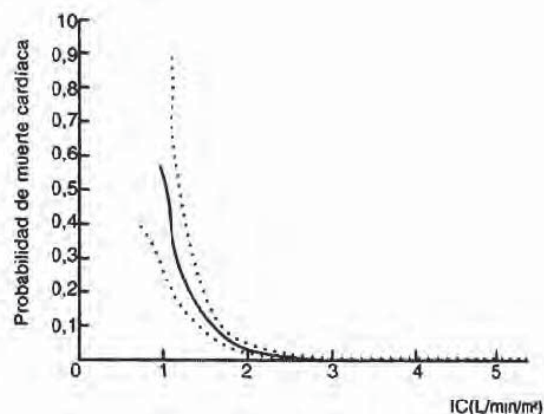


Fig. 39/4. El gráfico muestra la particular relación existente entre el índice cardiaco y la probabilidad de muerte en el primer día del postoperatorio de cirugía cardiovascular. La línea de puntos corresponde al intervalo de confianza del 70% (modificado de Conti, Kirklin y col.).

table ventana acústica en este grupo de pacientes a los que no se los puede movilizar con facilidad, que muchas veces se encuentran en asistencia respiratoria mecánica, con una toracotomía que les produce dolor, etcétera. Estos problemas se han resuelto con el ecocardiograma transesofágico, el cual, sin embargo, también plantea algunas dificultades prácticas. Si bien con el eco transesofágico se pueden obtener excelentes imágenes tanto durante la cirugía cardíaca como en el postoperatorio inmediato, la sonda esofágica no se deja habitualmente más que minutos o algunas horas, el costo del equipamiento y de la prestación es elevado y demanda bastante tiempo del operador. Por estas razones es muy difícil realizar con este método un verdadero monitoreo del estado hemodinámico del paciente, y las evaluaciones de las mediciones realizadas con el catéter de flotación en la arteria pulmonar continúan siendo el elemento diagnóstico fundamental en el manejo de los mismos.

Clasificación. El Síndrome de bajo volumen minuto postoperatorio puede clasificarse según el momento de aparición en preoperatorio, intraoperatorio y postoperatorio. Según la cámara ventricular afectada en izquierdo, derecho o biventricular; y según el mecanismo básico de la falla ventricular en sistólica, diastólica o mixta.

Mortalidad. La mortalidad del Síndrome de Bajo Volumen Minuto es muy elevada, hecho que establece la importancia de este cuadro clínico. (Fig. 39/4)

En el estudio CONAREC III la mortalidad de los pacientes que padecieron un Síndrome de bajo volumen minuto postoperatorio fue del 44,7%, en comparación con aquellos pacientes que no lo sufrieron y cuya mortalidad fue sólo del 4,9%. En el mismo estudio cuando se consideraron todas las causas de muertes, este síndrome fue la causa más frecuente (28,9%) en los pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria. La elevada mortalidad de este síndrome también fue observada en el estudio ESMUCICA I (12% de mortalidad en cirugía de revascularización miocárdica y 25-45% en cirugía valvular) y ESMUCICA II (26% de mortalidad en CRM y 27-51% de mortalidad en valvulares). De los resultados precedentes se desprende que:

- 1-Se deben perfeccionar los métodos de diagnóstico y tratamiento del síndrome para evitar que el mismo se asocie con una importante mortalidad.
- 2-Minimizando la mortalidad por este síndrome se disminuirá en forma significativa la mortalidad de la cirugía cardiovascular en general.
- 3-Un manejo inadecuado de este síndrome en las áreas de Recuperación de Cirugía Cardiovascular contribuye a aumentar marcadamente la mortalidad quirúrgica.

Tratamiento. Siguiendo un esquema similar al de la etiopatogenia se pueden establecer las premisas terapéuticas: a) optimizar la precarga, b) optimizar la poscarga, c) optimizar el ritmo y la frecuencia cardíaca, y d) aumentar el inotropismo.

Todo esto se puede lograr mediante el tratamiento farmacológico y el empleo de la asistencia circulatoria mecánica.

Optimización de la precarga. Como es lógico suponer la precarga óptima es distinta para cada paciente y dependerá de las características de su cardiopatía en particular y de la forma en que sea estimada. De todas formas, cuando se necesite aumentar la precarga se utilizará la expansión del volumen intravascular con soluciones coloides, cristaloides o ambas, mientras que si lo que se requiere es una disminución de la misma el objetivo se podrá lograr con diuréticos, vasodilatadores con efecto predominante en el lecho venoso

del tipo de la nitroglicerina, asistencia respiratoria mecánica con o sin PEEP o hemofiltración, esta última en presencia de insuficiencia renal oligoanúrica.

Optimización de la poscarga. Como en el caso anterior, la poscarga óptima dependerá de la enfermedad cardíaca que padezca el paciente y si presenta alguna otra situación especial. Las drogas más usadas para disminuir la resistencia vascular y por lo tanto la poscarga son los vasodilatadores con efecto predominante sobre las arteriolas, como el nitroprusiato de sodio o la nifedipina (Fig. 39/5). Otros elementos terapéuticos de importancia son el recalentamiento en los pacientes que persisten hipotérmicos; la sedación y la analgesia en aquéllos que presentan dolor o ansiedad marcada que generan contracción muscular isométrica, y el oxígeno en concentraciones variables en los que presentan hipoxemia y vasoconstricción del lecho pulmonar con aumento de la resistencia vascular pulmonar y, consecuentemente, de la poscarga del ventrículo derecho.

Optimización del ritmo y de la frecuencia cardíaca. Para conseguir el ritmo y la frecuencia cardíaca deseada se puede utilizar el marcapaseo auricular en los casos de frecuencia cardíaca subóptima con ritmo sinusal y conducción auriculoventricular normal; el marcapaseo ventricular en los casos de fibrilación auricular con baja respuesta ventricular, y el marcapaseo secuencial, auriculoventricular, en el bloqueo auriculoventricular completo. Las taquiarritmias pueden ser manejadas con tratamiento farmacológico, sobreestimulación o cardioversión con choque eléctrico según el caso.

Aumento del inotropismo. Para este fin se utilizan habitualmente catecolaminas como la dopamina, dobutamina, isoproterenol, adrenalina y noradrenalina e inotrópicos no catecolamínicos como la milrinona y el levosimendan, siendo necesario en muchos casos la combinación de más de uno de ellos. Las catecolaminas, y en especial la dopamina, son las drogas más usadas para el tratamiento del síndrome de bajo volumen minuto postoperatorio, muchas veces en forma empírica e indiscriminada, sin haber considerado previamente elementos más básicos e inocuos en el tratamiento, como por ejemplo la optimización de la precarga.

Es evidente que existen dos clases principales de agentes inotrópicos que pueden ser utilizados para el soporte del volumen minuto cardíaco luego de la cirugía cardíaca: las catecolaminas y los inhibidores de la fosfodiesterasa, existiendo muy pocos datos relativos al empleo del levosimendan en esta situación. Todos estos agentes han demostrado ser efectivos para mejorar la contractilidad miocárdica o la frecuencia cardíaca, o ambos. Aunque algunos reportes en la literatura sugieren que las catecolaminas son más potentes como agentes cronotrópicos e inotrópicos, efectos colaterales tales como el aumento del consumo de oxígeno del miocardio, taquicardia, arritmias y aumento de la poscarga pueden hacer dificultoso su empleo. Los receptores β adrenérgicos también pueden estar subregulados en pacientes con insuficiencia cardíaca previa. Ello ha aumentado el interés por el empleo de los inhibidores de la fosfodiesterasa III, y más recientemente, del sensibilizante del calcio levosimendan. Con respecto a este último, en ensayos clínicos pequeños (Labriola y col., Nijhawan y col.) se comparó la droga con placebo en pacientes con síndrome de bajo gasto postoperatorio, constatándose un aumento del volumen minuto cardíaco y de la fracción de eyección y una disminución de la resistencia vascular sistémica en pacientes tratados con levosimendan.

Gillies y col. realizaron una revisión sistemática de la literatura referida al empleo de agentes inotrópicos en pacientes con cirugía cardíaca, y a pesar de la limitación de los datos,

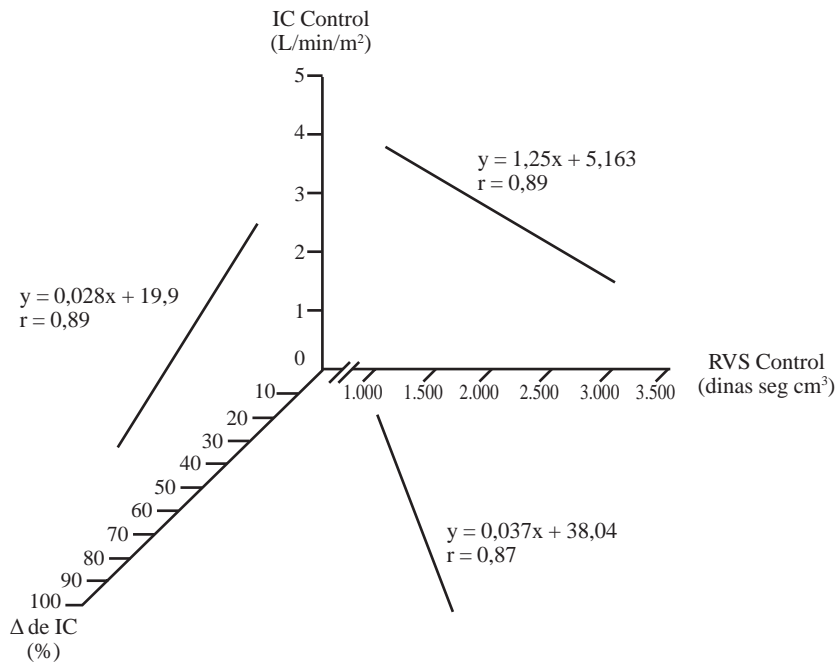


Fig. 39/5. Modificaciones hemodinámicas producidas por un vasodilatador predominantemente arteriolar como la nifedipina en el posquirúrgico inmediato de cirugía cardiaca. Notese la relación inversa entre el índice cardiaco basal (IC control) y el aumento porcentual del mismo (% Δ de IC), similar a la existente entre el IC control y la resistencia vascular sistémica basal (RVS control). Se observa en cambio una relación directa entre la RVS basal y el aumento del IC. (de Bonaccorsi y col.: Efectos hemodinámicos de la nifedipina en el posquirúrgico de cirugía cardiovascular).

pudieron establecer ciertas recomendaciones, cada una con un nivel particular de evidencia, que se exponen a continuación.

Recomendación 1 (Nivel C). Los β agonistas y los inhibidores de la fosfodiesterasa son más eficaces para aumentar el volumen minuto cardiaco que placebo para el tratamiento del síndrome de bajo volumen minuto luego de la cirugía cardiaca. Los β agonistas se asocian con una mayor incidencia de taquicardia y taquiarritmias. En general se requiere la administración conjunta de un vasoconstrictor con los inhibidores de la fosfodiesterasa.

Recomendación 2 (Nivel C). Las catecolaminas tales como la dopamina, epinefrina y dopexamina no tienen ventajas claras sobre la dobutamina y pueden asociarse con una mayor incidencia de efectos adversos. La epinefrina ha sido útil como terapia de salvataje.

Recomendación 3 (Nivel C). La administración de inhibidores de la fosfodiesterasa antes de la separación de la circulación extracorpórea aumenta la posibilidad de un retiro exitoso en comparación con placebo, y puede permitir la disminución del empleo de catecolaminas durante el periodo postoperatorio. El riesgo de trombocitopenia por amrinona limita su empleo.

Recomendación 4 (Nivel C). No existen evidencias que permitan establecer efectos diferenciales de los inotrópicos en relación con las perfusiones regionales.

Recomendación 5 (Nivel C). La administración de milrinona puede aumentar el flujo a través de los puentes arteriales.

Recomendación 6 (Nivel C). La milrinona y probablemente otros inhibidores de la fosfodiesterasa disminuyen la presión arterial pulmonar media y mejoran la performance del ventrículo derecho en la hipertensión pulmonar.

Empleo de asistencia circulatoria mecánica. Este tema se trata en el Capítulo de Asistencia circulatoria mecánica.

Síndrome vasopléjico

Recientemente se ha definido como síndrome vasopléjico

en el posoperatorio inmediato de cirugía cardiovascular a un cuadro clínico caracterizado por la presencia de marcada vasodilatación en distintos territorios orgánicos, muchas veces refractaria al tratamiento con altas dosis de vasoconstrictores. El grado máximo de esta alteración es el denominado shock distributivo o por disfunción vasomotora.

Prevalencia. Según la experiencia de diferentes grupos la prevalencia del síndrome vasopléjico se encontraría entre el 1 y el 44% si se considera el período posquirúrgico inmediato. Christakis y col., quienes estudiaron este tipo de respuesta en el período intraoperatorio, encontraron una prevalencia cercana al 30%. Estos datos están influidos por la forma en que se define al síndrome, habiéndose utilizado con este fin los signos clínicos o el requerimiento de vasoconstrictores (fenilefrina, norepinefrina).

Etiopatogenia. Si bien el síndrome puede ser producido por diferentes causas conviene separar la situación en la cual se hallan presentes las que son conocidas productoras de vasodilatación (como la anemia, la fiebre, el re-entubamiento, las drogas vasodilatadoras, etc.) del estado de vasodilatación donde no se puede hallar ningún motivo de la misma. Es este último el que tiene mayor interés práctico, entre otras cosas por su mayor duración y severidad.

De este segundo grupo de pacientes se desconoce al momento actual la etiopatogenia. En estudios publicados recientemente se observaron como factores de riesgo independientes para desarrollar esta complicación durante el postoperatorio, a la utilización preoperatoria de heparina endovenosa, de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y de bloqueantes de los canales del calcio.

Otros posibles factores involucrados serían las técnicas de circulación extracorpórea con normotermia, la cardioplejía sanguínea y el tiempo de reperfusión durante el *bypass* cardiopulmonar.

Se han propuesto múltiples hipótesis para explicar los estados de vasodilatación excesiva, sin embargo las tres más

plausibles parecen ser las que se resumen a continuación.

1. Hipoxia tisular-acidosis: la noxa desencadenante produce acidosis por hipoxia tisular, con activación de los canales de potasio de las células musculares lisas de los vasos, con el consiguiente eflujo de potasio, hiperpolarización celular, reducción del calcio intracelular y vasodilatación con resistencia a los vasopresores endógenos y exógenos.
2. Déficit absoluto o relativo de vasopresina: la noxa desencadenante produce hipotensión severa, liberación de vasopresina desde la neurohipófisis como mecanismo compensador, con déficit posterior de vasopresina por depleción de los depósitos, con pérdida del tono vascular y refractariedad a los vasopresores.
3. Aumento de la síntesis de óxido nítrico: la noxa desencadenante produce aumento de la expresión de la sintetasa inducible del óxido nítrico. Esto podría estar mediado por múltiples citoquinas (interleuquinas 1 y 6, factor de necrosis tumoral e interferón gamma) en el contexto de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, con exceso de producción de óxido nítrico que es un potente vasodilatador.

Si bien estas tres hipótesis se describen en forma separada, es probable que tengan lugar mecanismos mixtos o de superposición u otros mecanismos todavía desconocidos.

Diagnóstico. El diagnóstico del Síndrome vasopléjico durante el postoperatorio, puede establecerse a través de la clínica o del monitoreo hemodinámico.

Diagnóstico clínico. Los signos clínicos incluyen:

- a) Hipotensión arterial sistémica (presión sistólica menor de 90 mmHg) que no responde adecuadamente a la expansión suficiente con líquidos. Este es un signo prácticamente constante que, por ser inespecífico obliga al diagnóstico diferencial con el Síndrome de bajo volumen minuto.
- b) Volumen urinario bajo, normal o alto. Cuando se realiza expansión intravascular es frecuente observar diuresis conservada (mayor o igual a 1 cc/kg/h). En los pacientes que presentan poliuria hay que tener especial cuidado en verificar que ésta no sea la causa de la hipovolemia, la cual a su vez justifique el resto de los signos.
- c) Falta de respuesta a la expansión del volumen intravascular. Este último es un signo característico. Es habitual que a estos pacientes se les infundan dos, tres o más litros de líquido en pocas horas en un intento para restaurar los niveles de presión sistémica sin lograrlo. Por tanto el balance hídrico acumulativo en las primeras 12 horas suele ser mayor a 2.000 ml., si el paciente no es tratado con vasoconstrictores (Fig. 39/6).
- d) Necesidad de drogas vasopresoras (dopamina, noradrenalina, vasopresina).

Debido a la baja sensibilidad y especificidad de los signos clínicos, en la redacción del Primer Consenso de Definiciones en Recuperación Cardiovascular, publicado recientemente, se exige para efectuar el diagnóstico clínico de síndrome vasopléjico, que los pacientes presenten en forma simultánea todos los criterios mencionados.

Diagnóstico hemodinámico

- a. Resistencia vascular sistémica baja. Se ha publicado que este grupo de pacientes presenta una resistencia vascular sistémica entre 700 y 1.200 dinas.seg.cm⁻⁵/m². Los casos más claros tienen menos de 800 dinas.seg.cm⁻⁵/m².
- b. Índice cardiaco alto, normal o bajo. Los casos descritos en un principio presentaban alto volumen minuto, sin embargo luego se comprobó que a pesar de la vasodilatación excesiva, muchos cursaban con un volumen minuto normal (el cual podría ser considerado bajo en un

contexto de hipermetabolismo) o francamente bajo. En esto podría influir el grado de cardiopatía subyacente y el hecho que los mediadores de la vasodilatación podrían también provocar depresión miocárdica directa (Menasché y col.) que en algunos casos podría manifestarse con un índice cardiaco menor a 2 l/min/m² a pesar de la intensa vasodilatación.

- c. Presiones de llenado ventricular derecho e izquierdo bajas. Es otro de los elementos característicos. Se debe establecer el diagnóstico diferencial con la hipovolemia pura.

Pronóstico. Si bien al principio se consideró que este síndrome era benigno, probablemente por cursar en muchos casos con un volumen minuto cardiaco elevado, el concepto actual es que se trata de una insuficiencia cardiaca de alto gasto. Se ha observado que si el síndrome persiste más de 36-48 horas, aparecen complicaciones sistémicas graves. La mortalidad publicada para este grupo se aproxima al 25%. Del mismo modo la morbilidad es mayor, mencionándose entre las complicaciones o asociaciones más frecuentes la falla cardiaca severa, la insuficiencia renal aguda y el síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Tratamiento. El tratamiento se basa en el uso de vasoconstrictores con la finalidad de mantener una presión de perfusión adecuada en los distintos órganos y tejidos. La administración de líquidos por sí sola generalmente no alcanza para restaurar los parámetros hemodinámicos. Las drogas más usadas son las catecolaminas con efecto α adrenérgico, como la fenilefrina y la norepinefrina. Como este síndrome puede cursar con distintos grados de disfunción ventricular, algunos autores sostienen que no es seguro administrar drogas que tengan efecto exclusivamente vasoconstrictor, ya que podrían producir un aumento de la poscarga con mayor deterioro de la función de la bomba cardiaca. Los autores han utilizado con buen resultado clínico la dopamina, catecolamina con efecto α adrenérgico e inotrópico positivo (Fig. 39/7).

Recientemente se han obtenido buenos resultados con el empleo de una infusión de vasopresina (0,01-0,1 UI/min) en pacientes con shock vasodilatado luego de la cirugía cardiaca, el trasplante cardiaco y la asistencia ventricular externa. No se detectaron efectos adversos en el ECG ni en las enzimas cardiacas durante la terapéutica con vasopresina.

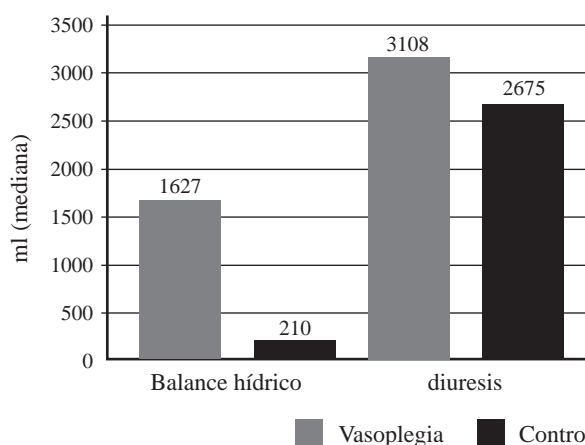


Fig. 39/6. Balance hídrico y diuresis de un grupo de 57 pacientes con Sme. Vasopléjico (el 96% de los cuales recibió vasoconstrictores), comparado con un grupo control de 30 pacientes. Los valores (mediana en ml) corresponden al día de la intervención (promedio 13 ± 4 hs).

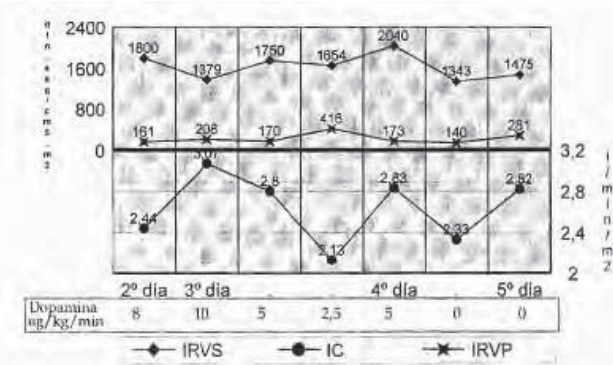


Fig. 39/7. Evolución de los parámetros hemodinámicos de un paciente con síndrome vasopléxico en el postoperatorio inmediato de cirugía cardiovascular. Note los requerimientos decrecientes de dopamina. IRVS: Índice de resistencia vascular sistémica (VN: 1.970-2.390 dinas.seg.cm-5.m2), IRVP: Índice de resistencia vascular pulmonar (VN:225-315 dinas.seg.cm-5.m2), IC: Índice cardiaco.

Adicionalmente, la reducción de la dosis de norepinefrina disminuye sustancialmente la incidencia de taquiarritmias. La administración profiláctica de vasopresina (0,03 UI/min) en pacientes con cirugía cardíaca que reciben terapéutica crónica con inhibidores de la angiotensina es efectiva para evitar la hipotensión post-cardiotomía y disminuye el requerimiento de vasopresores.

Taponamiento cardiaco

El taponamiento cardiaco se produce en el 1 al 5,8% de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca. Su incidencia depende de los criterios diagnósticos utilizados y de la serie reportada.

Las manifestaciones clínicas del taponamiento cardiaco han sido extensamente descritas en pacientes no quirúrgicos, siendo necesario establecer algunas diferencias en las causas, fisiopatología y manifestaciones clínicas de esta entidad en este grupo particular de pacientes.

La localización del derrame en el paciente no operado es por lo general circunferencial, y está contenido entre ambas hojas del pericardio; en cambio en el postoperatorio de cirugía cardíaca el pericardio permanece abierto, pudiendo haber sangre contenida en el mediastino que ejerce compresión en toda la circunferencia cardíaca o en forma localizada en la vecindad de cualquiera de sus cámaras produciendo distintas manifestaciones según su localización. El taponamiento del postoperatorio de cirugía cardiovascular puede ser, por lo tanto, regional o circunferencial.

La forma de presentación es variable. El diagnóstico en muchos casos es difícil. La intensidad de los ruidos cardíacos en un paciente con pericardio abierto, con acumulación de sangre en el mediastino, con tubos de drenaje y en asistencia respiratoria mecánica no constituye un signo diagnóstico específico. El pulso paradójico es un signo de escaso valor, ya que si está presente, puede estar influido por la ventilación mecánica. La alternancia eléctrica es un signo infrecuente en el postoperatorio de cirugía cardíaca.

El taponamiento cardiaco puede producirse a pesar de la apertura pericárdica y de la presencia de tubos de drenaje en el mediastino. Un sangrado copioso no excluye la posibilidad de taponamiento, y aquí cabe una reflexión: "no debe confundirse sangrado con débito de drenaje". En el caso hipotético de un paciente con débito profuso cuyos tubos no alcanzan a drenar el volumen de sangrado, ya sea por

una hemorragia cuantiosa o por oclusión parcial del tubo, el resultado será la acumulación de coágulos en el mediastino con el consiguiente taponamiento.

Por otro lado, en un paciente con sangrado escaso o moderado cuyo sistema de coagulación sea competente, se puede producir la oclusión del drenaje y desarrollar un taponamiento cardiaco. Esto último destaca la necesidad de "ordeñar" los tubos periódicamente (cada 15-30 minutos) durante las primeras 6-12 horas del postoperatorio.

Diagnóstico. La ecocardiografía rutinaria en el período temprano del postoperatorio evidencia fluido en el área pericárdica en la gran mayoría de los pacientes. El 70% presenta derrame a las 48 horas del postoperatorio, permaneciendo el líquido por más de 10 días.

La sola presencia de líquido, coágulos o hematoma no es sinónimo de taponamiento cardiaco. El diagnóstico se establece por el compromiso hemodinámico producido por el factor mecánico que induce la compresión de una o varias de las cámaras cardíacas.

Para establecer el diagnóstico de taponamiento cardiaco, se deben tener en cuenta los siguientes elementos:

Presencia de hipotensión y oliguria. Son signos que se asocian con todo síndrome de bajo gasto cardíaco, siendo por lo tanto inespecíficos para el diagnóstico de taponamiento.

Telerradiografía de tórax. Un ensanchamiento mediastinal en el curso de un síndrome de bajo gasto cardíaco es de gran valor diagnóstico.

Ecocardiograma La presencia de colapso de cualquiera de las cámaras es diagnóstica. Un hematoma loculado puede ser difícil de ver con el ecocardiograma transtorácico (ETT) por la pobre calidad de las imágenes, ya que la herida quirúrgica, los drenajes, el respirador y el balón intraaórtico limitan la habilidad de obtener ecos de alta calidad. En estas circunstancias, el ecocardiograma transesofágico (ETE) ha sido superior al ETT en la evaluación de pacientes que desarrollan hipotensión en el postoperatorio inmediato, y en quienes se produce un hematoma pericárdico loculado después de una cirugía cardíaca con hallazgos clínicos de taponamiento. El hematoma intrapericárdico generalmente se organiza adyacente a la aurícula derecha y menos frecuentemente al ventrículo derecho, causando compresión extrínseca de esas cámaras, hipotensión y bajo volumen minuto cardíaco (Fig: 39/8). Sin embargo el taponamiento cardiaco localizado en el postoperatorio puede además comprometer a las cámaras izquierdas generando compresión auricular izquierda o colapso diastólico ventricular izquierdo. El signo distintivo es el movimiento paradójico de la pared posterior del ventrículo izquierdo, la cual se mueve hacia la cavidad ventricular en diástole temprana y hacia el derrame en sístole. La presencia de derrame pericárdico en el postoperatorio de cirugía cardíaca es frecuente (50 a 85%), sin embargo, la incidencia de taponamiento es baja (0,7 a 8,5%). En general, el derrame está presente en el segundo día, alcanza la mayor magnitud alrededor del quinto día y luego se reabsorbe progresivamente. En el postoperatorio la distribución del líquido pericárdico es generalmente loculada por el desarrollo de adherencias de las estructuras cardíacas entre sí y con la pared torácica. Hay que tener presente, además, que en estos casos hay diferencias en los signos ecocardiográficos con respecto al taponamiento de causa médica.

Monitoreo hemodinámico. La presencia de una tendencia a la igualación de las presiones es sugestiva de taponamiento cardiaco. La morfología de las curvas aporta poco en el

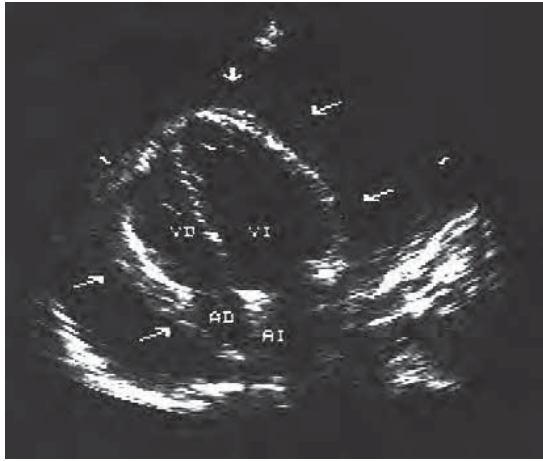


Fig. 39/8. Taponamiento cardíaco con colapso de la aurícula derecha. Postoperatorio de cirugía de revascularización miocárdica.

paciente posoperado, ya que aun en ausencia de taponamiento cardíaco puede haber signos de restricción por rigidez diastólica del ventrículo derecho.

Chuttani y col. (Tabla 39/3), en un estudio retrospectivo, observaron que sólo el 16% de los pacientes con taponamientos regionales presentaban hipotensión arterial, siendo los hallazgos más frecuentes la tendencia a la igualación de las presiones y el colapso del ventrículo izquierdo. Cuando el taponamiento era circunferencial, el colapso de las cámaras derechas (Fig. 39/8) junto con la igualación de las presiones auriculares fueron los signos más frecuentes, en tanto que la hipotensión arterial sólo se presentó en el 40% de los casos. En el estudio mencionado, que es una serie retrospectiva, la definición de taponamiento no fue estrictamente hemodinámica. De todos modos se ponen en evidencia diferencias netas entre ambos tipos de taponamiento.

En definitiva, frente a un paciente que en el postoperatorio de cirugía cardíaca presenta sangrado profuso, hipotensión y ensanchamiento mediastinal, se debe plantear el diagnóstico inicial de taponamiento cardíaco, debiendo realizarse un ecocardiograma para establecer el diagnóstico. Por otro lado, la presentación de un cuadro hemodinámico de taponamiento sin evidencia de falla ventricular derecha y sin signos ecocardiográficos convincentes de compromiso de llenado de las cámaras por fluido pericárdico debe poner sobre aviso de otras situaciones que se comportan como un taponamiento pero que no lo son (Tabla 39/4). En este caso se debe descartar cualquier condición que aumente excesivamente la presión intratorácica como son la presión positiva inspiratoria exagerada, PEEP, autoPEEP, neumotórax o hemotórax. Todos estos fenómenos se exacerban por la hipovolemia, reduciendo aún más el volumen minuto cardíaco.

Tratamiento. El taponamiento cardíaco agudo no ofrece otra alternativa terapéutica que la cirugía. De todos modos,

y hasta que pueda instrumentarse la exploración del mediastino, se debe mantener la situación hemodinámica mediante el aporte de fluidos y drogas vasopresoras.

Si la situación es apremiante, se puede intentar la reapertura torácica en la sala de recuperación cardiovascular, y una vez superada la situación hemodinámica, concluir la hemostasia y el cierre definitivo en el quirófano.

No es necesario que exista gran cantidad de sangre en el mediastino para que se manifieste un taponamiento cardíaco. En muchas oportunidades la evacuación de algunos coágulos, con lo que desaparece en gran medida el consumo de factores; o el drenaje de un hemotórax, soluciona el problema. Una alternativa paliativa es la introducción de un catéter de Fogarty 4 o 5 F a través del tubo de drenaje, para remover cualquier coágulo que impida la salida de sangre, aunque ésta no es una técnica recomendable.

COMPLICACIONES RESPIRATORIAS

Las complicaciones respiratorias en el postoperatorio de cirugía cardíaca son frecuentes, constituyendo una de las principales causas de morbimortalidad.

Es necesario describir, al menos brevemente, algunas de las alteraciones que produce la circulación extracorpórea en el aparato respiratorio. La circulación de la sangre por circuitos no endoteliales produce una respuesta inflamatoria que afecta en menor o mayor medida a los pulmones. El impacto de esta injuria puede variar desde cambios estructurales microscópicos sin manifestaciones clínicas, hasta una situación de permeabilidad exagerada que conduce al Síndrome de dificultad respiratoria aguda. Además de ello, el pulmón cumple un importante papel metabólico que es suprimido con la circulación extracorpórea. Lo expresado deriva en alteraciones en la mecánica respiratoria, habiéndose comprobado que luego de la circulación extracorpórea se reduce la *compliance* pulmonar y las capacidades en general, incrementándose la resistencia en la vía aérea.

Por el acto quirúrgico en sí mismo, todos los pacientes sufren algún grado de colapso pulmonar y disrupción pleural. El impacto de esos cambios mecánicos dependerá de la reserva pulmonar subyacente.

Atelectasias

Son la complicación pulmonar más frecuente, ocurriendo en aproximadamente el 70% de los casos. Las atelectasias deterioran la capacidad residual funcional, la complacencia y el gradiente alveoloarterial de oxígeno.

Los factores que predisponen a la formación de atelectasias

Tabla 39/4. Diagnósticos diferenciales de taponamiento cardíaco.

Falla del ventrículo derecho	PEEPonamiento
PEEP	Neumotórax hipertensivo
AutoPEEP	Hemotórax extenso

Tabla 39/3. Taponamiento cardíaco circunferencial y regional.

	Total (%)	Circunferencial (%)	Regional (%)
Hipotensión arterial	24	40	16
Pulso paradójico	48	50	47
Colapso AD	34	70	16
Colapso VD	27	70	5
Colapso AI	65	20	89
Colapso VI	13	No	21
Igualación de presiones	81	71	86

Modificado de Chuttani K. y col.: *Am Heart J.* 127:913-1994

son: tabaquismo, obesidad, edema pulmonar cardiogénico, ventilación mecánica, aspiración bronquial defectuosa, sobredistensión pulmonar y apertura pleural.

Las atelectasias se pueden manifestar por la presencia de una $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ baja, y por un aumento en la presión pico de la vía aérea. En general, los deterioros importantes producidos en la gasometría por las atelectasias ocurren en los primeros minutos u horas del ingreso a cuidados intensivos. La radiografía de tórax puede mostrar desde ausencia de atelectasias, atelectasias laminares, a grandes áreas de colapso.

No hay evidencia clínica suficiente que pueda sostener una conducta profiláctica, aunque es recomendable el cese del hábito de fumar 15 días previos a la cirugía. El tratamiento intentará mejorar la saturación arterial de oxígeno mediante el empleo de PEEP, maniobras quinésicas y aspiración de la vía aérea para evitar la acumulación de moco. En casos graves se podrá realizar una broncofibroscopia con lavado bronquial.

Injuria pulmonar aguda (IPA) y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)

Definición. La IPA y el SDRA son quizás dos manifestaciones clínicas de un mismo fenómeno. Se ha definido a la IPA como el edema pulmonar que se presenta en forma aguda, con una radiología mostrando infiltrado bilateral pulmonar, presión capilar pulmonar menor o igual a 18 mmHg, y relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ menor de 300. Para que exista SDRA la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ deberá ser menor de 200.

Epidemiología. Aunque la circulación extracorpórea desencadena una respuesta inflamatoria sistémica, en la mayoría de los pacientes no se reconocen evidencias de disfunción pulmonar. La incidencia del SDRA luego de la cirugía cardíaca con circulación extracorpórea varía del 1 al 3%, y la mortalidad varía entre 30 y 70%. En el estudio de Milot y col., la incidencia acumulativa de SDRA fue del 0,4%, con una mortalidad del 15%. Durante el mismo periodo, la mortalidad operativa de todos los pacientes sometidos a cirugía cardíaca fue del 5,6%.

Factores predisponentes. La ocurrencia de SDRA luego de la cirugía cardíaca es impredecible, conociéndose poco con respecto a los factores de riesgo para el desarrollo de esta complicación. Los factores destacados han sido la edad avanzada (>60 años), el volumen total de sangre bombeado durante el *bypass* (>300 litros), el hábito de fumar, la cirugía de urgencia, la presencia de un síndrome de bajo volumen minuto y la hipertensión sistémica.

En el estudio de Milot y col., los factores de riesgo independiente asociados con la producción de SDRA fueron la existencia de cirugía previa, el desarrollo de shock de cualquier etiología y el empleo de mayor cantidad de productos de la sangre.

Fisiopatología. La fisiopatología del SDRA que ocurre luego de la circulación extracorpórea no es totalmente clara. La activación del complemento, primariamente a través de la vía alternativa, se produce durante la fase inicial de la circulación extracorpórea con liberación de las anafilatoxinas C3a y C5a. Esto resulta en una acumulación de neutrófilos activados en la circulación pulmonar con la subsiguiente liberación de gránulos lisosomales tales como la elastasa y la mieloperoxidasa, que producen una injuria pulmonar difusa. Esta respuesta inflamatoria sistémica puede ser amplificada por un bajo volumen minuto cardíaco postoperatorio, hipoperfusión esplácnica, e isquemia intestinal transitoria con translocación de endotoxinas bacterianas. La protamina utilizada para neutralizar la heparina

al final de la circulación extracorpórea también es un activador del complemento. La respuesta inflamatoria sistémica postoperatoria también involucra la cascada de la coagulación y los sistemas fibrinolítico y de kalicreinas. Cuando termina la circulación extracorpórea, se remueve el estímulo iniciador y aparecen una serie de citoquinas que limitan la respuesta inflamatoria y en la mayoría de los pacientes evitan el daño orgánico mayor.

Diagnóstico. Las manifestaciones clínicas del daño pulmonar suelen observarse luego de las primeras 24 horas de la cirugía cardíaca. El diagnóstico se efectúa con la radiografía de tórax y la gasometría. El problema fundamental es el diagnóstico diferencial con el edema pulmonar cardiogénico. Si bien es cierto que para el diagnóstico es necesario constatar una presión capilar no superior a 18 mmHg, es frecuente que en el momento de la medición de la presión de enclavamiento, el paciente haya sido medicado con diuréticos, nitritos, o sencillamente se encuentre hipovolémico. Para evitar una distorsión en el perfil hemodinámico es importante que las medidas terapéuticas se tomen luego de haber medido convenientemente todos los parámetros de precarga.

Es fundamental tener en cuenta que las definiciones descritas anteriormente son a los fines de evitar superposiciones con entidades que aumentan la presión de enclavamiento. Por ello, no debe descartarse la posibilidad que un edema pulmonar pueda ser la consecuencia de un incremento de la permeabilidad capilar y de la presión capilar (edema mixto). Por otro lado, y en el contexto de un aumento patológico de la permeabilidad, en particular si existe en forma concomitante una disminución de la presión coloidosmótica por hipoalbuminemia, se puede producir transudación capilar con presiones por debajo de las reconocidas para producir edema agudo de pulmón cardiogénico.

Tratamiento. El tratamiento del edema pulmonar no cardiogénico se basa en mantener una oxigenación adecuada apelando a maniobras ventilatorias como la PEEP, CPAP o BPAP, e incrementando la FiO_2 lo suficiente como para mantener una saturación arterial de oxígeno de 90% (ver Cap. Síndrome de dificultad respiratoria aguda).

No es infrecuente que la PEEP disminuya el contenido arterial de oxígeno. Ello se debe, generalmente, a una reducción del volumen minuto cardíaco por reducción de la precarga, por lo que se ha propuesto utilizar bajas dosis de inotrópicos cuando se emplea PEEP. No se ha recomendado el uso de diuréticos en el SDRA; sin embargo, su empleo estaría justificado en presencia de presiones de enclavamiento elevadas.

Broncoespasmo

El broncoespasmo en el postoperatorio de cirugía cardíaca es de escasa incidencia. Puede ocurrir durante la circulación extracorpórea, inmediatamente después, o en el postoperatorio inmediato.

El *bypass* cardiopulmonar activa la anafilatoxina C5a, que puede desencadenar un broncoespasmo fulminante. Otras causas de broncoespasmo son el edema de pulmón cardiogénico, síndrome de urticaria al frío, exacerbación de enfermedad pulmonar obstructiva preexistente, instrumentación, secreciones, uso de β bloqueantes, infección respiratoria reciente, alergia a la protamina o uso de gases anestésicos fríos en vías aéreas hiperreactivas.

El tratamiento del broncoespasmo incluye la corrección de la causa desencadenante y del broncoespasmo propiamente dicho.

Parálisis frénica

La parálisis frénica ocurre con mayor frecuencia en las reintervenciones y puede dificultar la desconexión de la ventilación mecánica. Se atribuye al daño que produce el frío tóxico y/o a la disección de la arteria mamaria interna. Afecta al 4% de los pacientes en forma transitoria, y al 0,1% en forma definitiva.

La sospecha clínica se establece por la progresiva reducción de la PO₂, acompañada de dificultad respiratoria, en forma inmediata a la desconexión de la ventilación mecánica. Si es posible la colaboración del paciente, se evidencia en el examen físico la ausencia de excursión de uno de los hemidiafragmas. La radiografía de tórax puede mostrar la elevación de una de las cúpulas diafragmáticas. El diagnóstico de certeza se realiza con la ecografía, que demuestra la falta de movilización del hemidiafragma.

Se obtiene mejoría colocando al paciente en el decúbito lateral homolateral. En algunas oportunidades se producen atelectasias, que se hacen progresivas hasta provocar insuficiencia respiratoria con necesidad de reintubación y colocación del paciente en asistencia respiratoria mecánica. En estos casos ha dado resultado el uso de ventilación no invasiva con CPAP o BIPAP, hasta que pueda recuperarse la función diafragmática en forma satisfactoria.

Derrame pleural

Es habitual que los pacientes sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea presenten en el postoperatorio derrame pleural. La causa y el manejo difieren debido a las diversas patogénesis y curso en el tiempo de estos derrames pleurales. Los mismos pueden ser categorizados por el intervalo de tiempo hasta su aparición: 1) perioperatorios (dentro de la primera semana), 2) precoces (dentro del primer mes), 3) tardíos (2 a 12 meses), o 4) persistentes (luego de 6 meses). La fisiopatología de la formación del derrame pleural en el periodo perioperatorio puede diferir; sin embargo, estos derrames habitualmente se resuelven sin intervención, excepto que correspondan a un hemotórax significativo. Los derrames que se producen luego de la semana y dentro del mes se presentan en forma característica con dolor torácico agudo y fiebre (síndrome de Dressler) y en general sólo requieren tratamiento con antiinflamatorios. Los derrames persistentes son la consecuencia de una cicatrización pleural disfuncional, lo que conlleva a una fibrosis de la pleura visceral o a un "pulmón atrapado", que generalmente requiere de una decorticación pleural.

COMPLICACIONES INFECCIOSAS

Las complicaciones infecciosas de la cirugía cardiovascular son muy variadas, comprendiendo cuadros graves como la sepsis, la endocarditis de válvulas protésicas y las infecciones relacionadas con los dispositivos intravasculares, y cuadros de menor complejidad como las infecciones superficiales de las heridas, infecciones urinarias, bronquitis y otras.

Según un análisis de la base de datos de la Sociedad de Cirugía Torácica de Estados Unidos, desde enero del 2002 a diciembre del 2003, sobre un total de 331.429 cirugías de revascularización miocárdica, la incidencia de infecciones graves fue del 3,51%. De las mismas las mediastinitis constituyeron el 25,1%, las infecciones de la herida de safenectomía el 32,6%, la sepsis el 35,0%, las infecciones superficiales de la esternotomía el 0,5% y combinaciones de las anteriores el 6,8%. Los pacientes con infecciones mayores presentan una mortalidad significativamente mayor (17,3% vs 3,0%, P<0.0001) y una estadía hospitalaria mayor

de 14 días (47,0% vs 5,9%, P<0.0001) que los pacientes sin infecciones mayores.

En los estudios multicéntricos realizados en la Argentina la incidencia hallada fue del 11,4% en el CONAREC III y del 7,2% en el ESMUCICA I. El aumento de la frecuencia de las infecciones en los estudios argentinos podría deberse en parte a que en estos últimos se considera a la neumonía dentro de estos porcentajes.

Dado que la mayoría de las infecciones precedentes son tratadas extensamente en otros apartados de la obra, sólo se describen a continuación las infecciones de la herida esternal, por ser éstas las más específicamente relacionadas con la cirugía cardiovascular.

Infecciones de la herida esternal

Las infecciones de la herida esternal son complicaciones poco frecuentes, pero muchas veces severas, de la cirugía cardiovascular efectuada a través de una esternotomía mediana, por lo que, cuando se presentan, se asocian con una elevada morbimortalidad, largas estadías hospitalarias y altos costos por paciente.

Las infecciones de la herida esternal se pueden clasificar en: 1) Infección de la piel y el tejido celular subcutáneo, 2) Osteomielitis esternal, y 3) Mediastinitis profunda.

Prevalencia. La osteomielitis esternal y la mediastinitis profunda no son complicaciones muy frecuentes, citándose una incidencia entre el 1 y el 3%.

Factores de riesgo. Numerosas publicaciones han reconocido una serie de factores de riesgo que aumentan la probabilidad de desarrollar infecciones de la herida esternal luego de la cirugía cardiovascular, pudiéndose agrupar a los mismos en preoperatorios, intraoperatorios y postoperatorios: (Tabla 39/5).

Fowler y col., en su reciente evaluación de 331.429 pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria en EE.UU., hallaron que los factores de riesgo mayores fueron la obesidad, la diabetes, la presencia de insuficiencia cardíaca preoperatoria, y en menor medida por su escasa frecuencia la presencia de shock cardiogénico, un tiempo de perfusión de 200 a 300 minutos, y la colocación de un balón intraarterial en el momento de la cirugía.

Etiología. El germen más frecuentemente hallado en estas infecciones es el *Staphylococcus aureus*. Otras bacterias implicadas son el Estreptococo, el Enterococo y bacilos Gram negativos como *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Serratia marcescens*. Dentro de los hongos, la *Candida* es la especie más frecuentemente aislada.

En el pasado los estafilococos coagulasa negativos (SCN) fueron considerados contaminantes cuando se hallaron en los cultivos bacterianos de una herida quirúrgica. En estudios recientes, los SCN han probado ser uno de los patógenos más importantes en las infecciones que siguen a la cirugía

Tabla 39/5. Factores de riesgo en las infecciones de la herida esternal.

Preoperatorios: obesidad, diabetes mellitus, edad, cirugía de emergencia, shock cardiogénico, hemodiálisis y tratamiento inmunosupresor.

Intraoperatorios: tiempo de circulación extracorpórea prolongado, necesidad de balón de contrapulsación intra-aórtico y utilización de ambas arterias mamarias.

Posoperatorios: Estadía prolongada en cuidados críticos, asistencia respiratoria mecánica prolongada, reoperación durante la misma internación e infección en otro sitio.

cardiaca. En el estudio de Tegnell y col., el estafilococo coagulasa negativo fue responsable del 64% de las infecciones esternales asociadas con cirugía cardiaca. Los factores predictores de infección en esa serie fueron la mayor permanencia en el hospital antes de la operación, la mayor duración de la cirugía y la reoperación en el curso postoperatorio inmediato por complicaciones tales como el sangrado postoperatorio. Estos factores de riesgo están relacionados con un aumento en la exposición al ambiente hospitalario con gérmenes multiresistentes.

Diagnóstico. El diagnóstico de las infecciones profundas puede ser muy difícil. Los síntomas pueden comenzar desde el cuarto o quinto día de la operación hasta más allá del mes de realizada la misma, siendo el inicio más frecuente entre la primera y la segunda semana.

La signosintomatología incluye fiebre, dolor torácico, eritema y edema cutáneo a nivel de la herida, drenaje de secreción de tipo purulenta por el sitio de la incisión cutánea, y dehiscencia de la sutura esternal que produce movilidad independiente de las dos porciones del hueso. Pueden aparecer otros signos y síntomas inespecíficos tales como diaforesis, sudoración nocturna, debilidad y fatiga. En el caso de la mediastinitis profunda puede no haber signos focales a nivel de la herida, exceptuando el dolor.

Exámenes complementarios. La leucocitosis y la eritrosedimentación elevada son frecuentes pero inespecíficas. Debido a la respuesta inflamatoria sistémica que acompaña a la cirugía cardiovascular, estos hallazgos están presentes en casi todos los pacientes no infectados y, por lo tanto, su utilidad es baja.

En la radiografía de tórax se pueden visualizar los alambres de sutura esternal rotos.

En los hemocultivos y en el cultivo de secreción de la herida cutánea se puede rescatar el germen productor de la infección. Ambos métodos no sólo son importantes en el diagnóstico, sino también como guía para la terapéutica antibiótica específica.

La punción y aspiración con aguja del esternón y el mediastino pueden ser útiles para obtener material para análisis bacteriológico. Este procedimiento no está exento de riesgos, pero algunos autores han observado una gran sensibilidad, especificidad y disminución del tiempo necesario para llegar al diagnóstico.

Han sido propuestos otros exámenes, como la tomografía computada de tórax, el estudio con galio, el cultivo de los cables de marcapasos transitorios, etc., sin que ninguno de ellos haya mostrado beneficios claros para el diagnóstico de esta afección.

Mortalidad. A pesar de su relativa baja incidencia, las infecciones profundas de la herida mediastinal tienen una alta mortalidad que se ha reportado entre el 15% y más del 50%, según el centro.

Profilaxis. Durante el preoperatorio es importante el baño con antisépticos y disminuir al máximo el tiempo de internación prequirúrgico. Estas medidas están destinadas a disminuir los patógenos cutáneos y evitar la colonización con microorganismos intrahospitalarios.

En el intraoperatorio, la profilaxis con antibióticos de este tipo de infecciones se efectúa con cefalosporinas de primera generación (ej. cefalotina 4gr/día o cefazolina 2-3 gr/día), comenzando media hora antes de la incisión y manteniendo su administración durante las primeras 24 horas. La vancomicina en dosis de 2 gr/día se utiliza en los pacientes con historia fehaciente de alergia a antibióticos β lactámicos, o en centros con alta incidencia de estafilococo

meticilino-resistente.

Sin duda las medidas profilácticas más importantes son la práctica rigurosa de las técnicas de asepsia y antisepsia, minimizar el tiempo de tórax abierto, la hemostasia meticulosa, etcétera.

En el posoperatorio son importantes las maniobras habituales para evitar las infecciones en cualquier sitio. Algunos autores han observado que el mantenimiento de niveles séricos de glucosa por debajo de 150 mg/dl. contribuye a prevenir la aparición de infecciones postoperatorias.

Tratamiento. El aspecto más importante con relación al tratamiento es la precocidad de su institución, estando la misma basada en el diagnóstico temprano.

Los dos pilares del mismo son los antimicrobianos y la pronta exploración quirúrgica de la herida sospechosa.

Los antibióticos utilizados en un principio serán la vancomicina en asociación con otra droga que brinde cobertura para bacilos Gram negativos. Posteriormente, la terapia antimicrobiana se ajustará a los resultados de los cultivos y al antibiograma en caso que se rescate el supuesto agente causal.

En las infecciones profundas los antibióticos se administran por cuatro a seis semanas, las infecciones superficiales pueden ser tratadas en forma ambulatoria con fármacos orales.

La exploración y el debridamiento quirúrgico de la herida operatoria en las mediastinitis profundas es indispensable. Muchas veces se requiere la extirpación del esternón, cartílagos y tejidos blandos. La irrigación continua del mediastino, el cierre diferido del tórax, la transposición de los músculos pectorales y la omentoplastia, son utilizados según las características del paciente y las preferencias del grupo quirúrgico.

Infecciones nosocomiales

Las infecciones nosocomiales se han reconocido como una causa importante de aumento de la morbilidad y de la mortalidad de los pacientes. Los pacientes sometidos a cirugía cardiaca parecen estar expuestos a un riesgo aumentado para el desarrollo de infecciones nosocomiales, debido a la presencia de múltiples heridas quirúrgicas (incisiones en tórax y en extremidades inferiores), frecuente utilización postoperatoria de dispositivos invasivos (balón aórtico de contrapulsación, catéter de arteria pulmonar), y el empleo común de antibióticos profilácticos o empíricos en el periodo postoperatorio.

Kollef y col., evaluando un grupo de pacientes sometidos a cirugía cardiaca, comprobaron que el 21,7% adquirieron al menos una infección nosocomial. Reconocieron cuatro factores de riesgo independientes para su desarrollo: la duración de la asistencia ventilatoria, la administración empírica de antibióticos en el postoperatorio, la duración de la cateterización del tracto urinario y el sexo femenino. La neumonía asociada con el ventilador fue la infección adquirida más frecuente, seguida por la infección del tracto urinario, de la herida quirúrgica y las bacteriemias. La mortalidad de los pacientes que adquirieron una infección nosocomial fue significativamente mayor que la mortalidad de pacientes sin infección nosocomial. El desarrollo de falla multiorgánica fue el factor independiente más importante de la mortalidad hospitalaria.

Rogers y col., evaluando 9.218 beneficiarios del sistema Medicare en Michigan sometidos a cirugía de revascularización coronaria, comprobaron que las mujeres desarrollaron infección más frecuentemente que los hombres (16,1% vs 9,8%, $P < .001$), independientemente de la edad, raza, tipo de

admisión, o presencia de comorbilidades. Si bien este era un hecho conocido, lo importante del estudio es que demostró que la mayor mortalidad presente en la mujer puede ser relacionado con la mayor incidencia de infección. En efecto, el porcentaje de mortalidad atribuible en el sexo femenino fue del 13,9%, mientras que cuando se ajusta por infección decrece al 0,3%. En definitiva, el exceso de mortalidad en el sexo femenino podría ser justificado por la distribución diferencial de la infección entre los sexos. Es importante destacar que el estudio no establece una relación de causalidad, ya que tanto la mortalidad como la mayor incidencia de infección podrían ser epifenómenos de otra variable, por ejemplo el menor diámetro de los vasos sanguíneos en el sexo femenino.

COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS

Las complicaciones neurológicas que siguen a la cirugía cardíaca pueden ser de las más devastadoras. Las mismas incluyen desde un síndrome de desorientación transitorio hasta un coma irreversible.

Las guías del American College of Cardiology/American Heart Association para cirugía de revascularización coronaria dividen los déficits neurológicos postoperatorios en dos categorías. Los déficits de Tipo 1 incluyen eventos neurológicos focales mayores, estupor y coma. Los déficits Tipo 2 describen alteraciones cognitivas más globales tales como el deterioro de la función intelectual, de la memoria y confusión sin evidencias de daño focal. Los déficits de Tipo 1 habitualmente son causados por fuentes identificables de hipoxia cerebral tales como hipoperfusión intraoperatoria o fenómenos embólicos. En contraste, la etiología de los déficits de Tipo 2 es poco clara y probablemente multifactorial; donde factores tales como la hipoxia, el tiempo de circulación extracorpórea, la edad, el tipo de procedimiento, la microembolización cerebral, y la respuesta inflamatoria perioperatoria han sido implicados en la fisiopatología.

Psicosis postoperatoria o síndrome confusional

Este síndrome fue descrito en 1964, ocurriendo en aproximadamente el 41-70% de los postoperatorios. Se caracteriza usualmente por intervalos de lucidez seguidos por franca desorientación, alucinaciones y paranoia.

Se han identificado factores predisponentes tales como la edad, enfermedades psiquiátricas previas, severidad de la patología pre y postoperatoria, y privación del sueño. Si bien la duración del *bypass* cardiopulmonar no ha podido ser relacionada con eventos neurológicos, distintos autores han observado que aquellos pacientes que desarrollan un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica acompañado de oliguria y vasoplejía, presentan con frecuencia un síndrome confusional o psicosis postoperatoria.

El diagnóstico diferencial del delirio o confusión debe incluir la abstinencia de alcohol, encefalopatía hipertensiva, hipoglucemia, hipoperfusión cerebral, hipoxemia, ingesta de drogas y accidente cerebrovascular. Las causas metabólicas, tales como la hiponatremia o la disfunción tiroidea, adrenal, pancreática o paratiroidea, también deben ser excluidas.

Se ha reportado una reducción de hasta el 50% en la incidencia del síndrome cuando se procede a practicar entrevistas preoperatorias. En ausencia de daño focal se detecta hasta en el 5% de los pacientes un deterioro intelectual a los seis meses del postoperatorio.

El tratamiento farmacológico sólo se debe realizar en aquellos casos en que la excitación compromete la evolución o seguridad del paciente. Algunos casos se solucionan

permitiendo la cercanía de un familiar o el traslado precoz a una sala de menor aislamiento. Los fármacos recomendados son el midazolam y el haloperidol.

Accidente cerebrovascular

La incidencia de daño neurológico focal es variable y parece depender de la intensidad de la investigación para detectarlo y de los criterios de selección de pacientes en las series publicadas. El accidente cerebrovascular (ACV) es una complicación devastadora luego de los procedimientos quirúrgicos cardíacos, con una incidencia en los estudios prospectivos del 1,5 al 5,2%. Recientemente, Bucerius y col. evaluaron la evolución neurológica en 16.184 pacientes adultos consecutivos sometidos a cirugía cardíaca en una sola institución en Alemania, constatado una incidencia global de ACV del 4,6%. La mayor incidencia fue hallada en pacientes sometidos a doble o triple reemplazo valvular (9,7%), seguido por el reemplazo mitral (8,8%) y la cirugía combinada coronaria y valvular (7,4%). La incidencia más baja se encontró en pacientes sometidos a cirugía sin bomba (2,5%) y minirevascularización (1,6%). La cirugía de revascularización miocárdica convencional se asoció con una incidencia de ACV del 3,8%.

El mismo grupo, realizando un análisis de regresión logística, comprobó que 10 variables se comportaban como predictores de ACV: historia de enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, diabetes, hipertensión, cirugía cardíaca previa, infección preoperatoria, incluyendo endocarditis, cirugía de urgencia, tiempo de bomba superior a dos horas, necesidad de hemofiltración intraoperatoria y alto requerimiento transfusional. La cirugía sin bomba fue la única variable asociada con una menor incidencia de ACV en este análisis de multivariación (2,5% vs 3,9%). Si bien la edad avanzada no fue un factor de riesgo asociado, ello probablemente se debió a que se incluyeron otros marcadores de aterosclerosis, como la presencia de enfermedad vascular periférica, enfermedad cerebrovascular, diabetes e hipertensión.

En general es difícil identificar la causa de un ACV en un paciente en particular, aunque en la gran mayoría de los casos el mismo es de tipo isquémico, ya sea por embolias o por alteraciones regionales del flujo cerebral.

El origen de las embolias suele ser el aire retenido en las cámaras cardíacas o en la aorta, o bien el desprendimiento de trozos de ateromas aórticos que se liberan con la canulación, clampeo y colocación de los puentes aortocoronarios. Existen pruebas de que no todos los ACV en este particular grupo de pacientes corresponden a fenómenos embólicos, proponiéndose hipótesis alternativas, incluyendo la hipercapnia arterial al producir hiperperfusión cerebral, y la hipocapnia por producir hipoperfusión e isquemia secundaria. En el estudio de Likosky y col., destinado a determinar los mecanismos etiológicos del ACV secundario a la cirugía de *bypass* coronario, se comprobó que los episodios embólicos son responsables del 62,1% de los casos, seguido por las etiologías múltiples (10,1%), la hipoperfusión (8,8%), los accidentes lacunares (3,1%), trombóticos (1,0%) y hemorrágicos (1,0%). En el 13,4% de los casos no se pudo reconocer la etiología. La mayoría de los episodios se produjeron el primer día del postoperatorio.

Algunos centros preconizan la utilización de la ecocardiografía transesofágica o ultrasonografía directa para identificar el mejor sitio de manipulación aórtica. Esto es debido a que el cirujano, al utilizar la palpación de la superficie externa de la aorta para decidir donde colocar los injertos o cánulas, no

puede identificar a los ateromas “blandos” no calcificados que son los que más fácilmente embolizan.

La estenosis carotídea hemodinámicamente significativa es responsable de más del 30% de los ACV precoces en el postoperatorio. El riesgo perioperatorio es del 10% con estenosis del 50 al 80%, y del 11 al 19% con estenosis mayores del 80%. Muchos centros evalúan con ecodoppler carotídeo a todos los pacientes mayores de 65 años que deberán ser sometidos a cirugía de revascularización coronaria. Se recomienda la endarterectomía carotídea en forma previa o coincidente con la cirugía cardíaca en aquellos pacientes con estenosis de alto grado.

Una mención aparte merece el ACV que ocurre tardíamente, en los pacientes que ya se incorporan en la cama o toman alimentos, en quienes se producen en casos esporádicos episodios de pérdida brusca de la conciencia con déficit motor y muerte posterior. Se ha postulado que la ocurrencia de una fibrilación auricular en el postoperatorio o bien la presencia de aire retenido en cavidades izquierdas son los responsables de estos desgraciados episodios. Un estudio japonés identificó con ecocardiografía transesofágica y luego de la desconexión del *bypass* cardiopulmonar la presencia de grandes cantidades de aire retenido en el ventrículo izquierdo, aurícula izquierda y apéndice auricular, aun luego de las maniobras habituales de “venteo”, que desaparecieron después de una vigorosa expresión de las cámaras cardíacas guiada por ecografía.

El reconocimiento clínico del ACV asociado con la cirugía exige un examen neurológico detallado de todos los pacientes con “mal despertar”. Ante la sospecha de un daño neurológico, es conveniente solicitar una tomografía axial computada o una resonancia magnética de cráneo.

Los pacientes con ACV tienen una estadía más prolongada en terapia intensiva en relación con los pacientes sin daño neurológico, posiblemente relacionado con una mayor incidencia de insuficiencia respiratoria y reintubación, así como una movilización más demorada.

La mortalidad asociada con un ACV en el postoperatorio de cirugía cardíaca puede alcanzar hasta el 23%. La mitad de las muertes corresponden al propio daño neurológico más que a causas cardíacas o infecciosas. Algunos informes sostienen que cuanto más temprano en el postoperatorio ocurre el evento, peor es la evolución. Aquellos pacientes que no despiertan adecuadamente de la cirugía presentan una mortalidad cercana al 70%. Por otra parte, se ha comprobado que aquellos pacientes que sobreviven a un ACV luego de la cirugía tienen un riesgo tres veces mayor de muerte durante 10 años de seguimiento que aquellos que no lo presentan.

El tratamiento incluye las medidas de cuidados generales y algunas específicas como mantener una adecuada presión de perfusión cerebral, evitando por todos los medios la hipotensión arterial, y la mejoría del flujo cerebral, mediante hemodilución e hipervolemia.

Déficits neurocognitivos (NCD)

Los déficits neurológicos Tipo 2, reunidos bajo la denominación de déficits neurocognitivos (NCD), constituyen probablemente la complicación más común luego de la cirugía cardíaca, con una incidencia a corto tiempo del 33 al 65%, y una incidencia a largo tiempo variable entre el 20 y el 40%. Las razones principales por las cuales no se ha reducido esta incidencia son dos. Primero, los cambios leves en la función cerebral que se manifiestan por déficits de memoria e intelectuales no son fáciles de detectar y diagnosticar en la

evaluación clínica postoperatoria rutinaria. Segundo, la falta de un conocimiento claro de los mecanismos que conducen a su fisiopatología ha sido un desafío para la prevención y el tratamiento. Muchos autores hipotetizan que la respuesta inflamatoria perioperatoria desempeña un rol importante en el desarrollo de la lesión cerebral postoperatoria. Los factores predictores que se han asociado con el desarrollo de encefalopatía son historia de ACV previos, hipertensión, diabetes, presencia de soplos carotídeos y edad.

El diagnóstico de estos déficits no es sencillo, debido a que los tests neuropsicológicos, que constituyen el *gold standard* corriente para detectar los NCD, son complejos y difíciles de utilizar en forma rutinaria en el postoperatorio. En forma similar, los exámenes de diagnóstico por imágenes tales como la RMI o la TAC, habitualmente se reservan para pacientes con signos clínicos de injuria focal y son de beneficio limitado si no existen tales signos. Ramlawi y col., recientemente, han evaluado una serie de marcadores biológicos, incluyendo la enolasa específica neuronal (NSE), la proteína S-100b y la proteína *tau*, que podrían estar asociadas con este síndrome y ser útiles para su reconocimiento precoz.

Lamentablemente, al momento actual, si bien se han investigado múltiples medidas destinadas a disminuir la incidencia de los NCD (circuitos de circulación extracorpórea heparinizados, empleo de ecografía epiaórtica durante el acto quirúrgico, modificación de las cánulas aórticas, insuflación de CO₂ en el campo operatorio, mantenimiento de una presión arterial elevada, manejo específico del estado ácido base, mantenimiento de un hematocrito mínimo, control intraoperatorio de la glucemia, hipotermia, empleo de neuroprotectores), ninguno de ellos se ha demostrado efectivo para disminuir la incidencia de esta complicación.

Al igual que el accidente cerebrovascular, la encefalopatía también se asocia con una pobre evolución hospitalaria, con un mayor tiempo de estadía en el hospital, y con una mortalidad más elevada que la de los pacientes sin esta complicación. En el estudio de McKhaan y col., el tiempo de estadía de pacientes sin esta complicación fue de ocho días, en comparación con 14 días para aquellos con encefalopatía. La mortalidad hospitalaria, por su parte, fue tres veces mayor en los pacientes con encefalopatía.

Sistema nervioso periférico

En el 6% de los pacientes se pueden observar alteraciones del sistema nervioso periférico que no se relacionan directamente con el *bypass* cardiopulmonar sino con fenómenos mecánicos ocurridos durante el acto quirúrgico.

La complicación más frecuente es la monoparesia braquial, que ocurre como consecuencia de la retracción esternal o bien por la abducción exagerada del miembro superior con lesión del plexo braquial. Se han descrito también la neuropatía femoral por compresión de un hematoma inguinal o la neuropatía perineal, por mantener las piernas abiertas para obtención de venas safenas. En general estas neuropatías mejoran espontáneamente con el tiempo.

Otra complicación excepcional es el hematoma epidural espinal agudo con paraplejía flácida. El tratamiento es la descompresión quirúrgica de urgencia para evitar una paraplejía definitiva.

COMPLICACIONES DIGESTIVAS

Epidemiología y factores de riesgo

Las complicaciones digestivas afectan al 0,4-2,9% de los

pacientes sometidos a cirugía con circulación extracorpórea. Cuando no se asocian a un postoperatorio complicado son de escasa significación, mientras que si se asocian a una evolución compleja presentan una mortalidad que asciende hasta el 20-50%, siendo responsables del 10% de la mortalidad global en cirugía cardíaca. El tiempo de hospitalización es mucho más prolongado en los pacientes que presentan complicaciones gastrointestinales.

Los factores predictores de riesgo de complicaciones gastrointestinales luego de la cirugía cardíaca incluyen el estadio NYHA, la presencia de complicaciones vasculares postoperatorias, la presencia de insuficiencia cardíaca postoperatoria, el empleo de balón de contrapulsación y la edad. Ha sido discutida la importancia del tiempo de circulación extracorpórea.

La mayoría de las complicaciones gastrointestinales son consecuencia de la disminución del flujo sanguíneo esplácnico. Por ello, varios de los factores de riesgo independientes identificados están relacionados con la hipoperfusión esplácnica. Los factores contribuyentes incluyen vasoconstricción, que generalmente se asocia con bajo volumen minuto cardíaco, y puede ser agravado por el uso de vasopresores en el periodo perioperatorio. La isquemia gastrointestinal puede además ser agravada por la presencia de aterosclerosis mesentérica preexistente.

Clasificación

En la Tabla 39/6, modificada de Andersson y col., se indican los tipos de complicaciones gastrointestinales reconocidas *a posteriori* de la cirugía cardíaca.

Distensión abdominal. Habitualmente el paciente está en condiciones de recibir alimentos a las 24 horas de la cirugía. En una escasa proporción de pacientes, y de no mediar complicaciones metabólicas, se presenta un íleo paralítico, que se resuelve espontáneamente en 48 horas sin necesidad de tratamiento.

La presencia de dolor abdominal, distensión y defensa hace necesaria una profunda investigación radiológica y ecográfica a fin de descartar complicaciones digestivas, debido a la elevada tasa de morbimortalidad de las mismas. La hipomotilidad intestinal se manifiesta por alteraciones inespecíficas de la motilidad y por clínica de pseudobstrucción colónica. Los análisis de laboratorio suelen ser inespecíficos debido a que es frecuente la presencia de hiperbilirrubinemia, hiperamilasemia y amilaturia, sin que necesariamente exista patología hepática o pancreática.

Una imagen radiológica que evidencie un ciego dilatado hace necesaria su descompresión por colonoscopia, o aun por cirugía, a fin de evitar el estallido. El diámetro radiológico del ciego es de aproximadamente 3,5 a 8,5 cm; cuando el diámetro se aproxima a 12 cm es el momento de indicar la intervención.

Ciertos cuadros pueden dificultar la interpretación diagnóstica. La embolia pulmonar con infarto de pulmón, la mediastinitis y el infarto de miocardio inferior son diagnósticos a tener en cuenta. Algunos pacientes refieren síntomas como los descritos sólo por la presencia de los tubos de drenaje.

La motilidad gastrointestinal deprimida se asocia frecuentemente al síndrome de bajo gasto cardíaco debido a la redistribución del flujo fuera del circuito esplácnico. Esta redistribución es mediada por el eje renina-angiotensina, por lo que se ha ensayado el uso de drogas inhibitoras de la enzima convertidora con resultados alentadores. Ante una sospecha persistente y la ausencia de datos que aclaren el cuadro se justifica una laparotomía exploratoria.

Hemorragia digestiva alta. Es la complicación digestiva más frecuente de la cirugía cardíaca. La gastritis erosiva y la úlcera péptica son las causas más comunes. Se relaciona con la edad avanzada, reoperación y clínica de hipoperfusión tisular. No se la ha podido relacionar con la falta de empleo de antiácidos en forma profiláctica.

El uso de drogas antiácidas en forma rutinaria en todos los pacientes parecería ser responsable de un incremento en la incidencia de neumonías intrahospitalarias, sin reducción significativa de los episodios hemorrágicos.

Pancreatitis aguda. En las series de autopsias de pacientes sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea, se comprueba una incidencia de pancreatitis del 11 al 16%. La incidencia clínica, en cambio, es mucho menor.

Rattner y col. observaron hiperamilasemia en el 32% de una serie de 300 pacientes con una incidencia de pancreatitis clínica del 2,7%. La hiperamilasemia podría ser el resultado de una combinación de injuria pancreática sumada a una reducción en el aclaramiento renal de la amilasa. En una serie personal de los autores que incluyó 700 pacientes sometidos a circulación extracorpórea, no se registraron casos de pancreatitis aguda. La mayoría de las series publicadas le asignan a esta complicación una incidencia que no supera el 0,2%.

La tomografía axial computada y la ecografía abdominal son útiles para descartar la patología biliar asociada y la extensión del daño pancreático.

Hígado y vías biliares. El flujo reducido durante la circulación extracorpórea y la hipotensión arterial pueden producir lesiones hepáticas, más aún cuando el tiempo de *bypass* cardiopulmonar es prolongado.

En la mayoría de los casos no hay repercusión clínica, excepto signos moderados de citólisis y colestasis intrahepática. Excepcionalmente se puede producir una hepatitis fulminante en el contexto de un shock cardiogénico prolongado.

El 20% de los pacientes operados presenta ictericia, algunos de ellos con complicaciones severas y compromiso

Tabla 39/6. Definición de las complicaciones gastrointestinales mayores y menores

Mayores	
Hemorragia gastrointestinal alta	Hematemesis y/o melena y necesidad de transfusión de ≥ 2 unidades de sangre
Hemorragia digestiva baja	Sangrado rectal con necesidad de transfusión de ≥ 2 unidades de sangre
Perforación	Diagnosticada por radiografía, laparotomía o autopsia
Isquemia intestinal	Reconocida por laparotomía/laparoscopia o endoscopia o autopsia
Insuficiencia hepática	Sin otra complicación abdominal mayor; evidente por un aumento de AST y ALT >50 veces los valores máximos normales
Pancreatitis	Cuadro clínico, aumento de amilasa, ecografía o TAC positivas
Colecistitis aguda	Reconocida por ecografía o laparotomía
Ileo paralítico	Distensión abdominal y signos radiográficos típicos
Menores	
	Síntomas o signos postoperatorios que requieren consulta quirúrgica, evaluación diagnóstica y/o medicación específica pero que no cumple ninguno de los criterios de complicaciones mayores

hepático secundario, lo que se asocia con una mortalidad elevada.

La colecistitis y colangitis postoperatoria son entidades difíciles de diagnosticar debido a la presencia habitual de hiperbilirrubinemias leves, y de dolor abdominal superior por la salida de los tubos de drenaje y la incisión quirúrgica. La sospecha clínica justifica un estudio ecográfico, y la presencia de patología biliar debe ser resuelta en algunas ocasiones con cirugía de urgencia.

Isquemia intestinal. La presencia de isquemia intestinal se ha relacionado con el desarrollo de un síndrome de bajo gasto cardíaco, empleo de balón de contrapulsación aórtica e inotrópicos en dosis elevadas, tiempo prolongado de circulación extracorpórea y fibrilación auricular en el postoperatorio. Clínicamente se presenta con dolor abdominal, escasos signos al examen físico y acidosis metabólica. En general tiene un desenlace fatal, por lo que ante la sospecha clínica es válido intentar una laparotomía con resección del segmento infartado.

Hemoperitoneo. Es una complicación rara, que se manifiesta por un shock hipovolémico con brusca distensión abdominal. Se debe a lesiones del hígado o del bazo durante la colocación de los tubos de drenaje torácico. En otras ocasiones, y excepcionalmente, se debe a angiomas o tumores del hígado que pueden sangrar durante la anticoagulación. El diagnóstico se efectúa con punción peritoneal. Los métodos de diagnóstico por imágenes incluyen la ecografía o la tomografía.

Otras complicaciones. En el postoperatorio de cirugía cardíaca se han descrito patologías tales como diverticulitis, apendicitis, angiodisplasia de colon con hemorragia digestiva baja, hernia inguinal encarcelada, absceso perirrectal, etcétera.

COMPLICACIONES ENDOCRINO-METABÓLICAS

El comportamiento endocrino de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea es complejo. Se activa el sistema renina-angiotensina, y se detectan niveles elevados de catecolaminas y de glucagón, como respuesta al estrés. Se incrementa la liberación del factor natriurético, el cual inhibe la secreción de aldosterona y suprime la liberación de vasopresina, con el consiguiente aumento en la natriuresis.

Este comportamiento endocrino produce alteraciones de la función cardíaca, vascular periférica y renal, y ejerce efectos sobre los niveles de glucosa y en la concentración de electrolitos séricos.

Diabetes mellitus

La anormalidad endocrinológica más común que requiere manejo perioperatorio es la diabetes preexistente. En los pacientes diabéticos es habitual que se eleven los requerimientos de insulina en el postoperatorio, debido a que los niveles de epinefrina se incrementan en 10 veces, la norepinefrina en cuatro veces y el cortisol plasmático en dos veces. Las elevaciones de cortisol pueden persistir por dos o tres días con una pérdida del ritmo circadiano. Por otra parte, se ha demostrado una reducción en la secreción de insulina y una alteración en el aprovechamiento periférico de la misma.

Los requerimientos de insulina durante la hipotermia son bajos, incrementándose durante el calentamiento. Este estado permanecerá hasta aproximadamente el tercer día del postoperatorio, donde suele observarse una reducción significativa del requerimiento de insulina, coincidiendo con la disminución del estrés operatorio.

Habitualmente es necesario el manejo intensivo de la

glucosa sérica hasta que el paciente ingiera alimentos por vía oral. No es infrecuente que el paciente, aun siendo un diabético tipo II, deba recibir insulina subcutánea en el momento del alta hospitalaria.

Hipotiroidismo

Si bien en el postoperatorio no complicado puede observarse una reducción sustancial y transitoria de los niveles de T4, la disfunción tiroidea puede complicar aún más una evolución ya comprometida, sin que necesariamente haya existido un hipotiroidismo en el preoperatorio.

En este grupo de pacientes es importante mantener el estado eutiroideo, debido a la disfunción celular generalizada que ocurre en ellos. La hormona tiroidea contribuye a la cicatrización de los tejidos injuriados y a mantener, en parte, el estado inotrópico y cronotrópico del corazón. Se ha hallado una elevada correlación entre los niveles bajos de T4 y la mortalidad en pacientes críticamente enfermos.

La determinación perioperatoria de la función tiroidea es particularmente compleja debido a ciertas anomalías en la unión de la hormona, y al hecho de que la respuesta de la TSH a la disminución de T3 y T4 es anormal en el paciente crítico. Sin embargo, y ante un paciente con un estado hemodinámico inexplicablemente comprometido en el postoperatorio de una cirugía cardíaca, se justifica la investigación de la función tiroidea.

Insuficiencia suprarrenal

Se han reportado numerosos casos de insuficiencia suprarrenal aguda luego de la cirugía cardíaca.

El hipoadrenalismo se produce más frecuentemente en pacientes que utilizan corticoides y son sometidos a una supresión brusca de los mismos. También puede ocurrir espontáneamente en pacientes críticamente enfermos o con estadía prolongada en cuidados intensivos, o en pacientes en quienes se produce una hemorragia suprarrenal bilateral.

Desde el punto de vista clínico, se ponen en evidencia una serie de síntomas insidiosos e inespecíficos, incluyendo dolor abdominal en flanco o difuso, delirio, fiebre y eventualmente shock. Es habitual la presencia de una disfunción ventricular severa con imposibilidad de mantener el tono vascular aun con la administración de adrenalina. Se requiere un alto índice de sospecha para hacer el diagnóstico clínico, el cual deberá considerarse ante la presencia de hipotensión inexplicable, hipotermia y/o hiponatremia, y se confirmará por el dosaje de cortisol plasmático.

Una vez establecido el diagnóstico, el tratamiento consiste en la administración de glucocorticoides. En ausencia de confirmación bioquímica, se utilizará dexametasona, que no interfiere con el dosaje posterior de cortisol. La administración de corticoides produce un incremento del 35% en la resistencia vascular sistémica, sin modificación en el índice cardíaco.

Hipopituitarismo

La apoplejía pituitaria es una rara complicación de la cirugía cardíaca, siendo habitualmente la consecuencia de una hemorragia en un tumor primario de hipófisis. También se ha descrito la presencia de infartos hipofisarios en ausencia de tumores.

La disfunción pituitaria resulta en una endocrinopatía generalizada, que se expresa por la deficiencia de las hormonas controladas por la función hipofisaria. Una diuresis masiva y exagerada puede ser la primera manifestación de una diabetes insípida.

Una hemorragia intratumoral, con crecimiento súbito de la glándula, puede manifestarse por un efecto de masa con dilatación y falta de respuesta pupilar unilateral o ceguera

súbita. El tratamiento en este último caso es la descompresión quirúrgica de urgencia.

TRASTORNOS HIDROELECTROLÍTICOS

Los desordenes hidroelectrolíticos son una causa importante de arritmias ventriculares y supraventriculares así como de otras complicaciones en los pacientes críticos. Los pacientes sometidos a cirugía cardíaca se encuentra en riesgo de desarrollar taquiarritmias, especialmente durante el periodo inmediato a la intervención quirúrgica. La prevención de los desordenes electrolíticos constituye un objetivo importante de la terapéutica de estos pacientes. Sin embargo, aunque los niveles de potasio son habitualmente determinados en forma regular en el postoperatorio, otros electrolitos, tales como el magnesio, fosfato y calcio, son medidos menos frecuentemente, y sus alteraciones pueden ser causa de morbilidad.

Polderman y col. comprobaron que los pacientes sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea están expuestos a un alto riesgo de depleción de electrolitos. Este fenómeno ocurre a pesar del hecho que las soluciones de cardioplejia contienen altas dosis de potasio y de magnesio, y que es habitual que los pacientes reciban suplemento de estos iones durante el procedimiento quirúrgico. El mecanismo de esta depleción parece ser la combinación de un aumento de la excreción urinaria y la desviación intracelular, inducidas por una combinación de la circulación extracorpórea y la hipotermia durante la cirugía, que induce diuresis y pasaje al interior de las células.

La presencia de una elevada excreción urinaria y una disminución de los niveles séricos de electrolitos es indicativa de cierto grado de disfunción tubular, a pesar del hecho que los niveles séricos de creatinina permanezcan normales. La causa de la disfunción tubular es desconocida. Se admite que algunas de las medicaciones utilizadas pueden desempeñar un rol. La administración de dosis bajas de dopamina puede aumentar la excreción renal de sodio y otros electrolitos, y otras catecolaminas pueden contribuir al desarrollo de hipofosfatemia. La mayoría de los pacientes reciben diuréticos antes y o durante la cirugía, los que pueden producir depleción electrolítica.

Una serie de mecanismos potenciales pueden justificar el pasaje intracelular de electrolitos. La razón más común es la presencia de cambios en el estado ácido base: la alcalosis induce una entrada intracelular. Una de las causas de pasaje intracelular de fosfato es un aumento en los niveles de insulina.

En el estudio de Polderman se constató la presencia de niveles disminuidos de magnesio, fosfato, y en menor grado de calcio y potasio en muchos pacientes, a pesar del hecho que recibían cantidades sustanciales de potasio durante la cirugía, y muchos de ellos recibieron al menos un bolo de magnesio durante el tiempo quirúrgico.

Es bien sabido que la hipokalemia puede inducir arritmias cardíacas, especialmente en pacientes con enfermedad isquémica coronaria e hipertrofia ventricular izquierda; y que se asocia con otros efectos adversos tales como debilidad muscular, rabdomiolisis, fallo renal e hiperglucemia. La determinación seriada de los niveles de potasio es importante en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca, para evitar esta alteración.

La hipomagnesemia no sólo se asocia con arritmias cardíacas sino también con hipertensión y vasoconstricción, incluyendo la constricción de las arterias coronarias. Estas alteraciones se ven incrementadas en presencia de hipokalemia. El magnesio parece actuar como un bloqueante fisiológico

de los canales de calcio, generando un efecto inotrópico negativo. Estas observaciones indican que la hipomagnesemia puede ser riesgosa en situaciones en las cuales el flujo sanguíneo coronario está comprometido. Una serie de estudios han demostrado una disminución en las arritmias postoperatorias en pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria cuando se administra magnesio en forma continua o intermitente. En adición, el magnesio puede estar relacionado con la prevención de la injuria neurológica luego de la isquemia y del trauma, y podría ser efectivo para prevenir la lesión neurológica que acompaña a la circulación extracorpórea.

Los niveles de fosfato se encuentran disminuidos en la mayoría de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca. Las razones de esta depleción son que el fosfato no es suplementado durante la cirugía, y probablemente presente un mayor pasaje intracelular que los otros electrolitos. Se han descrito distintos efectos adversos de la hipofosfatemia sobre las funciones cardíaca y pulmonar (taquicardia ventricular, disminución del volumen minuto cardíaco, deterioro de la función respiratoria, aumento del riesgo de infecciones respiratorias, etc.), de modo que su presencia podría afectar en forma adversa a los pacientes sometidos a cirugía cardiovascular.

La hipocalcemia se puede asociar con severa depresión cardiovascular e insuficiencia cardíaca refractaria al empleo de inotrópicos, especialmente en pacientes con cardiomiopatías. La hipocalcemia leve en general es asintomática, aunque ello depende en parte de la presencia de otros desordenes electrolíticos y de la velocidad con la cual se desarrolla la hipocalcemia. La hipocalcemia en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca es moderada, y puede ser causada en parte por el déficit concomitante de magnesio. Se debe tener en cuenta que la administración de fosfato, y en menor grado, de magnesio, puede agravar la hipocalcemia existente.

COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS

Definición e incidencia. El sangrado está siempre presente, en mayor o menor medida, en el postoperatorio de la cirugía cardíaca. La incidencia de sangrado excesivo dependerá de los criterios utilizados para definirlo. Algunos grupos lo definen por el monto de la pérdida hemática, tal es el caso del estudio epidemiológico CONAREC III (Consejo Argentino de Residentes de Cardiología), en que se reconoció una incidencia del 16%, definido como un sangrado superior a 1.200 ml en las primeras 12 horas, o 300 mL/hora en las primeras tres horas. Otros estudios hallaron una incidencia de 3-7% definiéndolo por la necesidad de transfundir 10 o más unidades de glóbulos rojos.

Si bien parecería conveniente contar con una definición uniforme del sangrado excesivo, mas que ello es útil establecer las variables relacionadas con el mismo: relación con el tiempo de la cirugía, velocidad de la pérdida, etc. Los autores utilizan como criterio de sangrado excesivo un sangrado total de 24 horas mayor a 1.200 ml y/o horario superior a 100 ml en las primeras 12 horas, o 500 ml en la primera hora. Se debe tener en cuenta que un sangrado profuso en la primera hora puede ser el resultado de la acumulación de sangre en el mediastino, por eso es necesario tener en cuenta el ritmo, además del monto. Por otra parte, si el sangrado tiende a disminuir, la actitud médica será diferente a que si la hemorragia es persistente.

Es importante destacar que las alteraciones en los análisis de laboratorio de coagulación en ausencia de sangrado excesivo no requieren corrección, aunque sí merecen una observación atenta.

Etiología. Las causas de sangrado excesivo pueden clasificarse en mecánicas y/o médicas. En general se acepta que la proporción es similar. Los sangrados mecánicos son la consecuencia de defectos en la hemostasia quirúrgica, suturas extensas, o un pequeño vaso que pasó inadvertido durante el cierre del tórax. Son factores predisponentes la cirugía torácica previa y la irradiación torácica, ya que ambas generan extensas áreas de fibrosis y tejidos de neoformación con la consiguiente dificultad técnica, y la amplia superficie cruenta generada por el nuevo acto operatorio. Otras causas corresponden a los accidentes quirúrgicos. El tratamiento será quirúrgico.

La circulación extracorpórea, la hemodilución y la hipotermia producen una serie de alteraciones hematológicas que dan origen al sangrado excesivo de causa médica. Se admite que un paciente sometido a cirugía con circulación extracorpórea de menos de dos horas de duración, no complicado, y sin efectos de antiagregantes plaquetarios, presentará un sistema de coagulación que, aunque alterado, podrá mantener una hemostasia satisfactoria.

En la mayoría de los casos el sangrado médico se pone de manifiesto cuando: a) no se han suspendido adecuadamente los antiagregantes plaquetarios, b) se opera en estado de fibrinólisis (tratamiento del infarto de miocardio), c) existe una coagulopatía preexistente no detectada, aun con un análisis normal en el preoperatorio, d) se necesita un tiempo de circulación extracorpórea prolongado, e) el paciente presenta síndromes que se asocian con hipoperfusión sistémica, f) la cirugía es por endocarditis infecciosa o para la corrección de una cardiopatía congénita cianótica.

Otra de las causas frecuentes es el llamado rebote heparínico. La circulación extracorpórea necesita de la anticoagulación con heparina debido a la continua formación de trombina en el circuito. Al finalizar el *bypass* cardiopulmonar se utiliza protamina para neutralizar a la heparina. La heparina, que fue captada por los tejidos, se libera cuando el tiempo de acción de la protamina ha cesado. A ello se debe agregar el retorno de sangre heparinizada obtenida del campo quirúrgico. Ambas circunstancias determinan un exceso de heparinemia que puede producir un sangrado excesivo.

Muchos sangrados comienzan siendo mecánicos y la acumulación progresiva de coágulos determina el consumo de factores transformándose finalmente en un sangrado mixto. Por lo expresado, y ante la sospecha de un sangrado mecánico, una exploración quirúrgica temprana reducirá los riesgos derivados de la hemorragia. En el 35 al 100% de los casos sometidos a reexploración se encuentra una causa corregible quirúrgicamente de sangrado, aunque en algunas series se ha comprobado la presencia de una coagulopatía concomitante en más del 80% de los pacientes.

Diagnóstico

- *Efecto de la heparina:*
Se demuestra por un tiempo parcial de tromboplastina (aPTT) prolongado y/o un tiempo de coagulación activado (TCA) también prolongado, estando habitualmente presente en los primeros momentos del postoperatorio. Los otros parámetros de laboratorio suelen ser normales. El tratamiento específico es la administración de sulfato de protamina.
- *Trombocitopenia:*
Se debe a la destrucción y consumo de las plaquetas durante el *bypass* cardiopulmonar. En ausencia de otras anomalías se trata con transfusión plaquetaria. La trombocitopenia puede ser inducida por la presencia de

anticuerpos heparina-dependientes, asociándose con trombosis arterial.

- *Tromboastenia:*
El número plaquetario es normal, pero la formación del coágulo es inadecuada. Esto puede ser documentado por el tiempo de sangría o midiendo la agregación plaquetaria. Este efecto cualitativo de la agregación puede ser consecuencia de la circulación extracorpórea o debido a la terapia antiagregante previa. La aspirina se une a las plaquetas en forma irreversible, por lo que se hace necesario suspender su administración al menos siete días antes de la cirugía.

La desmopresina ha sido utilizada como una opción terapéutica, aunque con escasos resultados en las investigaciones clínicas. El tratamiento de elección sigue siendo la infusión de plaquetas. Las dosis subterapéuticas de crioprecipitados también pueden mejorar la función plaquetaria.

- *Déficit de factores:*
Es un desorden que se manifiesta por la prolongación del tiempo de protrombina (TP) o del aPTT. Los déficit de factores II, V, VII y X prolongan el TP; los déficit de VIII y IX prolongan el aPTT, y las prolongaciones combinadas -TP y aPTT- son el resultado de los déficit de los factores II, V o X.

Esto se debe a desórdenes genéticos específicos, terapia con dicumarínicos, hemodilución, defibrinación o consumo durante una coagulación intravascular diseminada.

El tratamiento incluye el uso de factores específicos, plasma fresco congelado o crioprecipitados.

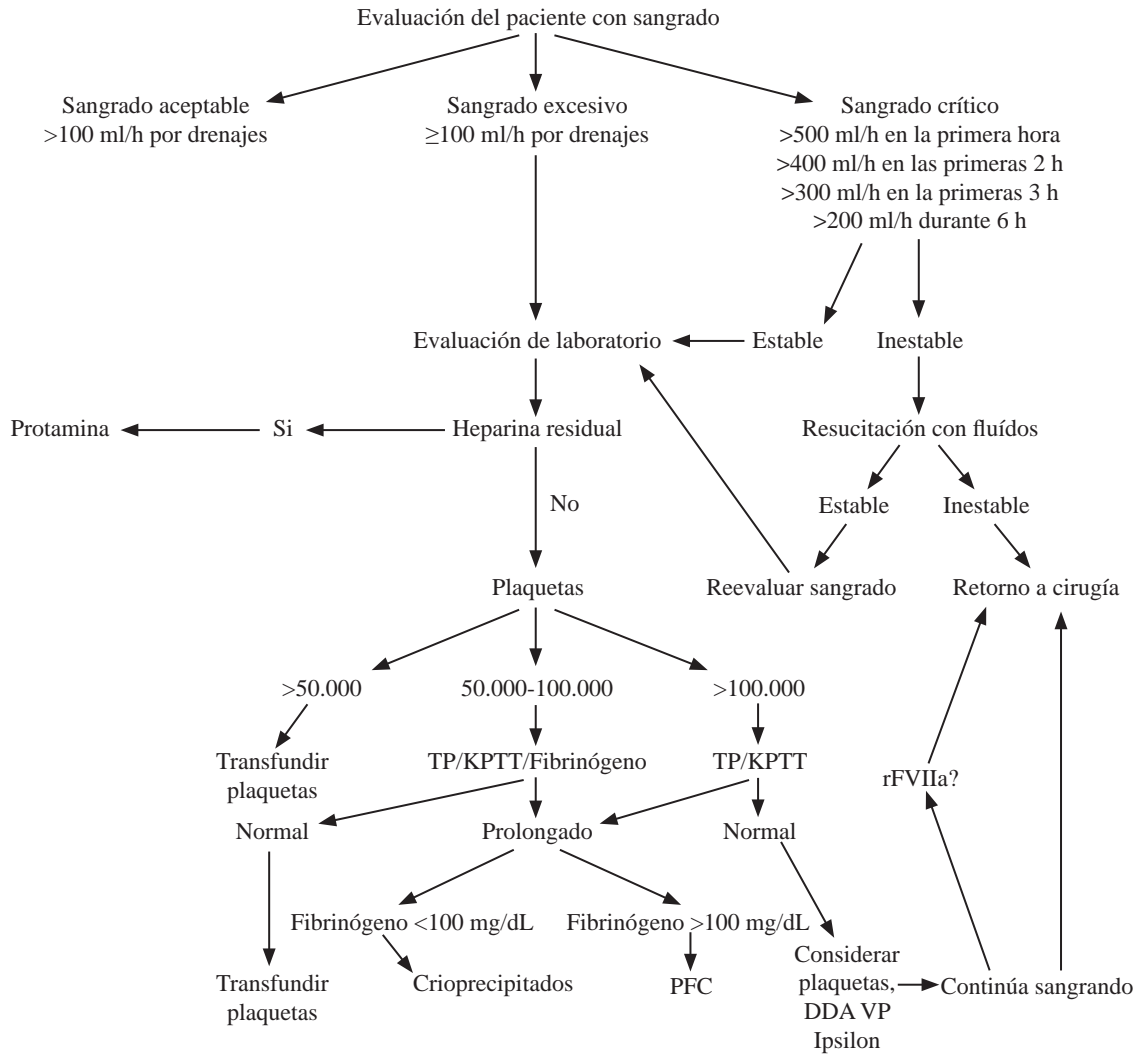
- *Coagulación intravascular diseminada:*
Debido a la intensa anticoagulación utilizada durante la circulación extracorpórea, este síndrome rara vez se produce en la cirugía cardíaca. Los hallazgos de laboratorio incluyen la prolongación del tiempo de protrombina, plaquetopenia, hipofibrinogenemia y presencia de dímero D circulante. El proceso se autoperpetúa y se asocia con trombosis intravascular.

El tratamiento, además de la corrección del defecto hemodinámico subyacente, podrá incluir el empleo de heparina.

- *Fibrinógeno)lisis:*
Estrictamente hablando, este proceso resulta de la activación del sistema fibrinolítico por el *bypass* cardiopulmonar o el uso de drogas trombolíticas, específicamente estreptokinasa. Se manifiesta por anomalías en el TP, aPTT, tiempo de coagulación, número de plaquetas y nivel de fibrinógeno. Los productos de degradación de este último están elevados. La terapia de reemplazo debe incluir plasma fresco o crioprecipitados y plaquetas, y el éxito depende de la eliminación del activador del plasminógeno. También se puede utilizar terapia antifibrinolítica con ácido ϵ -aminocaproico.

Prevención

Es obvio reconocer que la mejor prevención del sangrado postoperatorio es el empleo de una metódica técnica quirúrgica. Reiteradamente se ha informado de los efectos sobre el pronóstico de las transfusiones de sangre. Gorman Koch y col., recientemente, han comprobado que la transfusión de glóbulos concentrados luego de la cirugía de revascularización coronaria se asocia con un aumento dosis dependiente del riesgo de complicaciones postoperatorias cardíacas, infecciones serias, fallo renal, complicaciones neurológicas, morbilidad total, prolongado soporte ventilatorio y mortalidad



TP: tiempo de protrombina; KPTT: tiempo de cefalina kaolín; PFC: plasma fresco congelado; DDAVP: desmopresina; rFVIIa: factor VIIa recombinante activado

Tabla 39/9. Algoritmo para la evaluación y manejo de pacientes con sangrado luego de cirugía con circulación extracorpórea.

intra-hospitalaria. Esta asociación continúa siendo elevada luego de ajustar para otros factores de riesgo asociados con evolución adversa luego de esta cirugía. Si bien a partir de estos estudios es imposible eliminar la posibilidad de que los requerimientos transfusionales sean un marcador de pacientes más graves o de cirugías más extensas, los resultados sugieren que las transfusiones deben ser evitadas toda vez que sea posible.

Se han investigado múltiples estrategias farmacológicas para disminuir el sangrado postoperatorio. Recientemente, Levi y col. realizaron un metaanálisis de las mismas, concluyendo que la frecuencia de reexploraciones quirúrgicas disminuye con el tratamiento con aprotinina y con análogos de la lisina. El tratamiento con desmopresina, por su parte, si bien se asocia con una ligera disminución en la frecuencia de reexploraciones, produce un incremento de 2,4 veces en el riesgo de infarto de miocardio perioperatorio. Niemi y col., por su parte, han comprobado que los expansores plasmáticos gelatina y almidones, pero no la albúmina, modifican la hemostasia luego de la cirugía cardíaca. El empleo de dosis elevadas de estos expansores podría afectar la coagulación en un grado tal que aumenta el riesgo de sangrado.

Tratamiento

En la Fig. 39/9 se indica una secuencia racional para el manejo de los pacientes con sangrado posoperatorio en cirugía cardíaca.

El tratamiento de los trastornos médicos de la coagulación que siguen a la cirugía con circulación extracorpórea incluyen la administración específica de hemoderivados según el defecto observado en el coagulograma. Los hemoderivados posibles de ser utilizados son el plasma fresco congelado (PFC), que aporta virtualmente todos los factores de coagulación excepto plaquetas, los crioprecipitados, que aportan factor VIII y fibrinógeno, los concentrados de plaquetas y los concentrados de glóbulos rojos.

Concentrado de glóbulos rojos. Es el tratamiento de elección cuando se necesita aumentar el número de hematíes con escaso incremento en el volumen circulante. Se debe recordar que cada unidad tiene un hematocrito aproximado de 66%.

Concentrado de plaquetas. Los concentrados de plaquetas son preparados de unidades de sangre entera anticoagulada tomadas al azar. Contienen un promedio de $5,5 \times 10^{10}$ plaquetas. Habitualmente se transfunde una unidad por cada 10 Kg de peso. Se debe tener en cuenta que hasta un tercio de

los donantes han recibido antiagregantes plaquetarios, por lo tanto el recuento plaquetario antes y después de la transfusión no reflejará necesariamente la actividad funcional.

Plasma fresco congelado. El plasma fresco congelado contiene todos los factores de la coagulación incluyendo los Factores V y VIII, y 250-400 mg de fibrinógeno. Habitualmente está disponible luego de un período de descongelamiento de 45 minutos.

Crioprecipitados. La transfusión de crioprecipitados rara vez es necesaria si la concentración de fibrinógeno es superior a 150 mg/dL. La transfusión de crioprecipitados está indicada: 1) cuando la concentración de fibrinógeno es menor de 80-100 mg/dL en presencia de excesivo sangrado microvascular; 2) para corregir un sangrado microvascular excesivo en un paciente que ha recibido transfusión masiva y no se dispone de un dosaje de fibrinógeno; y 3) pacientes con deficiente congénita de fibrinógeno. Los pacientes con enfermedad de von Willebrand deben ser tratados con concentrados específicos si están disponibles; en caso contrario, está indicado el empleo de crioprecipitados. Cada unidad de crioprecipitado contiene 150-250 mg de fibrinógeno. Cada unidad de plasma fresco congelado contiene 2 a 4 mg de fibrinógeno por mililitro, por lo que una unidad de plasma fresco congelado provee una cantidad equivalente de fibrinógeno al de dos unidades de crioprecipitado.

Factor VIIa recombinante. Recientemente se ha propuesto el empleo del factor VIIa recombinante en pacientes con sangrado excesivo no controlable con otras medidas terapéuticas. La dosis ha sido variable, ya que la mayoría de las comunicaciones hacen referencia a casos individuales. Es discutible su empleo en pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria, por el riesgo potencial de trombosis.

COMPLICACIONES RENALES

En general, se acepta como diagnóstico de IRA postoperatoria la reducción de la diuresis a menos de 0,5 mL/Kg/h. con elevación del 50% o 100% de la creatinemia registrada en el preoperatorio. Ryckwaert y col., sin embargo, comprobaron que un aumento del 20% en la creatinina plasmática dentro de los primeros tres días luego de la cirugía parece ser clínicamente relevante, debido a que este criterio permite discriminar dos poblaciones de pacientes con evoluciones postoperatorias significativamente diferentes.

Dependiendo de la definición utilizada para la disfunción renal, entre el 3 y el 30% de los pacientes pueden desarrollar una declinación transitoria de la función renal luego de la cirugía cardíaca, pero la insuficiencia renal aguda postoperatoria que requiere diálisis es rara, afectando al 1 al 3% de los pacientes. Ryckwaert y col. comprobaron que la incidencia de un aumento moderado de la creatinina inmediatamente después de la cirugía cardíaca afecta al 15,6% de los pacientes. Esta complicación se produce más frecuentemente en combinación con otras fallas orgánicas, la asociación de las cuales agrava la mortalidad y la morbilidad luego de la cirugía cardíaca.

La IRA ha sido asociada a deterioro de la función renal preoperatoria, edad avanzada, diabetes, circulación extracorpórea prolongada, clampeo aórtico prolongado y deterioro de la función ventricular preoperatoria y postoperatoria. Se ha relacionado también con el uso previo a la cirugía cardíaca de sustancias iónicas de contraste, aminoglucósidos e ibuprofeno, en particular en pacientes depletados de sodio o con enfermedad vascular renal. Efectos similares han sido descritos con el empleo de los inhibidores de la enzima

convertidora de la angiotensina. Otra fuente de isquemia renal podría ser el embolismo de placas a partir de la aorta proximal. Recientemente, Kevin Hix y col. han comprobado que la cirugía sin bomba se asocia con un menor riesgo de desarrollo de insuficiencia renal, lo cual sería uno de los factores que ofrecería una ventaja en términos de sobrevivencia a los pacientes operados con esta técnica.

Evidencias recientes sugieren que la respuesta inflamatoria aguda desempeña un rol crítico en la fisiopatología de la insuficiencia renal que sigue a la cirugía cardíaca. En un estudio que examinó marcadores de activación celular durante la circulación extracorpórea, los pacientes que presentaron insuficiencia renal aguda luego del procedimiento exhibieron una expresión significativamente mayor de los receptores de adhesión de neutrófilos CD11b, así como alto recuento de polimorfonucleares circulantes.

La hipovolemia y el síndrome de bajo gasto cardíaco se asocian usualmente con oliguria que se resuelve corrigiendo la causa. Los episodios reiterados de hipotensión o de presión arterial en el límite inferior de lo normal en pacientes hipertensos o con función renal limítrofe pueden desencadenar IRA. En el postoperatorio de cirugía cardíaca se han hallado causas iatrogénicas en más de la mitad de los casos de IRA.

La mortalidad de la falla renal postoperatoria está relacionada estrechamente con la falla de otros órganos y sistemas más que con la falla renal por sí. La mortalidad de la insuficiencia renal que requiere diálisis se encuentra en el rango de mortalidad para otras patologías; la misma no ha mejorado en años recientes, aunque la incidencia de falla renal ha disminuido. A través de un gran estudio que incluyó 42.773 pacientes a lo largo de siete años, Chertow y col. demostraron una relación estadísticamente significativa entre la insuficiencia renal aguda y la mortalidad precoz luego de la cirugía cardíaca. La insuficiencia renal aguda afectó al 1,1% de los pacientes, con una mortalidad total del 63,7% en estos pacientes en comparación con el 4,3% para los pacientes sin esta complicación. Es cuestionable que esta mortalidad se deba a la insuficiencia renal por sí, admitiéndose que ella está más relacionada con la falla pluri-organar que con la falla renal.

No hay hasta el momento ningún estudio que establezca la utilidad del empleo profiláctico de drogas para evitar esta complicación. Es importante evitar el uso próximo a la cirugía de sustancias iónicas iodadas o de aminoglucósidos, así como reconocer y tratar los episodios de hipotensión.

El tratamiento de la oliguria es el de la corrección de la causa, optimizando las cargas ventriculares o utilizando inotrópicos, y recurriendo a un catéter de flotación si fuera necesario.

El empleo de furosemida y/o dopamina en dosis bajas es el paso siguiente. Las dosis de furosemida pueden llegar a ser tan elevadas como 0,7 mg/min. El uso de dopamina en "dosis diuréticas", si bien se ha generalizado, no ha demostrado modificar el pronóstico de los pacientes con oliguria.

En pacientes con insuficiencia renal preoperatoria, una medida terapéutica posible es la implementación temprana de una técnica de reemplazo renal. Los estudios realizados muestran una mejoría en el intercambio gaseoso, en la estabilidad hemodinámica, en el control de la azotemia, en la sobrecarga de fluidos y en el soporte nutricional, especialmente en pacientes con fallo renal y de otros órganos. Sin embargo, los estudios no han demostrado una mejoría en la mortalidad.

Según Eagle y col., de los pacientes que desarrollan

disfunción renal postoperatoria, definida como un nivel de creatinina sérica $>2,0$ mg/dl o un aumento en los niveles basales de creatinina de $>0,7$ mg/dl, el 18% requerirá diálisis. Se debe tener en cuenta que de los pacientes con un nivel de creatinina preoperatoria $>2,5$ mg/dl, el 40 al 50% requerirá diálisis. Varios estudios han demostrado que la implementación de una diálisis temprana para mantener una uremia de alrededor de 70 mg/dl mejora la sobrevida. La diálisis está indicada con cifras de creatininemia de 8 a 10 mg/dl, siempre que otra indicación no adelante la indicación del procedimiento, tal el caso del edema pulmonar, la acidosis metabólica, la hiperpotasemia u otras. La hemodiálisis puede ser mal tolerada en pacientes con compromiso hemodinámico. El uso de hemofiltración o de hemodiafiltración se asocia con mejor tolerancia hemodinámica.

LA RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA Y LA DISFUNCIÓN MULTIORGÁNICA

Desde hace tiempo se ha reconocido que la cirugía cardiovascular se acompaña frecuentemente de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS). Si alcanza una severidad suficiente, la SIRS puede conducir a la disfunción orgánica múltiple (DOM).

Diagnóstico. En el año 1991 representantes del Colegio Americano de Especialistas de Tórax y de la Sociedad de Medicina Crítica de los Estados Unidos de América (American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine), establecieron en una reunión de consenso, la definición del SRIS de cualquier origen. Sin duda uno de los objetivos principales fue diferenciar el SRIS que acompaña a la sepsis del producido por etiologías no infecciosas. Llamativamente, no fue mencionada la cirugía cardiovascular como causa del síndrome.

Los criterios diagnósticos propuestos fueron la presencia de más de una de las siguientes manifestaciones:

1. Temperatura corporal mayor de 38°C o menor de 36°C .
2. Frecuencia cardiaca mayor de 90 latidos/minuto.
3. Frecuencia respiratoria mayor de 20 respiraciones/minuto o PaCO_2 menor de 32 mmHg.
4. Número de leucocitos en sangre mayor de $12.000/\text{mm}^3$ o menor de $4.000/\text{mm}^3$, o más de 10% de formas inmaduras.

Las manifestaciones anteriores no debían ser causadas por anomalías previamente reconocidas, como neutropenia por quimioterápicos, taquicardia por cardiopatía, etc. Se debe tener presente que varias de las condiciones precedentes ocurren en los pacientes sometidos a cirugía cardiaca por otras razones, tales como la enfermedad cardiaca subyacente (taquicardia en la insuficiencia cardiaca) o la técnica de la cirugía y la anestesia cardiovascular (hipotermia, alteraciones respiratorias, necesidad de asistencia respiratoria mecánica, etc.). Por ello es que dichos criterios diagnósticos tendrán menor sensibilidad y especificidad cuando sean aplicados a este tipo particular de pacientes. Desafortunadamente no se han establecido criterios de SRIS para el postoperatorio inmediato de cirugía cardiovascular.

Con respecto al Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple (DOM), el mismo también fue definido en la Conferencia de Consenso del año 1991 como: "La presencia de alteraciones de las funciones orgánicas en un paciente agudamente enfermo, en el cual la homeostasis no puede ser mantenida sin intervenciones terapéuticas". No se propusieron, pero se solicitaron para el futuro, criterios universalmente aplicables para cuantificar la disfunción de cada órgano en particular. Por su importancia en los pacientes críticos, el Síndrome

de disfunción orgánica múltiple se analiza en un capítulo especial en el Módulo de Injurias traumáticas.

Es interesante que una de las disfunciones orgánicas más difícil de definir es la cardiaca, habiéndose utilizado para este propósito la frecuencia cardiaca, la presión arterial media, la necesidad de inotrópicos, el nivel de lactato sérico y hasta una ecuación que relaciona la frecuencia cardiaca con la presión arterial y la presión venosa central.

Etiopatogenia. En el SRIS que acompaña a la cirugía cardiovascular se ha incriminado como responsable en forma constante a la circulación extracorpórea. Sin embargo, la comparación de los niveles de mediadores inflamatorios, así como la evolución, en pacientes sometidos a cirugía con circulación extracorpórea y sin bomba revelan que, mientras el circuito representa sin dudas un potente estimulante, la cirugía también desempeña un rol mayor en la estimulación de la activación celular y en la asociada respuesta inflamatoria. También es evidente que existe una gran variabilidad individual en la respuesta inflamatoria modulada genéticamente y en la vulnerabilidad específica de los distintos órganos.

Otras variables que afectan la magnitud de la respuesta inflamatoria incluyen los biomateriales en contacto con la sangre, la cobertura de las superficies no biológicas, la endotoxemia, la temperatura, el tiempo de clampeo aórtico, la reperfusión miocárdica, el uso de esteroides, de antioxidantes y de inhibidores de proteasas.

La reacción inflamatoria que se produce en la cirugía cardiovascular está determinada por la activación de múltiples mediadores endógenos, incluyendo el sistema de activación de contacto de la coagulación, el sistema del complemento, el endotelio vascular, los neutrófilos y los monocitos. Además, un gran número de sustancias vasoactivas son producidas o afectadas por la circulación extracorpórea y la cirugía cardiaca (Tabla 39/7). Estas sustancias producen edema, deprimen la contractilidad miocárdica y generan cambios en la resistencia vascular en diferentes territorios.

Las citoquinas y quemoquinas son importantes reguladores de la respuesta inflamatoria. En que medida las mismas son dañosas o protectoras depende de su concentración, el tipo de receptor y células sobre las que actúan, y el balance entre citoquinas pro y antiinflamatorias. Aunque esenciales para la defensa normal del huésped, el aumento de la producción de citoquinas es un componente importante de la RIS y contribuye al desarrollo de la falla pluriparenquimatosa. Si bien cada célula nucleada puede producir citoquinas en respuesta a la injuria tisular, los sitios de mayor síntesis de citoquinas durante la circulación extracorpórea son los leucocitos, macrófagos y células endoteliales.

Las citoquinas proinflamatorias importantes en la regulación de la respuesta inflamatoria inducidas por la circulación extracorpórea son el $\text{TNF}\alpha$, IL-6, IL-8, IL-1 e IL-2. Aunque no confirmado en todos los estudios, se ha observado un significativo incremento en el $\text{TNF}\alpha$ durante y luego de la circulación extracorpórea, especialmente luego de soltar el clamp aórtico. Tannus y col. comprobaron que la presencia de un nivel elevado de factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF) en el preoperatorio se asocia con una mayor incidencia de disfunción orgánica en el posoperatorio. Las citoquinas antiinflamatorias liberadas en respuesta a la circulación extracorpórea incluyen la IL-10, IL-1ra, y el factor de crecimiento celular TGF-3. La IL-10 suprime la producción de citoquinas proinflamatorias y estimula la liberación del IL-1ra. El TGF-3 puede contribuir al deterioro de la función inmune en pacientes sometidos a circulación extracorpórea inhibiendo la acti-

Tabla 39/7. Sustancias vasoactivas producidas o alteradas por la circulación extracorpórea.

Epinefrina	Hormonas tiroideas	Factor activador de plaquetas
Norepinefrina	Electrolitos	Prostaciclina
Renina	Complemento	Tromboxano A ₂
Angiotensina II	Complejo terminal del complemento	Prostaglandina E ₂
Glucagón		Histamina
Vasopresina	Radicales libres del oxígeno	Oxido nítrico
Aldosterona	Enzimas lisosómicas	Endotelina 1
Factor natriurético auricular	Proteasas, catepsinas	Serotonina
	Leukotrienos e interleuquinas	

vación y proliferación de varias células inmunes.

La inflamación y la coagulación están íntimamente relacionadas en cuanto a sus mecanismos de activación. La inflamación sobre-regula la expresión microvascular del factor tisular, el que desencadena la activación de la coagulación; y la expresión microvascular del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), que inhibe la activación de la fibrinólisis. La inflamación también subregula las proteínas anticoagulantes naturales tales como la proteína C, proteína S, trombomodulina y antitrombina. Estas proteínas anticoagulantes son particularmente activas a nivel de la microcirculación. Estas respuestas inflamatorias pueden resultar en lesión isquémica debido a trombosis microvascular. Diversos estudios sugieren que la trombosis microvascular podría ser un mecanismo importante a partir del cual la inflamación desencadena lesión orgánica. Dixon y col., recientemente han comprobado una activación de la coagulación en asociación con disfunción orgánica, en pacientes sometidos a cirugía cardíaca. Pappalardo y col. han evaluado el empleo de dosis mayores de heparina que las utilizadas habitualmente para controlar la respuesta coagulación-inflamación durante la circulación extracorpórea, consiguiendo una mejor preservación del sistema de coagulación con menor formación de trombina, pero sin influencia sobre la liberación de citoquinas proinflamatorias.

Signos clínicos. Se mencionan a continuación algunos signos frecuentemente presentes en los pacientes sometidos a cirugía con circulación extracorpórea y que podrían ser atribuidos al SRIS.

1. Fiebre.
2. Leucocitosis.
3. Hipotensión arterial con presiones de llenado ventricular bajas que requieren infusión de líquidos y frecuentemente de vasoconstrictores.
4. Edema intersticial generalizado evidenciable en piel, conjuntivas, pulmón, y por un balance hídrico acumulativo positivo.
5. Volumen minuto cardíaco elevado y resistencia vascular sistémica disminuida.
6. Niveles elevados de ácido láctico.
7. Consumo de oxígeno y producción de anhídrido carbónico elevados.

Prevención. A medida que se avanza en la comprensión de la etiopatogenia de este síndrome, surgen distintas propuestas de intervenciones destinadas a prevenir la aparición del mismo.

Algunos investigadores han encontrado que medidas farmacológicas como el empleo de corticoides y aprotinina producen disminución de la activación de la cascada inflamatoria y de las interleuquinas circulantes. Sin embargo, hasta el momento no hay evidencia contundente de beneficio clínico con estas intervenciones.

Ha surgido una nueva línea de estudio con el empleo de los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A reductasa, conocidos como estatinas. Chello y col., demostraron que el tratamiento con atorvastatina por tres semanas resulta en una disminución significativa en los niveles séricos de citoquinas proinflamatorias IL-8 e IL-6 medidos en las primeras horas del postoperatorio de cirugía cardíaca con circulación extracorpórea, así como una disminución en la expresión del receptor de neutrófilos CD11b, con la consecuente reducción en la adherencia a células endoteliales en puentes venosos. Se especula que la respuesta inflamatoria aguda podría ser afectada en forma favorable con el tratamiento por corto tiempo con dosis terapéuticas de atorvastatina.

La mejora en la técnica quirúrgica, con realización de operaciones cortas, con el menor monto posible de isquemia miocárdica, mínima pérdida y necesidad de reposición de sangre, el tratamiento precoz de las infecciones, el mantenimiento de un balance hidroelectrolítico satisfactorio y la rápida recuperación de la temperatura corporal en el postoperatorio inmediato, sin dudas contribuyen a la prevención del Síndrome de Respuesta Inflamatoria.

Se lograron avances importantes en el control de la respuesta inflamatoria con la mejora de los materiales utilizados durante la circulación extracorpórea, como los circuitos recubiertos con heparina, que mejoran la biocompatibilidad, con disminución de la activación del complemento, granulocitos y plaquetas. Otra técnica promisoriosa es el empleo de ultrafiltración durante el procedimiento de circulación extracorpórea.

Tratamiento. No existe en la actualidad un tratamiento etiológico específico del SIRS y de la DOM. Las intervenciones que se llevan a cabo están enfocadas a limitar el monto de la inflamación y a asegurar una perfusión tisular adecuada para evitar la aparición o progresión de falla orgánica.

El tratamiento de cada falla orgánica en particular se trata en los capítulos correspondientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Andersson B., Nilsson J., Brandt J.: Gastrointestinal complications after cardiac surgery. *British J Surg* 92:326-2005
- Asimakopoulos G., Smith P., Ratnatunga C.: Lung injury and acute respiratory distress syndrome after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 68:1107-1999
- Baskett R., MacDougall C., Ross D.: Is mediastinitis a preventable complication? A 10-year review. *Ann Thorac Surg* 67:462-1999
- Benlolo S., Mateo J., Raskine L.: Sternal puncture allows an early diagnosis of poststernotomy mediastinitis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 125:611-2003
- Bernstein A., Parsonnet V.: Bedside estimation of risk as an aid for decision-making in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 69:823-2000
- Bradley D., Creswell L., Hogue C.: Pharmacologic prophylaxis. American College of Chest Physicians Guidelines for the prevention and

- management of posoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *Chest* 128:39S-2005
- Bucerius J., Gummert J., Borger M.: Stroke after cardiac surgery: a risk factor analysis of 16,184 consecutive adult patients. *Ann Thorac Surg* 75:472-2003
- Budeus M., Hennersdorf M., Perings S.: Amiodarone prophylaxis for atrial fibrillation of high risk patients after coronary bypass grafting: a prospective, double blinded, placebo controlled, randomized study. *Europ Heart J* 27:1584-2006
- Chertow G., Levy E., Hammermeister K.: Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med* 104:343-1998
- Carcoana O., Mathew J., Davis E.: Mannitol and dopamine in patients undergoing cardiopulmonary bypass: a randomized clinical trial. *Anesth Analg* 97:1222-2003
- Carr J., Sellke F., Fey M.: Implementing tight glucose control after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 80:902-2005
- Chello M., Patti G., Candura D.: Effects of atorvastatin on systemic inflammatory response after coronary bypass surgery. *Crit Care Med* 34:660-2006
- Cooper W., O'Brien S., Thourani V.: Impact of renal dysfunction on outcomes of coronary artery bypass surgery. Results from the Society of Thoracic Surgeons National Adult Cardiac Database. *Circulation* 113:1063-2006
- Croal B., Hillis G., Gibson P.: Relationship between postoperative cardiac troponin I levels and outcome of cardiac surgery. *Circulation* 114:1468-2006
- Dixon B., Santamaria J., Campbell D.: Coagulation activation and organ dysfunction following cardiac surgery. *Chest* 128:229-2005
- Eagle K., Guyton R.: ACC/AHA Guidelines for coronary artery bypass graft surgery: executive summary and recommendations. *Circulation* 100:1464-1999
- Edmund L.: Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 66 (Suppl):S12-1998
- Epstein A., Alexander J., Gutterman D.: Anticoagulation. American College of Chest Physicians Guidelines for the prevention and management of posoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *Chest* 128:24S-2005
- Ferraris V., Ferraris S., Singh A.: Operative outcome and hospital cost. *J Thorac Cardiovasc Surg* 593-1998
- Filsoufi F., Rahmanian P., Castillo J.: Predictors and outcome of gastrointestinal complications in patients undergoing cardiac surgery. *Ann Surg* 246:323-2007
- Fowler V., O'Brien S., Muhlbaier L.: Clinical predictors of major infections after cardiac surgery. *Circulation* 112(9 Suppl):I358-2005
- Gandhi G., Nuttall G., Abel M.: Intraoperative hyperglycemia and perioperative outcomes in cardiac surgery patients. *Mayo Clin Proc* 80:862-2005
- Gillies M., Bellomo R., Doolan L.: Inotropic drug therapy after adult cardiac surgery: a systematic literature review. *Critical Care* 9:266-2006
- Glance L., Osler T.: Comparing outcomes of coronary artery bypass surgery: is the New York Cardiac Surgery Reporting System model sensitive to changes in case mix? *Crit Care Med* 29:2090-2001
- Gorman Koch C., Li L., Duncan A.: Morbidity and mortality risk associated with red blood cell and blood-component transfusion in isolated coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med* 34:1608-2006
- Gravley G.: Update on cardiopulmonary bypass. *Curr Opin Anaesthesiol* 14:11-2001
- Grupo de trabajo sobre definiciones del comité de Recuperación Cardiovascular y Perfusión Extracorpórea. Consensos Institucionales: Primer Consenso de Definiciones en recuperación cardiovascular. *Rev Fed Arg Cardiol* 33:119-2004
- Gummert J., Barten M., Hans C.: Mediastinitis and cardiac surgery--an updated risk factor analysis in 10,373 consecutive adult patients. *Thorac Cardiovasc Surg* 50:87-2002
- Guru V., Omura J., Alghamdi A.: Is blood superior to crystalloid cardioplegia? A meta-analysis of randomized clinical trials. *Circulation* 114(Suppl I):I-331-2006
- Hannan E., Racz M., Walford G.: Predictors of readmission for complications of coronary artery bypass graft surgery. *JAMA* 290:773-2003
- Harbarth S., Samore M., Lichtenberg D.: Prolonged antibiotic prophylaxis after cardiovascular surgery and its effect on surgical site infections and antimicrobial resistance. *Circulation*. 101:2916-2000
- Heidecker J., Sahn S.: The spectrum of pleural effusions after coronary artery bypass grafting surgery. *Clin Chest Med* 27:267-2006
- Hess P.: Systemic inflammatory response to coronary artery bypass graft surgery. *Am J Health Syst Pharm*. 62(18 Suppl 4):S6-2005
- Higgins T.: Quantifying risk and assessing outcome in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 12:330-1998
- Hillis G., Croal B., Buchan K.: Renal function and outcome from coronary artery bypass grafting. *Circulation* 113:1056-2006
- Hogue C., Creswell L., Gutterman D.: Epidemiology, mechanisms, and risks. American College of Chest Physicians Guidelines for the prevention and management of posoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *Chest* 128:9S-2005
- Hogue C., Palin C., Arrowsmith J.: Cardiopulmonary bypass management and neurologic outcomes: an evidence-based appraisal of current practices. *Anesth Analg* 103:21-2006
- Holmes C.: Vasoactive drugs in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care*. 11:413-2005
- Investigadores ESMUCICA. Estudio multicéntrico de cirugía cardíaca. Pacientes coronarios. *Rev Argent Cardiol*.67:605-1999
- Investigadores ESMUCICA. Estudio Multicéntrico de Cirugía Cardíaca. Pacientes valvulares. *Rev Argent Cardiol*.69:68-2001
- Jochberger S., Wenzel V., Dunser M.: Arginine vasopressin as a rescue vasopressor agent in the operating room. *Curr Opin Anaesthesiol* 18:396-2005
- Johan D.: Amiodarone prophylaxis reduces major cardiovascular morbidity and length of stay after cardiac surgery: A meta-analysis. *Ann Intern Med* 143:327-2005
- Kalavrouziotis D., Buth K., Ali I.: The impact of new-onset atrial fibrillation on in-hospital mortality following cardiac surgery. *Chest* 131:833-2007
- Kawahito K., Adachi H., Yamaguchi A.: Preoperative risk factors for hospital mortality in acute type A aortic dissection. *Ann Thorac Surg*. 71:1239-2001
- Kevin Hix J., Thakar C., Katz E.: Effect of off-pump coronary artery bypass graft surgery on postoperative acute kidney injury and mortality. *Crit Care Med* 34:2979-2006
- Kirsh M.: Brachial plexus injury following median sternotomy incision. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 11: 315-1971
- Kneebone A., Luszcz M., Baker R.: A syndromal analysis of neuropsychological outcome following coronary artery bypass graft surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76:1121-2005
- Koster A., Fischer T., Praus M.: Hemostatic activation and inflammatory response during cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 97:837-2002
- Krinsley J.: Perioperative glucose control. *Curr Opin Anaesthesiol* 19:111-2006
- Krismer A., Dunser M., Lindner K.: Vasopressin during cardiopulmonary resuscitation and different shock states: a review of the literature. *Am J Cardiovasc Drugs* 6:51-2006
- Labriola C., Siro-Brigiani M., Carrata F.: Hemodynamic effects of Levosimendan in patients with low-output heart failure after cardiac surgery. *Int J Clin Pharmacol Ther* 42:204-2004
- Lema G., Canessa R., Urzua J.: Renal preservation in cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 11:9-1998
- Levi M., Cromheecke M., de Jonge E.: Pharmacological strategies to decrease excessive blood loss in cardiac surgery: a meta-analysis of

- clinically relevant trials. *Lancet* 354:1940-1999
- Levin R., Degrange M., Bruno G.: Methylene blue reduces mortality and morbidity in vasoplegic patients after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 77:496-2004
- Likosky D., Marrin C., Caplan L.: Determination of etiologic mechanisms of strokes secondary to coronary artery bypass graft surgery. *Stroke* 34:2830-2003
- Lutwick L., Vaghjimal A., Connolly M.: Postcardiac surgery infections. *Crit Care Clin* 14:221-1998
- Maganti D., Rao V., Borger M.: Predictors of low cardiac output syndrome after isolated aortic valve surgery. *Circulation*;112[suppl I]:I-448-2005
- Maisel W., Rawn J., Stevenson W.: Atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann Intern Med* 135:1061-2001
- Martinez E., Bass E., Zimetbaum P.: Pharmacologic control of rhythm. American College of Chest Physicians Guidelines for the prevention and management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *Chest* 128:48S-2005
- Martinez E., Epstein A., Bass E.: Pharmacologic control of ventricular rate. American College of Chest Physicians Guidelines for the prevention and management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *Chest* 128:56S-2005
- Matthai W.: Thrombocytopenia in cardiovascular patients. Diagnosis and management. *Chest* 127:46S-2005
- McKeown P., Epstein A.: American College of Chest Physicians Guidelines for the prevention and management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *Chest* 128:61S-2005
- McKhann G., Grega M., Borowicz L.: Stroke and encephalopathy after cardiac surgery: an update. *Stroke* 37:562-2006
- McKibbin D., Bulkley B., Green R.: Fatal cerebral atheromatous embolization after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 71:741-1976
- McKibbin D., Bulkley B., Green R.: Fatal cerebral atheromatous embolization after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 71:741-1976
- Mehta R., Suzuki T., Hagan P.: Predicting death in patients with acute type a aortic dissection. *Circulation* 105:200-2002
- Michalopoulos A., Tzelepis G., Dafni U.: Determinants of hospital mortality after coronary artery bypass grafting. *Chest* 115:1598-1999
- Milot J., Perron J., Lacasse Y.: Incidence and predictors of ARDS after cardiac surgery. *Chest* 119:884-2001
- Niemi T., Suojajaranta R., Kukkonen S.: Gelatin and hydroxyethyl starch, but not albumin, impair hemostasis after cardiac surgery. *Anesth Analg* 102:998-2006
- Nijhawan N., Nicolosi A., Montgomery M.: Levosimendan enhances cardiac performance after cardiopulmonary bypass: a prospective, randomized placebo controlled trial. *J Cardiovasc Pharmacol* 34:219-1999
- Patti G., Chello M., Candura D.: Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery. *Circulation* 114:1455-2006
- Paparella D., Al Radi O., Meng Q.: The effects of high-dose heparin on inflammatory and coagulation parameters following cardiopulmonary bypass. *Blood Coagul Fibrinolysis* 16:323-2005
- Perdue P., Balsler J., Lipsitt P.: Renal dose dopamine in surgical patients: dogma or science? *Ann Surg* 227:470-1998
- Pepper J.: Severe morbidity after coronary artery surgery. *Curr Opin Cardiol* 15:400-2000
- Pintar T., Collard C.: The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology Clin N Am* 21:453-2003
- Polderman K., Girbes A.: Severe electrolyte disorders following cardiac surgery: a prospective controlled observational study. *Critical Care* 8:R459-2004
- Pronovost P., Dorman T., Sadovnikoff N.: The association between preoperative patient characteristics and both clinical and economic outcomes after abdominal aortic surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 13:549-1999
- Ramlawi B., Rudolph J., Mieno S.: Serologic markers of brain injury and cognitive function after cardiopulmonary bypass. *Ann Surg* 244:593-2006
- Ranucci M., Mazzucco A., Pessotto R.: Heparin-coated circuits for high-risk patients: a multicenter, prospective, randomized trial. *Ann Thorac Surg* 67:994-1999
- Rao N., Schilling D., Rice J.: Prevention of postoperative mediastinitis: a clinical process improvement model. *J Healthc Qual* 26:22-2004
- Rinder C.: Cellular inflammatory response and clinical outcome in cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 19:65-2006
- Rogers M., Langa K., Kim C.: Contribution of infection to increased mortality in women after cardiac surgery. *Arch Intern Med* 166:437-2006
- Rubens F., Mesana T.: The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: a therapeutic overview. *Perfusion*. 19 Suppl 1:S5-2004
- Ryckwaert F., Boccard G., Frappier J.: Incidence, risk factors, and prognosis of a moderate increase in plasma creatinine early after cardiac surgery. *Crit Care Med* 30:1495-2002
- San Juan R., Aguado J., Lopez M.: Accuracy of blood culture for early diagnosis of mediastinitis in febrile patients after cardiac surgery. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 24:182-2005
- Serrano N., Garcia C., Villegas J.: Prolonged intubation rates after coronary artery bypass surgery and ICU risk stratification score. *Chest* 128:595-2005
- Shanmugam G.: Vasoplegic syndrome--the role of methylene blue. *Eur J Cardiothorac Surg*. 28:705-2005
- Smith L., Dimsdale J.: Postcardiotomy delirium: conclusions after 25 years. *Am J Psychiatry* 146: 452-1989
- St Andre A., Del Rossi A.: Hemodynamic management of patients in the first 24 hours after cardiac surgery. *Crit Care Med* 33:2082-2005
- Steiner M., Key N., Levy J.: Activated recombinant factor VII in cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 18:89-2005
- Takeuchi K., del Nido P., Ibrahim A.: Vesnarinone and amrinone reduce the systemic inflammatory response syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 117:375-1999
- Tannus Furtado de Mendonca H., Pereira K., Fontes M.: Circulating inflammatory mediators and organ dysfunction after cardiovascular surgery with cardiopulmonary bypass: a prospective observational study. *Critical Care* 10:R46-2006
- Tegnell A., Aren C., Ohman L.: Coagulase negative staphylococci and sternal infections after cardiac operation. *Ann Thorac Surg* 69:1104-2000
- Thakar C., Yared J., Worley S.: Renal dysfunction and serious infections after open-heart surgery. *Kidney Int* 64:239-2003
- Tsang T., Barnes M., Hayes S.: Clinical and echocardiographic characteristics of significant pericardial effusions following cardiothoracic surgery and outcomes of echo-guided pericardiocentesis for management. *Chest* 116:322-1999
- Van den Berghe G., Wouters P., Weekers F.: Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 345:359-2001
- Vargas Hein O., Birnbaum J., Wernecke K.: Three-year survival after four major post-cardiac operative complications. *Crit Care Med* 34:2729-2006
- Wade A., Cordingley J.: Glycaemic control in critically ill patients with cardiovascular disease. *Curr Opin Crit Care* 12:437-2006
- Whitlock R., Crowther M., Ng H.: Bleeding in cardiac surgery: its prevention and treatment: an evidence-based review. *Crit Care Clin* 21:589-2005
- Whitson Bryan A., Huddleston S., Savik K.: Bloodless cardiac surgery is associated with decreased morbidity and mortality. *J of Cardiac Surgery* 22:373-2007
- Wijesundera D., Karkouti K., Beattie W.: Improving the identification of patients at risk of postoperative renal failure after cardiac surgery. *Anesthesiology* 104:65-2006
- Woodman R., Haarker L.: Bleeding complications associated with cardiopulmonary bypass. *Blood* 76:1680-1990

CAPÍTULO 40

Asistencia circulatoria mecánica

DRES. HÉCTOR BONACCORSI, ARIEL DOGLIOTTI
Y MARTÍN MENOYO

Cuando la terapéutica médica no es suficiente para compensar a pacientes con insuficiencia cardíaca refractaria o shock cardiogénico, es necesario recurrir a medios mecánicos de soporte de la circulación. La decisión de soportar en forma agresiva la circulación en este contexto se basa en la causa de la descompensación aguda, la reversibilidad potencial de la condición, y la posibilidad de otros tratamientos, tales como la revascularización o, en casos altamente seleccionados, el trasplante cardíaco.

El más usado y difundido de estos sistemas es el balón de contrapulsación aórtica, siendo el más sencillo y el de menor costo. Si bien no reemplaza totalmente a la función de la bomba cardíaca, ha demostrado ser de utilidad en pacientes con isquemia miocárdica severa, insuficiencia cardíaca o shock.

El resto de los dispositivos constituyen sistemas de asistencia circulatoria mecánica avanzados. Su uso es menos frecuente y no son muchas las instituciones que los poseen. Estos sistemas avanzados reemplazan totalmente la función de la bomba cardíaca y su empleo sólo está indicado en situaciones de shock.

A partir de la década del '60, los sistemas de asistencia circulatoria mecánica se han convertido en importantes auxiliares de la práctica cardiológica.

CONTRAPULSACIÓN AÓRTICA

Reseña histórica

El primer sistema de contrapulsación, como se lo conoce en la actualidad, fue presentado por los doctores Kolff y Mouloupoulos y el ingeniero Topaz en el año 1962. Años antes el Dr. Harken había enunciado el concepto y utilizado por primera vez el término "contrapulsación". En 1968 Kantrowitz, Yjouneland, Freed y col. publican en JAMA las primeras experiencias clínicas con el balón de contrapulsación intraaórtico.



Fig. 40/1. Bomba de contrapulsación aórtica de última generación.

A partir de 1978 se produce una mayor difusión, cuando Bregman y Subramanian comienzan a utilizar el método percutáneo de inserción del catéter balón, que hasta ese momento había sido introducido exclusivamente por vía quirúrgica.

En los últimos 20 años se han producido múltiples avances en contrapulsación, en particular por la mejoría de la tecnología de diseño de los distintos componentes del sistema. Los catéteres-balón se fabrican en diámetros progresivamente menores; los sistemas de vigilancia y seguridad electrónica y neumática se han perfeccionado; y la introducción de la tecnología digital y la miniaturización han permitido la construcción de bombas de pequeño tamaño, fácilmente transportables y con el adyuvante de poder ser controladas a distancia, mediante el empleo de un módem.

Principios de funcionamiento

Los sistemas de contrapulsación están constituidos básicamente por una consola externa que en primera instancia sensa algún signo vital del paciente como el electrocardiograma o la presión arterial. El evento sensado estimula a un circuito neumático ultra-rápido que produce el inflado y desinflado de un balón en cada ciclo cardíaco. Los gases utilizados para la insuflación del balón son el helio o el dióxido de carbono (Fig. 40/1). El balón, construido de una aleación de plásticos, se encuentra montado sobre un catéter del mismo material el cual se inserta a través de una arteria, generalmente la arteria femoral (Fig. 40/2). El balón se posiciona en la aorta torácica descendente distalmente al nacimiento de la arteria subclavia. El balón está diseñado para insuflarse durante la diástole, comenzando inmediatamente después del cierre de las valvas aórticas, utilizando la hendidura dicota de la onda arterial como marcador para este evento. La deflación se produce durante la contracción isovolumétrica, suficientemente antes del comienzo de la eyección como para permitir que la presión diastólica disminuya a niveles por debajo de los que ocurrirían sin el bombeo (Fig. 40/3).

Durante la operación del balón se evalúan cuatro presiones, incluyendo la presión sistólica, la presión diastólica y la presión media. La variable adicional es el aumento de presión, que es la presión pico durante la inflación en diástole del balón. Tanto la presión sistólica como la diastólica son menores durante la operación del dispositivo, pero la diferencia es compensada por el aumento de la presión diastólica durante la aumentación diastólica. El aumento de presión está determinado por la impedancia y la rigidez vascular.

El inflado y desinflado del balón en función del ciclo cardíaco produce una disminución de la impedancia aórtica, por lo tanto de la postcarga, y un aumento de la presión y del flujo coronario y periférico.

Estos efectos se asocian con importantes modificaciones de la hemodinamia sistémica, tales como la disminución



Fig. 40/2. Catéter balón de contrapulsación.

de la presión arterial sistólica media y de la presión arterial diastólica final. Se verifica un aumento de la presión arterial diastólica media y una disminución de la presión de enclavamiento pulmonar (Fig. 40/4). El volumen minuto cardíaco aumenta entre el 10 y el 40%.

También se producen modificaciones en la hemodinamia coronaria. Si bien se ha discutido la magnitud e importancia de las mismas, parece haber acuerdo en los resultados de los estudios con Doppler transesofágico e intracoronario con respecto al aumento que se encuentra en la velocidad pico de flujo coronario (fenómeno diastólico) y el aumento en la integral de flujo coronario diastólico y total. Estos cambios son mayores cuanto peor es el estado hemodinámico del paciente. Se han reportado además un aumento en el flujo a partir de la circulación colateral y un reclutamiento de circulación colateral inactiva. Las consecuencias de estas modificaciones en la hemodinamia coronaria son el aumento de la perfusión del endocardio, la prevención de la formación recurrente de trombos y el cierre del "flap" intimal luego de una angioplastia transluminal coronaria exitosa.

La contrapulsación aórtica se inicia habitualmente con una relación 1:1 con el ciclo cardíaco. Una vez que se estima que los beneficios de la contrapulsación pueden concluirse, el paciente es retirado gradualmente de la bomba a una frecuencia de 1:2 y de 1:3 en un periodo de 6 a 12 horas.

Técnicas y vías de inserción

La vía más utilizada para la inserción del catéter-balón es la arteria femoral. Las técnicas de colocación quirúrgicas fueron las primeramente utilizadas, pero han sido progresivamente desplazadas por las técnicas percutáneas.

La colocación percutánea del catéter-balón por vía femoral se realiza efectuando una punción de la arteria a nivel de la región inguinal. Seguidamente bajo control radioscópico, o bien a ciegas si la situación del paciente no permite su traslado a la sala de hemodinamia, se pasa una guía de metal hasta la aorta torácica. Montado sobre la guía se hace avanzar luego el catéter-balón hasta su posición definitiva.

Para la inserción a través del arco aórtico o de la arteria axilar, alternativas utilizables cuando el paciente presenta una arteriopatía periférica obstructiva en los miembros in-

feriores, se requieren métodos quirúrgicos.

Cuando la colocación se realiza en quirófano durante una cirugía cardiovascular, mientras el paciente se encuentra en circulación extracorpórea, o en cualquier otra situación donde la onda pulsátil en la arteria femoral es mínima o inexistente, es conveniente utilizar una técnica combinada, quirúrgica y percutánea.

Luego del procedimiento, se debe asegurar que el paciente presenta pulsos arteriales radiales adecuados, sugiriendo que el balón no interfiera con las arterias subclavas. Se debe realizar una radiografía de tórax para comprobar la localización del extremo del balón, el cual debe estar 1 a 2 cm por debajo de la rodilla del arco aórtico. Se deben controlar el volumen urinario y la creatinina sérica para descartar la presencia de interferencias del balón con la circulación renal. Cuando se utiliza para prevenir la isquemia recurrente post-infarto de miocardio, los pacientes deben recibir en forma conjunta aspirina y heparinización sistémica con 1000-2000 U/h de heparina infundida por al menos 48 horas para mantener el aPTT entre 50 y 84 segundos.

Indicaciones

Las indicaciones de la contrapulsación aórtica pueden ser clasificadas en aquellas que surgen cuando el paciente se encuentra en un contexto clínico, que se designan como "médicas", y las que se generan en relación con los procedimientos quirúrgicos. Existe un tercer grupo de indicaciones poco frecuentes, muy recientes o que no han obtenido consenso hasta la fecha, a las que quizá convenga designar como "de avanzada" (Tabla 40/1).

En los inicios de la contrapulsación, su uso estaba limitado casi exclusivamente a las indicaciones quirúrgicas; sin embargo con el transcurso de los años fueron aumentando progresivamente las indicaciones médicas, y en la actualidad las mismas representan el 70% del uso del dispositivo.

En el Instituto Cardiovascular de Rosario, Argentina, en el periodo comprendido entre el 15-05-1995 y el 31-05-99, se realizaron 165 procedimientos de aplicación de BCPA. De ellos, el 71% estuvieron en relación con cirugía cardiovascular, con una tasa de uso en esta circunstancia del 10,5%. Las indicaciones de contrapulsación aórtica en cirugía fueron:

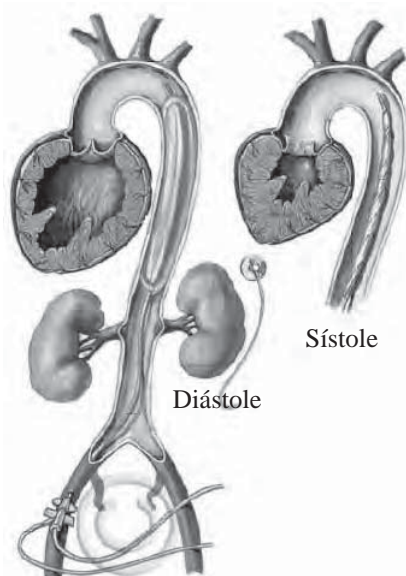


Fig. 40/3. Insuflado y desinflado del balón de contrapulsación en relación con el ciclo cardíaco.

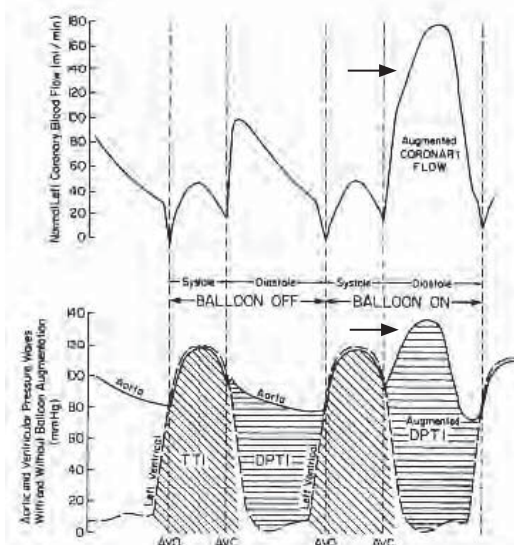


Fig. 40/4. Modificaciones del flujo coronario y de las presiones intracavitarias durante los procesos de inflación y deflación del balón de contrapulsación aórtica.

Tabla 40/1. Indicaciones de la contrapulsación aórtica.

A) Médicas	
Angor inestable refractario a tratamiento farmacológico completo	
Insuficiencia cardiaca izquierda refractaria al tratamiento farmacológico completo	
Shock cardiogénico	
Complicaciones mecánicas del infarto agudo de miocardio: comunicación interventricular	
insuficiencia mitral	
Infarto tratado con trombolíticos y/o angioplastia transluminal coronaria	
Arritmia ventricular grave refractaria al tratamiento farmacológico completo	
Soporte durante el cateterismo cardiaco	
Soporte durante la angioplastia transluminal coronaria	
B) Quirúrgicas	
Alto riesgo quirúrgico	
Como puente para el trasplante cardiaco	
Generación de flujo pulsátil durante la circulación extracorpórea	
Falla cardiaca severa a la salida de circulación extracorpórea	
Síndrome de bajo gasto cardiaco postoperatorio refractario al tratamiento farmacológico	
C) Otras menos frecuentes	
Contusión miocárdica	
Shock séptico	
Alto riesgo en cirugía general	
Contrapulsación pulmonar	
Contrapulsación en niños	

alto riesgo quirúrgico preoperatorio: 53%; falla cardiaca a la salida de circulación extracorpórea: 40%; y síndrome de bajo volumen minuto cardiaco: 6%.

Contraindicaciones

Las contraindicaciones absolutas más frecuentes para el empleo del balón de contrapulsación aórtica son la insuficiencia valvular aórtica severa y las enfermedades o cirugías recientes sobre la aorta torácica y/o abdominal, incluyendo la disección aórtica, los aneurismas de la aorta y el estado posterior a la reparación quirúrgica de los mismos.

Existen también contraindicaciones de orden general como son la lesión cerebral severa irreversible y la enfermedad terminal de causa no cardiogénica.

Si bien ha sido discutida la utilidad de los anticoagulantes en los pacientes portadores de un balón de contrapulsación aórtica, muchos grupos admiten que la imposibilidad de anticoagular al paciente puede ser una contraindicación relativa de la instalación del mismo.

La enfermedad arterioesclerótica severa de los miembros inferiores, con o sin cirugía de revascularización o amputación por su causa, constituye una contraindicación absoluta para la colocación de un balón de contrapulsación por vía femoral. En estos casos se debe usar la vía axilar o la inserción a través del arco aórtico.

Complicaciones

Las complicaciones de la contrapulsación aórtica se han clasificado en mayores y menores según sea su repercusión sobre el paciente (Tabla 40/2).

La incidencia publicada de las mismas varía entre 7 y 50%. Sin embargo, es importante tener presente que las complicaciones severas o mayores y la mortalidad atribuible al procedimiento han disminuido significativamente a través de los años, siendo a principios de la década del '90 solamente del 2,5 y 0,5%, respectivamente. Esto probablemente se debe a los

avances tecnológicos en la fabricación de los catéteres-balón. La incorporación del doble lumen en los catéteres permite que la inserción de los mismos se realice sobre guía de metal, eliminado el riesgo de la disección arterial. La disminución del diámetro externo de los catéteres, el cual en un principio era de 14 French y en la actualidad de sólo 8 a 9,5 French, permite una reducción considerable de la incidencia de isquemia de los miembros inferiores.

Mortalidad en pacientes contrapulsados

La mortalidad hospitalaria publicada para pacientes que han sido sometidos a contrapulsación aórtica varía entre el 18 y el 86%. Cuando se analiza este aspecto, es conveniente tener en cuenta que la mortalidad del shock cardiogénico sin contrapulsación es muy alta y cercana al 95%, por lo que aún disminuciones moderadas de la misma son significativas, en patologías asociadas con alta incidencia de mortalidad.

Es importante establecer la gran diferencia en la mortalidad de los pacientes contrapulsados por insuficiencia cardiaca o con shock de la de aquéllos que son sometidos al procedimiento por angina refractaria. En este último caso, la mortalidad es francamente baja, de sólo el 2% cuando el tratamiento incluye la cirugía de revascularización miocárdica.

En los pacientes que requieren cirugía cardiovascular la mortalidad varía considerablemente si el procedimiento se inicia en el preoperatorio, o bien debe ser instituido en el intra o postoperatorio. Los pacientes contrapulsados en el prequirúrgico presentan aproximadamente la mitad de la mortalidad que el resto, lo cual parece deberse no sólo a una población menos críticamente enferma, sino también al efecto beneficioso sobre la cardiopatía de base. Esto es especialmente evidente cuando existe un componente significativo de disfunción ventricular isquémica reversible que puede ser mejorado antes de la intervención.

Las cifras globales de mortalidad hospitalaria en los pacientes sometidos a contrapulsación han permanecido prácticamente sin variaciones a través del tiempo, a pesar de los avances tecnológicos y de las mejoras en la atención de los mismos. Esto se debe a que la población que es sometida a contrapulsación y cirugía cardiovascular está constituida en la actualidad por pacientes progresivamente más añosos y más enfermos, tanto desde el punto de vista cardiaco como sistémico.

La mortalidad tardía global de los pacientes que han sido tratados con el dispositivo se encuentra alrededor del 17%, siendo significativamente más baja en los contrapulsados por angina refractaria que en aquellos en los cuales se indica la contrapulsación por insuficiencia cardiaca. La sobrevida actuarial a un año en pacientes coronarios se encuentra entre el 51 y 58% y a cinco años entre el 42 y 47%, siendo algo más baja en pacientes valvulares.

Es interesante tener en cuenta que, en el seguimiento alejado el 80% de los pacientes se hallan en clase funcional I o II (New

Tabla 40/2. Complicaciones de la contrapulsación aórtica.

Mayores	
Isquemia del miembro que requiere cirugía con o sin amputación	
Disección arterial	
Hemorragia local que requiere cirugía	
Infección sistémica	
Muerte atribuible a su uso	
Menores	
Isquemia resuelta con remoción del balón	
Hematoma que se resuelve espontáneamente	
Infección superficial de la herida	

York Heart Association), lo cual significa que si bien estos pacientes han pasado por un período crítico su recuperación a largo plazo es buena, no quedando discapacitados.

DISPOSITIVOS AVANZADOS DE ASISTENCIA VENTRICULAR

Los dispositivos de asistencia ventricular son bombas mecánicas que toman a su cargo la función del ventrículo dañado y restauran la hemodinamia y el flujo a los distintos órganos. Estos dispositivos son útiles en dos grupos de pacientes. El primer grupo está constituido por pacientes que requieren asistencia ventricular para permitir que el corazón descanse y retome su función. En estas circunstancias, es crítico obtener el drenaje completo del ventrículo a fin de descargar su volumen, disminuir el trabajo del miocardio y maximizar la perfusión subendocárdica. En general, se trata de pacientes en shock luego de una cardiectomía. El segundo grupo consiste en pacientes con infarto de miocardio, miocarditis aguda o enfermedad cardíaca terminal que no se espera que recuperen una función cardíaca adecuada y que requieren el soporte mecánico en espera de un trasplante.

Los dispositivos de asistencia ventricular incluyen equipos de oxigenación por membranas extracorpóreas, dispositivos no pulsátiles extracorpóreos univentriculares y biventriculares y dispositivos implantables pulsátiles, además del corazón artificial total (Tabla 40/3). Aunque la mayoría de estos dispositivos requieren que el paciente sea conectado a sistemas extracorpóreos complejos, la miniaturización de los componentes de control y de aporte de energía ha resultado en el desarrollo de dispositivos más "amigables".

A continuación se provee una breve descripción de los sistemas más utilizados.

1-Bomba a rodillo.- Este dispositivo ha sido uno de los primeros utilizados, ya que sólo requiere para su aplicación de una parte de la bomba de circulación extracorpórea. Se trata de un rodillo que al girar comprime un tubo de material sintético por donde circula la sangre del paciente. Está disponible en la mayoría de las instituciones de alta complejidad pero presenta algunas desventajas, como el grado significativo de hemólisis que se produce con el paso de las horas, la posibilidad de embolias o microembolias gaseosas o de material sintético, etc. Requiere anticoagulación completa.

Como medio para brindar asistencia circulatoria fuera del quirófano ha sido desplazado por sistemas más modernos.

2-Bomba centrífuga.- Está constituida por un cabezal de material sintético dentro del cual gira a alta velocidad un cono que imprime energía cinética a la sangre. Produce menos hemólisis que la bomba a rodillo y requiere anticoagulación parcial. Por sus características es menos probable que produzca embolias o microembolias gaseosas o de material sintético (Fig. 40/5).

3-Membrana de oxigenación extracorpórea.- Cuando a la bomba a rodillo o a la centrífuga se le agrega en el circuito un oxigenador de membrana se constituye un dispositivo que se conoce por la sigla ECMO (*extracorporeal membrane oxygenator*). Se utiliza cuando existe falla respiratoria severa con o sin falla cardíaca. Requiere anticoagulación completa y puede ser utilizado sólo por cortos períodos de tiempo (Fig. 40/6).

4-Hemopump.- Es un dispositivo que se coloca por disección de la arteria femoral y que se avanza hasta el ventrículo izquierdo atravesando la válvula aórtica. Tiene el aspecto de un catéter, dentro del cual gira a alta velocidad un espiral motorizado desde una consola exterior. La Hemopump bombea continuamente sangre desde el ventrículo izquierdo a través de la cánula interna en la aorta torácica descendente (Fig. 40/7).

5.- Dispositivos pulsátiles de asistencia ventricular izquierda (LVAD). El Abiomed BVS 5000 es un dispositivo operado neumáticamente, pulsátil, extracorpóreo, que se utiliza primariamente para condiciones que requieren un soporte de corto tiempo. Se considera técnicamente fácil de insertar y puede ser utilizado para asistencia derecha, izquierda o biventricular. El dispositivo se coloca a la cabecera de la cama y está constituido por dos cámaras de bombeo separadas por válvulas de poliuretano con cánulas que conectan el corazón con las cámaras (Fig. 40/8). La cámara de sangre actúa como un reservorio y la segunda cámara es comprimida neumáticamente para eyectar sangre fuera del paciente. Debido a su diseño, no permite una movilidad satisfactoria del paciente y no se considera una buena opción para el soporte prolongado. Se utiliza primariamente para el tratamiento del shock postcardiotomía y otras formas de shock agudo, tal como el observado con el infarto de miocardio y la miocarditis aguda. También se ha

Tabla 40/3. Bombas mecánicas evaluadas en clínica para el soporte cardíaco.

Tipo de bomba	Ventajas	Desventajas	Indicaciones
No pulsátil extracorpórea Bombas centrífugas de flujo, oxigenador de membrana extracorpórea	Canulación simple, barata, uni o biventricular, disponible, extensa experiencia clínica	Soporte por poco tiempo, requiere personal entrenado, requiere anticoagulación sistémica, hemorragia y tromboembolismo posible, paciente en reposo	Disfunción ventricular postcardiotomía, insuficiencia respiratoria neonatal (oxigenación extracorpórea)
Pulsátil extracorpórea -Thoratec, Abiomed-	Uni o biventricular	Soporte por corto tiempo, requiere anticoagulación sistémica, paciente en cama, sangrado y tromboembolismo posible, limitado potencial de rehabilitación	Disfunción ventricular postcardiotomía, insuficiencia cardíaca derecha luego de implante de dispositivo de asistencia ventricular izquierda, puente al trasplante
Pulsátil implantable -Novacor, Heartmate-	Potencial para soporte de largo tiempo, excelente potencial para rehabilitación	Costoso, soporte univentricular, requiere colocación abdominal, posible infección, posible fallo mecánico, sangrado y tromboembolismo	Puente al trasplante, puente a la recuperación, potencial uso prolongado
Corazón artificial total -Cardiowest-	Soporte biventricular, colocación ortotópica	No aprobado por la FDA, posible sangrado y tromboembolismo, consola externa pesada, requiere anticoagulación sistémica, posible infección, fallo mecánico posible	Fallo biventricular, puente al trasplante

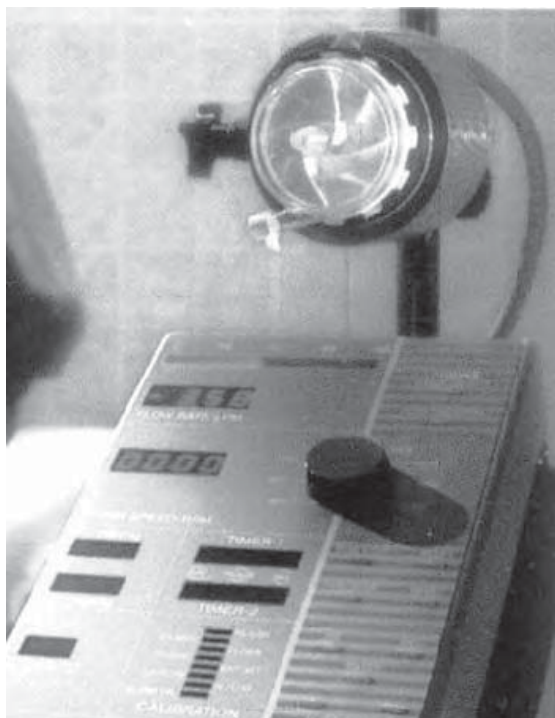


Fig. 40/5. Cabezal y bomba centrífuga con gabinete de control en la parte inferior.

utilizado para el fallo del injerto postrasplante cardiaco y las arritmias ventriculares refractarias.

El Thoratec VAD (Fig. 40/9) es también un sistema neumático paracorpóreo pulsátil de asistencia ventricular. Puede ser utilizado en el ventrículo derecho, el ventrículo izquierdo o en ambos. Se utiliza en general como puente para el trasplante o en la recuperación luego del shock postcardiotomía. Consiste en una bomba simple con un saco blando que es comprimido en forma neumática durante la eyección, y un vacuüm para aumentar el llenado. Las cánulas contienen válvulas mecánicas que permiten un flujo unidireccional. Es un dispositivo útil para soporte de tiempo prolongado y, a diferencia del Abiomed, permite la deambulación y rehabilitación del paciente. Con su configuración versátil permite ser utilizado en pacientes de pequeño tamaño. En

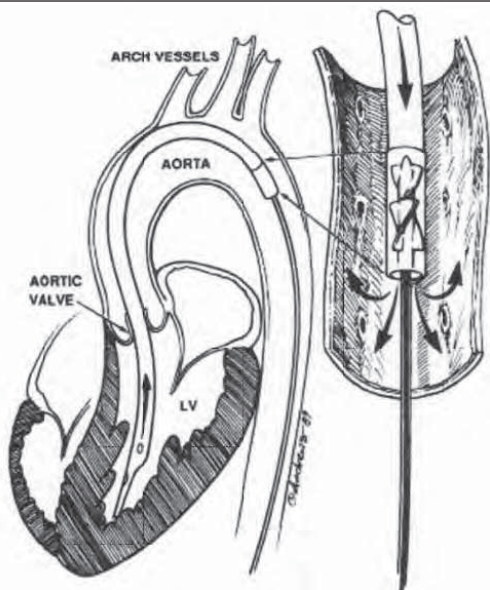


Fig. 40/7. Hemopump.

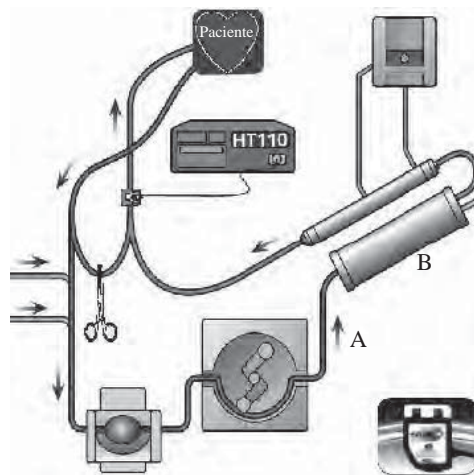


Fig. 40/6. Sistema de circulación extracorpórea con bomba centrífuga (A) y oxigenador (B).

centros con experiencia en su uso, la sobrevida cuando se utiliza como puente al trasplante es similar a la obtenida con otros dispositivos pulsátiles.

El Novacor LVAS (Fig. 40/10) es un sistema pulsátil, intracorpóreo, alimentado eléctricamente que se utiliza en forma primaria como puente para el trasplante. Se utiliza sólo en el ventrículo izquierdo. La cámara de bombeo contiene dos placas opuestas y una superficie de poliuretano, y las cánulas de ingreso y egreso contienen dos válvulas protésicas de pericardio que permiten un flujo unidireccional. Al igual que los otros dispositivos descritos, las cánulas tienen conexión con el ápex del ventrículo izquierdo y la aorta, respectivamente, pero en lugar de dirigirse al exterior para ser alimentadas por una cámara de bombeo extracorpóreo, atraviesan la piel y se conectan a una cámara que se coloca en la cavidad abdominal o en un bolsillo dentro del músculo recto.

El Thoratec HeartMate es un dispositivo eléctrico de soporte ventricular, totalmente intracorpóreo, que se utiliza exclusivamente para apoyo ventricular izquierdo. Sus conexiones al corazón y el sitio de colocación de la bomba y la salida de las líneas a través de la piel son similares a las del Novacor. Su mayor diferencia con este último es la característica de sus superficies de contacto con la sangre que resiste la formación de coágulos. Ello hace que no sea necesario el empleo de anticoagulación, siendo suficiente con el empleo de aspirina.

El estudio REMATCH (*Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure*) es un estudio de 129 pacientes con insuficiencia

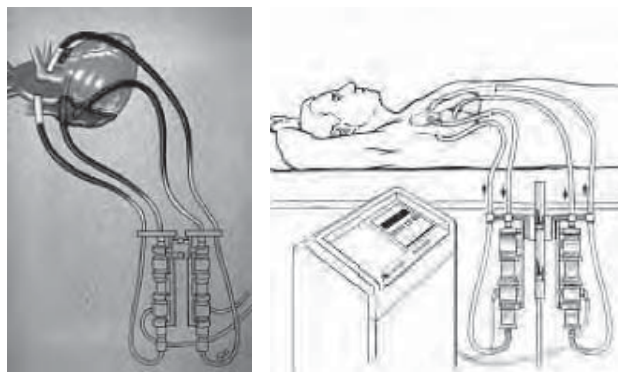


Fig. 40/8. Sistema Abiomed BVS 5000.

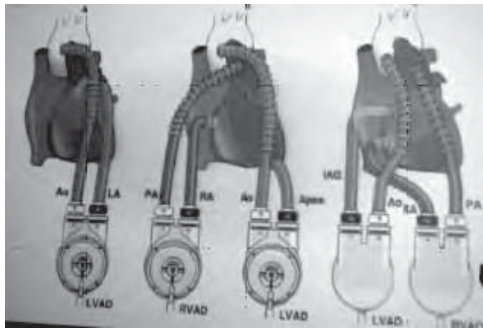


Fig. 40/9. El dispositivo Thoratec.

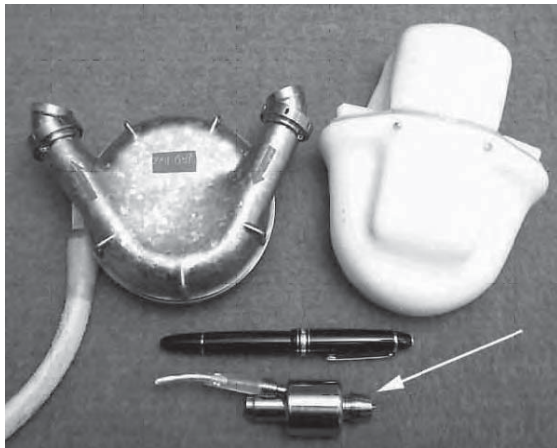
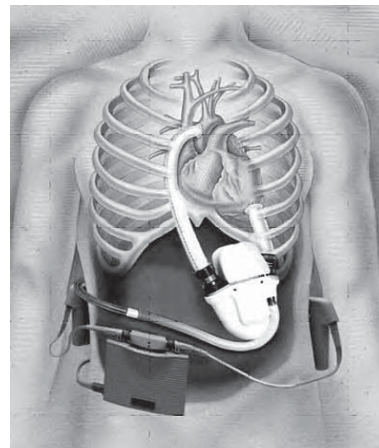


Fig. 40/10. El dispositivo Novacor LVAS.



cardíaca terminal que no fueron elegibles para trasplante por múltiples razones. Sesenta y un pacientes fueron tratados con terapéutica médica óptima y los restantes 68 fueron randomizados para la colocación de un LVAD utilizando un sistema HeartMate. Los pacientes en el grupo LVADS tuvieron una mejoría de la supervivencia a dos años, pero sólo el 23% de estos pacientes estuvieron vivos a los dos años, comparado con sólo el 8% en el grupo de tratamiento médico. El grupo tratado con LVAD tuvo una mayor incidencia de efectos adversos, tales como malfunción del dispositivo, infección y eventos embólicos.

6.- *Dispositivos no pulsátiles de asistencia ventricular izquierda.* La segunda generación de LVAD se desarrolló en las últimas dos décadas y los dispositivos se aplicaron en estudios clínicos en los últimos cinco años. Estos dispositivos proveen un flujo continuo o no pulsátil a través de un dispositivo rotatorio sin válvulas. El flujo continuo puede a su vez ser subdividido en dos categorías: axial y centrífugo. Los dispositivos de flujo axial utilizan un diseño de propulsión similar tornillo para impulsar la sangre hacia delante, mientras que las bombas centrífugas emplean un sistema de disco para impulsar el flujo. En general estos dispositivos son más pequeños que los dispositivos pulsátiles y se colocan en menor tiempo. En adición, los dispositivos de flujo axial consumen teóricamente menos poder debido a que no deben vencer la inercia de una columna fija de sangre al comienzo de la sístole.

Los dispositivos de flujo axial corrientemente en estudio son el MicroMed DeBakey VAD (Fig. 40/11), el Heartmate II (Thoratec) y el Jarvik 2000. El MicroMed VAD ha sido estudiado como puente al trasplante. El HeartMate II es de tamaño y diseño similar al MicroMed y asume una orientación y conexión similar de implante.

El Jarvik 2000 Heart (Fig. 40/12) es un sistema de asistencia circulatoria compuesto de una turbina de titanio. El

aparato mide 2,5 por 5,5 cm, pesa menos de 90 gramos y tiene la ventaja de ser silencioso. Se coloca en la punta del ventrículo izquierdo y se une a la aorta torácica descendente por un tubo de Dacron. La turbina está alimentada por un campo magnético que asegura 8.000 a 12.000 rotaciones por minuto y que genera un flujo sanguíneo de tres a ocho litros por minuto, según la resistencia vascular del paciente.

Debido a que la insuficiencia cardíaca tiene una alta prevalencia, y que en todo el mundo los programas de trasplante cardíaco se encuentran limitados por la escasez de donantes, la industria biomédica se encuentra empeñada en una carrera de desarrollo de prótesis ventriculares permanentes, pequeñas, efectivas y de costo razonable que solucionen el problema. Un adelanto reciente en este aspecto es la transmisión de energía eléctrica transdérmica, sin necesidad de cables conductores que atraviesen la piel, lo cual solucionaría el riesgo de infecciones a través de la única puerta de entrada posible. Otro proyecto nuevo y revolucionario involucra el desarrollo de bombas centrífugas en miniatura, de flujo axial, activadas por electricidad, tal como las indicadas en las Fig. 40/11 y 40/12. En este caso se abandona el paradigma respetado hasta el presente que imitaba a la naturaleza utilizando cavidades compresibles.

Investigaciones publicadas en los últimos años han observado que los pacientes a los que se les coloca estos dispositivos como puente al trasplante cardíaco, manifiestan no sólo una mejoría hemodinámica (aumento del índice cardíaco con disminución de las resistencias vasculares sistémicas y de la presión de enclavamiento pulmonar), sino también una mejoría de la capacidad funcional durante el seguimiento. En algunas series, se observa una reversión del remodelado negativo del ventrículo izquierdo con la utilización de dispositivos de asistencia ventricular por períodos prolongados. En un subgrupo de estos pacientes, el aumento de la función del ventrículo izquierdo se sostiene aún luego de

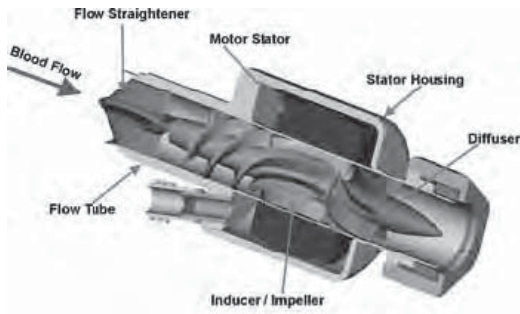


Fig. 40/11. Representación esquemática del dispositivo MicroMed LVAD.

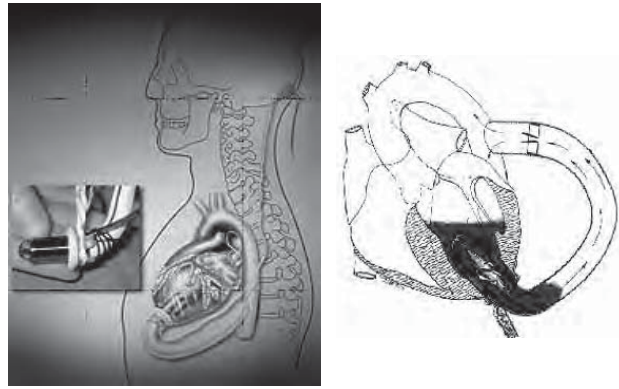


Fig. 40/12. Representación esquemática del dispositivo Jarvik 2000 en su posición.

la desvinculación del dispositivo, lo que hace innecesaria la realización del trasplante cardiaco. Si bien el alto riesgo perioperatorio y la alta tasa de complicaciones con el uso prolongado, todavía son una limitante de importancia para el uso de estos dispositivos, la mejoría en los materiales y en las técnicas quirúrgicas hacen del uso de dispositivos de asistencia ventricular con flujo axial, uno de los campos más prometedores en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca avanzada, no sólo como puente al trasplante cardiaco, sino también en algunos casos, como puente a la recuperación.

7-Corazón artificial total.- En 1969 se colocó por primera vez un corazón artificial total a un ser humano. El paciente murió poco después del implante. Este fue el comienzo de una pequeña serie de casos, con la finalidad de servir como “puente” al trasplante cardiaco, hasta que en el año 1985 se realizó el primer implante de corazón artificial total exitoso. Este dispositivo se conoció con el nombre de Symbion Jarvik 7. Fueron probados otros modelos, todos constituidos por dos ventrículos artificiales suturados a las aurículas del paciente y ubicados en el sitio del corazón nativo. En 1991 la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos retiró la autorización transitoria para uso investigativo y se detuvieron los implantes en América y Europa. En 1993 se autorizó nuevamente el uso experimental del mismo dispositivo, ahora denominado CardioWest (Fig. 40/13), llevándose adelante un estudio colaborativo en centros de Estados Unidos, Canadá y Francia. El mismo es utilizado como puente para el trasplante cardiaco en pacientes que

requieren soporte biventricular. Los problemas con los fenómenos embólicos y el gran tamaño de los sistemas actuales son dos problemas que deben ser resueltos.

El LionHeart (Fig. 40/14) desarrollado por el equipo de W. Pae es una prótesis ventricular izquierda electromecánica, similar al Novacor y al Thoratec Heartmate, que se propone como una alternativa al trasplante y a los pacientes con insuficiencia cardiaca severa que presentan contraindicación para el trasplante: edad avanzada, patologías con riesgo de ser agravadas por el tratamiento inmunosupresor, enfermedades de sistema, etcétera.

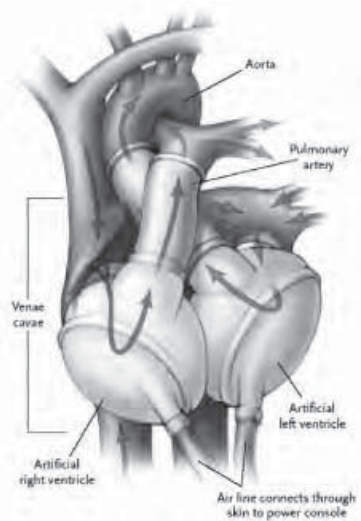
El Abiomed (Fig. 40/15), desarrollado por Abiomed, fabricado en titanio y en poliuretano, está equipado con un motor muy silencioso. Esta compuesto por varias unidades, una en el tórax, el corazón en si mismo de un peso cercano a un kilogramo y que comprende dos ventrículos artificiales y sus respectivas válvulas, así como un sistema de bombeo hidráulico; una batería interna y un estuche de comando electrónico implantado en el abdomen que controla y vigila las funciones cardiacas del paciente.

8.- Sistemas de asistencia ventricular avanzada basados en catéteres. Una avance reciente en el soporte circulatorio mecánico ha sido el uso de bombas muy pequeñas que pueden ser incorporadas en un catéter transvascular.

Aunque existen varias de estas bombas en desarrollo, las dos más conocidas son la TandemHeart LVAD y la Impella. La TandemHeart LVAD (Fig. 40/16) es una bomba centrífuga extracorpórea que se puede colocar por vía



Fig. 40/13. Sistema CardioWest.



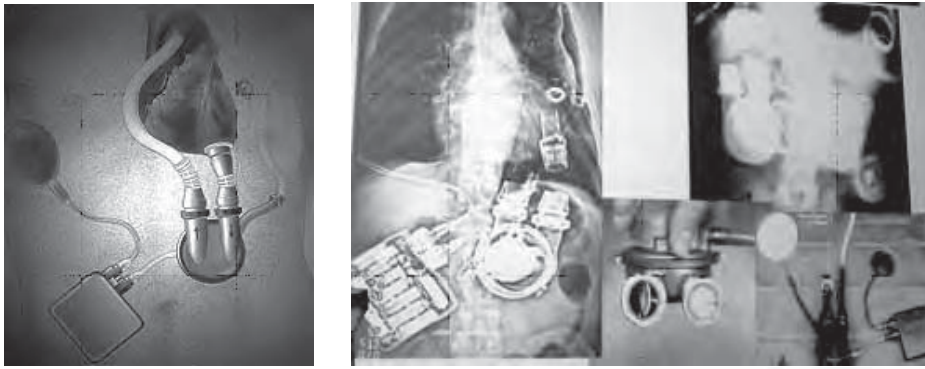


Fig. 40/14. El dispositivo LionHeart.



Fig. 40/15. El sistema Abiocr.

transcutánea. La sangre oxigenada para el influjo se obtiene de la aurícula izquierda por vía de la vena femoral con una cateterización auricular transeptal. La sangre es retornada alto en las arterias ilíacas a través de una cánula arterial. La bomba puede proveer un flujo de 4 L/min. Ha sido utilizada en el shock postcardiotomía, en el soporte circulatorio en pacientes de alto riesgo en intervenciones coronarias percutáneas, como puente para la recuperación del shock cardiogénico, y para soporte por corto tiempo luego del trasplante cardíaco.

Un segundo dispositivo es una bomba de flujo axial con una bomba en miniatura localizada en el extremo del catéter (Impella) (Fig. 40/17). El catéter es colocado a través de la válvula aórtica, y la bomba toma sangre desde el extremo del catéter en el ventrículo izquierdo y se vacía en la parte proxi-

mal de la aorta. La bomba es colocada bajo fluoroscopia y la posición confirmada por ecografía. El catéter puede colocarse por vía arterial transfemoral o por vía aórtica en el momento de una toracotomía. La bomba puede proveer hasta 5 L/min de flujo. Esta bomba puede ser utilizada por tres a diez días, en general como puente para la recuperación luego de un infarto de miocardio o postcardiotomía.

Indicaciones de empleo

La eficacia de estos dispositivos está en relación directa con el momento de su aplicación. Una vez que se han reunido los requisitos anteriormente mencionados, la implantación de los mismos no se debe demorar. Dicho de otra manera, la espera para verificar la respuesta al tratamiento farmacológico y a la contrapulsación de un paciente con severo deterioro hemodinámico no debe pasar los 15-20 minutos. Cuando el paciente permanece en este estado por tiempo prolongado la recuperación es prácticamente imposible.

La selección es una consideración crucial que determina la evolución definitiva de los pacientes que reciben el apoyo de un dispositivo de asistencia circulatoria. En general, los



Fig. 40/16. El dispositivo percutáneo de asistencia ventricular TandemHeart.

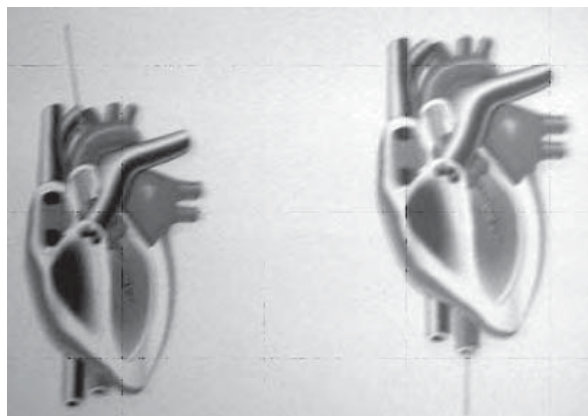


Fig. 40/17. El dispositivo Impella 100.

pacientes que son seleccionados para recibir uno de estos dispositivos se encuentran en insuficiencia cardiaca terminal sin daño irreversible de otros órganos. Para los pacientes que se encuentran muy graves como para recibir un trasplante cardiaco, así como para aquellos que no pueden ser desconectados de la bomba de circulación extracorpórea luego de una cirugía cardiaca, se debe utilizar un dispositivo de asistencia de corto tiempo como primera línea de tratamiento. Para los pacientes que son candidatos a recibir un trasplante cardiaco pero que es improbable que sobrevivan el tiempo de espera, los dispositivos de asistencia ventricular más avanzados pueden ser un puente adecuado para el trasplante. En la Fig. 40/18 se muestra un esquema simple para la selección de pacientes para el implante de un dispositivo de asistencia circulatoria.

La tasa de empleo de los dispositivos de asistencia circulatoria avanzada no es alta, encontrándose alrededor del 1% para el shock post-quirúrgico. Los resultados globales del uso de los mismos tomados del registro internacional llevado por la Sociedad Americana de Organos Artificiales Internos y la Sociedad Internacional de Trasplante Cardiaco muestran que aproximadamente un 45% de los pacientes pueden ser desvinculados de los sistemas de asistencia y

un 25% pueden ser dados de alta hospitalaria. La sobrevivida a dos años de estos pacientes es del 82% y la mayoría de ellos se encuentra en clase funcional I o II (NYHA).

En la Tabla 40/4 se indican las recomendaciones para el empleo de los diversos dispositivos, en función de los objetivos deseables (Congreso Europeo de Terapia Intensiva –Barcelona, 2006-).

TERAPÉUTICA DE RESINCRONIZACIÓN

En muchos pacientes con insuficiencia cardiaca, la contracción del septum interventricular y de la pared libre del ventrículo izquierdo carece de la coordinación normal, lo que se conoce como desincronización. Esto generalmente coexiste con enfermedad del sistema de conducción en el sistema de His-Purkinje, con marcada prolongación del QRS en el electrocardiograma. En efecto, la patente de bloqueo completo de la rama izquierda con QRS prolongado se asocia con un aumento de todas las causas de mortalidad en los pacientes con insuficiencia cardiaca. Se ha desarrollado una técnica de marcapaseo para corregir esta disincronía ventricular izquierda, incluyendo un marcapaseo secuencial de ambos ventrículos. Ello se conoce como marcapaseo

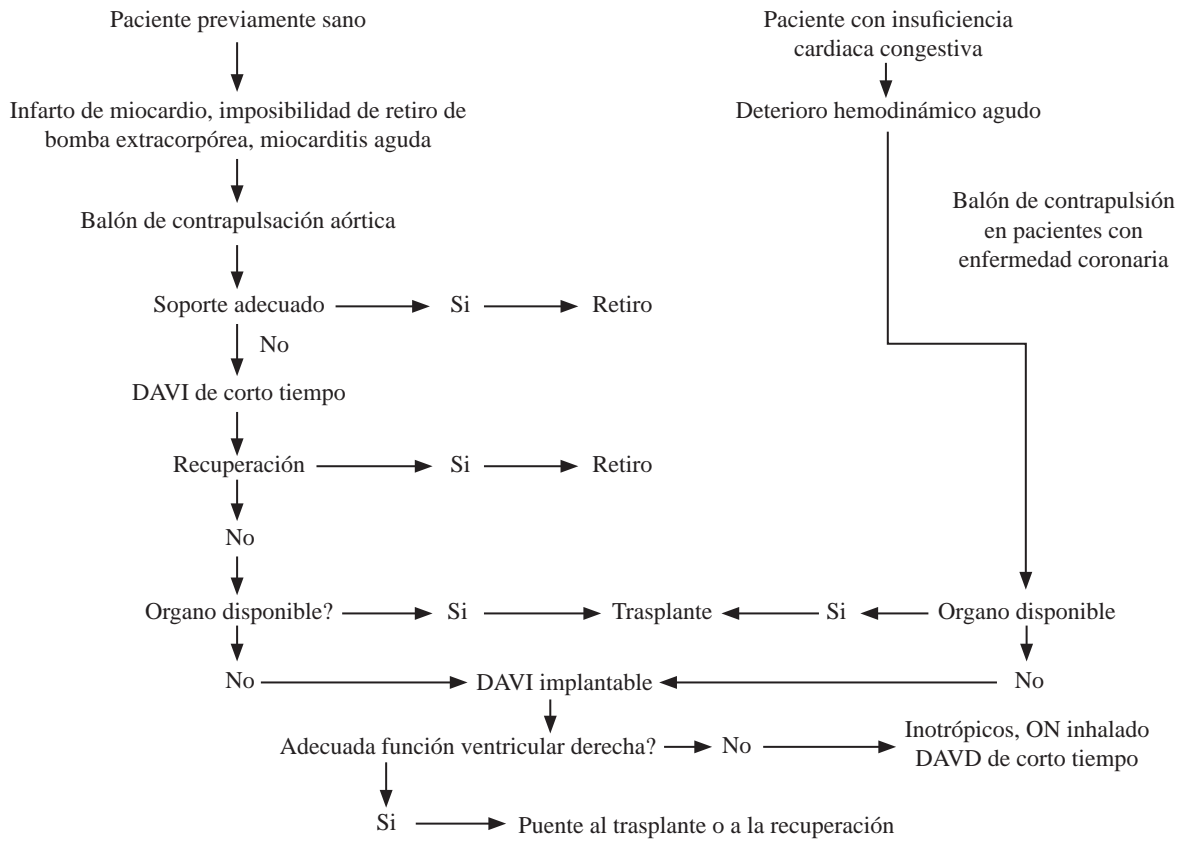


Fig. 40/18. Secuencia de tratamiento en pacientes con deterioro hemodinámico severo.

Tabla 40/4. Empleo de dispositivos de asistencia circulatoria mecánica.

Aplicación	VAD extracorpóreo	Pneu VAD	Implantable rotatorio	Electric LVAS	Pneu TAH	Implantable total
Post cardiotomía	+++	++	0	+	0	0
Puente a puente	+++	++	+	0	0	0
Puente a recuperación	+	+++	++	+++	0	0
Puente al trasplante	0	++	++	+++	++	+
Definitivo	0	0	?	++	0	+++

biventricular o terapéutica de resincronización. Se colocan catéteres estándar por vía intravenosa en la aurícula derecha, en ausencia de fibrilación auricular crónica, y en el ventrículo derecho. La pared libre del ventrículo izquierdo también es marcapaseada mediante un tercer electrodo que pasa a través del seno coronario a la vena cardíaca epicárdica lateral. Alternativamente se puede colocar un catéter epicárdico en el ventrículo izquierdo mediante toracoscopia. El marcapaseo es programado para coordinar el tiempo de la estimulación auricular con la estimulación ventricular; y la estimulación septal a través del ventrículo derecho se sincroniza con la estimulación de la pared lateral del ventrículo izquierdo.

En el estudio *Cardiac Resynchronization in Heart Failure (CARE-HF)* (Abraham W. y col.), la terapéutica de resincronización fue evaluada en 813 pacientes con insuficiencia cardíaca clase III o IV debida a disfunción sistólica ventricular izquierda, con una fracción de eyección menor del 35% y duración del QRS mayor de 150 ms o duración del QRS mayor de 120 ms con signos de disincronía en el ecocardiograma. El *end point* primario de todas las causas de mortalidad más la hospitalización no planeada por causa cardiovascular se redujo del 55% en los pacientes tratados medicamente al 39% en los pacientes tratados con resincronización; y todas las causas de mortalidad se redujeron del 30% al 20% con la terapéutica de resincronización. También mejoraron la calidad de vida y la fracción de eyección ventricular.

En la actualidad, se consideran como "candidatos óptimos para la terapéutica de resincronización a aquellos que presentan una cardiomiopatía dilatada de base isquémica o no isquémica, con una fracción de eyección $\leq 35\%$, duración del QRS ≥ 120 ms en el ECG, que se encuentran en ritmo sinusal, y presentan síntomas persistentes de falla cardíaca clase III o IV, a pesar de la terapéutica médica máxima".

BIBLIOGRAFÍA

- Abraham W., Fisher W., Smith A.: Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 346:1845-2002
- Baldwin R., Slogoff S., Noon G.: A model to predict survival at time of postcardiotomy intraortic balloon pump insertion. *Ann Thorac Surg* 55:908-1993
- Birks E., Yacoub M., Banner N.: The role of bridge to transplantation: should LVAD patients be trasplanted? *Curr Opin Cardiol* 19:148-2004
- Birks E., Tansley P., Hardy J.: Left ventricular assist device and drug therapy for the reversal of heart failure. *N Engl J Med* 355:1873-2006
- Boehmer J., Popjes E.: Cardiac failure: mechanical support strategies. *Crit Care Med* 34:(Suppl)S268-2006
- Bolooki H.: Clinical application of intra-aortic balloon pump. Futura Publishing Co. 2nd Ed. New York. 1984
- Bonaccorsi H., Geromini H., Ameriso J.: Contrapulsación aórtica: patrones de uso, resultados hospitalarios y alejados. *Rev Fed Arg Cardiol* 24:207-1995.
- Bonaccorsi H., Dotti J., Sgrosso J.: Contrapulsación intraaórtica por arteria axilar. Experiencia inicial. *Rev Fed Arg Cardiol* 26:241-1997
- Cabrera Fischer E., Romero L., Christen A.: Bombas de flujo axial como asistencia circulatoria en la insuficiencia cardíaca refractaria al tratamiento médico. *Rev Fed Arg Cardiol* 31:387-2002
- Copeland J., Smith R., Arabla F.: Cardiac replacement with a total artificial heart as a bridge to transplantation. *N Engl J Med* 351:859-2004
- Creswell L., Rosenbloom M., Cox J.: Intraortic balloon counterpulsation: Patterns of usage and outcome in cardiac surgery patients. *Ann Thorac Surg* 54:11-1992.
- Copeland J.: Circulatory support 1991. *Ann Thorac Surg* 55:206-1993
- Copeland J., Smith R., Arabi F.: Cardiac replacement with a total artificial heart as a bridge to transplantation. *J Engl J Med* 351:859-2004
- Curtis J., Walls J., Schmaltz R.: Use of centrifugal pumps for postcardiotomy ventricular failure: Technique and anticoagulation. *Ann Thorac Surg* 61:296-1996
- Dietl C., Berkheimer M., Woods E.: Efficacy and cost-effectiveness of preoperative IABP in patients with ejection fraction of 0.25 or less. *Ann Thorac Surg* 62:401-1996
- Downing T., Miller D., Stofer R.: Use of the intra-aortic balloon pump after valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 92:210-1986
- Eltchaninoff H., Dimas A., Whitlow P.: Complications associated with percutaneous placement and use of intraaortic balloon counterpulsation. *Am J Cardiol* 71:328-1993
- Frazier O., Myers T., Gregoric I.: Initial clinical experience with the Jarvik 2000 implantable axial-flow left ventricular assist system. *Circulation* 18: 2855-2002
- Frazier O., Myers T., Westaby S.: Use of the Jarvik 2000 left ventricular assist system as a bridge to heart transplantation or as destination therapy for patients with chronic heart failure. *Ann Surg.* 237:631-2003
- Goldstein D., Oz M., Rose E.: Implantable left ventricular assist devices. *N Engl J Med* 339:1522-1998
- Haddad H., Elabbassi W., Moustafa S.: Left ventricular assist devices as bridge to heart transplantation in congestive heart failure with pulmonary hypertension. *ASAIO Journal* 51:456-2005
- Jarcho J.: Biventricular pacing. *N Engl J Med* 355:288-2006
- Kern MJ, Aguirre FV, Tatineni S y col.: Enhanced coronary blood flow velocity during intraaortic balloon counterpulsation in critically ill patients. *J Am Coll Cardiol* 21:359-1993
- Kirklin J., Homan W.: Mechanical circulatory support therapy as a bridge to transplant or recovery (new advances). *Curr Opin Cardiol* 21:120-2006
- Lietz K, Miller LW. Will left-ventricular assist device therapy replace heart transplantation in the foreseeable future? *Curr Opin Cardiol.* 20:132-2005
- Loebe M., Müller J., Hetzer R.: Ventricular assistance for recovery of cardiac failure. *Curr Opin Cardiol* 14:234-1999
- Maccioli G.: Intra-aortic balloon pump therapy. Williams & Wilkins. Baltimore. 1997
- Merhige M., Smalling R., Cassidy D.: Effect of the Hemopump left ventricular assist device on regional myocardial perfusion and function. *Circulation* 80 (suppl III):III-158-1989
- Naunheim K., Swartz M., Pennington D.: Intraaortic balloon pumping in patients requiring cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 104:1654-1992
- Oberwalder P.: Intra aortic balloon pump counterpulsation: theory and clinical applications. *The Internet J Thoracic and Cardiovasc Surg* Vol 2, N°2, 1999
- Ohman E., George B., White C.: Use of aortic counterpulsation to improve sustained coronary artery patency during acute myocardial infarction. *Circulation* 90:792-1994
- Pae W.: Ventricular assist devices and total artificial hearts: A combined registry experience. *Ann Thorac Surg* 55:295-1993
- Peterson C., Cook J.: Intra-aortic balloon counterpulsation pump therapy: a critical appraisal of the evidence for patients with acute myocardial infarction. *Crit Care* 2:3-1998
- Pinkard J, Utley J R, Leyland S A y col.: Relative risk of aortic and femoral insertion of intraaortic balloon pump after coronary artery bypass grafting procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg* 105:721-1993
- Siegenthaler MP, Westaby S, Frazier O.: Advanced heart failure: feasibility study of long-term continuous axial flow pump support. *Eur Heart J* 26:1031-2005
- Strickberger S., Conti J., Daoud E.: Patient selection for cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 111:2146-2005
- Westaby S., Banning A., Saito S.: Circulatory support for long-term treatment of heart failure: experience with an intraventricular continuous flow pump. *Circulation* 105:2588-2002
- Wohlschlaeger J., Schmitz K., Schmid C.: Reverse remodeling following insertion of left ventricular assist devices (LVAD): a review of the morphological and molecular changes. *Cardiovasc Res.* 68:376-2005

PATOLOGÍA CRÍTICA GASTROENTEROLÓGICA

CAPÍTULO 41

Patología esofágica crítica

DR. CARLOS LOVESIO

PERFORACIÓN ESOFÁGICA

La perforación esofágica es la más grave de las perforaciones del tracto gastrointestinal, y a pesar de un diagnóstico y tratamiento tempranos, la mortalidad continúa siendo elevada.

ETIOLOGÍA

Lesiones iatrogénicas. Los mecanismos iatrogénicos son la causa más frecuente de perforación esofágica, produciendo del 33 al 75% de todos los casos informados. La causa más frecuente es la perforación asociada con la endoscopia diagnóstica o la dilatación, con una incidencia del 0,15 al 0,76% de todos los procedimientos realizados. Muchas perforaciones ocurren a nivel del cricofaríngeo, que es la zona de ingreso más estrecha del esófago. El riesgo de perforación se incrementa en presencia de un divertículo de Zenker. El segundo sitio más frecuente es proximal al esfínter esofágico inferior, debido a la alta frecuencia de enfermedad esofágica en esa localización (hernia hiatal, esofagitis por reflujo), y la angulación anatómica normal del hiatus. El esófago medio se lesiona con menor frecuencia.

La dilatación neumática de la acalasia se asocia con una incidencia de perforación del 1 al 5%, la cual excede a la descrita para la miotomía quirúrgica.

La perforación esofágica se ha descrito como complicación del empleo del balón de Sengstaken-Blakemore y del balón de Linton para el taponamiento de várices esofágicas, debido a la necrosis por presión de la pared esofágica luego de la insuflación prolongada o por una descolocación accidental del balón.

En los últimos años ha ganado aceptación la esclerosis de las várices esofágicas por método endoscópico. Además del riesgo intrínseco de la instrumentación endoscópica, se debe agregar el proceso inflamatorio que producen los agentes esclerosantes, con necrosis asociada de la pared esofágica. En grandes series de pacientes, la incidencia de complicaciones locales y sistémicas alcanza al 40%; esto incluye ulceraciones de la mucosa en el 5 al 10%, perforación en el 15%, y estenosis subsecuente en el 7 al 10%.

La intubación esofágica inadvertida en un intento de intubación endotraqueal también puede conducir a una perforación esofágica. En pacientes sometidos a asistencia respiratoria mecánica prolongada con un tubo endotraqueal o traqueostomía con balón insuflable, se han reconocido casos de fistulas traqueo-esofágicas.

Se han descrito perforaciones accidentales del esófago durante cirugías que no involucran al órgano, en particular la vagotomía, la neumectomía radical, la reparación de la hernia hiatal, la cirugía de la columna cervical por vía anterior

y la traqueostomía de emergencia. En los últimos años se han descrito algunos casos de perforación esofágica durante la realización de un ecocardiograma transesofágico y durante la ablación por radiofrecuencia de un haz aberrante cardiaco, originando en este caso una fístula esofago-atrial.

Mecanismo barogénico. Se puede producir un brusco aumento en la presión intraesofágica cuando el esófago se encuentra funcionalmente cerrado en ambos extremos (por la unión gastroesofágica y el músculo cricofaríngeo), y contribuir a la ruptura espontánea del órgano. La presión es generada por un aumento súbito de la presión intraabdominal contra la glotis cerrada durante los esfuerzos de vómito.

La lesión de Mallory Weiss es una disrupción lineal de la mucosa que habitualmente se produce adyacente al cardias. En este caso, la laceración esofágica no excede la capa muscular, por lo que no se asocia con perforación. Se debe sospechar esta lesión cuando se produce una hematemesis abrupta siguiendo a vómitos violentos, en particular luego de una ingesta alcohólica. Debido a su naturaleza superficial, estas lesiones mucosas son mejor diagnosticadas por la endoscopia gastroesofágica, y el sangrado puede ser controlado por electrocoagulación. También se puede demostrar un sangrado activo mediante la arteriografía de la arteria gástrica izquierda, y se puede tratar el proceso mediante la infusión selectiva de vasopresina o la embolización transcáteter.

El segundo mecanismo más frecuente de perforación esofágica es la ruptura del órgano cuando es sometido a una distensión brusca. La ruptura barogénica, ruptura espontánea o síndrome de Boerhaave representa el 7 al 19% de todos los casos de perforación esofágica. Aunque la esofagitis, hernia hiatal y estricturas pueden estar presentes en ciertos casos, en general no existe una enfermedad obvia preexistente. En más del 75% de los casos, la ruptura ocurre luego de vómitos severos y prolongados, generalmente asociados con transgresiones alcohólicas o alimenticias. Se han descrito casos de ruptura espontánea de esófago en pacientes con patología neurológica. Por lo común, la lesión es lineal y se localiza en el tercio distal del esófago y en el lado izquierdo. Es cinco veces más frecuente en hombres, por lo común entre los 35 y 55 años de edad.

Un tipo menos común de trauma esofágico postemético es la disección submucosa por un hematoma. El sangrado se origina en la ruptura de vasos submucosos que se lesionan durante la expansión brusca de la luz esofágica.

Procesos patológicos. Algunas lesiones predisponen a la ruptura esofágica. En la serie de Kiernan y col., de 62 pacientes nueve presentaban acalasia o estrecheces esofágicas benignas, 12 cáncer de esófago, y dos habían sido sometidos a una resección de cáncer gástrico.

Mecanismo traumático. Los traumatismos externos producen del 8 al 15,8% de todos los casos de perforación esofágica. El esófago está rodeado de estructuras vitales, y los pacientes con injuria penetrante del órgano generalmente presentan lesiones que comprometen la vida. La injuria penetrante del esófago cervical, debido a su localización más expuesta, es más frecuente y de mejor pronóstico. Muy rara vez el esófago se rompe en un traumatismo cerrado de tórax o de abdomen, por aumento brusco de la presión intratorácica.

La ingesta de cáusticos puede producir la licuefacción de la pared esofágica, con la consiguiente ruptura.

La ingestión accidental o voluntaria de cuerpos extraños, en particular espinas de pescado o huesos de pollo, vaca, conejo, etc., es responsable del 7 al 14% de todas las perforaciones esofágicas. En las poblaciones que ingieren carne animal no adecuadamente preparada, esta es la causa más frecuente de perforación esofágica. Los sitios habituales de perforación por un cuerpo extraño son los lugares más estrechos del esófago, incluyendo el área cricofaríngea, el esfínter esofágico inferior y a nivel del arco aórtico.

CUADRO CLÍNICO

La perforación del esófago produce la entrada de aire, comida, secreciones esofágicas, contenido gástrico y bacterias en los espacios periesofágicos; con la subsecuente lesión química e infección bacteriana con flora mixta. El curso clínico depende de la localización de la perforación y del tiempo transcurrido hasta el diagnóstico.

Los pacientes con perforación iatrogénica de la región faringoesofágica habitualmente presentan dolor y rigidez en el cuello, aumento de las secreciones orales, odinofagia con garganta dolorosa, y distress respiratorio. Muchos pacientes también desarrollan edema localizado o difuso en el cuello, asociado con crepitación debido al enfisema de los tejidos blandos.

La ruptura del esófago torácico puede complicar cualquier maniobra endoscópica, particularmente cuando la pared del órgano es friable debido a un proceso inflamatorio o neoplásico preexistente. Debido a que el esófago no tiene lámina serosa, la pérdida extraluminal de contenido esofágico rápidamente contamina el mediastino, desarrollando una inflamación necrotizante en el mismo y en los espacios pleurales. Los signos y síntomas clínicos incluyen disfagia u odinofagia, fiebre, taquicardia, cianosis, hipotensión, y distress respiratorio. Muchos pacientes también experimentan severo dolor torácico retroesternal o interescapular que se exagera con la deglución, y produce tos en presencia de una efracción hacia la pleura. Estos hallazgos clínicos se pueden combinar con los de una catástrofe aguda abdominal cuando la cavidad peritoneal también se contamina por una ruptura a nivel del segmento esofagogástrico, en el Síndrome de Boerhaave o en las rupturas iatrogénicas.

Kim-Deobald y col. han clasificado la ruptura esofágica en aguda, cuando el diagnóstico se realiza dentro de las 24 horas del comienzo de los síntomas; subaguda cuando dicho diagnóstico se realiza entre las 24 horas y las dos semanas; y crónica cuando el diagnóstico se hace más de dos semanas después. Si la etiología de la perforación fue iatrogénica, el tiempo se establece entre el comienzo de los síntomas en relación al momento del procedimiento. Esta clasificación puede resultar útil para establecer la táctica de tratamiento.

DIAGNÓSTICO

El estudio radiográfico más útil para evaluar un presunto trauma faringoesofágico es la radiografía lateral del cuello. La misma debe estar centrada justo debajo del ángulo de la mandíbula, a fin de visualizar el área entre la base del cuello y la entrada al tórax. Luego de una perforación mayor por un cuerpo extraño o por una instrumentación traumática, las radiografías del cuello pueden demostrar enfisema de los tejidos blandos y agrandamiento de la región retrofaríngea causado por edema, hematoma, o absceso. Estos hallazgos habitualmente son más pronunciados cuando la lesión es

producida por intubación o endoscopia. En tales casos, el defecto creado por un instrumento mal dirigido, en conjunto con el aire insuflado durante la inserción, producen un canal falso de gran tamaño y un enfisema masivo del cuello.

La radiografía de tórax debe ser indicada desde el inicio en los pacientes con sospecha de perforación del esófago torácico. El signo inicial es la presencia de colecciones lineares de aire en el mediastino, planos faciales del cuello, y regiones supraclaviculares. Ulteriores pérdidas de gas y fluidos, combinados con edema e inflamación producen ensanchamiento mediastinal, que se aprecia mejor en el área paratraqueal. Si la perforación se extiende a la pleura adyacente, se puede producir rápidamente un hidroneumotórax. Sin embargo, aun si la integridad de la pleura mediastinal se conserva, se puede producir un derrame reactivo en 48 horas. En el 75% de los casos el mismo se localiza en el lado izquierdo.

El sitio exacto y la extensión de la perforación quedan mejor delimitados por la salida extraluminal del material de contraste durante un examen radiológico contrastado. Se recomienda el empleo de un compuesto de yodo soluble en forma inicial, debido a su seguridad y rápida reabsorción. Sin embargo, si no se visualiza una pérdida clara, el examen debe ser repetido con bario. Los estudios clínicos han mostrado que las pequeñas perforaciones del tracto digestivo superior son mejor demostradas con bario, debido a su mayor radiopacidad.

El sitio de una perforación transmural puede ser demostrado por un esofagograma en aproximadamente el 80% de los pacientes, siempre que se realicen múltiples proyecciones del esófago adecuadamente distendido. Sin embargo, si la perforación es muy pequeña, si se ha cerrado espontáneamente por edema o por un hematoma, o si el objeto extraño permanece en el lugar, la perforación puede pasar inadvertida. Si no existe extravasación de contraste y la sospecha clínica continúa siendo elevada, el esofagograma debe ser repetido.

La mayoría de los autores no recomiendan la realización de una esofagoscopia para confirmar el diagnóstico de perforación esofágica, ya que puede agravar el cuadro si se hace en el momento agudo de la perforación.

La tomografía computada de tórax puede ser muy demostrativa en el periodo agudo, en que puede mostrar la presencia de aire en los tejidos periesofágicos (Fig. 41/1); en las perforaciones crónicas, donde puede definir la extensión de la mediastinitis (Fig. 41/2) y la presencia de abscesos, o cuando se sospecha una fístula esófago-aórtica (Fig. 41/3).

En la Tabla 41/1 se indican los diagnósticos diferenciales que se deben plantear ante la sospecha de perforación esofágica.

MORTALIDAD

La mortalidad global de la ruptura esofágica de cualquier causa oscila entre el 15,5 y el 29%. En la serie de Kim-Deobald la mortalidad fue muy elevada, alcanzando al 46%, lo cual se atribuyó a la alta incidencia de enfermedades fatales en última instancia en el grupo de fallecidos (cirrosis terminal, cáncer, esclerodermia).

Los factores asociados con tan variable mortalidad son el tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el tratamiento, la localización de la perforación, la etiología y la presencia o no de lesiones preexistentes (Tabla 41/2).

En la serie de Kiernan, por su parte, que incluye 62 pacientes, en el grupo con diagnóstico precoz, antes de las 24 horas (39 pacientes) la sobrevida hospitalaria fue del 87%, que se incrementó al 93% cuando el diagnóstico precoz se combinó con un agresivo tratamiento quirúrgico. En los 23 pacientes con

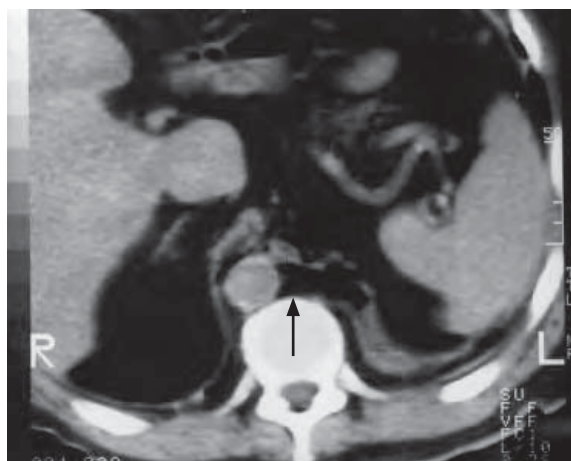


Fig. 41/1. Perforación esofágica secundaria a un intento de dilatación de una estenosis. Se observa el gas periesofágico en la zona prevertebral.

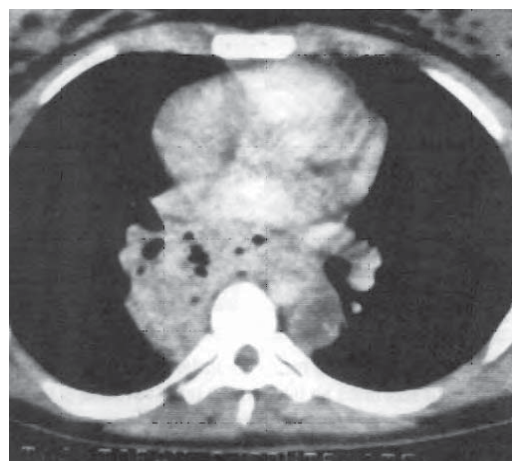


Fig. 41/2. Mediastinitis severa por perforación esofágica. Se reconoce la presencia de gas en el mediastino.



Fig. 41/3.- Tomografía axial computada de tórax. Fístula esófago-aórtica producida por la ingesta de una espina de pescado. Se observa la tinción del esófago luego de la administración intravascular de contraste, en la fase arterial.



diagnóstico tardío, la sobrevida alcanzó al 70%. En este grupo también, el tratamiento agresivo con cirugía permitió elevar la sobrevida al 90% a pesar del diagnóstico retardado.

TRATAMIENTO

Como ya se adelantó, el reconocimiento de la importancia del diagnóstico temprano y el tratamiento quirúrgico agresivo definitivo ha permitido reducir dramáticamente la mortalidad relacionada con la perforación esofágica. En la Tabla 41/3 se indican las distintas estrategias sugeridas para el tratamiento de la perforación esofágica.

Tratamiento médico. Habitualmente se utiliza el término tratamiento no quirúrgico para referirse al empleo de hidratación y nutrición parenteral, supresión de la ingesta oral y administración de antibióticos de amplio espectro por un período de 7 a 14 días. En este caso no se intenta reparar quirúrgicamente la lesión esofágica.

Cameron y col. sostienen que este tipo de terapéutica es recomendable cuando la perforación está bien contenida dentro

del mediastino o entre el mediastino y la pleura visceral sin comunicación libre con el espacio pleural, cuando la misma está bien drenada al interior del esófago, cuando la sintomatología es leve y cuando no existen evidencias de sepsis.

Schaffer y col. por su parte, proponen el tratamiento médico exclusivo en los siguientes casos: 1) pacientes clínicamente estables, 2) perforaciones instrumentales detectadas antes de que se produzca una contaminación mediastinal mayor, 3) perforaciones crónicas en las cuales el paciente ha demostrado una buena tolerancia, y 4) disrupciones esofágicas bien contenidas en el mediastino o en una loculación pleural, sin crepitación, neumotórax, neumoperitoneo ni extensión intra-peritoneal. Kiernan y col., por fin, proponen el tratamiento

Tabla 41/1. Enfermedades que simulan la perforación de esófago.

Úlcera péptica perforada	Isquemia mesentérica
Infarto agudo de miocardio	Colecistitis
Pancreatitis	Obstrucción intestinal
Aneurisma disecante de aorta	Vólvulo gástrico
Neumonía	Pericarditis
Neumotórax espontáneo	Embolismo pulmonar

Tabla 41/2. Mortalidad de la perforación esofágica.

I.- Mortalidad global	15,5-29%
II.- Tiempo entre el diagnóstico y el tratamiento	
Menos de 24 horas	8-14%
Más de 24 horas	26,6-44%
III.- Localización de la perforación	
Cervical	0-17%
Torácica	17-59%
IV.- Etiología de la perforación	
Instrumental	4,8-26%
Traumática	0-33%
Espontánea	22-63%
V.- Presencia de enfermedad preexistente	4-23%

Tabla 41/3. Tratamiento de la perforación esofágica.

Tipo de perforación	Tratamiento
Cervical	Cierre y drenaje
Torácica	
Diagnóstico precoz (< 24 horas)	Cierre con refuerzo
Diagnóstico tardío	
Pérdida contenida, sin comunicación pleural ni sepsis	Tratamiento médico
Pérdida moderada involucrando el espacio pleural, contaminación mínima, lesión limitada de la pared esofágica	Cierre con refuerzo, drenaje, decorticación
Pérdida grande, contaminación grosera, extensa necrosis o defecto de la pared esofágica	Exclusión derivación o resección con reconstrucción secundaria
Presencia de lesión esofágica asociada	
Reflujo	Cierre, dilatación o reparo
Acalasia	Cierre y miotomía
Carcinoma	Resección con reconstrucción inmediata o diferida

médico exclusivamente en pacientes con microperforaciones, en los cuales no se comprueba una pérdida continua en el esofagograma.

La mayoría de los autores admiten que cuando la perforación se descubre dentro de las 24 horas de la injuria, es recomendable la intervención quirúrgica. Si tal reconocimiento se produce luego de las 24-48 horas, se puede intentar un manejo no quirúrgico siguiendo los lineamientos anteriores. En los pacientes con lesión traumática, siempre se debe realizar una exploración quirúrgica, a fin de evaluar la extensión de la injuria, tanto del esófago como de las estructuras vecinas.

Tratamiento quirúrgico. La cirugía, incluyendo la reparación primaria, exclusión y diversión, o resección (esofagectomía) constituye la base del tratamiento de la perforación esofágica. La preparación preoperatoria incluye la intubación nasogástrica para la descompresión gástrica, el empleo de antibióticos de amplio espectro y la resucitación con fluidos intravenosos.

Schaffer y col. aconsejan el tratamiento quirúrgico en las siguientes situaciones: 1) síndrome de Boerhaave, 2) pacientes inestables con sepsis sistémica, falla respiratoria o shock, 3) grandes perforaciones con contaminación extensa, 4) perforaciones de la porción intraabdominal del esófago, 5) perforaciones con neumotórax 6) perforaciones con cuerpo extraño retenido, y 7) perforaciones asociadas con condiciones preexistentes (acalasia, estrecheces, carcinoma).

Las perforaciones cervicales se deben tratar por cierre primario y drenaje del cuello. Las perforaciones del esófago torácico requieren una toracotomía derecha para la exposición de los dos tercios superiores y una toracotomía izquierda para el tercio inferior. Las lesiones de la unión esofagogástrica pueden ser abordadas por una toracotomía izquierda o por una laparotomía mediana. Las perforaciones requieren un drenaje mediastinal amplio por apertura de la pleura parietal en toda la extensión del esófago. Se deben retirar los tejidos no viables o contaminados del mediastino y se debe debridar la pleura parietal. El esófago debe ser disecado en forma completa para identificar el sitio de perforación y movilizar el órgano para una reparación libre de tensión. La reparación primaria se obtiene con el cierre del defecto de la mucosa y reaproximación del músculo.

Las perforaciones tardías habitualmente pueden ser sometidas a reparación primaria, reforzada por músculo o

pleura. Si la reparación no es posible o si existe una severa mediastinitis, las opciones incluyen la resección esofágica o la exclusión y diversión. La exclusión y diversión hacen referencia a la realización de una esofagostomía cervical, creando una fístula salival, la descompresión gástrica con una gastrostomía y la realización de una yeyunostomía con reconstrucción secundaria. La resección esofágica, con o sin reconstrucción inmediata, debe ser considerada un procedimiento primario para las perforaciones en pacientes con megaesófago, carcinoma, ingesta de cáusticos o estenosis, o estrecheces severas no dilatables.

LESIONES ESOFÁGICAS POR INGESTA DE CAÚSTICOS

La ingesta de agentes cáusticos puede producir una grave lesión esófago-gástrica. Si el paciente sobrevive a los efectos agudos de la ingestión del cáustico, la respuesta reparadora puede determinar la producción de estenosis secundaria. Se debe tener presente que alrededor del 80% de las lesiones por ingestión de cáusticos se producen en forma accidental en niños menores de cinco años. La ingesta en adultos es habitualmente con fines suicidas, y tiende a ser más grave.

AGENTES CAÚSTICOS

La injuria por ingesta de cáusticos generalmente es producida por álcalis o ácidos fuertes. Existen múltiples agentes que pueden producir efectos cáusticos, y el reconocimiento del agente causal no siempre es posible. Los agentes alcalinos son responsables de la mayoría de los casos de ingesta de cáusticos, ya que se encuentran en múltiples productos de limpieza y detergentes.

En general, los agentes alcalinos producen mayor daño en el esófago que en el estómago, y a la inversa, los ácidos dañan más al estómago. Es importante tener presente, sin embargo, que la ingesta de cualquier tipo de corrosivo puede infligir una grave lesión al esófago, al estómago y aun al duodeno.

Se han descrito aproximadamente 250 casos de ulceraciones esofágicas causadas por 26 tipos diferentes de medicamentos ingeridos. Más de la mitad de los casos se asociaron con derivados de la tetraciclina. La naturaleza ácida de este antibiótico y varias otras drogas tales como la aspirina y el ácido ascórbico, así como el sulfato de hierro, pueden producir

lesiones cáusticas localizadas en la mucosa esofágica luego de un contacto prolongado. La lesión de la mucosa esofágica ocurre cuando las píldoras son ingeridas con poca o nada de agua antes de dormir. Los ancianos con dismotilidad esofágica o estrecheces por compresión aórtica o cardiaca, están particularmente expuestos a esta complicación.

PATOGENIA

Las soluciones con un pH de menos de 2 o de más de 12 son altamente corrosivas. Los álcalis producen una necrosis de licuefacción, resultando en una quemadura profunda; en cambio los ácidos producen una necrosis coagulativa, formando una escara que limita la penetración tisular.

Una solución de NaOH al 22,5% en contacto con el esófago durante 10 segundos y al 30% durante un segundo puede producir una lesión de toda la pared del órgano. La trombosis de los pequeños vasos y la producción de calor exacerbaban la injuria corrosiva inicial. La lesión tisular progresa rápidamente en los primeros minutos, pero puede continuar por varias horas. La caída de la mucosa se produce cuatro a siete días después de la ingesta inicial, produciéndose en este momento la invasión bacteriana, la respuesta inflamatoria y el desarrollo de tejido de granulación. Debido a que la deposición de colágeno no comienza hasta la segunda semana, la fuerza tensil del tejido cicatrizal es baja en las primeras tres semanas. La retracción tisular comienza en la tercera semana y puede continuar por varios meses, resultando en la formación de estricturas y acortamientos en el segmento intestinal comprometido. La lesión esofágica por ingesta de cáusticos también produce cambios en la motilidad esofágica, resultando en una pérdida de las contracciones peristálticas.

El grado de lesión producida depende, en cierto grado, de la forma física del álcali. Los cristales o las partículas sólidas se adhieren a la membrana mucosa dificultando la ingesta, disminuyendo la lesión producida en el esófago. La forma líquida, en cambio, es fácilmente digerible, careciendo de sabor y olor, y es más probable que dañe tanto el esófago como el estómago.

Con la ingesta de ácidos, el esófago puede escapar a la injuria debido a la relativa tolerancia del epitelio escamoso. En cambio en el estómago, el ácido induce un piloroespasmio inmediato, quedando el ácido retenido en el antro distal, donde produce una gastritis severa, pudiendo progresar en 24-48 horas a una necrosis total con perforación.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las características anatomopatológicas de las lesiones por cáusticos del esófago se han asimilado a las quemaduras.

La lesión se define de primer grado si existe una injuria superficial con edema y eritema exclusivamente. La misma cura sin lesión residual.

Las lesiones de segundo grado se caracterizan por la penetración a través de la submucosa hasta las capas musculares. En una a dos semanas cae la escara y se producen úlceras profundas que curan con cicatrización, produciendo estrecheces localizadas o generalizadas del órgano.

Las lesiones de tercer grado involucran la penetración del cáustico a través de la pared del órgano, con desarrollo de mediastinitis, peritonitis o compromiso de los órganos vecinos. La mayoría de las perforaciones se producen dentro de las 48 horas de la ingesta y son secundarias a la ingesta de álcalis o ácidos muy fuertes.

CUADRO CLÍNICO

El antecedente clínico de la ingesta es habitualmente obvio, excepto en los casos de ingesta intencional.

Los cáusticos que producen dolor inmediato por contacto con la mucosa de la orofaringe son expectorados antes de deglutirse, por lo que el paciente presentará signos y síntomas de la orofaringe sin injuria esófago-gástrica. La presencia de lesiones orofaríngeas es muy frecuente en los casos de ingesta de agentes sólidos. Puede aparecer edema, ulceraciones y una membrana blanquecina sobre el paladar o la faringe. Las lesiones son sangrantes y dolorosas.

El compromiso esofágico se evidencia por dolor retroesternal, odinofagia o disfagia. Los síntomas esofágicos pueden aparecer inicialmente o al cabo de algunas horas. Es importante tener presente que los síntomas y signos iniciales no son indicadores confiables de la severidad y extensión de la lesión por cáusticos.

Si existe compromiso de las vías aéreas superiores el paciente presenta tos irritativa, disnea, estridor laríngeo y eventualmente insuficiencia respiratoria aguda. La presencia de lesiones graves de las vías aéreas puede no ser aparente en las primeras 24 horas.

En las lesiones de tercer grado existe taquicardia, taquipnea y signos de shock. En las perforaciones esofágicas se hace evidente una mediastinitis y en las perforaciones gástricas una peritonitis. En ocasiones se puede producir una hematemesis masiva como consecuencia de una fístula aortoentérica.

La perforación del esófago y del estómago puede ocurrir en cualquier momento durante las primeras dos semanas. Cualquier cambio en la condición clínica del paciente, tal como la aparición o el agravamiento del dolor abdominal o torácico deben ser investigados con estudios radiológicos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en el antecedente y en las manifestaciones clínicas. En la fase aguda, una radiografía de tórax puede revelar aire en el mediastino sugiriendo una perforación esofágica. La presencia de neumoperitoneo es indicativa de una perforación gástrica. Si es necesario confirmar la perforación, se ha sugerido la administración de una sustancia hidrosoluble tal como el hipaque o el gastrografin, que parecen ser menos irritantes que el bario en el mediastino y en la cavidad peritoneal. Los estudios con bario pueden ser de utilidad en la evaluación a distancia de las complicaciones. La tomografía axial computada de tórax es el estudio de elección para establecer la presencia y extensión de la complicación mediastinal.

Es recomendable realizar una esofagogastroscofia a los fines de establecer la extensión lesional. Con frecuencia no es sencillo establecer la profundidad de las lesiones. La presencia de exudados y áreas de descamación de la mucosa es sugerente de lesión de segundo grado. La presencia de ulceraciones profundas y zonas negruzcas o decoloradas es indicativa de necrosis severa, que puede responder a una lesión de tercer grado con riesgo de perforación.

En la Tabla 41/4, modificada de S. Spechler, se indica una gradación endoscópica de las lesiones producidas por cáusticos en el tubo digestivo.

Las contraindicaciones para la realización de la endoscopia en pacientes con antecedentes de ingestión de cáusticos incluyen shock, edema y necrosis hipofaríngea, epiglotitis necrótica, síndrome de dificultad respiratoria grave y sospecha de perforación.

Tabla 41/4. Gradación endoscópica de las lesiones producidas por cáusticos.

Grado	Hallazgos endoscópicos	Patología
Primero	Eritema Edema	Desprendimiento de capas superficiales de la mucosa
Segundo	Hemorragia Ulceración Flictenas Exudado membranoso	Extensión a través de la mucosa, submucosa y muscularis propia
Tercero	Ulceras profundas Decoloración negruzca	Lesión transmural Extensión al mediastino o al peritoneo

PRONÓSTICO

Alrededor del 30% de las lesiones de segundo grado y hasta el 90% de las lesiones de tercer grado desarrollan estrecheces. Las estenosis pueden hacerse sintomáticas a partir de los tres meses de la ingesta o manifestarse años después de la misma. Algunas lesiones son moderadas y responden a la dilatación sin recurrencia. El pasaje de bujías para el tratamiento inicial de las quemaduras esofágicas se debe realizar en forma diaria por varias semanas, luego día por medio durante dos o tres semanas, y finalmente una vez por semana durante meses. Las dilataciones no deben ser iniciadas hasta que se complete la reepitelización esofágica, generalmente no antes de las seis semanas de la injuria.

Se ha establecido una estrecha asociación entre las estenosis subsecuentes a la ingesta de cáusticos y el desarrollo de cáncer de esófago. El periodo de latencia entre el momento de la ingesta y el desarrollo de carcinoma puede ser hasta de 58 años. Existe un aumento de 1.000 a 3.000 veces en la incidencia de carcinoma esofágico luego de la ingesta de lejía, y hasta el 3% de los pacientes con carcinoma del esófago tienen una historia de ingesta de cáusticos. Muchas lesiones ocurren a nivel de la carina.

La mortalidad luego de la ingesta de cáusticos era muy elevada, pero en el momento actual se ha reducido a un 1 a 3%. La mayoría de las muertes son secundarias a la perforación aguda con el desarrollo de mediastinitis o peritonitis.

TRATAMIENTO

El tratamiento de emergencia está destinado a estabilizar al paciente desde el punto de vista hemodinámico y respiratorio. La primera prioridad es establecer una adecuada vía aérea. Si existen signos de compromiso respiratorio, se debe realizar asistencia respiratoria mecánica a través de intubación endotraqueal o traqueostomía. Si existe hipotensión, se realizará reposición de volemia con líquidos o sangre. Una vez estabilizado el paciente, es recomendable realizar un examen endoscópico con un endoscopio flexible de pequeño calibre. Si existen signos sugestivos de perforación, se debe realizar rápidamente una exploración quirúrgica.

El objetivo del tratamiento es prevenir la perforación y evitar la progresión a la fibrosis o estenosis del órgano. Sólo el tratamiento quirúrgico permite la prevención y/o el tratamiento de las perforaciones, mientras que los esteroides, antibióticos y guías intraesofágicas se han utilizado para prevenir y tratar las estenosis.

Aunque es difícil predecir que paciente va a presentar una perforación, la mayoría de los autores recomiendan la cirugía inmediata en pacientes que han ingerido ácidos o álcalis líquidos y que presentan una lesión severa de segundo o tercer grado o signos obvios de mediastinitis, como dolor retroesternal severo o neumomediastino; o de peritonitis.

El tratamiento médico incluye la administración de corticoides (prednisona 60 mg/día durante dos a tres semanas), antibióticos de amplio espectro y nutrición parenteral en casos de injuria severa. La reducción de la secreción gástrica con bloqueantes H₂ u omeprazol es recomendable. El empleo de corticoides continúa siendo debatido, aunque se recomienda su administración en pacientes con quemaduras de tercer grado, que invariablemente se asocian con estenosis. Se debe tener presente que el empleo de eméticos está formalmente contraindicado en casos de ingestión de cáusticos. Del mismo modo, los intentos de neutralizar las sustancias tóxicas no han demostrado ser efectivos para limitar la lesión.

FÍSTULA AORTOESOFÁGICA

La fístula aorto-esofágica es una enfermedad rara pero habitualmente fatal. Con frecuencia la causa es una enfermedad aórtica, siendo secundaria a la ruptura de un aneurisma de la aorta torácica descendente en el esófago. Las otras causas productoras involucran la ingesta de cuerpos extraños (19,2%) y el cáncer esofágico avanzado (17%). Las fístulas aorto-esofágicas que siguen a un tratamiento quirúrgico son raras, siguiendo a la cirugía aórtica y a la cirugía esofágica. En la actualidad, el número de fístulas primarias como consecuencia de una ruptura aneurismática parece haber disminuido, aumentando por su parte las secundarias a la reparación de la aorta, como consecuencia de la cirugía más habitual de la patología de la aorta torácica.

El diagnóstico de la fístula aorto-esofágica es raro que se realice antes de la aparición de una hematemesis masiva. Sin embargo, muchos casos se asocian con la triada de Chiari, que incluye dolor torácico y una hematemesis centinela de sangre roja a intervalos variables de tiempo, seguida por una hematemesis exanguinante masiva.

Excepto en pacientes que se presentan con una hemorragia masiva exanguinante que requiere una cirugía de emergencia inmediata, se han propuesto varias modalidades de investigación para confirmar el diagnóstico. Los estudios contrastados del esófago pueden ayudar mostrando material de contraste alrededor de la prótesis aórtica en pacientes con cirugía del vaso, o demostrando la perforación esofágica. La esofagoscopia puede mostrar la presencia de un hematoma submucoso o incluso la presencia de la prótesis aórtica protruyendo en la luz del esófago. Aunque la arteriografía rara vez revela el sitio de la fístula, puede brindar datos útiles para la estrategia quirúrgica. La tomografía computada parece ser el método más adecuado (Fig. 41/3). Los hallazgos incluyen la visualización de un falso aneurisma entre el esófago y la aorta en pacientes que presentan una lesión por ingesta de cuerpo extraño, y adherencias entre el esófago y la prótesis en pacientes con cirugía de la aorta. En algunos casos la TAC permite visualizar la efusión de

gas alrededor de la prótesis. La hemorragia masiva muchas veces hace necesaria una cirugía de emergencia sin poder confirmar el diagnóstico.

En la actualidad, la colocación de un injerto endovascular es una alternativa atractiva para detener la hemorragia aórtica. Sin embargo, esto se debe considerar un proceso destinado a lograr una hemostasia inmediata y como puente para el tratamiento definitivo utilizando cirugía convencional dentro de horas o días. El mismo incluye el reemplazo de la zona lesionada de la aorta y la reparación del defecto esofágico. Kieffer y col. proponen el reemplazo del injerto *in situ* en la aorta y la esofagectomía subtotal como tratamiento de elección para esta grave patología.

BIBLIOGRAFÍA

- Ahar S., Hankins J., Suter C.: Esophageal perforation: a therapeutic challenge. *Ann Thorac Surg* 50:45-1990
- Asensio J., Chahwan S., Forno W.: Penetrating esophageal injuries: multicentric study of the American Association for the Surgery of Trauma *J Trauma* 50:289-2001
- Baker C., LoCicero J., Hartz R.: Computed tomography in patients with esophageal perforation. *Chest* 98:1078-1990
- Betbesé A., Quintana E., Ballus J.: Síndrome de Boerhaave: a propósito de tres casos. *Med Intensiva (España)* 18:237-1994
- Cameron J., Kieffer R.: Selective nonoperative management of contained intrathoracic esophageal disruptions. *Ann Thorac Surg* 27:404-1979
- Cello J., Fogel R.: Liquid caustic ingestion spectrum of injury. *Arch Intern Med* 140:501-1980
- Duncan M., Wong R.: Esophageal emergencies: things that will wake you from a sound sleep. *Gastroenterol Clin N Am* 32:1035-2003
- Ghahremani G.: Esophageal trauma. *Semin Roentgenology* 24:387-1994
- Goldman L., Weigert J.: Corrosive substance ingestion: a review. *Amer J Gastroenterol* 79:85-1984
- Kieffer E., Chiche L., Gomes D.: Aorto-esophageal fistula: value of in situ aortic allograft replacement. *Ann Surg* 238:283-2003
- Kiernan P., Sheridan M., Elster E.: Thoracic esophageal perforations. *Southern Med J* 96:158-2003
- Kikendall J.: Caustic ingestion injuries. *Gastroenterol Clin N Am* 20:847-1991
- Kim-Deobald J., Kozarek R.: Esophageal perforation. *Amer J Gastroenterol* 87:1112-1992
- Loeb P., Eisenstein A.: Caustic injury to the upper gastrointestinal tract. En Sleisenger M., Fordtran I.: *Gastrointestinal disease: pathophysiology, diagnosis and management (Fourth Ed)*. W.B.Saunders Co. New York 1989
- Michel L, Grillo H.: Esophageal perforation. *Ann Thorac Surg* 33:203-1982
- Oakes D., Scherck J.: Lye ingestion: clinical patterns and therapeutic implications. *J Thorac Cardiovasc Surg* 83:194-1982
- Pate J., Walker W., Cole F.: Spontaneous rupture of the esophagus: a 30 year experience. *Ann Thorac Surg* 47:689-1989
- Payne W., Brown P., Fontana R.: Esophageal perforation, Mallory-Weiss syndrome and acquired esophageal fistulas. En Payne W., Olsen A.: *The Esophagus*. Leo and Ferbiger, Philadelphia 1974
- Penner G.: Acid ingestion: toxicology and treatment. *Ann Emerg Med* 9:374-1980
- Port J., Kent M., Korst R.: Thoracic esophageal perforations: a decade of experience. *Ann Thorac Surg* 75:1071-2003
- Ramasamy K., Gumaste V.: Corrosive ingestion in adults. *J Clin Gastroenterol* 37:119-2003
- Shaffer H., Valenzuela G., Mittal R.: Esophageal perforation. *Arch Intern Med* 152:757-1992
- Shahian D., Elis F.: Esophageal perforation. En Taylor M.: *Gastrointestinal Emergencies*. Williams and Wilkins, New York 1992
- Shanmuganathan K., Matsumoto J.: Imaging of penetrating chest trauma. *Radiol Clin N Am* 44:225-2006
- Singh H., Warshawsky M., Herman S.: Spontaneous esophageal rupture:

- Boerhaave's Syndrome. *Clin Pulm Med* 10:177-2003
- Spechler S.: Caustic ingestions. En Taylor M.: *Gastrointestinal emergencies*. Williams and Wilkins, New York 1992
- Vial C., Whyte R.: Boerhaave's syndrome: diagnosis and treatment. *Surg Clin N Am* 85:515-2005
- White C., Templeton P., Attar S.: Esophageal perforation: CT findings. *A J Radiology* 160:767-1993
- Wolfsen H., Hemminger L., Achem S.: Complications of endoscopy of the upper gastrointestinal tract: a single-center experience. *Mayo Clin Proc* 79:1264-2004
- Zwischenberger J., Savage C., Bidani A.: Surgical aspects of esophageal disease: perforations and caustic injury. *Am J Respir Crit Care Med* 164:1037-2001

CAPÍTULO 42

Hemorragia digestiva alta grave

DR. CARLOS LOVESIO

DEFINICIÓN

Las hemorragias digestivas altas son aquéllas que tienen su origen en lesiones del esófago, estómago o duodeno. Se califican como graves cuando existe: a) shock hipovolémico; b) anemia aguda con hematocrito inferior a 30% o glóbulos rojos por debajo de 2.500.000; c) necesidad de transfundir por lo menos 2.000 ml de sangre en las primeras 24 horas para restablecer el equilibrio hemodinámico en forma satisfactoria. Para el caso particular de los pacientes internados en terapia intensiva, también puede considerarse como criterio de gravedad la presencia de la hemorragia digestiva en el contexto de una falla pluriparenquimatosa.

La incidencia de hemorragia digestiva alta es de 40 a 150 episodios por 100.000 individuos por año. De ellas, alrededor del 25% reúnen los criterios de gravedad antes citados. La mortalidad en las grandes series alcanza al 6 al 10%, y se ha mantenido sin cambios en el curso de los últimos 20 años.

LOCALIZACIÓN DEL SITIO DE SANGRADO

En un estudio de Laine, en 445 pacientes consecutivos que se presentaron con hemorragia digestiva alta grave, se constataron como causas principales la úlcera duodenal (27%), la úlcera gástrica (13%), las várices esofágicas (31%) y el síndrome de Mallory Weiss (6%). Se debe destacar que en el 7% de los pacientes no se pudo identificar el sitio de sangrado.

En el estudio ASGE (Silverstein y col.), se evaluaron 2.097 pacientes con hemorragia digestiva alta mediante endoscopia. Las causas más frecuentes de sangrado fueron: gastritis erosiva (29,6%), úlcera duodenal (22,8%), úlcera gástrica (21,9%), várices esofágicas (15,4%), esofagitis (12,8%), duodenitis erosiva (9,1%), y síndrome de Mallory Weiss (8%).

Se debe tener presente que muchos de los casos de lesiones mucosas gastroduodenales se asocian con la ingesta de medicamentos (corticoides, aspirina, fenilbutazona) o coinciden con períodos de intenso estrés, posoperatorio, etc. La hemorragia digestiva alta que aparece en el posoperatorio no siempre se origina en una gastritis hemorrágica. Aproximadamente la mitad de los pacientes que sangran en este período tienen una lesión única, ya sea una úlcera crónica reactivada o una úlcera aguda solitaria.

Estudios recientes, por otra parte, señalan la frecuencia de dos o más lesiones susceptibles de sangrar en un mismo paciente. Por ejemplo en la serie de Lambert y Moulinier, las lesiones asociadas se presentaron en el 33% de los casos. Esto es particularmente importante en pacientes con cirrosis alcohólica e hipertensión portal. Cerca del 30 al 50% de los enfermos con várices esofágicas hospitalizados por hemorragia digestiva alta sangran por otra causa que las várices. Este hecho interesa para establecer con exactitud, por técnicas instrumentales, el lugar efectivo de sangrado e instituir de tal modo una terapéutica racional.

SECUENCIA DIAGNÓSTICO TERAPÉUTICA

La aproximación diagnóstico terapéutica a la hemorragia digestiva alta cambió sustancialmente en el período de 10 años que transcurrió entre 1981 y 1991. El cambio primario incluyó el uso rutinario de la endoscopia para el diagnóstico, pronóstico y terapéutica. El número de pacientes dados de alto con un diagnóstico de "causa desconocida" disminuyó del 35% al 10%, el número de endoscopías altas aumentó significativamente, y la terapia endoscópica se incrementó del 0 al 25%. Ello se asoció con una disminución del número de transfusiones y del tiempo de estadía de internación.

La gravedad de la hemorragia digestiva alta, especialmente cuando determina colapso cardiovascular, exige una

secuencia diagnóstico terapéutica adecuada para reducir la morbimortalidad, como se ilustra en la Fig. 42/1. Los pacientes con hemorragia digestiva alta grave deben ser ingresados en una Unidad de Terapia Intensiva. Los criterios para la admisión de los pacientes con sangrado digestivo en Terapia Intensiva varían de institución a institución. En la Tabla 42/1 se indican los criterios más aceptados en este aspecto. Es esencial que se comunique la presencia del paciente a los consultores necesarios, que incluyen gastroenterólogo entrenado en las técnicas endoscópicas, cirujano y radiólogo intervencionista. El manejo de estos pacientes por un equipo entrenado optimiza el tratamiento y mejora la sobrevida.

Cuando un paciente se presenta con una hemorragia digestiva aguda grave, se debe realizar una breve historia orientada y un examen físico adecuado. Cuando la sangre se pierde de la parte alta del tracto digestivo, la misma se acumula en el estómago rápidamente y puede ser vomitada como sangre roja (hematemesis). Un sangrado más lento puede hacer que el vómito contenga sangre parcialmente digerida, constituyendo el vómito en "borra de café". La aparición de sangre en la materia fecal puede ser como sangre obviamente visible (hematoquezia) o puede estar mezclada con la materia fecal en forma variable, desde estrías de sangre hasta una descoloración difusa sugiriendo que la sangre se ha mezclado con las heces líquidas en el lado derecho del colon. La presencia de materia fecal negra y adherente (melena), generalmente implica un origen alto en el aparato digestivo; el color negro es causado por la acción de ácidos sobre la hemoglobina.

La presencia de dolor epigástrico o dispepsia previo al ingreso sugiere el diagnóstico de enfermedad ulcerosa péptica. Se debe prestar atención al consumo de aspirina, otros antiinflamatorios no esteroideos y alcohol. Los fumadores tienen un riesgo mayor (72%) de recurrencia de la enfermedad ulcerosa duodenal que los no fumadores (22%). La

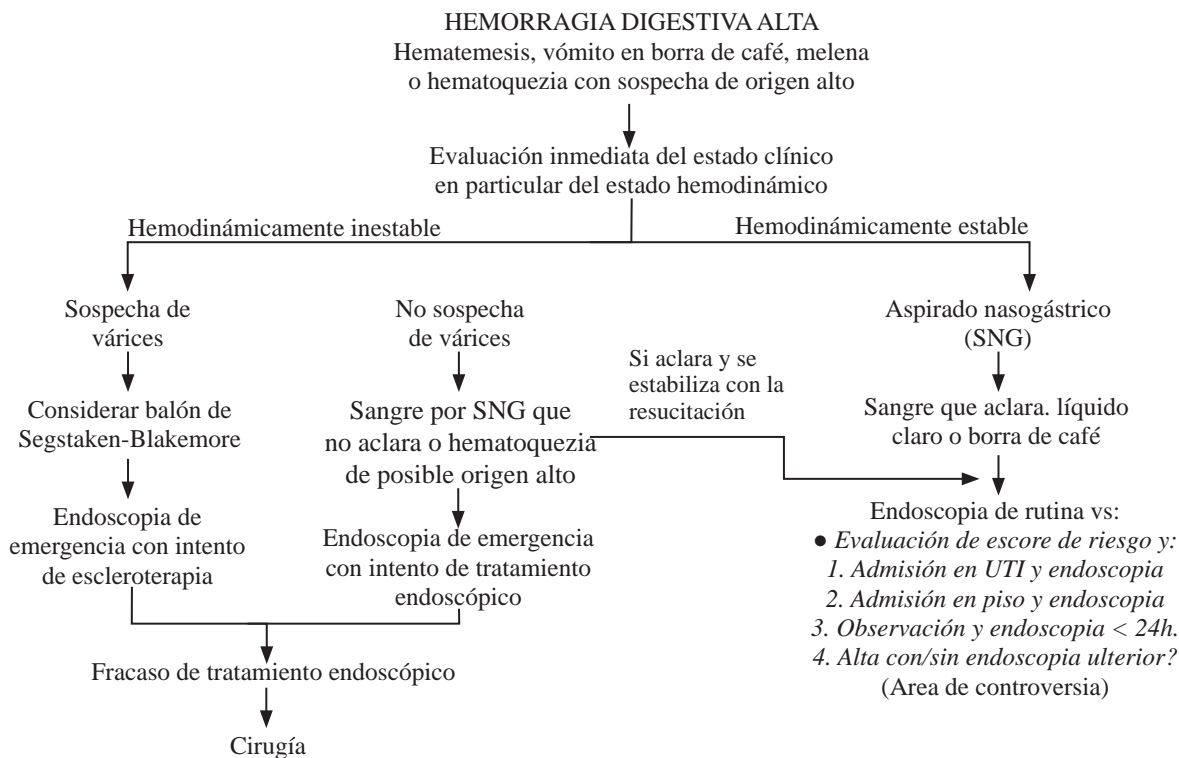


Fig. 42/1. Conducta diagnóstico terapéutica en presencia de una hemorragia digestiva alta (modificado de Peter and Dougherty-1999).

Tabla 42/1. Criterios de admisión en terapia intensiva de pacientes con hemorragia digestiva.

1. Sangrado masivo que hace necesaria la intubación endotraqueal para proteger la vía aérea previo a la endoscopia.
2. Pacientes que presentan hematemesis y hematoquezia.
3. Sangrado activo que requiere endoscopia de emergencia.
4. Pacientes con estigmas de sangrado reciente en la endoscopia.
5. Sangrado recurrente significativo durante la misma hospitalización.

presencia de nauseas y vómitos previos sugiere el diagnóstico de enfermedad de Mallory-Weiss. Una historia previa de pancreatitis debe alertar sobre la presencia de un pseudoquistes con sangrado activo o una trombosis de la vena esplénica con várices gástricas. La presencia de insuficiencia renal aguda se asocia con enfermedad ulcerosa péptica, mientras que en la insuficiencia renal crónica es más frecuente la angiodisplasia. La fístula aortoentérica debe ser excluida en todo paciente con antecedente de reparación de un aneurisma de la aorta abdominal.

En el examen físico se deben reconocer los estigmas de cirrosis, lesiones cutáneas, o evidencias de dolor o defensa abdominal. Un examen rectal permitirá el reconocimiento de melena o sangre roja como evidencia de una hemorragia en curso.

Se debe llevar un registro integrado en el cual aparezcan todos los signos vitales en forma seriada, para verificar la efectividad de la terapéutica.

En presencia de un sangrado masivo se debe prestar atención a la vía aérea, debido al alto riesgo de aspiración. Esto es especialmente crítico en el paciente que sangra por várices esofágicas, debido a que la hemorragia con frecuencia precipita una encefalopatía hepática. Es conveniente realizar intubación endotraqueal en todo paciente con sangrado activo y alteración del estado mental. Una vez establecido una vía aérea segura, se debe dirigir la atención a la circulación.

Es necesario colocar un catéter grueso en la vena cava superior, a través de una vena antecubital o por punción yugular o subclavia. El catéter se utilizará para la infusión rápida de fluidos y para el monitoreo de la presión venosa central. Se extraerán muestras de sangre para determinaciones bioquímicas de rutina.

La reposición adecuada de la volemia requiere una valoración de las pérdidas lo más aproximada posible. Para ello no resulta de utilidad la medición de la sangre exteriorizada, debido al tiempo que transcurre entre la pérdida y la eliminación desde el tracto digestivo. La determinación de la hemoglobina o del hematocrito tampoco sirve para valorar el estado hemodinámico en la hemorragia aguda, puesto que el proceso de hemodilución que sigue a una pérdida de sangre es de duración variable y puede persistir hasta 40 horas desde el inicio. La mejor aproximación al cálculo de la magnitud de la pérdida se obtiene con el examen de

la respuesta hemodinámica, que incluye la determinación de la presión arterial acostado y sentado, de la frecuencia cardiaca, de la diuresis, del estado mental y de mediciones sencillas como la presión venosa central. En los ancianos con escasa reserva cardiaca puede ser necesario determinar la funcionalidad cardiovascular con un catéter de arteria pulmonar. En la Tabla 42/2, modificada de Teres, se establece una correlación entre los signos clínicos y la magnitud de la hipovolemia por hemorragia.

En el comienzo de la terapéutica el reemplazo de volemia se debe realizar con soluciones cristaloides, hasta que se disponga de sangre adecuadamente tipificada. Se considera necesario el empleo de sangre o concentrados de hemáties asociados con expansores de volumen a partir de una pérdida de sangre superior al 30% de la volemia; mientras que las pérdidas inferiores pueden tratarse exclusivamente con cristaloides. Oportunamente se analiza en detalle el tratamiento del shock hipovolémico.

La intubación nasogástrica y el lavado se consideraron procedimientos estándar para el diagnóstico y el manejo de la hemorragia digestiva alta. El lavado con agua helada, considerado esencial para controlar el sangrado, se ha comprobado que es inefectivo para lograr hemostasia y no es recomendable. La aspiración nasogástrica, sin embargo, puede brindar información pronóstica útil. Aunque algunos estudios proponen la no colocación de una sonda nasogástrica, la detección de sangre roja en el aspirado gástrico se ha comprobado que es predictivo de mala evolución y de la necesidad de una endoscopia de urgencia. En el estudio RUDGE, la presencia de sangre roja en el aspirado fue un predictor independiente de resangrado.

Si el paciente refiere hematemesis, melena o hematoquezia importante, es poca la duda respecto al origen alto de la hemorragia digestiva. La dificultad se presenta cuando el paciente refiere la presencia de materia fecal teñida con sangre o sangre fresca en cantidad moderada. Un origen alto de la hemorragia digestiva, tal como el producido por el sangrado de la arteria gastroduodenal o de várices esofágicas puede ser tan rápido que aparece sangre roja por el recto. En esta circunstancia el sangrado es habitualmente severo como para producir inestabilidad hemodinámica. Si existen dudas respecto al origen de la sangre presente en las deposiciones, se debe evaluar primero el tracto digestivo superior. La mera ausencia de sangre en el aspirado gástrico no es suficiente para descartar el sangrado digestivo alto, ya que el 16% de los pacientes que han presentado un sangrado por úlcera duodenal pueden tener un lavado negativo. La presencia de bilis clara en el sondaje nasogástrico es evidencia de que el sangrado se ha detenido o que el mismo no se origina en el tracto digestivo superior.

En el momento actual existe criterio formado sobre la necesidad de un enfoque diagnóstico estricto del paciente con hemorragia digestiva grave, lo cual implica el empleo racional de la endoscopia, la angiografía, la centellografía y eventualmente la radiología convencional.

Tabla 42/2. Relación entre los signos clínicos y la magnitud de la hipovolemia por hemorragia.

Hipovolemia	Signos clínicos	Pérdida de volumen
Nula	Ninguno	10-15% (500-750 ml)
Leve	Taquicardia, hipotensión ortostática, frialdad de piel	15-25% (750-1250 ml)
Moderada	Taquicardia (100-120 l/m), hipotensión (< 100 mmHg), palidez, sudoración, oliguria, inquietud	25-35% (1250-1750 ml)
Grave	Taquicardia (>120 l/m), hipotensión (< 60 mmHg), estupor, palidez extrema, anuria	35-50% (>1750 ml)

El examen endoscópico debe ser efectuado inmediatamente después del lavado gástrico, y por un endoscopista avezado, quien deberá enfrentarse a la ansiedad del paciente, a un estómago que con frecuencia presenta restos de sangre fresca y a la posibilidad del hallazgo de dos o más lesiones potencialmente hemorráparas, de las cuales deberá precisar cual es la causante del sangrado en ese momento. En estos casos es necesario contar con una adecuada analgesia y sedación previa, para lo cual se puede recurrir a un preparado morfínico y una benzodiacepina de acción corta.

El mérito del examen endoscópico está relacionado en primera instancia con la posibilidad de reconocer lesiones superficiales (esofagitis, gastritis, síndrome de Mallory-Weiss, erosiones) que escapan a la detección radiográfica. Permite, además, establecer el sitio exacto de sangrado en casos de lesiones múltiples. Actualmente, la endoscopia también constituye un método terapéutico de primera elección en ciertos casos, a través de las técnicas de esclerosis o electrocoagulación (ver más adelante).

La variación en el porcentaje de exámenes satisfactorios está determinada por múltiples factores: serie examinada, momento de realización de la endoscopia en relación con el comienzo del sangrado, tipo de endoscopio utilizado, efectividad del lavado gástrico previo. No obstante estos factores, las diversas series confirman la eficacia del método: 6% de diagnósticos inciertos sobre 1.500 casos según Palmer; 3,7% en la serie de Lambert y col.; 3% para Sigawa y col.; y 0% en pacientes con hipertensión portal y 2% en pacientes sangrantes sin hipertensión portal en la serie de Bordas y colaboradores.

En conclusión, la frecuencia de las lesiones mucosas superficiales, la importancia de las asociaciones lesionales y la posibilidad del empleo terapéutico de la endoscopia justifican la realización de esta exploración dentro de las cuatro a ocho horas del comienzo de una hemorragia digestiva. Es de destacar que la sensibilidad diagnóstica de la endoscopia decrece rápida y progresivamente en relación al tiempo transcurrido entre el cese clínico de la hemorragia y la realización del procedimiento. La exploración debe efectuarse según una sistemática que comprenda el estudio del esófago, del estómago y de la primera porción del duodeno. El examen endoscópico es factible en la mayoría de los casos, con excepción de los pacientes con insuficiencia respiratoria o con hemorragias cataclísmicas.

Los riesgos mayores de la endoscopia gastrointestinal alta son la aspiración, complicaciones de la sedación, en especial la hipotensión, perforación, y exacerbación de la hemorragia. Se deben adoptar medidas de control adecuadas, siendo especialmente importante evitar la hipotensión y sus riesgos asociados: accidente cerebrovascular, infarto de miocardio o fallo renal.

Cuando el estudio endoscópico no resulta concluyente, es conveniente realizar tratamiento médico hasta la estabilización del paciente y repetir el estudio en 24 a 48 horas, previo lavado gástrico satisfactorio.

La angiografía abdominal ha demostrado su utilidad para la detección del punto de sangrado en aquellos casos en que la endoscopia no es confirmatoria. Los principios de la angiografía para la hemorragia digestiva alta continúan siendo los mismos descritos por Baum y Nussbaum hace más de 35 años. La evaluación completa requiere el estudio de las arterias gástrica izquierda, gastroduodenal, pancreático-duodenal y esplénica. Si existe alguna sospecha de fístula aortoduodenal (aneurisma de aorta, injerto aórtico previo), se deberá realizar un aortograma bipiano. La mayor contribución de

la angiografía es en el manejo de pacientes cuya hemorragia no cede después del tratamiento conservador y se plantea una decisión quirúrgica. Si se pretende que la angiografía sea efectiva en el manejo de emergencia de la hemorragia gastrointestinal, debe ser realizada rápidamente.

El hallazgo positivo típico de este método es la visualización del medio de contraste, que se ha extravasado desde la luz vascular hacia la luz del intestino. Para que el método sea eficaz, se deben satisfacer los siguientes requerimientos:

- Inyección selectiva de la arteria que suple el área intestinal de sangrado, para obtener un máximo de densidad radiográfica en el lecho vascular.
- Estudio seriado que permita observar las fases arterial, capilar y venosa.
- Existencia de una hemorragia en curso en el momento del examen. Teniendo en cuenta la naturaleza intermitente del sangrado en algunos casos, pueden verse resultados angiográficos negativos si la hemorragia ha cesado temporariamente durante el momento de la inyección. Se admite que con un volumen de 0,5 mL/min de sangrado es posible localizar el punto de éste por la extravasación del medio de contraste desde el vaso afectado.

La endoscopia y la arteriografía son procedimientos complementarios. La endoscopia es de primera elección en el caso de hemorragia aguda y la angiografía sólo está indicada cuando la endoscopia no permite localizar el sitio de la hemorragia en un paciente que continua sangrando, o en pacientes susceptibles de embolización terapéutica.

El centellograma abdominal después de introducir en el torrente circulatorio del paciente glóbulos rojos marcados puede indicar el sitio de sangrado. La velocidad de pérdida de sangre requerida para ser visible por centellografía es de 0,1 mL/min, mucho menos que para la arteriografía. La experiencia en ciertas instituciones con radionucleótidos en la hemorragia digestiva indica que si el centellograma es negativo, la arteriografía también lo será, no siendo recomendable su realización. El valor del centellograma no reside en establecer un diagnóstico específico, pero indica el cuadrante del abdomen que deberá ser evaluado en forma selectiva por otros métodos diagnósticos.

En la actualidad se conocen las limitaciones que presenta el examen baritado de emergencia en pacientes con hemorragia digestiva alta grave. Se considera que la eficacia de la radiología de doble contraste no supera el 76% de los diagnósticos. La cantidad considerable de sangre y coágulos que puede existir en el aparato digestivo hace muy difícil la evaluación de las radiografías, excepto que se trate de procesos patológicos muy voluminosos y obvios. Por otra parte, aun si el estudio con bario permite detectar procesos patológicos tales como úlcera duodenal o várices esofágicas, no existe ninguna seguridad de que la anomalía demostrada sea la causa del episodio actual de sangrado. Ya se citó la frecuencia de patologías asociadas capaces de producir hemorragias. Por último, una vez que se ha ingerido bario, la posibilidad de un estudio angiográfico queda considerablemente restringida por la opacificación del tracto gastrointestinal. En función de los datos precedentes, es excepcional el empleo de la radiografía convencional en el diagnóstico de la hemorragia digestiva alta grave.

HEMORRAGIA DIGESTIVA POR ENFERMEDAD ULCEROSA PÉPTICA

Epidemiología. La hemorragia digestiva es la complicación más frecuente de la úlcera péptica, presentándose en el 15

al 20% de los pacientes en algún momento evolutivo de la patología ulcerosa, siendo con frecuencia la primera manifestación de la enfermedad. Por otra parte, la hemorragia digestiva representa el 40% de todas las causas de muerte por úlcera péptica, siendo considerada la complicación más grave de la enfermedad.

La enfermedad ulcerosa péptica es la principal causa de hemorragia aguda del tracto digestivo superior, siendo responsable del 50% de los casos admitidos en los servicios asistenciales. De los 2.225 pacientes incluidos en el estudio ASGE (1981) en EE.UU, la úlcera péptica fue responsable del 47% de las hemorragias digestivas altas (úlceras duodenales 24%, úlceras gástricas 21% y úlceras recurrentes 2%). El comienzo del sangrado puede ocurrir a cualquier edad, pero generalmente afecta a los adultos entre 50 y 65 años. En el 30-40% de los casos existen antecedentes de hemorragia previa o de enfermedad ulcerosa.

La evidencia reciente sugiere, sin embargo, que la incidencia de la úlcera péptica como causa de sangrado digestivo agudo puede haber disminuido. Por ejemplo, en un análisis del *Clinical Outcomes Research Initiative* (CORI), que es una base de datos que recibe más de 220.000 informes de resultados endoscópicos de 73 sitios en EE.UU., se comprobó que en endoscopias realizadas por sangrado agudo digestivo, sobre 7.822 pacientes, la úlcera duodenal o gástrica fue responsable de solamente el 20,6% de los mismos. El estudio informó que los hallazgos endoscópicos más frecuentes en personas con sangrado digestivo alto agudo fueron "anormalidades mucosas" (40%) (Boonpongmanee S., y colaboradores).

Fisiopatología. En los últimos años se ha producido un cambio importante en el enfoque fisiopatológico de la enfermedad ulcerosa péptica. Tradicionalmente se admitía que la secreción ácida, el estrés y las características de la dieta eran las causas primarias de las úlceras. La información reciente sugiere que el *Helicobacter pylori* y los antiinflamatorios no esteroideos serían los agentes causales más frecuentes de la enfermedad.

La infección con *H. pylori* ha sido fuertemente asociada con la enfermedad ulcerosa péptica, y la erradicación con éxito del mismo ha llevado a una reducción sustancial en la recurrencia de las úlceras duodenales. La evidencia es más completa para pacientes con úlcera duodenal que con úlcera gástrica, aunque los beneficios en ambos grupos de pacientes son comparables. La prevalencia de *Helicobacter pylori* en pacientes con úlceras sangrantes puede ser 15 a 20% más baja que en pacientes con úlceras no sangrantes.

El *H. pylori* es un germen Gram negativo flagelado microaerófilo. Presenta una serie de propiedades que le permiten sobrevivir en el medio ácido del estómago. Se fija a las células epiteliales del estómago por múltiples adhesinas. La capacidad de la bacteria de unirse a las células epiteliales es un factor esencial para establecer la infección. La respuesta inmune del huésped al *H. pylori* contribuye al daño producido por la propia bacteria. Se reclutan neutrófilos y linfocitos T y B en el sitio de infección, produciendo una inflamación epitelial.

Estudios recientes han demostrado que el uso de antiinflamatorios no esteroideos (DAINEs) se asocia con un aumento de cuatro veces en el riesgo de sangrado digestivo alto. La elevación en el riesgo es dosis dependiente, se mantiene aun después de meses de tratamiento, y desaparece completamente alrededor de dos meses después de la suspensión del mismo. El riesgo de sangrado aumenta considerablemente con la edad y con la severidad de la historia de enfermedad ulcerosa péptica, siendo algo mayor en hombres que en mujeres.

Los DAINES bloquean las isoenzimas ciclooxigenasa 1 (COX-1) y ciclooxigenasa 2 (COX-2). La COX-1 es una isoenzima constitutiva que produce las prostaglandinas involucradas en la protección de la mucosa gástrica. La COX-2 es una isoenzima inducible que produce prostaglandinas inflamatorias. Las prostaglandinas son cruciales para la protección de la mucosa gástrica de los efectos del ácido y la pepsina. Estimulan la secreción de mucus y bicarbonato, disminuyen la producción de ácido y aumentan el flujo sanguíneo local. Al bloquear la COX-1, los DAINES producen lesión mucosa que conduce a la formación de úlceras pépticas. Los DAINES también producen efectos irritantes locales en la mucosa gástrica. En la Tabla 42/3 se indican los factores de riesgo asociados con mayor posibilidad de sangrado por úlceras en pacientes que ingieren DAINES.

Un metaanálisis reciente (Huang y col., 2002) comprobó que tanto la infección por *H. pylori* como la ingesta de antiinflamatorios no esteroideos aumentan en forma independiente y significativa el riesgo de sangrado por úlcera; cuando ambos factores están presentes, el efecto sobre el riesgo de sangrado es sinérgico.

Secuencia diagnóstica. La hemorragia debida a una úlcera péptica puede presentarse en forma aguda o crónica. Habitualmente los pacientes con hemorragia aguda presentan hematemesis y/o melena, con o sin signos de hipovolemia. La hematemesis o el aspirado de sangre roja son más fre-

Tabla 42/3. Factores de riesgo asociados con mayor posibilidad de sangrado por úlceras en pacientes que ingieren DAINES.

Factor de riesgo	Comentario
Historia de complicaciones gastrointestinales	Factor predictor aislado más importante para desarrollo de hemorragia digestiva por DAINES
Historia de úlcera péptica no complicada	Aumento de riesgo de complicaciones. La erradicación del <i>H. pylori</i> no reduce el riesgo
Edad	Aumento progresivo del riesgo con la edad. Alto riesgo luego de los 75 años
Uso concomitante de aspirina u otros agentes antiplaquetarios, esteroideos o warfarina	Aumento del riesgo de úlceras y hemorragias
Dosis de DAINES	Aumento progresivo con la dosis
Infección con <i>Helicobacter pylori</i>	La erradicación del <i>H. pylori</i> antes del tratamiento con DAINES puede reducir el riesgo ulterior de úlcera
Historia de dispepsia	Puede ser un marcador de enfermedad ulcerosa
Tipo de patología (ej. artritis)	Mayor prevalencia de eventos gastrointestinales en pacientes con artritis reumatoidea

cuentas en las úlceras de localización gástrica, mientras que la melena es más frecuente en las úlceras duodenales. A pesar de ello, la forma de exteriorización de la hemorragia no se debe utilizar como evidencia diagnóstica de la localización del sitio de sangrado.

Los pacientes con hemorragia profusa o masiva secundaria a una úlcera péptica pueden también presentar pérdida de sangre de color rojo vinoso por vía baja (hematoquezia), debido al tránsito rápido de la sangre por el tubo digestivo.

Las hemorragias masivas con shock hipovolémico afectan al 15% de los pacientes que ingresan al hospital por hemorragia digestiva por úlcera. La hemorragia crónica por úlcera péptica es mucho menos frecuente, dando lugar a pérdidas hemáticas ocultas que se manifiestan por síndrome anémico con hipocromía y ferropenia.

La gravedad de la hemorragia digestiva alta, especialmente cuando determina colapso cardiovascular, exige una secuencia diagnóstica terapéutica adecuada para reducir la morbimortalidad, como se ilustra en la Fig. 42/1. Dicha secuencia no varía, independientemente de la etiología del sangrado.

El examen endoscópico precoz constituye al momento actual el método de elección para el diagnóstico de la causa de la hemorragia digestiva alta. La definición de endoscopia precoz varía ampliamente en los estudios, desde dos hasta 24 horas luego de la presentación en el departamento de emergencia. En el estudio RUGBE, la primera endoscopia en "la vida real" fue realizada dentro de las 24 horas de la presentación en el 76% de los pacientes. La endoscopia no debe demorarse en pacientes que continúan sangrando pese a las maniobras de reanimación, que resanguan durante la internación o que presentan enfermedad hepática.

En caso de detectarse una úlcera péptica como responsable del sangrado, es necesario establecer la presencia o no de estigmas de hemorragia en curso. La apariencia de la úlcera en el momento de la endoscopia inicial tiene significado pronóstico. Hallazgos particulares, o estigmas de hemorragia reciente, predicen la incidencia de resangrado dentro de las subsecuentes 24 horas. Se han propuesto muchas clasificaciones, pero la más comunmente utilizada es la atribuida a Forrest y col. (Tabla 42/4). En las Fig. 42/2, 42/3 y 42/4 se visualizan casos característicos de sangrado gastroduodenal.

En las úlceras que sangran en forma intermitente (*sangrado activo*) aun cuando el sangrado pueda haberse resuelto en forma espontánea durante la endoscopia, la incidencia de resangrado si no se tratan en forma activa es de aproximadamente el 85 al 100%. El sangrado de la úlcera es arterial. Estos pacientes tienen un 30 a 60% de posibilidades de requerir una intervención quirúrgica.

El término *vaso visible* hace referencia a una sobreex-

vación o tapón rojo, azul, púrpura o blanco, que protruye de la base de una úlcera, y que resiste al lavado. El vaso visible habitualmente es único y se halla en el centro del cráter ulceroso. El color y tamaño de un vaso visible puede ser muy variable. Un vaso visible en una úlcera duodenal profunda o en una úlcera gástrica de cara posterior puede ser pulsátil. Desde el punto de vista anatomopatológico, el vaso visible en las úlceras gástricas reseca habitualmente se correlaciona con un coágulo proyectándose desde la base de la lesión, más que a un vaso verdadero. En este caso conviene definirlo como coágulo centinela. En una serie retrospectiva de 317 pacientes con hemorragia, 28 (18%) de 157 sangrados por úlcera péptica presentaron un vaso visible. Todos los pacientes con un vaso visible resanguaron. En un ensayo controlado de hemostasia con argón laser, Storey y col. hallaron que el 45% de 292 pacientes con sangrado alto presentaban úlceras pépticas, 48% de los cuales tenían un vaso visible. El 56% de los pacientes con un vaso visible no sangrante resanguaron cuando fueron sometidos a terapéutica médica exclusiva, y el 15% de ellos fallecieron.

Existen controversias respecto a la conducta a adoptar en el manejo de un *coágulo adherente*. Muchos autores se inclinan a remover mediante irrigación el coágulo, a fin de comprobar el estado de la lesión por debajo del mismo. En el caso de existir una lesión con riesgo de sangrado, el tratamiento endoscópico disminuye significativamente la frecuencia de resangrado. Si el coágulo se encuentra sobre una úlcera situada en la cara posterior del bulbo duodenal o en la parte alta de la curvatura menor del estómago es preferible no removerlo, ya que su remoción puede provocar un sangrado masivo. En caso de decidirse la remoción del coágulo, la secuencia debe ser la siguiente: 1) inyección en la base con una solución de epinefrina/cloruro de sodio para promover la hemostasia, 2) remoción del coágulo por succión o técnica de la guillotina, y 3) terapia de calor sobre cualquier estigma de sangrado hasta que se forme una impresión adecuada.

El subgrupo de pacientes con una *úlcera de base clara* tiene una incidencia extremadamente baja de resangrado, y estos enfermos pueden ser considerados para alta precoz. Laine demostró que este subgrupo de pacientes puede ser alimentado en forma inmediata. Estas úlceras se presentan en alrededor de un tercio de los casos.

Cuando la endoscopia no se puede realizar, por contraindicaciones de la misma, o la exploración no ha sido diagnóstica por la presencia de sangre abundante en el estómago en el contexto de una hemorragia masiva, la arteriografía puede ser de utilidad en la localización del punto sangrante, siempre que la hemorragia esté activa en el momento de la exploración y su débito sea superior a 0,5 mL/min. El procedimiento realizado en estas condiciones localiza el origen de la hemorragia en el 70% de los casos. En hemorragias intermitentes o de menor débito la gammagrafía con hematíes marcados puede ser un método diagnóstico útil en la detección del punto de hemorragia.

La radiografía seriada gastroduodenal con bario tiene indicaciones excepcionales en el diagnóstico de la hemorragia digestiva alta aguda, conservando cierto interés su realización en pacientes con antecedentes de úlcera duodenal que presentan sangrado activo y en los cuales la endoscopia no permite un acceso adecuado al duodeno y persiste la sospecha del origen duodenal del sangrado.

Pronóstico. A pesar de los avances en el diagnóstico clínico, en las transfusiones de sangre, y en los mejores tratamientos médicos y quirúrgicos, la mortalidad de la he-

Tabla 42/4. Apariencia endoscópica y clasificación de las úlceras pépticas (Forrest revisada).

Clasificación	Apariencia endoscópica
Tipo 1: sangrado activo	Tipo 1a: chorro arterial Tipo 1b: babeo
Tipo 2: sangrado reciente	Tipo 2a: vaso visible (elevado) Tipo 2b: coágulo de sangre adherente Tipo 2c: mancha plana pigmentada
Tipo 3: ausencia de sangrado	Úlcera de base clara, sin sangrado activo

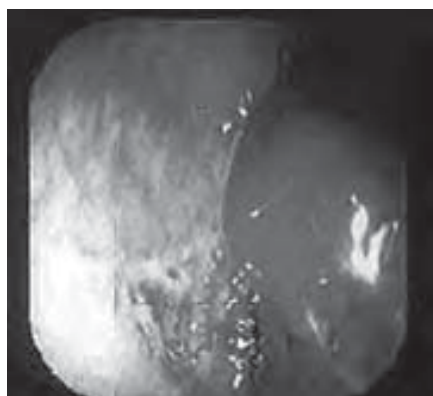


Fig. 42/2. Gran úlcera duodenal cubierta por un coágulo.

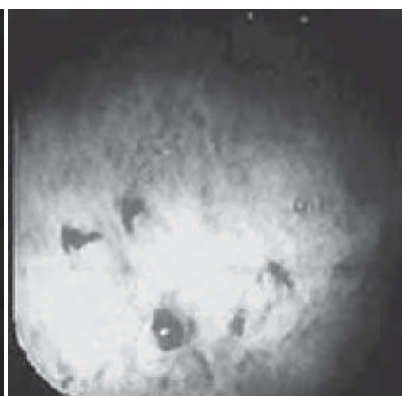


Fig. 42/3. Lecho ulceroso en duodeno con vaso visible no sangrante.

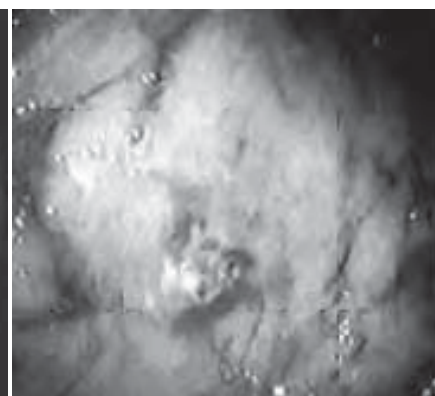


Fig. 42/4. Vaso visible no sangrante sobre úlcera gástrica.

hemorragia digestiva alta se mantuvo entre el 5 y el 14% en los últimos 50 años. En los últimos 10 años, por el contrario, existe una tendencia a la disminución de esta mortalidad, la cual se estima entre el 4 y el 9%, probablemente por la mejoría en la aplicación de las técnicas endoscópicas, la mejor atención en las UTI y una mejor aproximación en equipo a esta patología.

El riesgo de resangrado o muerte en pacientes con hemorragia digestiva alta puede ser estimado a través de distintos escores de riesgo. Rockall y col. diseñaron un sistema numérico que categoriza a los pacientes en función de su riesgo de muerte, y permite comparaciones entre grupos (Tabla 42/5). El escore de Rockall fue creado luego de un gran estudio epidemiológico en el Reino Unido. El mismo demostró una predicción reproducible de la mortalidad. La clasificación de Forrest difiere del escore de Rockall en que se basa exclusivamente en los hallazgos endoscópicos y sólo pronostica el riesgo de resangrado.

Los predictores clínicos de resangrado incluyen la edad (>65 años), la presencia de shock, el mal estado general, la presencia de comorbilidades, niveles bajos de hemoglobina al ingreso, presencia de melena, requerimientos transfusionales, y presencia de sangre roja en el examen rectal, en el vómito o en el aspirado nasogástrico. El aumento del riesgo de muerte se asoció con una edad mayor de 60 años, shock, mal estado general al ingreso, presencia de comorbilidades, presencia de sangrado continuo o resangrado, presencia de sangre roja en el examen rectal, en el vómito o en el aspirado nasogástrico, comienzo del sangrado durante la

hospitalización por otra razón, sepsis, o presencia de niveles elevados de urea, creatinina, o aminotransferasas séricas. El lugar en el cual el paciente se encuentra internado y la experiencia del grupo asistente también puede influenciar la evolución.

Múltiples estudios han demostrado que el riesgo de resangrado o de sangrado continuo se asocia con los estigmas de hemorragia observados en la endoscopia. En un análisis de los datos de 37 estudios prospectivos en pacientes que no recibieron terapéutica endoscópica, Laine y Peterson establecieron la prevalencia, la incidencia de resangrado, la mortalidad y la necesidad de cirugía en función del tipo de lesión (Tabla 42/6). El tamaño de la úlcera también es un factor pronóstico. Los pacientes con úlceras de más de 2 cm de diámetro tienen una mayor incidencia de resangrado y muerte, aun luego de tratamiento hemostático endoscópico. Por último, las úlceras de la curvatura menor gástrica y las úlceras de la pared posterior del duodeno tienen mayor tendencia a resangrar.

La persistencia o recurrencia del sangrado se produce en el 20 al 30% de los individuos con hemorragia por úlcera péptica y puede ser el factor pronóstico aislado más importante. Con frecuencia es necesaria la cirugía de urgencia, siendo la mortalidad en pacientes con hemorragia persistente o recurrente 10 a 20 veces más elevada que la observada luego de sangrados limitados.

La coexistencia de varios de los factores descritos, clínicos y/o endoscópicos, refuerza el factor predictivo. La presencia de tres o cuatro de estos factores eleva la probabilidad de

Tabla 42/5. El sistema de escore de riesgo de Rockall para la hemorragia digestiva alta.

Componente	0	1	2	3
Edad (años)	<60	60-79	≥80	
Frecuencia cardiaca	<100	≥100		
PAS (presión sistólica)	≥100	≥100	<100	
Comorbilidad	Ninguna	Ninguna	Enfermedad isquémica del corazón, insuficiencia cardiaca, cualquier otra grave	Insuficiencia renal, insuficiencia hepática o cáncer diseminado
Diagnóstico	Lesión de Mallory-Weiss o no lesión, sin estigma de sangrado reciente	Todos los otros diagnósticos	Lesiones malignas del tracto digestivo superior	
Estigmas de sangrado reciente	Sin estigmas o mancha oscura en la base de la úlcera		Cualquier otro signo	

Tabla 42/6. Prevalencia, riesgo de resangrado, mortalidad y necesidad de cirugía en el sangrado por úlcera gastroduodenal.

	Base clara	Base plana	Coágulo adherente	Vaso visible no sangrante	Sangrado activo
Prevalencia (%)	42	20	17	17	18
Riesgo de resangrado (%)	5	10	22	43	55
Mortalidad (%)	2	3	7	11	11
Cirugía (%)	0,5	6	10	34	35

recidiva hemorrágica hasta un 60-70% y la de mortalidad hasta un 50%.

Se debe tener presente que la hemorragia por sí rara vez es la causa de la muerte. En el estudio de Yavorski y col., que analiza 3.294 casos de hemorragia digestiva alta en los hospitales militares de EE.UU. durante un período de un año, se presentaron enfermedades asociadas en el 98,3% de los pacientes que murieron, y se consideró que fueron la causa de la muerte en el 72,3%. Estos hallazgos también se describieron en otras series de pacientes, en los cuales entre el 70 y el 81% de los pacientes murieron por causa de las enfermedades asociadas.

Tratamiento

Tratamiento específico. La evaluación hemodinámica, y si es necesario, la institución de medidas de resucitación son los pasos iniciales en el manejo del sangrado digestivo alto. Se deben tener en cuenta los hallazgos pronósticos clínicos descritos, y la respuesta inicial a la resucitación para decidir si un paciente debe ser hospitalizado, y en este caso, en que sector del hospital. Los pacientes con características clínicas que indican un alto riesgo de resangrado o muerte deben ser admitidos en UTI. Los pacientes con factores predictivos favorables pueden ser ingresados en el sector general.

En la actualidad, existe amplia evidencia que la apariencia endoscópica de la úlcera provee un excelente complemento a los factores clínicos para establecer el riesgo de ulterior sangrado o muerte. La información obtenida establece la

conducta de manejo en términos de terapéutica, lugar de internación, y tiempo estimado de internación. Como se observa en la Fig. 42/5, el manejo ulterior de las úlceras sangrantes estará determinado por el resultado de la endoscopia.

Terapéutica destinada al control del pH gástrico. Múltiples estudios han comprobado que la terapéutica ácido-supresora mejora la evolución clínica en pacientes con hemorragia digestiva alta. No es clara cual es la magnitud de supresión del pH requerida para lograr esta mejoría. Varios estudios han demostrado en forma concluyente que los inhibidores de la bomba de protones logran un mejor control del pH que los antagonistas H_2 . Otros ensayos han demostrado que las dosis intravenosas en bolo y la infusión continua de inhibidores de bomba proveen el control más completo y sostenido del pH en comparación con otros regímenes. La infusión continua de inhibidores de bomba ha demostrado ser superior a la infusión de placebo en varios estudios. En base a estos hallazgos, las últimas guías de tratamiento recomiendan la infusión continua de inhibidores de bomba para el manejo de la hemorragia digestiva alta en combinación con la endoscopia terapéutica.

Empleo de antagonistas H_2 y antiácidos. Los antagonistas H_2 y los antiácidos son útiles para facilitar la cicatrización de las úlceras pépticas y han sido utilizados en forma profiláctica para prevenir el sangrado de las úlceras por estrés. Sin embargo, su valor en el tratamiento de pacientes con sangrado activo o en la prevención del resangrado de lesiones ulcerosas no ha podido ser demostrado. El mayor estudio llevado a cabo en EE.UU. para evaluar el tratamiento de la hemorragia digestiva alta con antagonistas H_2 y/o antiácidos, no demostró diferencia significativa en cuanto a su eficacia cuando se compararon contra placebo.

Un metaanálisis reciente examinando los resultados de 27 estudios randomizados de cimetidina o ranitidina en el tratamiento de la hemorragia digestiva alta, que involucró a más de 2.500 pacientes, no demostró diferencia en cuanto al control de la hemorragia o a la prevención de la recidiva, con relación al grupo control. Se debe tener en cuenta que en estos estudios no se utilizó la terapéutica endoscópica como método de detención de la hemorragia.

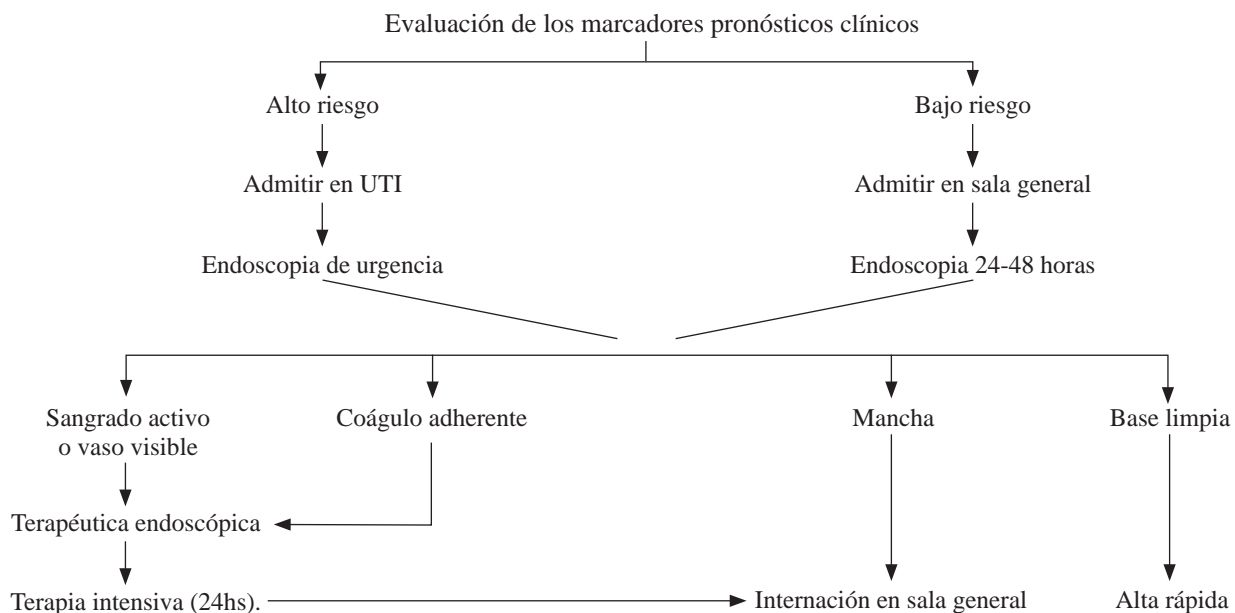


Fig. 42/5. Algoritmo para el tratamiento de pacientes con úlcera péptica sangrante (Modificado de Laine L., 1994).

En definitiva, no existen evidencias de que los antagonistas H_2 sean de utilidad para detener la hemorragia activa o para prevenir la recidiva, pero su empleo está justificado desde el momento del diagnóstico de enfermedad péptica, a los fines de iniciar el tratamiento cicatrizante de la úlcera. En la mayoría de los pacientes, en que la alimentación oral es reasumida rápidamente luego de la endoscopia, esta terapéutica se debe administrar por vía oral. La administración rutinaria de antagonistas H_2 por vía intravenosa no es necesaria ni costo-efectiva.

Inhibidores de la bomba de protones. Estas drogas son prodrogas, constituyendo los agentes antisecretores más potentes descritos. Bloquean la vía final de la secreción ácida por inhibición irreversible de la bomba $H^+K^+ATPasa$ en las células parietales del estómago. Los productos disponibles son el omeprazol, lansoprazol, robeprazol y pantoprazol. Estudios *in vivo* han mostrado que un régimen que incluye altas dosis de un inhibidor de la bomba de protones mantiene un pH intragástrico a niveles próximos a la neutralidad e inhibe la producción de ácido más efectivamente que la infusión de antagonistas H_2 . Una dosis elevada de estas drogas, tal como 40 mg de omeprazol en perfusión intravenosa continua, es teóricamente mejor que un antagonista H_2 para prevenir la recurrencia del sangrado. Por otra parte, a diferencia de los antagonistas H_2 , no presentan fenómeno de tolerancia. Lau y col. han comprobado que la infusión de una dosis elevada de omeprazol (inyección en bolo de 80 mg seguido por una infusión continua de 8 mg por hora por un periodo de 72 horas, luego 20 mg diarios por vía oral durante ocho semanas) luego del tratamiento endoscópico de úlceras pépticas sangrantes, reduce la frecuencia de sangrado recurrente, disminuye la necesidad de retratamiento endoscópico y de transfusión de sangre, y acorta el tiempo de estadía en el hospital. No modifica la mortalidad, ya que se admite que la misma no estaría relacionada con la presencia de sangrado continuo o recurrente sino con la presencia de comorbilidades.

Varios estudios han comparado la eficacia del omeprazol con el tratamiento hemostático en pacientes con vaso visible no sangrante o coágulo adherente (Forrest IIa o IIb, respectivamente). Si bien la terapéutica endoscópica se considera el tratamiento de elección para el sangrado gastrointestinal, en aquellas situaciones en que la misma no está disponible, la terapéutica ácido-supresiva con inhibidores de bomba es beneficiosa.

Las ventajas de los inhibidores de la bomba de protones incluyen: falta de taquiflaxia, buena tolerancia, no es necesario el ajuste de dosis y son eficaces; las desventajas son su costo, la existencia de datos limitados en la población de pacientes en terapia intensiva, y las posibles interacciones con otras drogas. Recientemente se ha comprobado que los pacientes que reciben inhibidores de bomba durante la hospitalización se encuentran en riesgo aumentado de desarrollar colitis por *Clostridium difficile*.

Empleo de somatostatina. Varios estudios no controlados en Europa han demostrado un efecto favorable de la somatostatina en la hemorragia digestiva alta, en cuanto a la reducción del número de transfusiones, pero sin efecto sobre la mortalidad. En un reciente consenso (Barkun y col.) se admite que existen escasas evidencias para recomendar el empleo de octreotido o de somatostatina en el manejo rutinario de la hemorragia digestiva alta aguda. Sin embargo, esta terapéutica puede ser útil en pacientes que presentan sangrado incontrolable mientras esperan la realización de la endoscopia o para pacientes con sangrado no variceal que están a la espera de cirugía o para

los que la cirugía está contraindicada.

Tratamiento endoscópico. En el momento actual el tratamiento endoscópico es el más indicado para producir la hemostasia de las lesiones ulcerosas sangrantes o con estigmas de sangrado reciente. Los metaanálisis realizados demuestran que la terapéutica endoscópica previene el resangrado, reduce la necesidad de cirugía y mejora la sobrevida.

El éxito en el tratamiento endoscópico de la úlcera péptica sangrante depende de la identificación precoz del grupo de pacientes con alto riesgo y del grupo de úlceras de alto riesgo (Tabla 42/7).

Las lesiones pépticas con estigmas de sangrado reciente tienen alto riesgo de resangrado, existiendo un riesgo aún mayor si la hemorragia se asocia con shock al ingreso. Estos pacientes deben recibir tratamiento endoscópico hemostático a los fines de detener la hemorragia activa o prevenir el resangrado, con lo cual se evitará la necesidad de una cirugía de urgencia con su morbimortalidad asociada. Los pacientes con úlceras que no presentan estigmas de hemorragia reciente tienen escaso riesgo de resangrado y no requieren tratamiento endoscópico. Las úlceras que no pueden ser caracterizadas adecuadamente presentan un riesgo intermedio y deben ser tratadas como las lesiones de alto riesgo. Los pacientes que presentan úlceras con un coágulo adherente también deben ser tratados endoscópicamente (Kahi y col.)

Los estudios randomizados bien controlados han demostrado que el tratamiento endoscópico de los pacientes de alto riesgo que presentan un vaso visible no sangrante reduce la incidencia de resangrado y de cirugía de urgencia, mientras que en los pacientes con sangrado activo el beneficio sólo se constata en la reducción del riesgo de resangrado. En ningún grupo se constata una reducción de la mortalidad.

La terapéutica endoscópica puede ser dividida en tres categorías: inyección, aplicación de energía térmica y métodos mecánicos (Tabla 42/8). La característica diferencial de una técnica particular es en que medida se requiere un contacto con los tejidos para obtener la hemostasia.

A continuación se describen algunas características de las técnicas endoscópicas utilizables para controlar la hemorragia activa.

Terapéutica inyectable esclerosante

Una serie de estudios han demostrado que la inyección adecuada de soluciones esclerosantes (sol. hipertónica con epinefrina, alcohol, polidocanol, morruato de sodio, epinefrina) permite obtener excelentes resultados hemostáticos en pacientes con hemorragia digestiva alta de origen no varicoso.

Tabla 42/7. Indicaciones de las intervenciones terapéuticas endoscópicas.

-
- Inestabilidad hemodinámica luego de 3 a 5 horas de tratamiento médico intensivo.
 - Requerimiento de más de 5 unidades de sangre durante un período de 24 horas para mantener un hematocrito cercano a 30%.
 - Sangrado objetivo persistente por más de 48 horas (24 horas si el paciente es mayor de 50 años).
 - Escasez de sangre apropiada.
 - Sangrado severo asociado con enfermedad que pueda aumentar el riesgo quirúrgico (EPOC, insuficiencia cardíaca, arritmias).
 - Vaso visible o sangrado activo durante la endoscopia diagnóstica.
 - La presencia de un coágulo en el lecho de una úlcera exige su irrigación en un intento de eliminación, con tratamiento adecuado de la lesión subyacente.
 - Várices esofágicas.
-

Tabla 42/8. Métodos de hemostasia endoscópica.

Inyección
Salina
Epinefrina
Alcohol
Tetradecilo sódico
Polidocanol
Cianoacrilato
Trombina/fibrina
Energía térmica
Cauterización uni o bipolar
Heater probe
Laser
Microondas
Coagulador de argón plasma
Mecánica
Colocación de bandas
Hemoclips

El tratamiento inyectable produce hemostasia a través de los efectos vasoconstrictores de los agentes farmacológicos y de la compresión del vaso por el edema secundario. El mecanismo de acción del etanol es la deshidratación del tejido y la fijación del mismo y de la arteria adyacente, produciendo trombosis. Un estudio controlado de Pane y col., evaluando 55 pacientes con hemorragia digestiva alta no varicosa tratados con inyección esclerosante de epinefrina 1:10.000 y polidocanol 1:500; contra 58 pacientes tratados con terapéutica de soporte y cimetidina, demostró una incidencia de recurrencia de hemorragia del 5,8% contra el 47%, respectivamente. La necesidad de cirugía fue en tres y 20 pacientes en cada grupo; y también fueron menores los requerimientos trasfusionales y la estadía en el hospital en el grupo tratado con esclerosos. La conclusión es que el método es seguro y efectivo para el tratamiento de pacientes con hemorragia digestiva alta de origen no varicoso.

Dispositivos térmicos

Los dispositivos térmicos constituyen los métodos más evaluados. El calor puede ser producido por una energía tipo laser, por una corriente eléctrica, o por la difusión de calor a partir de otra fuente. El calor produce edema tisular, coagulación de las proteínas y contracción arterial.

Electrocoagulación monopolar. La técnica de electrocoagulación monopolar, si bien es efectiva para controlar el sangrado activo y para reducir la frecuencia de resangrado, presenta el riesgo potencial de la injuria tras mural. En la actualidad es muy poco utilizada.

Electrocoagulación multipolar. La técnica involucra un flujo eléctrico entre dos o más electrodos pequeños separados 1 a 2 mm entre sí. Un estudio bien controlado de Laine demostró que la coagulación multipolar reduce significativamente los requerimientos trasfusionales, la estadía en el hospital, la necesidad de intervenciones quirúrgicas y los costos totales. La electrocoagulación multipolar requiere experiencia en el empleo del equipo, en particular en cuanto a la aplicación de la corriente en el área más susceptible de ser la causa del sangrado.

Aplicador de calor (heater probe). Esta técnica consiste en aplicar una energía térmica por presión sobre el punto de sangrado activo. El dispositivo consiste en un cilindro hueco de aluminio con un alambre interno que transmite el calor. El aplicador puede ser colocado en forma perpendicular o tangencial para facilitar el tratamiento de áreas con acceso endoscópico dificultoso. El éxito de la misma alcanza al

95%, siendo considerada por Johnston y col. como la más efectiva.

Electrocoagulación láser. El tipo de láser más frecuentemente utilizado en gastroenterología es el Nd:YAG, el cual tiene una longitud de onda próxima al infrarrojo, que es bien absorbida por las superficies rojas. Esta técnica, por su costo y dificultades operativas se considera menos atractiva que otras menos costosas y probablemente más efectivas en el tratamiento de la hemorragia digestiva alta.

Coagulador de argón plasma. El coagulador de argón plasma es un dispositivo relativamente nuevo que produce una electrocoagulación controlada sin contacto a través de una energía de alta frecuencia liberada en el tejido a través de un gas argón ionizado. Una ventaja del coagulador de argón plasma sobre las técnicas de contacto es la capacidad de enviar la corriente a los tejidos adyacentes, permitiendo acceder a áreas poco visibles para la coagulación directa. El coagulador de argón plasma se ha demostrado efectivo en el tratamiento de sangrados de origen no ulceroso, como las ectasias vasculares del antro gástrico. La aplicabilidad de este método para tratar la hemorragia por úlcera es limitada debido a que produce termocoagulación sólo en superficie y no produce taponamiento de la arteria sangrante.

Terapia mecánica. Los dispositivos mecánicos tales como los clips y banditas pueden ser utilizados para ocluir un vaso visible en la base de la úlcera. En un estudio los clips endoscópicos se demostraron tan efectivos como la terapia por inyección en el tratamiento de las úlceras pépticas sangrantes; sin embargo, los mismos se utilizan más frecuentemente para ocluir várices esofágicas. Es probable que la mejoría en el futuro de los clips y su facilidad para la colocación conduzcan a un empleo más generalizado de los mismos.

Las complicaciones del tratamiento endoscópico incluyen perforación (1%) y precipitación o agravamiento de una hemorragia arterial durante el tratamiento de un vaso visible (0-29%). En un metaanálisis de inyección o coagulación con calor, se indujo hemorragia en el 0,4% de los pacientes, y perforación en el 0,7%. El tratamiento endoscópico puede estar limitado por la inaccesibilidad de la úlcera.

Debido a su eficacia limitada, el tratamiento endoscópico no debe ser intentado si existe hemorragia masiva o un vaso grande siguiendo el trayecto de la arteria gastroduodenal o de la arteria gástrica izquierda, en particular si su acceso es dificultoso. En estos casos se recomienda la cirugía de urgencia.

Si bien no existen recomendaciones respecto a cual es el mejor método a utilizar y cual es preferible para cada situación específica, en la actualidad, el método más utilizado es la inyección de sustancias esclerosantes, debido a su simplicidad, accesibilidad en muchos medios, bajo costo y buenos resultados. En muchas instituciones líderes la terapia esclerosante es el tratamiento de elección de las úlceras sangrantes. El control inicial de la hemorragia se obtiene en el 98% de los pacientes. La hemostasia permanente se consigue en el 72% de los casos.

Los estudios del Center for Ulcer Research and Education Hemostasis Research Group indican que la terapéutica combinada (coagulación por calor y escleroterapia) es superior a la monoterapia para el tratamiento de pacientes con coágulos adherentes no sangrantes. La monoterapia tiene una incidencia de resangrado similar al control. En contraste, la terapéutica combinada tiene una incidencia muy baja de resangrado en comparación con la terapéutica médica.

Fracaso del tratamiento endoscópico. A pesar de la ob-

tención de una hemostasia inicial adecuada con los métodos endoscópicos, aproximadamente el 15 al 20% de los pacientes resangran, en forma característica dentro de las primeras 72 horas. Los factores que se asocian con fracaso del tratamiento endoscópico son: 1), hemorragia activa en chorro, 2) tamaño de la úlcera mayor de 2 cm, 3) shock, y 4) nivel de hemoglobina por debajo de 10 g/dL.

En casos de resangrado, es recomendable realizar un segundo intento de terapéutica endoscópica. En el único estudio comparativo existente (Lau y col., 1999), la endoscopia inmediata en pacientes con resangrado luego de la hemostasia endoscópica redujo la necesidad de cirugía sin aumentar el riesgo de muerte, y se asoció con menos complicaciones que la cirugía. Si a pesar de ello el sangrado se repite, la mayoría de los autores recomiendan la cirugía.

Tratamiento endovascular. Hasta hace algunos años, el manejo terapéutico de la hemorragia digestiva alta mediante angiografía estuvo reservado a pacientes muy graves como para ser sometidos a cirugía, o como medida transitoria para estabilizar pacientes antes del tratamiento quirúrgico definitivo. En la actualidad, la técnica arteriográfica se utiliza con creciente frecuencia en el tratamiento definitivo de esta patología. En la hemorragia digestiva alta, las modalidades intervencionistas primarias incluyen la infusión selectiva de sustancias vasoconstrictoras (vasopresina) (Fig. 42/6) o la embolización transcáter.

La terapéutica vasoconstrictora local es exitosa en aproximadamente 50-90% de los pacientes, pudiendo ser realizada mediante la administración de vasopresina en las arterias celíaca o mesentérica superior. La hemostasia se logra por vasoconstricción arterial y constricción del músculo liso de la pared intestinal. La vasopresina se infunde a 0,2 U por minuto, y puede ser aumentada a 0,4 U por minuto en el sangrado refractario. Si es efectiva, la infusión se puede suspender luego de 12 a 24 horas. En la actualidad esta técnica se utiliza muy rara vez, ya que se reconocen efectos colaterales importantes en el 20% de los pacientes, incluyendo calambres abdominales, infarto intestinal, insuficiencia cardíaca congestiva e isquemia de otros órganos tales como el cerebro y el riñón.

La segunda terapéutica endovascular para la hemorragia arterial es la emboloterapia. Comparada con la infusión de vasopresina, su ventaja principal es la detención inmediata del sangrado. La embolización del tracto gastrointestinal superior es técnicamente más complicada que la infusión de vasopresina. La embolización se puede llevar a cabo con una variedad de materiales, incluyendo partículas de plástico, *coils*, y partículas de polivinilo. En general, el sangrado en el

fundus del estómago se trata por embolización de la arterial gástrica izquierda, y el sangrado en el antro gástrico o en el duodeno proximal por embolización de la arteria gastroduodenal. Cuando se emboliza la arteria gastroduodenal, es imperativo aislar la fuente de sangrado.

En 1986, Gomes y col. compararon la terapéutica vasoconstrictora con la emboloterapia, y reportaron un éxito del 88% con la embolización en comparación con un 52% con la infusión de vasopresina. Las complicaciones fueron similares en ambos grupos. En la actualidad la mayoría de los autores favorecen la embolización como la modalidad de tratamiento endovascular de elección para la hemorragia gastrointestinal alta. La embolización empírica es beneficiosa en pacientes que tienen un sitio documentado de sangrado en la endoscopia a pesar de presentar un angiograma negativo.

Un grupo particularmente adecuado para el empleo de esta técnica son los pacientes que presentan hemorragia digestiva en el período postoperatorio inmediato. En una serie de 25 pacientes en estas condiciones, tratados por embolización, la mortalidad fue sólo del 12%, contra una mortalidad histórica para estos casos del 80%.

Tratamiento quirúrgico. La disponibilidad de los modernos métodos de hemostasia endoscópica de las úlceras sangrantes ha modificado las indicaciones y la frecuencia de la cirugía en los pacientes con hemorragia digestiva alta por enfermedad ulceropéptica.

Sin embargo, aún se pueden definir algunas indicaciones para la cirugía de urgencia en estas situaciones. La misma debe considerarse en los pacientes que presentan hemorragia masiva y shock hipovolémico; en aquéllos que requieren tres o más unidades de sangre pese al tratamiento esclerosante; en aquéllos que presentan una recurrencia luego de dos procedimientos hemostáticos endoscópicos satisfactorios; y en los pacientes en los que no se puede realizar una endoscopia terapéutica por inaccesibilidad de la úlcera. Los pacientes de edad avanzada, con otras enfermedades o con dificultades para la realización de transfusiones, también deben ser considerados para cirugía precoz.

En una revisión de hemorragia digestiva alta de Chung y col., se analizaron 5.112 pacientes que presentaron sangrado por úlcera péptica entre 1990 y 1994. Se comprobó que la cirugía de emergencia sólo se requirió en el 3,5% de los pacientes. La mortalidad de los pacientes quirúrgicos fue del 12,2%, mientras que la mortalidad total del grupo fue del 4,5%. La cirugía fue utilizada sólo en pacientes en los que fracasó la terapéutica endoscópica.

El procedimiento de elección generalmente está determinado por las circunstancias y la condición clínica del paciente,

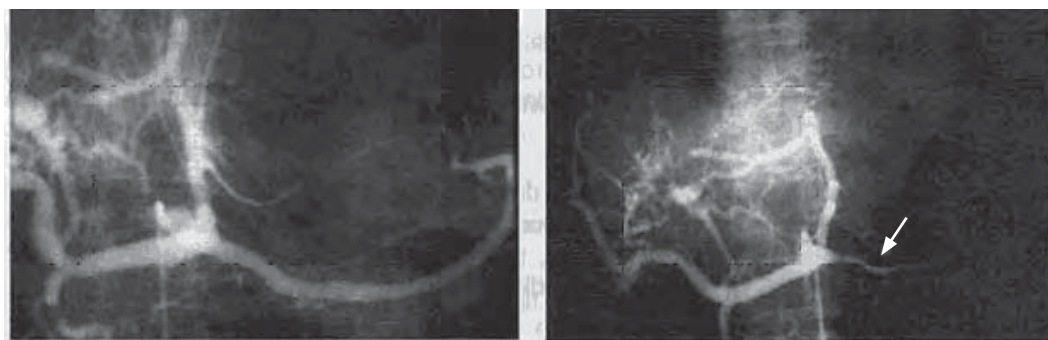


Fig. 42/6. A la izquierda se observa una arteriografía del tronco celíaco en un paciente con sangrado activo persistente luego de gastrectomía subtotal. A la derecha, se observan los efectos de la administración intraarterial selectiva de vasopresina, en particular la intensa vasoconstricción de la arteria coronaria estomáquica.

así como por el tamaño y localización de la úlcera. En la úlcera péptica, la operación debe incluir, como mínimo, la ligadura del vaso sangrante. Antiguamente se adicionaba la vagotomía en forma rutinaria, pero en la actualidad, la posibilidad de alcalinizar el estómago utilizando infusión de omeprazol o drogas similares es mayor que con la vagotomía, y la eliminación del *H. pylori* se ha comprobado que reduce la incidencia de resangrado por úlcera duodenal. Las úlceras gástricas sangrantes, que tienen una mayor incidencia de resangrado que las úlceras duodenales, es mejor tratarlas por resección.

Ripoll y col. compararon la evolución de pacientes sometidos a emboloterapia o cirugía como terapéutica de salvación luego del fracaso de la endoscopia terapéutica en el tratamiento del sangrado por úlcera péptica. Los pacientes que recibieron emboloterapia fueron mayores y tenían mayor incidencia de insuficiencia cardíaca y tratamiento anticoagulante previo. A pesar de ello, no se encontraron diferencias entre ambos grupos en la incidencia de resangrado, necesidad de cirugía adicional o muerte. Ello constituiría un aval suficiente para intentar el tratamiento angiográfico previo a la cirugía en aquellas circunstancias en que se disponga del método y el paciente permita disponer del tiempo necesario para su realización.

Tratamiento definitivo. Como ya se adelantó, luego de un tratamiento endoscópico exitoso, se debe administrar omeprazol intravenoso durante tres días, y luego pasar a la administración de 20 mg por boca por ocho semanas. La terapéutica debe ser suspendida luego de las ocho semanas excepto que el paciente presente una infección asociada por *Helicobacter pylori*, se encuentre en tratamiento con aspirina, o utilice antiinflamatorios no esteroideos. Los pacientes con infección por *H. pylori* se encuentran en alto riesgo de resangrado y deben recibir un curso de antibióticos de 14 días en adición a los inhibidores de bomba. Los pacientes que toman bajas dosis de aspirina o antiinflamatorios se encuentran en riesgo de desarrollo de úlceras recurrentes y deben recibir tratamiento de mantenimiento con inhibidores de bomba. Si bien se admite que los pacientes que son *H. pylori* negativos, no ingieren antiinflamatorios ni aspirina, y tienen una úlcera idiopática no requieren terapéutica luego de las ocho semanas de tratamiento con inhibidores de bomba, es claro que esta no es una recomendación definitiva.

HEMORRAGIA DIGESTIVA POR LESIONES AGUDAS DE LA MUCOSA GÁSTRICA

Definición. El término lesiones agudas de la mucosa gástrica se utiliza para describir las lesiones erosivas agudas de la mucosa gástrica que se producen en respuesta a un estrés fisiológico mayor. Las mismas ocurren en áreas expuestas al ácido gástrico: fundus y cuerpo gástrico, duodeno proximal y ocasionalmente el esófago y el antro gástrico. Otras denominaciones de este proceso son gastritis hemorrágica, enfermedad mucosa relacionada con el estrés, gastritis erosiva y otras. Desgraciadamente, esta terminología es confusa. Spirt ha propuesto dividir las lesiones agudas de la mucosa gástrica en dos tipos mayores: la injuria relacionada con el estrés y las úlceras por estrés. La injuria relacionada con el estrés se caracteriza por la presencia de lesiones mucosas superficiales múltiples, en su mayor parte erosiones, particularmente en pacientes que requieren asistencia ventilatoria mecánica. El segundo tipo, las úlceras por estrés, habitualmente son únicas, tienen un mayor riesgo de sangrado profuso y requieren una terapéutica más activa.

Si bien la incidencia de lesiones gastroduodenales de-

tectadas por endoscopia es alta en los pacientes en terapia intensiva, alcanzando en algunas series al 90%, la frecuencia de complicaciones, específicamente hemorragia digestiva con repercusión clínica es mucho menor, entre el 1 y el 5%; disminuyendo en la medida en que se incrementan las técnicas de profilaxis.

Incidencia. En promedio, la hemorragia digestiva alta se produce en el 25 al 30% de los pacientes fisiológicamente estresados en ausencia de profilaxis.

En los pacientes en terapia intensiva que no reciben profilaxis, la incidencia de hemorragia digestiva alta varía en distintos estudios. Un factor que puede contribuir a las variaciones en la incidencia es la definición imprecisa de lo que constituye una hemorragia digestiva alta. Si se limita la definición a aquellos pacientes que requieren transfusiones, la incidencia es muy baja. Se debe tener en cuenta, por otra parte, que luego de haber alcanzado un máximo de incidencia alrededor de 1970, la frecuencia de úlceras por estrés de significación clínica ha declinado en forma evidente.

En el sentido descrito, cabe citar el estudio de Cook y col. (1994), en el cual se evaluaron 2.252 pacientes en terapia intensiva, de los cuales sólo 33 (1,5%) presentaron una hemorragia clínicamente importante.

Factores de riesgo. La Unidad de Terapia Intensiva es el entorno clínico en el cual se produce habitualmente la lesión mucosa por estrés. Recientemente se han realizado intentos para evaluar los factores de riesgo individuales y definir su "peso" en la producción de hemorragia digestiva por úlcera por estrés, a los efectos de reconocer con exactitud los pacientes que requieren profilaxis.

Existe un grupo de pacientes en terapia intensiva con riesgo cierto de desarrollo de hemorragia digestiva alta, incluyendo aquellos con quemaduras severas, traumatismos múltiples que requieren cirugía, daño neurológico severo o cirugía mayor. Para otros grupos, en cambio, los factores de riesgo específico no han sido claramente definidos. El *Helicobacter pylori* no se asocia con sangrado digestivo en los pacientes críticos que reciben profilaxis, por lo que la erradicación del *H. pylori* no está justificada y puede ser riesgosa, ya que puede dar origen a gérmenes multiresistentes. En pacientes hipotensos, no es conocido si la gravedad o la duración de la hipotensión, o la acidosis, o sepsis asociadas son las variables importantes. En forma similar, el empleo de asistencia respiratoria mecánica se ha asociado con hemorragia digestiva alta, pero no se sabe si la variable importante es el respirador, el disturbio ácido base, o el evento que desencadenó la insuficiencia respiratoria.

Cuando se analizan los factores de riesgo de desarrollo de hemorragia digestiva es fundamental establecer el período histórico en el cual se realizó el estudio. El cuidado de los pacientes críticos ha cambiado dramáticamente en los últimos años. La resucitación cardiopulmonar, las técnicas de rehidratación y de nutrición, la terapéutica con antibióticos, la asistencia respiratoria mecánica y la diálisis han variado substancialmente. La frecuencia de úlceras por estrés y de sangrado en una población en los años 80 puede ser una mala estimación de la frecuencia de tal complicación en el momento actual.

En este apartado se vuelve a destacar el estudio de Cook y col. (1994). En el mismo, la incidencia de hemorragia clínicamente importante fue de sólo el 1,5% en un grupo de 2.252 pacientes. Se reconocieron dos factores independientes de riesgo: la insuficiencia respiratoria con requerimiento de asistencia respiratoria mecánica (odds ratio 15,6%), y la coagulopatía (odds ratio 4,3%). De 847 pacientes con uno

o ambos factores de riesgo, 31 (3,7%) presentaron sangrado clínicamente importante. De 1.405 pacientes sin estos factores de riesgo, sólo dos (0,1%) tuvieron sangrado clínicamente importante.

Fisiopatología. La mucosa gástrica normal se encuentra bien protegida contra el efecto corrosivo del ácido por un grupo de mecanismos que en forma conjunta constituyen la barrera mucosa gástrica. Estos mecanismos incluyen la capa mucosa, el gradiente de pH, la hidrofobicidad de la membrana celular, la capacidad de secreción de bicarbonato y el flujo sanguíneo de la mucosa.

La renovación del epitelio gástrico es normalmente muy rápida, la mucosa total puede ser reemplazada en tres o cuatro días. Este reemplazo depende de un flujo sanguíneo mucoso adecuado; cualquier causa que dificulte o interrumpa este flujo sanguíneo aumentará el riesgo de erosiones por estrés.

La capacidad de la mucosa gástrica de aumentar su flujo sanguíneo es el factor de protección más significativo. Las concentraciones elevadas de ion hidrógeno determinan un aumento en el flujo sanguíneo de la mucosa gástrica, el cual contribuye a disipar el ácido. En adición, este flujo sanguíneo provee bicarbonato sistémico, y promueve una secreción intraluminal de ácido.

La isquemia parece ser el factor desencadenante que disminuye la capacidad de la mucosa gástrica de protegerse a sí misma del ácido luminal. Estudios recientes con tonometría intragástrica han demostrado una relación directa entre el descenso del pH intramucoso (pHi), como medida de la isquemia visceral, y la incidencia de hemorragia aguda de la mucosa.

Si bien actualmente se acepta que la citoprotección por prostaglandinas juega un rol significativo en el mantenimiento de la integridad de la mucosa gástrica, el mecanismo de acción no es totalmente conocido. Se ha sugerido que las prostaglandinas aumentan el flujo sanguíneo de la mucosa gástrica o facilitan la regeneración de las células epiteliales. También podrían aumentar la secreción de las células mucosas, ya que existe cierta relación entre la producción de prostaglandinas y la cantidad y calidad de la capa de mucus.

La contribución precisa de cada uno de los factores precedentes no ha sido establecida, y además, los estudios realizados han tratado de explicar el rol de los mismos en la generación de las lesiones mucosas por estrés pero no en la consecuencia resultante, la hemorragia digestiva. Ninguno de los factores fisiopatológicos explica satisfactoriamente el volumen de pérdida sanguínea que resulta de lesiones gástricas aparentemente superficiales. La diferencia de sangrado que se observa en estas circunstancias, comparadas con erosiones similares en otras partes del organismo, puede depender de las características locales del estómago. Los estudios de Kaplan y col. demostraron que la presencia de pepsina y el pH del jugo gástrico en los pacientes con úlcera por estrés dificultan la formación y estabilidad del tapón hemostático, y por tanto interfieren con el mecanismo convencional de homeostasia. Estos estudios indican que cualquier agente que pueda inhibir o neutralizar la acidez gástrica puede promover la homeostasia y por ende ser útil en el tratamiento de las úlceras sangrantes.

Correlación clínico-patológica. Las úlceras por estrés son frecuentemente múltiples y localizadas en el fundus gástrico o en el estómago proximal. En una serie endoscópica de pacientes quemados se detectaron lesiones mucosas predominantemente en el fundus y en el cuerpo gástrico. Las lesiones en el antro gástrico y en el duodeno sólo ocurren con lesiones concomitantes del fundus gástrico. En el 15%

de los pacientes quemados se producen úlceras por estrés simultáneas en el estómago y en el duodeno. Las lesiones mucosas asociadas con el estrés se han descrito endoscópicamente como erosiones pequeñas (1 a 2 mm) redondeadas, rojizas y superficiales cuando se visualizan dentro de las 24 horas de la admisión. A las 48 horas las erosiones aparecen más profundas, frecuentemente de base negruzca, y de mayor diámetro (2 a 25 mm).

Las úlceras agudas por estrés difieren endoscópicamente de las úlceras crónicas por el hecho de ser bien circunscriptas, en forma de sacabocado, sin induración ni edema periférico. El examen histológico de las úlceras por estrés revela una reacción inflamatoria mínima y la ausencia de la base de fibrina característica de la úlcera péptica crónica.

Cuadro clínico. Las características clínicas de las úlceras por estrés incluyen un rango amplio de manifestaciones. Las mismas se han descrito en todas las edades y en ambos sexos. La endoscopia realizada en pacientes críticos ha demostrado que el 75 al 100% de los mismos tienen evidencias visuales de anormalidades de la mucosa gástrica o duodenal (eritema, erosiones superficiales), la mayoría de las lesiones se detectaron dentro de las 72 horas de la admisión, y en algunos casos tan precozmente como a las cinco horas. La severidad de las lesiones mucosas aumenta en pacientes en los cuales el curso clínico se deteriora por sepsis, hipotensión o hipoxia. Estos pueden progresar a la ulceración en un período de 72 a 92 horas.

El dolor no es un síntoma predominante de la úlcera por estrés. Cuando el mismo aparece, es más un signo de perforación (73%) que de hemorragia (2%). El íleo y la distensión abdominal ocurren raramente y pueden reflejar más una manifestación de la enfermedad de base que de la lesión mucosa.

La manifestación clínica más frecuente de la úlcera por estrés es el sangrado digestivo alto; ocurriendo dentro de los dos semanas del insulto precipitante. Las manifestaciones comunes son la hematemesis y la melena; un 10% de pacientes tienen hemorragia masiva. El espectro de sangrado incluye sangre en el estómago en el examen endoscópico, prueba positiva en el aspirado gástrico y sangrado evidente con hematemesis y melena. La ocurrencia reportada de hemorragia variará de acuerdo al criterio diagnóstico.

Morbimortalidad. Las complicaciones de las úlceras por estrés pueden condicionar una alta morbilidad y mortalidad en pacientes críticos. La terapéutica quirúrgica puede requerirse en un 10% de los casos. La mortalidad en una serie de pacientes que sangraron por úlcera por estrés alcanzó al 50 a 75%. Esto está en contraste con el 9 al 22% de mortalidad en pacientes de Unidades de Terapia Intensiva sin sangrado. La mayoría de las muertes son debidas a la enfermedad de base; sin embargo, hasta un 30% de pacientes con hemorragia clínicamente significativa mueren como resultado directo del sangrado. Aunque la incidencia de muerte directamente imputable al sangrado generalmente no es informada en forma específica, una revisión de la literatura revela que la misma alcanzaría al 4 % del total de las muertes en UTI.

Profilaxis. El concepto de aplicar profilaxis para las lesiones mucosas relacionadas con el estrés se basa en varias premisas. Primero: la población en riesgo de desarrollar úlceras por estrés puede ser identificada antes del inicio de la hemorragia. Segundo: el ácido gástrico es un requisito para la formación de úlceras por estrés. Tercero: el tratamiento profiláctico destinado a disminuir los efectos adversos del ácido gástrico podría prevenir la formación de úlceras o la progresión al sangrado.

Tradicionalmente, las opciones para elevar el pH intragástrico han sido los antiácidos y los antagonistas de los receptores H₂ de la histamina (H₂RAs). Un estudio antiguo en pacientes en UTI demostró que manteniendo el pH gástrico por encima de 3,5 se reducía significativamente el riesgo de hemorragia gastrointestinal alta. Actualmente se acepta que el objetivo de la supresión ácida en la profilaxis de las úlceras por estrés es mantener el pH por encima de 4, valor en el cual existe una significativa disminución en la retrodifusión de iones hidrógeno e inactivación de la pepsina. El tiempo durante el cual el pH se mantiene elevado también es importante, ya que el aumento del porcentaje de tiempo en el cual el pH es mayor de 4 se asocia con una menor incidencia de lesiones y de complicaciones hemorrágicas subsecuentes.

Los numerosos antiácidos disponibles varían en su composición química, capacidad neutralizante, costo, y efectos adversos potenciales. El mecanismo de acción fundamental de estos agentes, sin embargo, es similar, a través de la reducción de hidrogeniones y de la reducción de la actividad de pepsina. Los antiácidos varían en su capacidad de neutralización ácida, desde los compuestos de aluminio, que aumentan el pH a 3-4; al hidróxido de magnesio, que puede elevarlo hasta un valor de 9. Los mismos deben administrarse a intervalos de una a dos horas y la dosis depende del pH intragástrico, requiriendo frecuentes controles del mismo y ajustes de dosis.

Los antiácidos más comúnmente utilizados contienen carbonato de calcio, hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio, solos o en combinación. Una característica común a todos los antiácidos es que contienen sodio. Los antiácidos producen alcalinización de la orina, lo cual puede alterar la excreción de varias drogas. Los agentes que contienen aluminio y magnesio deben ser utilizados con precaución en pacientes con insuficiencia renal.

Los estudios clínicos han demostrado la eficacia superior de los antagonistas de los receptores histaminérgicos H₂ (cimetidina, ranitidina y famotidina) cuando se comparan con placebos; y la eficacia equivalente cuando se comparan con antiácidos, en la prevención del sangrado. Si bien la infusión constante de H₂RAs parece ser superior a la administración intermitente para mantener el control del pH intragástrico, no existen estudios clínicos definitivos respecto a su mayor eficacia clínica en la prevención y tratamiento de la úlcera por estrés y el subsecuente sangrado.

Los H₂RAs presentan una serie de limitaciones en relación con su eficacia. Probablemente la más significativa sea la posibilidad de desarrollar taquiflaxia durante el empleo endovenoso prolongado, lo que implica que el pH gástrico no se pueda mantener por encima de 4. Esto resulta de un aumento en la liberación de histamina endógena, que compite por los sitios receptores con el antagonista. La tolerancia se puede producir dentro de las 48 horas y el control del pH deteriorarse rápidamente a pesar del uso de regímenes de alta dosis. En adición, los H₂RAs no inhiben la secreción ácida inducida por vía vagal, siendo menos eficaces en pacientes neuroquirúrgicos o con traumatismo de cráneo con hiperacidez.

Los efectos adversos de los antagonistas H₂ no son frecuentes, con una incidencia aproximada del 2 al 5%, e incluyen diarrea, cefaleas, confusión y rash. Los trastornos neuropsíquicos afectan más frecuentemente a los ancianos y a los pacientes con insuficiencia hepática o renal. Más raramente, los H₂RAs también pueden producir efectos adversos serios tales como trombocitopenia, cambios en la función hepática

y nefritis intersticial. Todos los H₂RAs son eliminados por vía renal, y su clearance está apreciablemente reducido en pacientes con insuficiencia renal, debiendo hacerse ajustes de dosis en estos pacientes.

Con respecto a las interacciones de drogas, los H₂RAs pueden tener efectos inhibitorios sobre el sistema de la enzima citocromo-oxidasa. La cimetidina aumenta los niveles plasmáticos de teofilina, warfarina, metronidazol, imipramina, diazepam, fenitoina, lidocaina, quinidina, nifedipina y propranolol, por lo que debe ser utilizada con precaución en pacientes tratados en forma concomitante con estas medicaciones. La ranitidina tiene un potencial menor de interacción farmacológica.

El sucralfato es un agente polianiónico (sucrosa octasulfato más hidróxido de aluminio) que forma complejos estables con las proteínas del moco gástrico, inhibe a la pepsina por adsorción, estimula la secreción de prostaglandinas citoprotectoras, pero no eleva el pH gástrico. El sucralfato parece disminuir la incidencia de neumonía en los pacientes que reciben asistencia respiratoria mecánica. Los efectos adversos asociados con el sucralfato incluyen constipación, oclusión de la sonda nasogástrica, formación de bezoars, acumulación de aluminio e hipofosfatemia. Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal debido al riesgo de toxicidad por aluminio. La unión con el sucralfato puede disminuir los efectos de la warfarina, fenitoina, digoxina y quinidina, y de las fluoroquinolonas ciprofloxacina y norfloxacina.

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) tales como el omeprazol, el lansoprazol y el pantoprazol son los agentes más efectivos para suprimir la acidez gástrica. En la práctica gastroenterológica, los IBP son considerados actualmente la droga de elección en el manejo de la mayoría de los desórdenes ácido-pépticos. No se han informado fenómenos de taquiflaxia en pacientes tratados con IBP, resultando en un control más sostenido y predecible del pH que con los H₂RAs. Los efectos adversos de los IBP son infrecuentes, pero pueden incluir cefaleas, diarrea, náuseas, constipación y prurito.

La posibilidad de obtener una supresión ácida más profunda y sostenida constituye una razón para el empleo de los IBP en preferencia a los H₂RAs en la profilaxis de la hemorragia digestiva por úlceras por estrés, aunque pocos estudios han evaluado a los IBP para esta indicación. Una serie de estudios comparativos han demostrado que los IBP son más efectivos que los H₂RAs para elevar el pH intragástrico, y dos han demostrado que el omeprazol por vía enteral es más efectivo que la ranitidina para reducir el riesgo de hemorragias por estrés. Dada la prevalencia de disfunción orgánica en los pacientes en UTI, la facilidad del empleo de una droga es un factor importante en su elección. Debido a que los IBP presentan una relación lineal de efecto dosis, y no se acumulan luego de la administración repetida, pueden ser administrados sin ajuste de dosis en los ancianos y en los pacientes con fallo renal o hepático.

Cook y col. (1991) realizaron un complejo metaanálisis que incluyó 42 estudios randomizados controlados para evaluar la profilaxis de la úlcera por estrés en los pacientes críticos. Las conclusiones del estudio fueron: "La profilaxis con antiácidos o con antagonistas H₂ reduce significativamente la incidencia de sangrado gastrointestinal activo en los pacientes críticos. Los antagonistas H₂ son más efectivos que los antiácidos para disminuir el sangrado activo y más efectivos que el no tratamiento para reducir la incidencia de sangrado clínicamente importante. La mortalidad en terapia intensiva no disminuye

por la profilaxis de la úlcera por estrés". Los mismos autores, recientemente (1998) establecieron que en los pacientes críticos que requieren asistencia respiratoria mecánica, aquéllos que reciben ranitidina tienen una incidencia menor de sangrado gastrointestinal clínicamente importante que aquéllos tratados con sucralfato (1,7% vs 3,8%, $p=0,02$). No existen diferencias significativas en la frecuencia de neumonía asociada a ventilador, estadía en UTI o mortalidad.

Un hecho a establecer es cual es la población que debe recibir profilaxis para evitar el sangrado digestivo en terapia intensiva. De acuerdo al estudio de Cook, Fuller y col. (1994), los únicos pacientes con riesgo de presentar hemorragia digestiva clínicamente significativa son aquéllos con asistencia respiratoria mecánica por más de 48 horas, y los que presentan una coagulopatía, y a ellos exclusivamente debería ir dirigida la profilaxis. Otros autores proponen un espectro más amplio de pacientes en riesgo, incluyendo aquellos sometidos a asistencia ventilatoria mecánica, con coagulopatías, historia de úlceras gastrointestinales o sangrado en el último año, escala de coma de Glasgow menor de 11, sepsis, quemaduras que cubren más del 30% de la superficie corporal, presencia de falla multiorgánica, injuria severa debida a trauma múltiple o recepción de trasplante de órganos. Otra indicación sería la presencia de dos o más de los siguientes factores de riesgo: sepsis, estadía en UTI mayor de una semana, sangrado oculto por más de seis días, recepción de altas dosis de corticoides y disfunción renal.

Faisy y col., por último, evaluando más de 3.000 enfermos llegan a la conclusión que la profilaxis no influencia significativamente el riesgo de hemorragia gastrointestinal clínicamente significativa en los pacientes en UTI, aun en aquellos con factores de riesgo para sangrado, y la supresión de su uso no modificaría la situación actual de la unidad estudiada.

Tratamiento. Aun con el empleo de medicación profiláctica, un número de pacientes con lesiones mucosas por estrés pueden presentar una hemorragia clínicamente significativa.

En adición a la reanimación con reemplazo de volumen, algunos autores proponen el lavado del estómago con solución salina helada a través de una sonda nasogástrica. Tal terapéutica puede detener el sangrado en el 80% de los casos. Sin embargo, no hay datos controlados que soporten esta indicación. El lavado gástrico es obviamente útil para limpiar el estómago antes de la endoscopia.

La titulación de la acidez gástrica con antiácidos ha sido utilizada ampliamente en el tratamiento de las úlceras sangrantes. No existen estudios contra placebo que soporten el efecto terapéutico. Estudios no controlados también sugieren un rol para los antagonistas de receptores H_2 en el tratamiento de las úlceras por estrés sangrantes. Sin embargo, en ensayos controlados el empleo de estas drogas no ha demostrado ser beneficioso para suprimir el sangrado en distintas lesiones gastroduodenales.

En el momento actual, lo recomendable es asociar a una perfusión constante de cimetidina (40-50 mg/hora) o ranitidina (150 mg/día) una infusión continua de antiácidos por sonda nasogástrica, tratando de mantener en todo momento un pH elevado. La caracterización endoscópica de los hallazgos de la úlcera puede ayudar a definir mejor aquéllos pacientes con mayor riesgo de resangrado. En casos de lesiones con alto riesgo, es conveniente continuar la terapéutica combinada durante 24 a 48 horas luego de la detención del sangrado, con reducción progresiva posterior.

Recientemente se ha postulado el empleo de la soma-

tostatina, en dosis de 3,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hora}$ diluida en solución salina por vía intravenosa continua, para el tratamiento de la hemorragia por úlceras por estrés que no cede con tratamiento convencional. La droga es altamente efectiva para detener la hemorragia, pero se han descrito casos de resangrado al suspender la infusión. Algunos autores también han recomendado el empleo del análogo sintético de la somatostatina, octreotido.

La infusión intraarterial e intravenosa de vasopresina se ha utilizado para el tratamiento de hemorragias no varicosas, pero el valor de la misma en el tratamiento de la hemorragia por úlcera por estrés no es conocido, debido a que sólo ha sido evaluada en estudios no controlados. En seis estudios analizados por Johnson y col., la infusión intraarterial de vasopresina determinó un control inicial del sangrado en 67 de 91 pacientes (74%) con gastritis hemorrágica.

Si se ha utilizado una infusión intraarterial de vasopresina y la misma no ha controlado la hemorragia o sólo lo ha hecho transitoriamente, se puede utilizar la misma vía para realizar una embolización selectiva de la arteria gástrica izquierda.

Los intentos de control de la hemorragia digestiva por métodos endoscópicos (electrocoagulación monopolar, electrocoagulación bipolar, fotocoagulación láser, etc.) se encuentran actualmente en evaluación.

La terapéutica quirúrgica para el control del sangrado refractario por úlceras por estrés es el último recurso en pacientes críticos. La hemorragia persistente o recurrente que no responde al tratamiento médico es el prelude de una intervención quirúrgica. Los métodos quirúrgicos reportados incluyen vagotomía y piloroplastia con o sin ligadura del punto de sangrado, vagotomía con resección, resección gástrica subtotal o total y desvascularización gástrica. No existen estudios controlados para convalidar la superioridad de una técnica sobre otra. La mortalidad en los casos que requieren cirugía es elevada, alcanzando en algunas series al 80%.

CAUSAS INFRECIENTES DE HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA GRAVE

DUODENITIS

La duodenitis es responsable del 9% de las hemorragias digestivas altas graves, siendo la mayoría de los casos atribuibles a la forma primaria inespecífica. La duodenitis también puede ser secundaria al estrés, ingesta de drogas, alcohol, isquemia, infección, insuficiencia renal aguda o crónica, quemaduras u otras causas. La etiología de la duodenitis inespecífica no es conocida, y muchos autores la consideran una forma del espectro de la enfermedad ulceropéptica.

Las manifestaciones clínicas de la duodenitis incluyen dispepsia y dolor abdominal, siendo la manifestación más grave la hemorragia digestiva.

El espectro endoscópico de la duodenitis incluye una combinación variable de hiperemia, nodularidad, friabilidad, erosiones, o hemorragia difusa confinada al bulbo duodenal.

La terapéutica médica, similar a la utilizada en el tratamiento de la enfermedad ulcerosa péptica, permite el control de la hemorragia en la mayoría de los casos, pero la cirugía puede ser necesaria en los casos graves sin respuesta al tratamiento médico.

HERNIA HIATAL

La hernia hiatal afecta aproximadamente al 30% de la población adulta, pero la hemorragia digestiva es una complicación

infrecuente que se suele manifestar por una anemia crónica. Excepcionalmente la hemorragia producida en una hernia hiatal es masiva, y en estos casos es habitual reconocer una lesión ulcerosa dentro del saco herniario.

ESOFAGITIS

La esofagitis habitualmente produce síntomas dispépticos y pérdida de sangre oculta, siendo la hemorragia digestiva alta relativamente infrecuente. Se considera responsable del 2 al 8% de las hemorragias digestivas altas.

La esofagitis sangrante puede ser consecuencia de reflujo gastroesofágico, infección, injuria por comprimidos, ingestión de tóxicos, trauma por sonda nasogástrica o radioterapia. La hemorragia por esofagitis se diagnostica por endoscopia.

El tratamiento de la esofagitis sangrante incluye el empleo de antiácidos, bloqueantes H₂ y omeprazol.

LESIÓN DE DIEULAFOY

Las exulceraciones simples de Dieulafoy son una causa muy infrecuente de hemorragia digestiva alta masiva (1 a 2%). La enfermedad se caracteriza por el comienzo brusco de una hemorragia digestiva alta masiva, de aparición intermitente, no dolorosa. Alrededor de un tercio de las lesiones de Dieulafoy se presentan como una severa hematemesis sin hematemesis. La hemorragia es causada por la trombosis y perforación de una arteria submucosa, localizada en el centro de una erosión de la mucosa gástrica solitaria de 2 a 5 mm, rodeada por mucosa aparentemente normal. Las lesiones de Dieulafoy son más comunes en el fondo y en el cuerpo del estómago, pero pueden presentarse en cualquier lugar del tracto digestivo. Aunque la etiología de la lesión no es conocida, se presupone que es de origen congénita.

La apariencia endoscópica de la lesión de Dieulafoy consiste en el sangrado activo de un punto de la mucosa, o la presencia de un vaso visible conteniendo un coágulo adherente. Frecuentemente no se encuentran anomalías endoscópicas debido al pequeño tamaño de la lesión, a la naturaleza intermitente del sangrado, o a la incapacidad de localizar el punto de sangrado. El diagnóstico se realiza luego de varias endoscopías o surge como hallazgo quirúrgico.

Si la lesión puede ser documentada endoscópicamente, se debe intentar la escleroterapia combinada con electrocoagulación. En aquellos casos en que la endoscopia no permite localizar la lesión, se puede realizar una arteriografía, y si se supone por el hallazgo una lesión de Dieulafoy, se puede embolizar en forma selectiva la arteria aferente. La cirugía es recomendable en casos de inestabilidad hemodinámica o ante el fracaso de la terapéutica endoscópica (15% de los casos).

MALFORMACIONES VASCULARES

Las malformaciones vasculares gastrointestinales son lesiones congénitas o adquiridas localizadas en la mucosa y/o submucosa y que generalmente afectan varios tramos del tracto digestivo. Desde el punto de vista histológico se caracterizan por la presencia de una dilatación y tortuosidad de venas y capilares de la mucosa y submucosa.

Debido a los avances recientes en las técnicas endoscópicas, se han podido identificar malformaciones vasculares como causa de hemorragia oculta crónica o de hemorragia gastrointestinal masiva. La mayoría de estas lesiones no pueden ser diferenciadas con exactitud en base a su aspecto endoscópico, pero se pueden inferir ciertas causas en función de sus características patológicas y de la presencia de lesiones asociadas (Tabla 42/9). Se desconoce la verdadera prevalencia de estas lesiones así como su incidencia como

causa de hemorragia digestiva.

En general el diagnóstico clínico de las malformaciones vasculares gastroduodenales es difícil de establecer, dado que suelen ser lesiones muy pequeñas situadas con frecuencia en la submucosa o en la parte más baja de la mucosa. La endoscopia es un buen método diagnóstico, sobre todo si el endoscopista que realiza la exploración tiene un elevado índice de sospecha de la existencia de estas lesiones. Endoscópicamente son lesiones de color rojo escarlata, planas o ligeramente sobreelevadas, no confluyentes y que asientan sobre una mucosa normal o ligeramente enrojecida.

La arteriografía selectiva puede ser de gran utilidad cuando la exploración endoscópica no es concluyente y para determinar la extensión total de las lesiones, que como se ha mencionado, afectan a varios tramos del aparato digestivo.

Recientemente se ha incorporado al diagnóstico de esta patología una videocápsula que una vez ingerida es capaz de enviar información a un sistema de registro, y que constituye un método óptimo para el diagnóstico de este tipo de lesiones.

En caso de reconocerse la lesión por endoscopia, se puede realizar el tratamiento mediante coagulación por calor con dispositivos de contacto con baja intensidad. El punto óptimo de tratamiento es la presencia de decoloración de la mucosa con ablación de la ectasia vascular visible.

SÍNDROME DE MALLORY-WEISS

En 1929, Mallory y Weiss describieron un síndrome de hemorragia digestiva alta grave luego del consumo de alcohol y de vómitos profusos. El examen postmortem en cuatro de los pacientes descritos reveló la presencia de laceraciones longitudinales en la mucosa esofagogástrica. Actualmente se admite que el Síndrome de Mallory-Weiss es responsable del 5 al 15% de las hemorragias digestivas altas, siendo su gravedad variable.

El síndrome se caracteriza por un sangrado arterial secundario a laceraciones longitudinales de la mucosa. El 90% de las lesiones está confinado al cardias o a la unión esofagogástrica, y el 10% restante se localiza en el 1/3 inferior del esófago. En el 80% de los casos se trata de una laceración única, y en el resto de laceraciones múltiples.

El aspecto clínico del Síndrome de Mallory-Weiss varía entre hemorragias mucosas que no necesitan transfusiones hasta sangrados masivos que producen shock hipovolémico y que requieren cirugía de urgencia. La historia clásica de hipo o vómitos precediendo a la hematemesis ocurre en sólo el 30 a 50% de los pacientes. En ocasiones no existe

Tabla 42/9. Malformaciones vasculares.

-
- I.- Angiodisplasia/malformaciones arteriovenosas
 - II.- Telangiectasia
 - a.- Telangiectasia hereditaria (Osler-Weber-Rendu)
 - b.- Esclerosis sistémica progresiva (CREST: calcinosis, Reynaud, telangiectasia esofágica, esclerodactilia)
 - c.- Síndrome de Turner
 - d.- Enfermedad de von Willebrand
 - III.- Flebectasia múltiple
 - IV.- Hemangioma
 - a.- Capilar
 - b.- Cavernoso
 - c.- Síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber
 - d.- Síndrome de Peutz-Jeghers
 - V.- Ectasia vascular del antro gástrico
 - VI.- Enfermedades del tejido conjuntivo
 - a.- Síndrome de Ehlers-Danlos
 - b.- *Pseudoxanthoma elasticum*
-

hematemesis, estando el cuadro caracterizado por melena.

El examen endoscópico practicado dentro de las primeras 24 horas demuestra las lesiones en el 90% de los casos. Las laceraciones pueden no ser evidentes luego de este período. Si no es posible realizar una endoscopia por las características del paciente, la arteriografía precoz puede identificar el sitio de sangrado.

El tratamiento inicial del síndrome es de soporte, puesto que el sangrado se detiene espontáneamente en el 75-90% de los casos y el resangrado no es habitual. En los casos con sangrado activo o resangrado, la terapéutica endoscópica, mediante electrocoagulación o esclerosis, es efectiva. Recientemente se ha informado sobre la ligadura endoscópica del área del sangrado, en forma similar a lo que se hace con las várices esofágicas sangrantes. En los casos refractarios se puede recurrir a la embolización de la arteria gástrica izquierda o a la electrocoagulación endoscópica o a la infusión arterial selectiva de vasopresina. En los pacientes tratados médicamente, la mortalidad es del 5%. Aproximadamente el 5-10% de los pacientes requieren cirugía por sangrado continuo, siendo la mortalidad en este grupo del 10 al 15%.

FÍSTULA AORTO-ENTÉRICA

La fístula aortoentérica es una causa rara pero importante de hemorragia digestiva alta grave. En el 90% de los casos, estas fístulas son secundarias a una comunicación entre el intestino y una prótesis vascular colocada con motivo de la reparación de un aneurisma de aorta o de una enfermedad arterial oclusiva. Las restantes fístulas se producen como comunicaciones primarias entre el intestino y un aneurisma aortoiliaco. La incidencia de fístulas aortoentéricas luego de la cirugía vascular oscila entre 0,2 y 2%, siguiendo habitualmente a una cirugía de urgencia por una arteriopatía complicada.

El sitio entérico de la fístula puede involucrar cualquier porción del aparato digestivo, pero en el 80% de los casos se localiza en la cara posterior de la tercera porción del duodeno. En el 10 a 15% de los casos, se puede desarrollar una fístula periprotésica entre la región adyacente a la prótesis y la luz intestinal, en ausencia de una comunicación con la luz de la arteria.

La patogénesis de la fístula aortoentérica no está determinada, aunque se ha sugerido que pueden ser responsables factores infecciosos y mecánicos. La infección primaria del injerto en el momento de la colocación o durante una bacteriemia transitoria puede conducir a una rotura en la línea de sutura y a una erosión que se comunica con el intestino.

La mayoría de las fístulas aortoentéricas se producen varios años después de la colocación del injerto, pero se han comunicado casos en el período postoperatorio. Los síntomas preceden en días o semanas al diagnóstico, y prácticamente todos los pacientes manifiestan algún tipo de hemorragia digestiva en el momento del diagnóstico, ya sea bajo la forma de hematemesis, melena, anemia o presencia de sangre oculta en materia fecal. En la serie de Peck y Eidemiller, el 94% de 36 pacientes presentaron hemorragia digestiva. El 17% se presentó con una hemorragia exsanguinante como primer signo. El 33% fueron admitidos en shock, pero pudieron ser estabilizados. El 44% se presentaron con una hemorragia centinela. Solo dos pacientes no presentaron hemorragia digestiva. Menos frecuentemente, los pacientes presentan fiebre, dolor abdominal o dolor lumbar. El examen físico demuestra una masa abdominal dolorosa o pulsátil en relación con la presencia de un absceso o un pseudoaneurisma.

Debido a que la fístula aortoentérica es siempre fatal si

no se trata, es importante realizar un diagnóstico temprano. Los métodos de estudio incluyen endoscopia, tomografía axial computarizada, angiografía, centellograma con galio y ultrasonografía. Estos estudios en conjunto permiten el diagnóstico en menos del 50% de los casos. La endoscopia debe realizarse de rutina, ya que si bien permite sólo establecer el diagnóstico en el 10% de los casos, es necesaria para descartar otras patologías.

El tratamiento incluye siempre la intervención quirúrgica, que consistirá en la realización de un puente extraanatómico, habitualmente un axilofemoral, y ulterior extracción de la prótesis, asociado a tratamiento antibiótico prolongado. La mortalidad en las distintas series oscila entre el 33 y el 85%.

GASTROPATÍA DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL Y VÁRICES GÁSTRICAS

La gastropatía de la hipertensión portal es una patología que generalmente se encuentra en pacientes con hipertensión portal, y que se caracteriza por la presencia de un aspecto reticulado de la mucosa (patente en mosaico) y hemorragia submucosa (Fig. 42/7).

La gastropatía portal moderada se define por la presencia del aspecto de mosaico de la mucosa gástrica, que se observa durante la endoscopia. La gastropatía portal severa se define por la presencia de hemorragia submucosa en adición al aspecto en mosaico observado en la endoscopia. En los casos más severos, existe un sangrado franco a partir de la mucosa gástrica. La gastropatía portal se observa en forma característica en el fundus y en el cuerpo del estómago. La forma moderada se produce en el 49% de los casos, mientras que la forma severa se presenta en el 14% de los pacientes con hipertensión portal. El sangrado es habitualmente crónico o insidioso y se produce en el 11 al 22% de los casos.

El tratamiento de la gastropatía portal está dirigido a la reducción de la presión portal. El tratamiento a largo tiempo de la gastropatía portal y de las várices gástricas se debe realizar con β bloqueantes. El propranolol, un β bloqueante no selectivo, y el octreótido, reducen el sangrado agudo y disminuyen la frecuencia de resangrado en pacientes con hemorragia por gastropatía.

El tratamiento inicial del sangrado activo por várices gástricas es la obliteración endoscópica a través de bandas o escleroterapia. Aunque se logra una buena hemostasia inicial en el 82 al 90% de los pacientes, los resultados a largo tiempo son subóptimos, con una alta recurrencia de sangrado.

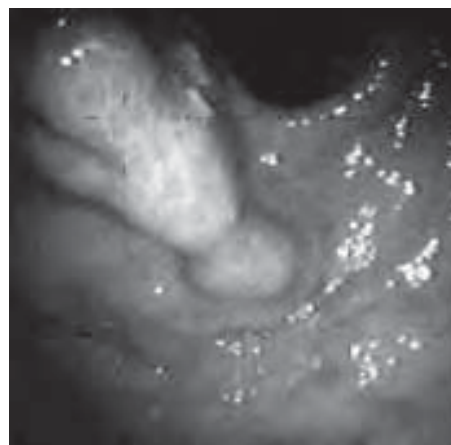


Fig. 42/7. Várices gástricas con gastropatía portal hipertensiva.

La segunda línea de terapéutica se basa en la colocación de un *shunt* transhepático portosistémico intravascular (TIPS). En los últimos años, una técnica alternativa prometedora es la obliteración de las várices a través de la inyección de un agente adhesivo tisular, siendo el más utilizado el N-butilcianoacrilato.

HEMOBILIA

El término hemobilia hace referencia a cualquier sangrado originado en el hígado, tracto biliar y páncreas y que pasa a través de la ampolla de Vater. La causa más común de fístula bilio vascular es la lesión iatrogénica inducida por procedimientos percutáneos, siendo responsable del 40% de los casos de hemobilia.

En el 40% de los casos, está presente la clásica triada de dolor en el cuadrante superior derecho, ictericia y sangrado gastrointestinal. En otros casos, la presentación se realiza con una melena asintomática. Raramente, el paciente se presenta con hemorragia digestiva alta grave e hipotensión. El diagnóstico se realiza por la visualización endoscópica de sangre o coágulos pasando a través de la ampolla, o por la angiografía con la visualización de la arteria hepática y sus ramas.

Este tipo de hemorragia es prácticamente imposible de ser tratada quirúrgicamente, pero es ideal para la embolización. La angiografía puede ocasionalmente demostrar una extravasación franca, pero más frecuentemente muestra la lesión predisponente, tal como un pseudoaneurisma o una fístula arterioportal. La embolización del vaso intrahepático afectado generalmente es segura y efectiva. La permeabilidad del sistema portal asegura la viabilidad hepática, pero aun cuando la vena porta esté parcial o completamente ocluida, la embolización subsegmentaria es habitualmente bien tolerada. Los agentes embolizantes apropiados son los mismos que para cualquier otra situación en el tracto gastrointestinal, siendo los *microcoils* particularmente útiles.

TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA

La quimioterapia por sí rara vez produce lesión mucosa. En conjunto con la terapia radiante, sin embargo, se produce una agresión de la mucosa que varía entre la hiperemia y la ulceración.

La enfermedad injerto versus huésped aguda se produce tres a cuatro semanas después del implante. El paciente se presenta con un rash eritematoso, diarrea acuosa severa, dolor abdominal y hemorragia digestiva. Las lesiones endoscópicas varían entre eritema de la superficie hasta extensos desprendimientos mucosos, involucrando predominantemente el ileon y el colon; el estómago rara vez está comprometido.

BIBLIOGRAFÍA

Arabi Y., Al Knawy B., Barkun A., Bardou M.: Pro/con debate: Octreotide has an important role in the treatment of gastrointestinal bleeding of unknown origin? *Critical Care* 10:218 (doi:10.1186/cc4958) 2006

Barkun A., Chiba N., Enns R.: Use of a national endoscopic database to determine the adoption of emerging pharmacological and endoscopic technologies in the everyday care of patients with upper GI bleeding: the RUGBE initiative. *Am J Gastroenterol* 96:S261-2001

Barkun A., Bardou M., Marshall J.: Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 139:843-2003

Ben Menachen T., Fogel R., Patel R.: Prophylaxis for stress related gastric hemorrhage in the medical ICU. *Ann Intern Med* 121:568-1994

Boonpongmanee S., Fleischer D., Pezzullo J.: The frequency of peptic ulcer as a cause of upper-GI bleeding is exaggerated. *Gastrointest Endosc* 59:788-2004

Brett S.: The use of proton pump inhibitors for gastric acid suppression in critical illness. *Critical Care* 9:45-50 (DOI 10.1186/cc2980)-2005

Brian Fennerty M., Metz D., Conrad S.: Changing perceptions in the standard of care: acid suppression in the critical care environment. Daybreak Panel Discussion. SCCM 34th International Educational and Scientific Symposium. Phoenix EE.UU. 2005

Chassaignon C., Letoumelin P., Pateron D.: Upper gastrointestinal haemorrhage in Emergency Departments in France: causes and management. *European J Emer Med* 10:290-2003

Church N., Dallal H., Masson J.: Validity of the Rockall scoring system after endoscopic therapy for bleeding peptic ulcer: a prospective cohort study. *Gastrointest Endosc* 63:6006-2006

Cook D., Guyatt G., Marshall J.: A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. *N Engl J Med* 338:791-1998

Consensus Development Panel: Therapeutic endoscopy and bleeding ulcers: consensus statement on therapeutic endoscopy and bleeding ulcers. *Gastroint Endoscopy* 36:S62-1990

Corley D., Stefan A., Wolf M.: Early indicators of prognosis in upper gastrointestinal hemorrhage. *Amer J Gastroenterol* 93:336-1998

Di Fiore F., Lecleire S., Merle V.: Changes in characteristics and outcome of acute upper gastrointestinal haemorrhage: a comparison of epidemiology and practices between 1996 and 2000 in a multicentre French study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 17:641-2005

Erstad B.: Cost-effectiveness of proton pump inhibitor therapy for acute peptic ulcer-related bleeding. *Crit Care Med* 32:1277-2004

Esrailian E., Gralnek I.: Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: epidemiology and diagnosis. *Gastroenterol Clin N Am* 34:589-2005

Faisy C., Guerot E., Diehl J.: Clinically significant gastrointestinal bleeding in critically ill patients with and without stress-ulcer prophylaxis. *Intensive Care Med* 29:1306-2003

Ferguson C., Mitchell R.: Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: standard and new treatment. *Gastroenterol Clin N Am* 34:607-2005

Fink M., Spirt M., Welage L.: A critical review of options in antisecretory therapy: from stress ulcer prophylaxis to gastrointestinal bleeding. Daybreak Panel Discussion. SCCM 30th International Educational and Scientific Symposium. San Francisco EE.UU. 2001

Funaki B.: Endovascular intervention for the treatment of acute arterial gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterol Clin N Am* 31:701-2002

Funaki B.: On-Call Treatment of acute gastrointestinal hemorrhage. *Sem Intervent Radiol* 23:215-2006

Hamoui N., Docherty S., Crookes P.: Gastrointestinal hemorrhage: is the surgeon obsolete? *Emerg Med Clin N Am* 21:1017-2003

Hernández Díaz S., García Rodríguez L.: Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation. *Arch Intern Med* 160:2093-2000

Huang J., Sridhar S., Hunt R.: Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 359:14-2002

Huang C., Lichtenstein D.: Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Clin N Am* 32:1053-2003

Javid G., Massdi I., Zargar S.: Omeprazole as adjuvant therapy to endoscopic combination injection sclerotherapy for treating bleeding peptic ulcer. *Amer J Med* 111-280-2001

Kahi C., Jensen D., Sung J.: Endoscopic therapy versus medical therapy for bleeding peptic ulcer with adherent clot: a meta-analysis. *Gastroenterology* 129:855-2005

Kollef M., O'Brien J., Zuckerman G.: BLEED: A classification tool to predict outcomes in patients with acute upper and lower gastrointestinal hemorrhage. *Crit Care Med* 25:1125-1997

Kovacs T., Jensen D.: Recent advances in the endoscopic diagnosis and therapy of upper gastrointestinal, small intestinal and colonic bleeding. *Med Clin N Am* 86:1319-2002

Laine L., Peterson W.: Bleeding peptic ulcer. *N Engl J Med* 331:717-1994

Lau J., Sung J., Lam Y.: Endoscopic retreatment compared with surgery

- in patients with recurrent bleeding after initial endoscopic control of bleeding ulcers. *N Engl J Med* 340:751-1999
- Lau J., Sung J., Lee K.: Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. *N Engl J Med* 343:310-2000
- Lennard-Jones J., Hopkins A., Arthur M.: Guidelines for good practice in and audit of the management of Upper Gastrointestinal Haemorrhage. *J of Royal Coll of Phys of London* 26:281-1992
- Leontiadis G., Sharma V., Howden C.: Systematic review and meta-analysis of proton pump inhibitor therapy in peptic ulcer bleeding. *Brit Med J* (doi:10.1136/bmj.38356-641134.8F)-2005
- Libby E.: Omeprazole to prevent recurrent bleeding after endoscopic treatment of ulcers. *N Engl J Med* 358:343-2000
- Lo C., Hsu P., Lo G.: Comparison of hemostatic efficacy for epinephrine injection alone and injection combined with hemoclip therapy in treating high-risk bleeding ulcers. *Gastrointest Endosc* 63:767-2006
- Louw J.: Peptic ulcer disease. *Curr Opin Gastroenterol* 22:607-2006
- Martins N., Wassef W.: Upper gastrointestinal bleeding. *Curr Opin Gastroenterol* 22:612-2006
- Matamis D.: Prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 25:118-1999
- Miller M., Smith T.: Angiographic diagnosis and endovascular management of nonvariceal gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterol Clin N Am* 34:735-2005
- Nankhonyia J., Datta-Chaudhuri M., Bhan G.: Acute upper gastrointestinal hemorrhage in older people: A prospective study in two neighboring districts. *J Amer Geriatr Soc.* 45:752-1997
- Olsen K.: Use of acid-suppression therapy for treatment of non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Am J Health-Syst Pharm* 62:(Suppl 2)S18-2005
- Ovasta J., Haapiainen R.: Acute surgical treatment of bleeding peptic ulcer. *Ann Chirurg et Gynaecol* 81:33-1992
- Peter D., Dougherty J.: Evaluation of the patient with gastrointestinal bleeding: an evidence based approach. *Emerg Med Clin N Am* 17:239-1999
- Pique J.: Ulcera gastroduodenal. En Teres J., Bordas J., Bosch J.: Hemorragia digestiva alta. Doyma, Barcelona, 1992
- Proctor D.: Critical issues in digestive diseases. *Clin Chest Med* 24:623-2003
- Ripoll C., Bañares R., Beceiro I.: Comparison of transcatheter arterial embolization and surgery for treatment of bleeding peptic ulcer after endoscopic treatment failure. *J Vasc Interv Radiol* 15:447-2004
- Rivkin K., Lyakhovetskiy A.: Treatment of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Am J Health-Syst Pharm* 62:1159-2005
- Rockey D.: Gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Clin N Am* 34:581-2005
- Sanders D., Perry M., Jones S.: Effectiveness of an upper-gastrointestinal haemorrhage unit: a prospective analysis of 900 consecutive cases using the Rockall score as a method of risk standardisation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 16:487-2004
- Savides T., Jensen D.: Therapeutic endoscopy for nonvariceal gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Clin North Am* 29:465-2000
- Terada R., Ito S., Akama F.: Mallory Weiss Syndrome with severe bleeding: treatment by endoscopic ligation. *Am J Emerg Med* 18:812-2000
- Terdiman J., Ostroff J.: Gastrointestinal bleeding in the hospitalized patient: a case-control study to assess risk factors, causes, and outcome. *Am J Med* 104:349-1998
- Thomopoulos K., Vagenas K., Vagianos C.: Changes in aetiology and clinical outcome of acute upper gastrointestinal bleeding during the last 15 years. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 16:177-2004
- Wassef W.: Upper gastrointestinal bleeding. *Curr Opin Gastroenterol* 20:538-2004
- Wofsen H., Wang K.: Etiology and course of acute bleeding esophageal ulcers. *J Clin Gastroenterol* 14:342-1992

CAPÍTULO 43

Hemorragia digestiva por várices esofágicas

DRES. JULIO D. VOROBIOFF Y JUAN BORDATO

CONCEPTO

La hipertensión portal es un síndrome clínico frecuente, caracterizado por un incremento patológico de la presión venosa portal y por la formación de colaterales que derivan sangre portal a la circulación sistémica, sin pasaje previo por el hígado.

Este síndrome fue reconocido hace siglos. No obstante la antigüedad de su conocimiento y lo habitual de su presentación en la práctica hospitalaria, los avances más trascendentes en su interpretación fisiopatológica se han producido en los últimos 30 años, a partir de una serie de trabajos experimentales y clínicos que han permitido una comprensión más racional de las causas del mismo.

La hemorragia variceal es una complicación mayor de la hipertensión portal resultante de la cirrosis, siendo responsable del 10 al 30% de todos los casos de sangrado del tracto gastrointestinal superior. En nuestro medio, alrededor del 90% de los pacientes que se presentan con várices sangrantes tienen una cirrosis hepática como enfermedad de base. La hemorragia variceal se produce en el 25 al 35% de los pacientes con cirrosis y justifica el 80 al 90% de los episodios de sangrado en estos pacientes. La hemorragia variceal se asocia con una morbilidad y mortalidad mayor que las otras causas de sangrado gastrointestinal, así como con un mayor costo hospitalario.

RECUERDO ANATOMOFUNCIONAL

El hígado recibe un aporte sanguíneo doble: sangre venosa a partir de la vena porta y sangre arterial proveniente de la arteria hepática. La vena porta aporta alrededor de los dos tercios de la sangre al hígado y la arteria hepática el tercio restante y alrededor del 30 al 60% del oxígeno utilizado por el órgano.

La vena porta se origina en la unión de las venas esplénica y mesentérica superior, a la altura de la segunda vértebra lumbar y en la vecindad de la extremidad cefálica del páncreas. En la vena esplénica drenan su sangre las venas gastroepiploica izquierda, pancreáticas, mesentérica inferior y coronaria estomáquica o gástrica izquierda. La vena mesentérica superior se origina en los capilares del colon derecho, del intestino delgado y del páncreas.

La vena porta tiene un diámetro medio de 1 a 1,5 cm y se extiende desde su origen hasta el hilio hepático, en un trayecto de 6 a 8 cm. En el hilio se divide en dos ramas, derecha e izquierda, las que a su vez dan origen a múltiples divisiones hasta formar la red sinusoidal del hígado. El sistema venoso portal presenta la particularidad de extenderse entre dos lechos capilares, el esplácnico y el hepático.

La unidad estructural funcional del hígado es el acino hepático. Este contiene en un extremo, a los elementos del espacio porta: rama de la vena porta, de la arteria hepática, de la vía biliar y linfáticos; y en el otro, a la vena centrolobulillar. Entre ambos extremos se interponen láminas de hepatocitos, separadas unas de otras por los sinusoides. A

través de estos, la sangre circula desde el espacio porta hacia la vena centrolobulillar. Los sinusoides poseen características anatómicas que los diferencian de las estructuras capilares convencionales. Las células endoteliales que forman sus paredes tienen soluciones de continuidad o fenestras, circunstancia que da un aspecto poroso a la pared sinusoidal. Además, estas células no asientan sobre una membrana basal, tal como sucede en los capilares sanguíneos. El espacio anatómico localizado entre las células endoteliales que revisten el sinusoides y las vellosidades hepatocitarias constituye el espacio de Disse. En este espacio se localizan las células de Ito o lipocitos, que constituyen un importante depósito de vitamina A. Finalmente, en la luz del sinusoides se ubican las células de Kupffer o macrófagos. En condiciones fisiológicas, todas estas estructuras tienen un carácter no sólo anatómico, sino también funcional en la circulación hepática. En ciertos estados patológicos, sus alteraciones contribuyen al desarrollo de hipertensión portal.

En condiciones normales, el hígado recibe alrededor de 1.500 mL/min de sangre, un tercio del total aportado por la arteria hepática y los dos tercios restantes por la vena porta. Ambas corrientes unen sus flujos a nivel del sinusoides, por el cual transcurren hacia la vena central. La sangre arterial llega solamente a la zona 1 del acino (región periportal), que es la región más oxigenada del mismo. Algunas arteriolas de 15 a 20 μ m de diámetro, forman densas redes capilares alrededor de los ductos biliares. Normalmente existen interrelaciones entre las circulaciones arterial y venosa, de modo que una disminución del flujo portal se acompaña en forma casi inmediata de un aumento en el flujo arterial.

Las fenestras que presentan los sinusoides permiten un rápido pasaje de fluidos y metabolitos hacia el espacio de Disse, donde entran en íntimo contacto con las vellosidades hepatocitarias. En condiciones basales sólo funciona un 30-40% de los sinusoides. Sin embargo, cuando se producen incrementos fisiológicos del flujo sanguíneo hepático, tal como ocurre en el periodo postprandial, la sangre circulante recluta un número importante de sinusoides que se abren a la circulación. Esta capacidad de la glándula hepática para acomodar su lecho vascular a los cambios de flujo se conoce como distensibilidad o *compliance*, la cual es amplia en condiciones fisiológicas. La resultante final de este hecho es la ausencia de modificación de la resistencia vascular intrahepática frente a las variaciones fisiológicas del flujo sanguíneo hepático y, en consecuencia, la permanencia de la presión portal dentro de valores normales. Estos valores oscilan entre 4 y 8 mm Hg y se expresan como presión portal neta o gradiente portosistémico.

La presión portal es la resultante de la interrelación entre el flujo sanguíneo portal y la resistencia opuesta a ese flujo en el eje esplenoportal. Para facilitar la comprensión de esta interrelación, es necesario desarrollar conceptos de hidrodinámica. La Ley de Ohm, tal como fuera descrita para los líquidos, se puede aplicar para reconocer los factores involucrados en la génesis de la hipertensión portal. La interrelación entre flujo y resistencia se expresa matemáticamente como: $\Delta P = F \times R$; donde ΔP es el gradiente de presión de perfusión a lo largo del vaso y puede expresarse en mmHg o torr; F representa el flujo sanguíneo, y se expresa en unidades de volumen por unidad de tiempo (mL/min); y R es la resistencia que se opone al flujo del líquido. Este valor no puede ser medido en forma directa, pero puede calcularse a partir del registro simultáneo del flujo y del gradiente de presión, pudiendo expresarse en $\text{dyn}\cdot\text{seg}/\text{cm}^5$, o en $\text{mmHg}\cdot\text{min}/\text{ml}$. Los diversos factores que afectan la

resistencia en un sistema vascular se expresan en la Ley de Poiseuille, donde $R = 8\cdot n\cdot L/r^4$, donde n es el coeficiente de viscosidad, r es el radio del vaso y L la longitud del mismo. Al agregar los componentes de la resistencia en la fórmula de Ohm se tiene que: $\Delta P = F \times (8\cdot n\cdot L/r^4)$.

Dado que la longitud de los vasos sanguíneos habitualmente no se modifica, y la viscosidad sanguínea permanece invariable cuando el hematocrito y la concentración de proteínas plasmáticas se mantienen estables; los cambios en la resistencia vascular estarán determinados principalmente por las alteraciones en el radio de los vasos. En consecuencia, las variaciones en la presión se producen por las modificaciones en el diámetro de los vasos y en el flujo sanguíneo. Cambios mínimos en la luz vascular tendrán una influencia significativa en el gradiente de presión, debido a que éste se relaciona de manera inversa con la cuarta potencia del radio del vaso.

FISIOPATOLOGÍA

El análisis fisiopatológico de la hemorragia digestiva producida por la ruptura de várices esofágicas o esofagogástricas hace necesario evaluar tres aspectos relacionados con su origen: a) la fisiopatología de la hipertensión portal; b) el desarrollo de las várices; y c) los mecanismos involucrados en la ruptura de las mismas.

a.- Fisiopatología de la hipertensión portal

En las últimas dos décadas se han realizado dos importantes hallazgos relacionados con la fisiopatología de la hipertensión portal. El primero fue el reconocimiento de la circulación hiperdinámica a nivel del lecho esplácnico, con el resultante aumento de la vasodilatación mesentérica, que contribuye al mantenimiento y deterioro de la hipertensión portal. El segundo fue que en contraste con el concepto convencional, se acepta que el incremento de la resistencia hepática en la cirrosis no sólo es el resultado de un componente irreversible producido por los cambios estructurales tales como fibrosis y formación de nódulos cirróticos, sino también del componente reversible secundario inducido por el aumento del tono vascular hepático y que puede ser modificado por los vasodilatadores.

El hígado normal es un órgano con una alta *compliance*. Por ello, la resistencia vascular portal en un hígado normal disminuye con el aumento del flujo sanguíneo a través de la distensión del árbol vascular en respuesta al incremento de flujo. Este mecanismo compensatorio mantiene una presión portal normal dentro de un amplio rango de flujo portal. Este fenómeno no se observa en los estados de hipertensión portal, en los cuales la *compliance* vascular hepática está reducida. En este periodo, la circulación esplácnica se vuelve gradualmente hiperdinámica. El aumento de la resistencia hepática, la disminución de la *compliance* hepática, y el aumento progresivo del flujo sanguíneo esplácnico son factores instrumentales en el inicio y la perpetuación de la hipertensión portal.

Rol del aumento de la resistencia vascular. El evento inicial en el desarrollo de hipertensión portal es un aumento de la resistencia al flujo sanguíneo portal en cualquier lugar del eje esplenoportal. En función del lugar donde se produce tal aumento, la hipertensión portal se ha clasificado en pre-sinusoidal, sinusoidal y postsinusoidal (Tabla 43/1).

Componente anatómico. El incremento de la resistencia observado en la cirrosis hepática ha sido atribuido tradicionalmente al tejido fibroso, a las áreas de cicatrización y a la formación de nódulos de regeneración. También se ha

Tabla 43/1. Causas del aumento de la presión portal.

Presinusoidal
-Prehepático
Trombosis de la vena esplénica
Trombosis de la vena porta
Transformación cavernosa de la vena
Compresión extrínseca de la vena porta
-Intrahepático
Cirrosis biliar primaria en el estadio precirrótico
Colangitis esclerosante primaria
Sarcoidosis
Esquistosomiasis
Sinusoidal
-Cirrosis
-Hepatitis alcohólica
-Hiperplasia nodular regenerativa
-Toxicidad por vitamina A
Posthepática
-Síndrome de Budd-Chiari
-Enfermedad veno-oclusiva
-Pericarditis constrictiva
-Enfermedad valvular tricuspídea
-Cardiomiopatía congestiva severa

demostrado que la presencia de fenómenos necroinflamatorios a nivel hepático, como ocurre en la hepatitis, puede causar un aumento de la resistencia vascular. La causa del aumento de la presión intrasinusoidal en los pacientes cirróticos es motivo de debate. Es probable que la pérdida de las fenestraciones del endotelio, el estrechamiento de la luz sinusoidal y modificaciones en la distensibilidad sinusoidal contribuyan en la obstrucción mecánica al flujo sanguíneo.

En la enfermedad hepática inducida por el alcohol, los cambios estructurales de la microcirculación hepática pueden estar localizados en los sitios sinusoidal y postsinusoidal. Los sinusoides son comprimidos por los hepatocitos distendidos, aun en los estadios precirróticos. La fibrosis de las venas hepáticas terminales es una lesión histológica típica de la hepatitis alcohólica y de la esteatosis. El agrandamiento hepatocitario es probablemente el único componente anatómico que puede ser efectivamente mejorado, produciendo una disminución de la presión portal. Con la abstinencia del alcohol, la hipertensión portal puede resolverse, conjuntamente con la hepatomegalia, el agrandamiento celular microscópico y la esteatosis.

La lesión de mayor jerarquía a nivel sinusoidal es el depósito de colágeno en el espacio de Disse, hecho que produce una verdadera capilarización de los sinusoides. La fibrosis hepática es el resultado de la reacción de reparación tisular que resulta de un desbalance entre la producción y la degradación de tejido conectivo en respuesta a la injuria crónica. Las células estelares hepáticas activadas son el tipo celular fibrogenético más importante involucrado en este mecanismo. En los estadios avanzados de la enfermedad hepática, el colágeno en el espacio de Disse puede simular una membrana basal y sirve como una barrera entre el sinusoides y la célula hepática, interfiriendo con el pasaje de oxígeno y nutrientes. El cambio de un espacio perisinusoidal permeable a una membrana de colágeno impermeable se ha descrito como un fenómeno de capilarización. Con la capilarización, el espacio de Disse engrosado produce un estrechamiento de los sinusoides y resulta en un aumento de la resistencia vascular.

Componente funcional. En modelos experimentales de cirrosis la presión portal ya está elevada en el periodo pre-

cirrótico, y este hallazgo ha sido atribuido a un incremento del tono vascular intrahepático. Esta hipertonía vascular se debería a la participación de factores neurohumorales, que mediarían la obstrucción al flujo por el estímulo de terminales nerviosas. Una serie de estudios experimentales han demostrado un rol prominente del endotelio sinusoidal en la regulación de la resistencia intrahepática. En este sentido, la demostración inicial en el modelo de hígado perfundido de que el óxido nítrico (NO) regula la resistencia intrahepática llevó a la conclusión que las células endoteliales son responsables de la modulación de la resistencia hepática. El paso siguiente fue la demostración que el hígado cirrótico presenta una disfunción endotelial, caracterizada por una disminución de la respuesta a los vasodilatadores dependientes del endotelio y por una disminuida producción de NO, tanto en condiciones basales como en respuesta al flujo. Esto resulta en un aumento de la respuesta a vasoconstrictores y en un mayor aumento en la presión portal en respuesta al flujo. Un estudio reciente ha localizado funcionalmente este déficit en las áreas sinusoidal y postsinusoidal. Se demostró, por otra parte, una deficiencia en la producción de NO en presencia de niveles normales de óxido-nítrico sintetasa endógena, lo que sugiere una regulación postraslacional anormal de la actividad de la enzima. Estos estudios constituyen la razón para intentar terapéuticas destinadas a aumentar la disponibilidad de NO en los pacientes cirróticos.

Las endotelinas son una familia de polipéptidos de 21-aminoácidos con propiedades vasoactivas potentes que operan en al menos tres isoformas: ET-1, ET-2 y ET-3. De estas, la ET-1 es la más estudiada, ya que en términos equimolares, es el vasoconstrictor más potente conocido. En el hígado, varios tipos celulares producen endotelinas, incluyendo las células sinusoidales endoteliales y las células estelares. Como inductoras de la contractilidad de las células estelares, las endotelinas han emergido como posibles candidatas involucradas en el aumento de la resistencia intravascular en la cirrosis hepática. La liberación hepatoesplácnica de endotelinas parece correlacionarse en forma positiva con la severidad de la cirrosis, el gradiente de presión venosa hepática y el volumen minuto cardiaco, y negativamente con el volumen sanguíneo.

Otro avance prominente en el conocimiento de los mecanismos que regulan el tono vascular hepático ha sido el reconocimiento del rol de las células estelares del hígado en la regulación de la resistencia sinusoidal. Estas células, localizadas en el espacio de Disse, tienen propiedades contráctiles y se comportan como pericitos en los sinusoides hepáticos. En este sentido, estas células regulan la microcirculación hepática a través de la contracción de los sinusoides. En el hígado cirrótico, las células estelares exhiben un fenotipo activado, con aumento de la proliferación, producción de colágeno y aumento de la contractilidad, comportándose como miofibroblastos. Cuando son activadas, estas células responden a una variedad de sustancias vasoactivas, en particular a las endotelinas. En la cirrosis, los efectos de la contracción de las células estelares se extienden más allá de los sinusoides, puesto que también se localizan en los septos fibrosos y pueden inducir cambios en el calibre de los *shunts* portohepáticos presentes a este nivel.

Rol de la circulación colateral porto-sistémica. Al progresar la hipertensión portal, la circulación colateral se constituye en un sitio adicional de incremento de la resistencia al flujo sanguíneo portal. La formación de colaterales obedece a la apertura, dilatación e hipertrofia de vasos preexistentes. Es probable que un fenómeno de angiogénesis activa también

participe en el desarrollo de las colaterales. La resistencia vascular del territorio colateral, si bien inferior a la del hígado cirrótico, es más alta que la del hígado normal. Los mecanismos que regulan la resistencia vascular colateral no son muy conocidos. Estos vasos son más sensibles a la serotonina, sustancia que provoca un aumento en su resistencia. En animales con hipertensión portal, la administración de bloqueadores específicos de receptores de la serotonina (5-HT₂) produce disminución de la presión portal, sin modificaciones en la hemodinamia sistémica y en el flujo portal. Estos hallazgos sugieren que la resistencia portocolateral es parcialmente responsable del aumento de la presión portal.

El aumento en el flujo sanguíneo portal. En 1953, en base a la observación clínica de que los pacientes con cirrosis frecuentemente presentan “extremidades calientes, nevus vasculares cutáneos, una onda de pulso amplia y pulsaciones capilares en el lecho ungueal” y en la demostración previa de un tiempo de circulación acortada en los mismos, Kowalski y Abelmann demostraron por primera vez que la cirrosis se asociaba con un síndrome circulatorio hiperdinámico. En su estudio se comprobó un aumento en el volumen minuto cardíaco y una disminución en la resistencia vascular periférica en pacientes con cirrosis alcohólica. En los inicios de los 80, el laboratorio de Groszmann y col., desarrolló una metodología para evaluar la hemodinamia regional y la de los *shunts* protosistémicos en un modelo de ratas con hipertensión portal, utilizando microesferas radioactivas. Este modelo permitió caracterizar los eventos hemodinámicos que seguían a la inducción de hipertensión portal, y demostró en forma inequívoca por primera vez que, en conjunto con un aumento de la resistencia, un aumento en el flujo sanguíneo hepático condicionado por la vasodilatación esplácnica contribuye a la hipertensión portal. Esta fue denominada “teoría anterógrada”, y constituyó la base para el empleo de vasoconstrictores en pacientes con hipertensión portal. Estudios secuenciales con este modelo permitieron delinear la cronología de eventos involucrados en el desarrollo de la circulación hiperdinámica en la hipertensión portal: vasodilatación sistémica inicial seguida por una disminución en el volumen central, que lleva a la retención de sodio, expansión del volumen plasmático, y el resultado final de un aumento del volumen minuto cardíaco. Estos estudios soportan la hipótesis de la vasodilatación arterial periférica propuesta para explicar el desarrollo de retención de agua y sodio en la cirrosis.

Al menos tres mecanismos contribuyen a la vasodilatación en la hipertensión portal: 1) aumento de la concentración de vasodilatadores circulatorios, 2) aumento de la producción endotelial de vasodilatadores locales y 3) disminución de la respuesta vascular a los vasoconstrictores endógenos. Este último mecanismo probablemente se deba a los efectos de los dos primeros componentes.

El rol del óxido nítrico es el mecanismo que ha despertado la mayor atención en los últimos años para explicar la génesis de la circulación hiperdinámica asociada a la hipertensión portal. Este gas se sintetiza en diferentes células a partir de la L-arginina y el oxígeno molecular. La síntesis es catalizada por la enzima ON-sintetasa, de la que se conocen por lo menos tres isoformas. Dos de ellas, la ONS I y ONS III, son constitutivas y Ca²⁺/calmodulina dependientes; la otra, ONS II, es inducible por la acción de citoquinas y endotoxinas y es Ca²⁺/calmodulina independiente. La actividad de estas enzimas es inhibida por análogos de la L-arginina. El óxido nítrico se comporta como el antagonista natural de una serie de vasoconstrictores endógenos tales como la angiotensina

II, la noradrenalina, la vasopresina y la endotelina 1.

La asociación del óxido nítrico con la circulación hiperdinámica de la hipertensión portal surge de estudios experimentales en los que se utilizaron inhibidores específicos de la ON-sintetasa. En animales con hipertensión portal se observó que la administración de los antagonistas específicos producía vasoconstricción sistémica y esplácnica, y como consecuencia, una atenuación de la circulación hiperdinámica. Los efectos vasoconstrictores de la inhibición del óxido nítrico son significativamente superiores en animales hipertensos portales que en animales normales, sugiriendo que una cantidad de óxido nítrico excesiva pudiera ser responsable de la vasodilatación observada en la hipertensión portal.

El aumento de la síntesis de óxido nítrico se debería a una hiperestimulación de la enzima ON-sintetasa, en sus fracciones constitutiva e inducible. La endotoxemia, hecho frecuente en pacientes cirróticos, estimularía la expresión de la ON-sintetasa inducible. La observación reciente de que la administración de anticuerpos anti-TNF atenúa la circulación hiperdinámica en la cirrosis avalaría esta hipótesis. Por otra parte, se ha comprobado que el estímulo más poderoso para la sobrerregulación de la eNOS es el estrés de estiramiento, el cual está incrementado en la hipertensión portal una vez que se establece la circulación hiperdinámica. Por último, los *shunts* protosistémicos per se pueden inducir vasodilatación inducida por ON.

Otros vasodilatadores que han sido involucrados en la patogénesis de la vasodilatación esplácnica son la prostaciclina, el monóxido de carbono, endocannabinoides, los ácidos biliares, algunos neuropéptidos, la adenosina, las endotoxinas y una variedad de hormonas gastrointestinales vasodilatadoras, admitiéndose que la vasodilatación esplácnica observada en la hipertensión portal seguramente es de origen multifactorial.

Dos estudios longitudinales recientes demuestran que, en adición a la progresión de la vasodilatación arterial esplácnica, la disfunción circulatoria en la cirrosis se asocia con una disminución en la función cardíaca. El primer estudio fue realizado en pacientes que desarrollaron un síndrome hepatorenal tipo I luego de un episodio de peritonitis bacteriana espontánea. El segundo, en una gran serie de pacientes con cirrosis y ascitis. Las conclusiones de ambos estudios fueron: 1) que los pacientes que no desarrollaban síndrome hepatorenal presentaban un volumen minuto cardíaco basal mayor que los que desarrollaban el síndrome, y 2) que los pacientes que desarrollaban síndrome hepatorenal presentaban un decremento progresivo en el volumen minuto cardíaco y un aumento en la actividad del sistema renina angiotensina. La patogénesis del descenso del volumen minuto cardíaco en pacientes con severa disfunción circulatoria es desconocida.

El aumento del volumen plasmático. La hipertensión portal se asocia con diversos cambios en la circulación sistémica, siendo los más importantes la vasodilatación periférica, la expansión del volumen plasmático y la presencia de circulación hiperdinámica.

El aumento del volumen plasmático desempeñaría un rol principal en el desarrollo de la circulación hiperdinámica. De hecho, la restricción del sodio en modelos experimentales de hipertensión portal inhibe el desarrollo de hipervolemia y atenúa la circulación hiperdinámica. Estos hallazgos sugieren que el aumento del volumen plasmático es importante para el aumento del volumen minuto cardíaco y del síndrome hiperdinámico asociados con la hipertensión portal. Es probable que la hipervolemia contribuya no sólo al desarrollo sino también al agravamiento de la hipertensión portal.

Esta hipótesis ha sido confirmada en pacientes cirróticos, en quienes tanto la restricción de sodio en la dieta como la administración de diuréticos antialdosterónicos producen una significativa reducción de la presión portal.

b.- El desarrollo de las várices esofágicas

Las consecuencias de la hipertensión portal son múltiples: acumulación de fluido de ascitis, deterioro de la función renal, y encefalopatía porto-sistémica, entre las más conocidas. En este capítulo se tratará el desarrollo de las colaterales portosistémicas y la generación de las várices esofágicas con la eventual ruptura de las mismas.

Una vez establecida la hipertensión portal, se desarrollan *shunts* portosistémicos, en un intento de descomprimir el sistema portal. En el hombre estas comunicaciones se producen entre la vena coronaria estomáquica y las venas gástricas cortas; entre las venas intercostales, esofágicas y la vena ácigos; entre la vena hemorroidal superior y las hemorroidales media e inferior; entre el plexo paraumbilical y las venas de órganos abdominales en contacto con la pared abdominal anterior o con el retroperitoneo; y conexiones hacia la vena renal izquierda provenientes de venas esplénicas, adrenales y espermáticas. Estas comunicaciones se producen, probablemente, por la dilatación de canales embrionarios preexistentes, pero no se puede descartar la posibilidad de un proceso de angiogeneénesis.

En los seres humanos, existe un área en el tercio inferior del esófago, que se extiende por unos dos a cinco cm en la porción proximal a la unión esofagogástrica, donde las venas se ubican principalmente en la lámina propia, más que en la submucosa. Debido al incremento del flujo y de la presión portal, la dilatación de estos canales venosos preexistentes puede asociarse con la formación de várices esofágicas. Estudios de piezas de autopsia en pacientes hipertensos portales han revelado un aumento en el calibre de los vasos de la lámina propia de esta zona, en comparación con sujetos normales. Estos estudios demuestran que las várices se desarrollan por la dilatación de canales preexistentes, y proveen una base anatómica a la observación endoscópica de la localización predominantemente distal de las várices esofágicas.

La dilatación inicial de las colaterales esofágicas depende de un umbral de presión portal, por debajo del cual no se desarrollan várices. En efecto, las várices no se desarrollan hasta que el gradiente portosistémico no aumenta a ≥ 10 mm Hg. También influirían el volumen del flujo sanguíneo a través de las colaterales gastroesofágicas y factores anatómicos locales. Posteriormente, la dilatación progresiva dependería de las propiedades intrínsecas de la pared variceal y del tejido de soporte que las rodea.

c.- La ruptura variceal

En los pacientes con hipertensión portal intrahepática, especialmente en los etilistas crónicos, la hemorragia variceal raramente ocurre si el gradiente portosistémico es inferior a 11-12 mm Hg. También se ha demostrado que este valor es el límite por debajo del cual no se producen várices. Sin embargo, los pacientes con presión portal superior a este valor no desarrollan várices de manera inexorable. Por lo tanto, dicho gradiente de presión es necesario pero no suficiente para la producción de várices, y para su eventual ruptura.

Los estudios publicados han generado controversias en relación al rol que los factores locales, la presión portal y el tamaño variceal desempeñan en la ruptura de la vena. La imposibilidad de identificar un factor aislado y único predictivo del sangrado variceal sugiere que es la interacción

de factores la que determina la ruptura. El factor más importante que parece determinar la ruptura variceal es la tensión de la pared de la vena. El concepto de tensión integra los factores mencionados, cuando se expresa a través de la ley de Laplace modificada por Frank: $T = PT \times (r/w)$; donde T es tensión, PT es presión transmural, r es el radio y w el espesor de la pared. La presión transmural es la diferencia entre la presión intraluminal del vaso y la presión intraluminal esofágica, asumiendo que la presión tisular entre la pared de la vena y la luz del esófago es nula. La presión transmural es un determinante de la ruptura variceal.

La tensión de la pared vascular es una fuerza intrínseca, expansiva, que se opone a la fuerza extrínseca, expansiva, representada a la derecha de la ecuación precedente. La tensión desarrollada por las fibras de la pared del vaso es una propiedad intrínseca de las mismas fibras. Al incremento de la distensión vascular se opone un aumento de la resistencia a una mayor distensión. El balance es mantenido el mayor tiempo posible. Durante el mismo, la tensión está en equilibrio con la fuerza expansiva. Un aumento en la presión transmural o en el radio del vaso y/o una disminución del espesor de la pared del mismo aumentarán la fuerza expansiva. Cuando ésta excede a la tensión parietal, se producirá la ruptura. En cierto punto de la relación, pequeños cambios en el radio se asocian con grandes cambios en la tensión. Más allá de este punto, cuando se alcanza el límite de elasticidad de la pared vascular, los incrementos mayores en el radio no se pueden asociar con un aumento compensatorio en la tensión, y se producirá la efracción vascular.

Estudios realizados en vasos sanguíneos sin soporte tisular perivascular, han demostrado que la tensión de la pared aumenta en forma desproporcionada en relación con los aumentos en la presión transmural. Esto se debe a que el incremento de la presión produce un aumento en el radio y una disminución en el espesor de la pared del vaso. Por el contrario, a la misma presión transmural, un vaso rodeado de tejido de soporte tendrá un radio inferior al de uno no rodeado de soporte, y tendrá por lo tanto menor tensión en la pared. En conclusión, los vasos sin tejido de soporte tienen un mayor riesgo de ruptura parietal. La ruptura a altas presiones solo puede ser evitada si existe un tejido de soporte que pueda proteger a la pared de una ulterior distensión. Cuando no existe dicho tejido de soporte, o cuando éste es débil, como ocurre en las várices que protruyen en la luz esofágica, se puede producir la ruptura aun con presiones relativamente bajas.

La interacción de los factores antes mencionados dificulta la comparación del riesgo de sangrado variceal entre diferentes pacientes, y explicaría los resultados contradictorios de estudios que evalúan los factores individuales que determinan la tensión y el riesgo de ruptura. Es concebible que un paciente con una presión portal más baja tenga un riesgo de sangrado mayor que otro paciente con una presión portal superior, en función del estado de los otros factores. Es probable que el descenso de la presión variceal, al disminuir la tensión en la pared, pudiera disminuir el riesgo de sangrado. La terapéutica farmacológica de la hipertensión portal está basada en esta posibilidad.

Otros factores de riesgo para el inicio del sangrado variceal incluyen el tamaño de las várices, los signos endoscópicos de riesgo (tetilla roja, mancha tipo frutilla, mancha hematoquística), la clasificación de Child y el consumo activo de alcohol. El North Italian Endoscopy Club desarrolló un índice de riesgo de hemorragia variceal basado en tres variables: presencia de signos endoscópicos de riesgo, tamaño de las várices y clase de Child. En general, los índices propues-

tos tienen una sensibilidad muy variable. Recientemente, se ha postulado que la contracción peristáltica del esófago podría asociarse con un aumento de la presión variceal en el esófago distal, que excedería la presión estática medida en condiciones de reposo. Por otra parte, Escorsell y col. comprobaron que el aumento en la presión intraabdominal tiene efectos deletéreos sobre la hemodinámica variceal, aumentando marcadamente el volumen, la presión y la tensión parietal de las várices.

Thalheimer y col. han destacado el rol de la infección en el desarrollo de sangrado variceal. Las infecciones bacterianas se asocian frecuentemente con sangrado gastrointestinal en los pacientes cirróticos, afectando hasta al 66% de los individuos con sangrado. Alrededor de dos tercios de las infecciones están presentes en la admisión al hospital mientras que el tercio restante se desarrolla durante la admisión. Estos autores mostraron que la presencia de una infección bacteriana comprobada se asocia fuertemente con el fracaso en controlar el sangrado en pacientes cirróticos con hemorragia variceal, aun de forma más directa que la presencia de sangrado activo en la endoscopia o la severidad de la enfermedad hepática. Recientemente, un estudio de Benavides y col. en nuestro país comprobó que los pacientes cirróticos con infección probada presentaban cuatro veces más incidencia de sangrado gastrointestinal que los pacientes sin infección (8% vs. 2%), y que la infección se asociaba en forma independiente con la ocurrencia de hemorragia gastrointestinal.

El aumento de la liberación de endotoxinas y bacterias viables en la circulación portal y sistémica está relacionado estrechamente con la cirrosis hepática, con la hipertensión portal y con la disfunción hepática, influenciado por el aumento de la permeabilidad intestinal y la alteración de la motilidad intestinal por una parte y el sobrecrecimiento bacteriano por otro. Los grados bajos de endotoxemia activan los macrófagos y aumentan la producción de NO y TNF α . La traslocación bacteriana produce un incremento mayor en NO y TNF α , una respuesta reducida a los vasoconstrictores y un aumento del riesgo de infección bacteriana, con la posibilidad asociada de sangrado variceal, insuficiencia renal, lesión hepatocelular, encefalopatía hepática y mortalidad.

DIAGNÓSTICO

Las várices esofágicas prácticamente siempre están asociadas con hallazgos de la enfermedad hepática de base, que son aparentes a partir de la historia y del examen físico. Estos hallazgos incluyen una historia de alcoholismo, hepatitis o cirrosis conocida; y signos visibles de enfermedad hepática: telangiectasias faciales, nevus en araña, eritema palmar, ascitis, signos de feminización, o de hipertensión portal, especialmente esplenomegalia y venas periumbilicales dilatadas.

La mejor manera de diagnosticar el origen de una hemorragia digestiva alta es mediante la visualización directa del punto de sangrado, utilizando la endoscopia (Fig. 43/1). Se debe recordar que aun los pacientes portadores conocidos de várices pueden sangrar de un origen no variceal, tal como úlcera duodenal, gastritis o desgarro de Mallory-Weiss; sin embargo, con la incidencia declinante de la úlcera duodenal y el aumento de la ingesta de drogas supresoras de la acidez gástrica, estas causas incidentales son probablemente menos frecuente que antes. La gastritis hemorrágica se observa principalmente en pacientes con insuficiencia hepática avanzada y complicaciones severas, tales como insuficiencia renal o infecciones sistémicas.

Es recomendable realizar la endoscopia en forma inme-

diata a la estabilización hemodinámica del paciente con hemorragia digestiva alta. Se coloca una sonda nasogástrica, se realiza un lavaje aspirativo del estómago hasta obtener líquido claro, e inmediatamente se realiza la endoscopia. Esta permite un diagnóstico de certeza, realizando a continuación un tratamiento apropiado del episodio de sangrado. El retraso en la realización de una endoscopia solamente se justifica en pacientes con sangrado masivo rápido, así como en aquéllos con encefalopatía hepática grave o insuficiencia circulatoria o respiratoria aguda.

El estudio endoscópico permite diferenciar dos grandes grupos de pacientes: aquéllos que no presentan várices esofágicas y en los cuales habitualmente se reconoce otra causa de sangrado; y los pacientes con várices esofágicas o esofagogástricas. Estos últimos pueden a su vez se divididos en tres grupos, aunque ello puede ser difícil de establecer en el contexto de una hemorragia activa. Estos grupos son: a) pacientes con sangrado activo por una várice; b) pacientes que han tenido un sangrado por várices que se ha detenido, el cual se supone a partir de la presencia de un coágulo de sangre sobre el sitio de sangrado o por la presencia de várices, sangre en el estómago y ninguna otra causa reconocible de hemorragia; y c) pacientes que presentan várices pero que han sangrado por otra lesión evidente.

Las várices gástricas son una causa rara pero importante de sangrado en pacientes con hipertensión portal. Las várices gástricas se han clasificado en várices esófago-gástricas (GOV) y várices gástricas aisladas (IGV). Las GOV se han clasificado a su vez en GOV 1, en continuidad con várices esofágicas y extendiéndose 2 a 5 cm por debajo de la unión esófago-gástrica; o GOV 2, várices esofágicas extendidas al fundus. Las IGV se pueden localizar en el fundus (IGV 1) o del cuerpo y el antro (IGV 2). Las várices gástricas localizadas en el fundus gástrico tienen mayor riesgo de sangrado que aquellas localizadas en otras partes del estómago.

Una serie de estudios en pacientes con cirrosis alcohólica han mostrado que el sangrado variceal prácticamente nunca ocurre en aquellos con un gradiente de presión venosa hepática (HVPG) de menos de 12 mm Hg. El HVPG se calcula sustrayendo la presión libre en la vena hepática de la presión enclavada en la misma vena. La obtención del HVPG es un procedimiento invasivo y no disponible en todos los centros. Actualmente se está estudiando la ultrasonografía endoscópica no sólo para el diagnóstico de las várices gástricas, sino para obtener una información pronóstica sobre la posibilidad de sangrado o resangrado. La ultrasonografía puede ser utilizada para medir el radio de la várice o se puede



Fig. 43/1. Endoscopia digestiva alta. Se observan gruesas várices a predominio en la parte posterior del esófago.

utilizar el Doppler para medir el flujo sanguíneo en la acigios, que puede ser un marcador indirecto del HVPG.

Giannini y col. han realizado un interesante estudio en el cual evaluaron en pacientes cirróticos el recuento plaquetario, el diámetro del bazo, la relación recuento plaquetario/diámetro del bazo, y la clase de Child-Pugh, comprobando que existía una diferencia significativa entre los pacientes con y sin várices esofágicas. El análisis de multivariación demostró que la relación recuento plaquetario/diámetro del bazo fue el único predictor independiente de la presencia de várices esofágicas. Una relación de 909 tiene un valor predictivo negativo del 100% para la presencia de várices esofágicas.

HISTORIA NATURAL

Un estudio prospectivo de pacientes con cirrosis compensada demostró que luego de un año el 23% desarrollan várices visibles endoscópicamente, aumentando la incidencia al 50% a los dos años. Aproximadamente el 25-30% de los pacientes que desarrollan várices eventualmente sangran, estando el mayor riesgo de sangrado en el primer año luego del diagnóstico.

La hemorragia variceal se produce en dos fases distintas. La fase aguda debuta con el comienzo de la hemorragia. Aun sin intervención, el sangrado cesa en alrededor del 40% de los pacientes. El fracaso en la hemostasia en la fase aguda se asocia con infección bacteriana, con una clase C de Child-Pugh y con grandes várices. El resangrado se produce en el 60% de los pacientes no tratados que logran una hemostasia inicial. El periodo de mayor riesgo para el sangrado precoz es dentro de las primeras 48 horas luego de la admisión. Los factores de riesgo para el sangrado precoz (menos de seis semanas luego del episodio inicial) incluyen insuficiencia renal, grandes várices, y sangrado inicial severo definido por una hemoglobina menor de 8 g/dL. En aquellos que sobreviven a la fase de sangrado agudo, existe un riesgo elevado de sangrado tardío y más del 70% de aquellos que presentan un sangrado índice volverán a sangrar si no reciben tratamiento. El riesgo de sangrado tardío está relacionado como el consumo continuado de alcohol, el tamaño variceal, la insuficiencia renal y el grado de fallo hepático. Los criterios más ampliamente utilizados para evaluar la suficiencia hepática se encuentran en la clasificación de Child-Pugh (Tabla 43/2).

El sangrado variceal contribuye enormemente a la mortalidad de los pacientes afectados. Alrededor del 5 al 8% de los pacientes que sangran por várices gastroesofágicas mueren dentro de las 48 horas por una hemorragia incontrolada. Los predictores de riesgo de muerte más importantes son la severidad de la enfermedad hepática, la presencia de insuficiencia renal y la persistencia o recurrencia del sangrado. Lacleire y col., por su parte, comprobaron que los factores predictivos de mortalidad en pacientes cirróticos son el nivel de protrombina <40%, la presencia de un carcinoma digestivo, hematemesis, uso de corticoides y la

edad por encima de los 60 años.

En las últimas dos décadas, se han introducido nuevas modalidades de tratamiento en el manejo del sangrado variceal, lo que se ha asociado con una significativa mejoría en el pronóstico de vida. Carbonell y col. evaluaron la mortalidad intrahospitalaria en pacientes admitidos por sangrado variceal en una Unidad de Francia en los años 1980, 1985, 1990, 1995 y 2000. En el año 1980, la primera línea de tratamiento era el taponamiento con balón, mientras que en el año 2000 los pacientes recibieron un agente vasoactivo, un tratamiento endoscópico y profilaxis con antibióticos en casi el 100% de los casos. La mortalidad intrahospitalaria disminuyó en forma significativa durante el periodo de estudio: 42,6%, 29,9%, 25%, 16,2% y 14,5% en los años 1980, 1985, 1990, 1995 y 2000, respectivamente. Esta mejoría en la sobrevida se asoció con una disminución en el resangrado (del 47% en 1980 al 13% en el 2000) y en la incidencia de infecciones bacterianas (del 38% al 14%). En un análisis de multivariación, la terapéutica endoscópica y la profilaxis con antibióticos constituyeron predictores independientes de sobrevida.

PREVENCIÓN DEL SANGRADO VÁRICEAL

Prevención de la primera hemorragia

Debido al mal pronóstico de los pacientes con sangrado variceal, la identificación de aquellos con alto riesgo de sangrado y la prevención del primer episodio de sangrado son objetivos críticos a cumplimentar. Son candidatos a la prevención de la primera hemorragia aquellos con alto riesgo de sangrado. Tres factores identifican estos pacientes: várices de tamaño mediano o grande, presencia de áreas rojas sobre las várices, y severa insuficiencia hepática. En los pacientes con várices de tamaño pequeño se aconseja una endoscopia de control cada dos años.

El objetivo general de la terapéutica farmacológica del sangrado variceal es reducir la presión portal y, consecuentemente, la presión intravariceal. De acuerdo a ello, la razón para el uso de terapéutica farmacológica será similar para la profilaxis primaria, el sangrado agudo y la profilaxis secundaria. Se han utilizado drogas que reducen el flujo venoso portal colateral (vasoconstrictores) o la resistencia vascular intrahepática (vasodilatadores); estos incluyen β bloqueantes, nitratos, bloqueantes α_2 adrenérgicos, espirolactona y otros. Puesto que es muy improbable que las várices sangren con un gradiente de presión venoso portal de menos de 12 mm Hg, la reducción del gradiente a dicho nivel es lo ideal. *La reducción del HVPG por debajo de 12 mm Hg o en un 20% de su valor basal es aceptado como el objetivo terapéutico en el tratamiento de la hipertensión portal. Por su parte, la reducción del HVPG en $\geq 20\%$ reduce en forma significativa la mortalidad (D'Amico y col.).*

Los β bloqueantes no selectivos actúan bloqueando los receptores β vasodilatadores en la circulación arteriolar esplácica, permitiendo un efecto opuesto de los α adrenérgicos produciendo vasoconstricción arteriolar con la subsecuente disminución del influjo portal y por lo tanto de la presión portal. El resultado de los distintos ensayos realizados con β bloqueantes no selectivos demuestra que los mismos reducen el riesgo de un primer sangrado de un 25% en los controles a un 15% en los pacientes tratados luego de un seguimiento medio de 24 meses. La mortalidad también es menor en el grupo tratado (23%) que en el grupo control (27%), pero esto no alcanza diferencia significativa. En adición a sus efectos colaterales, un problema importante con los β bloqueantes es

Tabla 43/2. Clasificación de Child-Pugh de gravedad de la insuficiencia hepática.

Datos/valor	1	2	3
Bilirrubina mg %	< 2,0	2 a 3	> 3
Albumina g %	> 3,5	2,8 a 3,5	< 2,5
Ascitis	No	Ligera	Moderada
Trastornos neurológicos	No	Enc. I, II	Enc. III, IV
Tiempo de protrombina	> 50 %	30 a 50 %	< 30 %

su efecto variable sobre la presión portal y la consecuente dificultad en predecir la respuesta clínica. Por ejemplo, aunque la presión venosa portal se reduce en un 60 a 70% de los pacientes que reciben propranolol, la reducción excede el 20% sólo en el 10 al 20% de los pacientes.

El empleo de β bloqueantes no selectivos (propranolol, nadolol o timolol) es la terapéutica de elección en pacientes con várices de tamaño medio a grande que no han sangrado. La dosis de β bloqueantes debe ser ajustada para lograr una reducción del 25% en la frecuencia cardiaca basal o hasta un máximo tolerable, hasta un mínimo de 55 latidos por minutos. El propranolol debe ser administrado dos veces por día y el nadolol y el timolol en una sola toma diaria.

La adición de mononitrato de isosorbide al propranolol resulta en un aumento de la reducción en la presión portal y puede aumentar la protección contra el sangrado variceal. En un estudio randomizado se comparó la monoterapia con la terapia de combinación; la asociación de dinitrato de isosorbide más propranolol produjo una reducción de más del 20% en el gradiente de presión portal en el 50% de los pacientes, mientras que el propranolol solo causó una reducción en sólo el 10% de los pacientes. En adición, en pacientes con cirrosis clase A o B de Child-Pugh, el isosorbide en asociación con el nadolol produjo una reducción de la incidencia de sangrado variceal que fue más del 50% mayor que la reducción lograda con nadolol solo. Alrededor del 15 al 20% de los pacientes son excluidos de la terapéutica con β bloqueantes debido a contraindicaciones absolutas o relativas. Un 5% adicional desarrolla intolerancia al tratamiento que resulta en abandono del mismo. En estos casos es necesario recurrir a otros métodos de prevención.

En un gran ensayo multicéntrico se ha comprobado que la escleroterapia endoscópica aumenta la mortalidad cuando se utiliza para la profilaxis primaria de la hemorragia variceal. La colocación de bandas elásticas debe ser contemplada en pacientes de alto riesgo que tienen contraindicaciones para los β bloqueantes o que desarrollan efectos colaterales severos con éstos.

Otra aproximación potencial a la prevención del sangrado variceal es el aumento de la producción de NO en el hígado por drogas que aumenten la actividad de la NO sintetasa endógena (eNOS). Un estudio reciente ha demostrado que la simvastatina (Zafra y col.), un agente hipolipemiente que también aumenta la producción de NO por sobreregulación de la eNOS, disminuye en forma aguda la resistencia vascular hepática en pacientes con cirrosis, sin producir hipotensión. En la actualidad se encuentra en diseño un estudio randomizado destinado a evaluar los efectos hemodinámicos de la administración continuada de simvastatina en los cirróticos y su rol potencial para el tratamiento de la hipertensión portal.

Prevención de la hemorragia recurrente

La hemorragia variceal tiene una recurrencia a los dos años de aproximadamente el 80%. Los predictores clínicos de recurrencia temprana incluyen la severidad de la hemorragia inicial, el grado de descompensación hepática, y la presencia de encefalopatía y deterioro de la función renal. Los hallazgos endoscópicos predictivos de recurrencia temprana incluyen el sangrado activo en el momento de la endoscopia inicial, estigmas de sangrado reciente y várices grandes. Por lo tanto, es indispensable que los pacientes que sobreviven a un episodio de hemorragia variceal sean colocados en terapéutica para prevenir la recurrencia antes de ser dados de alta del hospital.

Tanto la terapéutica farmacológica con β bloqueantes no selectivos como la escleroterapia han demostrado reducir el resangrado variceal y la muerte en comparación con los controles no tratados. En estos estudios, se han descrito rangos de resangrado del 57 al 63% en los pacientes control comparados con rangos del 43% en los pacientes tratados.

La adición de mononitrato de isosorbide a los β bloqueantes parece aumentar el efecto protector de estos últimos para la prevención de la recurrencia del sangrado variceal, pero no ofrece ventajas en la sobrevida y reduce la tolerancia a la terapéutica.

Un metaanálisis de diez estudios randomizados comparando el propranolol con la escleroterapia en la prevención del resangrado variceal mostró grados comparables de resangrado y sobrevida para ambas terapéuticas con una significativamente más alta frecuencia de efectos colaterales con la escleroterapia. Por lo tanto, el tratamiento con β bloqueantes es preferible a la escleroterapia en la prevención del resangrado.

En comparación con la escleroterapia, la colocación de bandas elásticas ha demostrado estar asociada con menor riesgo de resangrado, una menor frecuencia de estrechez esofágica, y la necesidad de menor número de sesiones para lograr la obliteración variceal. En función de ello, el American College of Gastroenterology Practice Parameters Committee ha recomendado la colocación de bandas como el tratamiento endoscópico de elección en la prevención del resangrado variceal. Las sesiones de *banding* deben ser repetidas cada 7-14 días hasta la obliteración variceal, lo cual requiere habitualmente entre dos a cuatro sesiones.

La combinación de terapia endoscópica con terapia farmacológica es racional debido a que los β bloqueantes teóricamente protegen contra el resangrado en el periodo previo a la obliteración variceal y pueden prevenir la recurrencia de las várices.

El *shunt* portosistémico quirúrgico es un método bien establecido de terapéutica definitiva para las várices sangrantes, siendo extremadamente raro el resangrado durante los periodos de seguimiento en los pacientes que sobreviven al procedimiento. El *shunt* quirúrgico se ha asociado con una sustancial morbilidad perioperatoria, y en aquellos que sobreviven a la operación, el riesgo de descompensación hepática acelerada y de deterioro neuropsicológico, bajo la forma de una encefalopatía portosistémica, significativamente disminuye el beneficio final del procedimiento de *shunteo*.

El método de *shunt* portosistémico transyugular intrahepático (TIPS) constituye uno de los últimos desarrollos en el manejo de la hipertensión portal y sus complicaciones. El mismo consiste en la colocación de un dispositivo expansible a través del parénquima hepático uniendo una rama de las venas hepáticas con una rama intrahepática de la vena porta, bajo control radioscópico (Fig. 43/2 y 43/3). Desde el punto de vista fisiológico, el mismo funciona de la misma manera que un *shunt* portocava laterolateral.

Este procedimiento ha demostrado que provee la mayoría de las ventajas inmediatas del *shunt* quirúrgico sin la morbilidad fisiológica y metabólica que resulta de una operación abdominal mayor en pacientes crónicamente descompensados. La incidencia de éxito con el TIPS para la descompresión del sistema portal es elevada, alcanzando al 90% en la mayoría de las series. El TIPS ha demostrado ser particularmente ventajoso en pacientes con enfermedad terminal anotados en lista de trasplante hepático, así como en otros casos graves, incluyendo la presencia de coagulopatías

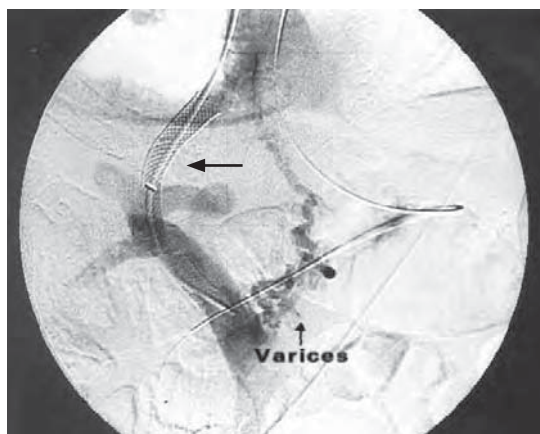


Fig. 43/2. Paciente con sangrado variceal, TIPS posicionado. Se observan gruesas várices a partir del territorio portal.

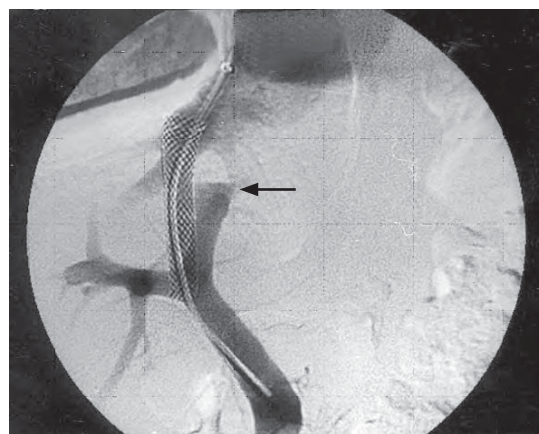


Fig. 43/3. Paciente con sangrado variceal, TIPS posicionado.

intratables, ascitis severa, hiperesplenismo y posiblemente síndrome hepatorenal.

El propósito del TIPS es descomprimir el sistema venoso portal y por lo tanto, prevenir el resangrado de las várices o parar o reducir la formación de ascitis. Con respecto a las várices, está bien establecido que el gradiente de presión hepático venoso debe ser reducido a menos de 12 mm Hg para eliminar el riesgo de sangrado. Datos más recientes sugieren que no es imprescindible llegar a estos valores para prevenir el resangrado.

En la Tabla 43/3 se indican las contraindicaciones para la creación de un TIPS. Las mismas incluyen contraindicaciones absolutas para cualquier forma de derivación portosistémica, sea quirúrgica o percutánea.

La American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guidelines (Boyer T., Haskal Z.) ha propuesto una serie de recomendaciones para el empleo de TIPS en la prevención del sangrado variceal, que se exponen a continuación:

1. El empleo de TIPS para prevenir el sangrado de várices que nunca han sangrado está contraindicado, debido al riesgo de incrementar la mortalidad y morbilidad.
2. El TIPS no debe ser utilizado para la prevención del resangrado en pacientes que han sangrado una sola vez de várices esofágicas, y su empleo debe estar limitado a aquellos que no responden al tratamiento farmacológico y endoscópico.
3. El TIPS es efectivo en la prevención del resangrado de várices gástricas y ectópicas (incluyendo várices intestinales, rectales o de ostomas), siendo el método preferido para prevenir el resangrado en este grupo de patologías.
4. Dependiendo de estudios futuros, en pacientes con buena función hepática, tanto el TIPS como el *shunt* quirúrgico son elecciones apropiadas para la prevención de resangrado en pacientes que no han respondido al tratamiento médico.

5. En pacientes con mala función hepática, el TIPS es preferible a la terapéutica quirúrgica para la prevención del resangrado en pacientes que no han respondido al tratamiento médico.
6. El uso del TIPS en el manejo de la gastropatía hipertensiva debe quedar limitado a aquellos pacientes que presentan sangrado recurrente a pesar del empleo de β bloqueantes.
7. El TIPS es inefectivo para controlar el sangrado de las ectasias vasculares del antro gástrico y no debe ser utilizado en esta situación.

Las complicaciones más comunes del TIPS son la disfunción y la encefalopatía porto sistémica. La disfunción del TIPS se define como la pérdida de la descompresión del sistema venoso portal debido a la oclusión o estenosis del *shunt*. Aunque no existe una definición precisa de la disfunción del TIPS en relación al grado de estenosis, se utiliza habitualmente un valor del 50%. En adición, un aumento en el gradiente de presión porto-venoso por encima de 12 mm Hg o la recurrencia de la complicación de la hipertensión portal para la cual se colocó el TIPS es indicativo de la disfunción del mismo. La oclusión del TIPS puede ser debida a trombosis o hiperplasia de la íntima.

La trombosis del TIPS habitualmente ocurre precozmente y se evidencia dentro de las 24 horas de su creación. La frecuencia de esta complicación oscila entre el 10 y el 15%. La causa de la trombosis puede ser el pasaje de bilis en el *shunt*, la presencia de un estado hipercoagulable, o la inadecuada cobertura del tracto del TIPS con suficientes stents. La trombosis del TIPS se puede identificar utilizando ultrasonido Doppler o a través de cateterismo. En la actualidad se han desarrollado TIPS con cobertura especial (Tiatorr PTFE-recubierto) que disminuye el riesgo de trombosis.

La mayor dificultad con el TIPS es la impredecible

Tabla 43/3. Contraindicaciones para la colocación de un TIPS.

Absolutas	Relativas
Prevención primaria de sangrado variceal	Hepatoma, especialmente si es central
Insuficiencia cardiaca congestiva	Obstrucción de todas las venas hepáticas
Quistes hepáticos múltiples	Trombosis de la vena porta
Infección incontrolada o sepsis	Coagulopatía severa (INR >5)
Obstrucción biliar no resuelta	Trombocitopenia de <20.000 /cm ³
Hipertensión pulmonar severa	Hipertensión pulmonar moderada

permeabilidad del *shunts* como resultado de la hiperplasia pseudointimal dentro del tracto o dentro de la vena de salida. La incidencia de estenosis varía del 18 al 78% dependiendo de la técnica de control utilizada, frecuencia de las evaluaciones y definición del fallo. La mayoría de los especialistas se basan en el ultrasonido Doppler para identificar la estenosis del TIPS. El mejor indicador de la disfunción del TIPS es una recurrencia del problema para el cual fue originalmente insertado, ya sea la prevención del resangrado variceal, la ascitis o el hidrotórax. Si se evidencian várices recurrentes por endoscopia esofágica, se admite que el TIPS es insuficiente. Si bien estas estenosis pueden ser detectadas por ultrasonografía o angiografía, y se pueden realizar una angioplastia o colocar un stent *in situ*, tal tratamiento es sumamente costoso y también de poca durabilidad. El empleo actual de dispositivos recubiertos con politetrafluoroetileno (PTFE) parece disminuir el riesgo de estenosis del stent.

La encefalopatía hepática es una complicación que limita la eficiencia del TIPS. La incidencia de una encefalopatía nueva o la agravación de una preexistente con el empleo de TIPS oscila entre el 20 y el 30%. En estudios controlados que comparan el TIPS con formas alternativas de terapéutica, la incidencia de encefalopatía es mayor en aquellos pacientes que recibieron un TIPS. Los factores asociados con el aumento del riesgo de encefalopatía incluyen la etiología de la enfermedad hepática distinta del alcohol, el sexo femenino, la hipoalbuminemia, la edad avanzada, la historia previa de encefalopatía y la evidencia de encefalopatía en el momento de colocación del TIPS.

En una serie retrospectiva de 1.750 pacientes, la incidencia de complicaciones fatales (hemorragia intraabdominal, laceración de la arteria hepática o vena porta, insuficiencia cardíaca derecha) fue del 1,7%, variando entre el 0,6% y

el 4,3%. Se admite que existe una curva de aprendizaje asociada con la creación segura del *shunt*. Se postula que las complicaciones mayores asociadas con el procedimiento no deben superar el 3% de los casos.

En la Fig. 43/4 se presenta un algoritmo sugerido para la prevención del sangrado variceal recurrente.

TRATAMIENTO

Tratamiento general

El sangrado por várices esofágicas es una complicación que pone en riesgo la vida y que debe ser tratado en una Unidad de Cuidados Intensivos con personal entrenado en esta patología. El manejo se facilita considerablemente si se cuenta con un grupo de asistencia de hemorragia digestiva grave integrado por intensivistas, gastroenterólogo, endoscopista, cirujano, radiólogo intervencionista y personal de enfermería capacitado.

El manejo del sangrado variceal activo requiere atención simultánea y coordinada a: 1) la resucitación hemodinámica, 2) la prevención y tratamiento de las complicaciones, y 3) al control del sangrado activo.

En presencia de un sangrado masivo se debe prestar atención a la vía aérea, debido al alto riesgo de aspiración. Esto es especialmente crítico en el paciente que sangra por várices esofágicas, debido a que la hemorragia con frecuencia precipita una encefalopatía hepática. Es conveniente realizar intubación endotraqueal en todo paciente con sangrado activo y alteración del estado mental. Una vez establecido una vía aérea segura, se debe dirigir la atención a la circulación.

El tratamiento del shock hipovolémico no difiere del de otras etiologías. Una vez que se ha estabilizado la presión arterial y la frecuencia cardíaca, la transfusión sanguínea debe ser ajustada para mantener un hematocrito de aproximadamente

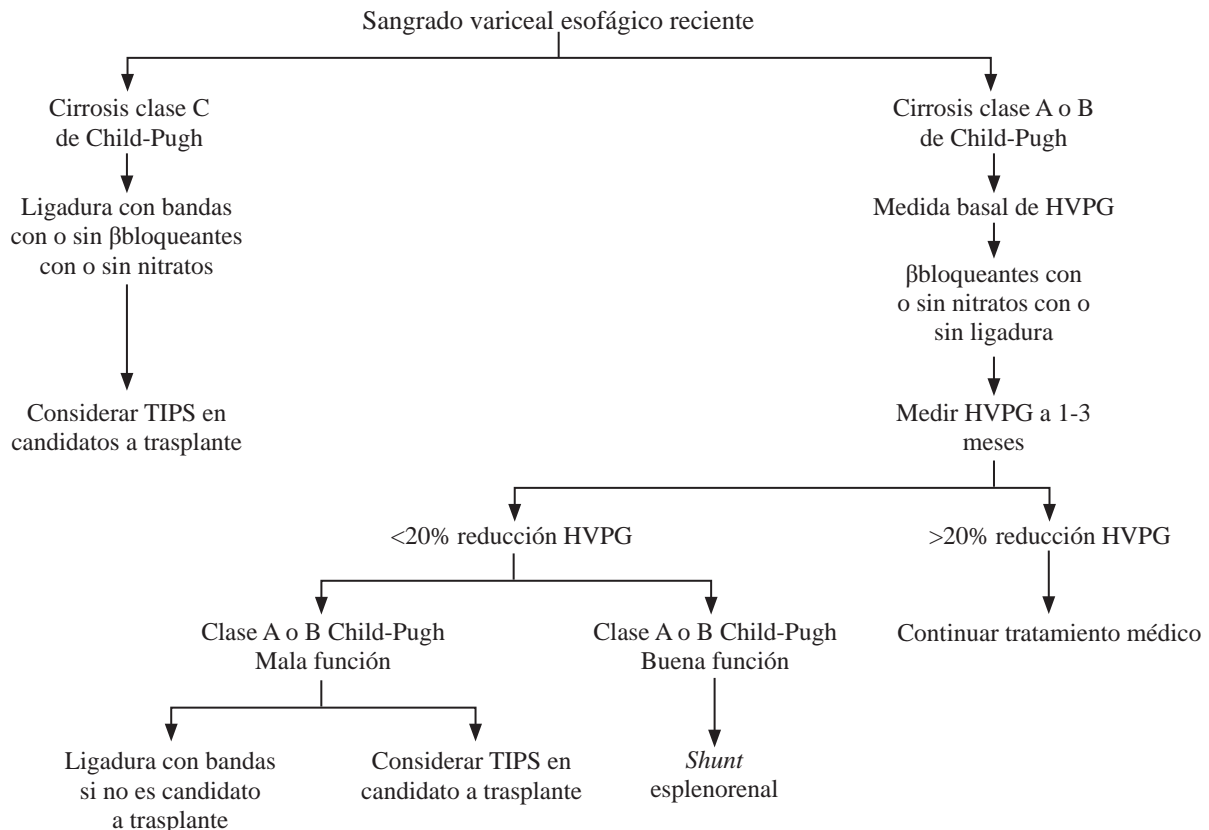


Fig. 43/4. Algoritmo sugerido para la prevención de sangrado variceal recurrente.

30% y una hemoglobina de 7-9 g/dl. En estos pacientes es muy riesgosa la sobreexpansión de volumen. En tal caso se aumenta considerablemente la incidencia de resangrado, por lo que es recomendable mantener una volemia en el límite inferior tolerable sin producir hipoperfusión tisular.

En lo posible se deben evitar los agentes vasopresores, ya que en los pacientes hipovolémicos pueden exacerbar la isquemia visceral. Todos los pacientes que reciben grandes volúmenes de sangre deben ser evaluados para hipocalcemia y para hipotermia. Aunque el valor de corregir la trombocitopenia continúa siendo debatido, es práctica común transfundir plaquetas en los pacientes con sangrado activo con un recuento plaquetario menor de 50.000/mm³.

Recientemente se ha evaluado el rol de la coagulopatía en la evolución del sangrado agudo variceal, y los posibles efectos beneficiosos de su corrección. Informes iniciales demuestran que el factor VII recombinante activado (rFVIIa: NovoSeven®, Novo Nordisk) corrige el tiempo de protrombina en los cirróticos, tanto en los que sangran por várices esofágicas como en los que no. Un estudio multicéntrico reciente sugiere que la administración de rFVIIa mejora significativamente la evolución en un subgrupo de pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, en los cuales el sangrado variceal involucra un pronóstico más grave.

De especial importancia son las medidas destinadas a prevenir las complicaciones, incluyendo la encefalopatía hepática, la broncoaspiración, las infecciones y la insuficiencia renal. Un estudio experimental ha demostrado que la presencia de sangre en la luz gástrica eleva la presión portal, por lo que es recomendable mantener el estómago vacío mediante aspiración nasogástrica. Por otra parte, la aspiración de sangre del estómago, la realización de enemas y la administración de lactulosa son útiles para la prevención y el tratamiento de la encefalopatía hepática. Se debe tener un control adecuado del volumen urinario, así como de los valores de urea y creatinina a los efectos de prevenir o tratar la insuficiencia renal. Recientemente se ha observado que la evacuación de líquido ascítico, cuando éste se encuentra a tensión, induce una disminución de la presión y de la tensión de la pared de las várices, disminuyendo el riesgo de sangrado. Finalmente, es importante administrar una cantidad adecuada de calorías y nutrientes. La malnutrición es un hallazgo frecuente en pacientes con cirrosis alcohólica, y puede ser agravada por la supresión del ingreso oral durante el episodio de hemorragia.

Una serie de datos han demostrado que el 20% de los pacientes cirróticos con sangrado presentan una infección bacteriana a la admisión al hospital, y otro 50% podrá desarrollar una infección bacteriana durante la hospitalización, y que el tratamiento con antibióticos empíricos sistémicos (fluoroquinolona y amoxicilina/clavulanato antes de los procedimientos endoscópicos) significativamente reduce estas infecciones. Las mismas pueden ser la consecuencia de exámenes invasivos terapéuticos o diagnósticos, aumento de la traslocación bacteriana, o deterioro de la función inmunológica. En un estudio de Hou y col., la administración profiláctica de ofloxacina comparada con la administración de antibióticos a demanda demostró prevenir el resangrado precoz (24% vs. 64%) y disminuir la cantidad de sangre transfundida, en adición a prevenir la infección bacteriana. Un metaanálisis reciente (Soares-Weiser y col.), por su parte, confirma que la profilaxis antibiótica previene las infecciones en pacientes cirróticos con sangrado gastrointestinal y aumenta significativamente la sobrevida a corto tiempo.

En base a estos datos, se recomienda el empleo de antibióticos empíricos como tratamiento estándar antes de la endoscopia y luego de realizar cultivos en pacientes con sangrado variceal agudo. Los regímenes recomendados son: norfloxacina oral (400 mg dos veces por día durante siete días), ofloxacina intravenosa (400 mg diarios por siete días), ciprofloxacina intravenosa (400 mg por día) más amoxicilina-clavulanato por vía oral (1 g-200 mg, respectivamente, tres veces por día) durante siete días.

Tratamientos específicos

El tratamiento médico específico destinado a detener la hemorragia por várices debe ser instituido tan pronto como sea posible, habitualmente luego de la reanimación inicial y del diagnóstico del sitio de sangrado. El tratamiento médico de la hemorragia por várices incluye el empleo de agentes farmacológicos, diferentes formas de taponamiento con balón, escleroterapia y embolización de las várices; y en caso de fracaso de las medidas anteriores, tratamiento quirúrgico.

Tratamiento farmacológico. Si se dispusiera de una droga efectiva y segura, la farmacoterapéutica sería el método ideal para el tratamiento de la hemorragia variceal. La administración de drogas no requiere de equipos complejos ni de personal especializado, hecho que permite su administración precoz, incluso previo a la endoscopia diagnóstica, en el domicilio o en el trayecto al hospital.

El tratamiento farmacológico de emergencia es el que se lleva a cabo en condiciones de sangrado activo. El mismo se puede realizar con una serie de drogas que se describen a continuación.

Vasopresina. La vasopresina es un poderoso vasoconstrictor, originalmente disponible en dos formas: lisina-vasopresina y arginina-vasopresina; que comparten las mismas propiedades vasoconstrictoras. Actualmente han sido reemplazadas por una arginina-vasopresina sintética. Esta interactúa con dos tipos de receptores, los V1, localizados en el músculo liso vascular, y los V2, que se encuentran en el epitelio de los túbulos colectores renales. La unión a los primeros provoca la contracción del músculo liso y aumento de su tono, lo que es responsable del incremento de la resistencia vascular y de la presión arterial. La unión a los receptores V2 influye en la permeabilidad de los túbulos colectores al agua.

La utilización de la vasopresina en la hemorragia digestiva variceal está justificada por su capacidad para aumentar la resistencia vascular mesentérica, lo que determina una reducción del flujo sanguíneo venoso portal y de la presión portal. La disminución del flujo sanguíneo porto-colateral ha sido evidenciada con la medición del flujo en la vena álgos. La vasopresina permite lograr la hemostasia en alrededor del 55% de los pacientes.

La vasopresina produce aumento en la resistencia vascular periférica y en la presión arterial media, asociados a una disminución del volumen minuto cardíaco.

Se han descrito efectos adversos de la droga en el 20 al 30% de los pacientes. A nivel cardiovascular se han descrito isquemia transitoria, infarto de miocardio y fibrilación ventricular. Esta droga está contraindicada en pacientes con coronariopatías y en pacientes alcohólicos en quienes se sospecha una miocardiopatía. Otros efectos adversos incluyen hemorragia cerebral, paro respiratorio, isquemia y o necrosis intestinal, retención de agua y sodio, aumento del peristaltismo intestinal y cólicos con diarreas. La vasopresina induce la liberación del activador del plasminógeno, pudiendo producir fibrinólisis.

Los múltiples efectos indeseables de la vasopresina no

son obviados por la administración selectiva intraarterial. Por lo tanto, se recomienda su administración por infusión continua en una vena periférica. La dosis inicial es de 0,4U/min y puede incrementarse hasta llegar a 1 U/min. La infusión se mantiene hasta que la hemorragia haya sido controlada por 12 a 24 horas.

Vasopresina con nitroglicerina. Esta asociación farmacológica potencia la reducción en la presión portal, y simultáneamente, atenúa los efectos hemodinámicos sistémicos adversos. Su aplicación deriva de observaciones experimentales, en las que se demostró que la administración de NTG durante una infusión de vasopresina reduce la resistencia venosa portal y aun más la presión portal. Al mismo tiempo se moderan los efectos adversos y mejora el rendimiento miocárdico.

Tres estudios controlados y randomizados han comparado la vasopresina contra la combinación vasopresina-nitroglicerina. La nitroglicerina fue administrada por vía sublingual, en dosis de 0,5mg cada 30 minutos durante las primeras 6 horas; transdérmica, con preparados de liberación prolongada en dosis de 10 mg/24 horas; y endovenosa, en dosis de 40 a 400 µg/min en infusión continua. En dos de los tres estudios, la terapia combinada redujo de manera significativa la incidencia de efectos adversos. En los tres estudios se demostró que la combinación es más efectiva en la acción hemostática que la vasopresina sola. En síntesis, en caso de utilizarse la vasopresina siempre se la deberá administrar conjuntamente con la nitroglicerina, siendo la vía transdérmica la forma más sencilla de administrar esta última.

Terlipresina. Esta droga (triglicil-lisina vasopresina, tGLVP o terlipresina) es el análogo sintético de la vasopresina, tratándose de un hormonógeno de lisina-vasopresina que es convertido a vasopresina luego de su administración endovenosa. Esta modificación se produce de manera lenta, por acción enzimática de una serie de peptidasas del endotelio vascular sobre los residuos terminales. La tGLVP tiene una vida media más prolongada que la vasopresina, hecho que hace innecesaria la infusión intravenosa continua. Se administra en bolos intravenosos de 2 mg cada cuatro horas, hasta que se alcanza un periodo libre de sangrado de 24 horas. La lenta transformación de tGLVP en vasopresina a nivel tisular resulta en elevadas concentraciones de vasopresina en los tejidos y en bajos niveles circulantes, circunstancia que resultaría en una menor toxicidad sistémica. Además, la tGLVP no produce alteraciones de la hemostasia debido a que no aumenta la actividad plasmática del activador del plasminógeno.

Los estudios publicados demuestran que la efectividad hemostática de la tGLVP es similar a la de la vasopresina, con una menor incidencia de efectos adversos, aun cuando la vasopresina se asocia a la nitroglicerina. La eficacia de la terlipresina en el control del sangrado variceal agudo a las 48 horas es del 75 al 80%, y del 67% a los cinco días. Se debe destacar que éste es el único tratamiento farmacológico que ha demostrado reducir la mortalidad del episodio agudo de sangrado variceal evaluada a las seis semanas. La terlipresina, por otra parte, asociada a la albúmina sería el tratamiento de elección del síndrome hepatorenal. La terlipresina puede administrarse por periodos de tiempo prolongados, para prevenir el resangrado temprano, sola o asociada a la escleroterapia.

Somatostatina. La somatostatina es un tetradecapéptido sintetizado en el hipotálamo, en el páncreas y en las células D del intestino. Se metaboliza principalmente en el hígado y tiene una vida media de uno a tres minutos. En sujetos normales induce una reducción del flujo esplácnico, obser-

vable 30 segundos después de su administración y que es máxima a los 90 segundos. Este efecto no depende de una acción vasoconstrictora directa de la somatostatina sino de la inhibición que esta droga ejerce sobre la liberación de una serie de péptidos vasodilatadores gastrointestinales (glucagon, péptido vasoactivo intestinal, sustancia P y péptido relacionado al gen de la calcitonina). El efecto hemodinámico de la somatostatina pareciera ser selectivo sobre la circulación porto-colateral, ya que en todos los estudios se ha podido demostrar una reducción del flujo en la vena ácigos, mientras que el efecto hipotensor portal es variable.

La somatostatina se administra en forma de infusión continua, en dosis de 250 µg/hora y hasta un periodo de cinco días. Previo a la infusión debe administrarse un bolo endovenoso de 250 µg, el que puede repetirse en forma horaria durante las primeras seis horas de la infusión continua. Estos bolos tienen un efecto más intenso sobre la presión portal que la administración continua. Recientemente, el empleo de una dosis de 500 µg/h se ha demostrado que aumenta la eficacia clínica en pacientes con hemorragia más severa, evaluada por los hallazgos de sangrado activo en la endoscopia de emergencia. La ventaja comparativa de esta droga con la vasopresina y sus derivados es la carencia de efectos colaterales adversos sobre la circulación sistémica, siendo igualmente eficaz desde el punto de vista hemostático. Un estudio reciente demostró que la infusión continua de somatostatina durante cinco días, tras el control inicial de la hemorragia, es tan efectiva como la escleroterapia pero se asocia con menos complicaciones.

Octreotide. Es un octapéptido sintético, análogo de la somatostatina, con una vida media más prolongada, que alcanza a los 90 minutos. Los efectos de esta droga sobre la presión portal son discutidos, debido a que los resultados de los estudios hemodinámicos no son homogéneos. Estudios comparativos de octreotide versus taponamiento con balón, vasopresina, terlipresina y escleroterapia sugieren una eficacia hemostática similar.

La dosis recomendada del octreotide es de 50 µg/hora en infusión endovenosa continua, pudiendo acompañarse de un bolo de 100 µg al comenzar la infusión. Esta puede mantenerse durante 48 horas, y de obtenerse hemostasia, continuar con la administración de la droga por vía subcutánea, en dosis de 0,1 mg cada seis horas.

Un estudio controlado en pacientes con várices esofágicas sangrantes no demostró mayor eficacia comparativa del octreotide versus placebo, en un grupo numeroso de pacientes cirróticos. Otro estudio más reciente, sugiere un efecto beneficioso de esta droga para prevenir el resangrado temprano, luego del control inicial.

Otros fármacos. Ciertas drogas que aumentan el tono del esfínter esofágico inferior (metoclopramida, domperidona) han sido consideradas de utilidad potencial en el manejo del sangrado variceal. Esta aplicación hipotética deriva de observar que el flujo de la vena ácigos y la presión variceal disminuyen significativamente tras su administración. La utilidad clínica de estas drogas es incierta.

Un informe reciente demostró que el factor VII recombinante activado (rFVIIa) corrige el tiempo de protrombina en cirróticos, tanto en sujetos sin sangrado como con sangrado variceal agudo, y sugiere que la administración de rFVIIa puede mejorar significativamente el tratamiento en pacientes con insuficiencia hepática aguda sin aumentar la incidencia de eventos adversos.

Tratamiento endoscópico. El estudio endoscópico que se realiza al ingreso del paciente no sólo tiene un objetivo

diagnóstico sino también potencialmente terapéutico, ya que permite inyectar sustancias esclerosantes. La escleroterapia involucra la inyección de sustancias en o alrededor de una várice que producirá trombosis e inflamación en el tejido adyacente, existiendo numerosos agentes esclerosantes incluyendo el sulfato de tetradecil sódico, el morruato sódico, el oleato de etanolamina y el polidocanol. Con la esclerosis endoscópica se obtiene una elevada tasa de hemostasia (65 a 95%), incluso en el periodo intrahemorrágico. Además, se comienza un tratamiento que puede y debe repetirse en sesiones posteriores con el objetivo de erradicar las várices.

Una serie de estudios controlados han demostrado una igual efectividad hemostática para la esclerosis trans-endoscópica y para el tratamiento farmacológico, al ser comparados en la emergencia. Las limitaciones del tratamiento endoscópico de emergencia están determinadas por el hecho de que no todos los centros cuentan con endoscopistas entrenados para su realización.

La escleroterapia puede ser realizada a la cabecera de la cama con el paciente bajo sedación leve. Cuando la hemorragia es masiva, o cuando el estado mental del paciente está deprimido, conviene proceder previamente a la intubación endotraqueal para evitar la aspiración de sangre.

La frecuencia de complicaciones en una sesión simple de escleroterapia varía entre el 10 y el 30%, con una mortalidad asociada del 0,5 al 2%. La escleroterapia en la emergencia se asocia con una incidencia mayor de complicaciones que la terapéutica electiva. Dentro de las complicaciones se citan la ulceración, perforación, bacteriemia, derrame pleural y edema pulmonar. La producción de estrechez esofágica y trastornos de la movilidad, así como la hemorragia recurrente por úlceras, pueden ser una consecuencia tardía de la escleroterapia.

Los cordones variceales también pueden ser ocluidos mediante la colocación de bandas elásticas. El método consiste en la succión de la várice en un cilindro hueco unido al extremo del endoscopio, y la liberación de una banda elástica sobre la várice succionada, interrumpiendo el flujo sanguíneo a través de la misma, logrando de este modo la hemostasia. En el momento actual se dispone de dispositivos que permiten liberar de cuatro a diez bandas para ser aplicadas en cada inserción. Este procedimiento tiene un índice similar de hemostasia que la esclerosis, aunque con menor número de complicaciones. En el periodo intrahemorrágico es algo más dificultoso que la escleroterapia, por lo que en la mayoría de los centros de nuestro medio en la emergencia se utiliza la esclerosis. En un estudio realizado en Francia, por su parte, se observó que la ligadura endoscópica de las várices aumentó significativamente entre 1996 y 2000 (17,1% vs 40%) (Di Fiore y colaboradores).

El clipado endoscópico es una modalidad terapéutica nueva para el tratamiento de la hemorragia variceal. En un estudio prospectivo randomizado que incluyó 40 pacientes con hemorragia variceal se comparó la eficacia del clipado endoscópico con la ligadura de las várices, obteniéndose resultados similares. El clipado endoscópico, sin embargo, logró una mayor erradicación de las várices (89% vs 76%) y requirió menor número de sesiones que el tratamiento con bandas.

El uso de somatostatina o análogos o de terlipresina como adyuvante de la escleroterapia endoscópica parece ser la aproximación más adecuada al tratamiento de la hemorragia aguda variceal. Dada la falta de efectos colaterales, su uso puede extenderse por cinco días, el periodo durante el cual el riesgo de resangrado es mayor. En este sentido, mas que controlar el

episodio agudo, lo cual se logra con la terapéutica endoscópica, el objetivo de la somatostatina o análogos es prevenir el resangrado precoz. En un estudio controlado contra placebo de cinco días de infusión de somatostatina como adyuvante de la escleroterapia, el fracaso de la terapéutica fue significativamente menor en el grupo que recibió somatostatina (35%) que en el grupo tratado con placebo (55%).

A pesar de la escleroterapia de urgencia y o la terapéutica farmacológica, el sangrado puede no ser controlado o se produce una recurrencia precoz en alrededor del 10 al 20% de los pacientes. La terapéutica de *shunteo*, ya sea quirúrgica (en los pacientes Child A) o la colocación de TIPS, es clínicamente útil como terapéutica de salvataje en los pacientes no respondedores. En los pacientes que sangran por várices del fundus gástrico, el fracaso de una sesión de escleroterapia debe ser considerada indicación de realización de una terapéutica de *shunt*.

Taponamiento mediante sonda balón. La sonda balón de Sengstaken-Blakemore fue durante décadas la única herramienta hemostática, con excepción de la cirugía de urgencia, de la que se disponía para tratar la ruptura variceal. La misma consta de tres lúmenes, uno para el insuflado del balón gástrico, otro para el insuflado del balón esofágico y un tercero para la succión gástrica. El tubo de Minnesota, modificación del balón de Sengstaken-Blakemore, consta de un cuarto lumen para la succión esofágica (Fig. 43/5).

El uso de este tipo de balones está indicado para el tratamiento del sangrado agudo por várices esofágicas o gástricas que no responden a la terapéutica farmacológica o que por su magnitud no son accesibles a una endoscopia terapéutica. En los pacientes con sangrado masivo, la colocación de la sonda balón puede ser la primera indicación terapéutica.

La correcta utilización de la sonda balón permite obtener hemostasia transitoria en alrededor de un 85% de los pacientes, circunstancia que permite ganar tiempo hasta que se lleven a cabo otras actitudes terapéuticas. El taponamiento con balón es una medida temporaria antes de que se realice un procedimiento definitivo.

Antes de la colocación de la sonda balón, es conveniente realizar una intubación endotraqueal para disminuir el riesgo de compromiso de la vía aérea o broncoaspiración. Si es posible, se debe lograr el vaciamiento previo del estómago con una sonda nasogástrica y lavado gástrico para reducir el riesgo de aspiración durante la colocación de la sonda. El tubo lubricado es avanzado a través de la boca o nariz hacia el estómago. Una

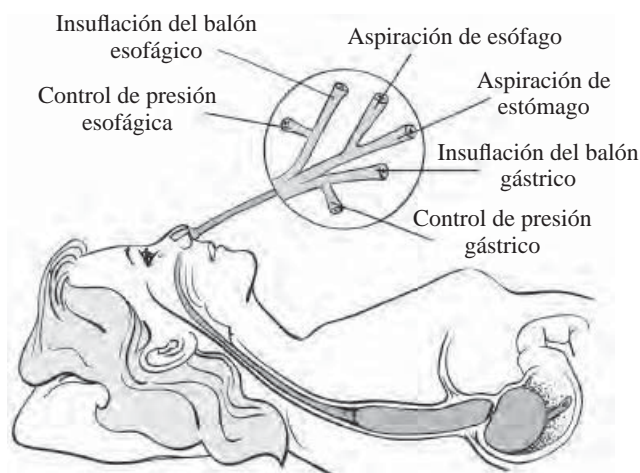


Fig.43/5. Sonda balón de cuatro lúmenes de Minnesota.

vez que se ha logrado la intubación gástrica y verificada por la auscultación epigástrica, el balón gástrico debe ser insuflado en forma parcial con 100 ml de aire y su posición comprobada por radiografía. Luego de la verificación radiológica del emplazamiento en el estómago, el balón es insuflado en su totalidad con 400 a 500 ml de aire y se aplica tracción.

La presión producida por el balón gástrico solo generalmente no es suficiente para detener la hemorragia. Si el sangrado persiste, se debe insuflar el balón esofágico. Nunca se debe insuflar el balón esofágico primero. Se debe colocar un manómetro en uno de los lados del extremo en Y del balón esofágico, y se debe insuflar hasta una presión de 35-45 mm Hg. Se debe utilizar la menor presión para detener el sangrado, ya que esto previene la necrosis tisular secundaria a la oclusión del flujo capilar en el esófago. Se debe medir en forma continua o intermitente y frecuentemente la presión de insuflación del balón esofágico. El balón esofágico se debe desinsuflar en forma periódica, durante cinco minutos cada seis horas, para evitar la isquemia de la mucosa.

La cesación del sangrado se evidencia por el retorno de líquido claro de la aspiración gástrica. Si la presión ejercida por el balón gástrico es suficiente para lograr la hemostasia durante 24 horas, se debe quitar la tracción, desinsuflar el balón, dejar la sonda en su lugar, y si no se produce resangrado durante 24 horas se debe retirar. Si ambos balones estuvieron insuflados y se logra la hemostasia durante 24 horas, se reducirá en forma progresiva la presión del balón esofágico hasta 25 mm Hg., manteniéndose durante 12 horas. Si al cabo de ello no se repite el sangrado, se desinsufla totalmente. Si no se repite el sangrado durante 24 horas, la sonda puede ser retirada.

Panes y col. examinaron el empleo del balón de taponamiento en 151 casos y comprobaron que aunque el taponamiento permitía la hemostasia, el 50% de los pacientes resangraban al remover el tubo de Sengstaken-Blackmore. Es esencial por lo tanto que el taponamiento con balón se considere sólo como una medida transitoria hasta que se pueda realizar un procedimiento definitivo.

La sonda balón está contraindicada en pacientes en los cuales el sangrado se ha detenido y en aquellos que presentan una cirugía reciente de la unión esofagogástrica o una estenosis esofágica conocida. Las restantes contraindicaciones son relativas, en la medida en que no exista alternativa para detener la hemorragia. El uso prolongado puede producir necrosis por presión. La complicación más grave es la migración del balón gástrico hacia el esófago. Esto puede producir ruptura esofágica o asfixia por obstrucción de la vía aérea. Otras complicaciones del balón incluyen: dolor torácico, náuseas y vómitos, sangrado nasofaríngeo, necrosis del ala de la nariz, úlcera, necrosis o ruptura esofágica, ruptura traqueal, fístula traqueoesofágica, neumonía por aspiración, hemoptisis y ruptura duodenal.

Shunt transjugular intrahepático portosistémico (TIPS).

Muchos pacientes que se presentan con sangrado variceal activo pueden ser controlados con terapéutica farmacológica y endoscópica. Sin embargo, algún paciente ocasional puede resangrar o continuar sangrando a pesar de un manejo agresivo, y estos pacientes son candidatos para decompresión portal de urgencia. La experiencia previa con el *shunt* quirúrgico fue mala debido a la elevada mortalidad (31 al 77%), asociada con la realización de urgencia o emergencia de un *shunt*. Aunque el TIPS se utiliza en esta situación con éxito, es importante establecer que la colocación de urgencia es un predictor independiente de elevada mortalidad. En un informe que analiza 15 estudios (Vangeli y col.), en

los cuales el TIPS fue utilizado para controlar el sangrado en pacientes que fracasaron con la terapéutica médica, se comprobó que el dispositivo controló el sangrado en el 93,6 \pm 6,7% de los pacientes, y se observó resangrado precoz en el 12,4 \pm 6,1% de los mismos; sin embargo, la mortalidad hospitalaria a seis semanas fue elevada (35,8 \pm 16%). Es claro que la condición del paciente en el momento del procedimiento (score MELD, score APACHE II, colocación de urgencia) es predictiva de la sobrevida a 30 días luego de la colocación del TIPS.

En un estudio del Dotter Institute en Portland, se envió un cuestionario a diez instituciones y se obtuvieron los resultados de 1.750 procedimientos de colocación de TIPS. Se obtuvo éxito técnico en el 97,3% de los casos. Se logró un control inmediato del sangrado en el 91,1% de los pacientes. Sin embargo, el resangrado a tres meses fue del 5,6%, a un año 16,6% y luego 20,7%. Se informaron 30 complicaciones fatales. Una encefalopatía severa incontrolable afectó al 5,1% de los pacientes. El TIPS requiere controles continuos con repetidas revisiones. Al momento actual es razonable utilizarlo como puente para el trasplante, y en pacientes con enfermedad cardiorespiratoria grave que impide una cirugía derivativa.

Tratamiento quirúrgico. Ocasionalmente es necesaria la cirugía para controlar la hemorragia en pacientes con várices sangrantes. En efecto, la cirugía es la única posibilidad para detener el sangrado cuando fracasa el tratamiento médico. Esto ocurre con cierta frecuencia, ya que en la mayoría de las series aproximadamente el 25% de los pacientes no responde al tratamiento médico.

La cirugía de emergencia requiere equipos quirúrgicos con experiencia en las distintas técnicas operatorias, porque de otra manera la morbimortalidad llega a ser inaceptablemente elevada. Las técnicas habitualmente utilizadas en las condiciones de emergencia son el *shunt* portocava terminolateral o el *shunt* portocava laterolateral. El *shunt* total es eficiente para lograr la hemostasia durante el sangrado activo, y previene los sangrados futuros. Sin embargo, aproximadamente el 40 al 50% de los pacientes presentarán una encefalopatía crónica o recurrente, y es posible que se acelere el deterioro hepático.

Rosemurgy y col., evaluaron en forma comparativa los resultados del empleo de TIPS versus la cirugía derivativa portocava con un injerto en H de 8 mm (HGPCS). Los autores comprobaron que ambos métodos proveen una decompresión portal parcial, disminuyendo en forma significativa la presión portal y el gradiente de presión entre la vena porta y la vena cava inferior. La decompresión provista por el TIPS puede ser excesiva en algunos casos. Sin embargo, la decompresión fue mayor con el HGPCS, aunque las presiones no se encuentran reducidas por debajo de los límites fisiológicos. La estenosis y la trombosis del *shunt* es un problema particular del TIPS, siendo excepcional en el HGPCS. Un número significativo de pacientes resangran por várices luego del TIPS, en oposición a aquellos que reciben un injerto en H. La gastritis alcohólica causa sangrado gastrointestinal en un pequeño número de pacientes con un *shunt* H. Las conclusiones finales del trabajo son que los pacientes de clase A o B de Child con un score MELD de menos de 13, presentan una mejor sobrevida luego del injerto en H que luego del TIPS. En los pacientes con score MELD mayor o igual a 14 en los cuales el trasplante hepático no es inminente, el HGPCS puede paliar la hipertensión portal, con menos costo. En pacientes con score MELD mayor o igual de 14, el TIPS debe ser una consideración y debe ser aplicado si el trasplante hepático es inminente. El TIPS es de elección para la decompresión

portal en pacientes con alto riesgo quirúrgico, tales como aquellos con múltiples operaciones abdominales, obesidad mórbida, o enfermedad cardiopulmonar severa.

Las operaciones que no requieren *shunt* incluyen la transección y la desvascularización esofágica a nivel de la unión gastroesofágica. La transección esofágica es tan efectiva como la escleroterapia para detener el sangrado variceal. Debido a que no corrige la hipertensión portal, las várices reaparecen con el tiempo. Se produce resangrado en alrededor del 50% de los pacientes. La desvascularización completa (procedimiento de Suguira) consiste en la transección esofágica, esplenectomía y ligadura de las várices perigástricas y periesofágicas. Su uso es limitado. La cirugía de desvascularización se utiliza cuando no es posible realizar un *shunt*, como en el caso de trombosis portal o mesentérica.

El trasplante ortotópico de hígado es el único tratamiento que cura la hipertensión portal y corrige la enfermedad hepática de base. El trasplante habitualmente se reserva para pacientes con enfermedad hepática terminal y en los cuales el sangrado variceal ha sido controlado. Recientemente, sin embargo, este método ha sido utilizado como procedimiento de salvataje en pacientes con sangrado refractario que no han respondido al tratamiento endoscópico y al TIPS y que

no son candidatos para una cirugía de derivación.

En la Fig. 43/6 se indica un algoritmo para el manejo del sangrado variceal. En caso de sangrado masivo se puede utilizar el taponamiento con balón intraesofágico.

El tratamiento óptimo de los pacientes que sangran por várices gástricas (5 al 10% del total de episodios de sangrado digestivo alto en los pacientes con cirrosis) continúa siendo controvertido. La primera línea de terapéutica para el sangrado activo de várices gástricas aisladas es la obliteración endoscópica a través de bandas y/o escleroterapia. Aunque los estudios demuestran una hemostasia inicial satisfactoria en el 80 al 90% de los pacientes, los resultados a largo tiempo son menos favorables, con una alta recurrencia de sangrado. En los últimos años se ha sugerido como técnica alternativa muy favorable el empleo de la escleroterapia con agentes adhesivos tisulares, de los cuales el más evaluado es el N-butyl-cianoacrilato (Histoacryl). Este producto produce una hemostasia primaria mejor que la escleroterapia convencional, con un porcentaje de éxito de hasta el 100%. Las complicaciones incluyen pirexia, embolización, y oclusión del endoscopio. La segunda línea de terapéutica es la colocación de un *shunt* portosistémico intravascular transhepático (TIPS). Este se asocia con una serie de efectos colaterales a

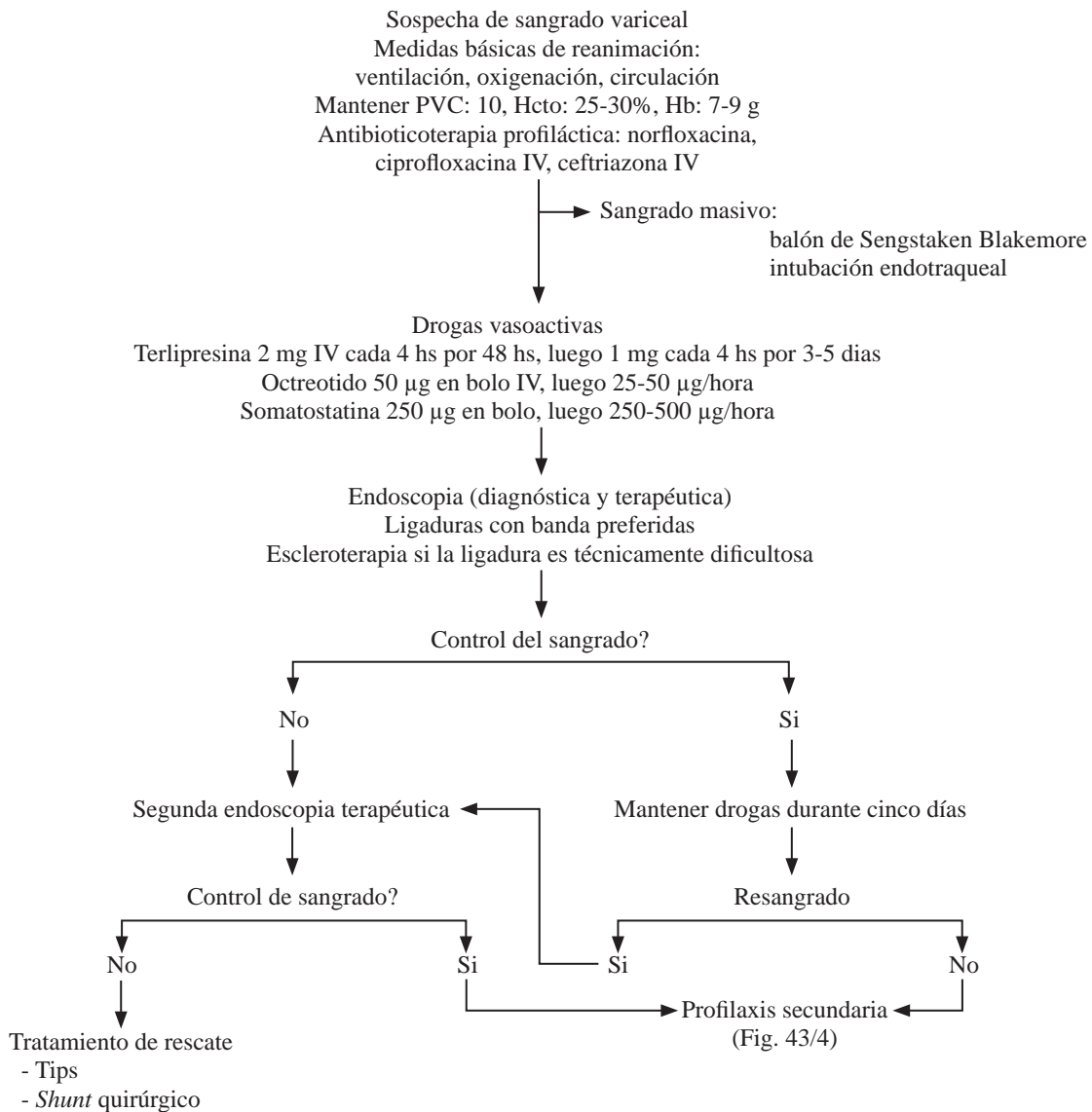


Fig. 43/6. Algoritmo de manejo del sangrado variceal agudo.

largo tiempo incluyendo estenosis, resangrado y encefalopatía hepática. En Japón se ha descrito una técnica de obliteración transvenosa retrógrada con balón, realizada por radiología intervencionista, en pacientes con várices del fundus gástrico asociadas con *shunts* gastrorenal espontáneo.

BIBLIOGRAFÍA

- Abraldes J., Angermayr B., Bosch J.: The management of portal hypertension. *Clin Liver Dis* 9:685-2005
- Benavides J., : Further evidence linking bacterial infection and upper GI bleeding in cirrhosis. Results from a large multicentric prospective survey in Argentina. *J Hepatol* 38:(Suppl 2):A176-2003
- Berry P., Wendon J.: The management of severe alcoholic liver disease and variceal bleeding in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 12:171-2006
- Bosch J., Abraldes J.: Management of gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis of the liver. *Semin Hematol* 41 (Suppl 1):8-2004
- Bosch J.: New approaches to the therapy of portal hypertension. En Arroyo V.: Update: treatment of liver disease. *Ars Medica*, Barcelona 2005
- Boyer T., Haskal Z.: American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guidelines: The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation in the management of portal hypertension. *J Vasc Interv Radiol* 16:615-2005
- Bureau C., Garcia-Pagan J. Otal P.: Improved clinical outcome using polytetrafluoroethylene-coated stents for TIPS: results of a randomized study. *Gastroenterology* 126:469-2004
- Carbonell N.: Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology* 40:652-2004
- Comar K., Sanyal A.: Portal hypertensive bleeding. *Gastroenterol Clin N Am* 32:1079-2003
- D'Amico G., Garcia-Pagan J., Luca A.: Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a systematic review. *Gastroenterology* 131:1611-2006
- De la Pena J. Brullet E., Sanchez-Hernandez E.: Variceal ligation plus nadolol compared with ligation for prophylaxis of variceal rebleeding: a multicenter trial. *Hepatology* 41:572-2005
- Dell'Era A., Turnes J., Bosch J.: Management of acute variceal bleeding in patients with liver cirrhosis. En Vincent J.: *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Springer, Berlin, 2004
- de Franchis R.: Evolving consensus in portal hypertension: report of the Baveno IV Consensus Workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension 43:167-2005
- Dib N., Oberti F., Cales P.: Current management of the complications of portal hypertension: variceal bleeding and ascites. *Canad Med Assoc J* 174:1433-2006
- Di Fiore F., Leclaire S., Merle V.: Changes in characteristics and outcome of acute upper gastrointestinal haemorrhage: a comparison of epidemiology and practices between 1996 and 2000 in a multicentric French study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 17:641-2005
- Garcia Tsao G.: Portal hypertension. *Curr Opin Gastr* 2005 21:313-319
- Giannini E., Botta F., Borro P.: Platelet count/spleen diameter ratio: proposal and validation of a non-invasive parameter to predict the presence of oesophageal varices in patients with liver cirrhosis. *Gut* 52:1200-2003
- Greenwald B.: The Minnesota tube: its use and care in bleeding esophageal and gastric varices. *Gastroenterology Nursing* 27:212-2004
- Groszmann R., Abraldes J.: Portal hypertension: from bedside to bench. *J Clin Gastroenterol* 39:(Suppl 2):S125-2005
- Groszmann R., Garcia-Tsao G., Bosh J., for the Portal Hypertension Collaborative Group: Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 353:2254-2005
- Groszmann R., Vorobioff J., Gao H.: Measurement of portal pressure: when, how, and why to do it. *Clin Liver Dis* 10:499-2006
- Hou M., Lin H., Liu T.: Antibiotic prophylaxis after endoscopic therapy prevents rebleeding in acute variceal hemorrhage: a randomized trial. *Hepatology* 39:746-2004
- Jutabha R., Jensen D., Martin P.: Randomized study comparing banding and propranolol to prevent initial variceal hemorrhage in cirrhotics with high-risk esophageal varices. *Gastroenterology* 128:870-2005
- Krige J., Kotze U., Bornman P.: Variceal recurrence, rebleeding, and survival after endoscopic injection sclerotherapy in 287 alcoholic cirrhotic patients with bleeding esophageal varices. *Ann Surg* 244:764-2006
- LaBerge J.: Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: role in treating intractable variceal bleeding, ascites, and hepatic hydrothorax. *Clin Liver Dis* 10:583-2006
- Leclaire S., Di Fiore F., Merle V.: Acute upper gastrointestinal bleeding in patients with liver cirrhosis and in noncirrhotic patients: epidemiology and predictive factors of mortality in a prospective multicenter population based study. *J Clin Gastroenterol* 39:321-2005
- Lo G., Chen W., Chen M.: Endoscopic ligation vs. nadolol in the prevention of first variceal bleeding in patients with cirrhosis. *Gastrointest Endosc* 59:333-2004
- Longacre A., Garcia Tsao G.: A commonense approach to esophageal varices. *Clin Liver Dis* 10:613-2006
- McAvoy N., Hayes P.: The use of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of acute oesophageal variceal haemorrhage. *Euro J Gastroeterol Hepatol* 18:1135-2006
- Miller L., Abdalla A.: The role of endoscopy in the treatment of esophageal varices, 2002-2003. *Current Opin Gastroent* 19:483-2003
- Minor M., Grace N.: Pharmacologic therapy of portal hypertension. *Clin Liver Dis* 10:563-2006
- Nietsch H.: Management of portal hypertension. *J Clin Gastroenterol* 39:232-2005
- Rosemurgy A., Bloomston M., Clark W.: H-Graft portacaval shunts versus TIPS. Ten year follow-up of a randomized trial with comparison of predicted survivals. *Ann Surg* 241:238-2005
- Saxon R.: A new era for transjugular intrahepatic portosystemic shunts? *J Vasc Interv Radiol* 15:217-2004
- Siersema P.: Endoscopic therapeutic esophageal interventions: what is new? What needs further study? What can we forget? *Curr Opin Gastroenterol* 21:490-2005
- Soares Weiser K., Brezis M., Tur-Kaspa R.: Antibiotic prophylaxis of bacterial infections in cirrhotic inpatients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Gastroenterol* 38:193-2003
- Talwalkar J., Kamath P.: Influence of recent advances in medical management on clinical outcomes of cirrhosis. *Mayo Clin Proc* 80:1501-2005
- Thabut D., de Franchis R., Bendtsen F.: Efficacy of activated recombinant factor VII in cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding. *J Hepatol* 38 Suppl 2:13a-2003
- Thalheimer U., Triantos C., Samonakis D.: Infection, coagulation, and variceal bleeding in cirrosis. *Gut* 54:556-2005
- Tomikawa M., Hashizume M., Okita K.: Endoscopic injection sclerotherapy in the management of 2105 patients with esophageal varices. *Surgery* 131:S171-2002
- Tsai M., Groszmann R.: Pathophysiology of portal hypertension. En Arroyo V.: Update: treatment liver disease. *Ars Medica*, Barcelona 2005
- Vangeli M., Patch D., Burroughs A.: Salvage tips for uncontrolled variceal bleeding. *J Hepatol* 37:703-2003
- Wassef W.: Upper gastrointestinal bleeding. *Curr Opin Gastroenterol* 20:538-2004
- Wilbur K., Sidhu K.: Beta blocker prophylaxis for patients with variceal hemorrhage. *J Clin Gastroenterol* 39:435-2005
- Wu J.: Esophageal bleeding disorders. *Curr Opin Gastr* 20:386-2004
- Zafra C., Abraldes J., Turnes J.: Simvastatin enhances hepatic nitric oxide production and decreases the hepatic vascular tone in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 126:749-2004
- Zaman A., Chalasani N.: Bleeding caused by portal hypertension. *Gastroenterol Clin N Am* 34:623-2005
- Zaman A.: Portal hypertension related bleeding: management of difficult cases. *Clin Liver Dis* 10:353-2006

CAPÍTULO 44

Hemorragia digestiva masiva baja

DR. JORGE CHIRIFE

CONCEPTO

Se denomina hemorragia digestiva baja (HDB) a todo sangrado del tubo digestivo distal al ligamento de Treitz. La HDB aguda se define como un sangrado de menos de tres días de duración que produce compromiso hemodinámico, anemia, o que requiere transfusiones de sangre. La HDB crónica se define como cualquier sangrado que perdura por más de tres días, e incluye las circunstancias de *sangrado oculto* (exámenes positivos para sangre oculta en materia fecal y/o anemia con deficiencia de hierro sin evidencia obvia de pérdida sanguínea por el tracto gastrointestinal) y *sangrado oscuro* (sangrado de origen desconocido que persiste o recurre a pesar de estudios endoscópicos alto y bajo negativos).

La incidencia anual de hemorragia digestiva baja se estima en EE.UU. entre 20,5 y 27 casos por 100.000 adultos en riesgo. Esto está en contraste con la hemorragia digestiva alta, donde la incidencia anual varía entre 100 y 200 casos por 100.000. La hemorragia digestiva baja presenta una incidencia significativamente mayor en el hombre que en la mujer, y se produce generalmente en individuos maduros, con una edad promedio de 60 años, presentando una mortalidad global cercana al 20%. A pesar de los avances tecnológicos de los últimos años, aún existen controversias con respecto a la metodología de estudio y al tratamiento de las hemorragias digestivas bajas.

ETIOLOGÍA

El colon es el órgano principal donde localizan las patologías que causan hemorragia digestiva baja. En un 10 a 25% de los casos, sin embargo, el sitio de sangrado localiza en el intestino delgado. La diverticulosis colónica, las angiodisplasias, las ectasias vasculares y las neoplasias son las enfermedades más frecuentes en el grupo de edad más avanzada. En los individuos jóvenes, las causas habituales son la enfermedad inflamatoria del colon, el divertículo de Meckel y los pólipos (Tabla 44/1).

La diverticulosis colónica es la causa más frecuente de hemorragia digestiva masiva baja, siendo responsable del 42 al 56% de los episodios. Esta se produce hasta en un 5% de los pacientes portadores de divertículos. Entre el 70 y el 85% de los pacientes que sangran por esta causa detienen su hemorragia en forma espontánea. Aproximadamente el 30% presentan uno o más episodios

de resangrado. Los divertículos que sangran se encuentran en el 60% de los casos en sitios proximales a la flexura esplénica del colon.

Las angiodisplasias y las ectasias vasculares son lesiones que se encuentran principalmente en el colon derecho de los individuos añosos con una edad promedio de 70 años. Son particularmente frecuentes en los pacientes con insuficiencia renal crónica. Habitualmente producen un sangrado leve e intermitente, pero un 15% de los pacientes pueden tener un sangrado masivo. El sangrado cede en forma espontánea en el 90% de los casos, pero hay una elevada incidencia de recurrencia. El diagnóstico colonoscópico y el tratamiento por electrocoagulación generalmente son exitosos para el manejo definitivo.

En varios estudios, la colonoscopia de urgencia luego de la remoción de sangre y materia fecal del colon demuestra que la hemorragia diverticular es la segunda causa de sangrado, luego de las angiodisplasias, en pacientes ancianos que son hospitalizados debido a una hematoquezia severa.

La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa pueden ser causa de hemorragia masiva baja hasta en un 6% de los portadores, siendo más elevada la incidencia en la enfermedad de Crohn.

El adenocarcinoma de colon es la neoplasia más frecuente del aparato digestivo. Entre un 10 y un 15% de los enfermos portadores de cáncer de colon presentan una hemorragia digestiva baja.

En la serie de Jensen y Machicado, que evaluaron 80 pacientes con hematoquezia severa por medio de colonoscopia de urgencia, se reconocieron como causas principales de sangrado los angiomas colónicos (24%), la diverticulosis (17%), pólipos o cáncer (11%), colitis focal o úlceras (7%). En el 11% de los casos, la causa de la hemorragia era una lesión del tracto digestivo superior. En la Tabla 44/2, por su parte, se indican las distintas etiologías que pueden producir una hemorragia digestiva exteriorizada por vía baja.

La *hemorragia gastrointestinal oscura* puede ser definida como un sangrado para el cual no se puede identificar una causa definitiva a pesar de la evaluación estándar con métodos endoscópicos y radiográficos. Un grupo de estos pacientes presenta recurrencia o persistencia de la hemorragia luego de la evaluación inicial. La hemorragia gastrointestinal oscura puede tener una presentación evidente u oculta. La presentación evidente se define por uno o más episodios en los cuales se observa sangre visible a partir del tracto digestivo (hematemesis, hematoquezia o melena). La presentación oculta se define por la ausencia de sangre visible y la presencia de evidencia bioquímica de sangre oculta en heces, o la presencia de una anemia ferropénica de causa inexplicable. Se admite que entre el 1 y el 7% de los pacientes hospitalizados por hematoquezia pueden presentar una hemorragia gastrointestinal oscura.

Chun Che-Lee y col., evaluaron recientemente las hemo-

Tabla 44/1. Causas frecuentes de hemorragia de la parte baja del tubo digestivo en función de la edad.

Adolescentes y adultos jóvenes	Adultos hasta 60 años	Adultos mayores de 60 años
Divertículo de Meckel	Divertículos	Angiodisplasia
Enfermedad intestinal inflamatoria	Enfermedad intestinal inflamatoria	Divertículos
Enterocolitis infecciosa	Neoplasias	Neoplasias
Pólipos		
Hemorroides		
Angiodisplasias		

Tabla 44/2. Causas de hemorragia del tubo digestivo que pueden exteriorizarse por vía baja.

Causas frecuentes	Causas infrecuentes
Origen en la parte alta del tubo digestivo (10-15%) Úlceras gástricas o duodenales Gastritis	Síndrome de úlcera rectal solitaria Várices de colon en hipertensión portal Isquemia mesentérica
Origen en el intestino delgado (10 a 15%) Divertículo de Meckel u otros Malformaciones vasculares, angiodisplasia Úlceras	Fístula aortointestinal Endometriosis Enteritis por radiación Invaginación
Origen en el colon (50 a 75%) Malformaciones vasculares, angiodisplasia Divertículos Neoplasias Enfermedad intestinal inflamatoria Hemorroides	Colitis por derivación ureteral Coagulopatías Consumo de aspirina o DAINes Colitis y enteritis infecciosas: <i>Escherichia coli</i> enteropatógena Amebiasis

rragias digestivas bajas que se producen durante la estadía en terapia intensiva en los enfermos que no ingresan con hemorragia. Observaron que la incidencia es baja (0,94%) y las causas difieren de las de los pacientes que ingresan por sangrado activo. En efecto, la hemorragia adquirida en UTI, si bien también se origina más frecuentemente en el colon izquierdo, presenta como causas principales la colitis isquémica, la úlcera rectal aguda hemorrágica y la colitis pseudomembranosa, correspondiendo con la presencia de comorbilidad, edad avanzada, inestabilidad hemodinámica y prolongado empleo de antibióticos.

METODOLOGÍA DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICA

El paciente con sangrado que produce compromiso hemodinámico debe ser ingresado a la sala de emergencia, donde rápidamente se comenzará un plan activo de estabilización. Se deben colocar una o más vías centrales de gran calibre y sonda de Foley en vejiga, y se obtendrán muestras de sangre para determinación de grupo sanguíneo y factor Rh, estado ácido base, gases en sangre, coagulograma y química sanguínea.

El dato aislado más importante de la historia clínica es la edad del paciente. El divertículo de Meckel, las lesiones neoplásicas del intestino delgado y los síndromes de poliposis hereditarios predominan en los pacientes de menos de 50 años de edad, mientras que las lesiones angiomatosas difusas y las úlceras inducidas por medicación son prevalentes en pacientes mayores. Una historia familiar de sangrado puede indicar la presencia de un síndrome hereditario involucrando el tracto gastrointestinal (ej. telangiectasia hemorrágica hereditaria) o un desorden de coagulación (ej. enfermedad de von Willebrand con prolongación del tiempo de sangría). La historia clínica previa puede brindar claves de la causa de la hemorragia tales como una biopsia hepática (hemobilia), una pancreatitis o un trauma abdominal (*hemorrhage pancreaticus*), radiación abdomino-pelviana (telangiectasia por radiación), enfermedad de Crohn, resección previa del intestino delgado (úlcera anastomótica), diagnóstico previo de neoplasia del intestino, o reparación de un aneurisma aórtico (fístula aortoentérica). Bini y col. hallaron que la causa más común de HDB en pacientes infectados con el virus VIH fue la infección por citomegalovirus.

Inicialmente se deberá realizar un examen proctológico para descartar hemorroides, fisuras o traumatismos. A continuación se colocará una sonda nasogástrica y se efectuará lavado gástrico para descartar una hemorragia digestiva alta, responsable del 11% de las presuntas hemorragias digestivas bajas (*HDB espuria*). Ante la menor duda de la etiología alta

de la hemorragia digestiva, se deberá proceder a realizar una endoscopia. Caso contrario se realizará una rectoscopia.

Existen distintos métodos para establecer el diagnóstico causal de la hemorragia digestiva baja: videocolonoscopia, centellografía, arteriografía mesentérica, enteroscopia por pulsión, estudios por contraste, cápsula endoscópica y localización intraoperatoria del sangrado.

La videocolonoscopia es un muy buen método de estudio de la hemorragia digestiva baja, ya que la sangre tiene efecto catártico, lo cual permite observar un colon libre de heces. Sin embargo, cuando la pérdida es masiva, la visualización es dificultosa. Lo ideal es que una vez compensado el estado hemodinámico, se administre al paciente por vía oral o sonda nasogástrica una solución de polietilenglicol, a fin de lograr una adecuada limpieza colónica y efectuar la colonoscopia en forma inmediata en la misma unidad de terapia intensiva. Este método permite detectar lesiones sangrantes hasta en el 85% de los casos. Jensen y Machicado han propuesto la colonoscopia de urgencia luego de una purga como el método de elección para el diagnóstico de la hematoquezia severa. En base al elevado rédito diagnóstico, baja incidencia de complicaciones y potencial terapéutico, la American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) y el American College of Gastroenterology han concluido que, en la mayoría de los pacientes, la endoscopia gastrointestinal baja es el procedimiento de elección para el diagnóstico del sangrado gastrointestinal bajo.

Existen dos métodos centellográficos comúnmente usados: el sulfuro coloidal marcado con tecnecio ^{99m}Tc y los glóbulos rojos marcados con ^{99m}Tc . El sangrado en un divertículo de Meckel es causado por la ulceración de la mucosa gástrica ectópica. Si se sospecha un divertículo de Meckel, se debe utilizar pertecnato debido a que es captado en forma específica por la mucosa gástrica. El sulfuro coloidal ^{99m}Tc no requiere preparación y puede ser inyectado en forma inmediata; sin embargo, rápidamente es captado por el sistema retículo-endotelial, teniendo una vida media de sólo dos a tres minutos. En adición, este agente es captado por el hígado y el bazo, pudiendo oscurecer la zona de sangrado activo. Los glóbulos rojos marcados con ^{99m}Tc son preferibles debido a su vida media más larga, pudiendo ser detectados en imágenes retardadas hasta 24 horas después de la inyección. Pueden reconocer sangrados tan escasos como 0,1 mL/min y tienen una sensibilidad entre el 80 y el 98%; sin embargo, tienen una gran incidencia de localización falsa. En general, se admite que permiten diferenciar el sangrado del lado derecho o del lado izquierdo del colon, o el sangrado gastroduodenal de

las fuentes distales del intestino. En algunas instituciones el centellograma se utiliza como un examen previo a la angiografía, evitando un procedimiento invasivo si el paciente sangra a un ritmo muy bajo como para ser detectado por este último procedimiento.

Si el paciente presenta una hemorragia severa, luego de descartar con un examen proctológico las causas distales y una vez lograda cierta estabilidad hemodinámica, se lo trasladará a la sala de hemodinamia para efectuar una arteriografía abdominal. Este estudio es útil cuando el volumen de pérdida es de 0,5 mL/min o más, obteniéndose en este caso una precisión diagnóstica de hasta el 86%. Siempre se deberán estudiar el tronco celíaco, la arteria mesentérica superior y la arteria mesentérica inferior. Las lesiones que pueden ser visualizadas por la angiografía son los divertículos, la angiodisplasia y las várices intestinales.

Los estudios contrastados con bario son poco precisos como para ser utilizados. No tienen beneficio terapéutico y pueden dificultar la realización subsecuente de una endoscopia o una angiografía. El estudio de doble contraste del intestino delgado, conocido como enteroclisia, continúa teniendo cierta utilidad en el diagnóstico de las hemorragias que se sospecha que se originan en el intestino delgado. Esta técnica radiográfica es particularmente útil para el diagnóstico de los tumores del intestino delgado, pero no permite el diagnóstico de las lesiones mucosas tales como angiomas y telangiectasias, causas frecuentes de sangrado oscuro.

Los pacientes con hemorragia digestiva baja pueden agruparse en forma simple en cuatro categorías. La primera categoría se caracteriza por un sangrado menor, y los pacientes deben ser manejados en forma conservadora. La segunda categoría incluye pacientes con sangrado severo, que compromete la vida, pero que es *intermitente*, con estabilidad hemodinámica entre los episodios de hemorragia. Cuando el paciente se estabiliza, se deberá preparar para el estudio video-colonoscópico. La tercera categoría comprende los pacientes con sangrado activo continuo. Estos pacientes pueden estar hipotensos, y deben ser estudiados por angiografía en forma inmediata. En caso de que el paciente presente severa inestabilidad hemodinámica, puede ser necesario recurrir a la cirugía de emergencia. La cuarta categoría, por fin, es la que se definió precedentemente como hemorragia gastrointestinal oscura, que puede tener cualquiera de las características de las tres precedentes pero en la cual no se puede definir la causa por los exámenes endoscópicos y radiográficos corrientes.

En presencia de una hemorragia oscura, algunos autores recomiendan realizar una enteroscopia por pulsión. Para ello se debe utilizar un enteroscopio de 220 a 250 cm específico para intestino delgado que es avanzado por vía oral mediante una presión axial continua. Sobre 206 pacientes consecutivos referidos para otra opinión debido a una hemorragia severa de origen desconocido, el UCLA CURE Hemostasis Research Group pudo realizar un diagnóstico en el 76% de los casos mediante la enteroscopia de pulsión, debiendo destacarse que sólo el 18% de las lesiones diagnosticadas *de novo* lo fueron más allá del sector que alcanza la gastroduodenoscopia convencional. Las lesiones más frecuentemente identificadas fueron telangiectasias. Luego de la enteroscopia y una segunda colonoscopia, sólo el 21% del grupo original permaneció sin diagnóstico.

En los últimos años se ha desarrollado una cápsula en-

doscópica que constituye una alternativa no invasiva para el diagnóstico de este tipo particular de pacientes. El único dispositivo disponible es el Given Diagnostic Imaging System (Yoqneam, Israel), aprobado por la FDA en el 2001. La cápsula endoscópica es una cápsula descartable que pesa 3,7 g, y que luego de ser ingerida es propulsada en forma pasiva a través del intestino por la peristalsis, obteniendo y transmitiendo imágenes a una velocidad de dos tomas por segundo hasta que la batería expira luego de 7-8 horas. En el momento actual la hemorragia gastrointestinal oscura es la indicación más común para su empleo. La exactitud diagnóstica del método para establecer la causa de una hemorragia oscura se ha informado entre el 38 y el 93%. Las lesiones más frecuentemente detectadas son angioectasias, sangre fresca, ulceraciones, tumores y várices. Varios estudios han sugerido que la cápsula detecta un número mayor de lesiones del intestino delgado que la enteroscopia por pulsión, lo que hace que algunos autores lo consideren el método de elección para la evaluación de la hemorragia gastrointestinal oscura, si la doble endoscopia y la gammagrafía no permiten obtener el diagnóstico.

En los pacientes con sangrado activo y angiografía negativa, se deberá proceder a la cirugía. La misma debe ser considerada en los pacientes en que: 1) la causa de sangrado no es localizada luego de una evaluación diagnóstica completa, 2) existe un requerimiento persistente de transfusiones de sangre, y 3) el riesgo del sangrado continuo excede el riesgo de la laparotomía.

La laparotomía exploradora con palpación, transiluminación y enteroscopia intraoperatoria se considera el *gold standard* para el diagnóstico de las lesiones graves de origen oscuro, ya que permite un examen completo del intestino delgado y el tratamiento concomitante. El enteroscopio se coloca por boca, por múltiples incisiones intestinales, o por vía rectal para visualizar totalmente el lumen intestinal. No es recomendable la laparotomía exploradora sin enteroscopia concomitante, debido a que somete al paciente a todos los riesgos de la cirugía sin los beneficios de un examen endoscópico completo para detectar las lesiones mucosas que pueden no ser percibidas por la palpación. En más del 70% de los pacientes con sangrado oscuro severo, tanto la exploración quirúrgica como la enteroscopia son necesarias para un diagnóstico definitivo. El procedimiento debe ser realizado por un grupo experimentado que incluya cirujanos y endoscopistas.

En la Fig. 44/1 se indica un esquema de evaluación y tratamiento de pacientes con hemorragia digestiva baja masiva. En las Fig. 44/2 a 44/12, por su parte, se indican distintas etiologías de hemorragias digestivas graves y la metodología empleada para el diagnóstico.

PRONÓSTICO

La hemorragia digestiva baja es un desorden heterogéneo con múltiples causas, y la identificación de los pacientes de alto riesgo es dificultosa. Se han desarrollado una serie de reglas de predicción clínica para la hemorragia digestiva alta, que permiten seleccionar a los pacientes de alto riesgo para intervenciones emergentes y monitoreo y tratamiento intensivo. La literatura relativa a los factores pronósticos en la hemorragia digestiva baja es mucho más limitada. Recientemente, Strate y col. han validado una regla de predicción clínica para pacientes con hemorragia digestiva baja. Los factores incluidos en el momento de la presentación son: frecuencia cardíaca ≥ 100 /min; presión arterial sistólica ≤ 115 mmHg, síncope, examen abdominal no doloroso, sangrado rectal durante las primeras

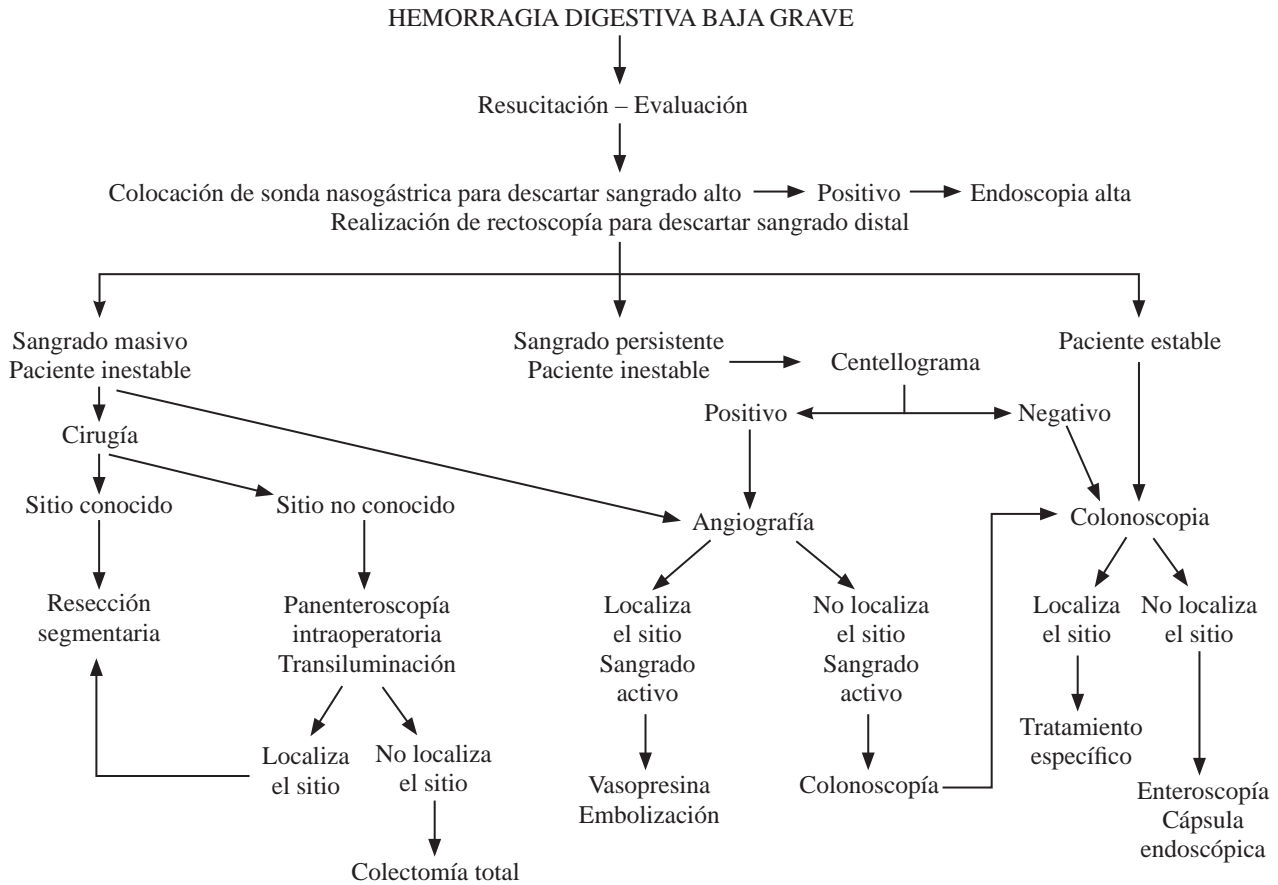


Fig. 44/1. Algoritmo diagnóstico terapéutico en pacientes con hemorragia digestiva baja masiva.



Fig. 44/2. Angiografía abdominal. Angiodisplasia colónica.



Fig. 44/3. Angiografía abdominal. Divertículo de ciego.

cuatro horas de evaluación, uso de aspirina, y factores comorbidos. Cuando el paciente reúne tres o más de estos factores presenta un alto riesgo de sangrado severo ($\approx 80\%$), cuando presenta uno a tres factores se encuentra en riesgo moderado ($\approx 45\%$) y cuando no presenta ninguno se encuentra en bajo riesgo ($<10\%$). Este score simple permite establecer qué pacientes deberán ser sometidos a un estudio de urgencia, por ejemplo, una videocolonoscopia. Velayos y col., por su parte, estudiaron pacientes admitidos con hemorragia digestiva baja e identificaron tres predictores de severidad y evolución adversa: hematocrito inicial menor de 35%, signos vitales anormales y sangre abundante en el examen rectal.

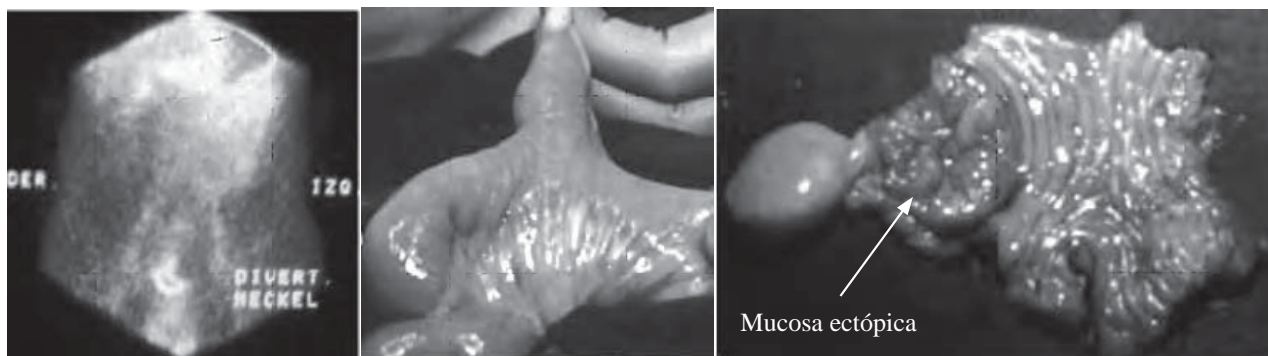


Fig. 44/4. Divertículo de Meckel. Centellograma con pertecnato y pieza operatoria.

TRATAMIENTO DEFINITIVO

Es necesario enfatizar que el tratamiento de la hemorragia digestiva baja no puede ser separado de la etapa diagnóstica, ya que tanto la videocolonoscopia como la angiografía abdominal permiten a su vez implementar medidas terapéuticas.

La videocolonoscopia permite reconocer y tratar las ectasias vasculares y las angiodisplasias. Se debe tener presente que el hallazgo de ectasias vasculares en el colon derecho no necesariamente asegura que esa sea la causa del sangrado, debiendo actuarse con prudencia ya que podrían ser tratadas con electrocoagulación o Laser lesiones que no son la fuente del sangrado. Recientemente Jensen y col. describieron el tratamiento endoscópico de la hemorragia diverticular colónica utilizando inyecciones de epinefrina o coagulación bipolar en 10 pacientes. El tratamiento endoscópico fue efectivo, y ningún paciente presentó sangrado recurrente o requirió cirugía. Otros autores han reportado resultados similares. En la actualidad, hasta el 15% de los pacientes sometidos a colonoscopia de urgencia son susceptibles de recibir terapéutica endoscópica. Sin embargo, esta técnica tiene varias limitaciones, incluyendo el hecho que no fue demostrada su utilidad para otras patologías, y la necesidad de realizar enemas voluminosas en las horas que preceden al estudio.

El tratamiento angiográfico permite la infusión de vasopresina por vía arterial en dosis de 0,2 a 0,4 U/min. El paciente debe ser monitorizado ya que existe riesgo de infarto de miocardio, arritmias, isquemia periférica e hiponatremia. Este abordaje farmacológico está contraindicado en los pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad vascular

periférica. La infusión de vasopresina se asocia con una media de detención del sangrado del 80%, pero cuando se suspende la infusión se produce hasta un 30% de resangrado. Recientemente, Favalli y col. han informado sobre el empleo de una infusión intraarterial selectiva de terlipresina para el tratamiento del sangrado gastrointestinal bajo.

Los intentos iniciales de embolización del intestino grueso estuvieron limitados por el gran calibre de los catéteres y las complicaciones asociadas. El advenimiento de microcatéteres de tipo coaxial que permiten realizar cateterizaciones superselectivas ha creado un nuevo interés en la emboloterapia para la hemorragia digestiva baja. Funaki y col. han informado una experiencia reciente de embolización en 27 pacientes con hemorragia digestiva baja, con un éxito del 81%. La mayoría de los pacientes tenían enfermedad diverticular o angiodisplasia. Aunque la embolización superselectiva disminuye el riesgo de isquemia, no lo elimina totalmente, particularmente si la embolización no es exitosa y se compromete la perfusión arterial de un gran segmento de intestino. En el momento actual, la decisión sobre el tratamiento farmacológico versus el tratamiento embolizante se debe basar en la experiencia local para realizar la cateterización superselectiva en el área de sangrado.

Aproximadamente el 10 al 25% de los pacientes con hemorragia digestiva masiva baja requieren tratamiento quirúrgico. La cirugía está indicada en dos situaciones: sangrado masivo o sangrado recurrente. La misma es necesaria en el 15 al 25% de los pacientes con sangrado diverticular, siendo recomendable en pacientes con un alto requerimiento transfusional, generalmente más de cuatro unidades en un



Fig. 44/5. Divertículo sangrante de intestino delgado. Pieza operatoria.



Fig. 44/6.- Telangiectasia colónica. Transiluminación y enteroscopia operatoria.

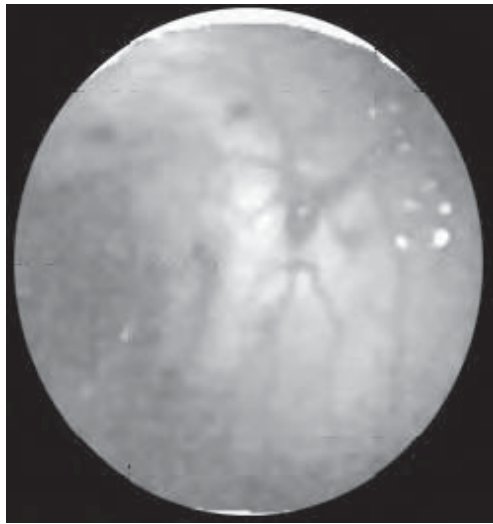


Fig. 44/7. Angiomatosis de colon. Imagen endoscópica.

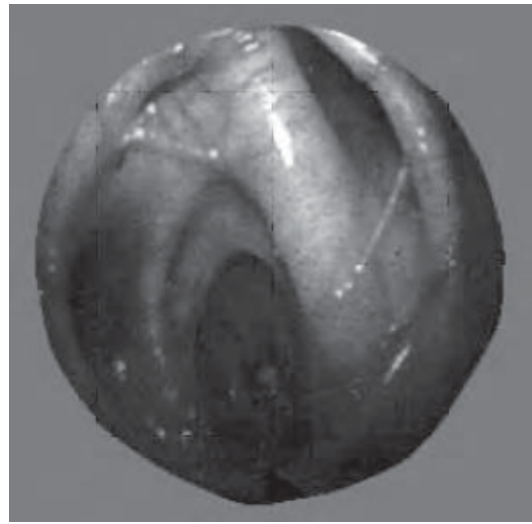


Fig. 44/8. Divertículo de colon. Imagen endoscópica.

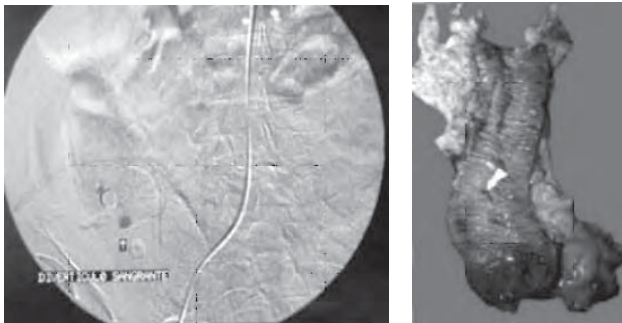


Fig. 44/9. Divertículo de colon. Imagen arteriográfica y pieza operatoria.



Fig. 44/10. Videocápsula.

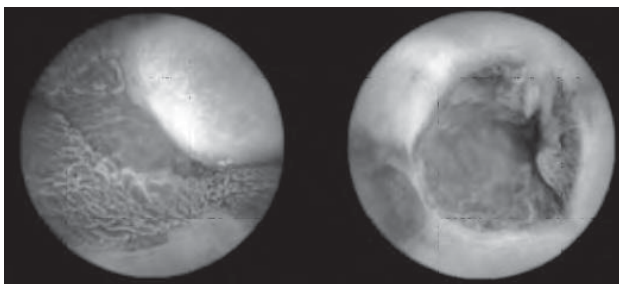


Fig. 44/11. Ulceras de yeyuno con sangrado activo. Visión con videocápsula (Gentileza Dr. Ferretti).

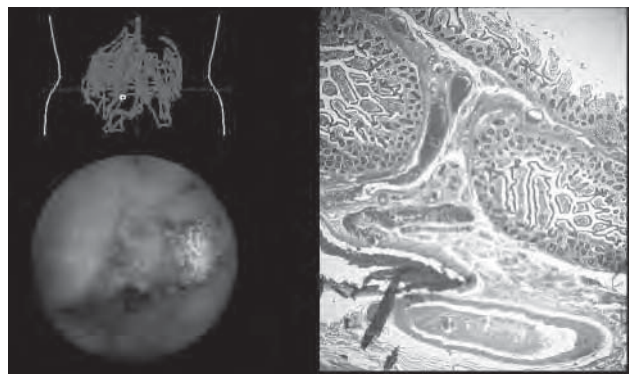


Fig. 44/12. Angiodisplasia de yeyuno proximal. Visión con videocápsula. (Gentileza Dr. Ferretti).

periodo de 24 horas o más de 10 unidades en total. El sangrado recurrente en la patología diverticular ocurre en el 20 al 40% de los pacientes, y generalmente se considera una indicación de cirugía. En pacientes con condiciones comórbidas severas y sin hemorragia exanguinante, la decisión debe ser adecuadamente balanceada.

El abordaje quirúrgico varía de acuerdo a que se conozca o no el sitio de sangrado y la patología causal. En caso de conocerse el sitio de sangrado, se deberá realizar una resección segmentaria del sitio afectado.

En caso de no conocerse el sitio de sangrado, el paciente deberá colocarse en la mesa de operaciones en posición de Lloyd-Davies modificada, para permitir realizar una colonoscopia y una enteroscopia por vía oral con colonoscopio de 1,70 m. Ello permite en cerca del 90% de los casos reconocer el sitio de sangrado antes de iniciar la operación, o incluso una vez realizada la laparotomía. Si se descartan las lesiones del intestino delgado como causales de la he-

morragia, se realizará una colectomía total o subtotal. La mortalidad global de la colectomía total es cercana al 20 %, pero el índice de resangrado es muy bajo.

BIBLIOGRAFÍA

Abdulina J., Santoro J., Chen Y.: Dieulafoy-like lesion of the rectum presenting with exsanguinating hemorrhage. *Amer J Gastroent* 88:1939-1993

American Society for Gastrointestinal Endoscopy: Wireless capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc* 56:621-2002

Appleyard M., Glukhovskiy A., Swain P.: Wireless-capsule diagnostic endoscopy for recurrent small-bowel bleeding. *N Engl J Med* 344:232-2001

Baum S., Rosch J., Dotter C.: Selective mesenteric arterial infusions in the management of massive diverticular hemorrhage. *N Engl J Med*

- 288:1269-1973
- Beejay U., Marcon N.: Endoscopic treatment of lower gastrointestinal bleeding. *Curr Opin Gastroenterol* 18:87-2002
- Bendeer J., Wiencek R., Bowman D.: Morbidity and mortality following total abdominal colectomy for massive lower gastrointestinal bleeding. *Amer Surg* 57:536-1991
- Billingham R.: The conundrum of the lower gastrointestinal bleeding. *Surg Clin North Amer* 1:255-1997
- Bloomfeld R., Rockey D.: Diagnosis and management of lower gastrointestinal bleeding. *Curr Opin Gastroenterol* 16:89-2000
- Boley S., Di Blase A., Brandt L.: Lower intestinal bleeding in the elderly. *Amer J Surg* 137:57-1979
- Breen E., Murray J.: Pathophysiology and natural history of lower gastrointestinal bleeding. *Semin Colon Rectal Surg* 98:128-1997
- Colacchio T., Forde K., Patsos T.: Impact of modern diagnostic methods on the management of rectal bleeding. *Amer J Surg* 43:607-1982
- Chirife J.: Hemorragia digestiva masiva baja. En *Lovesio C.: Emergencias en Gastroenterología y Hepatología. Mosby-Doyma, Buenos Aires, 1994*
- Chun-Che Lin, Yi-Chia Lee, Huei Lee: Bedside colonoscopy for critically ill patients with acute lower gastrointestinal bleeding. *Intensive Care Med* 31:743-2005
- Ciocco W., Reilly J., Rusin L.: Life threatening hemorrhage and exanguination from Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 38:85-1995
- Darci M.: Treatment of lower gastrointestinal bleeding: vasopressin infusion versus embolization. *J Vasc Interv Radiol* 14:535-2003
- De Markles M., Murphy J.: Acute lower gastrointestinal bleeding. *Med Clin N Am* 77:1085-1993
- Defreyne L., Uder M., Vanlangenhove P.: Angiography for acute lower gastrointestinal hemorrhage: efficacy of cut film compared with digital subtraction techniques. *J Vascular & Intervent Radiol* 14:313-2003
- Dulai G., Jensen D.: Severe gastrointestinal bleeding of obscure origin. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 14:101-2004
- Favalli N., de Fraceschi L., Bassetto A.: Selective intra-arterial terlipressin infusion stops acute lower gastrointestinal bleeding: a case report and review of the literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 16:1059-2004
- Flickinger E., Stanforth A., Sinal D.: Intraoperative video panendoscopy on diagnosing sites of chronic intestinal bleeding. *Amer J Surg* 157:137-1989
- Funaki B.: Endovascular intervention for the treatment of acute arterial gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterol Clin N Am* 31:701-2002
- Green B., Rockey D., Portwood G.: Urgent colonoscopy for evaluation and management of acute lower gastrointestinal hemorrhage: a randomized controlled trial. *Amer J Gastroenterol* 100:2395-2005
- Green B., Rockey D.: Lower gastrointestinal bleeding: management. *Gastroenterol Clin N Am* 34:665-2005
- Gupta N., Longo W., Vernava A.: Angiodysplasia of the lower gastrointestinal tract. An entity readily diagnosed by colonoscopy and primarily managed nonoperatively. *Dis Colon Rectum* 38:979-1995
- Hamoui N., Docherty S., Crookes P.: Gastrointestinal hemorrhage: is the surgeon obsolete? *Emerg Med Clin N Am* 21:1017-2003
- Jensen D., Machicado G.: Diagnosis and treatment of severe hematochezia: the role of urgent colonoscopy after purge. *Gastroenterology* 95:1569-1988
- Jensen D., Machicado G., Jutabha R.: Urgent colonoscopy for the diagnosis and treatment of severe diverticular hemorrhage. *N Engl J Med* 342:78-2000
- Kan J., Funaki B., O'Rourke B.: Delayed 99m Tc-labeled erythrocyte scintigraphy in patients with lower gastrointestinal tract hemorrhage: effect of positive findings on clinical management. *Acad Radiol* 10:497-2003
- Klas J., Madoff R.: Surgical options in lower gastrointestinal bleeding. *Semin Colon Rectal Surg* 8:172-1997
- Kollef M., Canfield D., Zuckerman G.: Triage considerations for patients with acute gastrointestinal hemorrhage admitted to a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 23:1048-1995
- Proctor D.: Critical issues in digestive diseases. *Clin Chest Med* 24:623-2003
- Kovacs T., Jensen D.: Recent advances in the endoscopic diagnosis and treatment of upper gastrointestinal, small intestinal, and colonic bleeding. *Med Clin N Am* 86:1319-2002
- Leitman I., Paull D., Shires G.: Evaluation and management of massive lower gastrointestinal hemorrhage. *Ann Surg* 209:175-1989
- Leung A., Wong A.: Lower gastrointestinal bleeding in children. *Pediatr Emergency Care* 18:319-2002
- Lin S., Rockey D.: Obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Clin N Am* 34:679-2005
- Mallant-Hent R., Bodegraven A., Meuwissen G.: Alternative approach to massive gastrointestinal bleeding in ulcerative colitis: highly selective transcatheter embolization. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 15:189-2003
- Mazzarolo S., Brady P.: Small bowel capsule endoscopy: a systematic review. *Southern Med J* 100:274-2007
- Molgaard C.: Mesenteric angiography for the diagnosis and treatment of lower gastrointestinal bleeding. *Semin Colon and Rectal Surg* 8:164-1997
- Murray J.: Lower gastrointestinal tract bleeding. En *Mazier W., Levien D., Luchtefeld M., Senagore A. (Edit.): Surgery of the colon, rectum and anus. WB Saunders, Philadelphia, 1995*
- Olds G., Cooper G., Chak A.: The yield of bleeding scans in acute lower gastrointestinal hemorrhage. *J Clin Gastroenterol* 39:273-2005
- Robert J., Sachar D., Greenstein A.: Severe gastrointestinal hemorrhage in Crohn's disease. *Ann Surg* 213:207-1991
- Rockey D.: Occult gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Clin N Am* 34:699-2005
- Rockey D.: Lower gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 130:165-2006
- Stockmann P.: Gastrointestinal bleeding. *Problem General Surgery* 16:33-1999
- Strate L., Saltzman J., Oukubo R.: Validation of a clinical prediction rule for severe acute lower intestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 100:1821-2005
- Strate L.: Lower gastrointestinal bleeding: epidemiology and diagnosis. *Gastroenterol Clin N Am* 34:613-2005
- Suzman M., Talmor M., Jennis R.: Accurate localization and surgical management of active lower gastrointestinal hemorrhage with technetium labeled erythrocyte scintigraphy. *Ann Surg* 224:29-1996
- Tang S., Haber G.: Capsule endoscopy in obscure gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 14:87-2004
- Thomson S., Cowan M., Rahman T.: Gastrointestinal hemorrhage on the Intensive Care Unit. En *Vincent J. (Edit.): 2008 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Springer, Berlin 2008*
- Velayos F., Williamson A., Sousa K.: Early predictors of severe lower gastrointestinal bleeding and adverse outcomes: a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2:485-2004
- Vernava A., Moore B., Longo W.: Lower gastrointestinal bleeding. *Dis Colon Rectum* 40:846-1997
- Welch C., Athanasolus C., Galdabini J.: Hemorrhage from the large bowel with special reference to angiodysplasia and diverticular disease. *World J Surg* 2:73-1978
- Zuckerman G., Prakash C.: Acute lower intestinal bleeding. *Gastrointest Endosc* 48:606-1998
- Zulfikar B., Kayran S., Mahir B.: Successful treatment of massive gastrointestinal hemorrhage in acute biphenotypic leukemia with recombinant factor VIIa (NovoSeven). *Blood Coagul Fibrinol* 15:261-2004
- Zuñiga A.: Hemorragia digestiva baja masiva. En <http://escuela.med.puc.cl>, accedido el 29/05/2003

CAPÍTULO 45

El intestino en el paciente crítico

DRES. RAÚL RODOLFO CLOSS Y JUAN ANDRÉS DE PAULA

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha enfatizado la importancia del intestino en la interpretación de la fisiopatología y en el manejo de los enfermos con patología crítica. El reconocimiento de que el intestino cumple con la función de impedir la absorción de toxas lumbales permitió establecer que la falla intestinal no sólo podría comprometer sus funciones clásicas de digestión y absorción, sino también alterar la función de barrera, con consecuencias deletéreas tanto a nivel local como sistémico. Por lo tanto, para el intensivista el intestino pasó de ser un órgano relativamente secundario, considerado sólo cuando en él asentaba la causa primaria de la enfermedad, o cuando sangraba en las etapas finales de la falla multiorgánica, a desempeñar un rol protagónico en la patogenia del shock, la respuesta inflamatoria sistémica, la falla multiorgánica y la inmunodepresión. Esto condujo a profundizar el estudio del rol del intestino en el enfermo crítico y a buscar parámetros que definan su compromiso.

A partir de los años '80, en que se establece que aproximadamente sólo un tercio de los pacientes críticos con falla multiorgánica tiene un foco definido de infección, se propuso que en estos pacientes el daño se originaría por la liberación autoinducida de mediadores inflamatorios endógenos. La falla multiorgánica (FMO) es en realidad el resultado de una respuesta inflamatoria que trasciende la zona inicial de injuria. A esta respuesta inflamatoria se opone una respuesta antiinflamatoria dirigida a reducir las consecuencias de la inflamación.

La información disponible sugiere que la translocación de bacterias o sus productos a nivel intestinal podría intervenir en la iniciación o mantenimiento de la respuesta inflamatoria sistémica. A pesar de que la mayor cantidad de datos proviene de estudios realizados en animales, existe evidencia convincente en humanos de que la barrera intestinal falla en diferentes situaciones críticas. Sin embargo, no es fácil determinar en qué circunstancias la falla de la barrera es causa o consecuencia de la respuesta a la injuria.

Recientemente comenzó a explorarse la posibilidad de modular la barrera intestinal, y por ende las consecuencias sistémicas de su falla, particularmente a través de la intervención nutricional.

En este capítulo se analizarán los principales aspectos de la fisiología y de la fisiopatología del intestino del paciente crítico, en especial la fisiopatología de la barrera intestinal, el rol del intestino como fuente de injuria sistémica (el intestino como motor de la FMO), y sus connotaciones clínicas y terapéuticas.

EL ROL DE LA BARRERA INTESTINAL

La barrera intestinal fisiológica está formada primariamente por la barrera mecánica celular y por las uniones intercelulares, por la barrera inmunológica, por la flora microbiana normal y por el eje hígado-intestino. Las alteraciones de cualquiera de estos componentes de la barrera intestinal

se han considerado como responsables de la traslocación bacteriana y de toxinas. El fracaso de la barrera intestinal se caracteriza primariamente por el deterioro en la absorción de nutrientes, el compromiso de la respuesta inmunológica intestinal, y el aumento de la permeabilidad intestinal. En los pacientes críticos admitidos a terapia intensiva por diversas condiciones clínicas, en pacientes expuestos a quemaduras, en pacientes sometidos a bypass cardiopulmonar, en traumatizados severos, en recipientes de trasplantes y en alcohólicos con cirrosis se ha comprobado un aumento de la permeabilidad intestinal.

La luz intestinal contiene una enorme cantidad de toxas potenciales capaces de producir daño local y sistémico. Tales toxas pueden provenir de los alimentos (antígenos, lectinas, etc.), de diferentes microorganismos y sus toxinas (virus, parásitos, bacterias, endo y exotoxinas, péptidos formilados, etc.), así como también de las propias secreciones (ácido clorhídrico, enzimas y sales biliares).

Los mecanismos involucrados en la actividad de la barrera intestinal son complejos y diversos. Una forma de clasificar estos mecanismos es dividirlos en: 1) mecanismos preepiteliales destinados a reducir la concentración luminal de toxas potenciales, 2) mecanismos epiteliales involucrados en la propia barrera epitelial, y 3) mecanismos posepiteliales destinados a destruir, procesar o eventualmente tolerar la noxa una vez que ésta ha traspasado la barrera epitelial.

La barrera preepitelial

El ácido clorhídrico. La secreción gástrica ácida constituye una potente barrera que limita la entrada y proliferación de bacterias en el tubo digestivo superior. Su disminución por gastritis atrófica, resección gástrica o inhibición por agentes bloqueantes facilita la colonización del tubo digestivo por gérmenes enteropatógenos tales como vibrión colérico o salmonella. Por otra parte, la disminución de la secreción gástrica se asocia con sobredesarrollo de flora bacteriana indígena en el estómago e intestino delgado.

La secreción biliar, pancreática e intestinal. Las secreciones biliar e intestinal son ricas en inmunoglobulina A secretora. Su reducción se asocia con mayor incidencia de infecciones por enteropatógenos, sobrecrecimiento bacteriano luminal y mayor adherencia y translocación bacteriana. Las sales biliares ejercen un efecto bacteriostático a nivel de la luz intestinal. La obstrucción biliar o su derivación hacia el exterior se asocia con una mayor incidencia de endotoxemia y de disfunción renal en el postoperatorio de cirugía de la vía biliar. Se ha comprobado que el pretratamiento oral con deoxicolato de sodio previene tanto la endotoxemia como la elevación de la creatinina en el postoperatorio.

Las células de Paneth del intestino y del páncreas segregan defensinas, péptidos de menos de 100 aminoácidos con gran afinidad por las membranas de las bacterias y con potente actividad antibacteriana, que podrían intervenir en el control de la población bacteriana intestinal, sobre todo en la profundidad de las criptas y en las áreas cercanas a la superficie epitelial.

Por otra parte, las proteasas pancreáticas, al degradar las proteínas a péptidos y aminoácidos, reducen la antigenicidad del contenido intestinal.

La motilidad del intestino delgado. La motilidad es probablemente el factor de control más importante del desarrollo bacteriano en el intestino delgado. Durante los períodos interdigestivos, en que el intestino delgado no tiene nutrientes en su luz, tiene lugar un patrón motor con cuatro fases sucesivas. Durante la fase III, la de mayor actividad, se producen con-

tracciones propulsivas rápidas que se inician en un marcapaso gástrico y recorren en dirección oroanal todo el intestino delgado, enviando su contenido residual al ciego.

La flora bacteriana indígena. Las bacterias que normalmente residen en el intestino pertenecen a más de quinientas especies y constituyen un factor fundamental en el control de la instalación y desarrollo de gérmenes patógenos o potencialmente patógenos. La inhibición de la flora, en especial de la anaerobia, con el uso de antibióticos, favorece la instalación de enteropatógenos, reduce la capacidad del huésped para deshacerse de los mismos y, experimentalmente, incrementa la translocación bacteriana. En los animales de experimentación, una dosis de antibiótico alcanza para inducir translocación bacteriana.

Los mecanismos involucrados en esta defensa de la estabilidad ecológica del intestino son complejos y no del todo conocidos, sin embargo se acepta que algunos factores importantes son: 1) la competencia por los sustratos disponibles, 2) la producción bacteriana de sustancias inhibitorias del crecimiento de otras bacterias, tales como colicinas y ácidos grasos de cadena corta, 3) el condicionamiento por la flora residente de factores luminales tales como la pO_2 , el pH y el potencial *redox*, 4) la transferencia de resistencia antibiótica, y 5) la síntesis intestinal de factores de crecimiento bacteriano.

La barrera epitelial

Las células epiteliales de la mucosa intestinal, dispuestas en empalizada y recubiertas por una capa de mucus e inmunoglobulinas, constituyen el componente esencial que separa la luz del medio interno. Las células se encuentran unidas entre sí por moléculas de adhesión y por los complejos de unión vinculados al citoesqueleto, que regulan activamente la permeabilidad intercelular a los diferentes solutos. El epitelio tiene además capacidad de expresar moléculas presentadoras de antígenos a los linfocitos de la mucosa. Por otra parte, las mismas células epiteliales son las encargadas de sintetizar la pieza secretoria necesaria para el transporte hacia la luz de la IgA secretora sintetizada por los plasmocitos del subepitelio e intervienen activamente en la iniciación de la respuesta inflamatoria local secretando interleuquina 8, una potente señal quimiotáctica para los neutrófilos, ante la presencia de toxinas o la penetración bacteriana en la membrana epitelial. Es importante destacar que en diferentes condiciones de injuria pueden ocurrir cambios en la permeabilidad, e incluso translocación bacteriana, sin que sea posible demostrar alteraciones estructurales visibles de la barrera epitelial.

El epitelio está sujeto a un rápido recambio celular, renovándose totalmente en condiciones normales en cuatro a seis días en el intestino delgado y en tres a cinco días en el colon. Esta renovación se adecua permanentemente a la demanda funcional. Disminuye con el desuso y aumenta con el incremento de la estimulación trófica o en forma compensadora a una pérdida incrementada de células epiteliales, secundaria a diferentes tipos de injuria de la mucosa. La desnutrición o las carencias de factores esenciales para la reproducción celular, tales como el zinc, el ácido fólico o la vitamina B12, reducen la capacidad trófica y/o la respuesta reproductiva compensadora a la injuria mucosal.

La vitalidad de la barrera mucosa depende de un adecuado flujo vascular. El flujo sanguíneo esplácnico sufre variaciones considerables tanto en situaciones fisiológicas como patológicas. Normalmente recibe alrededor del 25% del gasto cardiaco y extrae sólo un 15 a 20% del oxígeno

disponible. En reposo el flujo sanguíneo intestinal por unidad de peso es 10 veces mayor que el del músculo esquelético, y la mitad que el del cerebro o el corazón. Dicho flujo no es igual en todas las porciones del tracto digestivo ya que, por ejemplo, en condiciones de reposo el duodeno recibe el doble que el colon. Asimismo, la distribución del flujo no es pareja dentro de la pared intestinal de un determinado segmento, pues la proporción entre la mucosa-submucosa y la muscular es de 75% y 25% respectivamente, atendiendo a la mayor demanda metabólica de la mucosa en relación con los procesos de absorción, secreción, continuo recambio, etcétera.

El flujo esplácnico está regulado por diferentes factores y estructuras: 1) el endotelio vascular modula el flujo de las arteriolas y vénulas a través de la liberación de agentes vasoconstrictores, como endotelina e interleuquinas, y de agentes vasodilatadores como el óxido nítrico, bradiquinina y prostaciclina actuando en forma paracrina, 2) el sistema nervioso autónomo regula el flujo esplácnico a través de sus cuatro estructuras: el simpático, el parasimpático, el sensorial primario y el sistema nervioso entérico; todas tienen terminaciones neuronales que liberan neurotransmisores a nivel de la pared muscular de las arteriolas, 3) factores circulantes tales como la gastrina, la CCK o el VIP tienen acción vasodilatadora. Por el contrario la angiotensina II, elevada por ejemplo durante la insuficiencia cardiaca congestiva, tiene una acción vasoconstrictora, al tiempo que prolonga la acción de la epinefrina sobre las arteriolas lo cual reduce aún más el flujo visceral, 4) factores metabólicos locales protegen a la mucosa del daño por isquemia. Tanto la prostaciclina como el óxido nítrico son potentes vasodilatadores que ejercen un efecto citoprotector, aumentando la circulación mucosal a través de la relajación de las arteriolas.

Durante la digestión y absorción de alimentos, el flujo sanguíneo intestinal aumenta entre dos y tres veces. Dicho aumento se encuentra mediado por estímulos hormonales (gastrina, colecistoquinina y secretina) y por el sistema nervioso autónomo. Contrariamente, durante el ejercicio intenso el flujo esplácnico se reduce hasta en un 80%, lo cual se contrarresta con un incremento de la extracción de oxígeno, manteniéndose así la función metabólica del tubo digestivo.

La barrera posepitelial

Cuando una determinada noxa, luego de atravesar la barrera epitelial, alcanza el subepitelio, podrá ser destruida parcial o totalmente por las células con capacidad macrofágica, podrá ser procesada o no por el sistema inmunológico, y eventualmente podrá alcanzar el torrente sanguíneo, la linfa y/o el peritoneo.

Observaciones basadas en las características fenotípicas, demuestran que las células inmunológicas del intestino en la mucosa y submucosa presentan mayor capacidad de activación que las de la sangre periférica, con mayor producción de citoquinas y capacidad efectora.

La respuesta del sistema inmunológico local a un determinado antígeno es compleja y variable. La mayor parte de los antígenos habituales inducen una inhibición de la respuesta inmunológica sistémica, humoral y celular, lo que se conoce con el término de tolerancia oral. Al mismo tiempo que se genera la inhibición de la respuesta sistémica se induce la secreción de la IgA secretora específica con el fin de excluir en la luz a los antígenos en cuestión. Sin embargo, variando la dosis o el tipo de antígeno, por lo general en condiciones no habituales, es posible inducir intolerancia inmunológica

sistémica. Se interpreta que la tolerancia oral evita conflictos inmunológicos innecesarios con antígenos habituales de la luz intestinal, lo cual reduce la posibilidad de daño local, manteniendo la integridad estructural y funcional de la mucosa intestinal.

El estado normal del intestino es el de una inflamación controlada en presencia de supresión de la respuesta inmunológica sistémica a los antígenos habituales. Este estado de "inflamación fisiológica" determina que la mucosa intestinal contenga una enorme masa de células inflamatorias e inmunológicas capaces de producir mediadores de inflamación y reguladores de la inmunidad. En situaciones de falla de las barreras preepitelial o epitelial, una entrada masiva de antígenos, microorganismos, toxinas u otros inflamógenos puede desencadenar mecanismos de inflamación e intolerancia inmunológica, con graves consecuencias tanto locales como sistémicas, probablemente aun cuando la noxa en cuestión sea destruida o neutralizada en la misma mucosa intestinal.

Más allá del intestino, los macrófagos tisulares del hígado y del pulmón cumplen un rol importante como segunda barrera, eliminando bacterias o toxinas que hayan alcanzado la circulación portal o sistémica, respectivamente. Sin embargo, se ha argumentado que, en condiciones patológicas, su estimulación excesiva podría liberar citoquinas, contribuyendo también a la génesis de la respuesta inflamatoria local y sistémica.

EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN DE BARRERA INTESTINAL EN EL PACIENTE CRÍTICO

La observación microscópica del intestino en autopsias de pacientes fallecidos durante una enfermedad crítica, brindó las primeras evidencias sobre la alta frecuencia de lesiones con necrosis de la mucosa en este tipo de enfermos. La existencia de lesiones con diferentes grados de evolución y reparación demostraba que muchas de ellas no eran tan sólo eventos finales ocurridos en la fase terminal de la enfermedad.

Más adelante, la demostración de endotoxemia en pacientes sin foco de sepsis a Gram negativos fue interpretada por diferentes autores como originada en una falla de la barrera intestinal. La endotoxemia de origen intestinal fue descrita en numerosas situaciones clínicas tales como isquemia intestinal, falla hepática, resección hepática con exclusión vascular, *by-pass* cardiopulmonar, donantes de órganos, etcétera.

La búsqueda de parámetros más exactos que describieran la función de la barrera y permitieran medir su eventual modulación llevó al desarrollo de técnicas de medición de la permeabilidad intestinal utilizando moléculas no digeribles y no transportadas por el enterocito, tales como EDTA-Cr51, lactulosa, manitol o diferentes polietilenglicoles. La medición de la excreción urinaria luego de su administración oral permite estimar la capacidad del intestino para excluir la absorción de la sustancia en cuestión. Utilizando un índice de permeabilidad dado por la medición conjunta de la absorción de la lactulosa y el manitol, se ha observado que en los pacientes críticos existe un aumento de la permeabilidad intestinal respecto a controles sanos. A pesar de que en el caso de los pacientes quemados el aumento de la permeabilidad se asoció con una mayor incidencia de infección, en la mayoría de los estudios realizados en otras enfermedades críticas la permeabilidad no se correlacionó con la existencia de infección, ni con la gravedad clínica, ni con las alteraciones histológicas a nivel de la biopsia duodenal. La permeabilidad medida por estos marcadores no necesariamente debe correlacionarse con la absorción

intestinal de macromoléculas o con la translocación bacteriana; sólo denotan una alteración estructural y funcional para la exclusión de esa determinada molécula.

Con el fin de estudiar las condiciones metabólicas de la mucosa se desarrolló la tonometría, la cual permite inferir el pH existente en la mucosa intestinal, llamado pH intramucoso (pHi). La medición del pHi permite reconocer alteraciones de la perfusión que no necesariamente se evidencian en los parámetros sistémicos y se la ha propuesto para guiar las medidas de resucitación hemodinámica.

LA TRANSLOCACIÓN BACTERIANA

Si bien el pasaje de bacterias desde el intestino hacia el medio interno fue descrito en modelos animales hace ya más de un siglo, su rol en el paciente crítico recién fue jerarquizado en las últimas décadas. Probablemente a ello contribuyó el desarrollo de modelos sencillos para su estudio en diferentes condiciones experimentales. En 1979, Berg y Gatlington acuñaron el nombre de translocación bacteriana, la que fue definida como el pasaje de bacterias viables desde el tubo digestivo a través del epitelio a la lámina propia, luego a los ganglios mesentéricos, y eventualmente a otros órganos más distantes. Esta definición fue luego extendida al pasaje no sólo de bacterias sino de sus productos tóxicos.

En los pacientes críticos, la falla multiorgánica (FMO) puede desarrollarse en una amplia gama de respuestas clínicas. Si bien se acepta que la disfunción intestinal ocurre tempranamente en el shock, el trauma y la sepsis, aún existen dudas en torno de la posible relación causal entre la injuria de la mucosa intestinal y la FMO. Si bien es difícil de afirmar categóricamente, actualmente se propone que la translocación de bacterias y/o sus toxinas induce, perpetúa o empeora el estado inflamatorio a través de la activación de células reactivas y de la liberación de sustancias pro y antiinflamatorias.

Múltiples factores actúan modulando la translocación bacteriana en los pacientes críticos. A continuación se analizan los más conocidos.

Sobrecrecimiento bacteriano luminal

El sobredesarrollo bacteriano luminal en el intestino delgado favorece la translocación. En el paciente crítico se han descrito diferentes factores capaces de condicionar sobrecrecimiento bacteriano. Entre ellos se mencionan: 1) el bloqueo de la secreción ácida, el cual ha sido asociado a una mayor incidencia de diarrea y de neumonía, lo que obligó a revisar los criterios de indicación de los inhibidores de la secreción gástrica y a plantear su eventual sustitución por sucralfato, 2) la desnutrición y la desfuncionalización intestinal que reducen la secreción de IgA, tanto a nivel del intestino como de otras mucosas dependientes del tejido linfoideo asociado al intestino, 3) la obstrucción biliar o su derivación externa, 4) la disminución o ausencia de actividad motora en el intestino delgado por íleo, o la estasis intestinal secundaria a oclusión, suboclusión o drogas, y 5) las alteraciones en la calidad y cantidad de la flora bacteriana indígena, sobre todo la inhibición de los anaerobios, secundaria al uso de antibióticos y/o a la disminución del aporte de sustratos metabólicos específicos.

Falla de la barrera epitelial

En el paciente crítico la función de barrera de la mucosa intestinal puede verse alterada por múltiples mecanismos.

El trofismo de la mucosa intestinal. La atrofia de la mucosa intestinal ha sido invocada por numerosos autores como

un factor importante en la génesis de la falla de la barrera y, consecuentemente, diversas medidas terapéuticas se han dirigido a promover el trofismo de la mucosa con el fin de prevenir el daño intestinal. Sin embargo, en el intestino del hombre los cambios tróficos inducidos por el ayuno son menos evidentes que en los modelos animales y, por otra parte, existe poca correlación entre el grado de trofismo de la mucosa, la gravedad de la enfermedad de base y los cambios de la permeabilidad presuntamente relacionados con el funcionamiento de barrera y con la magnitud de la translocación bacteriana.

El daño intestinal por isquemia y reperfusión. La mayoría de los pacientes internados en unidades de cuidados intensivos con shock, trauma, quemadura o bacteriemia, presenta un importante compromiso hemodinámico capaz de repercutir negativamente sobre el intestino.

Existe suficiente evidencia experimental de que la isquemia y reperfusión de un órgano puede resultar en disfunción de otros órganos remotos, más aún en el caso del intestino. Los modelos de injuria térmica y trauma se acompañan frecuentemente de hipovolemia, posibilitando los fenómenos de isquemia y reperfusión. Durante el trauma térmico y el shock endotóxico se ha demostrado la disminución del flujo sanguíneo en la mucosa y submucosa del yeyuno, íleon y colon, mientras se mantenía preservado el flujo vascular en otros órganos de la economía. Cuando la presión de perfusión intestinal desciende, las arteriolas precapilares son las encargadas de mantener constante el flujo, inclusive ante variaciones de entre 80 y 160 mm de Hg. Sin embargo, en presencia de hipovolemia o shock cardiogénico, se produce una vasoconstricción generalizada del lecho esplácnico, que es dos a cinco veces mayor que la observada en la circulación sistémica. En modelos animales este vasoespasmo puede persistir aún luego de restablecida la volemia. Esta resistencia aumentada y persistente es mediada por un aumento del tono simpático y de hormonas vasoconstrictoras tales como la angiotensina II y la vasopresina. Por otra parte, la particular arquitectura de la circulación de las vellosidades de la mucosa intestinal, con vasos perpendiculares a la superficie, la hacen especialmente proclive a que, durante los períodos de bajo flujo, se produzcan fenómenos de contracorriente que incrementan la isquemia de las capas más superficiales. En este sentido, la parte superficial de la mucosa intestinal es la primera en presentar signos de disfunción y alteraciones morfológicas durante la isquemia. Quizás este y otros mecanismos de redistribución del flujo vascular expliquen algunas de las alteraciones metabólicas que se observan en la mucosa de animales sujetos a hemorragia e hipotensión. En este sentido, los autores han descrito que, en perros sometidos a hemorragia experimental, la disminución de la DO_2 mesentérica, aún sin modificarse el VO_2 , produce cambios metabólicos del intestino tales como disminución del pH intramucoso (pHi) e incremento de la producción de ácido láctico.

Al daño secundario a la isquemia se agrega, en caso de mejorar la circulación local, el producido por la reperfusión, el cual depende de la generación de radicales libres de oxígeno. Dependiendo del tipo y tiempo de isquemia, el daño por reperfusión puede ser aún mayor que el producido por la isquemia. La producción de radicales libres del oxígeno incrementa las alteraciones de la microcirculación, induce mayor daño endotelial, y recluta y activa leucocitos con generación de más mediadores de injuria. Por otra parte, la hipoxia, la acidosis, la falla metabólica de las células epiteliales, la generación de determinadas citoquinas (inter-

leuquinas, TNF) y de radicales libres, la producción excesiva de óxido nítrico y las alteraciones de la secreción de factores defensivos, aumentan la permeabilidad intestinal a toxinas, bacterias y otros inflamógenos lumbales, lo cual a su vez agrava aún más el daño local y eventualmente sistémico.

Alternativamente, los procesos de isquemia y reperfusión pueden activar primariamente el endotelio de la mucosa intestinal, el cual inicia un proceso inflamatorio local, alterando secundariamente al epitelio intestinal y finalmente a la barrera mucosa.

El daño intestinal durante la sepsis. En la sepsis los fenómenos vasculares del intestino son más complejos. En el shock séptico las células endoteliales son el blanco de citoquinas (principalmente factor de necrosis tumoral e interleukina-1), lo cual induce fenómenos procoagulantes y proinflamatorios que finalizan en hiperpermeabilidad vascular, adhesión leucocitaria, trombosis, y vasoplejía, todo lo cual altera la perfusión de la mucosa.

Otros mecanismos de daño de la mucosa intestinal. En los pacientes críticos existen frecuentemente otras circunstancias capaces de dañar la barrera mucosa. La ventilación mecánica con presión positiva al final de la espiración (PEEP) aumenta la presión auricular derecha, oponiéndose al retorno venoso, lo cual produce una disminución proporcional del flujo cardíaco y mesentérico. Por otra parte, en situaciones de aumento de la presión intrabdominal también puede verse reducida la perfusión intestinal, lo que se describe con el nombre de síndrome compartimental abdominal.

Durante la cirugía con *by-pass* extracorpóreo, existen evidencias de caída del pHi, con daño de la barrera y endotoxemia de origen intestinal. Si bien la causa de la disfunción intestinal no es clara, se ha sugerido que el flujo no pulsátil y la activación de factores inflamógenos por el circuito podrían ser los responsables.

Es probable que otras injurias tales como el dolor intenso, la hipotermia o las quemaduras puedan también alterar el flujo esplácnico en forma refleja a través del sistema nervioso autónomo.

El uso de drogas vasoactivas tales como la adrenalina o la digital, que disminuyen la perfusión intestinal, puede inducir o incrementar el daño intestinal.

Los antiinflamatorios no esteroideos aumentan la permeabilidad intestinal a diferentes moléculas de prueba, y a dosis altas son capaces de generar daño intestinal severo. Sin embargo, y a pesar de su frecuente utilización, su impacto en el enfermo crítico sobre el intestino y la función de barrera no ha sido aún dilucidado.

Experimentalmente, el óxido nítrico mantiene el flujo y la integridad vascular en el territorio esplácnico, sin embargo la hiperproducción de óxido nítrico también puede ser causa de injuria de la mucosa dilatando las uniones estrechas entre los enterocitos, alterando la función de la barrera. Actualmente se investiga en forma activa el papel del óxido nítrico en la sepsis y sus efectos sobre la microcirculación visceral, así como la posibilidad del uso terapéutico de los inhibidores de su producción.

DISFUNCIÓN DEL TRACTO GASTROINTESTINAL EN EL POSOPERATORIO

Luego de la cirugía, es frecuente la disfunción del tracto gastrointestinal (DTGIP), asociándose con malestar del paciente, morbilidad, disminución de la sobrevida y prolongación del tiempo de internación. En general, las complicaciones postoperatorias pueden ser definidas por la severidad (mayor o menor), tiempo de instalación (in-

mediato o retardado) y duración (horas, días o semanas). En la Tabla 45/1 se muestra un esquema para clasificar la DTGIP. De estas, las náuseas y vómitos constituyen una complicación muy común. Para los propósitos del presente artículo, se analizarán las DTGIP persistentes, incluyendo la intolerancia a la nutrición enteral. Estas disfunciones cubren un amplio espectro que oscila entre las náuseas y vómitos persistentes hasta el íleo, la disfunción multiorgánica y eventualmente la muerte.

El íleo o parálisis intestinal se ha considerado una consecuencia prácticamente inevitable de la cirugía intestinal. El mismo se produce como consecuencia de un retardo no obstructivo de los movimientos coordinados del tracto gastrointestinal, y resulta en la acumulación de gas y fluido en la luz intestinal, distensión abdominal, dolor, náuseas y vómitos. El íleo es una enfermedad relativamente mal definida, y el diagnóstico cubre un espectro de signos clínicos, incluyendo la distensión abdominal, la falta de ruidos intestinales, y el retardo en la eliminación de gases y materia fecal. Muchas series refieren una incidencia de íleo postoperatorio de hasta el 90%. Publicaciones recientes, sin embargo, tienden a establecer una diferencia en el grado de motilidad intestinal, admitiendo que si bien la paresia o parálisis es frecuente que afecte al estómago y al intestino grueso, el intestino delgado habitualmente retoma su motilidad en el postoperatorio inmediato.

La patogénesis del íleo postoperatorio es multifactorial. Las actividades motoras y secretoras del aparato digestivo están controladas por un amplio rango de sistemas neurales y hormonales. Muchas de estas actividades están controladas por reflejos locales iniciados por una serie de estímulos luminales, tales como la distensión, osmolaridad, pH y la concentración de productos digestivos específicos. Estos estímulos actúan sobre receptores de la pared intestinal desencadenando reflejos que influyen a la musculatura lisa y a las glándulas endocrinas y exocrinas. El control neural puede ser excitatorio o inhibitorio, local o central, y parasimpático o simpático.

Como ya se adelantó, múltiples factores pueden ser responsables de la DTGIP. Es intuitivo que dicha disfunción puede ser consecuencia de la manipulación del intestino. La manipulación puede influenciar las señales neuronales y neurohumorales que por vía local y central alteran la motilidad intestinal. Por otra parte, estudios en animales y humanos han demostrado que prácticamente cualquier estímulo proinflamatorio (trauma, hipoxia, isquemia-reperusión, infección y otros) pueden producir disfunción intestinal. Todas las drogas analgésicas y anestésicas tienen la posibilidad de

producir DTGIP. Los opioideos tienen efectos directos e indirectos sobre la motilidad intestinal, produciendo disminución de dicha motilidad y constipación. Otras drogas tienen el potencial de alterar la motilidad intestinal, ya sea en forma directa o indirecta.

En modelos animales y en el humano se han descrito episodios de alteración de la perfusión del tracto gastrointestinal durante la cirugía. Existe una fuerte asociación entre la hipercarbia luminal, sugestiva de hipoperfusión intestinal, y la disfunción postoperatoria, incluyendo DTGIP. El aparato gastrointestinal es particularmente sensible a la reducción del volumen sanguíneo circulante. Si bien se ha demostrado que la administración de un adecuado reemplazo de volemia contribuye a evitar el daño por hipoperfusión, también se ha comprobado que el exceso de aporte hídrico puede ser desfavorable para la función intestinal. Del mismo modo que la sobrecarga de fluidos produce edema periférico, puede producir edema en el territorio esplácnico, resultando en un aumento de la presión abdominal, ascitis e incluso síndrome compartimental abdominal. Ello puede conducir a una disminución en el flujo sanguíneo mesentérico y una mayor exacerbación del proceso, produciendo íleo u obstrucción funcional de las anastomosis, aumento de la permeabilidad intestinal, fallo intestinal e incluso dehiscencia de las anastomosis. Lobo y col. han propuesto una secuencia para explicar el deterioro de la función gastrointestinal en pacientes con exceso de agua y sal en el postoperatorio (Fig. 45/1). Teniendo en cuenta los conceptos anteriores, los autores concluyen que evitando la sobrecarga fluida en el periodo postoperatorio se obtiene una mejor evolución clínica y un retorno más rápido de la función gastrointestinal.

Se han propuesto distintas medidas para tratar o evitar el DTGIP. Se acepta generalmente que una manipulación cuidadosa del tracto gastrointestinal se asocia con menos íleo postoperatorio. Gran parte de esta evidencia surge de estudios que han comparado la cirugía laparoscópica con la cirugía abierta. Sin embargo, es difícil determinar que los beneficios de la cirugía laparoscópica resultan directamente de una disminución de la manipulación intestinal. La colocación de sonda nasogástrica como medida preventiva para reducir o evitar la incidencia de DTGIP no está indicada de rutina. Un metaanálisis concluye que por cada paciente al que se le

Tabla 45/1. Esquema de clasificación de la disfunción gastrointestinal en el postoperatorio.

Clasificación	Definición
Comienzo	
Inmediato	<6 horas
Precoz	7-48 horas
Tardío	2-7 días
Duración	
Transitoria	<72 horas
Persistente	>72 horas
Severidad	
Menor	Tolerancia a una dieta enteral adecuada
Moderada	Intolerancia a una dieta enteral adecuada
Severa	Manifestaciones sistémicas/prolongación de la estadía hospitalaria/riesgo de vida

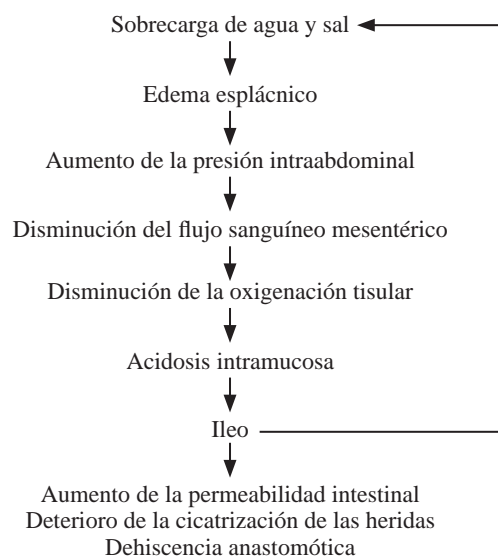


Fig. 45/1. Hipótesis para explicar los efectos de la sobrecarga de agua y sal sobre la función gastrointestinal.

coloca una sonda nasogástrica, 20 podrían no requerirla. El empleo de una técnica anestésica local o regional evitando la anestesia general se asocia con una reducida incidencia de DTGIP. Numerosos estudios demuestran una reducida duración del íleo con la anestesia epidural y local en comparación con la anestesia general.

Se han utilizado numerosas estrategias farmacológicas para el tratamiento del DTGIP. El uso de drogas para estimular los movimientos intestinales en el periodo postoperatorio, sin embargo, no ha brindado resultados concluyentes. Una revisión de la probable patogénesis del DTGIP establece el carácter multifactorial del mismo, por lo que ninguna droga aislada podría resolver todos los caminos fisiopatológicos que conducen a este trastorno.

La mayoría, pero no todos los estudios sobre el empleo de nutrición enteral precoz sugieren que la misma se asocia con un retorno más rápido de la función gastrointestinal, independientemente del sitio de la cirugía. La nutrición precoz también se asocia con una mejoría de la evolución en términos de reducción de la morbilidad y duración de la estadía hospitalaria. Si bien no hay estudios concluyentes sobre este tema, no existe justificación para evitar la administración de nutrientes por vía enteral en la etapa precoz del postoperatorio.

TRASTORNOS DE LA MOTILIDAD INTESTINAL EN EL PACIENTE CRÍTICO

En las unidades de terapia intensiva se observan dos escenarios en los cuales los pacientes desarrollan trastornos de la motilidad gastrointestinal: aquellos que desarrollan parálisis gastrointestinal en el periodo inmediatamente postoperatorio, analizados en el párrafo anterior, y los pacientes críticos que sufren de desordenes de la motilidad gastrointestinal no relacionados con la cirugía sobre el aparato digestivo.

La ocurrencia de trastornos de la motilidad gastrointestinal en los pacientes críticos es bien conocida. Se reconocen dificultades en el vaciamiento gástrico en el 50% de los pacientes ventilados mecánicamente y en el 80% de los pacientes con aumento de la presión intracraneal luego del trauma de cráneo. Estos disturbios se asocian con considerable disconfort para el paciente (nauseas, vómitos, flatulencia) y con un aumento de la incidencia de complicaciones: neumonía asociada al ventilador, infecciones, traslocación bacteriana y dificultades para la alimentación.

Los disturbios de la motilidad intestinal difieren en su aparición clínica y localización. Pueden afectar el estómago, intestino delgado y colon, en forma separada o en combinación. Estos trastornos son una complicación común en pacientes que sufren de inestabilidad hemodinámica, falla orgánica múltiple, hipertensión intraabdominal y síndrome compartimental abdominal. Por otra parte, los trastornos de la motilidad *per se* pueden causar las comorbilidades citadas. El síndrome compartimental abdominal, por ejemplo, se asocia con isquemia intestinal y puede producir falla multiorgánica e íleo. Por otra parte, el íleo y la dilatación intestinal con aumento de la presión intraluminal producen isquemia de la pared intestinal, hipertensión intraabdominal y síndrome compartimental abdominal. Independientemente de cual sea el mecanismo que inicie el círculo vicioso, los trastornos de la motilidad en estos pacientes se asocian con una elevada morbilidad y mortalidad.

Se debe tener presente que muchas de las drogas utilizadas en terapia intensiva, incluyendo los analgésicos y las drogas vasoactivas contribuyen significativamente al origen y la persistencia de los disturbios de motilidad en los pacientes críticos. En este sentido, los opiáceos y las catecolaminas se asocian con

parésia o parálisis intestinal que pueden ser persistentes.

En el colon de los pacientes críticos una variante del disturbio de la motilidad es la pseudo-obstrucción colónica aguda o síndrome de Ogilvie. Los síntomas clínicos incluyen disconfort abdominal y distensión. Se debe tener en cuenta que hasta el 41% de estos pacientes presentan expulsión de gases y materia fecal, e incluso diarrea. La radiografía de abdomen muestra una dilatación difusa del colon con demarcación normal de la mucosa y aústras, y una pared colónica fina, en contraste con la colitis tóxica, con escasa dilatación del intestino delgado. En ocasiones se asocia con parálisis gástrica. La pseudo-obstrucción colónica aguda es frecuente en enfermedades tales como la isquemia intestinal o la inflamación local o sistémica. La mortalidad es alta, pero depende más de la condición de base que de la patología colónica propiamente dicha. El riesgo de perforación es de aproximadamente 3%; los factores de riesgo para la perforación incluyen el diámetro cecal, la edad avanzada y la duración de la distensión. El diámetro del colon debe ser monitorizado diariamente con radiografías directas. Cuando el diámetro del intestino es mayor de 9 cm, se debe proceder a una descompresión colonoscópica para disminuir el riesgo de perforación.

Las opciones terapéuticas para los disturbios de la motilidad en los pacientes críticos incluyen el ajuste del desbalance electrolítico, el evitar la sobrehidratación, el empleo de nutrición enteral precoz, la reducción de las drogas utilizadas para analgosedación, y el empleo eventual de drogas proquinéticas, entre las que se incluyen la metoclopramida, la neostigmina, la eritromicina, el cisapride y el tegaserod. Se encuentran en estudio drogas antagonistas de los efectos de los opiáceos sobre la motilidad intestinal, tales como el avimopan y la metilnatrexona.

CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS EN LOS PACIENTES CRÍTICOS

Durante los últimos años se han realizado considerables esfuerzos para intentar modular la falla de la barrera intestinal o la magnitud de las consecuencias derivadas de dicha falla.

Aumento del flujo sanguíneo regional

El aumento del flujo sanguíneo del área hepatoesplácnica es el primer objetivo en la resucitación del tracto gastrointestinal. Se debe notar que dependiendo del estado fisiológico de base, la respuesta de la circulación regional puede diferir sustancialmente de la del volumen minuto cardíaco total. Por ejemplo, la infección y la sepsis inducen un aumento del VMC que se asocia con un aumento paralelo en los flujos regionales. Sin embargo, este aumento de los flujos regionales no necesariamente se condice con la demanda de oxígeno, que puede resultar en un aumento de la extracción regional, y en consecuencia, en un aumento del gradiente venoarterial de oxígeno, pudiendo esto ser utilizado como un parámetro diagnóstico para indicar si existe una dependencia del consumo en función del aporte. En la Tabla 45/2 se indican una serie de medidas destinadas a mejorar la circulación y la nutrición esplácnica en el paciente crítico.

Empleo de alimentación enteral

La observación experimental de Mochizuki y col., publicada en 1984, de que la alimentación enteral precoz abolía la respuesta hipermetabólica y reducía los niveles de mediadores en animales sometidos a injuria térmica, mostró por primera vez que la ruta de infusión y el tiempo hasta la iniciación de la nutrición pueden ser cruciales en la modulación de la

Tabla 45/2. Terapias dirigidas a mejorar la circulación y nutrición esplácnica en el paciente crítico.

- Aumento del flujo esplácnico y la oxigenación:
Fluidos, agentes inotrópicos con propiedades vasodilatadores esplácnicos, anestesia epidural
- Soporte nutricional metabólico:
Ruta enteral, glutamina, arginina, ácidos grasos poliinsaturados, elementos en traza
- Antioxidantes:
N-acetilcisteína, vitaminas
- Prostaciclina o análogos estables

respuesta a la injuria. En este revelador experimento ni la alimentación parenteral precoz ni la alimentación enteral tardía lograron el efecto moderador de la respuesta inducida por la alimentación enteral precoz.

No sólo la ruta de alimentación sino también la composición de la dieta parecen gravitar en el funcionamiento de la barrera. Numerosas experiencias en animales de laboratorio demuestran que la translocación bacteriana a los ganglios linfáticos aumenta significativamente al suplantar la dieta sólida habitual, rica en fibra, por dietas elementales o poliméricas sin fibra, y más aún si se efectúa alimentación parenteral exclusivamente. Resulta muy interesante que el agregado de ciertos tipos de fibra a las dietas líquidas enterales reduce considerablemente la translocación bacteriana, efecto que se suprime con la administración simultánea de somatostatina y se recrea con la administración de octapéptido de la CCK. Estas observaciones indican que, al menos en condiciones basales, el ayuno no parece ser la mejor situación para la barrera intestinal. Lo que es aún más llamativo es que la alimentación parenteral, y en menor medida las dietas elementales, aumentan la susceptibilidad a las infecciones virales respiratorias experimentales, lo cual demuestra que las manipulaciones de la dieta tienen un efecto inmunomodulador que va más allá del propio intestino.

Estas observaciones, sumadas al desarrollo de técnicas que facilitan la intubación del yeyuno, lo que minimiza el riesgo de broncoaspiración, llevaron a estudiar el efecto de la alimentación enteral precoz en pacientes con diferentes tipos de injuria. La mayor parte de las series publicadas en pacientes en diversas situaciones clínicas tales como quemaduras extensas, politrauma, trasplante hepático o postoperatorio de cirugía mayor, demuestran que la alimentación enteral precoz mejora la respuesta inmunológica, reduce la incidencia de infecciones, acorta el tiempo de internación y reduce los costos. Últimamente se han publicado series sugiriendo que la alimentación enteral podría incluso iniciarse precozmente en la pancreatitis aguda severa, una entidad en la que el ayuno fue tradicionalmente considerado como una de las bases fundamentales del tratamiento. Kalfarentzos y col. describen una menor incidencia de complicaciones sépticas y totales en pacientes con pancreatitis aguda severa, alimentados precozmente por vía enteral, sin observar efectos indeseables, y con un costo de sólo un tercio en comparación con los que recibieron alimentación parenteral.

Si bien la precocidad del inicio de la alimentación enteral parece ser importante, aún no se ha podido establecer con precisión a partir de qué momento el efecto protector disminuye. Para la mayoría de los protocolos de investigación clínica la alimentación enteral precoz se ha definido operativamente como la que se inicia dentro de las 36 horas de ocurrida la injuria. Sin embargo, en la práctica cotidiana

no siempre resulta posible o seguro para el paciente cumplir con este plazo tan estricto. Por otra parte, se debe tener presente que la alimentación enteral ha sido ocasionalmente asociada a necrosis intestinal, supuestamente secundaria a un aumento de la demanda metabólica del intestino en condiciones de mala perfusión intestinal. La aparición de distensión abdominal con deterioro del estado general debe alertar la posibilidad de este tipo de complicación.

El mecanismo por el cual la alimentación enteral precoz preserva la barrera intestinal y reduce la respuesta sistémica a la injuria no es totalmente claro. Se presume que este efecto podría explicarse a través de su capacidad para estimular las secreciones digestivas de mucus e inmunoglobulinas, de aumentar el flujo vascular esplácnico previniendo la isquemia, de mejorar el trofismo de la mucosa y/o de modificar a la flora reduciendo su capacidad de adherirse y penetrar la superficie epitelial. Tampoco se conoce la cantidad de nutrientes necesaria para lograr un efecto protector, pero se estima que probablemente no sea necesario alcanzar en la infusión los requerimientos metabólicos del paciente.

Aunque los efectos beneficiosos de la ruta enteral de nutrición no parecen discutibles, no está definitivamente aclarado el rol de la suplementación con nutrientes especiales. Con el fin de optimizar el efecto benéfico de la nutrición se han buscado fórmulas enriquecidas en determinados nutrientes considerados fundamentales para determinadas situaciones clínicas. Esta corriente dio origen a lo que se denomina la inmunonutrición y la farmaconutrición. Se han ensayado dietas enriquecidas en uno o varios nutrientes tales como glutamina, arginina, ácidos grasos omega 3, nucleótidos, etcétera. Dos metaanálisis recientes que revisaron 23 ensayos clínicos que incluyeron un total de 2.491 pacientes concluyen que esta estrategia nutricional reduce la estadía hospitalaria de los pacientes críticos, en particular luego de las intervenciones quirúrgicas, pero no influyen la mortalidad (Beale R. y col.; Heys S. y col.). En el caso particular de la glutamina, se ha confirmado que este compuesto sólo presenta efectos beneficiosos cuando se administra por vía parenteral.

En función de lo expuesto, la mayor parte de los autores sugieren que en el enfermo crítico la alimentación enteral sea iniciada lo antes posible, siempre que las condiciones clínicas lo permitan, reservando la alimentación parenteral para cuando la alimentación enteral esté contraindicada o resulte imposible su realización.

Otras medidas

Decontaminación intestinal selectiva. A pesar de que la decontaminación selectiva del tubo digestivo en pacientes críticos ha sido analizada en más de 50 estudios controlados, aún es materia de controversia. Si bien muchos de los estudios mostraron una reducción de las infecciones adquiridas en terapia intensiva, los beneficios parecen ser marginales, y no existe aún consenso global sobre su real utilidad. Por otra parte, el uso sistemático de antibióticos preocupa por sus posibles efectos sobre la ecología intestinal y la inducción de resistencias bacterianas.

Lavado intestinal. Ante la falla inminente o reciente de la barrera una posibilidad sería desalojar el contenido intestinal con el fin de reducir la carga luminal de bacterias y proinflamógenos luminales. En modelos animales de isquemia-reperfusión intestinal y de colitis experimental, el lavado de la luz intestinal demostró mejorar la respuesta intestinal y sistémica. Aplicando este fundamento, recientemente Alverdy y col. "lavaron" el intestino a través de una sonda yeyunal en pacientes con síndrome séptico severo,

utilizando altos volúmenes de una solución de polietilenglicol, observando una disminución de la respuesta febril y mejoría de las variables respiratorias. A pesar de que esta propuesta no deja de ser interesante, la observación fue realizada en muy pocos pacientes, la técnica impresiona como muy engorrosa, no libre de riesgo importante, y difícil de aplicar en la práctica clínica.

Secuestro intraluminal de endotoxinas. Diferentes experiencias en animales demuestran que la infusión luminal de sustancias con capacidad de unirse a las endotoxinas e inhibir su absorción, como es el caso de la colestieramina o la polimixina B, aminoran los efectos deletéreos locales y sistémicos en modelos de falla de la barrera intestinal.

Empleo de probióticos. La posibilidad de mejorar la respuesta intestinal a la injuria a través de la administración de microorganismos con menor capacidad de daño, y/o capaces de inhibir bacterias más agresivas (o sus productos) o de competir por los receptores de superficie, ha mostrado resultados alentadores en diferentes modelos experimentales y resultan una atractiva posibilidad de desarrollo futuro.

CONCLUSIONES

El intestino, con su luz cargada de antígenos, toxinas y microorganismos, contiene una enorme carga de noxas potenciales, contenidas por un complejo y sutil sistema de barrera. En el paciente crítico existen claras evidencias de falla de la barrera intestinal. La consecuente translocación de bacterias y toxinas desde su luz puede disparar mecanismos de daño local, en la propia mucosa intestinal y a distancia, induciendo, agravando o perpetuando la respuesta inflamatoria sistémica, la falla multiorgánica y la inmunodepresión.

Por el momento no es totalmente clara la importancia relativa de estos eventos en cada grupo de pacientes en particular, y es muy poco lo que sabemos sobre la ecología, la terapia nutricional y la farmacología de la barrera intestinal. Por otra parte, en los pacientes críticos se utilizan habitualmente drogas y procedimientos cuyos efectos sobre la barrera no han sido adecuadamente estudiados. Sin embargo, existe un cuerpo importante de evidencias experimentales y clínicas que sustentan que la modulación de la falla de la barrera intestinal puede ser de utilidad para el tratamiento. Seguramente un mejor conocimiento del papel del intestino en el paciente crítico permitirá entender la real significación de sus alteraciones, evaluar mejor a los pacientes, y optimizar la profilaxis y el tratamiento de la falla intestinal y sus graves consecuencias locales y sistémicas.

BIBLIOGRAFÍA

Alverdy J., Piano G.: Whole gut washout for severe sepsis: Review of technique and preliminary results. *Surgery* 121:89-1997

Bauer A., Schwarz N., Moore B.: Ileus in critical illness: mechanisms and management. *Curr Opin Crit Care* 8:152-2002

Beale R., Bryg D., Bihari D.: Immunonutrition in the critically ill: a systemic review of clinical outcome. *Crit Care Med* 27:2799-1999

Bengmark S., Gianotti L.: Nutritional support to prevent and treat multiple organ failure. *World J Surg* 20:474-1996

Beier-Holgersen R., Boesby S.: Influence of postoperative enteral nutrition on postsurgical infections. *Gut* 39:833-1996

Braga M., Vignali A., Gianotti L.: Immune and nutritional effects of early enteral nutrition after major abdominal operations. *Eur J Surg* 162:105-1996

Brandstrup B., Tonnesen H.: Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications. *Ann Surg* 238:641-2003

De-Souza D., Greene L.: Intestinal permeability and systemic infections in

critically ill patients: effect of glutamine. *Crit Care Med* 33:1125-2005

Fox A., Kripke S., De Paula J.: Effect of glutamine-supplemented enteral diet on methotrexate-induced enterocolitis. *JPEN* 12:325-1988

Frost P., Bihari D.: The route of nutritional support in the critically ill: physiological and economical considerations. *Nutrition* 13: 58S-1997

Fruhwald S., Holzer P., Metzler H.: Intestinal motility disturbances in intensive care patients: pathogenesis and clinical impact. *Intensive Care Med* 33:36-2007

Fukatsu K., Sakamoto S., Hara E.: Gut ischemia-reperfusion affects gut mucosal immunity: a possible mechanism for infectious complications after severe surgical insults. *Crit Care Med* 34:182-2006

Chiarelli A., Enzi G., Casadei A.: Very early nutrition supplementation in burned patients. *Am J Clin Nutr* 51:1035-1990

Cholley B., Payen D.: Regulation of Gut Perfusion. En: J. Rombeau y J. Takala (Edit.). *Gut Dysfunction in Critical Illness* Springer-Verlag, Berlin. 1997

Clark J., Coopersmith C.: Intestinal crosstalk: a new paradigm for understanding the gut as the "motor" of critical illness. *Shock* 28:384-2007

Gianotti L., Nelson J., Alexander J.: Post injury hypermetabolic response and magnitude of translocation: prevention by early enteral nutrition. *Nutrition* 10:225-1994

Gutierrez G., Palizas F., Doglio G., y col.: Gastric intramucosal pH as a therapeutic index of oxygenation in critically ill patients. *Lancet* 339: 195-1992

Groeneveld A.: Gastrointestinal exocrine failure in critical illness. En J. Rombeau y J. Takala (Edit.). *Gut Dysfunction in Critical Illness*. Springer-Verlag. Berlin 1997

Hamaoui E., Lefkowitz R., Olender L.: Enteral nutrition in the early postoperative period: a new semi-elemental formula versus total parenteral nutrition. *JPEN* 14:501-1990

Harrison L., Hochwald S., Heslin M.: Early postoperative enteral nutrition improves peripheral protein kinetics in upper gastrointestinal cancer patients undergoing complete resection: a randomized trial. *JPEN* 21:202-1997

Hasse J., Blue L., Liepa G.: Early enteral nutrition support in patients undergoing liver transplantation. *JPEN* 19:437-1995

Heslin M., Latkany L., Leung D.: A prospective, randomized trial of early enteral feeding after resection of upper gastrointestinal malignancy. *Ann Surg* 226:567-1997

Heys S., Walker L., Smith I.: Enteral nutritional supplementation with key nutrients in patients with critical illness and cancer: a meta-analysis of randomised controlled clinical trials. *Ann Surg* 229:467-1999

Houdijk A., Rijnsburger E., Jansen J.: Randomized trial of glutamine-enriched enteral nutrition on infectious morbidity in patients with multiple trauma. *Lancet* 352:772-1998

Houdijk A., Teerlink T., Bloemers F.: Gut endotoxin restriction prevents catabolic changes in glutamine metabolism after surgery in the bile duct-ligated rat. *Ann Surg* 225:391-1997

Kalfarentzos F., Kehagias J., Mead N.: Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis: results of a randomized prospective trial. *Br J Surg* 84:1665-1997

Kasravi F., Adawi D., Molin G.: Effect of oral supplementation of lactobacilli on bacterial translocation in acute liver injury induced by D-galactosamine. *J Hepatol* 26:417-1997

Kelly D., Wischmeyer P.: Role of L-glutamine in critical illness: new insights. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 6:217-2003

Kenler A., Swails W., Driscoll D.: Early enteral feeding in postsurgical cancer patients. Fish oil structured lipid-based polymeric formula versus a standard polymeric formula. *Ann Surg* 223:316-1996

Kripke S., Fox A., De Paula J.: Inhibition of TPN-associated intestinal mucosal atrophy with monoacetoacetin. *Surg Research* 44:436-1988

Kudsk K., Minard G., Croce M.: A randomized trial of isonitrogenous enteral diets after severe trauma. An immune-enhancing diet reduces septic complications. *Ann Surg* 224: 531-1996

- Kutayli Z., Domingo C., Steinberg S.: Intestinal failure. *Curr Opin Anaesthesiol* 18:123-2005
- Lemaire L., van Laschot J., Stoutenbeek C.: Bacterial translocation in multiple organ failure: cause or epiphenomenon still unproven. *Brit J Surg* 84:1340-1997
- Leaphart C., Tepas J. J.: The gut is a motor of organ system dysfunction. *Surgery* 141:563-2007
- Lobo D.: Fluid, electrolytes and nutrition: physiological and clinical aspects. *Proc Nutr Soc* 63:453-2004
- Long C., Nelson K., Di Rienzo D.: Glutamine supplementation of enteral nutrition: impact on whole body protein kinetics and glucose metabolism in critically ill patients. *JPEN* 19:470-1995
- Macafee D., Allison S., Lobo D.: Some interactions between gastrointestinal function and fluid and electrolyte homeostasis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 8:197-2005
- Marshall J.: Clinical markers of gastrointestinal dysfunction. En J. Rombeau y J. Takala (Edit.) *Gut dysfunction in critical illness*, Springer-Verlag, Berlin 1997
- Maynard N., Bihari D., Beale R.: Assessment of splanchnic oxygenation by gastric tonometry in patients with acute circulatory failure. *JAMA* 270: 1203-1992
- Minard G. y Kudsk K.: Nutritional support and infection: does the route matter? *World J Surg* 22; 213-1998
- Moore E. y Moore F.: Immediate enteral nutrition following multisystem trauma: a decade perspective. *J Am Coll Nutr* 10:633-1991
- Moore F., Feliciano D., Andrassy R.: Early enteral feeding, compared with parenteral, reduces postoperative septic complications. The results of a meta-analysis. *Ann Surg* 216:172-1992
- Moore S., Xue H., Attawaybi B.: Resuscitation-induced gut edema and intestinal dysfunction. *J Trauma* 58:264-2005
- Nakad A., Piessevaux H., Marot J.: Is early enteral nutrition in acute pancreatitis dangerous? About 20 patients fed by an endoscopically placed nasogastrojejunal tube. *Pancreas* 17:187-1998
- McClave S., Greene L., Snider H.: Comparison of the safety of early enteral vs. parenteral nutrition in mild acute pancreatitis. *JPEN* 21:14-1997
- McVay L.: Immunology of the Gut. En: J. Rombeau y J. Takala (Edit.): *Gut Dysfunction in Critical Illness*, Springer-Verlag, Berlin 1997
- Mochizuki H., Trocki O., Dominiononi L.: Mechanisms of prevention of postburn hypermetabolism and catabolism by early enteral feeding. *Ann Surg* 200:291-1984
- Mythen M.: Postoperative gastrointestinal tract dysfunction. *Anesth Analg* 100:196-2005
- Neligan P., Deutschman C., Maccioli G.: Early enteral nutrition. *Contemporary Crit Care* 2:May 2005
- Ramsay G., van Saene R.: Selective gut decontamination in intensive care and surgical practice: where are we? *World J Surg* 22:164-1998
- Sax H.: Early nutritional support in critical illness is important. *Crit Care Clin* 12:661-1996
- Sedman P., Macfie J., Sagar P.: The prevalence of gut translocation in humans. *Gastroenterology* 107: 643-1994
- Suchner U., Senftleben U., Eckart T.: Enteral versus parenteral nutrition: effects on gastrointestinal function and metabolism. *Nutrition* 12:13-1996
- Trager K., Radermacher P., Brinkmann A.: Gastrointestinal tract resuscitation in critically ill patients. *Curr Opin Nutr Metab Care* 4:131-2001
- Velez J., Lince L., Restrepo J.: Early enteral nutrition in gastrointestinal surgery: a pilot study. *Nutrition* 13:442-1997
- Watters J., Kirkpatrick S., Norris S.: Immediate postoperative enteral feeding results in impaired respiratory mechanics and decreased mobility. *Ann Surg* 226:369-1997
- Welsh F., Farmery S., MacLennan K.: Gut barrier function in malnourished patients. *Gut* 42:396-1998
- Wicks C., Somasundaram S., Bjarnason I.: Comparison of enteral feeding and total parenteral nutrition after liver transplantation. *Lancet* 344:837-1994

CAPÍTULO 46

Enfermedad inflamatoria intestinal

DRES. CARLOS LOVESIO Y JORGE CHIRIFE

CONCEPTO

La colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn constituyen las principales patologías incluidas dentro del concepto de enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Las mismas se caracterizan por un curso crónico con recaídas, requiriendo habitualmente múltiples intervenciones médicas y quirúrgicas.

La incidencia de la colitis ulcerosa es aproximadamente 10-20 casos nuevos por 100.000 por año, con una prevalencia descrita de 100 a 200 casos por 100.000 habitantes. La incidencia permanece estable. Existen marcadas diferencias entre distintos grupos étnicos, habiéndose descrito una elevada incidencia en los judíos asquenazí. La incidencia de la enfermedad de Crohn es de 5-10 casos nuevos por 100.000 por año, con una prevalencia de 150 a 200 casos por 100.000 habitantes. En contraste con la colitis ulcerosa, la incidencia de la enfermedad de Crohn está en aumento. Ambas enfermedades afectan a la gente joven, con un pico de incidencia entre las edades de 30 y 40 años. Ambas formas de enfermedad pueden ocurrir en adultos jóvenes, adolescentes y niños.

A pesar de su cronicidad, estas enfermedades pueden presentarse como una emergencia gastrointestinal que compromete la vida. La naturaleza de la emergencia varía, dependiendo del tipo de enfermedad de base y de la extensión y distribución anatómica del compromiso intestinal. En el presente capítulo se analizarán las emergencias asociadas con las enfermedades inflamatorias intestinales, que se incluyen en la Tabla 46/1, así como las complicaciones extraintestinales.

PATOGENESIS

La teoría prevalente es que la enfermedad inflamatoria intestinal es el resultado de una respuesta inmune anormal a desencadenantes ambientales en un huésped genéticamente susceptible. El colon y el intestino delgado normales presentan una población residente de linfocitos, macrófagos y células dendríticas que aumentan dramáticamente en la EII. Los aspectos a analizar son cómo el sistema inmunológico de la mucosa en el intestino puede mantener un estado controlado de inflamación en presencia de bacterias en la luz y cómo esta tolerancia se altera en pacientes con EII.

Tabla 46/1. Emergencias en enfermedades inflamatorias intestinales.

Complicación	Ocurrencia en:	
	Colitis ulcerosa	Enfermedad de Crohn
Hemorragia gastrointestinal severa	+	±
Peritonitis difusa	+	±
Abscesos intraabdominales	-	+
Megacolon tóxico	+	±
Abscesos perirectales	-	+
Obstrucción	-	+

La predisposición genética a la EII puede involucrar varios genes diferentes. Los desencadenantes ambientales no son sólo antígenos específicos, sino también caracteres moleculares asociados con agentes patógenos. Inmunológicamente, se propone que la inflamación en la EII es el producto de la disregulación de la respuesta de linfocitos T-CD4⁺ a antígenos bacterianos o a las moléculas asociadas en un huésped susceptible genéticamente. Las anomalías genéticas modifican las respuestas de inmunidad innata así como adaptativas y pueden diferir en la colitis ulcerosa y en la enfermedad de Crohn. La homeostasis normal de la mucosa involucra múltiples vías de inmunidad innata que son importantes para la defensa del huésped contra la invasión bacteriana. Las primeras dos anomalías genéticas reconocidas asociadas con la enfermedad de Crohn, *NOD2/CARD 15* y *OCTN*, están involucradas en el control de esta interfase. Recientemente se ha identificado la asociación entre las mutaciones en el gen *NOD2* del cromosoma 16 y un aumento de la susceptibilidad a la enfermedad de Crohn. El *NOD2* es una proteína intracelular y su expresión está restringida a los monocitos/macrófagos. El *NOD2* puede servir como un receptor intracelular para los lipopolisacáridos y otros productos bacterianos, transduciendo señales en los monocitos/macrófagos que producen la activación del NFκB y transcripción de genes regulatorios. Se han identificado tres mutaciones de este gen en el 25% de los pacientes con enfermedad de Crohn. Ello probablemente determine una respuesta inmune innata incompleta y una respuesta inflamatoria alterada de la inmunidad adaptativa.

El número de células T es dependiente de un balance entre la proliferación y la muerte celular programada o apoptosis. En la enfermedad de Crohn existe un desbalance a favor de la proliferación de las células efectoras y una falta o disminución de la apoptosis. La sobreproliferación de células T específicas de antígenos bacterianos capaces de producir inflamación también puede desempeñar un rol. Estas células están presentes en alrededor de la mitad de los pacientes con enfermedad de Crohn y pueden contribuir a la característica inflamación no controlada que define la enfermedad.

Se debe tener en cuenta que al momento actual no es claro cual de las anomalías que inducen enfermedad en los modelos animales son relevantes en la EII en el hombre. En la enfermedad de Crohn, las células T que producen interferon γ, y en la colitis ulcerosa, las células T que producen interleuquina 4 y las células natural killer que producen interleuquina 13 contribuyen a la inflamación de la mucosa. Las células T activadas son importantes tanto en el modelo animal como en la enfermedad en el hombre. Los diferentes modelos animales probablemente reflejen el espectro de EII en el hombre, debiendo correlacionarse las características que producen estados específicos de enfermedad en los animales con el amplio rango de enfermedad en el humano, de moderada a agresiva.

COLITIS ULCEROSA

La colitis ulcerosa es una enfermedad inflamatoria que presenta un curso crónico con recaídas, que afecta principalmente la mucosa y submucosa del colon. La presentación inicial involucra el recto, rectosigmoide o colon izquierdo en más del 75% de los casos. El compromiso de todo el colon se produce en el 25% de los casos en la presentación inicial, y el 5% se puede presentar como colitis fulminante o megacolon tóxico.

Los síntomas de la enfermedad incluyen diarrea con sangre, dolor abdominal tipo cólico y tenesmo. La severidad de los episodios en general se correlaciona con la extensión del compromiso colónico.

Colitis fulminante

La colitis fulminante es una forma severa de colitis, en la cual se comprometen las capas profundas de la pared colónica, y que se asocia con síntomas sistémicos. Puede complicarse con un megacolon tóxico o una perforación. En 1955, Truelove y col. describieron los criterios clínicos que sirven para definir la colitis ulcerosa severa (Tabla 46/2).

Los pacientes con colitis fulminante se presentan gravemente enfermos. Es habitual la historia de semanas de síntomas inespecíficos, pérdida de peso, diarreas o dolores abdominales. En la presentación, el paciente refiere múltiples episodios diarios de diarrea con sangre, tenesmo, y dolor abdominal. El examen físico muestra un paciente pálido, febril, taquicárdico e hipotenso. El abdomen está difusamente doloroso. La presencia de defensa abdominal, ausencia de ruidos hidroaéreos e hipertimpanismo debe alertar sobre la posibilidad de un megacolon tóxico con o sin perforación. Las anomalías de laboratorio incluyen alcalosis metabólica, anemia, disminución de la albúmina, aumento de la urea e hipokalemia. Es habitual la presencia de leucocitosis y elevación de la velocidad de eritrosedimentación (>40 mm/h).

Se debe realizar una radiografía de tórax y una radiografía de abdomen de frente y lateral en posición acostada, a fin de descartar la presencia de aire libre en la cavidad abdominal (Fig. 46/1). La radiografía puede mostrar pérdida de las austras colónicas; signo de impresión digital, representando edema de la pared intestinal; e inflamación o dilatación, más prominente en el colon transversal (Fig. 46/2). En algunos casos se reconoce gas en la pared colónica (*pneumatosis coli*).

El manejo de la colitis fulminante requiere de una terapéutica rápida y agresiva debido a que las complicaciones pueden ser fatales. A la admisión, el paciente debe ser resucitado con fluidos intravenosos y se deben corregir las anomalías electrolíticas. Se deben realizar radiografías del abdomen y cultivos de materia fecal. Se debe excluir una infección entérica analizándose la materia fecal para salmonella, shigella, campylobacter, *Escherichia coli* 0157:H7,

Tabla 46/2. Criterios para la evaluación de la severidad de la colitis ulcerosa.

	Leve	Moderada	Grave
Nº de deposiciones	< 4/día	4-6/día	>6/día
	Sangre mínima	Sangre	Sangre
Fiebre	No	+/-	>38,5°C
Pulso	<90/min	>90 pero <100/min	>100/min
Hemoglobina	12-14 g/L	10-14 g/L	<10 g/L
Eritrosedimentación	<10 mm/hora	>10 pero < 30 mm/hora	> 30 mm/hora
Albúmina	>3,5 g/dl	3,0-3,5 g/dl	< 3,0 g/dl

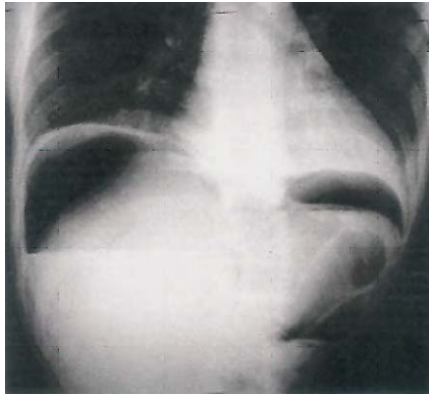


Fig. 46/1. Radiografía de pie en paciente con megacolon tóxico presentando aire debajo del diafragma por perforación intestinal.

huevos y parásitos. Se han descrito casos de infección por citomegalovirus como desencadenantes de exacerbaciones de la colitis ulcerosa. Durante la hospitalización, se deben realizar repetidos estudios para descartar la infección por *Clostridium difficile*, en especial en pacientes que deterioran su curso clínico.

El paso inmediato es una rectoscopia rígida hasta el nivel de 10 cm. Este procedimiento confirma el diagnóstico y puede ayudar a eliminar la posibilidad de la colitis pseudomembranosa (Fig. 46/3). La rectosigmoidoscopia con equipo de fibra óptica puede ser realizada, pero evitando la insuflación, ya que la misma puede producir una perforación.

El paciente debe ser colocado en ayuno, y si existen evidencias de desnutrición, se iniciará nutrición parenteral. Se deben evitar los analgésicos narcóticos y los compuestos antidiarreicos, ya que pueden precipitar una parálisis progresiva del intestino con megacolon tóxico. Aunque los antibióticos de amplio espectro no han demostrado ser de beneficio en el tratamiento de la colitis ulcerosa, los mismos se deben administrar en preparación para la cirugía o si se sospecha una perforación. Se debe administrar heparina subcutánea en dosis profiláctica para evitar los fenómenos tromboembólicos.

El empleo de aminosalicilatos (azulfidine o similares) puede exacerbar la colitis y no deben ser iniciados en el contexto de una colitis severa. El tratamiento farmacológico de la colitis fulminante se basa en la administración de esteroides por vía sistémica. Los corticoides actúan inhibiendo varias vías inflamatorias: suprimiendo la transcripción de interleuquinas, induciendo el factor I γ B que estabiliza el complejo NF γ B, suprimiendo el metabolismo del ácido araquidónico y estimulando la apoptosis de los linfocitos en la lámina propia del intestino. Las dosis recomendadas de inicio son: hidrocortisona, 300-400 mg IV por día, en infusión continua o en bolo; prednisona, 20 mg IV cada ocho horas; o metilprednisolona, 60 mg IV por día. La adición de enemas con hidrocortisona o mesalamina puede mejorar la sintomatología. Los corticoides, independiente de la ruta de administración, deben ser continuados sólo por el tiempo necesario para controlar la actividad inflamatoria aguda, puesto que no se ha probado que el tratamiento crónico brinde beneficio ni en la colitis ulcerosa ni en la enfermedad de Crohn. Los esquemas de disminución de dosis no han sido definidos y en general se guían por la experiencia clínica.

Algunos pacientes presentan una respuesta rápida y adecuada a la terapéutica, permitiendo una conversión a altas dosis de esteroides por vía oral y reasunción de la dieta por esta

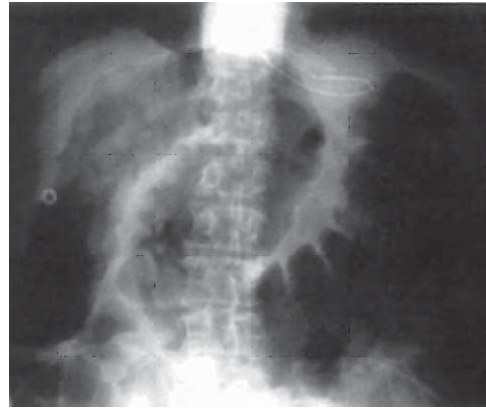


Fig. 46/2. Radiografía en posición supina en paciente con colitis ulcerosa complicada con megacolon tóxico. Marcada dilatación del colon transverso con pérdida de las aústras colónicas.

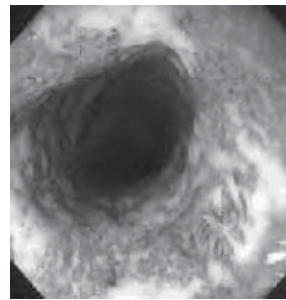


Fig. 46/3. Fibrocolonoscopia en paciente con colitis ulcerosa en actividad. Se observan las lesiones mucosas con hemorragias en napa.

vía. La mayoría de los pacientes mejoran pero permanecen enfermos, con frecuentes diarreas con sangre. El tiempo de tratamiento médico es discutible, variando la opinión de los autores entre siete y 14 días antes de tomar una conducta quirúrgica en aquellos que no responden satisfactoriamente a dicho tratamiento. Por último, existe un subgrupo de pacientes con colitis severa pero no tóxica que, luego de una semana de esteroides intravenosos, continúan con frecuentes deposiciones hemorrágicas y fiebre, que pueden responder a un tratamiento con antibióticos de amplio espectro. En un estudio reciente de Faubion y col., se comprobó una remisión completa o parcial en el 84% de los pacientes con colitis ulcerosa tratados con corticoides sistémicos, ausencia de respuesta en el 16%, y una respuesta prolongada al año de sólo el 49%, con un 29% de pacientes que requirieron colectomía.

La sulfasalacina, la olsalazina o la mesalazina se usan a menudo para reducir la inflamación de la colitis ulcerosa y prevenir la reactivación de los síntomas. Estos fármacos se toman generalmente por vía oral, pero pueden ser administrados en enemas o en supositorios.

En la actualidad, se ha propuesto el tratamiento con ciclosporina en dosis de 2 a 4 mg/kg/día en infusión continua en aquellos pacientes que no responden al tratamiento con esteroides o que presentan contraindicaciones para su uso. Actúa inhibiendo la calcineurina, previniendo la expansión clonal de grupos de células T. El tiempo de respuesta habitual es de una semana. En estos pacientes, se deben monitorizar los niveles séricos de ciclosporina y la función renal en forma periódica. En los que responden, se debe continuar con ciclosporina por vía oral durante tres a seis meses, y eventualmente rotar a azatioprina (1,5 a 2,5 mg/kg/día) o

6-mercaptopurina (0,75 a 1,5 mg/kg/día). Estas drogas deben reservarse para los pacientes que presentan frecuentes recaídas a pesar de recibir dosis adecuadas de aminosalicilatos o que no toleran la terapéutica con 5-ASA.

El infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico IgG₁ contra el TNF α que ha sido aprobado para el tratamiento de las formas graves de colitis ulcerosa, pero no existen aún estudios prospectivos sobre su utilidad definitiva. Luego de ocho semanas de terapéutica con 5 mg/kg, aproximadamente el 69% de los pacientes muestran respuesta clínica y el 38% de los pacientes presentan una remisión clínica, la cual se mantiene con evidencias de cicatrización mucosa en alrededor del 50% de los pacientes a las 30 semanas. El infliximab puede facilitar el retiro de los corticoides en estos pacientes. Se debe tener en cuenta, sin embargo, que la mitad de los pacientes no responden en forma definitiva a estos tratamientos y requieren una proctocolectomía.

Las indicaciones para la cirugía en el contexto de la colitis fulminante incluyen una falta de respuesta a la medicación o deterioro de la condición clínica. La urgencia con la cual se debe realizar la cirugía depende de la condición del paciente; cuanto mayor sea la dilatación y mayor el grado de compromiso sistémico, más precozmente tendrá que ser realizada la colectomía. Los pacientes con signos de perforación o peritonitis, megacolon tóxico, hemorragia masiva o sepsis requieren una cirugía de emergencia. La cirugía de elección para los pacientes con colitis fulminante es una colectomía subtotal con ileostomía y cierre tipo Hartman. En otros casos puede ser necesario realizar una proctocolectomía total.

En la Fig. 46/4 se muestra una secuencia de tratamiento para pacientes con colitis ulcerosa severa, basada en una progresión de la terapéutica en función de la respuesta clínica.

Megacolon tóxico

El megacolon tóxico es una complicación potencialmente letal de la enfermedad inflamatoria intestinal que resulta de la extensión de la inflamación mucosa a la capa muscular lisa del colon con destrucción de las células ganglionares. Como resultado, el intestino se paraliza y comienza a dilatarse. La incidencia de megacolon tóxico en la colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn era de aproximadamente 1 al 5%,

pero en la actualidad esta grave complicación ha disminuido. Recientemente, esta entidad se ha descrito asociada a otras enfermedades del colon (Tabla 46/3). En 1969, Jalan y col. definieron los criterios clínicos y radiográficos del megacolon tóxico y caracterizaron a esta enfermedad como de presentación aguda en un paciente con o sin evidencia clínica de distensión abdominal, combinada con fiebre alta, taquicardia, leucocitosis, deshidratación, cambios mentales e hipotensión arterial.

Los factores que pueden predisponer al desarrollo de un megacolon tóxico en pacientes con alguna de las patologías precedentes incluyen: discontinuación prematura del tratamiento con sulfasalazina o corticosteroides, realización de un colon por enema, utilización de narcóticos y anticolinérgicos que inhiben la motilidad intestinal en pacientes con diarrea aguda, hipokalemia y cualquier infección asociada en un paciente con colitis ulcerosa. El megacolon tóxico es una complicación relativamente frecuente de la insuficiencia hepática en los cirróticos.

El megacolon tóxico puede desarrollarse durante la fase aguda de una colitis ulcerosa o durante su evolución crónica. Es frecuente que se produzca precozmente en el curso de la enfermedad, habitualmente dentro de los primeros cinco años de la misma, y el 25 al 40% de los casos se presenta como el ataque inicial. En la Tabla 46/4 se indican los criterios diagnósticos para el megacolon tóxico. En estos pacientes, el número de deposiciones paradójicamente disminuye, reflejando la agravación mas que la mejoría del cuadro. Los signos de irritación peritoneal, incluyendo defensa y contractura parietal, reflejan la inflamación transmural de la mucosa, aun en ausencia de perforación libre.

Los hallazgos radiográficos son de mucho valor en esta enfermedad, ya que la medición de los diámetros del colon afectado permite establecer la evolución y contribuir en la toma de decisiones terapéuticas. Se consideró como límite superior de normalidad, en una radiografía directa de abdomen, para el colon transverso el de 5,5 cm, y para el colon por enema de 6,5 cm. Fazio analizó el diámetro del colon en 115 pacientes con megacolon tóxico y encontró un diámetro promedio de 9,2 cm con un rango de 5 a 16 cm. Cuando el diámetro del colon transverso alcanza a 12 a 15

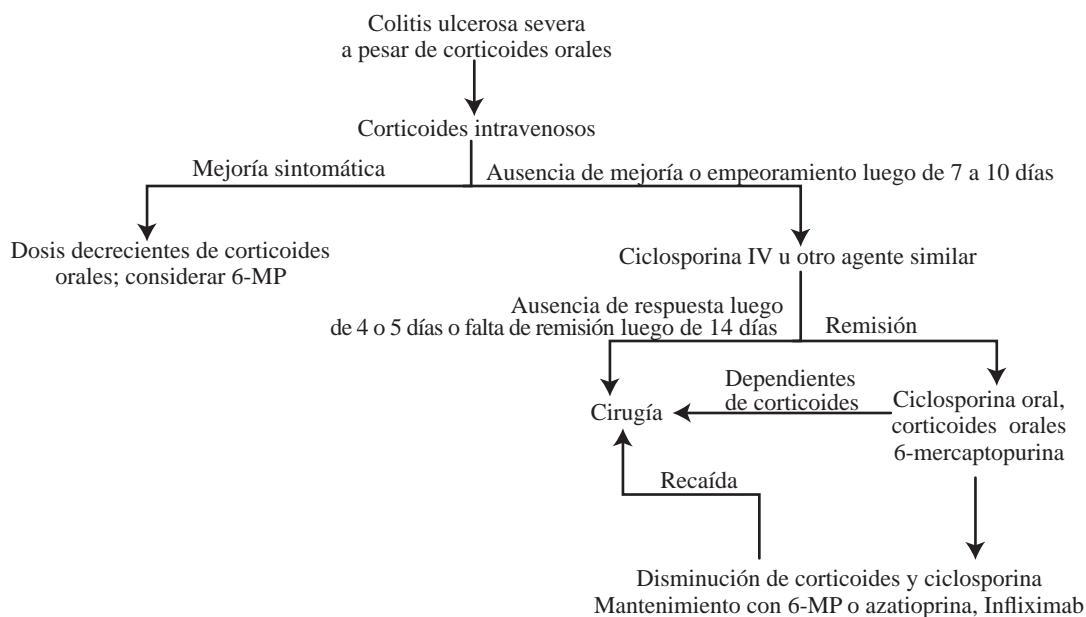


Fig. 46/4. Progresión recomendada de tratamiento en pacientes con colitis ulcerosa severa.

Tabla 46/3. Condiciones asociadas con colitis fulminante y megacolon tóxico.

Colitis ulcerosa	Toxicidad por drogas: oro,
Enfermedad de Crohn	metotrexate, antiinflamatorios
Colitis infecciosa: <i>Shigella</i> ,	no esteroideos, estrógenos
<i>Salmonella</i> , <i>Aeromonas</i>	Isquemia
<i>hydrophila</i> , <i>Campylobacter</i> ,	Sarcoma de Kaposi
<i>E.coli</i> 0157:H7,	Enterocolitis neutropénica
<i>Clostridium difficile</i> , ameba,	Cirrosis hepática
citomegalovirus	

cm, la perforación es inminente.

Las anomalías de laboratorio asociadas con el megacolon tóxico incluyen anemia, elevación del recuento de glóbulos blancos con desviación a la izquierda, hipokalemia, hipofosfatemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hipoalbuminemia, y un aumento de los marcadores de inflamación, velocidad de eritrosedimentación y proteína C reactiva. Como en el caso de la colitis fulminante, se debe descartar siempre una infección asociada.

Los pacientes con megacolon tóxico pueden evolucionar siguiendo tres patrones característicos. Un número pequeño de pacientes no mejoran y continúan agravando su estado con taquicardia progresiva, fiebre y múltiples deposiciones. La distensión colónica se incrementa con las horas y pueden desaparecer las deposiciones por parálisis intestinal total. Estos pacientes deben ser operados dentro de las 48 horas de la admisión, debido a que a medida que pasa el tiempo aumenta la incidencia de sepsis y perforación, con el consiguiente aumento de la mortalidad.

Un 25% de los pacientes presentan una pronta recuperación, con desaparición de los signos de toxemia y resolución del megacolon, y rápida mejoría de la diarrea, hemorragia y dolor abdominal. Estos pacientes pueden recibir dieta líquida y sin residuos en forma precoz.

La mayoría de los pacientes evolucionan favorablemente en forma lenta, con desaparición progresiva de la taquicardia y de la fiebre, disminución de la leucocitosis y de la distensión colónica, pero continúan con diarrea moderada a severa, dolores tipo cólico y eventualmente enterorragia. Las opiniones difieren en cuanto al tratamiento, variando entre la cirugía precoz y el tratamiento conservador por un periodo no menor de dos a tres semanas.

Aunque la mortalidad en las series iniciales fue tan alta como el 25%, alcanzando el 50% en presencia de perforación; el reconocimiento temprano y el manejo adecuado del megacolon tóxico ha reducido substancialmente la mortalidad a menos del 15%, y a menos del 2% en centros

con experiencia. Los factores asociados con una mayor mortalidad incluyen la edad por encima de los 40 años, la presencia de perforación colónica, y el retardo en la cirugía. La perforación colónica, ya sea libre o localizada, es el mayor factor de riesgo asociado con el aumento de la morbimortalidad.

En los pacientes con megacolon tóxico se debe realizar una vigilancia estricta, con monitoreo de las funciones vitales en terapia intensiva. Son imprescindibles las medidas de resucitación, incluyendo el vigoroso reemplazo de fluidos, electrolitos, y sangre en caso de que el hematocrito sea menor de 30%. El objetivo del reemplazo de fluidos debe ser restaurar las pérdidas previas y continuar aportando lo perdido por diarrea, fiebre, y retención de líquidos en el tercer espacio. Es común la depleción de potasio, por lo que se debe prestar particular atención al reemplazo de este catión. Se deben administrar antibióticos de amplio espectro con cobertura para anaerobios: metronidazol más una cefalosporina de tercera generación, o ampicilina, o aminoglicósidos; carbapenemes; o piperacilina-tazobactam. Se encuentran hemocultivos positivos en un tercio de los pacientes con megacolon tóxico. Se debe descomprimir el estómago con sonda nasogástrica, recomendando algunos autores la descompresión colónica suave mediante una sonda. Los pacientes deben ser rotados cada dos horas, permaneciendo 15 minutos sobre los laterales para ayudar a la redistribución del gas desde el transversal al colon izquierdo. Se debe iniciar nutrición parenteral. La mayoría de los autores recomiendan el empleo de corticoides en esta etapa de la enfermedad, en las mismas dosis propuestas para la colitis fulminante. Se debe tener en cuenta, sin embargo, que los corticoides pueden suprimir los signos de perforación, retardando el tratamiento quirúrgico.

Los pacientes con megacolon tóxico deben ser tratados por un equipo multidisciplinario que incluya intensivista, cirujano coloproctológico y endoscopista. La cirugía está indicada cuando no se comprueba mejoría clínica a las 24-48 horas del tratamiento médico intensivo, cuando hay evidencias de perforación, shock, o hemorragia persistente. Las opciones quirúrgicas incluyen la colectomía total, la colectomía subtotal con ileostomía, la ileostomía simple, y las colostomías múltiples, siendo la técnica de elección la colectomía abdominal total con ileostomía de Brooke.

Perforación

La perforación es una complicación potencialmente fatal de la colitis ulcerosa, que puede ocurrir hasta en un tercio de los pacientes con megacolon tóxico. También puede complicar a la colitis fulminante sin necesidad de que pre-exista dilatación colónica. La mortalidad es mucho mayor en pacientes con perforación (50%), que sin ella (8%). Por tal razón, es necesario el control seriado de los pacientes con megacolon tóxico con examen clínico y radiografías directas, y ante la menor evidencia de perforación se debe proceder al tratamiento quirúrgico.

Desde el punto de vista clínico, los pacientes con perforación presentan signos de sepsis, con hipertermia, leucocitosis con desviación a la izquierda, y aumento del dolor abdominal con defensa. Una radiografía de tórax de pie o sentado o una radiografía en decúbito lateral izquierdo del abdomen mostrarán aire libre en la cavidad peritoneal. Los signos clínicos pueden ser mínimos en pacientes que reciben esteroides sistémicos, los que están malnutridos, y los ancianos. En estos pacientes se impone la realización de radiografías de abdomen con una frecuencia de 12 a 24 horas.

Tabla 46/4.- Criterios diagnósticos para el megacolon tóxico (Jalan y col.).

1. Evidencia radiográfica de dilatación colónica.
2. Al menos tres de las siguientes:
 - Temperatura >38,5°C
 - Frecuencia cardiaca >120 por minuto
 - Recuento leucocitario >10.500/mm³ con desviación a la izquierda
 - Anemia con hematocrito <60% de lo normal
3. Al menos uno de los siguientes:
 - Deshidratación
 - Cambios en el estado mental
 - Hipotensión
 - Alteraciones electrolíticas

Hemorragia

La diarrea con sangre es el síntoma cardinal de la colitis ulcerosa, estando presente en más del 95% de los pacientes. A pesar de ello, el sangrado gastrointestinal severo es infrecuente, siendo responsable de solamente el 6 al 10% de todas las colectomías en la colitis ulcerosa. Los pacientes con afectación difusa del colon o con megacolon tóxico están más predispuestos al desarrollo de hemorragias severas. El tratamiento definitivo es la cirugía. Todo paciente en el cual se considere la realización de una colectomía subtotal, debe previamente ser sometido a una sigmoidoscopia, para descartar la presencia de un sitio de sangrado activo en el recto.

Cáncer colorectal

Un aspecto crítico de los pacientes con colitis ulcerosa es el riesgo de cáncer colorectal. Estudios recientes proponen que las dosis altas de mesalamina (Pentasa® >1,2 g/día) pueden proveer protección contra el cáncer colorectal.

ENFERMEDAD DE CROHN

La enfermedad de Crohn se caracteriza por la inflamación transmural del intestino. Puede afectar al intestino en cualquier parte de su trayecto. Aproximadamente el 40% de los pacientes se presentan con una ileocolitis; el 35% tienen sólo ileitis, y el 25%, sólo compromiso colónico. Alrededor del 5% de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal afectando el colon son inclasificables luego de considerar criterios clínicos, radiológicos, endoscópicos y patológicos, debido a que comparten características de ambas condiciones. Este grupo se denomina colitis indeterminada.

La enfermedad de Crohn es crónica, con distintas recurrencias. Es una enfermedad de individuos jóvenes, con una media de edad a la presentación de 20 años. Los síntomas de la enfermedad son heterogéneos, incluyendo dolor abdominal, diarrea y pérdida de peso. Síntomas sistémicos tales como mal estado general, anorexia y fiebre son más comunes que en la colitis ulcerosa.

Las emergencias asociadas con la enfermedad de Crohn incluyen la obstrucción debida a la inflamación aguda, espasmos o estricturas; abscesos intraabdominales o retroperitoneales; perforación libre; hemorragia; y megacolon tóxico. La naturaleza de la emergencia depende de la localización predominante de la enfermedad.

Obstrucción

Enfermedad gastroduodenal. La localización gastroduodenal de la enfermedad de Crohn puede simular la presentación de la enfermedad ulcerosa péptica, con dolor epigástrico persistente, vómitos postprandiales, o rara vez, hematemesis o melena. Los pacientes también pueden presentarse con una obstrucción alta. La misma resulta de la inflamación y de la naturaleza fibroestenótica de la enfermedad. El examen físico muestra un paciente deshidratado, con antecedentes de vómitos iterativos, y una distensión en el epigastrio. El diagnóstico se realiza mediante una endoscopia con biopsias gastroduodenales, radiología, y documentación de la enfermedad en otra parte del tracto gastrointestinal.

El tratamiento debe ser inicialmente conservador, incluyendo aspiración nasogástrica, hidratación parenteral, empleo de corticoides intravenosos, y si el cuadro se prolonga, nutrición parenteral. Se ha descrito la dilatación endoscópica con balón del área estenosada. En los pacientes que no responden al tratamiento médico se deberá realizar una derivación gas-

trointestinal, con o sin vagotomía.

Enfermedad del intestino delgado. Los pacientes con enfermedad de Crohn del intestino delgado generalmente se presentan con diarrea y dolor en la fosa ilíaca derecha, reflejando el compromiso del ileon terminal. Es habitual que se confunda con un proceso apendicular. A medida que el proceso fibrosante progresa, se puede producir una obstrucción del intestino delgado. La obstrucción en general es parcial, como resultado de la inflamación y del espasmo sobrepuesto al área fibroestenótica. Es habitual que el cuadro avance y remita durante tiempo, llevando al paciente a un estado progresivo de desnutrición (Fig. 46/5 y 46/6). En otros casos, la obstrucción puede ser aguda, como consecuencia de la impactación endoluminal de un bolo de alimento, o como resultado de una obstrucción extrínseca por bridas.

La obstrucción del intestino delgado habitualmente responde bien al tratamiento médico, que incluye el reemplazo intravenoso de fluidos y electrolitos, la aspiración nasogástrica, la administración intravenosa de esteroides, y en caso de desnutrición, la nutrición parenteral. La cirugía está reservada para los pacientes que no responden al manejo conservador, debiendo realizarse una resección del intestino afectado. En pacientes con múltiples estenosis está indicada la estricturoplastia, tratando de ser sumamente conservador en cuanto a la conducta resectiva.

Enfermedad del intestino grueso. La indicación más común para la cirugía en la colitis por enfermedad de Crohn es la presencia de síntomas incapacitantes refractarios a la terapéutica médica. La obstrucción del intestino grueso es excepcional, y cuando ocurre habitualmente es secundaria a una estenosis de origen extrínseco o a una neoplasia asociada.

Abscesos y fístulas

Una complicación habitual de la enfermedad de Crohn es el desarrollo de abscesos y fístulas. Los abscesos pueden localizarse en el peritoneo, retroperitoneo, pelvis, e incluso en el hígado.

Los abscesos intraabdominales complican a la enfermedad de Crohn en el 12 al 25% de los casos, siendo más frecuentes en la ileocolitis que en las formas aisladas ileales o colónicas. La forma habitual de presentación es con fiebre y una masa en la fosa ilíaca derecha, que representa un flemón constituido por asas inflamadas y adheridas del intestino y el mesenterio o un absceso franco. Es frecuente que exista una historia previa de enfermedad fistulosa, o de una operación de una "pseudopendicitis". En contraste con los pacientes con una perforación aguda que presentan aire libre en el abdomen, los pacientes con perforación por enfermedad de Crohn generalmente desarrollan un absceso de paredes bien formadas como resultado del pasaje crónico de bacterias y contenido intestinal a través de tractos transmural en el intestino.

Aproximadamente el 30% de los pacientes con enfermedad de Crohn desarrollan una fístula perianal o perirrectal que se complica con abscesos. Los pacientes con abscesos perianales se presentan con fiebre, dolor anal que se exacerba con la defecación y eritema e induración de la piel en el espacio perianal.

El diagnóstico se realiza por ultrasonografía o por tomografía computada. Los pacientes que presentan dolor en la cadera o dificultad en la flexión deben ser estudiados con una tomografía de pelvis que permita excluir un absceso iliopsoas.

El tratamiento inicial incluye reposo intestinal, nutrición parenteral, y antibióticos de amplio espectro con cobertura para Gram negativos y anaerobios. La ciprofloxacina y el metronidazol son antibióticos que tienen la ventaja de su acción

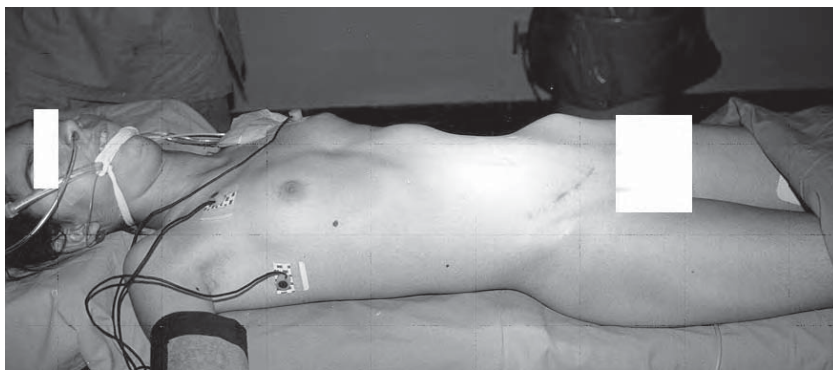


Fig. 46/5. Paciente con enfermedad de Crohn. Se constata el severo estado de desnutrición producido por una estenosis extensa de intestino delgado. Obsérvese la cicatriz de apendicectomía por pseudoapendicitis previa.

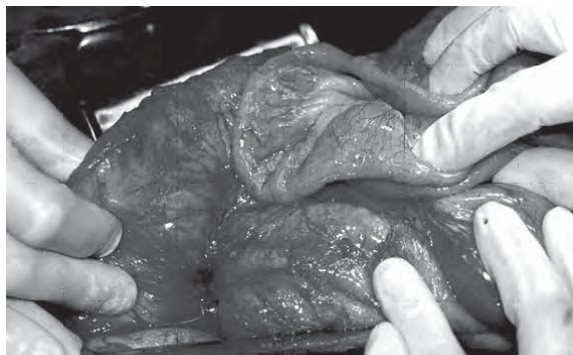


Fig. 46/6. Laparotomía exploradora en la paciente de Fig. 46/5.- A la izquierda se observa el intestino patológico, engrosado y rígido, en comparación con el intestino normal en el ángulo superior derecho.

antimicrobiana y propiedades cicatrizales sobre las fístulas. Los agentes inmunomoduladores tales como la azatioprina y la 6-mercaptopurina también son efectivos para el tratamiento de las fístulas perianales, pero la recurrencia es común. El infliximab reduce el número de fístulas filtrantes en el 63% y conduce al cierre definitivo en el 46% de los pacientes. El natalizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado que actúa como inhibidor selectivo de la adhesión leucocitaria mediada por integrinas ha demostrado aumentar la frecuencia de remisión clínica, mejoría de la calidad de vida y descenso de los niveles de proteína C reactiva en pacientes con enfermedad de Crohn activa. Se debe evitar el empleo de corticoides hasta poder descartar la presencia de un absceso, por el riesgo de agravar la sepsis. El tratamiento definitivo incluye el drenaje quirúrgico y la resección del intestino lesionado. Algunos casos seleccionados pueden beneficiarse de un drenaje percutáneo orientado por tomografía. La mayoría de los pacientes, no obstante, no se curan con estos procedimientos, debido a la persistencia de la enfermedad intestinal de base.

Perforación

La enfermedad de Crohn se puede presentar como una urgencia, bajo la forma de una peritonitis localizada secundaria a una microperforación. Lo habitual es que se produzca en la fosa ilíaca derecha y que simule una apendicitis aguda. Rara vez constituye la primera manifestación de la enfermedad. En caso de intervención quirúrgica, es habitual encontrar un apéndice normal con un íleon inflamado. Siempre que el ciego esté sano, se recomienda extirpar el apéndice, para evitar confusiones futuras. Si el ciego está inflamado, la apendicectomía no es recomendable debido al riesgo de fístulas enterocutaneas postoperatorias.

La perforación libre con peritonitis generalizada es rara en la enfermedad de Crohn. La misma puede ocurrir en forma espontánea o estar relacionada con la ruptura de un absceso en la cavidad peritoneal. La presentación es catastrófica; el paciente aparece séptico, con fiebre alta, dolor abdominal de comienzo brusco, defensa y contractura. Los signos son menos manifiestos en los pacientes que reciben corticoides, que están malnutridos, y en los ancianos. Está indicada la cirugía de urgencia, y el procedimiento varía en función de la localización de la perforación y de la presencia o no de abscesos.

En la Fig. 46/7 se indica un algoritmo de tratamiento para la terapéutica de mantenimiento en pacientes con enfermedad de Crohn refractaria dependiente de esteroides.

Hemorragia

La hemorragia gastrointestinal masiva es excepcional en la enfermedad de Crohn, afectando a menos del 2% de los pacientes. La mayor incidencia se produce en pacientes con ileocolitis. Aunque la hemorragia se detiene en forma espontánea en el 50% de los casos, se produce un 30% de resangrado. Por tal razón, muchos autores recomiendan la resección del intestino afectado luego del primer episodio de hemorragia.

Colitis fulminante y megacolon tóxico

La colitis fulminante y el megacolon tóxico son mucho menos frecuentes en la enfermedad de Crohn que en la colitis ulcerosa. El diagnóstico y el tratamiento son similares a los descritos para la colitis ulcerosa.

Recurrencia

Muchos pacientes que han sido sometidos a cirugía por una enfermedad de Crohn activa presentan una recurrencia en el posoperatorio. La recurrencia clínica puede ocurrir hasta en el 30% de los pacientes dentro del primer año luego de la resección ileocolónica, y los estudios endoscópicos han demostrado que hasta el 93% de los pacientes presentan ulceraciones visibles en el íleo neoterminal un año después de la resección. Se ha sugerido que las bacterias y productos bacterianos pueden desempeñar un rol en la recurrencia de la enfermedad. Estudios recientes han demostrado que las recaídas posoperatorias pueden reducirse por el empleo preventivo continuo de aminosalicilatos, 6-mercaptopurina o metronidazol.

Tratamiento con agentes biológicos

Los agentes biológicos incluyen una amplia variedad de sustancias circulantes (anticuerpos contra citoquinas proinflamatorias, anticuerpos anti células T, citoquinas antiinflamatorias, antagonistas de las moléculas de adhesión, factores de crecimiento, factores

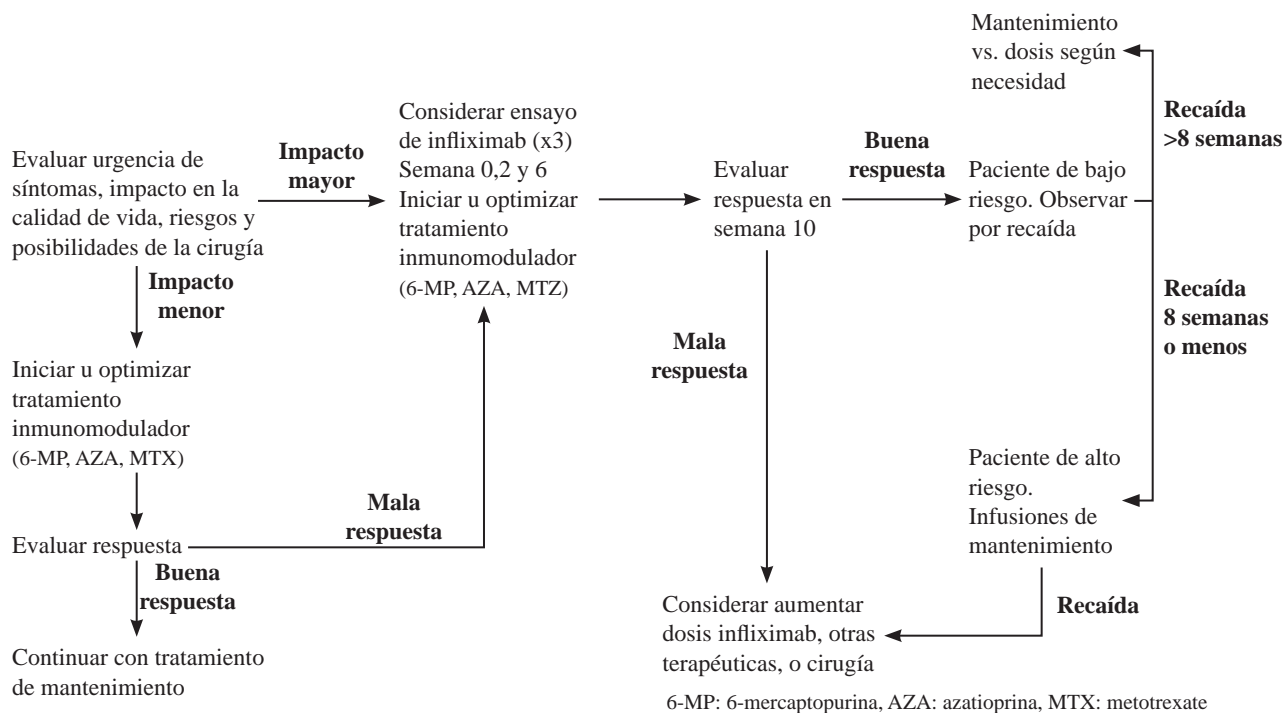


Fig. 46/7. Algoritmo de tratamiento en pacientes con enfermedad de Crohn refractaria.

estimulantes de colonias, proteínas de fusión, oligonucleótidos *antisense*, etc.) que actúan influenciando elementos clave de la cascada inmune. Muchos son anticuerpos bloqueantes dirigidos contra las citoquinas proinflamatorias, otros reducen la respuesta local inflamatoria disminuyendo la migración de leucocitos a través del endotelio vascular, y otros parecen estimular al sistema inmune innato.

Las drogas que se han evaluado para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal incluyen terapéuticas anti-TNF tales como el infliximab, adalimumab y certolizumab; inhibidores selectivos de las moléculas de adhesión incluyendo el natalizumab y el MLN02; y el inhibidor del receptor CD3 visilizumab. Sin duda el producto más utilizado, y aprobado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn en el año 1998, es el infliximab. Recientemente ha sido aprobado con el mismo fin el adalimumab.

El infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico IgG₁ contra el factor de necrosis tumoral, compuesto de secuencias 75% humanas y 25% de ratón. Fue aceptado como el agente biológico prototípico para el tratamiento de la enfermedad de Crohn luego que una dosis única produjo una respuesta favorable en alrededor del 65% de los pacientes tratados. Su mecanismo de acción no es completamente conocido, pero dos modos importantes de acción son la prevención de la señal del TNF y la inducción de apoptosis de los linfocitos y monocitos. A una dosis de 5 a 10 mg/kg, se obtiene remisión en el 39 y 45% de los casos, respectivamente, a las 30 semanas, en comparación con el 21% en placebos. Aun cuando es inefectivo en las complicaciones graves, su impacto en el manejo de la enfermedad de Crohn ha sido profundo. Mejora en forma rápida los síntomas, reduce la inflamación local, cierra las fístulas y disminuye la necesidad de corticoides; sin embargo, su eficacia se pierde frecuentemente debido a la inmunogenicidad, y al año, sólo el 25% de los pacientes responden al infliximab y pueden ser mantenidos libres de corticoides. La dosis recomendada es de 5 mg/kg en inducción endovenosa a las semanas 0, 2 y 6, seguida por dosis de mantenimiento de 5 mg/kg cada ocho semanas a posteriori.

COMPLICACIONES EXTRAINTESTINALES

Pancreatitis aguda. Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal presentan una incidencia mayor de pancreatitis que la población general. Las causas de la pancreatitis en estos pacientes son varias, incluyendo el compromiso de la ampolla de Vater en la localización duodenal de la enfermedad de Crohn, el aumento del poder litogénico de la bilis en esta enfermedad, la presencia de fenómenos autoinmunes, y la toxicidad por alguna de las drogas utilizadas para el tratamiento, incluyendo la azatioprina, 6-mercaptopurina, sulfasalazina, mesalamina, y metronidazol.

El diagnóstico y el tratamiento de la pancreatitis aguda no difieren del propuesto para cualquier otra etiología.

Enfermedad tromboembólica. Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal presentan un riesgo aumentado de enfermedad tromboembólica debido a la hipercoagulabilidad. Estos pacientes presentan un aumento de la actividad de los factores V y VIII, trombocitosis, actividad plaquetaria anormal y disminución de la actividad de antitrombina III y de las proteínas C y S. En un estudio se ha comprobado que el 60% de los pacientes con enfermedad inflamatoria activa presentan un estado hipercoagulable, en comparación con el 15% en la enfermedad inactiva.

La presentación clínica puede incluir trombosis venosa profunda o tromboembolismo pulmonar. La trombosis de la vena porta es responsable del 9% de los casos de trombosis venosa profunda en la enfermedad inflamatoria intestinal, presentando una mortalidad del 50%. Sitios menos frecuentes de trombosis incluyen vasos mesentéricos, cardiacos, venas cerebrales y vasos retinianos. En la experiencia del autor, un paciente con colitis ulcerosa presentó en el curso de su evolución una trombosis de la vena cava inferior (Fig. 46/8).

El tratamiento se realizará con heparina, seguida por anticoagulantes orales. El problema se presenta en los pacientes con colitis activa con hemorragia, y fenómenos tromboembólicos asociados. En esta situación, la anticoagulación está contraindicada, pudiendo recurrirse al implante de un filtro de vena cava.



Fig. 46/8. TAC de abdomen. Trombosis de la vena cava inferior en paciente con enfermedad inflamatoria crónica del aparato digestivo.

Complicaciones oculares. La inflamación ocular se produce en el 1,9% al 13% de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, siendo más común en la enfermedad de Crohn. La epiescleritis y la uveítis son las complicaciones más frecuentes, y si no se tratan adecuadamente pueden conducir a la ceguera. Las cataratas subcapsulares no son una emergencia aguda, pero pueden resultar del empleo crónico de corticoides.

Complicaciones hepatobiliares. Aproximadamente el 3 al 7% de todos los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal presentan enfermedad hepatobiliar. La enfermedad hepática severa es más común en pacientes con compromiso colónico. La colangitis esclerosante primaria es la complicación hepatobiliar de mayor importancia asociada con la enfermedad inflamatoria intestinal. Desordenes menos comunes incluyen pericolangitis, litiasis y hepatitis crónica. Los pacientes con colangitis esclerosante presentan un alto riesgo de desarrollo de cáncer de colon, por lo que deben ser sometidos a una colonoscopia anual.

Osteoporosis. La osteoporosis es común en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, aunque el riesgo absoluto de fracturas, la contribución de los esteroides, y el rol del tratamiento profiláctico aún son temas debatidos.

BIBLIOGRAFÍA

Actis G., Ottobrelli A., Pera A.: Continuously infused cyclosporine at low dose is sufficient to avoid emergency colectomy in acute attacks of ulcerative colitis without the need for high dose steroids. *J Clin Gastroenterol* 17:10-1993

Bharati Reddy S., Jeejeebhoy K.: Acute complications of Crohn's disease. *Crit Care Med* 16:557-1988

Binder S., Patterson J.: Toxic megacolon in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 60:909-1974

Binder S., Miller H., Deterling R.: Emergency and urgent operations for ulcerative colitis. *Arch Surg* 110:284-1975

Bitton A., Peppercorn M.: Emergencies in inflammatory bowel disease. *Crit Care Clin* 11:513-1995

Caprilli R., Vernia P., Latella G.: Early recognition of toxic megacolon. *J Clin Gastroenterol* 9:160-1987

Carter M., Lobo A., Travis S.: Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 53 (Suppl V):v1-v16. doi: 10.1136/gut.2004.043372-2004

Chang J., Cohen R.: Medical management of severe ulcerative colitis. *Gastroenterol Clin N Am* 33:235-2004

Cheung O., Regueiro M.: Inflammatory bowel disease emergencies. *Gastroenterol Clin N Am* 32:1269-2003

Chirife J.: Megacolon tóxico. En Lovesio C. (Edit.): *Gastroenterología y hepatología crítica*. Serie Medicina Intensiva. Doyma Arg, Buenos Aires 1994

Clark M., Colombel J., Feagan B.: American Gastroenterological Association Consensus Development Conference on the use of biologics in the treatment of inflammatory bowel disease. June 21-23, 2006. *Gastroenterology* 133:312-2007

Corman M.: Ulcerative colitis. En *Colon and rectal surgery*. Lippincott-Raven, Philadelphia 1998

D'Haens G., Lemmens L., Geboes K.: Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 120:1323-2001

Isaacs K., Lewis J., Sandborn W.: State of the art: IBD therapy and clinical trials in IBD. *Inflamm Bowel Dis* 11:(Suppl 1)S3-2005

Farmer G., Whelan G., Fazio W.: Long term follow up of patients with Crohn's disease: relationship between clinical pattern and prognosis. *Gastroenterology* 88:1818-1985

Ghosh S., Goldin E., Gordon F.: Natalizumab for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 348:1-2003

Hanan I., Hanauer S.: Fulminant colitis and toxic megacolon. En Irwin R., Cerra F., Rippe J.: *Intensive Care Medicine*, Fourth Edit. Lippincott-Raven, Philadelphia 1998

Isaacs K., Sartor R.: Treatment of inflammatory bowel disease with antibiotics. *Gastroenterol Clin N Am* 33:335-2004

Jani N., Regueiro M.: Medical therapy for ulcerative colitis. *Gastroenterol Clin N Am* 31:147-2002

Juhasz E., Goudet P., Dozois R.: Surgery in ulcerative colitis. En Mazier P.: *Surgery of the Colon, Rectum and Anus*. W.B.Saunders, Philadelphia 1995

Kozuch P., Hanauer S.: General principles and pharmacology of biologics in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin N Am* 35:757-2006

Langer J.: *Inflammatory Bowel Disease*. Problems in General Surgery, Vol 16. Nº 1- Lippincott, Williams and Wilkins. New York 1999

Lichtiger S., Present D., Kornbluth E.: Cyclosporin in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 330:1841-1994

Peppercorn M.: Inflammatory bowel disease. En Taylor M. (Edit.): *Gastrointestinal emergencies*. Williams and Wilkins, Baltimore 1992

Podolsky D.: Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 347:417-2002

Present D., Wolfson D., Gelernt I.: The medical management of toxic megacolon: techniques of decompression with favorable long term follow up. *Gastroenterology* 80:1255-1981

Present D., Rutgeerts P., Turgan S.: Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 340:1398-1999

Sitzmann J.: Surgical alternatives for ulcerative colitis. *Problems in General Surgery*, Vol. 16, Nº 2. Lippincott William and Wilkins. New York June 1999

Solem C., Loftus E.: Management of refractory inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin N Am* 33:319-2004

Summers R.: Novel and future medical management of inflammatory bowel disease. *Surg Clin N Am* 87:727-2007

Tamboli C.: Current medical therapy for chronic inflammatory bowel diseases. *Surg Clin N Am* 87:697-2007

Truelove S., Witts L.: Cortisone in ulcerative colitis. *Br Med J* 2:1041-1955

Viscido A., Aratari A., Maccioni F.: Inflammatory bowel diseases: clinical update of practical guidelines. *Nucl Med Commun* 26:649-2005

CAPÍTULO 47

Isquemia intestinal o mesentérica

DR. CARLOS LOVESIO

DEFINICIÓN

La isquemia intestinal o mesentérica es una enfermedad devastadora que ha aumentado en incidencia. En la actualidad la isquemia mesentérica es responsable del 1 por 1.000 de

las admisiones hospitalarias y de aproximadamente 1 a 2 de cada 100 admisiones por dolor abdominal. A pesar de los avances en el conocimiento de la isquemia mesentérica, la mortalidad continúa siendo inaceptablemente alta, con estimaciones de alrededor del 70%.

La isquemia mesentérica es la consecuencia de una alteración anatómica o funcional de la circulación esplácnica, que determina un defecto dual caracterizado por hipoxia intestinal e hipercarbia celular. Mientras que las consecuencias funcionales y estructurales de la hipoxia son bien conocidas, la fisiopatología de la hipercarbia celular recién comienza a ser explorada.

La hipoxia determina una crisis energética celular, que incluye la disminución en la síntesis de ATP, el aumento en la hidrólisis del ATP, la reducción del metabolismo energético caracterizada por glucólisis acelerada, acidosis metabólica y aumento de la producción de radicales libres de oxígeno luego de la reperfusión. Estos cambios metabólicos se asocian con modificaciones funcionales y anatómicas características. En contraste, poco es lo que se conoce respecto a las consecuencias de la hipercarbia celular.

En aproximadamente la mitad de los casos de isquemia mesentérica, la restricción del flujo sanguíneo es debida a una obstrucción anatómica que afecta el aporte arterial o el drenaje venoso del tracto gastrointestinal. En la otra mitad, la hipoperfusión es debida a una limitación funcional que es producida por vasoconstricción o vasoespasmo. En este último grupo, esta isquemia intestinal denominada no oclusiva habitualmente se produce como consecuencia de respuestas compensatorias a estados de hipoperfusión sistémica tales como el shock, los estados de bajo flujo o la hipotensión arterial. En estas circunstancias, la circulación esplácnica es una de las primeras en desarrollar una intensa vasoconstricción que redistribuye el volumen minuto cardíaco hacia órganos más vitales incluyendo el cerebro, corazón y suprarrenales. En otros casos de isquemia no oclusiva, la restricción al flujo sanguíneo es debida a la acción de sustancias vasoactivas que producen una intensa vasoconstricción generalizada que incluye a los vasos espláncnicos, o una vasoconstricción intestinal selectiva. En una tercera categoría de isquemia intestinal no oclusiva, el impedimento a la perfusión visceral es debido a una sumatoria de una obstrucción microvascular discreta y una vasoconstricción mesentérica difusa, produciéndose en un contexto de inflamación y aumento de la demanda de oxígeno. Este último caso es característico de la sepsis.

De acuerdo a sus características predominantes, la isquemia digestiva puede ser clasificada en cuatro formas clínicas con correlación fisiopatológica: a) isquemia intestinal no oclusiva, b) isquemia intestinal oclusiva, c) isquemia intestinal recurrente o angina abdominal, y d) isquemia intestinal transitoria o colitis isquémica.

ISQUEMIA MESENTÉRICA NO OCLUSIVA

La isquemia mesentérica no oclusiva es producida por la reducción de la disponibilidad de oxígeno por debajo del nivel crítico en el cual el consumo se hace dependiente del aporte y los tejidos recurren al metabolismo anaerobio; en ausencia de una obstrucción anatómica vascular. La reducción no obstructiva del flujo sanguíneo mesentérico es una respuesta adaptativa característica de los estados de bajo flujo. El vasoespasmo mesentérico es una condición indispensable de la isquemia mesentérica no oclusiva.

El daño tisular debido a alteraciones en el flujo sanguíneo mesentérico habitualmente es el resultado de la lesión celular

asociada con la reperfusión. Breves periodos de isquemia mesentérica se asocian con un aumento en la permeabilidad microvascular, mientras que la isquemia prolongada conduce a la disrupción de la barrera mucosa intestinal, primariamente a través de la acción de los metabolitos reactivos del oxígeno y la actividad de los polimorfonucleares. El rol de los radicales libres de oxígeno en la injuria de reperfusión queda demostrado por la reducción en el daño tisular en presencia de antioxidantes, inhibidores de la xantino-oxidasa y sustancias que complejan radicales libres. Los polimorfonucleares por su parte, contienen enzimas que reducen el oxígeno molecular a aniones superóxido y producen ácido hipocloroso, lo que constituye una fuente adicional de metabolitos reactivos del oxígeno.

El grado de reducción del flujo sanguíneo que el intestino puede tolerar sin que se activen estos mecanismos de reperfusión es considerable. Sólo un quinto de los capilares mesentéricos están abiertos en un momento dado, y el consumo de oxígeno normal se mantiene con sólo el 20% del flujo sanguíneo máximo. Cuando el flujo sanguíneo es restaurado, la extracción de oxígeno aumenta, permitiendo un consumo de oxígeno relativamente constante a través de un amplio rango de flujo sanguíneo. Sin embargo, cuando el flujo sanguíneo disminuye por debajo de un umbral determinado, el consumo de oxígeno se reduce y aparece una deuda de oxígeno.

La isquemia mesentérica no oclusiva constituye cerca del 20% de los casos de isquemia mesentérica aguda. La incidencia parece estar disminuyendo, a pesar del envejecimiento de la población, debido al uso generalizado de vasodilatadores generales en las unidades de cuidados intensivos, en particular bloqueantes de los canales de calcio y nitritos. Estos agentes mejoran la función cardíaca y ayudan a prevenir el vasoespasmo mesentérico.

La isquemia intestinal no oclusiva se ha observado en síndromes de shock, estados de bajo flujo, hipotensión complicando la terapéutica con vasodilatadores, espasmo vascular mesentérico, vasoconstricción inducida por drogas (digital, serotonina, catecolaminas, cocaína, histamina, vasopresina), fístulas arteriovenosas, feocromocitoma, nutrición enteral, hemodiálisis y durante la cirugía cardíaca con circulación extracorporea.

Cualquier enfermedad vascular preexistente tal como la diabetes con enfermedad de los pequeños vasos, la arterioesclerosis, o menos frecuentemente otras vasculitis, predisponen a la isquemia no oclusiva y pueden ser críticas si el paciente presenta hipotensión arterial. Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva tratados con digital o diuréticos se encuentran en riesgo significativo.

Se ha descrito una forma inusual de isquemia no oclusiva en pacientes que han sido sometidos a procedimientos quirúrgicos o trauma y reciben nutrición enteral en terapia intensiva. La incidencia relatada de isquemia no oclusiva en estos pacientes es del 0,3 al 8,5%. Los mecanismos propuestos son un imbalance entre la demanda, creada por la alimentación, y el aporte, disminuido por la hipoperfusión sistémica y la vasoconstricción mesentérica. Muchos pacientes presentan signos de sepsis, con distensión abdominal como un signo clínico tardío. La sobrevida es mala (56%).

La isquemia mesentérica parece jugar un rol importante en la patogénesis de la úlcera gástrica por estrés, la hepatitis isquémica, la pancreatitis isquémica y la colecistitis alitiásica.

Actualmente se admite que el aumento de la presión intraabdominal (PIA) puede contribuir a que una hipoperfusión

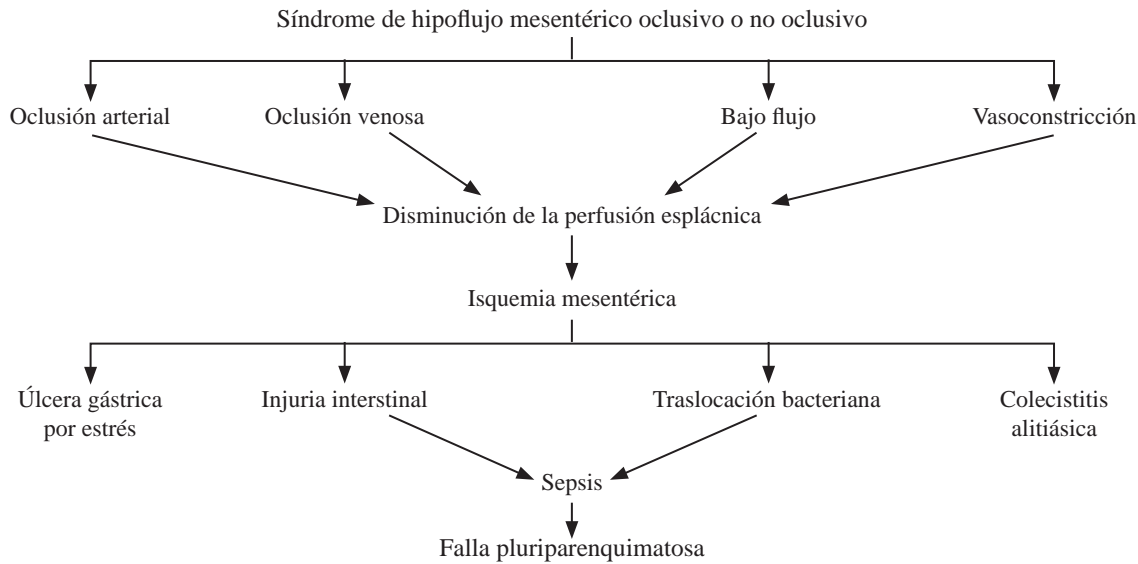


Fig. 47/1. Consecuencias fisiopatológicas de la isquemia intestinal.

limitada se transforme en una isquemia mesentérica clínicamente significativa. La presión intraabdominal media y la presión venosa central son similares, 0 a 10 mm Hg. Por encima de 20 a 25 mm Hg, el aumento de la PIA se acompaña de una redistribución de sangre fuera de los órganos abdominales, compromiso hemodinámico y evidencia de disfunción visceral, en particular oliguria.

La isquemia mesentérica secundaria a la sepsis generalmente se asocia con el síndrome de falla pluriparenquimatosa. Varios factores pueden contribuir a la fisiopatología de la isquemia visceral inducida por la sepsis, incluyendo un aumento en los requerimientos de oxígeno de los tejidos, una disminución en la disponibilidad de oxígeno y una alteración en los mecanismos de distribución y de utilización del oxígeno.

Las complicaciones a distancia de la isquemia intestinal son similares a las de la sepsis, e incluyen una cascada de reacciones inflamatorias con afectación multisistémica (Fig. 47/1).

El escenario clínico habitual en el cual se presenta la isquemia mesentérica no oclusiva es un paciente en terapia intensiva cursando un infarto agudo de miocardio, una sepsis, un posoperatorio complicado, en particular de cirugía cardiovascular, y recibiendo drogas vasoactivas, digital o diuréticos. Estos pacientes en general están intubados y sedados, y por lo tanto, son incapaces de alertar sobre sus síntomas. En estas circunstancias, la isquemia intestinal no se hace clínicamente evidente hasta horas o días después del insulto hemodinámico inicial. Estos pacientes frecuentemente presentan un agravamiento inesperado de su condición clínica o un fallo en la secuencia de mejoría esperada.

Los pacientes con isquemia no oclusiva pueden presentarse con una historia de tres o cuatro días de dolor vago, centro abdominal, moderada distensión, náuseas y vómitos. Esta presentación puede estar precedida por episodios transitorios de isquemia intestinal subclínica, que puede ser detectada precozmente en los estados de shock, utilizando la tonometría intestinal. El dolor de la isquemia no oclusiva es variable, pudiendo ser intenso en los estadios tardíos o en presencia de complicaciones peritoneales. La hematemesis puede ocurrir como resultado de la presencia de ulceraciones gástricas.

La isquemia mesentérica inducida por la sepsis general-

mente es un evento silencioso en el curso de la enfermedad. Especialmente en los ancianos, los signos y síntomas de isquemia mesentérica pueden estar ausentes.

Los signos de laboratorio son completamente inespecíficos, incluyendo leucocitosis, hiperamilasemia, hemoconcentración, acidosis láctica y elevación enzimática (amilasa, TGO, TGP, CPK, LDH).

Cuando el intestino delgado o el colon experimentan hipoxia, se producen una serie de eventos a nivel celular que pueden producir manifestaciones radiológicas particulares. Inicialmente, el segmento afectado presenta espasmo y eventualmente atonía. Esto se puede observar en las radiografías como un ileo u obstrucción. La extravasación de plasma y sangre produce engrosamiento de la mucosa y de la pared intestinal, que puede aparecer como el clásico signo de *thumb-printing* en la radiografía directa y engrosamiento mural en la TAC. Con la muerte celular, el gas se hace permeable en la pared intestinal produciendo neumatosis; en ocasiones entra al sistema venoso y se visualiza como gas en el sistema portal (Fig. 47/2). Con una lesión mayor, la serosa puede perforarse, produciendo neumoperitoneo. Estos hallazgos marcan un estadio evolucionado de la enfermedad. A pesar de esta secuencia natural, rara vez una radiografía directa de abdomen puede sugerir el diagnóstico de isquemia mesentérica.

La tonometría gástrica o intestinal se ha demostrado sumamente útil para reconocer la presencia de isquemia de la

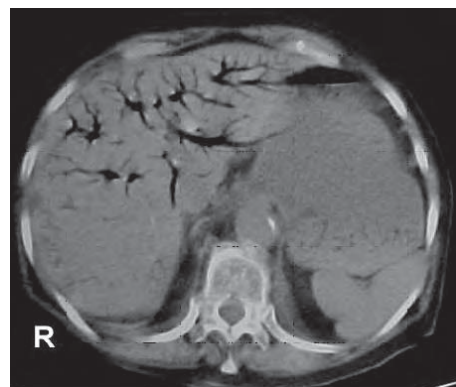


Fig. 47/2. Gas en el sistema portal en paciente con isquemia intestinal no oclusiva.

mucosa intestinal. Con la misma se miden los cambios en la PCO_2 e indirectamente del pH de la mucosa, los cuales se consideran indicadores de perfusión tisular.

El diagnóstico es difícil y no pocas veces este accidente terminal sólo se descubre en la cirugía o en la autopsia. El diagnóstico definitivo requiere el estudio arteriográfico de la aorta y de los vasos mesentéricos. Este estudio es de utilidad para valorar el vasoespasmo y determinar las otras causas de isquemia mesentérica aguda. Siegelman y col. han descrito cuatro criterios arteriográficos para el diagnóstico de vasoespasmo mesentérico: 1) estrechamiento de múltiples ramas de la arteria mesentérica superior, 2) dilatación y estrechamiento alternados de ramas intestinales, 3) espasmo de los arcos mesentéricos, y 4) trastorno del llenado de los vasos intramurales. Son esenciales las vistas anteroposterior y lateral para la valoración completa, a fin de visualizar los arcos colaterales y los orígenes de los vasos viscerales principales para excluir otras causas de isquemia aguda.

Se trata de una afección de pronóstico grave, con alta mortalidad, no obstante lo cual la recuperación es posible si se instituye un tratamiento adecuado y precoz.

La profilaxis de la isquemia no oclusiva tiene dos objetivos principales: la prevención de la isquemia y la detección precoz de la sepsis y de la falla pluriparenquimatosa. Un diagnóstico precoz es fundamental para prevenir tanto la extensión de la injuria como la fase bacteriana de la enfermedad.

En pacientes con riesgo de isquemia no oclusiva se deben tratar adecuadamente los factores predisponentes, incluyendo la hipotensión, hipovolemia, insuficiencia cardíaca y shock, y evitar el empleo de drogas que producen vasoconstricción esplácnica. Una vez que el proceso isquémico se ha instalado, el propósito es prevenir la extensión de la injuria intestinal y tratar de salvar la mucosa remanente. Se ha propuesto el empleo de terapéutica vasodilatadora debido a la prevalencia de la vasoconstricción mesentérica en la isquemia no oclusiva y durante la injuria de reperfusión. Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina parecen ser particularmente útiles debido a que podrían inhibir la vasoconstricción mesentérica inducida por la angiotensina II. La experiencia mayor en este sentido se ha realizado con la papaverina, que puede revertir la vasoconstricción y prevenir un mayor daño isquémico del intestino. En series pequeñas de pacientes tratados con infusión intraarterial de papaverina se ha observado una reducción de la mortalidad del 70 al 90% al 0 al 55%.

Debido a que la sepsis es una complicación inevitable de la isquemia intestinal, se deben utilizar antibióticos sistémicos y eventualmente tópicos.

La isquemia intestinal no oclusiva es una emergencia médica en la cual la evolución final y la extensión de la injuria intestinal se correlacionan con la duración de la isquemia. Los esfuerzos terapéuticos deben estar destinados a mantener una adecuada oxigenación sistémica y a evitar el fallo multiorgánico. La hemodilución parece ser útil para reducir la injuria de reperfusión. Debido a que la hipovolemia es prevalente, la terapéutica con fluidos es una parte imprescindible de la resucitación y debe ser guiada por el monitoreo hemodinámico con catéter de arteria pulmonar. Se debe mantener una adecuada función cardíaca y se emplearán antibióticos parenterales a los fines de evitar la proliferación bacteriana. La indicación y el tiempo de la nutrición parenteral deben basarse en el estado nutricional del paciente, la condición funcional del intestino y el tiempo estimado de ayuno.

En presencia de lesión isquémica establecida del intestino se debe recurrir a la resección quirúrgica. La laparotomía

exploradora está indicada para determinar la extensión de la enfermedad, restablecer el flujo sanguíneo en los vasos mesentéricos ocluidos, remover las obstrucciones mecánicas tales como adherencias o bridas, reseca el intestino no viable y drenar las colecciones infectadas.

ISQUEMIA INTESTINAL AGUDA OCLUSIVA

La isquemia intestinal aguda oclusiva puede ser producida por embolias o trombosis de las arterias o de las venas mesentéricas.

Isquemia intestinal aguda oclusiva arterial

La isquemia aguda arterial es la más frecuente, siendo producida por fenómenos embólicos o trombóticos (Tabla 47/1).

La oclusión arterial es producida más frecuentemente por embolia que por trombosis. El factor predisponente más importante para la mayoría de los episodios de embolia y la mayor parte de las trombosis es la aterosclerosis. El 90% de los émbolos grandes se originan en el corazón a partir de una aurícula izquierda fibrilada o de un infarto parietal. Los macroémbolos en la arteria mesentérica superior se localizan entre tres y 10 cm. de su origen, distalmente a la arteria pancreático-duodenal inferior y a la arteria cólica media, determinando isquemia y necrosis del yeyuno distal, el íleon y el colon ascendente. El yeyuno proximal y el colon distal generalmente están respetados. Los microémbolos pueden estar constituidos por material ateromatoso, vegetaciones, detritos, y tienden a localizarse en los vasos terminales produciendo infartos segmentarios.

La embolia del tronco celíaco es rara, mientras que la eficiente circulación colateral que se hace a través de la arcada marginal no permite la necrosis intestinal en la oclusión aguda de la arteria mesentérica inferior, excepto que la arteria mesentérica superior también esté ocluida.

La trombosis arterial aguda mesentérica es menos frecuente y generalmente es precedida por síntomas de angina mesentérica crónica. La trombosis mesentérica aguda es responsable del 25 al 30% de todos los eventos isquémicos. La mayor parte de los episodios de isquemia mesentérica debidos a trombosis arterial se producen en el marco de una severa enfermedad aterosclerótica, estando el lugar habitual de oclusión en el origen de la arteria mesentérica superior. Frecuentemente, los pacientes con esta condición pueden tolerar la obstrucción de una arteria visceral mayor debido a la naturaleza lentamente progresiva de la aterosclerosis, lo que permite el desarrollo de importantes colaterales. La isquemia intestinal o el infarto se producen cuando la arteria de suplencia principal se ocluye. La extensión de la isquemia o infarto intestinal es habitualmente mayor que con el embolismo, extendiéndose desde el duodeno hasta el colon

Tabla 47/1. Etiología de la isquemia intestinal aguda oclusiva.

<i>Embolismo arterial (60-70%)</i>	<i>Trombosis arterial (25-30%)</i>
Fibrilación auricular	Aterosclerosis
Infarto agudo de miocardio	Diseción aórtica
Enfermedad valvular cardíaca	Traumatismo
Válvulas protésicas	Procedimientos angiográficos
Mixoma auricular	Estados hipercoagulables
Endocarditis bacteriana	<i>Vasculitis sistémicas</i>
Placas ateromatosas de la aorta	
Angiografía coronaria o cerebral	

transverso. Pueden precipitar el episodio la hipotensión, el shock o cualquier causa asociada con deshidratación o aumento de la coagulabilidad sanguínea. Se trata por lo general de arterias previamente enfermas en forma grave y difusa, en las cuales la cirugía reparadora es muy dificultosa.

Aunque la incidencia no es elevada, las vasculitis sistémicas también contribuyen al desarrollo de isquemia mesentérica (Fig. 47/3 y 47/4). Las patologías descritas en este grupo incluyen lupus eritematoso sistémico, púrpura de Henoch-Scholein, poliangeitis microscópica, poliarteritis nodosa, artritis reumatoidea, síndrome de Churg-Strauss, granulomatosis de Wegener y arteritis de células gigantes. Es interesante el hecho que estas patologías con frecuencia afectan distintos segmentos intestinales, incluyendo el duodeno. Por otra parte, en el manejo de estos pacientes es sabido que los agentes inmunosupresores tales como esteroides, azatioprina, ciclosporina y ciclofosfamida constituyen el tratamiento inicial de elección.

El diagnóstico antes de que se produzca el infarto intestinal es el factor más importante para mejorar la sobrevida en los pacientes con isquemia aguda mesentérica. La isquemia intestinal oclusiva de origen arterial se presenta habitualmente con dolor abdominal intenso, asociado con inquietud y desasosiego, fuera de proporción con los signos físicos objetivos. El hallazgo clásico de dolor fuera de proporción con los signos físicos es consecuencia de que el dolor isquémico visceral precede al dolor somático asociado con la isquemia transmural y la irritación peritoneal. El dolor puede ser periumbilical, o localizar en el cuadrante abdominal superior o en la fosa ilíaca derecha.

En casos de embolia mesentérica, el dolor es habitualmente de inicio brusco, acompañado de vómitos y diarrea explosiva; mientras que en los casos de trombosis, en el 50% de los casos existe una historia de insuficiencia vascular

crónica (dolor posprandial, náuseas y pérdida de peso) por varias semanas o meses, seguido por un evento agudo.

Es frecuente que se produzca un aumento del peristaltismo asociado con deposiciones diarreicas y vómitos. Luego de varias horas del inicio del cuadro, si se produce la necrosis intestinal puede aparecer diarrea sanguinolenta. A medida que la isquemia progresa y se desarrolla el infarto, el paciente desarrolla signos de peritonitis, incluyendo un abdomen rígido y distendido con ausencia de ruidos hidroaéreos.

Cuando la isquemia progresa aparecen signos de disminución del volumen minuto cardíaco, tales como hipotensión, taquicardia, taquipnea y oliguria. En los pacientes ancianos es habitual que exista confusión mental. Al cabo de algunas horas se hacen evidentes manifestaciones de falla pluriparenquimatosa.

Los hallazgos de laboratorio incluyen leucocitosis, hemoconcentración, hiperamilasemia y acidosis metabólica de presentación precoz. El lactato se encuentra elevado en el 90% de los pacientes con isquemia mesentérica aguda, asociándose las elevaciones significativas con una alta mortalidad. El D(-) lactato es un producto del metabolismo bacteriano, encontrándose incrementado en la isquemia mesentérica aguda, en forma secundaria al sobrecrecimiento bacteriano en el segmento isquémico. Un estudio reciente comprobó que en los pacientes con isquemia intestinal aguda se produce una elevación del dímero D, independientemente de la causa.

La radiografía de abdomen en el período de inicio es normal. Al cabo de algunas horas se visualizan signos inespecíficos que incluyen distensión de asas de intestino delgado con niveles hidroaéreos, los cuales son indistinguibles de los que ocurren en la peritonitis y en la oclusión mecánica. Se puede ver en ocasiones gas en la pared intestinal y en las paredes de las venas y arterias abdominales. El rol más importante de la radiografía de abdomen es el de excluir otras causas de dolor abdominal, en particular la perforación de una víscera hueca.

La tomografía computada puede ser útil para el diagnóstico de la isquemia arterial intestinal. Desgraciadamente, sin embargo, los signos precoces son relativamente inespecíficos, y los signos tardíos indican infarto intestinal. Existen tres hallazgos relativamente específicos de la isquemia intestinal que son mejor visualizados en la tomografía en relación con la radiografía directa, incluyendo: a) presencia anormal de gas en la pared intestinal o en el sistema porta, b) infarto embólico agudo del bazo o del riñón, y c) presencia de trombos en los vasos mesentéricos. La presencia de dilatación intestinal, así como de gas anormal en la pared intestinal, son predictivos de la irreversibilidad de la isquemia y de la necesidad de realizar tratamiento quirúrgico inmediato.

El ecodoppler color es un método simple y no invasivo, que se puede realizar a la cabecera de la cama y que puede establecer la permeabilidad de los vasos mesentéricos. El examen se puede realizar mientras el paciente es resucitado y preparado para la laparotomía exploradora. Se debe tener presente que sólo se pueden evaluar las porciones proximales de los grandes vasos, ya que las ramas periféricas no son bien visualizadas. Utilizando el ecodoppler color, se ha comprobado que la velocidad sistólica pico y la velocidad de fin de diástole de la arteria celiaca y de la arteria mesentérica superior son criterios excelentes para el diagnóstico de la presencia de una estenosis significativa. Se debe tener en cuenta, sin embargo, que los pacientes con isquemia no oclusiva pueden tener un ecodoppler normal a pesar de una significativa vasoconstricción.

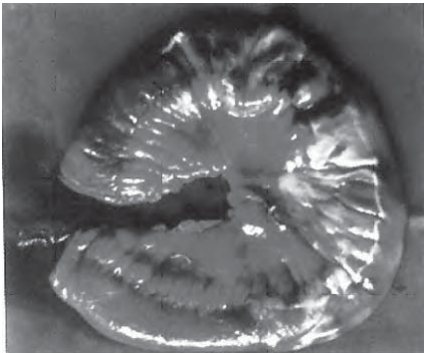


Fig. 47/3. Infarto intestinal segmentario en paciente con lupus eritematoso sistémico.



Fig. 47/4. Infarto intestino mesentérico de origen vasculítico en paciente con panarteritis nudosa.

El *gold standard* para el diagnóstico de la isquemia mesentérica aguda continúa siendo la angiografía. La sensibilidad de la angiografía para detectar la oclusión arterial es mayor del 90%. La terminación abrupta de un vaso sin evidencia de flujo colateral es diagnóstica de isquemia mesentérica aguda. En la arteria mesentérica superior, la obstrucción habitualmente se produce 3 a 10 cm distal al origen de la arteria. En la trombosis, toda la arteria no se visualiza, signo denominado de la aorta desnuda; lo que refleja la oclusión de la mesentérica en el sitio de la placa ateromatosa, generalmente en su origen (Fig. 47/5). La angiografía, en adición a documentar una obstrucción vascular por embolia o trombosis, puede también hacer evidente la presencia de vasoconstricción como consecuencia de una isquemia no oclusiva. En estos casos se debe administrar un vasodilatador intraarterial en forma inmediata. Por otra parte, se han descrito casos de tratamiento trombolítico con estreptoquinasa y urokinasa en pacientes seleccionados en los cuales se demostró la presencia de un coágulo o émbolo reciente en la luz arterial.

Aunque es el *gold standard*, la angiografía es relativamente invasiva, requiere de un equipamiento y personal especializado, y se asocia con nefrotoxicidad. Esto es especialmente cierto en la población en riesgo de isquemia mesentérica, que habitualmente son ancianos con comorbilidades significativas. La angiografía no debe ser utilizada en pacientes hipotensos o que reciben vasopresores debido a que estas condiciones pueden simular una isquemia no oclusiva. Muchos centros han adoptado un algoritmo de evaluación de los pacientes con riesgo bajo o moderado con tomografía, angiografía tomográfica o resonancia magnética, confirmando los casos positivos con angiografía. Si la sospecha clínica de isquemia aguda mesentérica es elevada, sin embargo, se debe realizar una angiografía de urgencia. La angiografía preoperatoria

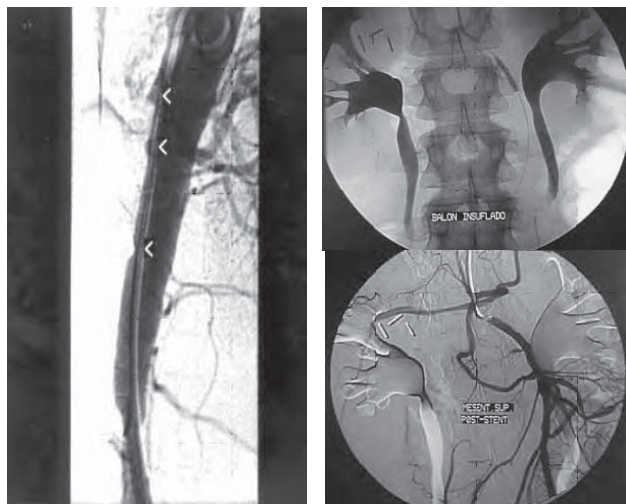


Fig. 47/5. Arteriografía abdominal de paciente con severa trombosis de todos los troncos intestinales. Luego de una resección masiva de intestino delgado, se realizó la arteriografía. A la izquierda, aortograma de perfil, las flechas indican la salida del tronco celíaco y de las arterias mesentéricas, todas ocluidas en su origen. Arriba y a la derecha, aortograma de frente, donde se observan las arterias renales, con perfusión mínima del intestino por arcadas secundarias. Abajo y a la derecha, perfusión mesentérica luego de colocación de un *stent*. Recuperación del paciente y ulterior cirugía de revascularización con éxito.

permite una adecuada delineación de la anatomía y el tratamiento del vasoespasmo asociado.

El tratamiento de la isquemia intestinal oclusiva es médico-quirúrgico. Se deberá realizar una adecuada reposición de volemia, teniendo presente que estos pacientes tienen una gran tendencia a la hemoconcentración; utilizar una combinación de antibióticos efectiva contra flora aerobia y anaerobia, y corregir la acidosis metabólica.

En ausencia de signos peritoneales se han obtenido resultados favorables con la infusión de vasodilatadores y trombolíticos. Se ha reconocido que un émbolo en la arteria mesentérica superior induce una vasoconstricción intensa de las ramas ocluidas y no ocluidas de la arteria. Si no se corrige rápidamente, esta vasoconstricción conduce a lesiones irreversibles, aun luego de la remoción del émbolo, y explica la recurrencia de la necrosis intestinal que se produce luego de la embolectomía quirúrgica. Para evitar esta vasoconstricción se aconseja el empleo de papaverina, un potente vasodilatador, en forma directa a través del catéter de angiografía a un goteo continuo de 30 a 60 mg/hora. La papaverina actúa inhibiendo la fosfodiesterasa. El efecto neto es un aumento de los niveles tisulares de AMPc, el cual relaja el músculo liso vascular. La duración de la terapéutica, habitualmente de 24 a 48 horas, debe ser guiada por la respuesta clínica y angiográfica.

Ante la sospecha de lesiones irreversibles, y una vez estabilizado el paciente, se realizará una laparotomía exploradora, en la cual se establecerá si el paciente es susceptible de una técnica de embolectomía o revascularización, o si deberá someterse a una resección intestinal debido a la presencia de un infarto intestino mesentérico.

En el embolismo agudo mesentérico, se debe realizar una embolectomía estándar a través de una arteriotomía transversa en la parte proximal de la arteria mesentérica superior. Si la causa es dudosa o si se sospecha una trombosis arterial, se recomienda una arteriotomía longitudinal. De esta manera, si es necesario un bypass, la arteriotomía longitudinal puede ser utilizada como el lugar para la anastomosis distal. La restauración del flujo sanguíneo, ya sea con embolectomía o bypass arterial, debe preceder a la evaluación de la viabilidad intestinal, considerando que porciones de intestino que inicialmente pueden aparecer infartadas pueden recuperarse totalmente cuando se restaura el flujo. Sólo la porción de intestino que aparece claramente necrótica debe ser resecada, y se debe realizar una anastomosis primaria. De esta manera se pueden preservar partes potencialmente viables de intestino y se reduce la posibilidad de crear un síndrome de intestino corto. Si persisten porciones de intestino con viabilidad comprometida las mismas deben dejarse *in situ*, y realizarse una reexploración dentro de las 12 a 24 horas. Este periodo se utiliza para maximizar la terapéutica médica con reposición de volumen, antibióticos y vasodilatadores intraarteriales. Actualmente, con las modernas técnicas de nutrición parenteral, se pueden realizar resecciones extensas de intestino con aceptables chances de recuperación a largo tiempo.

A partir de las 48 horas de la embolectomía o la revascularización, se recomienda realizar anticoagulación con heparina para prevenir la recurrencia de la embolia o trombosis. Habitualmente se mantiene una terapéutica con warfarina durante tres a seis meses, aunque el tiempo definitivo está relacionado con la patología de base.

Las complicaciones postoperatorias continúan siendo considerables, y tanto la mortalidad inmediata como retardada continúan siendo elevadas. La falla multiorgánica es la complicación más letal, siendo el resultado de una combinación de isquemia intestinal, sepsis y aterosclerosis

generalizada, debido a que muchos pacientes son ancianos con varios factores de riesgo cardiovascular. La isquemia mesentérica recurrente y persistente continúa siendo un problema mayor de estos pacientes y contribuye significativamente a la mortalidad. La revascularización adecuada, por lo tanto, es imperativa y probablemente contribuya a la reducción de la mortalidad. Esta forma clínica de isquemia intestinal se asocia con una mortalidad global del 50% en la embolia mesentérica y del 70 al 90% en la oclusión de origen trombótico.

Trombosis venosa mesentérica aguda

La trombosis venosa mesentérica es una causa rara pero bien reconocida de infarto intestinal, aunque con el advenimiento y uso frecuente de la tomografía, se ha convertido en un diagnóstico frecuente de isquemia intestinal. La trombosis venosa mesentérica es responsable del 5 al 15% de los episodios de oclusión isquémica aguda del intestino. En contraste con el infarto mesentérico debido a oclusión arterial, el infarto debido a trombosis venosa es subagudo en su presentación e involucra un segmento limitado, habitualmente bien demarcado de intestino. En el pasado, la mayoría de los casos se consideraban secundarios a otras patologías intraabdominales, tales como neoplasias, sepsis intraabdominal, cirrosis hepática o pancreatitis; o eran clasificados como idiopáticos. Con la mejoría de las técnicas diagnósticas, la mayoría de los casos se ha comprobado que están relacionados con desordenes primarios de la coagulación, siendo sólo el 10% de los casos clasificados en la actualidad como idiopáticos. En la Tabla 47/2 se indican las distintas condiciones asociadas con trombosis venosa mesentérica.

Las manifestaciones clínicas dependen de la extensión del trombo, el tamaño del vaso o vasos involucrados, y de la profundidad de la isquemia en la pared intestinal. Cuando la isquemia está restringida a la mucosa, las manifestaciones consisten en dolor abdominal y diarrea; la isquemia transmural conduce a la necrosis, con sangrado gastrointestinal, perforación y peritonitis.

La localización del trombo se puede sospechar sobre la

base de la causa determinante. La trombosis debida a causas intraabdominales se inicia en los grandes vasos en el sitio de la compresión y desde ellos progresa en forma periférica para involucrar a los pequeños vasos. En contraste, la trombosis debida a un estado protrombótico comienza en los pequeños vasos y progresa para involucrar los grandes vasos. La oclusión de los vasa recta y los vasos intramurales interfiere con el drenaje venoso, produciendo un infarto hemorrágico que involucra un segmento intestinal.

La trombosis venosa mesentérica puede ser aguda, subaguda o crónica. La trombosis aguda se diagnostica en pacientes con síntomas de comienzo súbito, la forma subaguda por la presencia de dolor abdominal por días o semanas sin infarto intestinal, y la forma crónica se presenta con complicaciones de la trombosis portal o esplénica tales como sangrado por várices esofágicas.

La oclusión venosa mesentérica aguda tiene un comienzo insidioso, en ocasiones de días. Puede ser progresiva o intermitente, lenta o brusca. El dolor es habitualmente generalizado y constante, fuera de proporción con los hallazgos físicos, que incluyen distensión abdominal moderada, náuseas y vómitos, reducción de los ruidos hidroaéreos y ausencia de dolor a la descompresión. En más del 50% de los casos existe sangre oculta en materia fecal. La insuficiencia cardíaca congestiva puede enmascarar el déficit de volemia y complicar el tratamiento.

La tomografía de abdomen es el método diagnóstico de elección, en particular por la imagen característica que brinda la fase venosa del estudio angiográfico (Fig. 47/6). En la misma se puede demostrar un centro lúcido en la luz de la vena mesentérica superior, un agrandamiento de la vena, engrosamiento de la pared intestinal por edema submucoso, inflamación o hemorragia; imagen de racimo de uvas en las asas dilatadas y congestionadas (Fig. 47/7), o dilatación de las venas colaterales en el mesenterio. Cuando se observan estos signos, la angiografía no es necesaria. La ecografía también puede ser de utilidad (Fig. 47/8).

La angiografía mesentérica selectiva puede demostrar trombos en las grandes venas, o una visualización

Tabla 47/2. Condiciones asociadas con trombosis venosa mesentérica.

Enfermedades hematológicas y estados hipercoagulables	Inflamación intraabdominal y sepsis
Anemia de células falciformes	Colangitis
Trombocitosis	Pancreatitis
Deficiencia de antitrombina III	Diverticulitis
Deficiencia de proteína C y S	Apendicitis
Mutación del factor V Leiden	Peritonitis
Anticoagulante lúpico	Enfermedad intestinal inflamatoria
Mutación del factor II 20210A	Abscesos pelvianos o intraabdominales
Neoplasias o carcinomatosis	Infecciones parasitarias
Tromboflebitis migratriz	<i>Ascaris lumbricoides</i>
Trombosis venosa periférica	Trauma abdominal
Embarazo	Enfermedad por descompresión
Cirrosis hepática	Iatrogénico
Compresión de venas abdominales por tumores	Pancreatectomía o esplenectomía
	Escleroterapia de várices esofágicas

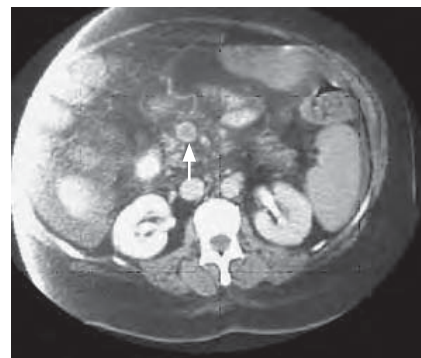
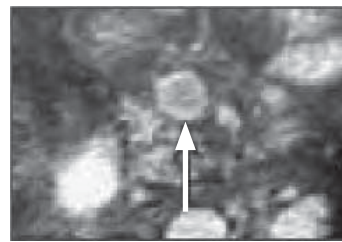


Fig. 47/6. TAC de abdomen. Trombosis venosa mesentérica. Se observa la imagen de doble contraste de la vena mesentérica superior ocluida por un trombo.

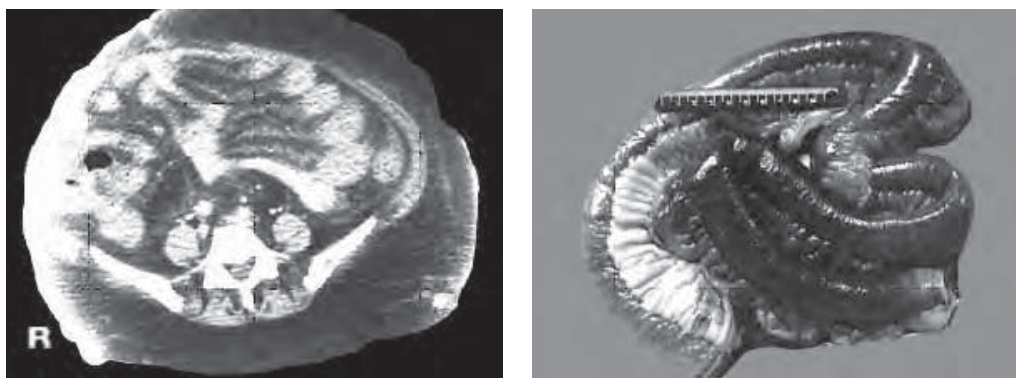


Fig. 47/7. TAC de abdomen. Trombosis venosa mesentérica. Se observa la imagen característica producida por el edema del mesenterio y las asas intestinales en racimo de uva, consecuencia del edema parietal con obliteración total de la luz; y la pieza quirúrgica correspondiente.

tardía de la vena mesentérica superior. Otros hallazgos incluyen alteración del llenado de las venas mesentéricas, espasmo arterial y prolongada opacificación de las arterias arcuatas. La resonancia magnética por imágenes tiene una excelente especificidad y sensibilidad para el diagnóstico de la trombosis venosa mesentérica, pero su utilización es de excepción.

En los pacientes sintomáticos en los cuales el diagnóstico de trombosis venosa mesentérica se ha realizado por tomografía o angiografía, el tratamiento depende de la presencia o ausencia de signos peritoneales. En pacientes con signos de peritonitis, se debe realizar una laparotomía de urgencia con resección del intestino necrosado. Si la viabilidad del intestino es dudosa, se puede infundir papaverina en la arteria mesentérica superior para aliviar cualquier espasmo arterial asociado que pueda contribuir a la lesión isquémica. La trombectomía venosa puede tener un rol en casos seleccionados. Se debe realizar una reoperación para confirmar la viabilidad intestinal a las 12 a 24 horas que siguen a la primera operación.

La trombosis venosa mesentérica es la única forma de isquemia mesentérica en la cual se debe realizar anticoagulación rutinaria luego de la cirugía. Se debe administrar heparina por 7 a 10 días inmediatamente después de la cirugía para disminuir la recurrencia o progresión del trombo y mejorar la sobrevida. En pacientes que reciben heparina

la incidencia de recurrencia disminuye del 25 al 13%, y la mortalidad es reducida del 50 al 13%, respectivamente. Se debe administrar warfarina por tres a seis meses.

En pacientes con dolor abdominal pero sin signos peritoneales, que tienen evidencia de un trombo en la vena mesentérica superior en la tomografía, se debe proceder a la anticoagulación inmediata con heparina seguida por tres a seis meses de warfarina. Estos pacientes deben ser sometidos a observación clínica estrecha, procediendo a la laparotomía si aparecen signos de peritonitis.

Algunas series pequeñas han mostrado que la terapéutica con trombolíticos puede ser efectiva en la trombosis venosa mesentérica y en la trombosis de la vena porta. Se han descrito distintos métodos para la infusión de los agentes trombolíticos, incluyendo la infusión intravenosa convencional y la infusión directa en la circulación mesentérica.

La mortalidad en pacientes con trombosis venosa mesentérica varía entre 20 y 50%. La sobrevida depende de múltiples factores, incluyendo la edad, la presencia o ausencia de condiciones coexistentes, y el momento del diagnóstico y de la intervención quirúrgica. Los pacientes que requieren cirugía están más graves y tienen una estadía en el hospital más prolongada que aquellos que no la requieren. Las complicaciones postoperatorias incluyen sepsis, infección de la herida, y síndrome de intestino corto en los pacientes que requieren resecciones extensas. La trombosis venosa

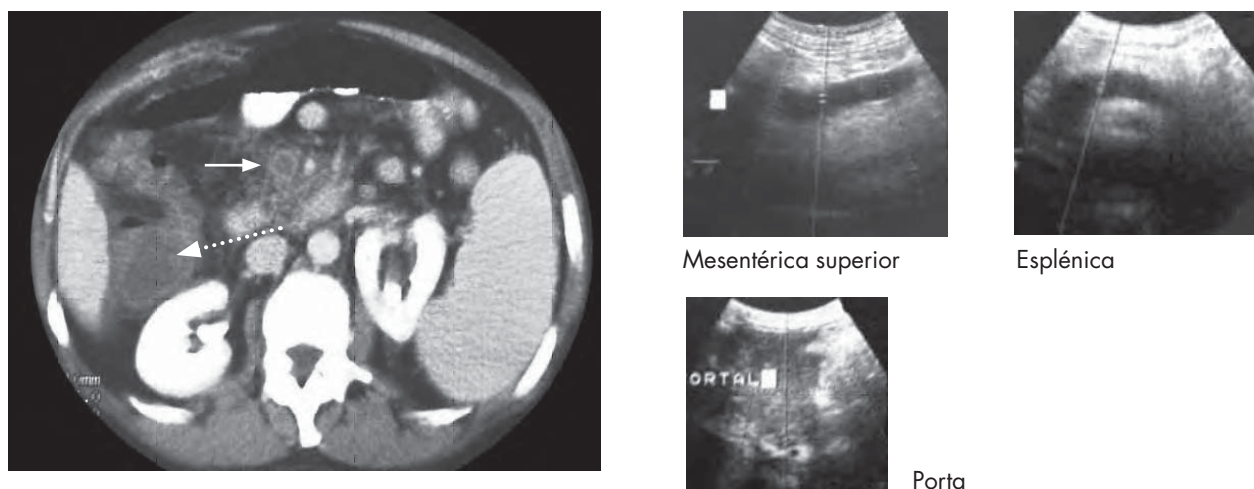


Fig. 47/8. Trombosis venosa difusa abdominal. En la TAC se observa la trombosis de la vena mesentérica superior (—▶) y el engrosamiento difuso de las asas intestinales (.....▶). En las ecografías se observa la trombosis de las venas mesentérica superior, esplénica, y una cavernomatosis de la porta.

mesentérica tiene una elevada incidencia de recurrencias, siendo estas más frecuentes dentro de los 30 días de la presentación. La frecuencia de recurrencia es menor en pacientes que reciben una combinación de cirugía y anticoagulación que en aquellos que son tratados con anticoagulación exclusivamente.

INSUFICIENCIA VASCULAR MESENTERICA, ISQUEMIA INTESTINAL CRÓNICA O ANGINA ABDOMINAL

La insuficiencia vascular mesentérica, isquemia intestinal crónica o angina abdominal es la forma más común de trastorno isquémico intestinal, aunque con frecuencia no es diagnosticada como tal. La isquemia crónica mesentérica se produce como consecuencia de aterosclerosis, enfermedades degenerativas, disección, trauma y rara vez necrosis quística de la media. La revascularización quirúrgica para los síntomas isquémicos habitualmente es necesaria sólo cuando dos de los tres vasos mesentéricos mayores están ocluidos. La arteria mesentérica superior está invariablemente ocluida; una de las otras arterias (mesentérica inferior y tronco celíaco) está ocluida y la otra estenosada. En la circulación mesentérica, de alta resistencia, se considera necesaria una estenosis capaz de reducir el diámetro en un 70%, para producir una isquemia distal.

La enfermedad afecta preferentemente a las mujeres, a diferencia de la aterosclerosis de otros territorios de la economía. La base de esta diferencia por sexos es desconocida. Parece haber una distribución bimodal de pacientes mujeres con isquemia mesentérica crónica, incluyendo: 1) mujeres en la quinta y sexta década de la vida que tienen una historia de elevado consumo de cigarrillos, y 2) mujeres más ancianas, en la séptima u octava década de la vida, que presentan enfermedad aterosclerótica generalizada con trastorno del perfil lipídico e hipertensión.

La presentación de la isquemia intestinal crónica es generalmente confusa y el diagnóstico se realiza tardíamente en el curso de la enfermedad. En las series de Calderon y col., la duración de los síntomas varió entre cuatro y 46 meses, con una media de 13,4 meses antes del diagnóstico. La presentación característica de esta patología es la molestia o el dolor abdominal que habitualmente se produce 10 a 30 minutos después de la ingesta, aumenta gradualmente en severidad, alcanza una meseta, y luego se resuelve lentamente en un periodo de una a tres horas. El dolor está íntimamente relacionado con la ingesta, de modo que el paciente reduce el volumen de la misma, deja de comer y pierde peso. El adelgazamiento, casi siempre presente, obedece a un mecanismo doble: la restricción alimentaria impuesta por el propio paciente para evitar el dolor (sitofobia), y el síndrome de malabsorción de origen isquémico.

El examen clínico permite constatar el adelgazamiento, y en ocasiones, un soplo abdominal periumbilical. La ultrasonografía ha demostrado ser un método no invasivo útil de evaluación de pacientes con sospecha de enfermedad aterosclerótica abdominal. Moneta y col. han establecido que la presencia de una velocidad de flujo pico sistólico de más de 275 cm/seg. en la arteria mesentérica superior y de más de 200 cm/seg. en el tronco celíaco es compatible con una estenosis del 70%. Se debe tener en cuenta que la técnica es altamente dependiente del operador.

La angiografía con tomografía computada, en particular con la tecnología de multidetección, puede proveer un mapa del árbol arterial de los troncos principales celíaco y mesentérico, los vasos de las arcadas y las colaterales, así como

de la permeabilidad de los sistemas mesentérico y venoso portal. La RMI con gadolinio es una técnica no invasiva adecuada para revelar estenosis en el tronco celíaco y en la arteria mesentérica superior.

La arteriografía convencional con o sin sustracción digital se considera el *gold standard* para el diagnóstico de la isquemia mesentérica crónica, ya que provee la mayor información para definir la anatomía de la circulación esplácnica. El diagnóstico angiográfico de las lesiones ostiales o tronculares de las arterias digestivas se realiza mediante la aortografía de perfil, complementada por la aortografía de frente, que certifica la presencia de circulación colateral y de inversiones compensatorias del flujo. Un dato angiográfico de gran importancia es la evidencia de una arteria mesentérica inferior de grueso calibre que por medio de las arcadas de Riolo y de Drummond revasculariza otros segmentos del tubo digestivo. Esto es una prueba indirecta de estenosis del tronco celíaco y/o de la arteria mesentérica superior.

El tratamiento de la isquemia intestinal recurrente es quirúrgico o angiográfico y tiene un doble objetivo: a) aliviar la angina abdominal y permitir que el paciente recupere peso; y b) prevenir el cuadro de infarto masivo de intestino, en caso de trombosis agregada, el cual tiene consecuencias catastróficas. La endarterectomía del tronco celíaco y de la arteria mesentérica superior o los procedimientos de *bypass* involucrando estos vasos son las maneras más adecuadas de restaurar el flujo sanguíneo normal al intestino. Independientemente de la técnica quirúrgica utilizada, siempre se debe intentar una revascularización completa de todos los vasos afectados. La mortalidad de estos procedimientos es menor del 10%, logrando beneficios significativos en el 87% de los sobrevivientes.

En las últimas décadas se ha demostrado la utilidad de la angioplastia transluminal percutánea con o sin colocación de *stents* en la isquemia mesentérica crónica. Esta técnica es muy efectiva, presentando una incidencia muy baja de complicaciones. Si bien existe una incidencia relativamente elevada de reestenosis, el tiempo hasta que ésta se produzca permite que el paciente gane peso y se encuentre en mejores condiciones generales ante la necesidad de una cirugía de revascularización.

COLITIS ISQUÉMICA

La colitis isquémica es un proceso de isquemia intestinal que afecta al colon en pacientes por encima de los 60 años de edad. La severidad, grado de compromiso colónico y pronóstico varían ampliamente, lo que produce un amplio espectro de desordenes: 1) colopatía reversible (hemorragia submucosa o intramural), 2) colitis transitoria, 3) colitis crónica, 4) estenosis, 5) gangrena, y 6) colitis fulminante total.

Las áreas más vulnerables del colon son aquellas en las cuales existe una circulación marginal, incluyendo el ángulo esplénico, unión de los territorios de las arterias mesentérica superior y mesentérica inferior, y la región rectosigmoidea, zona de localización de la unión de la arteria mesentérica inferior y los vasos hipogástricos.

El paso inicial en el diagnóstico de la colitis isquémica es la sospecha de la presencia de la enfermedad. La colitis isquémica se observa con frecuencia en las siguientes situaciones: 1) luego de la cirugía aórtica o de la cirugía cardíaca; 2) en asociación con ciertas condiciones clínicas: LES, periarteritis nudosa, infecciones (citomegalovirus, E.coli O157:H7), coagulopatías (deficiencias de proteínas C y S, deficiencia de antitrombina III); 3) en asociación con el uso de medicamentos (contraceptivos orales, digital, diuréticos,

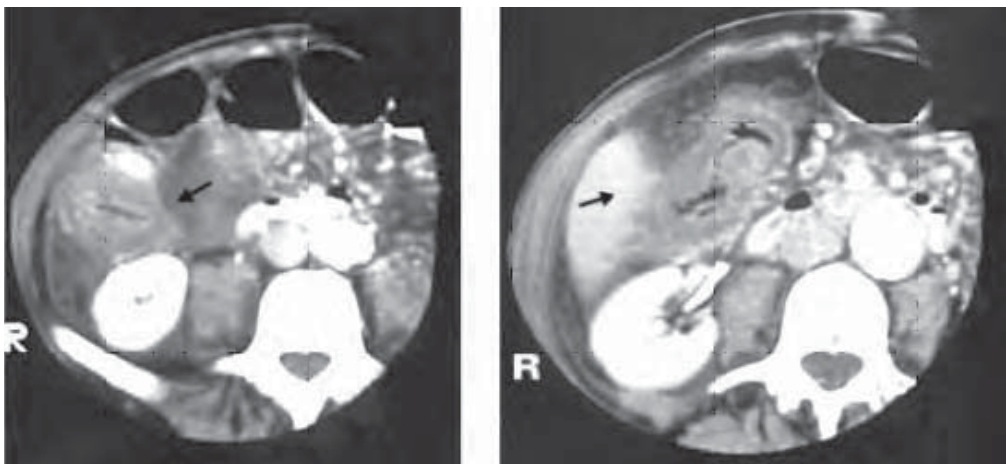


Fig. 47/9. TAC de abdomen. Colitis isquémica. Se observa el grosero edema de la pared del colon, con obstrucción casi completa de la luz.

cocaína); 4) luego de ejercicios extenuantes (carreras de larga distancia); 5) luego de cualquier episodio cardiovascular acompañado de hipotensión; y 6) en presencia de una lesión obstructiva o potencialmente obstructiva del colon (carcinoma, diverticulitis).

En 1968, Brown propuso una clasificación de formas clínicas de colitis isquémica, describiendo la forma isquémica gangrenosa y la forma isquémica no gangrenosa. Esta última puede evolucionar favorablemente, sin secuelas, o dejar una estenosis residual.

El síntoma clásico de colitis isquémica es el dolor de comienzo abrupto, en localización abdominal baja o en fosa ilíaca izquierda, en general de tipo cólico. Puede coexistir con diarrea, sangrado bajo, náuseas, vómitos y fiebre. El examen físico puede mostrar distensión abdominal y dolor a la compresión y descompresión.

El diagnóstico de la colitis isquémica se realiza con la radiografía seriada precoz y el estudio colonoscópico del colon. La colitis isquémica severa inicialmente puede ser difícil de distinguir de una isquemia mesentérica aguda, mientras que las formas menos severas o recurrentes pueden simular una enfermedad diverticular del colon, una colitis infecciosa o un carcinoma.

Si se sospecha una colitis isquémica y el paciente no tiene signos de peritonitis, es conveniente realizar una colonoscopia o un enema baritado. La colonoscopia es preferible debido a que es más sensible para diagnosticar las anomalías de la mucosa; en adición, se pueden obtener especímenes para biopsia. Aunque la tomografía puede revelar el engrosamiento de la pared del intestino, no es específica (Fig. 47/9).

Si el examen clínico no permite una diferenciación clara entre la colitis isquémica y la isquemia mesentérica aguda, y si las radiografías directas de abdomen no muestran el signo característico de *thumbprinting* de la colitis isquémica, se puede realizar un enema de aire con insuflación cuidadosa del colon. Ello puede hacer evidente la característica imagen de la mucosa.

La arteriografía selectiva de las arterias mesentéricas es útil en presencia de colitis isquémica con afectación del colon derecho, territorio de la mesentérica superior, para descartar compromiso del íleon, en cuyo caso el cuadro clínico es de mayor gravedad.

A pesar de la presencia de hallazgos característicos de colitis isquémica en los distintos exámenes descritos, habitualmente es necesaria la evaluación del paciente y la realización de exámenes radiográficos o endoscópicos en

forma repetida para establecer el diagnóstico definitivo de la enfermedad.

En la forma isquémica gangrenosa de la colitis isquémica el dolor es intenso, difundido a todo el abdomen, con signos francos de peritonitis. Pueden existir deshechos diarreicos y enterorragia. El comienzo suele ser brusco y la evolución rápida, pero no se deben descartar casos en los cuales el cuadro peritoneal comienza luego de las 24 horas del inicio de los síntomas. La radiografía directa demuestra un íleo. La presencia de gas peritoneal, en la pared intestinal o en el sistema porta, revela la existencia de necrosis parietal y es patrimonio de esta forma clínica.

El manejo inicial de la colitis isquémica consiste en el empleo de medidas de soporte: reemplazo de volemia, oxigenación, supresión de la ingesta oral y empleo de antibióticos. Los agentes vasodilatadores por vía sublingual se han demostrado útiles en algunas ocasiones.

Los pacientes con perforación, infarto, megacolon tóxico, severo dolor abdominal persistente o gangrena requieren cirugía. La misma consistirá en la resección del intestino necrosado, con abocamiento de los cabos a la piel, debido al riesgo que involucra la realización de anastomosis en zonas de circulación deficiente.

Una complicación tardía de la colitis isquémica es la estrechez colónica, que ocurre a partir de la tercera semana del episodio agudo. Estos pacientes no deberán ser intervenidos excepto que se altere el tránsito intestinal, ya que no es infrecuente que las áreas estenóticas retrograden totalmente con la mejoría del cuadro clínico general.

El pronóstico de la colitis isquémica no gangrenosa es favorable, habiéndose descrito formas recidivantes en un 5 a 15% de los casos. El pronóstico de la forma gangrenosa, por su parte, depende de la precocidad y eficacia del tratamiento quirúrgico realizado. Se debe destacar, no obstante, que el pronóstico global de la colitis isquémica no depende tanto de la forma clínica como de la afección causal que le dio origen. Si ésta es controlable, el pronóstico de la enfermedad es favorable.

BIBLIOGRAFÍA

- Bassiouny H.: Nonocclusive mesenteric ischemia. *Surg Clin North Amer* 77:319-1997
- Barkhordarian S., Dardik A.: Preoperative assessment and management to prevent complications during high risk vascular surgery. *Crit Care Med* 32, N°4 (Suppl):S174-2004
- Benjamin E., Oropello J., Iberti T.: Acute mesenteric ischemia: pathophysi-

ology, diagnosis, and treatment. *Disease a Month* 39:129-1993

Bower T.: Ischemic colitis. *Surg Clin N Am* 73:1037-1993

Boley S.: Colonic ischemia: 25 years later. *Am J Gastroenterol* 85:931-1990

Brandt L.: Ischemic bowel disease: diagnosis, management, and the role of endoscopy. *Clinical Updates* 3:Nº4, April 1996

Brandt L., Boley S.: AGA technical review on intestinal ischemia. *Gastroenterology* 118:954-2000

Brewster D., Franklin D., Cambria R.: Intestinal ischemia complicating abdominal aortic surgery. *Surgery* 109:447-1991

Burns B., Brandt L.: Intestinal ischemia. *Gastroenterol Clin N Am* 32:1127-2003

Calderon M., Reul G., Gregoric I.: Long term results of the surgical management of symptomatic chronic intestinal ischemia. *J Cardiovasc Surg* 33:723-1992

Char D., Hines G.: Chronic mesenteric ischemia: diagnosis and treatment. *Heart Disease* 3:231-2001

Cho J., Carr J., Jacobsen G.: Long term outcome after mesenteric artery reconstruction: a 37 year experience. *J Vasc Surg* 35:453-2002

Divino C., Soon Parker I., Angel L.: A retrospective study of diagnosis and management of mesenteric vein thrombosis. *Amer J Surg* 181:20-2001

Eisinger P., Alobaidi M., Mezwa D.: Various manifestations of mesenteric ischemia: multimodality correlation. *Radiologist* 11:29-2004

Foley W.: Mesenteric ischemia. *Ultrasound Quarterly* 17:103-2001

Johnson B., Weil M.: Redefining ischemia due to circulatory failure as dual defects of oxygen deficits and of carbon dioxide excesses. *Crit Care Med* 19:1432-1991

Kasirajan K., O'Hara P., Gray B.: Chronic mesenteric ischemia: open surgery versus percutaneous angioplasty and stenting. *J Vasc Surg* 33:63-2001

Kon Kim J., Kwon Ha H., Byun Young J.: CT differentiation of mesenteric ischemia due to vasculitis and thromboembolic disease. *J Comp Assisted Tomography* 25:604-2001

Kumar S., Sarr M., Kamath P.: Mesenteric venous thrombosis. *N Engl J Med* 345:1683-2001

Levy A.: Mesenteric ischemia. *Radiol Clin N Am* 45:593-2007

Longo W., Ballantyne G.: Ischemic colitis: patterns and prognosis. *Dis Colon Rectum* 35:726-1992

Mansour M.: Management of acute mesenteric ischemia. *Arch Surg* 134:328-1999

Marston A.: Mesenteric vascular insufficiency. En Taylor M. y col.: *Gastrointestinal emergencies*. Williams and Wilkins Baltimore 1992

Martinez J., Hogan G.: Mesenteric ischemia. *Emerg Med Clin N Am* 22:909-2004

Maspes F., Mazzetti G., Gandini R.: Percutaneous transluminal angioplasty in the treatment of chronic mesenteric ischemia: results and 3 years of follow-up in 23 patients. *Abdom Imaging* 23:358-1998

McKinsey F., Gewertz B.: Acute mesenteric ischemia. *Surg Clin North Amer* 77:307-1997

Moneta G., Lee R., Yeager R.: Mesenteric duplex scanning: a blinded prospective study. *J Vasc Surg* 17:79-1993

Montgomery R., Venbrux A., Bulkley G.: Mesenteric vascular insufficiency. *Curr Probl Surg* 34:945-1997

Oldenburg W., Lau L., Rodenberg T.: Acute mesenteric ischemia: a clinical review. *Arch Intern Med* 164:1054-2004

Park W., Gloviczki P., Cherry K.: Contemporary management of acute mesenteric ischemia: factors associated with survival. *J Vasc Surg* 35:445-2002

Pierce G., Brockenbrough E.: The spectrum of mesenteric infarction. *Amer J Surg* 119:233-1970

Rhee R., Gloviczki P.: Mesenteric venous thrombosis. *Surg Clin North Amer* 77:327-1997

Schutz A., Kemkes B., Gansera B.: Acute mesenteric ischemia after open heart surgery. *Angiology* 49:267-1998

Sgrosso J.: *Arteriopatías digestivas*. En Boretti J., Lovesio C.: *Cirugía: bases fisiopatológicas para su práctica*. El Ateneo, Buenos Aires 1989

Siegelman S., Sprayregen S., Boley S.: Angiographic diagnosis of mesenteric arterial vasoconstriction. *Radiology* 122:533-1974

Stanley J.: Mesenteric arterial occlusive and aneurysmal disease. *Cardiol Clin* 20:611-2002

Sreenarasimhaiah J.: Diagnosis and management of intestinal ischaemic disorders. *Brit Med J* 326:1372-2003

Tabriziani H., Shieu A., Frishman W.: Drug therapies for mesenteric vascular disease. *Heart Disease* 4:306-2002

Wakefield T., Stanley J.: The intestine. En Zelenock G., D'Alecy L, Fantone J.: *Clinical ischemic syndromes: Mechanisms and consequences of tissue injury*. CV Mosby St Louis 1990

Yamada K., Saeki M., Yamaguchi T.: Acute mesenteric ischemia: CT and plain radiographic analysis of 26 cases. *Clinical Imaging* 22:34-1998

CAPÍTULO 48

Diarrea aguda en terapia intensiva

DRES. RAÚL RODOLFO CLOSS Y

JUAN ANDRÉS DE PAULA

INTRODUCCIÓN

Si bien habitualmente la diarrea no es el motivo de ingreso a las unidades de cuidados intensivos, representa una complicación relativamente frecuente en los pacientes internados en estas unidades. La incidencia de diarrea en pacientes hospitalizados se ha comunicado con una amplia variación que oscila entre el 2,3% y el 68%. Posiblemente esta variación se deba a diferencias en las muestras analizadas de pacientes, en las definiciones utilizadas, en la forma de medir la cantidad y calidad de las deposiciones y en el tiempo de evaluación en los diferentes estudios. Para el caso particular de los pacientes internados en UTI, se estima que aproximadamente un tercio de los mismos presentan diarrea en algún momento de su estadía.

Si bien en la mayor parte de los casos la diarrea no es severa, puede ocasionar, además de discomfort para el paciente, depleción de fluidos y electrolitos, retraso en el soporte nutricional, mayor trabajo de enfermería, diseminación de gérmenes a través del personal y fomites; y también favorecer la producción de infecciones bacterianas y fúngicas de vías urinarias, catéteres y lesiones de piel tales como quemaduras y heridas quirúrgicas. En algunos casos el cuadro diarreico puede ser severo o persistente, y obliga a implementar nutrición parenteral, prolonga la estadía hospitalaria e incrementa el uso de material descartable, ropa de cama y medicación, todo lo cual aumenta significativamente los riesgos, la morbilidad y los costos.

Por último, si bien la diarrea puede ser la consecuencia de una disfunción pasajera y clínicamente poco relevante del aparato digestivo, también puede ser secundaria a causas tales como isquemia intestinal, sepsis abdominal o colitis pseudomembranosa, que si no son diagnosticadas y tratadas en forma adecuada, implican un grave riesgo para el paciente.

DEFINICIÓN

En general se define a la diarrea como la disminución de la consistencia de las heces. Dicha consistencia depende de la

relación entre la cantidad de agua, y la cantidad y calidad de los sólidos fecales, en especial los sólidos insolubles con capacidad para retener agua, por ejemplo ciertas fibras de origen dietario.

Si bien la diarrea suele acompañarse de un aumento de la frecuencia de las deposiciones y del peso de la materia fecal, estos parámetros no definen por sí mismos la existencia de diarrea. En ocasiones el peso de las heces supera lo considerado normal (200 g/día) pero la consistencia de las mismas está conservada por un aumento de los sólidos fecales capaces de retener agua (alta ingesta de fibras). También puede suceder que el paciente presente más de tres deposiciones diarias, que es considerado el límite máximo de la normalidad, con heces de consistencia normal, como puede ocurrir en los pacientes con incontinencia o fraccionamiento de la materia fecal.

Se admite que la dificultad para encontrar una definición operativa única es uno de los factores que más incide en la amplia variación de los datos de incidencia de diarrea en terapia intensiva publicados en diferentes trabajos. Por ejemplo, algunos autores definen a la diarrea como la presencia de tres o más deposiciones líquidas por día, mientras que otros usan criterios más estrictos como la presencia de deposiciones líquidas de más de 500 mL/día durante al menos dos días; al tiempo que otros subrayan que la principal característica de la diarrea intrahospitalaria está determinada por la consistencia líquida de las heces. Se debe tener en cuenta, además, que la mayoría de los estudios basa la interpretación de las características de las deposiciones en la observación individual de enfermería, con una variabilidad interobservador que muchas veces se desconoce.

El *gold standard* para determinar la presencia de diarrea en pacientes hospitalizados sería la recolección de la catarsis de 24 horas, pero esto es poco práctico para el personal de enfermería, y en general la recolección completa se reserva para evaluar pacientes seleccionados con diarrea muy voluminosa o para llevar a cabo estudios bioquímicos cuantitativos en la materia fecal. Para la evaluación cotidiana se han diseñado diferentes tablas que consignan la cantidad y calidad de las deposiciones por el personal de enfermería. Quizás una de las de mayor seguridad y practicidad es la publicada por Guenter y Sweed, una tabla semicuantitativa sometida a evaluación de validez y variabilidad interobservador, que consigna el volumen como pequeño o grande (menor o mayor de medio vaso respectivamente) y la consistencia en sólida/formada, pastosa/blanda o líquida/acuosa.

FISIOPATOLOGÍA

Los mecanismos primarios de producción de diarrea se han caracterizado como osmóticos, malabsortivos, secretorios, infecciosos y exudativos. En adición, la diarrea en el paciente crítico habitualmente es causada por medicamentos.

La diarrea osmótica está relacionada con la ingesta de solutos pobremente absorbibles, que producen una malabsorción. La diarrea osmótica resulta del rápido pasaje de líquidos hacia la luz intestinal, dilución y escasa mezcla de los jugos pancreático y biliar. La diarrea osmótica es causada habitualmente por una deficiencia de lactasa. La disfunción pancreática también puede desencadenar una diarrea osmótica. La hemorragia intestinal puede producir una diarrea osmótica; la sangre en la luz intestinal crea un medio hiperosmótico, facilitando el movimiento de agua hacia la luz.

En adición, las dietas de fórmula líquida o las fórmulas de nutrición enteral pueden inducir diarrea osmótica y habitualmente están implicadas en esta causa. Durante periodos

prolongados de reposo intestinal, se produce atrofia de la mucosa intestinal y las fórmulas enterales pueden ser menos toleradas, resultando en malabsorción y diarrea. Si la diarrea sigue a un periodo de ayuno, lo más probable es que sea de naturaleza osmótica.

La diarrea malabsortiva es una combinación de mecanismos mecánicos y bioquímicos que inhiben los procesos absorptivos. Este tipo de diarrea se observa en pacientes con hipoalbuminemia. La disminución en la presión oncótica como resultado de la hipoalbuminemia resulta en edema de la mucosa intestinal, y como consecuencia, no se reabsorbe fluido que es eliminado en las heces como material líquido.

La diarrea secretoria resulta de la hipersecreción de mediadores endógenos. Estos mediadores tienen un impacto negativo en el transporte de agua y electrolitos, aumentando la secreción mucosa. La diarrea secretoria generalmente se asocia con toxinas bacterianas y neoplasias, que estimulan la secreción intestinal a través de las hormonas que producen.

La diarrea infecciosa, causada por múltiples agentes que invaden la mucosa intestinal, se caracteriza por la presencia de fiebre, y pus, sangre o moco en la materia fecal. La presencia de leucocitos en materia fecal confirma el origen infeccioso de la diarrea y sugiere ciertos grupos de organismos. El empleo excesivo de antibióticos, la contaminación de las soluciones de nutrición enteral, o la ingesta de alimentos contaminados pueden ser productores de diarrea infecciosa. El comienzo súbito de diarrea acuosa en un individuo previamente sano es habitualmente de origen infeccioso, aunque también puede estar relacionada con causas no infecciosas tales como ciertos medicamentos. Desgraciadamente, la mayoría de los agentes causales nunca son identificados; en los pacientes hospitalizados el *Clostridium difficile* es el agente más común de producción de diarrea asociada con antibióticos.

La diarrea exudativa es causada por cambios en la integridad de la mucosa, pérdida epitelial, y destrucción enzimática por radiación y/o quimioterapia. La reabsorción de fluidos está inhibida por la resultante inflamación.

Virtualmente todos los medicamentos, prescritos o autoadministrados, se han asociado con diarrea aguda. La fórmula líquidas de muchas medicaciones contienen sorbitol, un ingrediente con efecto laxante. Los antibióticos pueden contribuir a la diarrea por generar sobrecrecimiento bacteriano. Otras medicaciones que frecuentemente producen diarrea se citan más adelante.

CAUSAS DE DIARREA EN EL PACIENTE CRÍTICO

La diarrea en los pacientes críticos puede responder a causas no infecciosas o infecciosas, teniendo esta forma de clasificación un fin práctico determinado por la necesidad de descartar la etiología infecciosa del problema (Tabla 48/1). Entre las no infecciosas, entendiéndose por tal la ausencia de infección intestinal, se destacan como las más frecuentes las relacionadas con la alimentación enteral, con distintas medicaciones, y con el empleo de antibióticos pero no causada por *Clostridium difficile*. Otras causas quizá menos frecuentes, pero no menos importantes, son la impactación fecal, la isquemia intestinal, la peritonitis y la sepsis intrabdominal. Frecuentemente coexisten varias de estas causas, siendo difícil determinar su verdadera causalidad.

Entre las diarreas de etiología infecciosa, se destaca por su frecuencia la producida por *Clostridium difficile*, siendo muy poco frecuentes en el paciente internado las etiologías

Tabla 48/1. Causas más frecuentes de diarrea en terapia intensiva.

No infecciosas	Medicación
	Asociada a alimentación enteral
	Asociada a antibióticos no por <i>Clostridium difficile</i>
	Isquemia intestinal
	Peritonitis, colecciones sépticas intrabdominales
	Pseudobstrucción, subobstrucción, salida de ileo
Infecciosas	Impactación fecal
	Asociada a antibióticos por <i>Clostridium difficile</i>
	Sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado
	Enteropatógenos (brotes aislados o inmunodeprimidos)

comunes de la diarrea de la comunidad por agentes enteropatógenos (virales, bacterianas y parasitarias), excepto en brotes intrahospitalarios, los que son fácilmente identificados, y en pacientes inmunodeprimidos, que constituyen un capítulo individual. Por esta razón se desaconseja el uso rutinario del coprocultivo común y del examen coproparasitológico por no ser prácticas costo-efectivas, excepto ante la fuerte presunción clínica o epidemiológica (inmunodeprimidos, individuos provenientes de zonas endémicas). Si bien la significación del sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado del paciente crítico no es totalmente conocida, probablemente represente una causa importante de disfunción intestinal.

DIARREAS DE ORIGEN NO INFECCIOSO

Relacionadas con medicación

Si bien numerosos agentes farmacológicos han sido reportados como causantes de diarrea, el mecanismo específico no siempre se conoce o está pobremente descrito. En la Tabla 48/2 se indica la medicación de uso habitual en unidades de cuidados intensivos que se asocian con diarrea.

El sorbitol, un azúcar polialcohol de pobre absorción intestinal, es ampliamente usado como endulzante, vehículo y/o humectante en la fórmula de numerosos medicamentos, y en elixires de uso frecuente en hospitales por vía oral o por sondas de alimentación enteral. Luego de una exhaustiva investigación para obtener datos de los fabricantes, Edes y col., encontraron un contenido de sorbitol de entre un 5 y un 65% en preparados disponibles en el mercado. Al igual que otros azúcares no absorbibles, o poco absorbibles en el intestino delgado, como la lactulosa, o el exceso de lactosa o sacarosa, el sorbitol pasa al colon, donde es fermentado por la flora produciendo gas y ácidos orgánicos de cadena corta, los cuales son parcialmente absorbidos a este nivel. Si la carga de azúcares es considerable y la producción de ácidos grasos de cadena corta supera la capacidad de absorción y neutralización colónica, los mismos pasan a la materia fecal arrastrando agua osmóticamente ligada, aumentando el volumen, acidez y fluidez de las heces. Diez gramos de sorbitol producen gases y distensión, y 20 gramos causan diarrea en la mayoría de los sujetos.

Los antiácidos y suplementos conteniendo magnesio son causa frecuente de diarrea osmótica y motora, y deben ser reemplazados por compuestos sin magnesio en los pacientes

Tabla 48/2. Medicación de uso frecuente en UTI asociada con diarrea.

Antibióticos	Agentes antihipertensivos
Aditivos de jarabes	Beta bloqueantes
Sorbitol	Inhibidores de la ECA
Respiratorio	Hydralazina
Teofilina	Guanetidina
Gastrointestinal	Agentes diuréticos
Antiácidos con magnesio	Hipolipemiantes
Bloqueantes receptores	Probucof
H2 histamina	Lovastatin
Inhibidores de bomba de protones	Gemfibrozil
Cisapride	Hormona tiroidea
Misoprostol	
Sulfasalazina	
Agentes antineoplásicos	
Agentes antiarrítmicos	
Digoxina	
Quinidina	
Procaïnámida	

que presentan diarrea.

La diarrea asociada con antibióticos se define como una diarrea no explicable por otras causas que se produce en asociación con la administración de antibióticos. La frecuencia de esta complicación varía según el agente antimicrobiano. La diarrea se produce en aproximadamente el 5 al 10% de los pacientes que son tratados con ampicilina, 10 a 25% de los tratados con amoxicilina-clavulanato, 15 a 20% de los que reciben cefixime, y 2 a 5% de los que son tratados con otras cefalosporinas, fluoroquinolonas, azitromicina y tetraciclinas. La incidencia de diarrea asociada con antibióticos administrados por vía parenteral, en especial aquellos con circuito enterohepático, es similar a la incidencia asociada con agentes administrados por vía oral.

El espectro de hallazgos en la diarrea asociada con antibióticos varía entre la colitis, que es una causa potencial de enfermedad progresiva grave, a una diarrea habitual, definida por la pérdida frecuente de heces acuosas sin otra complicación. Las manifestaciones clínicas de la colitis asociada con antibióticos incluyen dolor abdominal, fiebre, leucocitosis, leucocitos en materia fecal, hipoalbuminemia, engrosamiento colónico en la tomografía, y cambios característicos en el examen endoscópico. Aunque la infección con *Clostridium difficile* justifica sólo el 10 al 20% de los casos de diarrea asociada con antibióticos, es responsable de la mayoría de los casos de colitis asociada con la terapéutica antibiótica.

Los antibióticos pueden inducir diarrea ya sea asociada al *Clostridium difficile*, entidad a la que se hará referencia en la sección de diarrea secundaria a causas infecciosas, o por mecanismos no relacionados con el *Clostridium difficile*. En la Tabla 48/3 se indican los hallazgos clínicos que pueden utilizarse para distinguir la diarrea asociada con *C. difficile* de la diarrea asociada con antibióticos que es debida a otros mecanismos.

Muchos antibióticos, sobre todo los activos contra la flora anaerobia, pueden inducir diarrea a través de una reducción de la actividad metabólica de la flora intestinal. Normalmente la flora bacteriana colónica fermenta muchas de las sustancias contenidas en el efluente ileal, no digeridas ni absorbidas a nivel del intestino delgado, tales como fibra dietaria, parte del almidón o azúcares pobremente absorbidos como lactosa, lactulosa, sorbitol. Dicha fermentación genera ácidos grasos de cadena corta, mayoritariamente acético,

Tabla 48/3. Diferencias entre la diarrea asociada con antibióticos debida a *Clostridium difficile* y los casos debidos a otras causas.

Características	Diarrea debida a infección por <i>C. difficile</i>	Diarrea por otras causas
Antibióticos más comúnmente implicados	Clindamicina, cefalosporinas, penicilinas	Clindamicina, cefalosporinas o amoxicilina-clavulanato
Historia	Habitualmente sin historia de intolerancia a los antibióticos	Historia de diarrea con el empleo de antibióticos
Diarrea	Puede ser florida; evidencia de colitis con cólicos, fiebre y leucocitos en materia fecal	Habitualmente moderada en severidad, sin evidencias de colitis
Hallazgos en TAC o endoscopia	Evidencia de colitis frecuente	Habitualmente normal
Complicaciones	Hipoalbuminemia, megacolon tóxico, recaídas con el tratamiento	Habitualmente ninguna, excepto discreta deshidratación
Resultado de toxina <i>C. difficile</i>	Positivo	Negativo
Patente epidemiológica	Puede ser epidémica o endémica en hospitales o centros de salud	Esporádica
Tratamiento		
Suspensión del antibiótico	Puede resolverse, persistir o progresar	Habitualmente se resuelve
Agentes antiperistálticos	Contraindicados	Generalmente útiles
Metronidazol o vancomicina	Pronta respuesta	No indicados

propiónico y butírico, los cuales son en gran parte absorbidos por el colon, junto con sodio y agua, permitiendo así la recuperación de energía, agua y electrolitos. La inhibición con antibióticos de dicha actividad bacteriana interfiere con la capacidad colónica de recuperar solutos que atrapan agua en la luz, los que al no ser absorbidos, aumentan y fluidifican la materia fecal.

En la ocurrencia de diarrea parecería existir cierta potenciación entre el uso de antibióticos y la alimentación enteral, la cual quizá se explique por la inhibición de la capacidad de recuperación colónica de nutrientes malabsorbidos de la dieta enteral.

Otro mecanismo de diarrea por antibióticos se relaciona con su capacidad de estimular en forma directa la actividad motora intestinal, como es el caso de la eritromicina, la cual tiene una actividad símil motilina. El clavulanato en la combinación amoxicilina-clavulanato también parece estimular la motilidad del intestino delgado.

Se debe tener en cuenta que en muchos casos de sospecha de diarrea causadas por antibióticos otras drogas son responsables, incluyendo laxantes, antiácidos, agentes de contraste, productos conteniendo lactosa o sorbitol, antiinflamatorios no esteroideos, agentes antiarrítmicos y colinérgicos.

La administración de *soluciones hipertónicas* puede producir distensión, náuseas, vómitos y diarrea. Niemeck y col. encontraron que la osmolaridad de 5 ml de preparados de diferentes antibióticos, bloqueantes H₂, diuréticos, electrolitos y otras soluciones de uso común era entre 1.775 y 4.560 mOsm/kg. En la Tabla 48/4 se reproducen los datos publicados por dichos autores sobre la osmolaridad de soluciones de electrolitos comúnmente utilizados.

Los *inhibidores de la secreción gástrica* (bloqueantes de los receptores H₂ y de la bomba de protones) han sido

asociados con mayor incidencia de diarrea, la cual probablemente sea secundaria al sobrecrecimiento bacteriano en el estómago e intestino delgado como consecuencia de la reducción del efecto inhibitor del crecimiento bacteriano del ácido clorhídrico gástrico.

La teofilina, ya sea administrada por vía enteral como parenteral, e independientemente del contenido de sorbitol de la preparación, puede ser causa de diarrea a través de la estimulación de la secreción en el intestino delgado distal.

Otras drogas usadas en cuidados intensivos que se asocian con diarrea son: la quinidina administrada por vía oral o enteral, la procainamida, los digitálicos y varios antihiper-tensivos y diuréticos.

Una cuidadosa revisión de la medicación es quizás el primer paso a dar ante la presencia de diarrea en un paciente en cuidados intensivos, se encuentre éste con o sin alimentación por sonda, prestando atención a la relación entre el inicio de la administración de la droga o al aumento de la dosis, y el comienzo del cuadro diarreico.

Alimentación enteral

La alimentación enteral puede ser causa de diarrea a través de diferentes mecanismos, los cuales se citan en la Tabla 48/5.

La infusión rápida de nutrientes es capaz de producir diarrea cuando se supera la capacidad absorptiva intestinal de los nutrientes infundidos o se sobrestimula al intestino delgado, el cual responde con secreción e hipermotilidad. Cuanto mayor sea la densidad calórica y la osmolaridad, mayor será la probabilidad de diarrea. El estómago tolera infusiones más rápidas que el intestino delgado, en el cual las perfusiones deben ser de bajo débito.

La sobrecarga con nutrientes puede sobrepasar la capa-

Tabla 48/4. Diferente osmolaridad de soluciones de electrolitos.

Solución	mOsm/kg.
KCl elixir 10 % (sin azúcar)	3.000
KCl inyectable (2 mEq/ml)	3.600
K fosfato inyectable (3 mmP/ml)	5.450
Na acetato inyectable (2 mEq/ml)	3.980
NaCl inyectable (4 mEq/ml)	7.090
Na fosfato inyectable (3 mmP/ml)	4.650
NaHCO ₃ inyectable (1 mEq/ml)	1.730

Tabla 48/5. Causas probables de diarrea en alimentación enteral.

- Infusión rápida del alimento
- Hiperosmolaridad del alimento o de medicamentos agregados
- Baja temperatura en las infusiones en bolo
- Ausencia de fibra dietética
- Intolerancia a la lactosa
- Contaminación bacteriana del alimento
- Atrofia intestinal por desuso
- Hipoalbuminemia

cidad absorbiva del intestino delgado y aumentar la oferta al colon de hidratos de carbono, lo cual provoca fermentación exagerada, sobreproducción de gases y ácidos grasos de cadena corta y diarrea osmótica.

La malabsorción en el intestino delgado de ácidos grasos de cadena larga puede inducir secreción a nivel del colon.

El déficit de lactasa es frecuente en los adultos, sobre todo en condiciones de injuria y reparación intestinal, por lo que se deben evitar las preparaciones que contengan lactosa en su formulación.

En un interesante estudio, Bowling demuestra que la infusión rápida de una solución calórica en el duodeno induce secreción colónica refleja, lo cual agrega una posible explicación de diarrea no osmótica a los mecanismos antes descritos.

Independientemente de la carga calórica de la dieta, la osmolaridad de la fórmula probablemente sea un factor a considerar. Las dietas hiperosmolares aumentan la estimulación y la respuesta secretora intestinal, sobre todo cuando son administradas en forma rápida o en bolos.

La temperatura del alimento sólo es importante cuando la infusión se realiza en bolos, en cuyo caso el alimento frío aumenta la respuesta motora intestinal.

Algunos estudios sugieren que la inclusión de fibra vegetal en la formulación enteral disminuye la incidencia tanto de diarrea como de constipación. Se han propuesto varios mecanismos para explicar este efecto benéfico de la fibra, a saber: actuando como sustrato para la producción bacteriana de ácidos grasos de cadena corta, cuya concentración colónica se encuentra disminuida en los pacientes que reciben fórmulas sin fibra; mejorando la calidad de la flora colónica; disminuyendo la incidencia de producción de toxina de *Clostridium difficile*, probablemente como consecuencia de una mejor actividad metabólica de la flora; y actuando como quelante de sales biliares malabsorbidas. Por el contrario, otros estudios no han demostrado efectos claros de la fibra sobre la incidencia de diarrea en los pacientes críticos, por lo que el rol de la misma en la nutrición del enfermo crítico no está aún suficientemente claro.

La contaminación bacteriana del alimento es una causa importante de intolerancia y diarrea en la alimentación enteral. Los alimentos líquidos constituyen un excelente caldo de cultivo para gérmenes contaminantes, que pueden encontrarse en los ingredientes (agua, alimentos comunes, polvos no estériles u otros agregados), en los implementos usados para producir la mezcla y en los contenedores y tubuladuras utilizados para la infusión. Está comprobado que utilizando una técnica aséptica en la preparación y manipulación de las dietas se disminuye la contaminación de la fórmula a administrar. El utilizar fórmulas estériles, y más aún, el uso de fórmulas prellenadas estériles listas para colgar, disminuye notablemente el riesgo de contaminación del sistema. A fin de limitar el crecimiento bacteriano mientras se realiza la infusión, es importante respetar los tiempos de colgado (no más de seis a ocho horas para fórmulas no estériles y no más de 24 horas para fórmulas prellenadas estériles), así como también el cambio diario de contenedores y tubuladuras de infusión. El cumplir con estas normativas reduce la incidencia de diarrea y el riesgo de infección sistémica por translocación bacteriana a punto de partida del sobrecrecimiento bacteriano en el alimento.

La desnutrición proteico-calórica es común en los pacientes críticos y se asocia con cambios significativos en la estructura y función del aparato digestivo. La injuria induce el catabolismo de los tejidos de rápido recambio, tales como la mucosa

gastrointestinal, para proveer aminoácidos necesarios para la síntesis de proteínas relacionadas con la fase aguda. Este estado catabólico lleva al acortamiento de las vellosidades, atrofia de las criptas, bajos niveles enzimáticos en la mucosa y disminución de producción de hormonas intestinales como gastrina y colecistoquinina, entre otras. La pérdida de la superficie absorbiva y de la actividad funcional de la mucosa causan malabsorción de nutrientes, sobreviniendo diarrea osmótica cuando la carga de alimento sobrepasa la capacidad absorbiva. La estructura de la mucosa mejora y la diarrea disminuye al mejorar el estado de nutrición.

Diferentes autores sostienen que la privación luminal de nutrientes, más que el deterioro nutricional en sí, contribuye a la atrofia mucosa y eventual diarrea. Muchos de los cambios estructurales y funcionales antes citados han sido reportados luego de privación luminal de nutrientes, aun manteniendo el estado nutricional con alimentación parenteral. Se acepta que los sustratos luminales proveen aproximadamente el 45% de los requerimientos energéticos del intestino delgado y el 75% del colon, lo cual sugiere que el ayuno es desfavorable para el mantenimiento de la estructura y función de la mucosa intestinal.

El sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado (ver más adelante) constituye una causa posible de diarrea asociada a la alimentación enteral.

La hipoalbuminemia ha sido incriminada por diferentes autores como causa de diarrea en pacientes que reciben alimentación enteral. La hipooncosis plasmática induce edema de la mucosa, disminución de la capacidad de absorción y pérdida de proteínas hacia la luz. Sin embargo otros autores no han encontrado tal relación, siendo probable que la hipoalbuminemia, frecuente en enfermos graves, se encuentre simplemente asociada a muchas otras alteraciones nutricionales y de la fisiología intestinal, no constituyendo un mecanismo causal de la diarrea.

Una estrategia típica frente al paciente con diarrea durante la alimentación enteral incluye la realización de cambios en la fórmula utilizada, disminución de la velocidad de infusión, suspensión del aporte e inclusive sustitución de la alimentación enteral por parenteral. Sin embargo, es frecuente que existan otras causas concomitantes no correctamente evaluadas, inculcando a la alimentación en forma prematura y sin hacer un análisis correcto de la situación. Edes y col. evaluaron en forma prospectiva a 123 pacientes que recibían alimentación enteral. Treinta y dos pacientes presentaron diarrea de más de 500 mL/día al menos dos días consecutivos y fueron estudiados con tacto rectal, leucocitos en materia fecal, detección de toxina de *Clostridium difficile* y osmolaridad-electrolitos fecales. Se interpretó que la alimentación enteral fue responsable sólo del 21% de los casos de diarrea, el 5% de la población total estudiada, siendo la medicación responsable en el 61%, y el *Clostridium difficile* en el 17%. Estos resultados indican que no siempre es apropiada la suspensión o disminución del aporte del alimento como conducta inicial, y menos todavía como única conducta, sin estudiar la causa de la diarrea. Hasta se podría afirmar que la diarrea por alimentación enteral es un diagnóstico de exclusión y que, cuando se confirma el diagnóstico, habitualmente se resuelve con la discontinuidad o disminución de la velocidad de infusión, o la corrección de algún error relacionado con la preparación y/o administración del alimento. A pesar de lo señalado, es importante advertir que en los casos en que la diarrea se acompaña de distensión abdominal, está indicada la suspensión inmediata de la alimentación, al menos hasta aclarar la naturaleza del proceso.

Si bien la interpretación de la causa de diarrea en pacientes con enfermedad crítica, injuriados, desnutridos y polimedicados que reciben alimentación enteral a veces se torna difícil, se deben tener cuidadosamente las indicaciones y la técnica de ejecución de la alimentación enteral, descartar el paso inadvertido de la sonda al duodeno cuando se realiza alimentación en bolos, revisar todos los medicamentos que se administran, y examinar prolijamente al paciente en busca de signos de infección, peritonitis y abscesos intrabdominales. En el examen físico no puede faltar el tacto rectal, ya que no es infrecuente que su ejecución muestre hallazgos que cambian conductas diagnósticas y terapéuticas.

Si la causa de la diarrea no es evidente se deben tomar muestras de materia fecal para evaluar leucocitos, búsqueda de toxina de *Clostridium difficile*, y si es posible establecer el gap osmolar fecal (ver más adelante). Antes de tomar las muestras para toxina de *Clostridium difficile* se debe verificar que no se administran medicamentos que puedan inducir falsos negativos, tales como colestiramina, bismuto o sucralfato.

La medición de los electrolitos y el cálculo del gap osmótico de la materia fecal pueden ser de utilidad en el diagnóstico del mecanismo de la diarrea. El gap se calcula de la siguiente manera: $gap \text{ osmótico de la materia fecal} = 290 - [(Na + K) \times 2]$, donde Na y K son la concentración en el agua fecal de esos electrolitos expresada en mmol/l. En la diarrea osmótica pura el gap osmótico de la materia fecal es mayor de 125, mientras que es menor de 50 en las diarreas secretorias puras.

La diarrea osmótica cede con el ayuno o cuando el paciente deja de recibir el soluto escasamente absorbible implicado. Un pH por debajo de 5,3 apunta a malabsorción de hidratos de carbono (lactulosa, sorbitol, azúcares de la dieta), y si es mayor de 5,6 prácticamente la descarta.

El coprocultivo no suele dar resultados positivos en las diarreas intrahospitalarias. Contrariamente, el examen parasitológico de las heces o del aspirado duodenal puede ser de gran utilidad, sobre todo en pacientes con antecedentes epidemiológicos. Infrecuentemente el paciente es portador de una enfermedad intestinal previa no diagnosticada como enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal, etcétera.

Si bien varios estudios demostraron que modificaciones en la temperatura, osmolaridad, contenido graso de la fórmula, así como en la velocidad de infusión, no modificaron el curso de la diarrea cuando ésta era causada por la alimentación, en casos individuales se pueden intentar algunos cambios tales como reducir momentáneamente el aporte calórico, pasar a alimentación continua si estaba siendo administrada en forma de bolos o cambiar por una fórmula con menor contenido de grasas, o de tipo oligomérica, o eventualmente elemental en pacientes con antecedentes de intolerancia alimentaria.

En pacientes sin distensión abdominal y sin sospecha de sobrecrecimiento, isquemia o enfermedad inflamatoria intestinal, la loperamida puede ser de utilidad, vigilando que no induzca distensión abdominal.

Isquemia intestinal

La isquemia intestinal puede evidenciarse por la presencia de diarrea, no siendo su diagnóstico fácil, sobre todo en sus fases iniciales. En el paciente crítico, las condiciones de bajo flujo por hemorragia, falla cardíaca, hipotensión, hipoxia, uso de drogas con efecto vasoconstrictor esplácnico, los estados de hipercoagulabilidad y/o estrés severo pueden desencadenar isquemia intestinal con alteraciones

variables de la mucosa y de la pared intestinal. Inicialmente el dolor suele ser intenso y más llamativo que los hallazgos del examen físico del abdomen, sobre todo en la oclusión arterial. En la oclusión venosa el cuadro suele ser menos abrupto; y en la isquemia no oclusiva la apreciación del dolor suele estar empañada por la gravedad de la enfermedad de base. En esta última condición el dolor está ausente hasta en un 25% de los casos. La aparición de distensión abdominal y/o diarrea con o sin sangre debe siempre alertar sobre la posibilidad de isquemia intestinal. Los pacientes que sobreviven a la resucitación u otros estados de hipoflujo que desarrollan bacteriemia y diarrea también deben hacer sospechar esta posibilidad.

Algunos autores han descrito la aparición de necrosis intestinal durante la alimentación enteral, lo que ha llevado a hipotetizar que si bien la alimentación enteral parecería proteger la mucosa durante diferentes condiciones de injuria, también podría en determinadas circunstancias incrementar el consumo metabólico local, lo cual en condiciones de baja perfusión podría desencadenar isquemia y necrosis.

Misceláneas

La recuperación del íleo intestinal produce a veces una diarrea transitoria que mejora espontáneamente en pocas horas.

La pseudobstrucción intestinal aguda cursa frecuentemente con diarrea por mecanismos similares a los que intervienen en la subobstrucción intestinal. La distensión del intestino induce secreción intestinal, a lo cual se pueden agregar diferentes grados de sobredesarrollo bacteriano intestinal.

La impactación fecal, por lo general secundaria a constipación inadvertida, produce una diarrea que se caracteriza por la emisión frecuente o casi continua de heces pastosas y oscuras, muchas veces mal interpretada, e incluso tratada con antidiarreicos, lo cual agrava la situación. El antecedente de constipación por un período significativo, el tacto rectal, y eventualmente la radiología en los bolos fecales altos, hacen el diagnóstico.

La peritonitis o las colecciones sépticas dentro del abdomen pueden ocasionalmente presentar diarrea, a veces como síntoma predominante. La sepsis pelviana puede manifestarse con emisión de esputos rectales, pujos y tenesmo, semejando a la colitis disintérica o a la enfermedad inflamatoria del intestino.

DIARREAS DE CAUSA INFECCIOSA

Diarrea asociada a *Clostridium difficile*

El *Clostridium difficile* es un germen Gram positivo esporulado, anaerobio, descrito originalmente en neonatos en el año 1935, pero sólo se asoció con la diarrea relacionada con antibióticos a fines de los años 70. La incidencia de diarrea asociada con antibióticos varía entre el 3 y el 30%. La infección por este organismo es responsable del 10 al 25% de la diarrea asociada con antibióticos, del 50 al 75% de la colitis asociada con antibióticos, y del 90 al 100% de la colitis pseudomembranosa asociada con antibióticos. La mortalidad de la colitis por *C. difficile* varía entre el 6 y el 30% cuando se presenta una colitis pseudomembranosa, y puede ser más alta aún en casos en los que se presume la colitis, pero no se comprueba. La infección ocurre principalmente en pacientes hospitalizados y su incidencia depende de factores tales como el tipo de antibiótico, vía, dosis y duración del tratamiento, edad e intervenciones quirúrgicas.

Fisiopatología. Los infantes y los niños comúnmente presentan el *C. difficile* en la flora fecal pero no tienen síntomas

relacionados con la producción de toxinas. Por razones no aclaradas, el número de portadores disminuye después de la infancia, y el *C. difficile* toxigénico es aislado de la materia fecal en sólo el 0 al 3% de los adultos sanos. Se desconoce si este estado de portador representa una colonización transitoria o el germen es un componente de la flora estable.

Durante la hospitalización, sin embargo, se produce con frecuencia la colonización. Aunque los portadores asintomáticos son un reservorio importante del *C. difficile*, sólo se desarrollan síntomas clínicos en alrededor de un tercio de los pacientes colonizados.

El *C. difficile* forma esporas que persisten en el medio ambiente por años, y la contaminación con *C. difficile* es común en hospitales y guarderías, especialmente en habitaciones ocupadas por un individuo infectado. Puede ocurrir la transmisión paciente-paciente del microorganismo, y el mismo puede ser cultivado de múltiples superficies en las habitaciones de los pacientes infectados y en las manos, ropas y estetoscopios del personal de salud. Se han descrito brotes en hospitales, guarderías y otros centros de salud.

La transmisión del *C. difficile* se produce a través de la vía oro-fecal. Los brotes en los hospitales y la tipificación de las cepas sugieren que la transmisión probablemente se produzca a través de las manos del personal. Un estudio documentó cultivos positivos en las manos en el 59% del personal del hospital que cuidó a los pacientes con cultivos positivos. La transmisión también puede ocurrir por contacto directo con elementos contaminados. Los factores que pueden explicar la facilidad de la transmisión incluyen la resistencia de las esporas a los desinfectantes y antisépticos más comunes, la presión ejercida por los antibióticos en los pacientes hospitalizados y la promiscuidad de pacientes.

El primer paso en el desarrollo de la colonización por *C. difficile* es la disrupción de la flora normal del colon. Esta alteración es secundaria al uso de antibióticos y/o quimioterápicos, la cual favorece la proliferación del *C. difficile* o sus esporas en individuos portadores o expuestos al microorganismo. Los antibióticos más frecuentemente involucrados son la ampicilina, amoxicilina, cefalosporinas y clindamicina (Tabla 48/6). En años recientes, este problema se ha relacionado con las cefalosporinas de tercera generación y especialmente con las fluoroquinolonas. Aun cuando el metronidazol es considerado un agente de elección en el tratamiento de la infección por *C. difficile*, su uso también se ha asociado ocasionalmente con el desarrollo de la enfermedad.

Se describen dos toxinas implicadas en la producción del daño tisular denominadas A y B. Los genes que codifican estas toxinas son parte de un locus de patogenicidad (*PaLoc*), que es un corto segmento cromosómico existente en las cepas patogénicas de *C. difficile*. La toxina A es una enterotoxina capaz de penetrar en la mucosa intestinal intacta, uniéndose al ribete en cepillo, más específicamente a un receptor

glucoproteico de la membrana del enterocito, produciendo un exudado que contiene suero y sangre. La toxina B tiene actividad citopática y sólo actúa sobre la mucosa previamente dañada por la toxina A. Ambas producen disrupción del citoesqueleto y de las uniones estrechas entre los colonocitos, activación de mastocitos y macrófagos, liberación de sustancia P de los nervios aferentes, citoquinas y alteración de los endotelios vasculares, todo lo cual induce un intenso proceso inflamatorio con microúlceraciones que se cubren con una pseudomembrana inflamatoria. Un estudio reciente demostró que la enfermedad más severa aparece en pacientes que portan una cepa de *C. difficile* que produce una toxina binaria. En la Fig. 48/1 se indica la secuencia fisiopatológica de la diarrea inducida por *C. difficile*.

Varios grupos de investigadores han informado la emergencia de una cepa particular de *C. difficile* como causa mayor de colitis por este germen. Esta cepa, conocida como NAP1/027 (North American PFGE type 1/ribotype 027), tiene un gen represor alterado y produce aproximadamente 15-20 veces más toxina que las otras cepas. Además de las toxinas A y B, por otra parte, produce una toxina binaria. La infección por este organismo se ha asociado con el uso de fluoroquinolonas; tiende a causar una enfermedad más severa; parece ser más refractaria a la terapéutica estándar, con alta incidencia de fallo de tratamiento en la enfermedad aguda; y parece más susceptible a las recaídas.

Factores de riesgo. Los factores de riesgo para la adquisición de la enfermedad son:

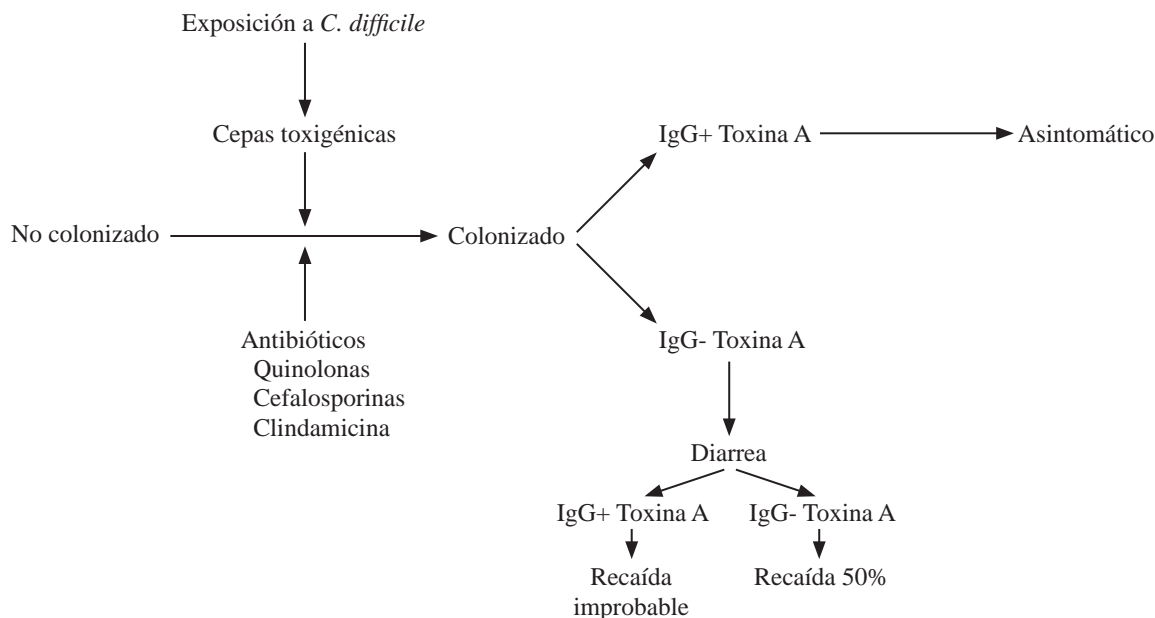
- El uso de antibióticos dentro de los dos meses previos a la diarrea.
- Las internaciones prolongadas: por más de siete días, con mayor riesgo en cuidados intensivos.
- Las manipulaciones en el tracto digestivo: como intubación por más de 48 horas, intervenciones quirúrgicas, administración de antiperistálticos o enemas a repetición.
- La edad mayor de 60 años, aunque también es posible en niños.
- Susceptibilidad inmunológica.
- La presencia de enfermedades subyacentes consuntivas, especialmente las que requieren tratamientos antibióticos prolongados.

Otras condiciones predisponentes descritas son: el empleo de quimioterapia, insuficiencia renal crónica, enfermedad de Hirschsprung, enfermedad inflamatoria intestinal, corticoterapia prolongada, trasplante de médula ósea, obstrucción intestinal, diabetes, leucemia, anemia aplásica, agranulocitosis, intoxicación por metales pesados, quemaduras extensas y uso de laxantes y antiácidos.

Cuadro clínico. La presentación clínica de la colitis producida por el *C. difficile* es variable e incluye diarrea, colitis sin pseudomembranas, colitis pseudomembranosa y colitis fulminante. Algunos individuos con cepas toxigénicas en la materia fecal se encuentran totalmente asintomáticos. La

Tabla 48/6. Antimicrobianos que predisponen a diarrea o colitis por *Clostridium difficile*.

Alto riesgo	Riesgo medio	Bajo o sin riesgo
Cefalosporinas	Tetraciclina	Aminoglucósidos intravenosos
Fluoroquinolonas	Sulfonamidas	Bacitracina
Clindamicina	Penicilinas no ampicilina	Vancomicina intravenosa
Ampicilina, amoxicilina	Eritro, claritro y azitromicina	Sulfonamidas
Amoxicilina-clavulánico	Cloramfenicol	Antisépticos urinarios
	Trimetoprima	Antimicrobianos específicos para hongos,
	Metronidazol	micobacterias, parásitos o virus
	Antineoplásicos: metotrexato	

Fig. 48/1. Fisiopatología de la diarrea inducida por *C. difficile*.

forma leve o moderada habitualmente se acompaña de dolor abdominal tipo cólico pero sin síntomas ni signos sistémicos. La forma moderada o severa de colitis habitualmente se presenta con diarrea profusa, distensión abdominal con dolor, y en algunos casos sangrado colónico oculto. En estos casos aparecen síntomas sistémicos como fiebre, náuseas, anorexia y mal estado general. Algunos pacientes tienen una enfermedad primaria en el ciego o colon derecho, presentándose con marcada leucocitosis y dolor abdominal pero sin diarrea.

La colitis fulminante se desarrolla en aproximadamente 1 a 3% de pacientes, con ileo, megacolon tóxico, perforación y muerte. Característicamente existe una respuesta leucemoide, con más de 30.000 leucocitos/mm³. Estas complicaciones graves se pueden acompañar de una disminución de la diarrea debido a la pérdida del tono muscular del colon y al ileo asociado.

Formas clínicas menos frecuentes incluyen la afectación del intestino delgado, la colitis acompañada de manifestaciones sistémicas (artritis reaccionales), la asociada a enfermedad inflamatoria intestinal o enteropatía perdedora de proteínas. También han sido descritos casos complicados con osteomielitis, septicemia, abscesos pancreáticos y esplénicos, muerte súbita en la infancia y síndrome urémico-hemolítico. En recién nacidos se han observado cuadros fulminantes de colitis y en niños mayores, además de los cuadros mencionados anteriormente, se han descrito diarreas crónicas, meteorismo y cólicos recurrentes.

Diagnóstico. El diagnóstico debe ser sospechado en todo paciente internado que haya recibido antibióticos de amplio espectro dentro de los dos meses previos al inicio del cuadro diarreico y/o en aquellos en que la diarrea comenzó 72 horas o más luego de la hospitalización. La diarrea que se desarrolla luego de tres días de hospitalización sólo debe ser evaluada para toxina de *C. difficile*, excepto que el paciente tenga más de 65 años de edad, que presente condiciones coexistentes, sea VIH positivo o se encuentre neutropénico (“regla de los tres días”).

Ante la sospecha, se debe enviar una muestra de materia fecal al laboratorio para búsqueda de toxina. Para un diagnóstico óptimo, sólo se deben aceptar heces líquidas, excepto en casos de una investigación epidemiológica. Debido a la

rápida pérdida de la actividad citotóxica, sólo se deben procesar especímenes frescos, debiendo almacenarse la muestra por debajo de 4°C en caso de no ser realizada la evaluación en forma inmediata. El test más recomendable se basa en la demostración del efecto citotóxico de la toxina B contenida en el agua fecal sobre un cultivo de células, el cual debe ser inhibido por anticuerpos antitoxina del *Clostridium sordellii* o *difficile*. El estudio se informa como positivo o negativo, es altamente sensible (94-100%) y específico (99%). Sus desventajas son el costo y que demora de 24 a 48 horas. Existen múltiples tests alternativos tales como aglutinación de partículas de látex, enzimo-inmunoensayo, *immunoblotting*, PCR y cultivo.

Recientemente se ha desarrollado un ELISA para detectar las toxinas A y/o B en la materia fecal. Existen múltiples kits comerciales para realizar este examen. Estos ensayos detectan 100 a 1.000 pg de cada toxina, y tienen una sensibilidad del 71 al 94% y una especificidad del 92 al 98%. Debido a la rapidez del examen y la facilidad de su realización, los ELISA para las toxinas A y B son en la actualidad los más utilizados. Aproximadamente el 5 al 20% de los pacientes pueden requerir más de una muestra de materia fecal para detectar la toxina, recomendándose realizar tratamiento empírico en casos de examen negativo y alta sospecha clínica.

El cultivo del *Clostridium difficile* es altamente sensible, pero la técnica no es fácil de implementar, siendo además un test poco específico, ya que la cepa en cuestión puede no ser toxigénica o el paciente puede ser portador pero no presentar enfermedad por *Clostridium difficile*.

Los estudios radiográficos pueden ser utilizados para asistir al diagnóstico. La radiografía directa de abdomen puede revelar el ileo paralítico y el colon dilatado (Fig. 48/2). En la tomografía de abdomen se puede reconocer un engrosamiento difuso o un edema de la mucosa del colon. Este engrosamiento puede presentarse como un *thumbprinting* en la radiografía directa.

Si bien los estudios endoscópicos no son necesarios en la mayoría de los pacientes, son muy útiles cuando el diagnóstico no es claro, se necesita un diagnóstico rápido, o no se dispone de muestras de materia fecal o de capacidad para la detección de toxinas en el laboratorio. En tales circunstancias una recosigmoideoscopia puede proveer el diagnóstico. El

hallazgo de pseudomembranas en el recto en un paciente con cuadro clínico compatible es casi patognomónico de colitis por *Clostridium difficile*. Se debe tener en cuenta que hasta un tercio de los pacientes pueden tener lesiones en áreas más proximales del colon que sólo se alcanzan por colonoscopia. Otros hallazgos endoscópicos son eritema, edema, friabilidad y colitis inespecífica con pequeñas ulceraciones. Debido al riesgo aumentado de perforación intestinal, la endoscopia sólo debe utilizarse en los casos señalados anteriormente.

Las pseudomembranas se ven como placas amarillentas o blanquecinas, de entre 2 y 4 mm de diámetro, habitualmente de fácil visualización en la rectosigmoideoscopia o colonoscopia (Fig. 48/3). La histopatología muestra ulceraciones focales de la mucosa colónica cubiertas por exudados de células inflamatorias, fibrina y restos necróticos, comúnmente conocida como imagen de volcán en erupción.

Tratamiento. La primera medida es discontinuar la terapia antibiótica asociada. En caso de ser esta última estrictamente necesaria, deberá tratar de reemplazarse por un antibiótico con menor riesgo de inducir colitis por *C. difficile*.

Los fluidos utilizados para rehidratación deben contener sodio, potasio y glucosa. Las soluciones de rehidratación oral fueron desarrolladas después de comprobar que en muchos pacientes con diarrea el intestino conserva la capacidad de absorber agua si se administra en conjunto con glucosa y sales para asistir en el transporte a través de la luz intestinal. La solución de rehidratación oral recomendada por la World Health Organization consiste en 3,5 g de ClNa, 2,5 g de bicarbonato, 1,5 g de KCl y 20 g de glucosa en un litro de agua. En pacientes hipovolémicos, que no toleran la rehidratación oral o que se encuentran en shock se debe administrar terapéutica con fluidos por vía intravenosa. Se recomienda para este fin utilizar solución fisiológica o solución de Ringer-lactato.

Las indicaciones para tratamiento incluyen un ELISA positivo para toxina de *C. difficile*, con evidencia de colitis (fiebre, leucocitosis, y hallazgos característicos en la TAC

o endoscopia); diarrea severa; diarrea persistente pese a la discontinuación del agente implicado; o la necesidad de continuar el tratamiento de la infección original.

La vancomicina se ha utilizado con muy buenos resultados por vía oral en dosis de 125 a 500 mg cuatro veces por día en adultos (40 mg/kg/día en niños) por el término de 10 a 14 días. Sin embargo, actualmente se considera que la terapia de elección es el metronidazol por vía oral en dosis de 250 mg cada seis horas o 500 mg cada ocho horas en adultos (35 a 50 mg/kg/día en niños) durante 10 a 14 días como mínimo. Para la mayoría de los pacientes el metronidazol es tan efectivo como la vancomicina, tiene menor costo, su tolerancia oral por períodos cortos suele ser buena y su uso evita la resistencia a la vancomicina de gérmenes tales como enterococos y estafilococos. En caso de íleo o imposibilidad de utilizar la vía oral el metronidazol por vía intravenosa, en dosis de 500 a 750 mg, tres o cuatro veces al día, también es activo.

Si el cuadro clínico es grave y no se tienen resultados de estudios diagnósticos, puede iniciarse tratamiento empírico con metronidazol mientras se esperan los resultados del laboratorio.

La vancomicina por vía oral se debe reservar para cuando existe ausencia de respuesta, en presencia de resistencia del microorganismo, intolerancia o alergia al metronidazol, necesidad de administración concomitante de etanol, embarazo, edad menor de 10 años, enfermedad crítica con colitis o diarrea por *C. difficile* y cuando la evidencia sugiere que la diarrea es causada por *Staphylococcus aureus*.

Una serie de informes recientes cuestionan la equivalencia del metronidazol con la vancomicina para el tratamiento de la diarrea asociada con *C. difficile*. Aunque el metronidazol continúa siendo el tratamiento de elección para la mayoría de casos, se aconseja tener un bajo umbral para utilizar vancomicina en casos severos o refractarios. Las indicaciones para el uso de vancomicina incluirían pacientes severamente enfermos incluyendo aquellos en terapia intensiva, un recuento de glóbulos blancos mayor de 20.000, una nueva elevación de la creatinina sérica, colitis complicada con megacolon tóxico o shock séptico, o fracaso en responder



Fig. 48/2. Radiografía directa de abdomen en paciente con colitis pseudomembranosa. Se observa la grosera dilatación del colon sigmoide.

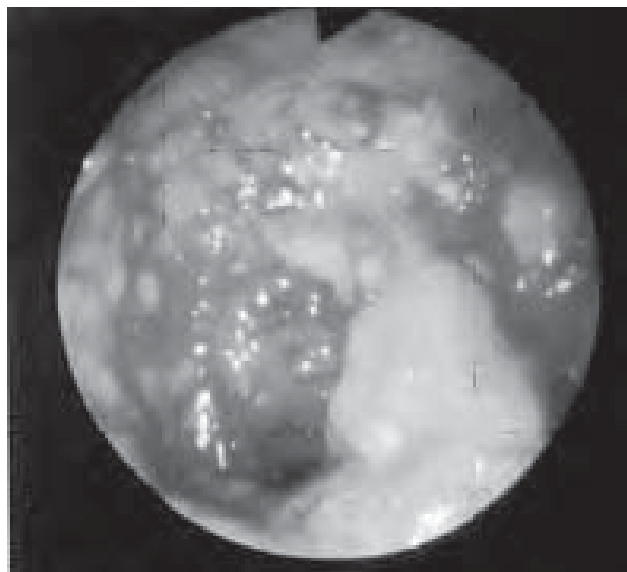


Fig. 48/3. Visión endoscópica de una colitis pseudomembranosa. Se observan las placas blanquecinas características de la enfermedad.

al metronidazol dentro de las 48-72 horas.

Si la vía oral no puede ser usada, la vancomicina no debe ser administrada por vía intravenosa, y se debe recurrir a la administración local a través de enemas rectales, una cecostomía, ileostomía, o por un catéter colocado en la luz colónica mediante colonoscopia.

Otros antibióticos utilizados son la bacitracina en dosis de 25.000 U cada seis horas por vía oral, aunque tiene muy mal sabor y existe menor experiencia, y la teicoplanina, la cual parece ser una buena droga alternativa, pero con la cual hay poca experiencia. También se han utilizado resinas de intercambio iónico, tales como la colestiramina en dosis de cuatro gramos cada seis horas y el colestipol, las cuales se unen a las toxinas A y B, pero son frecuentes las recurrencias. Recientemente se han ensayado con éxito el antiparasitario nitazoxanida, la rifaximina y el PAR-101, y el polímero tolevamer que se une a las toxinas del *C. difficile* inactivándolas. Todos se encuentran en etapa experimental de empleo.

Desgraciadamente, el tratamiento de la colitis por *C. difficile* con metronidazol recientemente se ha asociado con un aumento de la incidencia de fracaso de tratamiento y recurrencia, alcanzando niveles tan elevados como el 25% para cada categoría. Las razones propuestas para este aumento incluyen: más pacientes admitidos al hospital con edad avanzada y mayor gravedad de enfermedad, prescripción de múltiples antibióticos de amplio espectro, y cepas más virulentas de *C. difficile*. Pepin y col. estudiaron 1.721 pacientes con diagnóstico de enfermedad por *C. difficile* durante un periodo de 12 años entre 1991 y 2003. Luego de ajustar por edad y otros factores, hallaron que los pacientes que recibieron inicialmente vancomicina oral experimentaron un 79% de riesgo menor con respecto a la progresión de la enfermedad comparados con pacientes tratados inicialmente con metronidazol. A pesar de estas observaciones, tanto la Infectious Diseases Society of America, el Centers for Disease Control and Prevention, y la American Gastroenterology Association sugieren que el metronidazol es la droga preferida para el tratamiento de las infecciones por *C. difficile*.

Varios probióticos, tales como el *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, *L. rhamnosus* GG, y *S. boulardii* han sido evaluados para el tratamiento y la profilaxis de la diarrea asociada con antibióticos. Los resultados han sido en general favorables, y se encuentran resumidos en una evaluación de la base de datos Cochrane (Allen y col.).

La recaída ocurre en alrededor del 20% de los pacientes tratados que presentan una buena respuesta inicial, siendo independiente del antibiótico, la dosis y la duración del tratamiento previo. La recurrencia probablemente se deba a la capacidad del *Clostridium difficile* para esporular y reproducirse nuevamente luego de finalizado el tratamiento, y puede ocurrir semanas o meses luego de la finalización del mismo. Los pacientes con alto riesgo de recaídas son los que tienen insuficiencia renal crónica, los que han tenido múltiples episodios previos de colitis por antibióticos, los pacientes que requieren continuar con tratamiento antibiótico. Alrededor del 50% de todas las recurrencias son debidas a reinfección y no a una reparación de la primera infección.

Ante las recaídas, se recomienda confirmar nuevamente el diagnóstico, discontinuar toda medicación que pueda contribuir a la diarrea y tratar al paciente con medidas de soporte no específicas. Si la terapia específica es necesaria, tratar al paciente con un curso estándar de metronidazol por vía oral 10 a 14 días, o con vancomicina si estuviera indicado. De ser posible, evitar tratar infecciones con antibióticos en los

dos meses siguientes luego del tratamiento de la recaída. Si el paciente ha sufrido múltiples recurrencias se recomienda tratar nuevamente con vancomicina o metronidazol por 10 a 14 días seguido de tres a cuatro semanas de colestiramina cuatro gramos tres veces por día, más lactobacilos uno a dos gramos, cuatro veces por día o eventualmente vancomicina oral a baja dosis, en pulsos de 125 mg cada dos días, o *Sacharomyces boulardii*, durante un mes, si el paciente no está inmunocomprometido, comenzando cuatro días antes de finalizar el tratamiento antibiótico, en cápsulas de 200 mg o en sobres de 250 mg, dos veces por día. En pacientes con deficiencia inmune documentada se puede administrar gamaglobulina humana endovenosa.

La cirugía queda reservada para pacientes seriamente comprometidos con enfermedad intratable o fulminante, falla orgánica múltiple progresiva, megacolon tóxico, deterioro en la imagen tomográfica o signos de peritonitis. El procedimiento usual es la colectomía total.

Prevención. Es de fundamental importancia evitar la diseminación del germen y sus esporas a través del personal médico y de enfermería, por lo que en todo paciente internado que presenta diarrea se debe establecer aislamiento entérico. El uso de guantes y el lavado de manos con antisépticos luego de examinar, asear al paciente o cambiar la ropa de cama son medidas imprescindibles, así como la adecuada desinfección de endoscopios e instrumental en contacto con el paciente. Las esporas pueden permanecer viables en el medio ambiente hospitalario hasta seis meses, son resistentes al amonio cuaternario y a los fenoles, por lo que debe usarse glutaraldehído o soluciones de hipoclorito según el material a tratar.

Dos estudios recientes han confirmado los efectos preventivos de los probióticos durante el tratamiento con antibióticos. Un ensayo a doble ciego controlado incluyendo 150 ancianos que recibieron antibióticos y una mezcla de probióticos de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* mostró una significativa reducción de la toxina de *C. difficile* en el grupo probiótico comparado con el grupo placebo (46% vs. 78%). Con relación a la diarrea, la incidencia de muestras positivas para *C. difficile* fue de 2,9% en el grupo probiótico comparado con 7,25% en el grupo placebo. Erdevy y col., comprobaron resultados similares en niños tratados con antibióticos y probióticos.

Es de suma importancia contar con un comité de vigilancia epidemiológica con tareas de control, para evitar el uso indiscriminado e inapropiado de antibióticos de amplio espectro.

Otras causas infecciosas de diarrea vinculadas al uso de antibióticos

Múltiples laboratorios informan que sólo el 10 al 20% de los especímenes de materia fecal enviados para evaluar la toxina de *C. difficile* resultan positivos. Como ya fue descrito previamente, es probable que la mayor parte de las diarreas asociadas con antibióticos no vinculadas a *Clostridium difficile* se deban a la supresión de la actividad metabólica de la flora.

Otros patógenos entéricos que pueden producir diarrea incluyen salmonella, *C. perfringens* tipo A, *Staphylococcus aureus*, y posiblemente *Candida albicans*.

El *C. perfringens* tipo A produce una enterotoxina conocida por producir intoxicación alimentaria; más recientemente, un genotipo diferente ha sido implicado en diarrea asociada con antibióticos. La infección con este subtipo produce una diarrea autolimitada que generalmente se resuelve dentro

de las 24 horas. No existe tratamiento específico, y pocos laboratorios realizan los exámenes diagnósticos necesarios para identificar este patógeno.

El *Staphylococcus aureus* fue implicado como la causa principal de enterocolitis asociada con antibióticos en los años 50. No está claro si estos hallazgos representaron un diagnóstico insuficiente de la infección por *C.difficile* o el *Staph.aureus* produce en realidad una forma distinta de colitis. La distinción es importante debido a que el metronidazol es efectivo para tratar la infección por *C.difficile* pero no la infección por *Staph.aureus*.

El hallazgo de especies de *Candida* en la materia fecal en una concentración de más de 10^5 organismos por gramo en algunos pacientes cuya condición mejora luego de la administración de antifúngicos ha sugerido que las especies de *Candida* pueden producir diarrea asociada con antibióticos; sin embargo, muchos autores cuestionan esta evidencia.

En un brote de diarrea en pacientes que recibían ampicilina fue implicada la *Salmonella newport* multiresistente proveniente de carne contaminada. También se han descrito enfermedades entéricas causadas por salmonella resistentes a fluoroquinolonas; en pacientes que previamente recibieron fluoroquinolonas.

Sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado

Fisiopatología. El intestino delgado tiene normalmente una baja concentración bacteriana. Los mecanismos normales de control de la proliferación bacteriana son la barrera ácido gástrica, la motilidad intestinal y la capacidad bacteriostática de las secreciones biliar, pancreática e intestinal. El sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado puede ser secundario a desnutrición; hiposecreción gástrica secundaria a gastritis atrófica, resección gástrica o bloqueantes de la secreción; trastornos del tránsito intestinal tales como suboclusión, pseudoclusión o íleo intestinal; o alteraciones anatómicas tales como divertículos, fístulas, *bypass* intestinal, o resección o insuficiencia de la válvula íleocecal. También es más frecuente en pacientes con oclusión o derivación biliar, o hepatopatía severa.

El sobredesarrollo bacteriano induce inflamación e injuria mucosa con grados variables de daño epitelial, reduce la capacidad de digestión, absorción y transporte de los enterocitos, induce exudación proteica, altera la motilidad intestinal, deconjugan las sales biliares, interfiere con la actividad micelar y metaboliza en la luz nutrientes, compitiendo con el huésped por algunos de ellos, como por ejemplo la vitamina B₁₂. Todo esto induce malabsorción de nutrientes, inflamación de la mucosa, diarrea, dismotilidad, mayor posibilidad de absorción de toxinas y translocación bacteriana. Mientras que la mayor parte de los pacientes con malabsorción crónica están colonizados con anaerobios, algunos pacientes tienen sobrecrecimiento de aerobios Gram negativos tales como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* o *Pseudomonas aeruginosa*.

Diagnóstico. El diagnóstico debe sospecharse en las circunstancias antes descritas, y puede corroborarse mediante cultivo cuantitativo para gérmenes aerobios y anaerobios de líquido aspirado del intestino delgado, la cual constituye la técnica de mayor sensibilidad y especificidad; sin embargo, su ejecución no suele ser posible en la práctica cotidiana.

Una técnica más sencilla consiste en medir el contenido de hidrógeno en el aire espirado antes y después de tomar una solución conteniendo glucosa. El hidrógeno es producido sólo por las bacterias y no por el huésped. Cuando existe sobrecrecimiento bacteriano en la luz intestinal, la glucosa

entra en contacto con las bacterias antes de absorberse, las que producen hidrógeno, el cual es absorbido y eliminado en el aire espirado, donde se lo cuantifica. El test de hidrógeno en el aire espirado constituye un test práctico y relativamente sensible y específico, económico, pero difícil de implementar en pacientes en respirador. De no contar con estas técnicas de diagnóstico y ante una fuerte sospecha clínica, es posible iniciar un tratamiento de prueba con antibióticos administrados por boca o por sonda, siempre teniendo en cuenta los riesgos inherentes al uso empírico de antibióticos en pacientes complejos.

Tratamiento. Clásicamente se ha usado la tetraciclina en dosis de 250 mg cada seis horas; pero existe una alta tasa de resistencias, de hasta el 60%. Otras posibilidades son el ácido clavulánico (875 mg c/12 hs), cefalosporina (250 mg c/4 hs) y metronidazol (250 mg/6 hs), o eventualmente cloranfenicol (50 mg/kg en cuatro dosis). Los agentes con actividad exclusivamente antianaerobios, tales como el metronidazol o la clindamicina, no parecen ser tan útiles en la práctica clínica como los agentes efectivos contra aerobios y anaerobios. La respuesta clínica suele evidenciarse en horas o pocos días.

Diarrea en inmunosuprimidos

En aproximadamente el 40 al 50% de los pacientes sometidos a quimioterapia se producen alteraciones gastrointestinales, siendo las infecciones responsables del 5 al 40% de los episodios. Las presentaciones habituales de las infecciones gastrointestinales en estos pacientes incluyen dolor y cólicos abdominales, diarrea y hemorragia. El tiempo trascurrido entre los síntomas y la quimioterapia o el trasplante y la intensidad de la inmunosupresión ayudan a predecir la probable etiología. Por ejemplo, la diarrea en el periodo inmediato al trasplante de médula ósea habitualmente es causada por el régimen condicionante (quimioterapia y/o radiación) y no por una infección. Los patógenos más frecuentemente asociados con enfermedad en el periodo postrasplante de médula incluyen el *C.difficile*, adenovirus, enterovirus, rotavirus y citomegalovirus. En pacientes crónicamente inmunosuprimidos, tales como aquellos con trasplantes de órganos sólidos o con SIDA, se deben considerar un gran número de patógenos. Dependiendo de la exposición epidemiológica, los mismos incluyen bacterias (*Listeria*, *Salmonella*, *Mycobacteria*), virus (HSV, VZV, CMV), parásitos (*Cryptosporidium*, *Isospora*, *Cyclospora*, *Strongyloides*) y hongos (*Aspergillus*, *Histoplasma*, *Cryptococcus*). La colitis por *Clostridium difficile*, una infección común en pacientes inmunocomprometidos como no inmunocomprometidos, es frecuente en pacientes VIH con bajos recuentos de CD4. Curiosamente, estos pacientes pueden presentar una alta respuesta leucocitaria.

La tiflitis, infecciones perirectales, y enfermedad injerto versus huésped son consideraciones especiales, en particular en personas con inmunosupresión causada por el tratamiento de enfermedades hematológicas. Los efectos de las medicaciones (micofenolato mofetilo) deben ser considerados entre las causas no infecciosas de síntomas gastrointestinales.

BIBLIOGRAFÍA

- Allen S., Okoko B., Martinez E.: Probiotics for treating infectious diarrhoea. Cochrane Database Syst Rev 2:CD003048-2004
- Aslam S., Hamill R., Musher D.: Treatment of *Clostridium difficile*-associated disease: old therapies and new strategies. Lancet Infect Dis 5:549-2005
- Aslam S., Musher D.: An update on diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile*-associated disease. Gastroenterol Clin N

- Am 35:315-2006
- Baden L., Maguire J.: Gastrointestinal infections in the immunocompromised host. *Infect Dis Clin North Amer* 15:639-2001
- Barbur F., Petit J.: Epidemiology of *Clostridium difficile* associated infections. *Clin Microbiol Infect* 7:405-2001
- Bartlett J.: Enterocolitis pseudomembranosa y colitis asociada con antibióticos. En *Enfermedades Gastrointestinales*. Tomo 2 - Ed. Méd. Panamericana. Buenos Aires -1997
- Bartlett J.: Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med* 346:334-2002
- Bartlett J.: New drugs for *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 43:428-2006
- Belknap D., Davison L., Flournoy D.: Microorganisms and diarrhea in enterally fed intensive care unit patients *JPEN* 14: 622-1990
- Bouza E., Burillo A., Muñoz P.: Antimicrobial therapy of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Med Clin N Am* 90:1141-2006
- Bowling T., Raimundo A., Silk D.: Colonic secretory effect of enteral feeding in humans. *Gut* 35: 1734-1994
- Brinson R., Kolts B.: Hypoalbuminemia as an indicator of diarrhea incidence in critically ill patients. *Crit Care Med* 15: 506-1987
- Bussy V., Marechal F., Nasca S.: Microbial contamination of enteral feeding tubes occurring during nutritional treatment. *JPEN* 16: 552-1992
- Cataldi-Betcher E., Seltzer M., Slocum B.: Complications occurring during enteral nutrition support: a prospective study. *JPEN* 7: 546-1983
- Cervetto J.: Antibiotic-induced diarrhea: recent findings about *Clostridium difficile*. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana* 26: 251-1996
- Cloud J., Kelly C.: Update on *Clostridium difficile* associated disease. *Curr Opin Gastroenterol* 23:4-2007
- Cunha B.: Nosocomial diarrhea. *Crit Care Clin* 14: 329-1998
- Chang R., Jacobs S., Lee B.: Gastrointestinal dysfunction among intensive care unit patients. *Crit Care Med* 15: 909-1987
- Danna P., Urban C., Bellin E.: Role of Candida in pathogenesis of antibiotic-associated diarrhea in elderly inpatients. *Lancet* 337: 511-1991
- Delmée M.: Laboratory diagnosis of *Clostridium difficile* disease. *Clin Microbiol Infect* 7:411-2001
- De Paula J.: Alimentación enteral. En Pacin J., y col. (Edit.) *Terapia Intensiva*. Sociedad Argentina de Terapia Intensiva. 2ª edición. Editorial Panamericana. Buenos Aires 1997
- Dobb G., Towler S.: Diarrhea during enteral feeding in the critically ill: a comparison of feeds with and without fiber. *Intensive Care Med* 16: 252-1990
- Dobb G.: Diarrhea in the critically ill. *Intensive Care Med* 12: 113-1986
- Dupont H., for the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines on acute infectious diarrhea in adults. *Am J Gastroenterol* 9:1962-1997
- Edes T., Walk B., Austin J.: Diarrhea in tube-fed patients: Feeding formula not necessarily the cause. *Am. J Med* 88: 91-1990
- Eherer A., Fordtran J.: Fecal osmotic gap and pH in experimental diarrhea of various causes. *Gastroenterology* 103: 545-1992
- Erdevé O., Tiras U., Dallar Y.: The probiotic effect of *Saccharomyces boulardii* in a pediatric age group. *J Trop Pediatr* 50:234-2004
- Fekety R., Shah A.: Diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* colitis. *JAMA*. 269: 71-1993
- Fekety R.: Guidelines for the diagnosis and management of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. American College of Gastroenterology, Practice parameters committee. *Am J Gastroenterol*. 92: 739-1997
- Fine K., Santa Ana C., Fordtran J.: Diagnosis of magnesium-induced diarrhea. *N Engl J Med* 324: 1012-1991
- Foreman M., Dominquez B., Lyman B.: Enteral feeding with hypoalbuminemia. *JPEN* 13:13S-1989
- Gaddy M., Max M., Schwab C.: Small bowel ischemia: a consequence of feeding jejunostomy? *Southern Med J* 79:160-1996
- Gerding D., Johnson S., Peterson L.: *Clostridium difficile* associated diarrhea and colitis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 16:459-1995
- Gore J., Surawicz C.: Severe acute diarrhea. *Gastroenterol Clin N Am* 32:1249-2003
- Grundfest-Broniatowski S., Quader M., Alexander F.: *Clostridium difficile* colitis in the critically ill. *Dis Colon Rectum*. 39: 619-1996
- Guenter P., Settle R., Perlmutter S.: Tube feeding-related diarrhea in acutely ill patients. *JPEN*. 15: 277-1991
- Guenter P., Sweed M.: A valid and reliable tool to quantify stool output in tube-fed patients. *JPEN* 22: 147-1998
- Guerrant R., VanGilder T., Steiner T.: Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis* 32:331-2001
- Heimbürger D.: Diarrhea with enteral feeding: will the real cause please stand up? *Am. J. Med.* 88: 89-1990
- Heyland D., Cook D., Guyatt G.: Does the formulation of enteral feeding products influence infectious morbidity and mortality rates in the critically ill patient? A critical review of the evidence. *Crit Care Med* 22: 1192-1994
- Hyams J.: Sorbitol intolerance: an unappreciated cause of functional gastrointestinal complaints. *Gastroenterology* 84:30-1983
- Johnson S., Gerding D.: *Clostridium difficile*. www.antimicrobe.org. Consultado abril 2007
- Kelly T., Patrick M., Hillman K.: Study of diarrhea in critically ill patients. *Crit Care Med* 11:7-1983
- Kelly C., LaMont J.: *Clostridium difficile* infection. *Annu-Rev-Med.* 49: 375- 1998
- Keohane L., Attrill H., Jones B.: The roles of lactose and *Clostridium difficile* in the pathogenesis of enteral feeding associated diarrhea. *Clin Nutr* 1: 259-1983
- Keohane P., Attrill H., Love M.: Relation between osmolality of diet and gastrointestinal side effects in enteral nutrition. *Br Med J* 288: 678-1984
- Klein S., Fleming C.: Enteral and parenteral nutrition. En Sleisenger MH, Fordtran JS(Dir), *Enfermedades Gastrointestinales*, Tomo 2. Ed. Médica Panamericana, Buenos Aires
- Kohn C.: Techniques for evaluating and managing diarrhea in the tube-fed patient. *Nutr Clin Pract* 2: 230-1987
- Loo V., Poirier L., Miller M.: A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile* associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med* 353:2442-2005
- Louie T., Peppe J., Watt C.: Tolevamer, a novel nonantibiotic polymer, compared with vancomycin in the treatment of mild to moderately severe *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 43:411-2006
- Maroo S., Lamont T.: Recurrent *Clostridium difficile*. *Gastroenterology* 130:1311-2006
- Marino P.: Diarrhea Intrahospitalaria. En Pacin J., y col (Edit.) *Medicina Crítica y Terapia Intensiva*. 1ra Edición, Editorial Panamericana. Buenos Aires 1995
- McCole D., Barreto K.: Epithelial transport and gut barrier function in colitis. *Curr Opin Gastroenterol* 9:582-2003
- McFarland L., Surawicz C., Stamm W.: Risk factors for *Clostridium difficile* carriage and *C. difficile* associated diarrhea in a cohort of hospitalized patients. *J Infect Dis* 162: 678-1990
- McMaster Baxter N., Musher D.: *Clostridium difficile*: recent epidemiological findings and advances in therapy. www.antimicrobe.org Consultado abril 2007
- Mehta S., Fantry L.: Gastrointestinal infections in the immunocompromised host. *Curr Opin Gastroenterol* 21:39-2005
- Meier R., Steuerwald M.: Place of probiotics. *Curr Opin Crit Care* 11:318-2005
- Muehlhausen V., Blount B.: *Clostridium difficile* colitis presenting as an acute abdomen: case report and review of the literature. *J Fam Pract* 44:97-1997
- Musher D., Musher B.: Contagious acute gastrointestinal infections. *N*

- Engl J Med 351:2417-2004
- Musher D., Aslam S., Logan N.: Relatively poor outcome after treatment of *Clostridium difficile* colitis with metronidazole. Clin Infect Dis 40:1586-2005
- Mylonakis E., Ryan E., Calderwood S.: *Clostridium difficile* associated diarrhea: a review. Arch Intern Med 161:525-2001
- Niemiec P., Vanderveen T., Morrison J.: Gastrointestinal disorders caused by medication and electrolyte solution osmolality during enteral nutrition. JPEN 7:387-1983
- Olfield E., Wallace M.: The role of antibiotics in the treatment of infectious diarrhea. Gastroenterol Clin North Am 30:817-2001
- Pepin J., Valiquette L., Alary M.: *Clostridium difficile* associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. Can Med Assoc J 171:466-2004
- Pesola G., Hogg J., Yonnios T.: Isotonic nasogastric tube feedings: do they cause diarrhea? Crit Care Med 17: 1551-1989
- Ringel A., Jameson G., Foster E.: Diarrhea in the intensive care patient. Crit Care Clin 11: 465-1995
- Ruddell WSJ, Losowsky MS. Severe diarrhea due to small intestinal colonization during cimetidine treatment. Br Med J 281: 273-1980
- Sabol V., Carlson K.: Diarrhea: applying research to bedside practice. AACN Advanced Critical Care 18:32-2007
- Schepach W., Burghardt W., Bartram P.: Addition of dietary fiber to liquid formula diets: the pros and cons. JEPN 14: 204-1990
- Schunn C., Daly J.: Small intestinal necrosis associated with postoperative jejunal tube feeding. J Am Coll Surg 180:410-1985
- Starr J.: *Clostridium difficile* associated diarrhoea: diagnosis and treatment. Brit Med J 331:498-2005
- Thielman N., Guerrant R.: Acute infectious diarrhea. N Engl J Med 350:38-2004
- Turgen D., Fritsche T.: Laboratory approaches to infectious diarrhea. Gastroenterol Clin North Am 30:693-2001
- Warny M., Pepin J., Fang A.: Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. Lancet 366:1079-2005

CAPÍTULO 49

La infección abdominal en el paciente crítico

DRES. MARÍA F. JIMÉNEZ Y JOHN C. MARSHALL

INTRODUCCIÓN

La infección intraabdominal en los pacientes críticos presenta para el intensivista múltiples desafíos. La evaluación clínica del abdomen puede ser dificultosa, limitada por las curaciones y los efectos de los agentes sedantes y paralizantes. La presencia de una enfermedad de base compleja, así como las múltiples fuentes posibles de infección, hacen que el diagnóstico de la sepsis intraabdominal sea particularmente complicado. Las decisiones referentes a la aproximación óptima a la terapéutica deben tomar en consideración no solamente la técnica más efectiva para erradicar la infección, sino también las consecuencias de tal decisión, en relación al cuidado de enfermería, transportes sucesivos fuera de la UTI, y en última instancia, la reconstrucción visceral. A todo lo anterior se debe agregar que la sepsis abdominal en el paciente

crítico es una causa bien conocida de insuficiencia orgánica refractaria, y se asocia con una elevada mortalidad.

Aunque el término peritonitis es comúnmente empleado para describir una infección intraabdominal que se desarrolla luego de la ruptura de una víscera hueca, la verdadera definición de peritonitis incluye tanto las etiologías infecciosas como no infecciosas. Debido a que el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica acompaña a cualquier respuesta inflamatoria de cualquier causa y la sepsis acompaña a la respuesta inflamatoria a la infección, la infección intraabdominal debe ser considerada como una subclase de peritonitis. Para los propósitos de este capítulo, sin embargo, el término peritonitis se considerará como sinónimo de infección intraabdominal, cubriendo un amplio rango de enfermedad desde el simple absceso hasta la peritonitis generalizada.

Es importante tener en cuenta que la infección no controlada dentro del abdomen se correlaciona fuertemente con la falla renal y pulmonar. A la inversa, el desarrollo de disfunción orgánica luego del trauma o de la cirugía mayor puede indicar la presencia de una infección intraabdominal oculta.

La mortalidad por infección intraabdominal disminuyó de alrededor del 90% al 50% con el advenimiento de la cirugía. La introducción inicial de la terapéutica antibiótica en el año 1929 tuvo un impacto solamente modesto en cuanto a la reducción de la mortalidad asociada con la peritonitis. La introducción de las unidades de terapia intensiva, con su capacidad de realizar soporte hemodinámico, respiratorio y renal; la introducción de antibióticos más potentes; y el desarrollo de nuevas técnicas quirúrgicas y radiológicas, han reducido la mortalidad al 30%, un nivel que si bien es mejor que el de épocas pretéritas, aún es inaceptablemente alto.

CLASIFICACIÓN

Tradicionalmente, la peritonitis ha sido clasificada como primaria, secundaria o terciaria. La peritonitis primaria, que incluye la peritonitis bacteriana espontánea y las infecciones relacionadas con la diálisis peritoneal, en general no adquiere la gravedad necesaria como para requerir asistencia en terapia intensiva. En el paciente crítico, la infección intraabdominal se produce más comúnmente luego de una disrupción del tracto gastrointestinal (peritonitis secundaria) que, a pesar del tratamiento, puede curar o convertirse en una infección progresiva caracterizada en última instancia por un Síndrome de disfunción orgánica múltiple (peritonitis terciaria). La peritonitis secundaria se asocia con una gran cantidad de causas, desde una apendicitis perforada hasta una falla de anastomosis luego de una resección electiva de colon. La peritonitis terciaria generalmente se manifiesta en los pacientes graves en el postoperatorio, asociándose con una mortalidad que oscila, en las series más recientes, entre el 30 y el 64%.

Los parámetros para definir tanto la peritonitis secundaria como la terciaria incluyen un amplio rango de presentaciones y causas variadas. Por ello, la heterogeneidad inherente a la enfermedad hace que este grupo de pacientes sea notoriamente dificultoso para ser estudiado. Los autores han subdividido la peritonitis terciaria en forma aséptica, micótica y peritonitis bacteriana terciaria. La peritonitis terciaria se produce por un fallo inicial en el control del foco o por una inadecuada respuesta inmune a la infección. Existe consenso en que la peritonitis secundaria y terciaria existen en un *continuum* y que el objetivo del tratamiento quirúrgico no es sólo erradicar la fuente que produce la peritonitis secundaria, sino también prevenir la disfunción inflamatoria sistémica que define el inicio de la peritonitis terciaria.

Recientemente, *The International Sepsis Forum Consensus Conference* (Calandra y col.) ha desarrollado una serie de definiciones de infección en los pacientes en Terapia Intensiva. Para el caso particular de la peritonitis, se sigue utilizando la clasificación en primaria, secundaria y terciaria,

Tabla 49/1. Peritonitis primaria.

La peritonitis primaria (también referida como peritonitis bacteriana espontánea) es definida como una infección microbiana del fluido peritoneal en ausencia de una perforación gastrointestinal, absceso, u otra infección localizada dentro del tracto gastrointestinal.

Confirmada microbiológicamente: presentación clínicamente compatible con la peritonitis primaria con el aislamiento de un patógeno microbiano (en el líquido peritoneal o en la sangre) conjuntamente con la evidencia de una reacción inflamatoria aguda dentro del fluido peritoneal (presencia de >500 leucocitos/ml) con un predominio de polimorfonucleares, un pH del fluido ascítico de <7,35 o una concentración de lactato de >2,5 mg/L.

Probable: evidencia clínica apropiada con presencia de una respuesta inflamatoria en líquido ascítico (>500 leucocitos/ml con un predominio de polimorfonucleares) en presencia de una tinción positiva de Gram pero cultivos negativos en líquido peritoneal, o en presencia de un cultivo positivo en sangre de un organismo patológico con una respuesta inflamatoria en el fluido de ascitis.

Posible: evidencia clínica apropiada en presencia de una respuesta inflamatoria en líquido ascítico (>500 leucocitos/ml) en ausencia de cultivo positivo en sangre o líquido peritoneal o tinción de Gram positiva en fluido peritoneal.

Tabla 49/2. Peritonitis secundaria.

La peritonitis secundaria es una infección microbiana del espacio peritoneal secundaria a una perforación, formación de absceso, necrosis isquémica, o injuria penetrante del contenido intraabdominal.

Confirmada microbiológicamente: aislamiento de uno o más patógenos microbianos en el peritoneo o en la sangre >24 horas después de una perforación del estómago, esófago o duodeno, o cualquier perforación del intestino delgado distal al ligamento de Treitz. La filtración de contenido luminal durante un procedimiento quirúrgico no es suficiente evidencia de perforación que produzca un diagnóstico definitivo de peritonitis. Por otra parte, una herida penetrante abdominal o una perforación documentada que es reparada quirúrgicamente dentro de las 12 horas de su ocurrencia no es evidencia suficiente para sostener el diagnóstico de peritonitis bacteriana secundaria.

Probable: enfermedad clínica compatible asociada con evidencia documentada de perforación (aire libre en el abdomen por estudios radiográficos o confirmación quirúrgica de inflamación peritoneal siguiendo a la perforación luminal en ausencia de una peritonitis confirmada microbiológicamente). La presencia de una tinción de Gram positiva en ausencia de cultivo positivo del peritoneo debe ser considerada una peritonitis bacteriana secundaria probable.

Posible: perforación gastrointestinal alta o trauma abdominal penetrante que es reparado quirúrgicamente sin evidencia ulterior de confirmación microbiológica o signos o síntomas clínicos que soporten un diagnóstico de peritonitis bacteriana o micótica

El hallazgo de fluido peritoneal inflamatorio en presencia de un absceso intraabdominal documentado pero localizado en ausencia de confirmación bacteriológica por cultivo también debe ser considerado como una peritonitis bacteriana secundaria posible.

y cada una de ellas se subclasifica a su vez en tres categorías: microbiológicamente confirmada, probable y posible (Tablas 49/1, 49/2 y 49/3).

ETIOPATOGENIA

La cavidad abdominal está recubierta por una membrana mesotelial, el peritoneo, que cubre las vísceras abdominales y crea un espacio potencial, la cavidad peritoneal. El área posterior de la cavidad peritoneal es conocida como el retroperitoneo; su contenido anatómico incluye los riñones, páncreas, grandes vasos y la cara posterior de porciones del tracto gastrointestinal, específicamente el duodeno y el colon ascendente y descendente, y el recto. En un individuo sano, la cavidad peritoneal contiene menos de 100 ml. de fluido peritoneal con escasos macrófagos y linfocitos. Este fluido circula a través de la cavidad, siendo aspirado por la presión negativa generada por las contracciones diafragmáticas hacia arriba, donde fenestras especializadas en el peritoneo diafragmático permiten su drenaje en el sistema linfático.

Los estímulos inflamatorios en la cavidad peritoneal provocan una respuesta inflamatoria vigorosa, con aumento de la permeabilidad vascular, liberación de un fluido rico en proteínas conteniendo citoquinas y quemoquinas, y el flujo de células inflamatorias, en particular monocitos y neutrófilos. La activación de la respuesta inflamatoria induce la expresión de factor tisular en los macrófagos peritoneales, la activación de la cascada de coagulación que resulta en una generación acelerada de fibrina que se polimeriza para formar la cápsula de los abscesos.

El peritoneo presenta una rica inervación con fibras nerviosas somáticas; por ello, el comienzo de la peritonitis se asocia con dolor intenso, localizado en el sitio anatómico de máxima inflamación y agravado por estímulos que resultan en movimiento del peritoneo. La respuesta inmune innata normal del peritoneo es rápida y efectiva, sin embargo, existen evidencias que la capacidad fagocítica de los neutrófilos está alterada en pacientes con peritonitis complicada, y que los mecanismos de defensa tales como la deposición de fibrina pueden dificultar el clearance de microbios.

Las infecciones en la cavidad peritoneal se producen habitualmente por la disrupción del tracto gastrointestinal, con pasaje de la flora indígena hacia el espacio peritoneal. Esta flora es enormemente compleja y variable a través del tracto gastrointestinal (Tabla 49/4). En salud, el estómago y el duodeno son estériles o presentan una población escasa de

Tabla 49/3. Peritonitis terciaria.

La peritonitis terciaria se define por la persistencia de una inflamación intraabdominal y signos clínicos de irritación peritoneal producida por un patógeno nosocomial luego de una peritonitis secundaria.

Confirmada microbiológicamente: aislamiento de uno o más patógenos nosocomiales del líquido peritoneal o de la sangre en una situación clínica apropiada (>48 horas luego del tratamiento de una peritonitis primaria o secundaria).

Probable: enfermedad clínica compatible con peritonitis secundaria documentada con inflamación peritoneal persistente (>500 leucocitos/ml de líquido peritoneal) en ausencia de una infección microbiana persistente en el espacio peritoneal confirmada microbiológicamente.

Posible: enfermedad clínica compatible con signos persistentes de inflamación sistémica pero sin evidencia claramente documentada de inflamación persistente dentro del espacio peritoneal luego de una peritonitis bacteriana secundaria.

Tabla 49/4. Flora microbiana del tracto gastrointestinal.

Sitio anatómico	Aerobios	Anaerobios
Estómago	Lactobacilo, estreptococo <i>Candida</i>	
Intestino delgado proximal	Cocos Gram positivos: estreptococo, estafilococo Gérmenes Gram negativos: <i>E.coli</i> , <i>Klebsiella</i>	
Intestino delgado distal	Gérmenes Gram negativos: <i>E.coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Morganella</i> Enterococo	<i>Bacteroides</i>
Colon	Gérmenes Gram negativos Enterococo	<i>Bacteroides</i> , fusobacterias, <i>Clostridium</i>

organismos Gram positivos, lactobacilos y ocasionalmente *Candida*. Tanto la variedad como la densidad de esta flora aumenta distalmente. Los organismos Gram negativos se encuentran en el intestino delgado, y los anaerobios se encuentran en el intestino delgado distal y en el colon. En total, más de 600 especies de microorganismos constituyen la flora indígena del sujeto adulto normal, siendo las bacterias tan numerosas que superan a las células del organismo por un factor de 10:1. Se debe tener en cuenta que la densidad de colonización aumenta distalmente en el tracto gastrointestinal, con menos de 10^3 microorganismos por ml de fluido en el estómago hasta 10^{11} a 10^{12} por gramo de materia fecal en el colon. En adición, la complejidad de la flora aumenta en el extremo distal. El colon normal contiene más de 400 especies diferentes de microorganismos.

La flora anaerobia del intestino normal también desempeña un rol importante en el mantenimiento de una patente estable de colonización microbiana intestinal, un fenómeno conocido como "resistencia de colonización". En animales de experimentación, la ablación de la flora anaerobia del ciego con el empleo de antibióticos orales tales como la clindamicina o la penicilina resulta en un aumento en 5-log en el número de *Escherichia coli* y la traslocación de *E. coli* a los ganglios linfáticos mesentéricos adyacentes en prácticamente todos los animales. Estudios en humanos han demostrado que el empleo de antibióticos con actividad antianaerobia puede promover la colonización del intestino con *Candida* y enterococo vancomicina-resistente; estos efectos son particularmente prominentes cuando la resistencia de colonización normal se altera. Estos cambios en la composición de la flora intraluminal normal pueden ocurrir a través del tiempo en los pacientes críticos, y explican la flora característica que se encuentra en casos de peritonitis

recurrente o terciaria (ver más adelante).

A pesar de la variedad de organismos presentes dentro del lumen del tracto gastrointestinal, las infecciones intraperitoneales que se producen como resultado de la ruptura de la integridad del intestino está compuesta en forma característica por una flora mixta altamente predecible (Tabla 49/5). La peritonitis secundaria no complicada se asocia con un espectro reproducible de microorganismos, que varía de acuerdo al nivel anatómico de la lesión del tracto gastrointestinal.

La terapéutica antimicrobiana debe ser iniciada en el momento en que se establece el diagnóstico clínico de peritonitis, antes de que los resultados de los cultivos estén disponibles; por lo tanto, el clínico debe poder anticipar los patógenos que más probablemente se encontrarán en esta patología. El objetivo de la terapéutica antiinfecciosa es erradicar los organismos predominantes a fin de prevenir las recurrencias, evitar la infección persistente intraabdominal, y disminuir la incidencia de complicaciones de la herida operatoria. El uso de regímenes antibióticos empíricos de amplio espectro, basados en la predicción de los organismos productores más probables, ha demostrado claramente que es capaz de reducir la incidencia de fracasos del tratamiento.

La perforación del aparato digestivo proximal resulta primariamente en una peritonitis química, debido a que el estómago y el duodeno son prácticamente estériles en presencia de una acidez gástrica normal. Sin embargo, la aclorhidria gástrica o el empleo de antagonistas de los receptores H_2 predisponen a la colonización con anaerobios Gram positivos, bacilos Gram negativos y especies de *Candida*. La infección polimicrobiana con una combinación de bacterias aerobias y anaerobias es la regla en los pacientes con peritonitis secundaria a punto de partida en perforaciones

Tabla 49/5. Microbiología de la peritonitis.

Peritonitis primaria	Peritonitis secundaria	Peritonitis terciaria
Bacterias Gram negativas	Bacterias Gram negativas	Bacterias Gram negativas
<i>Escherichia coli</i>	<i>E. coli</i> 32-61%	<i>Pseudomonas</i>
<i>Klebsiella</i>	<i>Enterobacter</i> 8-26%	<i>Enterobacter</i>
	<i>Klebsiella</i> 6-26%	<i>Acinetobacter</i>
	<i>Proteus</i> 4-23%	
Bacterias Gram positivas	Bacterias Gram positivas	Bacterias Gram positivas
<i>S. aureus</i>	Enterococo 18-24%	Enterococo
Enterococo	Estreptococo 6-55%	Estafilococo coagulasa negativo
	Estafilococo 6-16%	
	Bacterias anaerobias	
	<i>Bacteroides</i> 25-80%	
	<i>Clostridium</i> 5-18%	
	Hongos	Hongos
		<i>Candida</i>

del tracto gastrointestinal distal. Los organismos infectantes más comunes en estos pacientes son la *Escherichia coli*, *Enterococcus* y *Bacteroides fragilis*. Los microorganismos presentes en la cavidad abdominal reflejan el sitio, más que la causa de la lesión, y son similares independientemente que el insulto sea un trauma, una neoplasia, una catástrofe vascular o un proceso inflamatorio. Como consecuencia, se debe utilizar una terapéutica antimicrobiana similar para diversas patologías, incluyendo la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, diverticulitis, apendicitis y colecistitis.

En contraste, organismos relativamente avirulentos, tales como *Enterococo*, *Candida*, y *S. epidermidis* son los más comúnmente hallados en pacientes críticos con peritonitis terciaria, definida por la persistencia o recurrencia de la infección abdominal luego de un tratamiento aparentemente apropiado de una peritonitis primaria o secundaria; y reflejan los cambios en la patente de colonización del tracto gastrointestinal adyacente (ver más adelante).

En contraste con la flora polimicrobiana característica de los procesos patológicos del intestino delgado distal, apéndice y colon; las infecciones asociadas con la pancreatitis aguda son monomicrobianas en más de la mitad de los casos. Los organismos más comúnmente aislados son la *E. coli* (27-35%), *Enterococo* (24-26%), estafilococo (14-16%), *Pseudomonas spp* (11%), estreptococo (4-7%) y *Candida* en el 8% de los casos. La *Klebsiella spp.*, *Proteus* y *Bacteroides* también pueden aislarse en la infección pancreática. El aislamiento de anaerobios, sin embargo, debe sugerir la posibilidad de una perforación intestinal concomitante.

PERITONITIS PRIMARIA

Definición y patogénesis

La peritonitis primaria es la infección bacteriana localizada en la cavidad peritoneal en ausencia de una disrupción del tracto gastrointestinal. La peritonitis primaria fue originalmente descrita en mujeres jóvenes, siendo causada por organismos Gram positivos, en particular el neumococo. Su incidencia en niños disminuyó dramáticamente con el advenimiento de la terapéutica antibiótica. En la actualidad, la peritonitis primaria representa el 2% de todas las emergencias abdominales pediátricas, y los organismos Gram negativos han reemplazado a los Gram positivos como agentes patógenos más comunes. Los microorganismos pueden alcanzar la cavidad peritoneal por la ruta hematógena, a partir del tracto genital, por vía de los linfáticos transdiafragmáticos, o por translocación desde el tracto gastrointestinal.

La peritonitis primaria también ocurre en pacientes adultos con cirrosis alcohólica y deterioro de la función hepática. La prevalencia de peritonitis primaria en pacientes hospitalizados con cirrosis es de alrededor del 30%. La mortalidad de la peritonitis primaria ha disminuido del 90 al 40%, en particular por un diagnóstico más precoz. Luego de un primer episodio de peritonitis primaria, los pacientes tienen una alta incidencia de recurrencia, alcanzando al 70% al año, y una menor sobrevida que los pacientes cirróticos sin historia de peritonitis. Los agentes causales habituales son los Gram negativos aerobios tales como la *E. coli* y la *Klebsiella*; en pacientes en tratamiento con antibióticos u hospitalizados es habitual que se reconozcan gérmenes Gram positivos: enterococo, estreptococo y estafilococo meticilino-resistente; los anaerobios se aíslan en menos del 5% de los pacientes. El hallazgo de una flora polimicrobiana debe alertar sobre la posibilidad de una peritonitis secundaria.

Por último, la peritonitis es una complicación común

en los pacientes sometidos a diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) por enfermedad renal terminal.

Presentación clínica y diagnóstico

Los niños con peritonitis primaria generalmente tienen una historia de síndrome nefrótico, infecciones del tracto urinario, o cirrosis postnecrótica. Una corta duración de los síntomas, en asociación con patología urinaria y la ausencia de aire libre en la radiografía de abdomen puede contribuir a diferenciar la peritonitis primaria de la peritonitis de otras causas. Sin embargo, esta condición rara vez se diagnostica antes de la operación, debido a que la misma simula el cuadro clínico de la apendicitis o de otras causas comunes de abdomen agudo. El diagnóstico se hace habitualmente luego de una laparotomía negativa por la detección de organismos Gram positivos o Gram negativos en el examen directo del fluido peritoneal.

La peritonitis primaria en el cirrótico se puede presentar como un deterioro clínico, tal como sangrado variceal, agravación de una encefalopatía hepática, síndrome hepatorenal o ascitis progresiva. Pueden o no existir signos peritoneales. La presencia de fiebre, dolor abdominal, defensa y contractura, y shock séptico son hallazgos clínicos que pueden contribuir al diagnóstico.

Peritonitis en diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA). La peritonitis en los pacientes en DPCA habitualmente se presenta con dolor abdominal moderado y cierto grado de fiebre. El diagnóstico se realiza cuando el paciente reúne al menos dos de los siguientes criterios: 1) presencia de microorganismos en la tinción de Gram o en el cultivo del efuyente peritoneal; 2) líquido turbio con células inflamatorias (leucocitos >100/mm³ con 50 o más por ciento de neutrófilos); y 3) síntomas de inflamación peritoneal.

El manejo de la peritonitis en DPCA es primariamente médico. El mismo consiste en el drenaje del fluido abdominal y la administración de antibióticos en la cavidad peritoneal a través del catéter de diálisis. El cultivo y el recuento de células del líquido efuyente deben ser determinados inicialmente y seguidos diariamente para monitorizar la resolución.

Manejo terapéutico

En la población pediátrica, el diagnóstico rara vez se realiza en el preoperatorio, y se debe instituir tratamiento antibiótico de amplio espectro con cobertura para gérmenes Gram negativos. Los pacientes cirróticos adultos también deben recibir una antibioticoterapia de amplio espectro con cobertura para gérmenes Gram negativos, siendo habitualmente suficiente el empleo de una cefalosporina de tercera generación. La cefotaxima, administrada durante cinco a siete días, produce una incidencia de curación de más del 85%. En pacientes que reciben profilaxis con quinolonas o están hospitalizados, se debe tener en cuenta la posibilidad de aislamiento de gérmenes Gram positivos, incluyendo estafilococo meticilino-resistente.

En la peritonitis asociada a la diálisis peritoneal continua ambulatoria, el régimen antibiótico empírico recomendado es una combinación de un β-lactámico y un aminoglicósido para cubrir los patógenos causales más probables: *Staphylococcus epidermidis* y *aureus* y bacterias Gram negativas. En presencia de gérmenes meticilino-resistentes se deberá utilizar vancomicina en dosis ajustada a la magnitud de la insuficiencia renal. La *Candida* puede aislarse como agente único. Aproximadamente el 25% de los pacientes tienen una peritonitis con cultivo negativo. La cobertura antibiótica debe mantenerse durante siete días después del último cultivo positivo.

En todos los casos, luego de establecer el diagnóstico de

peritonitis bacteriana, es importante descartar la peritonitis secundaria a la inflamación o disrupción del tracto gastrointestinal. Las indicaciones para la intervención quirúrgica son la presencia de fluido de ascitis con contaminación grosera con heces, bilis o material hemático; la detección de una flora polimicrobiana en el fluido de ascitis; la presencia de pérdida de material de contraste desde el aparato digestivo; la presencia de aire libre en la radiografía directa de abdomen; y la refractariedad al tratamiento médico.

En los pacientes en DPCA, cuando la peritonitis se diagnostica dentro de las 48 horas siguientes a la colocación del catéter, se debe sospechar una perforación intestinal iatrogénica. Causas de peritonitis secundaria habituales en estos pacientes son la apendicitis, perforación de una úlcera duodenal o diverticulitis.

La mayoría de los casos de peritonitis en DPCA responden dentro de los cuatro a cinco días de tratamiento y la cánula puede ser preservada. Sin embargo, está indicada la remoción del catéter cuando existe una infección persistente del sitio de salida o del túnel; cuando existen episodios recurrentes por el mismo organismo; cuando se encuentra una peritonitis fecal en la laparotomía; o cuando el agente causal es la *Pseudomonas aeruginosa* o la *Candida*. Recientemente, Szeto y col. han informado que los pacientes con peritonitis en DPCA producida por flora polimicrobiana habitualmente responden bien al tratamiento antibiótico definitivo, sin necesidad de intervención quirúrgica ni retiro del catéter de diálisis.

PERITONITIS SECUNDARIA

Definición y etiopatogenia

La peritonitis secundaria se define como la infección de la cavidad peritoneal resultante de una disrupción anatómica del tracto gastrointestinal por un proceso traumático, neoplásico, vascular o inflamatorio.

Las causas comunes de peritonitis bacteriana secundaria de suficiente severidad como para necesitar la admisión a terapia intensiva son relativamente pocas. La perforación del tracto gastrointestinal superior secundaria a la enfermedad ulcerosa o del tracto gastrointestinal inferior secundaria a la enfermedad diverticular o al cáncer se encuentran entre las causas más comunes de infección intraabdominal severa. En el paciente traumatizado, la injuria oculta del intestino puede resultar en una peritonitis de inicio tardío. La isquemia intestinal secundaria a enfermedad vascular o a un estado de bajo flujo, o la estrangulación de un intestino obstruido son causas relativamente comunes y potencialmente devastadoras de infección intraabdominal. El embolismo arterial mesentérico debe ser sospechado en pacientes con causas potenciales de embolia: fibrilación auricular o infarto agudo de miocardio, o un procedimiento vascular invasivo. La trombotosis arterial mesentérica se produce en pacientes con evidencias de enfermedad vascular periférica en otros sitios, mientras que una historia de trastornos tromboticos debe sugerir el diagnóstico de una trombotosis venosa mesentérica. La isquemia del colon izquierdo es una complicación relativamente común de la reparación de emergencia de un aneurisma de aorta. La presencia de una cirugía abdominal reciente sugiere la posibilidad de una pérdida anastomótica, un absceso intraabdominal o una injuria inadvertida del intestino. La superinfección comúnmente complica el curso de la pancreatitis necrotizante.

Presentación clínica

La evolución satisfactoria de una peritonitis secundaria depende de la detección precoz y de la iniciación de una

terapéutica médica y quirúrgica definitiva en ese momento. El diagnóstico de la peritonitis secundaria habitualmente no es dificultoso, excepto bajo circunstancias en las cuales no se puede obtener una historia de los síntomas recientes, o no se puede realizar un examen físico adecuado. Bajo circunstancias normales, el dolor abdominal y la presencia de signos peritoneales establecen el diagnóstico de una peritonitis secundaria. En la UTI, sin embargo, las alteraciones en el nivel de conciencia, el efecto de drogas inmunosupresoras, o la presencia de enfermedades concomitantes pueden enmascarar los signos abdominales y hacer que el examen físico sea difícil de interpretar.

Es necesario obtener una historia detallada de los síntomas abdominales y generales a partir del paciente o de un miembro de la familia. También es importante obtener información respecto a la historia familiar, cirugías previas, enfermedades médicas pasadas, uso de alcohol y/o medicaciones. La cetoacidosis diabética o el síncope pueden aparecer como consecuencia de complicaciones abdominales en pacientes diabéticos o hipertensos. Enfermedades médicas tales como la neumonía lobar, el cólico renal y el infarto de miocardio pueden simular una peritonitis, pero pueden ser fácilmente descartados por el examen físico y métodos complementarios simples.

Las náuseas, vómitos y fiebre son manifestaciones clínicas típicas de la peritonitis secundaria. Las características del dolor abdominal, incluyendo su naturaleza, comienzo, radiación y síntomas asociados pueden contribuir a determinar la etiología. Los procesos infecciosos generalmente se asocian con un comienzo insidioso, mientras que los comienzos bruscos sugieren isquemia o perforación de una víscera hueca. El dolor de la peritonitis se agrava con el movimiento, por lo cual el paciente adopta una posición característica, fetal o recumbente.

La severidad de las manifestaciones sistémicas refleja la magnitud de la contaminación peritoneal. La hipovolemia es común en los pacientes con peritonitis generalizada. Por su parte, la presencia de shock séptico y disfunción orgánica debe plantear la sospecha de una catástrofe abdominal en un paciente crítico.

El examen físico no sólo debe incluir el abdomen, sino también el recto y la pelvis. La presencia de defensa y contractura parietal habitualmente refleja la inflamación del peritoneo parietal. El examen abdominal en forma seriada por un médico experimentado puede establecer cambios sutiles que indican la necesidad de una intervención quirúrgica. La presencia de una herida quirúrgica, de un hematoma, de venas dilatadas o de una hernia incarcerada pueden ser de ayuda para establecer la causa del proceso abdominal. La ausencia de ruidos intestinales en un paciente con parálisis farmacológica no necesariamente indica una peritonitis generalizada, aunque la parálisis muscular habitualmente no afecta la actividad intestinal.

Modalidades diagnósticas

Los datos de laboratorio son una herramienta de ayuda en el diagnóstico de la peritonitis. La leucocitosis con desviación a la izquierda y la hemoconcentración son comunes; la infección intraabdominal severa, no obstante, también se puede presentar con leucopenia, y un recuento de glóbulos blancos normal no excluye el diagnóstico. El análisis de orina, incluyendo un examen bacteriológico, puede ayudar a descartar condiciones médicas tales como la infección del tracto urinario o la urolitiasis.

Los signos de la radiografía de abdomen en general son

inespecíficos. Las radiografías simples pueden mostrar evidencia de un ileo con distensión del intestino delgado y o grueso (Fig. 49/1), y niveles hidroaéreos. Si existe líquido libre en la cavidad abdominal, las asas intestinales pueden aparecer engrosadas. Una úlcera duodenal perforada se asocia en el 80% de los casos con la presencia de aire libre bajo el diafragma en la radiografía de pie. El neumoperitoneo



Fig. 49/1. Perforación de divertículo de colon. Se observa el ileo de intestino delgado.

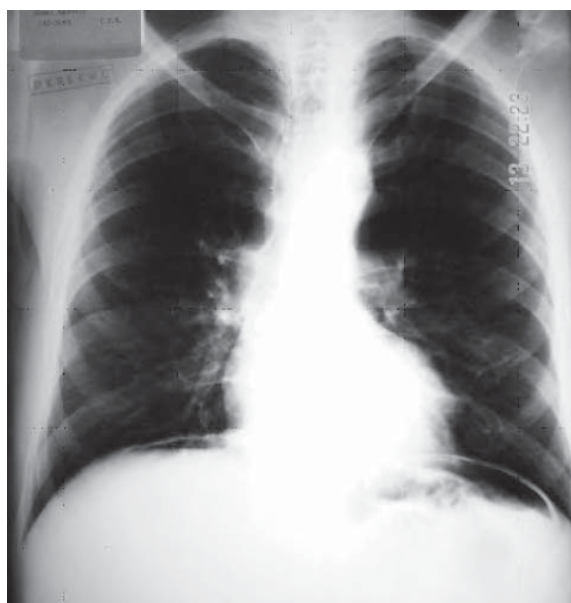


Fig. 49/2. Mismo caso de Fig. 49/1. Se observa el neumoperitoneo bilateral, más marcado a izquierda.

es menos frecuente en las perforaciones gastrointestinales más distales (Fig. 49/2). La visualización de ambos lados de la pared intestinal es un signo menor pero útil de neumoperitoneo.

La ultrasonografía abdominal es el examen diagnóstico de elección cuando se sospecha una etiología biliar (colecistitis, colelitiasis), constituyendo una herramienta diagnóstica importante para la evaluación de un paciente séptico. La US abdominal constituye el primer examen para la detección de colecciones intraabdominales y para la evaluación del cuadrante superior derecho (Fig. 49/3). La ecografía es altamente específica (91%) pero menos sensible (82%) que la tomografía computada o que el centellograma con galio. Es poco costosa, portátil, y fácilmente repetible para el seguimiento, permitiendo además realizar una aspiración con aguja de colecciones fluidas o el drenaje terapéutico percutáneo de los abscesos. La capacidad de establecer un diagnóstico a la cabecera de la cama evita el riesgo asociado con el transporte de un paciente crítico hasta el departamento de diagnóstico por imágenes. La ultrasonografía es altamente dependiente del operador, y el intensivista debe conocer las limitaciones del sonografista disponible.

La tomografía computada abdominal es el método radiológico más sensible y específico para el diagnóstico de los abscesos intraabdominales (Fig. 49/4 a 49/7). La TAC provee localización precisa de las colecciones, y permite el drenaje terapéutico percutáneo (Fig. 49/8). Sin embargo, la técnica requiere de agentes de contraste oral e intravenosos, y el transporte del paciente al departamento de diagnóstico. La exactitud de la TAC abdominal se ha informado tan alta como el 93%. En ocasiones, la resonancia magnética por imágenes permite establecer el diagnóstico de lesiones de difícil delimitación (Fig. 49/9 y 49/10).

El lavaje peritoneal se ha demostrado seguro y efectivo para el diagnóstico de peritonitis en pacientes con déficits neurológicos, edad avanzada o problemas médicos complejos. Como resultado del barotrauma en los pacientes ventilados puede producirse un neumoperitoneo. El lavaje peritoneal puede ayudar a diferenciar el barotrauma de los desordenes intraabdominales que pueden requerir intervención quirúrgica, tales como la isquemia intestinal, perforación visceral o pancreatitis. La presencia de sangre, bilis o pus, o >50.000 glóbulos rojos/ mm^3 , >250 glóbulos blancos/ mm^3 , o un nivel elevado de amilasas en el eflujo de lavaje, sugiere un problema intraabdominal.



Fig. 49/3. Ecografía abdominal. Absceso subfrénico polimicrobiano. Derrame pleural reactivo.

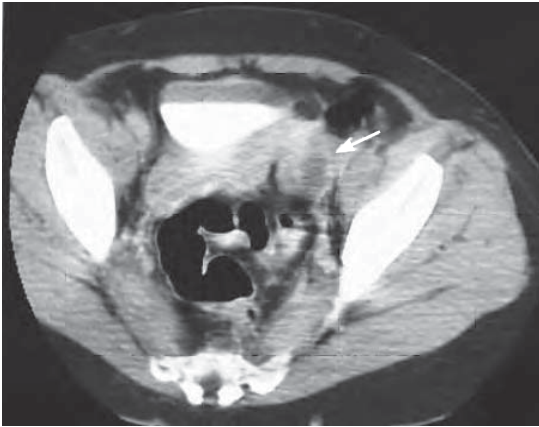


Fig. 49/4. TAC de abdomen. Absceso tubo-ovárico izquierdo.

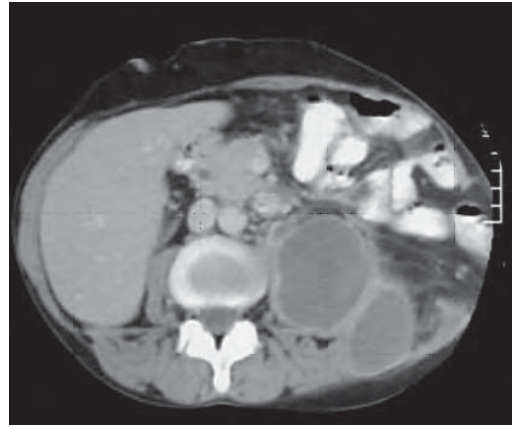


Fig. 49/5. TAC de abdomen. Grosero absceso retroperitoneal secundario a perforación colónica.

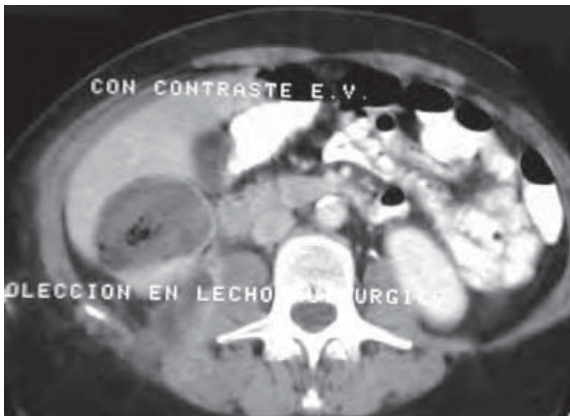


Fig. 49/6. TAC de abdomen. Colección purulenta en el lecho de una colecistectomía.

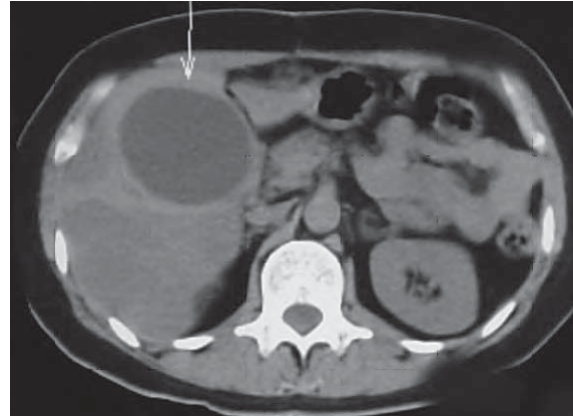


Fig. 49/7. TAC de abdomen. Absceso hepático secundario a absceso apendicular.

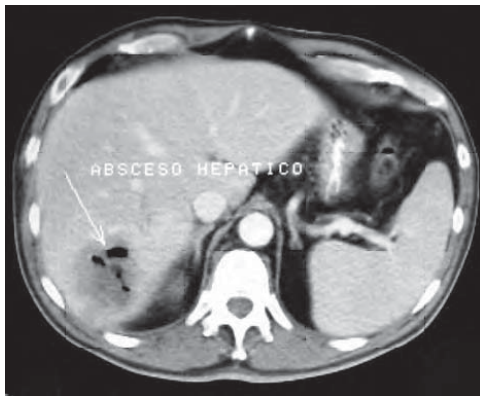


Fig. 49/8. TAC de abdomen. Se observa un absceso en el lóbulo derecho del hígado. A la derecha se observa la aguja para punción evacuadora en posición.

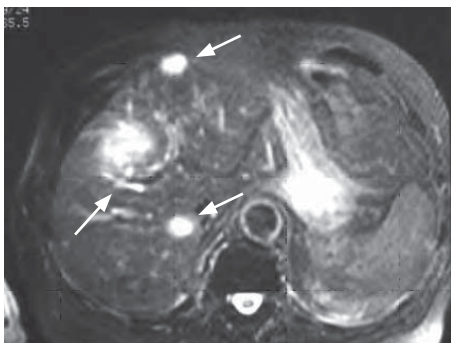
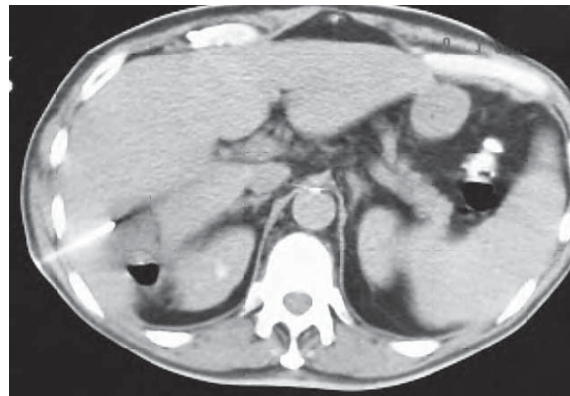


Fig. 49/9. RMI de abdomen. Abscesos hepáticos múltiples.



Fig. 49/10. RMI de abdomen. Absceso retroperitoneal subrenal.

La laparoscopia ha sido utilizada para determinar la etiología del dolor abdominal bajo, y facilita la diferenciación de la apendicitis aguda y la enfermedad inflamatoria pélvica en la mujer. Se ha demostrado útil en la evaluación del abdomen agudo en el trauma y en pacientes no traumatizados, presentando exactitud diagnóstica en más del 90% de los casos. La laparoscopia también puede realizarse en UTI, y es probable que adquiera un amplio rol diagnóstico en los próximos años.

Sistemas de estratificación para peritonitis e infección intraabdominal

La heterogeneidad de los pacientes con infección intraabdominal, y la variabilidad de técnicas quirúrgicas empleadas por distintos centros (Ver más adelante), ha estimulado el interés en el desarrollo de sistemas para la estratificación de la severidad de la infección intraabdominal, con el fin de facilitar la realización de ensayos clínicos, y mejorar la información relativa a los resultados en las series clínicas. Se han desarrollado varios sistemas de estratificación para identificar a los pacientes en riesgo y para asistir al cirujano en la elección de la técnica quirúrgica apropiada. La severidad de la infección intraabdominal puede ser cuantificada utilizando criterios anatómicos y/o fisiológicos. Debido al pronóstico intrínsecamente malo, los pacientes con peritonitis fecal difusa, necrosis pancreática infectada, y peritonitis posoperatoria se han definido como portadores de peritonitis severa, y se consideran candidatos apropiados para un manejo más agresivo. Bohnen y col. reportaron que la mortalidad en la infección intraabdominal es influenciada por el órgano afectado. Los pacientes con peritonitis postoperatoria tienen la mortalidad más elevada (60%), mientras que los pacientes con apendicitis y úlcera duodenal perforada tienen una mortalidad de menos del 10%. Sin embargo, la *Surgical Infection Society*, en un ensayo multicéntrico, comprobó que el sitio anatómico de infección no es un factor determinante importante de la evolución. Las variables más significativas para predecir la mortalidad en pacientes con infección intraabdominal fueron el estado fisiológico del paciente medido por el Escore fisiológico agudo (APS), la edad, y el estado previo de nutrición. En una serie de ensayos multicéntricos separados se comprobó que otras variables tales como el mal estado cardíaco evaluado utilizando el sistema de clasificación NYHA, un escore APACHE II alto, y un nivel de albúmina sérica baja, se correlacionan en forma independiente con la mortalidad en los pacientes con peritonitis severa. Koperna y col., por su parte, recomiendan utilizar guías específicas para el momento de la reoperación, concluyendo que los pacientes mayores de 70 años de edad con fallo orgánico en el inicio del tratamiento deben ser sometidos a laparotomías repetidas cuando presentan una peritonitis difusa, un APACHE II mayor de 20, y un nivel de albúmina menor de 3,0 g/L.

Aunque muchas de estas escalas han sido validadas como predictores para el desarrollo de peritonitis terciaria, recientemente la utilidad de estas mediciones ha sido cuestionada. Koperna argumenta que los escores APACHE II elevados tienen escasa relevancia clínica, puesto que para el momento en que la falla multiorgánica está establecida, la posibilidad de recuperación es baja. En otros estudios, el APACHE II fracasó en predecir tanto el desarrollo de la falla multiorgánica como la mortalidad, debido a la capacidad de los métodos de resucitación de modificar las mediciones fisiológicas. Alternativamente, otras escalas pueden predecir la falla multiorgánica, mas que establecer el diagnóstico de

las mismas, permitiendo acortar el tiempo de diagnóstico y tratamiento definitivo de la peritonitis terciaria. Estos hallazgos soportan el concepto que para que la erradicación de la infección sea exitosa requiere de un drenaje completo y precoz y de un control del foco antes de que se desarrolle la falla multiorgánica.

Manejo terapéutico

Los principios del manejo de la infección intraabdominal incluyen la resucitación hemodinámica y el soporte fisiológico del paciente, la administración de agentes antimicrobianos sistémicos contra los patógenos documentados y probables, y el rápido control quirúrgico de cualquier fuente de contaminación microbiana con la corrección del proceso de base responsable de la contaminación. La optimización de todos estos factores es importante para obtener un resultado final favorable, lo cual ha sido demostrado tanto en estudios experimentales como clínicos.

Resucitación. Antes de la intervención quirúrgica se deberá realizar una adecuada resucitación con fluidos y se deberán corregir los disturbios electrolíticos. Los pacientes con peritonitis frecuentemente presentan una contracción de volumen, y evidencian alcalosis, hiponatremia e hipocalemia por la succión nasogástrica y las pérdidas al tercer espacio.

La resucitación se debe iniciar con solución salina normal. Se debe administrar potasio con precaución una vez corregida la oliguria. El monitoreo incluye la presión arterial, presión venosa central, y volumen urinario. En los pacientes ancianos o en aquellos con enfermedad cardíaca, también es importante el monitoreo de gases en sangre y la evaluación hemodinámica con catéter de arteria pulmonar.

Terapéutica antimicrobiana. Se ha demostrado que el uso de antibióticos adecuados en la infección intraabdominal disminuye la incidencia de infecciones de la herida operatoria; el impacto sobre la formación de abscesos postoperatorios es menos claro.

La terapéutica antimicrobiana se inicia de modo empírico, una vez que se ha establecido el diagnóstico, en base a los microorganismos infectantes probables y a la capacidad del antibiótico de obtener niveles adecuados en el compartimento intraperitoneal. El objetivo de la terapia antimicrobiana es reducir la incidencia de infección persistente o recurrente. La Infectious Diseases Society of America (IDSA), la Surgical Infection Society y otras sociedades han propuesto recomendaciones en relación a la selección de una terapéutica antimicrobiana en la infección intraabdominal, en base a ensayos clínicos bien diseñados, farmacocinética, y perfil de seguridad de distintos agentes. Estas infecciones pueden ser manejadas con una variedad de regímenes basados en uno o más antibióticos. Los antimicrobianos y las combinaciones citadas en la Tabla 49/6 se consideran apropiados para el tratamiento de las infecciones intraabdominales adquiridas en la comunidad. No se ha demostrado que ningún régimen sea consistentemente superior o inferior a otro.

Las infecciones derivadas del estómago, duodeno, sistema biliar e intestino delgado proximal pueden ser causadas por organismos Gram positivos y Gram negativos aerobios y facultativos. Las infecciones derivadas de perforaciones del intestino delgado distal pueden ser causadas por organismos Gram negativos facultativos y aerobios con densidad variable. Las perforaciones de este tipo generalmente evolucionan a abscesos localizados, desarrollándose la peritonitis luego de la ruptura del absceso. Los anaerobios, tales como el *Bacteroides fragilis*, están habitualmente presentes. Las infecciones intraabdominales derivadas del colon pueden ser

Tabla 49/6. Agentes recomendados para el tratamiento de las infecciones intraabdominales complicadas adquiridas en la comunidad.

Tipo de terapéutica	Agente(s) recomendados para infecciones leves a moderadas	Agente(s) recomendado para infecciones de elevada gravedad
<i>Agente único</i>		
Combinación de β lactámico/ inhibidor de β lactamasas	Ampicilina/sulbactam, ticarcilina/ácido clavulánico	Piperacilina/tazobactam
Carbapenemes	Ertapenem	Imipenem/cilastatin, meropenem
<i>Regímenes combinados</i>		
En base a cefalosporinas	Cefazolina o cefuroxima más metronidazol	Cefalosporina de tercera/cuarta generación (cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima, cefepime) más metronidazol
En base a fluoroquinolonas	Ciprofloxacina en combinación con metronidazol	Ciprofloxacina en combinación con metronidazol
En base a monobactámicos		Aztreonam más metronidazol

causadas por organismos anaerobios facultativos y obligados. También están presentes estreptococo y enterococo. Con mucho el organismo facultativo Gram negativo más frecuente es la *Escherichia coli*.

Los antibióticos utilizados para el tratamiento empírico de las infecciones intraabdominales adquiridas en la comunidad deben, por lo tanto, ser activos contra bacilos entéricos Gram negativos aerobios y facultativos y cocos Gram positivos susceptibles a β lactámicos. Se debe proveer cobertura contra bacilos anaerobios obligados para las infecciones derivadas del intestino delgado distal y del colon y para las perforaciones del intestino proximal cuando existe una obstrucción distal.

La combinación de un aminoglucósido y un agente antianaerobios fue considerada por años el "gold standard" para el tratamiento de la infección intraabdominal. Sin embargo, el riesgo de nefro y ototoxicidad, la dificultad en obtener y mantener adecuados niveles séricos, y la necesidad de monitorizar los niveles de aminoglucósidos han llevado a una popularidad creciente de otros agentes efectivos contra los organismos Gram negativos. Las alternativas incluyen las cefalosporinas de tercera generación, las quinolonas tales como la ciprofloxacina, o el aztreonam. Cualquiera de ellos deberá asociarse con un agente antianaeróbico. La clindamicina y el metronidazol tienen excelente actividad antianaeróbica. El metronidazol puede tener una ventaja sobre la clindamicina debido a la alta incidencia de diarrea y colonización por *Clostridium difficile* que se produce cuando se utiliza esta última como terapia antimicrobiana para la infección intraabdominal.

La elección de un agente antimicrobiano también depende de la patente de resistencia anticipada del microorganismo aislado de la cavidad peritoneal. Los organismos Gram negativos resistentes probablemente se encuentren en pacientes inmunosuprimidos, o en aquéllos que han estado expuestos recientemente a los antibióticos. Una cefalosporina de segunda generación tal como la cefoxitina, un régimen basado en una penicilina con un inhibidor de β lactamasa tal como la ampicilina-sulbactam o ticarcilina-clavulanato, o una combinación de un antianaeróbico con una fluoroquinolona constituyen una terapéutica adecuada para la peritonitis adquirida en la comunidad de severidad leve a moderada. La práctica convencional para los pacientes con infección intraabdominal severa, o cuando existe la probabilidad de organismos Gram negativos resistentes, ha sido utilizar regímenes de amplio espectro incluyendo piperacilina-tazobactam, un carbapenem, o la combinación de metronidazol con ciprofloxacina. Sin embargo, Christou y col. compararon la cefoxitina, de espectro

más limitado, con el imipenem para el tratamiento empírico de la infección intraabdominal, y no comprobaron diferencias en la incidencia de fracasos terapéuticos entre los grupos. Un estudio clínico randomizado reciente demostró que la combinación de ciprofloxacina más metronidazol fue tan efectiva como el imipenem/cilastatin para el tratamiento de la infección abdominal severa, con la ventaja adicional de que el agente intravenoso pudo ser cambiado por terapia oral sin afectar la evolución.

El enterococo forma parte de la flora intestinal normal, y se aísla frecuentemente del foco de infección intraabdominal. Sin embargo, el rol del enterococo en la patogénesis de la infección quirúrgica es controvertido. Cuando el organismo se aísla como parte de una infección mixta, o en la primera operación en una infección abdominal adquirida en la comunidad, no es necesario utilizar una terapia antienterocócica específica, y una amplia evidencia clínica y experimental confirma que la omisión de la terapéutica dirigida contra el enterococo no se asocia con un aumento de la incidencia de fracasos terapéuticos. Sin embargo, el rol del enterococo como patógeno en ciertos casos de infección intraabdominal ha sido motivo de un creciente interés. La incidencia de infección enterocócica ha aumentado en los últimos años reflejando un aumento global en las infecciones nosocomiales en el grupo de pacientes inmunosuprimidos. Por otra parte, la emergencia del enterococo resistente a la vancomicina ha requerido realizar un nuevo análisis con respecto a la patogenicidad de este organismo. Se recomienda realizar terapia activa contra el enterococo cuando el paciente presenta shock séptico y previamente ha recibido tratamiento prolongado con cefalosporinas, en pacientes inmunosuprimidos con riesgo de bacteriemia, ante la presencia de válvulas cardíacas protésicas u otro implante protésico, y en infecciones intraabdominales recurrentes con sepsis severa. La selección del antimicrobiano apropiada debe ser guiada por los exámenes de susceptibilidad.

Comúnmente se recuperan especies de *Candida* del fluido intraperitoneal infectado. Las recomendaciones para la terapia activa contra la *Candida* son similares a las citadas para el enterococo. Si la *Candida* se recupera como parte de una flora polimicrobiana, no está indicado realizar terapia antimicótica. Sin embargo, si la *Candida* se aísla de cultivos intraabdominales en un paciente inmunosuprimido, o en pacientes con infección intraabdominal recurrente, existe evidencia respecto a que el empleo de fluconazol o anfotericina B mejora la evolución clínica.

La presentación inicial de la pancreatitis aguda puede simular una infección. Varios estudios en animales han sugerido un

efecto beneficioso del empleo de agentes antimicrobianos profilácticos en la pancreatitis aguda severa no infectada. En un capítulo individual se analizan aspectos particulares de esta patología. Puesto que la infección de los tejidos necróticos peripancreáticos es consecuencia de la translocación bacteriana de microorganismos desde la luz intestinal, la práctica corriente de los autores es no administrar antibióticos, pero iniciar precozmente nutrición enteral como una manera explícita de profilaxis de la infección (Windsor y col.). Por su parte, si se decide realizar profilaxis con antibióticos en la pancreatitis severa, la mejor elección es una combinación de una fluorquinolona con metronidazol, o monoterapia con un carbapenem.

Estudios recientes sugieren que la duración del tratamiento antibiótico en la infección intraabdominal debe ser reducida. Los antibióticos pueden ser discontinuados tan pronto como al cuarto día si el paciente se encuentra clínicamente bien y retorna a sus funciones fisiológicas basales. La ausencia de fiebre, un recuento de leucocitos normal, y un porcentaje de neutrófilos en cayado por debajo de 3% durante más de 48 horas constituyen una indicación de que los antibióticos pueden ser suspendidos con seguridad. Con esta metodología la chance de infección recurrente luego de discontinuar los antibióticos es mínima. Si por el contrario, la fiebre o la leucocitosis persisten más allá del quinto día, se debe sospechar la presencia de una colección abdominal no drenada o un foco de infección extraabdominal, y actuar en consecuencia.

En la Tabla 49/7 se indican las condiciones para las

Tabla 49/7. Condiciones para las cuales no está recomendado el empleo de antimicrobianos terapéuticos (>24 hs).

Perforaciones entéricas traumáticas o iatrogénicas operadas dentro de las 12 horas
Perforaciones gastroduodenales operadas dentro de las 24 horas
Apendicitis aguda o gangrenosa sin perforación
Colecistitis aguda o gangrenosa sin perforación
Necrosis intestinal transmural por oclusión vascular sin perforación o peritonitis establecida

Tabla 49/8. Guías para la duración del tratamiento antimicrobiano para infecciones intraabdominales establecidas.

1. La terapéutica antimicrobiana de la mayoría de las infecciones intraabdominales debe estar limitada a no más de cinco a siete días. La duración de la terapéutica antimicrobiana para las infecciones intraabdominales debe estar basada en los hallazgos intraoperatorios en el momento de la intervención inicial. La terapéutica antimicrobiana debe ser discontinuada cuando no existen evidencias clínicas de infección tales como fiebre o leucocitosis. El riesgo de fracaso del tratamiento es muy bajo en los pacientes en los que no existen evidencias clínicas de infección en el momento de suspensión de la terapéutica antimicrobiana.
2. La evidencia clínica de persistencia de infección al final del periodo establecido de tratamiento antimicrobiano exige la realización de investigaciones diagnósticas apropiadas (tomografía axial computada o sonografía), y no la prolongación del tratamiento antimicrobiano.
3. En pacientes con infección intraabdominal persistente o recurrente, es muy probable que se requiera una intervención quirúrgica adicional para lograr el control del foco. Si un paciente presenta síntomas y signos persistentes, pero no hay evidencia de una infección nueva o persistente luego de una investigación adecuada, es recomendable suspender la terapéutica antimicrobiana.

cuales está recomendada la administración de antibióticos sólo con fines profilácticos, o sea utilizando regímenes que cubran anaerobios facultativos y obligados, y por no más de 24 horas, y en la Tabla 49/8 se indica la duración recomendada de tratamiento antimicrobiano según la Surgical Infection Society (Mazuski y colaboradores).

Control del foco

El término “control del foco” incluye todas aquellas medidas físicas que pueden ser utilizadas para controlar un foco de infección y para modificar los factores locales que promueven el crecimiento bacteriano o impiden la acción de los mecanismos de defensa. Los principios cardinales del control del foco incluyen: 1) drenaje de colecciones fluidas infectadas, 2) debridamiento de tejidos sólidos infectados y remoción de dispositivos o cuerpos extraños, y 3) medidas definitivas para corregir los trastornos anatómicos que se asocian con contaminación microbiana, y restauración de la función óptima.

Aunque no se ha realizado ningún estudio sistemático destinado a evaluar el impacto del tiempo transcurrido hasta el control quirúrgico de la fuente sobre la evolución de la infección, es intuitivamente evidente que el momento de la terapéutica debe tener una influencia importante. Los estudios experimentales han demostrado que existe una ventana de tiempo crítica inicialmente en el curso de la infección, durante la cual el control quirúrgico de la fuente ejerce su mayor efecto beneficioso. Cuando la intervención quirúrgica se realiza inmediatamente después de la contaminación bacteriana, el desarrollo de la infección puede ser prevenido; un retardo en dicho control puede llevar al establecimiento de la infección intraabdominal.

La incidencia de mortalidad en pacientes con infección intraabdominal es de aproximadamente el 15 al 30%. El retardo en el diagnóstico, el fracaso en la localización preoperatoria del o los abscesos, y el empleo de una incisión quirúrgica en la línea media se han identificado como factores que contribuyen a la morbilidad y mortalidad de los abscesos intraabdominales. Un diagnóstico precoz y un drenaje efectivo de los mismos continúan siendo los factores principales en la prevención de la falla orgánica, y en la reducción de la mortalidad asociada.

Drenaje. Un absceso intraabdominal es una colección de pus que se encuentra aislada dentro de la cavidad peritoneal por adherencias, asas intestinales, mesenterio, epiplón mayor y/o vísceras abdominales. Los abscesos intraabdominales pueden ser clasificados anatómicamente como intraperitoneales, retroperitoneales y viscerales. Los abscesos peritoneales habitualmente son consecuencia de la loculación de pus de una infección intraabdominal difusa, o de la localización de una colección purulenta contigua a un proceso patológico como consecuencia de la deposición local de fibrina. Los abscesos viscerales, por otro lado, se producen comunmente como consecuencia de una diseminación hematogena o linfática de bacterias hacia el órgano involucrado. Althameir demostró que la mortalidad de los abscesos intraabdominales está fuertemente influenciada por la enfermedad de base, encontrándose la menor mortalidad en la enfermedad apendicular, mientras que las infecciones peripancreáticas presentan el peor pronóstico.

El drenaje de un absceso convierte una infección en un espacio cerrado en un *sinus* controlado (una comunicación anormal con una superficie epitelial) o una fístula (una comunicación anormal entre dos superficies epiteliales). El drenaje se puede producir en forma espontánea, como cuando

una herida quirúrgica descarga pus o contenido intestinal, o más habitualmente requiere una intervención planificada en la forma de un drenaje percutáneo o quirúrgico. Como principio general, el método óptimo de drenaje es aquel que permite la eliminación total de la colección con el menor grado de trauma físico y anatómico del paciente; este principio no sólo minimiza la morbilidad inmediata asociada con el drenaje, sino que también asegura un amplio rango de opciones para la subsiguiente cirugía reconstructiva.

La aproximación tradicional al tratamiento de los abscesos intraabdominales ha sido el drenaje quirúrgico. Sin embargo, el drenaje quirúrgico no está libre de complicaciones, incluyendo inmunosupresión, formación de fístulas entéricas y sangrado. Los avances en la técnica radiológica han llevado a un uso amplio de la radiología intervencionista en el diagnóstico y tratamiento de las colecciones intraabdominales, con una alta incidencia de éxito y una baja morbilidad y mortalidad.

El drenaje percutáneo de los abscesos se reservó originalmente para pacientes con una colección unilocular bien definida, en la cual se podía establecer una ruta segura de drenaje. Gerzof y col. inicialmente informaron una frecuencia de éxito del 92% utilizando este criterio. En la actualidad, se han expandido considerablemente las indicaciones y las vías de acceso para el drenaje percutáneo, pudiendo tratarse por vía percutánea abscesos múltiples, mal definidos, complicados (apendicular, interasas o pelvianos), colecciones comunicando con el tracto digestivo, o incluso aquéllos que necesitan para ser drenados el pasaje por órganos normales, con un nivel de éxito del 73,6% y una mortalidad del 9% (Gerzof y col., 1985).

Es difícil comparar los métodos quirúrgico y percutáneo para el drenaje de los abscesos intraabdominales, ya que la mayoría de los informes de la literatura consisten en series de casos utilizando controles quirúrgicos históricos, y no están estratificados en base a la severidad de la enfermedad antes del drenaje; no existiendo estudios randomizados que comparen las dos técnicas. En un estudio retrospectivo caso-control, Olak y col. no hallaron diferencias en la morbilidad ni en la mortalidad cuando los pacientes con infección intraabdominal fueron tratados quirúrgicamente o por drenaje percutáneo. Los pacientes fueron estratificados por severidad de enfermedad utilizando el Escore fisiológico agudo (APS), y comparados por edad, sexo, diagnóstico, etiología y localización del absceso.

El manejo inicial de los abscesos uniloculares bien definidos y accesibles debe ser el drenaje percutáneo. Si el estado clínico del paciente no mejora luego del drenaje inicial, se debe realizar una TAC de abdomen para evaluar el resultado de la intervención, y para descartar colecciones residuales o nuevas. La laparotomía debe quedar reservada para pacientes con colecciones mal definidas, para aquéllos con tejido necrótico que requiere debridamiento, o cuando un absceso residual no puede ser tratado en forma percutánea. También debe considerarse la intervención quirúrgica en pacientes con abscesos múltiples, complejos, pancreáticos, o mal definidos. La incidencia de fracasos de tratamiento se ha incrementado a medida que los radiólogos intervencionistas han expandido las indicaciones del drenaje. Si bien el drenaje percutáneo se ha convertido en la primera línea de tratamiento de los abscesos intraabdominales, ello no ha eliminado el rol de la cirugía. El drenaje por catéter también puede ser utilizado como una medida temporaria para permitir la optimización del estado general de un paciente crítico antes de la realización de una exploración quirúrgica.

Debridamiento. El debridamiento es la remoción física de tejidos infectados o necróticos, y puede ser realizado por escisión quirúrgica, por irrigación, o por el empleo de apósitos húmedos que se adhieren al tejido necrótico y a medida que se secan son retirados, arrastrando el material patológico.

El debridamiento de los tejidos desvitalizados se puede realizar cuando existe una clara demarcación entre las áreas necróticas y los tejidos viables adyacentes; en forma característica, la infección resulta en trombosis de los pequeños vasos con áreas en parche de necrosis que sólo se hacen coalescentes con el tiempo, a medida que el tejido de granulación forma un margen de delimitación con el tejido sano.

El momento óptimo del debridamiento es un compromiso entre la virulencia del proceso infeccioso y la morbilidad asociada con la intervención. Aunque es deseable una terapéutica precoz, los beneficios deben ser contrapesados contra el riesgo de hemorragia en tejidos que no están accesibles para el control quirúrgico. Un ejemplo claro es la necrosis pancreática, donde se ha comprobado que las intervenciones tardías se asocian con mejor pronóstico.

Medidas definitivas. Cuando la sepsis se produce como consecuencia de una enfermedad o lesión de un órgano, las medidas definitivas para corregir el trastorno anatómico son parte integral del control del foco. El manejo de los problemas específicos depende de la localización y la naturaleza de la patología en el tracto digestivo.

Los procesos inflamatorios progresivos tales como la apendicitis o la necrosis intestinal requieren la excisión de los tejidos comprometidos. Por otro lado, la resección no es recomendable para entidades inflamatorias autolimitadas tales como la enfermedad de Crohn o la pancreatitis aguda no infectada. La resección puede ser técnicamente difícil en las perforaciones extraperitoneales del duodeno y del recto, por lo cual habitualmente se utilizan técnicas no resectivas. La perforación de una úlcera duodenal puede ser tratada cubriendo el defecto con un parche de epiplón, mientras que la perforación de una úlcera gástrica puede ser corregida mediante la excisión local con cierre primario de la brecha, o mediante la realización de una resección con una anastomosis gastroduodenal o gastroyeyunal.

Si las medidas definitivas deben ser tomadas durante el manejo inicial del episodio séptico o preferentemente en forma retardada y realizadas electivamente cuando el paciente se ha recuperado depende de la estabilidad del mismo y de la naturaleza de la intervención que es necesaria. En general, la mejor opción es la intervención más simple que permita el control del foco. Por ejemplo, en pacientes con sepsis secundaria a una colecistitis gangrenosa, la descompresión de la vesícula se puede lograr por método percutáneo con guía ecográfica, realizando la colecistectomía en un segundo tiempo. El mismo principio se aplica en el manejo de un paciente con sepsis a punto de partida en una diverticulitis, siempre que los mecanismos de defensa puedan controlar el proceso infeccioso creando un absceso. Por otro lado, si el drenaje percutáneo no es posible en un paciente con una diverticulitis perforada debido a que existe una peritonitis difusa, entonces el método más adecuado será la laparotomía con resección del colon involucrado y si es posible una reanastomosis; ello minimiza la morbilidad subsiguiente asociada con una cirugía reconstructiva secundaria.

El manejo de las lesiones traumáticas del colon ha evolucionado en las décadas recientes. Anteriormente, las lesiones del colon eran tratadas por resección y colostomía obliga-

toria para evitar la pérdida anastomótica, en base a la alta frecuencia histórica de fracaso para la reparación primaria observada durante la Primera Guerra Mundial. En las dos últimas décadas, la mejoría en el cuidado del trauma, en la resucitación y en el empleo de antibióticos ha llevado a un renovado entusiasmo por la reparación primaria.

El diagnóstico de enfermedad aguda del tracto biliar en un paciente crítico presenta varios desafíos. Los síntomas típicos de colecistitis aguda en general están ausentes. La colecistitis puede ser causada por una enfermedad litiasica o alitiásica, y la presencia de cálculos detectables por ecografía no necesariamente indica una enfermedad aguda. A la inversa, la ausencia de cálculos no excluye el diagnóstico de colecistitis aguda alitiásica. La presencia de fiebre, elevación moderada de la bilirrubina, barro biliar en la ecografía, y la no visualización de la vesícula luego del centellograma con IDA-tecnecio99 apoya el diagnóstico de colecistitis aguda alitiásica. La laparoscopia ha revolucionado tanto el diagnóstico como el tratamiento de la colecistitis aguda.

El manejo definitivo de la colecistitis aguda consiste en el drenaje quirúrgico ya sea por colecistectomía en pacientes que pueden tolerar un procedimiento quirúrgico o por colecistostomía guiada por técnica radiográfica en aquéllos que no. La colecistectomía laparoscópica puede ser realizada con seguridad siempre que no existan adherencias o inflamación que impidan un adecuado reconocimiento de los elementos anatómicos. En el paciente crítico, el drenaje percutáneo generalmente es una alternativa razonable a la colecistectomía.

El infarto intestinal es una emergencia quirúrgica debido a que el intestino gangrenoso produce una rápida descompensación fisiológica, y si no se realiza una resección quirúrgica, es invariablemente letal. Por otro lado, la presencia de isquemia intestinal en ausencia de infarto es potencialmente reversible con soporte hemodinámico y corrección de las circunstancias que producen la isquemia. En este caso, un diagnóstico precoz y una intervención quirúrgica en el momento adecuado son fundamentales para una evolución satisfactoria del paciente con sepsis severa secundaria a la isquemia intestinal.

Luego de corregir la anomalía anatómica responsable de la infección, se deben tomar medidas para reducir el número de bacterias en la cavidad peritoneal y para prevenir la persistencia o recurrencia de la infección intraabdominal. El exudado purulento debe ser aspirado, los tejidos desvitalizados debridados adecuadamente, y los cuerpos extraños colonizados deben ser extirpados. Existe una limitada evidencia sobre los beneficios del lavaje peritoneal intraoperatorio para reducir el inóculo bacteriano, aunque la incidencia de infección de la herida puede ser reducida. Cuando se realiza lavaje, el fluido residual debe ser aspirado desde la cavidad antes de cerrar el abdomen, ya que el fluido por sí mismo puede contribuir a la infección por comprometer la migración leucocitaria y la fagocitosis.

No han sido probados los beneficios del empleo de antibióticos o de preparaciones antisépticas en el fluido de irrigación. Los primeros estudios utilizaron kanamicina, bacitracina o tetraciclina, y si bien demostraron una disminución en la incidencia de infección de la herida, no mostraron cambios en la morbilidad mayor ni en la mortalidad. En la actualidad se reconoce que las soluciones antisépticas tales como la povidona yodada son tóxicas para las defensas peritoneales.

El uso rutinario de drenajes en la cavidad peritoneal para prevenir o tratar las infecciones intraabdominales postoperatorias está perdiendo adherentes. Primero, los drenajes

evacuan el material de áreas muy limitadas, y el drenaje de la cavidad peritoneal total, o incluso parte de la misma, es imposible. Segundo, los drenajes promueven la infección y contribuyen a complicaciones tales como la formación de fístulas o sangrado. Su uso debe estar limitado al lavaje peritoneal posoperatorio, evacuación de un absceso bien limitado, o establecer un trayecto para una fístula.

Técnicas quirúrgicas agresivas: lavaje continuo y abdomen abierto. La sustancial morbilidad y mortalidad del manejo quirúrgico no exitoso de la peritonitis ha llevado al desarrollo de técnicas de manejo más agresivas, incluyendo el lavaje peritoneal posoperatorio continuo y el abdomen abierto con o sin relaparotomía planificada.

El lavaje peritoneal continuo se realiza dejando drenajes en los espacios subfrénicos para la infusión de solución de diálisis, y catéteres de emergencia en la pelvis para evacuar el líquido. La pared abdominal se cierra y el lavaje se realiza con grandes volúmenes de fluido, ya sea en forma continua o intermitente, por un periodo de uno a cinco días. Las bacterias y la fibrina son continuamente removidas con el objeto de prevenir la formación de abscesos. El valor del lavaje peritoneal posoperatorio no ha podido ser determinado. Leiboff revisó 39 estudios publicados entre 1963 y 1986, y concluye que las limitaciones metodológicas tales como el pequeño número de casos en cada serie y la falta de compatibilidad entre los grupos hace difícil establecer conclusiones firmes sobre la técnica.

La relaparotomía planeada, "*etappenlavage*", o reparación abdominal en etapas (STAR), como ha sido recientemente designada (Wittmann y col.), se ha propuesto para el manejo de pacientes con peritonitis difusa con riesgo de desarrollar falla orgánica múltiple, a fin de facilitar la resolución de la infección intraabdominal. El STAR implica el decidir en la primera operación realizar múltiples operaciones, y por definición excluye las relaparotomías a demanda. A intervalos fijos (24 a 72 horas), se realizan una serie de procedimientos quirúrgicos planeados independientemente del estado clínico del paciente. Las reexploraciones abdominales se discontinúan solamente cuando existe evidencia de que la sepsis se ha superado, en base a la resolución de las colecciones, la presencia de tejido de granulación satisfactorio, y el resultado bacteriológico negativo del fluido peritoneal. Un deterioro clínico ulterior indica la necesidad de realizar una TAC de abdomen o una nueva operación.

El STAR tiene la ventaja teórica de un control superior de la contaminación peritoneal, y una detección inmediata de las pérdidas anastomóticas. Sin embargo, las relaparotomías múltiples pueden resultar en una injuria visceral inadvertida y en la producción de fístulas y/o sangrado intraperitoneal. Por su parte, la aproximación forzada para el cierre de la herida abdominal en presencia de ileo o edema aumenta la presión intraabdominal, comprometiendo la perfusión orgánica y la función pulmonar.

Se ha indicado en defensa de la técnica de reparación abdominal en etapas que los pacientes tratados con la misma tienen una mortalidad menor que la predicha por el score APACHE II. Sin embargo, estas investigaciones no se han hecho comparando con las formas convencionales de tratamiento. En un estudio multicéntrico de caso-control, el *Peritonitis Study Group of the Surgical Infection Society Europe*, comparó la relaparotomía planeada con la relaparotomía a demanda para el tratamiento de la infección intraabdominal. Ambos grupos de pacientes fueron comparables con respecto a la severidad de la enfermedad determinada por APACHE II, edad, causa de la infección, sitio de origen de la peritonitis,

y posibilidad de eliminación de la fuente de infección. No existieron diferencias entre los grupos con respecto a la mortalidad o a la necesidad de relaparotomías no planeadas. Sin embargo, la incidencia de pérdidas anastomóticas, infección, y fallo orgánico posoperatorio fue mayor en los pacientes que recibieron relaparotomías planeadas.

La laparostomía, o técnica del abdomen abierto se ha utilizado en circunstancias en las cuales son necesarias múltiples reexploraciones para controlar un foco intraabdominal de infección (Fig. 49/11).

La técnica indudablemente evita el aumento de la presión intraabdominal que se produce cuando la pared abdominal es cerrada en forma forzada, y facilita las reintervenciones. Las complicaciones de la técnica de abdomen abierto son la evisceración, la pérdida masiva de fluidos, la formación de fístulas espontáneas, y el problema del cierre secundario de una pared abdominal retraída. Una vez que las intervenciones quirúrgicas se han discontinuado, el defecto de la pared abdominal resultante, consistente en tejido de granulación sobre las asas expuestas del intestino, debe ser cerrado con un injerto de piel o dejado para cicatrización por segunda intención. La reconstrucción definitiva se debe demorar de tres a seis meses, tiempo que en general coincide con el de la restauración de la continuidad intestinal.

El uso de varios métodos de cierre temporario de la pared abdominal, con distintos tipos de tejidos sintéticos o dispositivos de adherencia, representa un compromiso entre los problemas y los beneficios de dejar la pared abierta. Esta técnica semi-abierta facilita las reintervenciones sin dejar las asas intestinales al descubierto, previene la evisceración en el periodo posoperatorio inmediato, evita la aproximación forzada de los labios de la herida, y minimiza el daño de la pared abdominal.

Aunque en todo el mundo se han reportado resultados favorables con el manejo quirúrgico agresivo, la evaluación objetiva es difícil debido a la heterogeneidad de los pacientes en los cuales la técnica se emplea, y las dificultades inherentes asociadas con la realización de un estudio randomizado bien diseñado. La técnica semi-abierta ha sido considerada por algunos como capaz de reducir la mortalidad a un tercio del predicho en base al APACHE II para pacientes con peritonitis difusa. El mayor beneficio se encontró en pacientes con escores en el rango medio de severidad de la enfermedad. Sin embargo, en una revisión de 642 pacientes de 22 series tratados con reoperaciones planeadas o abdomen abierto, Schein y



Fig. 49/11. Laparostomía en paciente con peritonitis difusa secundaria a dehiscencia de sutura intestinal luego de resección de tumor de recto.

col. comprobaron que no existe suficiente evidencia como para demostrar una evolución superior con estos métodos cuando se comparan con las técnicas convencionales. Por otra parte, un estudio prospectivo comparando la técnica de abdomen cerrado versus la técnica de abdomen abierto en la peritonitis severa, sugiere que los determinantes mayores de la mortalidad en los pacientes con infección intraabdominal son la respuesta del huésped a la contaminación intraperitoneal y la reserva cardiovascular del mismo (Christou y col, 1993). El control de la bacteria en la cavidad peritoneal podría desempeñar un rol secundario en la sobrevida de los pacientes con peritonitis severa.

PERITONITIS TERCIARIA

Definición y patogénesis

La peritonitis terciaria es un término que fue acuñado para describir la persistencia o recurrencia de una infección intraabdominal en un paciente crítico. La peritonitis terciaria es definida como una peritonitis que persiste o recurre al menos 48 horas después de una terapéutica aparentemente adecuada de una peritonitis primaria o secundaria, y se caracteriza por la presencia de una flora microbiana atípica, disfunción orgánica sistémica significativa, y una respuesta desfavorable a la terapéutica antimicrobiana o quirúrgica convencionales.

La flora predominante de la peritonitis terciaria comprende un grupo de organismos caracterizados por su baja virulencia intrínseca y un alto grado de resistencia a los antibióticos, estando constituida por estafilococo coagulasa negativa, *Candida*, *Pseudomonas* y enterococo. Estos organismos también constituyen las especies predominantes que colonizan el tracto gastrointestinal alto en los pacientes críticos, sugiriendo que la infección recurrente se origina en el intestino, probablemente a través de un proceso de translocación bacteriana. Wells y col. han demostrado que las bacterias intestinales son atraídas a un foco inflamatorio en la cavidad abdominal. La documentación de los mismos organismos en la sangre de pacientes con bacteriemia polimicrobiana, y en la cavidad peritoneal en pacientes en UTI, soportan el concepto de que la translocación desde el tracto gastrointestinal constituye un mecanismo oculto de reinfección en los pacientes críticos.

Presentación clínica y diagnóstico

La transición de una peritonitis secundaria a una terciaria puede ser solapada, revelando un retardo en la mejoría, más que una declinación drástica y súbita luego del tratamiento quirúrgico. Estos pacientes generalmente están graves, su condición varía rápidamente de día a día. En realidad, la peritonitis terciaria no se puede identificar como un momento discreto en la enfermedad; pueden pasar varios días de deterioro clínico antes de reconocer que la enfermedad está evolucionando. Este proceso gradual es de significación si se tiene en cuenta el escaso periodo de tiempo que existe para tomar medidas terapéuticas útiles. En efecto, el diagnóstico definitivo en este periodo crítico es esencial para realizar una terapéutica adecuada. A diferencia de la peritonitis secundaria, en la que el paciente es capaz de establecer el momento preciso de inicio del dolor abdominal, muchos pacientes que desarrollan una infección recurrente están intubados y sedados, haciendo que la historia clínica no se pueda obtener, y el examen abdominal sea inespecífico. Butler y col., hallaron que sólo el 40% de los pacientes tienen signos obvios de infección recurrente, el 89% presenta fiebre, el 85%

leucocitosis y más del 30% tienen un hemocultivo positivo. Desgraciadamente, los signos objetivos tales como la fiebre, leucocitosis y función intestinal pueden estar oscurecidos por las intervenciones terapéuticas o por la presencia de una patología concurrente.

Si se sospecha clínicamente la peritonitis, es conveniente su confirmación con exámenes complementarios. La radiografía directa brinda escasa información debido a que la presencia de aire libre puede ser adjudicada al periodo postoperatorio. Los exámenes por radionucleótidos son de baja especificidad, a pesar de tener una alta sensibilidad. La ultrasonografía es portátil, rápida, relativamente poco costosa, pero difícil de interpretar en el postoperatorio. En muchas instituciones, la tomografía computada es el método elegido para la evaluación del abdomen debido a su mejor claridad para localizar la patología.

El diagnóstico definitivo de peritonitis terciaria se establece por la demostración de colecciones abdominales recurrentes, generalmente mal localizadas, en las cuales se presenta la flora descrita anteriormente, cuando se analiza el material obtenido a través de la aspiración percutánea o durante la intervención quirúrgica.

Se admite que no es posible ni recomendable presentar un algoritmo simple de manejo para definir la mejor opción específica en un paciente en particular. Es más aconsejable que la decisión sea individualizada y basada en los principios descritos anteriormente. A pesar de ello, es posible realizar una aproximación diagnóstica ante la sospecha de una infección intraabdominal en el paciente crítico, siguiendo las recomendaciones de Marshall e Innes (Fig. 49/12).

Pronóstico

Las infecciones intraabdominales son una causa importante de morbilidad y mortalidad en las unidades de terapia intensiva. Aproximadamente el 30% de los pacientes admitidos a una UTI con infección intraabdominal sucumben de su enfermedad, y cuando la peritonitis surge como una complicación de un procedimiento quirúrgico previo o ocurre durante la estadía en UTI, la mortalidad excede el 50%. Por otra parte, la morbilidad es sustancial. El síndrome de disfunción orgánica múltiple fue descrito originalmente como una complicación de la infección intraabdominal, y la asociación entre la infección oculta intraperitoneal y la disfunción orgánica fue considerada suficientemente importante como para justificar la laparotomía empírica en los pacientes que agravaban su disfunción orgánica pero no presentaban un foco definido de infección.

Un hecho de particular importancia es que pesar de presentar características demográficas de base comparables, los pacientes con peritonitis terciaria tienen una evolución significativamente peor que los pacientes en UTI con peritonitis secundaria no complicada (Tabla 49/9).

Manejo terapéutico

La peritonitis terciaria responde poco a la terapéutica antimicrobiana. Las infecciones postoperatorias son causadas por una flora más resistente, que puede incluir *Pseudomonas aeruginosa*, especies *Enterobacter*, especies *Proteus*, *Staphylococcus aureus* meticilino-resistentes, enterococo y especies *Candida*. Para estas infecciones se recomiendan regímenes combinados complejos, debido a que la terapéutica empírica adecuada parece ser importante para reducir

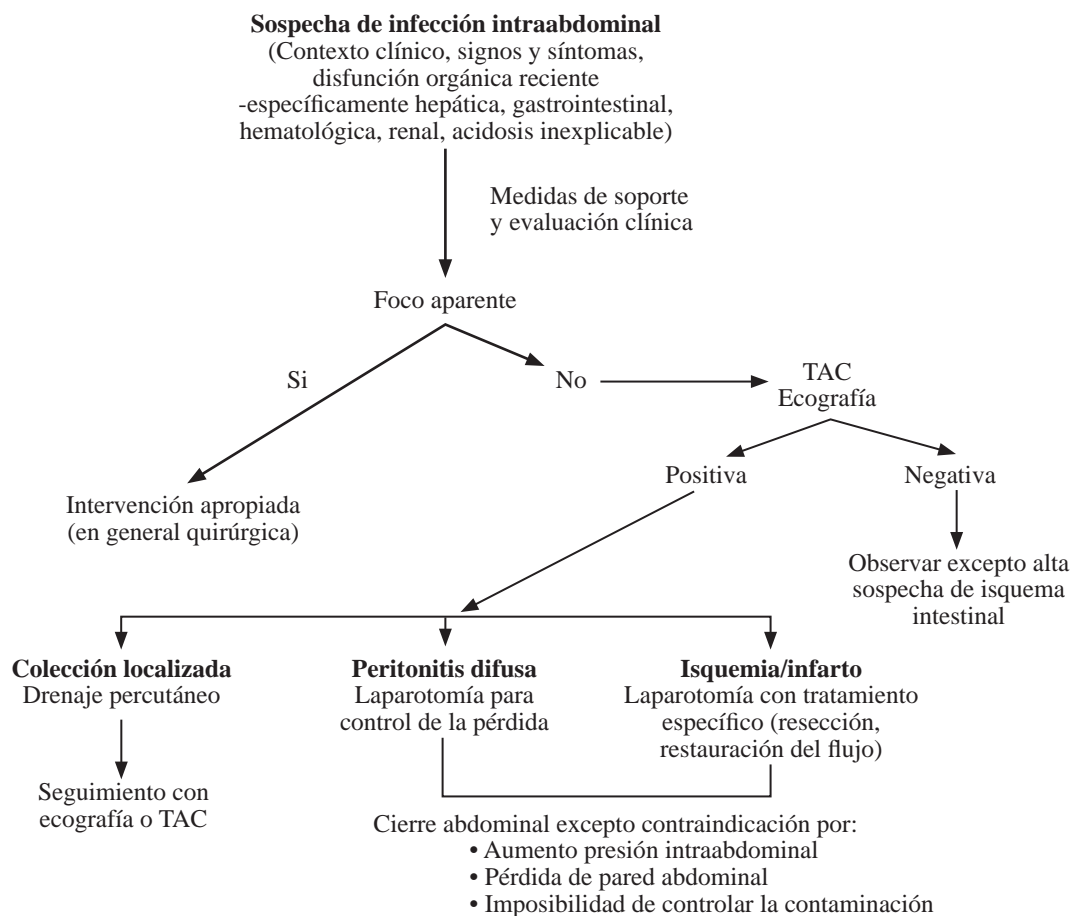


Fig. 49/12. Aproximación al manejo de pacientes críticos con sospecha de infección intraabdominal.

Tabla 49/9. Hallazgos demográficos y evolución en la peritonitis terciaria (Nathens A., y col, 1998).

	Peritonitis secundaria (N=15)	Peritonitis terciaria .	(N=44)
Edad (años)	58 ± 14	60 ± 16	NS
Admisión APACHE II	20,5 ± 5	21,5 ± 8	NS
Estadía en UTI (días)	8,5 ± 7,9	21,8 ± 14,9	p=0,002
Score Falla Orgánica	7,3 ± 3,3	13,3 ± 5,1	p=0,0002
Mortalidad en UTI (%)	13,3	56,8	p=0,006

la mortalidad. Las patentes de resistencia nosocomial local deben establecer los tratamientos empíricos, y el tratamiento debe ser alterado en base a los resultados de los exámenes microbiológicos de los fluidos infectados. Algunos autores postulan realizar tratamiento antibiótico exclusivamente cuando existe una sepsis sistémica o una infección documentada de tejidos profundos en el abdomen; en resumen: "tratar infecciones y no cultivos".

A pesar de los resultados desalentadores presentados en la bibliografía, es frecuente que se continúen realizando relaparotomías en los pacientes con sepsis intraperitoneal luego de cirugía abdominal. En este sentido, es clásica la contraposición de los conceptos de relaparotomía planeada, o sea aquella que se lleva a cabo cada 48 a 72 horas luego de la cirugía original independientemente de la evolución del paciente, y de relaparotomía a demanda, realizada de acuerdo al criterio del cirujano cuando se constata una "agravación o falta de mejoría" del paciente.

En la serie de Hutchins y col., la mortalidad operatoria luego de la relaparotomía en una serie de 45 pacientes con peritonitis terciaria alcanzó al 43%, que fue similar a la reportada por otros autores. Aunque todos los pacientes sometidos a relaparotomía estaban clínicamente sépticos, la mortalidad en los pacientes en los que se encontró una causa intraperitoneal corregible de sepsis (43%) fue similar a la de los pacientes en que no se encontró una sepsis intraperitoneal en la relaparotomía (45%). Los beneficios de la relaparotomía ante la sospecha de sepsis intraperitoneal luego de la cirugía abdominal continúan siendo inciertos. La presencia de falla multiorgánica antes de la relaparotomía duplica el riesgo de muerte intrahospitalaria luego de la intervención.

Los estudios iniciales de la falla orgánica múltiple en pacientes con peritonitis demostraron una fuerte asociación entre la falla orgánica y la presencia de una infección residual no controlada en la cavidad peritoneal. Esto resultó en la tendencia ya citada de la "laparotomía a ciegas", aun en pacientes con estudios por imágenes negativos. En la actualidad se admite que es raro encontrar una infección intraabdominal en la mayoría de los casos diagnosticados como peritonitis terciaria, y la reoperación en estas circunstancias se asocia con una exagerada respuesta inflamatoria sin un beneficio obvio en la evolución clínica. Se ha especulado que estos pacientes continúan evolucionando desfavorablemente debido a cambios en la permeabilidad intestinal con la subsecuente endotoxemia, noción que no ha podido ser comprobada. Estos pacientes se encuentran en el extremo de las posibilidades terapéuticas, admitiéndose que presentan alguna forma de fallo o disregulación inmunológica, pero los conocimientos en este área son insuficientes para justificar la suspensión del tratamiento antibiótico dirigido a cualquier microorganismo identificado (Solomkin y col., 2001).

En la Tabla 49/10 se indican las recomendaciones de la Surgical Infection Society para el tratamiento de los pacientes con peritonitis de alto riesgo.

Tabla 49/10. Guías para el tratamiento antimicrobiano en pacientes de alto riesgo.

1. En pacientes con infecciones intraabdominales, los fracasos de tratamiento y la muerte se asocian con factores de riesgo dependientes del paciente, tales como edad avanzada, mal estado nutricional, albúmina sérica baja, y condiciones médicas preexistentes, especialmente enfermedad cardiovascular. Un score APACHE II alto es el factor de riesgo más consistente tanto para la muerte como para el fracaso terapéutico.
2. Factores relacionados con la enfermedad y con el tratamiento, incluyendo el origen nosocomial de la infección, la presencia de patógenos resistentes, y la falta de un adecuado control del foco, se asocian con fracasos del tratamiento y muerte.
3. Los pacientes con alto riesgo de fracaso deben ser tratados con un régimen antimicrobiano de amplio espectro de cobertura para gérmenes aerobios Gram negativos y anaerobios facultativos (agentes únicos: imipenem/cilastatin, meropenem, piperacilina/tazobactam; regímenes combinados: aminoglucósidos más antianaerobios, aztreonam más clindamicina, ciprofloxacina más metronidazol).
4. No es recomendable la adición rutinaria de un aminoglucósido a otros agentes efectivos contra gérmenes Gram negativos, tales como imipenem/cilastatin, piperacilina/tazobactam, o cefalosporinas de tercera o cuarta generación.
5. Los pacientes de alto riesgo con posibilidades de fracaso como consecuencia de infección por enterococo, tales como los ancianos, pacientes con APACHE II elevado, fuente colónica o del intestino delgado de infección, infección posoperatoria o de origen nosocomial, se pueden beneficiar con el uso de un régimen que cubra este organismo.
6. Es razonable la adición de terapéutica antimicótica empírica con fluconazol en pacientes con infecciones intraabdominales posoperatorias con alto riesgo de candidiasis. Para pacientes con peritonitis por *Candida* establecida, el tratamiento preferido es el empleo de anfotericina B, pero la elección de la terapéutica puede ser influenciada por el riesgo de toxicidad en un determinado paciente.
7. Los pacientes con peritonitis terciaria es probable que presenten serias dificultades en la erradicación de organismos tales como estafilococo coagulasa negativo, enterococo vancomicina resistente, bacilos Gram negativos multiresistentes y hongos. La terapéutica empírica debe estar dirigida a los organismos más probables en base a la historia de tratamientos previos y a la patente local de resistencia antimicrobiana. La terapéutica empírica debe ser modificada de acuerdo a los resultados de los cultivos definitivos.

BIBLIOGRAFÍA

- Beagle G.: Bedside diagnostic ultrasound and therapeutic ultrasound-guided procedures in the intensive care setting. *Crit Care Clin* 16:59-2000
- Blot S., de Waele J.: Critical issues in the clinical management of complicated intra-abdominal infections. *Drugs* 65:1611-2005
- Calandra T., Cohen J., for the International Sepsis Forum Definition of Infection in the ICU Consensus Conference: The International Sepsis Forum Consensus Conference on Definitions of infection in the Intensive Care Unit. *Crit Care Med* 33:1538-2005

- Crandal M., West M.: Evaluation of the abdomen in the critically ill patient: opening the black box. *Curr Opin Crit Care* 12:333-2006
- Dupont H., Paugam-Burtz C., Muller-Serieys C.: Predictive factors of mortality due to polymicrobial peritonitis with *Candida* isolation in peritoneal fluid in critically ill patients. *Arch Surg* 137:1341-2002
- Evans H., Raymond D., Pelletier S.: Diagnosis of intra-abdominal infection in the critically ill patient. *Curr Opin Crit Care* 7:117-2001
- Hutchins R., Gunning M., Lucas D.: Relaparotomy for suspected intraperitoneal sepsis after abdominal surgery. *World J Surg*. 28:137-2004
- Jimenez M., Marshall J.: Source control in the management of sepsis. *Intensive Care Med* 27:S49-2001
- Koperna T., Schulz F.: Relaparotomy in peritonitis: prognosis and treatment of patients with persisting intraabdominal infection. *World J Surg* 24:32-2000
- Lamme B., Boermeester M., Belt E.: Mortality and morbidity of planned relaparotomy versus relaparotomy on demand for secondary peritonitis. *Gastroenterology* 120(Suppl I):401-2001
- Malangoni M.: Contributions to the management of intraabdominal infections. *Amer J Surg* 190:255-2005
- Marshall J., Innes M.: Intensive care unit management of intra-abdominal infection. *Crit Care Med* 31:2228-2003
- Marshall J., Maier R., Jimenez M.: Source control in the management of severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med* 32:(Suppl.)S513-2004
- Mazuski J., Sawyer R., Nathens A.: The Surgical Infection Society guidelines on antimicrobial therapy for intra-abdominal infections: evidence for the recommendations. *Surgical Infections* 3:175-2002
- Montravers P., Chalfine A., Gauzit R.: Clinical and therapeutic features of nonpostoperative nosocomial intraabdominal infections. *Ann Surg* 239:409-2004
- Mulier S., Penninckx F., Verwaest C.: Factors affecting mortality in generalized postoperative peritonitis: multivariate analysis in 96 patients. *World J Surg* 27:379-2003
- Nathens A., Rotstein O., Marshall J.: Tertiary peritonitis: Clinical features of a complex nosocomial infection. *World J Surg* 22:158-1998
- Oguz M., Bektemir M., Dulger M.: Treatment of experimental peritonitis with intraperitoneal povidone-iodine solution. *Can J Surg* 31:169-1988
- Olak J., Christou N., Stein L.: Operative versus percutaneous drainage of intra-abdominal abscesses. *Arch Surg* 121:141-1986
- Ordoñez C., Puyana J.: Management of peritonitis in the critically ill patient. *Surg Clin N Am* 86:1323-2006
- Ozguç H., Yilmazlar T., Gurluler E.: Staged abdominal repair in the treatment of intra-abdominal infection. Analysis of 102 patients. *J Gastrointest Surg* 7:646-2003
- Pederzoli P., Bassi C., Vesentini S.: A randomized multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute necrotizing pancreatitis with imipenem. *Surgery* 176:480-1993
- Piperacilin/Tazobactam Intraabdominal Infection Study Group. Results of North American trial of piperacilin/tazobactam compared to clindamycin and gentamicin in the treatment of severe intra-abdominal infection. *Eur J Surg* 573 (Suppl):61-1994
- Polk H., Shields C.: Remote organ failure: a valid sign of occult intraabdominal infection. *Surgery* 81:310-1977
- Polk H., Fry D.: Radical peritoneal debridement for established peritonitis: The results of a prospective randomized clinical trial. *Ann Surg* 192:350-1980
- Rattner D., Legermate D., Lee M.: Early surgical debridement of symptomatic pancreatic necrosis is beneficial irrespective of infection. *Am J Surg* 163:105-1992
- Richardson J., Flint L., Polk H.: Peritoneal lavage: a useful diagnostic adjunct for peritonitis. *Surgery* 94:826-1982
- Rinyon B., Canawati H., Akriviadis E.: Optimization of ascitic fluid culture technique. *Gastroenterology* 95:1351-1988
- Roehrborn A., Thomas L., Potreck O.: The microbiology of postoperative peritonitis. *Clin Infect Dis* 33:1513-2001
- Rotman N., Mathieu D., Anglade M.: Failure of percutaneous drainage of pancreatic abscesses complicating severe acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 174:141-1992
- Rotstein O., Pruett T., Simmons R.: Microbiologic features and treatment of persistent peritonitis in patients in the intensive care unit. *Can J Surg* 29:247-1986
- Saini S., Kellum J., O'Leary M.: Improved localization and survival in patients with intra-abdominal abscesses. *Am J Surg* 145:136-1983
- Sakorafas G., Tsiotou A., Pananaki M.: The role of surgery in the management of septic shock: intra abdominal causes of sepsis. *AORN Journal* 85:280-2007
- Sasaki L., Allaben R., Golwala R.: Primary repair of colon injuries: A prospective randomized study. *J Trauma* 39:895-1995
- Schein M.: Planned re-operations and open management in critical intra-abdominal infections. Prospective personal experience in 52 cases. *World J Surg* 15:537-1991
- Schein M., Hirshberg A., Hashmonai M.: Current surgical management of severe intraabdominal infection. *Surgery* 112:489-1992
- Schein M., Wittmann D., Aprahamian C.: The abdominal compartment syndrome: The physiological and clinical consequences of elevated intra-abdominal pressure. *J Amer College of Surgeons* 180:745-1995
- Sirinek K.: Diagnosis and treatment of intra abdominal abscesses. *Surgical Infections* 1:31-2000
- Solomkin J., Flohr A., Simmons R.: *Candida* infections in surgical patients: Dose requirements and toxicity of amphotericin B. *Ann Surg* 195:177-1982
- Solomkin J., Dellinger E., Christou N.: Results of a multicenter trial comparing imipenem/cilastatin to tobramycin/clindamycin for intraabdominal infections. *Ann Surg* 212:581-1990
- Solomkin J., Reinhart H., Dellinger E.: Results of a randomized trial comparing sequential intravenous oral treatment with ciprofloxacin plus metronidazole to imipenem cilastatin for intra-abdominal infections. *Ann Surg* 223:303-1996
- Solomkin J.: Antibiotic resistance in postoperative infections. *Crit Care Med* 29:(Suppl.)N97-2001
- Solomkin J., Mazuski J., Baron E.: Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections. *Clin Infect Dis* 37:997-2003
- Stafford R., Weigelt J.: Surgical infections in the critically ill. *Curr Opin Crit Care* 8:449-2002
- Stone H., Bourneuf A., Stinson L.: Reliability of criteria for predicting persistent or recurrent sepsis. *Arch Surg* 120:17-1985
- Szeto C., Chow K., Wong T.: Conservative management of polymicrobial peritonitis complicating peritoneal dialysis. *Am J Med* 113:728-2002
- Thompson A., Marshall J., Opal S.: Intraabdominal infections in infants and children: descriptions and definitions. *Pediatr Crit Care Med* 6:(Suppl.)S30-2005
- van Ruler O., Gouma D., Reitsma J.: Variables associated with positive findings at relaparotomy in patients with secondary peritonitis. *Crit Care Med* 35:468-2007
- van Sonnenberg E., Wittich G., Goodacre B.: Percutaneous abscess drainage: update. *World J Surg* 25:362-2001
- Velmahos G., Kamel E., Berne T.: Abdominal computed tomography for the diagnosis of intra abdominal sepsis in critically injured patients. *Arch Surg* 134:831-1999
- Wells C., Rotstein O., Pruett T.: Intestinal bacteria translocate into experimental intra-abdominal abscesses. *Arch Surg* 121:102-1986
- Wittmann D.: Intra-abdominal infections: introduction. *World J Surg* 14:145-1990
- Wittmann D., Aprahamian C., Bergstein J.: Etappenlavage: Advanced diffuse peritonitis managed by planned multiple laparotomies utilizing zippers, slide fastener, and velcro analogue for temporary ab-

dominal closure. World J Surg 14:218-1990
Wittmann D., Schein M., Cordon R.: Management of secondary peritonitis. Ann Surg 224:10-1996

CAPÍTULO 50

Pancreatitis aguda grave

DR. CARLOS LOVESIO

DEFINICIÓN

Un Simposio realizado en Cambridge en 1984 definió a la pancreatitis aguda como cualquier episodio con características clínicas de inflamación aguda del parénquima pancreático, sea cual fuere el estado morfológico o funcional de la glándula antes o después del ataque. En cambio, se denominó pancreatitis crónica a la inflamación continuada e irreversible de la glándula, asociada a la pérdida progresiva de la función pancreática. En el año 1988 un nuevo Simposio efectuado en Marsella aceptó las mismas definiciones.

La definición precedente es anatómica, y a ella no se le pueden superponer en forma precisa las manifestaciones clínicas. En efecto, la pancreatitis aguda se presenta con cuadros clínicos variables, desde las formas graves, colapsantes, hasta las formas silenciosas, que se revelan tardíamente por la aparición de un derrame pleural o de un pseudoquiste del páncreas.

Debido a que la terminología utilizada en la literatura en relación con la pancreatitis aguda era muy variable, confusa y en ocasiones conflictiva, en 1992 se reunieron en Atlanta, EE.UU., 40 expertos internacionales a los fines de establecer un sistema de clasificación basado en la clínica (Bradley E.: Arch Surg 128:586-1993). Si bien no constituye un sistema de clasificación perfecto, puesto que existen formas intermedias de la enfermedad, el mismo proporciona una base más exacta para los estudios experimentales y para el manejo clínico de la enfermedad. Las definiciones aceptadas son:

Pancreatitis aguda. Es un proceso inflamatorio agudo del páncreas, con compromiso variable de otros tejidos regionales o de sistemas orgánicos a distancia.

Pancreatitis aguda severa (PAS). La PAS se caracteriza por la presencia de necrosis parenquimatosa, necrosis de la grasa retroperitoneal, fallo sistémico, un cuadro clínico tormentoso y el desarrollo de complicaciones potencialmente letales. Afecta al 20 al 25% de los pacientes que desarrollan una pancreatitis. Se considera que un paciente es portador de PAS si presenta alguno de los siguientes criterios:

1. Fallo orgánico con uno o más de los siguientes: shock (presión arterial sistólica <90 mm Hg), insuficiencia respiratoria (PaO_2 <60 mmHg), insuficiencia renal (creatinina sérica > 2 mg/dl luego de la hidratación) y sangrado gastrointestinal (> 500 ml en 24 horas)
2. Complicaciones locales tales como necrosis, pseudoquistes o abscesos
3. Al menos 3 de los criterios de Ranson (ver más adelante)
4. Al menos 8 de los criterios del APACHE II.

Se ha comprobado que la falla orgánica que se presenta en la primera semana, si se resuelve dentro de las 48 horas, no es un indicador de un ataque severo de pancreatitis aguda.

Pancreatitis aguda leve (PAL). La PAL se asocia con mínima disfunción orgánica y con una recuperación sin inconvenientes, y no presenta las manifestaciones citadas para la PAS.

Colecciones fluidas agudas. Las colecciones fluidas agudas se producen precozmente en el curso de la pancreatitis aguda, en general asociadas a las formas severas de la enfermedad. Se localizan en o próximas al páncreas, y generalmente carecen de pared, ya sea de tejido de granulación o fibroso.

Necrosis pancreática. Es un área o áreas localizada o difusa de parénquima pancreático no viable, que habitualmente se asocia con necrosis grasa peripancreática. La tomografía axial computada dinámica con contraste es la técnica diagnóstica para establecer la presencia de necrosis pancreática (ver más adelante). La necrosis se desarrolla precozmente en el curso de la pancreatitis aguda, y habitualmente está bien establecida a las 96 horas luego del inicio de los síntomas clínicos.

La distinción clínica entre necrosis pancreática estéril e infectada es muy importante, puesto que la aparición de infección en los tejidos necrosados se asocia con una elevada morbilidad y mortalidad. Debido a que los hallazgos clínicos y de laboratorio son similares en ambos casos, esta importante distinción debe ser realizada con cultivos obtenidos por punción aspiración transcutánea.

Pseudoquiste agudo. Es una colección de jugo pancreático dentro de una pared de tejido fibroso o de granulación que se produce como consecuencia de una pérdida persistente de jugo pancreático desde el conducto pancreático, y que persiste por más de cuatro semanas.

Absceso peripancreático. Es una colección circunscripta de pus intraabdominal, habitualmente en la proximidad del páncreas, conteniendo escasa o nula cantidad de necrosis pancreática, que se produce como consecuencia de una pancreatitis aguda o de un traumatismo pancreático.

En la Fig. 50/1, tomada de Beger y col., se indica el curso y las probabilidades evolutivas de la pancreatitis aguda, adaptados a la clasificación precedente.

ETIOLOGÍA

La enfermedad litiasica del tracto biliar, en particular la litiasis coledociana, es el proceso patológico más frecuentemente relacionado etiológicamente con la pancreatitis aguda. En

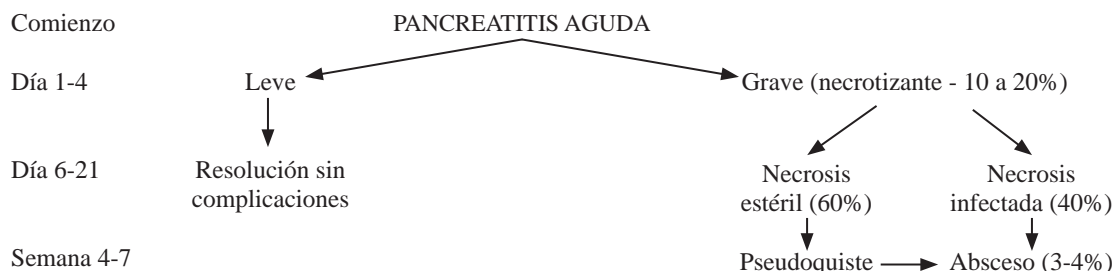


Fig. 50/1. Curso y posibilidades evolutivas de la pancreatitis aguda.

la estadística de nuestro medio, la litiasis biliar se registra en alrededor del 70% de los casos de pancreatitis aguda. Diehl y col. han demostrado que el factor de riesgo más importante es el tamaño de los cálculos, ya que los pacientes portadores de al menos un cálculo de menos de 5 mm de diámetro, tienen un riesgo cuatro veces mayor de presentar un episodio de pancreatitis aguda.

Los autores estadounidenses y franceses destacan la frecuente asociación del alcoholismo con la pancreatitis aguda. Olsen, en una evaluación prospectiva de 100 pacientes con pancreatitis aguda, encontró que en el 54% de ellos el alcohol era el factor causal. El mecanismo por el cual el alcohol produce pancreatitis es desconocido; se ha sugerido que actúa directamente sobre las células acinosas del páncreas.

Los traumatismos cerrados del abdomen, así como la cirugía abdominal, en particular la exploración de la vía biliar, pueden determinar un tipo particular de pancreatitis aguda. La litotricia extracorpórea para la desintegración de cálculos en la vía biliar se ha asociado con una frecuencia de pancreatitis aguda del 0,003 al 3%.

La pancreatitis es una complicación a tener presente luego de la colangiopancreatografía endoscópica retrógrada (ERCP), asociándose al 1,8 al 7,2% de los procedimientos. Los criterios diagnósticos incluyen la aparición de nuevo de un dolor abdominal de tipo pancreático asociado con al menos un aumento en tres veces el nivel de amilasa o lipasa séricas, ocurriendo dentro de las 24 horas de la realización de una ERCP, siendo el dolor lo suficientemente severo como para requerir la admisión hospitalaria.

El trasplante de órganos se asocia con un aumento del riesgo de desarrollo de pancreatitis aguda. En una serie reciente, se demostró una incidencia de 1,8% en recipientes de trasplante cardíaco, de 1,6% en recipientes de trasplante renal, y en el 1,5% de trasplantes hepáticos. La pancreatitis aguda asociada con el trasplante de órganos tiene una alta mortalidad si se presenta precozmente luego del procedimiento.

La hipertrigliceridemia marcada, con un nivel de triglicéridos habitualmente superior a los 1.000 mg/dl, puede ser una causa ocasional de pancreatitis. La patente habitual es la del tipo V de dislipidemia. La hipercolesterolemia, en contraste con la hipertrigliceridemia, no produce pancreatitis.

La causa infecciosa más frecuente de pancreatitis es el virus de la parotiditis. Causas menos frecuentes incluyen la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, el citomegalovirus, la fiebre tifoidea, la salmonelosis y la leptospirosis.

Una causa rara de pancreatitis es el hiperparatiroidismo. En estos casos la enfermedad cursa con hipercalcemia.

Ciertas drogas, tales como la azatioprina, diuréticos tiazídicos, furosemida, ácido etacrínico, sulfas, metronidazol, pentamidina, tetraciclina, eritromicina, estrógenos, ddI y ácido valproico se han mencionado como factores causales de pancreatitis aguda.

Una serie de causas misceláneas pueden producir pancreatitis aguda: tumores pancreáticos o ampulares, cuerpos extraños obstruyendo la papila, coledococoele, hipertensión del esfínter de Oddi, enfermedad de Crohn, síndrome de Reye, hipotermia, hemólisis intravascular aguda, porfiria, lupus sistémico, poliarteritis nodosa, hipertensión maligna y otras. Recientemente se han reconocido pancreatitis agudas de causa autoinmune, y una forma rara de pancreatitis de origen genético (mutación del gen CFTR).

En el 15 al 25% de los casos de pancreatitis aguda no se logra identificar ninguna causa; esto se define como pancreatitis idiopática. Estudios recientes mediante el examen

de la bilis obtenida por endoscopia duodenal y seguidos con ecografías seriadas establecen que hasta el 70% de estos casos pueden ser originados por una microlitiasis biliar oculta o por la presencia de barro biliar.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La pancreatitis aguda se caracteriza por lesiones macroscópicas de edema, de hemorragia y de necrosis. La hemorragia y la necrosis no son hallazgos constantes. Clásicamente, se distinguen dos variedades anatómicas: la pancreatitis edematosa o intersticial y la pancreatitis necrosante y hemorrágica.

En la pancreatitis aguda edematosa, el páncreas está tumefacto, turgente, y al corte es friable y muestra los lóbulos separados por edema (Fig. 50/2). La necrosis grasa es muy limitada. Este proceso inflamatorio tiende a recidivar varias veces, no progresa hacia formas más graves y cura en general sin secuelas.

En la pancreatitis aguda necrosante se observan, además de las lesiones precedentes, signos de necrosis de la glándula, originados en particular por la acción de enzimas lipolíticas y proteolíticas. La necrosis grasa, o citoesteatonecrosis, es signo de pancreatitis aguda necrosante. Esta se presenta bajo forma de pequeñas placas opacas, sobreelevadas, dispersas por la cavidad peritoneal. El páncreas es el punto de partida de lesiones necróticas y hemorrágicas que varían considerablemente en extensión y que pueden englobar la casi totalidad del órgano (formas masivas) o segmentos aislados de éste (formas parciales o de pequeños focos) (Fig. 50/3). En la histología, se observa en la periferia de los focos de necrosis lengüetas destructivas que se extienden a lo largo de los espacios interlobulares. Se aprecian además importantes lesiones vasculares y linfáticas, con inflamación y necrosis de la pared de los vasos.

En adición a la presencia de necrosis parenquimatosa pancreática, la extensión del proceso necrotizante a los tejidos retroperitoneales extrapancreáticos, incluyendo los compartimentos retroperitoneal para y retrocólico, fosas perirenales y tejidos perivasculares, es un factor importante en el curso de la enfermedad y afecta considerablemente la severidad clínica y la mortalidad.

Los procesos necróticos quedan localizados en la retrocavidad de los epiplones o invaden la gran cavidad peritoneal, dando lugar a distintas formas clínicas. Por otra parte, los focos de necrosis pueden evolucionar hacia la resolución, creando una cicatriz fibrosa, o sobreinfectarse secundariamente y originar un absceso. Los restos necróticos y el jugo pancreático pueden organizarse y generar un pseudoquistes, de localización extrapancreática, peripancreática o intrapancreática.

Las formas necrohemorrágicas de pancreatitis aguda presentan como base fisiopatológica una agresión vascular intensa brusca, que produce rápidamente necrosis; no pro-



Fig. 50/2. Pancreatitis edematosa.

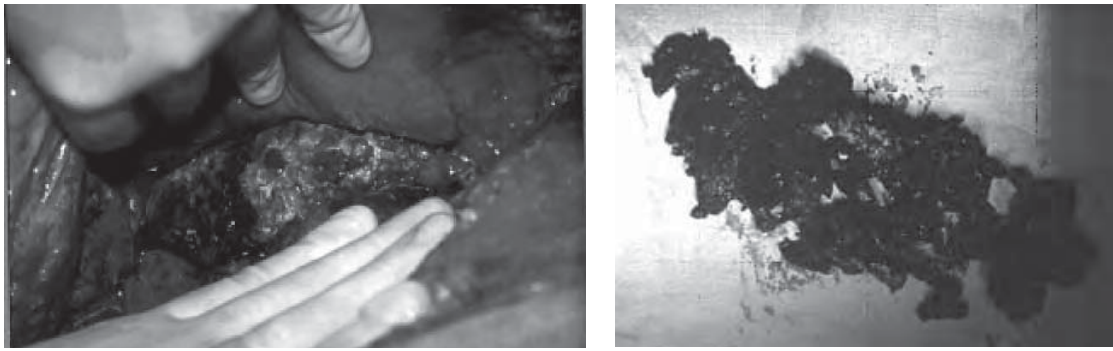


Fig. 50/3. Pancreatitis necrotizante. Obsérvense las manchas de citoesteatonecrosis sobre el páncreas y el material extraído en el acto quirúrgico.

grasa ni recidiva, pero su magnitud puede ser tal que con frecuencia variable conduce a la muerte.

Se debe tener presente que las lesiones patológicas de la pancreatitis aguda pueden tener distintos patrones evolutivos, tal como se indicará en el apartado de complicaciones locales.

FISIOPATOLOGÍA

A pesar de existir una gran cantidad de datos experimentales y clínicos, la patogenia de la pancreatitis aguda es aún motivo de controversia.

Si bien se admite que en la pancreatitis asociada con la enfermedad litiasica la migración de un cálculo a través de la ampolla de Vater puede relacionarse con el inicio del episodio (Acosta, Kelly), la explicación de porque esto ocurre no es clara. De acuerdo a Kelly y col., si bien los cálculos pueden iniciar un ataque, no son los causantes de la progresión de la enfermedad.

Aunque muchos factores etiológicos pueden desencadenar una pancreatitis aguda, sin embargo, una vez que el proceso inflamatorio se ha iniciado, la evolución final es relativamente independiente del agente causal. Por otra parte, la pancreatitis aguda tiene un amplio espectro de manifestaciones clínicas, que varían entre las formas edematosas, autolimitadas, con un pronóstico benigno, hasta la inflamación necrotizante severa con una evolución fatal. La pancreatitis aguda severa

frecuentemente produce una respuesta inflamatoria sistémica, caracterizada por el deterioro de la fisiología normal y por el desarrollo de falla multiorgánica.

Muchas investigaciones experimentales recientes tienden a aceptar que la lesión inicial en la pancreatitis aguda afecta a la célula acinar. La liberación no controlada y la activación intrapancreática de las enzimas digestivas desencadenan una compleja cascada de eventos en los cuales los blancos más prominentes son los vasos capilares y las células endoteliales. Las alteraciones resultantes en la hemodinámica pancreática, el aporte de oxígeno, y la liberación de mediadores inflamatorios desempeñan un rol significativo en la progresión rápida a la necrosis y a la autodigestión. Los disturbios del calcio intracelular son eventos precoces en la pancreatitis aguda. La liberación de moléculas inflamatorias también produce efectos sistémicos, tales como el síndrome de pérdida capilar, fiebre e hipotensión. Estos efectos combinados pueden producir necrosis del páncreas y estimular la apoptosis (Fig. 50/4).

Recientemente se ha establecido que durante los primeros 30 minutos de un ataque agudo de pancreatitis, y dependiendo de la presencia y grado de lesión pancreática, se producen y liberan una variedad de compuestos tóxicos, biológicamente activos, al torrente circulatorio. Se han detectado niveles elevados de tripsinógeno en sangre y orina, péptidos activados por el tripsinógeno, fosfolipasa A2 y elastasa de

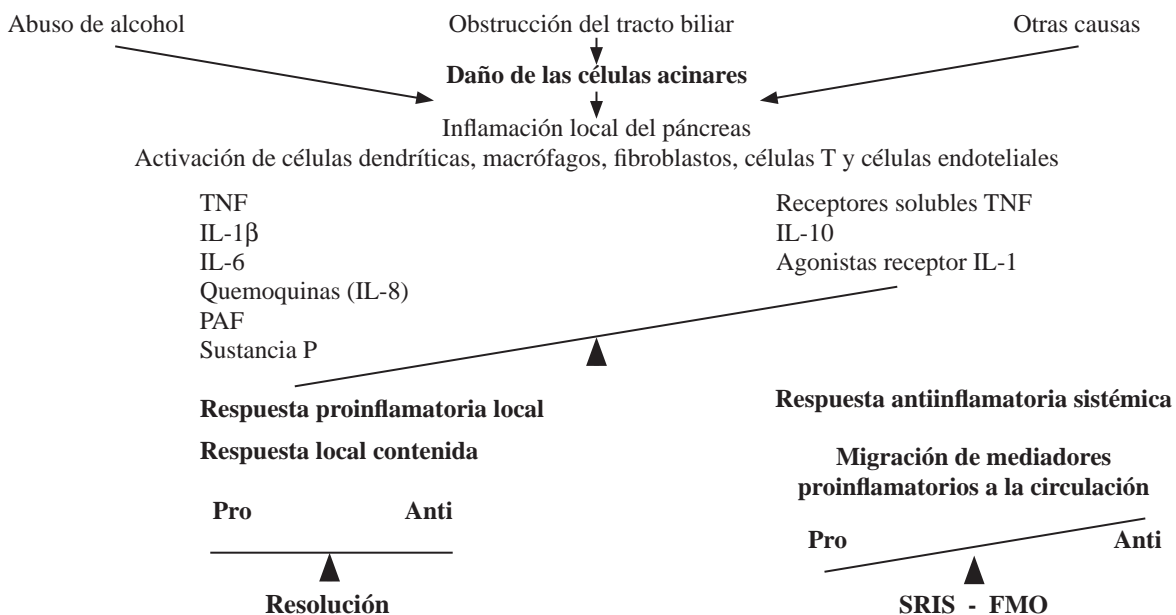


Fig. 50/4. Posibles factores mediadores de la injuria e inflamación en la pancreatitis aguda.

polimorfonucleares en pacientes con pancreatitis aguda. Por otra parte, una gran cantidad de mediadores inflamatorios del tipo de las citoquinas también son producidos en la pancreatitis aguda y aislados de sangre y líquido ascítico.

La segunda fase de la enfermedad está caracterizada por la repercusión sistémica. Actualmente existen numerosas evidencias de que tanto el síndrome inflamatorio como la falla pluriparenquimatosa son la consecuencia de una respuesta inmunometabólica descontrolada, similar a la que origina el síndrome de falla pluriparenquimatosa en la sepsis y el politraumatismo. Esta respuesta consiste en la activación en cascada de los sistemas del complemento, quininas, coagulación, fibrinolisis, interleuquinas y otros. Las células efectoras son los neutrófilos, macrófagos y plaquetas, que a través de múltiples mediadores inflamatorios determinan los dos fenómenos probablemente responsables de la falla multiorgánica: la inadecuada disponibilidad de oxígeno a nivel tisular y el inadecuado empleo de oxígeno por falla celular.

Los detonantes de esta respuesta en la pancreatitis aguda podrían ser el brusco desequilibrio entre proteasas y antiproteasas, por agotamiento de estas últimas, la acción del foco inflamatorio representado por las lesiones locales y el efecto sistémico de la sepsis.

CUADRO CLÍNICO

Síntomas

El síntoma fundamental de la pancreatitis aguda es el dolor abdominal, habitualmente intenso, gravativo, terebrante, que sume al paciente en un estado de creciente intranquilidad y temor. Sin embargo, en ocasiones el proceso es indoloro o casi indoloro. El dolor comienza muy frecuentemente en el epigastrio, y puede quedar localizado allí cuando el ataque es leve. Más a menudo, se propaga a todo el abdomen e incluso a las regiones torácica inferior y dorsolumbar.

Si bien el comienzo del dolor en la pancreatitis aguda puede ser abrupto e intenso, con mayor frecuencia se desarrolla en forma paulatina y desaparece del mismo modo. La presentación abrupta e intensa es la que ocurre de ordinario cuando existen cálculos vesiculares o coledocianos.

Desde el comienzo hasta que finaliza, el dolor de la pancreatitis aguda es la mayoría de las veces constante, pero ciertos dolores pueden aumentar y disminuir en intensidad siguiendo las alternativas de la distensión gaseosa, el peristaltismo, los movimientos diafragmáticos, la tos, los vómitos, etcétera.

Los vómitos son frecuentes en la pancreatitis aguda. En los primeros momentos de la enfermedad pueden contener alimentos, son por lo general acuosos, biliosos y en ocasiones sanguinolentos. No son fecaloides, a diferencia de los de la obstrucción intestinal.

Signos físicos

Los signos físicos suelen mostrar amplias variaciones en su localización, extensión, intensidad y calidad, todo ello en relación con la zona pancreática interesada, la gravedad y naturaleza de los hallazgos patológicos, el estadio del ataque, la presencia, extensión o ausencia de peritonitis, ileo o ascitis, la participación de otros órganos abdominales, etcétera.

El espasmo de los músculos abdominales, que inicialmente es epigástrico y moderado, se generaliza a medida que la irritación peritoneal se extiende a todo el abdomen. Falta la rigidez en tabla, característica de las perforaciones de vísceras huecas. Al tiempo que el proceso agudo evoluciona, el abdomen se distiende cada vez más por el ileo y, en algunos

casos, por la ascitis. Junto con estos cambios, la percusión del abdomen demuestra timpanismo o matidez, según que se la realice sobre órganos distendidos por el meteorismo o sobre zonas de ascitis.

Con el progreso del cuadro, cada vez hay menos ruidos intestinales normales, y llegan a desaparecer por completo cuando aquél alcanza su plenitud.

La presencia de febrícula es común en la pancreatitis aguda. Si la temperatura se prolonga y excede en 2°C la normal, es probable que existan una necrosis infectada o un absceso pancreático. Cuando la fiebre es elevada, en picos, y se presenta junto con escalofríos e ictericia, se debe sospechar una colangitis ascendente, posiblemente con litiasis coledociana y bacteriemia.

En la mayoría de los pacientes se comprueba un aumento moderado de la frecuencia cardiaca, con presión arterial normal. La taquicardia persistente se asocia con una evolución desfavorable. En efecto, Olsen cita que de 19 pacientes cuya frecuencia cardiaca se mantuvo por encima de 120, 4 fallecieron dentro de las 48 horas del inicio de la enfermedad.

En las formas más graves de pancreatitis aguda hay disnea y aun ortopnea, causadas por diversos grados de ileo, distensión abdominal, ascitis, derrame pleural, atelectasia pulmonar o condensación, hipovolemia y shock.

En ocasiones se observa la aparición de signos cutáneos y subcutáneos, bajo la forma de lesiones de necrosis grasa o extravasación de sangre que contiene líquido ascítico (signo de Grey-Turner: equimosis en los flancos; y signo de Cullen: equimosis periumbilical).

LABORATORIO

Determinaciones enzimáticas. La determinación de amilase y amilase es la prueba más sensible para la confirmación del diagnóstico de pancreatitis aguda. La amilase fisiológica es menor de 120 unidades internacionales por dL, mientras que la amilase no debe superar las 500 unidades por litro.

Los valores sanguíneos y urinarios de la amilasa tienden a elevarse durante las dos o tres horas siguientes al comienzo de la pancreatitis aguda. En los ataques leves o relativamente graves retornan a la normalidad en tres a cinco días. Una elevación más prolongada es propia de la pancreatitis grave o de una recrudescencia del proceso agudo durante la recuperación.

Las elevaciones séricas y urinarias de la amilasa no guardan correspondencia cierta con la naturaleza o la gravedad de la pancreatitis aguda. Por ejemplo, una pancreatitis necrótica extensa puede producir elevaciones relativamente pequeñas de las enzimas, mientras que una pancreatitis edematosa aguda puede acompañarse de valores elevados. Por otra parte, los valores obtenidos variarán en función del tiempo transcurrido desde el inicio de la pancreatitis.

Con frecuencia, la elevación de los valores enzimáticos en el abdomen agudo refleja la existencia de una pancreatitis, pero deberán excluirse las causas extrapancreáticas: perforación de víscera hueca, parotiditis aguda, obstrucción del intestino delgado, rotura de embarazo tubario, trombosis de arteria mesentérica, etc. Otras causas de aumento de la amilase incluyen: enfermedades salivales, insuficiencia renal, cetoacidosis, neumonía, quemaduras, cirugía abdominal, e inducida por drogas (azatioprina, L-asparaginasa, sulfonamidas, tetraciclina, antiretrovirales, calcio, ácido valproico, etcétera).

La amilase sérica puede ser normal pese a la presencia de pancreatitis aguda en tres circunstancias: 1) cuando el

intervalo entre el comienzo del ataque y la determinación es superior a 48 horas; 2) en el 30 al 40% de las pancreatitis alcohólicas; y 3) cuando existe hipertrigliceridemia. En este último caso, la hiperlipidemia interfiere con la reacción de amilasa, produciendo un resultado espurio. Este problema se soluciona realizando una dilución seriada del suero.

El *clearance* de amilasa está aumentado en casos de pancreatitis aguda. Se debe tener en cuenta, no obstante, para interpretar los resultados, el estado de la función renal. Se ha comprobado que existe una alta incidencia de resultados normales en pacientes con pancreatitis, motivo por el cual este test no se utiliza actualmente.

En años recientes se han evaluado otras enzimas con el propósito de mejorar la inespecificidad de la amilase. En tal sentido, se estudiaron la lipasa, isoenzimas de la amilasa, elastasa, tripsina inmunoreactiva y fosfolipasa A₂. Las ventajas de la determinación de la lipasa son que la actividad de la misma permanece aumentada por un periodo más largo que la de la amilasa en el suero, y que no existe otra fuente de lipasa en el organismo, lo que hace a este examen de elevada especificidad.

Hemograma. El recuento de glóbulos blancos se encuentra elevado en alrededor del 50% de los pacientes con pancreatitis aguda. La hemoglobina y los valores del hematocrito superan habitualmente las cifras normales, a causa de la hemoconcentración.

Bilirrubinemia. A pesar de informarse que del 15 al 20% de los pacientes con pancreatitis aguda presentan ictericia, es más común hallar cifras elevadas de bilirrubina sérica sin que haya ictericia. Por lo general no hay más de 4 a 10 mg/dl. Se deben verificar los niveles de bilirrubina en los pacientes con abdomen agudo al examinarlos por primera vez y reiterar las determinaciones, porque las cifras elevadas indican a menudo una lesión en el eje biliaroduodenopancreático.

Calcemia. Las modificaciones de los niveles de calcio en la pancreatitis aguda se han considerado importantes. La presencia de hipocalcemia refleja una pancreatitis aguda grave. Se admite que la hipoalbuminemia es el factor más importante que produce el descenso del nivel de calcio sérico, debido a que la mayoría de los pacientes presentan niveles normales de calcio iónico. Por el contrario, si se detectan valores de calcio por encima de lo normal, debe descartarse el hiperparatiroidismo u otro proceso productor de hipercalcemia.

Glucemia. En forma inconstante se detectan hiperglucemia y glucosuria, como manifestación de la inhibición, en general transitoria, de la actividad de los islotes de Langerhans. En algunos casos, se ha descrito el desencadenamiento de coma diabético, cetogénico o hiperosmolar, como consecuencia de una pancreatitis aguda. Por excepción la pancreatitis aguda deja como secuela una diabetes.

Uremia. La pancreatitis aguda suele alterar la función renal, de tal modo que se ha descrito un incremento de la urea y la creatinina plasmáticas en el 11 al 20% de los pacientes.

Marcadores de necrosis. Recientemente se ha utilizado la determinación de la proteína C reactiva, la alfa₁ antitripsina y la alfa₂ macroglobulina para establecer la presencia de necrosis pancreática. Si bien estos marcadores séricos pueden ser altamente sensibles para la detección de la necrosis pancreática definida histológicamente, los mismos no son lo suficientemente específicos como para predecir adecuadamente que pacientes requerirán en definitiva un tratamiento quirúrgico. Se admite que un nivel de proteína C reactiva mayor de 150 mg/l después de 48 horas del inicio del dolor es indicativo de un ataque severo.

Examen del líquido peritoneal. Si se detecta fluido peritoneal por una técnica de imagen en ausencia de otros elementos bioquímicos o radiológicos de pancreatitis, el fluido debe ser examinado. La evaluación microscópica del mismo puede revelar una contaminación bacteriana sugestiva de perforación. Un elevado contenido de amilasa en el fluido puede sugerir pancreatitis, aunque también puede aparecer en otras condiciones de abdomen agudo. El color del fluido peritoneal en la pancreatitis aguda varía entre claro, de color cereza o rojo-marrón, y aunque esto es de importancia pronóstica, la aspiración del mismo no es recomendable como procedimiento de rutina.

DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES

Radiografías simples

En la radiografía de abdomen se puede constatar la presencia de una opacidad prevertebral, colocada trasversalmente sobre las dos primeras vértebras lumbares y rebasándolas hacia la izquierda. Esta opacidad corresponde a la infiltración de los tejidos peripancreáticos y al exudado coleccionado en la traspacavidad de los eplones. Con frecuencia se observa un ileo segmentario, que afecta a las vísceras huecas directamente relacionadas con el proceso pancreático. Es muy raro que en la pancreatitis aguda se detecte la presencia de neumoperitoneo. El valor de la radiografía directa no está en su capacidad para confirmar el diagnóstico de pancreatitis aguda sino en excluir la presencia de otras patologías tales como perforación intestinal, isquemia intestinal u obstrucción intestinal.

La radiografía de tórax permite demostrar la sobre-elevación del hemidiafragma izquierdo e, inconstantemente, derrame pleural o atelectasias basales en el mismo lado. En los casos severos se puede reconocer un infiltrado alveolar difuso que sugiere un síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Ecografía abdominal

La ecografía es una técnica de diagnóstico muy recomendable para la evaluación inicial de la pancreatitis aguda, a causa de su bajo costo y la facilidad de realización y repetición a la cabecera del paciente. Sin embargo, la ecografía en la pancreatitis aguda requiere de un equipo de alta resolución y de un operador competente. Resultan imprescindibles los cambios de posición del enfermo y el relleno con líquido del estómago y del duodeno. Cuando se reúnen todas estas condiciones, tanto la vesícula como las vías biliares y el páncreas pueden ser reconocidos en la casi totalidad de las pancreatitis leves y moderadas. En la presentación de Oria, el 20% de 60 pacientes con pancreatitis aguda biliar presentaron ecografía normal, mientras que en el 80% restante existían uno o más signos de inflamación pancreática aguda (Fig. 50/5).

La ecografía es el método de elección para investigar las vías biliares durante la pancreatitis aguda (Fig. 50/6). Aun en presencia de abundante gas intestinal, tanto la vesícula como la vía biliar proximal pueden ser fácilmente identificadas si se utiliza la ventana adecuada. En la serie de Neoptolemos y col., la vesícula se visualizó en el 80% de los casos y se detectaron cálculos en el 92% de estos pacientes. Conviene realizar la ecografía al ingreso y en caso de no obtenerse una buena visualización repetirla a las 24-48 horas.

Si bien la ecografía es el estudio de elección para el diagnóstico de la coledocistitis, en un tercio de los casos sus resultados no son concluyentes. En tales casos es conveniente utilizar los criterios de Bloney y col. Según los mismos, cinco factores permiten establecer el origen litiasico de la



Fig. 50/5. Ecografía de abdomen. Pancreatitis aguda edematosa.

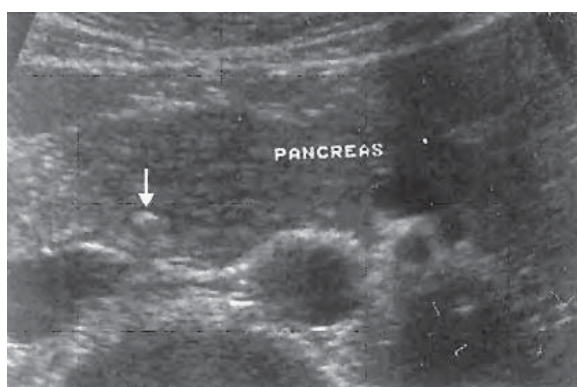


Fig. 50/6. Ecografía de abdomen. Pancreatitis aguda. Agrandamiento pancreático con líquido peripancreático. Litiasis superpuesta a la cabeza del páncreas.

pancreatitis aguda, a saber: fosfatasa alcalina ≥ 300 UI/L, edad ≥ 50 años, TGO ≥ 100 UI/L, sexo femenino y amilasa ≥ 4.000 UI/L. Cuando estos factores se analizan en pacientes sin colecistectomía previa, la presencia de tres o más permite predecir la presencia de cálculos con una certeza del 77%.

El páncreas normal es visualizado por ecografía en más del 90% de los pacientes. La presencia de gas intestinal y la obesidad son factores que pueden limitar la evaluación. El páncreas normal es similar en ecogenicidad al hígado y al bazo. La pancreatitis leve produce un agrandamiento difuso de la glándula y en muchos casos, disminución de la ecogenicidad. Menos frecuentemente, el páncreas puede ser isoecoico o presentar un aumento de la intensidad. En la pancreatitis moderada o severa la ecografía no es tan útil como la TAC debido a su limitada capacidad para evaluar las colecciones fluidas peripancreáticas y la distribución extrapancreática de la enfermedad. La ecografía en cambio, permite reconocer los pseudoquistes, la dilatación del conducto pancreático y las calcificaciones pancreáticas.

Endoultrasonografía

La endoultrasonografía (EUS) es una combinación de la endoscopia con la ultrasonografía de alta frecuencia. Es menos invasiva que la duodenopancreatografía y se ha informado como útil para el diagnóstico de la pancreatitis aguda y la coledocolitiasis. La EUS se ha recomendado

cuando la TAC y la ultrasonografía transabdominal no reconocen la presencia de litiasis en los conductos biliares. También se ha utilizado para seleccionar aquellos pacientes que se podrían beneficiar de una extracción endoscópica de los cálculos.

Tomografía axial computada

Las ventajas de la TAC con contraste en la estadificación de la pancreatitis aguda se basan en su capacidad de evaluar en forma directa la morfología de la glándula y el compromiso del tejido retroperitoneal peripancreático. Su particular capacidad para diagnosticar y cuantificar la necrosis pancreática representa un valioso aporte para evaluar la severidad de un ataque agudo. Además, las características de la lesión pueden servir para establecer una gradación pronóstica.

Balthazar y col. han sugerido una serie de guías para el empleo eficaz de la TAC en pacientes con sospecha de pancreatitis aguda. Se debe realizar una TAC inicial en a) pacientes en los cuales el diagnóstico clínico es dudoso; b) pacientes con hiperamilasemia y pancreatitis clínica severa, distensión abdominal, rigidez parietal, fiebre alta y leucocitosis; c) pacientes con un escore de Ranson ≥ 3 o un APACHE II ≥ 8 ; d) pacientes que no presentan una mejoría clínica rápida dentro de las 72 horas del inicio de la terapéutica médica conservadora, y e) pacientes que demuestran mejoría clínica inicial pero luego agravan su cuadro clínico o presentan complicaciones, incluyendo fiebre, dolor, incapacidad de tolerar la dieta oral, hipotensión o descenso del hematocrito.

Una tomografía de control es recomendable en los pacientes con pancreatitis leve, sólo si se observa un cambio en el estado clínico que sugiere el desarrollo de una complicación. En los pacientes con pancreatitis grave de inicio, es recomendable realizar una TAC de control a los 7-10 días de evolución, independientemente de la evolución clínica, debido a que algunas complicaciones importantes pueden desarrollarse sin evidencias clínicas prematuras.

La TAC dinámica se debe realizar en el momento del pico de perfusión arterial pancreática, utilizando un gran volumen de medio de contraste yodado. El páncreas normal sin contraste tiene un número de atenuación por TAC de 30 a 50 HU, y muestra un refuerzo homogéneo con la administración de contraste, alcanzando un número de atenuación de 100-150 HU.

Las características tomográficas de la pancreatitis aguda leve o moderada incluyen un espectro de cambios variables entre una apariencia normal de la glándula sin anomalías peripancreáticas, hasta el agrandamiento difuso, con bordes esfumados, y una leve alteración de la atenuación con la sustancia de contraste (Fig. 50/7). El proceso inflamatorio en general es difuso y compromete a toda la glándula. En estos casos la red capilar parenquimatosa está intacta, en general existe vasodilatación, y toda la glándula muestra un refuerzo difuso y homogéneo con aumento de al menos 50 a 60 HU sobre los valores basales de atenuación. En un pequeño número de pacientes, el diagnóstico de pancreatitis es exclusivamente clínico, ya que los estudios de imágenes no muestran anomalías.

En los pacientes en los cuales la red capilar está dañada, existe una disminución marcada o una falta total de refuerzo con el contraste, en relación con el desarrollo de zonas pancreáticas de isquemia y necrosis (Fig. 50/8). Una zona focal o difusa, bien marginada de parénquima sin refuerzo, mayor de 3 cm de diámetro o mayor del 30% del área del páncreas, se considera diagnóstica de necrosis pancreática. La exactitud total de la TAC dinámica en la detección de la

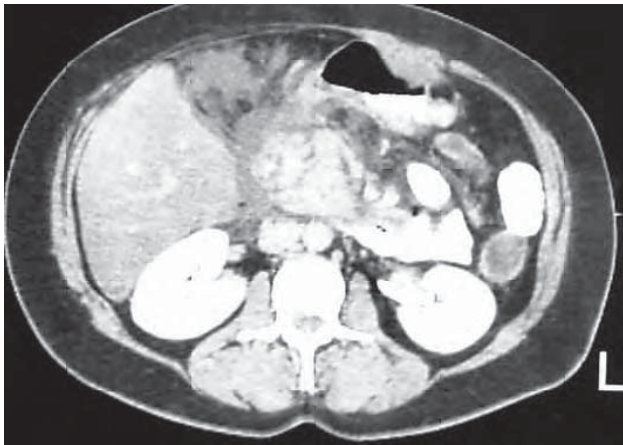


Fig. 50/7. Pancreatitis aguda dislipidémica. Necrosis peripancreática en la cabeza del páncreas. Se observa la característica lechosa del plasma (Colesterol 1200 mg/dl; triglicéridos: 1400 mg/dl).

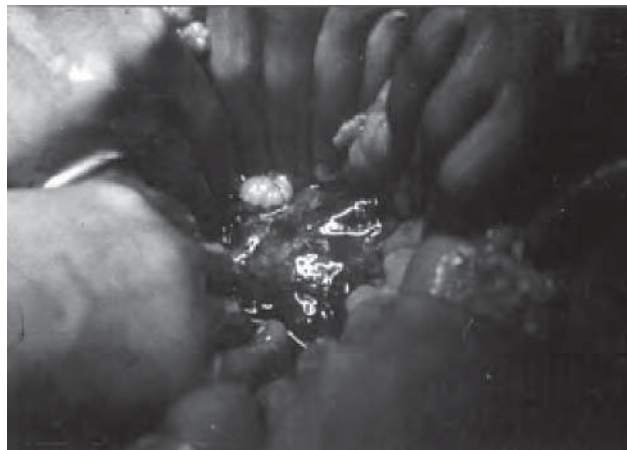
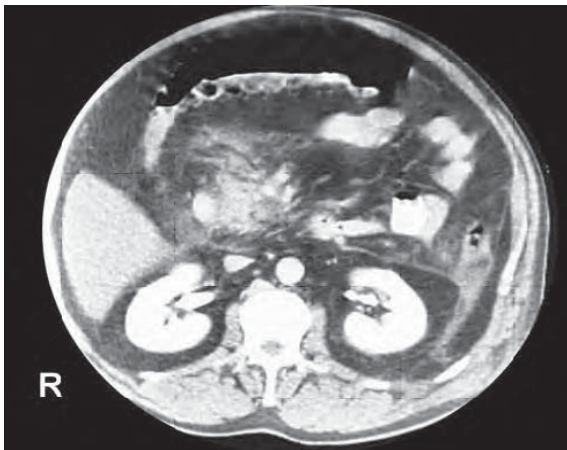


Fig. 50/8. TAC de abdomen. Pancreatitis aguda grave. Necrosis de gran parte del páncreas con reacción peripancreática.

necrosis pancreática es del 80 al 90%. Cuando el porcentaje de necrosis de la glándula es mayor del 30%, la especificidad de la TAC es del 100%, pero alcanza al 50% cuando sólo existen pequeñas áreas de necrosis. La presencia y extensión de la necrosis grasa peripancreática no se pueden determinar adecuadamente con la tomografía.

En la pancreatitis aguda severa, existe una falta del refuerzo normal de una porción o de toda la glándula, que es consistente con el diagnóstico de necrosis pancreática. Las áreas necróticas muestran una alteración definida de la apariencia y la textura del parénquima pancreático, con disolución de los elementos blandos y licuefacción. La pre-

sencia de necrosis generalmente es conspicua alrededor de las 72-96 horas del inicio del proceso. En muchos pacientes, existen colecciones fluidas heterogéneas peripancreáticas (Fig. 50/9), y en ocasiones ascitis (Fig. 50/10).

En el apartado de complicaciones locales se indican los hallazgos tomográficos de cada situación en particular.

La TAC puede ser utilizada como un indicador pronóstico de la severidad de un ataque de pancreatitis aguda. Esto se consigue estimando la presencia y el grado de la inflamación peripancreática y o de las colecciones fluidas; y por la detección de la presencia y extensión de la necrosis pancreática (Ver Pronóstico).

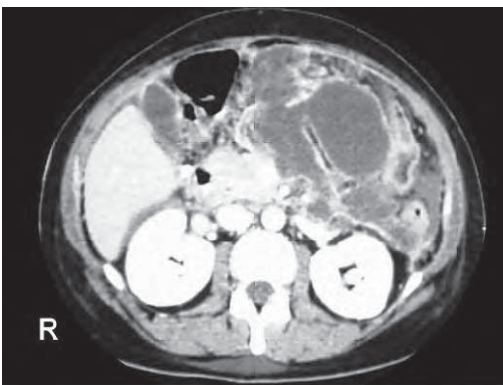


Fig. 50/9. Pancreatitis necrohemorrágica. Colecciones fluidas peripancreáticas.

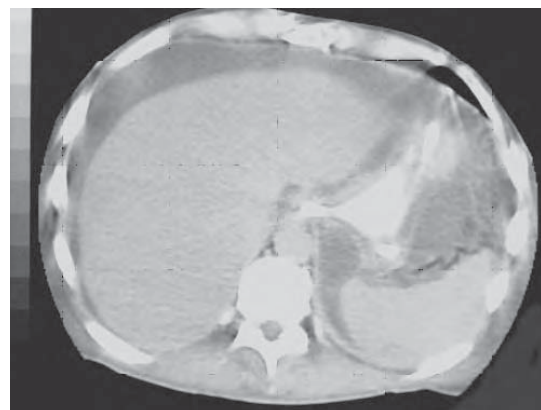


Fig. 50/10. Pancreatitis severa con ascitis hemorrágica.

Resonancia magnética por imágenes

Una serie de estudios recientes muestran que la MRI es un método alternativo aceptable de la TAC con contraste para evaluar la severidad y predecir la evolución de la pancreatitis aguda. La MRI permite evaluar la distribución de las colecciones fluidas agudas pancreáticas y extrapancreáticas, así como la extensión de la necrosis. Las ventajas de la MRI incluyen la detección de la necrosis sin la necesidad del empleo de material de contraste iodado, la capacidad de generar una colangiopancreatografía por RMI, y la detección de disrupciones en el conducto pancreático cuando se utiliza en forma concomitante secretina. Se debe tener en cuenta, sin embargo, que la colangiopancreatografía por RMI es una técnica reciente, y los resultados podrán mejorar con el aumento de la experiencia y equipos más desarrollados.

Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP)

La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP) es un método sensible y específico para la detección de los cálculos en el conducto biliar y la obstrucción biliar. Esta ventaja debe ser balanceada contra la naturaleza invasiva de la ERCP y el riesgo conocido de complicaciones así como la frecuencia de canulación sin éxito, que varía entre el 5 y el 20%. Se admite que el rol de la ERCP precoz en la pancreatitis aguda biliar severa parece estar establecido cuando se asocia con sepsis biliar u obstrucción.

El rol principal de la ERCP en la pancreatitis es la identificación o confirmación de cálculos en el colédoco si la ecografía o la TAC no son concluyentes, y proveer acceso para una serie de intervenciones terapéuticas incluyendo la esfinterotomía, la remoción de cálculos o la colocación de stents. Las pérdidas ductales y las fístulas que pueden aparecer en la pancreatitis crónica o en la pancreatitis traumática también son mejor evaluadas con ERCP.

Se debe tener en cuenta que la ERCP puede producir una pancreatitis aguda. Se admite que la hipertensión del esfínter de Oddi, la edad joven, el sexo femenino, la pancreatitis previa, las dificultades en la canulación, las inyecciones múltiples y la realización de una esfinterotomía pancreática son factores que aumentan el riesgo de pancreatitis por ERCP. Murray y col. comprobaron que la administración previa de diclofenac puede reducir la incidencia de pancreatitis aguda en pacientes con alto riesgo de pancreatitis por ERCP.

En la Tabla 50/1 (Turner M.) se comparan las características de la ecografía, tomografía y colangiopancreatografía en el manejo de la pancreatitis aguda.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la pancreatitis aguda se basa en la presencia de la tríada de cuadro clínico, hiperamilasemia (≥ 3 veces el límite superior de lo normal) y evidencia morfológica de inflamación pancreática. Esta última puede ser demostrada mediante métodos por imágenes (ecografía y/o TAC), cirugía o anatomía patológica.

La obligatoriedad de la presencia de los tres criterios para definir el ataque es especialmente útil para aumentar la especificidad diagnóstica.

COMPLICACIONES

En la pancreatitis no complicada, el paciente responde habitualmente bien al tratamiento médico, y es descargado del hospital dentro de los 7 a 15 días de su internación. Sin embargo, diversas complicaciones pueden ensombrecer el pronóstico de

Tabla 50/1. Comparación de la US/TAC/ERCP.

	US	CT	ERCP
Imágenes PD/CBP	+	+	++
Imágenes del parénquima pancreático	+	++	-
Imágenes de las estructuras peripancreáticas	+	++	-
Exclusión de otras enfermedades	+	++	-
Acceso para intervenciones terapéuticas	-	-	++
Intervenciones guiadas	++	++	++
Invasivo	-	-	++

PD: conducto pancreático; CBP: colédoco

la afección y conducir a una evolución prolongada o fatal.

Las complicaciones que ocurren durante y después de un episodio de pancreatitis aguda son responsables del 2 al 10% de mortalidad asociada con esta enfermedad. La detección precoz de estas complicaciones por el cuadro clínico, los exámenes de laboratorio o los estudios de imágenes es esencial para el adecuado manejo de las mismas.

Durante la última década se ha establecido que la mayoría de las complicaciones que ponen en riesgo la vida se desarrollan casi exclusivamente en pacientes con necrosis pancreática. Es útil recordar que las complicaciones graves, potencialmente letales, pueden coexistir y pueden ocurrir en cualquier momento de la historia natural de la pancreatitis aguda. Estas complicaciones pueden exhibir manifestaciones tóxicas sistémicas asociadas con falla multiorgánica, o pueden reflejar fenómenos patológicos locales confinados al páncreas y a los tejidos peripancreáticos. Una clasificación temporal de las complicaciones en precoces, intermedias y tardías es útil en la práctica clínica, debido a que las mismas tienden a ocurrir en diferentes periodos de tiempo luego del inicio de la pancreatitis aguda. Aunque existe cierta superposición en el tiempo de su ocurrencia, las complicaciones precoces que se desarrollan al inicio o dentro de la primera semana de un ataque agudo son fundamentalmente sistémicas. Las complicaciones locales y abdominales habitualmente ocurren en forma tardía, semanas o incluso meses luego del episodio agudo de pancreatitis.

La naturaleza dinámica de los fallos orgánicos que se producen durante la primera semana de un ataque de pancreatitis aguda severa tienen un sustancial efecto pronóstico. Los pacientes con fallos orgánicos que se resuelven dentro de las primeras 48 horas tienen un riesgo mínimo de desarrollar complicaciones locales y muerte. En contraste, los pacientes que tienen fallos orgánicos que persisten por tres o más días tienen un riesgo de uno en tres de presentar una evolución fatal. Las complicaciones locales se producen en la mayoría de los pacientes con fallo orgánico persistente. En contraste, los pacientes con fallo orgánico transitorio tienen un riesgo del 25% de presentar complicaciones locales sintomáticas y estos pacientes excepcionalmente mueren.

En la Tabla 50/2 (Jonson C. y col.) se demuestra la relación existente entre la presencia o ausencia, y duración de la falla orgánica en la primera semana, y la subsiguiente mortalidad en 290 pacientes con pancreatitis aguda severa.

Complicaciones precoces

Las complicaciones sistémicas precoces asociadas con la falla multiorgánica son responsables del 20 al 50% de la mortalidad asociada con la pancreatitis aguda. En un informe reciente, el 47% de las muertes se produjeron en una media de ocho días, secundarias a la falla sistémica y a la comorbilidad, mientras que el 53% se produjo tardíamente, con una media de 56 días, y fueron secundarias a la infección pancreática y retroperitoneal.

Tabla 50/2. Relación entre fallos orgánicos y pronóstico en pancreatitis aguda severa.

	Sobrevivientes	Muertos	Total
Sin fallo orgánico	113	3	116
Fallo orgánico al ingreso			
Transitorio	59	1	60
Persistente	56	32	88
Nuevo fallo orgánico dentro de los 7 días			
Transitorio	11	0	11
Persistente	11	4	15

Pancreatitis aguda y shock. Si bien el shock asociado a la pancreatitis aguda no tiene características particulares, conviene recordar, en favor del origen pancreático, su instalación en el curso de una crisis dolorosa epigástrica con vómitos y estado suboclusivo, la facies lila por combinación de cianosis y subictericia, y la posibilidad de demostrar hematomas o áreas de citoesteatonecrosis subcutánea.

Desde el punto de vista fisiopatológico, se trata de un shock hipovolémico con reducción considerable del volumen sanguíneo circulante, a lo cual se puede agregar la vasodilatación asociada con la respuesta inflamatoria sistémica y la depresión miocárdica inducida por sustancias vasoactivas liberadas por el páncreas necrosado. La reducción del volumen depende de la acumulación de plasma y sangre en la zona peripancreática, y su extravasación a la luz intestinal por el ileo. Habitualmente existe hemoconcentración que se traduce por el aumento del hematocrito.

En un período tardío de la enfermedad, ciertos colapsos irreversibles son causados por procesos sépticos que tienen su origen en el foco de necrosis pancreática.

El shock en el curso de la pancreatitis aguda es un accidente grave, cualquiera que sea el momento de su aparición, y suele ser resistente al reemplazo de fluidos y a la administración de drogas vasoactivas. En tales casos, la evaluación hemodinámica con catéter de arteria pulmonar es fundamental para poder establecer la mejor conducta terapéutica destinada a optimizar la disponibilidad de oxígeno tisular.

Pancreatitis aguda e insuficiencia respiratoria. Con frecuencia aparecen complicaciones respiratorias en la pancreatitis aguda. Los fenómenos más frecuentes son elevación diafragmática, derrame pleural, atelectasias laminares y, menos a menudo, neumonía bacteriana. Se admite que las complicaciones respiratorias son la principal causa de muerte dentro de los primeros siete días en la pancreatitis aguda.

La determinación de gases en sangre con frecuencia demuestra una hipoxemia arterial clínicamente oculta en los pacientes con pancreatitis aguda. Esta hipoxemia precoz habitualmente se asocia con una alcalosis respiratoria moderada. En la mayoría de los pacientes, esta hipoxemia se resuelve con rapidez a medida que la pancreatitis mejora.

El Síndrome de dificultad respiratoria aguda es una complicación frecuente de la pancreatitis aguda. El cuadro clínico se caracteriza por disnea progresiva con taquipnea y cianosis. Existe hipoxemia acentuada y refractaria al tratamiento con oxígeno, y el examen radiográfico demuestra un edema intersticial o alveolar progresivo.

Pancreatitis aguda e insuficiencia renal aguda. La asociación de pancreatitis aguda e insuficiencia renal aguda (IRA) es relativamente frecuente, variando en las distintas series entre el 6 y el 30%.

Recientemente, Kes y col. comprobaron, en una serie de 563 pacientes con pancreatitis aguda, una prevalencia de insuficiencia renal aguda del 14%, pero sólo el 3,8% de

los pacientes con insuficiencia renal aguda tenían una falla renal aislada. En el 68,4% se produjo un fallo multiorgánico precediendo al inicio de la IRA. Los pacientes con IRA eran significativamente mayores, tenían enfermedades crónicas preexistentes, habitualmente falla multiorgánica y complicaciones pancreáticas mayores. La mortalidad en los pacientes con IRA fue del 74,4%, en comparación con una mortalidad del 7,4% en los pacientes con pancreatitis aguda y función renal normal. En los pacientes que requirieron diálisis, la mortalidad ascendió al 95%.

Muchos factores de riesgo se han implicado en el desarrollo de IRA durante la pancreatitis aguda, pero el mecanismo exacto involucrado se desconoce. Probablemente, la etiología sea multifactorial. Dentro de los factores de riesgo más importantes se incluyen la hipovolemia con deterioro de la perfusión renal, eventos vasculares y humorales mal conocidos, la coagulación intravascular y las infecciones sistémicas.

Pancreatitis aguda y encefalopatía. En 1941, Rothermuch y von Hamm describieron una encefalopatía específicamente ligada a la pancreatitis. Desprovista de signos neurológicos específicos, solo puede ser reconocida por el contexto de aparición, que permite sospechar su etiología. El cuadro clínico es totalmente inespecífico: estado confusional, disartria, signos focales, trastornos del tono muscular, y evolución fluctuante.

Los mecanismos responsables de esta encefalopatía son desconocidos, pero se debe tener presente que antes de establecer una relación causal directa es preciso eliminar la participación de trastornos metabólicos específicos, tales como deshidratación, hiperosmolaridad, cetoacidosis, etc.; y también el compromiso cerebral imputable a la alteración hemodinámica o a la sepsis.

Pancreatitis aguda y coagulopatías. Los niveles de plaquetas y de fibrinógeno pueden estar alterados, y el tiempo de protrombina puede estar elevado durante las primeras horas que siguen a la pancreatitis aguda. La CID ha sido documentada en pacientes con pancreatitis grave. Se ha sugerido que la misma sería un factor en la patogénesis de las complicaciones locales y sistémicas de la enfermedad. En general se constata una trombocitopenia con niveles elevados de PDF circulantes. Tardíamente, en el curso de la enfermedad, la CID puede ser secundaria a la presencia de sepsis.

Complicaciones metabólicas. Hasta en el 50% de los pacientes con pancreatitis aguda se constata una hiperglucemia transitoria, siendo de mal pronóstico. La progresión a una cetoacidosis diabética o a un coma hiperosmolar ha sido descrita, pero parece ser más frecuente en pacientes con hiperlipidemia. Los pacientes con cetoacidosis diabética pero sin pancreatitis pueden presentar hiperamilasemia, y el dolor abdominal simular un ataque agudo de pancreatitis severa.

Una alteración metabólica comprobada en el 30 al 60% de los pacientes con pancreatitis aguda es la hipocalcemia, definida por un nivel de calcio sérico menor de 8 mg/dL. Esta anomalía ocurre precozmente y constituye un indicador pronóstico de severidad de la enfermedad. La patogénesis de este trastorno metabólico está controvertida, siendo probablemente multifactorial. La saponificación de las sales de calcio que se produce luego de la necrosis grasa extensa puede secuestrar calcio y explicar la hipocalcemia.

Hipertensión intraabdominal y síndrome compartimental abdominal. La falta de un diagnóstico y tratamiento adecuado de un Síndrome compartimental abdominal (SCA)

es un factor contribuyente potencial para el desarrollo de un Síndrome de falla pluriparenquimatosa precoz en pacientes con pancreatitis aguda severa.

De Waele y col. comprobaron en un grupo de pacientes con pancreatitis aguda grave, que el 78% presentaban hipertensión intraabdominal (HIA). En un estudio de 297 pacientes tratados por pancreatitis aguda severa en China (Tao H. y col.) se comprobó una incidencia total de HIA (definida por una presión intraabdominal mayor de 15 mm Hg) del 36%. La estimación corriente de la prevalencia de HIA en la pancreatitis aguda severa es de alrededor del 40%, con alrededor del 10% progresando a un SCA asociado con un aumento de la mortalidad hospitalaria.

En la mayoría de los casos, el desarrollo de HIA es rápido y debido a los efectos combinados de una resucitación agresiva con fluidos y el proceso inflamatorio en el retroperitoneo que conduce al desarrollo de edema visceral y ascitis pancreática dentro de días o incluso horas de la admisión, aunque en algunos casos se ha descrito una forma tardía de SCA asociada con la emergencia de necrosis pancreática y peripancreática infectada. En el estudio de Tao y col., los pacientes que desarrollaron disfunción orgánica dentro de las 72 horas del comienzo de los síntomas presentaron una incidencia de HIA del 78%, comparado con el 23% en pacientes con pancreatitis grave sin disfunción orgánica precoz. Ello ha llevado a que se proponga la inclusión del monitoreo precoz y el tratamiento del SCA en los algoritmos de manejo de pacientes con pancreatitis aguda grave.

Existe una evidencia clínica creciente que la mayor parte de las muertes en la etapa precoz de la enfermedad, que durante años se atribuyeron a una respuesta inflamatoria aguda excesiva que conducía a una falla pluriparenquimatosa precoz, en realidad está asociada con un SCA no diagnosticado y no tratado. En el estudio de de Waele, se comprobó que en los pacientes que presentaban HIA, la incidencia de insuficiencia respiratoria alcanzaba al 94%, de fallo cardiovascular al 94% y de fallo renal al 89%. En un estudio que comparó pacientes con y sin SCA tratados en terapia intensiva por pancreatitis aguda grave, la mortalidad hospitalaria para los pacientes con SCA fue del 50%, comparada con el 15% de los pacientes sin SCA. Existió una clara correlación entre el valor máximo de PIA dentro de las primeras dos semanas y la incidencia de mortalidad.

Complicaciones intermedias

Las complicaciones intermedias se producen como consecuencia de fenómenos locales a nivel de la lesión pancreática y peripancreática. Se desarrollan luego de que se resuelven las manifestaciones sistémicas. Las mismas ocurren predominantemente durante la segunda a quinta semana luego del ataque agudo. Las complicaciones locales se desarrollan en pacientes con pancreatitis severa y generalmente en presencia de necrosis pancreática. La detección precoz y el adecuado tratamiento de estas complicaciones es esencial, debido a que son responsables de más del 50% de la mortalidad reportada en la pancreatitis aguda.

El término *necrosis pancreática* hace referencia a la presencia de tejido pancreático no viable. Característicamente, existe una decoloración grisácea o negruzca y una consistencia pastosa de los tejidos que pueden ser removidos por disección digital durante el acto quirúrgico. La necrosis puede ser superficial o extenderse a través de la profundidad del parénquima. La necrosis pancreática no tiene límites bien definidos y se puede extender difusamente a través de los recessos del retroperitoneo. La necrosis se evidencia en la

pancreatografía dinámica durante la TAC como áreas que no refuerzan con el contraste por la existencia de compromiso microvascular.

La necrosis peripancreática implica la presencia de tejido retroperitoneal no viable fuera de los límites de la glándula. Es difícil realizar una distinción anatómica entre la necrosis pancreática y la necrosis peripancreática.

La mayoría de los pacientes con infección pancreática se identifican durante la segunda o tercera semana de enfermedad. Sólo el 24% de los pacientes desarrollan infección en la primera semana, y 36% y 72% en la segunda y tercera semana, respectivamente. Varios estudios adicionales han confirmado una incidencia de infección del 2,8% al 22% en la primera semana y 28,8% a 55% en la segunda a cuarta semana.

La necrosis pancreática es de gran trascendencia en la evolución de la pancreatitis aguda. La mortalidad de la pancreatitis intersticial es menor del 1%, aumentando dramáticamente al 10 al 23% cuando se produce necrosis pancreática. Por otra parte, virtualmente todas las complicaciones graves se producen en pacientes con pancreatitis necrotizante. La contaminación bacteriana secundaria afecta al 40 al 70% de los pacientes con necrosis pancreática, constituyendo un factor de riesgo mayor de muerte. La mayoría de los pacientes con pancreatitis aguda que presentan fallo multiorgánico tienen pancreatitis necrotizante, y más del 80% de las muertes que se producen en pacientes con pancreatitis afectan a aquellos con necrosis pancreática.

La necrosis infectada. En el 1 al 6% de los pacientes con pancreatitis aguda se produce infección local, y la misma es responsable del 80% de las muertes debidas a la enfermedad. A pesar de la mejoría en el tratamiento, la infección pancreática continúa asociándose con una mortalidad del 10 al 70%, y una morbilidad del 60 al 90%. El riesgo de infección se correlaciona con la severidad de la pancreatitis determinada por los criterios de Ranson u otros esquemas de estratificación pronóstica. En sólo el 3% de los pacientes con menos de tres signos de Ranson se produce una infección severa, el riesgo aumenta al 32% en pacientes con tres a cinco signos y al 50-80% en pacientes con más de cinco signos.

La infección en la pancreatitis aguda se considera la resultante de la contaminación secundaria de la zona de inflamación retroperitoneal. Los microorganismos infectantes se originan en forma endógena, a partir de un sitio abdominal extrapancreático, tal como el colon o la vía biliar, y se diseminan por migración trasnural o por transporte linfático. Se admite que la pancreatitis aguda sería una causa promotora de traslocación bacteriana desde el intestino. Se ha comprobado que varios mecanismos promueven la traslocación bacteriana y la infección secundaria, incluyendo la disrupción de la microflora indígena intestinal, el daño de la mucosa intestinal con el consiguiente aumento de la permeabilidad, y el deterioro de la inmunidad del huésped. La necrosis pancreática se considera un prerequisite para la infección bacteriana. La infección se produce en el 40% de los pacientes con necrosis demostrada quirúrgicamente, y la frecuencia de infección se correlaciona con la extensión de la necrosis. Se observa una mayor incidencia de infección en pacientes con necrosis extensa, necrosis peripancreática y ascitis pancreática.

Los gérmenes predominantes son la *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *S. faecalis*. Otros gérmenes hallados son *S. aureus*, *Pseudomonas*, *Streptococcus sp.*, *Enterobacter aerogenes* y *Bacteroides fragilis*. Los anaerobios se hallan en el 20-30%. En el 50-75% de los casos la infección es polimicrobiana. La infección con *Candida* se ha reportado en el 10-20% de

los casos. Se especula que el aumento del empleo de antibióticos profilácticos en la pancreatitis necrotizante podría promover cambios en el espectro bacteriano, conduciendo a la selección de bacterias Gram positivas y hongos.

En un estudio reciente de Luiten y col., evaluando la descontaminación selectiva en pacientes con pancreatitis aguda severa, se comprobó que la presencia de gérmenes Gram negativos o de flora mixta en la necrosis era de mal pronóstico, no así si los gérmenes hallados eran exclusivamente Gram positivos: estafilococo epidermidis o enterococo. Los mismos autores han comprobado que la colonización intestinal con gérmenes Gram negativos, exceptuando la *E.coli*, es un parámetro pronóstico precoz en pacientes en los cuales todavía no se ha producido la infección pancreática, ya que se asocia con un aumento significativo del riesgo de infección local y mortalidad. Hoerauf y col., por su parte, constataron un aumento de la incidencia de infecciones por *Candida albicans* en los pacientes con pancreatitis necrótica, y una mayor mortalidad en estos casos, en particular en los pacientes con alto score APACHE II al ingreso. Isenmann y col. encontraron la misma asociación, pero destacan que la mayoría de los pacientes presentan *Candida* en combinación con otras bacterias, y todas las muertes fueron una secuela de la sepsis asociada, siendo difícil o imposible establecer un porcentaje de muertes directamente atribuibles a la infección por *Candida*.

La semiología y el laboratorio de la infección pancreática abarcan un amplio espectro, que incluye desde la falla pluriparenquimatosa hasta la ausencia de signos clínicos y de laboratorio compatibles con infección. En la mayoría de las series los hallazgos más comunes en el momento del diagnóstico son la fiebre, la leucocitosis, una masa palpable y la insuficiencia renal o respiratoria (Tabla 50/3). El curso clínico de pacientes con necrosis infectada se caracteriza por una elevada incidencia de complicaciones cardiorespiratorias, renales y sistémicas.

La tomografía axial computada es el mejor método diagnóstico en la evaluación de las complicaciones infecciosas locales. Sin embargo, aun los hallazgos tomográficos no permiten diferenciar la necrosis estéril de la necrosis infectada.

La presencia de gas en la región del páncreas por lo general es indicativa de infección, pero también puede ser secundaria a una fístula entérica con el área de necrosis (Fig. 50/11).

La presencia de infección puede ser establecida con certeza por la realización de una punción aspirativa con aguja bajo control tomográfico. El material obtenido debe ser evaluado por tinción directa y por cultivo. La ruta de acceso percutá-

Tabla 50/3. Incidencia de hallazgos clínicos y de laboratorio en 18 pacientes con infección localizada secundaria a pancreatitis (Ranson).

Hallazgo	Porcentaje
Fiebre de $\geq 38^{\circ}\text{C}$	100
Distensión abdominal	94
Albumina sérica $\leq 3,5$ g/dl	75
Bilirrubina $\geq 1,5$ mg/dl	70
Masa abdominal palpable	71
Plaquetopenia < 175.000 /mm ³	55
Hipotensión arterial < 90 mm Hg	39
Necesidad de asistencia respiratoria	39
Falla renal o urea > 40 mg/dl	39
Trastornos neurológicos	28
Aumento de amilasa	28
Leucocitosis > 10.000 /mm ³	28

nea debe evitar atravesar el aparato digestivo para prevenir los resultados falsos positivos y evitar la contaminación de un páncreas estéril. La punción está indicada en pacientes seleccionados con un curso clínico sospechoso de infección evidenciado por fiebre, leucocitosis y una tomografía que demuestre una necrosis pancreática, colecciones pancreáticas o peripancreáticas o áreas sin refuerzo en la pancreatografía dinámica. En dos estudios comparando los resultados de la punción con aguja fina con el estándar de referencia de cultivos tisulares obtenidos luego de la intervención quirúrgica o percutánea en pacientes con sospecha clínica de infección pancreática, los valores predictivos positivos y negativos de la punción alcanzaron o excedieron el 90%. Es importante no desestimar el riesgo de la contaminación de una necrosis estéril por la punción si se atraviesa un asa intestinal. A pesar de que la mayoría de los autores recomiendan la punción como técnica para el diagnóstico de la necrosis infectada, se debe tener en cuenta que en la mayoría de los servicios la misma se usa con poca frecuencia, y el diagnóstico en general se basa en la presencia de fallas orgánicas persistentes, signos de sepsis o ambos.

Es esencial reconocer que la necrosis estéril no necesariamente permanece estéril y es imprescindible una vigilancia continuada, incluyendo repetidas punciones aspirativas, hasta que se certifique que el paciente está totalmente recuperado.

Las manifestaciones específicas de infección influyen el tratamiento y la sobrevida. Los pseudoquistes infectados y los abscesos pancreáticos tratados por drenaje externo presentan una mortalidad respectiva del 5 al 10% y del 5 al 25%. La necrosis pancreática infectada requiere un debridamiento más extenso y drenaje y presenta una mortalidad

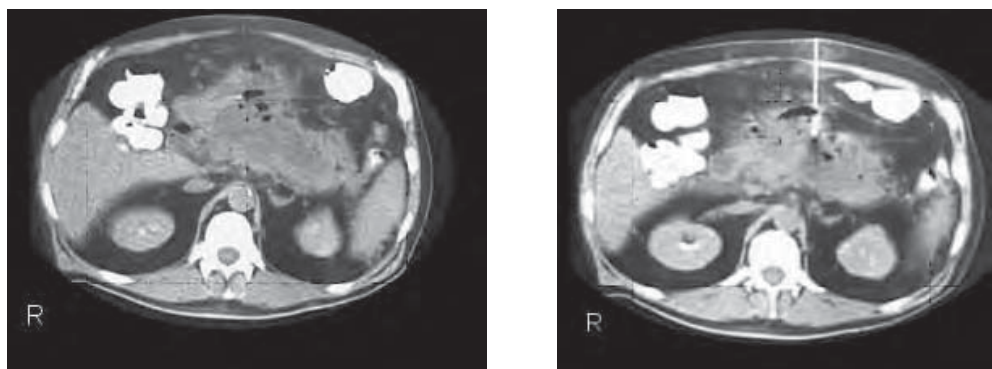


Fig. 50/11. Necrosis infectada de páncreas con gas en su interior. A la izquierda se muestra la punción diagnóstica realizada con aguja fina, destinada a la evaluación microbiológica.

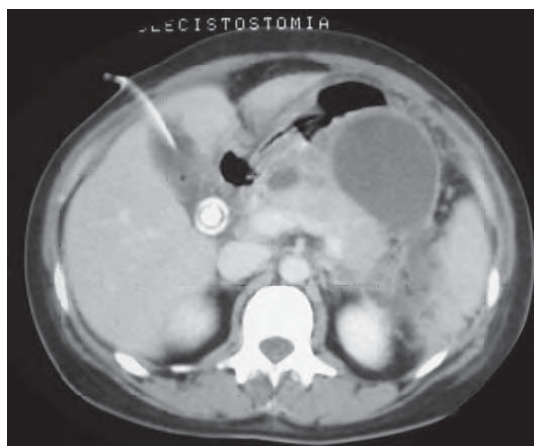


Fig. 50/12. Pancreatitis aguda grave de origen biliar asociada a colecistitis. Se observa un catéter de colecistostomía, el gran cálculo enclavado en el bacinete y una colección fluida en la cola, con características de pseudoquiste agudo.

del 30 al 50%. En 114 pacientes operados por Beyer y col., por pancreatitis necrotizante, la mortalidad fue del 38% en presencia de infección, comparada con el 9% cuando el tejido necrótico era estéril. La cirugía en los pacientes con falla pluriparenquimatosa se asocia con una mortalidad superior al 80%, mientras que esta cifra disminuye al 10-20% en pacientes sin falla de otros órganos o sistemas.

Las *coleciones fluidas agudas* son colecciones de jugo pancreático que se producen precozmente en el curso de la enfermedad en alrededor del 40% de los pacientes. Se resuelven espontáneamente en alrededor del 50% de los casos. Las que no se resuelven pueden evolucionar a un pseudoquiste, o pueden asociarse con una variedad de complicaciones, las más comunes de las cuales son dolor, infección secundaria y hemorragias.

Las colecciones fluidas carecen de cápsula fibrosa o inflamatoria y por tanto están confinadas solamente por los espacios anatómicos entre los que se desarrollan, más habitualmente el espacio pararenal anterior y el saco menor. Las colecciones agudas se comportan en la TAC como áreas de baja atenuación, pobremente definidas, sin cápsula reconocible ni pared, lo que las distingue de los pseudoquistes (Fig. 50/12 y 50/13). Las áreas heterogéneas, de baja atenuación en el espacio peripancreático, habitualmente presentes en el comienzo de un episodio agudo de pancreatitis, representan una combinación de necrosis grasa, fluido pancreático extravasado, inflamación inespecífica y hemorragia.

El *absceso pancreático* se define como una colección

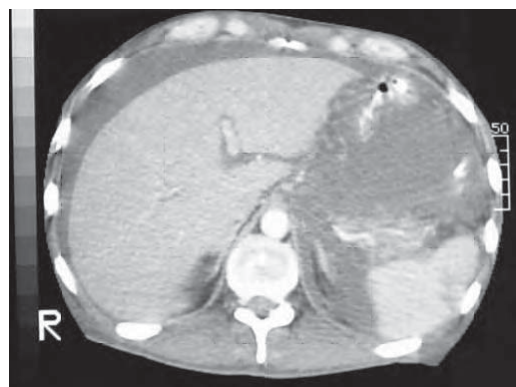


Fig. 50/13. Pancreatitis aguda grave. Se observa ascitis y una colección fluida retrogástrica.

pobremente encapsulada de pus localizada habitualmente en la proximidad pero fuera del páncreas. El mismo se produce en el 3% de los casos de pancreatitis aguda, habitualmente tres a cuatro semanas luego del inicio de la enfermedad en pacientes que han desarrollado colecciones fluidas peripancreáticas.

La extravasación de enzimas pancreáticas activadas en el retroperitoneo crea áreas localizadas de necrosis grasa que luego se licuan e interfieren con la reabsorción normal del fluido retroperitoneal. Estas colecciones sufren una infección secundaria, generalmente polimicrobiana, con gérmenes de origen intestinal, dando origen a los abscesos.

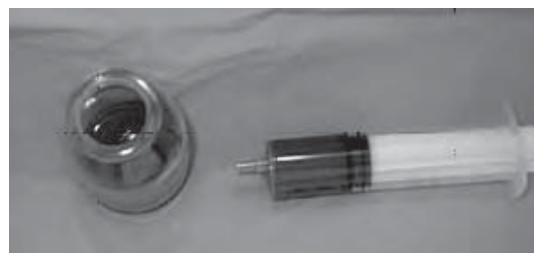
El diagnóstico tomográfico del absceso pancreático está basado en la presencia de una colección fluida de baja atenuación con el contraste, con una pared relativamente fina que puede contener burbujas aéreas (Fig. 50/14 y 50/15). Tales burbujas no son patognomónicas de infección, y sólo la punción percutánea con aguja fina con el consiguiente reconocimiento de pus permite establecer el diagnóstico.

Es importante distinguir entre absceso y necrosis infectada, debido a que el riesgo de mortalidad de la necrosis infectada es elevado en relación con el de los abscesos, y la terapéutica específica para cada condición es diferente. Los abscesos pueden ser tratados con drenaje percutáneo, mientras que la necrosis infectada en general requiere el debridamiento quirúrgico.

Los *pseudoquistes* son colecciones encapsuladas de fluido pancreático, redondeadas u ovals. Evolucionan a partir de una colección fluida aguda en alrededor del 30-50% de los pacientes con pancreatitis aguda. Este proceso evolutivo requiere cuatro o más semanas para desarrollarse. La pared del quiste no es epitelizada, y está compuesta de tejido



Fig. 50/14. Absceso pancreático ulterior a pancreatitis aguda en paciente VIH positivo. A la izquierda se observa el material obtenido por punción. Germen aislado: *Staphylococcus aureus*.



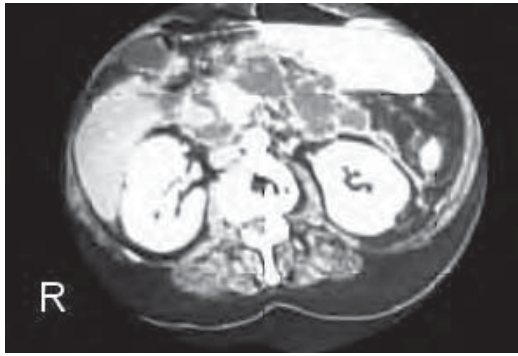


Fig. 50/15. Absceso tabicado de páncreas ulterior a pancreatitis aguda. A la izquierda se observa el material purulento que emerge de la zona pancreática durante el acto operatorio.

inflamatorio, granulomatoso o fibrótico dependiendo del tiempo del examen. En la tomografía, los pseudoquistes son redondos u ovals, y tienen una cápsula fina y simétrica, y un contenido fluido de <15 UH. Varían considerablemente en tamaño (Fig. 50/16).

El fallo en la reabsorción de secreciones pancreáticas extravasadas, y el mantenimiento de un tracto de comunicación con el sistema ductal del páncreas, explica el desarrollo de los pseudoquistes. En la mayoría de los casos están asociados y se desarrollan en el lugar de una necrosis pancreática.

Pueden existir bacterias dentro de un pseudoquiste, pero en general no tienen significación clínica, puesto que representan una contaminación y no una infección clínica. Cuando aparece pus, la lesión se debe considerar un absceso pancreático.

Alrededor de la mitad de los pseudoquistes se resuelven espontáneamente. La otra mitad se puede estabilizar y resolver parcialmente sin producir secuelas clínicas, o pueden agrandarse o causar complicaciones: dolor, infección secundaria, hemorragia, obstrucción ductal, o compromiso del tracto digestivo, bajo la forma de obstrucción, fístula o hemorragia. En general los quistes de más de 6 cm de diámetro requieren tratamiento quirúrgico más frecuentemente que los menores de ese diámetro.

El tratamiento del pseudoquiste agudo estéril es quirúrgico y consiste en la anastomosis cistodigestiva asociada con necrosectomía si la necrosis asociada es significativa. El drenaje percutáneo del pseudoquiste agudo estéril está contraindicado debido a la elevada incidencia de fístulas pancreáticas externas y a la infección secundaria de la ne-

croisis intraquistica.

Las complicaciones descritas de la pancreatitis aguda se han agrupado, según la clasificación de Atlanta, en colecciones fluidas agudas, pseudoquiste agudo, absceso pancreático y necrosis pancreática. Sin embargo, se debe tener en cuenta que esta clasificación no toma en cuenta las posibles superposiciones y "formas mixtas" de las mismas. Beseelink y col., en un estudio destinado a evaluar la coincidencia diagnóstica entre distintos expertos radiólogos con respecto a distintas manifestaciones tomográficas de la enfermedad, comprobaron que existe una muy pobre coincidencia entre los observadores. Proponen que las imágenes de TAC sean revisadas en forma conjunta por el radiólogo y el médico a cargo del paciente, lo que podría contribuir a una mejor coincidencia en cuanto a la real patología existente en cada paciente en particular.

Las *fístulas gastrointestinales y la disrupción del conducto pancreático* son comunes en la pancreatitis severa (Fig. 50/17). La mortalidad y la estadía en el hospital están influenciadas por la severidad de la enfermedad, por la presencia de necrosis, y por la infección, pero no por la presencia de estas complicaciones.

Aunque la patogénesis exacta de las fístulas gastrointestinales en la pancreatitis severa puede ser multifactorial y no se ha definido totalmente, se pueden reconocer algunos factores predisponentes. Las fístulas gastrointestinales pueden ser consecuencia de la necrosis pancreática o de los tejidos peripancreáticos, o de una injuria iatrogénica. La necrosis y la resultante respuesta inflamatoria puede crear una disección retroperitoneal extensa que involucra la vasculatura de la transcavidad y del mesocolon transverso, con

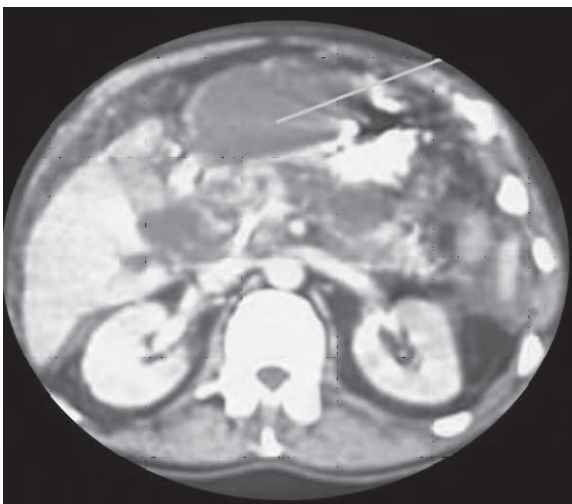


Fig. 50/16. Pseudoquiste de páncreas.



Fig. 50/17. Fístula pancreático-duodenal en paciente portador de pancreatitis necrótica. La misma se hizo evidente dos meses después del episodio agudo de pancreatitis.

trombosis potencial. Esta cascada de eventos compromete el flujo sanguíneo del segmento gastrointestinal involucrado, produciendo inicialmente isquemia, luego necrosis focal y eventualmente una fístula. Tardíamente, la necrosis infectada puede requerir necrosectomía, predisponiendo al tracto digestivo a injurias iatrogénicas no solamente durante la operación sino también en la etapa postoperatoria. Las fístulas pancreáticas, por su parte, pueden resultar de la necrosis del parénquima pancreático que compromete los conductos pancreáticos principales o tributarios.

En la serie reciente de Ch. Frey, en 136 pacientes portadores de pancreatitis severa, se reconocieron 25 fístulas gastrointestinales (18,5%) en 23 pacientes: 3 gástricas, 5 duodenales, 5 yeyunales y 12 colónicas. La presencia de necrosis e infección fue el factor predisponente más importante en el desarrollo de estas fístulas. Además, 21 pacientes desarrollaron fístulas pancreáticas durante la evolución, todos menos uno tenían necrosis y todos fueron sometidos a necrosectomía.

Se han descrito en el curso de la pancreatitis aguda *obstrucciones intestinales*, involucrando el duodeno, colédoco e intestino.

Complicaciones tardías

Algunas complicaciones graves tienen tendencia a ocurrir en forma tardía, meses o incluso años luego de uno o varios episodios de pancreatitis aguda, o cuando se ha desarrollado una pancreatitis crónica. Su presentación insidiosa o incluso la ausencia del antecedente de una pancreatitis bien documentada hacen dificultoso el diagnóstico o la sospecha clínica. En este caso desempeñan un rol principal los métodos de diagnóstico por imágenes.

La *hemorragia local*, complicación de alta morbimortalidad, es causada por la erosión de un vaso mayor por las enzimas pancreáticas o por la infección. Las arterias más afectadas son la esplénica (45%) (Fig. 50/18), la gastroduodenal (18%), las arterias de las arcadas gastroduodenales (18%) y ocasionalmente la arteria hepática. En general es una complicación tardía de la enfermedad. La mayoría de las complicaciones hemorrágicas son secundarias al sangrado de un pseudoaneurisma, que es aparentemente común en la pancreatitis. Aunque la mayoría de los pacientes con hemorragia masiva luego de la pancreatitis tienen un pseudoaneurisma roto; la hemorragia también puede ser producida por el sangrado venoso o capilar extenso en un área de necrosis pancreática.

La pronta detección y evaluación de las complicaciones hemorrágicas es de particular importancia. En pacientes con un descenso súbito del hematocrito, la detección precoz es imprescindible para evitar la muerte. Ante la sospecha clínica, la realización de una TAC helicoidal con un bolo intravenoso de contraste, la evaluación angiográfica con embolización, y en caso necesario, el tratamiento quirúrgico agresivo, pueden disminuir la elevada mortalidad asociada con esta complicación. La embolización arterial es el tratamiento de elección cuando es posible realizarlo, estando reservada la cirugía para la hemorragia venosa severa o la hemorragia en los pseudoquistes.

La *trombosis del sistema venoso* afecta principalmente a la vena esplénica debido a su proximidad con el cuerpo y cola del páncreas, pero se puede extender hacia el sistema portal y la vena mesentérica superior. La trombosis de la vena esplénica se produce en el 1 al 3% de las pancreatitis, siendo su expresión clínica silenciosa, habitualmente hasta el desarrollo de esplenomegalia o hematemesis. A nivel del

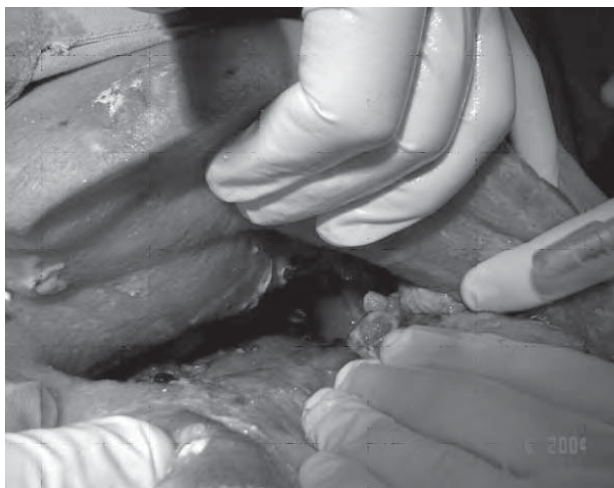


Fig. 50/18. Hemorragia masiva en pacientes con pancreatitis necrohemorrágica. En la operación se comprobó la ruptura de la arteria esplénica, que aparece seccionada y ligada en la imagen.

hilio se desarrolla una circulación colateral con agrandamiento de las venas cortas y de las venas gastroepiploicas, pudiendo formarse várices gástricas en la pared posterior del fundus gástrico.

La *ascitis pancreática*, definida como una disrupción permanente del conducto pancreático principal con el establecimiento de una comunicación entre el páncreas y la cavidad peritoneal, induciendo una ascitis masiva crónica, es rara. Probablemente sea la consecuencia de una necrosis pancreática con la extravasación continua de fluido o a la ruptura de un pseudoquiste, que mantiene su conexión con el sistema ductal del páncreas.

La presentación clínica de la ascitis pancreática incluye aumento del diámetro abdominal, dolor abdominal, pérdida de peso, y ocasionalmente náuseas y vómitos. El examen tomográfico muestra líquido intraperitoneal abundante y en ocasiones los estigmas de una pancreatitis previa, tales como dilatación de los conductos pancreáticos, colecciones fluidas en el páncreas o en su adyacencia y/o calcificaciones. El aspirado de líquido peritoneal permite establecer el diagnóstico cuando el contenido proteico es mayor de 3 g/dL y la amilasa se encuentra por encima de 1.000 UI. El tratamiento es quirúrgico, debiendo recordarse que esta complicación tiene una mortalidad operatoria de un 20% y un índice de recurrencia del 15%.

PRONÓSTICO

La pancreatitis aguda no es una enfermedad estática, caracterizándose por una evolución en el tiempo variable, asociada a manifestaciones clínicas, morfológicas e imagenológicas específicas.

En aproximadamente las dos terceras partes de los pacientes la enfermedad sigue un curso leve o moderado, asociándose con mínima disfunción orgánica. La mejoría clínica se puede lograr fácilmente con un adecuado reemplazo de volemia, tratamiento del dolor y nutrición parenteral, no observándose complicaciones mayores.

Las primeras 24-48 horas posteriores al inicio de los síntomas definen habitualmente el pronóstico, ya que en este período un 20 a 30% de todos los pacientes progresan hacia una forma grave de la enfermedad. Por lo dicho, resulta obvia la importancia práctica que tiene realizar un pronóstico en las primeras 48 horas de la enfermedad.

El sistema pronóstico ideal aún no ha sido descrito porque en la pancreatitis aguda existen dos formas de gravedad: una inicial y otra tardía. La gravedad inicial es el resultado de la repercusión sistémica de la enfermedad, cuya expresión más grave es la falla pluriparenquimatosa de causa no séptica. La gravedad tardía es la consecuencia de las complicaciones locales y está en relación con la magnitud de la necrosis local. Si bien existe relación entre ambas formas de gravedad, ya que las pancreatitis inicialmente graves son las que con mayor frecuencia desarrollan complicaciones alejadas, las excepciones prueban que un solo sistema pronóstico puede no ser efectivo para ambas formas de gravedad.

Dado que la gravedad de la pancreatitis aguda es muy variable, la selección y evaluación de un tratamiento apropiado requiere la identificación rápida de los pacientes críticamente enfermos y con alto riesgo de complicaciones o muerte. La World Association ha establecido una serie de hallazgos que pueden predecir un ataque severo, presentes dentro de las 48 horas de la admisión al hospital (Tabla 50/4). El trabajo de varios investigadores ha hecho posible identificar indicadores precoces de riesgo de desarrollo de enfermedad grave y estratificar a los pacientes con pancreatitis aguda de acuerdo con la morbilidad y mortalidad probables.

Ranson estableció un patrón pronóstico para la evaluación de la pancreatitis aguda (Tabla 50/5). El mismo se basa en 11 signos objetivos; cinco determinados al ingreso, y seis durante las primeras 48 horas. Un metaanálisis de 12 series publicadas utilizando los criterios de Ranson que incluían 1.307 pacientes, informó una sensibilidad total para predecir la pancreatitis aguda severa del 75%, una especificidad del 77%, un factor predictivo positivo del 49% y un factor predictivo negativo del 91%. Estos datos establecen una incidencia muy alta de falsos positivos para los criterios de Ranson; muchos pacientes con un score mayor de 3 no presentan una pancreatitis clínicamente severa.

A medida que aumenta el número de factores de riesgo, existe un aumento correspondiente en la morbilidad y la mortalidad. En un estudio de 450 pacientes, los que tenían menos de tres signos presentaban un riesgo escaso de muerte o de desarrollar complicaciones mayores; mientras que en pacientes con seis o más signos positivos, el riesgo de muerte o de complicaciones pasibles de un cuidado intensivo prolongado aumentaba considerablemente. Los individuos con más de seis signos de gravedad habitualmente tenían pancreatitis necrotizante. La

correlación de la severidad de la enfermedad o el desarrollo de necrosis en pacientes con tres a cinco signos, que es un score habitual, es deficiente. El patrón pronóstico, si bien no es definitivo para casos particulares, permite identificar a los pacientes que deben ser sometidos a monitoreo o a tratamiento intensivo. Un inconveniente importante del score de Ranson es que el mismo sólo es aplicable durante las primeras 48 horas de la enfermedad, y no ha sido validado para ser utilizado días o semanas más tarde, cuando el paciente puede ser transferido desde otra institución.

Utilizando un sistema similar, Imrie y col., describieron nueve variables para estadificar la gravedad de la pancreatitis aguda (Tabla 50/6). La pancreatitis fue grave y la mortalidad elevada si durante las primeras 48 horas se presentaban tres o más factores.

Mc Mahon y col. utilizaron el lavado peritoneal diagnóstico en la admisión como un indicador temprano de la gravedad de la pancreatitis aguda. Los criterios originales de positividad incluían la presencia de más de 10 ml de líquido en la punción, cualquiera que fuese su color; líquido de color oscuro, tipo jarabe de grosellas, cualquiera fuera su cantidad; y líquido rojizo en el retorno de lavado peritoneal. En un estudio más reciente, el umbral de 10 ml fue elevado a 20 ml para evitar los falsos positivos. El lavado demostró ser eficaz en el pronóstico de la gravedad temprana, sobre todo de las pancreatitis biliares.

El valor de estos indicadores para la predicción temprana de la gravedad ha sido comparado prospectivamente. A las 48 horas los criterios de Ranson prevén correctamente la enfermedad grave con un 82% de exactitud, comparado con 72% utilizando los criterios de Imrie.

Mc Mahon y col. evaluaron la utilidad del sistema APACHE II para establecer la gravedad y el pronóstico de la pancreatitis aguda. El APACHE II puede ser utilizado para evaluar la severidad inicial de la enfermedad y las posibilidades de desarrollo de una complicación ulterior. Un score de 9 o más indica un ataque severo, pero ello no significa que muchos pacientes con un score menor no desarrollen complicaciones. Un score APACHE II de 8 o más prácticamente incluye todos los pacientes que desarrollarán complicaciones (sensibilidad 95%), pero sólo la mitad de ellos desarrollará complicaciones (valor predictivo 50%). El APACHE II fue especialmente útil para monitorizar el progreso de los pacientes con necrosis pancreática, aunque se considera esencial la información provista por otros métodos diagnósticos, en particular la tomografía computada.

Tabla 50/4. Hallazgos que pueden predecir un ataque severo, dentro de las 48 horas de la admisión.

Evaluación inicial	Impresión clínica de severidad Índice de masa corporal >30 Derrame pleural en la radiografía de tórax Score APACHE II >8
24 horas luego de la admisión	Impresión clínica de severidad Score APACHE II >8 Score de Glasgow 3 o más Persistencia de falla orgánica, en especial múltiple Proteína C reactiva >150 mg/l
48 horas luego de la admisión	Impresión clínica de severidad Score de Glasgow 3 o más Proteína C reactiva >150 mg/l Persistencia de la falla orgánica por 48 horas Falla orgánica múltiple o progresiva

Tabla 50/5. Signos pronósticos tempranos de riesgo de complicaciones mayores en pacientes con pancreatitis aguda (Ranson).

	Pancreatitis no litiasica	Pancreatitis litiasica
<i>A la internación</i>		
Edad mayor de	55 años	70 años
Leucocitosis mayor de	16.000/mm ³	18.000/mm ³
Glucosa mayor de	200 mg/dl	220 mg/dl
LDH mayor de	350 UI/l	400 UI/l
TGO mayor de	240 UI/l	250 UI/l
<i>A las 48 horas</i>		
Disminución del hematocrito	> 10 %	-
Aumento de la urea	> 5 mg	> 2 mg
Calcemia menor de	8 mg	8 mg
PaO ₂ menor de	60 mm Hg	-
Ex. Base menor de	4 mEq/l	5 mEq/l
Secuestro fluido mayor de	6.000 ml	4.000 ml

Tabla 50/6. Sistema de escore de Glasgow para la predicción inicial de la severidad de la pancreatitis aguda (Imrie y col.).

Edad	> 55 años
Recuento de glóbulos blancos	> 15.000
Glucosa	> 10 mmol/litro
Urea	> 50 mg/dL
PaO ₂	< 60 mm Hg
Calcio	< 2 mmol/l
Albumina	< 3,2 g/dl
Lactatodeshidrogenasa (LDH)	> 600 unidades/litro
Aspartato alanino aminotransferasa	> 100 unidades/litro

En la Reunión de Consenso sobre Pancreatitis Aguda del Club del Páncreas de la Argentina (1998), se propuso, en función de su simplicidad, al Score de evaluación de la falla orgánica secuencial (SOFA), para definir y cuantificar las disfunciones orgánicas en los pacientes con pancreatitis aguda (Ver Capítulo 70).

La tomografía computada ha demostrado tener valor pronóstico tanto en la etapa temprana como tardía de la pancreatitis aguda. En la etapa temprana se considera que la inyección en bolo de sustancia de contraste durante el estudio permite separar a las pancreatitis edematosas de las necróticas. En las primeras se observa una intensificación homogénea de la densidad radiológica del páncreas, y en las segundas aparece un defecto localizado o difuso. El hallazgo de un área glandular que no se intensifica en la tomografía dinámica, asociada a lesiones peripancreáticas, es un signo de gran valor para anticipar las complicaciones locales tardías.

El valor de la tomografía con contraste para establecer el pronóstico de la gravedad tardía es bien conocido, y se han descrito diversas clasificaciones basadas en el grado de compromiso pancreático y peripancreático.

Considerando la magnitud de la necrosis pancreática y la presencia de necrosis peripancreática en la tomografía axial computada, Balthazar, Ranson y col. han desarrollado un índice de gravedad, tal se expone en la Tabla 50/7.

En función de los hallazgos precedentes, los autores comprobaron que existía una relación estrecha entre el puntaje obtenido y el grado de morbimortalidad de la enfermedad, tal como se establece en la Tabla 50/8.

El índice de severidad tomográfica es un intento de mejorar el valor pronóstico de la TAC en la pancreatitis aguda. A los pacientes con grados A-E de pancreatitis se le asignan cero a cuatro puntos más dos puntos para necrosis de hasta 30%, cuatro puntos para necrosis de 30 a 50%, y seis puntos para

Tabla 50/7. Índice de severidad tomográfica en la pancreatitis aguda.

NECROSIS PANCREÁTICA	
Ausente	0
Necrosis de un tercio de la glándula	2
Necrosis de la mitad de la glándula	4
Necrosis de más de la mitad del páncreas	6
GRADO DE SEVERIDAD DE PANCREATITIS AGUDA	
A: tejido pancreático y peripancreático radiológicamente normal	0
B: agrandamiento pancreático exclusivo sin cambios inflamatorios en el tejido peripancreático	1
C: cambios inflamatorios confinados al páncreas y grasa peripancreática	2
D: una colección fluida peripancreática	3
E: dos o más colecciones fluidas peripancreáticas	4

Tabla 50/8. Relación entre los hallazgos tomográficos y la morbimortalidad en la pancreatitis aguda.

Índice de severidad	Puntaje	Morbilidad (%)	Mortalidad (%)
1	0 a 3	8	3
2	4 a 6	35	6
3	7 a 10	92	17

necrosis de más del 50%. En este caso, un paciente con un grado D tiene un valor de tres puntos; si, en adición, el paciente tiene más del 50% de necrosis, se le asignan seis puntos adicionales, presentando un índice total de nueve. Balthazar y col. hallaron una correlación estadísticamente significativa, con un aumento continuo de la incidencia de morbilidad y mortalidad en pacientes estratificados de acuerdo al índice de severidad tomográfica (Tabla 50/8). Esta correlación, sin embargo, no fue confirmada por otros autores.

Meyer y col., utilizando una clasificación similar constataron que cuando no existía necrosis extrapancreática en el examen tomográfico, el 90% de los pacientes presentaban un curso clínico benigno, y sólo el 10% presentaban complicaciones, consistentes en pseudoquistes no infectados que se resolvieron espontáneamente. Por el contrario, cuando existieron tres o más colecciones extrapancreáticas, el 78% de los casos fue severo, con un 19% de mortalidad, y sólo el 22% siguió un curso benigno. Finalmente, en el grupo intermedio, aproximadamente la mitad de los pacientes presentaron una pancreatitis severa con un 1,5% de mortalidad.

Kempenen y col. han comprobado que la determinación del sitio de la necrosis es útil para establecer la predicción evolutiva. En un estudio de 161 TAC de pacientes con pancreatitis aguda, comprobaron que el sitio anatómico de la necrosis era un mejor indicador que la extensión de la misma para predecir el riesgo de complicaciones, siendo particularmente riesgosa la necrosis de la cabeza del páncreas, probablemente por producir una obstrucción del conducto pancreático y un aumento de la presión a nivel acinar.

En los últimos años, se ha hecho evidente que la presencia de falla orgánica, y más particularmente de falla orgánica múltiple, es un factor determinante de la sobrevida más importante que la extensión de la necrosis pancreática. En los estudios de Buter y col., y de Johnson y Abu-Hilal, los pacientes fueron estratificados en términos de falla orgánica utilizando un escore de Marshall modificado, comprobando que la mortalidad estaba en relación con la magnitud de las fallas. Más importante aún que eso, lo que se comprobó era que el pronóstico dependía fundamentalmente del tiempo de persistencia de las fallas (Tabla 50/9). En efecto, los pacientes con fallas transitorias presentaban un bajo índice de mortalidad, mientras que cuando la falla orgánica era persistente, la mortalidad era muy significativa. Estos hallazgos demuestran la importancia de apreciar y establecer la dinámica de la falla orgánica en la pancreatitis aguda grave.

Tabla 50/9. Importancia de la dinámica de la falla orgánica en la evolución de la pancreatitis aguda. (Datos acumulativos de Buter y col. y Johnson y Abu-Hilal).

	Nº de pacientes (%)	Nº de muertos (%)
Sin falla orgánica	184 (44,8)	5 (2,7)
Falla orgánica transitoria	105 (25,3)	1 (1,0)
Falla orgánica persistente	123 (29,9)	47 (38,2)

MORTALIDAD

Basado en la experiencia clínica y experimental, se ha comprobado que tanto la presencia como la extensión de la necrosis pancreática son responsables del curso clínico de los pacientes con pancreatitis severa. Las complicaciones sépticas locales de las pancreatitis agudas severas son responsables en la actualidad de la mayoría de las muertes asociadas con la enfermedad. En efecto, se ha comprobado que en los pacientes con necrosis, la presencia de infección bacteriana dentro de la necrosis es un hecho ominoso, siendo causal de más del 80% de las muertes en la enfermedad.

La mortalidad reportada para las pancreatitis agudas severas en la literatura oscila entre 14 y 25%. En la serie de Howard y col., de 15 años (1977-1992), la mortalidad total fue del 21%, pero disminuyó al 12% en los últimos cinco años, lo cual es coincidente con otras series recientes. Es de destacar que la mayor mortalidad se evidenció en el grupo de pacientes con necrosis infectada, pudiendo alcanzar en estos casos al 50%. En un estudio multicéntrico español (Fernandez Cruz y col.), los factores con mayor valor predictivo con respecto a la mortalidad fueron la edad avanzada, la presencia de insuficiencia renal o respiratoria, y el desarrollo de shock.

Gotzinger y col. evaluaron 340 pacientes con pancreatitis aguda severa que requirieron tratamiento quirúrgico. Comprobaron que la extensión de la necrosis pancreática fue menor del 50% en 202 pacientes y mayor del 50% en 138 pacientes. La infección, la falla orgánica y la mortalidad fueron significativamente mayores en pacientes con >50% de necrosis en comparación con los pacientes con menos necrosis. La extensión de la necrosis también influyó en la sobrevida. Seis factores se correlacionaron con la evolución fatal en este estudio. Los pacientes que murieron tenían un score APACHE II significativamente mayor a la admisión que los sobrevivientes, eran mayores, tenían una incidencia mayor de fallo orgánico simple o múltiple, tenían una extensión mayor de la necrosis, y sufrieron más frecuentemente de infección bacteriana local.

Harrison y col. analizaron la mortalidad de la pancreatitis aguda grave en una gran base de datos del Reino Unido (ICNARC Case Mix Programme Database). Para ello, consideraron las admisiones con este diagnóstico en 159 unidades de terapia intensiva de adultos en Inglaterra, Gales e Irlanda del Norte en el periodo del 1995 al 2003. Identificaron en dicho periodo, 2.677 admisiones con tal diagnóstico, constatando una mortalidad hospitalaria del 42% y una media de estadía en terapia intensiva de cuatro días. Se obtuvo una adecuada discriminación entre sobrevivientes y no sobrevivientes utilizando el score APACHE II. A partir de los datos obtenidos, los autores han descrito un nuevo índice pronóstico para pacientes con pancreatitis severa basado en variables clínicas: pH arterial, edad, urea, presión arterial media, relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ y calcio total sérico, en orden de impacto decreciente, comprobando que el mismo podría ser superior a los otros modelos para prever el pronóstico. Dicho índice, sin embargo, aún no ha sido validado por otros autores.

TRATAMIENTO

La pancreatitis aguda constituye un espectro de enfermedad que varía entre una forma leve, de curso autolimitado que sólo requiere una breve internación, hasta una enfermedad rápidamente progresiva y fulminante que produce un síndrome de falla orgánica múltiple con o sin sepsis acompañante.

Sólo una minoría de pacientes con pancreatitis tienen una enfermedad suficientemente severa como para requerir la admisión en terapia intensiva. Estos pacientes tienen una incidencia de mortalidad que oscila entre el 30 y el 50%, y una estadía media en el hospital mayor de un mes, lo que evidencia la severidad de la pancreatitis en este extremo del espectro.

Tratamiento médico

Los pacientes con pancreatitis aguda grave se benefician de un entorno de control más estricto, dado el potencial a la progresión a la disfunción orgánica progresiva y/o al desarrollo de complicaciones locales que comprometen la vida. En una Reunión de Consenso realizada en Nueva York en abril del 2004, se fijaron una serie de recomendaciones para el tratamiento de la forma grave de pancreatitis aguda (Nathens A. y col.). En las mismas, se recomienda la admisión a terapia intensiva para los pacientes que reúnen los criterios convencionales de admisión (deterioro hemodinámico, falla respiratoria, deterioro renal, progresión a la falla multiorgánica). Además, la internación en UTI se debe considerar en pacientes que se encuentran en alto riesgo de deterioro rápido, tales como los ancianos, los obesos, los pacientes que requieren un alto volumen de resucitación, y los pacientes con necrosis pancreática sustancial.

Una vez ingresado el paciente a terapia intensiva, deberá ser asistido por un grupo multidisciplinario liderado por un intensivista, con acceso rápido a expertos en endoscopia, colangiopancreatografía endoscópica retrógrada (ERCP), cirugía, y radiología intervencionista. Este grupo de asistencia deberá implementar una serie de medidas diagnósticas y terapéuticas. Se analizan a continuación algunos aspectos específicos de las medidas propuestas.

Alivio del dolor.- Es una necesidad inmediata en el tratamiento de pacientes con pancreatitis aguda. Está contraindicado el empleo de morfina, ya que produce un aumento en la presión intracanalicular de las vías biliares y eleva las cifras de amilasa y lipasa séricas. Es útil recurrir a los analgésicos antiespasmódicos, que a la vez que alivian el dolor, producen distensión de los conductos biliares extrahepáticos.

Aspiración nasogástrica. Si bien no existen estudios comparativos que demuestren la eficacia de la aspiración nasogástrica en la evolución de la pancreatitis aguda, su realización permite aliviar la dilatación gástrica y evitar los estímulos secretorios pancreáticos del ácido clorhídrico.

Optimización hemodinámica. Recientemente, Rivers y col. han demostrado que una terapéutica precoz destinada a lograr una alta disponibilidad de oxígeno en los pacientes con sepsis y shock séptico se asocia con una mejoría significativa en la sobrevida. El trabajo se realizó en unidades de emergencia, en las cuales se tomó como punto de resucitación adecuada el lograr en las primeras seis horas de asistencia del paciente una presión venosa central entre 8 y 12 mm Hg, una presión arterial media mayor de 65 mm Hg, un volumen minuto urinario mayor de 0,5 mL/kg/h, y como carácter diferencial con el grupo control, una saturación venosa en la vena cava superior (SvcO_2) obtenido a través de un catéter de presión venosa central mayor de 70%. Para ello, se administraban cristaloides, y en caso de no lograr los resultados propuestos, se transfunde sangre hasta obtener un hematocrito $\geq 30\%$ y/o una infusión de dobutamina hasta un máximo de 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Comparativamente con el grupo control, en el cual se buscaban los mismos objetivos anteriores pero no la obtención de una saturación venosa de oxígeno predeterminada, los enfermos en el grupo tratado

tuvieron una mortalidad del 30,5% comparada con una del 46,5% en el grupo asignado a tratamiento convencional. Durante el periodo de resucitación ulterior en terapia intensiva, los scores APACHE II y los requerimientos de reemplazo de volemia fueron significativamente menores en el grupo tratado, indicando menos disfunción orgánica severa en los pacientes asignados a la terapéutica de recuperación rápida. Este estudio provee un fuerte soporte a la noción que la terapéutica de la sepsis debe ser iniciada tan pronto como sea posible y debe estar dirigida a *end points* claramente definidos.

En la Reunión de Consenso antes citada, se recomienda el empleo de la técnica de Rivers y col., de resucitación volumétrica precoz, en el tratamiento de la pancreatitis aguda grave.

Cuidado respiratorio. Una insuficiencia respiratoria insidiosa, no reconocible clínicamente, ocurre en alrededor del 40% de los pacientes. El método diagnóstico en estos casos es la determinación seriada de gases en sangre, constatándose una hipoxemia progresiva. En la mayoría de los pacientes, esta hipoxemia precoz mejora en la medida en que lo hace la pancreatitis, y la única recomendación terapéutica es el aporte suplementario de oxígeno. En pacientes con pancreatitis grave o que requieren una laparotomía precoz, el riesgo de insuficiencia respiratoria aumenta y estos pacientes deben ser intubados y asistidos mecánicamente. En caso de utilizarse asistencia respiratoria mecánica, se recomienda el empleo de las estrategias de protección pulmonar destinadas a evitar la injuria pulmonar asociada a ventilador.

Empleo de antibióticos. Los ensayos iniciales con antibioterapia profiláctica en la pancreatitis aguda no demostraron beneficios. Dos estudios recientes, sin embargo, utilizando cefuroxima e imipenem, respectivamente, demostraron una reducción de la incidencia de infección y una tendencia a disminuir la mortalidad. Ambos estudios presentan algunos problemas metodológicos, a pesar de lo cual, la tendencia de los últimos años ha sido el empleo de antibióticos profilácticos en los casos de pancreatitis aguda grave, utilizando un carbapenem (imipenem o meropenem) o la combinación ciprofloxacina-metronidazol. La terapéutica debe iniciarse tan pronto como se realiza el diagnóstico de pancreatitis aguda necrotizante, y se debe continuar al menos por dos a cuatro semanas.

La propuesta precedente, sin embargo, no está exenta de problemas. En efecto, los antibióticos pueden producir efectos colaterales significativos tales como colitis pseudomembranosa, emergencia de infecciones por gérmenes multiresistentes o infecciones micóticas. Sería de gran interés, por tanto, contar con marcadores precoces para identificar a los pacientes que presentan más riesgo de desarrollar infección de la necrosis. En este sentido, Riche y col. han comprobado que la determinación precoz de los niveles séricos de procalcitonina y de IL-6 podría ser útil para diferenciar los pacientes que van a desarrollar infección, a fin de acotar la terapéutica antimicrobiana para este grupo en particular. En el estudio de los autores, la combinación de un nivel de IL-6 <400 pg/l y de procalcitonina <2 ng/l parecen identificar adecuadamente a los pacientes que no se encuentran en riesgo de infección de la necrosis.

De Waele y col., en una serie reciente, reconocieron una elevada incidencia de infección micótica en pacientes tratados por pancreatitis aguda severa. El empleo prolongado de antibióticos profilácticos y el retardo en la cirugía son explicaciones posibles para estos hallazgos. La mortalidad no estuvo aumentada en presencia de infección micótica,

por lo que no es claro al momento actual si existe alguna ventaja en utilizar profilaxis antifúngica en pacientes con esta patología.

Si bien tres metaanálisis recientes (Sharma y col., Heinrich y col., y Golub y col.) indican que los antibióticos profilácticos probablemente tengan un efecto positivo en el curso de pacientes con pancreatitis necrotizante, un estudio controlado (Isenmann R. and *the German antibiotics in severe acute pancreatitis study group*) de ciprofloxacina-metronidazol contra placebo no reconoció ningún beneficio con el empleo de antibióticos profilácticos con respecto al riesgo de desarrollar infección en la necrosis pancreática. Es de destacar la política de este grupo de iniciar tratamiento antibiótico precozmente en pacientes con un curso severo de pancreatitis aguda, cuando se cumplen los siguientes criterios: *desarrollo de sepsis de novo o síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, fallo de novo de dos o más sistemas orgánicos, infección comprobada pancreática o extrapancreática, y un aumento de la proteína C reactiva en combinación con evidencia de infección pancreática o extrapancreática.* Esta estrategia de tratamiento antibiótico "a la demanda" evita los inconvenientes citados de la profilaxis universal, y además se ha demostrado efectiva en términos de costos de tratamiento.

P. Dellinger y col., por su parte, realizaron un estudio internacional de tratamiento precoz con meropenem en la pancreatitis aguda necrotizante severa, en comparación con placebo. El estudio, que incluyó el mayor número de pacientes con pancreatitis necrotizante severa verificada hasta la actualidad, no demostró una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos en cuanto a infección pancreática o peripancreática, mortalidad, los resultados combinados de infección o mortalidad, o el requerimiento de intervención quirúrgica, y no soporta el empleo precoz de antimicrobianos profilácticos en esta población de pacientes.

Un concepto reciente se relaciona con el empleo de la descontaminación selectiva intestinal. Aceptando que el aparato digestivo es la fuente de la infección en la pancreatitis, la reducción de la flora intestinal podría ser beneficiosa para prevenir la infección pancreática. En tal sentido, si bien existen algunos estudios experimentales y clínicos que avalan su empleo en la pancreatitis aguda (Luiten y col.), el empleo de la descontaminación selectiva en estas circunstancias no ha logrado aceptación.

En función de los resultados anteriores, la Reunión de Consenso de Nueva York no recomienda el empleo rutinario de antibacterianos o antifúngicos sistémicos profilácticos en pacientes con pancreatitis necrotizante a la luz de las evidencias no concluyentes y de la dividida opinión de los expertos. Grupos especiales de pacientes que se podrían beneficiar del tratamiento profiláctico deben ser identificados por investigaciones subsecuentes. En la Reunión tampoco se recomienda el empleo rutinario de la descontaminación selectiva del tracto digestivo para el manejo de la pancreatitis necrotizante.

A partir del quinto día del comienzo de una pancreatitis aguda, si existen elementos en favor de un proceso infeccioso (fiebre, escalofríos, leucocitosis) es necesario establecer si la necrosis pancreática está o no infectada. El estado bacteriológico del páncreas debe ser determinado por una punción guiada bajo tomografía de los tejidos pancreáticos o peripancreáticos.

En presencia de necrosis infectada, el tratamiento antibiótico solo difícilmente podrá controlar el proceso, siendo recomendable recurrir al tratamiento quirúrgico. La justifi-

cación de esta metodología se basa en varios factores. Los compuestos tóxicos bacterianos liberados desde el área de necrosis en la circulación son la causa de sepsis y contribuyen a la falla pluriparenquimatosa, por lo que la remoción del foco séptico es necesaria para prevenir y terminar este círculo vicioso. En adición, la remoción de los restos infectados puede prevenir complicaciones tardías tales como los abscesos pancreáticos.

La infección pancreática establecida constituye una de las infecciones más difíciles de controlar, en parte debido a que el huésped ya ha experimentado un insulto, el de la pancreatitis severa, y en parte debido a que la flora microbiana presente será más resistente. Para estas infecciones, que se producen en pacientes con tratamiento antibiótico previo, existe una gran probabilidad de que se presenten organismos resistentes. El agente exacto a utilizar dependerá de la experiencia individual con la infección nosocomial. En este sentido es particularmente importante contar con cultivos adecuados y estudios de sensibilidad.

La recomendación habitual de tratamiento de la necrosis infectada es la cirugía inmediata, debido a que se asume que el manejo no operatorio en general no es efectivo. Runzi y col., sin embargo, han presentado recientemente un informe sobre el empleo efectivo de medidas de sostén con la adaptación antibiótica específica en función de los gérmenes aislados de la punción de la zona de necrosis, con resultados favorables, reservando la cirugía para los casos que no responden a esta actitud terapéutica. Lee y col., por su parte, han realizado una propuesta de tratamiento mínimamente invasivo de la necrosis infectada cuando esta ocurre muy precozmente en el curso de la pancreatitis aguda, que incluye el drenaje percutáneo o el drenaje endoscópico seguido por una vigorosa irrigación, reservando la cirugía sólo para los casos en que no se obtiene mejoría clínica con este tratamiento.

Empleo de antiácidos. La hemorragia digestiva alta por úlceras agudas es una complicación frecuente en pacientes con pancreatitis aguda grave. La incidencia de tales hemorragias puede ser reducida manteniendo el pH gástrico por encima de 4 con antiácidos y bloqueantes H_2 .

SopORTE nutricional. La inflamación pancreática genera una respuesta primaria de estrés que se asocia con un aumento del gasto energético, catabolismo proteico, mala asimilación de los nutrientes, disrupción del metabolismo de los substratos, y reducción de la ingesta de nutrientes exógenos. Todo ello deteriora el estado nutricional y la respuesta inmune. Estos procesos pueden ser agravados por la pérdida de la integridad de la mucosa intestinal, que genera una respuesta secundaria, pudiendo facilitar la translocación bacteriana y convirtiéndose en el motor de la respuesta inflamatoria sistémica y de la falla pluriparenquimatosa.

La gravedad de la enfermedad es el aspecto fundamental que determina la necesidad y el tipo de soporte nutricional en la pancreatitis. Los pacientes con pancreatitis severa (Ranson ≥ 3 , APACHE ≥ 10 , evidencia de falla orgánica múltiple, y presencia de necrosis en la TAC dinámica), requieren un soporte nutricional agresivo y tienen pocas posibilidades de restablecer su ingreso oral antes de los 7-10 días de enfermedad. El obtener un acceso digestivo y comenzar la nutrición enteral dentro de las 48-72 horas del inicio de la enfermedad a los fines de mantener la integridad del intestino es muy importante, habiéndose demostrado que la ruta de soporte nutricional afecta la evolución clínica en este grupo de pacientes.

La falta de nutrición enteral produce la atrofia de la mu-

cosa gastrointestinal, sobrecrecimiento bacteriano, aumento de la permeabilidad intestinal, y traslocación de bacterias o sus productos a la circulación. La nutrición parenteral total puede promover la traslocación bacteriana en pacientes con pancreatitis. En modelos experimentales de pancreatitis, la nutrición enteral, en comparación con la nutrición parenteral total, reduce la endotoxemia sistémica, la traslocación bacteriana, y el recuento de colonias bacterianas en los ganglios linfáticos mesentéricos, el páncreas y el pulmón. La nutrición enteral, por otra parte, podría proveer una mejor respuesta genética al desafío infeccioso.

Existen cada vez más informes sobre el empleo de la nutrición enteral en la pancreatitis aguda, en contra del dogma impuesto sobre la necesidad de nutrición parenteral en esta patología. Cuando se utiliza nutrición enteral, se sugiere que la misma se administre en forma distal al ligamento de Treitz, para evitar los efectos estimulantes de la secreción pancreática de las enzimas que se liberan por arriba del mismo. Existen estudios comparativos de nutrición enteral versus nutrición parenteral en la pancreatitis aguda grave, que demuestran que la nutrición enteral es bien tolerada, no presentando efectos adversos en el curso de la enfermedad. Estudios recientes, incluso, han sugerido que la nutrición enteral en el yeyuno en pacientes con pancreatitis aguda es útil para moderar la respuesta inflamatoria y posiblemente séptica, en especial en los casos severos. Un estudio experimental en animales de Kotani y col. comprobó que la nutrición enteral atenúa el sobrecrecimiento bacteriano cecal, mantiene la integridad de la mucosa intestinal y la permeabilidad, y mantiene la respuesta inmune del huésped; pero comparada con la nutrición parenteral, no mejora el pronóstico final.

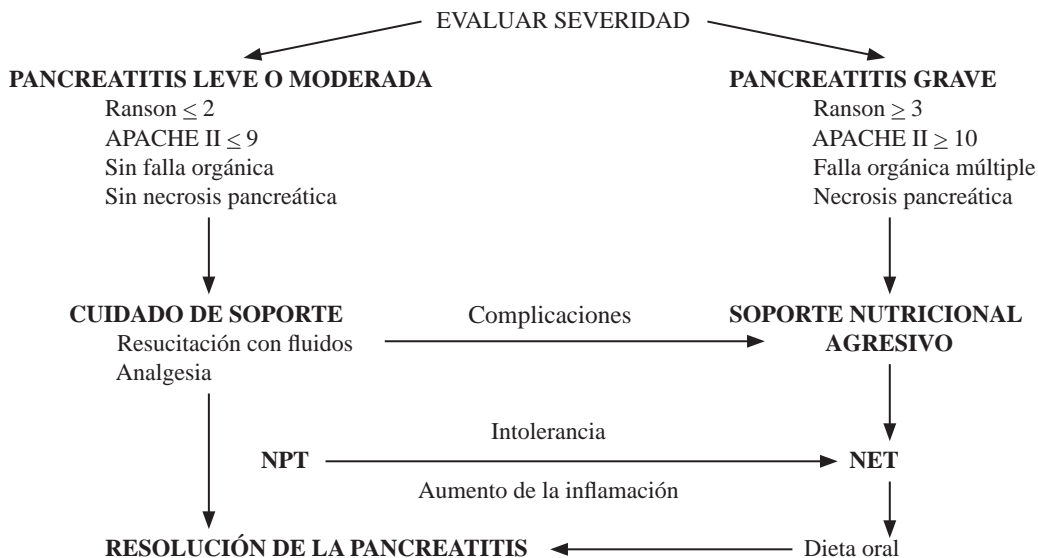
El acceso enteral se logra más fácilmente por radioscopia o mediante técnica endoscópica, debiendo hacerse avanzar la sonda de alimentación más allá del ligamento de Treitz. Si el paciente es intervenido quirúrgicamente, se deberá dejar una yeyunostomía. Eatock y col. recientemente han comprobado que la alimentación nasogástrica es tolerable y aparentemente no exacerba la pancreatitis, informando niveles similares de proteína C reactiva y escores de dolor luego de la introducción de nutrición nasogástrica en comparación con la nasoyeyunal.

En la Fig. 50/19 se indican las recomendaciones actuales sobre el manejo nutricional en la pancreatitis aguda grave.

Se debe tener presente que el gasto energético en reposo de estos enfermos está aumentado. Según Grant, al GMB calculado por la fórmula de Harris-Benedict se le debe añadir hasta un 30-40% como suplemento calórico.

Los hidratos de carbono, aunque son la fuente calórica ideal, en esta enfermedad deben ser utilizados con control estricto. Su metabolización está alterada, tal como ocurre en la sepsis. Se recomienda no utilizar un aporte de glucosa mayor de 5 mg/kg/min, ya que por encima de este nivel se puede producir hiperglucemia no controlable o desviación del metabolismo de la glucosa hacia la lipogénesis. En los pacientes críticos con pancreatitis aguda grave, y en particular en aquellos que reciben nutrición parenteral, se deben utilizar protocolos que involucren un estricto control de la glucemia.

Mucho se ha discutido el empleo de lípidos en la nutrición de pacientes con pancreatitis aguda. Actualmente, su uso es cada vez más aceptado, sobre la base de que disminuyen la secreción gástrica y pancreática, permiten disminuir la cantidad de glucosa, y en dosis que no superan los 2 g/kg/día, no producen efectos secundarios clínicos ni bioquímicos.



NPT: nutrición parenteral total

NET: nutrición enteral

Fig. 50/19. Relación entre los hallazgos tomográficos y la morbimortalidad en la pancreatitis aguda.

Su empleo, sin embargo, es desaconsejable en la pancreatitis dislipidémica. La administración de lípidos debe suspenderse si se constatan valores de triglicéridos en la sangre superiores a los 1.000 mg/dl.

Para conseguir un correcto balance nitrogenado, es necesario un aporte de aminoácidos elevado, dado el hipermetabolismo presente. Se debe recurrir a una relación calorías no proteicas:gramos de nitrógeno muy baja (100:1). En caso de utilizarse nutrición parenteral, la misma deberá ser enriquecida con glutamina para evitar el deterioro metabólico intestinal.

A partir de la resolución del ileo, se deberá instalar una nutrición enteral elemental, la cual se mantendrá hasta resolver totalmente la inflamación pancreática. En este momento puede iniciarse una dieta oral exenta de grasas, hasta la normalización total, con control ante el posible rebrote de manifestaciones clínicas.

Lavado peritoneal. Ha sido recomendado para el tratamiento de las formas graves de pancreatitis aguda sobre la base de estudios experimentales y clínicos. El empleo del lavado peritoneal encuentra su justificación en las características del exudado peritoneal que complica frecuente y precozmente las formas necrohemorrágicas de pancreatitis aguda. El beneficio del lavado peritoneal está asociado a la eliminación de una serie de sustancias tóxicas, como histamina, bradiquinina, prostaglandinas, enzimas proteolíticas y sustancias capaces de aumentar la permeabilidad vascular, y que al ser reabsorbidas en la circulación pueden generar manifestaciones sistémicas graves.

El lavado peritoneal es útil cuando existe evidencia temprana de pérdida significativa de volumen plasmático, hipotensión, pulso mayor de 140 por minuto o deterioro clínico evidente. El lavado debe ser instituido dentro de las 24 horas del inicio de la enfermedad.

El lavado se realiza a través de un catéter de diálisis insertado por vía percutánea. En cada pasaje se utilizan uno o dos litros de dializado. El fluido no necesita equilibrarse como en la diálisis peritoneal, y debe ser evacuado inmediatamente. Los dos problemas secundarios descritos con el lavado peritoneal son la insuficiencia respiratoria secundaria a la distensión abdominal con elevación diafragmática y las

alteraciones del metabolismo de la glucosa.

La experiencia inicial de Ranson utilizando el lavado peritoneal durante dos a cuatro días en pacientes con pancreatitis aguda grave demostró una mejoría dramática en las funciones cardiovascular y respiratoria. Ello se asoció con una reducción en la mortalidad temprana de la enfermedad. Sin embargo, la mortalidad hospitalaria total se redujo muy escasamente. Esto se debe a que el lavado no modifica la frecuencia ni la mortalidad de la infección tardía de los tejidos pancreático y peripancreático desvitalizados. En una experiencia ulterior, sin embargo, el mismo autor logró disminuir en forma significativa la incidencia de sepsis tardía mediante el empleo del lavado peritoneal durante un tiempo prolongado, mayor de siete días. Se desconoce el mecanismo de este efecto beneficioso.

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico es una eventualidad necesaria en muchos pacientes con pancreatitis aguda grave (Tabla 50/10). Las medidas operativas que han sido propuestas pueden ser clasificadas en varias categorías, como se indica en la Tabla 50/11.

Operaciones sobre la vía biliar. En nuestro medio, Acosta ha propuesto la cirugía precoz, dentro de las 48 horas del inicio de la enfermedad, para el tratamiento de la obstrucción biliar persistente en enfermos con pancreatitis aguda. Ranson y Welch, por su parte, son partidarios de la cirugía diferida en estas condiciones, ya que, según ellos, el riesgo de la cirugía precoz es muy elevado en pacientes con pancreatitis aguda grave.

El estudio de Kelly y Wagner, confirma la idea de que la cirugía inmediata o temprana agrava el compromiso cardiovascular, respiratorio y renal de la pancreatitis grave, y que por lo tanto, no debería ser indicada. Por el contrario, en los enfermos estables la cirugía no agrava la pancreatitis a menos que se realicen procedimientos sobre el páncreas o maniobras excesivas a nivel de la papila.

Esfinterotomía endoscópica. La colangiopancreatografía endoscópica retrógrada (ERCP) con o sin esfinterotomía ha sido propuesta como una terapéutica adecuada y posible de ser realizada en las primeras horas que siguen a una

Tabla 50/10. Indicaciones de cirugía en la pancreatitis aguda grave.

Aceptadas	Controvertidas
Diagnóstico diferencial	>50% de necrosis
Obstrucción biliar persistente	Necrosis pancreática estéril
Necrosis pancreática infectada	Imposibilidad de restablecer la alimentación
Absceso pancreático	Deterioro del estado clínico
Pseudoquiste agudo > 5 cm de diámetro	Falla pluriparenquimatosa
Síndrome compartimental abdominal	

pancreatitis aguda. La misma puede ser realizada en forma segura por endoscopistas entrenados en el 90% de los casos de pancreatitis biliar. Cuanto más pronto se realice, más frecuentemente se hallarán cálculos impactados. Cuando se encuentra un cálculo impactado y se puede efectuar una esfinterotomía con extracción del mismo, se constata una rápida mejoría clínica. En los pacientes con un cálculo impactado, ictericia creciente y sepsis, la descompresión de urgencia es de gran beneficio. En estos casos se debe admitir que existe una colangitis concomitante, y el tratamiento de ésta es lo que explica los beneficios de la técnica.

Neoptolemos ha publicado un estudio randomizado de 121 pacientes con pancreatitis biliar, en los cuales se evaluó la esfinterotomía endoscópica dentro de las 72 horas del inicio de los síntomas, en relación con el tratamiento convencional. En pacientes con pancreatitis leve a moderada, no se encontraron diferencias entre los dos grupos de tratamiento en relación a las complicaciones y al tiempo de internación. En contraste, en los pacientes con pancreatitis severa que fueron sometidos a una esfinterotomía de urgencia se constató una menor incidencia de complicaciones (24% vs 61%), una menor estadía en el hospital (9,5 vs 17 días) y un menor número de muertes (1 vs 5).

En un estudio similar al precedente, Fan S. y col. estudiaron 195 pacientes con pancreatitis aguda que fueron asignados al azar a uno de dos grupos. Noventa y siete pacientes fueron sometidos a ERCP con papilotomía endoscópica dentro de las 24 horas de la admisión, y 98 pacientes recibieron tratamiento conservador y ERCP con o sin papilotomía selectiva sólo si se producía un deterioro clínico. Comprobaron que la ERCP con o sin papilotomía resultó en una reducción de la sepsis biliar en comparación con el tratamiento conservador. Se produjeron complicaciones en el 18% de los pacientes sometidos a ERCP de emergencia y en el 29% de los asignados a tratamiento conservador, con una mortalidad total del 5 y 9%, respectivamente. Estudios recientes de Folsch y Nowak han reproducido los resultados anteriores. En adición, se ha realizado una revisión sistemática que incluye los cuatro estudios anteriores (Sharma y colaboradores).

Acosta y col., compararon la eficacia de la ERCP con o sin esfinterotomía endoscópica versus el tratamiento conservador en un grupo de pacientes con pancreatitis biliar con obstrucción ampular persistente. Los pacientes del primer grupo eran sometidos a ERCP con o sin esfinterotomía dentro de las 48 horas del inicio de los síntomas si la obstrucción persistía por 24 horas o más, mientras que en el grupo control la ERCP era realizada si se consideraba necesaria después de las 48 horas. El estudio demostró que en pacientes con pancreatitis biliar y obstrucción ampular, la limitación de la duración de la obstrucción a no más de 48 horas disminuía la morbilidad.

Los estudios precedentes han demostrado la ventaja de la realización de la esfinterotomía endoscópica con libera-

Tabla 50/11. Medidas quirúrgicas en la pancreatitis aguda.

- | |
|---|
| 1.- Para limitar la gravedad de la inflamación pancreática: <ol style="list-style-type: none"> Cirugía sobre la vía biliar Endoscopia retrógrada con o sin esfinterotomía |
| 2.- Para interrumpir la patogénesis de las complicaciones: <ol style="list-style-type: none"> Resección y drenaje pancreático (necrosis infectada) Lavado peritoneal |
| 3.- Para el tratamiento de las complicaciones: <ol style="list-style-type: none"> Drenaje de abscesos |

ción de los cálculos, realizada entre las 24 y 72 horas de la admisión, en relación con el tratamiento médico exclusivo, en particular en aquellos pacientes cuyos síntomas se consideran severos desde el inicio, de acuerdo con los sistemas pronósticos descritos. La ERCP siempre se debe realizar bajo cobertura antibiótica.

Oria y col., recientemente, han analizado la oportunidad de la realización de la ERCP en pacientes con pancreatitis aguda y obstrucción biliopancreática. Evaluaron 103 pacientes con pancreatitis aguda dentro de las 48 horas del inicio de los síntomas, que presentaban un conducto biliar distal de ≥ 8 mm en combinación con una bilirrubina sérica $\geq 1,2$ mg/dl, los cuales fueron sometidos en forma randomizada a ERCP y papilotomía endoscópica, o tratamiento conservador. *Los pacientes con evidencias clínicas de colangitis aguda fueron excluidos.* En este estudio no se pudo comprobar que la ERCP asociada a papilotomía endoscópica fuera superior al tratamiento conservador en cuanto a reducir la inflamación sistémica o local en pacientes con pancreatitis de origen biliar y obstrucción biliopancreática. Los autores recomiendan que, si se puede excluir en forma segura la colangitis aguda, la intervención endoscópica precoz no debe ser considerada como indicación estándar de tratamiento en estos pacientes.

Las recomendaciones de la Reunión de Consenso relativas al empleo del tratamiento endoscópico de la pancreatitis biliar incluyen:

- En el contexto de una ictericia obstructiva, u otra evidencia de obstrucción aguda de la vía biliar y/o del tracto pancreático y pancreatitis aguda debida a litiasis sospechada o confirmada, se recomienda la realización de una ERCP urgente dentro de las 72 horas del comienzo de los síntomas. Si la ERCP no puede ser realizada, se deben considerar métodos alternativos de drenaje biliar.
- En ausencia de ictericia obstructiva, pero con una pancreatitis aguda grave debida a litiasis sospechada o confirmada, se recomienda la ERCP dentro de las 72 horas del comienzo de los síntomas.

En la Tabla 50/12, por su parte, se establecen las indicaciones sugeridas para ERCP, evaluación ultrasónica (EUS) o colangiografía (MRCP) en pacientes con pancreatitis aguda biliar (Banks y colaboradores).

Tratamiento definitivo de la patología biliar. La incidencia de pancreatitis aguda recurrente en pacientes que superan un episodio de oclusión biliar por cálculo es de 32 a 63%, y es muy recomendable la realización de una cirugía biliar definitiva una vez que el episodio de pancreatitis aguda se ha estabilizado. En la mayoría de los pacientes esto debe realizarse durante la misma hospitalización. La colecistectomía laparoscópica es la técnica recomendable en esta circunstancia.

En la Fig. 50/20 se indica un algoritmo aceptable para el tratamiento de la pancreatitis de origen biliar. Obviamente, la ERCP y la esfinterotomía endoscópica deben ser realizadas

Tabla 50/12. Indicaciones sugeridas para ERCP, EUS y MRCP en pacientes con pancreatitis aguda biliar.

<p>ERCP urgente (preferiblemente dentro de las 24 horas de la admisión):</p> <ul style="list-style-type: none"> Pancreatitis severa con fallo orgánico Sospecha de colangitis
<p>ERCP electiva con esfinterotomía:</p> <ul style="list-style-type: none"> Estudios por imágenes que demuestran cálculo persistente en el conducto biliar Evidencia de obstrucción biliar progresiva (aumento de enzimas de obstrucción biliar) Mal candidato quirúrgico para colecistectomía laparoscópica Fuerte sospecha de cálculo en la vía biliar luego de la colecistectomía
<p>EUS o MRCP para determinar la necesidad de ERCP:</p> <ul style="list-style-type: none"> Falta de mejoría clínica en tiempo para esperar la colecistectomía laparoscópica y colangiografía intraoperatoria Paciente embarazada ERCP de alto riesgo o dificultosa (coagulopatía, alteración de la anatomía quirúrgica) Etiología incierta de la pancreatitis

por un profesional con experiencia en la técnica.

El momento de realización de la colecistectomía depende de la situación clínica. En los casos leves la colecistectomía se debe realizar tan pronto como el paciente se recupere, y preferiblemente durante la misma hospitalización que llevó a la admisión, a fin de prevenir una pancreatitis recurrente. En la pancreatitis aguda severa la colecistectomía se debe realizar tardíamente, cuando el proceso inflamatorio se ha resuelto y el procedimiento se puede realizar fácilmente. Si se desarrollan complicaciones locales, tales como necrosis infectada o pseudoquistes, la colecistectomía se debe realizar cuando se trata quirúrgicamente la complicación.

Nealon y col. han abordado el tema particular del mo-

mento de realización de la colecistectomía en pacientes que sobreviven a un episodio de pancreatitis aguda moderada a severa y que presentan colecciones fluidas peripancreáticas o pseudoquistes. En estos casos, los autores recomiendan demorar la operación hasta la resolución de los pseudoquistes o si estos persisten por más de seis semanas, proceder a su drenaje conjuntamente con la colecistectomía a partir de este momento.

Tratamiento del síndrome compartimental abdominal. Probablemente el avance más importante en el cuidado de la fase precoz de la pancreatitis severa surja del reconocimiento reciente de los efectos sistémicos de la hipertensión abdominal (HTA) que conduce al desarrollo de un síndrome compartimental abdominal (SCA). El tratamiento del SCA en pacientes con pancreatitis aguda severa se basa en el reconocimiento de las causas de aumento de la presión intraabdominal. Si en un examen ecográfico se confirma la presencia de grandes cantidades de ascitis, el primer tratamiento será el drenaje percutáneo del exudado intraperitoneal, lo que se puede asociar con una significativa disminución de la PIA. En muchos casos, sin embargo, el edema visceral es el principal factor que contribuye al desarrollo de SCA, y la laparotomía descompresiva con cierre abdominal temporario con una bolsa de Bogotá o similar constituye la manera más efectiva de disminuir la PIA. En estos casos se recomienda realizar una incisión vertical supra e infraumbilical, sin acceder al retroperitoneo. Si la decompresión es realizada después de la segunda o tercera semana desde el inicio de la enfermedad y existe evidencia de necrosis extensa en la TAC o una infección establecida, se deberá realizar una necrosectomía en conjunto con la laparotomía descompresiva.

Aunque la sobrevivencia informada de pacientes sometidos a decompresión abdominal por un SCA en la pancreatitis aguda severa es baja, la decompresión precoz se asocia con una mejor evolución que la decompresión tardía o la falta de ella.

Debridamiento quirúrgico del páncreas o necrosectomía.

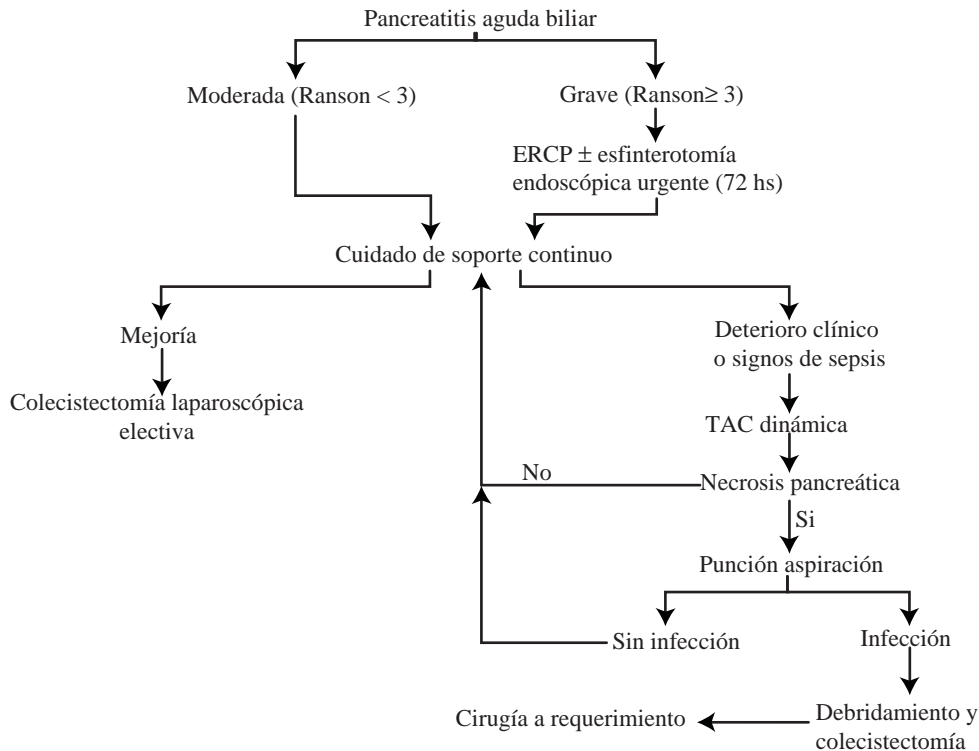


Fig. 50/20. Propuesta de tratamiento de la pancreatitis de origen biliar.

Se admite que aproximadamente el 40% de los pacientes con necrosis pancreática o peripancreática presentan una infección secundaria del área de necrosis. En tal circunstancia, es necesario recurrir a la necrosectomía. Existe un grupo de pacientes que necesitan una laparotomía en ausencia de infección para descomprimir un síndrome compartimental abdominal (SCA) significativo. El SCA se manifiesta clínicamente por aumento de la presión en la vía aérea, disminución del volumen minuto cardíaco, y oliguria o anuria a pesar de un reemplazo de volemia adecuado.

El momento de la intervención quirúrgica en la pancreatitis aguda severa aún es tema de discusión. La tendencia es demorar lo más posible las intervenciones sobre el páncreas, con el objeto de permitir la delimitación de los procesos patológicos. Las intervenciones precoces, en la primera semana de la enfermedad, sólo están indicadas en el pequeño grupo de pacientes con formas fulminantes de pancreatitis condicionantes de síndrome compartimental abdominal, o con contaminación bacteriana comprobada de la necrosis. Cada vez son más los pacientes con necrosis estéril que pueden ser tratados adecuadamente con tratamiento médico intensivo, sin la necesidad de intervención quirúrgica. El riesgo de las operaciones precoces en pacientes con necrosis estéril es convertir la necrosis remanente luego de la necrosectomía inicial en una necrosis infectada por contaminación bacteriana secundaria. La mortalidad operatoria es baja en pacientes con necrosis estéril operados después de la primera semana. Las colecciones pequeñas probablemente se resuelvan de manera espontánea, y las colecciones grandes se operarán en función de la signología y de la evolución tomográfica.

La necrosis pancreática infectada requiere del debridamiento quirúrgico. No existe consenso sobre el momento de la cirugía ni sobre el método particular de tratamiento. Debido a que la distinción y definición entre tejido viable y no viable e infectado y no infectado es dificultosa, el método seleccionado debe permitir la evacuación continua de los restos infectados y del exudado que se forma. El manejo quirúrgico de la necrosis pancreática infectada es altamente dependiente del cirujano y de la institución particular. Al menos tres técnicas comparables han sido estudiadas, todas ellas parecen ser equivalentes en cuanto a la evolución. Sin embargo, las mismas nunca han sido comparadas entre sí. Las estrategias habituales incluyen: 1) necrosectomía combinada con taponamiento abierto; 2) necrosectomía combinada con laparotomías planeadas con lavajes repetidos; y 3) necrosectomía con lavaje continuo cerrado del retroperitoneo a través de gruesos tubos de drenaje.

La mayoría de los cirujanos recomiendan una laparotomía amplia. Se considera que un drenaje adecuado consiste no sólo en la evacuación de las colecciones purulentas, sino sobre todo en la extirpación de los tejidos necróticos peripancreáticos. Es habitual dejar gruesos tubos de drenaje en la zona operatoria para proceder al lavaje continuo durante el posoperatorio. Una observación importante es que el proceso necrótico es dinámico y continuo, pudiendo persistir hasta dos semanas luego del debridamiento inicial. Una segunda exploración es la forma de tratamiento más empleada en la necrosis persistente, aunque si existe localización precisa del foco y las condiciones son favorables, se puede utilizar el abordaje posterior o la vía percutánea.

En casos seleccionados se recomienda dejar el abdomen abierto. Las ventajas del método derivan de no cerrar la pared abdominal y poder realizar curaciones repetidas. Esto puede beneficiar al paciente crítico al disminuir la presión intraabdominal, lo cual favorece las funciones respirato-

ria y renal y mejora la circulación esplácnica. La principal ventaja del método es la evacuación repetida de los tejidos necróticos neoformados que no se eliminan por los tubos de drenaje. Su mayor inconveniente es el riesgo de fistulización intestinal y de hemorragias.

La elevada mortalidad en la necrosis pancreática infectada a pesar de la cirugía ha conducido al desarrollo de varias técnicas mínimamente invasivas, incluyendo procedimientos radiológicos, endoscópicos y laparoscópicos. La razón es minimizar el estrés peri y posoperatorio en pacientes críticamente enfermos con falla multiorgánica. Adicionalmente, estas técnicas pueden ser utilizadas para controlar inicialmente la sepsis y demorar la cirugía hasta que se logre una mejor demarcación del tejido necrótico.

En los últimos años se ha reportado una experiencia creciente con el empleo de procedimientos laparoscópicos para el tratamiento de la necrosis pancreática. El abordaje laparoscópico se puede realizar por distintas vías, incluyendo la transmesocólica, transgástrica, transgastrocólica y retroperitoneal. Antes de completar la operación, se deben colocar gruesos tubos para realizar lavaje posoperatorio, aunque la necesidad exacta de esta medida aún es controvertida.

Recientemente se ha informado sobre la posibilidad del drenaje percutáneo de los abscesos pancreáticos (Freeny y col.). La mayor dificultad del drenaje percutáneo es la imposibilidad de debridar los tejidos necróticos y exponer toda la extensión y las loculaciones de una cavidad laberíntica. En tal sentido, el concepto aceptado es que si bien los abscesos son susceptibles del drenaje percutáneo, rara vez es posible obtener resultados satisfactorios en presencia de una necrosis infectada.

Gambiez y col. han propuesto una vía de acceso retroperitoneal de las colecciones necróticas retroperitoneales, lo cual evitaría la apertura de la cavidad abdominal. La técnica no es excluyente, y puede combinarse secundariamente con una laparotomía si es necesario. La indicación preferencial de este método es la presencia de colecciones heterogéneas de necrosis con contaminación bacteriana. Castellanos y col., por su parte, han utilizado la técnica combinada con la retroperitoneoscopia para el tratamiento y el control evolutivo de la necrosis pancreática infectada.

En la Reunión de Consenso precitada (Nathens y col.) se establecieron recomendaciones con respecto al tratamiento de la necrosis pancreática estéril. Varias series de casos describen el curso de pacientes con pancreatitis aguda severa y necrosis estéril tratados sin debridamiento. A partir de estos datos, es claro que los pacientes sin evidencias de infección pancreática pueden ser manejados sin cirugía con baja incidencia de morbilidad y mortalidad, aun en la etapa de disfunción orgánica. El deterioro clínico no es necesariamente una indicación para el debridamiento quirúrgico. El riesgo significativo de injuria intestinal iatrogénica, hemorragia, y abdomen abierto, y de infección de la necrosis pancreática estéril debe ser cuidadosamente considerado cuando se plantea esta posibilidad. Una excepción sería el paciente con imposibilidad de retomar la alimentación enteral, por agravamiento y dolor persistente, en cuyo caso puede ser imprescindible el debridamiento del área de necrosis. El manejo de estos pacientes es complejo, y lo ideal es que sea realizado por un equipo multidisciplinario en un centro con experiencia en todas las especialidades involucradas en el tratamiento de la patología pancreática.

BIBLIOGRAFÍA

Acosta J., Katkhouda N., Debian K.: Early ductal decompression versus con-

- servative management for gallstone pancreatitis with ampullary obstruction. A prospective randomized clinical trial. *Ann Surg* 243:33-2006
- Advanitakis M., Delhaye M., Maertelaere V.: Computed tomography and magnetic resonance imaging in the assessment of acute pancreatitis. *Gastroenterology* 126:715-2004
- Ammori B.: Role of the gut in the course of severe acute pancreatitis. *Pancreas* 26:122-2003
- Arnell T., Virgilio C., Chang L.: Admission factors can predict the need for ICU monitoring in gallstone pancreatitis. *American Surgeon* 62:815-1996
- Baker C., Toan Huynh : Acute pancreatitis: surgical management. *Crit Care Clin* 11:311-1995
- Balthazar E.: Staging of acute pancreatitis. *Radiol Clin N Am* 40:1199-2002
- Balthazar E.: Complications of acute pancreatitis. Clinical and CT evaluation. *Radiol Clin N Am* 40:1211-2002
- Balthazar E.: Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation. *Radiology* 223:603-2002
- Bank S., Singh P., Pooran N.: Evaluation of factors that have reduced mortality from acute pancreatitis over the past 20 years. *J Clin Gastroenterol* 35:50-2002
- Banks P., Freeman M., and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology: Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 101:2379-2006
- Baril N., Ralls P., Wren S.: Does an infected peripancreatic fluid collection or abscess mandate operation? *Ann Surg* 231:361-2000
- Baron T., Morgan D.: Acute necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med* 340:1412-1999
- Baxter J., Imrie C., McKay C.: Acute pancreatitis and octreotide. *Lancet* 338-1991
- Beger H., Rau B., Mayer J.: Natural course of acute pancreatitis. *World J Surg* 21:130-1997
- Berzin T., Mortelet K., Banks P.: The management of suspected pancreatic sepsis. *Gastroenterol Clin N Am* 35:393-2006
- Besselink M., van Santvoort H., Bollen T.: Describing computed tomography findings in acute necrotizing pancreatitis with the Atlanta Classification. An interobserver agreement study. *Pancreas* 33:331-2006
- Blomey S., Osborne H.: The early identification of patients with gallstone associated pancreatitis using clinical and biochemical factors only. *Ann Surg* 198:574-1983
- Bradley E. (III): A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis. Atlanta. *Arch Surg* 128:586-1993
- British Society of Gastroenterology: United Kingdom guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut* 42 (Suppl 2):S1-1998
- Buchler M., Gloor B., Muller Ch.: Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infection. *Ann Surg* 232:619-2000
- Burns G., Bank S.: Disorders of the pancreas: current issues in diagnosis and management. Mc Graw-Hill Inc New York 1992
- Buter A., Imrie C., Carter C.: Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis. *Br J Surg* 89:298-2002
- Carballo Alvarez F.: Somatostatina en el tratamiento de la pancreatitis aguda humana: meta análisis. *Acta Chir Cataloniae* 12: 119-1991
- Carr Locke D.: Role of endoscopy in gallstone pancreatitis. *Amer J Surg* 165:519-1993
- Castellanos G., Piñero A., Serrano A.: Infected pancreatic necrosis: translumbar approach and management with retroperitoneoscopy. *Arch Surg* 137:1060-2002
- Cheung Chan Y., Leung P.: Acute pancreatitis. Animal models and recent advances in basic research. *Pancreas* 34:1-2007
- Club del Páncreas Argentina: Reunión de Consenso sobre Pancreatitis Aguda. Buenos Aires, 1998
- Cooper S., Slivka A.: Incidence, risk factors, and prevention of post-ERCP pancreatitis. *Gastroenterol Clin N Am* 36:259-2007
- Dassopoulos T., Ehrenpreis E.: Acute pancreatitis in HIV-infected patients: a review. *Amer J Med* 107:78-1999
- Dellinger P., Tellado J., Soto N.: Early antibiotic treatment for severe acute necrotizing pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Surg* 245:674-2007
- Deziel D., Doolas A.: Pancreatic abscess and pancreatic necrosis: Current concepts and controversies. *Problems in General Surg* 7:415-1990
- De Waele J., Vogelaers D., Blot S.: Fungal infections in patients with severe acute pancreatitis and the use of prophylactic therapy. *Clin Infect Dis* 37:208-2003
- De Waele J., Blot S., Colardyn F.: Bloodstream infections after surgery for severe acute pancreatitis. *Pancreas* 28:391-2004
- De Waele J., Hoste E., Blot S.: Intra-abdominal hypertension in patients with severe acute pancreatitis. *Critical Care* 9:R452 (DOI 10.1186/cc3754)-2005
- De Waele J., Delrue L., Hoste E.: Extrapancreatic inflammation on abdominal computed tomography as an early predictor of disease severity in acute pancreatitis. *Pancreas* 34:185-2007
- Diehl A., Holleman D., Chapman J.: Gallstone size and risk of pancreatitis. *Arch Intern Med* 157:1674-1997
- Doglietto G., Gui D., Pacelli F.: Open vs closed treatment of secondary pancreatic infection. *Arch Surg* 129:689-1994
- Eatock F., Chong P., Menezes N.: Nasogastric feeding is a safe and practical alternative feeding in severe acute pancreatitis: a randomized controlled trial. *Pancreatology* 1:A149-2001
- Eckerwall G., Axelsson J., Andersson R.: Early nasogastric feeding in predicted severe acute pancreatitis. A clinical, randomized study. *Ann Surg* 244:959-2006
- Fan S.T., Lai E., Mok F.: Early treatment of acute biliary pancreatitis by endoscopic papillotomy. *N Engl J Med* 328:228-1993
- Ferguson C., Bradley E.: Can markers for pancreatic necrosis be used as indicators for surgery? *Amer J of Surg* 160:459-1990
- Fernandez Cruz L., Navarro S., Valderrama R.: Acute necrotizing pancreatitis: a multicenter study. *Hepatogastroenterology* 41:185-1994
- Fernandez Cruz L., Navarro S.: Late outcome after acute pancreatitis. *World J Surg* 21:169-1997
- Fiedler F., Jauernig G., Keim V.: Octreotide treatment in patients with necrotizing pancreatitis and pulmonary failure. *Intensive Care Med* 22:909-1996
- Foitzik T., Fernandez C., Ferraro M.: Pathogenesis and prevention of early pancreatic infection in experimental acute necrotizing pancreatitis. *Ann Surg* 222:179-1995
- Folsch U., Nitsche R., Ludtke R.: Early ERCP and papillotomy compared with conservative treatment for acute biliary pancreatitis. *N Engl J Med* 336:237-1997
- Forsmark C., Toskes P.: Acute pancreatitis: medical management. *Crit Care Clin* 11:311-1995
- Forsmark C., Baillie J.: AGA Institute technical review on acute pancreatitis. *Gastroenterology* 132:2022-2007
- Gocmen E., Kilic Y., Yoldas O.: Comparison and validation of scoring systems in a cohort of patients treated for biliary acute pancreatitis. *Pancreas* 34:66-2007
- Gotzinger P., Sutner T., Kriwanek S.: Surgical treatment for severe acute pancreatitis: extent and surgical control of necrosis determine outcome. *World J Surg* 26:474-2002
- Granger J., Remick D.: Acute pancreatitis: models, markers, and mediators. *Shock* 24:(Suppl 1) 45-2005
- Harrison D., D'Amico G., Singer M.: Case mix, outcome, and activity for admissions to UK critical care units with severe acute pancreatitis: a secondary analysis of the ICNARC Case Mix Programme Database. *Critical Care* 11:S1 (doi:10.1186/cc5682) 2007
- Harrison D., D'Amico G., Singer M.: The Pancreatitis Outcome Prediction (POP) Score: A new prognostic index for patients with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med* 35:1703-2007
- Heinrich S., Schafer M., Rousson V.: Evidence-based treatment of acute pancreatitis. A look at established paradigms. *Ann Surg* 243:154-2006

- Hughes S., Papachristou G., Federle M.: Necrotizing pancreatitis. *Gastroenterol Clin N Am* 36:313-2007
- Isenmann R., Schwarz M., Rau B.: Characteristics of infection with *Candida* species in patients with necrotizing pancreatitis. *World J Surg* 25:372-2002
- Isenmann R., and the German Antibiotics in Severe Acute Pancreatitis (ASAP) Study Group: Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled, double-blind trial. *Gastroenterology* 126:997-2004
- Johnson C., Abu-Hilal M.: Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. *Gut* 53:1340-2004
- Kotani J., Usami M., Nomura H.: Enteral nutrition prevents bacterial translocation but does not improve survival during acute pancreatitis. *Arch Surg* 134:287-1999
- Lankisch P., Lerch M.: The role of antibiotic prophylaxis in the treatment of acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 40:149-2006
- Latifi R., McIntosh J., Dudrick S.: Nutritional management of acute and chronic pancreatitis. *Surg Clin North Amer* 71:579-1991
- Leach S., Gorelick F.: New perspectives on acute pancreatitis. *Scand J of Gastroent* 27:S1992-29-1992
- Lee Y., Kwak K., Park J.: The efficacy of nonsurgical treatment of infected pancreatic necrosis. *Pancreas* 34:399-2007
- Leppaniemi A., Kempainen E.: Recent advances in the surgical management of necrotizing pancreatitis *Curr Opin Crit Care* 11:349-2005
- Leppaniemi A., Kirkpatrick A., Salazar A.: Miscellaneous conditions and ACS: severe acute pancreatitis. En *Abdominal Compartment Syndrome*, edited by Rao Ivatury, Michael Cheatham, Manu Malbrain and Michael Sugrue. *Eurekah.com*. 2005
- Lipsett P.: Severe acute pancreatitis. En *11th Critical Care Refresher*. Society of Critical Care Medicine. Orlando, Florida, 2007
- Luiten E., Hop W., Lange J.: Differential prognosis of Gram negative versus Gram positive infected and sterile pancreatic necrosis: results of a randomized trial in patients with severe acute pancreatitis treated with adjuvant selective decontamination. *Clin Infect Dis* 25:811-1997
- Luiten E., Hop W., Endtz H.: Prognostic importance of gram-negative intestinal colonization preceding pancreatic infection in severe acute pancreatitis. *Intensive Care Med* 24:438-1998
- Malcynski J., Iwanow I.: Severe pancreatitis: determinants of mortality in a tertiary referral center. *Arch Surg* 131:242-1996
- Manes G., Rabitti P., Menchise A.: Prophylaxis with meropenem of septic complications in acute pancreatitis. *Pancreas* 27:e79-2003
- Maravi Poma E., Gener J., Alvarez Lerma F.: Early antibiotic treatment of septic complications in severe acute necrotizing pancreatitis. *Intensive Care Med* 29:1974-2003
- Marik P., Zaloga G.: Meta-analysis of parenteral nutrition versus enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *BMJ*, doi:10.1136/bmj.38118.593900.55 (published 2 June 2004)
- Marshall J.: Acute pancreatitis: a review with an emphasis on new developments. *Arch Intern Med* 153:1185-1993
- McClave S., Spain D., Snider H.: Nutritional support in acute and chronic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Amer* 27:421-1998
- McClave S., Snider H.: The gut in nutritional management of acute pancreatitis. *Clin Perspectives in Gastroenterol* 86: March/April 1999
- McClave S.: Nutrition support in acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin N Am* 36:65-2007
- Medich D., Lee T., Melhem M.: Pathogenesis of pancreatic sepsis. *Amer J of Surg* 165:46-1993
- Meyer P., Clavie P., Robert J.: Role of imaging technics in the classification of acute pancreatitis. *Dig Dis* 10:330-1992
- Mizuguchi T., Mukaiya M., Imaizumi H.: Successful management of severe acute pancreatitis with multiple organ failure. *Pancreas* 28:211-2004
- Murray B., Carter R., Imrie C.: Diclofenac reduces the incidence of acute pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastroenterology* 124:1786-2003
- Nagar A., Gorelick S.: Acute pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 20:439-2004
- Nathens A., Curtis J., Beale R.: Management of the critically ill patient with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med* 32:2524-2004
- Nealon W., Bawduniak J., Walser E.: Appropriate timing of cholecystectomy in patients who present with moderate to severe gallstone-associated acute pancreatitis with peripancreatic fluid collections. *Ann Surg* 239:741-2004
- Niederer C., Hippenstiel J.: Conservative management of acute pancreatitis: complications and outcome in a community-based hospital. *Pancreas* 32:67-2006
- O'Keefe S., Sharma S.: Nutrition support in severe pancreatitis. *Gastroenterol Clin N Am* 36:297-2007
- Oria A., Cimmino D., Ocampo C.: Early endoscopic intervention versus early conservative management in patients with acute gallstone pancreatitis and biliopancreatic obstruction. A randomized clinical trial. *Ann Surg* 245:10-2007
- Pandol S., Saluja A., Imrie C.: Acute pancreatitis: bench to the bedside. *Gastroenterology* 132:1127-2007
- Papachristou G., Clermont G., Sharma A.: Risk and markers of severe acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin N Am* 36:277-2007
- Pezzilli R., Fantini L., Morselli Labate A.: New approaches for the treatment of acute pancreatitis. *J Pancreas* 7:79-2006
- Riche F., Cholley B., Laisne M.: Inflammatory cytokines, C reactive protein, and procalcitonin as early predictors of necrosis infection in acute necrotizing pancreatitis. *Surgery* 133:257-2003
- Rivers E., Nguyen B., Havstad S.: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345:1368-2001
- Runzi M., Niebel W., Goebell H.: Severe acute pancreatitis: nonsurgical treatment of infected necroses. *Pancreas* 30:195-2005
- Sainio V., Kempainen E., Puolakkainen P.: Early antibiotic treatment in acute necrotising pancreatitis. *Lancet* 346:663-1995
- Santhi Swarrop V., Chari S., Clain J.: Severe acute pancreatitis. *JAMA* 291:2865-2004
- Saokar A., Rabinowitz C., Sahani D.: Cross sectional imaging in acute pancreatitis. *Radiol Clin N Am* doi:10.1016/j.rcl.04.002-2007
- Shanmugam N., Isenmann R., Barkin J.: Pancreatic fungal infection. *Pancreas* 27:133-2003
- Sharma V., Howden C.: Prophylactic antibiotic administration reduces sepsis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreas* 22:28-2001
- Simchuk E., Traverso W., Nukui Y.: Computed tomography severity index is a predictor of outcomes for severe pancreatitis. *Am J Surg* 179:352-2000
- Solomkin J., Umansky K.: Intraabdominal sepsis: newer interventional and antimicrobial therapies for infected necrotizing pancreatitis. *Curr Opin Crit Care* 9:424-2003
- Tao H., Zhang J., Zou S.: Clinical characteristics and management of patients with early acute severe pancreatitis. Experience from a medical center in China. *World J Gastroenterol* 10:919-2004
- Turner M.: The role of US and CT in pancreatitis. *Gastrointestinal Endosc* 56(Suppl)S241-2002
- Ueda T., Takeyama Y., Yasuda T.: Simple scoring system for the prediction of the prognosis of severe acute pancreatitis. *Surgery* 141:51-2007
- UK Working Party on Acute Pancreatitis: UK guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut* 54:(Suppl III):iii1, doi:10.1136-2005
- Vitale G.: Early management of acute gallstone pancreatitis. *Ann Surg* 245:18-2007
- Warshaw A.: Pancreatic necrosis: to debride or not to debride: that is the question. *Ann Surg* 232:627-2000
- Weber C., Adler G.: Acute pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 19:447-2003
- Werner J., Feuerbach S., Uhl W.: Management of acute pancreatitis: from surgery to interventional intensive care. *Gut* 54:426-2005

- Whitcomb D.: Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 354:2142-2006
- Yadav D., Agarwal N., Pitchumoni C.: A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis. *Amer J Gastroent* 97:1309-2002
- Yadav D., Pitchumoni C.: Issues in hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 36:54-2003
- Yadav D., Lowenfels A.: Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis. *Pancreas* 33:323-2006
- Yousaf M., McCallion K., Diamond T.: Management of severe acute pancreatitis. *Brit J Surg* 90:407-2003

CAPÍTULO 51

Patología crítica de la vía biliar

DRES. CARLOS LOVESIO Y JORGE GALMES

Las enfermedades del árbol biliar, incluyendo la colecistitis aguda (litiásica y alitiásica), la colangitis séptica, la pancreatitis biliar y las complicaciones de la cirugía convencional y laparoscópica, pueden presentarse en forma aguda, están asociadas con una significativa morbilidad y mortalidad, y con frecuencia requieren la asistencia en terapia intensiva. Muchas de estas condiciones surgen como complicación de la enfermedad litiásica, y tradicionalmente la conducta terapéutica ha sido la quirúrgica. En años recientes, las técnicas videolaparoscópicas, la endoscopia y el manejo radiológico intervencionista han emergido como opciones para el tratamiento de estos problemas. En el presente capítulo se analizarán las patologías biliares, y en un capítulo individual la pancreatitis aguda grave.

COLECISTITIS AGUDA

La colecistitis aguda resulta de la obstrucción del conducto cístico, y se asocia con la enfermedad litiásica en más del 90% de los pacientes. La obstrucción del cístico produce un aumento de la presión intraluminal en la vesícula, que conjuntamente con la bilis supersaturada de colesterol desencadena una respuesta inflamatoria aguda. El trauma causado por los cálculos estimula la síntesis de prostaglandinas, que median la respuesta inflamatoria. Secundariamente, y en el 20% de los casos, se produce una infección bacteriana con organismos entéricos.

El diagnóstico de la colecistitis generalmente es obvio en pacientes que se presentan con dolor epigástrico o en el hipocondrio derecho, fiebre, náuseas, vómitos y signos de peritonitis localizada. Los síntomas clínicos iniciales son los del cólico biliar. Si el cálculo se desplaza del conducto cístico, ya sea hacia la vesícula o hacia el colédoco, los síntomas agudos retrogradan. Se debe tener en cuenta que en ancianos, pacientes debilitados y en algunos pacientes críticos, los signos y síntomas pueden ser generales, incluyendo manifestaciones de sepsis y trastornos del sensorio, sin signos locales destacables.

Los estudios de laboratorio revelan leucocitosis y una elevación moderada de las transaminasas. El 10 a 15% de

los pacientes pueden presentar hiperbilirrubinemia menor de 2 mg/dl, habitualmente en ausencia de una patología coledociana.

La ultrasonografía, la centellografía hepatobiliar y la tomografía computada confirman el diagnóstico de colecistitis. La ultrasonografía habitualmente demuestra la litiasis biliar, generalmente impactada en el cuello de la vesícula o en el conducto cístico; un signo sonográfico de Murphy positivo; la presencia de una vesícula distendida, con la pared edematizada; y en ocasiones fluido pericolecístico con una sensibilidad diagnóstica de aproximadamente el 80% (Fig. 51/1). En un estudio de Ralls y col., un signo de Murphy sonográfico positivo y la presencia de cálculos tiene un valor predictivo positivo del 92% para el diagnóstico de colecistitis aguda. Para determinar que un cálculo se encuentra impactado se requiere evaluar al paciente en posición prona o en decúbito lateral izquierdo.

La centellografía biliar con ácido hidroximinodiacético (HIDA) es una investigación útil cuando el diagnóstico continúa en duda luego de la ecografía. El paciente recibe una inyección intravenosa del producto radioisotópico y luego se realiza una evaluación del abdomen; en pacientes con colecistitis aguda, la luz de la vesícula no capta el radioisótopo luego de dos horas de la inyección, no visualizándose la misma.

La tomografía debe quedar reservada para aquellos pacientes con un abdomen agudo de etiología desconocida. Los hallazgos tomográficos en la colecistitis aguda incluyen cálculos, distensión de la vesícula, engrosamiento de la pared vesicular, inflamación pericolecística y fluido libre. La TAC sólo reconoce el 75% de los cálculos. La visualización depende, en gran parte, del grado de calcificación. Un signo adicional útil de inflamación vesicular que puede ser visualizado en la TAC es el aumento de la captación de contraste en el parénquima hepático adyacente a la vesícula secundaria a la hiperemia asociada (Fig. 51/2).

La obstrucción prolongada del cístico por un cálculo puede producir la acumulación de una gran cantidad de pus en la vesícula, situación conocida como empiema vesicular. El aumento de la presión intracística, conjuntamente con la infección y la desintegración de los leucocitos, puede producir necrosis de la pared vesicular. Las complicaciones mayores del empiema vesicular son la perforación y la peritonitis generalizada. Cuando la vesícula se perfora, el paciente experimenta una mejoría transitoria de los síntomas debido a la descompresión vesicular, pero pronto aparecen los signos y síntomas de la peritonitis. La peritonitis biliar generalizada es una enfermedad grave, con una mortalidad de hasta el 30%.

El tratamiento de la colecistitis aguda continúa siendo primariamente quirúrgico. Los pacientes deben ser tratados con hidratación intravenosa, antibióticos (ampicilina-sulbactam) y agentes analgésicos. La administración de indometacina (25 mg tres veces por día) puede revertir la inflamación del órgano y la disfunción contráctil observada en las primeras 24 horas de la colecistitis. La actividad prokinética de la indometacina también mejora el vaciamiento vesicular. Una dosis única de diclofenac puede reducir significativamente la progresión a la colecistitis aguda en pacientes con litiasis biliar sintomática.

El manejo convencional de la colecistitis aguda ha involucrado una técnica conservadora durante el episodio agudo seguida por la colecistectomía 6 a 12 semanas después. Esta tendencia tiende a evitar una colecistectomía potencialmente dificultosa durante la etapa de inflamación aguda. Sin embargo, el 20 al 30% de los pacientes requieren

una readmisión por complicaciones agudas de la litiasis vesicular en el periodo de espera, incluyendo el desarrollo de empiema, gangrena, perforación, pericolecistitis con formación de abscesos, peritonitis y sepsis. Esto ha llevado que en la actualidad se recomiende la colecistectomía durante el periodo de internación inicial de la colecistitis aguda. Si la colecistectomía se lleva a cabo durante la admisión inicial, y particularmente si se realiza por técnica laparoscópica, la evidencia disponible sugiere que la misma se realice dentro de las 48-96 horas del inicio de los síntomas.

Tanto el drenaje percutáneo como el endoscópico de la vesícula son alternativas posibles en pacientes que están muy graves o debilitados como para ser sometidos a una cirugía con anestesia general. En este sentido, Akyurek y col. han presentado recientemente un algoritmo de tratamiento para pacientes con colecistitis aguda con alto riesgo quirúrgico (Fig. 51/3).

COLECISTITIS GANGRENOSA

La colecistitis gangrenosa es una forma grave avanzada de la colecistitis aguda. Se admite que resulta de la obstrucción del conducto cístico, produciendo una marcada distensión de la vesícula con ulterior necrosis isquémica de la pared. Su incidencia varía entre el 2 y el 29% en las series quirúrgicas. Es más frecuente en hombres, pacientes de edad avanzada y aquellos con patología cardiovascular coexistente.

En la ecografía, el hallazgo fundamental de la colecistitis gangrenosa es la presencia de un engrosamiento heterogéneo

o estriado de la pared vesicular, que es irregular y con proyecciones en el lumen. Ello resulta de la ulceración, hemorragia, necrosis o formación de microabscesos en la pared vesicular. La presencia de membranas intraluminales, que representan descamación de la mucosa vesicular, o de contenido fibrinoso en el interior, son hallazgos más específicos pero menos frecuentes. El signo sonográfico de Murphy puede estar ausente por la necrosis parietal. También se pueden observar colecciones o abscesos asociados con la perforación de la vesícula, o abscesos intramurales.

Los hallazgos más característicos en la TAC de abdomen son la presencia de gas en la pared o en el lumen, presencia de membranas intraluminales, pared vesicular irregular o con presencia de abscesos, abscesos pericolecísticos y falta de refuerzo de la pared con el contraste intravenoso.

Una vez sospechada, la colecistitis gangrenosa debe ser intervenida en forma urgente, practicando una colecistectomía por vía abierta.

COLECISTITIS ENFISEMATOSA

Esta variedad grave, aunque relativamente rara, de la colecistitis aguda se diagnostica con una radiografía simple del abdomen. Se admite que el compromiso vascular de la arteria cística desempeña un rol en el desarrollo de esta complicación, con la proliferación de gérmenes en un medio anaerobio y penetración de gas en la pared vesicular. Existen varias diferencias entre la colecistitis enfisematosa y la colecistitis aguda, lo que sugiere una patogénesis diferente.

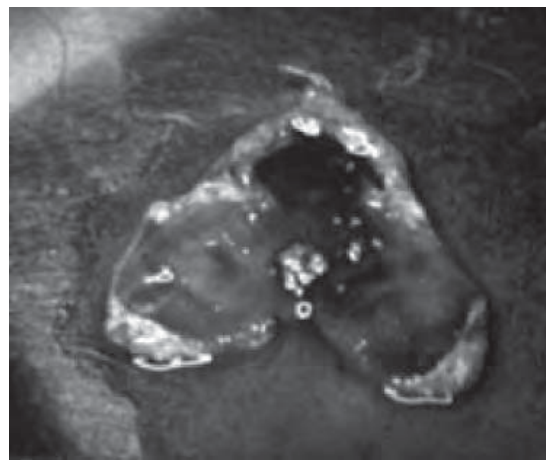
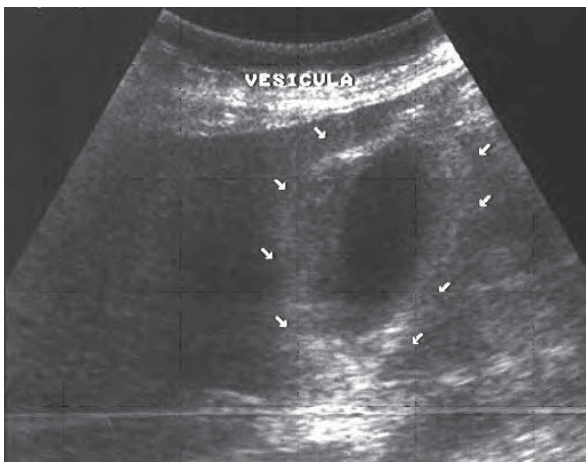


Fig. 51/1. Ecografía y pieza operatoria en paciente con colecistitis aguda. Obsérvese el grosero engrosamiento de la pared vesicular, la sombra sónica producida por los cálculos, y la distensión del órgano.

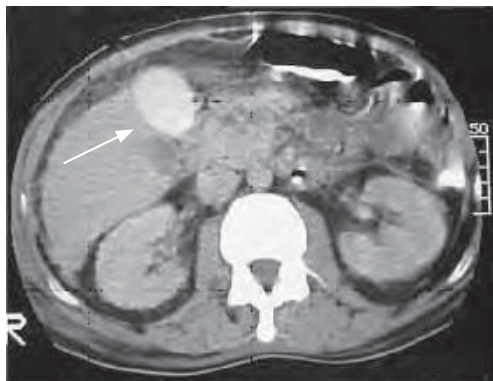


Fig. 51/2a. Tomografía computada de abdomen donde se visualiza engrosamiento difuso de la pared vesicular con aumento de la captación de sustancia de contraste.

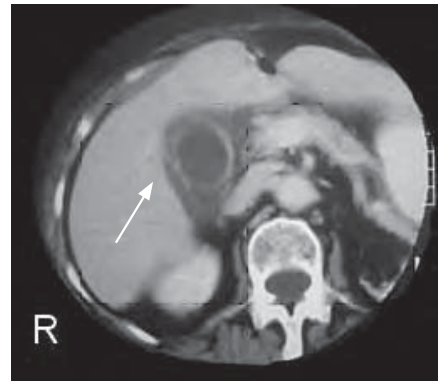


Fig. 51/2b. Tomografía computada de abdomen donde se visualiza engrosamiento de la pared vesicular y edema perivesicular.

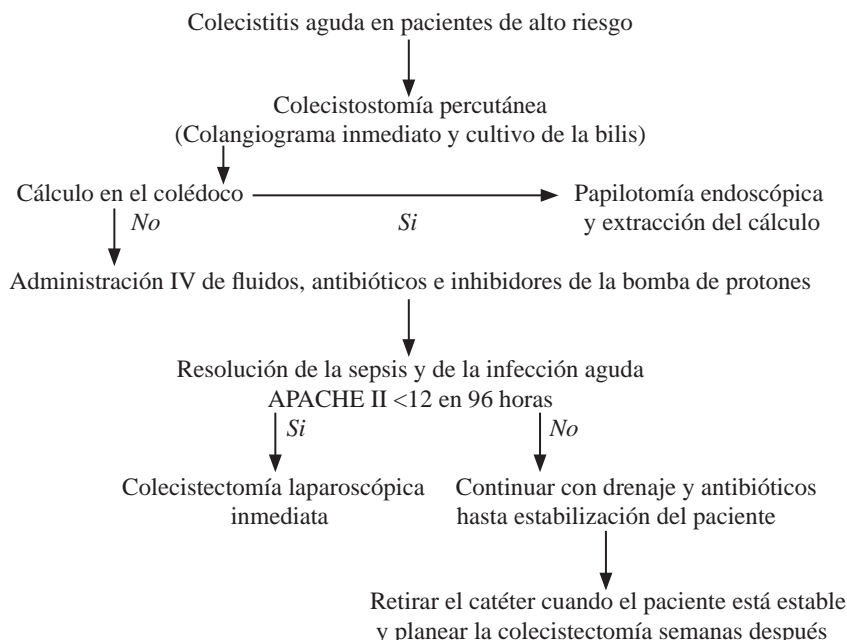


Fig. 51/3. Algoritmo para el tratamiento de la colecistitis aguda en pacientes con alto riesgo quirúrgico.

Los mismos incluyen una preferencia en el hombre (71%), la frecuente ocurrencia en pacientes diabéticos (50%), y una incidencia de colecistitis alitiásica del 28%.

Los hallazgos radiológicos incluyen la presencia de aire en la luz de la vesícula o en el tracto biliar, burbujas en la pared y colecciones de gas en el tejido perivesicular. Se deben considerar como alternativas diagnósticas de esta apariencia radiológica la comunicación con el tracto digestivo y la incompetencia del esfínter de Oddi, que puede permitir el pasaje de gas hacia el colédoco, la vesícula y la vía biliar.

El gas en la colecistitis enfisematosa es atribuido a la presencia de microorganismos, existiendo una alta incidencia de cultivos positivos en esta situación. Los gérmenes productores pueden ser aerobios: *Escherichia coli* y *Klebsiella spp.*, y anaerobios, en particular del género *Clostridium*. El agente causal más frecuente es el *Clostridium welchii*. Es frecuente que se produzca gangrena y perforación vesicular, pudiendo incluso propagarse el proceso al páncreas y al hígado.

En la ecografía se puede comprobar la presencia de gas dentro de la pared o en el interior de la vesícula. El contenido gaseoso produce un aumento importante de la ecogenicidad, que no debe ser confundido con la presencia de litiasis. Las burbujas de pequeñas dimensiones alojadas en la pared o en la luz también pueden generar una imagen en cola de cometa similar a la observada en la microlitiasis.

Cuando se sospecha el diagnóstico de colecistitis enfisematosa por ecografía, se debe realizar una radiografía directa, en la cual se constata el gas superpuesto al hipocondrio derecho. En general con la ecografía y la radiografía directa se puede hacer el diagnóstico, pero en los casos dudosos puede ser útil la tomografía axial computada (Fig. 51/4). La misma tiene una elevada sensibilidad, presentando como hallazgos característicos la presencia de gas en el lumen o en la pared vesicular y la eventual extensión a los tejidos adyacentes.

La mortalidad de la colecistitis enfisematosa se aproxima al 20%. Debido a esta elevada mortalidad, es importante el diagnóstico precoz de la misma. Si se reconoce la presencia de gas en los exámenes por imágenes, está indicada la colecistectomía quirúrgica inmediata, y el tratamiento antibiótico asociado, con cobertura específica para gérmenes del género *Clostridium*.

COLANGITIS AGUDA SÉPTICA

Concepto. La colangitis es la infección bacteriana de las vías biliares, con exclusión de la vesícula, que afecta, en mayor o menor grado, tanto a las vías biliares extrahepáticas como intrahepáticas, siendo por tanto una colangitis y también una colangiolititis. Como toda infección, aquella que asienta en la vía biliar principal puede quedar localizada allí y producir manifestaciones locales, o evadir los límites regionales para causar alteraciones en los sistemas fisiológicos mayores, y en este caso catalogarse como un cuadro séptico. La infección localizada se define como colangitis aguda simple, y la infección con falla multisistémica colangitis aguda séptica.

La colangitis es un síndrome complejo, caracterizado por la asociación de un foco asentando en la vía biliar principal más un síndrome infeccioso de mayor o menor gravedad, con obstrucción biliar más o menos ostensible. El síndrome infeccioso es constante y define la enfermedad. La obstrucción biliar está presente en la mayoría de los casos, pero se debe tener presente que existen genuinas colangitis en las que no es posible demostrar un factor obstructivo canalicular biliar.

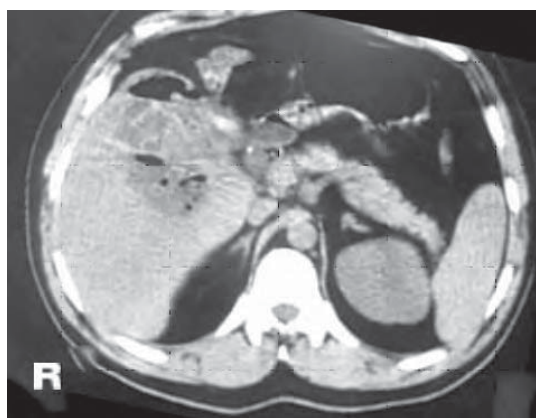


Fig. 51/4. Tomografía computada de abdomen. Paciente con colecistitis enfisematosa con extensión a los tejidos perivesiculares y al hígado. Germen aislado: *Clostridium perfringens*.

Patogenia. Como ya se citó, la mayoría de los pacientes presentan un factor obstructivo biliar como causa de la colangitis. Entre el 60 y el 90% de las colangitis sépticas son secundarias a alguna forma de litiasis biliar. Causas menos frecuentes son los tumores (10%), las estenosis posoperatorias (5%), compresiones extrínsecas, parásitos, etcétera.

El auge actual de procedimientos invasivos sobre la vía biliar principal, ya sean diagnósticos o terapéuticos, crea nuevas causas de colangitis agudas sépticas. La incidencia informada de esta complicación oscila entre <1 al 19%, dependiendo de la población de pacientes estudiada, siendo la mortalidad tan elevada como el 10%. La colangiografía transparietohepática, la colangiopancreatografía endoscópica retrógrada (ERCP), la colangiografía por los tubos de drenaje biliar, la extracción instrumental de cálculos biliares, el drenaje biliar percutáneo y la papilotomía endoscópica, todos ellos presentan un riesgo no despreciable de complicaciones sépticas del árbol biliar.

Microbiología. En las colangitis agudas sépticas, la incidencia de los distintos microorganismos en bilis es difícil de determinar por dificultades en la metodología de los estudios bacteriológicos, en especial en lo que se refiere a la investigación de bacterias anaerobias. En una serie realizada por Bagnulo y col., se alcanzó al 100% de positividad en los bilicultivos y al 55% en hemocultivos. Cuando los pacientes estaban recibiendo antibióticos, la positividad de los hemocultivos se redujo al 33%. Los microorganismos predominantes fueron los aerobios (87%) y las bacterias halladas con mayor frecuencia fueron *E.coli*, *Klebsiella* y *Proteus*. El 75% de los microorganismos correspondían a enterobacterias. Se identificaron anaerobios en el 16% (Peptoestreptococo, Clostridios). El enterococo se aisló en el 9%. El 79% de las muestras mostraron cultivo puro de agentes aerobios, y no se constataron cultivos puros de gérmenes anaerobios.

En la actualidad las especies *Bacteroides* son las anaerobias más frecuentemente aisladas, seguida por organismos *Clostridia*, que son más aerotolerantes. Las bacterias anaerobias se aíslan comúnmente de los especímenes de bilis de pacientes con historia de cirugía sobre la vía biliar, especialmente con anastomosis biliodigestivas, en pacientes con infecciones crónicas y en ancianos. Los anaerobios tienden a asociarse con enfermedades más graves que las infecciones producidas por aerobios.

Cuadro clínico. El diagnóstico de la colangitis aguda séptica no siempre es obvio. En la mayoría de las series, hasta un 30% de los pacientes no fueron diagnosticados correctamente en los primeros días, originando un significativo retraso en la adopción de medidas terapéuticas. Bagnulo, Silva y col. han establecido una clasificación diagnóstica adecuada, en particular en pacientes graves que se asisten en terapia intensiva. La misma define tres formas clínicas: colangitis aguda séptica de diagnóstico obvio, colangitis aguda séptica de diagnóstico posible y colangitis aguda séptica de diagnóstico difícil.

La colangitis aguda séptica de diagnóstico obvio es aquella en la que los pacientes se presentan con el cuadro clínico típico, constituyendo entre el 60 y el 70% de los casos en la práctica habitual. En ellos se presenta la clásica tríada de Charcot: dolor en hipocondrio derecho, ictericia y fiebre con escalofríos, y a menudo coexiste con elementos de repercusión sistémica: hipotensión con o sin insuficiencia renal y alteraciones neuropsíquicas, configurando la péntada de Reynolds. Si a estos elementos se suman los antecedentes

patológicos biliares, casi siempre presentes, el diagnóstico clínico resulta obvio, no requiriendo de exámenes complejos para su certificación. En tal sentido, se puede constatar en el laboratorio leucocitosis, aumento de las enzimas de obstrucción biliar: bilirrubina y fosfatasa alcalina, y eventualmente hemocultivos positivos. El examen imagenológico de elección será la ecografía, que podrá mostrar la presencia de enfermedad litiasica, dilatación de la vía biliar o presencia de líquido perivesicular.

La colangitis aguda séptica de diagnóstico posible se presenta cuando faltan algunos de los elementos antedichos, haciendo menos claro el diagnóstico clínico y exigiendo el concurso de elementos paraclínicos con mayor asiduidad. Los pacientes pueden presentar en esta forma clínica fiebre alta y persistente, depresión neuropsíquica sin muchas manifestaciones locales, e incluso sin ictericia. En esta situación la ultrasonografía y la tomografía pueden no ser efectivas para el diagnóstico, y en tal caso y ante la sospecha clínica, la colangiografía retrógrada por vía endoscópica puede certificar la obstrucción biliar y permitir una terapéutica inmediata tal como la papilotomía endoscópica, o al menos un drenaje transpapilar. Se debe tener presente que la inyección de contraste en la vía biliar infectada puede producir una severa agravación del cuadro.

La colangitis aguda séptica de diagnóstico difícil es aquella en la cual se asiste a un cuadro de sepsis con repercusión multiparenquimatosa, pero sin evidencia de foco clínico. En este caso la investigación del foco biliar será obligatoria, especialmente en presencia de antecedentes de patología biliar: episodios de ictericia, cólicos hepáticos, operaciones sobre la vía biliar; de fiebre hética con escalofríos frecuentes; hallazgo de hemocultivos con gérmenes entéricos; aumento de la bilirrubina por encima de 2 mg/dl y de la fosfatasa alcalina. En estos casos se debe recurrir a toda la metodología complementaria considerada conveniente (ver más adelante).

Repercusión sistémica. La bilis habitualmente es estéril, pero cuando se produce una obstrucción al flujo, la misma se infecta con gérmenes entéricos. Esto produce una infección en un espacio cerrado. La sepsis por colangitis puede ser particularmente grave debido a que no existe una pared endotelial entre el canalículo biliar y el sistema capilar del hígado, y la elevación de la presión intraductal inmediatamente se asocia con bacteriemia.

Las repercusiones sistémicas habituales en el curso de la sepsis presentan algunas peculiaridades en las colangitis agudas sépticas. Así, la frecuencia del compromiso renal en la sepsis de origen biliar es mayor, estando presente en forma prácticamente constante.

También el parénquima hepático está afectado por varios mecanismos en el curso de esta patología. Por una parte, existe compromiso hepático como repercusión sistémica de la sepsis, lo que no se diferencia de la situación de cualquier sepsis de origen extrabiliar. Pero la obstrucción biliar parece determinar también una afectación del parénquima hepático, la que se halla agravada por la presencia frecuente de abscesos intrahepáticos, lo que ha dado lugar al concepto de hígado séptico.

Puede existir una mayor alteración de la crisis sanguínea en las colangitis sépticas, lo que se vincula a la hipoprotrombinemia asociada con la obstrucción biliar. Si bien ésta también se puede apreciar en sepsis de otro origen, en estos casos puede estar exacerbada.

Investigaciones recientes han demostrado que la obstrucción biliar se asocia con un aumento de la permeabilidad

intestinal y una disrupción de la integridad de la barrera intestinal, lo que conduce a un aumento de la posibilidad de que entren bacterias a la sangre y al sistema linfático. Un sistema biliar obstruido promueve la traslocación bacteriana a sitios normalmente estériles.

Diagnóstico por imágenes. El diagnóstico por imágenes en los pacientes con colangitis, destinado a detectar la obstrucción biliar y a determinar su causa, ha mejorado con la introducción de varias técnicas nuevas. La radiografía de abdomen simple tiene una escasa utilidad en la detección de anomalías en el árbol biliar. En un estudio, la radiografía directa fue anormal en sólo el 15% de los pacientes.

La colecistografía, con tecnecio Tc99m-ácido aminodiacético puede demostrar la obstrucción, pero es menos útil para determinar su causa. También puede ser útil para distinguir la colangitis de la colecistitis.

La ultrasonografía (US) ha sido utilizada para evaluar la colestasis en los últimos 30 años. Los estudios iniciales demostraron que la US era capaz de diferenciar entre enfermedades intrínsecas del hígado y obstrucción extrahepática. Con el mejoramiento de las modalidades de imágenes, múltiples estudios han demostrado un aumento de la sensibilidad y especificidad de la US para detectar cálculos en el conducto biliar común, y otras causas de obstrucción biliar, incluyendo lesiones malignas y benignas.

La tomografía computada tradicional se considera que es más específica que la US para determinar tanto la causa como el nivel de obstrucción, y en algunos estudios se ha comprobado que es más útil en el diagnóstico de la coledocolitiasis. La limitación de la TAC para el diagnóstico de los cálculos del conducto biliar común es que muchos de ellos son radiolúcidos.

La TAC espiral o helicoidal mejora la imagen del tracto biliar. La técnica utilizada es la colangiografía por TAC. En este procedimiento, un agente de contraste es tomado por los hepatocitos y secretado en el sistema biliar. El contraste en el árbol biliar hace posible la visualización de los cálculos radiolúcidos, y visualiza mejor otras patologías biliares.

La colangiopancreatografía por resonancia magnética (MRCP) visualiza el sistema biliar utilizando la ventaja de que los fluidos, tales como los que se hallan en el árbol biliar, son hiperintensos en las imágenes T2. Las estructuras adyacentes no refuerzan, y pueden incluso ser suprimidas durante el análisis de las imágenes. La MRCP tiene ventajas en algunos casos sobre la ERCP, y permite ver el árbol biliar cuando la ERCP no es satisfactoria. La exactitud de la MRCP para detectar anomalías del árbol biliar varía con los estudios, aunque en la mayoría se reconoce una sensibilidad mayor del 85% y una especificidad cercana al 90%. Los cálculos aparecen como áreas sin señal dentro de la bilis de alta intensidad de señal. La sensibilidad de la MRCP para detectar la coledocolitiasis ha sido informado entre el 71 y el 100%. La sensibilidad de la MRCP para la detección de la coledocolitiasis es superior a la de la US y la TAC convencional. A pesar de la alta sensibilidad y especificidad de la MRCP en el diagnóstico de la coledocolitiasis, no existe consenso sobre el rol preciso de esta técnica en la evaluación clínica de pacientes con sospecha de litiasis de la vía biliar.

Tanto la colangiografía percutánea como endoscópica tienen gran exactitud diagnóstica para dilucidar la causa y el sitio de una ictericia obstructiva, y pueden servir para drenar el sistema obstruido. La exactitud de la colangiografía transhepática percutánea es del 90 al 100%. La sensibilidad y especificidad de la colangiografía endoscópica (ERCP) oscila

entre el 89 y el 98% y el 89 y el 100%, respectivamente. La ERCP tiene riesgos, que incluyen perforación, pasaje de bacterias al torrente circulatorio, pancreatitis y aspiración, a pesar de lo cual se considera la técnica "gold standard" para la visualización del sistema biliar, en particular si se planean maniobras terapéuticas.

Pronóstico. El pronóstico de pacientes con colangitis es dependiente de múltiples factores. La magnitud de la enfermedad en la presentación tiene un impacto significativo en el pronóstico. Por ejemplo, pacientes con hipotensión y alteración del sensorio tienen un aumento de la mortalidad, como así también los pacientes con pus en el árbol biliar, abscesos hepáticos, cirrosis biliar, o mala respuesta al tratamiento inicial.

La evolución natural de la colangitis aguda séptica es hacia las manifestaciones multisistémicas y a la muerte. Sin embargo, con el empleo de antibióticos y soporte hemodinámico se puede lograr una evolución favorable. Algunos pacientes, sin embargo, no responden a esta conducta médica y requieren una solución quirúrgica del problema obstructivo. Es importante el procedimiento definitivo empleado en estas circunstancias, habiéndose destacado que los procedimientos endoscópicos generalmente tienen una mejor tolerancia y respuesta que los quirúrgicos y percutáneos. Por fin, hay pacientes que presentan una mejoría inicial, pero recurren en pleno tratamiento médico, con un nuevo empuje séptico, el cual se asocia con una elevada mortalidad.

Las complicaciones que se han descrito en las colangitis agudas sépticas incluyen abscesos hepáticos, peritonitis, colecciones perihepáticas, pancreatitis y peliflebitis.

Tratamiento. Del análisis de las propuestas terapéuticas presentadas por distintos autores, se pueden definir tres posiciones:

- Cirugía de urgencia, en horas, mejore o no la situación del paciente con tratamiento médico intensivo. La mortalidad con esta metodología es superior al 40%.
- Realizar tratamiento médico hasta alcanzar una compensación hemodinámica compatible con un acto quirúrgico seguro. Si bien la mortalidad global con esta conducta es baja, cuando se toman en consideración exclusivamente las colangitis agudas sépticas con repercusión multisistémica, la misma se eleva significativamente.
- Tratamiento de reanimación con observación continua de la evolución, considerando como respuesta satisfactoria la rápida regresión de la falla hemodinámica, la recuperación de la diuresis y la mejoría del sensorio. Si la mejoría es parcial o transitoria, luego de un plazo razonable de 12 a 24 horas, el paciente deberá ser intervenido.

La prioridad terapéutica es el tratamiento de la sepsis y de los desequilibrios que ella conlleva. Por tanto, el tratamiento de las colangitis agudas sépticas comprenderá:

- El tratamiento del deterioro hemodinámico y el soporte de los parénquimas en falla, que no se diferencia del de cualquier otro paciente séptico.

- La antibioticoterapia adecuada al foco y a la situación del paciente. En este caso particular, el antibiótico de elección parece ser la asociación de ampicilina a un inhibidor de β lactamasas (ampicilina-sulbactam). El espectro de acción es adecuado, cubriendo gérmenes aerobios y anaerobios. Otra combinación recomendable es la de ciprofloxacina y metronidazol, o una ureidopenicilina. En pacientes con reiteradas instrumentaciones de la vía biliar podrá ser necesario recurrir al empleo de imipenem o combinaciones variadas según los resultados bacteriológicos.

La infección biliar se asocia siempre con cierto grado de

colestasis inducida por la obstrucción mecánica del tracto biliar, con la consiguiente alteración en la excreción de los antimicrobianos. La razón para los bajos niveles biliares puede ser el hecho que muchos antibióticos son aniones orgánicos, y la secreción de aniones orgánicos está reducida en presencia de aumento de la presión intrabiliar. Este hecho enfatiza la necesidad del pronto tratamiento de la obstrucción biliar luego de la iniciación de la terapéutica antimicrobiana.

3. El 85% de los pacientes con colangitis aguda responde al tratamiento médico descrito. Los pacientes que responden inicialmente al tratamiento conservador pueden ser sometidos a exámenes diagnósticos y a tratamiento electivo de la colangitis. El 15% de los pacientes que no responden al manejo médico se consideran portadores de una colangitis refractaria, que es universalmente fatal si no se procede a la descompresión biliar de urgencia. Tradicionalmente, antes del advenimiento de la radiología intervencionista y de la terapéutica endoscópica, la cirugía era el único tratamiento disponible para esta patología. Desgraciadamente, la mortalidad para la cirugía de urgencia de la descompresión biliar es elevada, variando entre el 20 y el 60%. Los factores asociados con un aumento de la mortalidad en estos casos son la edad avanzada, presencia de enfermedades asociadas, ictericia, insuficiencia renal, acidosis y plaquetopenia.

Una técnica utilizable en pacientes graves es el drenaje percutáneo. La ventaja mayor del drenaje percutáneo comparado con la cirugía o el tratamiento endoscópico es que no requiere sedación ni anestesia, que pueden conducir a deterioro hemodinámico o respiratorio en pacientes de por sí muy comprometidos. Las desventajas incluyen la necesidad de pinchar la cápsula hepática, con el riesgo potencial de hemorragia, pérdida biliar y superinfección. Esta técnica debe quedar reservada para pacientes en muy grave estado, ya que en general no brinda una solución definitiva del problema. Las técnicas endoscópicas de drenaje del árbol biliar y la remoción endoscópica de los cálculos se han impuesto en los últimos años como electivas para un grupo importante de pacientes portadores de colangitis aguda séptica (Fig. 51/5). En el año 1992, Lai y col. realizaron un estudio randomizado en 82 pacientes con colangitis severa, comparando el drenaje endoscópico y la cirugía de emergencia luego de confirmar la presencia de cálculos en el conducto biliar por colangiografía endoscópica. Todos los pacientes estaban gravemente enfermos. No se comprobó diferencia en el tiempo de resolución de la colangitis entre ambos grupos, pero un número mayor de pacientes tratados quirúrgicamente requirió asistencia respiratoria, y la incidencia de complicaciones (34% vs 64%) y la mortalidad hospitalaria (10% vs. 32%) fueron significativamente menores en los pacientes tratados por vía endoscópica que en el



Fig. 51/5a. Colangiografía retrógrada endoscópica (CRE). Se observan cálculos en el colédoco.

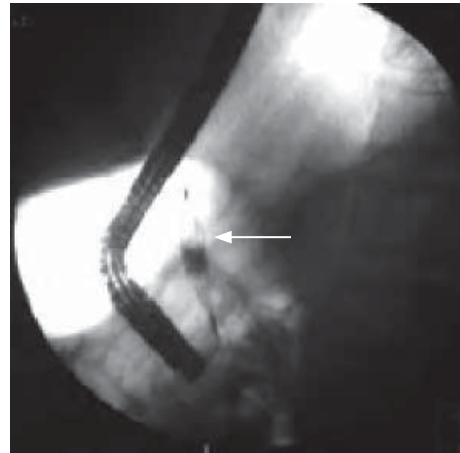


Fig. 51/5b. CRE: se observa una canastilla en posición para la extracción de cálculos.

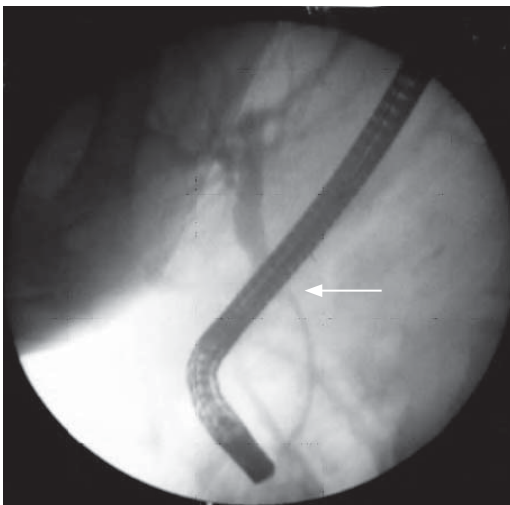


Fig. 51/5c. CRE: se observa una guía colocada con el objeto de introducir una prótesis.

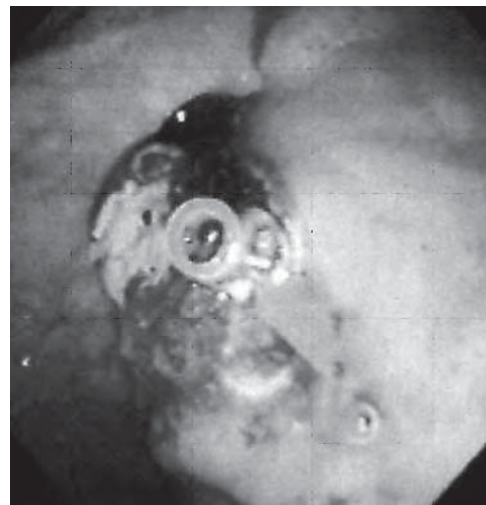


Fig. 51/5d. Prótesis protruyendo a nivel de la papila luego de realizar la papilotomía endoscópica.

grupo tratado por cirugía. Al momento actual, la elección entre drenaje endoscópico o cirugía se debe basar en la experiencia del grupo de asistencia en una institución en particular (Tabla 51/1). El tratamiento endoscópico de los pacientes graves con colangitis requiere un alto nivel de entrenamiento, el cual no está disponible en todos los servicios.

COLECISTITIS ALITIÁSICA

La colecistitis alitiásica es una patología poco frecuente, responsable del 2 al 15% de todas las colecistitis. Su incidencia está aumentando, asociándose en el 85% de los casos con una patología grave. La incidencia en pacientes con politraumatismos graves alcanza al 0,5-4,2%.

En la población ambulatoria, la colecistitis alitiásica es responsable de sólo el 5 al 15% de los casos de colecistitis, pero en las colecistitis agudas que aparecen en los pacientes en terapia intensiva, la presencia de cálculos sólo se hace evidente en el 10%, admitiéndose incluso que éste podría ser un hallazgo incidental más que la causa del padecimiento.

Su importancia radica en la elevada morbimortalidad asociada si no se diagnostica precozmente. El diagnóstico precoz, sin embargo, es dificultoso, dada la condición clínica de los pacientes en los cuales se produce. Una serie de estudios cooperativos indican que el 40 al 100% de los pacientes se diagnostican en la etapa avanzada de la enfermedad, cuando ya existe gangrena, empiema o perforación.

Actualmente se considera a la colecistitis aguda alitiásica como una expresión más de falla orgánica en pacientes gravemente enfermos, que ya han sufrido un progresivo deterioro de otros órganos y sistemas.

Factores predisponentes. En la mayoría de los casos se encuentra asociada a trauma, sepsis, posoperatorio de cirugía biliar, quemaduras extensas, transfusiones múltiples, alimentación parenteral, asistencia respiratoria mecánica con presión positiva, puerperio y empleo de narcóticos. También se ha descrito en pacientes con SIDA e infecciones por citomegalovirus y en niños con enfermedades prolongadas e infecciones primarias, tales como escarlatina y tifoidea. En los pacientes sometidos a trasplante de médula, la incidencia de colecistitis alitiásica alcanza al 4%. Se han descrito casos de colecistitis alitiásica asociados a candidiasis sistémica.

Tradicionalmente, la colecistitis alitiásica se asoció con alguno de los factores predisponentes citados. Recientemente, sin embargo, se han descrito un número creciente de casos de colecistitis alitiásica sin factores predisponentes, en particular en ancianos con enfermedad vascular aterosclerótica

generalizada, y en sujetos jóvenes sin otros antecedentes.

Patogenia. Se han postulado numerosas teorías para explicar la patogénesis de esta enfermedad, admitiéndose actualmente una génesis multifactorial.

Una de las teorías sugiere que el aumento de la viscosidad de la bilis, por estasis, sería el factor más importante. El espesamiento de la bilis, con un aumento de la concentración de sales biliares, podría obstruir el cístico, y componentes normales de la bilis, como la lisolecitina y ácidos biliares podrían lesionar la mucosa. Esta posibilidad está sustentada clínicamente por la asociación de colecistitis agudas alitiásicas con ayuno, empleo de narcóticos, deshidratación, anestesia, nutrición parenteral, asistencia respiratoria mecánica, causas que a su vez se asocian con estasis vesicular. En soldados heridos durante la guerra de Vietnam, las transfusiones múltiples fueron consideradas como una causa, debido a un aumento de la carga de pigmentos. Otra patogénesis propuesta ha sido la insuficiencia vascular de la vesícula con isquemia, la que está clínicamente apoyada por la asociación con trauma, sepsis, procedimientos quirúrgicos, causas que pueden disminuir la perfusión de la vesícula durante períodos de hipotensión. Se admite que la oclusión de los pequeños vasos, en períodos de hipoperfusión esplácnica, podría ser el elemento fundamental en la patogénesis de la colecistitis alitiásica.

Otra causa involucrada ha sido la presencia de necrosis tisular como consecuencia de infecciones, trauma o endotoxemia, en especial a través de la activación de cascadas inflamatorias. En relación a la participación directa de gérmenes, los cultivos de bilis son negativos en la mitad de los casos, mientras que en otros se obtienen gérmenes variados, en particular Gram negativos y *Candida albicans*.

Cuadro clínico. A diferencia de la colecistitis litiásica, que presenta un predominio en el sexo femenino, la colecistitis alitiásica es más frecuente en varones, con una relación 2,1:1. La edad promedio de aparición son los 65 años. Las manifestaciones clínicas no difieren demasiado de las de la colecistitis litiásica. En un 65% de los casos existe fiebre mayor de 38°C y en un 25% de los casos puede presentarse como fiebre de origen desconocido. El dolor está presente en la mayoría de los casos, localizado en el hipocondrio derecho en un 70% y difuso en un 30% de los pacientes. En aproximadamente la mitad de los casos puede existir defensa o una masa palpable.

En un 80% de los casos existe una leucocitosis mayor de 11.000 y en un porcentaje similar hay aumento de enzimas hepáticas, bilirrubina y amilasas. Obviamente, múltiples

Tabla 51/1. Procedimientos de drenaje biliar en pacientes con colangitis aguda.

Método	Ventaja	Desventaja	Comentario
Endoscópico (ERCP)	Más seguro que la cirugía El drenaje habitualmente se establece a través de una combinación de esfinterotomía, colocación de prótesis o tubo nasobiliar	Invasivo Riesgo de pancreatitis, sangrado o perforación	En general es el procedimiento de elección
Transhepático (radiológico)	Permite el drenaje biliar cuando la ERCP no es posible	Invasivo Mayores complicaciones que la ERCP Disconfort para el paciente por el catéter	Efectivo en lesiones malignas proximales que involucran el sistema biliar
Cirugía	Colecistectomía en enfermedad litiásica Permite realizar biopsias Generalmente es posible realizar una derivación bilio- digestiva	Alta morbilidad y mortalidad	Rara vez es el procedimiento de elección en el contexto de una colangitis aguda séptica

causas pueden explicar estos cambios bioquímicos en los pacientes en terapia intensiva.

Los resultados de distintos informes indican que entre el 40 y el 100% de los pacientes con colecistitis alitiásica presentan una enfermedad avanzada con gangrena, empiema o perforación. La elevada incidencia de gangrena de la vesícula indica la importancia de la isquemia en la patogénesis y la rapidez con la cual progresa la enfermedad.

Diagnóstico. El diagnóstico precoz requiere de un alto grado de sospecha, dado el mal estado en que generalmente se encuentran estos pacientes.

La ecografía constituye el método de investigación por imágenes más comúnmente utilizado para el diagnóstico de colecistitis alitiásica, ofreciendo varias ventajas sobre otros métodos de examen, incluyendo su visualización en tiempo real, la no invasividad y la posibilidad de realización a la cabecera del paciente (Fig. 51/6). Su sensibilidad oscila entre el 68 y el 92%. Los signos positivos son: a) distensión vesicular, b) engrosamiento de la pared (> 3,5 mm), c) presencia de barro biliar, d) edema subseroso -signo de la doble pared-, e) colección líquida perivesicular en ausencia de ascitis, f) signo de Murphy ecográfico y g) aumento de la ecogenicidad dentro de la luz vesicular por la presencia de barro biliar. La sensibilidad de la ecografía para el diagnóstico de la colecistitis alitiásica alcanza al 92% y la especificidad al 96%.

La inyección de tecnecio 99m ácido imidoacético radiactivo produce la concentración del radiofármaco dentro del sistema hepatobiliar, el cual habitualmente puede ser visualizado antes de los 30 minutos. Si la vesícula no se visualiza en este tiempo, se debe realizar un tiempo retardado a una y cuatro horas. Es el método más específico, habiéndosele adjudicado una sensibilidad del 98% y una especificidad de 90%. La pronta visualización del colédoco y del duodeno asociado con una falta de visualización de la vesícula biliar es el criterio para un centellograma positivo. Se debe tener presente que hasta en un 30% de los casos puede observarse anomalías en pacientes en ayuno o con alimentación parenteral que están sintomáticos. Según Fig y Wahl, existe hasta un 50% de resultados falsos positivos en pacientes en terapia intensiva, debido a la falta habitual de funcionalismo biliar por ayuno en estas circunstancias. En la tercera parte de los pacientes con gangrena vesicular puede observarse un aumento de la actividad perivesicular, y en algunos casos de perforación puede detectarse material radiactivo libre en peritoneo.

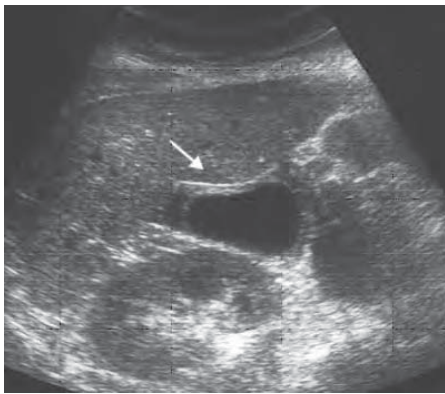


Fig. 51/6. Ecografía de abdomen. Colecistitis alitiásica en paciente con traumatismo grave de tórax. Obsérvese la distensión del órgano y el engrosamiento de la pared.

La tomografía axial computada es sensible y específica para el diagnóstico de colecistitis aguda. Muchos pacientes sépticos son sometidos a una tomografía de abdomen en busca de la causa de la sepsis, y en estos casos conviene tener presente los signos compatibles con colecistitis alitiásica. Al respecto se han descrito un aumento del espesor de la pared vesicular, ausencia de una definición clara entre la pared vesicular y el hígado adyacente (Fig. 51/7), la presencia de fluido pericolecístico en ausencia de ascitis y la presencia de aire vesicular. Tanto la ecografía como la tomografía computada sirven como guía imagenológica para el abordaje percutáneo de la vesícula en el tratamiento no quirúrgico de la afección (ver más adelante).

Morbimortalidad. En estados posoperatorios o post-traumáticos, en un 50% de los casos se produce gangrena y en un 10% perforación de la vesícula, lo que explica el alto porcentaje de mortalidad de esta patología, que oscila entre el 32 y el 47%.

Tratamiento. Se puede prevenir el desarrollo de colecistitis alitiásica mediante la administración periódica de comida grasa o administración endovenosa de colecistoquinina en pacientes de alto riesgo en unidades de cuidados intensivos.

Se admite que un número creciente de pacientes en los cuales la colecistitis alitiásica se reconoce tempranamente puede ser sometido a tratamiento médico exclusivamente. El mismo incluye la adecuada estabilización hemodinámica, la supresión de drogas que puedan dificultar el vaciado vesicular y el empleo de antibióticos que tengan acción sobre aerobios Gram negativos, enterococo y anaerobios, y que a su vez alcancen concentraciones terapéuticas en el tracto biliar.

Durante mucho tiempo la colecistectomía fue el tratamiento estándar de la colecistitis aguda, pero esta acompañada de una mortalidad que oscila entre el 9 y el 66% debido a la gravedad de la patología subyacente. Actualmente queda reservada para pacientes con gangrena, perforación vesicular o cuando el drenaje percutáneo fracasa.

El drenaje percutáneo transhepático tiene la ventaja de que puede realizarse con anestesia local y en la cama del paciente, pero puede ser insuficiente en casos de gangrena vesicular o perforación. No obstante, la inyección de contraste a través del drenaje puede documentar la perforación. Su indicación precisa serían los casos en que no se sospechan estas complicaciones y como primera instancia

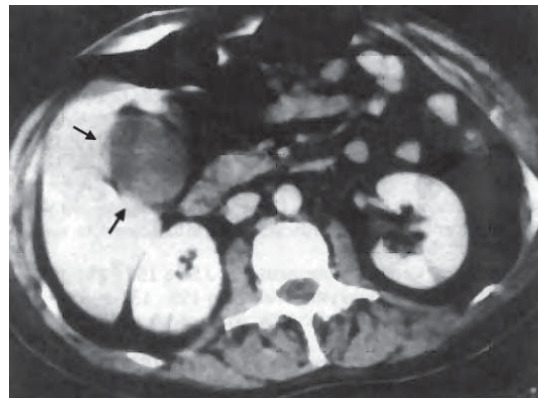


Fig. 51/7. Tomografía abdominal en paciente con sepsis estafilocócica. Se observa la distensión vesicular y la ausencia de límite neto entre el hígado y la vesícula. La pieza operatoria mostró severa necrosis de la pared vesicular. Germen hallado: *Staphylococcus aureus*.

en los pacientes graves. Varios autores han comprobado una buena correlación entre la respuesta terapéutica a la colecistostomía transcutánea y la presencia en la ecografía previa de colelitiasis, distensión vesicular y presencia de líquido alrededor de la vesícula.

Lee y col. y otros autores han llegado a la conclusión de que la colecistostomía percutánea es un procedimiento de muy bajo riesgo, y que un umbral bajo para su realización puede aumentar su utilidad, sin aumentar significativamente la morbilidad y la mortalidad. En los pacientes críticos es recomendable que la colecistostomía percutánea sea realizada si existe sospecha clínica o radiológica de colecistitis alitiásica. La técnica puede ser curativa y potencialmente salvadora de la vida en un alto porcentaje de los pacientes hospitalizados y extremadamente graves.

Johlin y Weil describieron el drenaje transpapilar endoscópico para el tratamiento de esta patología. La vesícula es canulada en forma selectiva y se deja un catéter nasovesicular. La resolución de los síntomas es debida al drenaje de la infección localizada en un espacio cerrado, o a la mejora de la perfusión del órgano como consecuencia de la disminución de la presión intraluminal. Esta técnica solo puede ser realizada por un endoscopista muy entrenado.

En casos de perforación, o en pacientes que se deterioran a pesar del drenaje, está indicada la cirugía.

SÍNDROME DE MIRIZZI

El síndrome de Mirizzi se produce como consecuencia de la impactación de un cálculo en el cuello de la vesícula o en el conducto cístico. Debido a la formación de un proceso inflamatorio, se obstruye la vía biliar a nivel del hepático común y se produce ictericia o una fístula colecistocoleciana. El ultrasonido puede mostrar la distensión de la vesícula con un cálculo en el cuello y una dilatación de los conductos biliares por encima del colédoco. Clínicamente, el síndrome de Mirizzi se puede presentar como una ictericia lenta y progresiva, o rara vez, como una enfermedad aguda debido a la colangitis.

El manejo del síndrome de Mirizzi es fundamentalmente quirúrgico, aunque algunos casos han sido tratados con colangiopancreatografía retrógrada endoscópica. El conocimiento del síndrome en el preoperatorio reduce las complicaciones quirúrgicas.

ILEO BILIAR

La obstrucción mecánica del intestino delgado causada por un cálculo impactado se produce cuando un cálculo, habitualmente mayor de 2,5 cm, cae en el intestino delgado. Esta condición es responsable del 1 al 5% de todos los casos de obstrucción mecánica del intestino delgado de origen no maligno, pero aumenta al 25% en los individuos mayores de 65 años. El íleo biliar resulta de la perforación de la vesícula con la formación de una fístula entre ella y una víscera adyacente. La mayoría de las comunicaciones se establecen entre la vesícula y el duodeno, seguidas por las comunicaciones con el colon y con el estómago.

El sitio más común de impactación del cálculo es el íleon (54 a 65%), seguido por el yeyuno y el duodeno. La obstrucción duodenal o pilórica por la impactación de un cálculo se conoce como Síndrome de Bouveret.

Menos de la mitad de los pacientes que se presentan con un íleo biliar tienen una historia de enfermedad vesicular. Los pacientes habitualmente se presentan con signos inespecíficos de obstrucción intestinal. La radiografía simple de abdomen muestra una obstrucción del intestino delgado, visualización

del cálculo obstructivo y neumobilia. Esta triada clásica sólo se reconoce en el 30% de los pacientes. La TAC permite reconocer la obstrucción del intestino delgado, definiendo el sitio y la etiología de la misma.

COMPLICACIONES DE LA CIRUGÍA VIDEOLAPAROSCÓPICA

Desde que Mouret, en el año 1987 realizó en Francia la primera colecistectomía videolaparoscópica, el procedimiento se difundió por todo el mundo y los cirujanos lo han incorporado a su arsenal terapéutico, no solamente para el abordaje de la vesícula y de la vía biliar, sino para gran parte de la patología quirúrgica abdominopelviana. A partir de su generalización se reconocieron las complicaciones inherentes a la técnica, atribuibles probablemente a indicaciones inadecuadas, empleo de instrumental deficiente y, obviamente, a la curva de aprendizaje de quienes la realizan.

En la actualidad, a cerca de veinte años del comienzo de los procedimientos videoendoscópicos, los mismos se han ido depurando, se ha mejorado la tecnología, se han precisado las indicaciones y los cirujanos han adquirido un entrenamiento satisfactorio; tanto es así que en las últimas estadísticas publicadas, los porcentajes de complicaciones han descendido, aproximándose o siendo inferiores a los de la cirugía convencional. Esta, sin embargo, no es una tendencia universal. En el estudio llevado a cabo por Fletcher y col. en Australia, se comprobó que en comparación con la colecistectomía a cielo abierto, la colecistectomía laparoscópica tiene el doble de riesgo de producir complicaciones mayores sobre la vía biliar, los vasos y el intestino. En el mismo estudio se reconoció que la colangiografía operatoria disminuye el riesgo de que las complicaciones biliares pasen inadvertidas.

Las complicaciones de la cirugía videolaparoscópica de la vesícula y la vía biliar pueden ser clasificadas en aquellas percibidas por el cirujano en el momento de producirse, las que pueden ser resueltas en el mismo acto quirúrgico o no, y aquellas que pasan inadvertidas en el momento de producirse y que tienen repercusión en el posoperatorio inmediato o alejado.

Complicaciones atribuibles al neumoperitoneo

Aunque no todos los cirujanos utilizan este método para practicar la cirugía videolaparoscópica, ya que algunos utilizan los retractores mecánicos en sus distintos modelos; la mayoría realiza el neumoperitoneo con dióxido de carbono, utilizando la aguja de Veress para la punción de la pared abdominal o mediante una laparotomía mínima, habitualmente en la línea media supraumbilical, donde se introduce el trocar de Hasson y por donde se insufla la cavidad.

Estas complicaciones se hacen evidentes cuando se utilizan insufladores inadecuados, que aumentan la presión intraabdominal por encima de 12-15 mm Hg, que es la recomendable; lo que a su vez está agravado por la posición de Trendelenburg invertida que se utiliza en la mayoría de las intervenciones del abdomen superior.

Durante esta maniobra pueden producirse complicaciones con repercusión cardiorrespiratoria, algunas de ellas como consecuencia del aumento de la presión intraabdominal y otras por el aumento del CO₂ arterial, absorbido desde la cavidad peritoneal, incluyendo acidosis respiratoria, aumento de la frecuencia cardíaca, aumento de la presión arterial y de la presión venosa femoral y central, disminución de la distensibilidad pulmonar, etc. Estas manifestaciones habitualmente son reconocidas por el anestesta y revierten con

la desinsuflación de la cavidad abdominal, dependiendo la repercusión final del estado y patologías previas del paciente, en particular la presencia de enfisema pulmonar, cardiopatías, grandes hernias diafragmáticas o paraesofágicas.

Las complicaciones más temidas son la embolia gaseosa y las arritmias graves asociadas con compromiso hemodinámico. En este momento también se puede producir enfisema subcutáneo, del omento mayor o escrotal en presencia de hernia inguinal previa, pero el mismo no presenta gravedad.

Complicaciones por la introducción de los trócares

Utilizando el trocar de Hasson prácticamente no existen complicaciones, pues todas las maniobras invasivas se realizan bajo visión directa. Si se produce un sangrado, habitualmente es mínimo y se cohibe espontáneamente. No ocurre lo mismo cuando el primer trocar se introduce a ciegas después de realizar el neumoperitoneo por punción. En este caso se puede producir la perforación de una víscera hueca, en particular si existen cirugías previas, menos frecuentemente el desgarro del bazo o del hígado en pacientes con hepatoesplenomegalia, y excepcionalmente la ruptura de algún gran vaso, en particular en los pacientes muy delgados.

Si bien casi todos los accidentes precedentes se detectan en el momento de producirse y su resolución es inmediata por procedimientos laparoscópicos o abiertos; en los que así no ocurre, se deberá reintervenir al paciente en el posoperatorio inmediato por presentar un hemoperitoneo o una peritonitis por derrame de contenido intestinal. Estas complicaciones son graves y se asocian con una elevada morbimortalidad.

Complicaciones de la cirugía propiamente dicha

Las lesiones de mayor relevancia son las que afectan a la vía biliar, fundamentalmente si no son reconocidas en el momento de producirse. Depende de la gravedad y características de las mismas el que se manifiesten en el posoperatorio inmediato o tardío. Las que se detectan precozmente son aquéllas que interrumpen totalmente la luz de la vía biliar a nivel del hepatocolédoco, ya sea por la colocación inadecuada de uno o varios clips o por la resección inadvertida de parte del conducto. El paciente rápidamente presenta ictericia, lo que hará pensar en la complicación precedente, luego de descartar la presencia de una litiasis coledociana residual, situación esta última de fácil resolución. Ambos diagnósticos se pueden hacer mediante una colangiografía endoscópica retrógrada u otros procedimientos, como la TAC, RMI, colangiografía transperitohéptica o combinación de algunos de ellos.

Cuando la lesión de la vía biliar es parcial, o sea que no se interrumpe totalmente la continuidad de la misma, es probable que se manifieste por una estenosis tardía, y la ictericia aparecerá meses o años después del procedimiento. Esta complicación se produce habitualmente por la inclusión parcial de la vía biliar en una ligadura o clips, o más frecuentemente por la quemadura por cauterio que evoluciona lentamente a la fibrosis del segmento afectado.

Durante el acto operatorio puede producirse la lesión de un vaso con sangrado, pero ello casi siempre es detectado en forma inmediata y se cohibe la hemorragia. Una situación más seria es aquélla en la cual se produce un sangrado secundario como consecuencia de la caída de la escara de un vaso que ha sido coagulado durante el acto quirúrgico. En este caso se formará un hemoperitoneo, dependiendo de su magnitud la conducta terapéutica a adoptar.

En la cirugía propiamente dicha se pueden producir lesiones viscerales, habitualmente por quemaduras inadverti-

das secundarias al empleo de instrumental con aislamiento defectuoso. Dependerá de las características lesionales la conducta a seguir.

El coleperitoneo es una complicación que suele hacerse evidente en el posoperatorio inmediato, teniendo la misma etiopatogenia que el sangrado. Ocurre cuando se electrocoagula un conducto aberrante y cae la escara, o cuando se desprende un clip del cístico colocado en forma inapropiada. Ambas circunstancias se ven favorecidas por la presencia de un aumento de la presión canalicular, habitualmente por una litiasis residual o una papilitis que han pasado inadvertidas. Por tal motivo, es aconsejable, cuando las condiciones técnicas lo permiten, realizar una colangiografía intraoperatoria. En presencia de un coleperitoneo no siempre es necesaria la reintervención, siendo suficiente en ocasiones con el drenaje percutáneo, en particular cuando la vía biliar principal está expedita.

Cuando se interviene una colecistitis o una vía biliar obstruida con bilis contaminada, se pueden producir procesos sépticos locales, incluyendo abscesos o incluso una peritonitis difusa. Los abscesos pueden resolverse, al igual que los bilomas, por punción evacuadora percutánea bajo guía eco o tomográfica. Las peritonitis difusas requieren de una intervención videolaparoscópica o a cielo abierto.

BIBLIOGRAFÍA

- Akyurek N., Salman B., Yuksel O.: Management of acute calculous cholecystitis in high-risk patients: percutaneous cholecystotomy followed by early laparoscopic cholecystectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 15:315-2005
- Avalos M., Cerulli M.: Acalculous acute cholecystitis due to *Salmonella typhi*. *Dig Dis Sci* 37:1772-1992
- Bagnulo H., Estefan A., Silva C.: Sepsis de origen biliar y pancreática. En Lovesio C.: Patología Crítica Infectológica. Edit. Profesional, Buenos Aires 1997
- Ballard R., Rozycki G., Knudson M.: The surgeon's use of ultrasound in the acute setting. *Surg Clin North Amer* 78:337-1998
- Barie P.: Hepatobiliary complications in the intensive care unit. *Critical Care Refresher Course 2. SCCM, San Antonio, Texas* 1998
- Barie P.: Acute acalculous cholecystitis. *Society of Critical Care Medicine Post Graduate Course, San Francisco*, 1999
- Barish M., Kent Y., Ferrucci J.: Magnetic resonance cholangiopancreatography. *N Engl J Med* 341:258-1999
- Bennett G., Balthazar E.: Ultrasound and CT evaluation of emergent gallbladder pathology. *Radiol Clin N Am* 41:1203-2003
- Bhattacharya D., Ammori B.: Contemporary minimally invasive approaches to the management of acute cholecystitis: a review and appraisal. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 15:1-2005
- Boland G., Lee M., Mueller P.: Acute cholecystitis in the intensive care unit. *New Horizons* 1:246-1993
- Browning P., McGahan J., Gerscovich E.: Percutaneous cholecystostomy for suspected acute cholecystitis in the hospitalized patient. *J Vasc and Intervent Radiology* 4:531-1993
- Coelho J., Campos A.: Acute acalculous cholecystitis. *Inten Surg* 76:146-1991
- Cohen S., Siegel J.: Biliary tract emergencies: endoscopic and medical management. *Crit Care Med* 11:273-1995
- Daves M., Seale W.: Cholecystedema (transient aseptic acalculous cholecystitis). *J Clin Ultrasound* 20:410-1992
- Deitch E., Engel J.: Acute acalculous cholecystitis: Ultrasonic diagnosis. *Amer J Surg* 142:290-1981
- Fagan S., Awad S., Rahwan K.: Prognostic factors for the development of gangrenous cholecystitis. *Amer J Surg* 186:481-2003
- Fig L., Wahl R.: Morphine augmented hepatobiliary scintigraphy in the severely ill: caution is in order. *Radiology* 175:467-1990

Fletcher D., Hobbs M., Tan P.: Complications of cholecystectomy: Risks of the laparoscopic approach and protective effects of operative cholangiography. *Ann Surg* 229:449-1999

Gips M., Halpern M.: Acalculous *Candida* cholecystitis. *Eur J Surg* 158:251-1992

Gorbach S., Bartlett J., Nichols R.: Manual of surgical infections. Little, Brown, Spiral Manual, Boston 1984

Hanau L., Steigbigel N.: Acute (ascending) cholangitis. *Infect Dis Clin N Amer* 14:521-2000

Hasel R., Arora S., Hickey D.: Intraoperative complications of laparoscopic cholecystectomy. *Can J Anaesth* 40:459-1993

Hashimoto S., Hashikura Y., Munakata Y.: Changes in the cardiovascular and respiratory systems during laparoscopic cholecystectomy. *J Laparoendosc Surg* 3:535-1993

Hiatt J., Kobayashi M.: Acalculous *Candida* cholecystitis: a complication of critical illness. *Am Surg* 57:825-1991

Hwang T., Chen M.: Percutaneous gallbladder drainage for acute acalculous cholecystitis during total parenteral nutrition. *Br J Surg* 79:237-1992

Imhof M., Raunest J., Ohmann C.: Acute acalculous cholecystitis complicating trauma: a prospective sonographic study. *World J Surg* 16:1160-1992

Indar A., Beckingham I.: Acute cholecystitis. *BMJ* 325:639-2002

Iwase K., Takao T., Watanabe H.: Intraabdominal venous pressure during laparoscopic cholecystectomy. *HPB Surg* 8:13-1994

Johnson L.: The importance of early diagnosis of acute acalculous cholecystitis. *Surg Gynecol Obst* 164:197-1987

Johlin F., Weil G.: Drainage of the gallbladder in patients with acute acalculous cholecystitis by transendoscopic cholecystostomy. *Gastrointest Endosc* 39:645-1993

Lai E., Mok F., Tan E.: Endoscopic biliary drainage for severe acute cholangitis. *N Engl J Med* 326:1582-1992

Lee M., Saini S.: Treatment of critically ill patients with sepsis of unknown cause: value of percutaneous cholecystostomy. *AJR* 156:1163-1991

Lee J.: Role of endoscopic therapy in cholangitis. *Am J Gastroenterol* 93:2016-1998

Loder W., Minnich M., Brotman S.: Hemodynamic effects of laparoscopic cholecystectomy. *Amer Surg* 60:322-1994

Madl C., Grimm G., Mallek R.: Diagnosis of gallbladder perforation in acute acalculous cholecystitis in critically ill patients. *Intensive Care Med* 18:245-1992

McGahan J.: Percutaneous cholecystostomy in the intensive care patient. *J Intensive Care Med* 13:78-1998

Mc Laughlin J., Scheeres D., Dean R.: The adverse hemodynamic effects of laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 9:121-1995

Mutlu G., Mutlu E., Factor P.: GI complications in patients receiving mechanical ventilation. *Chest* 119:1222-2001

Parthivel V., Gerst P., Banerjee S.: Acute acalculous cholecystitis in young patients without predisposing factors. *Amer Surgeon* 65:366-1999

Pelinka L., Schmidhammer R., Hamid L.: Acute acalculous cholecystitis after trauma: a prospective study. *J Trauma, Injury, Infect and Crit Care* 55:323-2003

Pessa M., Hawkins I., Vogel S.: The treatment of acute cholangitis: percutaneous transhepatic biliary drainage before definitive therapy. *Ann Surg* 205:389-1987

Qureshi W.: Approach to the patient who has suspected acute bacterial cholangitis. *Gastroenterol Clin N Am* 35:409-2006

Ralls P., Colletti P., Lapin S.: Real time sonography in suspected acute cholecystitis. *Radiology* 155:767-1985

Ramos C., Arazo P.: Colangitis esclerosante y SIDA. *Rev Clin Esp* 190:79-1992

Roeland A., Scohy J., Rutten P.: Posoperative acalculous cholecystitis. *Acta chir bel* 94:86-1994

Royes C.: Acute acalculous cholecystitis. *West Indian Med J.* 41:120-1992

Ryu J., Ryu K., Kim K.: Clinical features of acute acalculous cholecys-

titits. *J Clin Gastroenterol* 36:166-2003

Sheridan R., Ryan C., Lee M.: Percutaneous cholecystostomy in the critically ill burn patient. *J Trauma, Injury, Infect and Crit Care* 38:248-1995

Sievert W., Vakil N.: Emergencies of the biliary tree. *Gastroenterol Clin North Amer* 17:245-1988

Taylor S., Rawlinson J.: Percutaneous cholecystostomy in acute acalculous cholecystitis. *Clin Radiol* 45:273-1992

Van Sonnenberg E., D'Agostino H.: Percutaneous gallbladder puncture and cholecystostomy: results, complications, and caveats for safety. *Radiology* 183:167-1992

Wang H., Chen S.: Upper abdominal ultrasound in the critically ill. *Crit Care Med* 35(Suppl):S208-2007

Westphal J., Brogard J.: Biliary tract infections: a guide to drug treatment. *Drugs* 57:81-1999

CAPÍTULO 52

Fístulas digestivas

DR. CARLOS LOVESIO

DEFINICIÓN

Las fístulas son comunicaciones anormales entre dos superficies epitelizadas. Las fístulas digestivas son comunicaciones anormales entre dos porciones del intestino, o entre el intestino u otro órgano abdominal y la piel de la pared abdominal.

A pesar de los significativos avances realizados en el manejo de esta patología en los últimos 40 años, las fístulas digestivas continúan siendo un problema mayor, con una mortalidad que varía entre el 15 y el 25%. Si bien con las técnicas actuales de nutrición parenteral y de supresión de la secreción digestiva se puede lograr un cierre espontáneo en el 40 al 70% de las fístulas, aun es necesario recurrir a la intervención quirúrgica en el 35 o más por ciento de los pacientes.

CLASIFICACIÓN

Las fístulas digestivas se han clasificado en internas, externas o mixtas. Las fístulas internas, en las cuales existe una comunicación entre dos segmentos del intestino o entre un segmento intestinal y otra víscera, son relativamente infrecuentes comparadas con las fístulas externas o enterocutáneas, en las cuales existe una comunicación directa entre el intestino, la vía biliar o el páncreas y la piel de la pared abdominal o la vagina.

Una clasificación anatómica de las fístulas permite discernir si se trata de una comunicación gástrica o duodenal, del intestino delgado, del colon, de la vía biliar o del páncreas; con el exterior o con otra parte del tracto digestivo.

Las fístulas externas también deben ser clasificadas en base a su débito diario, y así se habla de fístulas de bajo débito cuando este no excede los 200 ml diarios, de débito moderado cuando varía entre 200 y 500 ml, y de alto débito si excede los 500 ml por día. Se admite que cuanto más alta es la fístula en el aparato digestivo, más probable es que su débito sea elevado.

En la Tabla 52/1 se indican distintos aspectos relacionados con la clasificación de las fístulas.

ETIOLOGÍA

La mayoría de las fístulas se producen como complicación de la cirugía, habitualmente luego de intervenciones por enfermedad ulceropéptica, enfermedades malignas, patología pancreática, enfermedades inflamatorias del intestino o tratamiento de procesos adherenciales. Las fístulas representan alrededor del 1 al 2% de las complicaciones que siguen a la cirugía gástrica o duodenal y el 1% de las complicaciones luego de la cirugía del intestino delgado. La causa más común de fístula postoperatoria es la pérdida anastomótica luego de la resección intestinal.

El traumatismo es una causa importante de fístulas gastro-duodenales. Aproximadamente el 5% de todos los pacientes con trauma duodenal desarrollan una fístula. En general la fístula traumática duodenal se produce en conjunción con otras injurias intraabdominales.

Las causas más importantes de fístulas espontáneas, que constituyen el 15 al 25% del total de las fístulas, son la enfermedad inflamatoria, la radiación, la enfermedad diverticular, la isquemia intestinal y las enfermedades malignas. La enfermedad de Crohn es con mucho la causa más importante de fístulas espontáneas del intestino delgado. Por su parte, el proceso más común implicado en el desarrollo de fístulas espontáneas del colon es la enfermedad diverticular.

Las fístulas biliares y pancreáticas se asocian habitualmente con la cirugía. La incidencia de pérdidas biliares postoperatorias se ha incrementado con la introducción de la colecistectomía laparoscópica. En estos casos, se trata habitualmente de una pérdida interna. Las fístulas pancreáticas, por su parte, pueden complicar a la pancreatitis, a la duodenopancreatectomía o al traumatismo abdominal con ruptura del órgano.

CUADRO CLÍNICO

Las fístulas internas habitualmente son espontáneas y difíciles de diagnosticar, requiriéndose un alto índice de sospecha para su reconocimiento.

Las fístulas internas asociadas con la enfermedad de Crohn pueden ser enteroentéricas, enterovesicales, o enterocolónicas. La inflamación transmural característica de la enfermedad conduce a la adherencia del segmento intestinal afectado con estructuras adyacentes. La inflamación granulomatosa se extiende a la estructura adherida, causando la perforación y la ulterior formación de la fístula.

Las fístulas enteroentérica y enterocolónica pueden per-

Tabla 52/1.- Clasificación de las fístulas

Tipo	Clasificación	Utilidad
Anatómica	Interna/externa	Clasificación amplia Puede sugerir la causa
	Curso anatómico	Predictivo del cierre Permite planear la táctica operatoria
Fisiológica	Débito diario (ml/día)	Predictivo de la chance de muerte
	Bajo (< 200 ml)	Anticipa los déficits metabólicos
	Moderado (200-500 ml) Alto (>500 ml)	
Etiológica	Por proceso causal	Pronóstico de cierre Factor predictivo independiente de riesgo de muerte

manecer sin ser reconocidas por largos periodos de tiempo, especialmente si el segmento anulado del intestino es corto, lo que produce muy pocos síntomas. Sin embargo, cuando se eliminan del tránsito intestinal largos segmentos intestinales, se puede alterar la absorción de electrolitos y nutrientes, produciéndose disturbios metabólicos y nutricionales.

Las fístulas enterovesicales habitualmente se manifiestan como infecciones recurrentes del aparato urinario, y menos frecuentemente, por la presencia de neumaturia y/o fecaluria. Las fístulas colovaginales, por su parte, se manifiestan por la salida de materia fecal por vagina, que puede variar entre un teñido de la ropa hasta un drenaje fecal profuso. En general, estas pacientes tienen el antecedente de haber sido sometidas a una histerectomía.

El diagnóstico de las fístulas externas se realiza a través de la historia y el examen físico. Los pacientes habitualmente se encuentran en el período posoperatorio inmediato, presentando un curso no satisfactorio de recuperación. El paciente se puede presentar con dolor abdominal, rigidez parietal, fiebre o leucocitosis. La herida tiene una apariencia celulítica que progresa a un drenaje excesivo o a la formación de un absceso. Habitualmente en 24 a 48 horas se hace evidente la pérdida de fluido entérico por la herida operatoria o por los tubos de drenaje. En los pacientes con fístulas de alto débito el diagnóstico es obvio, pero puede plantearse alguna duda en las de bajo débito. Si el diagnóstico es dudoso, se puede confirmar por la administración de un marcador no absorbible, o por la inyección de una sustancia radiopaca hidrosoluble a nivel del orificio externo.

La gravedad de una fístula externa depende de su localización anatómica y del volumen de pérdida que produce. Generalmente, cuanto más proximal es una fístula en el intestino, mayor es la cantidad de fluido perdido y por tanto más severo el disturbio electrolítico y la malabsorción que produce.

Las pérdidas biliares postoperatorias generalmente se presentan 5 a 10 días después de la cirugía con fiebre, dolor abdominal, y peritonitis biliar. Alternativamente, los pacientes pueden presentar ictericia.

DIAGNÓSTICO

El examen con azul de metileno, un método diagnóstico inicial simple para las fístulas altas del aparato digestivo, consiste en la administración de un colorante, tal como el azul de metileno, por boca o a través de una sonda nasogástrica y luego evaluar el tiempo que tarda en aparecer a través del drenaje. Provee importante información en relación al lugar y origen de las fístulas. Si el colorante no sale por el drenaje, en presencia de una fístula probada, sugiere que el punto de origen está en un asa desfuncionalizada, tal como un asa en Y de Roux. El examen radiológico con un material de contraste soluble cumple el mismo objetivo que el test del colorante, brindando mejor información morfológica. Con la ayuda de estos exámenes, es posible evaluar la extensión de la fístula y el estado del aparato digestivo proximal y distal a la fístula.

El método más comúnmente utilizado para el diagnóstico de las fístulas intestinales externas es la fistulografía. La ventaja de la realización de una fistulografía es la posibilidad de detectar el curso de la fístula y algunas características de la misma, que a su vez pueden indicar la chance del cierre espontáneo de ella. En efecto, si se comprueba la presencia de una obstrucción, enfermedad activa o interrupción de la continuidad intestinal, es muy difícil que tal cierre se produzca. Si existe un absceso asociado con la fístula, ésta continuará

drenando en la cavidad hasta que el absceso sea drenado, ya sea en forma quirúrgica o percutánea.

Los métodos utilizados para confirmar la presencia de una fístula colónica y definir la anatomía del tracto son numerosos. Según Lavery, en estos casos los estudios destinados a establecer la anatomía y o el proceso patológico deben ser elegidos en forma individual, reconociendo que los estudios destinados a definir una fístula colovesical son muy diferentes de los necesarios para establecer las características de una fístula coloentérica derecha o colocutánea.

La tomografía computada es el procedimiento de elección para el diagnóstico de los abscesos abdominales o pélvicos que pueden encontrarse asociados con fístulas enterocavitarias. Es importante que el estudio se realice después de la administración de contraste oral o rectal, para permitir el lleno de las asas intestinales y poder distinguir de esta forma las colecciones fluidas extraluminales. Un beneficio adicional es la demostración ocasional en la tomografía de una comunicación fistulosa entre el tracto gastrointestinal y una cavidad abscedada. La tomografía también es el método de elección para guiar el drenaje percutáneo de las colecciones o abscesos relacionados con las fístulas digestivas.

COMPLICACIONES

Como ya se mencionó, las fístulas internas pueden permanecer asintomáticas cuando involucran asas adyacentes del intestino y el segmento desfuncionalizado es corto. Las infecciones crónicas del aparato urinario pueden ser la única complicación en pacientes con fístulas enterovesicales. La sepsis, malnutrición y disturbios electrolíticos son infrecuentes en las fístulas internas, en contraste con lo que ocurre en las fístulas externas, en las cuales las complicaciones precedentes son las más comunes.

En el pasado, las anomalías hidroelectrolíticas constituían la causa principal de la alta mortalidad asociada con las fístulas externas. Los balances de sodio, potasio, magnesio, fósforo y zinc son los más seriamente comprometidos. En pacientes con fístulas enterocutáneas de alto débito ricas en jugo gástrico se puede comprobar la presencia de una alcalosis metabólica hipocalémica e hipoclorémica. En una revisión de 404 pacientes con fístulas enterocutáneas realizada por Soeters y col. (1979), las anomalías hidroelectrolíticas se presentaron en aproximadamente el 45% de los pacientes, independientemente del lugar de origen de la fístula. En la actualidad, esta complicación puede ser controlada eficazmente con las modernas técnicas de hidratación y nutrición parenteral. En la Tabla 52/2 se presentan las características de las distintas secreciones digestivas, las que deberán ser tomadas en cuenta para el tratamiento de reemplazo en estos pacientes.

La malnutrición está presente en el 55-90% de los pacientes con fístulas enterocutáneas y es responsable de la mayor parte de la morbilidad y mortalidad de estos pacientes. Se debe considerar que existe malnutrición si se demuestra una

pérdida de peso corporal de al menos 10% y si hay hipoproteïnemia. La malnutrición en estos pacientes es debida principalmente a la pérdida de secreciones gastrointestinales ricas en proteínas, inadecuado aporte nutricional, y sepsis con hipercatabolismo. Antes de la era de la nutrición artificial, la mortalidad podía alcanzar al 100% en los pacientes con fístulas de alto débito, siendo la causa principal la malnutrición. El factor más importante en la producción de malnutrición es la sepsis no controlada. En ausencia de sepsis, la malnutrición puede ser tratada con un adecuado soporte nutricional, pero si existe una sepsis oculta, ello es difícil o imposible, no pudiendo prevenirse la depleción nutricional. La sepsis y la malnutrición están interrelacionadas y contribuyen en forma directa al aumento del riesgo de muerte.

La sepsis es la complicación más común reconocida en pacientes con fístulas enterocutáneas. Estos pacientes presentan sepsis debido a la presencia de abscesos asociados e infección secundaria de la piel como consecuencia de la naturaleza cáustica de las secreciones digestivas que se vuelcan alrededor de la boca de la fístula. La sepsis también está influenciada por el estado de mala nutrición, que desempeña un rol definitivo para comprometer la inmunidad y la cicatrización. Pueden existir infecciones urinarias y respiratorias asociadas debido al compromiso inmunológico. En presencia de una sospecha de sepsis, en particular en un espacio cerrado, se debe realizar un intento diagnóstico inmediato mediante tomografía computada, resonancia magnética por imágenes, ultrasonografía o centellograma con Indio. El tratamiento agresivo es indispensable.

La enfermedad maligna es el agente etiológico del 3 al 7% de las fístulas, está presente en el 5 al 35% de los pacientes con fístulas, y es responsable del 30 al 40% de las muertes resultantes de fístulas en las series más recientes. Sin embargo, los pacientes que mueren de enfermedad maligna generalmente presentan una enfermedad muy avanzada. Con los recientes adelantos en el tratamiento del cáncer, estos pacientes pueden tener una razonable expectativa de vida, considerándose que la presencia de una neoplasia no debe ser considerada una contraindicación para el tratamiento agresivo quirúrgico y no quirúrgico de la fístula.

PRONÓSTICO

Aunque en la actualidad la mortalidad de la cirugía electiva abdominal es menor del 2%, en los pacientes con fístulas gastrointestinales la misma se eleva considerablemente, variando en las series más recientes entre el 15 y el 37%. La gran variabilidad en la incidencia de mortalidad en los pacientes con fístulas intestinales es debida en parte a la gran variedad de pacientes y de fístulas. Mientras que algunos pacientes están bien nutridos y tienen una fístula bien drenada de bajo débito, otros se encuentran en mal estado general y presentan sepsis y deshidratación, además de una fístula de alto débito.

Tabla 52/2. Composición y volumen de las secreciones gastrointestinales.

Tipo	Volumen (ml/día)	Sodio (mEq/l)	Potasio (mEq/l)	Cloro (mEq/l)	Bicarbonato (mEq/l)
Salival	1500	10	26	15	50
Gástrica	1500	60-100	10	100	0
Duodenal	2000	130	5	90	0-10
Ileal	3000	140	5	100	15-30
Pancreática	800	140	5	75	70-115
Biliar	800	145	5	100	15-35

Tabla 52/3. Factores que influyen el cierre espontáneo de las fistulas gastrointestinales.

Factor	Favorable	Desfavorable
Características de la fístula	Tracto fistuloso largo Continuidad intestinal Ausencia de obstrucción	Tracto fistuloso corto Eversión de la mucosa Enfermedad intestinal adyacente Evisceración, ileo Oclusión distal Defecto de la pared abdominal
Organo de origen	Duodeno Biliopancreática Colon	Estómago Yeyunoileal
Complicaciones (sepsis)	Ausente	Presente
Etiología	Pérdida anastomótica	Enfermedad maligna Enfermedad inflamatoria intestinal Enteritis radiante
Edad	No influencia	No influencia
Origen del paciente	Mismo hospital	Transferido
Volumen de pérdida	< 500 mL/día	> 500 mL/día
Malnutrición	Ausente	Presente
Duración de la fístula	Aguda	Crónica

La conducta terapéutica en pacientes con fístulas intestinales deberá tener en cuenta la variabilidad precitada, y la decisión sobre esperar el cierre espontáneo o recurrir a la intervención quirúrgica debe basarse en el conocimiento de los múltiples factores que influyen el cierre espontáneo de las fístulas, tal se indica en la Tabla 52/3, modificada de Campos y colaboradores.

En la Tabla 52/4, por su parte, se indican los factores pronósticos que influyen la mortalidad.

Características de la fístula. Ciertas características de la fístula son de importancia pronóstica, estando relacionadas con la posibilidad de cierre espontáneo y con la mortalidad. Estos factores también influyen la decisión del tiempo de la operación, e incluyen la epitelización del trayecto fistuloso, la presencia de eversión de la mucosa, la pérdida de la continuidad intestinal, la presencia de enfermedad adyacente, de fístulas múltiples, de terapia radiante previa, de ileo o de obstrucción distal. Aunque estas características locales son de importancia pronóstica, su evaluación es subjetiva.

Organo de origen. El sitio de la fístula es importante para establecer la posibilidad del cierre espontáneo, y también

influye la mortalidad. El cierre espontáneo es más frecuente en las fístulas biliopancreáticas, siendo menos común en las fístulas intestinales de alto débito. El cierre también es más probable en las fístulas distales.

Presencia de complicaciones. La presencia de complicaciones, sépticas y no sépticas, influye significativamente el porcentaje de cierre espontáneo y la mortalidad. En la serie de Levy y col., la presencia de complicaciones tales como abscesos intraabdominales, SDRA, sepsis, hemorragia digestiva, insuficiencia renal y tromboembolismo se asoció con una mortalidad del 80%. Si ninguna de estas complicaciones estaba presente, la mortalidad fue de sólo el 4%.

Mientras que en el pasado la presencia de trastornos hidroelectrolíticos y de malnutrición era responsable de la mayoría de las muertes, en la actualidad la sepsis es responsable de más del 80% de las muertes en los pacientes con fístulas. Se debe tener presente que los antibióticos no son útiles para controlar una sepsis de origen abdominal, y en este sentido la ecografía y la tomografía computada deben ser utilizadas con liberalidad para establecer la presencia de focos de sepsis que deban ser drenados.

Volumen de pérdida. El volumen de pérdida diaria de la

Tabla 52/4. Factores que influyen la mortalidad en pacientes con fístulas gastrointestinales.

Factor	Favorable	Desfavorable
Características de la fístula	Tracto fistuloso largo Continuidad intestinal Ausencia de obstrucción	Tracto fistuloso corto Eversión de la mucosa Enfermedad intestinal adyacente Evisceración, ileo Oclusión distal Defecto de la pared abdominal
Organo de origen	Gástrico Biliopancreática Colon	Duodeno Yeyunoileal
Complicaciones (sepsis)	Ausente	Presente
Etiología	Enfermedad inflamatoria intestinal	Pérdida anastomótica Enfermedad maligna
Edad	< 50 años	>50 años
Origen del paciente	Mismo hospital	Transferido
Volumen de pérdida	< 500 mL/día	> 500 mL/día
Malnutrición	Ausente	Presente
Duración de la fístula	Crónica	Aguda

fístula influencia significativamente tanto la mortalidad como la posibilidad del cierre espontáneo. Edmunds y col., ya en el año 1960, habían establecido que la mortalidad para las fístulas de alto débito era del 54%, mientras que las de bajo débito tenían una mortalidad de sólo el 14%. Las fístulas de alto débito se asocian con un peor pronóstico debido a la mayor pérdida hidroelectrolítica y al mayor deterioro nutricional, lo que hace más difícil el manejo. Se debe tener presente que en algunos pacientes la pérdida diaria por la fístula puede superar los 2.000 ml.

Estado nutricional. El nivel de albúmina sérica, aunque no estrictamente relacionado con el estado nutricional, es de importancia predictiva en los pacientes médicos y quirúrgicos. El nivel sérico de albúmina se considera un factor predictivo importante tanto de la mortalidad como de la posibilidad de cierre espontáneo de las fístulas. Los niveles bajos de albúmina son muy comunes en las fístulas digestivas. Fazio y col. reportaron ausencia de mortalidad en pacientes con albúmina por encima de 3,5/dL, mientras que la mortalidad fue del 42% en los pacientes con niveles por debajo de 2,5 g/dL. Kuvshinoff y col., por su parte, comprobaron que los niveles de transferrina sérica también se relacionan con la mortalidad y el cierre de las fístulas.

Etiología. Las fístulas agudas postoperatorias tienen una mayor mortalidad que las fístulas espontáneas asociadas con la enfermedad de Crohn. Se debe tener presente que los estudios que incluyen fístulas internas presentan en general una menor mortalidad que aquéllos que hacen referencia exclusivamente a las fístulas externas.

Edad. La edad del paciente influencia la mortalidad pero no la incidencia de cierre espontáneo de la fístula. En la serie reciente de Thomas, la mortalidad fue del 53% y del 8%, respectivamente, para los mayores y menores de 65 años.

Conducta terapéutica. El tipo de soporte nutricional puede influenciar el pronóstico de los pacientes con fístulas intestinales. La mortalidad ha disminuido con el advenimiento de la nutrición parenteral, pero aun sigue siendo más elevada en los pacientes que no pueden recibir nutrición enteral. Esta situación podría ser explicada por la mayor gravedad de los pacientes que son sometidos a nutrición parenteral, y que por definición no pueden recibir nutrición enteral.

PREVENCIÓN

Entre el 75 y el 85% de las fístulas enterocutáneas son de origen iatrogénico. Las operaciones que anteceden a la aparición de una fístula generalmente son de algunos de los siguientes tipos: 1) operaciones por cáncer, 2) operaciones por enfermedad inflamatoria intestinal; y 3) lisis de adherencias, generalmente de una cirugía previa. En adición, las operaciones realizadas por enfermedad ulcerosa péptica y pancreatitis pueden asociarse con fístulas enterocutáneas. Estas complicaciones habitualmente ocurren en pacientes con mala preparación, como en los procedimientos de emergencia, o en situaciones en las cuales el paciente ha recibido previamente tratamiento radiante. Por otra parte, el mal estado nutricional puede jugar un rol mayor en las pérdidas anastomóticas y en la inadecuada respuesta a la infección.

Los siguientes principios de técnica quirúrgica, que contribuyen a prevenir la formación de fístulas, son comunes a cualquier anastomosis, incluyendo: 1) realizar las anastomosis en áreas intestinales con buena vascularización; 2) siempre que sea posible, es conveniente realizar una preparación mecánica del intestino; 3) emplear antibióticos intraluminales y/o sistémicos; 4) realizar anastomosis libres de tensión; 5)

visualización completa del intestino con técnica meticulosa; 6) hemostasia meticulosa; 7) cierre adecuado de la pared abdominal luego de la anastomosis; 8) colocar drenajes en los espacios cerrados cuando se considere necesario drenar fluidos o sangre; 9) los drenajes deben estar lejos de las anastomosis; 10) evitar los episodios de hipotensión con una adecuada hidratación y transfusiones de sangre, en especial en las situaciones de emergencia; 11) realizar preparación nutricional preoperatoria en los pacientes que han perdido peso, presentan un nivel de albúmina sérica menor de 3,0 gm/dL, o ambos.

El cirujano debe cumplir una serie de maniobras intraoperatorias que disminuyan la posibilidad de formación de fístulas postoperatorias. En tal sentido, el adecuado conocimiento de la táctica y de la técnica operatoria para cada situación particular es de la mayor importancia.

PRINCIPIOS GENERALES DE TRATAMIENTO

Los principios generales de manejo de las fístulas gastrointestinales se dividen en tres fases de cuidados: diagnóstico y reconocimiento, estabilización e investigación, y tratamiento y cuidado definitivo. En la Fig. 52/1, modificada de Meguid M. y Campos A. (1993), se indica una secuencia diagnóstico-terapéutica recomendable en presencia de una fístula intestinal.

Ya se ha descrito la metodología diagnóstica recomendada, debiendo hacerse hincapié en el reconocimiento de los factores asociados con la persistencia de las fístulas: abscesos adyacentes, discontinuidad intestinal, obstrucción distal, cuerpos extraños, fístulas altas, lesión actínica. Durante la fase de diagnóstico y reconocimiento deben ser descartados los factores precedentes.

El objetivo de la estabilización de las fístulas gastrointestinales es el control de las complicaciones mayores tales como el desbalance hidroelectrolítico, la malnutrición y la sepsis, incluyendo la presencia de abscesos y las infecciones de la herida operatoria. La estabilización se logra mediante la hidratación parenteral, la administración de antibióticos, la corrección de la anemia, el drenaje de los abscesos, el soporte nutricional, el control de la pérdida y la protección de la piel adyacente al orificio de salida. La fase de estabilización debe realizarse de manera expeditiva, debido a que la mayor parte de la morbilidad y mortalidad asociadas con las fístulas se producen en el período inicial de las mismas. Las primeras 72 horas posteriores al reconocimiento de la presencia de la fístula son definitivas en este sentido, ya que en ellas se deben tomar las principales conductas diagnósticas y terapéuticas.

Durante la etapa de investigación se debe realizar la fistulografía y eventualmente la tomografía computada y la endoscopia. Estos estudios se realizan habitualmente luego de la estabilización y pueden llevar varios días hasta completarse. A través de estos exámenes se deben establecer la localización de la fístula, si existe una fístula lateral o terminal con disrupción de la continuidad del intestino, la longitud del tracto fistuloso, la existencia o no de una cavidad abscedada, y la presencia o no de una obstrucción distal. Es importante que el cirujano esté presente durante la realización de estos estudios, ya que la información revelada por los mismos es dinámica, y puede ser poco apreciada en las imágenes estáticas.

A partir de los exámenes precedentes se debe tomar la conducta de tratamiento definitivo, basada en la posibilidad del cierre espontáneo de la fístula y de los estados patológicos asociados. La realización de una intervención para controlar o cerrar la fístula depende en parte de la necesidad de tratar un padecimiento asociado presente, sea este un absceso, una obstrucción distal o un desequilibrio metabólico generado por el alto débito.

Tarzani y col. establecieron una serie de medidas para implementar durante la fase de estabilización de las fístulas digestivas, que incluyen:

- 1.- Suprimir la ingesta oral y colocar al intestino en reposo;
- 2.- Colocar una sonda nasogástrica y administrar inhibidores de la secreción gástrica;
- 3.- Proteger adecuadamente la piel;
- 4.- Si existen manifestaciones de sepsis por peritonitis difusa o abscesos, el paciente debe ser intervenido quirúrgicamente, o los abscesos drenados por vía percutánea;
- 5.- Se deben corregir los trastornos hidroelectrolíticos y nutricionales;
- 6.- Se deben administrar antibióticos de amplio espectro.

A continuación se analizarán algunos aspectos particulares del tratamiento de los pacientes con fístulas intestinales.

Reemplazo hidroelectrolítico y reducción de las pérdidas

Muchas fístulas enterocutáneas se producen en el periodo posoperatorio. En el contexto habitual en el cual estas fístulas son identificadas, el paciente ha aparentado estar bien por cinco a seis días luego de la operación. En este momento, aparece febril y con un ileo persistente. Es habitual que aparezca un absceso de pared que es drenado, resultando en una defervescencia. Dentro de las próximas 24 horas, sin embargo, aparece contenido entérico en las curaciones. Los efectos aditivos de la enfermedad primaria que requirió la operación, el periodo de preparación intestinal preoperatorio, el estrés metabólico de la operación, y el prolongado curso postoperatorio que culmina en la sepsis y en la formación de la fístula, conducen a profundos disturbios metabólicos. El

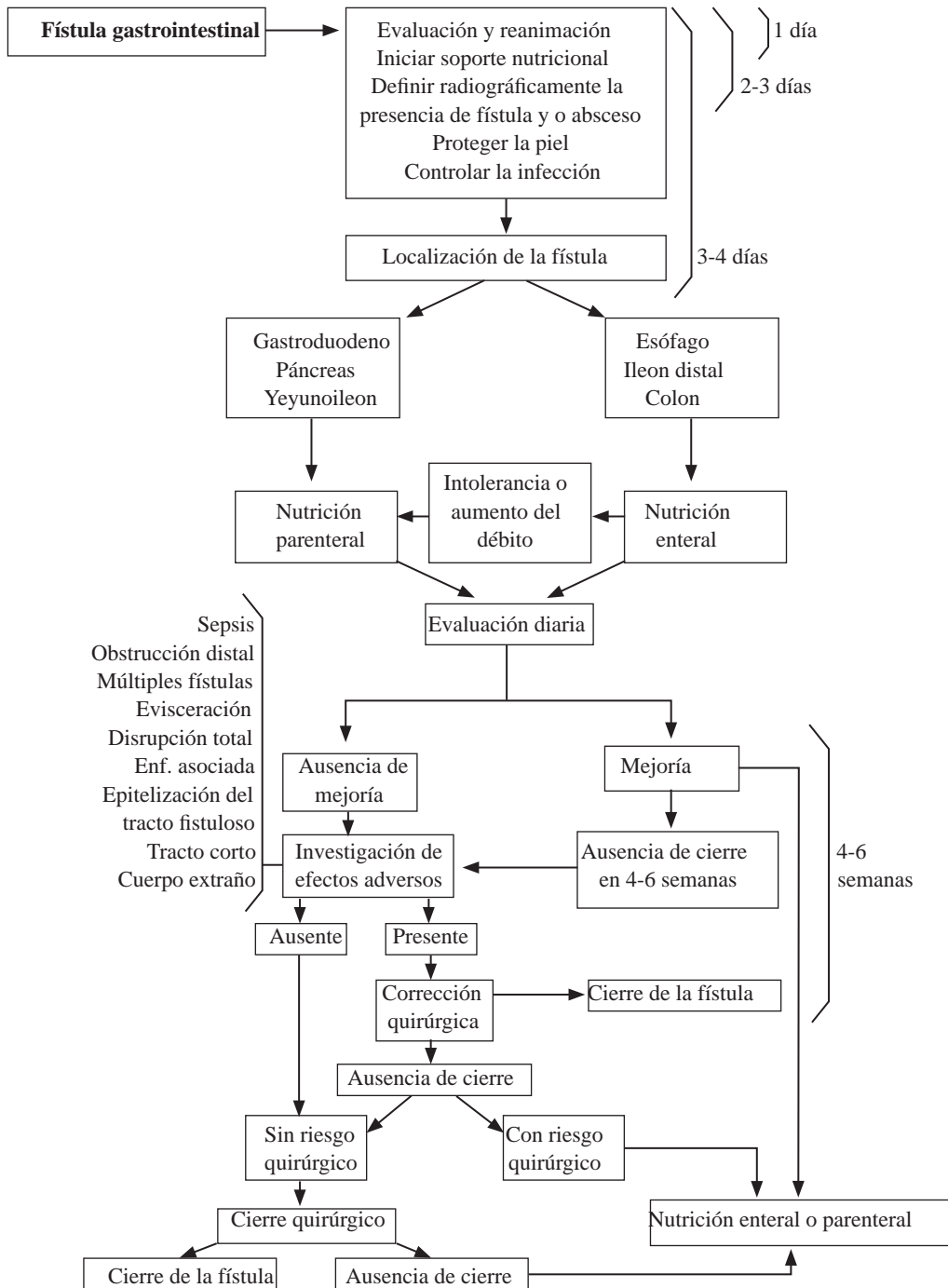


Fig. 52/1. Manejo clínico, nutricional y quirúrgico de las fístulas gastrointestinales (Modificado de Maguid M., Campos A. 1993)

paciente habitualmente presenta deficiencias significativas en la masa celular, el volumen sanguíneo circulante, y las proteínas séricas. En estas condiciones es recomendable una resucitación agresiva con cristaloides, en volúmenes de tres a cuatro litros, para reponer las pérdidas hídricas secuestradas en el intestino y en la pared intestinal. La anemia debe ser corregida a un hematocrito de alrededor de 30% con transfusiones de concentrados de glóbulos. La albúmina sérica juega un rol importante en la distribución de los líquidos corporales, siendo recomendable mantener niveles por encima de 3,5 g/dL.

El déficit hidroelectrolítico causado por una fístula es directamente proporcional al volumen y a la composición del efluente. Este volumen debe ser medido y se debe analizar la composición electrolítica. Se debe notar que la composición del líquido de la fístula no es igual a la composición del fluido que se correlaciona con la localización anatómica de la misma. El líquido emergente puede ser una combinación de secreciones desde zonas proximales y distales al sitio anatómico.

El paciente debe ser examinado para determinar el estado de la volemia y la hidratación. Esto se puede evaluar por la frecuencia cardíaca, presión arterial, presión venosa central y volumen urinario. Se deben realizar determinaciones de laboratorio de sodio, potasio, cloro, urea, bicarbonato, calcio, magnesio, albúmina, glucosa, creatinina y osmolaridad. Se debe establecer la existencia o no de anemia y el reemplazo de sangre en caso de ser necesario. El volumen urinario y la composición de electrolitos de la orina también deben ser evaluados diariamente, en particular durante las fases iniciales de la resucitación. Los pacientes hipoalbuminémicos tienen un riesgo aumentado, y se pueden beneficiar con la administración de albúmina.

Los problemas hidroelectrolíticos habituales en los pacientes con fístulas gastrointestinales incluyen deshidratación, hiponatremia, hipocalemia y acidosis metabólica. Los pacientes con fístulas gástricas de alto débito pueden presentar alcalosis metabólica. Las fístulas pancreáticas producen una pérdida muy hipertónica y rica en bicarbonato y proteínas, por lo que debe ser evaluado el estado ácido base con cierta frecuencia.

Si bien la mayoría de los pacientes con fístulas digestivas reciben inicialmente nutrición parenteral, es conveniente en la etapa de rehidratación utilizar soluciones hidroelectrolíticas simples, como la solución fisiológica al 0,9%, con el agregado de potasio, magnesio y bicarbonato, de acuerdo a los requerimientos específicos.

Cuidado local de la piel

Las fístulas enterocutáneas producen una inflamación severa de la piel que rodea a la emergencia debido a la irritación química provocada por el efluente. Los síntomas característicos de esta condición son el mal olor, humedad local, dolor quemante y disconfort. Los objetivos del manejo son mantener la integridad de la piel y contener el líquido efluente. Se han descrito numerosos métodos para proteger la piel, incluyendo barreras de membrana, apósitos transparentes y bolsas colectoras.

Recientemente se ha descrito un nuevo dispositivo que actúa creando presión negativa en el lugar (ver más adelante).

El cuidado local de la piel es crucial no sólo para el manejo inmediato sino para la terapéutica quirúrgica de futuro. Se han diseñado muchos dispositivos tendientes a permitir el manejo local del drenaje de la fístula. La capacidad de prevenir las excoriaciones o la superinfección de la piel alrededor del trayecto fistuloso puede definir en qué medida la terapéutica quirúrgica futura será exitosa. El buen control involucra la protección de los tegumentos y un mecanismo de coleccion de lo drenado.

Una serie de preparaciones son útiles para prevenir la maceración de la piel y la erosión. La pasta de karaya, los cementos de ileostomía, la glicerina, y las resinas de intercambio iónico pueden mantener la piel seca y prevenir la activación de las enzimas pancreáticas. Un terapeuta en enterostomía puede ser invalorable en el manejo de esta situación. Muchos autores recomiendan el empleo de coberturas de protección, del tipo Duoderm®, como de elección para prevenir la lesión de la piel.

Soporte nutricional

En 1960, Edmunds y col. comprobaron que el 53% de los pacientes con fístulas gástrica o duodenal, el 74% de los portadores de fístulas yeyunal o ileal, y el 20% de los que presentaban fístulas del colon estaban malnutridos; la mortalidad global para cada grupo fue de 62%, 59% y 64%. En el año 1964, Chapman y col. enfatizaron los beneficios del soporte nutricional en el manejo y evolución de los pacientes con fístulas enterocutáneas. En 56 pacientes, 33% recibieron un soporte nutricional óptimo, y desarrollaron balance nitrogenado positivo. Ellos presentaron un cierre espontáneo de la fístula en el 89% de los casos y una mortalidad del 12%. El 66% restante, que recibió un tratamiento nutricional subóptimo, definido por el ingreso de menos de 1.000 calorías/día, y que presentaron balance nitrogenado negativo, tuvieron una incidencia de cierre espontáneo de la fístula de sólo el 37% y la mortalidad alcanzó al 55%. En la Tabla 52/5 se resumen los resultados de distintas series con empleo de nutrición parenteral.

Estudios recientes informan una elevada incidencia de malnutrición en los pacientes con fístulas, y correlacionan esta malnutrición con el aumento de la morbilidad y mortalidad. Soeters y col. describen una frecuencia de malnutrición en los pacientes fistulizados del 74%, existiendo una relación directa entre el volumen de pérdida por la fístula y el estado de malnutrición.

El rol del soporte nutricional, ya sea como nutrición parenteral total, nutrición enteral o nutrición combinada en el manejo de los pacientes con fístulas es primariamente de soporte, a los fines de prevenir el deterioro mayor en el estado nutricional, con el consiguiente aumento de la morbilidad y mortalidad. Algunos autores, por otra parte, sostienen que el soporte nutricional disminuye o modifica la composición de las secreciones gastrointestinales y pancreáticas, y este hecho tendría un rol terapéutico primario.

Tabla 52/5. Influencia de la nutrición parenteral en series de pacientes tratados con fístulas enterocutáneas.

Autores	N° pacientes		Tipo de fístulas	Cierre espontáneo (%)		Mortalidad (%)	
	Pre NP	Con NP		Pre NP	Con NP	Pre NP	Con NP
Himal y col.	66	25	Intestino delgado (duodeno y cáncer)	27	56	33	8
Deitel	30	36	Externas	34	81	40	9
Wilson	38	35	Alto débito	35	65	60	23

El soporte nutricional se debe iniciar precozmente, a fin de prevenir las pérdidas nutricionales persistentes y reemplazar los déficits nutricionales ya existentes. En la fase inicial del tratamiento de las fístulas, es recomendable suspender el ingreso oral y recurrir a la nutrición parenteral, con una pronta evaluación para establecer la ruta óptima de soporte. Dependiendo del sitio de la fístula, la ruta puede ser parenteral, enteral o combinada.

La nutrición enteral, cuando es posible, debe ser utilizada con preferencia a la parenteral, ya que tiene menos complicaciones, es menos costosa y permite una mejor nutrición de la mucosa intestinal, pudiendo prevenir la traslocación bacteriana.

El soporte nutricional se debe establecer en base al estado nutricional basal del paciente, y a su consumo metabólico. Aunque los pacientes con fístulas enterocutáneas tienen un aumento de los requerimientos calóricos y proteicos, la sobrealimentación puede ser tan perjudicial como la falta de nutrición. La sobrealimentación puede producir sobreproducción y retención de CO_2 , esteatosis hepática, intolerancia a los carbohidratos, inmunosupresión, y utilización subóptima de los nutrientes. La subalimentación, por su parte, puede llevar al consumo de proteínas como substratos energéticos, inmunoincompetencia, mala cicatrización de las heridas, disfunción celular, y en última instancia, falla orgánica múltiple. Tradicionalmente se ha utilizado la fórmula de Harris-Benedict para calcular los requerimientos energéticos, con modificaciones en función de la actividad y de la presencia de factores de injuria. Es aconsejable que el tratamiento nutricional sea realizado por un equipo de nutrición, quien será el encargado de decidir las vías, fórmulas a utilizar, controles, etc., necesarios para lograr el mejor resultado terapéutico.

Los requerimientos energéticos de un individuo sano se relacionan primariamente con el tamaño corporal, la edad, el sexo, y el gasto energético producido por la actividad muscular. Sin embargo, la enfermedad crítica en general, y las fístulas enterocutáneas en particular, producen un aumento de los requerimientos calóricos y proteicos. La corrección de la volemia, electrolitos, y estado ácido base es crucial para que los nutrientes que se administren como soporte nutricional sean utilizados efectivamente. El objetivo de la terapia nutricional en esta situación debe incluir el equilibrio de nitrógeno con el mantenimiento o restauración de la síntesis de proteínas estructurales y funcionales. Si el ingreso de proteínas es inadecuado, los tejidos orgánicos no pueden ser reemplazados. Generalmente, los individuos sanos requieren de 0,8 a 1,0 mg de proteínas por kilo y por día. Sin embargo, las pérdidas externas y el estrés metabólico adicional existente en los sujetos con fístulas enterocutáneas aumentan estos requerimientos a 1,5 a 2,5 g/kg/día. Esta cantidad de proteínas debe ser provista con un adecuado aporte calórico, en alrededor de 1,3 a 1,5 veces el gasto energético basal calculado, a fin de mantener la síntesis proteica en sujetos hipercatabólicos con fístulas enterocutáneas.

Empleo de somatostatina y octreotido

La somatostatina es un péptido de 15 aminoácidos naturales que presenta la capacidad de inhibir las secreciones gástrica, pancreática, biliar y entérica. Inhibe además los efectos de varias hormonas gastrointestinales y disminuye la motilidad intestinal. Como resultado, la droga reduce el volumen y el contenido enzimático de las secreciones digestivas. Estas propiedades antisecretorias pueden ser útiles para reducir el volumen de pérdida de las fístulas. Ello explica el efecto

sinérgico de la terapéutica combinada con nutrición parenteral y somatostatina en el manejo conservador de las fístulas digestivas. La somatostatina reduce rápidamente el débito de la fístula (>50%) en el primer día de tratamiento en la mayoría de los casos. Sin embargo, su empleo se ha visto limitado debido a que debe administrarse por infusión intravenosa continua debido a que su vida media en la circulación es de sólo 1 a 3 minutos, y no puede utilizarse por vía oral. Cuando se suspende la infusión, se observa una hipersecreción de rebote de hormona de crecimiento, insulina y glucagon.

El octreotido (Sandostatin®) es un producto sintético que tiene efectos similares a la somatostatina, pero presenta una vida media de dos horas y no tiene efecto de rebote cuando se suspende la administración. Además, puede ser utilizado por vía subcutánea o intramuscular, lo que ha expandido su utilidad clínica. El octreotido aumenta el tiempo de tránsito intestinal, disminuye la secreción endógena de fluidos y aumenta la absorción de agua y electrolitos. En base a estas propiedades, la droga se considera útil para el manejo de las fístulas gastrointestinales.

Considerando los resultados de múltiples informes, se considera que el octreotido en dosis de 300 µg en tres dosis divididas por vía subcutánea, y la somatostatina 250 µg/h por infusión continua pueden ser útiles en pacientes con fístulas enterocutáneas, especialmente cuando el tratamiento conservador durante siete días no ha logrado reducir en forma significativa el débito de la fístula. Estas drogas deben ser suspendidas si dicho débito no disminuye en las primeras 48-72 horas de tratamiento o si no se obtiene una respuesta adecuada luego de dos a tres semanas de tratamiento.

Sistema de vacío y aspiración

El método descrito en nuestro país como Sistema de vacío y aspiración (SI-VA-CO) y que se ha perfeccionado en otros países bajo la denominación de Vaccum-Assisted Closure (V.A.C) System, ha demostrado recientemente ser útil para el tratamiento de las fístulas enterocutáneas. El sistema VAC consiste en una bomba portátil que crea presión negativa, tubos colectores y un recipiente para recoger el líquido efluente (Fig. 52/2). El apósito que debe ser colocado en la zona de la emergencia de la fístula está constituido por una esponja de poliuretano que se adhiere a la piel y que está cubierta por una membrana semipermeable para sellar la salida del líquido. Un tubo que parte de la esponja de cobertura se conecta a la fuente de vacío con un frasco intermediario

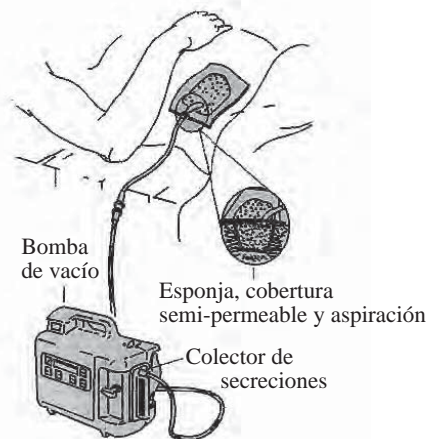


Fig. 52/2. El sistema Vaccum-Assisted Closure (V.A.C).

para recoger el exudado. Se debe aplicar una baja presión de vacío (alrededor de 125 mm Hg) en forma continua o cíclica. El apósito se cambia cada 48 horas.

El sistema VAC actúa por varios mecanismos distintos. La remoción activa del exceso de fluido intersticial de los tejidos puede descomprimir los vasos del intestino permitiendo un aumento del flujo sanguíneo y por lo tanto un mejor aporte de oxígeno y nutrientes para la reparación. El aumento del flujo sanguíneo facilita la formación de tejido de granulación. El VAC también reduce la colonización bacteriana de los organismos anaerobios a través del aumento de la concentración de oxígeno. El sistema se ha demostrado útil para facilitar la disminución del débito de la fístula, mantener la integridad de la piel y en ocasiones conducir al cierre de la fístula.

Este mismo sistema ha probado ser de beneficio para la promoción de la formación de tejido de granulación en heridas contaminadas o desvascularizadas, facilitando su cicatrización o reduciendo significativamente su tamaño para permitir el injerto ulterior.

Tratamiento quirúrgico

Una vez instituido un adecuado soporte nutricional y habiéndose controlado la sepsis, se puede esperar un cierre espontáneo de la fístula en el 23 al 70% de los pacientes. Con la adición de somatostatina, algunos autores han reportado una incidencia de cierre de las fístulas del 73%.

La duración del soporte nutricional y del tratamiento médico de soporte varía de paciente a paciente. Cada paciente debe ser individualizado y la decisión de realizar una intervención quirúrgica debe ser tomada luego de una adecuada evaluación del curso hospitalario y en el contexto del proceso patológico y el estado actual de la situación clínica. Es esencial, sin embargo, que el sitio y la naturaleza de la fístula sean definidos precozmente, y que cualquier condición que pueda alterar el cierre espontáneo de la misma sea identificada. Fazio y col. recomiendan, en los casos en que no se ha producido el cierre espontáneo, la reoperación luego de seis semanas. Un intento más temprano puede crear mayores problemas por la injuria inadvertida de otras asas intestinales inflamadas durante el curso de la movilización.

El tiempo promedio para el cierre de las fístulas varía con la localización anatómica en el tracto gastrointestinal. Este conocimiento permite al cirujano planear el tiempo racional de manejo no operatorio. Las fístulas esofágicas se puede esperar que cierren en 15 a 25 días. Un periodo similar o algo más prolongado, puede ser esperado con las fístulas duodenales. Las fístulas colónicas pueden tardar más en cerrar, entre 30 y 40 días. Las fístulas del intestino delgado, especialmente las fístulas ileales, pueden tardar entre 40 y 60 días, para el caso de que cierren.

Evalutando el tiempo de cierre espontáneo, Reber y col. observaron que el 90% de sus pacientes que cerraron sus fístulas lo hicieron dentro del primer mes luego que la infección fue erradicada. Menos del 10% cerraron la fístula dentro de los dos meses, y ninguno cerró la fístula luego de los tres meses de terapéutica de sostén. Basado en esta experiencia, la recomendación general es que si una fístula no ha cerrado dentro del primer mes o poco más después que la sepsis se ha controlado y que el paciente ha recibido un soporte nutricional adecuado; se disponga del cierre quirúrgico de la misma, ya que existe muy poca chance de cierre espontáneo en estas condiciones. Aun si el cierre espontáneo no se produce, el tiempo de cuatro a seis semanas de espera recomendado es fundamental para mejorar el

estado nutricional del paciente y las condiciones generales, permitiendo una restauración del balance nitrogenado positivo y disminuyendo la inflamación abdominal.

La presencia de múltiples fístulas volcándose a través de una herida eviscerada es un problema mucho más complejo. La mortalidad informada en este grupo de pacientes varía entre el 30 y el 60%. En estos casos, el cierre espontáneo es muy raro y habitualmente se requiere la cirugía reconstructiva. Basados en una experiencia de 120 pacientes, Levy y col. recomiendan también en estos casos realizar un período inicial de tratamiento médico, permitiendo un tiempo para el cierre espontáneo o como mínimo para la mejoría de las condiciones generales.

En la actualidad ha ganado gran aceptación el drenaje percutáneo de los abscesos potencialmente relacionados con fístulas digestivas. Se han informado resultados favorables en fístulas biliares, gástricas, duodenales, pancreáticas y del intestino delgado. La mayoría de los pacientes tratados con éxito tenían fístulas de bajo débito. Las fístulas de alto débito son más problemáticas. Sin embargo, la técnica percutánea también puede ser utilizada en estos casos y puede ser efectiva.

La persistencia del drenaje de la fístula luego que la sepsis ha sido controlada y habiendo pasado cuatro a seis semanas de agresivo soporte nutricional, constituye la indicación principal para el tratamiento quirúrgico definitivo. El tratamiento quirúrgico definitivo de la fístula no se debe combinar con el drenaje de un absceso. Con frecuencia, esto resulta en la recurrencia de la fístula o en la diseminación de la infección a áreas previamente no contaminadas del abdomen. En estos casos, es recomendable la evacuación percutánea o quirúrgica del absceso, y en un segundo tiempo la corrección de la fístula.

Los pacientes con trasplante de órganos sólidos representan la excepción a muchas de las reglas aceptadas para el manejo de las fístulas. Debido a la necesidad de inmunosupresión, estos pacientes probablemente no puedan ser sometidos a prolongados manejos no quirúrgicos. Las complicaciones sépticas de las fístulas y de la nutrición parenteral están aumentadas en los inmunosuprimidos. En adición, su cicatrización está dificultada. Por lo tanto, es recomendable la corrección quirúrgica precoz en la medida en que exista un estado nutricional aceptable.

Es crucial continuar con el soporte nutricional total y los antibióticos en el periodo posoperatorio. Este periodo en general se acompaña de un estado hipermetabólico profundo que, asociado con la depleción nutricional preexistente, coloca al paciente en riesgo de complicaciones tales como mal cierre de las heridas, disminución de la inmunidad, y aumentada susceptibilidad a las infecciones nosocomiales. Es fundamental proveer un adecuado aporte calórico proteico. Si bien es aconsejable iniciar la nutrición enteral precozmente, no por ello se debe suspender bruscamente la nutrición parenteral, ya que este intento puede conducir a un inadecuado aporte para la cicatrización. La nutrición parenteral se debe continuar hasta que la alimentación enteral pueda proveer al menos 1.500 kcal/día.

Aun cuando la fístula se cierre, el paciente continúa en riesgo de complicaciones retardadas. El síndrome de intestino corto luego de sucesivas resecciones o correcciones de numerosas fístulas puede conducir a un síndrome de mala absorción. La fístula puede reaparecer, en especial si el proceso de base, inflamatorio o maligno, no se ha resuelto. El sitio de la fístula puede estenosarse si no se ha realizado una adecuada corrección quirúrgica. Finalmente, la formación de adherencias y obstrucciones

no es infrecuente. Todos estos problemas requieren del tratamiento quirúrgico.

BIBLIOGRAFÍA

- Ali S., Leffall L.: Management of external fistulas of the gastrointestinal tract. *Amer J Surg* 123:535-1972
- Berry S., Fischer J.: Enterocutaneous fistulas. *Curr Prob Surg* 48:2 June 1994
- Campos A., Meguid M., Coelho J.: Factors influencing outcome in patients with gastrointestinal fistulas. *Surg Clin North Amer* 76:1191-1996
- Chapman R., Foran R., Dunphy E.: Management of intestinal fistulas. *Amer J Surg* 108:157-1964
- Chung M., Wanebo H.: Surgical management and treatment of gastric and duodenal fistulas. *Surg Clin N Am* 76:1137-1996
- Cohen S., Siegel J.: Biliary tract emergencies: endoscopic and medical management. *Crit Care Clin* 11:273-1995
- Cro C., George K., Donnelly J.: Vacuum assisted closure system in the management of enterocutaneous fistulae. *Postgrad Med J* 78:364-2002
- Edmunds L., Williams G., Welch C.: External fistulas arising from the gastrointestinal tract. *Ann Surg* 152:445-1960
- Erdmann D., Drye C., Heller L.: Abdominal wall defect and enterocutaneous fistula treatment with the Vacuum-Assisted Closure (V.A.C.) System. *Plast Reconstr Surg* 108:2066-2001
- Farthing M.: Octreotide in the treatment of refractory diarrhoea and intestinal fistulae. *Gut* 35:S5-1994
- Fischer J., Foster G., Abel R.: Hyperalimentation as primary therapy for inflammatory bowel disease. *Amer J Surg* 125:165-1973
- Foster C., Lefor A.: General management of gastrointestinal fistulas. *Surg Clin N Am* 76:1019-1996
- Halversen R., Hogle H., Richards R.: Gastric and small bowel fistulas. *Amer J Surg* 118:968-1969
- Kuvshinoff B., Brodish R., McFadden D.: Serum transferrin as a prognostic indicator of spontaneous closure and morality in gastrointestinal fistulas. *Ann Surg* 217:615-1993
- Lavery I.: Colonic fistulas. *Surg Clin N Am* 76:1183-1996
- Levy E., Friteux P., Cugneuc P.: High output external fistulas of the small bowel: management with continuous enteral nutrition. *Brit J Surg* 76:676-1989
- MacFadyen B., Dudrick S.: Management of gastrointestinal fistulas with parenteral hyperalimentation. *Surgery* 74:100-1973
- Makhdoom Z., Komar M., Still C.: Nutrition and enterocutaneous fistulas. *J Clin Gastroenterol* 31:195-2000
- Meguid M., Campos A.: The role of nutritional support in the management of gastrointestinal fistulas. En Rombeau J., Caldwell.: *Clinical nutrition Vol II. (2º Edit.)* WB Saunders, New York 1993
- Meguid M., Campos A.: Nutritional management of patients with gastrointestinal fistulas. *Surg Clin North Amer* 76:1035-1996
- Nassos T., Broasch J.: External small bowel fistulas: current treatment and results. *Surg Clin North Amer* 51:687-1971
- Raphael J., Goulon M.: Equilibre acido basique et pertes digestives. *Rev Practicien* 24:1585-1974
- Reber H., Roberts C., Way L.: Management of external gastrointestinal fistulas. *Ann Surg* 188:460-1978
- Roback S., Nicoloff D.: High output enterocutaneous fistulas of the small bowel. *Amer J Surg* 123:317-1972
- Sancho J., di Costanzo J., Nubiola P., y col.: Randomized double blind placebo controlled trial of early octreotide in patients with postoperative enterocutaneous fistula. *Brit J Surg* 82:638-1995
- Segal I., Parekh D., Lipschitz J.: Treatment of pancreatic ascites and external pancreatic fistulas with a long acting somatostatin analogue (Sandostatin) *Digestion* 54:53-1993
- Sheldon G., Gardiner B., Way L.: Management of gastrointestinal fistulas. *Surg Gyn Obst* 133:385-1971
- Soeters P., Edeid A., Fischer J.: Review of 404 patients with gastrointestinal fistulas: impact of parenteral nutrition. *Ann Surg* 190:189-1979
- Stroud M., Duncan H., Nightingale J.: Guidelines for enteral feeding in

- adult hospital patients. *Gut* 52 (Suppl VII):vii1-2003
- Tarzani R., Coutsoftides T., Steiger E.: Gastric and duodenal cutaneous fistulas. *World J Surg* 7:463-1983
- Tassiopoulos A., Baum G., Halverson J.: Small bowel fistulas. *Surg Clin North Amer* 76:1175-1996
- Thomas H.: Radiologic investigation and treatment of gastrointestinal fistulas. *Surg Clin North Amer* 76:1081-1996
- Torres A., Landa J., y col.: Somatostatin in the management of gastrointestinal fistulas. *Arch Surg* 127:97-1992
- Tsiotos G., Smith C., Sarr M.: Incidence and management of pancreatic enteric fistulas after surgical management of severe necrotizing pancreatitis. *Arch Surg* 130:48-1995

CAPÍTULO 53

Encefalopatía hepática

DRA. MARÍA VIRGINIA REGGIARDO

DEFINICIÓN

La encefalopatía hepática es un síndrome neuropsiquiátrico parcialmente reversible caracterizado por deterioro intelectual, alteración del sueño y del estado de conciencia y función neurológica anormal, producido por una falla funcional del hígado en un paciente con hepatopatía grave o con cortocircuito portosistémico. La encefalopatía hepática es una grave complicación de cualquier afección hepática, ya sea aguda o crónica, que comprometa suficiente cantidad de parénquima glandular como para determinar una insuficiencia funcional del órgano. La falla hepática aguda o crónica y el *shunt* portosistémico, ya sea secundario a hipertensión portal o quirúrgico, producen un incremento en la concentración de sustancias potencialmente neurotóxicas para el sistema nervioso central en la sangre, y son la causa del síndrome neurológico que caracteriza a la encefalopatía hepática.

Aunque la semiología clínica y electroencefalográfica es similar en los casos agudos y crónicos, las diferencias clinicobiológicas y el modo evolutivo justifican una descripción separada de estas entidades, al punto que en el 11th World Congress of Gastroenterology (Ferenci y col., 2002), se definieron tres categorías clínicas de encefalopatía hepática: tipo A relacionada con la falla hepática aguda; tipo B que ocurre en presencia de un bypass vascular hepático (*shunt* portocava, TIPS) pero sin enfermedad hepatocelular intrínseca; y tipo C debida a cirrosis (aguda o crónica). En este capítulo se analizará la encefalopatía hepática que se produce en el curso de la cirrosis.

Si bien son posibles otras causas, tales como la hemocromatosis, el cáncer de hígado y la insuficiencia cardíaca, es la cirrosis con anastomosis portosistémica espontánea o quirúrgica el origen de la mayor parte de estas encefalopatías.

FACTORES DESENCADENANTES

La encefalopatía hepática puede aparecer como consecuencia de un fallo intrínseco y exclusivo del funcionalismo hepático

(coma hepático endógeno), o ser precipitada por factores intercurrentes en un paciente con hepatopatía previa (coma hepático exógeno).

En los últimos años se ha dado gran importancia al concepto de Fallo hepático agudo sobre crónico (*Acute-on-chronic liver failure* -ACLF-). Incluye a aquellos pacientes con enfermedad crónica del hígado previamente bien compensada, en los cuales se produce una descompensación aguda de la función hepática debido a los efectos de un evento precipitante tal como sepsis, hemorragia digestiva alta, shock cardiogénico, isquemia o una injuria sobreimpuesta al hígado debida al alcohol, drogas hepatotóxicas o infección por virus de la hepatitis. Se trata de un “deterioro agudo de la función hepática en un periodo de dos a cuatro semanas, que conduce a un agravamiento severo en el estado clínico con un score APACHE II/SOFA elevado, con ictericia, eventual encefalopatía hepática o fallo renal”.

Esta entidad se contrasta con la descompensación crónica que resulta de la evolución terminal de la enfermedad hepática. Mientras que ambas entidades se manifiestan por fallas de múltiples órganos (insuficiencia renal, insuficiencia circulatoria, encefalopatía hepática, síndrome hepatorenal), el mecanismo básico de descompensación es muy distinto. Es probable que la diferencia más importante entre ambas entidades radique en el potencial de regeneración de la función hepática al nivel previo al evento precipitante en la ACLF si se puede controlar el mismo.

Hemorragias digestivas. Pueden desencadenar el coma hepático en un cirrótico. La presencia de sangre en el intestino produce un rápido aumento de la amoniemia; además, el shock hemorrágico agrava la insuficiencia hepática por disminución del flujo sanguíneo hepático, y puede conducir a la insuficiencia renal, con retención concomitante de productos nitrogenados.

Ingestión proteica. El exceso de proteínas en la dieta puede desencadenar la encefalopatía hepática como resultado del aumento del aporte de productos nitrogenados.

Constipación. Aumenta la reabsorción de amonio y otras neurotoxinas intestinales.

Fármacos. Son múltiples las drogas señaladas como agentes precipitantes del coma hepático; sales de amonio, metionina, sedantes, anestésicos, opiáceos, etc. Estas drogas pueden ejercer sus efectos de distintas maneras produciendo trastornos electrolíticos, toxicidad hepática directa, lesión cerebral, etcétera.

Infecciones. Pueden precipitar el coma hepático por variados mecanismos: aumento del nitrógeno por hipercatabolismo, deshidratación o trastornos del flujo sanguíneo hepático. No existe consenso sobre la relevancia de la colonización con *Helicobacter pylori* en pacientes con encefalopatía hepática.

Trastornos renales. La insuficiencia renal puede dar origen a encefalopatía hepática por aumento de la urea sanguínea, la cual se metaboliza mediante la acción de la ureasa, y de este modo aumentan los niveles de amonio.

Diuréticos y o deshidratación. A través de la depleción de potasio, pueden generar una alcalosis hipopotasémica, que se ha descrito como precipitante del coma hepático. En este mismo sentido puede actuar la extracción intempestiva del líquido de ascitis. La alcalosis hipopotasémica aumenta el transporte intracelular de amonio y aminos, aumentando la producción de amonio renal y su difusión a través de la barrera hematoencefálica, factores significativos en la génesis de la encefalopatía hepática.

Shunt portosistémico. La encefalopatía hepática es la

complicación más específica y grave de la cirugía de derivación portosistémica. La incidencia de esta complicación en las series de *shunt* portocava oscila alrededor del 20%. La ventaja principal del *shunt* esplenorrenal parece ser la menor incidencia de encefalopatía y de insuficiencia hepática tardía. Junto con el tipo de *shunt*, contribuyen a la frecuencia de la encefalopatía la edad del paciente, la gravedad del daño hepático y la magnitud de la absorción de sustancias tóxicas por el intestino.

A partir de 1989, se comenzó a usar en muchos centros una nueva modalidad de *shunt* portosistémico que consiste en la colocación por vía transyugular de una prótesis que atravesando el hígado comunica el sistema venoso portal con las venas suprahepáticas y circulación sistémica. La indicación más frecuente y los mayores beneficios del TIPS (*Shunt* Transyugular Intrahepático Portosistémico), se han obtenido en el tratamiento de la hemorragia digestiva por várices esofágicas refractarias al tratamiento convencional y en general como paso previo al trasplante hepático. Entre sus mayores desventajas figura la encefalopatía hepática, la que puede afectar entre un 30% y un 40% de los pacientes.

La variedad de situaciones que pueden desencadenar una encefalopatía hepática ha generado el concepto de sensibilidad cerebral incrementada en pacientes con enfermedad hepática crónica, el cual sugiere que el sistema nervioso central y el periférico están crónicamente expuestos a toxinas, presumiblemente con acumulación tisular de éstas y menor tolerancia a futuras agresiones.

FISIOPATOLOGÍA

Cualquier concepción fisiopatológica que se intente en relación con la encefalopatía hepática debe tener en cuenta los siguientes axiomas impuestos por la clínica:

- El coma hepático se desarrolla en pacientes con insuficiencia funcional del hígado o una derivación de sangre portosistémica.
- La sustancia o sustancias involucradas directa o indirectamente en la génesis de la encefalopatía hepática tienen su origen en el intestino.
- Estas sustancias parecen ser de origen nitrogenado, ya que la encefalopatía puede desencadenarse por incremento de las proteínas de la dieta o por hemorragia gastrointestinal.
- La flora intestinal desempeña un papel significativo en el desarrollo de la encefalopatía hepática. La disminución de aquélla por esterilización con antibióticos es una medida terapéutica útil en el manejo de estos pacientes.
- Un concepto aceptado es que toxinas de origen intestinal son las responsables del desarrollo de la encefalopatía hepática. Es posible, sin embargo, que el hígado también produzca sustancias importantes para la función cerebral y sin las cuales se desarrolla la encefalopatía. Probablemente existan dos formas de encefalopatía hepática. La primera, más común con grados moderados de insuficiencia glandular, es secundaria a la presencia de toxinas que normalmente son detoxificadas por el hígado. En la insuficiencia hepática fulminante, por su parte, faltan sustancias imprescindibles para el normal funcionamiento cerebral, y en estas circunstancias la función cerebral se deteriora rápida y considerablemente. En la insuficiencia hepática fulminante los productos del hígado necrótico, principalmente citoquinas inflamatorias, parecen tener un papel preponderante en la fisiopatología del edema cerebral y rápido deterioro neurológico. El edema cerebral, principal causa de muerte y alteraciones neurológicas

en la falla hepática fulminante, raramente se ve en el paciente cirrótico con encefalopatía, el cual fallece por complicaciones no neurológicas. Esta diferencia puede explicarse en parte por la presencia en la falla hepática fulminante de productos de necrosis hepática y también por la diferente evolución de estas dos formas clínicas de presentación. En el paciente cirrótico la evolución más lenta y progresiva daría tiempo a que se activen mecanismos osmorreguladores compensatorios que prevengan el desarrollo del edema cerebral.

El síndrome de encefalopatía hepática incluye el edema cerebral, el coma hepático, los síntomas extrapiramidales (rigidez, temblor, aquinesia) y las alteraciones del sueño y del ritmo circadiano. Esta amplia variedad de síntomas es índice que el mecanismo implicado en la fisiopatología abarca un amplio rango de alteraciones neurobioquímicas. La base anatómica-funcional, por su parte, está constituida por la combinación de insuficiencia hepatocelular y/o *shunt* portosistémico, lo que permite que sustancias derivadas del intestino y producidas por la flora bacteriana, alcancen la circulación sistémica y alteren el estado mental. La entrada al cerebro de estas neurotoxinas, parece estar facilitada por el aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. Es a nivel del cerebro donde ocurren las principales alteraciones de la encefalopatía hepática, siendo el principal blanco de estas neurotoxinas la célula de la glía, alterando sus múltiples funciones metabólicas, por lo que se ha llegado a considerar a la encefalopatía hepática como una gliopatía. Los astrocitos desempeñan varios roles esenciales en el cerebro normal, ya que proveen contacto glial-neuronal, mantienen la homeostasis iónica y controlan el exceso de neurotransmisores. También secretan factores neurotróficos y actúan como componentes fundamentales de la barrera hematoencefálica. Teniendo en cuenta tales acciones, Arias y col. han postulado la hipótesis que la encefalopatía hepática tendría una etiopatogenia inflamatoria mediada por la astrogliosis.

La consecuencia final de la acción de las neurotoxinas es la severa disfunción de la neurotransmisión excitatoria glutamérgica, acompañada de un aumento de la neurotransmisión inhibitoria gabaérgica, ambas responsables del coma hepático, asociado a un déficit energético cerebral. La alteración de la transmisión dopaminérgica y serotoninérgica provocarían los trastornos extrapiramidales; y una disfunción todavía no bien conocida a nivel del hipotálamo anterior, quizás mediada por una alteración en los niveles de melatonina, podría ser la responsable de los trastornos del sueño y del ritmo circadiano.

Cambios en la barrera hematoencefálica

La permeabilidad de la barrera hematoencefálica está aumentada en los pacientes cirróticos. Si bien este aumento puede ser inespecífico, recientes estudios con Tomografía de Emisión de Positrones, revelan un aumento de la permeabilidad de la misma para el amonio; en otros casos la entrada al cerebro de sustancias tales como los aminoácidos aromáticos precursores de falsos neurotransmisores se vería facilitada por el intercambio con glutamina. Otros neurotransmisores como las benzodiazepinas naturales son muy liposolubles y no requieren la permisividad de la barrera hematoencefálica.

Neurotoxinas endógenas

Rol del amonio. En el individuo sano existe un equilibrio entre la producción de amonio y la detoxificación del mismo.

Los sitios principales de síntesis son el intestino, músculo y riñones, aunque la mayor parte es producida en el intestino. La fuente principal de energía para las células mucosas del intestino delgado es el aminoácido glutamina, que en su degradación produce amonio. En el intestino grueso, el amonio es formado como un producto de la degradación de proteínas y urea por la flora intestinal fisiológica. Parte de la urea es hidrolizada a amonio por la flora colónica y aparece en la circulación sistémica. Existe evidencia que demuestra que el amonio producido en el intestino delgado es un contribuyente más importante en la patogénesis de la encefalopatía hepática que el producido en el colon.

La cantidad de amonio producida en el músculo es proporcional al trabajo muscular. Cuando el músculo está en reposo, la producción y la degradación del amonio se encuentran en un balance.

La cantidad de amonio producida por el riñón es pequeña. Durante el tratamiento con diuréticos y en la hipokalemia se produce un aumento en la síntesis de amonio. Cuando el equilibrio está intacto, existe un nivel de amonio no tóxico de 30 $\mu\text{mol/L}$ en la sangre periférica.

En el hígado se produce una gran cantidad de amonio como consecuencia de la degradación de las proteínas, pero el mismo es inmediatamente metabolizado, de modo que cuando la función hepática está intacta es muy poca la cantidad de amonio liberada a la circulación. El amonio es detoxicado por la formación de urea y glutamina. En presencia de enfermedad hepática, los recursos metabólicos están comprometidos por la reducción de la masa hepatocítica y la biotransformación del amonio en urea y glutamina puede estar reducida hasta en un 80%.

La hiperamoniemia que se produce en estas circunstancias tiene un efecto neurotóxico mediado por mecanismos no totalmente conocidos. El cerebro detoxifica amonio por la síntesis de glutamato y glutamina, en un proceso ATP dependiente. En la hiperamoniemia, se produce mayor cantidad de glutamato y glutamina, resultando en un aumento del consumo de energía. Otro efecto especulativo de la hiperamoniemia es el edema de las células de la astrogliosis. El único cambio morfológico observado en la encefalopatía hepática es la tumefacción de las células de la astrogliosis, aunque se desconoce el rol funcional de estos cambios. Recientemente, mediante estudios con espectroscopía de resonancia magnética y tomografía de emisión de positrones, se ha comprobado que existen diferencias regionales en el metabolismo del amonio en el cerebro de pacientes con cirrosis y encefalopatía hepática, existiendo una fracción de extracción mayor en el tálamo, núcleo lenticular y cerebelo, correspondiendo a la distribución de los cambios histopatológicos observados en el cerebro de estos pacientes.

Los efectos neurotóxicos del amonio son el resultado de la alteración de la neurotransmisión excitatoria glutamérgica y de los efectos tóxicos directos sobre los astrocitos. El glutamato, principal neurotransmisor excitatorio del SNC, es liberado por la neurona presináptica hacia el líquido extracelular, ejerciendo su acción excitatoria sobre receptores de la neurona postsináptica, su concentración en el líquido extracelular permanece constante debido a que es recaptado por los astrocitos a través de transportadores específicos. En la encefalopatía hepática el glutamato total está disminuido debido a su transformación en glutamina para el metabolismo del amonio, pero el glutamato en el líquido extracelular (LEC) se encuentra muy aumentado, esto podría deberse a un aumento de su liberación, pero lo más probable es que se deba a un déficit de la recaptación

por parte de los astrocitos debido a la acción inhibitoria del amonio sobre los transportadores específicos. Este exceso de glutamato en el LEC produce disminución del número de los receptores postsinápticos glutamaérgicos. (Fig. 53/1).

El amonio parece provocar un déficit energético cerebral debido a la depleción de acetoglutarato del ciclo de Krebs consumido durante el metabolismo del mismo; se desconoce si este déficit energético es causa o consecuencia de la encefalopatía hepática y estudios recientes no avalan completamente su existencia. Por último, el amonio también parece ejercer una acción indirecta sobre la neurotransmisión gabaérgica inhibitoria.

Mercaptanos. Los mercaptanos se forman por la degradación bacteriana de los aminoácidos que contienen sulfuro, tales como la metionina, y producen el típico “foetor hepaticus”. Estos compuestos ejercen sus efectos neurotóxicos por inhibición de la ATPasa Na/K, potenciando los efectos neurotóxicos del amonio.

Fenoles. Los fenoles también son sintetizados en el intestino como derivados de los aminoácidos aromáticos, fenilalanina y tiroxina, y actúan como neurotoxinas.

Acidos grasos de cadena corta y mediana. Los aminoácidos de cadena corta y mediana son productos de la flora intestinal fisiológica, y también podrían ser producidos por el hígado. Estos productos inhiben la ATPasa Na/K, pero también inhiben la síntesis de urea por el hígado. Podrían también producir un aumento de la captación del triptofano por el cerebro.

Cambios en neurotransmisores y receptores

Rol de los aminoácidos aromáticos. En los pacientes cirróticos existe un exceso de aminoácidos aromáticos (fenilalanina, tirosina), debido a una disminución del catabolismo hepático. A su vez hay una disminución de los aminoácidos ramificados (valina, leucina, isoleucina) por la resistencia a la insulina que se constata en estos casos. Los aminoácidos aromáticos son precursores de falsos neurotransmisores que penetran al cerebro a través de la barrera hematoencefálica al ser intercambiados por la glutamina que se encuentra en exceso. Su papel en la fisiopatología de la encefalopatía hepática es controvertido, y el aporte de fórmulas con ami-

noácidos ramificados si bien puede normalizar la relación aminoácidos aromáticos-aminoácidos ramificados, tiene un efecto marginal sobre la encefalopatía.

Otros mediadores neurometabólicos. Un aumento de la degradación de la serotonina puede ser la causa del aumento de su metabolito ácido-5-hidroxiindolacético en LCR y cerebro de pacientes cirróticos, lo que produciría un déficit sináptico de serotonina. La alteración de la neurotransmisión serotoninérgica podría ser responsable de algunos de los síntomas de la encefalopatía hepática, tal como la alteración del ritmo del sueño.

Los niveles plasmáticos de β -endorfinas y metencefalina están elevados en pacientes con encefalopatía hepática. También se han encontrado alteraciones en los receptores opioides, esto podría tener implicancias clínico y terapéuticas todavía en estudio, y alguna relación con el abuso de alcohol por estos pacientes.

Las anomalías más comunes del sueño en los pacientes cirróticos son la imposibilidad de dormir de noche, somnolencia durante el día e inversión del ritmo del sueño, esto parece deberse a una alteración del ritmo circadiano con desplazamiento del reloj biológico. Una de las posibles causas serían las mismas toxinas responsables de la encefalopatía hepática, aunque también se ha descrito que en pacientes cirróticos los niveles de melatonina están muy elevados por la mañana, debido a una reducida eliminación de la misma por el hígado enfermo, lo que llevaría a un desplazamiento del ritmo circadiano a horarios más tardíos.

Neurotransmisión gabaérgica. El ácido gaba-aminobutírico (GABA) es el principal neurotransmisor inhibitorio cerebral, estando el tono gabaérgico inhibitorio aumentado en los pacientes con encefalopatía hepática, lo cual explicaría en parte los síntomas de depresión neurológica que caracterizan a este síndrome. El receptor de tipo periférico de las benzodiazepinas (PTBR) es un complejo proteico hetero-oligomérico localizado en la membrana mitocondrial externa de los elementos no neuronales del sistema nervioso, en particular los astrocitos. La activación del PTBR por benzodiazepinas endógenas o exógenas puede contribuir a los síntomas neuropsiquiátricos de la encefalopatía hepática. La activación del PTBR produce un aumento en el transporte de colesterol hacia el interior de la mitocondria donde la enzima P450 actúa para producir pregnenolona, componente principal de una nueva clase de esteroides sintetizados en el cerebro y conocidos como neuroesteroides, algunos de los cuales tienen potentes propiedades excitatorias/inhibitorias en el cerebro. La alopregnanolona es uno de los moduladores alóstericos más potentes del receptor de GABA_A en el cerebro. Este hecho explicaría la particular sensibilidad de los cirróticos a la administración de benzodiazepinas.

Varias neurotoxinas y neurotransmisores han sido implicados en el aumento del tono gabaérgico de estos pacientes, incluyendo el GABA por sí mismo, benzodiazepinas naturales o endógenas y diversos neuroesteroides.

La acción del amonio sobre la neurotransmisión gabaérgica, ya sea potenciando su acción por incremento del influjo de cloro; o actuando sinérgicamente aumentando la acción de los ligandos endógenos de las benzodiazepinas o a través de la síntesis de neuroesteroides parece conciliar las dos principales hipótesis sobre la fisiopatología de la encefalopatía hepática: la del amonio y la de la neurotransmisión gabaérgica. Esto podría justificar los tratamientos dirigidos tanto a reducir los niveles de amonio (lactulosa, antibióticos), como el tono gabaérgico (antagonistas de las benzodiazepinas).

En la Fig. 53/2 se integran los distintos factores involu-

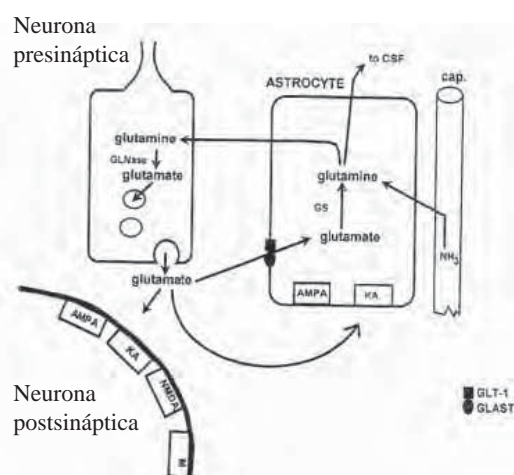


Fig. 53/1. Neurotransmisión glutamaérgica y metabolismo cerebral del amonio. (GLT-1, GLAST: Transportadores específicos de glutamato. NMDA, AMPA, K, M: Receptores de glutamato. GS: Glutamato sintetasa. GLNasa: Glutaminasa. Cap: capilar). Seminars in Liver Disease. Agosto, 1996.

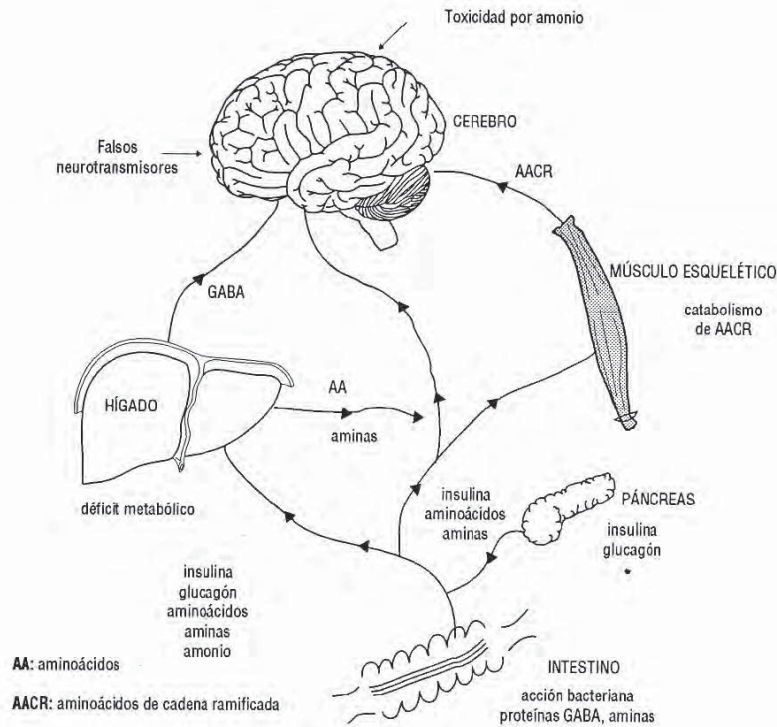


Fig. 53/2. Los factores involucrados en la encefalopatía hepática.

crados en la patogenia de la encefalopatía hepática.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La anatomía patológica de la encefalopatía hepática se caracteriza por la ausencia de lesiones neuronales degenerativas, con afectación característica de los astrocitos. La única anomalía comprobada es a nivel de los astrocitos, que presentan una lesión de astrocitosis de Alzheimer Tipo II, caracterizada por la presencia de astrocitos con grandes núcleos tumefactos con marginación de la cromatina, resultando en un gran núcleo pálido y prominentes nucleolos. Su significación se desconoce, y carece de especificidad. La ausencia de lesiones neuronales es congruente con el carácter regresivo y por lo tanto, puramente funcional de los cambios clínicos y electroencefalográficos.

CUADRO CLÍNICO

Encefalopatía hepática

El curso clínico de la encefalopatía hepática puede ser extremadamente variable. Se han descrito formas de la enfermedad que incluyen remisiones agudas, remisiones crónicas y formas crónicas persistentes, o incluso formas crónicas progresivas. En las formas aguda y remitentes es posible habitualmente identificar factores precipitantes que, cuando son tratados, permiten reducir la severidad de la enfermedad. Las probabilidades de recaída y deterioro de la encefalopatía aumentan luego de cada episodio. La forma particularmente desfavorable crónica persistente de la encefalopatía hepática sólo se reconoce rara vez; un factor de riesgo para esta condición es la existencia de un *shunt* portosistémico quirúrgico de alto flujo.

Las fases de la encefalopatía hepática han sido clasificadas en función del estado de conciencia, la función intelectual, el comportamiento, la personalidad, la actividad motora y los cambios en los reflejos tendinosos de los pacientes. En los últimos años se ha descrito una forma mínima, particu-

larmente útil de reconocer para tratar la enfermedad y evitar su progresión a una forma más severa.

Encefalopatía hepática mínima (EHM). El estadio de EHM carece de síntomas clínicos y habitualmente no se reconoce en la vida diaria. Aun cuando son específicamente interrogados, los individuos con encefalopatía mínima habitualmente no consideran que estén enfermos, negando trastornos del sueño, falta de concentración o reducción de la performance en sus actividades. Los cambios EEG también pueden ser mínimos o estar ausentes. Sólo los tests psicométricos y neuropsicológicos pueden reconocer los déficits. Tienden a estar afectadas más las actividades psicomotoras que las habilidades verbales, y por ello los individuos con ocupaciones manuales pueden experimentar trastornos laborales antes que los individuos con actividad intelectual o sedentarios. Hasta el 60% de los individuos afectados muestran deterioro en los tests psicométricos destinados a evaluar los gestos finos al conducir un vehículo.

Estadio I. El primer estadio de la encefalopatía hepática se caracteriza por alteraciones del sueño, con hipersomnia, insomnio o inversión del ritmo del sueño, durmiendo estos pacientes más de día que de noche. Las respuestas son lentas, hay una disminución de la atención, exageración del comportamiento normal, euforia o depresión e irritabilidad. Algunos pacientes pueden presentar una primera fase con excitación o conducta maníaca y alucinaciones, esto se constata más frecuentemente en la falla hepática fulminante que en los pacientes cirróticos con encefalopatía; esta fase debe ser reconocida para evitar maniobras que puedan agravar el cuadro, tal como el empleo de sedantes. Se observa dificultad en la escritura, con una característica letra pequeña, incoordinación muscular con trastornos en la marcha y en la palabra. Algunas veces las respuestas reflejas son asimétricas, la actividad motora se incrementa y está asociada con temblores y el desarrollo de movimientos involuntarios característicos. Tales movimientos constituyen el *flapping tremor*, asterixis o aleteo hepático.

Se demuestra haciendo extender al paciente sus manos con los dedos separados, que muestran una serie de desviaciones laterales, con rápidos y rítmicos movimientos de flexoextensión a nivel de las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas. Este signo, aunque característico de la encefalopatía hepática, también aparece en la uremia, en la insuficiencia cardiaca, en la sobredosis de sedantes y en la hipercapnia. El *flapping* se observa tempranamente en el curso de la encefalopatía hepática y se comprueba aun con el enfermo comatoso.

Estadio II. Aparece letargia progresiva y desorientación con amnesia por eventos pasados, hay una importante alteración del comportamiento y la personalidad con disminución de las inhibiciones, ansiedad o apatía. La palabra es arrastrada, los reflejos son hiperactivos y puede haber ataxia.

Estadio III. Denominado de estupor, se caracteriza por somnolencia, confusión y estupor progresivo, el paciente duerme continuamente pero puede despertarse con los estímulos que deben ser cada vez más intensos a medida que progresa el cuadro. Aparece rigidez con resistencia acentuada a los movimientos pasivos, puede haber clonus y Babinski, ocasionalmente se presentan convulsiones generalizadas o localizadas.

Estadio IV. Este estadio, o de coma, evoluciona de una manera característica en dos etapas:

a.- Coma agitado, poco profundo. Se aprecia hipertonia extrapiramidal, variable de un momento a otro. Afecta a los miembros superiores, los maseteros y los músculos del raquis, lo cual puede simular un cuadro meníngeo. Los reflejos osteotendinosos están presentes, y los cutáneos plantares en general son indiferentes. Puede existir signo de Babinski, unilateral o bilateral. Pueden aparecer movimientos similares a los de rigidez de descerebración, espontáneos o desencadenados por estímulos dolorosos o por períodos de hiperventilación. Los reflejos fotomotores y corneano están conservados y la ventilación es espontánea.

b.- Coma calmo, hipotónico. Se comprueba hipotonía global, los reflejos osteotendinosos van desapareciendo progresivamente y los cutáneos plantares son indiferentes. La ventilación es espontánea, y pueden sobrevenir pausas apnéicas y períodos de hiperventilación. Se pueden observar movimientos involuntarios. El reflejo corneano desaparece. Los reflejos fotomotores y la respiración espontánea son los elementos más persistentes. Con frecuencia existen crisis convulsivas localizadas o generalizadas. No es infrecuente que al final de una de las crisis el paciente entre en estado de muerte cerebral.

A despecho de la utilidad de esta evaluación neurológica, el curso clínico puede ser seguido más fácilmente

por el examen del tono muscular, los reflejos profundos, la naturaleza de las respuestas a los estímulos dolorosos y la respuesta pupilar, tal como se observa en la Tabla 53/1 (Ferenci y col., 2002).

El EEG puede ser anormal en la encefalopatía hepática subclínica y en los estadios iniciales de la encefalopatía hepática, siendo habitualmente anormal en los estados avanzados de la misma. La anomalía EEG principal en la encefalopatía hepática es una disminución progresiva bilateral y sincrónica de la frecuencia y un aumento de la amplitud de las ondas EEG. En la etapa preterminal se produce una disminución de la amplitud de ondas. En común con otras encefalopatías metabólicas se pueden observar ondas trifásicas paroxísticas, aun en las etapas iniciales de la encefalopatía. No invariablemente existe una buena correlación entre el estadio clínico de la encefalopatía y el grado de modificaciones en el EEG. La regresión de la encefalopatía se caracteriza por una mejoría en los cambios EEG en sentido inverso. Las anomalías EEG observadas en la encefalopatía hepática no son patognomónicas, ya que se observan cambios similares en otras enfermedades tales como la uremia, la intoxicación con CO₂, la deficiencia de vitamina B12, la hipoxia y la hipoglucemia.

Con respecto al empleo de las técnicas de diagnóstico por imágenes, la tomografía permite el diagnóstico diferencial o la exclusión de otros trastornos cerebrales tales como hematomas o infecciones. En la resonancia magnética por imágenes, se han observado imágenes características en T1 (Fig. 53/3). El hallazgo principal es una hiperintensidad simétrica en el globus pallidus, que puede ir acompañada de cambios similares en la región del locus niger y del núcleo dentado del cerebelo. Estas anomalías en la RMI no se correlacionan con el estadio de la encefalopatía, pero en casos individuales parece correlacionarse con el grado de deterioro de la función hepatocelular. La causa de estas anomalías no es conocida, aunque se ha postulado que corresponden a un aumento en la deposición de manganeso en los ganglios basales. Se sabe que el manganeso es neurotóxico y normalmente depende de una efectiva función hepatobiliar para su remoción.

La tomografía de emisión de positrones (PET) se basa en la medida de la radiación de positrones y es utilizada particularmente en el campo de los déficits de performance cerebral. Los estudios de PET soportan la hipótesis según la cual los cambios en la neurotransmisión y en la función de los astrocitos que ocurren en la encefalopatía hepática deterioran la función de los ganglios basales. Por otra parte, existiría un hipometabolismo frontal que se asociaría con déficits en los tests neuropsicológicos.

Tabla 53/1. Encefalopatía en las enfermedades hepáticas.

Hallazgos clínicos	Cambios neurológicos	Grado de encefalopatía	Escala de Coma de Glasgow
Normal/subclínica	Tests métricos anormales	0	15
Cambios de conducta; cambios mínimos en el nivel de conciencia; pérdida de atención	Temblor; apraxia; incoordinación	1	15
Letargia/apatía; desorientación mínima en tiempo/espacio; cambios de personalidad; conducta inapropiada; sustracción alterada	Asterixis; disartria; ataxia	2	11-15
Confusión; somnolencia/semi-estupor; respuesta a los estímulos verbales; hablar incoherente; desorientación grosera	Asterixis; ataxia	3	8-11
Coma; falta de respuesta a estímulos verbales o nocivos	Rigidez decorticada/descerebrada	4	<8
Muerte cerebral	Ausencia total de respuesta	5	3

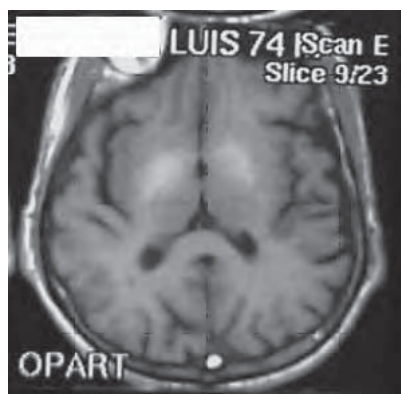


Fig. 53/3. Hiperintensidad de los núcleos lenticulares en T1 (RMI) en paciente con cirrosis hepática que presenta trastornos conductuales.

Trastornos de la hemostasia

El hallazgo de hemorragias cutáneas y mucosas es constante en pacientes con insuficiencia hepática grave. Las hemorragias digestivas son frecuentes, pero en general poco abundantes. En algunos casos aislados sobrevienen hemorragias masivas, que determinan la muerte del paciente o el deterioro grave de las funciones cerebral, renal y hepática. Estas hemorragias masivas son frecuentes en la hepatitis fulminante.

El hígado es el órgano responsable de la síntesis y de la degradación metabólica de varios factores de la coagulación: sintetiza el factor antihemofílico B, el factor de Stuart-Power, la antitrombina III y el plasminógeno; por su parte, cataboliza al activador del plasminógeno, la proacelerina activada, la trombina y los productos de degradación de la fibrina solubles de bajo peso molecular. Durante la insuficiencia hepática aguda, el equilibrio coagulolítico sufre grandes modificaciones, aún imperfectamente conocidas. Se admite que responden a cuatro mecanismos:

- 1.- Deficit de síntesis y de depuración de factores por el hígado insuficiente.
- 2.- Coagulación intravascular diseminada.
- 3.- Fibrinólisis primitiva.
- 4.- Alteración en la cantidad y calidad de las plaquetas.

Las dificultades de evaluación de estas modificaciones se deben a que sus causas son más o menos comunes, sus consecuencias se traducen por signos clínicos y biológicos similares, y su participación se imbrica a través de distintos círculos redundantes.

1.- Defectos de síntesis y de depuración de factores de la coagulación. Los defectos de síntesis se traducen por la caída de la tasa hemática de los factores involucrados tanto más rápida cuanto menor sea su vida media y más profundo sea el compromiso hepático. Si estos defectos son aislados generan una hipocoagulabilidad y una disminución de la actividad fibrinolítica. El déficit de factores de la coagulación también puede responder a la síntesis de moléculas anómalas. En efecto, la presencia de una disfibrogenemia ha sido documentada en algunos casos.

Los defectos de depuración se reflejan por la retención de los factores implicados, lo cual genera, entre otras cosas, un aumento de la actividad fibrinolítica por retención del activador del plasminógeno.

2.- Coagulación intravascular diseminada. La presencia de CID en la insuficiencia hepática se ha reconocido tanto en la experiencia animal como en la clínica humana. Las causas son hipotéticas, y se han mencionado:

- a.- La liberación de tromboplastina tisular por la citólisis hepática.
- b.- La falla de los mecanismos de síntesis y de depuración de los productos de la coagulación y de la fibrinólisis.
- c.- La existencia de lesiones hepáticas que pueden facilitar la adhesión plaquetaria intrahepática y generar fenómenos de CID localizada en el hígado, con fenómenos lesionales secundarios. Además, la presencia de circulación colateral y de congestión esplénica produce un aumento de la superficie de contacto, con circulación lenta y aumento de la posibilidad de depósito de plaquetas a ese nivel.

La CID no es un fenómeno frecuente en la cirrosis y pareciera tener una influencia menor en la coagulopatía de la insuficiencia hepática. Sin embargo, la encefalopatía hepática severa constituye un factor de riesgo para CID en presencia de otros factores tales como las infecciones, el shock y el embarazo. La aparición de CID al comienzo de la insuficiencia hepática está asociada con una evolución desfavorable, lo cual no significa que este mal pronóstico sea a consecuencia de la CID.

3.- Fibrinólisis primaria. No se ve frecuentemente, respondería a una disminución de la síntesis de inhibidores de la fibrinólisis (Inhibidor del activador del plasminógeno, o Inhibidor α_2 de la plasmina), o a una disminución de la eliminación o aumento de la síntesis de los activadores respectivos (Activador tisular del plasminógeno). Los signos biológicos de la fibrinólisis primitiva son disminución del fibrinógeno, de la protrombina y del plasminógeno; disminución del tiempo de lisis de euglobulina; presencia de plasmina circulante; y aumento de los productos de degradación de fibrinógeno de bajo peso molecular. La elevación del activador tisular del plasminógeno es un marcador de enfermedad hepática severa, encontrándose elevado sobre todo en cirróticos alcohólicos. El alcohol parece aumentar la fibrinólisis independientemente del daño hepático. Los pacientes con hiperfibrinólisis tienen mayor riesgo de hemorragia de tejidos blandos post trauma, de hemorragia intracraneal y digestiva.

4.- Alteración de la cantidad y calidad de plaquetas. La trombocitopenia de los pacientes con insuficiencia hepática aguda o crónica es debida a múltiples factores, entre ellos el hiperesplenismo, la destrucción de las plaquetas por un mecanismo inmunológico relacionado a anomalías en la membrana plaquetaria y mediada por IgG y la disminución de la producción de plaquetas por la médula ósea debido a una alteración de la síntesis hepática de un "Factor estimulante de la trombopoyesis", la trombopoyetina. También contribuyen el déficit de ácido fólico, la sepsis y la CID. Independientemente del número de plaquetas, existe una disminución de la agregación plaquetaria. Las alteraciones en la función plaquetaria están agravadas por el alcoholismo.

Signos de agresión hepática

La ictericia, en la mayoría de los casos intensa, es frecuente en la encefalopatía hepática. Si la evolución es suficientemente prolongada, suele incrementarse con el paso de los días. El tamaño del hígado varía con la etiología del proceso. En la hepatitis viral fulminante es pequeño. En pacientes cirróticos en coma hepático, en cambio, el tamaño del órgano varía. La presencia de un hígado pequeño en estos casos es de mal pronóstico.

Se pueden constatar todos los estigmas de la cirrosis descompensada: fetor hepático, nevos arácnidos, ginecomastia, ascitis, etcétera.

En las hepatitis agudas en insuficiencia hepática son

frecuentes las hepatalgias intensas, que pueden simular un cuadro quirúrgico.

Cambios hemodinámicos

Los pacientes con hepatopatía crónica avanzada presentan características hemodinámicas definidas. En común con los pacientes con insuficiencia hepática fulminante, el 30 al 60% de los pacientes cirróticos tienen un estado circulatorio hiperdinámico, con baja resistencia vascular sistémica, elevado índice cardiaco, hipotensión relativa y una reducida sensibilidad a las catecolaminas.

La vasodilatación es particularmente pronunciada en los órganos esplácnicos y en el músculo esquelético y la misma representa un fenómeno adaptativo y compensatorio, lo cual es evidente cuando la incapacidad para mantener este estado, especialmente bajo condiciones de estrés agudo y aumento de demandas metabólicas genera una descompensación metabólica aguda y en definitiva la muerte. Se debe tener presente que, a pesar de una aparente adecuación de la función cardiovascular sugerida por el estado hiperdinámico, existe una situación de depresión miocárdica latente en la cirrosis que ha generado el concepto de falla cardíaca de alto débito.

La vasodilatación sistémica es consecuencia de:

- Aumento de sustancias vasodilatadoras circulantes, ya sea por aumento de su síntesis o por disminución del clearance hepático, dentro de estas sustancias se han propuesto el glucagon, Factor Atrial Natriurético, VIP, hormona natriurética, Sustancia P, etcétera.
- Aumento de la producción de vasodilatadores endoteliales (óxido nítrico y prostaglandinas vasodilatadoras)
- Disminución de la respuesta vascular a vasoconstrictores endógenos, la que se produce como consecuencia de los dos factores anteriores.

De todos los factores vasodilatadores, el óxido nítrico (ON) parece desempeñar el papel más importante. Hace varios años, Wallace y Moncada propusieron que mediante la estimulación de la producción de óxido nítrico, la endotoxemia desempeña un rol importante en el desarrollo de la circulación hiperdinámica de la cirrosis. En efecto, se observa una correlación directa entre la endotoxemia y los metabolitos séricos del óxido nítrico en pacientes cirróticos con ascitis. En adición, las endotoxinas también promueven la síntesis de varias citoquinas proinflamatorias, especialmente el TNF α , que también ha sido involucrado en el desarrollo del estado hiperdinámico de la cirrosis. Recientes investigaciones han observado que pacientes cirróticos con ascitis y altos niveles séricos de proteína de unión a lipopolisacáridos presentan una marcada alteración hemodinámica que se normaliza parcialmente con la administración de norfloxacina por vía oral, sosteniendo el rol de la endotoxemia en el desarrollo de la circulación hiperdinámica de la cirrosis.

La hipovolemia es mal tolerada en la cirrosis, debido al escaso control del tono vascular, lo cual impide el desarrollo de una vasoconstricción periférica compensatoria. Debido a esta severa vasodilatación el volumen plasmático efectivo está reducido, lo que produce una activación del sistema simpático, sistema renina-angiotensina-aldosterona, y liberación de vasopresina, con la consecuente retención renal de agua y sodio, lo cual se asocia con un incremento del volumen plasmático, el que puede ser un 50% superior a lo normal. El incremento del volumen plasmático con vasodilatación sistémica y resistencia vascular periférica baja constituyen el estado de *circulación hiperdinámica* característico del paciente cirrótico o en falla hepática.

Cambios respiratorios

Desde el punto de vista respiratorio, la cirrosis se caracteriza por una tendencia anormal a la hipoxemia arterial. Varios factores se han implicado como determinantes de la admisión venosa aumentada y de la hipoxemia arterial, incluyendo el desarrollo de anastomosis venovenosas portopulmonares, *shunts* intrapulmonares y pleurales, disminución del volumen de cierre y defectos en la ventilación alveolar mediados por edema intersticial, resistencia a la difusión de oxígeno y fracaso de la vasoconstricción hipóxica pulmonar. La hiperventilación es un hallazgo frecuente de la encefalopatía hepática, traduciendo por taquipnea o por una respiración profunda sin aumento de la frecuencia respiratoria.

El Síndrome hepatopulmonar se caracteriza por la tríada de enfermedad hepática, hipoxemia y dilataciones vasculares intrapulmonares. El síndrome se asocia con grados variables de enfermedad hepática, incluyendo desde las clases A a C de Child-Pugh, rechazo crónico del injerto o hepatitis fulminante. El grado de hipoxemia se define por una saturación arterial de oxígeno de menos de 70 mm Hg o un gradiente alvéolo-arterial de oxígeno de más de 20 mm Hg. La hipoxemia es el resultado de dilataciones vasculares pulmonares con *shunt* de derecha a izquierda. Los pacientes pueden presentarse con las manifestaciones clínicas de disnea de esfuerzo, platipnea (aumento de la disnea inducido por la posición sentada y mejoría con el decúbito) y ortodeoxia (disminución de la PaO $_2$ de más de 3 mm Hg en la posición sentada comparada con la posición supina) (Ver Capítulo 57).

Trastornos renales

La hepatopatía crónica invariablemente se asocia con cierto grado de disfunción renal y alteraciones del metabolismo hidroelectrolítico. El riñón responde inmediatamente y de modo predecible a la reducción del volumen efectivo de sangre circulante que es característica de la cirrosis hepática. La primera evidencia fisiológica es una reducción en el flujo sanguíneo renal, que si bien inicialmente no se acompaña de una reducción del filtrado glomerular debido a los cambios compensatorios que se producen en la microcirculación glomerular a medida que la vasoconstricción aumenta y que el flujo sanguíneo renal disminuye, termina produciendo una reducción del filtrado glomerular. En todos los casos la reducción del flujo sanguíneo renal es mayor que la del filtrado glomerular, con lo que la fracción de filtración siempre estará aumentada. El resultado de estos cambios será la excreción de una orina muy concentrada con un escaso volumen y escaso contenido de sodio y alto contenido de potasio.

Los valores de urea y creatinina plasmáticos, que constituyen los datos de laboratorio habitualmente utilizados para evaluar la función renal, permanecen dentro de valores normales aun en presencia de un filtrado glomerular muy disminuido. Debido a la disminuida ingestión de proteínas y a la reducida producción hepática de urea, los niveles hemáticos de ésta no reflejan la magnitud del descenso del filtrado glomerular. Por la misma razón, la reducida masa muscular de estos pacientes consecuentemente a la malnutrición prolongada, atrofia por desuso y enfermedad crónica reducen la cantidad de creatinina que debe ser excretada. Es importante tener en cuenta que la presencia de valores normales de urea y creatinina no refleja la magnitud de la reducción de la función renal, y puede generar consecuencias graves cuando se utilizan drogas potencialmente nefrotóxicas en dosis normales. El aumento de la reabsorción de sodio

ya la reducida carga de urea que estos pacientes excretan justifican el escaso volumen de orina que necesitan para mantener la homeostasis, pudiendo oscilar entre 250 y 300 ml por día.

LABORATORIO

Exploración de la función hepática

- Aumento constante, aunque de grado variable, de las transaminasas. En el curso de las hepatitis tóxicas existe una buena correlación entre la tasa de enzimas circulantes y el grado de insuficiencia hepatocelular. La disminución de los niveles enzimáticos, en relación con la agravación clínica, es índice de daño masivo de la glándula.
- Presencia de hiperbilirrubinemia total.
- La tasa de albúmina sérica es variable. Puede ser normal en pacientes con insuficiencia hepática fulminante que previamente tenían hígado sano y puede estar disminuida en pacientes con cirrosis, en general asociado a la hemodilución y a los defectos de síntesis.
- Las pruebas de coagulación ya han sido analizadas.
- La concentración de amonio en el plasma no está consistentemente aumentada en pacientes con encefalopatía hepática; se correlaciona escasamente con el estado de la encefalopatía y no provee un índice confiable de la eficacia del tratamiento sobre la encefalopatía hepática.

Equilibrio ácido base

Los pacientes con enfermedad hepática descompensada habitualmente desarrollan perturbaciones del equilibrio ácido base. La alcalemia es el trastorno más común, en particular la alcalosis respiratoria. Los factores implicados en la patogénesis de la alcalosis respiratoria incluyen la hipoxia secundaria a los trastornos de la relación ventilación/perfusión, la hiperamoniemia, el aumento de los niveles séricos de progesterona, la acidosis intracelular y la sepsis. La taquipnea es moderada y el grado de alcalosis es leve y no requiere tratamiento.

La alcalosis metabólica en general es secundaria a la administración de diuréticos y se asocia con hipopotasemia. También puede ser secundaria a los vómitos o succión nasogástrica, o al empleo de transfusiones masivas de sangre que liberan buffer citrato.

La acidosis es menos común que la alcalosis en pacientes con encefalopatía hepática y puede desarrollarse en el 10-15% de los casos, en general como un evento tardío.

La acidosis metabólica habitualmente se produce por diarreas, que pueden ser primarias o secundarias al empleo de lactulosa. A despecho del rol central del hígado en el metabolismo del lactato, la acidosis láctica es muy rara en pacientes con enfermedad hepática, y cuando ocurre es un evento terminal en el contexto de complicaciones graves tales como la sepsis o la hemorragia masiva.

La acidosis respiratoria es rara en pacientes con enfermedad hepática. La misma puede aparecer en pacientes con ascitis masiva y derrame pleural. También puede ocurrir como consecuencia del empleo de narcóticos o por la presencia de hipofosfatemia o hipopotasemia severas, con la consiguiente depresión de la función muscular.

Electrolitos

Hiponatremia. La hiponatremia es el trastorno electrolítico más frecuente en la cirrosis hepática. La misma se debe a la retención de agua en exceso de sodio por el riñón debido al estímulo hormonal de la hormona antidiurética. A ello se

debe agregar el empleo de diuréticos, la restricción de sodio de la dieta y la eventual presencia de diarreas. La hiponatremia, en particular en presencia de una reducción del filtrado glomerular, es de mal pronóstico. Los síntomas neurológicos de la hiponatremia se superponen a los de la encefalopatía hepática y pueden contribuir a su desarrollo.

El tratamiento de la hiponatremia se debe realizar mediante la restricción del aporte hídrico y la supresión de los diuréticos.

Hipopotasemia. La hipopotasemia es frecuente en la cirrosis hepática, y se produce por el aumento de la excreción renal de potasio inducido por los cambios hormonales y por el empleo de diuréticos. A ello se puede agregar la disminuida ingesta del catión y la presencia de diarrea. La hipopotasemia, por su capacidad de aumentar la amoniogénesis, puede agravar la encefalopatía hepática.

Hiperpotasemia. Puede verse en el curso de una insuficiencia renal o ser secundaria al uso de antialdosteronoides.

Hipofosfatemia. Una moderada disminución del fosfato sérico es habitual en la cirrosis alcohólica. El déficit de fosfato depende de una ingesta inadecuada asociada a un aumento de la excreción urinaria por el empleo de diuréticos. En ocasiones pueden aparecer síntomas clínicos cuando se realiza nutrición parenteral sin adecuado aporte de fosfato.

Hipomagnesemia. La hipomagnesemia es habitual en los estados avanzados de la cirrosis hepática, siendo su causa multifactorial, incluyendo el ingreso insuficiente, la inadecuada absorción y el aumento de las pérdidas renales favorecido por la administración de diuréticos. El alcoholismo crónico por si es una causa habitual de hipomagnesemia.

Hipocalcemia. La hipocalcemia es común en la enfermedad hepática, siendo su causa principal la hipoalbuminemia presente en la hepatopatía descompensada.

Glucemia. Saunders ha descrito hipoglucemias intensas en pacientes en coma hepático, y sostiene que el *flapping*, los signos extrapiramidales y la depresión de la conciencia pueden ser revertidos en algunos casos con la administración de glucosa. Los niveles de glucemia deben ser establecidos cada 6-12 horas, y si se registra hipoglucemia, administrar cantidades elevadas de glucosa.

PRONÓSTICO

Aunque los pacientes cirróticos no mueren como resultado de la encefalopatía, la misma es un signo de grave pronóstico. Bustamante y col. comprobaron que la probabilidad de sobrevivir luego del primer episodio de encefalopatía declarada en pacientes con enfermedad crónica del hígado es del 42% a un año de seguimiento y del 23% a los tres años.

Recientemente se han establecido una serie de factores que determinarían el pronóstico de los pacientes con una descompensación hepática primaria o secundaria a una cirrosis. La identificación de factores pronósticos que impliquen un acortamiento de la expectativa de vida es útil para seleccionar los candidatos a trasplante hepático.

Clasificación de Child-Pugh

Los criterios de Child-Pugh fueron descritos originalmente en 1964 y modificados por Pugh y col. en 1973. El score de Child-Pugh (Tabla 53/2) ha sido empleado para predecir la evolución en pacientes sometidos a cirugía para la hipertensión portal desde 1973 y fue adoptado para predecir la evolución en pacientes sometidos a una derivación intrahepática porto-sistémica (TIPS) desde 1989. El score de Child-Pugh fue el sistema preferido empleado para decidir la asignación de órganos para trasplante de hígado hasta que

Tabla 53/2. Clasificación de Child-Pugh de gravedad de la insuficiencia hepática.

Datos/valor	1	2	3
Bilirrubina mg/dL	< 2,0	2 a 3	> 3
Albúmina g/dL	> 3,5	2,8 a 3,5	< 2,8
Ascitis	Ausente	Ligera	Moderada
Encefalopatía	No	I, II	III, IV
INR	< 1,7	1,7-2,3	> 2,3
En la cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria u otras enfermedades colostáticas: bilirrubina (mg/dL)	< 4	4 a 10	> 10

fue desplazado recientemente por el *Model for End-stage Liver Disease* (MELD) (ver más adelante). El cálculo del escore Child-Pugh incluye dos variables subjetivas, grado de ascitis y encefalopatía, y esto ha sido descrito como una desventaja del escore. La aplicación del escore de Child-Pugh divide a los pacientes en tres grupos: clase A (escore 5-6), clase B (escore 7-9) y clase C (escore 10-15), dependiendo del grado de deterioro de la función hepática. Los pacientes con escores bajos se consideran como buenos candidatos quirúrgicos, mientras que los pacientes con escores altos presentan un alto riesgo operatorio. El escore de Child-Pugh tiene como desventaja adicional su efecto límite superior, ya que un paciente con una bilirrubina sérica de 25 mg/dL y un paciente con una bilirrubina de 5 mg/dL recibirán el mismo valor para esta variable: 3.

El escore MELD (*Model for End-stage Liver Disease*)

Malinchoc y col. desarrollaron un modelo diseñado específicamente para predecir la mortalidad en pacientes a los cuales se le coloca una derivación intrahepática porto-sistémica (TIPS) en forma electiva. El modelo fue desarrollado a partir de la evaluación de un grupo de 231 pacientes consecutivos con cirrosis que fueron sometidos a este procedimiento. Se identificaron cuatro variables como predictores de sobrevida con el uso de un sistema de regresión proporcional de Cox: nivel de creatinina sérica, nivel de bilirrubina sérica, INR y causa de la cirrosis. Estos investigadores desarrollaron una fórmula para calcular un escore de riesgo con estas cuatro variables pronósticas. El modelo original de Malinchoc y col. fue modificado, suprimiéndose la causa de la cirrosis como evento adverso y multiplicando el escore por 10 para hacer fácil su aplicación. El nuevo modelo, el MELD escore, se obtiene con la siguiente fórmula:

MELD: $10 \times [9,6 \times \log. e \text{ (creatinina)} + 3,8 \times \log. e \text{ (bilirrubina)} + 11,2 \times \log. e \text{ (INR)} + 6,4]$

El escore MELD puede ser fácilmente calculado en base a una tabla que se encuentra en los siguientes sitios web: www.thedrugmonitor.com/meld.html y www.mayoclinic.org/gi-rst/mayomodel6.html y <http://medcalc3000.com/UNOSMeld.htm>, y que sólo requiere ingresar los valores de creatinina en mg/dL, bilirrubina en mg/dL e INR.

La ventaja principal del escore MELD es que no tiene un efecto límite para cada variable, ya que se trata de un escore continuo, en el cual a medida que aumenta el valor de una variable aumenta el valor del escore. El escore MELD ha sido validado por otros autores en pacientes que requieren TIPS y en pacientes con enfermedad hepática terminal que esperan en lista para trasplante hepático. Estos autores confirman que los pacientes con un escore de MELD mayor de 18 tienen una

mala sobrevida. La sobrevida a tres meses fue del 40% para pacientes con escore MELD mayor de 18, comparado con 90% para pacientes con escore MELD de 18 o menos; esta diferencia es estadísticamente significativa ($P=.002$). Los autores compararon el poder predictivo del escore MELD con el poder predictivo del escore Child-Pugh y hallaron que de acuerdo con el modelo de regresión Cox, el MELD predice mejor la sobrevida. Se ha tratado de aumentar el valor predictivo de este escore adicionando el valor del sodio al cálculo, considerando que la hiponatremia agrava el pronóstico de los pacientes con insuficiencia hepática. Al momento actual se encuentran en marcha estudios tendientes a validar esta hipótesis.

La insuficiencia respiratoria caracterizada por la necesidad de asistencia respiratoria mecánica es de muy mal pronóstico en los pacientes con insuficiencia hepática. La mayoría de los estudios demuestran que esta asociación es uniformemente fatal.

En estudios hemodinámicos realizados recientemente se ha comprobado que los pacientes con descompensación hepática que fallecen presentan una resistencia periférica baja, un deterioro marcado de la función respiratoria evaluado por la admisión venosa, un trastorno en la extracción periférica de oxígeno evidenciado por una menor diferencia arteriovenosa de oxígeno y un deterioro en la performance cardíaca caracterizado por una reducción en el índice de eyección ventricular. Todo ello sería evidencia de una falla pluriparenquimatosa que es paralela en su gravedad con el grado de reserva funcional hepática. Un estudio reciente sugiere que la aparición de encefalopatía hepática en pacientes cirróticos está asociada con una disminución de la sobrevida.

TRATAMIENTO

MEDIDAS GENERALES

- 1.- Se debe prestar atención al balance hidroelectrolítico, evitando en particular el desarrollo de sobrehidratación, deshidratación, hiponatremia, hipopotasemia y alcalosis.
- 2.- Se debe prescindir de los diuréticos en la fase de encefalopatía aguda, ya que la diuresis forzada puede llevar a un decremento del volumen intravascular con compromiso de la circulación hepática. No es infrecuente, por otra parte, el desarrollo de alcalosis hipopotasémica con el empleo de estas drogas.
- 3.- Es esencial el aporte calórico, proteico y vitamínico. La hipoglucemia debe ser detectada precozmente y tratada. Como no es conveniente la administración de proteínas por vía digestiva, se recomienda el empleo de albúmina por vía parenteral, cuando los niveles de ésta en sangre no sean los adecuados.
- 4.- Se deben reconocer y tratar convenientemente los factores precipitantes que puedan existir (hemorragia digestiva, sobredosis de sedantes, infección).
- 5.- La hiponatremia es un hallazgo común de la cirrosis avanzada que puede agravar el edema cerebral, en la medida en que exacerba las diferencias de osmolalidad entre los compartimentos intra-astrocítico y extracelular. La disminución de la osmolalidad extracelular puede ser compensada por una disminución en la concentración intracelular de osmolitos orgánicos, tales como glutamina, mioinositol y compuestos de colina. Un estudio reciente ha demostrado que los pacientes cirróticos con hiponatremia desarrollan episodios de encefalopatía hepática más frecuentemente. La terapéutica más aceptada para la hiponatremia dilucional en la cirrosis es la restricción de la ingesta de fluidos a un litro/día con el fin de prevenir el aumento en el agua

corporal total. Se debe evitar la corrección rápida de la hiponatremia, recomendándose la administración de solución de cloruro de sodio sólo en pacientes sintomáticos con sodio sérico por debajo de 120 mEq/l. Varios agentes acuaréticos, antagonistas del receptor AVP (conivaptan, tolvaptan), actualmente en investigación clínica, pueden corregir la hiponatremia y podrían disminuir el riesgo de desarrollo de encefalopatía hepática.

- 6.- La corrección de la coagulopatía, ya sea con plasma fresco congelado o plaquetas debe realizarse ante la evidencia de sangrado o en forma preventiva cuando va a realizarse un procedimiento invasivo, su uso profiláctico no ha demostrado beneficio en la morbimortalidad. Para el uso de concentrado de factores debe descartarse la presencia de CID. Es habitual la administración de tres dosis de Vitamina K 10 mg, aunque su utilidad es marginal en estos pacientes en los que la prolongación del tiempo de protrombina se debe a un déficit de síntesis de factores de coagulación.
- 7.- Ellis y col. recientemente publicaron los resultados de un estudio clínico controlado sobre la frecuencia de actividad convulsiva subclínica y los efectos de la fenitoina profiláctica en la insuficiencia hepática aguda. Se reconoció la presencia de actividad convulsiva subclínica en el 15% de los pacientes tratados y en el 32% del grupo control; se observaron anomalías pupilares en el 25 y 50%, respectivamente, elevación de la presión intracraneal en el 15% del grupo tratado y en el 32% de los pacientes no tratados. Se constató edema cerebral en el 22% de los pacientes tratados con fenitoina y en el 70% de los pacientes no tratados. La sobrevida fue del 83% en el grupo tratado y 75% en el grupo control. Estos hallazgos destacan la importancia clínica de la actividad convulsiva en la insuficiencia hepática aguda, y la conveniente utilización del monitoreo EEG en pacientes con falla hepática con el objeto de la detección precoz y tratamiento inmediato de los episodios convulsivos.

MEDIDAS ESPECÍFICAS

Disminución del contenido proteico del intestino y soporte nutricional

Los requerimientos energéticos y de proteínas están aumentados en los pacientes con insuficiencia hepática, no sólo para la regeneración hepática sino también para mantener otras funciones vitales tales como la resistencia del huésped a la infección, por lo tanto las dietas restringidas en proteínas deben ser evitadas en pacientes con encefalopatía hepática crónica, incluso un balance nitrogenado positivo tendría un efecto beneficioso sobre la encefalopatía promoviendo la regeneración hepática y aumentando la capacidad del músculo para detoxificar el amonio. Sin embargo algunos pacientes son intolerantes a las proteínas y una cantidad adecuada de proteínas puede desencadenar encefalopatía. En el cuadro agudo la ingesta proteica debe reducirse aunque no debe ser menor de 40 g/día para evitar el catabolismo proteico. El aporte de proteínas debe aumentarse progresivamente según la tolerancia del paciente hasta alrededor de 70 g/día, lo cual puede ser aportado por vía oral o su equivalente por vía intravenosa utilizando soluciones estándar de aminoácidos. En estos pacientes, la modificación de la dieta, aumentando el aporte de calorías y dietas basadas en vegetales y lácteos mejoran la nutrición y la encefalopatía.

En aquellos pacientes que no toleren un aporte adecuado de proteínas se debe utilizar una fórmula modificada de

aminoácidos. Para corregir la patente anormal de aminoácidos, la solución nutricional debe tener teóricamente un nivel elevado de aminoácidos de cadena ramificada y una concentración baja de aminoácidos aromáticos. La solución propuesta contiene una fórmula enriquecida al 35% con aminoácidos de cadena ramificada y una reducción de los aminoácidos aromáticos fenilalanina y metionina, en una solución total del 8% de aminoácidos. El aporte calórico se realiza con dextrosa. Eriksson y Coon concluyen que la terapéutica con aminoácidos de cadena ramificada no parece afectar significativamente la evolución de pacientes con encefalopatía hepática aguda, pero puede ser útil en pacientes con encefalopatía crónica. Recomiendan el empleo de esta solución sólo en pacientes en los cuales un aporte mínimo de proteínas en la dieta induce encefalopatía.

Limpieza del colon

Debe realizarse con enemas de lactulosa, también se han utilizado el lactilol, manitol e incluso dextrosa al 10%. Esta medida es particularmente útil en pacientes con restos de sangre en el tubo digestivo. Las enemas de agua no son tan útiles, probablemente la acidificación colónica sea más importante que la limpieza del colon misma.

Empleo de antibióticos

Los antibióticos pueden reducir la producción bacteriana de amonio en el colon y disminuir la concentración de falsos neurotransmisores. Las drogas de elección son los antibióticos no absorbibles como la neomicina en dosis de 2 a 8 g/día, una mínima cantidad de neomicina puede ser reabsorbida con potencial nefrotoxicidad y ototoxicidad lo que limita el tratamiento a largo plazo. Las quinolonas por vía oral como la norfloxacin producen decontaminación intestinal, siendo usadas para evitar la traslocación bacteriana y para prevenir infecciones en el cirrótico, pudiendo tener algún efecto en la encefalopatía hepática.

Disacáridos no absorbibles

La lactulosa es un disacárido sintético que no se absorbe ni se metaboliza en el intestino delgado del hombre; es degradado por la flora intestinal a nivel del colon y produce una acidificación del contenido intestinal.

El mecanismo por el cual la lactulosa disminuye los niveles de amonio en sangre y mejora de tal modo la sintomatología de la encefalopatía hepática es controvertido. Los mecanismos propuestos son: a) acción catártica, con decremento de la cantidad de amonio absorbido; b) cambios en la flora fecal, que llevan a un incremento en el número de microorganismos del tipo del lactobacilo y a una disminución de las bacterias productoras de amonio; c) acidificación del contenido intestinal con disminución concomitante de la absorción de amonio (diálisis ácida); y d) inhibición de la formación de amonio por las bacterias entéricas.

La dosis recomendada de lactulosa varía entre 60 y 120 g/día. Sus efectos colaterales más destacable son la producción de diarrea, distensión abdominal y meteorismo. El efecto deseado es la producción de dos a tres deposiciones blandas por día.

El lactilol es otro disacárido no absorbible tan efectivo como la lactulosa, pareciera ser más agradable al gusto y producir menos distensión abdominal. Tanto la lactulosa como el lactilol pueden aumentar la excreción fecal de grasas en grado leve a moderado.

La efectividad del tratamiento con disacáridos no absorbibles fue cuestionada recientemente en un análisis

Cochrane, que incluyó 22 estudios randomizados y halló que estas sustancias no son significativamente mejores que placebo. También parecen ser inferiores a los antibióticos en la capacidad de reducir el riesgo de agravamiento de la encefalopatía hepática.

Corrección de los trastornos de coagulación

La coagulopatía es un problema particular en los pacientes quirúrgicos con hepatopatía grave. La administración de vitamina K es de efecto limitado en pacientes con falla hepática, y la administración de plasma o productos del plasma se asocia con el riesgo potencial de la sobreexpansión, infecciones y reacciones transfusionales en particular en esta población de alto riesgo. Aunque el factor VIIa recombinante se ha postulado recientemente como una opción terapéutica útil, la relación riesgo-beneficio de este producto no ha sido evaluada.

Erradicación del *Helicobacter pylori*

En los últimos años se ha intentado determinar si la colonización gástrica por el *Helicobacter pylori* podría ser un factor de riesgo o precipitante de la encefalopatía hepática. El *Helicobacter pylori* produce ureasa que aumenta la producción de amonio gástrico, el cual es absorbido al torrente sanguíneo. Los resultados de los estudios controlados son conflictivos y el papel del tratamiento de erradicación del *Helicobacter* en la encefalopatía hepática no está aclarado. En algunos centros se realiza rutinariamente la erradicación del germen en los pacientes cirróticos con encefalopatía.

Empleo de Ornitina-Aspartato

Estos compuestos son capaces de estimular a las enzimas encargadas de la detoxificación del amonio en el hígado y de esta manera disminuir la amoniemia y los síntomas de la encefalopatía hepática. Hasta ahora ha sido útil en mejorar la encefalopatía en estadios I y II en dosis de 20 gr/día en infusión continua por siete días, no existiendo estudios sobre su utilidad en grados más severos de encefalopatía.

Benzoato de sodio y fenilbutirato de sodio

Estas dos sustancias han sido utilizadas en el tratamiento de la encefalopatía hepática en niños con trastornos del ciclo de la urea, proveyendo pasos alternativos en la excreción del nitrógeno. Si bien han sido efectivos, su uso y aplicación en la encefalopatía hepática del cirrótico todavía no está completamente aclarada.

Zinc

Es un cofactor de varias enzimas del ciclo de la urea. En pacientes cirróticos puede haber un déficit de zinc que potencie la acumulación de amonio. Los resultados de los estudios con suplementación de zinc son controvertidos; en pacientes cirróticos desnutridos y/o alcohólicos podría ser un aporte en el tratamiento de la encefalopatía hepática de bajo costo y sin efectos indeseables.

Empleo de drogas neuroactivas

El flumazenilo es un antagonista competitivo con alta afinidad por los receptores centrales de las benzodiazepinas, desplazando de sus receptores a las benzodiazepinas naturales potencialmente responsables del aumento del tono Gabaérgico inhibitorio, ejerciendo también un papel en el coma hepático precipitado por el uso de benzodiazepinas exógenas. Varios estudios controlados evaluaron la efectividad del flumazenilo en el tratamiento de la encefalopatía hepática, siendo

los resultados conflictivos. La mejoría reportada varía en las distintas series entre un 17% y un 70%. En general la respuesta es rápida, dentro de los primeros cuatro minutos, y no se relaciona estrictamente con la administración previa ni la detección en sangre de benzodiazepinas; es de corta duración, menos de cuatro horas y se produce con dosis bajas, de 0,3 a 0,5 mg. En la mayoría de los casos esta respuesta es parcial. El estudio controlado con mayor número de pacientes fue publicado recientemente, habiéndose evaluado en este ensayo 575 pacientes cirróticos con encefalopatía grado III y IV, obteniéndose mejoría neurológica en el 17,5% de los pacientes en Estadio III y en 14,7% de los pacientes en Estadio IV. Este estudio sugiere que el flumazenilo puede estar indicado en un subgrupo de pacientes con encefalopatía hepática severa, sobre todo en aquellos en Estadio III, preferentemente con consumo previo de benzodiazepinas, y que la administración debe ser precoz. En los pacientes que se benefician con el flumazenilo, quizás esté indicado el uso de dosis repetidas o la infusión continua de la droga para mantener el efecto. Esto debe ser cuidadosamente controlado, ya que los efectos de la administración prolongada no han sido evaluados y la vida media del flumazenilo puede duplicarse en la cirrosis favoreciendo y potenciando efectos indeseables no reconocidos con dosis única. El efecto errático del flumazenilo probablemente se deba a que otros neurotransmisores distintos de las benzodiazepinas naturales estén promoviendo el tono gabaérgico o que el flumazenilo no sea el antagonista ideal. Existen en experimentación otras drogas que actúan sobre los receptores de benzodiazepinas.

Independientemente de las múltiples medidas terapéuticas propuestas, en la mayoría de los casos el tratamiento de la encefalopatía hepática se limita a la corrección de los factores desencadenantes (infección, hemorragia, etc.), limpieza colónica, empleo de disacáridos no absorbibles y antibióticos.

La encefalopatía que sigue a la colocación de un TIPS en la mayoría de los casos puede ser manejada con el tratamiento convencional de la encefalopatía hepática (lactulosa, antibióticos no absorbibles). En un 10 a un 15% la encefalopatía post TIPS no responde a estas medidas y puede requerir la disminución del calibre del *shunt* colocando una prótesis reductora, con el consecuente riesgo de hemorragia digestiva. En casos seleccionados el trasplante hepático es la mejor opción.

Trasplante hepático

El trasplante hepático constituye un recurso terapéutico para múltiples pacientes con hepatopatía terminal. El mismo siempre debe ser considerado cuando se establece que la reserva funcional hepática será insuficiente para mantener por un tiempo adecuado la sobrevivencia del paciente en tratamiento.

Se debe tener en cuenta que existe una discrepancia creciente entre el número de pacientes cirróticos en lista de espera para trasplante ortotópico de hígado y el número de donantes disponibles. El momento correcto de la cirugía tiene un impacto importante tanto en la mortalidad como en la morbilidad de estos pacientes. En efecto, el trasplante tardío afecta la evolución de los mismos mientras que la realización de un trasplante en un paciente con indicación menos urgente pone en riesgo a aquellos que podrían beneficiarse más del procedimiento. Por otra parte, también deben tenerse en cuenta los aspectos económicos, sociales y éticos de mantener pacientes en lista de espera por tiempo prolongado.

Durante años se han sugerido parámetros clínicos y bioquímicos para predecir adecuadamente el pronóstico de los

pacientes cirróticos y establecer en forma correcta su posibilidad de sobrevida en el tiempo. El escore de Child-Pugh se consideró el *gold standard* en la evaluación de los pacientes cirróticos, aunque el mismo fue formulado hace más de 30 años. Esta clasificación, no obstante, presenta algunos inconvenientes tales como la subjetividad de los parámetros clínicos y su limitado poder de discriminación.

Los pacientes en clase A de Child-Pugh habitualmente presentan una buena sobrevida sin trasplante excepto que se agreguen otros eventos, tales como el desarrollo de un sangrado no controlable por hipertensión portal o un hepatocarcinoma. Los pacientes en clase C son considerados como candidatas convencionales para el procedimiento, mientras que los pacientes clase B constituyen un grupo heterogéneo y su condición clínica puede permanecer estable por más de un año o deteriorarse rápidamente.

Como ya se adelantó, recientemente se ha introducido el modelo MELD, como herramienta para predecir el riesgo de mortalidad y evaluar la severidad de la enfermedad en pacientes con cirrosis hepática así como para determinar las prioridades de asignación de órganos. Aunque formulado originalmente como un índice pronóstico para pacientes cirróticos a fines de establecer la necesidad de colocación de un *shunt* portosistémico (TIPS), el mismo fue validado por sus creadores para una amplia serie de pacientes con enfermedad hepática de distintas etiologías y severidad. En el momento actual, el escore MELD se considera el más valioso para establecer la asignación de órganos en pacientes en lista de espera para trasplante hepático, habiendo sido adoptado para tal fin por el United Network for Organ Sharing (UNOS) en EE.UU. en febrero del 2002; y está siendo utilizado con el mismo fin en nuestro país.

BIBLIOGRAFÍA

- Als-Nielsen B., Kjaergard L., Gluud C.: Benzodiazepine receptor antagonists for acute and chronic hepatic encephalopathy (Cochrane review). *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD002798-2001
- Als-Nielsen B., Gluud L., Gluud C.: Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD003044-2004
- Arias J., Aller M., Sanchez-Patan F.: The inflammatory bases of hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 18:1297-2006
- Arroyo V., Ginés P., Rodés J.: Management of patients with cirrhosis and ascitis. *Semin in Liver Disease* 6:353-1986
- Arroyo V., Luiz del Arbol L., Ginés P.: Circulatory dysfunction in cirrhosis. En Arroyo V., Navasa M., Forns X. (Edit.): Update in treatment of liver disease. *Ars Medica, Barcelona* 2005
- Avallone R.: Endogenous benzodiazepine-like compounds and diazepam binding inhibitor in serum of patients with liver cirrhosis with and without overt encephalopathy. *Gut* 42:861-1998
- Barbara G.: Flumazenil for hepatic encephalopathy Grade III and IVa. *Hepatology*, 28:374-1998
- Basile A., Jones E.: Ammonia and Gabaergic neurotransmission in hepatic encephalopathy. *Hepatology*, 25:1303-1997
- Bauer M., Winning J., Kortgen A.: Liver failure. *Curr Opin Anaesthesiol* 18:111-2005
- Benarroch E.: Neuron-astrocyte interactions: partnership for normal function and disease in the central nervous system. *Mayo Clin Proc* 80:1326-2005
- Biggins W., Rodriguez H., Bacchetti P.: Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation. *Hepatology* 41:32-2005
- Blackburn G., O'Keefe S.: Nutrition in liver failure. *Gastroenterology* 97: 1049-1989
- Blei A., Butterworth R.: Hepatic encephalopathy. *Seminars in Liver Disease*. Vol 16; N° 3-1996
- Botta F., Giannini E., Romagnoli P.: MELD scoring system is useful for predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and is correlated with residual liver function: a European study. *Gut* 52:134-2003
- Boyer T., Haskal Z.: The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation in the management of portal hypertension. *J Vasc Interv Radiol* 16:615-2005
- Bullimore D.: The role of polyamines in hepatic encephalopathy and cerebral edema. *Europ J of Gastroent and Hepat* 5: 63-1993
- Bustamante J.: Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 30:890-1999
- Butterworth R.: New developments in the pathophysiology of hepatic encephalopathy. En Arroyo V., Navasa M., Forns X. (Edit.): Update in treatment of liver disease. *Ars Medica, Barcelona* 2005
- Capaccacia L., Ferenci P.: Mechanism of hepatic encephalopathy: certainties and uncertainties. *Gastroent Int* 2: 131-1989
- Cardenas A., Gines P.: Treatment of hyponatremia in cirrhosis. En Arroyo V., Navasa M., Forns X.: Update in treatment of liver disease. *Ars Medica, Barcelona*, 2005
- Carr J.: Disseminated intravascular coagulation in cirrhosis. *Hepatology* 10: 103-1989
- Cordoba J., Blei A.: Treatment of hepatic encephalopathy. *Amer J Gastroenter* 92:1429-1997
- Dams K., Mersseman W., Wilmer A.: Hyperammonemia in the adult critical care setting. En Vincent J. (Edit.): 2008 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Springer, Berlin 2008
- Dasani B.: Analisis of risk factors for chronic hepatic encephalopathy, the role of Helicobacter pylori infection. *Amer J Gastroenter* 93:26-1997
- Eckhoff D.: Beyond MELD: toward an outcome-based liver allocation policy? *Curr Opin Organ Transp* 9:87-2004
- Ede R., Williams R.: Hepatic encephalopathy and cerebral edema. *Semin I.Wer Dis* 6: 107-1986
- Eriksson L., Conn H.: Branched chain aminoacids in the management of hepatic encephalopathy. *Hepatology* 10: 228-1989
- Ferenci P.: Pathophysiology of hepatic encephalopathy. *Hepato Gastroenterol* 38: 371-1991
- Ferenci P.: Newer approaches to treatment of hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis* 16:329-1996
- Ferenci P., Lockwood A., Mullen K.: Hepatic encephalopathy: definition, nomenclature, diagnosis and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 35:716-2002
- Ferral H., Patel N.: Selection criteria for patients undergoing transjugular intrahepatic protosystemic shunt procedures: current status. *J Vasc Interv Radiol* 16:449-2005
- Fischer J. Baldessarini R.: False neurotransmitters and hepatic failure. *Lancet* II: 75-1971
- García Tsao G.: Portal hypertension. *Curr Opin Gastroenterol* 21:313-2005
- Gerber T., Schomerus H.: Hepatic encephalopathy in liver cirrhosis. Pathogenesis, diagnosis and management. *Drugs* 60:1353-2000
- Guarner C., Soriano G.: Bacterial translocation and its consequences in patients with cirrosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 17:27-2005
- Gildea T., Cook W., Nelson D.: Predictors of long term mortality in patients with cirrhosis of the liver admitted to a Medical ICU. *Chest* 126:1598-2004
- Gyr K., Meier R.: Flumazenil in the treatment of portal systemic encephalopathy. *Intens Care Med* 17: S39-1991
- Hawker F.: The liver: critical care management. W. B. Saunders Co Ltd London. 1993
- Jalan R., Stauber R.: Acute-on-chronic liver failure: concept, pathophysiology and principles of management. En Arroyo V., Navasa M., Forns X. (Edit.): Update in treatment of liver disease. *Ars Medica, Barcelona* 2005
- Jones E., Weissenborn K.: Neurology and the liver. *J Neurol, Neurosurg and Psychiatry* 63:279-1997
- King Han M., Hyzy R.: Advances in critical care management of hepatic failure and insufficiency. *Crit Care Med* 34 (Suppl)S225-2006

- Kircheis G.: Therapeutic efficacy of L-Ornithine-L-Aspartate infusion in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy. *Hepatology*, 25:1351-1997
- Komath P, Wiesner R., Malinchoc M.: A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 33:464-2001
- Kortgen A., Bauer M.: Liver failure: diagnostic assessment and therapeutic options. En Vincent J. (Edit.) 2006 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Springer, Berlin, 2006
- Kremers W., van Ijperen M., Kim W.: MELD score as a predictor of pretransplant and posttransplant survival in OPTN/UNOS status 1 patients. *Hepatology* 39:764-2004
- Krasko A., Deshpande K., Bonvino S.: Liver failure, transplantation, and critical care. *Crit Care Clin* 19:155-2003
- Krieger S.: MRI findings in chronic hepatic encephalopathy depend on portosystemic shunt. *J Hepatol* 27:121-1997
- Lewis M., Howdle P.: The neurology of liver failure. *Q J Med* 96:623-2003
- Mai M., Gonwa T.: Renal dysfunction and orthotopic liver transplantation: management strategies and indications for combined liver and kidney transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 9:116-2004
- Malinchoc M., Kamath P., Gordon F.: A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 31:864-2000
- Marrero J., Martínez F., Hyzy R.: Advances in critical care hepatology. *Am J Respir Crit Care Med* 168:1421-2003
- McIntyre N., Benhamou J., Bircher J.: Oxford Textbook of Clinical Hepatology. Oxford Medical Publications 2da Edición. Oxford; 1999
- Maddison J., Dodd R.: Brain GABA receptor binding and plasma GABA like activity in a model of chronic hepatic encephalopathy in rats. *Hepatology* 6: 1126-1986
- Maier K.: Progress in the treatment of portal systemic encephalopathy. *J of Hepatology* 5: 355-1987
- Makowka L.: The Handbook of transplantation management. R. G. Landes Co Georgetown. 1991
- Merritt W.: Perioperative concerns in acute liver failure. *Inter Anesth Clin* 44:37-September 2006
- Nietsch H.: Management of portal hypertension. *J Clin Gastroenterol* 39:232-2005
- Nolte W.: Portosystemic hepatic encephalopathy after Transyugular intrahepatic portosystemic Shunt in patients with cirrhosis. *Hepatology*, 1213-Noviembre 1998
- Olasma M., Guidotti A.: Endogenous benzodiazepines in hepatic encephalopathy. *Lancet* I: 491-1989
- Oria M., Minguez B., Cordoba J.: Brain edema and hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. En Arroyo V., Navasa M., Forns X.: Update in treatment of liver disease. *Ars Medica*, Barcelona, 2005
- Record C.: Neurochemistry of hepatic encephalopathy. *Gut* 32: 1261-1991
- Riordan S., Williams R.: Treatment of hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 337:473-1997
- Schafer D.: Hepatic coma: studies on the target organ. *Gastroenterology* 93: 1131-1987
- Scollo-Lavizzari G., Steinmann E.: Reversal of hepatic coma by benzodiazepine antagonist. *Lancet* I: 1324-1985
- Thalheimer U., Triantos C., Samanokis D.: Infection, coagulation, and variceal bleeding in cirrhosis. *Gut* 54:556-2005
- Weissenborn K.: Recent developments in the pathophysiology and treatment of hepatic encephalopathy. *Baillière's Clin Gastroenter* 6: 609-1992
- Weissenborn K., Bokemeyer M., Krause J.: Neurological and neuropsychiatric syndromes associated with liver disease. *AIDS* 19:(Suppl 3):S93-2005
- Williams R. (Ed.): Liver Failure. Churchill Livingstone London, 1986
- Whigham T., Schenker S.: Hepatic encephalopathy. En Taylor M.: Gastrointestinal emergencies. Williams and Wilkins Nueva York. 1992
- Wong F., Bernardi M., Balk R.: Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club. *Gut* 54:718-2005

CAPÍTULO 54

Infecciones en el paciente cirrótico

DR. HUGO TANNO

INTRODUCCIÓN

Las infecciones bacterianas constituyen una de las complicaciones más frecuentes en los pacientes con cirrosis hepática. La incidencia es elevada; habiéndose comprobado que entre el 30 y el 50% de los pacientes cirróticos o bien presentan una infección a su ingreso al hospital, o la desarrollan durante el curso de su internación. La peritonitis espontánea constituye la forma más grave, siendo la causal, junto con las bacteriemias severas, de la muerte de un 25% de los pacientes con cirrosis. La localización más frecuente de infección es la urinaria, seguida de la respiratoria (Tabla 54/1).

La elevada frecuencia de infecciones en el cirrótico está justificada por la coexistencia de diferentes alteraciones en los sistemas de defensa. Estos pacientes constituyen un singular modelo de inmunodepresión ya que asocian condiciones de déficit del sistema inmune vinculadas a la enfermedad por sí misma, a aquellas determinadas por la etiología de la cirrosis (ej: alcoholismo), o bien a drogas utilizadas en el tratamiento de la enfermedad de base (inmunosupresores). Por otra parte, la mayor incidencia de colonización en el aparato digestivo por una flora microbiana constituida en particular por bacilos Gram-negativos; asociada a cambios en la mucosa intestinal, propios de la hipertensión portal o de la hipovolemia, determina un aumento de las bacteriemias de origen portal.

La reducción de la actividad del sistema retículo endotelial (SRE) desempeña un rol particularmente importante. Esta reducción es debida a la presencia de shunts intra y extrahepáticos a través de sinusoides sin células de Kupffer, reducción del número de células de Kupffer y deterioro de la función de las mismas. Los pacientes cirróticos con alteración de la actividad fagocítica del SRE, evaluada por la eliminación de tecnecio-sulfuro coloidal, desarrollan infecciones bacterianas agudas más frecuentemente que los cirróticos con actividad fagocítica normal.

Las infecciones pueden tener consecuencias clínicas adversas en los pacientes cirróticos. La respuesta proinflamatoria asociada exacerba la disfunción hepatocítica, la encefalopatía y los disturbios hemodinámicos que preceden al desarrollo de hipertensión portal y síndrome hepatorenal. Una serie de evidencias sugieren que la infección bacteriana es un desencadenante de hemorragia variceal en pacientes con cirrosis, posiblemente como consecuencia de la activación de las células estelares del hígado, produciendo un aumento

Tabla 54/1. Incidencia de infecciones bacterianas en la cirrosis hepática.

Pacientes con infección	39%
Infecciones urinarias	21%
Infecciones respiratorias	8%
Peritonitis bacteriana espontánea	15%*
Bacteriemia	5%
Otras	5%

*porcentaje en relación a los cirróticos con ascitis

de la resistencia vascular intrahepática, y una inhibición relacionada con las prostaciclina de la agregación plaquetaria. Por otra parte, la hemorragia variceal predispone a la infección bacteriana con flora derivada del intestino en los pacientes cirróticos, produciendo un círculo vicioso entre el sangrado gastrointestinal y la infección. Este es un fenómeno de gran importancia clínica, ya que recientemente se ha comprobado que las infecciones complicantes se asocian en forma independiente con la mortalidad temprana en los pacientes cirróticos con sangrado. La sepsis es una causa común de muerte en los pacientes cirróticos. La mortalidad asociada con la infección bacteriana en este grupo es más de 20 veces superior a la que ocurre en la población general.

PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA

Definiciones

La *peritonitis bacteriana espontánea* (PBE) es una infección del líquido ascítico que se produce sin que exista una causa local o contigua de infección. Es la infección más característica de los pacientes cirróticos con ascitis, siendo excepcional en pacientes con ascitis de otras etiologías: insuficiencia cardíaca, síndrome nefrótico, lupus eritematoso sistémico, etc. En el presente capítulo se analizará exclusivamente la PBE del cirrótico. En su forma más pura, la PBE debe ser definida como una ascitis de la cual pueden ser cultivados gérmenes, en presencia de un número elevado de polimorfonucleares ($>250/\text{mm}^3$), y en ausencia de un foco intraabdominal de infección. El 67,8% de los cultivos de líquido ascítico en los pacientes con clínica de PBE es positivo para algún tipo de germen.

La *ascitis neutrocítica con cultivo negativo* (ANCN) es una ascitis con un recuento de polimorfonucleares mayor de $250/\text{mm}^3$, con cultivo negativo, sin haber recibido el paciente tratamiento antibiótico reciente, y en ausencia de una causa alternativa de elevación de los polimorfonucleares (carcinomatosis, peritonitis tuberculosa, serositis lúpica). Se ha comprobado que los pacientes con ANCN se comportan en forma similar a los pacientes con PBE en cuanto a la sintomatología, laboratorio, respuesta al tratamiento y mortalidad.

La *bacterioascitis monomicrobiana* es una ascitis con cultivo positivo, en ausencia de síntomas clínicos de peritonitis y con un recuento de polimorfonucleares inferior a $250/\text{mm}^3$. Representa una forma inicial de colonización del líquido ascítico, una contaminación exógena de la muestra o una residencia de bacterias en el líquido sin desarrollo de infección. Los gérmenes hallados pueden ser Gram negativos o Gram positivos. Estos pacientes rara vez desarrollan peritonitis y no requieren terapéutica antibiótica.

La *bacterioascitis sintomática* se caracteriza por la presencia de síntomas y signos de infección, cultivo positivo en el líquido ascítico pero sin aumento de los polimorfonucleares. La forma sintomática de bacterioascitis es considerada una variante de la peritonitis bacteriana espontánea.

La *bacterioascitis polimicrobiana* se diagnostica cuando el extendido o el cultivo del líquido ascítico demuestran múltiples organismos y el recuento de polimorfonucleares es inferior a $250/\text{mm}^3$. Esta variante habitualmente es el resultado de una punción inadvertida del intestino durante el intento de paracentesis. Si la concentración de proteínas en el líquido es mayor de 1 g/dL y la actividad opsonica del fluido es adecuada, esta colonización se resuelve en forma espontánea.

La *peritonitis bacteriana secundaria* se diagnostica en aquellos casos en que el cultivo de líquido ascítico es po-

sitivo, usualmente con flora polimicrobiana, el recuento de polimorfonucleares es mayor de $250/\text{mm}^3$, y se encuentra una fuente quirúrgica tratable de infección. El cuadro clínico no permite distinguir la peritonitis bacteriana espontánea de la secundaria, existiendo algunos datos de laboratorio que pueden contribuir al diagnóstico (ver más adelante).

Incidencia

La PBE se ha reconocido como una complicación de frecuencia creciente en los pacientes con cirrosis y ascitis, quienes tienen un riesgo anual del 10% de infección del líquido ascítico. La incidencia estimada en la literatura es del 15% de los pacientes que ingresan al hospital con ascitis, si se acepta la definición estricta que exige cultivos positivos. Si se incluye la variante de PBE con cultivo negativo, esta incidencia aumenta al 19%, con un rango del 12 al 26%. Un número adicional de 0 al 15% de los pacientes pueden desarrollar la PBE durante la hospitalización. La PBE se desarrolla en alrededor del 50% de los pacientes que presentan hemorragia variceal.

La PBE se describió inicialmente en pacientes con cirrosis alcohólica, pero en la actualidad se reconoce en asociación con cirrosis de cualquier etiología y con enfermedades hepáticas no cirróticas tales como la hepatitis alcohólica, hepatitis viral y cáncer metastásico del hígado.

Etiología

Los organismos aislados en la PBE son habitualmente los de la flora normal del intestino. En una revisión de la literatura, se constata que el 72% de los casos son producidos por organismos aerobios Gram negativos, siendo el germen más frecuente aislado la *E.coli*, que es el responsable de la mitad de los casos, seguido por especies de *Klebsiella*. Los gérmenes aerobios Gram positivos le siguen en frecuencia (29%), siendo las especies de estreptococo las más frecuentes. Debido al alto contenido de oxígeno en el líquido ascítico, la PBE excepcionalmente es producida por gérmenes anaerobios. Esta patente de prevalencia bacteriana difiere en los pacientes que están recibiendo decontaminación selectiva intestinal, habitualmente con quinolonas, que suprime la flora intestinal Gram negativa y reduce la incidencia de peritonitis bacteriana espontánea. La decontaminación reduce el número de episodios causados por bacterias Gram negativas, pero puede aumentar la frecuencia de episodios por gérmenes Gram positivos. La presencia de flora mixta debe conducir a una rápida evaluación por diagnóstico por imágenes para descartar una peritonitis secundaria.

Recientemente se ha estudiado la peritonitis bacteriana espontánea que se produce en pacientes hospitalizados. Las características y el pronóstico de la PBE nosocomial y de la bacteremia fueron evaluados en un estudio de Campillo y col. En un estudio prospectivo que incluyó datos de 194 episodios consecutivos de PBE y 119 episodios de bacteremia, 93,3% de los cuales fueron nosocomiales, en 200 pacientes hospitalizados, los patógenos predominantes fueron los Gram positivos (70% del total), con una prevalencia del *Staphylococcus aureus* meticilinoresistente del 24,8%.

Los hemocultivos resultan positivos en el 53% de los casos en los cuales el líquido ascítico es positivo, hallándose en la mayoría de los casos el mismo germen en ambos lugares. Los hemocultivos también son positivos en el 33% de los casos de ANCN.

Patogénesis

Se han involucrado varios mecanismos en la patogénesis de

la PBE (Fig. 54/1), incluyendo el sobrecrecimiento bacteriano a nivel intestinal, la presencia de alteraciones estructurales y funcionales en la barrera mucosa intestinal, y las deficiencias en la respuesta inmune local.

El sobrecrecimiento bacteriano intestinal y la traslocación bacteriana. El aislamiento frecuente en el líquido ascítico de organismos entéricos ha permitido sugerir que una fuente importante de contaminación sería el intestino.

Se ha demostrado que en los pacientes cirróticos existe sobrecrecimiento bacteriano a nivel del intestino delgado, existiendo en el 30 al 48% de los mismos una colonización del intestino proximal con bacterias colónicas, pudiendo ello favorecer el paso de bacterias a través de la barrera mucosa intestinal. El sobrecrecimiento bacteriano intestinal probablemente se produzca como consecuencia de un retardo en el tránsito intestinal observado tanto en la cirrosis experimental como en pacientes cirróticos. Las causas del retardo en la motilidad del intestino delgado observado en los cirróticos son desconocidas, pero se ha atribuido a varios mecanismos como la estimulación simpática, el aumento de la síntesis de óxido nítrico, el daño estructural de la pared intestinal y el daño oxidativo intestinal. Se ha observado en ratas cirróticas que no todas las bacterias intestinales translocan a los ganglios mesentéricos, sugiriendo que otros factores, además del sobrecrecimiento bacteriano, están involucrados en la patogénesis de la traslocación bacteriana en los cirróticos.

La permeabilidad intestinal puede estar alterada por la hipertensión portal, en particular en la enfermedad hepática severa, en especial si existe un ingreso persistente de alcohol. Las alteraciones de la mucosa gastrointestinal asociadas con un aumento de la permeabilidad debidas a la hipertensión portal pueden ser causadas por el aumento en la producción de óxido nítrico, que conduce a la disrupción de la integridad

del epitelio intestinal.

Las características propias de cada germen, en particular su capacidad invasiva y de adhesión a la pared intestinal, pueden desempeñar un rol importante en el pasaje desde la luz del intestino a la circulación sanguínea y/o linfática intestinal.

La hipótesis de la traslocación bacteriana está avalada por estudios que demuestran que la inhibición del crecimiento de la flora intestinal con antibióticos orales reduce drásticamente la incidencia de peritonitis bacteriana espontánea.

Bacteriemias de origen intestinal y contaminación secundaria de la ascitis. En condiciones normales, los organismos entéricos migran a través de la pared intestinal a los linfáticos y a la vena porta. En los cirróticos, la colonización anormal del intestino delgado con flora colónica y las anomalías de la mucosa secundarias a la hipertensión portal podrían favorecer el pasaje transmural de bacterias, produciendo episodios de bacteremia transitoria. Existen algunos datos experimentales y clínicos que soportan el concepto de que un deterioro de la función del SER hepático podría ser de importancia en la patogénesis de la bacteremia espontánea y de la PBE. Se admite que la disminución del poder bactericida del sistema kupfferiano durante la cirrosis, podría ser uno de los mecanismos patogénicos principales que facilitaría el desarrollo de bacteriemias por gérmenes de origen entérico.

Los pacientes con cirrosis presentan varias anomalías en los mecanismos de defensa contra la infección, las cuales podrían estar involucradas en la patogénesis de la PBE. Los cirróticos presentan bajos niveles de complemento sérico, alteraciones en la inmunidad mediada por células y depresión de la función leucocitaria, en particular de la quimiotaxis. Al presente ningún estudio ha permitido demostrar una relación directa entre estas anomalías y el desarrollo de peritonitis bacteriana espontánea.

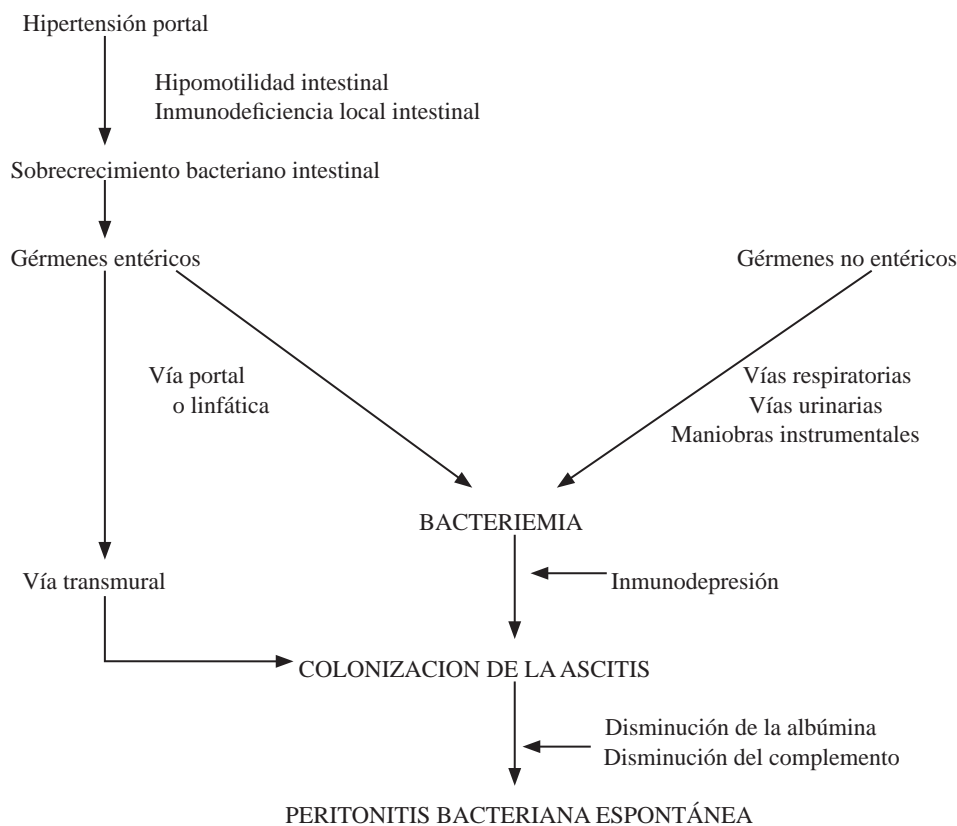


Fig. 54/1. Mecanismos fisiopatológicos de la peritonitis bacteriana espontánea.

La traslocación bacteriana se considera un paso clave en la patogénesis de las infecciones bacterianas en los cirróticos, en particular la peritonitis bacteriana espontánea. Sin embargo, varios estudios han evaluado el rol de la traslocación bacteriana no sólo en el desarrollo de la peritonitis bacteriana espontánea, sino también en otros eventos, tales como la activación del sistema inmune y el desarrollo del estado circulatorio hiperdinámico de la cirrosis. La definición de la traslocación bacteriana debe ser extendida para incluir la liberación de productos bacterianos, tales como endotoxinas y ADN bacteriano de bacterias viables y no viables, responsables de estos efectos fisiopatológicos.

Una vez que se ha producido la bacteremia, los gérmenes pueden localizarse en el líquido ascítico. Sin embargo, para que se desarrolle una infección es necesario que esté disminuida la actividad antimicrobiana del líquido. Esto favorece la contaminación con gérmenes tanto de origen entérico como provenientes de focos extraintestinales, incluyendo las vías respiratorias, la piel o las vías urinarias. Si bien el intestino sería el origen más frecuente de los organismos en la PBE, no sería el único. Un estudio reciente demostró que los cultivos de orina son positivos con el mismo organismo que el hallado en el líquido ascítico en el 44% de los pacientes con PBE, implicando el aparato urinario como una fuente potencial de infección. Estos diferentes orígenes posibles, y el hallazgo frecuente de hemocultivos positivos en pacientes con PBE con cultivos positivos o negativos en el líquido, indican que este tipo de peritonitis habitualmente es secundaria a una bacteremia.

Se sabe que la actividad opsonica y bactericida del líquido ascítico depende de la concentración de varias sustancias, tales como inmunoglobulinas, complemento y fibronectina, la cual varía en los distintos pacientes cirróticos. La presencia de un nivel bajo de albúmina en el líquido ascítico se correlaciona con una disminución de las sustancias precipitadas, y con una aumentada incidencia de PBE.

Factores predisponentes

En la Tabla 54/2 se indican los factores que predisponen a la infección del líquido ascítico. La severidad de la enfermedad hepática es probablemente el factor más importante. Alrededor del 70% de los pacientes que desarrollan PBE se encuentra en la clase C de Child-Pugh, con el resto en la clase B. La posibilidad de desarrollo de una PBE está relacionada con la actividad funcional de las células de Kupffer, que está alterada en pacientes con enfermedad hepática avanzada. Un nivel de bilirrubina total superior a 2,5 mg/dL es un factor predictivo independiente de PBE.

La deficiencia de actividad bactericida en el líquido ascítico es el factor predisponente intraperitoneal principal para el desarrollo de infección. Una correlación directa entre el nivel total de proteína, los componentes del complemento, y la actividad opsonica explican porque un nivel de proteína total en el líquido ascítico menor de 10 g/L es un factor de riesgo para el desarrollo de infección.

Entre los pacientes con sangrado agudo gastrointestinal, el 20% presentan infección peritoneal en el momento del ingreso, y otro 30 a 40% la desarrollarán durante la internación. Las infecciones que se producen luego de las hemorragias por sangrado variceal parecen relacionarse más con el sangrado por sí que con las maniobras endoscópicas diagnósticas o terapéuticas.

La bacteriuria es común en los pacientes con cirrosis, en particular en las mujeres, y parece ser un factor predisponente para el desarrollo de PBE. La investigación y el tratamiento de las infecciones del tracto urinario, aun en ausencia de

Tabla 54/2. Factores predisponentes para el desarrollo de infección del líquido ascítico en pacientes con cirrosis y ascitis.

1. Severidad de la enfermedad hepática, evaluada por la clasificación de Child-Pugh
2. Nivel de proteínas totales en el líquido ascítico < 10 g/L, y/o nivel de C3 < 13 mg/dL.
3. Várices esofágicas o hemorragia digestiva
4. Infección del aparato urinario
5. Sobrecrecimiento bacteriano intestinal
6. Factores iatrogénicos: sondaje vesical y catéteres intravenosos
7. Episodios previos de peritonitis bacteriana espontánea

síntomas, puede ser útil para prevenir las infecciones del líquido ascítico. Se debe evitar en lo posible la cateterización vesical en estos pacientes.

Recientemente se ha comprobado una elevada incidencia de PBE por *Staphylococcus aureus* meticilinoresistentes en pacientes hospitalizados con patología hepática crónica. La portación nasal de *S.aureus* parece desempeñar un rol fundamental en la epidemiología y patogénesis de la infección y puede justificar la recurrencia de la infección y su aparición en múltiples sitios, incluyendo la sangre, líquido ascítico, piel, tracto digestivo, aparato urinario, pulmones y articulaciones.

Finalmente, aquellos pacientes que sobreviven un episodio de PBE se encuentran en un alto riesgo de recurrencia: 43% a los seis meses, 69% al año, y 74% a los dos años.

Diagnóstico

La presentación clínica de la PBE es variable. Con cierta frecuencia se presentan síntomas y signos de peritonitis, tales como fiebre, dolor abdominal y dolor a la descompresión. Pueden aparecer trastornos de la motilidad gastrointestinal, que varían entre íleo paralítico y vómitos y diarreas. Más raramente los hallazgos sugieren una sepsis de origen desconocido. En algunos pacientes el único hallazgo es un deterioro de la función hepática, evidenciado por ictericia creciente, encefalopatía hepática, fallo renal o hemorragia digestiva. El diagnóstico de PBE debe ser considerado en los pacientes encefalopáticos. Una serie de publicaciones sugieren una relación causal entre la presencia de una infección y la iniciación de un sangrado variceal agudo y/o resangrado temprano. Como criterio general se debe sospechar la PBE en todo paciente con enfermedad crónica del hígado que requiera internación, aun en aquellos que se internan por razones distintas a la presencia de ascitis.

En la Tabla 54/3 se indica la incidencia de signos y síntomas que con más frecuencia se constatan en pacientes con PBE.

La única forma de realizar el diagnóstico de PBE es a

Tabla 54/3. Incidencia de síntomas y signos en la PBE.

Signos y síntomas	Porcentaje (%)
Ictericia	81
Fiebre	67
Dolor abdominal	60
Encefalopatía hepática	57
Defensa abdominal	50
Disminución de ruidos intestinales	42
Diarrea	30
Signos de sepsis (hipotensión, hipotermia)	20

través del examen del líquido de ascitis. En tal sentido, se debe practicar una paracentesis diagnóstica en todo paciente con ascitis de reciente comienzo, con ascitis sintomática, y en todo cirrótico con ascitis que experimenta cualquier descompensación de su cuadro clínico. Si se sospecha una PBE en un cirrótico sin ascitis detectable clínicamente, se deberá practicar una ecografía para su reconocimiento y si existe líquido libre se debe realizar una punción guiada.

Aunque el diagnóstico de certeza de la PBE se realiza por la identificación de un agente causal en los cultivos de líquido ascítico, esto tiene dos inconvenientes: a) la baja sensibilidad del examen (41-62%), y b) el tiempo requerido para el crecimiento bacteriano. Se recomienda realizar el cultivo inyectando 10 cc. de líquido ascítico en un frasco de hemocultivo, en el mismo momento de obtención de la muestra, con lo cual se puede aumentar la sensibilidad a un 63-93% y disminuir el tiempo para la positivización.

El recuento de polimorfonucleares en el líquido ascítico se considera como el principal indicador de laboratorio de la presencia de una peritonitis espontánea. Se admite que un punto de corte de 250/mm³ es más sensible, pero un punto de corte de 500/mm³ es más específico. El recuento de leucocitos y de polimorfonucleares es elevado en pacientes con PBE causada por bacterias Gram negativas; la mayoría de los pacientes con PBE causada por cocos Gram positivos, en particular estafilococos, tienen recuentos de PMN que están por debajo del umbral de 250 células por mm³ (bacterioascitis sintomática). En pacientes con ascitis hemorrágica (ascitis con recuento de glóbulos rojos >10.000/mm³), se debe considerar un polimorfonuclear por cada 250 glóbulos rojos para ajustar por la presencia de sangre.

Se ha descrito la utilidad de una cinta reactiva WBC Multistix en orina para el correcto diagnóstico de la PBE. Castellote y col. compararon la actividad de esterasa leucocitaria en una escala colorimétrica y el recuento de polimorfonucleares en 52 episodios de PBE y cinco episodios de peritonitis secundaria. Considerando un resultado de dos o más para una escala de cinco como positivo, la sensibilidad fue del 96% y la especificidad del 89%, con un valor predictivo positivo del 99% para el diagnóstico de PBE.

El recuento de leucocitos y PMN disminuye luego de la iniciación del tratamiento en pacientes con infección por gérmenes Gram negativos, estreptococos o enterococos. En contraste, estos recuentos aumentan en las primeras 48-72 horas del diagnóstico en pacientes con infección por estafilococos.

Se debe tener presente que alrededor del 22% de los pacientes con un recuento de polimorfonucleares superior a 250/mm³ no presentan crecimiento bacteriano en el cultivo. Estos casos se consideran como PBE con bacteriología negativa, ya sea por el empleo de una técnica inadecuada o por la presencia de un bajo inóculo bacteriano.

Se define como bacterioascitis la presencia de un cultivo positivo en líquido ascítico en ausencia de aumento del número de neutrófilos. En estos casos, al obtener el resultado del cultivo, se debe realizar una nueva paracentesis con recuento de polimorfonucleares (PMN). Tres posibles escenarios son posibles: a) PMN >250/mm³; se debe iniciar tratamiento antibiótico; b) PMN en líquido <250/mm³ y cultivo nuevamente positivo: iniciar tratamiento antibiótico; y c) recuento de PMN <250/mm³ y cultivo negativo: no requiere tratamiento.

Diagnóstico diferencial

El principal diagnóstico diferencial a establecer de la PBE es la infección bacteriana secundaria de la ascitis por una

fuerza local, frecuentemente una perforación intestinal o un absceso intraabdominal o retroperitoneal.

Ni los síntomas ni el examen físico son útiles para establecer el diagnóstico diferencial. Se ha sugerido que un recuento elevado de polimorfonucleares (mayor de 10.000/mm³) es característico de la peritonitis secundaria. La posibilidad de una peritonitis secundaria también debe ser sospechada en presencia de un nivel de proteínas en el líquido superior a 1g/dL, glucosa menor de 50 mg/dL, elevación de la LDH y presencia de flora mixta en el examen bacteriológico.

Se debe admitir la existencia de una peritonitis secundaria si el cultivo del líquido continúa siendo positivo o si se produce un aumento en vez de una disminución de los polimorfonucleares en el examen de control del líquido ascítico realizado 48 horas después del inicio de la terapéutica antimicrobiana.

Pronóstico

La PBE se ha asociado con una elevada mortalidad. En una serie de casos reportados en la literatura en la década del '80, la mortalidad promedio durante la hospitalización fue del 55%. Grange y col., en 1990 informaron un porcentaje de curación del 85% y de alta hospitalaria del 63% en una serie de pacientes con PBE. Sin embargo entre el 20 y el 30% de los pacientes tratados por el primer episodio de infección murieron dentro del año. En un estudio reciente que incluía 252 episodios consecutivos de PBE, Follo y col. han demostrado que el desarrollo de insuficiencia renal tras el diagnóstico de la infección es el factor predictivo de mortalidad más importante en aquellos casos que respondieron al tratamiento con cefotaxima.

Los factores pronósticos más importantes en pacientes con cirrosis y PBE son el grado de insuficiencia hepática, evaluado por la presencia de niveles elevados de bilirrubina, hipoalbuminemia, prolongación del tiempo de protrombina, presencia de encefalopatía o desarrollo de insuficiencia renal; el tipo de microorganismo causal; y la condición hemodinámica en el momento del diagnóstico. Por otra parte, se ha comprobado que un número elevado de polimorfonucleares en el líquido ascítico (>1.000/mm³), así como un pH muy bajo de éste (<7,27) se asocian con una mortalidad muy elevada (70% vs 33%). Recientemente se ha descrito que aquellos pacientes que presentan una marcada respuesta inflamatoria a la infección del líquido ascítico, estimada por niveles más elevados de TNF- α e IL-6 en sangre y líquido ascítico, presentan una mayor incidencia de insuficiencia renal durante el episodio infeccioso y una mayor mortalidad hospitalaria que aquellos pacientes con niveles inferiores de estas citoquinas.

El estudio de Campillo y col. demostró por primera vez, que el tipo de germen productor tiene un efecto sobre la evolución de la infección en pacientes cirróticos. En el mismo, la mortalidad en pacientes con infección causada por *Enterobacteriaceae* fue del 26,7%; en contraste, la mortalidad en pacientes con infección por estafilococo alcanzó al 65,3%. La mayoría de las infecciones causadas por estafilococo fueron bacteriemias, lo que explica la alta mortalidad en el grupo de pacientes con este tipo de infecciones.

Aunque la mayoría de los episodios de PBE se resuelven satisfactoriamente cuando son rápidamente diagnosticados y tratados, un número significativo de pacientes desarrollan complicaciones asociadas con las infecciones, tales como encefalopatía hepática, shock séptico o insuficiencia renal progresiva, llegando en algunos casos a un síndrome hepatorenal irreversible y a la muerte.

La infección bacteriana, en particular del tracto gastrointes-

tinal, peritonitis bacteriana espontánea e infección urinaria, es la principal causa de fallo renal en los pacientes cirróticos. Un tercio de los pacientes con PBE desarrollan deterioro renal; este puede ser transitorio, estable o rápidamente progresivo en el 25%, 33% y 42% de los casos, respectivamente. El desarrollo de insuficiencia renal en los pacientes con cirrosis y ascitis está relacionado con el score MELD, y con la severidad y falta de resolución de la infección. La función renal y el grado de insuficiencia hepática parecen ser los dos factores predictivos más importantes de la mortalidad hospitalaria de estos pacientes. La mitad de los pacientes con PBE e insuficiencia renal fallecen durante la hospitalización, en comparación con el 6% de los pacientes sin fallo renal.

La PBE es una enfermedad con una elevada tendencia a la recurrencia si no se establece una adecuada profilaxis antibiótica. Sin profilaxis, se estima que la probabilidad de recurrencia es del 43% a los seis meses, 69% al año y 74% a los dos años (Tito L. y col.). Los factores asociados con una elevada probabilidad de recurrencia son el bajo nivel de albúmina en el líquido ascítico (<1 g/dL) y la prolongación del tiempo de protrombina.

Los pacientes no alcohólicos con suficiente afectación hepática como para predisponer a una PBE se encuentran en una fase terminal de la enfermedad y tienen menos del 50% de chance de sobrevida a un año. La mortalidad a un año es mayor que la que corresponde a la hemorragia digestiva por ruptura de várices esofágicas, que constituye una causa común de morbilidad y mortalidad en los cirróticos. Debido a su mal pronóstico definitivo, se acepta que la presencia de una historia de PBE en un paciente con cirrosis hepática es una indicación clínica de trasplante hepático.

Profilaxis

Profilaxis primaria. Una medida útil para prevenir el primer episodio de PBE es la eliminación de la ascitis, preferiblemente con diuréticos.

Probablemente el mecanismo más importante para prevenir el sobrecrecimiento bacteriano sea una función motora coordinada del intestino. Los proquinéticos como el cisapride mejoran la dismotilidad intestinal. Al momento actual se desconoce si los probióticos, un suplemento de microbios vivos que sustituyen parcialmente la flora intestinal, alteran la movilidad intestinal en los cirróticos.

Es interesante que el propranolol, que disminuye la presión portal, redujo el riesgo de infecciones postquirúrgicas del 42% al 15% en una cohorte de 73 cirróticos (Chelarescu y col.). Esta protección probablemente sea debida al aumento de la movilidad intestinal por su acción simpaticolítica, disminuyendo en forma indirecta la traslocación bacteriana. Gonzalez-Suarez y col., por su parte, comprobaron que la probabilidad de desarrollar PBE comunitaria es significativamente menor en pacientes sometidos a tratamiento farmacológico con β bloqueantes para la prevención del resangrado variceal que en aquellos tratados con terapéutica endoscópica.

Se deben utilizar medidas más específicas de profilaxis primaria en pacientes en los cuales se presupone un riesgo elevado de desarrollar PBE, en particular por la presencia de un contenido bajo de albúmina en el líquido ascítico. La incidencia esperada de peritonitis espontánea a los tres años en pacientes con menos de 1 g/dL de proteínas en el fluido es del 24%.

Un grupo considerado de elevado riesgo en cuanto a la probabilidad de presentar un episodio de PBE lo constituyen aquellos pacientes con concentración de proteínas totales en el líquido ascítico inferior a 10 g/L. La administración profiláctica

de norfloxacina se ha demostrado eficaz en la prevención de la PBE en estos pacientes durante el ingreso hospitalario, reduciendo la incidencia de PBE de 23% al 0%. Otros antibióticos como ciprofloxacina y trimetoprim-sulfametoxazol, se han demostrado eficaces en la prevención de la PBE.

Se debe administrar tratamiento profiláctico en los pacientes cirróticos con hemorragia digestiva alta, independientemente de la presencia o ausencia de ascitis, debido a que esta medida es efectiva para prevenir las infecciones bacterianas y mejora la sobrevida a corto tiempo. Se recomienda realizar profilaxis con norfloxacina por vía oral en dosis de 400 mg cada 12 horas por siete días, y en caso de intolerancia oral con ciprofloxacina 400 mg IV cada 12 horas.

Prevención de las recurrencias. Se deben utilizar medidas de profilaxis para reducir el riesgo de recurrencia de la PBE y mejorar la sobrevida en pacientes que han presentado uno o más episodios de PBE. Una medida útil es el tratamiento de la ascitis, ya que la PBE no se produce en ausencia de ascitis. Desgraciadamente, la ascitis en muchos pacientes cirróticos es refractaria a los diuréticos, y en estos casos esta medida no es posible.

Debido a que las bacterias intestinales son las productoras más comunes de las recurrencias de la PBE, la decontaminación intestinal ha sido considerada una medida alternativa. Se ha demostrado en un estudio controlado contra placebo, que la decontaminación con norfloxacina a una dosis de 400 mg/día es efectiva para prevenir las recurrencias de la PBE producida por organismos Gram negativos. Los pacientes tratados tuvieron una recurrencia al año del 20%, comparado con 68% en los tratados con placebo. En caso de recurrencia bajo profilaxis adecuada, muchos centros consideran que el único tratamiento recomendable es el trasplante hepático.

En la Tabla 54/4 se indican las situaciones en las cuales se debe realizar prevención de la infección de líquido de ascitis en los pacientes cirróticos.

Los cambios epidemiológicos que favorecen las infecciones por gérmenes Gram positivos no sólo están relacionados con la profilaxis con norfloxacina sino también con el uso aumentado de procedimientos invasivos. Sin embargo, se debe tener en cuenta que la profilaxis con antibióticos de la peritonitis bacteriana espontánea aumenta el riesgo de candidiasis invasiva postrasplante por un factor de 8.

Recientemente se ha demostrado que el tratamiento con simbióticos (probióticos y fibras fermentables) o fibras fermentables solas reduce en forma significativa el recuento de gérmenes patógenos potenciales en el intestino en pacientes con cirrosis. En otro estudio, se documentó una incidencia menor de infecciones bacterianas postoperatorias en recipientes de trasplante hepático tratados con un aporte enteral precoz de un régimen simbiótico que incluye *Lactobacillus plantarum* y fibras fermentables que en pacientes que recibieron decontaminación selectiva intestinal. En base a estos

Tabla 54/4. Situaciones en las cuales se debe realizar prevención de la infección del líquido ascítico en pacientes cirróticos.

- Pacientes con sangrado gastrointestinal: norfloxacina 400 mg, dos veces por día por boca o por sonda nasogástrica durante siete días, o ciprofloxacina 400 mg IV cada 12 horas.
- Pacientes con niveles de proteínas en líquido ascítico de < 10 g/L: norfloxacina, 400 mg una vez por día por boca durante el periodo de hospitalización.
- Pacientes que se han recuperado de un episodio previo de peritonitis bacteriana espontánea: norfloxacina 400 mg por día por boca en forma indefinida.

informes, debería evaluarse el empleo posible de simbióticos para la profilaxis contra la PBE en pacientes cirróticos.

Tratamiento

La sobrevida de los pacientes con PBE puede ser mejorada por la institución precoz de terapéutica antibiótica adecuada.

Se debe iniciar tratamiento antibiótico endovenoso empírico, antes de disponer de los resultados de cultivo, en pacientes con ascitis cuyo recuento de polimorfonucleares sea superior a 250/mm³ en presencia de un cuadro clínico compatible con PBE y en pacientes con recuento de polimorfonucleares en el líquido ascítico superior a 500/mm³, independientemente de la existencia o no de manifestaciones clínicas.

La cefotaxima es una cefalosporina de tercera generación que se considera como el antibiótico de primera elección en el tratamiento empírico de la PBE, recomendándose en la actualidad una dosis de 2 gramos cada 12 horas por vía endovenosa durante cinco días. Grange y col. evaluaron la combinación de amoxicilina-ácido clavulánico (1 g de amoxicilina con 200 mg de ácido clavulánico tres veces por día) en el tratamiento de la PBE, obteniendo una frecuencia de curación superior al 80%, con mínimos efectos colaterales y una baja frecuencia de gérmenes resistentes. Otros grupos están evaluando la eficacia de las quinolonas fluoradas. Si bien la PBE puede estar complicada con hemorragia digestiva, encefalopatía y shock séptico, un número considerable de pacientes se hallan clínicamente bien y pueden ser tratados con antibioticoterapia por vía oral, en especial con quinolonas. Un estudio reciente ha demostrado que en pacientes con PBE no complicada el uso de ofloxacina oral (400 mg/12 hs.) es tan eficaz como la cefotaxima intravenosa (2gr/6 hs) para resolver la infección y reducir la morbimortalidad de la enfermedad. Estos resultados alentadores indican que la ofloxacina por vía oral puede ser una alternativa terapéutica para aquellos pacientes con PBE no complicada, reduciendo así el costo del tratamiento parenteral.

Estudios recientes sugieren el tratamiento combinado de antibióticos con expansores de volumen a los fines de evitar la insuficiencia renal frecuente que presentan los pacientes con PBE. Una elevada producción de citoquinas en el peritoneo agravaría la vasodilatación que ya existe en el paciente cirrótico. Considerando que el deterioro hemodinámico estaría causado por el insuficiente volumen de sangre arterial que se encuentra en los pacientes con síndrome hepatorenal, la administración de expansores plasmáticos podría ayudar a corregir esta situación, evitando la insuficiencia renal. En el único estudio que evaluó el efecto de la infusión de albúmina sobre la función renal y la sobrevida en la PBE, 126 pacientes fueron randomizados para recibir cefotaxima o cefotaxima con albúmina (Sort y col.). La albúmina fue administrada en una dosis de 1,5 g/kg dentro de las seis horas del diagnóstico, seguida por 1 g/kg por los próximos tres días. La infusión de albúmina previno el aumento de la renina, disminuyó la incidencia de insuficiencia renal, y mejoró la mortalidad del 29% al 10% en comparación con la cefotaxima sola. Hasta que se completen nuevos estudios, la infusión de albúmina podría ser un agregado valioso en el tratamiento de la PBE.

En caso de sobrevenir una infección en el momento en que el paciente está realizando decontaminación bacteriana selectiva con quinolonas, la antibioticoterapia de primera elección debe estar dirigida a los cocos Gram positivos, en particular los estreptococos, que son las bacterias más frecuentemente aisladas en esta situación.

La resolución de la PBE se obtiene en aproximadamen-

te el 90% de los pacientes con alguno de los regímenes precedentes. La resolución de la infección se asocia con la desaparición de todos los síntomas y signos locales y sistémicos de infección, reducción del recuento de PMN en el líquido ascítico por debajo de 250/mm³, un recuento de glóbulos blancos en sangre periférica normal y cultivo negativo del líquido ascítico. Sin embargo, para aquellos enfermos en los cuales no se produce mejoría, la mortalidad es muy alta, aun cuando se modifique adecuadamente el tratamiento antibiótico. Es importante evaluar rápidamente la evolución de la infección para reconocer los fracasos de tratamiento. En este sentido, se ha sugerido evaluar los cambios en el recuento de PMN en el líquido de ascitis luego de dos días de tratamiento antibiótico en relación con los valores pretratamiento. Aunque no se ha establecido un punto de corte definitivo, una reducción en el recuento de PMN de menos del 25% en relación a los valores pretratamiento puede considerarse como sugerente de fracaso del tratamiento antibiótico.

La probabilidad de sobrevida al año de los pacientes que han superado un episodio de PBE es inferior al 50%. Ello obliga a plantear el trasplante hepático como alternativa terapéutica, ya que el mismo puede ofrecer una supervivencia y calidad de vida claramente superiores al tratamiento conservador.

BIBLIOGRAFÍA

- Akriviadis E, Runyon B: Utility of an algorithm in differentiating spontaneous from secondary bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 98: 127-1990
- Albillos A., Cuervas-Mons V.: Ascitic fluid polymorphonuclear cell count and serum to ascites albumin gradient in the diagnosis of bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 98: 134-1990
- Almdal T., Skinhoj P.: Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. Incidence, diagnosis and prognosis. *Scand J. Gastroenterol* 22: 295-1987
- Andreu M., Sola R., Sitges-Serra A.: Risk factors for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Gastroenterology* 104:1133-1993
- Arias J., Aller M., Sanchez Patan F.: The inflammatory bases of hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 18:1297-2006
- Arroyo V, Ginés P, Gerbes A.; Definition and diagnostic criteria of refractory ascitis and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 23:164-1996
- Barnes P, Arevalo C.: A prospective evaluation of bacteremic patients with chronic liver disease. *Hepatology* 8: 1099-1988
- Baskol M., GURSOY S., BASKOL G.: Culture negative neutrocytic ascites: should all cases of spontaneous bacterial peritonitis be treated the same? *J Clin Gastroenterol* 37:403-2003
- Bauer M., Winning J., Kortgen A.: Liver failure. *Curr Opin Anaesthesiol* 18:111-2005
- Bhuva M., Ganger D., Jensen D.: Spontaneous bacterial peritonitis: an update on evaluation, management, and prevention. *Amer J Med* 97:169-1994
- Campillo B., Richardet J., Kheo T.: Nosocomial spontaneous bacterial peritonitis and bacteremia in cirrhotic patients: impact of isolate type on prognosis and characteristics of infection. *Clin Infect Dis* 35:1-2001
- Caruntu F., Benea L.: Spontaneous bacterial peritonitis: pathogenesis, diagnosis, treatment. *J Gastrointest Liver Dis* 15:51-2006
- Castellote J., Xiol X.: Comparison of two ascitic fluid culture methods in cirrhotic patients with SBP. *Amer J Gastroent* 85: 1605-1990
- Castellote J., Lopez C., Gornals J.: Rapid diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis by use of reagent strips. *Hepatology* 37:893-2003
- Chelarescu O., Chelarescu D., Tircoveanu E.: Propranol administration on post surgical infections in cirrhotic patients. *J Hepatol* 38 (Suppl 2): A173-2003
- Fasolato S., Angeli P, Dallagnese L.: Renal failure and bacterial infec-

- tions in patients with cirrhosis: epidemiology and clinical features. *Hepatology* 45:223-2007
- Felisart J, Rimola A, Arroyo V: Cefotaxime is more effective than ampicillin-tobramycin in cirrhotics with severe infections. *Hepatology* 5: 457-1985
- Follo A, Llovet JM, Navasa M.: Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology* 20:1495-1994
- Foreman M., Mannino D., Mass M.: Cirrhosis as a risk factor for sepsis and death: analysis of the National Hospital Discharge Survey. *Chest* 124:1016-2003
- García Tsao G.: Spontaneous bacterial peritonitis. *Gastro Clin N Am* 21: 257-1992
- García Tsao G.: Portal hypertension. *Curr Opin Gastroenterol* 21:313-2005
- Gines P., Rimola A., Planas R.: Norfloxacin prevents SBP recurrence in cirrhosis: results of a double blind placebo controlled trial. *Hepatology* 12: 716-1990
- Gines P., Cardenas A., Arroyo V.: Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med* 350:1646-2005
- Gonzalez Suarez B., Guarner C., Miñano J.: Pharmacological treatment of portal hypertension contributes to prevent community acquired SBP. *J of Hepatol* 32: Suppl2:42-2000
- Gonzalez Suarez B., Guarner C., Villanueva C.: Pharmacologic treatment of portal hypertension in the prevention of community-acquired spontaneous bacterial peritonitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 18:49-2006
- Goulis J., Path D., Burroughs A.: Bacterial infection in the pathogenesis of variceal bleeding. *Lancet* 353:139-1999
- Grange J., Amiot X.: La prophylaxie des complications infectieuses par décontamination bactérienne digestive sélective chez les malades atteints de cirrhose. *Gastroenterol Clin Biol* 16: 692-1992
- Grange J., Amiot X.: Amoxicillin clavulanic acid therapy for spontaneous bacterial peritonitis: a prospective study of twenty seven cases in cirrhotic patients. *Hepatology* 11: 360-1990
- Guarner C., Soriano G.: Spontaneous bacterial peritonitis. *Semin Liver Dis* 17:203-1997
- Guarner C., Soriano G.: Bacterial translocation and its consequences in patients with cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 17:27-2005
- Hoefs J., Jonas G.: Spontaneous bacterial peritonitis. En Taylor M.: *Gastrointestinal Emergencies*. Williams and Wilkins Baltimore 1992
- Hoefs J., Runyon B.: Spontaneous bacterial peritonitis. *Disease a Month* 31: 1-1985
- King Han M., Hyzy R.: Advances in critical care management of hepatic failure and insufficiency. *Crit Care Med* 34 (Suppl):S225-2006
- Kramer L., Druml W.: Ascites and intraabdominal infection. *Curr Opin Crit Care* 10:146-2004
- Kurtovic J., Riordan S.: Infection and the intestinal flora in cirrhosis. En Arroyo V., Navasa M., Forns X.: *Update in treatment of liver disease*. Ars Medica, Barcelona, 2005
- Llach J, Rimola A.: Incidence and predictive factors of first episode of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis with ascites: relevance of ascitic fluid protein concentration. *Hepatology* 16 3(sep 1992)
- Lebrec D., Vinel J., Dupas J.: Complications of portal hypertension in adults: a French consensus. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 17:403-2005
- Monserrat A., Sola R., Sitges Serra A.: Risk factors for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascitis. *Gastroenterology* 104: 1133-1993
- Navasa M, Follo A, Filella X.: Tumor necrosis factor and interleukin-6 in spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: relationship with the development of renal impairment and mortality. *Hepatology* 27: 1227-1998
- Navasa M, Follo A, Llovet JM.: Randomized comparative study of oral ofloxacin versus intravenous cefotaxime in spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 111:1011-1996
- Navasa M.: Treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis. En Arroyo V., Gines P., Rodés J., Schrier R. (Edit.): *Ascites and renal dysfunction in liver disease*. Malden, Massachussets: Blackwell Science, 538-1999
- Pelletier G., Lesur G.: Asymptomatic bacterascites: is it spontaneous bacterial peritonitis? *Hepatology* 14: 112-1991
- Rimola A, Soto R, Bory F.: Reticuloendothelial system phagocytic activity in cirrhosis and its relation to bacterial infections and prognosis. *Hepatology* 4: 53-1984
- Rimola A., Arroyo V., Rodes J.: Infective complications in acute and chronic liver failure: basis and control. En Williams R.(ed): *Liver failure*. Churchill Livingstone Edimburg, 1986
- Rimola A., Bory F.: Oral, nonabsorbable antibiotics prevent infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 5: 463-1985
- Rimola A., Garcia-Tsao G., Navasa M.: Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *J Hepatol* 32:142-2000
- Runyon B., McHutchinson J.: Short course versus long course antibiotic treatment of SBP: a randomized controlled study of 100 patients. *Gastroenterology* 100: 1737-1991
- Salmeron J., Tito L., Rimola A.: Selective intestinal decontamination in the prevention of bacterial infection in patients with acute liver failure. *J Hepatol* 14:280-1992
- Soares Weiser K., Brezis M., Tur Kaspas R.: Antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding (Cochrane review). *Cochrane Database Syst Rev* 2-CD002907-2002
- Solomkin J., Mazuski J., Baron E.: Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intraabdominal infections. *Clin Infect Dis* 37:997-2003
- Soriano G., Guarner C.: Selective intestinal decontamination prevents spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 100: 477-1991
- Such J., Runyon B.: Spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Infect Dis* 27:669-1998
- Thalheimer U., Triantos C., Samonakis D.: Infection, coagulation, and variceal bleeding in cirrhosis. *Gut* 54:556-2005
- Tito L., Rimola A., Gines P.: Recurrence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: frequency and predictive factors. *Hepatology* 8: 27-1988
- Wiest R., Garcia-Tsao G.: Bacterial translocation in cirrhosis. *Hepatology* 41:422-2005
- Wilbur K., Sidhu K.: Beta blocker prophylaxis for patients with variceal hemorrhage. *J Clin Gastroenterol* 39:435-2005
- Wong F, Bernardi M., Balk R., on behalf of the International Ascites Club: Sepsis in cirrhosis: report on the 7th Meeting of the International Ascites Club. *Gut* 54:718-2005

CAPÍTULO 55

Insuficiencia hepática aguda fulminante

DR. FEDERICO VILLAMIL

La insuficiencia hepática aguda fulminante (IHAF) es la más dramática y devastadora de las hepatopatías. Esta grave enfermedad afecta a una gran proporción de niños y adultos jóvenes que pasan en días, y a veces en horas, de un completo estado de salud al coma hepático y a la muerte. La sobrevida con tratamiento médico es de sólo el 20%. El trasplante hepático es el único método que ha modificado la historia

natural de la IHAF. La clave del éxito en esta enfermedad es el diagnóstico precoz y la derivación a un centro de trasplante antes del desarrollo de las complicaciones mayores.

Definiciones

La insuficiencia hepática aguda (IHA) se caracteriza por el rápido deterioro de la función hepatocelular, evidenciado por la presencia de coagulopatía, con un tiempo de protrombina menor del 60% (más de 4 segundos sobre el control, RIN mayor de 1,5) o un factor V de menos del 50%. Se denomina IHAF a la aparición de encefalopatía en pacientes con IHA.

En las últimas décadas se han propuesto diferentes definiciones y clasificaciones de la IHAF. En 1970, Trey y Davidson definieron a la hepatitis fulminante como una condición reversible caracterizada por la aparición de encefalopatía dentro de las ocho semanas de iniciados los síntomas en pacientes sin enfermedad hepática previa. Esta definición fue adoptada universalmente hasta mediados de la década del 80, en que se reconocieron aspectos clínicos y cronológicos de la IHAF no contemplados en la propuesta original. En primer lugar, debido a que los síntomas iniciales de la IHAF suelen ser inespecíficos y difíciles de precisar, se decidió utilizar en las nuevas definiciones a la aparición de ictericia como el comienzo de la enfermedad. En segundo lugar se ha demostrado que existe más de una variante de IHAF con diferentes intervalos ictericia-encefalopatía y características clínicas, etiológicas y pronósticas diferentes. Por último, hoy se sabe que pacientes con hepatopatías crónicas asintomáticas pueden presentarse inicialmente con un cuadro clínico indistinguible de la IHAF. La presentación *aguda* de una hepatopatía crónica puede deberse a la reactivación de la enfermedad de base, como ocurre con la enfermedad de Wilson, la hepatitis autoinmune o la hepatitis B, o al injerto de una hepatopatía aguda viral o tóxica en pacientes con cirrosis previamente compensada y asintomática, siendo el mejor ejemplo la sobreinfección por virus δ de un portador crónico B. Las nuevas definiciones fueron propuestas por Bernuau y col. en 1984 y O’Grady y col. en 1993.

Bernuau ha propuesto definir la insuficiencia hepática fulminante como la insuficiencia hepática aguda complicada por encefalopatía hepática que se desarrolla dentro de las dos semanas del comienzo de la ictericia, y la insuficiencia hepática subfulminante, como la insuficiencia hepática aguda que se complica con encefalopatía entre dos semanas y tres meses después del comienzo de la ictericia.

La distinción entre forma fulminante y subfulminante es importante por varias razones: 1) la misma permite una mejor descripción del curso de la insuficiencia hepática,

2) las formas fulminante y subfulminante difieren no sólo en su curso, sino también en sus manifestaciones clínicas, siendo el deterioro de conciencia más rápido y significativo en la forma fulminante, mientras que las manifestaciones de hipertensión portal, incluyendo ascitis y várices esofágicas, son comunes en la forma subfulminante pero no en la fulminante, y 3) ciertas causas de insuficiencia hepática se asocian predominantemente con la forma fulminante (hepatitis A o B) o subfulminante (hepatitis no A no B) de la enfermedad.

O’Grady y col., por su parte, en 1993, basados en una serie de 539 pacientes tratados en el King’s College Hospital de Londres, propusieron una nueva clasificación en formas aguda, hiperaguda y subaguda de enfermedad. El término insuficiencia hepática hiperaguda se utiliza para describir a aquellos pacientes que desarrollan la encefalopatía dentro de los siete días del inicio de la ictericia. La mayoría de los casos en este grupo tienen hepatotoxicidad por acetaminofen, pero una cierta cantidad de pacientes con hepatitis aguda A o B también pueden presentarse de este modo. La progresión a la encefalopatía grave es rápida, con desarrollo de edema cerebral. Paradójicamente, estos pacientes tienen la mejor evolución, con una sobrevida para un grupo de 81 casos sin trasplante del 36%. La insuficiencia hepática aguda incluye aquéllos con un tiempo entre la ictericia y la encefalopatía de ocho a 28 días. Existe también una alta incidencia de edema cerebral, pero la sobrevida es de sólo el 7%. La insuficiencia hepática subaguda describe aquellos casos en que la latencia entre la ictericia y la encefalopatía es de cinco a 26 semanas. Muchos de estos pacientes tienen hepatitis no-A no-B. Aunque la frecuencia de edema cerebral es baja en este grupo, la evolución es mala, con una sobrevida de sólo el 14%.

Ambas clasificaciones incluyen pacientes con hepatopatías crónicas de presentación “aguda”. En este capítulo, el término IHAF será utilizado para describir el síndrome en forma global. En la Fig. 51/1 se establecen las características de las distintas formas de IHA.

Etiología

La IHAF es un síndrome con múltiples causas y de patogenia muy variable (Tabla 55/1). La distribución de las diferentes etiologías varía de acuerdo al área geográfica considerada.

Todos los virus hepatotrópicos pueden producir IHAF. La hepatitis A es una causa infrecuente de IHAF en Estados Unidos y Europa Occidental, donde la tasa de infección en la población general es baja. En estas regiones, la mayoría de los casos se observan en adultos. Por el contrario, en

INSUFICIENCIA HEPATICA AGUDA												
SEMANAS DESDE EL INICIO DE LA ICTERICIA HASTA EL INICIO DE LA ENCEFALOPATIA												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	HIPER AGUDA			AGUDA				SUBAGUDA				
Edema cerebral	+++		++							+		
Coagulopatía	+++		+++							+		
Bilirrubina	+		++							+++		
Pronóstico	±		Malo							Malo		

Fig. 55/1. Características de las distintas formas de la insuficiencia hepática aguda.

Argentina las pobres condiciones higiénicas y sanitarias determinan una elevada tasa de infección a edades tempranas, de hasta el 50% a los cinco años de edad. No es de extrañar entonces que el virus A (HAV) sea el agente etiológico más frecuente de IHAF en la población pediátrica, pero no en los adultos, ya que a los 30 años de edad alrededor del 80% de los individuos han tenido exposición al virus con desarrollo de anticuerpos protectores (Tabla 55/2). El diagnóstico de infección aguda por HAV se realiza por la detección de la IgM anti-HAV en suero.

La hepatitis B es la causa más frecuente de IHAF en Asia y África donde existe un elevado porcentaje de portadores crónicos del HBsAg en la población general. El diagnóstico se basa en la positividad del IgM anti-HBc y ausencia frecuente del HBsAg. La necrosis hepática en la hepatitis B se debe a la interacción de los linfocitos T citotóxicos del huésped con las proteínas del virus expresadas en la membrana de los hepatocitos. La IHAF por virus B (HBV) es la consecuencia de una intensa respuesta inmune que destruye en poco tiempo la mayoría de los hepatocitos infectados. Debido a ello, el HBsAg es negativo en alrededor del 20% de los pacientes con IHAF de etiología B, que pueden ser identificados solamente mediante la determinación del IgM anti-HBc. Por otro lado, el injerto de una enfermedad hepática aguda viral o tóxica en portadores crónicos de HBV puede resultar en un cuadro de IHAF con HBsAg (+). En estos casos el IgM anti-HBc es negativo. El mejor ejemplo de esta categoría es la sobreinfección de un portador B por virus δ (HDV), HAV o virus C (HCV). En una publicación de Taiwan, sólo el 11% de 45 casos de IHAF HBsAg (+) correspondieron a una infección aguda B (IgM anti-HBc (+)) siendo los restantes sobreinfección de portadores B asintomáticos por HDV o HCV (35%) o reactivaciones de hepatitis crónica B (54%) (Tabla 55/3). La coinfección

HBV-HDV y la sobreinfección por HDV tienen mayor riesgo de IHAF que la infección B sola. Los portadores crónicos B con sobreinfección por HDV que sobreviven la IHAF desarrollan hepatitis crónica mientras que el pronóstico de la coinfección está determinado por la evolución de la infección B. Las hepatitis A y B son más frecuentemente fulminantes que subfulminantes.

El HCV es causa infrecuente de IHAF. La mayoría de los casos han sido descritos en Asia. En la experiencia del autor, el HCV fue una causa frecuente de IHAF en la población hispánica de Los Angeles con bajo nivel socioeconómico. El diagnóstico de la infección aguda C requiere la determinación del HCV RNA por PCR, ya que la seroconversión a anti-HCV se produce varias semanas después del comienzo de la enfermedad. La IHAF por coinfección HBV-HCV es más frecuente que la producida por infección aislada por HCV.

El virus de la hepatitis E (HEV), agente etiológico de la hepatitis no-A no-C epidémica, produce formas esporádicas de IHAF, observándose la mayor incidencia en mujeres embarazadas. La infección por HEV es frecuente en Asia y México y debe sospecharse en pacientes con antecedentes de haber viajado recientemente a zonas endémicas. El virus G (HGV) y el virus transmitido por transfusiones (TTV) son dos agentes de transmisión parenteral recientemente identificados. Si bien se ha descrito una alta tasa de infección por HGV y TTV en pacientes con IHAF, hoy se considera que estos virus no producen lesión hepática significativa y que su presencia en suero es consecuencia del alto requerimiento transfusional.

Los virus herpes simplex tipo 1 y 2 (HHV) y el virus de la varicela (VZV) son agentes citopáticos directos que producen IHAF en huéspedes inmunocomprometidos y en el tercer trimestre del embarazo. En algunos casos, las lesiones mucocutáneas características de estas infecciones

Tabla 55/1. Etiología de la insuficiencia hepática aguda fulminante.

Virus	Drogas	Tóxicos	Esteatosis	Metabólicas	Isquemia	Infiltración	Misceláneas
HAV	Antidepresivos	Paracetamol	Embarazo	Enfermedad de	Infarto	Leucemia	HAI tipo 1 y 2
HBV	Fenitoína	Amanita	Reye	Wilson	Pericarditis	Linfoma	Homeopáticos
HCV	Halotane	Tetracloruro	Valproato	Galactosemia	Arritmia	Metástasis	Hierbas
HDV	Isoniazida	Tricloroetileno	Tetraciclina	Fructosemia	Embolia pulmonar	Histiocitosis	medicinales
HEV	Sulfonamidas	Tetracloroetano	Fialuridina	Niemann-Pick	Hipovolemia	Granulomas	HELLP
HHV 1 y 2	Ketoconazol	Fósforo		tipo II	Budd-Chiari		Criptogénica
VZV	AINE	Nitropropano		Hemocromatosis	Enfermedad		
HGV?	Oro	Cobre		neonatal	venooclusiva		
TTV?	Disulfiram	Toxina de bacilo			Hipertermia		
CMV?	Ectasy	cereus			maligna		
EBV?	Clozapina				Golpe de calor		
No A-G	Antiretrovirales				Fallo primario del injerto		
					Trombosis arterial		
					postrasplante		

Tabla 55/2. Etiología de la insuficiencia hepática aguda fulminante en 57 casos consecutivos estudiados en la Fundación Favalaro (Buenos Aires, Argentina).

Etiología	Niños (N=27)	Adultos (N=24)
Hepatitis A	16 (59%)	0
Indeterminada	9 (33%)	15 (63%)
Enfermedad de Wilson	2 (8%)	1 (4%)
Drogas	0	4 (17%)
Hepatitis B	0	2 (8%)
Hepatitis autoinmune	0	2 (8%)

Tabla 55/3. Insuficiencia hepática aguda asociada con la hepatitis B.

	HbsAg	IgM anti-core	HbeAg	HbeAc	HBV ADN	Comentario
Infección aguda	Variable	Positivo	Variable	Variable	Habitual negativo	Respuesta hiperaguda, mediada inmune
Seroconversión	Positiva	Negativa	Negativa	Positiva	Negativa	Inmune
Replicación	Positiva	Negativa	Variable	Variable	Alta	Espontánea o luego de inmunosupresión
Superinfección delta	Positiva	Negativa	Variable	Variable	Baja	Serología positiva para delta virus

pueden faltar dificultando el diagnóstico. No existen casos bien documentados de IHAF por citomegalovirus (CMV) o virus de Epstein-Barr (EBV). Las pruebas serológicas para estos virus tienen falsos positivos y negativos por lo que el diagnóstico de CMV o EBV requiere la utilización de ensayos virológicos. En Argentina la mayoría de las IHAF en adultos y un porcentaje apreciable de las pediátricas tienen marcadores serológicos y virológicos negativos para todos los agentes virales (Tabla 55/2). Si bien se presume que estos casos pueden deberse a infecciones por uno o varios agentes virales aún no identificados, es más correcto rotular a la IHAF como de etiología indeterminada y no como hepatitis no-A no-G.

La hepatotoxicidad por medicamentos constituye un grupo importante de las IHAF. En la gran mayoría de los casos la injuria hepática depende de una reacción impredecible del huésped, de tipo hipersensibilidad o idiosincrasia metabólica, y no de la toxicidad intrínseca de la droga. Por lo tanto, es importante interrogar en detalle al paciente y/o la familia sobre la ingesta de fármacos y considerar toda droga como etiología potencial de la IHAF. Los pacientes que continúan ingiriendo el medicamento luego de diagnosticada la hepatotoxicidad son los que tienen mayor riesgo de desarrollar insuficiencia hepática. En la Tabla 55/1 se describen las drogas que con mayor frecuencia se han asociado a IHAF. Debe prestarse especial atención a la ingesta de productos homeopáticos o hierbas medicinales ya que los pacientes no las consideran medicamentos y por lo tanto no las mencionan en el interrogatorio no dirigido. La mayoría de casos de hepatotoxicidad tienen un curso clínico subfulminante.

Recientemente se ha prestado atención al empleo de hepatotoxinas potenciales en pacientes con enfermedad hepática de base. Lazerow y col. revisaron el riesgo potencial aumentado de las drogas antituberculosas, así como de los antiretrovirales, en pacientes con hepatitis crónica por virus B o C.

Numerosos tóxicos y algunos medicamentos pueden producir IHAF por un efecto directo dependiente de dosis. La intoxicación con acetaminofeno (paracetamol) es la causa más frecuente de IHAF en Inglaterra y en EE.UU. La IHAF por paracetamol resulta de la ingesta de 150 mg/kg o 7,5 a 10 g en adultos o 200 mg/kg en niños, generalmente con fines suicidas, o de la combinación de dosis menores con sustancias inductoras del citocromo p450 como medicamentos (fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, rifampicina) o alcoholismo crónico. El acetaminofeno es un hepatotóxico dosis dependiente, un hecho confirmado en modelos animales de IHAF. La droga es metabolizada predominantemente por reacciones de conjugación para formar sulfato y metabolitos glucurónidos, que se excretan en la orina. Una menor cantidad de la droga es metabolizada por el citocromo P450 2E1 para formar NAPQI (N-acetil-benzoquinona-imídica), que se une rápidamente al glutatión intracelular y es excretado

en la orina como ácido mercaptúrico. Cuando se ingiere una cantidad excesiva de acetaminofeno, la capacidad de conjugación es sobrepasada y el metabolismo por el citocromo P450 2E1 adquiere importancia. En esta situación, la capacidad del glutatión como hepatoprotector efectivo puede ser superada, y el hepatocito es agredido por intermediarios reactivos del NAPQI que producen necrosis celular. Los metabolitos tóxicos se unen a macromoléculas en los hepatocitos induciendo necrosis hepática centrilobular con diseminación periportal. La producción local de NAPQI hace que el hígado sea el órgano primariamente afectado, pero otros órganos también son lesionados. Dos factores importantes determinan la posibilidad de producción de injuria hepática por acetaminofeno: la cantidad de NAPQI producido por el P450 y la capacidad del glutatión como hepatoprotector. Los factores que afectan la producción de citocromo P450 y de glutatión son de importancia. Existe una controversia continua relativa al uso de acetaminofeno en pacientes que ingieren alcohol.

La toxicidad de los hongos silvestres del género *Amanita* es producida por una toxina termoestable que no es destruida por la cocción. Otros ejemplos de IHAF por tóxicos directos son la ingesta accidental de solventes orgánicos o de fósforo amarillo (fuegos artificiales) con fines suicidas como ha sido descrito en países de Centroamérica. La IHAF de etiología tóxica se asocia a insuficiencia renal aguda por necrosis tubular que habitualmente está presente desde el inicio de la enfermedad.

La IHAF por esteatosis se observa en el tercer trimestre del embarazo, en niños con síndrome de Reye y en la hepatotoxicidad por valproato, tetraciclinas o fialuridina, un análogo nucleósido utilizado recientemente en el tratamiento de la hepatitis crónica B. El depósito de pequeñas vacuolas grasas produce una marcada alteración de la función mitocondrial con bloqueo del ciclo de Krebs, que resulta en una IHAF con leve incremento de bilirrubina y ALT, pero con coagulopatía severa, coma y marcada hipoglucemia. En la esteatosis gravídica se observa además hemorragia digestiva por síndrome de Mallory-Weiss, hiperuricemia, pancreatitis, coagulación intravascular diseminada (CID) e insuficiencia renal.

La enfermedad de Wilson es la etiología metabólica más frecuente de IHAF. Se observa generalmente en pacientes menores de 20 años sin diagnóstico previo o luego de la interrupción del tratamiento quelante. La mayoría de los pacientes tienen cirrosis con o sin manifestaciones neurológicas o presencia de anillo de Kayser-Fleischer. El diagnóstico clínico se basa en la combinación de IHAF, insuficiencia renal aguda oligoanúrica y hemólisis intravascular. La ceruloplasmina en el suero está característicamente baja, pero puede ser normal hasta en el 15% de los casos y puede estar reducida en otras formas de IHA; la presencia de niveles elevados de cobre en el suero y en la orina, así como en la

biopsia hepática, confirma el diagnóstico. La presencia de niveles bajos de fosfatasa alcalina y una elevada relación bilirrubina/fosfatasa alcalina (>2.0) constituyen indicadores firmes de enfermedad de Wilson en estas circunstancias.

En la Tabla 55/1 se describen otras metabolopatías que pueden producir IHAF, particularmente en niños menores de dos años.

La isquemia de cualquier naturaleza puede producir IHAF por caída crítica del flujo hepático. En la mayoría de los casos se trata de pacientes con insuficiencia cardiaca crónica que desarrollan un insulto agudo como un infarto de miocardio. En estos casos el diagnóstico clínico es sencillo por la concomitancia de anomalías cardiacas detectables en el examen físico, radiografía de tórax u otros estudios complementarios. El diagnóstico de la etiología isquémica puede ser dificultoso en pacientes que desarrollan una disminución del volumen minuto severa pero transitoria y que puede estar ausente en el momento de la presentación clínica de la IHAF. Ejemplos de ello son las arritmias ventriculares y la embolia de pulmón. Se han descrito casos de IHAF, interpretados como de naturaleza isquémica, en militares y civiles sometidos a ejercicio intenso y continuo en condiciones climáticas con altas temperaturas. Las formas agudas del síndrome de Budd-Chiari o la enfermedad venooclusiva pueden producir intensa congestión hepática e IHAF. Finalmente, luego del trasplante hepático, las causas isquémicas de IHAF son el fallo primario del injerto que se observa en alrededor del 1% de los casos y la trombosis completa y precoz de la arteria hepática, particularmente en adultos.

Las causas neoplásicas de IHAF son infrecuentes pero muy importantes de diagnosticar por ser contraindicaciones absolutas para el trasplante hepático. Debe tenerse en cuenta que la infiltración del hígado, generalmente por metástasis (pulmón, mama) o linfomas no Hodgkin, suele ser tan masiva que puede no objetivarse en la ecografía o tomografía computada. Esta etiología es la única indicación incontrovertible de biopsia hepática, generalmente por vía transyugular, si el diagnóstico no puede confirmarse por estudios no invasivos.

La hepatitis autoinmune tipo I (LKM-1) o tipo II (ASMA) puede presentarse inicialmente como IHAF. El diagnóstico se basa en la presencia de autoanticuerpos con o sin hiper-gamaglobulinemia en ausencia de otras causas de IHAF.

Muchos países tienen una proporción significativa de casos indeterminados, en los que no se puede reconocer ninguna etiología a pesar de una extensa evaluación clínica y de laboratorio.

Aun en el mismo país, la patente etiológica puede cambiar con el tiempo. Un buen ejemplo es la experiencia de EE.UU., donde la hepatotoxicidad por acetaminofeno era virtualmente desconocida antes del año 1970, habiendo aumentado en forma dramática a partir de las últimas dos décadas, siendo en la actualidad la causa más común de IHAF, siendo responsable de casi el 40% de todos los casos en adultos. Por el contrario, la hepatitis B ha declinado en el tiempo, en paralelo con la disminución de los casos de hepatitis aguda B en ese país. Las reacciones idiosincrásicas a drogas son responsables del 12% de los casos en estudios recientes.

Histopatología

El sustrato anatomopatológico de la mayoría de las IHAF es la necrosis hepática masiva o submasiva. En los casos de lesiones por tóxicos, como el paracetamol, la necrosis suele ser zonal y fundamentalmente perivenular (zona 3 del acino). La presencia de inflamación depende de la etiología

de la IHAF. En las hepatitis virales y en algunos casos de hepatotoxicidad por fármacos, la inflamación portal y en el tejido necrótico es un hallazgo frecuente. La observación de un infiltrado con abundantes eosinófilos debe hacer pensar en un mecanismo de lesión hepática por hipersensibilidad, como ocurre en la hepatotoxicidad por halotano, mientras que el predominio de plasmocitos debe sugerir el diagnóstico de hepatitis autoinmune. Por el contrario, las IHAF por tóxicos, isquemia, esteatosis y hepatitis por HHV o VZV cursan con inflamación mínima o ausente. Característicamente, el depósito de grasa en las esteatosis que cursan con IHAF es en forma de vacuolas de tamaño muy pequeño que no desplazan el núcleo del hepatocito, lo que ha sido llamado esteatosis "miscelar o espumosa". En estos casos, el reconocimiento de la esteatosis y el diagnóstico diferencial de los hepatocitos con grasa miscelar de aquéllos con degeneración hidrópica y balonización puede ser dificultoso sin la realización de coloraciones especiales como el Aceite Rojo-O o el Sudán, que requieren el procesamiento de material no fijado en formalina. El grado de colestasis suele variar de acuerdo al tiempo de evolución de la IHAF. En las formas subfulminantes suele observarse una intensa colestasis ductular que ha sido denominada "colangitis lenta" o "síndrome de bilis espesa". En forma similar, los casos con varias semanas de evolución pueden presentar áreas de fibrosis o regeneración nodular, alternando con otras de necrosis confluyente. Las hepatopatías crónicas de presentación "aguda" se caracterizan por la superposición de signos histológicos de cronicidad (fibrosis, cirrosis) con otros de injuria aguda (necroinflamación y colestasis en el parénquima de los nódulos). Clásicamente se ha considerado que los pacientes que se recuperan espontáneamente de una IHAF quedan con un hígado histológicamente normal. La experiencia con el trasplante auxiliar, resección de un lóbulo del hígado necrótico con implante de un injerto reducido en posición ortotópica, ha demostrado que esto no es válido en todos los casos, particularmente en las formas subfulminantes, que pueden desarrollar fibrosis significativa.

Cuadro clínico y diagnóstico

La presentación clínica de la IHAF es variable y depende de la velocidad de progresión del daño hepático. En la mayoría de los casos se trata de pacientes que cursan una hepatopatía aguda icterica y que consultan por vómitos y marcada astenia, documentándose la presencia de coagulopatía seguida por la aparición de trastornos del sensorio, días o semanas después.

El desarrollo de encefalopatía hepática es mandatorio para el diagnóstico de IHAF. Los hallazgos de la encefalopatía varían desde cambios mínimos de la personalidad y confusión al coma profundo (Tabla 55/4).

Los pacientes con IHAF presentan euforia, agitación y desinhibición más frecuentemente que las personas con enfermedad hepática crónica. Los disturbios en la patente

Tabla 55/4. Grados de la encefalopatía hepática aguda.

- 1 Cambios en la conducta con cambios mínimos en el nivel de conciencia
- 2 Desorientación significativa, agresividad, posible asterixis, conducta inapropiada
- 3 Confusión marcada, hablar incoherente, somnolencia persistente pero despertable con estímulo vocal
- 4 Comatoso, sin respuesta al dolor, postura de decorticación o descerebración

de sueño (insomnio e hipersomnia) también son comunes y generalmente preceden a los signos neurológicos. Las manifestaciones neurológicas avanzadas incluyen la presencia de asterixis, hiperreflexia tendinosa y menos comúnmente, postura en descerebración. La detección y objetivación de encefalopatía es más difícil en los niños que en los adultos. En las IHAF de tipo hiperagudo, como en la intoxicación por paracetamol, la aparición de encefalopatía puede preceder a la ictericia, constituyendo un coma hepático anictérico. En estos casos, la administración de sedantes y en particular de benzodiazepinas por los síntomas psiquiátricos, puede producir una rápida progresión al coma.

El examen físico de los pacientes con IHAF es habitualmente irrelevante excepto por la ausencia de matidez hepática por percusión de la parrilla costal. El hallazgo de hepatomegalia debe hacer pensar en IHAF por esteatosis, patologías infiltrativas o congestión hepática. En este último caso la presencia de otros signos de insuficiencia cardíaca permite una rápida orientación clínica. La mayoría de los pacientes con IHAF presentan ascitis reconocible por ecografía. Sin embargo las ascitis moderadas o severas son patrimonio casi exclusivo de las formas clínicas subfulminantes. La auscultación de un frote hepático es un signo poco sensible pero muy específico para el diagnóstico de metástasis masivas de hígado. El síndrome de Budd-Chiari puede presentarse con IHA y el diagnóstico se sospecha por la presencia de hepatomegalia y se confirma por la demostración de una trombosis de la vena hepática.

Las pruebas de laboratorio en pacientes con IHAF demuestran elevación variable de la bilirrubina y aminotransferasas y disminución de la concentración de protrombina y factor V. El tiempo de protrombina o el INR se deben medir en forma seriada para evaluar la severidad de la injuria hepática. La fosfatasa alcalina está habitualmente normal o discretamente elevada. El descenso de la fosfatasa alcalina ha sido propuesto como un criterio diagnóstico para las formas fulminantes de la Enfermedad de Wilson. Característicamente, la γ GT es normal en la mayoría de los casos. Los valores de bilirrubina y aminotransferasas varían de acuerdo al tiempo de evolución y a la etiología de la IHAF. Se observa ictericia profunda en la mayoría de los pacientes con formas subfulminantes mientras que en aquéllos con intervalos ictericia-encefalopatía cortos, la bilirrubina obtenida al ingreso suele ser menor de 5 mg/dl o incluso normal. Las IHAF por esteatosis presentan menor hiperbilirrubinemia en comparación con los casos secundarios a necrosis hepática masiva o submasiva. Las cifras más elevadas de bilirrubina se han descrito en la enfermedad de Wilson por la combinación de insuficiencia hepática, hemólisis intravascular e insuficiencia renal aguda. Los valores de AST y ALT son significativamente mayores en las formas fulminantes que en las subfulminantes. En pacientes con IHAF de varias semanas de evolución puede observarse mínima elevación de la ALT o incluso cifras normales al ingreso, lo que ha sido denominado "período de agotamiento hepático", debido a la ausencia de tejido hepático viable. La asociación de mínima elevación de ALT con ictericia profunda y coagulopatía severa permite certificar el diagnóstico de IHAF en estos casos. Los valores más elevados de ALT (10.000-40.000 U/L) se observan en las etiologías tóxicas o isquémicas y los menores en las esteatosis, enfermedades metabólicas y procesos infiltrativos. Las concentraciones en suero de albúmina, colesterol y colinesterasa son variables de acuerdo al tiempo de evolución de la IHAF, pudiendo ser normales en las formas hiperagudas. El hallazgo de hipergammaglobulinemia debe

sugerir el diagnóstico de hepatitis autoinmune.

Los estudios por imágenes, ecografía y tomografía computada, se utilizan para evaluar el contorno del hígado, la presencia de nódulos, las características del parénquima, la presencia de ascitis y la permeabilidad de los vasos. El tamaño hepático suele estar más disminuido en las formas fulminantes que en las subfulminantes debido a la presencia de necrosis masiva. En ambas formas clínicas el hígado puede ser nodular con un parénquima heterogéneo. En las IHAF por esteatosis se observa aumento de la ecogenicidad o disminución de la densidad del parénquima hepático. En los pacientes con indicación de trasplante hepático y en aquéllos con sospecha de síndrome de Budd-Chiari tiene importancia práctica confirmar la permeabilidad de los vasos venosos y arteriales.

La biopsia hepática no está indicada en la gran mayoría de los pacientes con IHAF. Cuando se requiere un examen histológico, la biopsia debe realizarse por vía transyugular o por laparotomía, una vez corregida la coagulopatía mediante el aporte exógeno de factores.

Se han descrito cuatro fases en la toxicidad por acetaminofen. En la fase 1, que corresponde a las primeras 24 horas, se presenta anorexia, mal estado general, palidez, diaforesis, náuseas y vómitos. La fase 2 ocurre entre las 24 y 48 horas luego de la sobredosis. Se presentan dolor en el hipocondrio derecho y alteración de los exámenes de función hepática, que aparecen aunque mejoren los síntomas y signos de la fase 1. Si el paciente progresa a la fase 3 (48 a 96 horas) los síntomas de severa hepatotoxicidad incluyen encefalopatía, coagulopatía e hipoglucemia. Las alteraciones de la función hepática caracterizan este periodo, con elevaciones extremas de las transaminasas (≥ 10.000 UI/L), bilirrubina total y tiempo de protrombina. El aumento de las transaminasas tiende a ser desproporcionado en relación con el aumento de la bilirrubina, lo que puede ayudar a diferenciar esta intoxicación de la hepatitis viral, obstrucción biliar o enfermedad colostática. Secuelas raras de la fase 3 son la pancreatitis hemorrágica, el infarto de miocardio y la insuficiencia renal aguda. La fase 4 se presenta luego del cuarto día de la ingesta. En este periodo, el paciente puede recuperarse totalmente, ser sometido a un trasplante hepático de urgencia o morir. La disminución de las enzimas hepáticas marca la recuperación de la necrosis hepatocelular masiva. Si el paciente se recupera, se hace evidente una mejoría significativa entre los días cinco y siete post-ingesta.

El nomograma modificado de Rumack-Matthew (Fig. 55/2) permite la estratificación de los pacientes en categorías de riesgo sobre la base de la relación entre los niveles séricos de acetaminofen y el tiempo transcurrido desde la ingesta. La línea inferior de este nomograma define niveles plasmáticos no tóxicos de la droga. Los pacientes que se encuentran en este rango no desarrollarán hepatotoxicidad; los puntos entre la línea inferior y una línea paralela sugieren riesgo posible (<25%) de hepatotoxicidad; los puntos por encima de la línea media son de alto riesgo. Esta indicada la administración de N-acetilcisteína para cualquier nivel de acetaminofen por encima de la línea inferior.

Existen varias situaciones en las cuales el nomograma de Rumack-Matthew es de limitado valor. Primero, los niveles séricos de acetaminofen obtenidos antes de las cuatro horas post-ingesta no son interpretables debido a la absorción y distribución inicial de la droga. Segundo, en la ingesta crónica o en la sobredosis con preparaciones de liberación prolongada, el nomograma es menos

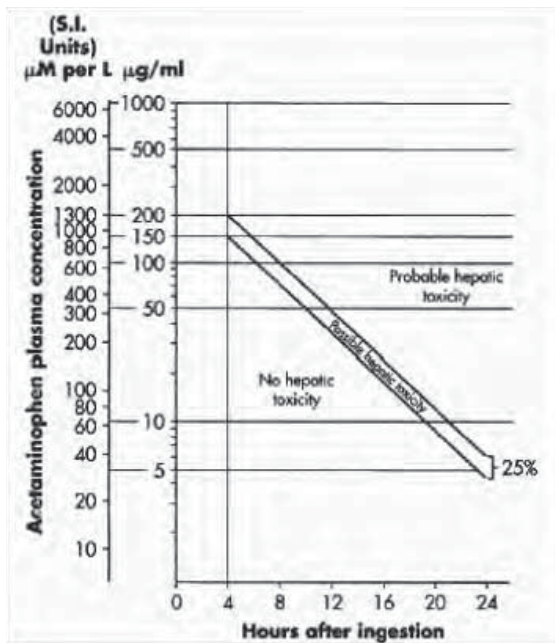


Fig. 55/2. Nomograma de Rumack-Matthew.

Concentración en plasma o suero de acetaminofen versus horas desde la ingestión.

predictivo de toxicidad. Tercero, en poblaciones en riesgo, tales como alcoholistas, mal nutridos o sujetos con depleción de los depósitos de glutatión, el nomograma tampoco es de utilidad.

Complicaciones

La ocurrencia de complicaciones extrahepáticas es casi inevitable en pacientes con IHAF. El edema cerebral, la sepsis y el fallo multiorgánico son las complicaciones más graves y las principales causas de muerte.

El edema cerebral se produce fundamentalmente en las formas clínicas fulminantes o en las hiperagudas con intervalos ictericia-encefalopatía de pocos días. Aunque el mecanismo causal de hipertensión endocraneana en la insuficiencia hepática no está completamente dilucidado, se admite que existen dos procesos patológicos fundamentales que contribuyen a esta condición. Estos procesos son la tumefacción cerebral causada por el influjo de agua a través de un gradiente osmótico en los astrocitos (edema citotóxico) y la vasodilatación cerebrovascular, que resulta en un aumento del volumen sanguíneo cerebral (edema vasogénico).

El diagnóstico y tratamiento precoz de esta complicación es crucial para disminuir la morbimortalidad de la IHAF. La rigidez de descerebración, hipertensión arterial, bradicardia y los cambios pupilares son los signos clínicos más frecuentes en pacientes con edema cerebral. Sin embargo, el examen neurológico carece de exactitud para evaluar la progresión del daño cerebral, particularmente en los pacientes comatosos ventilados y paralizados, y no tiene buena correlación con los cambios de la presión intracraneana (PIC). La tomografía computada es poco sensible para el diagnóstico de edema cerebral, tiene escasa correlación con la medición de la PIC, no es útil para evaluar la respuesta al tratamiento y no puede realizarse en forma seriada por la necesidad de trasladar al paciente a la sala de radiología. El beneficio principal de la tomografía computada, obtenida rutinariamente al ingreso en pacientes comatosos, es descartar la presencia de hemorragia cerebral. Actualmente, la medición directa de la PIC y de la presión de perfusión cerebral (PPC = presión arterial

media - PIC) es el método de elección para el diagnóstico del edema cerebral y para evaluar la respuesta terapéutica. En pacientes con coma hepático III-IV está indicada la colocación de transductores cerebrales. En la mayoría de los centros se utilizan los transductores epidurales y en menor medida los subdurales con fibra óptica, que habitualmente se colocan en la sala de terapia intensiva. Los transductores intraparenquimatosos no deben ser utilizados en pacientes con IHAF debido al alto riesgo de hemorragias cerebrales, frecuentemente fatales. La colocación de un catéter en el bulbo de la vena yugular permite evaluar indirectamente la perfusión cerebral mediante la medición de la saturación venosa y la concentración de ácido láctico. La saturación venosa yugular normal es de 55 a 75%. Valores inferiores a 55% indican un aumento del consumo de oxígeno cerebral debido a la disminución del flujo sanguíneo o a convulsiones subclínicas. Los beneficios de la gasometría yugular no han sido demostrados en ensayos controlados.

Los pacientes con IHAF deben ser considerados huéspedes inmunocomprometidos con un elevado riesgo de desarrollar infecciones bacterianas y micóticas. La mayoría de los mecanismos naturales de defensa contra las infecciones están alterados en pacientes con IHAF que presentan deficiencia de complemento y fibronectina, trastornos de la función de los polinucleares (locomoción, adherencia, fagocitosis, lisis intracelular) y de las células de Kupffer. A su vez, los pacientes comatosos en terapia intensiva tienen múltiples puertas de entrada de infección, como catéteres intravenosos, sonda vesical, monitores de PIC, intubación y asistencia respiratoria mecánica y hemodiálisis. Estudios prospectivos realizados en el King's College por Rolando y col. han demostrado que el 90% de los pacientes con IHAF desarrollaron infecciones bacterianas siendo las de mayor frecuencia las neumonías, bacteriemias e infecciones urinarias. En la IHAF existe un predominio de infecciones por gérmenes gram positivos, principalmente estafilococos, aunque en algunas series se ha observado una mayor frecuencia de infecciones por enterobacterias. En alrededor del 20% de los pacientes con IHAF los hemocultivos son positivos durante la primera semana de internación. Los pacientes con formas subfulminantes y ascitis clínica tienen un riesgo aumentado de presentar peritonitis bacteriana espontánea. La prevalencia de infecciones micóticas es de alrededor del 30%, las que en su gran mayoría se deben a *Candida albicans*. Característicamente, las infecciones por hongos se presentan a partir de la segunda semana de internación, asociadas a infección bacteriana y en pacientes con tratamiento antibiótico.

Recientemente se ha insistido en el rol de la endotoxemia en estos pacientes. Un círculo vicioso en el cual la endotoxemia conduce a la activación de los macrófagos, colapso circulatorio, hipoxia tisular, y aumento de la traslocación bacteriana a través de la mucosa intestinal contribuye a la tendencia al desarrollo de falla multiorgánica.

La gran mayoría de los pacientes con IHAF presentan alteraciones hemodinámicas caracterizadas por hipotensión arterial, disminución de la resistencia vascular periférica y elevación del gasto cardíaco. La circulación hiperdinámica de la IHAF es similar a la observada en la cirrosis hepática descompensada y en la sepsis. La patogenia de la hipotensión arterial es multifactorial. La mayoría de los pacientes presentan hipovolemia al ingreso, debida a la frecuente ocurrencia de vómitos y a la falta de ingesta oral en pacientes encefalopáticos. Se ha demostrado además que la liberación masiva de citoquinas y radicales libres por el hígado necrótico produce injuria endotelial con posterior activación de los leucocitos y

plaquetas, generando microtrombosis y *shunts* arteriovenosos. Por último, el aumento de la producción de óxido nítrico por los macrófagos activados puede determinar, en forma similar a la cirrosis, vasodilatación periférica. La resultante final de las alteraciones hemodinámicas de la IHAF es una inadecuada perfusión tisular con disminución de la disponibilidad periférica de oxígeno, hipoxia y acidosis láctica. Los trastornos circulatorios pueden contribuir además a la severidad de la encefalopatía por una menor disponibilidad de oxígeno a nivel cerebral. Se ha demostrado que el flujo cerebral disminuye con la progresión del coma hepático y que, en algunos pacientes, la mejoría de la circulación cerebral se acompaña de mejoría de la encefalopatía, lo que sugiere una relación causal.

La hipoxemia por aspiración, consecuencia del deterioro del estado mental, y el edema pulmonar, son comunes. La alcalosis respiratoria es secundaria a la hiperventilación. Se ha descrito la aparición de Síndrome de dificultad respiratoria del adulto, siendo particularmente alta la mortalidad en pacientes que desarrollan este síndrome en el curso de una IHAF por intoxicación con paracetamol.

La insuficiencia renal aguda se observa en el 30 a 70% de los pacientes con IHAF y se asocia a un mal pronóstico, particularmente cuando no responde al tratamiento médico y requiere procedimientos dialíticos. En la mayoría de los casos se trata de una insuficiencia renal funcional, similar a la de los pacientes con cirrosis, debida a hipovolemia efectiva por la vasoconstricción renal que genera la vasodilatación esplácnica y sistémica. El diagnóstico se basa en la presencia de oliguria con descenso crítico del sodio urinario, sedimento urinario normal y una relación osmolaridad urinaria/plasmática $>1,1$. La insuficiencia renal funcional es más frecuente en los pacientes con formas clínicas subfulminantes y ascitis severa que en aquéllos con formas fulminantes. La necrosis tubular aguda se observa en pacientes con caída crítica del flujo plasmático renal por hipotensión arterial sostenida de cualquier etiología, particularmente en los que desarrollan sepsis sistémica. Los pacientes con IHAF por ingesta de paracetamol o solventes orgánicos presentan insuficiencia renal aguda de etiología tóxica desde el inicio de la enfermedad. Debido a la alteración en la producción de urea por el hígado, el nivel de urea plasmática no refleja la severidad de la disfunción renal, por lo que los niveles de creatinina sérica son preferibles como guía más adecuada para evaluar la función renal.

Varios mecanismos, incluyendo la síntesis hepática reducida de los factores de coagulación y de anticoagulación y el consumo de factores y de plaquetas causados por la coagulación intravascular diseminada (CID) contribuyen a la coagulopatía asociada con la IHAF. El grado de prolongación del tiempo de protrombina está estrechamente relacionado con la severidad del daño hepático; el factor V tiene la vida media más corta, y teóricamente, es el índice más sensible de deterioro de la síntesis de factores. Virtualmente todos los pacientes con enfermedad hepática terminal tienen ciertos componentes de coagulopatía resultantes de la disfunción de síntesis hepática con la disminución de los factores de coagulación II, VII, IX y X. A pesar de ello, estos pacientes también presentan riesgo de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar, debido a la incapacidad de sintetizar factores anticoagulantes tales como la proteína C, la proteína S y la antitrombina. En adición, se ha descrito una disfunción cualitativa de las plaquetas que incluye un aumento de la adhesividad y una disminución de la agregación.

La CID ocurre en las hepatopatías del embarazo (esteatosis,

HELLP) y en pacientes que desarrollan sepsis grave. Estudios recientes, utilizando tecnología de última generación, han demostrado que un porcentaje elevado de los pacientes con IHAF de cualquier etiología tienen CID, aunque la relevancia clínica de estos hallazgos es controvertida. La concentración del factor VIII, único factor de síntesis extrahepática, está habitualmente elevada en la IHAF, lo que puede utilizarse en la práctica clínica para descartar una CID significativa. Los sitios más frecuentes de sangrado en la IHAF son el tubo digestivo, las venopunturas y, en menor medida, el cerebro y pulmón.

El 50 al 70% de los pacientes con IHAF presentan elevación de la amilasa y lipasa en suero. En la mayoría de estos pacientes se encuentra un páncreas edematoso en la laparotomía del trasplante. La pancreatitis severa es infrecuente pero de mal pronóstico.

Es habitual la depleción de la masa corporal magra y de los depósitos de grasa. Los requerimientos energéticos en la IHAF se incrementan hasta por encima del 60%, elevándose aún más en presencia de infecciones. El deterioro de los depósitos de glucógeno y la reducida capacidad para la gluconeogénesis resultan en un aumento del consumo de los depósitos de grasas y de proteínas musculares, que son utilizados como fuentes energéticas alternativas. La reducida síntesis hepática del *insulin-like growth factor-1*, que aumenta la síntesis proteica y disminuye la degradación proteica en el músculo esquelético de los sujetos sanos, probablemente constituya el principal factor responsable de la exagerada degradación proteica. La hipoglucemia se produce en el curso inicial de la IHAF, y la hipofosfatemia, hipokalemia e hipomagnesemia también son comunes, en especial en pacientes que mantienen un adecuado volumen minuto urinario.

La falla multiorgánica, causa habitual de muerte en la mayoría de los pacientes, resulta de la combinación de los trastornos metabólicos de la insuficiencia hepática, los efectos de las sustancias tóxicas liberadas por el tejido necrótico, la ocurrencia de complicaciones infecciosas y la ausencia de una rápida respuesta regenerativa.

Pronóstico

La "situación ideal" en la IHAF sería disponer de marcadores sencillos y eficaces para poder establecer el pronóstico del paciente al ingreso. De esta forma se podría postergar, o no indicar, el trasplante hepático en pacientes con buen pronóstico, y a su vez trasplantar precozmente, antes de la aparición de complicaciones graves, a aquéllos con pronóstico desfavorable. Durante las últimas décadas se han propuesto numerosos marcadores pronósticos. Un primer grupo incluye pruebas surgidas del análisis estadístico retrospectivo de pacientes que sobrevivieron a una IHAF en comparación con aquellos que fallecieron. Ejemplos de ello son la determinación de $\alpha 1$ -antitripsina sérica, factor de crecimiento hepático (HGF), sustancia P, hialuronato, índice cetónico arterial, factor V, factor VII, relación factor VIII/factor V, tamaño hepático por tomografía, volumen hepatocitario por biopsia hepática, eliminación de galactosa y conjugación de ácido cólico. Ninguno de estos marcadores ha sido validado prospectivamente y por lo tanto no pueden ser utilizados para establecer el pronóstico o indicar el trasplante hepático en un caso individual.

El segundo grupo de marcadores está constituido por parámetros más confiables tales como la edad, etiología, grado de coma y dosaje de α fetoproteína y proteína Gc. La capacidad de regeneración hepática se va perdiendo con la

edad. Por lo tanto es lógico pensar que exista una relación inversa entre la edad del paciente y el pronóstico: a mayor edad, menor sobrevida. En un estudio multicéntrico sobre 284 pacientes con IHAF en coma, la sobrevida con tratamiento médico fue de 34% en los menores de 15 años, 22%, entre 16 y 44 años, y sólo 5% en los mayores de 45 años. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que el pronóstico de los niños menores de 10 años es tan desfavorable como el de los adultos mayores de 40 años.

La sobrevida espontánea global en la IHAF es de alrededor del 20%. Las etiologías con mejor pronóstico son la hepatitis A, la intoxicación por paracetamol y la esteatosis gravídica con sobrevida sin trasplante hepático de alrededor del 40%. El extremo opuesto incluye las IHAF de etiología indeterminada, por hepatotoxicidad y los casos secundarios a enfermedad de Wilson o hepatitis autoinmune que se asocian con una sobrevida espontánea menor al 10%. Sin duda, el pronóstico de un niño con hepatitis A es mejor que el de un adulto con IHAF de causa indeterminada. A pesar de ello, la etiología no permite diferenciar a los pacientes que sobrevivirán con tratamiento médico (40%) de aquéllos que deberá ser trasplantados (60%).

El grado de coma sigue siendo uno de los parámetros más utilizados para establecer el pronóstico y la indicación de trasplante hepático en pacientes con IHAF. En un estudio multicéntrico incluyendo 310 pacientes con IHAF tratados en la época previa al advenimiento del trasplante hepático, la sobrevida fue de 66% en los pacientes en coma II, 48% en coma III y 18% en coma IV. Sin embargo muchos pacientes sin encefalopatía al ingreso progresan al coma hepático III o IV durante la evolución. En una publicación del autor sobre 39 pacientes con IHAF estudiados en Los Angeles se observó coma III o IV en el 49% de los casos al ingreso y 95% en el momento del trasplante hepático o de la muerte. Las formas hiperagudas de IHAF son las que se asocian con un mayor riesgo de edema cerebral. Sin embargo, en un estudio realizado en Inglaterra se demostró que la sobrevida en las formas hiperagudas (36%) fue mejor que en las agudas (7%) y subagudas (14%). Por lo tanto el grado de coma al ingreso carece de valor pronóstico como parámetro individual.

La α -fetoproteína es una proteína embrionaria considerada como marcador de regeneración por lo que la presencia de valores elevados en el suero de pacientes con IHAF se asocia con un mejor pronóstico. Nuevamente, al igual que con la edad y la etiología, su determinación carece de utilidad práctica para indicar el trasplante hepático. La globulina Gc es una proteína de síntesis hepática que se une a los monómeros de actina liberados por el hígado necrótico. Recientemente, la disminución de la concentración de globulina Gc en suero ha sido propuesta como un marcador pronóstico sensible y específico en la IHAF. Estos hallazgos deberán ser validados en estudios prospectivos. Además, el método para dosar la globulina Gc es complicado y no se puede disponer de los resultados a las pocas horas del ingreso.

La medición de la PIC y PPC puede ser utilizada con fines pronósticos. La resolución de la hipertensión intracraneana es un signo favorable que puede preceder a la mejoría clínica y bioquímica. Se ha sugerido que los pacientes con elevación persistente de la PIC (> 40 mmHg) o disminución persistente de la PPC (< 50 mmHg), sin respuesta al tratamiento, tienen muy mal pronóstico y no deberían ser trasplantados por el alto riesgo de desarrollar muerte cerebral. Este concepto es controvertido; en primer lugar porque la medición de la PIC y PPC con transductores extradurales es inexacta y además

porque se han publicado casos de pacientes que a pesar de tener hipertensión intracraneana persistente y severa se recuperaron sin ninguna secuela neurológica.

Lo mejor de que se dispone actualmente para establecer el pronóstico de la IHAF son los criterios propuestos por O'Grady y col. del Hospital King's College de Inglaterra y Bernuau y col. del Hospital Clichy en Francia. En ambos casos, los pacientes que cumplen los criterios tendrían un elevado riesgo de muerte y, por lo tanto, indicación de trasplante hepático.

Los criterios ingleses surgieron de un análisis retrospectivo de múltiples variables estáticas y dinámicas obtenidas en 588 pacientes con IHAF. Los pacientes con IHAF por paracetamol de mal pronóstico son aquéllos con un pH arterial $< 7,30$, independientemente del grado de encefalopatía, o los que presentan coma hepático III o IV asociado a cifras de creatinina $> 3,4$ mg/dl y valores de protrombina (INR) $> 6,5$. En los casos de IHAF de otras etiologías, los criterios incluyen un INR $> 6,5$ o la presencia de por lo menos tres de las siguientes cinco variables: 1) edad < 11 o > 40 años, 2) etiología indeterminada o hepatotoxicidad por drogas, particularmente halotano, 3) intervalo ictericia-encefalopatía mayor de siete días, 4) INR $> 3,5$ y, 5) bilirrubina $> 17,5$ mg/dl. El valor pronóstico de estas variables es independiente del grado de encefalopatía. El índice pronóstico de O'Grady y col. tiene como ventajas principales la inclusión de variables clínicas y bioquímicas fáciles de obtener a las pocas horas del ingreso, y además, que permite establecer el pronóstico en pacientes con grados iniciales de encefalopatía. Esto puede ser utilizado para indicar el trasplante en forma precoz, previamente al desarrollo del deterioro neurológico severo o a la aparición de otras complicaciones extrahepáticas. Las formas subfulminantes se diferencian de las fulminantes por tener menos encefalopatía y un curso evolutivo más solapado. Sin embargo, el pronóstico con tratamiento médico es más desfavorable que en las formas fulminantes. La mayoría de los pacientes con hepatitis subfulminantes cumplen al ingreso los criterios del King's College lo que permite indicar precozmente el trasplante hepático. Bernal y col. han propuesto incorporar el valor de lactato en suero como indicador pronóstico en la insuficiencia hepática aguda. A pesar de que este valor puede ser útil en la insuficiencia hepática fulminante inducida por acetaminofen, Schmidh y col. no consideran que tenga ventajas tal incorporación.

Los criterios propuestos por Bernuau y col., aplicables sólo en pacientes con IHAF de etiología viral, incluyen la presencia de confusión mental o coma asociado a valores de factor V $< 20\%$ en pacientes < 30 años y $< 30\%$ en aquéllos mayores de 30 años. Recientemente Pauwels y col. evaluaron los criterios ingleses y franceses al ingreso en 81 pacientes con IHAF, tratados previamente al advenimiento del trasplante hepático. En este estudio, el valor predictivo positivo de los criterios fue de 96% y 90% respectivamente. Sin embargo, el valor predictivo negativo fue de sólo 50% para los criterios ingleses y 28% para los franceses. Estos hallazgos permiten concluir que si se indica el trasplante hepático en todos los pacientes que cumplen los criterios, el margen de error es del 0 al 10%. Sin embargo, debido al apreciable número de falsos negativos, la decisión de indicar el trasplante hepático no debe ser postergada en pacientes que no cumplen los criterios pero tienen una evolución clínica desfavorable. En 24 pacientes adultos estudiados por el autor en Argentina, los criterios ingleses fueron positivos en el 91% con formas subfulminantes pero sólo en el 46% de aquéllos con formas fulminantes. Todos los pacientes

trasplantados con criterios pronósticos negativos presentaban coma hepático IV y edema cerebral.

El empleo reciente del sistema MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*) para establecer la alocaación de órganos para trasplante, ha hecho que el mismo sea evaluado como factor pronóstico en pacientes con insuficiencia hepática aguda, habiendo comprobado algunos autores que el mismo sería más útil que los sistemas previamente descritos.

TRATAMIENTO

Tratamiento médico y manejo pretrasplante

Los pacientes con IHA y coagulopatía severa deben ser internados, aun en ausencia de encefalopatía, ya que la aparición y progresión de los síntomas neurológicos es impredecible. Idealmente la hospitalización debe realizarse en una unidad especializada y en una institución con capacidad de realizar trasplante hepático. La derivación precoz al centro de trasplante es fundamental en pacientes residentes en zonas alejadas que requieran traslado terrestre por distancias considerables y particularmente en aquéllos que necesiten traslado aéreo. Los pacientes de curso clínico estable y sin encefalopatía o con encefalopatía mínima, como ocurre frecuentemente en las formas subfulminantes, pueden ser internados en una sala o habitación general en instituciones que dispongan de un sistema de atención con controles frecuentes por parte de médicos y enfermeras. Por el contrario, la presencia de encefalopatía grado II-IV es indicación de admisión en terapia intensiva. Los objetivos del tratamiento médico de la IHAF son: 1) el diagnóstico y tratamiento precoz de las complicaciones y la instrumentación de una serie de medidas generales para mantener al paciente con vida, esperando la recuperación espontánea, y 2) mejorar al máximo posible la condición clínica general de los pacientes candidatos a trasplante hepático durante el período de espera, que en ocasiones es prolongado.

Los pacientes con IHAF en terapia intensiva requieren para su adecuado manejo inicial y posterior monitoreo la colocación de sondas vesical y nasogástrica, una vía venosa central, idealmente un catéter de Swan-Ganz, y una vía arterial para controles hemodinámicos y extracciones de sangre.

La hipotensión arterial debe manejarse inicialmente con expansión de volumen utilizando soluciones coloidales como albúmina y en menor medida plasma fresco congelado u otros expansores. La persistencia de cifras de presión arterial media de 50-60 mmHg, con presiones centrales normales luego de la expansión, puede acelerar la progresión neurológica por disminución de la PPC y es por lo tanto indicación de fármacos inotrópicos. El beneficio aparente obtenido con la infusión de noradrenalina o adrenalina para normalizar la presión arterial tiene como limitación el incremento de la hipoxia tisular por el intenso efecto vasoconstrictor periférico que producen estas drogas. Recientemente, se ha demostrado que la administración de N-acetil-cisteína por vía intravenosa a pacientes con IHAF de cualquier etiología produce incremento del gasto cardíaco y mejoría de la disponibilidad y consumo de oxígeno, beneficios adjudicados a sus efectos vasodilatadores y antioxidantes periféricos. En base a estos hallazgos, los investigadores del King's College han propuesto su utilización rutinaria, particularmente en pacientes que requieren inotrópicos. En estos casos, otra alternativa es la infusión de prostaciclina, un vasodilatador no inotrópico de la microcirculación, que además disminuye la agregación plaquetaria y aumenta la fibrinólisis. Los beneficios de la utilización de N-acetil-cisteína y prostaglandinas en la IHAF

deberán ser demostrados en estudios controlados. En el momento actual, el uso de antagonistas del óxido nítrico y los anticuerpos monoclonales anti-citoquinas debe considerarse experimental. Una vez corregida la hipovolemia inicial, la hidratación parenteral se debe continuar con soluciones de dextrosa al 5% o 10%, tratando de mantener un balance neutro de fluidos. El aporte de sodio no debe exceder las pérdidas digestivas y urinarias para disminuir el riesgo de ascitis. Cuando no se obtiene mejoría de la diuresis o de la función renal con expansión de volumen, puede utilizarse dopamina en dosis de 2 a 2,5 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$, sola o asociada a furosemida. La insuficiencia renal severa es indicación de hemofiltración veno-venosa. Los pacientes con IHAF toleran mal la hemodiálisis por los cambios bruscos que genera en el volumen circulante y en la concentración de electrolitos.

La hipoglucemia debe ser rápidamente corregida con soluciones glucosadas hipertónicas ya que puede contribuir al deterioro del sensorio. La administración de plasma citratado produce frecuentemente hipocalcemia que, al igual que otras anomalías metabólicas como la hipofosfatemia e hipomagnesemia, deben ser detectadas y solucionadas al ingreso para disminuir el riesgo de convulsiones.

La hiperamoniemia debe ser tratada agresivamente. Se debe por tanto reducir la producción y absorción del amonio. La producción intestinal de amonio se puede disminuir mediante la restricción del ingreso y la inhibición de la flora colónica productora de ureasa. A pesar del estado hipercatabólico, los pacientes con insuficiencia hepática fulminante deben recibir una dieta pobre en proteínas (1 g/kg/día), suficiente para mantener el balance nitrogenado, y se deben remover las sustancias amoniogénicas del intestino mediante la acción catártica de disacáridos no absorbibles, tales como la lactulosa o el lacticol.

Si bien la coagulopatía de la IHAF se debe a la disminución crítica de la síntesis hepática, habitualmente se administra al ingreso una dosis única de 10 mg de vitamina K por vía intravenosa. La corrección artificial de la coagulación con plasma fresco, plaquetas y/o crioprecipitados está indicada en pacientes con sangrado espontáneo o previamente a la realización de procedimientos invasivos. El objetivo es lograr un RIN menor de dos y un recuento plaquetario de más de 50.000/mm³. En un estudio que incluyó solamente 15 pacientes, el factor VIIa recombinante se ha demostrado seguro y efectivo para revertir la coagulopatía en pacientes con insuficiencia hepática fulminante. El protocolo se basa en infundir 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ luego de la infusión de cuatro unidades de plasma fresco congelado. Esto normaliza el tiempo de prtrombina por hasta seis horas.

Estudios controlados han demostrado que la administración de bloqueantes de la secreción ácida disminuye significativamente el riesgo de hemorragia digestiva en pacientes con IHAF. Sin embargo, actualmente se aconseja utilizar sucralfato en dosis de dos gramos cada ocho horas, ya que el aumento del pH gástrico por los bloqueantes H₂ se asocia con contaminación bacteriana del estómago y mayor riesgo de infecciones, particularmente respiratorias.

La nutrición enteral es preferida para mantener la integridad de la mucosa y reducir la traslocación bacteriana. Para satisfacer los requerimientos metabólicos se requieren entre 35 y 50 kcal/kg. Se deben administrar proteínas en exceso de 1 g/kg/día para mantener el balance nitrogenado. Hasta el 50% de las calorías no proteicas deben ser administradas como lípidos, utilizando triglicéridos de cadena media sólo en casos de esteatorrea.

La hipoxemia por broncoaspiración es un riesgo en los pacientes obnubilados o en coma. Es recomendable la ventilación mecánica en pacientes con encefalopatía grados III y IV. La intubación endotraqueal y la sedación y parálisis necesarias deben ser realizadas por un anestesiista experimentado para evitar los cambios en la presión intracraneana. El uso de PEEP para el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) puede comprometer el volumen minuto cardíaco y la disponibilidad de oxígeno, aumentar la PIC, y aumentar la congestión hepática. Los pacientes con SDRA pueden recibir un trasplante, pero la mortalidad es elevada.

El soporte dialítico puede ser necesario en forma precoz debido a que la azotemia puede subestimar el grado de disfunción renal. Las técnicas de reemplazo continuo, tales como la hemodiafiltración continua veno-venosa, son ideales. Estas técnicas evitan el aumento de la PIC y la hipotensión asociadas con la hemodiálisis estándar. Las indicaciones incluyen acidosis no controlable, hiperkalemia, sobrecarga hídrica y oliguria asociada con un nivel de creatinina sérica mayor de 300 $\mu\text{mol/L}$, o edema cerebral que requiera tratamiento con manitol. La hipomagnesemia y la hipofosfatemia deben ser corregidos de rutina, y el nivel de sodio sérico debe mantenerse próximo a 140 mEq/L, concentración que se utilizada durante el bypass veno-venoso.

El diagnóstico y tratamiento precoz del edema cerebral es una de las claves del éxito en la IHAF. La hipertensión intracraneana puede producir una reducción de la presión de perfusión cerebral (presión arterial media menos presión intracraneana), que puede producir isquemia cerebral. Una presión de perfusión de >60 mm Hg es crucial para mantener una función neurológica intacta. Las medidas generales de tratamiento de la hipertensión endocraneana incluyen elevación de la cabeza del paciente a 10-20° sobre el plano horizontal, corrección de la hipoxemia, alteraciones electrolíticas y sobrehidratación, y evitar al máximo las maniobras que aumentan la presión intracraneana como la provocación de estímulos dolorosos, los movimientos bruscos de la cabeza, la aspiración traqueal frecuente y la fisioterapia respiratoria. En pacientes con hipertensión intracraneana sin respuesta a las medidas generales, el tratamiento farmacológico inicial es un bolo intravenoso de manitol al 20% (0,3 a 0,4 g/Kg) para mantener la PIC por debajo de 20 mmHg y la PPC por encima de 50 mmHg. La administración repetida de manitol está indicada cuando la osmolaridad plasmática es < 330 mOsm/L. En caso contrario deberá realizarse hemofiltración veno-venosa para normalizar la osmolaridad. El coma barbitúrico se ha indicado en pacientes con aumento persistente de la PIC que no responden al manitol. Actualmente su utilización es controvertida ya que si bien se ha demostrado que la tiopentona disminuye la PIC, puede disminuir también la PPC por sus efectos inotrópicos negativos. Recientemente se ha utilizado el propofol como agente anestésico para disminuir la presión intracraneana, con resultados favorables. La hiperventilación no es beneficiosa en pacientes con edema cerebral debido a que disminuye el flujo y la disponibilidad de oxígeno cerebral. Recientemente, Murphy y col. han comprobado que la inducción y mantenimiento de hipernatremia (sodio sérico entre 145 y 155 mEq/L) produce una reducción en la incidencia y severidad de la hipertensión endocraneana en pacientes con insuficiencia hepática fulminante.

Se ha propuesto que el coma hepático puede depender en parte de la presencia de benzodiazepinas endógenas. La administración de flumazenil a pacientes con IHAF puede resultar en mejorías transitorias del estado de conciencia

pero no existen datos en el momento actual que justifiquen su utilización rutinaria.

La prevención y el tratamiento precoz de las complicaciones infecciosas es otro de los elementos principales en el manejo de los pacientes con IHAF. Estudios controlados recientes han demostrado que la administración de regímenes de decontaminación enteral en forma aislada o asociada a antibioticoterapia sistémica disminuye significativamente el riesgo de infecciones bacterianas y micóticas. En nuestra unidad se administra en forma rutinaria al ingreso norfloxacin y nistatina a todos los pacientes con IHAF agregándose antibioticoterapia sistémica ante la menor sospecha de infección clínica.

Estudios controlados han demostrado que los corticoides, levodopa, prostaglandina E₂ y la combinación de insulina-glucagón no tuvieron efectos beneficiosos en pacientes con IHAF. En forma similar, los recursos terapéuticos dirigidos a la causa de la IHAF son muy limitados.

La excepción es la administración de N-acetil-cisteína por vía oral o sonda nasogástrica en la intoxicación por paracetamol, lo que disminuye la progresión al coma grado IV y mejora la sobrevida. Todos los pacientes con posible o probable riesgo de toxicidad hepática sobre la base del nomograma de Rumack-Matthew deben recibir N-acetilcisteína. La N-acetilcisteína también debe ser administrada si los niveles de acetaminofen son $> 5-10$ $\mu\text{g/ml}$ con un tiempo desconocido de ingesta, si existen evidencias de hepatotoxicidad o si no se dispone de niveles séricos del fármaco. La N-acetilcisteína debe ser considerada en todos los pacientes en riesgo, aun si los niveles no son tóxicos. La droga se administra en una dosis de carga de 140 mg/kg seguida por 17 dosis de 70 mg/kg cada cuatro horas.

En Europa, EE.UU. y Canadá se utiliza una forma intravenosa de acetil-cisteína (Acetadote®). La misma se debe administrar dentro de las ocho horas de la ingesta de la droga, en una dosis de carga de 150 mg/kg en 200 ml. de dextrosa, en un periodo de 15 minutos. Se debe continuar con una dosis de mantenimiento de 50 mg/kg en 500 ml. de dextrosa, en infusión de 4 horas, seguida a su vez por una infusión de 100 mg/kg en 1.000 ml. de dextrosa administrada en 16 horas. El grupo de Londres ha demostrado que la administración de acetil-cisteína más allá de las 72 horas de la sobredosis no sólo disminuye la ocurrencia de encefalopatía grado III/IV e hipotensión que requiere inotrópicos, sino que también disminuye la mortalidad cuando se compara con un grupo control no tratado. En este periodo, la droga no sólo actúa como un antidoto sino también como un antioxidante que previene la respuesta inflamatoria iniciada por el daño oxidativo en los vasos sanguíneos. El efecto colateral más riesgoso de la acetil-cisteína es el desarrollo de anafilaxia.

El lavado gástrico y la utilización de carbón activado están indicados en las intoxicaciones por solventes orgánicos o *Amanita Phalloides*, en este último caso asociado a penicilina (300.000 a 1.000.000 U/Kg/día) y al flavanoide silibinina (30-40 mg/Kg/día IV u oral por tres o cuatro días) por vía intravenosa. La rápida corrección de las anomalías hemodinámicas es crucial en pacientes con IHAF de etiología isquémica. Desafortunadamente, el tratamiento con corticoides en la hepatitis autoinmune y con D-penicilamina en la enfermedad de Wilson es inefectivo en la mayoría de los pacientes con presentación aguda de la enfermedad. La rápida interrupción del embarazo es mandatoria en la esteatosis gravídica y el Síndrome HELLP.

El desarrollo de sistemas de soporte hepático artificial es muy atractivo para el manejo de los pacientes con IHAF. El

objetivo es reemplazar en forma temporaria las funciones metabólicas del hígado, otorgando tiempo para la regeneración del tejido necrótico y permitiendo así la recuperación *ad integrum* del paciente. Además, estos sistemas permitirían mantener a los pacientes en mejores condiciones clínicas para el trasplante. La detoxificación de las toxinas hepáticas ha sido intentada utilizando una serie de sistemas tales como diferentes tipos de hemo o plasma adsorción o plasmáferesis y métodos de separación fraccional del plasma. Sin embargo, la falta de selectividad de estos procesos de extracción y los efectos colaterales que presentan impidieron su empleo en clínica.

El desarrollo del sistema de detoxificación "Molecular Adsorbents Recirculating System" (MARS®, Teraklin AG, Rostock, Germany) ha permitido avanzar en este terreno (Fig. 55/3). La terapia con MARS® combina la diálisis renal (remoción selectiva de sustancias normalmente eliminadas por el riñón) con la diálisis hepática (remoción selectiva de sustancias normalmente eliminadas por el hígado). La extracción selectiva simultánea de toxinas solubles en agua y unidas a albúmina se basa en la terapéutica de reemplazo renal convencional y la diálisis con albúmina. A través de un catéter, la sangre del paciente es dirigida a un sistema extracorpóreo que pasa por las fibras huecas que contiene el dializador de flujo MARS®. La selectividad de la eliminación de sustancias tóxicas fuera del torrente circulatorio es asegurada por el tamaño de los poros y por el material y la capacidad de adsorción de las membranas semipermeables. Otra característica del sistema es el empleo de albúmina humana como aceptor de toxinas fuera de las fibras de la membrana en el dializado. La terapéutica con MARS® permite la estabilización del estado hemodinámico, disminuye la presión intracraneal en presencia de edema cerebral, y mejora la encefalopatía hepática y la función renal. Más de 4.000 pacientes han sido tratados entre 1999 y 2003 con más de 15.000 sesiones. Las indicaciones principales fueron la insuficiencia hepática fulminante, la insuficiencia hepática crónica descompensada, la disfunción y la no-función primaria del trasplante hepático y la insuficiencia hepática luego de la resección hepática.

En 1999, Falkenhagen y col., introdujeron un nuevo tipo de diálisis con albúmina, que produce la separación y adsorción fraccional del plasma (FPSA) (Fig. 55/4). En este sistema, se utiliza un filtro especialmente permeable a la albúmina con un punto de corte de aproximadamente 250.000 dalton. La albúmina y las toxinas unidas a las proteínas pasan a través de la membrana y son removidas directamente de la sangre por un absorbente especial dentro de un segundo circuito. El nuevo sistema Prometheus® combina el método FPSA con una hemodiálisis de alto flujo de la sangre en un sistema de detoxificación extracorpóreo. En la actualidad se están presentando los primeros resultados con el empleo de este sistema.

Los sistemas híbridos de asistencia son dispositivos extracorpóreos que combinan características de componentes artificiales (membranas semipermeables) y biológicos (hepatocitos) para optimizar las funciones metabólicas y excretoras. Los dos sistemas híbridos utilizados en la práctica clínica son el dispositivo de asistencia hepática extracorpórea (The Extracorporeal Liver Assist Device -ELAD; VitaGen, La Jolla, Ca-) y un hígado bioartificial (HepatAssist -Circe Biomedical, Lexington, M-). Ambos sistemas han sido promisorios en ensayos tipo I y II en pacientes con insuficiencia hepática fulminante, con mejoría clínica y bioquímica, pero no se ha logrado una mejoría de la función sintética.

Recientemente, Demetriou y col. concluyeron un estudio multicéntrico con el *HepatAssist liver support system*, híga-

do bioartificial basado en hepatocitos porcinos contenidos en un bioreactor de fibras huecas. El estudio incluyó 171 pacientes con insuficiencia hepática fulminante y subfulminante y falla primaria del injerto luego del trasplante hepático. En el mismo se demostró una ventaja en términos de sobrevida en los pacientes tratados, con un aceptable perfil de seguridad.

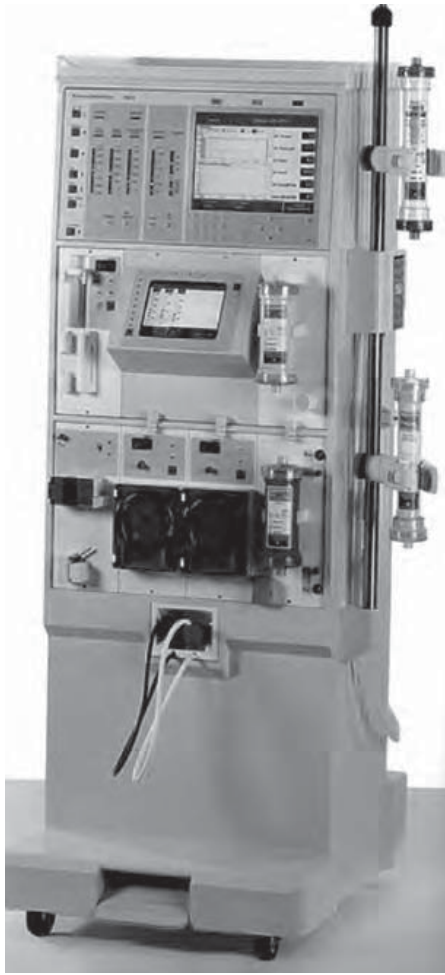
Trasplante hepático

El trasplante hepático es actualmente el tratamiento de mayor eficacia para la IHAF. Por tal motivo, todos los pacientes con esta grave enfermedad deberían ser derivados precozmente a instituciones que dispongan de programas de trasplante hepático. La derivación tardía determina que muchos pacientes pierdan la opción del trasplante y fallezcan por presentar complicaciones extrahepáticas graves que constituyen contraindicaciones para el procedimiento quirúrgico. Las indicaciones de trasplante hepático en la IHAF son: 1) coma hepático grado IV, 2) encefalopatía progresiva, 3) coagulopatía progresiva, aun en presencia de mejorías transitorias del cuadro neurológico, 4) ausencia de mejoría clínica luego de varios días de hospitalización, y 5) criterios positivos del King's College. La indicación de trasplante hepático suele ser más sencilla en las formas fulminantes que habitualmente se asocian a un cuadro clínico más dramático con coma profundo y edema cerebral. En las formas subfulminantes y en los niños, donde la progresión de la encefalopatía es más lenta, la decisión de trasplantar es más difícil, particularmente cuando se dispone de un donante y el paciente no está en coma. La experiencia indica que en los casos que cumplen los criterios de mal pronóstico, la decisión de postergar el trasplante se asocia a mayor morbimortalidad y a una expectativa de sobrevida espontánea despreciable. Las contraindicaciones del trasplante hepático en la IHAF son similares a las de los pacientes con cirrosis e incluyen: 1) cáncer extrahepático, 2) sepsis con hemocultivos positivos, 3) SIDA o VIH (+), 4) daño cerebral irreversible, 5) enfermedades severas de otros órganos que no puedan solucionarse con un trasplante combinado, y 6) fallo multiorgánico.

Los resultados del trasplante hepático en la IHAF son excelentes aunque ligeramente inferiores a los observados en pacientes con hepatopatías crónicas. Sin embargo, los



Fig. 55/3. Sistema MARS. El primer cilindro de la izquierda permite la eliminación de toxinas; los dos cilindros centrales son columnas de adsorción, y el cilindro de la derecha es un circuito de diálisis.



beneficios del trasplante hepático en la IHAF se encuentran limitados por su baja aplicabilidad, adjudicada a la falta de un número adecuado de donantes. En una publicación que incluye 446 pacientes de 11 centros, 105 (22%) sobrevivieron con tratamiento médico, 152 (33%) fallecieron en lista de espera o por presentar contraindicaciones para el trasplante hepático y sólo 209 (45%) fueron trasplantados. La sobrevida global fue del 56%. La mejor estrategia para aumentar la aplicabilidad del trasplante en la IHAF es aprovechar al máximo los donantes cadavéricos disponibles y utilizar todas las variantes técnicas del método. Se consideran donantes cadavéricos marginales a aquellos que presentan distintas combinaciones de variables “desfavorables”, como edad avanzada, peso >100 Kg, esteatosis >30%, trastornos hemodinámicos (hipotensión severa, asistolias, alto requerimiento de inotrópicos), elevación de la ALT, hipoxia y acidosis. El riesgo de utilizar donantes marginales se basa en la mayor posibilidad potencial para la ocurrencia de disfunción inicial o fallo primario del injerto en el postrasplante inmediato. La compatibilidad entre donante y receptor en trasplante hepático se basa solamente en el grupo sanguíneo. En los trasplantes electivos generalmente se utilizan donantes con isogrupo sanguíneo. Sin embargo en los trasplantes hepáticos de emergencia es frecuente utilizar donantes heterogrupo que a su vez pueden ser compatibles, generalmente un donante grupo 0 en un receptor A o B, o incompatibles (Ej.: donante A en receptor B). Luego de un trasplante hepático con un donante heterogrupo incompatible la regla es la ocurrencia de rechazo hiperagudo, mediado por anticuerpos, o rechazo celular severo y resistente a los esteroides. En estos casos, el trasplante inicial con un órgano

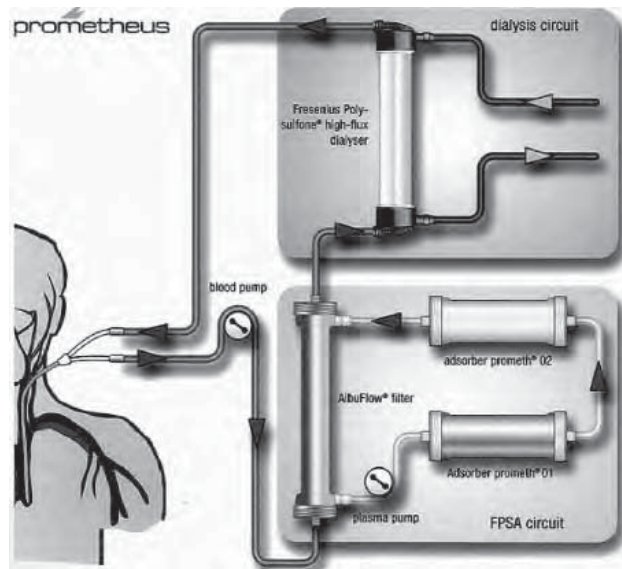


Fig. 55/4. Sistema Prometheus de depuración hepática.

incompatible permite resolver el edema cerebral y el coma, pudiendo retrasplantarse al paciente a los pocos días en condiciones clínicas mucho más favorables. La técnica de bipartición del hígado (“split”) permite utilizar un donante cadavérico para dos receptores, cada uno de los cuales recibe un lóbulo hepático. El trasplante hepático con donante vivo relacionado ha sido utilizado con gran éxito en pacientes electivos. Recientemente se ha demostrado que esta técnica es de gran utilidad en niños con IHAF cuando no se dispone de un donante cadavérico.

Desde abril de 1995 a abril de 1999, 51 pacientes con IHAF, 27 niños y 24 adultos, fueron derivados al centro de trasplante hepático de la Fundación Favaloro (Buenos Aires). Seis pacientes (12%) presentaron al ingreso contraindicaciones para el trasplante hepático (sepsis, tres; muerte cerebral, tres) y fallecieron. Sin duda, la derivación tardía fue el principal determinante de la muerte en estos casos. Ocho pacientes (16%), seis niños con hepatitis A y dos adultos con hepatitis 37 (72%) ingresaron a la lista de espera de emergencia. De ellos, dos (5%) se recuperaron espontáneamente sin necesidad de trasplante hepático, solo cuatro (11%) fallecieron en lista de espera y 31 (84%) fueron trasplantados. La sobrevida actuarial al año del trasplante hepático en la IHAF fue de 79% en comparación al 84% observado en los cirróticos internados (categoría de urgencia) y 97% en los cirróticos ambulatorios (categoría electiva). La elevada aplicabilidad del trasplante hepático en nuestra Unidad se debió a la utilización de donantes cadavéricos marginales en el 48%, donantes heterogrupo en el 40% (incompatibles en dos casos) y trasplante hepático con donante vivo relacionado en el 20%, todos estos en niños. En sólo el 12% de los casos se utilizaron donantes cadavéricos ideales y del mismo grupo sanguíneo del receptor.

La IHAF es una indicación creciente de trasplante auxiliar ortotópico, una modalidad de reciente introducción. El procedimiento consiste en realizar una hepatectomía en el receptor, generalmente del lóbulo izquierdo, e injertar en esa posición un injerto cadavérico reducido. El injerto implantado resuelve la IHAF, mientras que el hígado necrótico remanente puede, con el tiempo, regenerar en forma completa. Cuando por centellografía y/o biopsia se comprueba que el hígado nativo se ha recuperado en forma completa se puede entonces suspender la inmunosupresión con la atrofia

subsecuente del injerto cadavérico. La ventaja principal del trasplante auxiliar es la recuperación de la función del hígado original, evitando así las complicaciones a largo plazo de los fármacos inmunosupresores.

BIBLIOGRAFÍA

- Bailey B., Amre D., Gaudreault P.: Fulminant hepatic failure secondary to acetaminophen poisoning: a systematic review and meta-analysis of prognostic criteria determining the need for liver transplantation. *Crit Care Med* 31:299-2003
- Bernal W., Donaldson N., Wyncoll D.: Blood lactate as an early predictor of outcome in paracetamol-induced acute liver failure. *Lancet* 359:558-2002
- Bernal W., Wendon J.: Liver transplantation in adults with acute liver failure. *J Hepatol* 40:192-2004
- Bernuau J., Rueff B., Benhamou J.: Fulminant and subfulminant liver failure: definitions and causes. *Semin Liver Dis* 6: 97-1986
- Castells A., Salmerón J., Navasa M.: Liver transplantation for acute liver failure: analysis of applicability. *Gastroenterology* 105: 532-1993
- Chenard-Neu M., Boudjema K., Bernuau J.: Auxiliary liver transplantation: regeneration of the native liver and outcome in 30 patients with fulminant hepatic failure. A multicenter European study. *Hepatology* 23: 1119-1996
- Cordoba J., Blei A.: Treatment of hepatic encephalopathy. *Amer J Gastroenterol* 92:1429-1997
- Demetriou A., Brown R., Busuttill R.: Prospective, randomized, multicenter, controlled trial of a bioartificial liver in treating acute liver failure. *Ann Surgery* 239:660-2004
- Ellis A., Wendon J.: Circulatory respiratory, cerebral and renal derangements in acute liver failure: pathophysiology and management. *Semin Liver Dis* 16: 379-1996
- Ellis A., Hughes R., Wendon J.: Pilot-controlled trial of the extracorporeal liver assist device in acute liver failure. *Hepatology* 24:1446-1996
- Falkenhagen D., Strobl W., Vogt G.: Fractionated plasma separation and adsorption system: a novel system for blood purification to remove albumin bound substances. *Artif Organs* 23:81-1999
- Farmer D., Anselmo D., Ghobrial R.: Liver transplantation for fulminant hepatic failure: experience with more than 200 patients over a 17 year period. *Ann Surg* 237:666-2003
- Ferenci P., Herneth A., Stendil P.: Newer approaches to therapy of hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis* 16:329-1996
- Fontana R.: Acute liver failure. *Current Opinion in Gastroenterol* 14:265-1998
- Harrison P., Wendon J., Gimson A.: Improvement by acetylcysteine of hemodynamics and oxygen transport in fulminant hepatic failure. *N Engl J Med* 324: 1852-1991
- Hoofnagle J., Carithers R., Shapiro C.: Fulminant hepatic failure: summary of a workshop. *Hepatology* 21:240-1995
- Jefferson J.: Drug induced hepatotoxicity. *Intern Drug Ther Newsletter* 40:25-April 2005
- Jkaergard L., Liu J., Als Nielsen B.: Artificial and bioartificial support systems for acute and acute on chronic liver failure: a systematic review. *JAMA* 289:217-2003
- Kelly D.: Managing liver failure. *Postgrad Med J* 78:660-2002
- Khan S., Shah N., Williams R.: Acute liver failure: a review. *Clin Liver Dis* 10:239-2006
- King Han M., Hyzy R.: Advances in critical care management of hepatic failure and insufficiency. *Crit Care Med* 34 (Suppl):S225-2006
- Krasko A., Deshpande K., Bonvino S.: Liver failure, transplantation, and critical care. *Crit Care Clin* 19:155-2003
- Lazerow S., Abdi M., Lewis J.: Drug induced liver disease 2004- *Curr Opin Gastroenterol* 21:283-2005
- Lee W.: Acute liver failure. *N Engl J Med* 329: 1862-1993
- Maddrey W.: Drug induced hepatotoxicity 2005. *J Clin Gastroenterol* 39: Suppl 2, S83-2005
- Makin A., Williams R.: Acetaminophen overdose and acute liver failure: modern management. 1996 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. J.L.Vincent (Edit.). Springer, Berlin 1996
- Merrit W.: Perioperative concerns in acute liver failure. *Inter Anesth Clin* 44:37-September 2006
- Mitzner S., Stange J., Peszynski P.: Extracorporeal support of the failing liver. *Curr Opin Crit Care* 8:171-2002
- Mokhlesi B., Leikin J., Murray P.: Adult toxicology in critical care: Part II: Specific poisonings. *Chest* 123:897-2003
- Mullin E., Metcalfe M.: Artificial liver support: potential to retard regeneration? *Arch Surg* 139:670-2004
- Murphy N., Auzinger G., Bernal W.: The effect of hypertonic sodium chloride on intracranial pressure in patients with acute liver failure. *Hepatology* 39:464-2004
- O'Grady J., Alexander G., Hayllar K.: Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 97: 439-1989
- O'Grady J., Schalm S., Williams R.: Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet*; 342: 273-1993
- O'Grady J.: Acute liver failure. *Postgrad Med J* 81:148-2005
- O'Grady J.: Modern management of acute liver failure. *Clin Liver Dis* 11:291-2007
- Pauwels A., Mostefa-Kara N., Florent C.: Emergency liver transplantation for acute liver failure. *J Hepatol* 17:124-1993
- Polson J., Lee W.: AASLD Position Paper: The management of acute liver failure. *Hepatology* 41:1179-2005
- Rifai K., Ernst T., Kretschmer U.: Prometheus: a new extracorporeal system for the treatment of liver failure. *J Hepatol* 39:984-2003
- Riordan S., Williams R.: Treatment of hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 337:473-1997
- Rolando N., Harvey F., Brahm J., Williams R.: Prospective study of bacterial infection in acute liver failure: an analysis of fifty patients. *Hepatology* 11:49-1990
- Rolando N., Gimson A., Wade J.: Prospective controlled trial of selective parenteral and enteral antimicrobial regimen in fulminant hepatic failure. *Hepatology* 17:196-1993
- Rumack B., Matthew H.: Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics* 55:871-1975
- Rumack B., Peterson R., Kock G.: Acetaminophen overdose. 662 cases with evaluation of oral acetylcysteine treatment. *Arch Intern Med* 141:380-1981
- Saas D., Shakil A.: Fulminant hepatic failure. *Gastroenterol Clin N Am* 32:1195-2003
- Saas D., Shakil A.: Fulminant hepatic failure. *Liver Transpl* 11:594-2005
- Salmerón J., Titó L., Rimola A.: Selective intestinal decontamination in the prevention of bacterial infection in patients with acute liver failure. *J Hepatol* 14: 280-1992
- Schmidt L., Stolze Larsen F.: Prognostic implications of hyperlactatemia, multiple organ failure, and systemic inflammatory response syndrome in patients with acetaminophen-induced acute liver failure. *Crit Care Med* 34:337-2006
- Silva M., Esmat E., Mirza D.: Liver transplantation in the management of fulminant hepatic failure. En Vincent J. (Edit.): 2005 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Springer, Berlin, 2005
- Steiner C., Bohm S., Reske A.: Liver replacement therapy: an effective new option. *Intern J Intensive Care*, Spring 2004
- Stolze Larsen F., Wendon J.: Brain edema in liver failure: basic physiologic principles and management. *Liver Transpl* 8:983-2002
- Tissieres P., Devictor D.: Drug treatment of encephalopathy associated with fulminant liver failure. *CNS Drugs* 11:335-1999
- Vinholt Schiodt F., Atillasoy E., Shakil A.: Etiology and prognosis for 295 patients with acute liver failure in the United States. *Gastroenterology* 112:1376 A -1997
- Vinholt Schiodt F., Lee F.: Fulminant liver disease. *Clin Liver Dis* 7:331-2003
- Villamil F., Hu K., Yu C., Oojter S., Podesta L., Makowka L.: Detection

of hepatitis C virus with polymerase chain reaction in fulminant hepatic failure. *Hepatology* 22:1379-1995

CAPÍTULO 56

Síndrome hepatorenal

DRES. JUAN URIZ, RAMÓN BATALLE Y

VICENTE ARROYO

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con cirrosis hepática y ascitis pueden desarrollar un trastorno de la función renal caracterizado por una intensa disminución del flujo sanguíneo renal (FSR) y del filtrado glomerular (FG), en ausencia de lesiones histológicas renales y de otras causas conocidas de insuficiencia renal. Esta condición clínica se denomina síndrome hepatorenal (SHR). El SHR habitualmente se produce en pacientes con cirrosis alcohólica, pero puede complicar la insuficiencia hepática fulminante, la hepatitis aguda y los tumores hepáticos.

La primera descripción del SHR se remonta al siglo XIX, cuando Frerich en Europa y Flint en EE.UU. sugirieron la asociación entre las enfermedades del hígado y las anomalías de la función renal, haciendo un hincapié especial en el carácter funcional de este trastorno y en su relación con diversas alteraciones de la circulación sistémica. Sin embargo, no se realizó una descripción detallada del SHR hasta mediados del siglo XX, cuando Hecker y Sherlock por una parte y Papper, Belsky y Bleifer por otra analizaron dos series de pacientes cirróticos afectados de insuficiencia renal. Estos autores describieron el carácter progresivo del SHR, la ausencia de anomalías histológicas en los riñones, su relación con alteraciones de la circulación sistémica (ej: hipotensión arterial) y su mal pronóstico (la mayor parte de los pacientes murieron en el primer mes de seguimiento). La naturaleza funcional del SHR se confirmó con posterioridad, al demostrar que los riñones de los pacientes afectados de SHR recobran su función normal cuando los enfermos son sometidos a un trasplante hepático o cuando estos riñones son trasplantados a otros enfermos sin enfermedad hepática. Investigaciones realizadas en los años sesenta y setenta demostraron que la insuficiencia renal en el SHR es debida a una intensa vasoconstricción de la circulación renal. Desde entonces, la mayoría de los estudios sobre la patogenia del SHR han estado orientados hacia la búsqueda de los factores vasoactivos intra o extrarrenales responsables de esta vasoconstricción renal. En la actualidad no se conoce con exactitud la fisiopatología de este trastorno. Como consecuencia de ello, existen pocos avances en el manejo y tratamiento de los pacientes con SHR.

La incidencia de SHR en pacientes con cirrosis hepática y ascitis es del 18% en el primer año y 30% al quinto año. Luego del inicio del SHR, los pacientes tienen una chance mínima de recuperación de una función renal normal y presentan un pronóstico extremadamente grave sin trasplante hepático. El 90% de los pacientes con SHR avanzado mueren dentro de las 10 semanas, la mayoría dentro del primer mes luego del

diagnóstico. La única terapéutica establecida que mejora la función renal en este síndrome es el trasplante hepático.

DEFINICIÓN

Debido a la confusión existente alrededor del concepto de SHR, el Club Internacional de Ascitis organizó en 1996 una conferencia cuyo propósito fue definir el SHR, haciendo especial hincapié en los cambios de la circulación renal y sistémica que acompañan a este trastorno (Arroyo y col., *Hepatology* 23:164-1996). El SHR se define como una entidad clínica que se presenta en pacientes con enfermedad hepática crónica y avanzado grado de insuficiencia hepatocelular e hipertensión portal, caracterizado por un deterioro de la función renal con importantes alteraciones en la circulación arterial y en la actividad de los sistemas vasoactivos endógenos. En el riñón se observa una marcada vasoconstricción con la consiguiente disminución del FG. En la circulación sistémica existe una vasodilatación arteriolar que produce una disminución de las resistencias vasculares sistémicas e hipotensión arterial. Aunque el SHR es más frecuente en pacientes con cirrosis hepática en estadio avanzado, también se puede observar en enfermos con insuficiencia hepática grave o hepatitis alcohólica.

FISIOPATOLOGÍA

Los pacientes con cirrosis hepática presentan con frecuencia una alteración de la capacidad de mantener constante el volumen extracelular, observándose en algunos de ellos la acumulación de grandes cantidades de líquido en las cavidades peritoneal y pleural y en el tejido intersticial. Todo ello se relaciona con marcadas alteraciones en la circulación sistémica y en la función renal. En la mayoría de los casos la anomalía predominante de la función renal consiste en una retención excesiva de sodio, cuya manifestación clínica es la aparición de ascitis, edema y/o derrame pleural. En etapas más avanzadas, el deterioro de la función renal es más importante y se caracteriza por una incapacidad de excretar agua libre y una intensa vasoconstricción renal. Las consecuencias clínicas de estas anomalías son el desarrollo de hiponatremia dilucional y del SHR.

La disminución del FSR caracteriza de manera constante al SHR. La existencia de una intensa vasoconstricción renal en estos pacientes ha sido demostrada con diferentes pruebas diagnósticas (arteriografía renal, ¹³³Xenon, aclaramiento de ácido para-aminohipúrico y ecografía Doppler). Los pacientes cirróticos con ascitis presentan una vasoconstricción renal progresiva, siendo el SHR la manifestación final de este espectro. Estos pacientes presentan, de manera característica, una circulación hiperdinámica con un aumento del gasto cardiaco y una disminución de la presión arterial y de las resistencias vasculares sistémicas. Estas alteraciones se producen en el contexto de una marcada activación de los sistemas vasoconstrictores endógenos, que tienden a mantener constante el volumen arterial efectivo, lo que hace suponer que el deterioro hemodinámico sería aún mayor si estos sistemas no estuvieran activados. Por tanto, el SHR se caracteriza por la presencia de una vasoconstricción renal en el contexto de una vasodilatación sistémica. A ello se asociaría, según estudios recientes, un deterioro de la función cardiaca con disminución del volumen minuto cardiaco (Ruiz del Arbol y col.).

Factores vasoconstrictores. Diversas sustancias con acción vasoconstrictora han sido implicadas en la patogenia del SHR. Es bien sabido que diversos sistemas con acción antinatriurética y vasoconstrictora, como el sistema renina-angiotensina (SRA) y el sistema nervioso simpático (SNS),

están activados en los pacientes con cirrosis y ascitis. Dichos sistemas, junto con la hormona antidiurética o vasopresina, participan en la vasoconstricción renal que caracteriza al SHR. Recientemente se ha implicado a la endotelina, un potente vasoconstrictor cuya síntesis está aumentada en pacientes con cirrosis y ascitis, en la patogenia del SHR. De hecho, la administración de un antagonista del receptor A de la endotelina produce una mejoría de la perfusión renal en pacientes con SHR. Finalmente, algunos trabajos encuentran un incremento de la producción renal de derivados eicosanoides (cisteín-leucotrienos) en pacientes con SHR, lo que sugiere que estas sustancias también podrían participar en la vasoconstricción renal.

El glomérulo renal es una estructura dinámica, invaginado por células mesangiales que pueden contraerse en respuesta a varios agonistas y por tanto reducir la superficie disponible para la filtración glomerular. Muchos estudios han demostrado que existe un aumento en la síntesis de varios mediadores vasoactivos, que además de su acción vasoconstrictora renal, también ejercen efectos sobre la estructura mesangial, disminuyendo el coeficiente de ultrafiltración capilar glomerular (K_f) y por tanto la fracción de filtración. Los factores involucrados incluyen la endotelina, los cisteinil leucotrienos, el tromboxano A y los isoprostanos F_2 .

Factores vasodilatadores. Diversos estudios realizados en pacientes cirróticos y en animales de experimentación han demostrado la existencia de sustancias de origen renal con potente acción vasodilatadora, como las prostaglandinas (PG) y el óxido nítrico (ON). Estas sustancias desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la circulación renal en pacientes con cirrosis y ascitis al evitar el desarrollo de vasoconstricción renal secundaria a la acción de los sistemas vasoconstrictores endógenos. De hecho, la administración a pacientes con cirrosis y ascitis de sustancias que inhiben la síntesis renal de prostaglandinas, como los antiinflamatorios no esteroideos, provoca una disminución marcada del FG y del FSR, remediando la patogenia del SHR. Por otra parte, se cree que el óxido nítrico podría participar en

el mantenimiento de una adecuada perfusión renal en los pacientes cirróticos con ascitis, debido a que su producción renal está aumentada en animales de experimentación con ascitis. Estudios experimentales en ratas cirróticas sugieren una interacción importante entre las PG y el óxido nítrico en el mantenimiento de la perfusión renal.

Otras sustancias involucradas en el mantenimiento de la perfusión renal en sujetos cirróticos con ascitis son los péptidos natriuréticos (factor natriurético atrial, factor natriurético cerebral y urodilatina). Así, la inhibición de los receptores A y B del péptido natriurético atrial se asocia con una intensa vasoconstricción renal en ratas cirróticas con ascitis, con una significativa reducción tanto del flujo sanguíneo renal como de la tasa de filtración glomerular.

Patogenia del SHR. Para explicar la disminución de la perfusión renal que existe en pacientes con SHR se han propuesto dos teorías. La primera de ellas relaciona el deterioro de la perfusión renal con la propia enfermedad hepática, sin considerar las alteraciones en la hemodinamia sistémica que acompañan a este trastorno. Así, la disminución de la síntesis o liberación de una sustancia hepática con acción vasodilatadora (glomerulopresina) sería responsable de la vasoconstricción renal. Actualmente no existen datos que sugieran la participación de esta sustancia en la patogénesis del SHR. Otro posible mecanismo que explicaría el papel central del hígado en la patogenia del SHR es la existencia, demostrada en animales de experimentación, de un “reflejo hepatorenal” que regularía la función renal. De hecho, la inhibición mediante anestesia de la inervación simpática renal en pacientes cirróticos con SHR produce un aumento rápido del FG.

La segunda teoría sobre la patogenia del SHR, basada en la “hipótesis de la vasodilatación arterial”, es la actualmente aceptada (Fig. 56/1). Según esta teoría, existe una desproporción entre el volumen intravascular, aumentado en pacientes cirróticos, y la resistencia vascular sistémica, muy disminuida debido a la existencia de una vasodilatación arteriolar predominantemente en el territorio esplácnico. Como consecuencia, existe una disminución del volumen

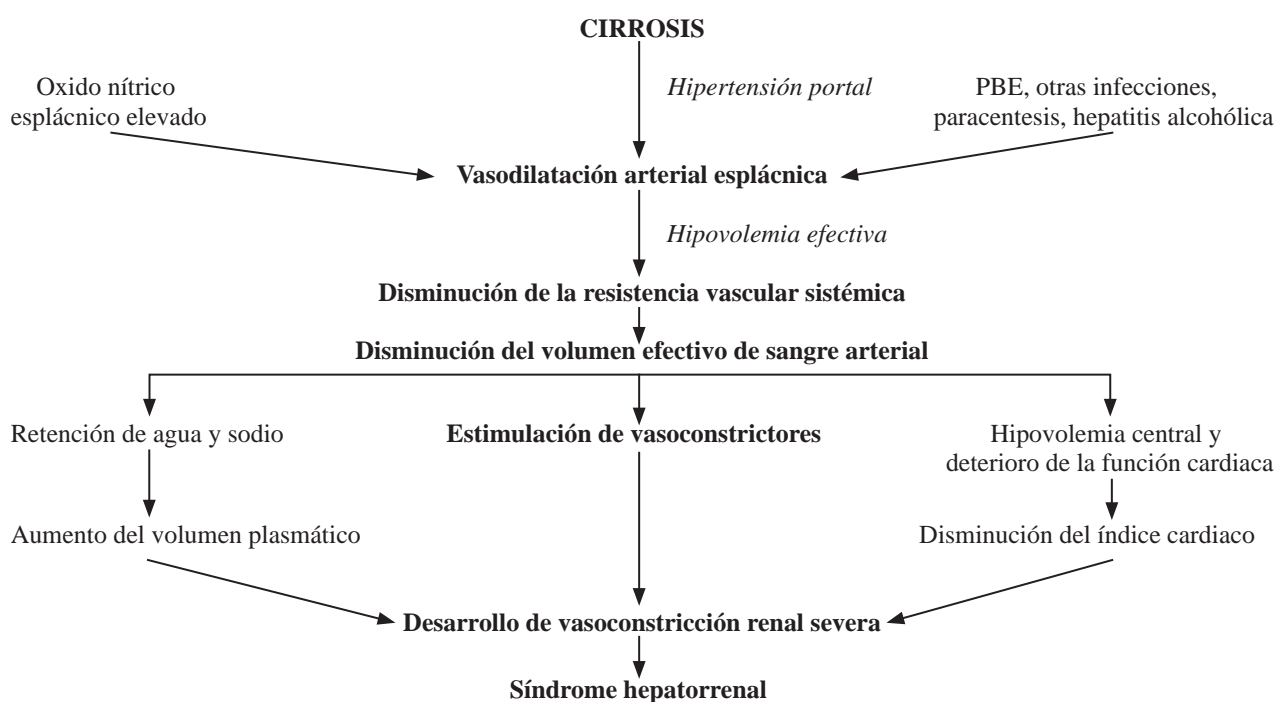


Fig. 56/1. Patogenia del síndrome hepatorenal en la cirrosis (Cárdenas A., Ginés P.).

arterial efectivo que da lugar a una activación, mediada por baroreceptores, de los sistemas vasoconstrictores endógenos, que serían a su vez los responsables del deterioro progresivo de la perfusión renal y de la vasoconstricción en otros territorios vasculares. El territorio esplácnico escapa a esta vasoconstricción, probablemente debido a una hiperproducción local de óxido nítrico.

En las fases iniciales, tras la aparición de la ascitis, la perfusión renal se mantiene a pesar de la hiperactividad de los sistemas vasoconstrictores, debido al aumento de la síntesis renal de factores vasodilatadores. En fases posteriores, la intensa activación de los sistemas vasoconstrictores extra o intrarrenales no puede ser contrarrestada por factores vasodilatadores renales y conduce a una hipoperfusión renal y al desarrollo del SHR. Varias líneas de investigación apoyan esta secuencia de eventos:

1. La administración combinada de vasoconstrictores y expansores del plasma se asocia con una supresión de la actividad aumentada de los sistemas vasoconstrictores endógenos en pacientes afectos de un SHR, lo que indica que la disminución del volumen arterial efectivo es el responsable de la activación de los mismos.

La administración de fármacos vasodilatadores empeora la circulación hiperdinámica existente en estos pacientes, favoreciendo una mayor vasoconstricción renal y una mayor retención renal de sodio y agua.

2. Los pacientes cirróticos que presentan un mayor deterioro en la hemodinamia sistémica (menor presión arterial, mayor actividad de los sistemas vasoconstrictores) y una reducción moderada del FG y FSR, presentan un mayor riesgo de desarrollar un SHR. Queda por determinar cuál es el desencadenante último que da origen al SHR: una disminución de la síntesis/actividad de los factores vasodilatadores renales, un aumento de la actividad de los vasoconstrictores renales o extrarrenales, o bien ambos.

FACTORES PRECIPITANTES

En algunos pacientes, el SHR se desarrolla en forma espontánea sin ningún evento desencadenante, mientras que en otros se produce en estrecha relación cronológica con algunos factores precipitantes que pueden producir disfunción circulatoria y subsecuente hipoperfusión renal. Los factores precipitantes más conocidos incluyen infecciones bacterianas, grandes paracentesis sin expansión plasmática concomitante, y hemorragia gastrointestinal.

Dentro de los tipos de infecciones bacterianas que ocurren en cirróticos, existe una clara relación patogénica entre el SHR y la peritonitis bacteriana espontánea, las infecciones urinarias y las infecciones del tracto gastrointestinal. Fasolato y col. comprobaron que el desarrollo de insuficiencia renal inducida por un proceso bacteriano en pacientes con cirrosis y ascitis se relaciona con el score MELD, y con la severidad y falta de resolución de la infección.

La depleción de volumen intravascular inducida por diuréticos o por otras pérdidas extrarrenales se ha considerado un factor desencadenante de SHR, pero no existen evidencias definitivas de esta relación. Contrariamente a lo sostenido hasta recientemente, los medios de contraste para procedimientos radiológicos utilizados en pacientes con cirrosis y ascitis no se han asociado con insuficiencia renal y probablemente no representen un factor de riesgo en estos pacientes.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La historia natural de los pacientes cirróticos con ascitis, en especial la probabilidad de desarrollar un SHR, ha sido

estudiada en una serie de 234 pacientes con ascitis sin insuficiencia renal previa (Ginés P, y col., *Gastroenterology* 105:229-1993). La probabilidad de desarrollar un SHR es del 18% y 39% al primer y quinto año de seguimiento, respectivamente. En este estudio se determinan también los factores predictivos de desarrollar un SHR (Tabla 56/1). Los enfermos con una importante retención renal de sodio y agua (baja excreción urinaria de sodio, descenso en la capacidad de excretar agua libre e hiponatremia), presentan un mayor riesgo de desarrollar un SHR. Asimismo, el grado de severidad de las alteraciones hemodinámicas (presión arterial baja, marcada activación de los sistemas vasoconstrictores endógenos) se asocia también con la aparición del SHR. Sin embargo, los clásicos parámetros que estiman el grado de insuficiencia hepatocelular (bilirrubina, albúmina, tiempo de protrombina, estadio de Child Pugh) no se relacionan con un mayor riesgo de desarrollar el SHR.

El hallazgo dominante del SHR es la falla renal, aunque muchos pacientes tienen otras manifestaciones tales como desordenes electrolíticos, complicaciones cardiovasculares e infecciosas, y manifestaciones relacionadas con la enfermedad hepática. Muchos de estos pacientes muestran oligoanuria progresiva. En otros pacientes, el aumento de la creatinina sérica y de la urea en la sangre son moderados, con poca tendencia a progresar en el tiempo, por lo menos en el corto término. Estas dos patentes de progresión de la insuficiencia renal definen dos tipos clínicos del SHR.

En el Tipo 1 de SHR se ha definido una velocidad de progresión en forma arbitraria como un 100% de aumento en la creatinina sérica alcanzando un valor mayor de 225 $\mu\text{mol/L}$ (2,5 mg/dL) o una reducción del 50% en el clearance de creatinina inicial a un nivel menor de 20 mL/min en dos semanas. Los pacientes que no cumplen con este criterio de progresión se admite que tienen un SHR tipo 2. Algunos pacientes con el tipo 2 eventualmente desarrollan una progresión súbita de la falla renal luego de semanas o meses de mantener una concentración estable de creatinina, pasando en este caso a la categoría de tipo 1.

En los pacientes con SHR tipo 1, el filtrado glomerular es muy bajo, comúnmente menor de 20 mL/min , y la concentración de creatinina sérica muy elevada, en general por encima de 2,5 mg/dL . Por el contrario, muchos pacientes con SHR tipo 2 tienen un filtrado glomerular mayor y un valor de creatinina sérica de alrededor de 2 mg/dL . La característica clínica predominante de los pacientes con tipo 1 es una severa falla renal, y la de los pacientes con tipo 2 es la presencia de ascitis recurrente debido a que existe una respuesta muy escasa a los diuréticos, atribuible a la combinación de un bajo filtrado glomerular y una pronunciada activación del sistema antinatriurético. Una diferencia clínica importante entre los dos tipos de SHR es que los pacientes con tipo 1 tienen un pronóstico a corto plazo muy malo, en comparación con los pacientes con tipo 2.

Ginés y col., comprobaron que la hiponatremia y la elevada actividad de renina plasmática (PRA) son predictores independientes para el desarrollo de SHR tipo 1 en pacientes cirróticos con ascitis. Los autores sugieren que es la magnitud de la vasodilatación arterial sistémica con la consecuente disminución del flujo arterial efectivo (*primer golpe*) la que produce un aumento en la PRA que es importante en la patogénesis del SHR tipo 1. Por su parte, el SHR frecuentemente se desarrolla como consecuencia de un evento precipitante (*el segundo golpe*) que exagera la hipovolemia efectiva. Tal evento puede incluir el uso exagerado de diuréticos, una paracentesis de gran volumen, o el desarrollo de una

Tabla 56/1. Parámetros asociados con un mayor riesgo de desarrollo de síndrome hepatorenal en pacientes cirróticos con ascitis (Reproducido con el permiso de P. Ginès y col.).

Episodios previos de ascitis
Ausencia de hepatomegalia
Pobre estado nutricional
Moderado descenso del filtrado glomerular ^a
Incremento moderado del BUN ^a
Incremento moderado de la creatinina sérica ^a
Sodio sérico bajo
Potasio en suero elevado
Disminuida excreción urinaria de sodio
Osmolalidad plasmática baja
Osmolalidad urinaria baja
Actividad renina plasmática elevada
Presión arterial baja
Disminuida excreción de agua libre tras la sobrecarga acuosa
Niveles plasmáticos de norepinefrina elevados
Presencia de várices esofágicas

Todas las medidas fueron obtenidas después de un mínimo de 5 días con dieta baja en sal (50 mEq de sodio/24h) y sin diuréticos.

^aTodos los pacientes incluidos en el estudio tenían un filtrado glomerular mayor de 50 mL/min y un BUN y una creatinina inferiores a 30 mg/dl y 1,5 mg/dl, respectivamente.

peritonitis bacteriana espontánea en pacientes con ascitis así como en pacientes con sangrado gastrointestinal. A pesar de ello, se debe tener en cuenta que el 24% de los pacientes con SHR tipo 1 desarrollan insuficiencia renal sin ningún factor precipitante previo, lo que sugiere que otros factores no conocidos pueden estar involucrados en la patogénesis del este síndrome.

Además de insuficiencia renal, los pacientes con SHR tienen retención de sodio con manifestaciones de sobrecarga de agua y sal. En muchos, la retención de sodio está presente y es pronunciada antes del desarrollo del SHR, pero la excreción renal de sodio puede deteriorarse aún más cuando se desarrolla la insuficiencia renal. La hiponatremia está siempre presente en el SHR, de modo que si la concentración de sodio sérico en un paciente con cirrosis e insuficiencia renal es normal, se debe investigar otra causa de fallo renal. La hiperkalemia también es frecuente pero moderada en la mayoría de los casos. La concentración de potasio debe ser determinada en forma frecuente y la hiperkalemia tratada en forma agresiva, para evitar complicaciones cardíacas. Es infrecuente la presencia de acidosis metabólica severa en el SHR, excepto en pacientes que presentan infecciones graves.

La función cardiovascular está severamente afectada en pacientes con SHR. La resistencia vascular sistémica total está muy reducida, y la presión arterial es baja en la mayoría de los casos a pesar de la pronunciada activación de los mecanismos vasoconstrictores mayores, tales como el sistema renina-angiotensina y el sistema nervioso simpático. El volumen minuto cardíaco está aumentado en la mayoría de los pacientes, mientras que la presión arterial es baja pero estable. Recientemente se han descrito un número creciente de pacientes que presentan un descenso del volumen minuto cardíaco a medida que la enfermedad progresa, dando sustento al concepto de la presencia de una "cardiomiopatía cirrótica". El edema pulmonar, que es una complicación común y severa en la insuficiencia renal aguda en ausencia de enfermedad hepática, es muy raro en pacientes con SHR, excepto que

se realice una agresiva expansión plasmática.

Las infecciones son una complicación común del SHR, especialmente sepsis, peritonitis bacteriana espontánea y neumonía. Constituyen una causa mayor de muerte.

Muchos pacientes con SHR tienen signos y síntomas de enfermedad hepática avanzada e hipertensión portal, en particular ictericia, coagulopatía, malnutrición y encefalopatía hepática. La presencia de ascitis es universal en los pacientes con SHR. La ausencia de ascitis en un paciente hepatopata con falla renal debe plantear otros diagnósticos, en particular una falla prerrenal debida a depleción de volumen por excesiva diuresis.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de SHR se ha basado, durante muchos años, en la demostración de un descenso del FG en ausencia de otras causas potenciales de insuficiencia renal. El Club Internacional de Ascitis ha propuesto una serie de criterios para el diagnóstico de SHR (Tabla 56/2).

El primer requerimiento para el diagnóstico de un SHR es la demostración de la existencia de una disminución del FG. La determinación de la creatinina sérica es un parámetro bastante específico pero poco sensible para valorar el FG en pacientes cirróticos con ascitis. La disminución de la síntesis hepática de creatina, el precursor de la creatinina; la malnutrición y la reducción de la masa muscular; y el aumento de la secreción tubular renal de creatinina producen valores falsamente bajos de creatinina sérica, con poca correlación con el FG. En adición, la creatinina sérica puede ser subestimada por ciertos analizadores debido a la interferencia con la bilirrubina. Asimismo, el BUN tampoco es un parámetro totalmente fiable en la determinación del FG. Sus niveles pueden estar más bajos de lo esperado debido a una disminución de la síntesis hepática de urea o por la ingesta de una dieta pobre en proteínas. Por otra parte, el BUN puede estar aumentado por razones diferentes al descenso del FG como la presencia de una hemorragia digestiva. Por último, el cálculo

Tabla 56/2. Criterios diagnósticos de síndrome hepatorenal propuestos por el Club Internacional de Ascitis (Reproducido con permiso de Arroyo V. y col.).

Criterios mayores

1. Filtrado glomerular disminuido, indicado por una creatinina mayor de 1,5 mg/dl y/o un aclaramiento de creatinina de 24 horas menor de 40 mL/min
2. Ausencia de shock; infección bacteriana activa; tratamiento actual o reciente con drogas nefrotóxicas; ausencia de pérdidas gastrointestinales de fluidos (vómitos repetidos o diarrea intensa) o pérdidas renales de fluidos (pérdida de peso mayor de 500 g/día por varios días en pacientes con ascitis sin edemas periféricos o 1.000 g/día en pacientes con edemas periféricos)
3. Ausencia de mejoría sustancial de la función renal (creatinina menor o igual a 1,5 mg/dl, aclaramiento de creatinina de 24 horas mayor o igual a 40 ml/min) tras la suspensión de diuréticos y la expansión plasmática con 1,5 litros de suero salino isotónico
4. Proteinuria inferior a 500 mg/día y ausencia de evidencia ecográfica de uropatía obstructiva o enfermedad renal parenquimatosa

Criterios adicionales (no indispensables pero apoyan el diagnóstico)

1. Volumen urinario menor de 500 ml/24 h
 2. Sodio urinario menor de 10 mEq/L
 3. Osmolalidad urinaria mayor que la osmolalidad plasmática
 4. Menos de 50 hematies por campo en el sedimento urinario
 5. Concentración sérica de sodio menor de 130 mEq/L
-

del aclaramiento de creatinina puede sobreestimar el grado de deterioro del FG en los pacientes cirróticos con ascitis y requiere una recogida estricta de la orina de 24 horas. Los valores límite elegidos por el Club Internacional de Ascitis para definir el SHR son una creatinina sérica mayor de 133 $\mu\text{mol/L}$ (1,5 mg/dL) y un aclaramiento de creatinina de 24 horas menor de 40 mL/min.

En pacientes con concentración de creatinina sérica elevada que se encuentran recibiendo diuréticos, la creatinina debe ser medida luego de la suspensión de los diuréticos, puesto que el empleo de estas drogas puede asociarse con un aumento moderado y reversible en la concentración de creatinina sérica.

Investigaciones recientes han demostrado que el índice de resistencia renal medido por Eco Doppler es más sensible que la creatinina sérica para la determinación del FG en pacientes cirróticos con ascitis. La determinación de este parámetro podría ser útil en el diagnóstico del SHR.

El segundo paso para el diagnóstico de SHR es descartar otras causas de insuficiencia renal frecuentes en pacientes cirróticos (insuficiencia renal prerenal secundaria a una depleción del volumen intravascular, infecciones, uso de drogas nefrotóxicas, necrosis tubular aguda, glomerulonefritis, etcétera). Para descartar una disminución del volumen intravascular como causante del fallo renal, se debe estudiar la función renal de los pacientes después de expandir el plasma con 1,5 litros de suero salino y tras suspender previamente la toma de diuréticos. La existencia de shock excluye en un principio la posibilidad de un SHR, debido a que estos enfermos desarrollan con frecuencia una necrosis tubular aguda. Por otra parte, algunos pacientes con infecciones bacterianas, especialmente con peritonitis bacteriana espontánea, pueden desarrollar una insuficiencia renal reversible, por lo que el diagnóstico de SHR en estos enfermos sólo puede realizarse tras haberse resuelto la infección. Finalmente, la existencia de una proteinuria mayor de 500 mg/día o de anomalías en la ecografía renal (signos de enfermedad parenquimatosa o de uropatía obstructiva) excluye el diagnóstico de SHR. En estos casos la realización de una biopsia renal puede ser de utilidad en la identificación de la enfermedad orgánica renal subyacente.

Los pacientes cirróticos presentan un riesgo elevado de desarrollar insuficiencia renal durante el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos o aminoglucósidos. Por lo tanto, el tratamiento con estas drogas en los días o semanas que preceden al desarrollo de insuficiencia renal siempre debe ser descartado. También se puede producir insuficiencia renal luego de la administración de agentes de contraste radiológico.

Como el SHR es una forma de insuficiencia renal funcional, las características de la orina son similares a la de los pacientes con insuficiencia renal prerenal: 1) orina relativamente hiperosmolar con respecto al plasma, 2) una relación creatinina urinaria/creatinina plasmática elevada (habitualmente >30), y 3) concentración urinaria de sodio muy baja (<10 mEq/L) y excreción fraccional de sodio $<1\%$ aun en presencia de diuréticos. La excreción baja de sodio en la orina no es específica del SHR, puesto que la glomerulonefritis aguda, la nefropatía por contraste y la insuficiencia renal mioglobinúrica también pueden ser acompañadas de un sodio urinario bajo. Aunque una reducción de la concentración de sodio en la orina es considerada como patognomónica del SHR, el síndrome se puede asociar con un elevado sodio urinario. Se deben medir tanto el sodio como el cloruro en la orina, puesto que el primero puede

estar aumentado con la excreción urinaria de aniones no reabsorbibles (derivados penicilínicos, cuerpos cetónicos) o con la excreción de bicarbonato.

No existe información publicada sobre la frecuencia comparativa de diferentes causas de insuficiencia renal en pacientes con cirrosis. En un estudio prospectivo de insuficiencia renal en pacientes con cirrosis llevado a cabo en la unidad de los autores, que incluyó 142 episodios de fallo renal diagnosticados en un año, la frecuencia de las diferentes causas de insuficiencia renal fue: 32% insuficiencia renal inducida por infecciones; 24% enfermedad renal parenquimatosa; 22% fallo prerenal; 11% necrosis tubular aguda; 8% SHR, y 3% insuficiencia renal nefrotóxica.

Durante la 59ª Reunión de la *American Association for the Study of Liver Diseases*, un grupo de estudio sobre el Síndrome hepatorenal estableció recomendaciones para una nueva definición, criterios diagnósticos y pautas terapéuticas actualizadas (Salerno F. y col). Con respecto a los criterios diagnósticos, las principales diferencias entre estos y los establecidos con anterioridad son:

- El *clearance* de creatinina ha sido excluido por que es más complicado en la práctica que el uso de la creatinemia y no aumenta la precisión del cálculo de la función renal en los pacientes cirróticos;
- En la actualidad, se considera SHR a la insuficiencia renal en presencia de infección bacteriana pero en ausencia de shock séptico. Esto significa que el tratamiento del síndrome debe iniciarse sin esperar a la recuperación completa de la infección.
- La expansión del volumen plasmático para resolver la hipovolemia debe realizarse con albúmina mas que con solución salina.
- Se han eliminado los criterios diagnósticos menores por no ser esenciales.

PRONÓSTICO

De todas las complicaciones de la cirrosis, el SHR es el de peor pronóstico, La expectativa de vida es muy baja, y la recuperación espontánea es rara. El determinante principal de la sobrevida es el tipo de SHR. En el tipo 1, la sobrevida en el hospital es menos del 10%, con una mortalidad del 80% a las dos semanas. En contraste, los pacientes con tipo 2 tienen una sobrevida mucho más larga, de alrededor de seis meses (Fig. 56/2).

El segundo determinante de la sobrevida en los pacientes cirróticos es la severidad de la enfermedad hepática. La ma-

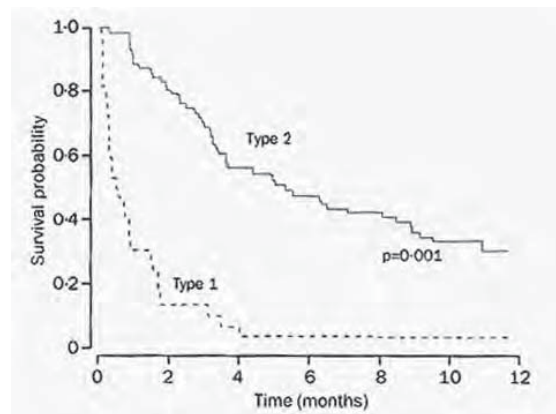


Fig. 56/2. Sobrevida de pacientes con cirrosis luego del diagnóstico del SHR tipo 1 o 2.

oría de los pacientes con SHR tipo 1 tienen un Model for End Stage Liver Disease (MELD) (Ver Capítulo 53) de 20 o más y un escore de Child-Pugh de 12 o más. El SHR tipo 2 tiene un curso más prolongado, y aquellos con un escore MELD de 20 o más tienen un pronóstico peor que aquellos que tienen un MELD menor de 20. Estudios recientes han sugerido que la falla renal es un determinante importante de la evolución, puesto que pacientes en los que la función renal mejora sobreviven más que aquellos sin tal mejoría.

PREVENCIÓN

En el tratamiento del SHR se han utilizado diferentes modalidades terapéuticas, todas ellas con escasa o nula eficacia. La ausencia de estudios controlados hace que la aplicación de las mismas sea controvertida. Es por ello aconsejable identificar a los pacientes cirróticos con mayor riesgo de desarrollar SRH, con el fin de intentar prevenir el desarrollo de esta grave complicación. Hasta recientemente no se disponía de ningún método efectivo para prevenir el SHR. Sin embargo, dos estudios recientes han demostrado que el síndrome puede ser prevenido en forma efectiva en dos condiciones clínicas específicas, la peritonitis bacteriana espontánea y la hepatitis alcohólica. En la peritonitis bacteriana espontánea, Sort y col. comprobaron que la administración intravenosa de albúmina (1,5 g/kg en el momento del diagnóstico de la infección y luego 1 g/kg durante 48 horas) conjuntamente con antibióticos disminuye significativamente el riesgo de SHR comparado con el tratamiento estándar con antibióticos exclusivamente (10% en el grupo de la albúmina vs 33% en el grupo sin albúmina). La mortalidad también disminuye en el grupo tratado con albúmina. El efecto beneficioso de la albúmina probablemente se relacione con su capacidad de prevenir la hipovolemia relativa y la subsecuente activación del sistema de vasoconstrictores durante la infección. Otro mecanismo propuesto ha sido el de agente capaz de unirse a citoquinas cardiopresoras, TNF α y óxido nítrico, modificando de este modo la relación vasoconstrictores-vasodilatadores a favor de los primeros.

En pacientes con hepatitis alcohólica, la administración de pentoxifilina (400 mg tres veces por día) disminuye la incidencia de SHR y la mortalidad (8% y 24% respectivamente). El efecto beneficioso de la pentoxifilina probablemente esté relacionado con su capacidad de inhibir la producción de factor de necrosis tumoral.

La relación existente entre la prevención del SHR y la mejoría de la sobrevida apoya el concepto que la presencia de insuficiencia renal afecta en forma desfavorable la sobrevida en los pacientes con enfermedad hepática avanzada.

TRATAMIENTO

Manejo del SHR Tipo 1

Los pacientes con sospecha de SHR tipo 1 deben ser manejados internados, para llevar a cabo las investigaciones diagnósticas y el tratamiento. Los signos vitales, el volumen minuto urinario y la bioquímica sanguínea deben ser estrechamente monitorizados. Debido a que la mayoría de los pacientes presentan hiponatremia dilucional, el ingreso total de fluidos debe ser restringido para evitar un balance positivo, que puede conducir a una mayor reducción en la concentración de sodio sérico. En la mayoría de los casos, el ingreso fluido total debe estar alrededor de los 1.000 ml diarios. Los diuréticos ahorradores de potasio deben ser eliminados debido al riesgo de inducir hiperkalemia severa. Es probable también que la administración profiláctica de

antibióticos en pacientes con alto riesgo para desarrollar peritonitis bacteriana espontánea reduzca el desarrollo de SHR asociado a esta complicación. No es claro si es útil realizar una paracentesis terapéutica en pacientes con ascitis grado 3 (tensa) y SHR tipo 1, aunque es razonable realizar una evacuación de alrededor de cinco litros en asociación con una infusión de albúmina, debido a que ello provee confort al paciente.

El tratamiento de elección para los pacientes con cirrosis y SHR tipo I que son candidatos para el procedimiento es el trasplante de hígado, debido a que permite curar la enfermedad hepática y la asociada falla renal funcional. El problema principal en el empleo del trasplante de hígado para el SHR tipo 1 es que la mayoría de los pacientes mueren antes de que el trasplante sea posible, debido a la corta expectativa de vida y la larga lista de espera en la mayoría de los centros de trasplante. Los pacientes trasplantados por SHR presentan un mayor número de complicaciones postoperatorias, una mayor estadía en las unidades de cuidados intensivos y una mayor mortalidad que los pacientes cirróticos trasplantados por otras causas. La evolución de los pacientes trasplantados por SHR ha sido estudiada por Gonwa y col. Estos pacientes pueden presentar un deterioro de la función renal en fases precoces tras el trasplante hepático, por lo que un tercio de ellos necesitan ser tratados con hemodiálisis. El tratamiento con ciclosporina puede contribuir a este deterioro postoperatorio de la función renal, por lo que actualmente no se recomienda el uso de este inmunosupresor hasta que la función renal quede reestablecida. Posteriormente, se observa una lenta mejoría del FG hasta alcanzar una media de 30-40 mL/min a las seis semanas del trasplante. Un reducido porcentaje de estos pacientes (entre un 1% y 7%) evolucionan hacia una enfermedad renal orgánica, requiriendo diálisis a largo plazo. A pesar de esta elevada morbimortalidad, la supervivencia de los pacientes trasplantados por SHR es buena: 60% a los tres años, cifra ligeramente inferior al de los enfermos trasplantados por otras causas.

La única terapéutica médica efectiva disponible para el manejo del SHR es la administración de vasoconstrictores. Estas drogas mejoran la función circulatoria produciendo vasoconstricción del lecho arterial esplácnico extremadamente dilatado, lo que subsecuentemente suprime la actividad de los sistemas vasoconstrictores endógenos y producen un aumento en la perfusión renal. Se utilizan dos tipos de drogas para este fin: los análogos de la vasopresina (ornipresina y terlipresina) y los agonistas α adrenérgicos (norepinefrina y midodrina), que actúan sobre los receptores V1 de la vasopresina y los receptores α_1 adrenérgicos, respectivamente, presentes en las células musculares lisas vasculares. En muchos estudios estas drogas se administraron en combinación con albúmina intravenosa para mejorar la eficacia. La terlipresina es el vasoconstrictor que ha sido utilizado más frecuentemente en el SHR. La administración de esta droga (0,5-2,0 mg cada 4 a 6 horas IV) se asocia con una respuesta renal completa en el 50 al 75% de los pacientes. La recurrencia del SHR luego de la suspensión del tratamiento en los respondedores es infrecuente, y un nuevo tratamiento es efectivo en la mayoría de los casos. Los respondedores tienen mejor sobrevida que los no respondedores, lo que sugiere un efecto de la droga sobre la sobrevida. En un estudio randomizado de Chawla y col., la administración de terlipresina en dosis de 0,5 mg cada cuatro horas, más albúmina en una dosis de 1 g/kg el primer día y 20-40 g/día en los días siguientes, se asoció con una marcada reducción en la creatinina sérica, con sobrevida y reversión del síndrome hepatorenal en cinco de 12 pacien-

tes tratados. El tiempo estimado de tratamiento no debe ser inferior a siete días. La falta de respuesta a la terlipresina es un buen examen para diferenciar la insuficiencia renal funcional de la insuficiencia renal orgánica.

Los agonistas α adrenérgicos son una alternativa atractiva a la terlipresina debido a que son menos costosos y aparentemente tan efectivos como la terlipresina. Los regímenes recomendados son norepinefrina (0,5-3,0 mg/h intravenoso) o midodrine (2,5-37,5 mg/día por vía oral) en combinación con octreótido (25-600 μ g SC por día). Sin embargo, la información respecto a su eficacia en el SHR tipo 1 es muy limitada. En algunos pacientes fue necesario suspender este tipo de medicación por la aparición de complicaciones isquémicas.

Se han descrito casos aislados de mejoría del SHR tras la realización de un *shunt* portocava. Sin embargo, la alta morbimortalidad de esta técnica quirúrgica en pacientes con insuficiencia hepática avanzada ha hecho que los *shunts* portosistémicos término-terminal o término-lateral no se utilicen habitualmente en el tratamiento del SHR.

La derivación percutánea portosistémica intrahepática (DPPI) es una modalidad de *shunt* portosistémico no quirúrgico introducido recientemente para el tratamiento de las complicaciones de la hipertensión portal. Esta modalidad terapéutica, que consiste en la introducción por vía transyugular de una prótesis expandible que comunica la vena hepática con la vena porta, reduce la presión portal en pacientes cirróticos y se acompaña de una escasa morbimortalidad. Sus complicaciones más frecuentes son la aparición de encefalopatía hepática y la obstrucción recidivante del *shunt*. La DPPI se utiliza en el tratamiento de la hemorragia por várices esofagogástricas, especialmente si existe un fracaso previo con el tratamiento médico convencional. Actualmente se está valorando su utilización en el control de la ascitis refractaria. Existe poca información sobre el uso de la DPPI en el tratamiento del SHR. La mayor parte de los estudios, que incluyen un reducido número de enfermos, observan una mejoría de la función renal tras su colocación. No existen estudios que comparen la DPPI con el empleo de vasoconstrictores en el SHR tipo 1. En la medida en que no se realicen estos estudios, los vasoconstrictores parecen ser el tratamiento de elección en esta patología, debido a su aparente similar eficacia, amplia disponibilidad y menor costo que la DPPI. En caso de repetirse el SHR, y si se ha comprobado una buena respuesta al tratamiento con vasoconstrictores, puede anticiparse que el empleo de la DPPI será efectivo.

La hemodiálisis y la diálisis peritoneal son dos modalidades terapéuticas que han sido utilizadas en el tratamiento del SHR. Los escasos estudios no controlados existentes sugieren que ambas técnicas son poco eficaces, debido especialmente a la elevada morbimortalidad que conllevan (hipotensión arterial, coagulopatía, hemorragia gastrointestinal, etcétera). Aún así, algunos centros utilizan la hemodiálisis como medida de soporte en los enfermos con SHR en espera de un trasplante hepático. Las técnicas de reemplazo renal continuo se consideran las preferidas en los escasos pacientes en los cuales puede ser de utilidad el empleo de una metodología de depuración extracorpórea.

Un estudio prospectivo randomizado muy pequeño que evaluó el impacto de la diálisis contra un dializado enriquecido en albúmina a fin de remover compuestos y toxinas unidos a albúmina, tales como bilirrubina, ácidos biliares, indoles y fenoles, en adición a las moléculas pequeñas tales como el NH_4 , confirmó que todos los pacientes en el grupo control estaban muertos al día 7, mientras que dos de ocho

pacientes sujetos a terapia de soporte con MARS (*molecular absorbent recirculation system*) sobrevivieron al periodo de observación de 30 días.

Manejo del SHR Tipo 2

A diferencia de los pacientes con SHR tipo 1, los portadores del tipo 2 pueden ser manejados sin internación, excepto que desarrollen otras complicaciones de la cirrosis que necesiten una admisión al hospital. El hallazgo clínico más común en estos pacientes es la ascitis refractaria. Sólo se deben administrar diuréticos si estos son capaces de producir una significativa natriuresis (excreción de sodio urinario de más de 30 mmoles diarios). En estos pacientes es necesario tener una gran precaución con la administración de espirolactona por el riesgo de hiperkalemia. La restricción del sodio en la dieta es importante para disminuir la formación de ascitis, puesto que la excreción de sodio está severamente disminuida y muchos pacientes responden escasa o nulamente a todos los diuréticos. La paracentesis repetida con administración de albúmina probablemente sea el método de elección para el tratamiento de los episodios de ascitis de gran volumen en estos pacientes. Si se presenta hiponatremia dilucional, el ingreso total de fluidos debe restringirse a alrededor de 1.000 mL/día. Actualmente se están realizando estudios para evaluar la acción de los diuréticos acuaréticos en esta población.

En contraste con los estudios que demuestran una mejoría permanente en el SHR tipo 1 con el empleo de terlipresina, los pacientes con SHR tipo 2 habitualmente recurren uno a tres días después de la discontinuación de la terapéutica con esta droga. El SHR tipo 2 habitualmente no presenta un evento precipitante, sino que se caracteriza por el deterioro progresivo de la función renal en relación directa con el grado de hipertensión portal. En este contexto de disfunción renal crónica, los mecanismos vasoactivos están activados en forma continua en respuesta a la hipertensión portal, de modo que la inhibición por la terlipresina sólo es temporaria y la actividad vasopresora se reanuda prontamente luego de la discontinuación de la droga.

El trasplante hepático es el tratamiento de elección para los pacientes adecuados. La corta supervivencia de los pacientes con SHR tipo 2 (media de seis meses) debe ser tenida en cuenta cuando estos pacientes son evaluados para trasplante hepático. Si el trasplante se demora, se puede considerar el empleo de vasoconstrictores o una DPPI.

BIBLIOGRAFÍA

- Alessandria C., Veno W., Marzano A.: Renal failure in cirrhotic patients: role of terlipressin in clinical approach to hepatorenal syndrome type 2. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 14:1363-2002
- Alessandria C., Ozdogan O., Guevara M.: MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: relevance to liver transplantation. *Hepatology* 41:1282-2005
- Angeli P.: Hepatorenal syndrome. En Vincent J. (Edit.) 2006 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Springer, Berlin, 2006
- Arroyo V., Guevara M., Gines P.: Hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathogenesis and treatment. *Gastroenterology* 122:1658-2002
- Bauer M., Winning J., Kortgen A.: Liver failure. *Curr Opin Anaesthesiol* 18:111-2005
- Berry P., Wendon J.: The management of severe alcoholic liver disease and variceal bleeding in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 12:171-2006
- Briglia A., Anani F.: Hepatorenal syndrome: definition, pathophysiology and intervention. *Crit Care Clin* 18:345-2002
- Cardenas A., Gines P.: Pathogenesis and treatment of fluid and electrolyte imbalance in cirrhosis. *Sem Nephrol* 21:308-2001

- Cardenas A., Gines P., Uriz J.: Renal failure after upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors, and short term prognosis. *Hepatology* 34:671-2001
- Cardenas A., Gines P.: Hepatorenal syndrome. *Clin Liver Dis* 10:371-2006
- Chawla A., Garg R., Gupta R.: Beneficial effects of terlipressin in hepatorenal syndrome: a prospective, randomized placebo controlled clinical trial. *J Gastroenterol Hepatol* 18:152-2003
- Dagher L., Moore K.: The hepatorenal syndrome. *Gut* 49:729-2001
- Davis C., Gonwa T., Wilkinson A.: Pathophysiology of renal disease associated with liver disorders: implications for liver transplantation. Part I. *Liver Transplant* 8:91-2002
- Duvoux C., Zanthenas D., Hezode C.: Effects of noradrenalin and albumin in patients with type 1 hepatorenal syndrome: a pilot study. *Hepatology* 36:374-2002
- Eckardt K.: Renal failure in liver disease. *Intensive Care Med* 25:5-1999
- Fasolato S., Angeli P., Dallagnese L.: Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: epidemiology and clinical features. *Hepatology* 45:223-2007
- García Tsao G.: Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 120:726-2001
- Gines P., Guevara M., Arroyo V.: Hepatorenal syndrome. *Lancet* 362:1819-2003
- Gines P., Cardenas A., Arroyo V.: Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med* 350:1646-2004
- Grange J., Amiot X.: Nitric oxide and renal function in cirrhotic patients with ascites: from physiopathology to practice. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 16:567-2004
- Guevara M., Gines P.: A multifaceted approach to renal failure in cirrhosis. En Arroyo V., Navasa M., Forns X. (Edit.): Update in treatment of liver disease. *Ars Médica*, Barcelona 2005
- Mai M., Gonwa T.: Renal dysfunction and orthotopic liver transplantation: management strategies and indications for combined liver and kidney transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 9:116-2004
- Mitzner S., Stange J., Klammt S.: Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis, MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transpl* 6:277-2000
- Moore K.: Endothelin and vascular function in liver disease. *Gut* 53:159-2004
- Moreau R., Durand F., Poynard T.: Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology* 122:923-2002
- Ortega R., Gines P., Uriz J.: Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology* 36:941-2002
- Ruiz del Arbol L., Urman J., Fernandez J.: Systemic, renal and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 38:1210-2003
- Ruiz del Arbol L., Monescillo A., Arocena C.: Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 42:439-2005
- Salerno F., Gerbes A., Gines P.: Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 56:1310-2007
- Sandhu B., Sanyal A.: Management of ascites in cirrhosis. *Clin Liver Dis* 9:715-2005
- Saner F., Fruhauf N., Schaffers R.: Terlipressin plus hydroxyethyl starch infusion: an effective treatment for hepatorenal syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 15:925-2003
- Senzolo M., Cholangitas E., Tibballs J.: Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of ascites and hepatorenal syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 18:1143-2006
- Wong F., Blendis L.: New challenge of hepatorenal syndrome: prevention and treatment. *Hepatology* 34:1242-2001
- Wong F., Pantea L., Sniderman K.: Midodrine, octreotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology* 40:55-2004

CAPÍTULO 57

Patología hepática crítica

DR. CARLOS LOVESIO

Se ha comprobado que hasta el 60% de los pacientes críticos pueden presentar alteraciones de la función hepática. Sólo una minoría presenta una enfermedad hepática primaria como causa de tales alteraciones, siendo las causas más comunes la repercusión hepática de la enfermedad de base, los efectos de las medidas implementadas en la unidad para revertir el trastorno fisiológico primordial, y los efectos indeseables de las drogas o asociaciones de drogas utilizadas. En otras ocasiones, la enfermedad hepática produce repercusiones sistémicas que afectan la evolución y el pronóstico de la enfermedad de base.

Recientemente, Kramer y col., en un excelente estudio austríaco, evaluaron la incidencia y pronóstico de la disfunción hepática temprana en los pacientes críticos. En un periodo de cuatro años, evaluaron un total de 38.036 pacientes adultos admitidos en forma consecutiva a treinta y dos unidades de terapia intensiva en dicho país. En este voluminoso estudio, comprobaron que en el 11% de los pacientes críticos se demuestra una disfunción hepática temprana, definida por un aumento de la bilirrubina por encima de 2 mg/dL dentro de las 48 horas del ingreso. Este aumento se asocia en forma directa con un aumento significativo de la mortalidad, constituyéndose en un factor discriminativo de la misma más potente aún que el score APACHE II. En conclusión, la disfunción hepática temprana debe ser reconocida como un factor pronóstico independiente mayor en pacientes críticos.

En el presente capítulo se analizarán situaciones particulares que por su frecuencia deben ser adecuadamente reconocidas y tratadas por los médicos intensivistas, incluyendo la respuesta hepática a la sepsis, la hepatitis alcohólica aguda, el síndrome hepatopulmonar, la hipertensión pulmonar en las enfermedades hepáticas, la hepatitis isquémica y la enfermedad veno-oclusiva hepática.

EL HÍGADO EN EL PACIENTE SÉPTICO

Introducción

El hígado desempeña un rol clave durante los procesos sépticos. "Está involucrado como actor y como víctima" (Dhainaut y col.). Dos hechos fundamentales justifican el rol doble del hígado: el primero es la importancia del aporte sanguíneo al órgano, que representa alrededor del 25% del total del volumen minuto cardíaco. De particular interés es el flujo portal, que recoge la sangre de todo el lecho esplacno-mesentérico, una región especialmente sujeta a cambios vasomotores y receptora de la traslocación bacteriana durante la sepsis. El segundo es la heterogeneidad celular del hígado, que contiene la mayor parte de los macrófagos del organismo (células de Kupffer) capaces de eliminar las endotoxinas y bacterias que pueden estimular la respuesta inflamatoria sistémica. Los hepatocitos, por su parte, sintetizan las proteínas de fase aguda y las enzimas requeridas para modular la respuesta inflamatoria. Adicionalmente, durante la traslocación bacteriana desde el intestino, el hí-

gado limita el acceso de sustancias proinflamatorias hacia la circulación sistémica.

Como actor, el hígado es el órgano fundamental para la eliminación bacteriana, inactivación de productos bacterianos, y eliminación y producción de mediadores inflamatorios. Los hepatocitos, que exhiben receptores para múltiples mediadores (Ej. Factor de necrosis tumoral, interleuquina 1 y 6), modifican sus vías metabólicas hacia la captación de aminoácidos y gluconeogénesis, así como al incremento de la síntesis y liberación de factores de la coagulación, factores de complemento y enzimas antiproteolíticas (proteínas de fase aguda). Por distintos mecanismos, las proteínas de fase aguda contribuyen al estado procoagulante y a la inhibición de la fibrinólisis observado en la sepsis.

Como víctima, el hígado puede ser lesionado y ver alteradas sus funciones. La disfunción hepática puede ser la consecuencia de una alteración primaria que ocurre en las primeras horas que siguen a la lesión inicial. Esto está relacionado con el shock y la hipoperfusión del órgano, produciendo distintas alteraciones funcionales, incluyendo trastornos de coagulación. Esta disfunción hepática temprana se puede revertir con un tratamiento de soporte adecuado. La disfunción hepática también puede presentarse como una alteración secundaria silente, y en ocasiones imperceptible, que se caracteriza por la incapacidad de controlar bacterias, endotoxinas y mediadores inflamatorios, que pasan a la circulación. Esta disfunción secundaria puede promover y o agravar la disfunción orgánica múltiple, como consecuencia del fallo del eje intestino-hígado.

Alteraciones de la función hepática inducidas por la sepsis

Las alteraciones de la función hepática inducidas por la sepsis involucran a varios tipos celulares y sus respectivas interacciones, así como a varios mediadores secretorios en forma local o sistémica. Tres tipos principales de células contribuyen a la respuesta hepática en la sepsis: las células de Kupffer, los hepatocitos y las células endoteliales sinusoidales. En adición, los neutrófilos activados, que son reclutados en el hígado y producen enzimas potencialmente destructivas, pueden producir lesión hepática directa.

Células de Kupffer. Las células de Kupffer constituyen el 70% de los macrófagos totales del organismo. Estas células se presume que constituyen la defensa primaria contra la bacteriemia y endotoxemia de origen portal. Previenen que las bacterias y endotoxinas accedan a la circulación sistémica a través de su remoción de la sangre venosa portal. Una vez activadas, las células de Kupffer producen citoquinas que a su vez regulan las funciones de las células hepáticas y endoteliales a través de una interacción paracrina, o bien se liberan a la circulación sistémica. Por otra parte, las células de Kupffer son potentes eliminadores de mediadores inflamatorios, productos tóxicos y citoquinas sistémicos y derivados del intestino, y de este modo, desempeñan un rol principal en la limitación de la magnitud de la respuesta inflamatoria sistémica.

La disfunción hepática puede promover el pasaje a la circulación de bacterias y endotoxinas, pero no es simple demostrar que este mecanismo esté involucrado en la patogénesis de la respuesta inflamatoria sistémica y de la falla orgánica múltiple.

Las células de Kupffer comparten con otros macrófagos la capacidad de iniciar y regular las respuestas inmunes y de producir y liberar mediadores inmunomoduladores. Luego de la estimulación de las células de Kupffer por endotoxinas, se liberan moléculas proinflamatorias incluyendo el TNF α ,

IL-1 α y β , IL-8, G-CSF, IL-12, IL-18 y GM-CSF, cuyos efectos son contrabalanceados por las acciones antiinflamatorias del receptor soluble del TNF α , antagonistas del receptor de IL-1, IL-4, IL-6, IL10 y factor de crecimiento beta.

Hepatocitos. Durante la sepsis, las células del parénquima hepático están involucradas tanto en la respuesta inmune, para promover la defensa del huésped, como en la desviación metabólica hacia la gluconeogénesis, para priorizar la síntesis proteica y asegurar de este modo la reparación celular. En este sentido, los hepatocitos exhiben receptores para endotoxinas, citoquinas, mediadores inflamatorios y sustancias vasoactivas, que actúan modificando sus vías metabólicas hacia la captación de aminoácidos, ureagénesis y gluconeogénesis, así como al incremento de la síntesis y liberación de factores de coagulación, factores del complemento y proteínas de fase aguda.

El rol de las proteínas de fase aguda es aumentar las defensas del huésped y las funciones protectoras modulando una serie de procesos que lesionan a los tejidos orgánicos en el proceso de destruir a las bacterias. Existe un aumento de la síntesis de las denominadas proteínas de fase aguda positivas y una disminución de la producción de las consideradas negativas. Las concentraciones de proteína C reactiva, antitripsina, fibrinógeno, protrombina, haptoglobina, ceruloplasmina, ferritina, proteína de unión a lipopolisacárido y fibronectina están aumentadas durante la respuesta de fase aguda. A la inversa, los niveles de albúmina, properdina, lipoproteína de alta densidad, proteína C y antitrombina disminuyen. Esta regulación diferencial sugiere una repriorización para la síntesis y liberación sistémica de proteínas específicas durante la sepsis.

La respuesta de fase aguda contribuye significativamente al proceso procoagulante: a) aumentando la inhibición de la proteína C (α_1 -antitripsina y α_2 -macroglobulina); b) aumentando la proteína de unión a C4, que disminuye los niveles de proteína S activa; c) disminuyendo la síntesis hepática de antitrombina y proteína C; d) aumentando la expresión del factor tisular; y e) inhibiendo la fibrinólisis. Todos estos fenómenos inducen un proceso procoagulante desfavorable en el curso del proceso séptico.

Células endoteliales. Las células endoteliales del hígado normal producen IL-1 e IL-6. Esta producción está aumentada en las células tratadas con endotoxinas. Las células endoteliales también pueden contribuir al estado procoagulante y proinflamatorio observado en la sepsis.

La producción de óxido nítrico por las células endoteliales puede aumentar la defensa orgánica a través de la promoción de actividad antimicrobiana y limitando la destrucción tisular eliminando aniones superóxido e inhibiendo la adhesión leucocitaria a las células del endotelio hepático. Por otra parte, dicho aumento en el óxido nítrico sería responsable del estado hiperdinámico característico de estos pacientes, secundario a la vasodilatación sistémica.

Interacción neutrófilos-hepatocito. Las citoquinas proinflamatorias secretadas por los macrófagos parecen desempeñar un rol esencial en la mediación de la colestasis asociada con la sepsis. Las endotoxinas y las citoquinas proinflamatorias pueden producir, en forma indirecta, colestasis, incrementando la expresión de las moléculas de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) sobre las células endoteliales sinusoidales, las células de Kupffer y los hepatocitos, y sobre la Mac-1, integrina involucrada en la unión de los neutrófilos a la ICAM-1. De esta manera es favorecida la marginación de neutrófilos y la adhesión dentro de los sinusoides, y la subsecuente liberación de radicales supe-

róxidos y de enzimas tales como elastasas y proteasas, que promueven mayor injuria hepatocítica. Pueden producirse eventos similares en el tracto portal como resultado de la mayor expresión de las ICAM-1 inducidas por citoquinas sobre las células epiteliales del ducto biliar. De esta manera, la inflamación del tracto portal puede potenciar los efectos de las endotoxinas y de las citoquinas proinflamatorias que actúan a nivel del hepatocito. En definitiva, los neutrófilos se consideran las células efectoras principales responsables del daño hepático en la sepsis (Fig:57/1).

Disfunción y fallo hepático inducidos por la sepsis

La disfunción hepática primaria hace referencia a la disfunción inducida por la sepsis en el periodo inmediato al episodio de shock y resucitación; esta disfunción frecuentemente conduce a una coagulación intravascular diseminada y sangrado. El *clearance* de lactato y de aminoácidos, así como la síntesis de proteínas, están reducidos. La gluconeogénesis y la glicogenólisis están disminuidas, y se puede producir hipoglucemia. El aumento de las aminotransferasas es característico de esta lesión y refleja la lesión aguda celular y mitocondrial. Estas enzimas habitualmente retornan a niveles normales pocos días después de la resucitación.

A pesar de la opinión clásica sobre la existencia de hipoperfusión esplácnica durante la sepsis, estudios recientes han comprobado que el flujo sanguíneo esplácnico, el aporte y el consumo de oxígeno están aumentados tanto en la insuficiencia hepática aguda como en la sepsis. La capacidad del hígado de extraer oxígeno, aun bajo condiciones extremas, hace que el órgano sea poco afectado por la hipoxia. Existen evidencias crecientes de que tanto la insuficiencia hepática aguda como la sepsis se acompañan de un estado hipermetabólico en el área hepatoesplácnica, caracterizado por un aumento de la glicólisis e hiperlactacidemia. Esto no debe ser interpretado en forma rigurosa como una indicación de hipoxia. En efecto, la hipoxia esplácnica clínicamente significativa parece ser un fenómeno relativamente infrecuente en estos pacientes.

Se produce una disfunción silenciosa y en ocasiones imperceptible en forma secundaria al pasaje de bacterias, endotoxinas y mediadores inflamatorios, que superan el filtro hepático y pasan a la circulación sistémica, en un momento en que la mayoría de las funciones hepáticas están intactas. Áreas hepáticas locales, inflamadas como consecuencia de la detoxificación de productos bacterianos por las células de Kupffer, inducen la activación de la coagulación y de las

cascadas del complemento y de las quininas. Esta activación se produce como consecuencia de la liberación local de eicosanoides, óxido nítrico, endotelina, productos de la activación de las células cebadas y otros mediadores inflamatorios.

Los neutrófilos también participan en la lesión de las células endoteliales y de los hepatocitos. Una teoría propone que el aumento de la concentración de endotoxinas en la vena porta conduce a la estimulación del sistema de macrófagos hepáticos (Fig. 57/1). Las células de Kupffer activadas liberan leucotrieno B₄ y TNF α , los que atraen neutrófilos al hígado y los activan *in situ*. Los neutrófilos sobrerregulan sus moléculas de adhesión y se unen a las células sinusoidales. La sobrerregulación de las integrinas endoteliales promueve la migración de neutrófilos y trombosis microvascular. Luego de la migración en el parénquima, los neutrófilos activados producen radicales libres de oxígeno y proteasas que pueden producir necrosis de los hepatocitos.

Una lesión adicional tanto a las células endoteliales como a los hepatocitos se produce cuando se inicia la resucitación. Se producen y liberan una serie de mediadores de reperfundición que aumentan la injuria tisular.

La ventilación mecánica con PEEP ≥ 5 cm H₂O desempeña un rol independiente como factor promotor del desarrollo de disfunción hepática. Estudios previos han comprobado una asociación entre la disfunción hepática y la ventilación con presión positiva intermitente; y han descrito una alta incidencia (77%) de hiperbilirrubinemia, atribuible a una reducción en la capacidad excretora de la bilirrubina por la asistencia respiratoria mecánica. Puede existir una relación potencial entre la PEEP y la disfunción hepática como consecuencia de las alteraciones en la hemodinamia portal y arterial hepática, como consecuencia del aumento en la presión auricular derecha y en la vena cava inferior, el aumento en la resistencia sinusoidal hepática, y la reducción en el influjo arterial al intestino. Por otra parte, durante el shock séptico, un aumento progresivo de la PEEP induce una disminución en el volumen minuto cardíaco y de la saturación de oxígeno venoso hepático, con una disminución en la producción hepática de glucosa. Esto puede explicar el hallazgo de una elevada ocurrencia de disfunción hepática en los pacientes sépticos en los cuales se aplica PEEP, sugiriendo que la PEEP puede representar un factor de riesgo adicional en un órgano ya comprometido.

Las alteraciones precedentes pueden promover y o agravar la disfunción orgánica múltiple. La disfunción hepática

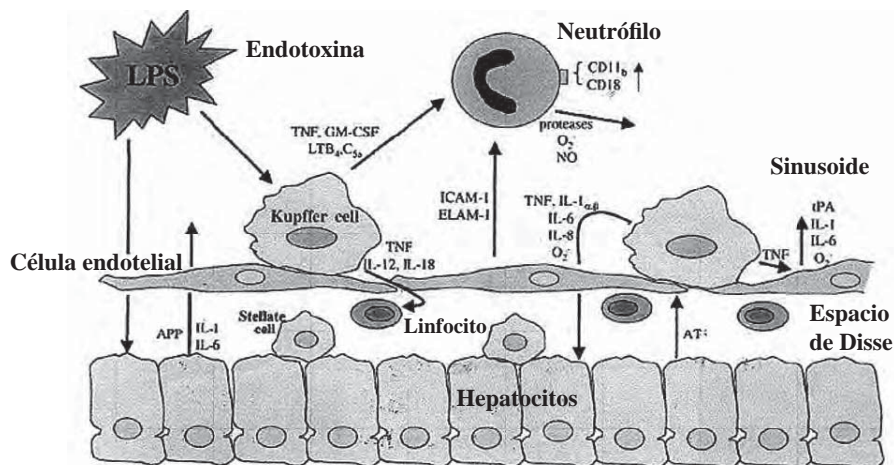


Fig. 57/1. El rol de los neutrófilos en el daño endotelial y hepatocítico.

puede ser una consecuencia de las infecciones repetidas o del shock, la sobreactivación de la respuesta sistémica, la persistencia del fallo de la microcirculación, o aun de los efectos indeseables de los tratamientos administrados.

Clínica de la disfunción hepática en la sepsis

La lesión hepática ha sido investigada en pacientes críticos, pero pocos estudios han incluido sólo pacientes sépticos. Los criterios utilizados para definir la lesión hepática son la ictericia, hiperbilirrubinemia, aumento de la concentración plasmática de aminotransferasas, fosfatasas alcalinas o lacto-deshidrogenasa, y disminución de la concentración de albúmina sérica. Estos criterios varían en los distintos estudios. Un aumento desproporcionado de la concentración plasmática de bilirrubina total, en comparación con el aumento de las aminotransferasas, es característico de los pacientes sépticos. El tiempo de protrombina ha sido propuesto por Le Gall y col. como un criterio precoz de lesión hepática. Para cuantificar el grado de lesión hepática se han propuesto distintos escores con una gradación de severidad (Tabla 57/1). Estos escores miden el valor más alterado observado durante la enfermedad. Una limitación importante es que no toman en cuenta la duración de la lesión hepática.

La ocurrencia de lesión hepática varía marcadamente en los distintos estudios. Una razón sería que la hiperbilirrubinemia de poca magnitud y el aumento de las enzimas hepáticas pueden pasar desapercibidos en pacientes sin ictericia clínica. Cuando se define por una hiperbilirrubinemia de bajo grado y un aumento moderado de las enzimas hepáticas, la lesión hepática es tan común como la falla pulmonar y renal. Comparados con otras disfunciones orgánicas, los efectos de la lesión hepática sobre la mortalidad en los pacientes críticos son controvertidos, pudiendo ser menores o mayores que los asociados con otros fallos orgánicos.

Tratamiento

El tratamiento de la lesión hepática de la sepsis es primariamente de soporte. El tratamiento del foco séptico de base incluye la administración de antibióticos adecuados y la eventual remoción quirúrgica del mismo. Se deben corregir los trastornos metabólicos, incluyendo las anormalidades electrolíticas y ácido base. El aspecto más importante del tratamiento se basa en la obtención de una adecuada disponibilidad de oxígeno, a través del control hemodinámico y de la restauración de la volemia y de la manipulación farmacológica.

La disponibilidad de oxígeno debe llevarse a un nivel

en el cual no persista una situación de deuda de oxígeno. Aunque las drogas inotrópicas vasoconstrictoras (adrenalina y noradrenalina) reducen el flujo sanguíneo hepático, su empleo está indicado si el volumen minuto cardíaco no puede ser mantenido con el solo reemplazo de volemia. La dopamina en dosis baja aumenta el flujo sanguíneo hepático e intestinal, pero no se ha comprobado que su empleo modifique el pronóstico.

Si bien la recomposición de la disponibilidad de oxígeno sistémica es fundamental en el tratamiento de la sepsis, la misma no asegura la adecuada disponibilidad a lechos específicos, en particular el eje intestino-hepático. La determinación de la perfusión de órganos específicos se puede realizar midiendo su diferencia arterio-venosa de oxígeno, o por métodos indirectos, tal la medición del pH de la mucosa gástrica por tonometría intragástrica a los fines de inferir datos sobre la perfusión esplácnica. La corrección precoz de los trastornos de la perfusión ha demostrado ser útil para evitar la repercusión sistémica de la sepsis y para aumentar la sobrevida (Rivers y colaboradores).

Han sido destacadas por muchos autores las ventajas del soporte nutricional específico en la sepsis y en la falla pluriparenquimatosa, aunque no se ha descrito ningún régimen nutricional particular capaz de aumentar la sobrevida. Los regímenes de nutrición parenteral no deben incluir un exceso de glucosa, recomendándose administrar hasta el 25% de las calorías no proteicas bajo la forma de lípidos. El valor específico de los aminoácidos de cadena ramificada en el tratamiento del hígado de sepsis no ha sido investigado. Todos los estudios coinciden en la ventaja de la nutrición enteral sobre la parenteral, siempre que pueda ser utilizada.

HEPATITIS ALCOHÓLICA AGUDA

Definición

La hepatitis alcohólica aguda (HAA) es una enfermedad hepática bien definida inducida por el alcohol, con características histológicas de inflamación hepática, como en la hepatitis alcohólica, y con un inicio agudo. El mecanismo que desencadena el comienzo agudo, en una minoría de sujetos con hepatitis alcohólica, es desconocido. La función hepática se encuentra deteriorada, y la mortalidad alcanza al 50 al 60% en las formas graves. Estudios relacionados con las anormalidades inmunológicas en pacientes con HAA sugieren que la respuesta inmunológica desempeña un rol clave en la patogénesis de la enfermedad.

La HAA puede observarse en alcohólicos crónicos, con o sin

Tabla 57/1. Criterios de disfunción hepática en el Síndrome de disfunción orgánica múltiple.

Estudio	Nº pacientes	0	1	2	3	4
Goris y col.	92	ASAT <25 U/L y bilirrubina < 34 µmol/L	ASAT >25 U/L y <50 U/L o bilirrubina >34 y <103 µmol/L	ASAT ≥50 U/L o bilirrubina ≥103 µmol/L		
Carrico y col.			Ictericia química	Ictericia clínica	Encefalopatía	
Marshall y col.	MEDLINE database	Bilirrubina ≤20 µmol/L	Bilirrubina ≥21 y ≤60 µmol/L	Bilirrubina ≥ 61 y ≤120 µmol/L	Bilirrubina ≥121 y ≤240 µmol/L	Bilirrubina >240 µmol/L
Le Gall y col.	ENAS database	Bilirrubina <34 µmol/L y TP <3 seg. sobre control	Bilirrubina ≥34 y ≤68 µmol/L y TP 3 seg. sobre control	Bilirrubina ≥68 µmol/L		
Vincent y col.	1449 pacientes en UTI	Bilirrubina <20 µmol/L	Bilirrubina ≥21 y ≤32 µmol/L	Bilirrubina ≥33 y ≤101 µmol/L	Bilirrubina ≥102 y ≤204 µmol/L	Bilirrubina ≥204 µmol/L

un deterioro hepático reconocido, o en bebedores moderados luego de un corto tiempo de ingesta elevada. Este tipo de brusco incremento en la ingesta de alcohol generalmente está relacionado con algún problema personal, social o familiar, en relación con la clásica definición de la dependencia alcohólica como “una patente de mala adaptación al empleo del alcohol”, y puede desencadenar la forma aguda de hepatitis alcohólica, al menos en algunos pacientes.

Epidemiología

La prevalencia de la hepatitis alcohólica y de la HAA es desconocida, debido a que la hepatitis alcohólica puede ser asintomática, y la HAA generalmente es sub-diagnosticada. La prevalencia de hepatitis alcohólica puede ser estimada por la prevalencia del alcoholismo, que afecta al 8% de la población en EE.UU. En Italia (Ceccanti y col.) se estima que existe un millón y medio de alcohólicos, y tres millones y medio de población en riesgo. Estimando que el 35% de los alcohólicos pueden ser afectados por la hepatitis alcohólica, se puede reconocer la elevada incidencia de esta enfermedad.

Fisiopatología

El alcohol se absorbe en el estómago y en el intestino, principalmente en la parte proximal del intestino delgado; y es metabolizado en el hígado por tres rutas metabólicas, cada una con una diferente constante de Michaelis (K_m): la alcohol-deshidrogenasa (ADH), el sistema microsomal de oxidación del etanol (MEOS), y la catalasa peroxisomal. Como la catalasa sólo es activa en humanos cuando la concentración de alcohol es muy elevada, la mayor parte del alcohol ingerido es metabolizado por la ADH y el MEOS. El producto de cualquiera de las reacciones es el acetaldehído, un metabolito activo que puede producir daño hepático por varias vías: deterioro de la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos, la depleción de glutatión, la peroxidación lipídica, la formación de radicales libres de oxígeno y aductores de acetaldehído, y el aumento de la fibrogénesis. El amplio rango de susceptibilidad individual para el desarrollo de enfermedad hepática por el consumo de alcohol puede ser explicado por el polimorfismo genético de las distintas vías metabólicas y enzimáticas que modulan el metabolismo del etanol.

En bebedores pesados, cuando la concentración de alcohol en sangre supera los 50 mg/dl, la cantidad de alcohol metabolizado a través del sistema MEOS aumenta significativamente. Ello conduce a un estado hipermetabólico en los hepatocitos, desencadenando el daño hepático en la zona perivenular del lóbulo hepático, con bajo aporte de oxígeno.

Tanto los pasos que necesitan la nicotinamida-adeninadínucleótido (NAD) como cofactor, como el aumento de la relación del cofactor reducido (NADH) con el NAD; constituyen causas mayores de la mayoría de los desarreglos metabólicos que afectan a los alcohólicos.

Los alcohólicos severos presentan un aumento de la endotoxemia, sobreproducción de citoquinas inflamatorias, activación y apoptosis de neutrófilos y aumento de la fibrosis. La cirrosis hepática puede constituir la etapa final de este deterioro funcional y anatómico del hígado.

Cuadro clínico

En la HAA de comienzo agudo, los pacientes aparecen febriles y taquicárdicos. Se observa una taquipnea moderada con alcalosis respiratoria. El hígado está habitualmente agrandado, con cierto dolor local.

La evidencia de alcoholismo crónico, o de una ingesta

aguda y significativa de alcohol, si están presentes, son útiles para el diagnóstico. Cuando no se cuenta con una evidencia cierta de exceso de ingesta, ciertos marcadores biológicos, como un hematocrito elevado, un aumento de la γ -GT o de la relación AST/ALT, pueden ser útiles. Otros marcadores bioquímicos que se han observado durante la hepatitis alcohólica son hipokalemia, hipomagnesemia, hiperuricemia, hipertrigliceridemia e hiperferritinemia.

En las formas graves, están presentes las manifestaciones de la insuficiencia hepática, hipertensión portal o encefalopatía hepática, que pueden incluir ictericia marcada, hepatomegalia dolorosa, esplenomegalia, edemas periféricos, ascitis, asterixis, y alteraciones neurológicas que conducen al coma. La HAA lo suficientemente severa como para desarrollar una encefalopatía aguda se asocia con una elevada mortalidad precoz.

En las formas muy severas se presenta una marcada hiperbilirrubinemia, disminución de la capacidad de síntesis hepática y reacciones inflamatorias agudas; así como falla de múltiples órganos, caracterizada por coagulación intravascular diseminada, insuficiencia renal, pancreatitis o neumonía. En algunos estudios, el aumento de la creatinina es un factor independiente de gravedad.

En pacientes con cirrosis alcohólica y HAA sobreimpuesta, los síntomas de la forma aguda se asocian con los síntomas de la cirrosis. Se puede presentar una ausencia de leucocitosis, ya que la esplenomegalia, habitual en la cirrosis, produce un secuestro de leucocitos. El tiempo de protrombina puede estar muy prolongado, por los efectos aditivos de la cirrosis y de la HAA.

Diagnóstico

En alcoholistas, el comienzo de fiebre con ictericia y dolor en el flanco derecho puede sugerir el diagnóstico de HAA. El diagnóstico es más posible si se reconoce un agrandamiento hepático, presencia de leucocitosis neutrofilica, con aumento de la AST y ALT y una relación AST:ALT > 1, hiperbilirrubinemia mixta y prolongación del tiempo de protrombina.

La ultrasonografía puede ser útil, principalmente para excluir una obstrucción del tracto biliar. La presencia de un diámetro aumentado de la arteria hepática o de la velocidad de pico sistólico evaluado por Doppler es sugestiva de HAA.

Para confirmar el diagnóstico puede ser necesario realizar una biopsia percutánea o transyugular del hígado, pero en general no es recomendable en presencia de una trombocitopenia severa o trastornos de coagulación. La hepatitis alcohólica aguda se caracteriza morfológicamente por la presencia de esteatosis, esteatohepatitis con infiltración polimorfonuclear o mixta, balonamiento de los hepatocitos, presencia de cuerpos intracitoplasmáticos de Mallory, y fibrosis con distribución perivenular, perisinusoidal y pericelular. La esteatosis es frecuentemente macrovesicular y más prominente en las regiones centrilobulares.

Pronóstico

La mortalidad de los pacientes hospitalizados que presentan hepatitis alcohólica varía ampliamente. La mortalidad a corto tiempo (menos de tres meses) varía entre 15% y 55% para aquellos con formas moderadas y severas de la enfermedad, respectivamente. Por ello, es fundamental identificar a aquellos pacientes que pueden beneficiarse de un tratamiento agresivo.

La hepatitis alcohólica puede ser clasificada en leve, moderada o severa en función de los niveles de bilirrubina

y el tiempo de protrombina (Pt). En el grupo de hepatitis alcohólica grave, la bilirrubina es >5 mg/dl y el tiempo de protrombina está prolongado >4 segundos. En pacientes con evidencias clínicas de HAA, la mortalidad depende fundamentalmente de la severidad, así como de la abstinencia de alcohol.

Maddrey ha establecido una función discriminante (FD) para establecer la mortalidad a corto tiempo de la HA. En el año 1989 la FD fue modificada, proponiéndose la fórmula modificada (mDF).

mDF (función discriminante modificada) = $4,6 \times (\text{Pt}_{\text{seg}} - \text{control}) + \text{bilirrubina}_{\text{mg/dl}}$

Si la mDF es >32 , la probabilidad de muerte a los 30 días es de alrededor del 50%. Los pacientes con una mDF >32 que son tratados con placebos presentan una sobrevida a 28 días del 25%, mientras que aquellos que presentan una mDF <32 tienen una sobrevida del 100%. Recientemente, se han propuesto índices alternativos tales como el Mayo End-stage Liver Disease (MELD), que toma en cuenta la bilirrubina, el INR y el nivel de creatinina (Ver capítulo 53), y el score de hepatitis alcohólica de Glasgow (Tabla 57/2). El punto de corte en este último caso se ha establecido en un score de 9. Los pacientes con un GAHS ≥ 9 al ingreso tienen una sobrevida del 46% al día 28 y del 40% al día 84.

Tratamiento

El tratamiento inicial de la HAA incluye la abstinencia completa del alcohol. Si el paciente presenta síntomas de abstinencia, debe ser tratado, habitualmente con benzodiazepinas. La HAA puede persistir por meses luego de la suspensión de la ingesta de alcohol, y su severidad puede agravarse durante las primeras semanas de abstinencia.

Los pacientes que presentan hepatitis alcohólica invariablemente están malnutridos, debido a factores tales como dieta escasa, anorexia y encefalopatía. Existe también una disminuida asimilación intestinal y almacenamiento hepático de nutrientes. Es vital por ello mantener un balance nitrogenado positivo y una provisión de adecuada cantidad de energía mediante el soporte nutricional.

En las formas leves de HAA sólo se requiere tratamiento sintomático. En las formas severas se deben controlar los niveles de glucosa en sangre, ya que un estado de ayuno puede precipitar una hipoglucemia severa debido a la depleción inducida por el alcohol de la actividad hepatocítica, con deterioro de la glucogenólisis y neoglucogénesis.

En las formas graves de HAA, con un score de Maddrey >32 , se recomienda el empleo de glucocorticoides: prednisona 40 mg por día o prednisolona 32 mg/día, durante cuatro semanas. La razón para el empleo de corticoides es su capacidad de disminuir la respuesta inmune y proinflamatoria característica de la enfermedad. Los pacientes con sangrado gastrointestinal activo, sepsis, insuficiencia renal o pancreatitis no deben recibir corticoides. Los pacientes que no responden a los corticoides pueden ser reconocidos por la falta de cambios en los niveles de bilirrubina al séptimo día, definido como un nivel de bilirrubina en este momento similar al del primer día de tratamiento. En estos casos se aconseja suspender la droga (Mathurin y col.). Se encuentran en ensayo diversas drogas, tales como la pentoxifilina, los inhibidores del TNF- α , tales como el infliximab y el etanercept; y dispositivos de reemplazo de la función hepática como el *Molecular Adsorbents Recirculating System* (MARS).

Tabla 57/2. Escore de Hepatitis alcohólica de Glasgow (GAHS).

	1	2	3
-Edad	<50	≥ 50	
-Recuento de glóbulos blancos ($10^9/L$)	<15	≥ 15	
-Urea (mmol/L)	<5	≥ 5	
-INR	$<1,5$	1,5-2,0	>2
-Bilirrubina (mg/dl)	$<7,4$	7,4-14,8	$>14,8$

En pacientes con hepatitis alcohólica y HAA con insuficiencia hepática terminal, el único tratamiento posible es el trasplante hepático ortotópico. Desgraciadamente, la mayoría de ellos son excluidos del trasplante debido a la persistencia del abuso del alcohol y la elevada mortalidad quirúrgica. Los pacientes deben abstenerse al menos seis meses de la ingesta de alcohol antes de poder ser considerados para trasplante.

SÍNDROME HEPATOPULMONAR

Definición

El síndrome hepatopulmonar consiste en una tríada de disfunción hepática, dilatación vascular intrapulmonar e hipoxemia arterial. A continuación se definen los componentes requeridos para el diagnóstico del síndrome:

1. Disfunción hepática
 - a. Cirrosis
 - b. Hipertensión portal de origen no cirrótico
 - c. Hepatitis aguda fulminante
 - d. Rechazo de injerto
2. Hipoxemia
 - a. Aumento del gradiente alvéolo-arterial de oxígeno (≥ 15 mm Hg) en reposo, en la posición erecta y respirando aire
3. Dilatación vascular intrapulmonar
 - a. Demostrada por ecocardiografía contrastada, centellografía de perfusión pulmonar o angiografía pulmonar

La vasodilatación en la microcirculación pulmonar puede ser detectada y cuantificada por una serie de técnicas de diagnóstico por imágenes (ver más adelante), reconociéndose en la actualidad que el síndrome hepatopulmonar se desarrolla en el 15 al 20% de los pacientes con cirrosis.

Fisiopatología

La fisiopatología del síndrome hepatopulmonar no es bien conocida, aunque los cambios estructurales han sido bien descritos. En el año 1966, Berthelot y col. fueron los primeros en demostrar la presencia de marcada dilatación precapilar (por encima de 500 μm de diámetro). Describieron esta alteración como "*nevus arácnidos*" del pulmón. Los cambios estructurales hallados en el síndrome hepatopulmonar en la autopsia sugieren la existencia de dilataciones vasculares pulmonares y pleurales. En conjunto, estos cambios se considera que constituyen las dilataciones vasculares intrapulmonares que caracterizan el síndrome hepatopulmonar.

Las anomalías vasculares que producen alteraciones del intercambio gaseoso en el síndrome hepatopulmonar asumen dos formas fisiológicas. Las dilataciones difusas precapilares y capilares producen anomalías de la relación ventilación/perfusión en las cuales sangre venosa no saturada pasa a través de vasos dilatados y es inadecuada.

cuadramente saturada con oxígeno debido a la combinación de un alto flujo de perfusión y un aumento de la distancia para la difusión. La hipoxia observada en estas circunstancias puede ser revertida respirando oxígeno al 100%. Ello permite distinguirla de la segunda forma fisiológica, en la cual se producen comunicaciones arteriovenosas directas que crean un *shunt* anatómico verdadero y no se evidencia mejoría con la respiración con oxígeno puro. Teniendo en cuenta el estado hiperdinámico de los pacientes con enfermedad hepática avanzada, la hipoxemia puede ser agravada por el disminuido tiempo de tránsito de los glóbulos rojos a nivel pulmonar.

Otro problema a resolver es el mecanismo que produce la dilatación vascular intrapulmonar. El síndrome hepatopulmonar afecta primariamente las arteriolas precapilares y los capilares en las bases pulmonares, produciendo dilatación de los vasos. Normalmente, estos vasos miden aproximadamente 8 a 15 μm ; en presencia de un síndrome hepatopulmonar, pueden exceder los 500 μm de diámetro. La pérdida del tono vascular en los pacientes con dilatación vascular intrapulmonar no ha sido explicada. Muchos admiten que existe un desbalance entre vasodilatadores y vasoconstrictores pulmonares, produciendo un predominio de la vasodilatación en pacientes con síndrome hepatopulmonar. En el extremo opuesto se encuentran los enfermos en que predomina el tono vasoconstrictor y presentan hipertensión pulmonar.

En la actualidad se asume que la producción vascular excesiva de vasodilatadores, en particular de óxido nítrico, es responsable de la vasodilatación en el síndrome hepatopulmonar. Las evidencias que soportan esta asunción surgen de la observación que el nivel de óxido nítrico exhalado está aumentado en pacientes con el síndrome y se normaliza luego del trasplante en la medida en que el síndrome hepatopulmonar se resuelve. En adición, la administración aguda de azul de metileno, un inhibidor de la acción del óxido nítrico, o de L-NAME, un inhibidor de la óxido nítrico sintetasa, mejora transitoriamente la oxigenación. A pesar de estos hallazgos, no siempre se encuentra una relación entre los niveles de óxido nítrico y la magnitud de la vasodilatación pulmonar.

En los últimos años, una serie de estudios experimentales se han focalizado en el rol de la endotelina ET-1 como mediador inicial de las alteraciones endoteliales que ocurren en el síndrome hepatopulmonar. Se ha comprobado que existe un aumento en el nivel del receptor vascular endotelial de la endotelina (ET_B) en la vasculatura pulmonar; la estimulación de este receptor por la ET-1 aumenta la producción local de óxido nítrico.

Cuadro clínico

Los pacientes con síndrome hepatopulmonar generalmente se presentan con manifestaciones hepáticas más que pulmonares. El 82% de los pacientes se presentan con síntomas o signos relacionados con su enfermedad hepática, y el resto se presenta con disnea. La duración de los síntomas respiratorios es de hasta cinco años antes de que se haga evidente el diagnóstico de síndrome hepatopulmonar.

La historia natural del síndrome hepatopulmonar es desconocida. Los pacientes con enfermedad hepática que presentan dilatación intrapulmonar por ecografía contrastada pueden o no presentar alteraciones del intercambio gaseoso.

Las manifestaciones clínicas del síndrome hepatopulmonar son características del síndrome pero no exclusivas.

Los síntomas pulmonares incluyen disnea de ejercicio y platipnea, que es la sensación de respiración dificultosa cuando el paciente pasa de la posición supina a la erecta. Los hallazgos físicos incluyen dedos en palillo de tambor y cianosis de las extremidades en aquellos con hipoxemia significativa, aunque pacientes con significativa hipoxemia pueden no tener cianosis. En adición se encuentran los hallazgos de la enfermedad hepática crónica, incluyendo hepatomegalia, ascitis y nevus cutáneos.

Se debe destacar que el síndrome hepatopulmonar generalmente se reconoce en pacientes con una función de síntesis hepática bien conservada, no existiendo una relación entre los índices bioquímicos de disfunción hepática o la clasificación de Child-Pugh y la severidad de la hipoxemia o la magnitud del *shunt* vascular intrapulmonar.

Un hallazgo característico del síndrome hepatopulmonar es la ortodeoxia, que sin embargo, no es exclusivo del síndrome. La ortodeoxia se define por una disminución en la PaO₂ mayor de 3 mm Hg, cuando el paciente se mueve de la posición supina a la erecta. Este hallazgo, responsable de la platipnea, probablemente refleja el grado y localización de las dilataciones vasculares pulmonares. Teóricamente, debido a que las dilataciones vasculares tienden a localizarse en las bases de los pulmones, la posición erecta produce un aumento del flujo sanguíneo por gravedad, resultando en una agravación del *shunt*. La ortodeoxia se produce en aproximadamente el 88% de los pacientes con síndrome hepatopulmonar que respiran aire u oxígeno al 100%.

La platipnea-ortodeoxia no es privativa del síndrome hepatopulmonar, habiéndose descrito en pacientes con *shunts* intracardiacos de derecha a izquierda (foramen oval permeable o defectos atriales), luego de resecciones pulmonares, asociada a deformidades esqueléticas y enfermedades pulmonares (EPOC, embolismo pulmonar, tumores de la vía aérea superior y SDRA).

Diagnóstico

El diagnóstico del síndrome hepatopulmonar incluye la medida de los gases en sangre arterial, los estudios del *shunt* por la determinación de los gases en sangre, centellograma pulmonar, ecocardiografía contrastada y angiografía pulmonar.

La determinación de gases en sangre debe ser la primera medida destinada a la evaluación de la disnea en pacientes con enfermedad hepática. Se deben destacar dos puntos. Primero, la determinación de la saturación arterial de oxígeno puede ser utilizada como método de descarte, pero el valor informado puede ser falsamente bajo en pacientes con hiperbilirrubinemia. Segundo, la determinación de la saturación de oxígeno debe ser realizada en pacientes respirando aire ambiente en la posición erecta. Ello permite reconocer la ortodeoxia.

En conjunto con la PaO₂ anormal, se debe realizar un estudio del *shunt* a partir de la saturación obtenida con el paciente respirando aire y una concentración de oxígeno al 100%, en posición supina y erecta. El test de suplementación con oxígeno al 100% permite la distinción entre el síndrome tipo I, con un predominio de dilataciones precapilares y capilares y una respuesta casi normal a la administración de oxígeno al 100% (PaO₂ >400 mm Hg), y el tipo II, con la presencia de cambios similares a aquellos de las malformaciones arteriovenosas y una inadecuada respuesta al oxígeno al 100%. Se ha recomendado que en los pacientes con respuestas de menos de 300 mm Hg se realice una arteriografía para la determinación de la presencia

de un síndrome hepatopulmonar tipo II y para seleccionar pacientes para ser tratados con embolización.

Recientemente, el síndrome hepatopulmonar se ha clasificado en distintas formas de gravedad de acuerdo a los niveles de oxigenación, a saber: forma frustra: AaPO₂ normal (<15 mm Hg); leve: AaPO₂ anormal (≥15 mm Hg) con PaO₂ normal (>80 mm Hg); moderada: PaO₂ 60 a 80 mm Hg; severa: PaO₂ 50 a 60 mm Hg; y muy severa: PaO₂ >50 mm Hg o PaO₂ respirando oxígeno 100% menor de 300 mm Hg.

La ecocardiografía contrastada se ha convertido en el *gold standard* para demostrar la presencia de dilataciones vasculares intrapulmonares. Esta técnica utiliza solución salina agitada, creando microburbujas de al menos 15 μm de diámetro. Cuando se inyectan por vía periférica, estas burbujas son atrapadas durante el primer pasaje en los capilares pulmonares y luego reabsorbidas. En pacientes con dilataciones vasculares intrapulmonares, las burbujas son visualizadas en la aurícula izquierda por ecocardiografía transtorácica o trasesofágica dentro de los tres o seis ciclos cardíacos que siguen a la observación en las cavidades derechas. El examen es positivo hasta en el 40% de los pacientes con enfermedad hepática, y aumenta hasta el 82% si se amplifica la resolución de la ecocardiografía con la técnica de imágenes armónicas. Ello hace que el mismo carezca de especificidad para el diagnóstico del SHP, debido a que la mayoría de los pacientes que presentan estudios positivos no presentan evidencia de hipoxemia, que constituye un criterio diagnóstico esencial.

Otro método para cuantificar el grado de dilatación vascular es el centellograma de cuerpo entero con macroagregados de albúmina marcados con technetium-99. La mayor parte de la albúmina marcada normalmente es atrapada en la vasculatura pulmonar y el pulmón capta la mayor parte del radioisótopo. En presencia de una *shunt* intrapulmonar o intracardiaco, el isótopo no es atrapado en el lecho capilar pulmonar y pasa al cerebro, hígado y riñones. La cantidad de radioisótopo que escapa a la circulación pulmonar puede ser cuantificada.

La tomografía de tórax de alta resolución en pacientes con síndrome hepatopulmonar puede mostrar arterias pulmonares periféricas agrandadas. En los pacientes normales, las arterias pulmonares en las proximidades de la superficie pleural son muy pequeñas como para ser visualizadas, pero en pacientes con síndrome hepatopulmonar, las dilataciones vasculares en general son fácilmente identificadas en las regiones subpleurales del pulmón.

La angiografía pulmonar es útil para delinear las anomalías pulmonares vasculares en el síndrome hepatopulmonar. Es útil para excluir la enfermedad tromboembólica crónica como causa de hipoxemia en estos pacientes. El estudio arteriográfico ha permitido clasificar el síndrome hepatopulmonar en distintos grados, de acuerdo a la magnitud de las lesiones observadas.

Pronóstico

La presencia de un síndrome hepatopulmonar agrava significativamente el pronóstico de los pacientes con cirrosis hepática. Recientemente, Swanson y col. analizaron la sobrevida de pacientes con síndrome hepatopulmonar, evaluando la historia natural y los casos que fueron sometidos a trasplante hepático. El trasplante se asoció con un beneficio significativo en términos de sobrevida en estos pacientes. La sobrevida media en pacientes con síndrome hepatopulmonar que no fueron trasplantados fue de 41 meses, con una diferencia marcada

con los pacientes trasplantados (Fig. 57/2).

Tratamiento

Se han propuesto una serie de agentes terapéuticos para el tratamiento del síndrome hepatopulmonar, sin mejoría sustancial en la evolución. Teóricamente, estos agentes actuarían produciendo vasoconstricción (tal como la almitrina) o inhibiendo la vasodilatación (tal como el azul de metileno). El octreótido administrado en pacientes severamente hipoxémicos disminuye significativamente la fracción de *shunt*, pero investigaciones recientes no han podido confirmar una respuesta positiva reproducible. Desgraciadamente, ninguno de estos agentes ha modificado la historia natural de la enfermedad.

La radiología intervencionista ofrece otra opción terapéutica. Poterucha y col. recientemente informaron una embolización vascular exitosa en un paciente con lesiones severas responsables de síndrome hepatopulmonar, cuya PaO₂ en posición erecta era de 45 mm Hg. Luego de la embolización, la PaO₂ alcanzó a 59 mm Hg. Se admite que la embolización sería una opción adecuada en pacientes con gran *shunt* de derecha a izquierda intrapulmonar que no mejora con la respiración con oxígeno al 100%.

En casos de severa hipoxemia, el trasplante hepático puede ser riesgoso o estar contraindicado y no siempre se asocia con una reversión completa de las anomalías de oxigenación. La colocación de un *shunt* portosistémico intrahepático (TIPS), reduciendo la presión portal y sus consecuencias, puede revertir la fisiopatología del síndrome. También puede inducir un aumento en el volumen minuto cardíaco, produciendo una redistribución del flujo sanguíneo pulmonar y mejorando la relación ventilación/perfusión. En la literatura existen ejemplos aislados de empleo del TIPS en estas circunstancias, como tratamiento paliativo a largo tiempo o como puente para la realización de un trasplante hepático.

Una serie de informes recientes han documentado una reversión completa de las dilataciones vasculares intrapulmonares y mejoría de la oxigenación luego del trasplante hepático hasta en el 70% de los pacientes, a pesar de la presencia de una severa hipoxemia preoperatoria. Castro y col., sostienen que el síndrome hepatopulmonar constituye una indicación para el trasplante hepático en el contexto de una hipoxemia progresiva o al menos antes del desarrollo de una hipoxemia severa en pacientes apropiados.

El mayor riesgo de mortalidad postrasplante en pacientes

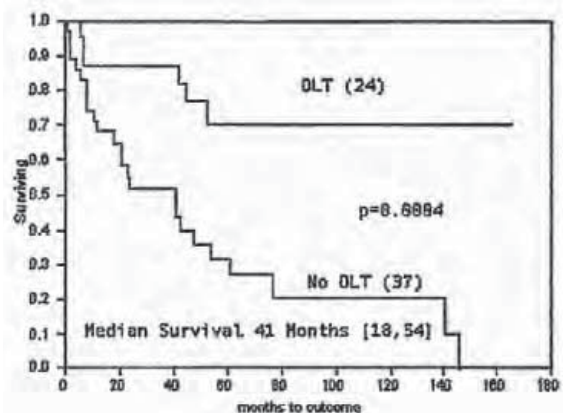


Fig. 57/2.- Curvas de sobrevida para pacientes con síndrome hepatopulmonar, con y sin trasplante hepático (Swanson y colaboradores).

con síndrome hepatopulmonar se ha descrito en aquellos con una PaO_2 pretrasplante de menos de 50 mm Hg y en aquellos con una captación de technetium marcado por el cerebro mayor del 30%. La normalización de la PaO_2 y la resolución de las dilataciones vasculares se han descrito en el 62 al 82% de los pacientes trasplantados. Sin embargo, la resolución puede ser lenta, requiriendo hasta 15 meses de oxígeno suplementario en el postoperatorio.

SÍNDROME DE HIPERTENSIÓN PORTOPULMONAR

Definición

La hipertensión portopulmonar (HPP) es el desarrollo de hipertensión arterial pulmonar causado por la obstrucción vascular al flujo sanguíneo dependiente de la proliferación anormal de las células endoteliales y musculares lisas, así como de la vasoconstricción y de la trombosis *in situ*. En individuos susceptibles genéticamente, este síndrome sigue al desarrollo de hipertensión portal. Como en el caso del síndrome hepatopulmonar, su presencia tiene implicancias significativas cuando se considera la realización de un trasplante ortotópico de hígado.

Epidemiología

La HPP es relativamente infrecuente. Los primeros estudios retrospectivos de autopsia mostraron una prevalencia de HPP entre 0,25 y 0,73% en individuos con hipertensión portal o cirrosis. Estudios hemodinámicos más recientes han estimado una prevalencia entre 2 y 5%. En la era del trasplante hepático, los informes de grandes centros de trasplante en el mundo sugieren una frecuencia del 4 al 14,5%. El aumento de la presión pulmonar sugerido por la ecocardiografía Doppler es relativamente común (30-40%), pero la razón más frecuente incluye los efectos de la circulación hiperdinámica y el exceso de volemia. Ninguna de estas condiciones se asocia con el pronóstico ominoso que se documenta cuando existe una HPP verdadera.

Fisiopatología

No existe un modelo animal que simule la patología de la HPP. Probablemente se combinen tres anomalías vasculares para producir la obstrucción vascular que genera el aumento de la presión pulmonar observado en la HPP: un desbalance de vasomediadores que conduce a la vasoconstricción, un daño endotelial que produce el remodelamiento vascular con la proliferación asociada del endotelio y de la musculatura lisa, y la producción de microtrombosis *in situ*. Se admite actualmente que la hipertensión arterial pulmonar es mucho más que una simple vasoconstricción que puede ser modificada con la utilización de un vasodilatador. Aunque se han implicado mediadores específicos tales como la endotelina-1, estarían involucrados otros factores tales como el efecto del alto flujo y la injuria por estrés de estiramiento sobre el endotelio pulmonar, además de la liberación de productos plaquetarios y una susceptibilidad genética.

Cuadro clínico y diagnóstico

El hallazgo cardinal de la HPP es la disnea de esfuerzo, la cual no es un síntoma específico en el contexto de la enfermedad hepática avanzada. A medida que la hipertensión progresa, habitualmente en meses o años, el paciente desarrolla dolor torácico, disnea de reposo, palpitations y síncope. Este último síntoma es particularmente alarmante. La muerte súbita no es infrecuente, afectando al 25% de los pacientes

con cualquier forma de hipertensión pulmonar severa.

La hipertensión arterial pulmonar que caracteriza a la HPP es mejor definida por un procedimiento invasivo, la cateterización cardiaca derecha. En la Tabla 57/3 se indican los criterios de una reunión de consenso de la European Respiratory Society-European Study for Advanced Liver Disease para el diagnóstico de la HPP. El aumento de la resistencia vascular pulmonar (RVP) es una característica clave de la HPP. Los valores normales de RVP pueden variar. Valores entre 120-240 dinas/seg/cm⁵ se consideran anormales por algunos investigadores. Los valores de RVP >240 dinas/seg/cm⁵ son considerados anormales por todos los investigadores.

El método óptimo de primera evaluación es el ecocardiograma Doppler tratorácico, con el cual se puede realizar una estimación de la presión sistólica en la arteria pulmonar y del tamaño y la función del ventrículo derecho. El Doppler provee una estimación de la presión sistólica del ventrículo derecho, la cual es una estimación razonable de la presión pulmonar arterial sistólica. En presencia de una presión pulmonar aumentada, se debe realizar una cateterización del ventrículo derecho. En la Tabla 57/4 se indica un esquema de clasificación de la hipertensión portopulmonar.

Como se comprueba en la Tabla 57/4, el cálculo de la resistencia vascular pulmonar es esencial para distinguir la hipertensión pulmonar verdadera del aumento de la tensión en el corazón derecho causado por el aumento de la poscarga por otras razones, incluyendo la sobrecarga de volumen, la falla cardiaca y la cardiomiopatía, como resultado de un daño muscular directo, o como resultado del alto volumen minuto que circula por el lecho pulmonar.

El síndrome de hipertensión portopulmonar se puede clasificar en leve (PAPm: 25 a 35 mmHg), moderado (PAPm entre 35 y 45 mmHg) y severo (PAPm >45 mmHg). En el 20% de los pacientes con cirrosis e hipertensión portal se demuestra un aumento moderado de la PAPm. Este aumento es causado habitualmente por un gran aumento en el volumen minuto cardiaco, o es debido a la sobrecarga fluida con un aumento de la PAOPm. En estas circunstancias, como no existen cambios patológicos en las arteriolas pulmonares, este aumento no corresponde a una hipertensión pulmonar verdadera. La hipertensión portopulmonar verdadera se encuentra en el 3,1 al 4,7% de los pacientes cirróticos, y si no se trata, se asocia con una elevada mortalidad. Si se realiza un trasplante hepático, la mortalidad perioperatoria en pacientes con hipertensión leve no está aumentada, pero los pacientes con hipertensión moderada o severa tienen una elevada mortalidad perioperatoria.

Pronóstico

En la era anterior al trasplante hepático, la media de supervivencia de los pacientes con HPP era de seis meses. La muerte dentro de los 12 meses del diagnóstico era habitual. Con el advenimiento de una mejor selección para el trasplante, el empleo de prostaciclina, antagonistas de endotelinas e inhibidores de fosfodiesterasa, es de esperar que la historia natural pueda ser modificada. Aunque no se han publicado

Tabla 57/3. Criterios diagnósticos para el síndrome de hipertensión portopulmonar

1. Presencia de hipertensión portal (diagnóstico clínico)
2. Presión arterial pulmonar media (PAPM) >25 mm Hg
3. Presión de oclusión arterial pulmonar (POAP) <15 mm Hg
4. Resistencia vascular pulmonar (RVP) >240 dinas/seg/cm⁵

Tabla 57/4. Clasificación de la Mayo Clinic de la hipertensión pulmonar en el contexto de la hipertensión portal.

Tipo	PAPM	POP	VMC	RVP
Estados de alto flujo en arteria pulmonar	↑	No o ↓	↑↑	↓
Exceso de volumen venoso pulmonar	↑	↑	↑	↓
Hipertensión portopulmonar				
a. Obstrucción vascular pulmonar	↑↑↑	No o ↓	↑	↑↑↑
b. Obstrucción vascular pulmonar con exceso de volumen	↑↑	↑	↑	↑

PAPM: presión media en arteria pulmonar; POP: presión de oclusión pulmonar; VMC: volumen minuto cardiaco; RVP: resistencia vascular pulmonar

grandes series, los datos preliminares de la Mayo Clinic sugieren una sobrevida a cinco años del 30%. Las causas de mortalidad se distribuyen en forma similar entre la falla cardiaca derecha y las consecuencias de la enfermedad hepática.

Tratamiento

En los últimos años se han descrito una serie de sustancias capaces de mejorar la hemodinamia pulmonar en las formas moderadas a severas de HPP, incluyendo prostaciclina intravenosa e inhalada, un antagonista dual del receptor de endotelina por vía oral (bosentan) y un inhibidor oral de la fosfodiesterasa (sildenafil). El tratamiento recomendado por la Mayo Clinic en pacientes con PAPm >35 mm Hg y con una buena opción de trasplante hepático es la administración continua de una prostaciclina, el epoprosteronol, por infusión intravenosa. Puede requerir varios meses de tratamiento el obtener una reversión o estabilización de la presión pulmonar.

A diferencia del síndrome hepatopulmonar, la HPP no se considera una razón justificable para proceder a un trasplante hepático. Las razones son dos. Primero, aun con la mejoría pretrasplante en la hemodinamia pulmonar y un trasplante exitoso, algunos pacientes no experimentan una cura para la HPP; la hemodinamia pulmonar puede mejorar, pero no normalizarse. Segundo, aun con una adecuada selección de pacientes y el empleo de prostaciclina y óxido nítrico inhalado, muchos pacientes mueren o presentan una larga estadía hospitalaria luego del trasplante hepático. En un estudio multicéntrico de 10 centros de trasplante hepático, 30 de 66 pacientes fueron excluidos del trasplante debido a la severidad de la HPP, a pesar de lo cual la mortalidad posoperatoria alcanzó al 36% (Krowka y col.). Por estas razones, cada centro de trasplante debe fijar su propia política respecto a la conducta terapéutica en esta grave patología. En la Tabla 57/5 se indica un algoritmo simple para la indicación

del trasplante hepático en función de la presión media en la arteria pulmonar (Gobin y Krowka).

HEPATITIS ISQUÉMICA

En el año 1979, Bynum y col. acuñaron el término "hepatitis isquémica" para hacer referencia a la lesión hepática caracterizada por necrosis celular centrilobular, y evidenciada por un incremento brusco y significativo en la actividad de aminotransferasas en el suero en el contexto de una insuficiencia cardiaca. Los autores propusieron la expresión *hepatitis* debido a ciertas similitudes clínicas (anorexia, mal estado general, ictericia, hepatomegalia dolorosa) con la hepatitis infecciosa, y la expresión *isquémica* debido a que asumieron que la necrosis hepática se producía como consecuencia de la hipoperfusión del órgano.

Henrion y col., recogiendo una amplia experiencia sobre esta patología, consideran que la isquemia hepática, esto es la disminución en el flujo sanguíneo hepático, no es el único mecanismo hemodinámico responsable de la necrosis hepática, y por ello han propuesto denominar al síndrome "hepatitis hipóxica". Los autores consideran que la hepatitis hipóxica no es una condición rara, afectando al 0,9% de los pacientes admitidos a terapia intensiva.

Concepto

La hepatitis isquémica se caracteriza por los siguientes criterios: 1) aparición en un contexto clínico de fallo cardiaco, circulatorio o respiratorio; 2) presencia de un aumento brusco y significativo pero transitorio en la actividad de aminotransferasas en el suero, alcanzando al menos 20 veces el límite superior de lo normal; y 3) exclusión de otras causas posibles de necrosis celular hepática, en particular la hepatitis viral o inducida por drogas. No se requiere la biopsia hepática para el diagnóstico de hepatitis isquémica, siempre que se reúnan los criterios anteriores.

Etiología

Henrion y col. pudieron agrupar a los pacientes que desarrollaron una hepatitis isquémica en cuatro grupos bien definidos. La condición basal más frecuente fue la insuficiencia cardiaca (70%), y particularmente la insuficiencia cardiaca congestiva (56%). Esto coincide con el resto de la literatura, en la cual se encuentra una prevalencia del 81% para la enfermedad cardiaca y un 63% para la insuficiencia cardiaca congestiva. Los episodios de hepatitis hipóxica relacionados con insuficiencia cardiaca congestiva en general están precedidos por un periodo de deterioro progresivo de la función cardiaca y son precipitados por un evento agudo, incluyendo arritmias, edema agudo de pulmón o embolismo pulmonar.

En el estudio de los autores, el 16% de los episodios de hepatitis isquémica fueron atribuidos a una insuficiencia respiratoria severa crónica, situación que no se repite en otros estudios y que se ha atribuido a la alta incidencia de neumo-

Tabla 57/5. Indicaciones de trasplante hepático en pacientes con hipertensión portopulmonar.

mPAP	Indicación de trasplante
mPAP: <35 mm Hg	Proceder al trasplante
mPAP: ≥35 a ≤50 mm Hg	Si PVR < 240, proceder al trasplante (circulación hiperdinámica)
mPAP ≥35 a ≤50 mm Hg	Si PVR >240, alto riesgo para el trasplante. Iniciar terapia vasodilatadora antes del trasplante
mPAP >50 mm Hg	Trasplante contraindicado. Iniciar o continuar terapéutica vasodilatadora

mPAP: presión arterial pulmonar media, PVR: resistencia vascular pulmonar

coniosis en la experiencia de Henrion y colaboradores.

Un tercer grupo de pacientes está constituido por aquellos con insuficiencia cardíaca aguda (12,5% a 16% según los autores). El proceso más frecuente en este grupo es el infarto agudo de miocardio. Por último, la causa menos frecuente de hepatitis isquémica es el shock circulatorio, incluyendo el shock séptico, tóxico, traumático, hemorrágico e hipovolémico. Es llamativo que en la mayoría de los estudios la hepatitis isquémica producida por el shock hemorrágico sea excepcional, aun en pacientes con hemorragias digestivas severas asociadas con cirrosis hepática.

Fisiopatología

A partir del estudio de Dunn y col. se ha propuesto que tres mecanismos hemodinámicos teóricamente pueden resultar en una injuria hipóxica del hígado: la isquemia debido a la disminución del flujo sanguíneo hepático, la congestión venosa debido a la falla cardíaca derecha, y la hipoxemia debida a la disminución del contenido de oxígeno en la sangre aferente. Los estudios actuales demuestran que la isquemia hepática no es el único determinante hemodinámico de la hepatitis hipóxica; que el rol de la congestión venosa es importante en la mayoría de los casos relacionados con falla cardíaca; que el rol de la hipoxemia arterial es crucial en los casos relacionados con la insuficiencia respiratoria crónica; y que otros mecanismos pueden interactuar en los casos relacionados con shock circulatorio.

Cuando la insuficiencia cardíaca es la causa de base de la hepatitis hipóxica, el rol de la isquemia está sugerido por la disminución de la presión arterial media, y está directamente soportado por las mediciones de la disponibilidad de oxígeno y del flujo sanguíneo hepático. El aporte de oxígeno, que depende del volumen minuto cardíaco y del contenido de oxígeno de la sangre arterial está próximo al valor crítico como consecuencia de la disminución del índice cardíaco. El flujo sanguíneo hepático está deprimido en la insuficiencia cardíaca descompensada con y sin hepatitis hipóxica, pero está significativamente más deprimido cuando está presente la hepatitis hipóxica. El rol del estasis venoso fue sugerido por la elevada prevalencia de signos clínicos de falla cardíaca derecha, y está soportado por la presión venosa central elevada observada en todos los pacientes con hepatitis hipóxica relacionada con falla cardíaca. Se ha comprobado que en la insuficiencia cardíaca descompensada, la presión venosa central está significativamente más elevada cuando existe una hepatitis hipóxica. Se ha postulado que en casos de hepatitis hipóxica relacionada con insuficiencia cardíaca congestiva, el hígado esta crónicamente expuesto a cierto grado de hipoxia por la congestión venosa crónica. En el momento de un evento cardiogénico agudo, aun de carácter moderado y breve, un descenso de la presión arterial, aun no reconocido, agrava la hipoxia de modo suficiente como para inducir necrosis hepática. Esto puede explicar porque no se reconoce un episodio franco de shock en muchos casos de hepatitis hipóxica.

Cuando la insuficiencia respiratoria crónica es la causa de base de la hepatitis hipóxica, el grado de hipoxemia arterial es considerable, con niveles de PaO₂ por debajo de 40 mm Hg en la mayoría de los casos. En esta situación, por otra parte, es habitual que una descompensación cardíaca precipite el episodio de hepatitis isquémica, habiéndose comprobado que la hepatitis hipóxica generalmente resulta de la asociación de hipotensión sistémica con aumento de la presión venosa central, mientras que la hipoxemia arterial no es un prere-

quisito para el desarrollo de esta complicación.

La patente hemodinámica de la hepatitis hipóxica que se produce en el contexto de un shock circulatorio es diferente. En este grupo, es constante la presencia de un estado de shock. Como es de esperar, la presión venosa central es baja y la PaO₂ es normal. Por ello, y de acuerdo a una evaluación hemodinámica elemental, la hepatitis hipóxica relacionada con el shock séptico parece obviamente ligada con el estado de shock y por tanto producida exclusivamente por la isquemia hepática. Sin embargo, cuando se realiza una evaluación hemodinámica más profunda, se comprueba que lo que en realidad ocurre es que a pesar de un adecuado índice cardíaco y disponibilidad de oxígeno, la tensión de oxígeno intraparenquimatosa permanece baja, probablemente por una incapacidad celular para la extracción de oxígeno (hipoxia citopática). En resumen, la hepatitis isquémica que ocurre en el shock séptico es fundamentalmente la consecuencia de la incapacidad del hígado para extraer y utilizar el oxígeno.

Cuadro clínico

Los hallazgos clínicos se refieren fundamentalmente a la enfermedad de base. Un estado de shock se observa en el 55% de los pacientes, pero se reconocen signos de hipoperfusión sistémica en el 86% de los casos a la admisión. En alrededor del 50% de los casos se reconocen signos clínicos de insuficiencia cardíaca derecha, incluyendo hepatomegalia dolorosa, edema maleolar y reflujo hepatoyugular. Rara vez se reconocen signos evidentes de fallo cardíaco agudo. La ictericia es rara, afectando al 16-20% de los pacientes y se produce tardíamente en el curso de la hepatitis isquémica. Cierta grado de deterioro intelectual se observa en más de la mitad de los casos, pero dada la existencia de hipoxia generalizada, la misma puede afectar al cerebro independientemente de las otras connotaciones del proceso.

La hepatitis isquémica se caracteriza por un aumento marcado de las enzimas ASAT y ALAT, así como de la LDH, que rápidamente se recuperan en un periodo de 7 a 14 días. Las aminotransferasas y la lactodehidrogenasa están elevadas significativamente desde las mediciones iniciales. El aumento de las enzimas hepáticas no difiere significativamente en los cuatro grupos etiológicos analizados. Otro hallazgo bioquímico importante de la hepatitis hipóxica es la caída de la actividad de protrombina. El nadir de la actividad de protrombina se observa en los primeros días, recuperándose completamente alrededor de la semana. Un hallazgo común es una elevación moderada de la bilirrubina sérica, pero rara vez progresa a una ictericia franca. La creatinina sérica aumenta por encima de 2 mg/dL en el 60% de los casos. El deterioro renal es significativamente más severo en la hepatitis hipóxica en el contexto del shock hipovolémico. La hipoglucemia que ha sido destacada por algunos investigadores, rara vez se observa. Gitlin y col. ha destacada el hallazgo común de hiperglucemia.

En los casos en que se ha realizado una evaluación histopatológica de la lesión, lo que se observa habitualmente es una necrosis hepática centrilobular.

Pronóstico

La mortalidad en los pacientes con hepatitis isquémica oscila entre el 40 y el 70%, siendo la muerte consecuencia del shock o de la causa desencadenante de éste, mas que de la insuficiencia hepática. No se conoce en que medida la lesión hepática contribuye al desarrollo de falla pluriparenquimosa o muerte.

Tratamiento

Los principios de tratamiento de los pacientes con hepatitis isquémica son la reversión del shock, el control del proceso de base y el soporte de otros órganos que puedan fallar debido al estado de hipoperfusión, tales como pulmones y riñones.

El empleo de dobutamina en pacientes con shock cardiogénico mejora la función cardíaca y reduce los marcadores de hepatitis isquémica, y es posible que otras medidas terapéuticas que mejoran la perfusión tisular puedan tener efectos beneficiosos similares.

ENFERMEDAD VENO-OCCLUSIVA HEPÁTICA

La enfermedad veno-oclusiva hepática (VOD) es una entidad clínica característica descrita originalmente en Sudáfrica y relacionada con la ingesta de un alcaloide específico (monocratalina) contenido en un té de la región. En el año 1979 el VOD fue descrito en asociación con el trasplante de médula ósea (TMO), constituyéndose este método terapéutico en la causa más frecuente de VOD en el hemisferio oeste. El VOD también ha sido descrito en asociación con agentes quimioterápicos tales como la actinomicina D, mitramicina, dacarbazina, citosina arabinosa y 6-tioguanina, utilizadas en dosis convencionales, y con el empleo por tiempo prolongado de la azatioprina. Más recientemente, el VOD se ha reconocido luego de la terapéutica de la leucemia mieloide aguda con el anticuerpo monoclonal anti-CD33 gemtuzumab oxogamicina (Mylotarg).

Incidencia

El VOD es una complicación bien reconocida del TMO, tanto alogénico como autólogo, y se produce como consecuencia de la toxicidad de los regímenes ablativos utilizados. La incidencia de esta condición varía desde menos del 5% hasta más del 70% en diferentes informes, dependiendo del criterio diagnóstico utilizado, de la población estudiada (pediátrica o adulta) y de las diferentes terapéuticas ablativas utilizadas.

Definición

El síndrome clínico de enfermedad veno-oclusiva hepática luego del TMO se caracteriza por la presencia de dolor y aumento del tamaño del hígado, retención de fluidos, ganancia de peso e ictericia. Comienza en forma característica antes del día 30 del trasplante, aunque se han descrito casos más tardíos.

Anatomía patológica

El endotelio sinusoidal en el hígado está recubierto por numerosos pequeños poros y fenestraciones que crean una arquitectura microvascular única. La sangre aferente que entra al acino hepático a través de la arteria hepática o de la vena porta atraviesa estos sinusoides hepáticos y drena en las vénulas centrolobulillares. La injuria de las vénulas hepáticas representa el primer cambio histológico en el VOD. Este se caracteriza histológicamente por edema subendotelial, extravasación de glóbulos rojos, deposición de fibrina, y la expresión del factor VIII/von Willebrand dentro de la pared venular. A continuación se produce la dilatación de los sinusoides y la necrosis de los hepatocitos, seguido por una esclerosis de las paredes venulares e intensa deposición de colágeno en los sinusoides y vénulas, tanto dentro como fuera de la luz vascular. Este proceso conduce a una obliteración venular completa, extensa necrosis hepatocelular y reemplazo del tejido hepático normal por fibrosis extensa,

simulando en un todo al proceso de cirrosis hepática.

El rol de las vías de coagulación en la fisiopatología del VOD es un área de controversia. Aunque generalmente se considera al VOD como una enfermedad vascular no trombótica del hígado, algunas evidencias exigen considerar la contribución del sistema hemostático en la fisiopatología del síndrome. Los datos más llamativos surgen de los informes sobre el tratamiento efectivo del VOD con el uso de agentes trombolíticos y de la obtención de cierto beneficio con el empleo de heparina profiláctica para prevenir el mismo. Una serie de estudios han demostrado que los niveles de proteínas anticoagulantes tales como la proteína C, proteína S y antitrombina están considerablemente descendidos en pacientes con VOD en comparación con aquellos sin VOD. Se desconoce si estos cambios son secundarios a la enfermedad o si los mismos contribuyen a la oclusión trombótica de los sinusoides hepáticos.

Factores predisponentes

Han sido implicadas varias características de los pacientes en las etapas de pretrasplante y de trasplante en la patogénesis del VOD. El VOD ha sido observado en pacientes sometidos a trasplante, independientemente si se trata de alogénico o autólogo, si corresponde a células periféricas o de la médula, y del tipo de donante y del tipo de método ablativo (Tabla 57/6).

Los niveles elevados de drogas citotóxicas utilizadas en el TMO, tales como el busulfan o los metabolitos de la ciclofosfamida, se asocian con un aumento del riesgo de VOD. El VOD ocurre más frecuentemente en pacientes cuya área bajo la curva de concentración versus el tiempo (AUC) del busulfan es elevada. El riesgo de VOD puede ser reducido ajustando la dosis de busulfan en pacientes cuya AUC luego de la primera dosis es elevada. Otros estudios han confirmado la importancia de la ciclofosfamida y sus metabolitos en la disfunción hepática que sigue al TMO.

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas del VOD generalmente apa-

Tabla 57/6. Factores de riesgo para la enfermedad veno-oclusiva.

Factores pretrasplante
Enfermedad hepática preexistente
Presencia de metástasis hepáticas
Edad avanzada
Irradiación previa del hígado
Utilización de vancomicina o aciclovir en el periodo pretrasplante
Trasplante previo
Terapia previa con gentuzumab oxogamicina
Hepatitis viral C?
Disminución de proteína C, mutación del Factor V Leiden, Pro-trombina 20210?
Factores relacionados con el trasplante
Altas dosis en los regímenes ablativos
Trasplante alogénico en comparación con autólogo
Empleo de busulfan, en particular en combinación con ciclofosfamida
Irradiación corporal total, en particular en combinación con ciclofosfamida
Metotrexate como parte de profilaxis de enfermedad injerto vs huésped
Infección por citomegalovirus?

recen hacia el final de la primera semana o comienzos de la segunda que siguen al trasplante, y muchos pacientes que desarrollan esta complicación lo hacen dentro de las primeras tres semanas que siguen al trasplante. Algunos autores han descrito una forma de comienzo tardío, hasta 50 días después del trasplante.

El primer signo en la mayoría de los pacientes es un aumento de peso asintomático, el cual se produce como consecuencia de la retención de agua y sal por el riñón. Este hallazgo es desapercibido en estos pacientes debido a que reciben distintas preparaciones intravenosas, y su ganancia de peso es adscripta a estas infusiones. Algunos días después, aparece una hiperbilirubinemia directa aislada, que progresa en los días sucesivos. La presencia de niveles elevados de bilirrubina y un aumento rápido de la bilirrubina directa generalmente indica una enfermedad grave y de mal pronóstico, y se acompaña o es seguida por un aumento de la fosfatasa alcalina y de las transaminasas, que varían en grado de anormalidad.

El primer síntoma informado en pacientes con VOD y en muchos casos el único es un dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen, que se hace cada vez más intenso y puede requerir analgesia profunda. El examen físico revela un hígado aumentado de tamaño y ascitis. La ascitis y la ganancia de peso tienden a ser refractarios al tratamiento con diuréticos. En la mitad de los casos aparecen manifestaciones de disfunción renal, y un 50% de estos pacientes requieren diálisis. Un hallazgo característico observado en muchos de estos pacientes es la trombocitopenia refractaria a la transfusión de plaquetas, aunque es infrecuente el sangrado significativo. La declinación progresiva de la función hepática puede conducir a un déficit de factores de coagulación y a una prolongación del tiempo de protrombina. A medida que la enfermedad progresa, algunos pacientes pueden desarrollar una encefalopatía y pueden entrar en coma. Muchos de estos pacientes presentan otras manifestaciones de fallo orgánico, tales como hemorragia alveolar difusa y neumonitis intersticial, en particular en el contexto de un trasplante alogénico.

Diagnóstico

El diagnóstico diferencial del VOD durante el periodo post-trasplante exige descartar una serie de afecciones, tales como las descritas en la Tabla 57/7.

El *gold standard* para el diagnóstico de VOD es el examen histológico del hígado. Sin embargo, debido al riesgo de realizar una biopsia hepática en pacientes con trombocitopenia generalmente refractaria a las transfusiones de plaquetas, el diagnóstico se basa primariamente en los hallazgos clínicos. En caso de considerarse imprescindible la realización de una

Tabla 57/7. Diagnóstico diferencial de la enfermedad veno-oclusiva hepática.

Enfermedad de injerto contra huésped hepática aguda
Hepatotoxicidad inducida por ciclosporina
Infiltración micótica
Hepatitis viral, incluyendo citomegalovirus
Colestasis relacionada con la sepsis
Hepatitis colestática inducida por drogas (fluconazol, itraconazol, trimetoprim)
Colestasis relacionada con nutrición parenteral
Infiltración tumoral del hígado
Insuficiencia cardíaca congestiva
Colitis neutropénica

biopsia, la misma se realizará por vía trasjugular a través de un catéter percutáneo. La presencia de hiperbilirubinemia, ganancia de peso y signos y síntomas de congestión hepática forman la base del diagnóstico. En la Tabla 57/8 se indican los criterios diagnósticos propuestos por distintos grupos de investigadores.

La ultrasonografía y la tomografía computada del abdomen son útiles para confirmar la hepatomegalia, presencia de ascitis y con los estudios de Doppler, determinar si existe una atenuación o reversión del flujo venoso o una trombosis de la vena porta. Tanto la ultrasonografía como la TAC son útiles para excluir el derrame pericárdico, pericarditis constrictiva, síndrome de Budd-Chiari y lesiones expansivas en el hígado. El Doppler es un método no invasivo y puede ser realizado a la cabecera del paciente, pero se debe tener en cuenta que un flujo venoso hepático pulsátil puede ser observado en otras causas de congestión hepática, y la reversión del flujo portal es un hallazgo tardío del VOD.

La biopsia hepática transvenosa y la medición del gradiente de presión venosa hepática enclavado constituyen el método de elección para el diagnóstico patológico del VOD. Un gradiente de más de 10 mm Hg se asocia con una especificidad del 91% y un valor predictivo positivo del 86% para el VOD, con una sensibilidad del 53%.

Pronóstico

En la mayoría de los pacientes (50-80%) existe una resolución gradual de los síntomas y signos en un periodo de dos a tres semanas luego del inicio de la enfermedad. La mortalidad total varía entre el 20 y el 50% en diferentes series. Se ha propuesto un sistema de clasificación de la severidad del VOD (Tabla 57/9) en base al grado de disfunción hepática, la necesidad de terapéutica y la evolución. Desgraciadamente, este modelo sólo brinda un análisis retrospectivo de la severidad y no es útil para establecer conductas terapéuticas.

Varios factores pronósticos ayudan a identificar a los pacientes que pueden evolucionar mal. El grado de elevación de la bilirrubina y la velocidad de aumento parecen ser los dos predictores más importantes. Los pacientes con VOD severo desarrollan falla orgánica múltiple y habitualmente mueren por causas distintas de la falla hepática (Tabla 57/10).

Tabla 57/8. Criterios diagnósticos para enfermedad veno-oclusiva.

Criterios de Seattle

Desarrollo de al menos dos de los siguientes tres hallazgos clínicos antes del día 30 después del trasplante:

Ictericia

Hepatomegalia con dolor en el cuadrante superior derecho

Ascitis y o ganancia inexplicable de peso

Criterios de Baltimore

Desarrollo de hiperbilirubinemia con bilirrubina sérica >2 mg/dL dentro de los 21 días ulteriores al trasplante y al menos dos de los siguientes signos y síntomas clínicos:

Hepatomegalia que puede ser dolorosa

Ganancia de peso >5% del peso de base

Ascitis

Criterios de Seattle modificados

Desarrollo de al menos dos de los siguientes tres hallazgos clínicos antes del día 20 después del trasplante:

Hiperbilirubinemia con bilirrubina sérica >2 mg/dL

Hepatomegalia con dolor en el cuadrante superior derecho

Ganancia de peso >5% del peso de base debido a la acumulación de fluidos

Tabla 57/9. Clasificación de la severidad de la enfermedad veno-oclusiva.

Leve	Los pacientes no tienen efectos adversos por la enfermedad hepática Los pacientes no requieren tratamiento de la VOD La enfermedad es auto limitada
Moderada	Los pacientes tienen efectos adversos por la enfermedad hepática Los pacientes requieren tratamiento de la VOD, incluyendo diuréticos o medicaciones analgésicas
Grave	Signos y síntomas de enfermedad veno-oclusiva que no se resuelven en el día 100 Los pacientes mueren de complicaciones atribuibles directamente a la enfermedad veno-oclusiva

Tabla 57/10. Causas de muerte en la enfermedad veno-oclusiva severa.

Falla hepática atribuible en forma directa a la enfermedad veno-oclusiva
Fallo renal debido al síndrome hepatorenal
Falla respiratoria debida a: enfermedad pulmonar veno-oclusiva, neumonitis intersticial, hemorragia pulmonar
Hemorragia gastrointestinal
Insuficiencia cardíaca congestiva

La falla renal es frecuente; el compromiso pulmonar, que en ocasiones requiere ventilación mecánica, también es común, como la insuficiencia cardíaca que requiere soporte inotrópico. La bacteriemia se desarrolla en un número considerable de pacientes y puede contribuir a la alta mortalidad observada. Los pacientes que requieren un soporte de múltiples órganos y sistemas tienen un mal pronóstico.

Prevención

Una práctica establecida en la prevención del VOD ha sido el empleo de estudios farmacocinéticos para monitorizar los niveles de drogas con el intento de minimizar la lesión hepática. Este método se ha utilizado con éxito controlando los niveles de busulfan.

La administración profiláctica de ácido ursodeoxicólico, un ácido biliar hidrofílico soluble en agua, ha sido estudiada en una serie de estudios randomizados controlados, aunque un gran estudio de fase III del Nordic Bone Marrow Transplantation Group no demostró beneficios significativos.

En modelos experimentales se ha evaluado el rol del glutathione, pero esto ha sido difícil de trasladar a pacientes debido a la dificultad en obtener niveles terapéuticos en humanos. Otras drogas evaluadas, todas sin resultado satisfactorio, han sido los corticoides, dosis bajas de heparina, concentrados de antitrombina, prostaglandina E1 (PGE1).

Tratamiento

El tratamiento de sostén en pacientes con VOD establecido incluye el evitar drogas potencialmente hepatotóxicas (ciclosporina) y drogas nefrotóxicas (aminoglucósidos, anfotericina), limitar la ingesta de sodio, inducción de diuresis para eliminar la retención hídrica, analgesia para el dolor, paracentesis en caso de ascitis tensa que dificulte la función respiratoria, y corrección de la coagulopatía. La infección es un desafío clínico mayor en la VOD severa, dado que

la falla hepática y el edema de la pared intestinal producen traslocación de organismos desde el intestino a la circulación como resultado de la hipertensión portal.

Basado en la observación histológica de microtrombosis y deposición de fibrina, así como una intensa actividad de factor VIII/von Willebrand en el órgano, se han desarrollado tratamientos destinados a promover la fibrinolisis. El empleo de tPA/heparina no ha sido recomendado en forma rutinaria, y en caso de utilizarse deberá ser hecho en la etapa inicial de la enfermedad. La administración de ATIII y de proteína C activada no ha demostrado ser efectiva en una serie de estudios recientes. La infusión de PGE1 también ha fracasado con este objeto.

El defibrotide es un oligonucleótido de PM 23kD, que se ha identificado como un agente que modula la lesión celular endotelial sin aumentar el sangrado y protege el endotelio sinusoidal sin comprometer los efectos antitumor de la terapéutica citotóxica. Una serie de estudios han demostrado la utilidad de su empleo en el VOD. La respuesta se hace evidente dentro de los primeros siete días, y la dosis activa parece ser de aproximadamente 25 mg/kg/día. Se ha sugerido que la intervención precoz es más efectiva.

BIBLIOGRAFÍA

- Anderson G., Johnson D.: Splanchnic resuscitation: a strategy for preventing liver failure in sepsis. *New Horizons* 1:353-1993
- Arguedas M., Fallon M.: Hepatopulmonary syndrome. *Clin Liver Dis* 9:733-2005
- Banks J., Foulis A.: Liver function in septic shock. *J Clin Pathol* 35:1249-1982
- Berry P., Wendon J.: The management of severe alcoholic liver disease and variceal bleeding in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 12:171-2006
- Blendis L., Wong F.: Portopulmonary hypertension: an increasingly important complication of cirrhosis. *Gastroenterology* 126:622-2003
- Brienza N., Dalfino L., Cinnella G.: Jaundice in critical illness: promoting factors of a concealed reality. *Intensive Care Med* 32:267-2006
- Bynum T., Boitnott J.: Ischemic hepatitis. *Dig Dis Sci* 24:129-1979
- Carrico C.: Multiple organ failure syndrome. *Arch Surg* 121:196-1986
- Castro M., Krowka M.: Hepatopulmonary syndrome: a pulmonary vascular complication of liver disease. *Clin Chest Med* 17:35-1996
- Castro M., Krowka M., Schroeder D.: Frequency and clinical implications of increased pulmonary artery pressures in liver transplant patients. *Mayo Clin Proc* 71:543-1996
- Ceccanti M., Attili A., Balducci G.: Acute alcoholic hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 40:833-2006
- Chand N., Sanyal A.: Sepsis-induced cholestasis. *Hepatology* 45:230-2007
- Chevalier P., Novelli L., Motamedi J.: Hepatopulmonary syndrome successfully treated with TIPS: a three year follow-up. *J Vasc Int Radiol* 15:647-2004
- Chopra B., Eaton J., Grassi A.: Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease: results of the European compassionate use study. *Brit J Haemat* 111:1122-2000
- Clemmesen O., Ott P., Larsen F.: Splanchnic metabolism in acute liver failure and sepsis. *Curr Opin Crit Care* 10:152-2004
- Cocozzella D., Mendez C., Malacalza J.: Disfunción hepática en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. *Medicina (Buenos Aires)* 65:113-2005
- Dhainaut J., Marin N., Mignon A.: Hepatic response to sepsis: interaction between coagulation and inflammatory processes. *Crit Care Med* 29:(Supp.):S42-2001
- Dahn M.: Hepatic dysfunction in the critically ill and injured. *Intensive Care World* 11:9-1994
- Fallon M.: Mechanisms of pulmonary vascular complications of

- liver disease: hepatopulmonary syndrome. *J Clin Gastroenterol* 39:(Supp.2):S138-2005
- Fuchs S., Bogomolski Y., Paltiel O.: Ischemic hepatitis: clinical and laboratory observations of 34 patients. *J Clin Gastroent* 26:183-1998
- Gibson P., Dudley F.: Ischemic hepatitis: clinical features, diagnosis and prognosis. *Aust and New Zealand J Med* 14:822-1984
- Gimson A.: Hepatic dysfunction during bacterial sepsis. *Intensive Care Med* 13:162-1987
- Gitlin N., Serio K.: Ischemic hepatitis: widening horizons. *Am J Gastroenterol* 87:831-1992
- Golbin J., Krowka M.: Portopulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 28:203-2007
- Goris R., Boekhorst T.: Multiple organ failure: generalized autodestructive inflammation. *Arch Surg* 120:1109-1985
- Gotway M., Dotsos R., Dawn S.: Hypoxemia in a patient with end-stage liver disease. *Clin Pulm Med* 12:61-2005
- Hussain S., Mekan S.: Platypnea-orthodeoxia: report of two cases and review of the literature. *South Med J* 97:657-2004
- Henriou J., Schapira M., Luwaert R.: Hypoxic hepatitis: clinical and hemodynamic study in 142 consecutive cases. *Medicine* 82:392-2003
- Koksal D., Kacar S., Koksal A.: Evaluation of intrapulmonary vascular dilatations with high resolution computed thorax tomography in patients with hepatopulmonary syndrome. *J Clin Gastroenterol* 40:77-2006
- Kramer L., Jordan B., Druml W.: Incidence and prognosis of early hepatic dysfunction in critically ill patients. A prospective multicenter study. *Crit Care Med* 35:1099-2007
- Krowka M., Mandell S., Ransay M.: Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: a report of the multicenter liver transplant database. *Liver Transpl* 10:174-2004
- Krowka M.: The dilemma of portopulmonary hypertension. En Arroyo V., Navasa M., Forns X. (Edit.): Update in treatment of liver disease. *Ars Medica, Barcelona* 2005
- Krowka M.: Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: implications for liver transplantation. *Clin Chest Med* 26:587-2005
- Kumar S., DeLeve L., Kamath P.: Hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Mayo Clin Proc* 78:589-2003
- LeGall J., Klar J., Lemeshow S.: The Logistic Organ Dysfunction System. *JAMA* 276:802-1996
- LeGall J., Klar J., Lemeshow S.: How to assess organ dysfunction in the intensive care unit?. *The Logistic Organ Dysfunction System. Sepsis* 1:45-1997
- Lima B., Franca A., Pázin-Filho A.: Frequency, clinical characteristics, and respiratory parameters of hepatopulmonary syndrome. *Mayo Clin Proc* 79:42-2004
- Maddrey W.: Alcoholic hepatitis: pathogenesis and approaches to treatment. *Scand J Gastroenterol* 25:(Suppl):118-1990
- Mandell M.: The diagnosis and treatment of hepatopulmonary syndrome. *Clin Liver Dis* 10:387-2006
- Marik P., Gayowsky T., Starzl T.: The hepatoadrenal syndrome: a common yet unrecognized clinical condition. *Crit Care Med* 33:1254-2005
- Marshall J., Cook D., Christou N.: Multiple Organ Dysfunction Score (MODS): a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 23:1638-1995
- Mathurin P., Mendenhall C., Carithers R.: Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 36:480-2002
- Mathurin P., Abdelnour M., Ramond M.: Early change in bilirubin levels is an important prognostic factor in severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone. *Hepatology* 38:1363-2003
- Moseley R.: Sepsis and cholestasis. *Clin Liver Dis* 8:83-2004
- O'Callaghan D., Gaine S.: Hepatopulmonary syndromes: treatment of liver transplantation candidates. *Curr Opin Organ Transplant* 7:107-2002
- O'Shea R., McCullough A.: Treatment of alcoholic hepatitis. *Clin Liver Dis* 9:103-2005
- Passarella M., Fallon M., Kawut S.: Portopulmonary hypertension. *Clin Liver Dis* 10:653-2006
- Paston C., Suter P.: Hepatic hemodynamics and cell functions in human and experimental sepsis. *Anesth Analg* 89:344-1999
- Ramsay M.: Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome, and liver transplantation. *Inter Anesth Clin* 44:69-September 2006
- Richardson P., Guinan E.: The pathology, diagnosis, and treatment of hepatic veno-occlusive disease: current status and novel approaches. *Brit J Haemat* 107:485-1999
- Rivers E., Nguyen B., Havstad S.: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345:1368-2001
- Rodriguez Roisin R., Krowka M., Herve P.: Pulmonary-hepatic vascular disorder (PHD). Task Force Report. *Eur Respir J* 24:861-2004
- Saas D., Shaikh O.: Alcoholic hepatitis. *Clin Liver Dis* 10:219-2006
- Swanson K., Wiesner R., Krowka M.: Long-term survival in hepatopulmonary syndrome. *Chest* 122:(Suppl.4):S210-2002
- Szabo G., Romics L., Frenzl G.: Liver in sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *Clin Liver Dis* 6:1045-2002
- Taille C., Cadranet J., Bellocq A.: Liver transplantation for hepatopulmonary syndrome: a ten-year experience in Paris, France. *Transplantation* 79:1482-2003
- Tilgh H., Kaser A.: Predicting mortality by the Glasgow alcoholic hepatitis score: the long awaited progress? *Gut* 54:1057-2005
- Vettukattil J.: Pathogenesis of pulmonary arteriovenous malformations: role of hepatopulmonary interactions. *Heart* 88:561-2002
- Vincent J., Moreno R., Takala J.: The SOFA (Sepsis related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* 22:707-1996
- Wadleigh M., Ho V., Momtaz P.: Hepatic veno-occlusive disease: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Curr Opin Hematol* 10:451-2003

CAPÍTULO 58

Síndrome compartimental abdominal

DR. CARLOS LOVESIO

DEFINICIÓN

El síndrome compartimental es una condición en la cual el aumento de la presión en un espacio anatómico confinado afecta en forma adversa la circulación y compromete la función y la viabilidad de los tejidos en él incluidos.

Los términos hipertensión intraabdominal (HIA) y síndrome compartimental abdominal (SCA) han sido utilizados como sinónimos. Es importante reconocer la distinción entre estas entidades. Recientemente, la World Society of Abdominal Compartment Syndrome (WSACS) ha propuesto una serie de definiciones que se formulan a continuación.

La presión intraabdominal (PIA) es la presión existente dentro de la cavidad abdominal. La PIA varía con la respiración, aumentando con la inspiración y disminuyendo con la espiración. La PIA normal es de aproximadamente 5-7 mm Hg., pero puede estar aumentada en forma no patológica en los individuos obesos. La PIA debe ser expresada en mm Hg (1 mm Hg. = 1,36 cm H₂O) y debe ser medida al final de la espiración con el paciente en posición supina, sin que

exista contracción de los músculos abdominales, y con el cero del transductor a la altura de la línea medioaxilar.

La presión de perfusión abdominal (PPA), por su parte, es la diferencia entre la presión arterial media (PAM) y la PIA.

La hipertensión intraabdominal (HIA) se define por: una PIA ≥ 12 mm Hg., obtenida en un mínimo de tres mediciones estandarizadas con cuatro a seis horas de diferencia; o una PPA ≤ 60 mm Hg., obtenida en un mínimo de dos mediciones estandarizadas con una a seis horas de diferencia.

El SCA se define por la combinación de 1) una PIA ≥ 20 mm Hg. con o sin una PPA < 60 mm Hg. obtenidas en un mínimo de dos mediciones estandarizadas con una a seis horas de diferencia asociada a 2) disfunción orgánica única o múltiple que no estaba presente previamente, evaluada por un SOFA diario o un score equivalente; la falla orgánica es definida por un score SOFA para un sistema orgánico de ≥ 3 .

ETIOLOGÍA

El síndrome compartimental abdominal se ha observado en una serie de situaciones, incluyendo la hemorragia intra o retroperitoneal posoperatoria, el trauma abdominal o pelviano severo complicado, la peritonitis asociada con distensión y edema visceral, los procedimientos abdominales complicados como el trasplante hepático, y en la insuflación peritoneal realizada durante los procedimientos laparoscópicos. En situaciones crónicas, como la insuficiencia hepática con ascitis, la distensión y el aumento de la presión abdominal se producen en forma lenta, por lo cual rara vez se asocian con esta complicación. Existen una serie de condiciones que predisponen al desarrollo de hipertensión intraabdominal, entre las que se citan:

1. Acidosis definida como un pH arterial menor de 7,20
2. Hipotermia definida por una temperatura central por debajo de 33°C
3. Politransfusión definida como la transfusión de más de 10 unidades de concentrados globulares en un periodo de 24 horas
4. Coagulopatía definida como un recuento plaquetario menor de 55.000/mm³, o un aPTT dos veces por encima de lo normal o un tiempo de protrombina inferior al 50%
5. Sepsis definida de acuerdo a la Conferencia de Consenso Americano-Europea
6. Bacteriemia definida por la presencia de bacterias en los hemocultivos
7. Infección intraabdominal/abscesos, peritonitis
8. Disfunción hepática definida como una cirrosis compensada o descompensada u otra insuficiencia hepática con ascitis
9. Asistencia ventilatoria mecánica con PEEP externa o autoPEEP
10. Neumonía definida por los criterios estándar
11. Cirugía abdominal, especialmente con cierre rígido de las fascias
12. Resucitación masiva con fluidos (>5 litros de coloides o cristaloides en 24 hs)
13. Gastroparesia, distensión gástrica, ileo
14. Vólvulos
15. Hemoperitoneo/neumoperitoneo
16. Quemaduras mayores
17. Trauma mayor
18. Elevado índice de masa corporal (>30)
19. Tumores intra abdominales o retroperitoneales
20. Posición prona

21. Pancreatitis aguda
22. Abdomen distendido
23. Laparotomía para control del daño
24. Laparoscopia con insuflación excesiva
25. Diálisis peritoneal
26. Aneurisma de la aorta abdominal complicado

Muchas de las condiciones citadas están presentes cuando se realiza cirugía del control del daño en pacientes traumatizados. La cirugía de control del daño ha aumentado sin dudas la sobrevivencia de pacientes con injurias severas; sin embargo, un grupo de estos pacientes salvados desarrollan complicaciones devastadoras a consecuencia de un síndrome compartimental abdominal. Varios estudios clínicos han demostrado una asociación clara del SCA con el fallo multiorgánico. Se admite que hasta el 36% de los pacientes que requieren cirugía de control del daño pueden desarrollar un SCA; estos pacientes presentan un riesgo elevado de HIA debido a que comúnmente requieren resucitación masiva con cristaloides debido a un shock hemorrágico mantenido y taponamientos intraabdominales, que constituyen factores de riesgo independientes para el desarrollo de SCA.

CLASIFICACIÓN

La presión intraabdominal normal es próxima a la presión atmosférica, considerándose a ésta desde el punto de vista fisiológico igual a cero. Burch y col. han descrito un sistema de clasificación de los aumentos de la presión abdominal, el cual ha sido modificado recientemente por un Comité de expertos (Malbrain y col., Intensive Care Med, 2006) (Tabla 58/1). Se debe destacar que a diferencia de la PIA, el Síndrome compartimental abdominal no puede ser clasificado en grados debido a que se trata de un fenómeno de todo o nada.

La HIA puede a su vez ser subclasificada de acuerdo a la duración de los síntomas en uno de cuatro grupos. La HIA *hiperaguda* representa elevaciones de la PIA que duran algunos segundos o minutos como resultado de tos, defecación, actividad física, contracción muscular. La HIA *aguda* se desarrolla en un periodo de horas y se observa primariamente en pacientes quirúrgicos como resultado de trauma o hemorragia intraabdominal. Este ejemplo fulminante de HIA comúnmente conduce al desarrollo rápido de un SCA. La HIA *subaguda* se produce en un periodo de días y es la forma más común encontrada en pacientes médicos. Resulta de una combinación de factores causales y condiciones predisponentes. La HIA *crónica* se desarrolla en un periodo de meses (embarazo) o años (obesidad mórbida, tumores intraabdominales, ascitis crónica) y puede colocar al paciente en riesgo de desarrollo de HIA aguda o subaguda cuando se sobregrega otro proceso.

El SCA, por su parte, se ha clasificado, de acuerdo a su origen, en tres formas: primario, secundario y terciario o recurrente.

SCA primario. El SCA primario hace referencia a: 1) una condición asociada con una injuria o enfermedad de la región abdominopelviana que frecuentemente requiere

Tabla 58/1. Gradación del aumento de la presión intraabdominal.

Grado	Presión intravesical en cm H ₂ O
I	12-15
II	16-20
III	21-25
IV	>25

una intervención quirúrgica o angioradiológica inmediata; o 2) una condición que se desarrolla luego de la cirugía abdominal, tal como la cirugía de reparación de extensas lesiones abdominales, peritonitis secundaria, sangrado por fracturas pelvianas o hematoma retroperitoneal masivo o trasplante hepático.

El SCA primario es una complicación reconocida de la laparotomía para control del daño. Las gasas utilizadas para realizar el taponamiento abdominal, en asociación con el sangrado persistente y el edema progresivo del intestino reperfundido contribuyen al aumento del contenido abdominal. Si la fascia está cerrada, el volumen de la cavidad abdominal está limitado a su valor pretratamiento, y por lo tanto, el aumento en el contenido abdominal aumentará la PIA. El SCA primario también puede producirse en pacientes que no responden al tratamiento no quirúrgico del trauma de órganos abdominales por persistencia del sangrado.

SCA secundario. El SCA secundario responde a condiciones que no se originan en el abdomen. Esto ocurre en forma característica en el contexto de un shock severo que requiere una resucitación masiva con fluidos, con un síndrome de injuria reperfusión global del organismo. Debido a que no existen lesiones abdominales evidentes, el médico no dirige su atención al abdomen, lo que retarda el reconocimiento del síndrome. En estos casos el contenido abdominal aumenta por el edema intestinal y la ascitis, y el volumen de la cavidad puede estar disminuido por un hematoma retroperitoneal originado por fracturas pelvianas.

Se debe notar que la hemorragia postoperatoria no es un requisito para el desarrollo de un síndrome compartimental. En efecto, se han descrito algunos pacientes con este síndrome luego de la resucitación por hipotermia profunda, grandes quemaduras, pancreatitis aguda, shock séptico y paro cardíaco. En estos casos, se pueden acumular varios litros de fluido ascítico y retroperitoneal, como consecuencia de la resucitación con cristaloides en ausencia de hemorragia intraabdominal. Recientemente se han descrito casos de SCA secundarios al empleo de niveles muy elevados de PEEP.

SCA terciario o recurrente. El SCA recurrente o terciario se desarrolla luego del tratamiento profiláctico o terapéutico, quirúrgico o médico de un SCA primario o secundario. Como ejemplos se citan la persistencia del SCA luego de la laparotomía descompresiva o el desarrollo de un nuevo episodio de SCA después del cierre definitivo de la pared abdominal luego de la utilización previa de un cierre abdominal temporario.

EPIDEMIOLOGÍA

Aunque fue reconocida inicialmente hace más de 150 años, las implicancias fisiopatológicas de la elevación de la presión intraabdominal fueron redescubiertas sólo en la última década. La elevación de la presión intraabdominal o "hipertensión intraabdominal" es actualmente identificada en los pacientes críticos y se reconoce como una causa de significativa morbilidad y mortalidad. La HIA se ha reconocido como un continuum de cambios fisiopatológicos que comienzan con disturbios del flujo sanguíneo regional y culminan con la inducción de falla orgánica, conocida actualmente como "Síndrome compartimental abdominal".

Un estudio epidemiológico multicéntrico reciente reconoció que la HIA (definida como una PIA ≥ 12 mm Hg) está presente en el 51% de los pacientes críticos en unidades de terapia intensiva médicas y quirúrgicas, y que el SCA (definido por una PIA ≥ 20 mmHg con uno o más fallo orgánico) está presente en el 8%. La prevalencia de PIA elevada en pacientes

que desarrollan fallo orgánico sugiere que la HIA puede desempeñar un rol mayor en el desarrollo de falla multiorgánica, una causa mayor de mortalidad en terapia intensiva.

FISIOPATOLOGÍA

Las principales consecuencias fisiológicas del aumento de la presión intraabdominal se citan en la Tabla 58/2.

El aumento de la presión abdominal disminuye el volumen minuto cardíaco, efecto que se puede observar con aumentos ligeramente superiores a los 20 mm Hg. El volumen minuto cardíaco se compromete a través del aumento de la resistencia vascular sistémica, la disminución del retorno venoso y la elevación de la presión intratorácica. Los pacientes hipovolémicos, aquellos con contractilidad cardíaca comprometida, y aquellos que requieren ventilación con PEEP, están particularmente expuestos a los efectos desfavorables del aumento de la PIA.

El aumento de la presión intraabdominal produce modificaciones en los parámetros hemodinámicos medidos. Así, la presión venosa femoral, la presión venosa central, la presión capilar pulmonar y la presión auricular derecha aumentan en forma proporcional con el aumento de la presión intraabdominal, sin que esto se asocie con un deterioro ventricular o con una hipervolemia. En estas circunstancias, el mantenimiento del volumen minuto cardíaco puede requerir de la administración continua de fluidos, a pesar de que las presiones de lleno ventriculares sean normales o aun elevadas. Las técnicas de monitoreo volumétrico han probado ser superiores a la determinación de la presión de enclavamiento pulmonar y la presión venosa central para asegurar una adecuada resucitación en pacientes con HIA/SCA. Para ello se deben utilizar los catéteres de arteria pulmonar que permiten el cálculo de la fracción de eyección ventricular derecha y el índice de volumen de fin de diástole ventricular derecho. Si no se dispone de estos dispositivos, una manera alternativa de evaluar el volumen de llenado ventricular es a través de la ecocardiografía.

La disfunción renal, definida por la oliguria, generalmente es la primera manifestación clínica de un aumento significativo de la presión intraabdominal. Meldrum y col., confirmaron la relación existente entre el aumento de la PIA y la oliguria en pacientes en terapia intensiva. Los pacientes con una PIA menor de 25 mm Hg presentaban un volumen minuto urinario mayor de 0,5 mL/kg/h. Aquellos con PIA entre 25 mm Hg y 35 mm Hg presentaban un volumen urinario de menos de 0,5 mL/kg/h; y aquellos con una PIA mayor de 35 mm Hg, presentaban anuria. La descompresión del abdomen restablecía el volumen minuto urinario en todos los pacientes.

La fisiopatología de la disfunción renal en presencia de HIA es multifactorial y se ha explicado por una o más de las siguientes condiciones: 1) parte del Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y ulterior Síndrome de fallos orgánicos múltiples, 2) reducción del volumen minuto cardíaco, 3) elevación de la presión venosa renal y 4) elevación de la presión parenquimatosa renal. Uno o más de estos factores producen una reducción en la presión de perfusión renal y subsiguiente disminución en el índice de filtración glomerular y en el volumen minuto urinario.

La afectación renal asociada con el aumento de la presión intraabdominal es prerrenal y renal. El daño prerrenal resulta de la alteración de la función cardiovascular y de la reducción en el volumen minuto cardíaco con disminución de la perfusión renal. La reducción del volumen minuto cardíaco no explica totalmente la insuficiencia renal aso-

Tabla 58/2. Consecuencias fisiológicas del aumento de la presión intraabdominal.

<i>Aparato cardiovascular</i>	<i>Aparato respiratorio</i>
Dificultad en la evaluación de la precarga	Aumento presión intratorácica
Aumento de la presión de oclusión arteria pulmonar	Aumento de la presión pleural
Aumento de la presión venosa central	Disminución de la capacidad residual funcional
Disminución de la presión de lleno transmural	Disminución de todos los volúmenes pulmonares
Aumento del agua pulmonar extravascular	Aumento de la auto PEEP
Aumento de las variaciones de la presión de pulso	Aumento de la presión pico en la vía aérea
Disminución del volumen de fin de diástole VD	Aumento de la presión <i>plateau</i> en la vía aérea
Disminución del volumen minuto cardiaco	Disminución de la <i>compliance</i> dinámica
Disminución del retorno venoso	Disminución de la <i>compliance</i> estática
Aumento de la resistencia vascular sistémica	Aumento de la PaCO ₂
Aumento del riesgo de trombosis venosa y TEP	Disminución de la PaO ₂ y de la PaO ₂ /FiO ₂
Frecuencia cardiaca variable	Aumento de la ventilación del espacio muerto
Efecto variable sobre la presión arterial	Aumento del <i>shunt</i> pulmonar
Aumento de la presión arterial pulmonar	Aumento del punto de inflexión inferior
Disminución de la <i>compliance</i> ventricular izquierda	Dificultad en el destete del respirador
<i>Sistema hepático</i>	Aumento de la inflamación alveolar
Disminución del flujo arterial hepático	Edema alveolar
Disminución del flujo sanguíneo portal	<i>Sistema renal</i>
Aumento del flujo colateral portal	Disminución de la presión de filtración renal
Disminución del <i>clearance</i> de lactato	Disminución del gradiente de filtración
Disminución del metabolismo de la glucosa	Disminución del flujo sanguíneo renal
Disminución de la función mitocondrial	Disminución de la diuresis
Disminución del lavado de verde de indocianina	Aumento de la resistencia vascular renal
<i>Sistema gastrointestinal</i>	Compresión de la vena renal
Disminución de la presión de perfusión abdominal	Compresión de los uréteres
Disminución del flujo de sangre celiaco	Aumento de la hormona antidiurética
Disminución del flujo sanguíneo mucoso	<i>Pared abdominal</i>
Compresión venosa mesentérica	Disminución de la <i>compliance</i>
Disminución del pH intramucoso	Disminución del flujo sanguíneo de los rectos
Aumento de la pCO ₂ mucosa y del gap de CO ₂	Complicaciones de las heridas operatorias
Aumento de la permeabilidad intestinal	Hernias incisionales
Aumento de la traslocación bacteriana	<i>Sistema endocrino</i>
Aumento del sangrado variceal y gástrico	Liberación de citoquinas proinflamatorias
Aumento de las adhesiones peritoneales	<i>Sistema nervioso central</i>
Fracaso de la nutrición enteral	Aumento de la presión intracraneal
Falla multiorgánica	Disminución de la presión de perfusión cerebral

ciada con elevación de la PIA, ya que la corrección de los índices cardíacos no revierte completamente el deterioro de la función renal. La compresión de la vena renal y del parénquima renal produce alteraciones en el flujo sanguíneo renal secundarias a la elevación de la resistencia vascular renal. Los efectos combinados del deterioro prerenal y renal producen una reducción progresiva del flujo sanguíneo renal y de la filtración glomerular. Esto resulta en niveles circulantes elevados de renina, hormona antidiurética y aldosterona, con aumento ulterior de la resistencia vascular sistémica y renal. El resultado final es la azotemia con insuficiencia renal.

El aumento de la presión intraabdominal se asocia con una reducción de la perfusión visceral. Los flujos sanguíneos hepático, renal y mesentérico se ven afectados, con disminución de la perfusión al hígado, riñón, estómago, duodeno, intestino, páncreas y bazo. El único órgano intraabdominal en el cual no se ha observado una disminución de la perfusión es la glándula suprarrenal. El mecanismo exacto de la disminución de la perfusión esplácnica asociada con la HIA no es conocido, pero puede involucrar un efecto directo del aumento de la PIA sobre la resistencia arterial mesentérica, la acción de factores humorales o una combinación de ambos.

Los cambios en el flujo sanguíneo de la mucosa intestinal asociados con el aumento de la PIA pueden ser revertidos por bajas dosis de dobutamina pero no de dopamina, como fue demostrado por Agustí y col. La evaluación de la perfusión gástrica con tonometría intragástrica demuestra la presencia de severa isquemia, acidosis intramucosa y acidosis sistémica. Sugrue y col, comprobaron en una población de pacientes quirúrgicos, una estrecha relación entre los aumentos de la presión intraabdominal y los valores anormalmente bajos de pH_i obtenidos por tonometría. Por otra parte, los pacientes con pH_i bajo presentaron un mayor riesgo de muerte y de complicaciones mayores.

Diebel y col comprobaron en un estudio experimental en ratas, que el aumento de la presión intraabdominal se asocia con un decremento en el flujo sanguíneo de la mucosa ileal y con un aumento de la traslocación bacteriana, lo que contribuye al desarrollo de complicaciones sépticas y de falla orgánica secundaria. El grupo de Escorsell en España, por su parte, ha comprobado que el aumento de la PIA puede asociarse con un aumento de la presión, el radio, el volumen y la tensión parietal en las várices esofágicas. Los autores concluyen que la HIA puede tener efectos deletéreos en la

hemodinamia variceal y puede contribuir a la progresiva dilatación que precede a la ruptura de las várices en la hipertensión portal. En pacientes con ascitis, la reducción de la PIA por paracentesis resulta en una significativa reducción del reflujo gastroesofágico.

Estudios clínicos y de laboratorio recientes sugieren que la isquemia esplácica podría tener un rol fundamental en el origen del Síndrome de falla pluriparenquimatosa. La respuesta inflamatoria descontrolada manifestada por la liberación de citoquinas ha sido implicada como un componente patogénico importante. El Síndrome de falla pluriparenquimatosa se ha observado en el escenario clínico del trauma masivo con shock hemorrágico y resucitación subsecuente, ya sea como un hecho único o en dos etapas (*second-hit*). Uno de estos segundos ataques podría ser el aumento de la presión intraabdominal con el consecuente síndrome compartimental abdominal.

El hígado parece ser particularmente susceptible al aumento de la presión intraabdominal. La disfunción hepática observada en el SCA podría estar relacionada con alteraciones en la perfusión sistémica global, en la perfusión abdominal y en la perfusión específica del órgano. Es obvio que el volumen minuto cardíaco, la precarga y la poscarga son cruciales como reguladores sistémicos de la perfusión hepática. La HIA que progresa al SCA puede producir hipoxia tisular, pero se ha observado que aun elevaciones moderadas de la presión intraabdominal producen deterioro de la función celular hepática. Por otra parte, se debe tener en cuenta que la insuficiencia hepática aguda, la insuficiencia hepática crónica descompensada y el trasplante hepático con frecuencia se complican con aumento de la PIA y SCA. El aumento significativo de la PIA se correlaciona con disfunción de otros órganos y mortalidad en pacientes sometidos a trasplante hepático. Por lo tanto, es necesario un monitoreo frecuente y el reconocimiento precoz de la HIA, seguido por un tratamiento agresivo destinado a controlar los aumentos de la PIA.

Ambos hemidiafragmas son desplazados hacia el tórax como resultado del aumento de la presión intraabdominal, lo que disminuye tanto el volumen torácico como la compliance. La presión pico en la vía aérea se eleva, requiriéndose una mayor presión para producir un volumen corriente determinado. Se eleva la resistencia pulmonar vascular y se producen alteraciones de la relación ventilación perfusión, como consecuencia de la producción de atelectasias. La determinación de gases en sangre evidencia hipoxemia, hipercarbia y acidosis. Se requiere ventilación mecánica para compensar el deterioro ventilatorio, pero el empleo de PEEP se asocia con una mayor alteración fisiológica.

Recientemente se ha reconocido un síndrome de dificultad respiratoria aguda en pacientes con HIA y SCA como una entidad separada. Las atelectasias por compresión se observan principalmente en las partes caudales del pulmón, donde la HIA tiende a comprimir a los lóbulos inferiores. La aplicación de una maniobra de reclutamiento o una PEEP externa puede no solamente abrir estas regiones colapsadas, sino que también puede sobredistender las zonas normalmente aereadas de la parte superior del pulmón, produciendo una lesión pulmonar inducida por el respirador. Se debe evitar esta sobredistensión mediante la descompresión abdominal, la posición adecuada del cuerpo (*prone position*) o incluso mediante la colocación de pesas en la parte superior del tórax.

Las elevaciones en la PIA pueden producir aumentos en la presión intracraneal. Estos aumentos parecen ser independientes de la función cardiopulmonar y parecen relacionarse primariamente con los aumentos en la presión

venosa central y en la presión pleural. El mecanismo exacto de la elevación de la presión intracraneal asociada con el aumento de la presión abdominal no ha sido definitivamente dilucidado, pero parece ser función de una alteración en el drenaje venoso cerebral. La asociación entre PIA y PIC explicaría la existencia de hipertensión intracraneal idiopática (pseudotumor cerebral) en pacientes obesos y la coexistencia de problemas neurológicos en pacientes con trauma abdominal sin trauma encefalocraneano asociado. Es obvia la importancia de la determinación seriada de la PIA en pacientes con trauma combinado encefalocraneano y abdominal y con riesgo de presentar aumentos de la PIA y de la PIC en forma conjunta.

Las consecuencias deletéreas del aumento de la presión intraabdominal aparecen en forma gradual, pero se debe tener presente que no existe una relación estricta entre los aumentos de la presión y las manifestaciones clínicas. Una presión menor de 10 cm H₂O no modifica el volumen minuto cardíaco ni la presión arterial, pero puede producir un deterioro significativo del flujo sanguíneo de la arteria hepática. Presiones abdominales de 15 cm H₂O durante la colecistectomía laparoscópica pueden disminuir el volumen minuto cardíaco. Con valores de presión intraabdominal de 20 cm H₂O se puede comprobar la presencia de oliguria, y los valores superiores a 30 cm H₂O se asocian con anuria.

En presencia de hipertensión abdominal es muy importante el estado del volumen intravascular. La hipovolemia agrava los efectos del aumento de la presión intraabdominal, mientras que la expansión de volumen con fluidos intravenosos tiende a compensar la disminución del retorno venoso y mantener el volumen minuto cardíaco. Un efecto similar se puede lograr colocando al paciente en posición de Trendelenburg.

DIAGNÓSTICO

El reconocimiento del síndrome compartimental abdominal no es difícil, siempre que se considere tal diagnóstico. Los pacientes en riesgo incluyen aquéllos que han sido sometidos a cirugía abdominal o retroperitoneal, y cualquier paciente que ha requerido una enérgica resucitación con fluidos por shock de cualquier etiología (Fig. 58/1).

Estudios prospectivos recientes que evaluaron la capacidad de los médicos para establecer la presencia de hipertensión abdominal por el examen físico exclusivamente comparado con la medida indirecta a través del catéter vesical comprobaron que los médicos tienen menos de un 50% de chance de identificar correctamente un aumento de la PIA. Consecuentemente, en la actualidad se recomienda que para establecer un diagnóstico de hipertensión intraabdominal o de SCA se realice la medición de la PIA. Como la PIA es un parámetro fisiológico como cualquier otra "presión orgánica", fluctúa en forma sustancial durante el día. Si bien una técnica automatizada de medición continua presenta múltiples ventajas, en ausencia de la disponibilidad general de esta técnica, se recomienda realizar una medición cada cuatro a seis horas.

Los hallazgos clínicos característicos incluyen un abdomen tenso y distendido, oliguria progresiva a pesar de un volumen minuto cardíaco adecuado, e hipoxemia con aumento progresivo de la presión en la vía aérea. En estas condiciones se justifica el diagnóstico de síndrome compartimental abdominal.

La presión abdominal puede ser medida en forma indirecta a través de la determinación de las presiones intravesical o intragástrica.



Fig. 58/1. Abdomen a tensión en paciente con traumatismo grave, que incluyó ruptura intestinal, esplénica y pancreática. Reoperación dejando abdomen abierto y contenido.

La vejiga actúa como un diafragma pasivo cuando su volumen se encuentra entre 50 y 100 ml. La determinación de la presión intravesical se puede realizar en forma sencilla a la cabecera de la cama (Fig. 58/2). Con el paciente en posición supina, y con la sonda de Foley clampeada, se instilan a través de ésta no más de 25 ml. de solución salina en la vejiga, mediante la punción con una aguja N° 18. La aguja se conecta a través de una llave de tres vías a un catéter que se coloca en posición vertical. El cero de referencia se encuentra a nivel de la línea medioaxilar, y la altura de la columna de agua por encima de este punto representa la presión intraabdominal en centímetros de agua. En pacientes con vejiga neurogénica o muy retraída la medición no es confiable. La posición del cuerpo es importante. La colocación del paciente en diferentes posiciones produce efectos significativos sobre la PIA. La evaluación de la PIA debe ser realizada siempre en la posición supina completa. La posición con la cabeza elevada aumenta significativamente la PIA, siendo este efecto más pronunciado en los pacientes obesos.

La presión intraabdominal también se puede determinar con una columna de agua a partir de una sonda nasogástrica. La distancia entre la columna de agua y la línea medio axilar es equivalente a la presión abdominal en centímetros de agua.

Recientemente se ha descrito un método totalmente automatizado para la medición de la PIA que evita los errores de los métodos anteriores (Fig. 58/3). El catéter de PIA está adjunto a la sonda vesical. El transductor de presión, el dispositivo electrónico y el destinado a llenar la bolsa están integrados en el monitor de PIA. La validación inicial en pacientes en UTI y en cirugía laparoscópica demuestra una adecuada correlación con las medidas estándar de presión intraabdominal.

Es necesario reconocer cuales son las condiciones en las cuales es conveniente realizar un control de la presión intra-

abdominal, citándose las más importantes en la Tabla 58/3.

En la Fig. 58/4, por su parte, se indica un algoritmo para la monitorización de la presión intraabdominal (Kimball, Wolfe).

PREVENCIÓN

La manera más adecuada de prevenir esta patología es el reconocimiento de los pacientes que están en riesgo, y establecer intervenciones destinadas a minimizar la chance de desarrollo de hipertensión intraabdominal. Estas decisiones se deben tomar durante la laparotomía e involucran elecciones relacionadas con la decisión de terminar una operación debido a alteraciones fisiológicas mayores (hipotermia, acidosis, coagulopatía) y el método de cierre de la pared abdominal. Pueden utilizarse distintos tipos de coberturas (bolsa de Bogotá, filtro de aire acondicionado, plástico de envoltura para freezer, etc.). Un alto índice de sospecha es muy importante para el reconocimiento adecuado del SCA secundario. Varias publicaciones correlacionan el reconocimiento tardío del síndrome con una evolución uniformemente fatal.

Recientemente, Balogh y Moore han evaluado en forma prospectiva la incidencia de SCA secundario en función de distintos regímenes de resucitación en pacientes críticos.

Tabla 58/3. Indicaciones para el control de la presión intraabdominal.

Resucitación fluida para síndrome de respuesta inflamatoria sistémica/hipovolemia

- Sepsis
- Pancreatitis

Procesos intraabdominales o retroperitoneales

No quirúrgicos

- Ascitis voluminosa
- Sangrado abdominal o retroperitoneal
- Grandes tumores abdominales
- Obstrucción intestinal, ileo

Quirúrgicos

- Balance fluido intraoperatorio >5 litros
- Laparotomía cerrada con tensión
- Reparación de aneurisma de aorta abdominal
- Isquemia o necrosis mesentérica
- Peritonitis
- Cirugía cardiorácica descompensada
- Posición prona
- Gastrosquisis, onfalocele

Trauma

- Shock que requiere resucitación (isquemia reperfusión)
- Laparotomía de control del daño
- Politraumatismo con o sin trauma abdominal que requiere resucitación masiva

Quemaduras mayores (>25%)

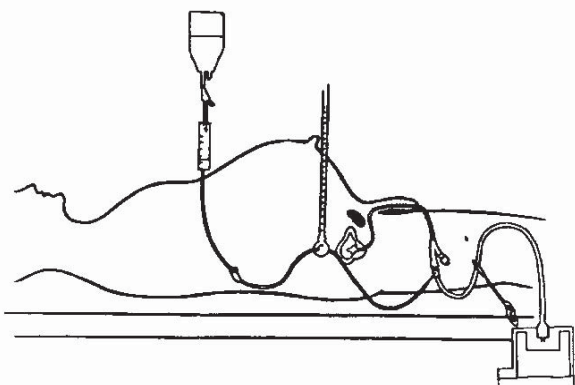


Fig. 58/2. Técnica de medición de la presión intraabdominal.



Fig. 58/3. Sistema automatizado para la determinación de la presión intraabdominal.

Los autores concluyen que la sobrerresucitación basada en el empleo de cristaloideos no es efectiva y es potencialmente peligrosa en pacientes con riesgo de SCA, generando el denominado ciclo fútil de administración de cristaloideos (Fig. 58/5). Aunque la infusión de cristaloideos puede tener efectos benéficos sobre el índice cardiaco mejorando la precarga, también puede tener un efecto desfavorable al aumentar el edema intestinal. La carga de cristaloideos disminuye la presión oncótica y aumenta la presión hidrostática en el lecho vascular capilar. Cuando se administran a pacientes con síndrome de pérdida capilar, estos efectos pueden resultar en un “ciclo fútil de administración de cristaloideos”, aumentando la presión intraabdominal y produciendo mayor disfunción orgánica.

El control de la hemorragia es fundamental. Se ha identificado una relación entre las fuentes específicas de hemorragia y el tipo de SCA (primario versus secundario) y sus diferentes manejos. En la laparotomía para el control del daño, se han descrito algunas modalidades de tratamiento que disminuyen la necesidad de taponamiento, incluyendo el empleo de aplicaciones tópicas de fibrina, mejoría de la hemostasia mediante el empleo de procoagulantes y antifibrinolíticos, y el empleo de factor VII recombinante activado, que parece disminuir significativamente la magnitud del sangrado en el trauma. La hipotermia es un predictor independiente del SCA y la mejor estrategia es la prevención de la misma.

El shock prolongado, la isquemia/reperfusión intestinal, y la excesiva administración de cristaloideos establecen la génesis del síndrome compartimental abdominal. Los pacientes ingresan a UTI con hipertensión abdominal, y aquellos que continúan siendo expandidos con soluciones hidroelectrolíticas desarrollan un síndrome compartimental completo. En la laparotomía descompresiva, el hallazgo más evidente es un intestino dilatado, lleno de líquido y severamente edematoso. La resucitación masiva con cristaloideos supera a los factores de seguridad antiedema agravando el edema intestinal, que incrementa aún más la hipertensión intraabdominal estableciendo una retroalimentación positiva con mayor edema visceral y una retroalimentación negativa con un deterioro de la precarga cardiaca que exige mayor aporte de cristaloideos. La carga de volumen aumenta la presión hidrostática de los capilares mesentéricos y disminuye la presión oncótica del plasma. Esto promueve un eflujo de fluidos hacia el intersticio. El aumento de la presión intersticial inicialmente aumenta el flujo linfático; sin embargo, el aumento de la presión intraabdominal produce una compresión linfática que limita el egreso del fluido intersticial. En forma adicional, produce una obstrucción al eflujo venoso, con el consiguiente aumento de la presión capilar hidrostática y el flujo de fluidos. A medida que el intestino se hace más edematoso, la presión intersticial aumenta, limitando el eflujo de fluidos. Este es un factor de seguridad marginal para el intestino debido a que cuando la presión alcanza un nivel muy elevado, se produce una disrupción de la matriz intersticial y en última instancia se produce una fuga de fluido a través de los villi intestinales. Esto se conoce como secreción por filtración. Un tema de estudio es en que medida el edema intersticial afecta las

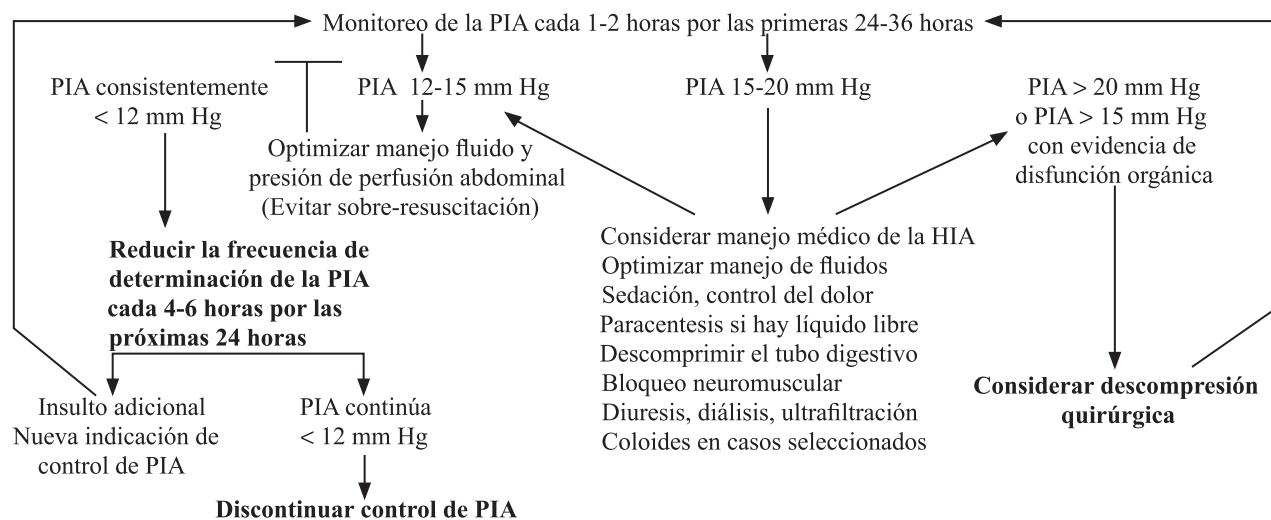


Fig. 58/4. Algoritmo de control de la presión intraabdominal (Kimball E., Wolfe T.).

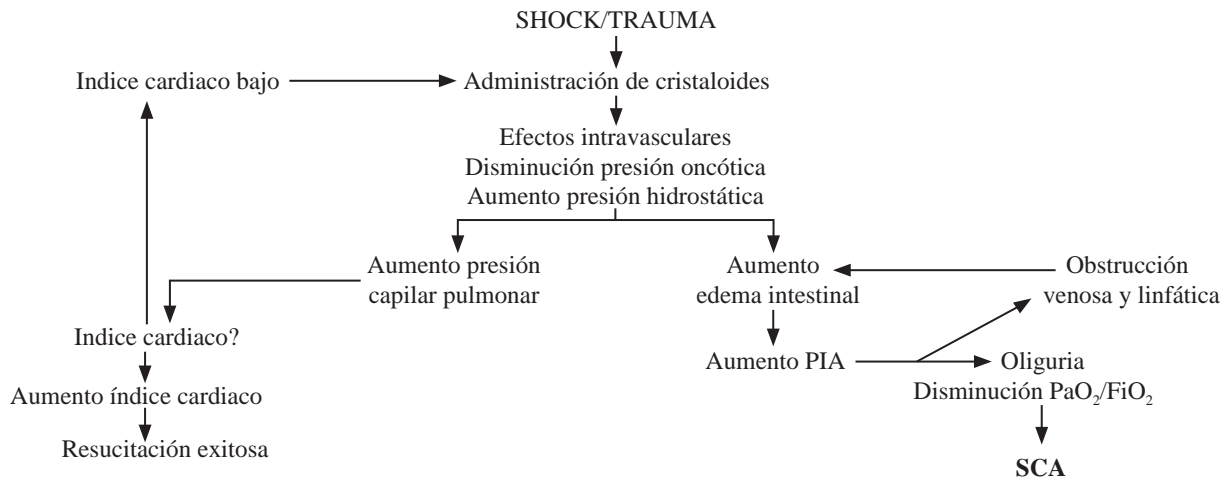


Fig. 58/5. Círculo vicioso de la administración de cristaloides.

funciones intestinales incluyendo la absorción, motilidad y permeabilidad.

Recientemente se realizó una encuesta a un numeroso grupo de cirujanos de trauma de EE.UU., a los fines de establecer las recomendaciones con respecto a las indicaciones para el empleo de la técnica de abdomen abierto para la prevención y tratamiento del síndrome compartimental abdominal. El resultado de la encuesta permitió establecer indicaciones mandatorias y discrecionales para el empleo de esta metodología (Tabla 58/4).

TRATAMIENTO

El tratamiento apropiado de la HIA y/o el SCA se basa en cuatro principios generales: a) monitoreo seriado de la PIA, b) optimización de la perfusión sistémica y de la función orgánica en los pacientes con PIA elevada, c) institución de procedimientos médicos específicos para reducir la PIA y las consecuencias orgánicas de la HIA/SCA, y d) descompresión quirúrgica inmediata para la HIA refractaria.

Tratamiento quirúrgico

Teniendo en cuenta la literatura clínica disponible sobre las implicancias fisiopatológicas de la HIA y del SCA, se puede proponer un algoritmo de manejo en pacientes con PIA elevada (Fig. 58/6). Primero, se deben realizar mediciones seriadas de PIA en forma liberal en los pacientes críticos debido a la elevada incidencia de HIA en esta población de pacientes y su morbilidad y mortalidad asociada. Debido a lo inadecuado del examen clínico para detectar las elevaciones de la PIA, la medición seriada de dicha PIA es en la actualidad el único método disponible para diagnosticar en forma adecuada la HIA y dirigir un tratamiento adecuado. El control de la presión intravesical se puede realizar en forma rápida y sin costo, no requiriendo de un equipo de monitoreo especializado.

Segundo, se debe realizar una descompresión abdominal

inmediata en todo paciente en el cual se demuestre una elevación significativa de la PIA o evidencias de SCA. En los pacientes quirúrgicos, esto se logra abriendo la incisión de la laparotomía y aplicando un cierre abdominal temporario. Esto se puede realizar en el quirófano o a la cabecera de la cama en terapia intensiva en base a la estabilidad hemodinámica del paciente. Este procedimiento no debe ser retardado, ya que la rápida decompresión en pacientes con SCA mejora en forma dramática la función orgánica y la sobrevida. En los pacientes médicos en los cuales el aumento de la PIA es secundario a la acumulación de fluido de resucitación o ascitis, se puede considerar la paracentesis como una alternativa viable a la decompresión quirúrgica. Los pacientes cuya HIA es secundaria a una hemorragia retroperitoneal, edema visceral o ileus pueden ser beneficiados con una decompresión por apertura abdominal.

Tercero, en pacientes con HIA que no requieren una decompresión inmediata, la presión de perfusión abdominal (PPA) debe ser mantenida por ≥ 60 mm Hg a través de una combinación de resucitación de volemia y medicaciones vasoactivas. Se debe optimizar el volumen intravascular, estando reservados los vasopresores para aquellos pacientes que continúan con una presión de perfusión inadecuada a pesar de una apropiada resucitación de volumen. Se debe tener en cuenta que las medidas clásicas de lleno ventricular a través del catéter de arteria pulmonar (presión capilar pulmonar y presión venosa central) pueden ser inadecuadas en presencia de una HIA y una elevación de la presión intratorácica, y la resucitación basada en estos parámetros puede ser insuficiente.

Cuarto, la imposibilidad de mantener una PPA de al menos 50 mm Hg es una indicación para descompresión abdominal abierta y cierre abdominal temporario hasta que el estado del paciente mejore. Una vez que el abdomen es abierto, la PIA debe ser monitorizada debido a que aun en estas circunstancias, el SCA puede recurrir estando el abdomen

Tabla 58/4. Factores clínicos para establecer el uso mandatorio o discrecional de la técnica de abdomen abierto.

Indicación mandatoria	Indicación discrecional
Deterioro respiratorio en el momento del cierre	Contaminación o peritonitis fecal
Inestabilidad hemodinámica en el momento del cierre	Transfusión masiva
Edema intestinal masivo	Hipotermia
Cierre a tensión (subjetivo)	Lesiones intraabdominales múltiples
Reoperación planeada	Acidosis
Taponamiento intraabdominal	Coagulopatía

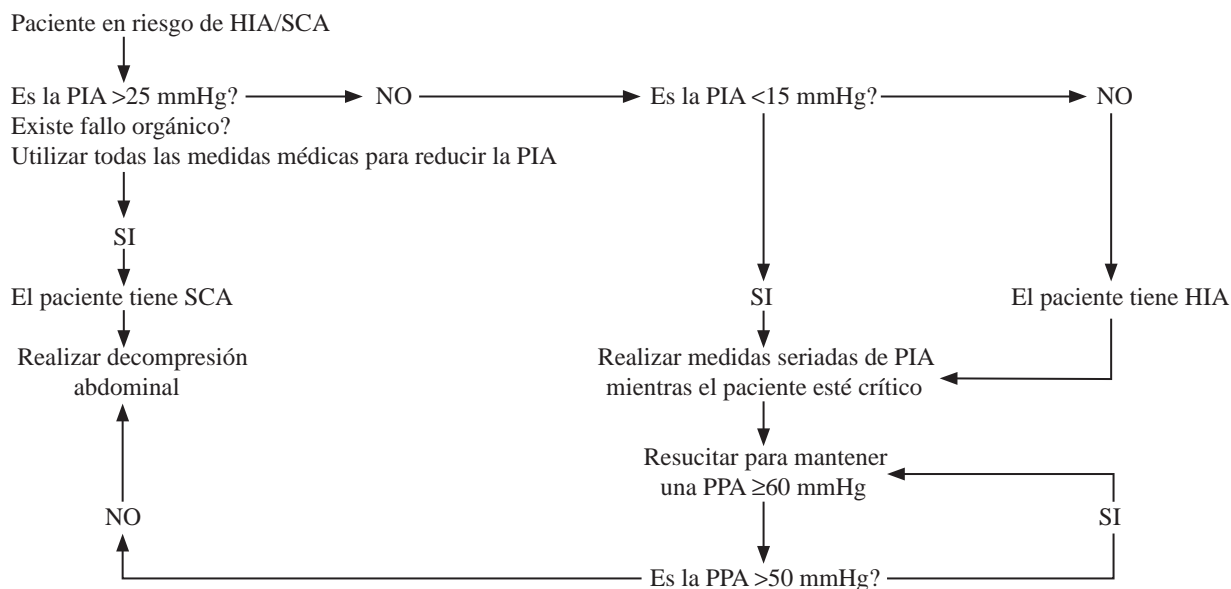


Fig. 58/6. Algoritmo de resucitación en pacientes con HIA/SCA (hipertensión intraabdominal/síndrome compartimental abdominal).

abierto (SCA terciario). En pacientes con abdomen abierto, la incapacidad de mantener una adecuada PPA es una indicación para abrir más ampliamente la pared o para la colocación de un cierre más complaciente.

Quinto, los intentos para cerrar el abdomen luego de la descompresión deben ser dirigidos por la PIA y la PPA. La PPA debe ser utilizada para guiar no sólo el momento de realizar una laparotomía descompresiva, sino también para decidir cuando cerrar el abdomen.

El único tratamiento comprobadamente efectivo del síndrome compartimental abdominal es la descompresión abdominal (Fig. 58/7). En este sentido, son múltiples los trabajos que demuestran la mejoría en la diuresis, en los parámetros de ventilación y en el pHi, cuando se procede a la descompresión. Cuando y como se debe llevar a cabo esta descompresión dependerán de la situación clínica. En los pacientes traumatizados, el tiempo de la reoperación depende de un balance entre las condiciones generales (temperatura, pH, hematocrito, coagulopatía) y la intensidad de transfusión requerida y las manifestaciones clínicas del síndrome. En forma ideal, la temperatura y los defectos de coagulación deben ser corregidos previamente a la operación, pero en pacientes con deterioro persistente la intervención quirúrgica se convierte en una urgencia. La vigilancia de la presión intraabdominal puede ser útil para determinar el momento oportuno.

El abdomen debe ser abierto bajo control hemodinámico y con accesos venosos adecuados. En efecto, es frecuente la aparición de una hipotensión marcada en el momento en que se procede a la descompresión abdominal. En este momento conviene realizar un reemplazo rápido de volemia, habiendo recomendado algunos autores el empleo de dos litros de una solución cristaloides conteniendo 50 gm de manitol y 50 mEq de bicarbonato de sodio por litro. También puede ser conveniente el empleo de vasoconstrictores durante la descompresión, para prevenir la caída brusca de la presión arterial.

Bajo ningún aspecto se debe realizar un cierre forzado del abdomen, a fin de evitar la persistencia de la hipertensión abdominal. En estos casos se puede recurrir a dejar la fascia abierta y cerrar solamente la piel. Ocasionalmente, sin

embargo, aun el cierre exclusivamente de la piel se asocia con hipertensión abdominal. El dejar tanto la fascia como la piel abiertas ofrece la máxima reducción en la presión abdominal, pero puede producir fistulas y evisceración. Estos problemas se solucionan con el empleo de distintos tipos de prótesis de cobertura, que incluyen desde una media de nylon, una lámina de plástico (bolsa de Bogotá) hasta mallas prediseñadas (Fig. 58/8 y 58/9). El cierre utilizando el sistema VAC (*Vacuum assisted closure system*) consiste en la aplicación de una malla absorbente sobre el área descubierta, conectada a un sistema de aspiración de baja intensidad (<50 mm Hg.) para evitar la formación de fistulas.

Tratamiento médico

El manejo médico de la HIA se ha considerado como de limitada eficacia, haciendo que la descompresión quirúrgica expeditiva sea el tratamiento de elección del síndrome compartimental abdominal. Existe escasa duda respecto a que la descompresión quirúrgica rápida disminuye la PIA y puede asociarse con una mejoría en las consecuencias del SCA. A pesar de estas consideraciones, existen algunos riesgos significativos asociados con la descompresión quirúrgica, a saber:

1. A pesar de la descompresión quirúrgica, la supervivencia luego del SCA oscila entre el 38 y el 71%
2. El cierre abdominal temporáneo se asocia con un riesgo aumentado de sepsis intraabdominal e infección de los injertos, y en general requiere de un manejo continuo en un área de terapia intensiva con todos los riesgos asociados
3. Existen grupos de pacientes para los cuales la descompresión quirúrgica no parece necesaria ni apropiada.

Teniendo en cuenta las consideraciones precedentes, es conveniente evaluar las posibilidades de tratamientos menos agresivos en algunos pacientes en particular. El manejo médico de los pacientes con SCA puede cubrir distintos aspectos del cuidado, incluyendo el empleo de procedimientos específicos para reducir la PIA, el empleo de medidas generales de soporte en terapia intensiva, y la optimización del tratamiento luego de la descompresión quirúrgica con el efecto de contrarrestar algunos de las manifestaciones

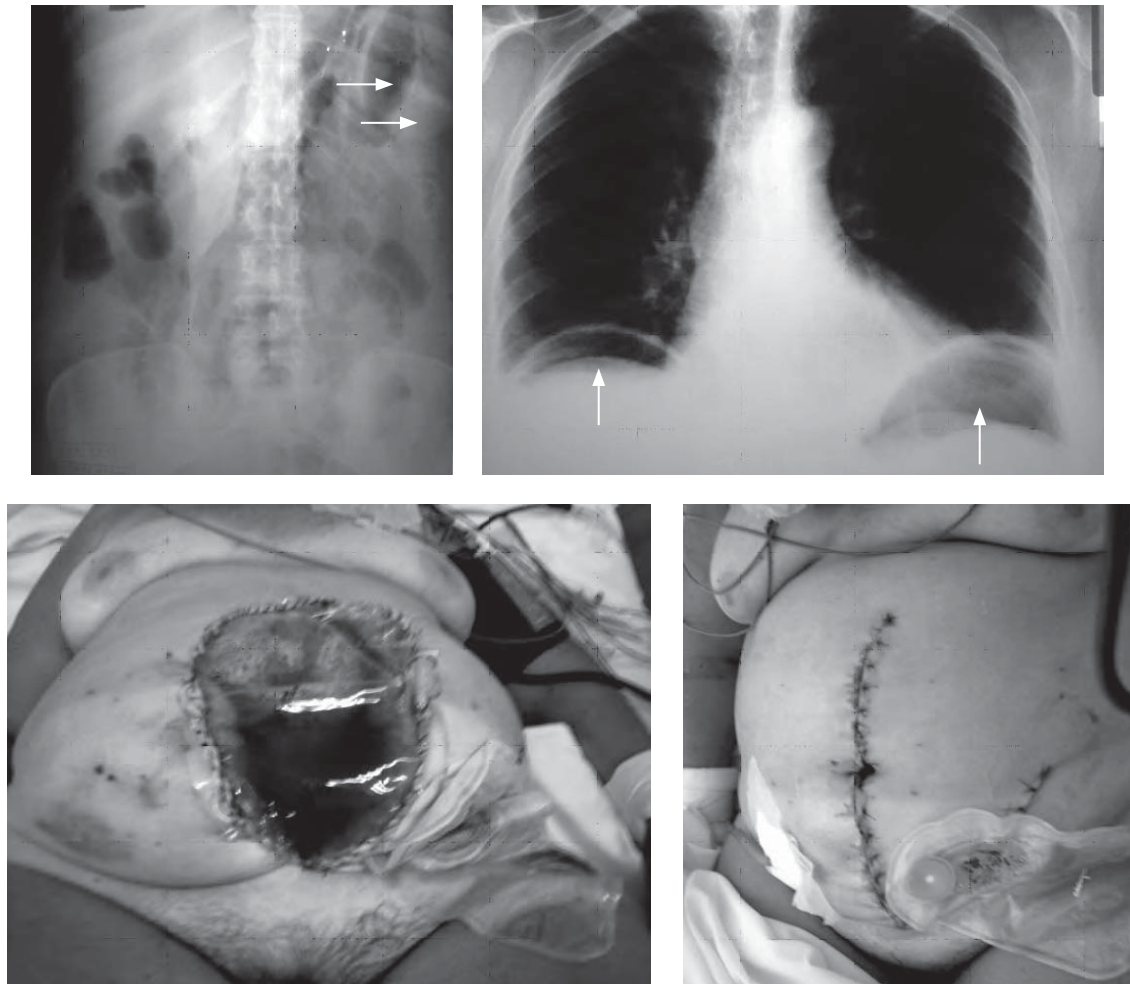


Fig. 58/7. Paciente con peritonitis fecal por dehiscencia de sutura colónica luego de hemicolectomía izquierda. Aire libre en la cavidad abdominal. Reoperación realizando una colostomía y dejando el abdomen abierto y contenido con bolsa de Bogotá. Cierre definitivo.

adversas asociadas con dicha técnica.

Existen numerosas causas de aumento de la PIA y de desarrollo de SCA, por lo cual algunas terapéuticas específicas pueden estar dirigidas a algunos casos definidos. Las mismas incluyen el bloqueo neuromuscular, el empleo de medidas médicas para reducir el íleo gastrointestinal y promover la decompresión gastrointestinal, incluyendo el empleo de procinéticos (eritromicina, metoclopramida) y sondas, la decompresión endoscópica del colon, la evacuación percutánea de la ascitis, el empleo de presión abdominal negativa externa, y el control y tratamiento adecuado de la presión de perfusión intestinal. En este último sentido, el manejo médico del SCA es de crucial importancia para optimizar la perfusión abdominal y evitar los efectos adversos de la sobrecarga de fluidos.

Se debe insistir que aunque el manejo médico del SCA puede disminuir la PIA, reducir los efectos sistémicos y prevenir el SCA secundario, la decompresión quirúrgica habitualmente representa el tratamiento definitivo.

PRONÓSTICO

En un estudio epidemiológico reciente de Malbrain y col. se obtuvieron los siguientes datos relacionados con el pronóstico de esta patología: a) la presencia de hipertensión abdominal en la admisión a terapia intensiva no es un factor de riesgo independiente para mortalidad, mientras que la aparición de hipertensión abdominal durante la estadía es

un predictor independiente de mortalidad; b) los predictores independientes para el desarrollo de hipertensión abdominal al ingreso son la cirugía abdominal, la resucitación con fluidos, la presencia de íleo y la disfunción hepática; y c) los pacientes con hipertensión abdominal al ingreso presentan un escore SOFA mayor durante los días siguientes de estadía, manifestando un mayor grado de deterioro de las funciones pulmonar, renal, hepática y de coagulación. Por otra parte, cuanto más elevada sea la presión intraabdominal, mayor será el riesgo de fallo orgánico.

Se admite que los pacientes que acumulan suficiente cantidad de sangre o que presentan edema de la cavidad abdominal de tal magnitud que desarrollan un síndrome compartimental abdominal se encuentran en estado crítico. En una revisión de Schein, sobre 45 pacientes con síndrome compartimental, se constató una mortalidad del 42%. Ninguno de los pacientes que no fueron sometidos a cirugía de descompresión sobrevivió. En adición a la mortalidad y a las manifestaciones habituales de insuficiencia renal y respiratoria, se describieron casos de insuficiencia hepática, necrosis intestinal y necrosis parietal con evisceración persistente.

Como ya se adelantó, la descompresión quirúrgica es el único tratamiento definitivo disponible para el SCA, y numerosas series avalan su empleo, aunque no se han analizado en forma sistemática los efectos de dicha descompresión sobre los parámetros fisiológicos, la presión intraabdominal y el pronóstico definitivo de los pacientes. Recientemente,

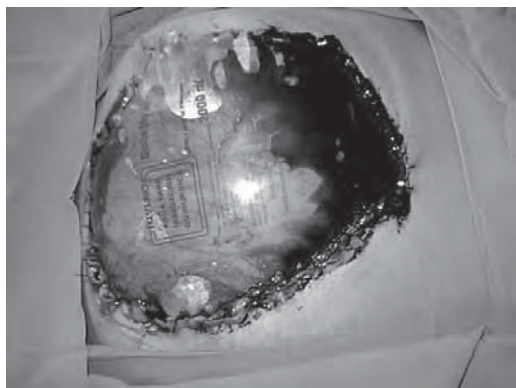


Fig. 58/8. Mismo paciente de Fig. 58/1, luego de reexploración quirúrgica dejando el abdomen abierto y cubierto por malla de plástico.



Fig. 58/9. Mismo paciente de Fig. 58/1, cicatrización por segunda, sonda yeyunal de alimentación.

de Waele y col. (2006), realizaron un análisis crítico sobre dichos efectos. Para ello evaluaron 18 trabajos publicados, con un total de 250 pacientes tratados con descompresión quirúrgica por SCA, de los cuales 174 tenían un SCA primario y 76 SCA secundario. Las conclusiones de este análisis no son alentadoras; en efecto, la mortalidad permaneció elevada, cercana al 50%; si bien en muchos pacientes se obtuvo una disminución de la PIA, la misma en la mayoría de los casos no alcanzó la normalización; y por fin, fue muy variable la repercusión sobre los parámetros fisiológicos de dicha descompresión. En conclusión, esta revisión indica que “la recuperación de la disfunción orgánica es variable e impredecible, y la mortalidad continúa siendo considerable en los pacientes tratados con descompresión abdominal. Tanto en el SCA primario como secundario, los valores de PIA probablemente no sean el único parámetro a considerar, debiendo evaluarse parámetros clínicos cuando se evalúan pacientes con hipertensión intraabdominal para someterlos a descompresión quirúrgica”.

BIBLIOGRAFÍA

- Bailey J., Shapiro M.: Abdominal compartment syndrome. *Crit Care* 4:23-2000
- Ballesteros M.: Síndrome compartimental abdominal: revisión actualizada. *Rev Argent Cirug* 79:21-2000
- Balogh Z., McKinley B., Cox C.: Abdominal compartment syndrome: the cause or effect of postinjury multiple organ failure. *Shock* 20:483-2003
- Balogh Z., Moore F.: Recent advances in the characterization of post-injury abdominal compartment syndrome. *Inter J of Intensive Care* 11:30-2004
- Balogh Z., Moore F.: Postinjury secondary abdominal compartment syndrome. En *Abdominal Compartment Syndrome*, Ed. Rao Ivatury, Michael Cheatham, Manu Malbrain and Michael Sugrue. *Eurekah.com*. 2005
- Balogh Z., Moore F., Goettler C.: Management of abdominal compartment syndrome. En *Abdominal Compartment Syndrome*, Ed. Rao Ivatury, Michael Cheatham, Manu Malbrain and Michael Sugrue. *Eurekah.com*. 2005
- Bendahan J., Coetzee C., Papagianopoulos C.: Abdominal compartment syndrome. *J Trauma* 38:152-1995
- Burch J., Moore E., Moore F.: The abdominal compartment syndrome. *Surg Clin North Amer* 76:833-1996
- Carry P., Banssillon V.: La pression intra abdominale. *Ann Fr Anesth Reanim* 13:381-1994
- Chang M., Miller P., D'Agostino R.: Effects of abdominal decompression on cardiopulmonary function and visceral perfusion in patients with intraabdominal hypertension. *J Trauma* 44:440-1998
- Cheatham M.: The four compartment syndromes. 9th Critical Care Refresher Course. 34th Critical Care Congress, Society of Critical Care Medicine. Phoenix, Arizona, USA. January 2005
- Cheatham M., Malbrain M.: Abdominal perfusion pressure. En *Abdominal Compartment Syndrome*, Ed. Rao Ivatury, Michael Cheatham, Manu Malbrain and Michael Sugrue. *Eurekah.com*. 2005
- Cheatham M., Malbrain M.: Cardiovascular implications of elevated intra-abdominal pressure. En *Abdominal Compartment Syndrome*, Ed. Rao Ivatury, Michael Cheatham, Manu Malbrain and Michael Sugrue. *Eurekah.com*. 2005
- Citerio G., Berra L.: Central nervous system. En *Abdominal Compartment Syndrome*, Ed. Rao Ivatury, Michael Cheatham, Manu Malbrain and Michael Sugrue. *Eurekah.com*. 2005
- Cro C., George K., Donnelly J.: Vacuum assisted closure system in the management of enterocutaneous fistulae. *Postgrad Med* 78:364-2002
- Deeren D., Malbrain M.: Prevalence and incidence of IAH. En *Abdominal Compartment Syndrome*, Ed. Rao Ivatury, Michael Cheatham, Manu Malbrain and Michael Sugrue. *Eurekah.com*. 2005
- De Waele J., Hoste E., Blot S.: Intra-abdominal hypertension in patients with severe acute pancreatitis. *Critical Care* 9:R452 (DOI 10.1186/cc3754)-2005
- De Waele J., Hoste E., Malbrain M.: Decompressive laparotomy for abdominal compartment syndrome: a critical analysis. *Critical Care* 10:R51 (doi:10.1186/cc4870) 2006
- Diebel L., Dulchavsky S., Brown W.: Splanchnic ischemia and bacterial translocation in the abdominal compartment syndrome. *J Trauma* 43:852-1997
- Eddy V., Nunn C., Morris J.: Abdominal compartment syndrome: The Nashville experience. *Surg Clin North Amer* 77:801-1997
- Eldrup Jorgensen J., Hawkins R., Bredenberg C.: Abdominal vascular catastrophes. *Surg Clin North Amer* 77:1305-1997
- Escorsell A., Gines A., Llach J.: Increasing intra-abdominal pressure increases pressure, volume, and wall tension in esophageal varices. *Hepatology* 36:936-2002
- Hirshberg A., Walden R.: Damage control for abdominal trauma. *Surg Clin N Am* 77:813-1997
- Ivatury R., Diebel L., Porter J.: Intra abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome. *Surg Clin N Am* 77:783-1997
- Ivatury R., Porter J., Simon R.: Intraabdominal hypertension after life-threatening penetrating abdominal trauma. *J Trauma* 44:1016-1998
- Ivatury R., Diebel L.: Intra-abdominal hypertension and the splanchnic bed. En *Abdominal Compartment Syndrome*, Ed. Rao Ivatury, Michael Cheatham, Manu Malbrain and Michael Sugrue. *Eurekah.com*. 2005
- Ivy M.: Secondary abdominal compartment syndrome in burns. En *Abdominal Compartment Syndrome*, Ed. Rao Ivatury, Michael Cheatham, Manu Malbrain and Michael Sugrue. *Eurekah.com*. 2005
- Joynt G., Gomersall C., Buckley T.: Comparison of intrathoracic and

- intraabdominal measurements of central venous pressure. *Lancet* 347:1155-1996
- Kimball E., Rollins M., Mone M.: Survey of intensive care physicians on the recognition and management of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. *Crit Care Med* 34:2340-2006
- Kopelman T., Harris C., Miller R.: Abdominal compartment syndrome in patients with isolated extraperitoneal injuries. *J Trauma* 49:744-2000
- Kron I., Harman P., Nolan A.: The measurement of intra-abdominal pressure as a criteria for abdominal re-exploration. *Ann Surg* 199:28-1984
- Lee J., Peitzman A.: Damage-control laparotomy. *Curr Opin Crit Care* 12:346-2006
- Malbrain M.: Intra-abdominal pressure in the intensive care unit: clinical tool or toy? En Vincent J.: *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Springer Verlag, Berlin, 2001
- Malbrain M.: Abdominal perfusion pressure as a prognostic marker in intra-abdominal hypertension. En Vincent J.: *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Springer Verlag, Berlin, 2002
- Malbrain M.: Is it wise not to think about intraabdominal hypertension in the ICU? *Curr Opin Crit Care* 10:132-2004
- Malbrain M.: Different techniques to measure intra-abdominal pressure (IAP): time for a critical re-appraisal. *Intensive Care Med* 30:357-2004
- Malbrain M., Chiumello D., Pelosi P.: Prevalence of intra-abdominal hypertension in critically ill patients: a multicentre epidemiological study. *Intensive Care Med* 30:822-2004
- Malbrain M., Chiumello D., Pelosi P.: Incidence and prognosis of intraabdominal hypertension in a mixed population of critically ill patients: a multiple-center epidemiological study. *Crit Care Med* 33:315-2005
- Malbrain M., Cheatham M., Kirkpatrick A.: Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. I. Definitions. *Intensive Care Med* 32:1722-2006
- Malbrain M., Cheatham M., Kirkpatrick A.: Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. II. Recommendations. *Intensive Care Med* doi 10-1007/s00134-007-0592-4- 2007
- Mayberry J., Goldman R., Mullins R.: Surveyed opinion of American Trauma Surgeons on the prevention of the abdominal compartment syndrome. *J Trauma* 47:509-1999
- McNelis J., Marini C., Simms H.: Abdominal compartment syndrome: clinical manifestations and predictive factors. *Curr Opin Crit Care* 9:133-2003
- Meldrum D., Moore F., Moore E.: Prospective characterization and selective management of the abdominal compartment syndrome. *Am J Surg* 174:667-1997
- Moore Olufemi S., Xue H., Attuwaybi B.: Resuscitation induced gut edema and intestinal dysfunction. *J Trauma* 58:264-2005
- Morris J., Eddy V., Blinman T.: The staged celiotomy for trauma: issues in unpacking and reconstruction. *Ann Surg* 217:576-1993
- Morris J., Eddy V., Rutherford E.: The trauma celiotomy: the evolving concepts of damage control. *Curr Probl in Surgery* 33:609-1996
- Muckart D., Ivatury R.: Definitions. En *Abdominal Compartment Syndrome*, Ed. Rao Ivatury, Michael Cheatham, Manu Malbrain and Michael Sugrue. Eureka.com. 2005
- New Educational Web Site: www.Abdominal-Compartment-Syndrome.org (Consultado marzo 2007)
- Parr M., Olivera C.: Medical management of abdominal compartment syndrome. En *Abdominal Compartment Syndrome*, Ed. Rao Ivatury, Michael Cheatham, Manu Malbrain and Michael Sugrue. Eureka.com. 2005
- Raeburn C., Moore E.: Abdominal compartment syndrome provokes multiple organ failure. En *Abdominal Compartment Syndrome*, Ed. Rao Ivatury, Michael Cheatham, Manu Malbrain and Michael Sugrue. Eureka.com. 2005
- Rezende Neto J., Moore E., de Andrade M.: Systemic inflammatory response secondary to abdominal compartment syndrome: stage for multiple organ failure. *J Trauma* 53:1121-2002
- Saggi B., Sugerman H., Ivatury R.: Abdominal compartment syndrome. *J Trauma* 45:597-1998
- Schein M., Wittmann D., Aprahamian C.: The abdominal compartment syndrome: the physiological and clinical consequences of elevated intraabdominal pressure. *J Am Coll Surg* 180:745-1995
- Schein M., Wittmann D.: The abdominal compartment syndrome following peritonitis, abdominal trauma, and operations. *Complications in Surgery* 15(5):1996
- Sugrue M., Buist M., Lee A.: Intraabdominal pressure measurement using a modified nasogastric tube. *Intensive Care Med* 20:588-1994
- Sugrue M., Jone F., Lee A.: Intraabdominal pressure and gastric intramucosal pH: is there an association?. *World J Surg* 20:988-1996
- Sugrue M.: Abdominal compartment syndrome. *Curr Opin Crit Care* 11:333-2005
- Sugrue M., Hallal A., D'Amours S.: Intra-abdominal hypertension and renal impairment. En *Abdominal Compartment Syndrome*, Ed. Rao Ivatury, Michael Cheatham, Manu Malbrain and Michael Sugrue. Eureka.com. 2005
- Wachsberg R., Sebastiano L, Levine C.: Narrowing of the upper abdominal inferior vena cava in patients with elevated intraabdominal pressure. *Abdom Imaging* 23:99-1998
- Wendon J., Bianofiore G., Auzinger G.: Intra abdominal hypertension and the liver. En *Abdominal Compartment Syndrome*, Ed. Rao Ivatury, Michael Cheatham, Manu Malbrain and Michael Sugrue. Eureka.com. 2005
- World Asociation of Abdominal Compartment Syndrome: Concensus definitions and recommendations. <http://www.wsacs.org/> Consultado mayo 2007

LA INJURIA TRAUMÁTICA

CAPÍTULO 59

Atención inicial del politraumatizado

DRES. CARLOS LOVESIO Y HÉCTOR PELLEGRINO

INTRODUCCIÓN

La normatización de la atención hospitalaria inicial del paciente traumatizado tiene como objetivo servir de herramienta de trabajo que permita resolver rápida y efectivamente la mayor parte de las situaciones que se puedan presentar. Esta solución implica la rápida estabilización del paciente con traumatismo grave, para salvar la mayor cantidad de vidas en el período inicial, de aproximadamente dos horas, al que, para enfatizar su importancia, se ha designado como la *hora o período de oro*. De los pacientes que fallecen, el 60% lo hace en la etapa prehospitalaria, y de los que fallecen en el hospital, el 40% lo hace en las primeras cuatro horas.

La evolución de los pacientes gravemente traumatizados, está influenciada significativamente por la calidad de los cuidados administrados inicialmente. Si se analiza la curva trimodal de muerte (Fig. 59/1), se comprueba que es en el segundo ascenso de la misma donde se debe actuar enérgicamente y sin demoras (*“the golden hour”*), con un manejo adecuado de la vía aérea, control permanente de la ventilación y estabilización hemodinámica del paciente. Si se logra cumplir con estas premisas, no sólo descenderá la mortalidad del segundo pico, sino que se mejorarán los resultados de aquellos pacientes que pueden evolucionar al tercer lomo de la curva, disminuyendo las muertes en las salas de cuidados intensivos.

A partir de las consideraciones anteriores, surge el concepto

que en el politraumatismo, es necesario llevar “al paciente indicado, en el tiempo indicado, al lugar indicado”. El paciente indicado en el tiempo indicado se consigue con la adecuada categorización, tratamiento y transporte prehospitalario. El lugar indicado es aquel donde el paciente sea el centro de una atención integral y normatizada.

Se puede dividir la atención inicial hospitalaria del paciente traumatizado en una serie de etapas, establecidas por las normas de los cursos Advanced Trauma Life Support (ATLS) del Comité de Trauma del American College of Surgeons, que incluyen:

1. Primer examen.
 - a. Vía aérea permeable con protección de la columna cervical.
 - b. Respiración (ventilación y oxigenación).
 - c. Circulación (reposición de volumen con control de la hemorragia).
 - d. Evaluación del estado neurológico.
 - e. Exposición completa del paciente.
2. Resucitación.
3. Segundo examen.
4. Tratamiento definitivo.

El primer examen y la resucitación, que implican la realización de las maniobras destinadas a acceder y asegurar los sistemas de apoyo vital y el diagnóstico y tratamiento de las lesiones con riesgo de muerte inminente, deben ser realizados en forma simultánea. La descripción de ambas etapas en forma sucesiva responde simplemente a una finalidad didáctica. En este sentido, con frecuencia se realizan una serie de maniobras en forma simultánea, cuando el equipo interviniente está integrado por varios miembros adecuadamente capacitados.

Es importante para cumplir con el plan mencionado previamente, la constitución de un equipo profesional especial, que acepte la filosofía de trabajo y tenga el entrenamiento necesario para su realización. Este equipo deberá contar con un líder de experiencia que coordine las acciones y las

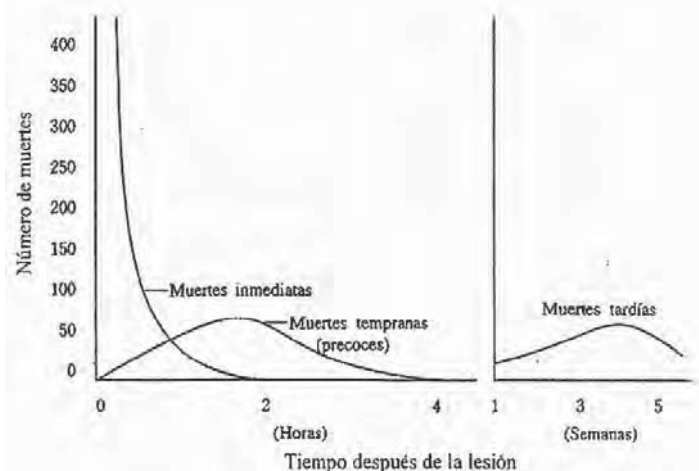


Fig. 59/1. Curva trimodal de muerte. La primera elevación representa más del 50% de todas las muertes por trauma y es debida a lesiones incompatibles con la vida. La segunda elevación corresponde a las muertes tempranas y es donde una evaluación rápida y una resucitación inmediata podrían reducir la cima. Se trata de la “hora de oro” del trauma. La tercera elevación, o tardía, es producida por la falla pluriparenquimatosa y la sepsis (Adaptado de ATLS Instructor Manual).

prioridades, en lo posible un cirujano general con un perfil que corresponda a la formación del Comité de Trauma del American College of Surgeons, a través del curso ATLS. Un segundo miembro debe ser un anestesiista, terapeuta o emergentólogo, con una formación similar. El resto del equipo podrá contar con un residente o asistente y una o dos enfermeras, con entrenamiento en trauma.

EPIDEMIOLOGÍA

En EE.UU., los traumatismos graves de cráneo son responsables de 500.000 internaciones, de 5.000.000 de días de internación, y de 30 millones de días de trabajo perdidos por año. A esto se debe agregar que el 14% de los pacientes con traumatismo de cráneo presentan lesiones asociadas faciales, 16% lesiones torácicas, 20% lesiones de extremidades, 21% lesiones abdominales, y 39% al menos, otro tipo de lesiones.

En los países representados en la Unión Europea, por su parte, mueren por año aproximadamente 70.000 individuos en accidentes de tránsito. Alrededor de 2.000.000 sobreviven pero con lesiones residuales severas. El costo social de esta situación para la comunidad es enorme.

En nuestro país la situación es aún más preocupante. Argentina ocupa el primer lugar en el mundo en cuanto al número de muertes por trauma por millón de habitantes. En el año 1996 se produjeron 10.000 muertes, es decir 27 muertes por día. Estas cifras son cuatro veces superiores a las de los países industrializados, en relación al número de habitantes y de vehículos.

En la Argentina el trauma es la primera causa de muerte por debajo de los 35 años de edad, generando un impacto social alarmante sobre la masa productiva de habitantes. A ello se suma que por cada muerto en accidente de tránsito, quedan tres personas con alguna discapacidad permanente, 75 con discapacidad temporal, y se generan 120 internaciones.

Con respecto a los accidentes laborales, el 97% de las empresas argentinas no cumplen con la totalidad de los requerimientos exigidos por las normas de seguridad, lo que hace que se tengan seis veces más accidentes laborales que en EE.UU., por cada 100.000 trabajadores. El correlato económico de esta situación se desconoce, debido a la falta de registros adecuados.

CINEMÁTICA DEL TRAUMA

La transferencia de energía de un objeto al perder velocidad, en este caso el cuerpo humano, da lugar a lesiones por compresión y desaceleración o ambas en diferentes partes del cuerpo (Fig. 59/2 y 59/3). Las lesiones por armas de fuego producen lesiones por cavitación.

El conocimiento de los datos y las circunstancias en que se produjo el accidente, indicarán o darán lugar a la sospecha de hasta un 90% de las lesiones presentes en el paciente. Los datos de la colisión de un automóvil, frontal o lateral, con expulsión o no del habitáculo, velocidad de desplazamiento, distancia de las caídas desde alturas, conocimiento del arma agresora, presencia de alcohol o de drogas, etc., son elementos importantes en el momento de la evaluación inicial.

CATEGORIZACIÓN DE LA MAGNITUD LESIONAL

La categorización de la magnitud lesional en los pacientes traumatizados sirve a dos propósitos. La misma es utilizada en la escena del accidente para evaluar la magnitud de la lesión y para determinar el curso apropiado de tratamiento (*triage*); y luego se convierte en un elemento esencial para

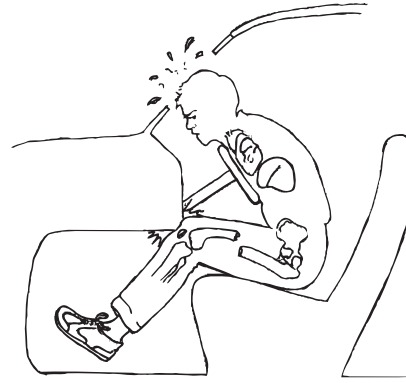


Fig. 59/2. Lesiones por desaceleración en un impacto vehicular frontal, en conductores sin cinturón de seguridad. Se constatan las lesiones en cráneo, tórax, abdomen y pelvis. (Modificado de Baylor College of Medicine).

valorar la evolución del paciente y establecer la calidad del tratamiento instituido.

El término *triage* fue utilizado en los campos de batalla para hacer referencia a un sistema de evaluación del paciente y determinación del tipo de tratamiento a instituir. Las técnicas de *triage* pueden ser aplicadas en la escena del accidente para evaluar la severidad de la injuria; para determinar la necesidad de traslado a un centro especializado; y en los accidentes en masa para decidir las prioridades de asistencia.

En la escena del accidente, el empleo de índices fisiológicos facilita una evaluación satisfactoria del paciente por personal de emergencia no médico, debido a que estos indicadores reflejan la respuesta del organismo a la injuria recibida. Estos escores proveen una indicación de la severidad de la injuria y se correlacionan con la mortalidad. Las descripciones anatómicas también se han utilizado para clasificar la severidad del daño y se ha comprobado que son predictivas de la mortalidad; esto permite cuantificar la severidad lesional para estudios epidemiológicos, comparar entre cohortes de pacientes y asegurar la calidad de la atención. Muchos índices anatómicos requieren un diagnóstico completo y certero, lo cual limita su aplicación en la escena del accidente, ya que el examen para establecer un escore anatómico generalmente requiere de una metodología diagnóstica más compleja.



Fig. 59/3. Mecanismo lesional en el peatón atropellado. El primer impacto es en piernas y pelvis. El segundo impacto es en torso y cabeza contra el techo y parabrisas, y por último se producen las lesiones en cráneo y columna al caer al piso (Adaptado de ATLS Instructor Manual).

Escores fisiológicos

La respuesta del paciente a la injuria, reflejada en los signos vitales (presión arterial y frecuencia respiratoria) y en el nivel de conciencia, y la extensión y tipo de lesión son factores claves para determinar el tratamiento apropiado y la estrategia de transporte. Los escores fisiológicos basados en estos parámetros se han utilizado en forma rutinaria en el *triage* del trauma durante muchos años.

El *Índice de trauma* fue un método inicial para cuantificar la severidad de la injuria. El mismo asigna valores numéricos basados en el estado cardiovascular, respiratorio y neurológico, así como el sitio y tipo de injuria. Subsecuentemente, se desarrolló el *Índice de severidad de injuria* para ser aplicado por los paramédicos. Este índice asigna una escala numérica a la presión arterial, condición respiratoria, color de la piel, nivel de conciencia, sangrado, pulso, y sitio y tipo de injuria. Aunque se trata de métodos simples que pueden ser utilizados en el lugar del accidente, ninguno de ellos ha demostrado ser un buen predictor de la evolución del paciente, y ambos se prestan a interpretaciones variables. Los mismos constituyeron, no obstante, los predecesores de los actuales métodos, que incluyen el *Escore revisado de trauma*, la *Escala de coma de Glasgow*, el *Escore de Shock*, la *Escala CRAMS* y el sistema de clasificación de gravedad de enfermedad APACHE en sus distintas versiones.

Escala de coma de Glasgow. La escala de coma de Glasgow (Tabla 59/1) es el método universalmente aceptado de gradación de la severidad del coma en los pacientes traumatizados, y se ha validado como una herramienta de pronóstico en el estudio del trauma encefálico. La escala de coma de Glasgow (ECG) se ha correlacionado con la supervivencia y con escalas de secuelas, y es altamente exacta y reproducible.

Escore revisado de trauma. El primer paso en el proceso de evaluación de los pacientes traumatizados en la escena del accidente es establecer la permeabilidad de la vía aérea, el tipo de respiración y de circulación (el ABC) y comprobar los signos vitales. El resultado de esta evaluación inicial del paciente es cuantificable mediante el empleo del *Escore revisado de trauma* (SRT) (Tabla 59/2), una medida fisiológica de la magnitud lesional que asigna valores numéricos a la frecuencia respiratoria, presión arterial sistólica y respuesta en relación a la Escala de coma de Glasgow. El SRT, basado en una escala de gravedad de 0 hasta 12, determina el nivel de cuidado y la intensidad requerida de tratamiento por el paciente. El uso de las variables del SRT en el lugar del accidente permite una rápida caracterización de los estados neurológico, circulatorio y respiratorio, y una buena evaluación de la severidad de las lesiones craneales.

Escore de shock. A diferencia del SRT, el *Escore de shock* se deriva en la admisión a partir de las siguientes variables: presión arterial sistólica, hematocrito y pH arterial. Aunque en ocasiones se utiliza para predecir la evolución, no se ha generalizado su uso para este propósito debido a que su aplicabilidad en ciertos pacientes traumatizados es limitada.

Tabla 59/1. Escala de Coma de Glasgow

Observación	Puntaje
1. Apertura ocular	
Espontánea	4
A la voz	3
Al dolor	2
Ninguna	1
2. Respuesta verbal	
Orientada	5
Confusa	4
Palabras inapropiadas	3
Sonidos incomprensibles	2
Ninguna	1
3. Respuesta motora	
Obedece órdenes	6
Localiza dolor	5
Retirada al dolor	4
Flexión al dolor (Rigidez decorticada)	3
Extensión al dolor (Rigidez descerebrada)	2
Ninguna	1
Total (1 + 2 + 3)	
Puntaje total de la escala de Glasgow	Escore
14-15	5
11-13	4
8-10	3
5-7	2
3-4	1

APACHE. El sistema de clasificación Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) fue diseñado para ser utilizado en las unidades de terapia intensiva, y no está dirigido en forma exclusiva a los pacientes traumatizados. El sistema APACHE fue diseñado para crear una mejor herramienta metodológica para medir la evolución de los pacientes en unidades de terapia intensiva.

Todos los sistemas de evaluación basados en variables fisiológicas constituyen una herramienta de *triage* adecuada si evalúan el estado de los sistemas respiratorio, cardiovascular y nervioso central. A pesar de la necesidad de un desarrollo continuo y una mejoría de lo existente, el empleo de los escores antes descritos es útil para identificar a los pacientes que necesitan asistencia en centros especializados. Por otra parte, todos los pacientes deben ser reevaluados en forma periódica para reconocer cualquier cambio en el estado o evidenciar una injuria adicional.

Escores anatómicos

Las determinaciones de la severidad lesional basadas en las lesiones anatómicas proveen un método de evaluación y clasificación del daño en relación con estas injurias. Es esencial para el empleo de los índices de severidad anatómica una descripción completa de la injuria anatómica a partir

Tabla 59/2. El Escore revisado de trauma (SRT).

Escore de Glasgow	Presión arterial sistólica	Frecuencia respiratoria	Valor codificado
13-15	>89	10-29	4
9-12	76-89	>29	3
6-8	50-75	6-9	2
4-5	1-49	1-5	1
3	0	0	0

de la cirugía, la TAC o el examen postmortem. El examen postmortem es especialmente útil debido a que generalmente revela injurias previamente no detectadas. Los sistemas de escores anatómicos son predictivos de la evolución del paciente; permiten cuantificar la severidad de la injuria para estudios epidemiológicos, comparar entre cohortes de pacientes y establecer la calidad de la atención.

Los diagnósticos anatómicos se pueden codificar utilizando el International Classification of Diseases, 9th Revision, Clinical Modification (ICD-9); y ser clasificados por severidad utilizando la Escala abreviada de injuria.

ICD-9-CM. El International Classification of Diseases, 9th Revision, Clinical Modification, es la nomenclatura aceptada de enfermedades en todo el mundo. Todos los diagnósticos de injuria anatómica están codificados entre ICD 800.00 y 959.9. Por ejemplo, las lesiones intracraneales, hematomas y fracturas de columna se encuentran en los códigos ICD-9-CM 800, 801, 851, 852, 853 y 854. En la actualidad, el sistema ICD no incluye la caracterización de la severidad de la lesión, y por lo tanto, no es un escore de gravedad lesional anatómica.

Escala abreviada de injuria. La Escala abreviada de injuria (EAI) es una lista de cientos de tipos de injurias, cada una graduada en una escala ascendente de gravedad de 1 (menor) a 6 (fatal). La EAI no es una escala por intervalos, es decir que el aumento de la severidad de 1 a 2 es mucho menos significativo que de 2 a 3 o de 3 a 4.

La EAI fue desarrollada en 1971 para categorizar y comparar las lesiones anatómicas en los accidentes de automóvil, habiendo sido revisada en múltiples ocasiones. La versión de 1985 incluye importantes adiciones, en particular para injurias penetrantes, y una lista más detallada de lesiones vasculares, torácicas y abdominales. La versión de 1990, por su parte, incluye un detalle mayor de las lesiones e incluye por primera vez las injurias vasculares de cabeza y cuello.

Escore de severidad de injuria. Debido a que la EAI no tomaba en cuenta las injurias múltiples, en 1974 se desarrolló el Escore de severidad de injuria (SSI), como una medida sumaria de las distintas lesiones anatómicas. El SSI, que está basado en una escala de severidad ascendente de 1 a 75, se computariza a partir de los escores EAI individuales. Para realizar el cálculo, las lesiones se agrupan en seis regiones corporales: 1) cabeza y cuello, 2) cara, 3) tórax, 4) abdomen y pelvis, 5) extremidades, y 6) externas. El valor EAI más alto para cada región corporal es identificado y los tres valores mayores obtenidos son elevados al cuadrado y sumados para obtener el SSI. Los pacientes con un SSI entre 1 y 25 tienen una excelente chance de sobrevivir si son tratados en un centro regional de trauma.

Ampliamente utilizado en investigación, el SSI es una herramienta importante en la evaluación, comparación y categorización de la severidad lesional entre poblaciones de pacientes. El SSI se ha correlacionado con la edad y con la mortalidad en pacientes traumatizados. Los problemas con este escore son la dificultad en la comparación de pacientes entre diversas instituciones; la consideración de lesiones con igual EAI como si fueran de igual severidad, independientemente de la región del organismo; y la exclusión de las lesiones menos severas de cualquier región del organismo.

Perfil anatómico. Teniendo en cuenta las limitaciones citadas del SSI, en 1990 se desarrolló un Perfil Anatómico (PA) que define más exactamente las múltiples injurias presentes en una gran proporción de pacientes traumatizados. En el PA, A es un escore sumatorio de las lesiones más graves (definidas por un EAI > 2) de cabeza, cerebro o médula; B considera las lesiones

graves del tórax, abdomen y pelvis; C cubre las lesiones graves de las otras regiones orgánicas; y D es un escore sumatorio de todas las lesiones consideradas menos graves (EAI < 2). Mientras que el SSI toma en consideración solamente las lesiones más graves de cada región corporal, el PA toma en cuenta también las lesiones menos graves.

Escores combinados

El escore de trauma y severidad de injuria (TRISS). La metodología TRISS fue introducida en 1981 para estimar la probabilidad de sobrevivencia (Ps) en función de la severidad lesional. Esta probabilidad estimada (Ps) es derivada de los índices anatómicos y fisiológicos, combinados con la edad del paciente en una fórmula matemática. El TRISS es ampliamente utilizado en el análisis retrospectivo de Ps y es un elemento aceptado en muchos registros de trauma. Una de las limitaciones del TRISS es su focalización en la mortalidad como el elemento primario en la evaluación de la calidad del cuidado. La baja incidencia de muerte en trauma limita el empleo de esta variable como un indicador de calidad.

El índice fisiológico tomado para el TRISS es el Escore revisado de trauma tal como se evalúa en el departamento de emergencia o en la admisión al centro de trauma, mientras que el índice anatómico es el Escore de severidad de injuria. El TRISS emplea el siguiente modelo de regresión logística para estimar la probabilidad de sobrevivencia del paciente: $Ps = 1/(1 + e^{-b})$, donde $e = 2.7182$ (base del logaritmo neperiano), y $b = b_0 + b_1(\text{SRT}) + b_2(\text{SSI}) + b_3(\text{edad})$. El valor b es un valor de regresión que difiere para las lesiones penetrantes y no penetrantes, y edad es 0 para edades menores de 55 años y 1 para edades de 55 años o mayores.

Planilla TRISSCAN. Boyd y col. han relacionado el Escore de trauma revisado y el Escore de severidad de injuria en una planilla (Fig. 59/4), a fin de proveer una referencia simple de la probabilidad de sobrevivencia. Boyd y col. recomiendan el TRISSCAN como una herramienta educativa, y para enfatizar la importancia de las relaciones de las variables que representan el deterioro fisiológico, la severidad de las lesiones anatómicas, y la edad.

Escore de evolución de Glasgow. El Escore de evolución de Glasgow es útil para establecer el grado de recuperación de un paciente, luego de un trauma, en particular en cuanto a la recuperación neurológica. El mismo asigna los siguientes valores:

1. Muerte.
2. Estado vegetativo persistente.
3. Impedimento severo. El paciente necesita asistencia para algunas actividades de la vida diaria. Puede variar entre la dependencia total y continua y la necesidad de asistencia solamente para las actividades mayores. En general la dependencia es debida a la combinación de un impedimento físico y mental.
4. Impedimento moderado. Independiente pero incapacitado. No puede realizar algunas actividades que antes realizaba, ya sea en el trabajo o en la vida social, por una deficiencia física o mental.
5. Impedimento leve o nulo. Capacidad para reasumir actividades ocupacionales y sociales normales, aunque pueden persistir deficiencias menores físicas o mentales. Puede no ser posible reasumir todas las actividades previas.

NORMATIZACIÓN DEL MANEJO INICIAL

A.- Evaluación y resucitación inicial

En esta etapa el examen del paciente debe ser total, rápido y superficial, fundamentalmente semiológico, sin intentar

		TRISSCAN															
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
TS	1	.18	.13	.10	.07	.05	.03	.02	.02	.01	.01	.01	.00	.00	.00	.00	.00
	2	.27	.21	.15	.11	.08	.06	.04	.03	.02	.01	.01	.01	.00	.00	.00	.00
	3	.39	.30	.23	.17	.13	.09	.06	.05	.03	.02	.02	.01	.01	.01	.00	.00
	4	.51	.42	.34	.26	.19	.14	.10	.07	.05	.04	.03	.02	.01	.01	.01	.01
	5	.64	.55	.46	.37	.29	.22	.16	.12	.08	.06	.04	.03	.02	.01	.01	.01
	6	.75	.67	.59	.50	.40	.32	.25	.18	.13	.10	.07	.05	.03	.02	.02	.02
	7	.83	.78	.70	.62	.53	.44	.35	.27	.21	.15	.11	.08	.06	.04	.03	.03
	8	.89	.85	.80	.73	.66	.57	.48	.39	.30	.23	.17	.13	.09	.06	.05	.05
	9	.93	.91	.87	.82	.76	.69	.61	.51	.42	.34	.26	.19	.14	.10	.10	.10
	10	.96	.94	.92	.89	.84	.79	.72	.64	.55	.46	.37	.29	.22	.16	.12	.12
	11	.98	.97	.95	.93	.90	.86	.81	.75	.67	.59	.50	.40	.32	.25	.18	.18
	12	.99	.98	.97	.96	.94	.91	.88	.83	.78	.70	.62	.53	.44	.35	.27	.27
	13	.99	.99	.98	.97	.96	.95	.92	.89	.85	.80	.73	.65	.57	.48	.39	.39
	14	.99	.99	.99	.98	.98	.97	.95	.93	.91	.87	.82	.76	.69	.61	.51	.51
	15	.99	.99	.99	.99	.99	.98	.97	.96	.94	.92	.89	.84	.79	.72	.64	.64
	16	.99	.99	.99	.99	.99	.99	.98	.98	.97	.95	.93	.90	.86	.81	.75	.75
		5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	
		ISS															

Fig. 59/4. Planilla TRISSCAN para paciente con trauma cerrado de 54 años o menos.

un inventario detallado de las lesiones, e incluye:

1.- *Evaluación inmediata (primer examen):*

En este momento la atención debe centrarse en descubrir las situaciones que ponen en peligro inmediato la vida. Esta evaluación no debe demandar más de uno a dos minutos. Estas condiciones deben ser tratadas en forma inmediata, lo que se conoce como resucitación, y su objetivo es optimizar las funciones ventilatorias y circulatorias para mantener la perfusión tisular. Finalizada la misma se recategorizarán los pacientes en tres grupos: estables, potencialmente inestables e inestables. En este momento algún miembro del equipo debe realizar la categorización inicial del paciente, mediante el empleo de una norma de categorización fisiológica como el Score revisado de trauma.

2.- *Acceso a los sistemas de apoyo vital (primer examen + resucitación):*

- Acceso a la vía aérea con control de la columna cervical:
- Suponer que todo paciente traumatizado, en especial si está inconsciente o presenta una lesión por arriba de las clavículas o de las líneas mamilares, tiene un traumatismo cervical hasta que se demuestre lo contrario.
- Mantener la cabeza en posición neutra, evitando los movimientos de flexión, extensión y rotación cervical.
- Colocar un collar cervical tipo Philadelphia y estabilizar lateralmente la cabeza utilizando bolsas de arena o rollos de sábanas o fijadores laterales a los costados del cuello.
- Efectuar si es necesario las maniobras básicas de elevación del mentón o de tracción de mandíbula, sin hiperextender el cuello.
- Limpiar las fauces y la orofaringe aspirando suavemente, con aspiraciones frecuentes y de corta duración.
- Sólo en caso imprescindible utilizar cánulas nasofaríngeas u orofaríngeas. Contraindicadas en presencia de fractura de base de cráneo o del macizo facial.
- Oxigenar adecuadamente al paciente. Si éste ventila espontáneamente y no tiene indicación de intubación endotraqueal, utilizar una fracción inspirada de oxígeno elevada a través de máscaras multigraduadas o bolsas de resucitación con reservorio. Recordar que el 30 al 50 % de los pacientes en coma postraumático presentan hipoxemia.
- En caso de requerirse intubación endotraqueal, la técnica de elección en los pacientes traumatizados es la intubación orotraqueal guiada por laringoscopia directa.

- Las indicaciones para la intubación endotraqueal de urgencia en los pacientes traumatizados son:

- Paro respiratorio o apnea
- Paro cardíaco
- Insuficiencia respiratoria, incluyendo hipoventilación severa o hipoxemia a pesar del aporte de oxígeno
- Trauma encefalocraneano severo u otra causa de depresión del estado de conciencia (Escala de coma de Glasgow <8)
- Incapacidad de proteger la vía aérea superior (falta de reflejo tusígeno, depresión del nivel de conciencia)
- Lesiones torácicas (tórax flotante, contusión pulmonar, trauma penetrante)
- Lesiones asociadas con obstrucción potencial de la vía aérea (trauma facial o lesiones del cuello)
- Shock hemorrágico severo
- Pacientes determinados con injuria por inhalación

Adicionalmente, existe evidencia que la intubación endotraqueal profiláctica en los pacientes traumatizados sin signos de disfunción circulatoria o respiratoria puede reducir la incidencia de falla orgánica múltiple y por tanto mejorar el pronóstico en: 1) pacientes injuriados con traumatismo grave de tórax, 2) alta severidad de injuria con un SSI > 24; 3) una combinación de dos o más fracturas mayores con lesión extensa de tejidos blandos (síndrome de aplastamiento) y un alto riesgo de fallo orgánico postraumático.

Se debe tener en cuenta que existe considerable evidencia en relación a que la intubación en la escena del accidente es riesgosa o al menos inefectiva para la mayoría de los pacientes traumatizados. Shafi y Gentilello realizaron un análisis del National Trauma Data Bank de EE.UU., demostrando que la intubación prehospitalaria es un predictor independiente de mortalidad en los pacientes con injurias severas con trauma encefalocraneano. Esta relación se mantiene aun luego de realizar los ajustes por severidad de injuria. Es interesante que los efectos desfavorables de la intubación prehospitalaria sobre la sobrevivencia están limitados a los pacientes con lesiones más severas, grupo en el cual se supone que esta intervención podría producir beneficios. Los resultados demuestran que la intubación prehospitalaria también se asocia con un aumento del riesgo de hipotensión a la presentación en el departamento de emergencia. Este efecto puede ser mediado por la ventilación con presión positiva en los estados de hipovolemia. En estas situaciones, uno de los determinantes críticos del volumen minuto cardíaco es el retorno venoso al corazón derecho. La ventilación con presión positiva antes de la resucitación con fluidos aumenta la presión intratorácica y puede comprometer el retorno venoso.

Existen otras explicaciones para el aumento de la mortalidad observada con la intubación prehospitalaria. Los estudios han mostrado que el personal que actúa en la escena del accidente generalmente provee en forma inadvertida una frecuencia ventilatoria elevada y un volumen corriente alto, resultando en hiperventilación. La hipocapnia consecuente se asocia con una disminución de la perfusión cerebral en pacientes con trauma encefalocraneano. La intubación prehospitalaria también se asocia con un aumento de los requerimientos de fluidos, riesgo de intubación esofágica o desplazamiento inadvertido del tubo endotraqueal brindando una falsa seguridad, hipoxia transitoria asociada con la concurrente bradicardia y aumento del riesgo de neumonía.

En resumen, se ha demostrado que en pacientes adultos con un Índice de severidad de injuria ≥ 16 y una Escala de coma de Glasgow ≤ 8 , la intubación endotraqueal prehospitalaria y la ventilación con presión positiva se asocian con hipotensión y subsecuente riesgo de muerte. Este fenómeno probablemente sea mediado por los efectos hemodinámicos deletéreos de la presión positiva intratorácica en pacientes hipovolémicos. La conclusión es que la práctica corriente de intubación endotraqueal precoz antes de la resucitación sea suspendida en pacientes traumatizados que respiran espontáneamente hasta que se demuestren sus beneficios en estudios clínicos controlados.

- En caso de no poderse realizar la intubación endotraqueal, recurrir a la cricotiroidotomía de urgencia. En el capítulo relacionado con el manejo de la vía aérea se analizan las distintas opciones disponibles para el acceso a la misma. En la Fig. 59/5 se indica el algoritmo propuesto por la ATLS para el acceso a la vía aérea.
- Ventilar y oxigenar adecuadamente al paciente. Ventilar significa producir un flujo de gas en la vía aérea suficiente como para remover el CO_2 producido. Oxigenar implica aportar una cantidad adecuada de oxígeno como para lograr una saturación en sangre arterial suficiente para satisfacer los requerimientos metabólicos. Utilizar máscaras multigraduadas con FiO_2 conocida y en lo posible mayor de 0,50. Es importante la determinación seriada del estado ácido base y de los gases en sangre; así como

el control por oximetría de pulso y si es posible por capnografía. Estos valores son fundamentales para descartar la intubación esofágica y para controlar a los pacientes en asistencia respiratoria mecánica.

Existen tres indicaciones esenciales para el soporte respiratorio precoz en los pacientes politraumatizados: deterioro del intercambio gaseoso pulmonar y/o mecánica respiratoria, presencia de shock hipovolémico, y presencia de trauma del sistema nervioso central asociado con severo compromiso de los reflejos de protección de las vías aéreas. Estas situaciones ponen en la necesidad de intubar a los pacientes en condiciones no deseadas, siendo muy difícil en aquellos excitados por hipoxemia o con deterioro del sensorio, aun para los individuos experimentados. Por ello los protocolos mundiales de reanimación más recientes (Manual de ITACCS y ATLS) han incorporado el uso de un grupo de drogas entre las que se destacan los agentes hipnóticos (tiopental, midazolam, diprivan), los narcóticos (opioideos potentes como el fentanilo), y los bloqueadores neuromusculares, en la etapa intrahospitalaria. Es obvio que la utilización de estas drogas exige un juicio clínico y un entrenamiento adecuados.

El deterioro del intercambio gaseoso y el shock hemodinámico resultan en una disminución del aporte de oxígeno a los órganos lesionados, agravando el daño tisular hipóxico, induciendo la liberación de citoquinas con la subsecuente activación de macrófagos y neutrófilos,

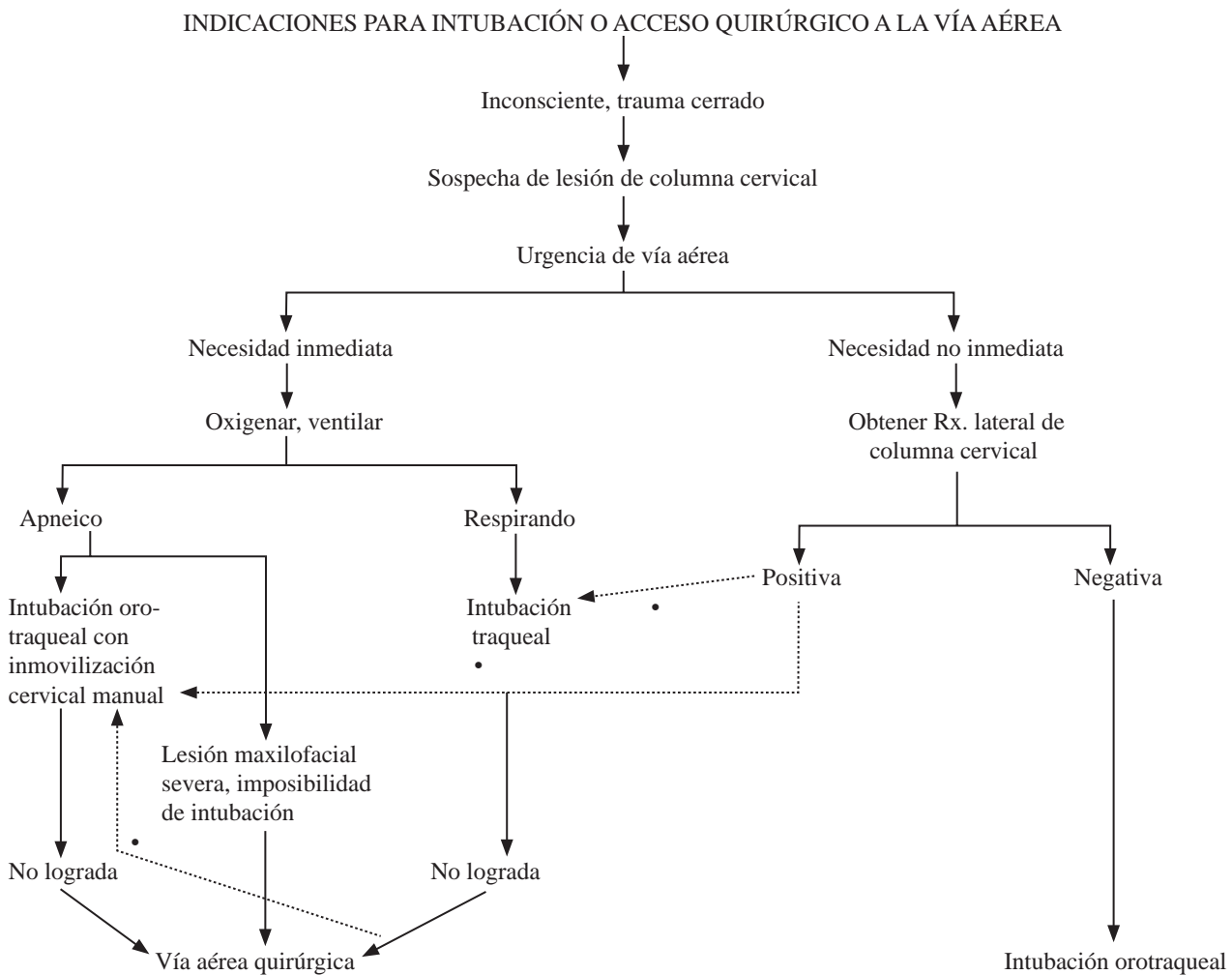


Fig. 59/5. Acceso a la vía aérea (según ATLS).

precipitando alteraciones microvasculares pulmonares y sistémicas, y determinando el desarrollo del síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM). El Síndrome de dificultad respiratoria aguda es frecuentemente el precursor del SDOM, sugiriendo que la alteración de la función pulmonar tiene un rol principal en el desarrollo de la subsecuente falla orgánica.

La elección del modo ventilatorio debe ser adaptado a la situación particular de la patología respiratoria en las diferentes categorías de trauma. En el Capítulo de Traumatismos de tórax se analizan aspectos puntuales de la asistencia respiratoria mecánica en pacientes traumatizados.

- Circulación con control de la hemorragia. La hemorragia y la hipovolemia son las causas habituales de muerte en las primeras horas del politraumatismo. Los elementos que permiten evaluar el estado hemodinámico en esta primera etapa son el estado de conciencia, el color de la piel, la frecuencia y características del pulso, la presión arterial y si se dispone de una vía central la presión venosa central.

Las hemorragias externas deben controlarse con compresión directa de la herida, presión digital en los puntos arteriales correspondientes; o si se dispone de ellas, férulas inflables, particularmente para hemorragias en fracturas. Los torniquetes están siempre contraindicados, pues producen metabolismo anaeróbico, aumentan la hemorragia si su origen es venoso, y pueden producir compromiso de los nervios periféricos, incrementando el daño del miembro lesionado.

Las hemorragias internas pueden localizarse en cavidades torácica y abdominal y en focos fracturarios, en especial a nivel pelviano y de huesos largos. La cavidad pleural puede albergar 2.500 ml de sangre, la peritoneal 2.000 ml (cuando el abdomen se distiende 1 cm) y 4.000 ml (cuando se distiende 2 cm); una fractura grave de pelvis 2.500 ml; una de fémur 1.000 a 1.500 ml; la fractura de tibia y peroné 500 ml; la de húmero 300 ml; cada costilla 200 ml. En la Fig. 59/6, modificada de Ertel y Trentz, se indica un algoritmo de tratamiento inmediato del shock en los pacientes politraumatizados.

Existen tres situaciones especiales: el taponamiento cardiaco, el neumotórax hipertensivo y el traumatismo cardiaco, que se comportan como shock no hemorrágico, y en los cuales la bomba cardiaca puede presentar una falla aguda seguida de muerte.

Acceso al sistema venoso. Colocar vías en el sistema cava superior cuando la lesión se encuentre por debajo de la tetilla, y en sistema cava inferior si la lesión se encuentra por encima. Utilizar catéteres cortos y gruesos, de calibre 16 o mayor. Colocar varias vías (2 a 4) según la gravedad del cuadro. En caso de exanguinación, si se está entrenado se pueden colocar introductores de 8 F en las venas femorales, lo cual permite una infusión máxima de volumen. Postergar la colocación de vías central para el momento en que el paciente esté completamente resucitado. Comenzar infusión rápida de líquidos para restablecer el volumen circulante. Presurizar el sistema para obtener infusión rápida.

En la última revisión del Curso ATLS del American College of Surgeons (1998) se introdujeron algunas modificaciones substanciales a la conducta de resucitación. Prácticamente desaparecieron las referencias respecto al empleo del Pantalón antishock (MAST); y el énfasis sobre la restauración rápida y agresiva de la volemia fue reemplazado por DETENER LA HEMORRAGIA y luego restaurar la volemia. Este concepto marca un cambio mayor en la práctica tradicional de reemplazo generoso de volemia, potencialmente riesgoso, hacia una conducta más contemporizante. Surge de este modo el concepto de resucitación con hipotensión controlada o resucitación hemostática (ver Cap. 60), definida como la administración de una cantidad de líquidos adecuada como para permitir una perfusión tisular y un consumo de oxígeno críticos sin elevación de la presión arterial ni de la presión venosa central, a un nivel que pueda aumentar la magnitud de un nuevo sangrado en sitios no controlados de hemorragia.

Obtener muestras de sangre para las determinaciones basales de laboratorio (hematocrito y concentración de hemoglobina, recuento de glóbulos blancos, urea, glucemia, creatinina, ionograma) coagulograma básico (KPTT,

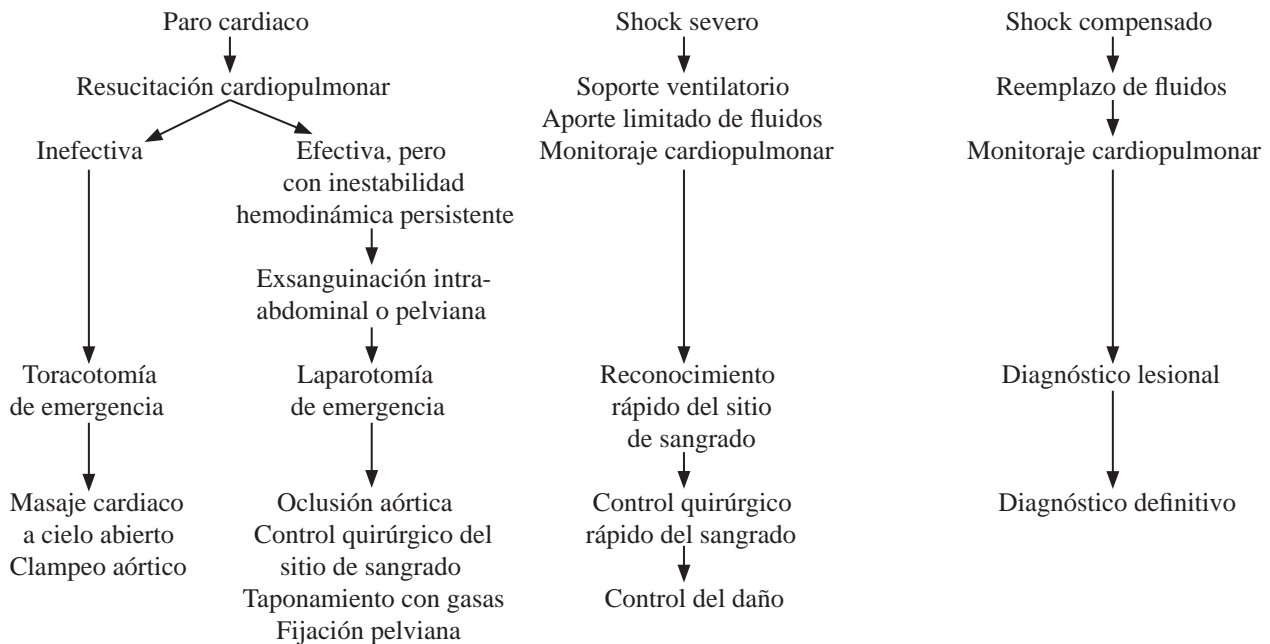


Fig. 59/6. Algoritmo de tratamiento agudo del shock traumático.

recuento de plaquetas y tiempo de protrombina); examen de gases en sangre y pH; grupo y factor sanguíneos. Eventual examen toxicológico.

- Evaluación neurológica. Durante la resucitación inicial, se realizará un examen neurológico orientativo, a partir del control del nivel de conciencia y del tamaño y reacción pupilar. En el segundo examen se realizará una evaluación más profunda, a fin de establecer el valor del Escore de coma de Glasgow. La presencia de un deterioro de conciencia en esta primera etapa puede depender de un fenómeno sistémico, como es la inadecuada perfusión cerebral por hipovolemia o hipoxemia; o de un deterioro neurológico intrínseco. En todo momento se deberá tratar de mantener un estado adecuado de oxigenación, ventilación y perfusión. La gravedad real del traumatismo encefalocraneano sólo se podrá establecer cuando el paciente tenga gases en sangre normales y se encuentre estabilizado hemodinámicamente.
- Exposición completa del paciente. El paciente debe ser desnudado en forma completa en un medio con temperatura adecuada. Cortar las ropas por las costuras laterales para que las mismas puedan ser fácilmente retiradas del cuerpo.

B. Resucitación completa, simultánea con el primer examen

1.- Control de los sistemas de apoyo vital.

Se deben controlar tres variables que aseguran la vida: la presión parcial de oxígeno en sangre arterial, el volumen minuto cardíaco y la concentración de hemoglobina, ya que las mismas son responsables de la disponibilidad de oxígeno a los tejidos.

- Asegurar una adecuada ventilación. Una vez que se asegura la permeabilidad de la vía aérea y la adecuada ventilación del paciente, ya sea espontánea o por medios manuales o mecánicos, se deberá hacer un seguimiento periódico, mediante determinaciones de gases en sangre. Mantener al paciente con una $\text{PaO}_2 > 100$ mmHg y una PaCO_2 dentro de límites normales, excepto en el paciente con traumatismo grave de cráneo, con un Glasgow inferior a 8, en cuyo caso se recomiendan valores de PaCO_2 entre 30 y 35 mm Hg.
- Restaurar el volumen intravascular. Es necesario clasificar la magnitud de la hemorragia, y proceder a recomponer el volumen intravascular. La conducta de tratamiento del shock hipovolémico se analiza en un capítulo específico. En el caso del shock traumático, se debe tener presente que existe una gran transferencia de fluidos hacia los tejidos blandos lesionados, por lo que puede ser necesario un aporte de soluciones hidroelectrolíticas mayor que para el shock hipovolémico no traumático.
- Mantener un contenido adecuado de hemoglobina. Una vez repuesto un volumen adecuado de cristaloides, es necesario proceder a reponer sangre. Si el paciente puede esperar es conveniente la administración de glóbulos desplasmáticos para incrementar el transporte de oxígeno sin los efectos colaterales indeseables de los otros componentes de la sangre. Evitar el desarrollo de hipotermia por administración de sangre de banco. Aumentar la temperatura a baño María, con hornos microondas o con infusión simultánea, a través de tubuladura en Y, con solución cristaloides a 40°C. Considerar la autotransfusión en caso de existir material hemático intracavitario y disponerse del equipamiento y del personal entrenado para esta práctica.
- Reponer elementos de coagulación en caso de realizar transfusión masiva. Se considera transfusión masiva cuando

la reposición de sangre supera una volemia (5.000 ml, o sea, 10 a 12 unidades en un individuo de 70 Kg).

- Colocar sonda nasogástrica para evacuación del estómago, sonda vesical para detectar hematuria y monitorear la diuresis. En presencia de traumatismos pelvianos o perineales, y si se sospecha lesión de uretra, conviene efectuar una uretrocistografía retrógrada previo al sondaje.

2.- Descartar lesiones graves que comprometen la vida

Las lesiones que comprometen la vida en las primeras horas de un grave traumatismo, y que tienen posibilidad de ser tratadas, en general se refieren a la obstrucción de la vía aérea y a los denominados síndromes torácicos agudos. Los mismos se analizan en el Capítulo de Traumatismos de tórax. En este contexto se incluyen las indicaciones de la toracotomía inmediata. Otras lesiones que comprometen la vida son las lesiones exsanguinantes abdominales. En estos casos se impone la cirugía con objetivo dirigido al "control del daño".

C. Segundo examen

Una vez instaladas las maniobras destinadas a la estabilización del paciente desde el punto de vista ventilatorio y hemodinámico, se deberá proceder a un examen semiológico completo y minucioso, incluyendo evaluación cuidadosa de orificios y cavidades; y a la realización de los exámenes de diagnóstico por imágenes.

La revisión secundaria en el paciente traumatizado consiste en una exploración completa de cabeza a pies. Ello incluye una evaluación de los signos vitales (presión arterial, pulso, respiraciones y temperatura). Cada región y segmento corporal será examinado en forma completa. En el paciente inconsciente e inestable se corre el riesgo de no diagnosticar o bien interpretar inadecuadamente alguna lesión.

En esta fase se evaluará cada órgano y sistema, y se realizarán los estudios radiológicos, intercalando los momentos más oportunos y evitando que interfieran con el tratamiento. Es también en esta fase cuando se realizan procedimientos especiales tales como el lavado peritoneal, la ecografía abdominal, otros estudios radiológicos y exámenes de laboratorio. Una evaluación completa del paciente requiere frecuentes reexámenes.

1.- Anamnesis

Se debe realizar una recolección anamnésica detallada del mecanismo del accidente. En muchas ocasiones estos datos sólo los puede brindar el personal de atención prehospitalaria, y los familiares proporcionarán los datos sobre antecedentes, incluyendo alergias, medicamentos tomados previamente, patologías previas, libaciones y últimos alimentos y ambiente y eventos relacionados con el trauma.

En la mitad de las muertes por accidentes vehiculares en los EE.UU. está presente la ingesta previa de alcohol. En las estadísticas de los países desarrollados, el 80% de los ingresos a las salas de Emergencias, luego de las 20 horas, están relacionados con la ingesta de alcohol. La Argentina no escapa a esta situación.

2.- Examen físico

a.- Cabeza. La revisión secundaria se inicia con la exploración de la cabeza e identificando todas las lesiones presentes, buscando laceraciones, contusiones o evidencias de fracturas. Es conveniente revisar especialmente las heridas de la calota, para detectar la presencia de cuerpos extraños óseos, de penetración dural o de pérdida de líquido cefalorraquídeo.

Los pacientes que presentan lesiones de la base del cráneo pueden presentarse con otorragia o rinorragia, pero también pueden hacerse evidente el hemotímpano, los ojos de mapa-

che y el hematoma mastoideo. Estos últimos habitualmente aparecen tardíamente, entre 24 y 48 horas de producido el accidente.

Se deben evaluar los ojos, investigando tamaño pupilar, fondo de ojo en busca de hemorragias, dislocación del cristalino, hemorragias conjuntivales y cualquier herida penetrante. Ante la sospecha de fractura de columna cervical, no se deben realizar movimientos laterales para investigar la movilidad ocular extrínseca.

En este momento se realizará el examen neurológico completo destinado a establecer el valor de la Escala de Glasgow, y se dispondrá, en caso de considerarse necesario, de la realización de la tomografía de cráneo.

b.- Región maxilofacial. El traumatismo maxilofacial que no se asocie con una obstrucción de la vía aérea o con una hemorragia mayor debe ser tratado después de que el paciente haya sido totalmente estabilizado, y que se hayan solucionado las lesiones con riesgo de vida. Las omisiones diagnósticas potencialmente graves en el examen de esta región incluyen: obstrucción inminente de la vía aérea, cambios en el estado de la vía aérea, lesiones de la columna cervical, fractura medifacial exanguinante, laceraciones del conducto lagrimal y lesiones del nervio facial.

La ventaja del tratamiento dentro de las primeras 48 horas de las lesiones maxilofaciales es que se obtienen mejores resultados estéticos y funcionales. La contaminación de la fractura de mandíbula por la cavidad bucal no representa un inconveniente si se resuelve quirúrgicamente en dos a tres días. El edema masivo de los tejidos blandos es una contraindicación relativa para la reducción quirúrgica precoz de las lesiones faciales.

c.- Cuello y columna cervical. Se debe sospechar una lesión inestable de la columna cervical (fractura o lesión de los ligamentos) en todo paciente con traumatismo maxilofacial o encefalocraneano. Como ya se adelantó, en estos casos el cuello debe ser inmovilizado hasta que se haya estudiado al paciente y se haya descartado fehacientemente esta lesión. El examen del cuello incluye tanto la inspección como la palpación. La ausencia de signos neurológicos o de dolor no excluye una lesión de la columna cervical. En el paciente consciente, la presencia de contracturas musculares cervicales y/o dolor espontáneo o a la palpación, debe alertar hacia el diagnóstico de traumatismo vertebral.

En los traumatizados que tienen colocado casco protector, este debe retirarse con cuidado, protegiendo la columna cervical, con una maniobra bimanual y dos operadores.

La radiografía lateral de la columna cervical, con la visualización de las siete vértebras cervicales, no permite descartar totalmente la ausencia de lesiones. Se debe tener presente que la incidencia de lesión de C-7 alcanza al 30%. Se calcula además que hasta un 30% de las lesiones cervicales pueden no ser diagnosticadas con una única placa lateral, y que en las placas estándar de la columna cervical puede no verse C7 hasta en el 40% de los casos. Para una mejor visualización se aconseja la posición de nadador, que facilita la adecuada visualización de C-7 y D-1. En caso de dudas diagnósticas, se aconseja la realización inmediata de una tomografía de columna cervical.

El resto del examen del cuello debe estar destinado a descartar lesiones de la vía aérea superior y de los grandes vasos. La auscultación, en ocasiones, puede alertar sobre obstrucciones parciales de la vía aérea superior.

d.- Tórax. El manejo inicial de un traumatismo grave

de tórax estará dirigido a la estabilización pulmonar y cardiaca. La hipoxia tisular es el punto crítico que debe corregirse. Esta puede ser el resultado de una inadecuada ventilación u oxigenación, o del shock por hipovolemia o por obstrucción del retorno venoso. Los procesos que requieren una acción inmediata incluyen la obstrucción de la vía aérea, el neumotórax a tensión o abierto, el tórax flotante, el hemotórax masivo y el taponamiento cardiaco.

La obstrucción de la vía aérea debe ser diagnosticada y tratada de acuerdo con los principios ya establecidos.

La presencia de murmullo vesicular asimétrico o de movimientos asimétricos de la pared torácica sugieren un neumotórax a tensión, que debe ser rápidamente confirmado con una radiografía de tórax. El tratamiento incluye la colocación de un trocar en el segundo espacio intercostal a fin de equilibrar la presión intratorácica con la presión atmosférica. A continuación se colocará un tubo de drenaje pleural.

La ventilación inadecuada por un neumotórax abierto es obvia. El tratamiento de emergencia incluye la cobertura de la solución de continuidad con un apósito oclusivo estéril y la colocación de un drenaje de tórax. La brecha no debe ser cubierta totalmente hasta que el tubo no esté colocado, para evitar el riesgo de convertir un neumotórax abierto en un neumotórax a tensión.

Una vez colocado el tubo de tórax en un paciente con hemotórax y o neumotórax, se lo debe reevaluar con una radiografía de tórax. La persistencia del neumotórax plantea la posibilidad de una ruptura del árbol bronquial. Por su parte, la persistencia del sangrado por el avensamiento pleural a un ritmo superior a los 200 mL/hora por un periodo de dos horas o más es indicación de toracotomía.

El diagnóstico de tórax flotante es aparente por el movimiento paradójico en una porción de la pared torácica y por crepitación palpable. La gravedad de esta injuria se relaciona más con la contusión subyacente del pulmón que con el tamaño del segmento flotante. El tratamiento inicial se realizará con asistencia respiratoria mecánica.

El hemotórax masivo y el taponamiento cardiaco presentan otros problemas. Los pacientes con hemotórax masivo requieren rápido reemplazo de la volemia y un drenaje con tubo de tórax. Algunos requieren toracotomía.

Los pacientes con taponamiento cardiaco en los cuales el paro cardiaco no es inminente deben ser trasladados a cirugía. En ocasiones una pericardiocentesis permite resolver transitoriamente el problema hasta poder realizar una operación definitiva. El lugar de introducción de la aguja de pericardiocentesis es el ángulo subxifoideo, dirigiendo la aguja hacia el hombro izquierdo.

Otras lesiones torácicas no determinan una inestabilidad respiratoria o cardiovascular inmediata, pero pueden ocultar lesiones potencialmente letales. En esta categoría se incluyen las contusiones pulmonares, la ruptura aórtica, las injurias traqueobronquiales, las laceraciones esofágicas y las contusiones miocárdicas.

La combinación de traumatismo de tórax con traumatismo de cráneo y o de abdomen es particularmente riesgosa. En estos casos se recomienda utilizar algoritmos diagnósticos terapéuticos destinados a minimizar los riesgos de morbimortalidad.

e.- Abdomen. El abdomen es la verdadera "caja negra" del paciente traumatizado. El paciente puede estar obnubilado o en coma, y por lo tanto no referir malestar abdominal; pero aun en el paciente consciente, el dolor intenso en otras regiones puede hacer que pase inadvertida la presencia de una injuria intraabdominal. La presencia

de sangre o de contenido intestinal en el peritoneo puede producir escasos signos y síntomas en las primeras horas que siguen al trauma, y recién hacerse evidentes al cabo de 24 a 48 horas. Se debe tener en cuenta que más que el diagnóstico exacto de la calidad de las lesiones intraabdominales existentes, importa el reconocimiento inicial de la existencia de este traumatismo, en particular en los traumas cerrados. En el capítulo respectivo se analiza la metodología diagnóstica a utilizar ante la sospecha de un traumatismo abdominal. Es importante tener en cuenta que ante la existencia de un trauma abdominal grave, sólo se requiere un diagnóstico sindrómico (hemorragia, perforación), para decidir la conducta terapéutica, que en tales casos será quirúrgica.

f.- Pelvis y periné. Se debe evaluar la presencia de fracturas pelvianas mediante dos maniobras, la compresión transversal centrípeta y hacia el plano posterior de las crestas ilíacas y la palpación de la sínfisis pubiana. Se debe realizar una radiografía panorámica de pelvis. Placas en posición especial y tomografía computada completan el examen de esta región.

g.- Examen perineal. El examen perineal se debe llevar a cabo con minuciosidad, en particular cuando la modalidad traumática indica la posibilidad de traumatismo directo de la zona. La inspección pondrá en evidencia hematomas y equimosis. Antes de colocar la sonda vesical se debe realizar un tacto rectal. Se debe sospechar la presencia de lesión uretral en los siguientes casos: sangre en el meato uretral, extravasación de sangre u orina perineal, escrotal o peneana, próstata alta en el examen rectal, retención urinaria, traumatismo perineal, fractura pelviana, caída a horcajadas. En estos casos, es recomendable la consulta urológica precoz, ya que la colocación de una sonda vesical en forma inadecuada puede convertir una lesión incompleta en completa, agravar la hemorragia existente o contaminar un hematoma pelviano.

h.- Aparato locomotor. Se debe realizar un cuidadoso examen de los miembros en búsqueda de contusiones o deformidades. Se deben palpar y rotar cuidadosamente los mismos en busca de dolor, crepitación o movilidad anormal. Se deben investigar exhaustivamente los pulsos antes, durante y después de cualquier movilización, y tomar nota de cualquier anomalía de los mismos, así como de la presencia de déficits neurológicos.

i.- Examen del dorso. Se debe realizar una adecuada revisión del dorso del paciente, movilizándolo en bloque

y manteniendo la cabeza y el cuello en posición neutra, para evitar que pasen desapercibidas lesiones de la zona.

j.- Heridas abiertas. Se deben evaluar las distintas heridas abiertas, realizando una clasificación de las mismas y el tratamiento adecuado del riesgo de tétanos (Tablas 59/3 y 59/4).

k.- Profilaxis antibiótica. La infección constituye la causa más común de muerte en los pacientes traumatizados que sobreviven al insulto inicial. En varias series, aproximadamente un cuarto de los pacientes con trauma abdominal significativo desarrollaron complicaciones infecciosas, y el 90% de las muertes tardías se atribuyeron a la infección. El trauma puede predisponer a la infección por la disrupción de las barreras que previenen la contaminación de cavidades normalmente estériles con bacterias, además del deterioro inmunológico asociado.

Existen muchas situaciones en las cuales la administración profiláctica o precoz de drogas antimicrobianas es beneficiosa para prevenir el desarrollo de infección en el paciente traumatizado. La adecuada selección de las drogas, dosis y duración del tratamiento permiten optimizar la utilidad de los antibióticos y minimizar los efectos adversos. Cada región del organismo presenta indicaciones puntuales de profilaxis antibiótica, que serán analizadas en los capítulos respectivos.

l. Administración de analgésicos. Los estándares reconocidos para el tratamiento del dolor agudo relacionado con el trauma incluyen la administración de opiáceos sistémicos o antiinflamatorios no esteroideos (AINES). Todos los otros tratamientos propuestos deben ser comparados contra el uso de estos analgésicos tradicionales, debido a que los mismos son muy eficaces y tienen toxicidades conocidas. La inestabilidad hemodinámica puede agravarse con el empleo inadecuado de analgésicos, puesto que la activación del sistema nervioso simpático por el dolor favorece la sobrevida hasta que se lleva a cabo la resucitación con un reemplazo adecuado de volemia. Los efectos de la sedación también pueden oscurecer la evaluación diagnóstica relacionada con las funciones del sistema nervioso central. A los fines de mantener el imperativo ético de tratar el sufrimiento del paciente, mientras que al mismo tiempo se mantiene la estabilidad fisiológica; la opción primaria es la administración de pequeñas y repetidas dosis tituladas para lograr los efectos analgésicos y fisiológicos deseados. El dolor moderado puede ser tratado con analgésicos comunes, pero el dolor

Tabla 59/3. Clasificación de las heridas en trauma.

Cuadro clínico	Herida propensa al tétanos	Herida no propensa al tétanos
Tiempo desde la lesión	> 6 horas	< 6 horas
Aspecto	Rasgado, avulsión, excoriación	Herida lineal
Profundidad	> 1 cm	< 1 cm
Mecanismo lesional	Proyectil, compresión, quemaduras, congelación	Objeto punzo cortante
Tejido necrótico	Presente	Ausente
Signos de infección	Presentes	Ausentes
Contaminantes	Presentes	Ausentes
Tejido denervado o isquémico	Presente	Ausente

Tabla 59/4. Indicaciones para la prevención del tétanos.

Administración previa de toxoide	Herida propensa al tétanos		Herida no propensa al tétanos	
	Toxoide	Suero	Toxoide	Suero
Desconocida o menos de 3 dosis	Si	Si	Si	No
Tres o más dosis	No	No	No	No

severo requiere la administración de opiáceos en dosis y por vía adecuada. La reducción de la ansiedad y el estrés se puede lograr con la administración de benzodicepinas de acción corta, en especial midazolán. En ambos casos se debe prestar atención al posible desarrollo de depresión respiratoria e hipotensión arterial.

m. Profilaxis de la trombosis venosa profunda y del tromboembolismo pulmonar. Es indiscutible que el traumatismo predispone a la trombosis venosa profunda y al tromboembolismo pulmonar, pero el modo óptimo de profilaxis aún no se ha establecido. Varios estudios no han podido demostrar efectos favorables de las dosis bajas de heparina no fraccionada en estas circunstancias. Una serie de datos en diferentes tipos de pacientes confirman una mejor eficacia de las heparinas de bajo peso molecular con el mismo o aun menor riesgo de hemorragia en esta particular situación. Se admite que las heparinas de bajo peso molecular deben constituir la forma estándar de profilaxis del tromboembolismo venoso en los pacientes traumatizados con injurias múltiples de las extremidades o de la pelvis, y en los enfermos con lesiones de la médula espinal. En la actualidad, algunos autores están comenzando a proponer el empleo de los filtros de vena cava en los pacientes traumatizados con alto riesgo de desarrollo de trombosis venosa y tromboembolismo, en los cuales el riesgo de la anticoagulación es inaceptablemente elevado.

D. La evaluación radiológica

Para la evaluación imagenológica, los pacientes pueden clasificarse en estables e inestables, y a su vez, en alerta y en coma.

Existen tres placas que deben realizarse en la sala de admisión, en forma conjunta con el examen y estabilización inicial, con un equipo de rayos X portátil: radiografía lateral de columna cervical, que permita la visualización completa de las siete vértebras cervicales; radiografía de pelvis, y radiografía de tórax en posición sentado, siempre que no existan contraindicaciones para ello.

Los pacientes estables en los que se necesite completar la evaluación radiológica, pueden ser enviados a la sala de diagnóstico por imágenes, una vez efectuadas las maniobras iniciales de estabilización. Cuando el paciente estable se encuentre en coma se deberán realizar estudios destinados al diagnóstico del traumatismo encefalocraneano y raquímedular, en particular las respectivas tomografías.

En los pacientes inestables, siempre se debe dar prioridad al tratamiento sobre el diagnóstico, ya que los estudios radiológicos consumen tiempo y no necesariamente pueden determinar cambios en la táctica terapéutica del paciente. Recientemente se ha insistido en la utilidad de la ecografía abdominal diagnóstica en la misma sala de admisión, con el solo fin de detectar la presencia de líquido libre en la cavidad abdominal y cuantificar su volumen (método FAST).

Una vez estabilizado el paciente, es recomendable completar el estudio radiológico de toda la columna y agregar las radiografías necesarias para descartar lesiones esqueléticas, especialmente en pacientes obnubilados, en los que presentan hipotensión al ingreso y en las víctimas pedestres o en ciclistas.

E. Reevaluación

El paciente traumatizado debe ser continuamente reevaluado, para asegurar que no pase desapercibida la aparición de nuevos síntomas y que se detecten precozmente signos de deterioro. A medida que se van tratando las lesiones iniciales potencialmente letales, pueden ir apareciendo otros problemas igualmente graves. De la misma manera pueden también

hacerse evidentes lesiones menos severas y problemas médicos subyacentes. La observación constante del paciente junto a un alto índice de sospecha, facilita el diagnóstico y tratamiento precoz de las lesiones.

Es indispensable el monitoreo continuo de los signos vitales y diuresis horaria. En el paciente adulto es deseable obtener una diuresis horaria de 50 mL/hora. En el niño de más de un año de edad, la diuresis debe mantenerse en 1 mL/kg/hora. La medición continua de los gases arteriales y el empleo de monitoreo cardiaco son esenciales en los pacientes en estado crítico.

F. Tratamiento definitivo

El tratamiento definitivo hace referencia al tratamiento específico y en principio definitivo, de cada uno de los sectores del organismo, cuyo manejo estará a cargo de los especialistas respectivos. Al llegar a esta etapa el paciente debe estar estabilizado o con los sistemas vitales controlados y con una evaluación diagnóstica lo más adecuada y completa posible.

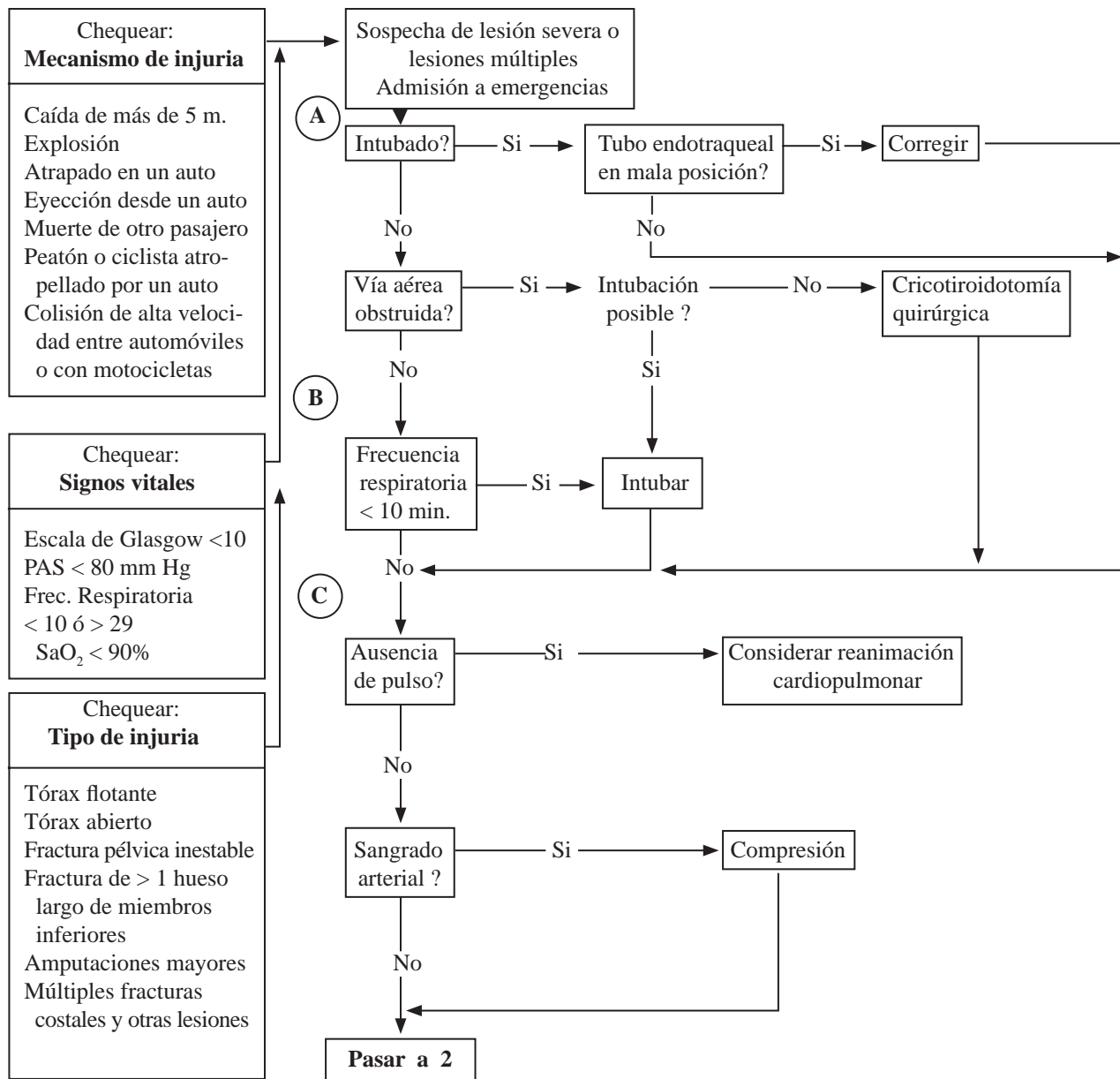
BIBLIOGRAFÍA

- Crosby E.: Airway management in adults after cervical spine trauma. *Anesthesiology* 104:1293-2006
- Deitch E., Dayal S.: Intensive care unit management of the trauma patient. *Crit Care Med* 34:2294-2006
- Dunham C., Barraco R., Clark D.: Guidelines for emergency tracheal intubation immediately after traumatic injury. *J Trauma* 55:162-2003
- Dutton R., Carson J.: Indications for early red blood cell transfusion. *J Trauma* 60:335-2006
- García A.: Critical care issues in the early management of severe trauma. *Surg Clin N Am* 86:1359-2006
- Greenfield L., Proctor M., Rodriguez J.: Posttrauma thromboembolism prophylaxis. *J Trauma* 42:100-1997
- Heddering R., Ness T.: Analgesia for trauma and burns. *Crit Care Clin* 15:167-1999
- Hess J., Hiippala S.: Optimizing the use of blood products in trauma care. *Critical Care* 9(Suppl 5):S10 (doi 10.1186/cc3780) 2005
- Kauvar D., Wade C.: The epidemiology and modern management of traumatic hemorrhage: US and international perspectives. *Critical Care* 9(Suppl 5):S1 (doi 10.1186/cc3779) 2005
- Kilgo P., Osler T., Meredith W.: The worst injury predicts mortality outcome the best: rethinking the role of multiple injuries in trauma outcome scoring. *J Trauma* 55:599-2003
- Mattox K., Brundage S., Hirshberg A.: Initial resuscitation. *New Horizons* 7:4-1999
- Meredith J., Evans G., Kilgo P.: A comparison of the abilities of nine scoring algorithms in predicting mortality. *J Trauma* 53:621-2002
- Neira J.: Atención inicial del paciente con traumatismo encefalocraneano. En Lovesio C.: *Medicina Crítica en Neurología y Neurocirugía*. Edit. Profesional, Buenos Aires 1996
- Neira J., y col.: *Investigación sobre la magnitud de los accidentes y la atención médica de emergencia en la Ciudad de Buenos Aires*. Buenos Aires, Argentina 1997
- Peytel E., Menegaux F., Cluzel P.: Initial imaging assessment of severe blunt trauma. *Intensive Care Med* 27:1756-2001
- Ruchholtz S., Zintl B., Nast Kolb D.: Improvement in the therapy of multiply injured patients by introduction of clinical management guidelines. *Injury* 29:115-1998
- Rutledge R., Osler T., Emery S.: The end of the ISS and the TRISS. *J Trauma, Injury, Infect and Crit Care* 44:41-1998
- Shafi S., Gentilello L.: Pre-hospital endotracheal intubation and positive pressure ventilation is associated with hypotension and decreased survival in hypovolemic trauma patients: an analysis of the National Trauma Data Bank. *J Trauma* 59:1140-2005

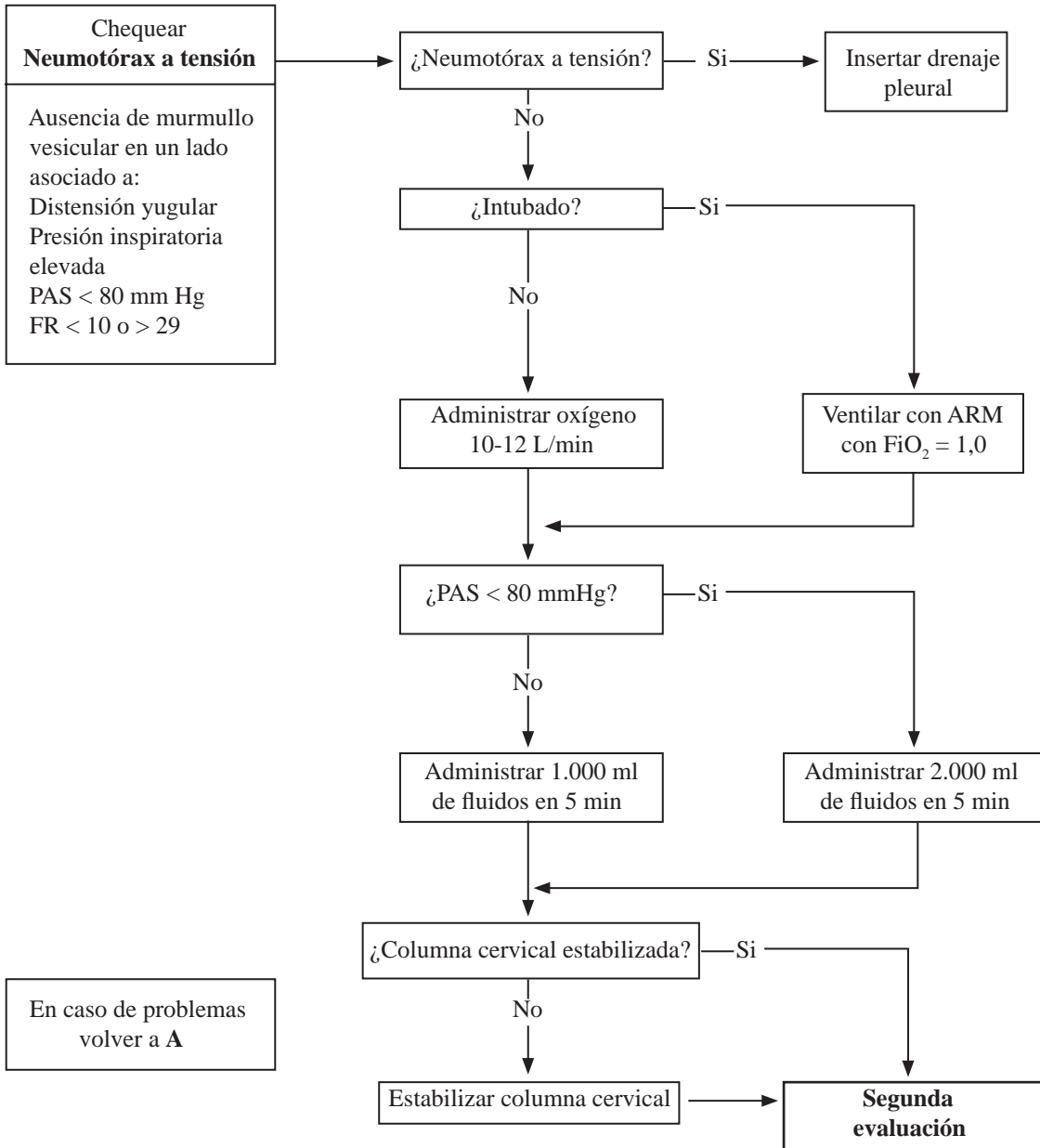
ADDENDA

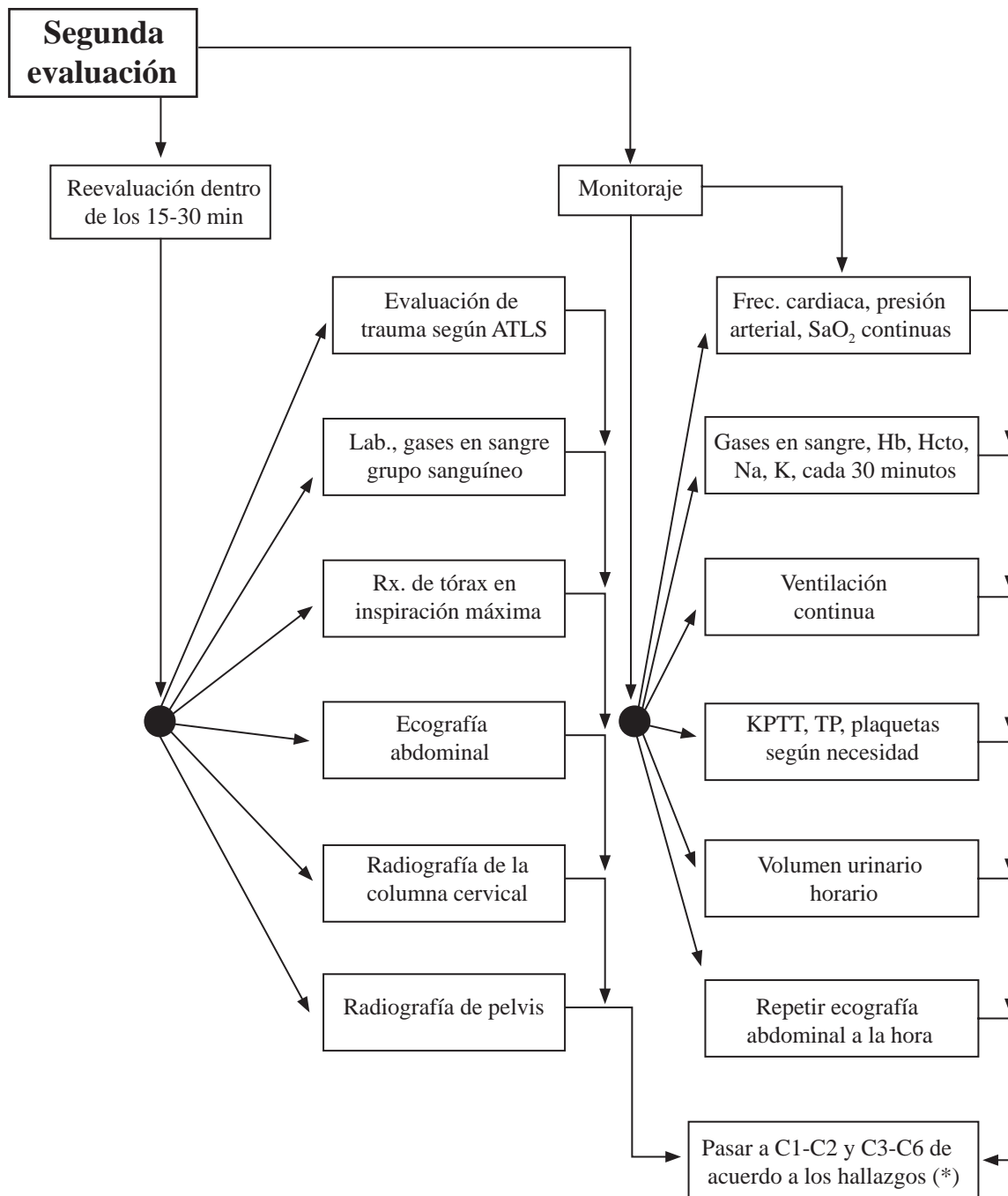
Algoritmos de reanimación en pacientes politraumatizados (Modificado de Ruchholtz S., y col.)

1



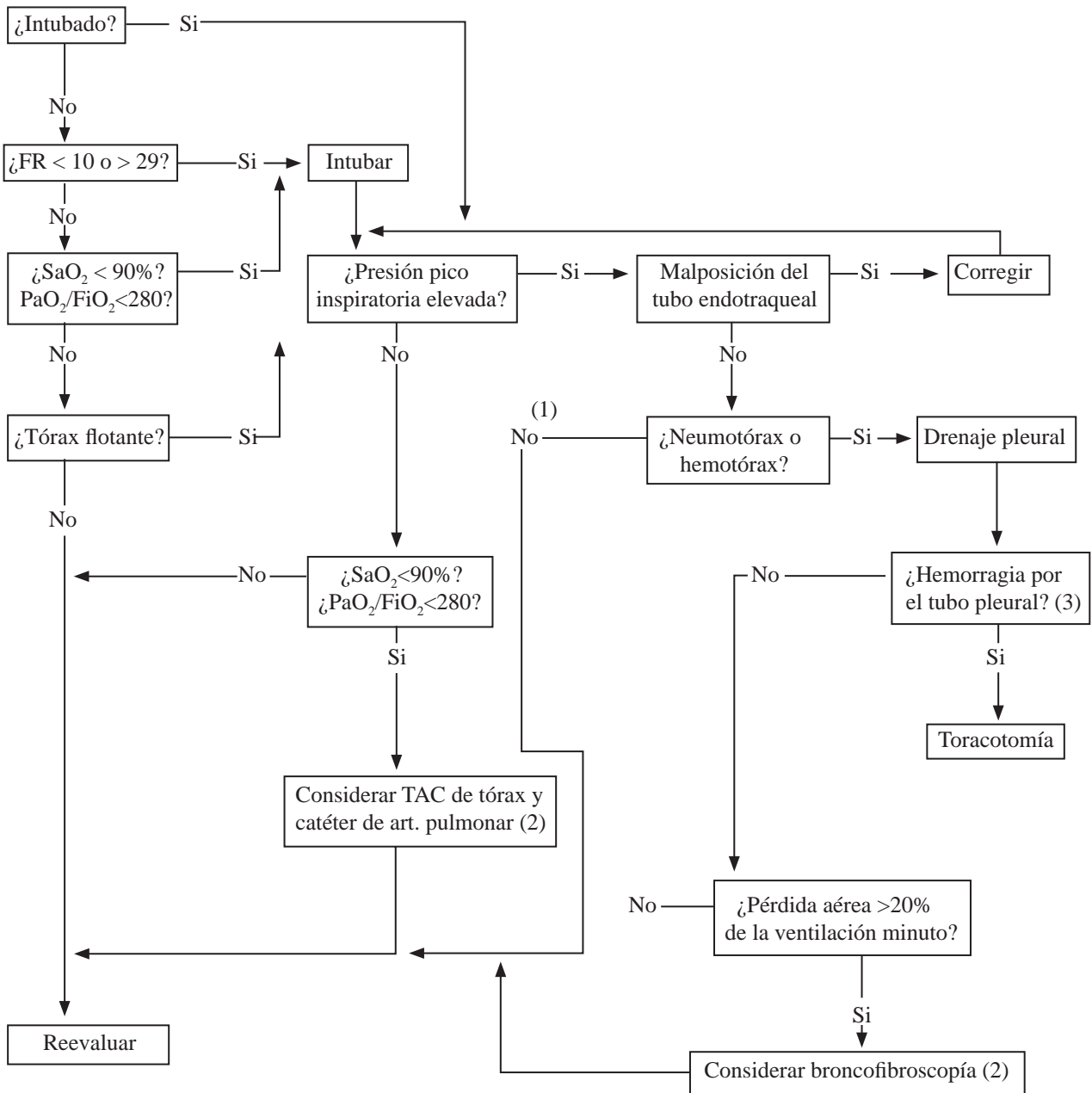
2



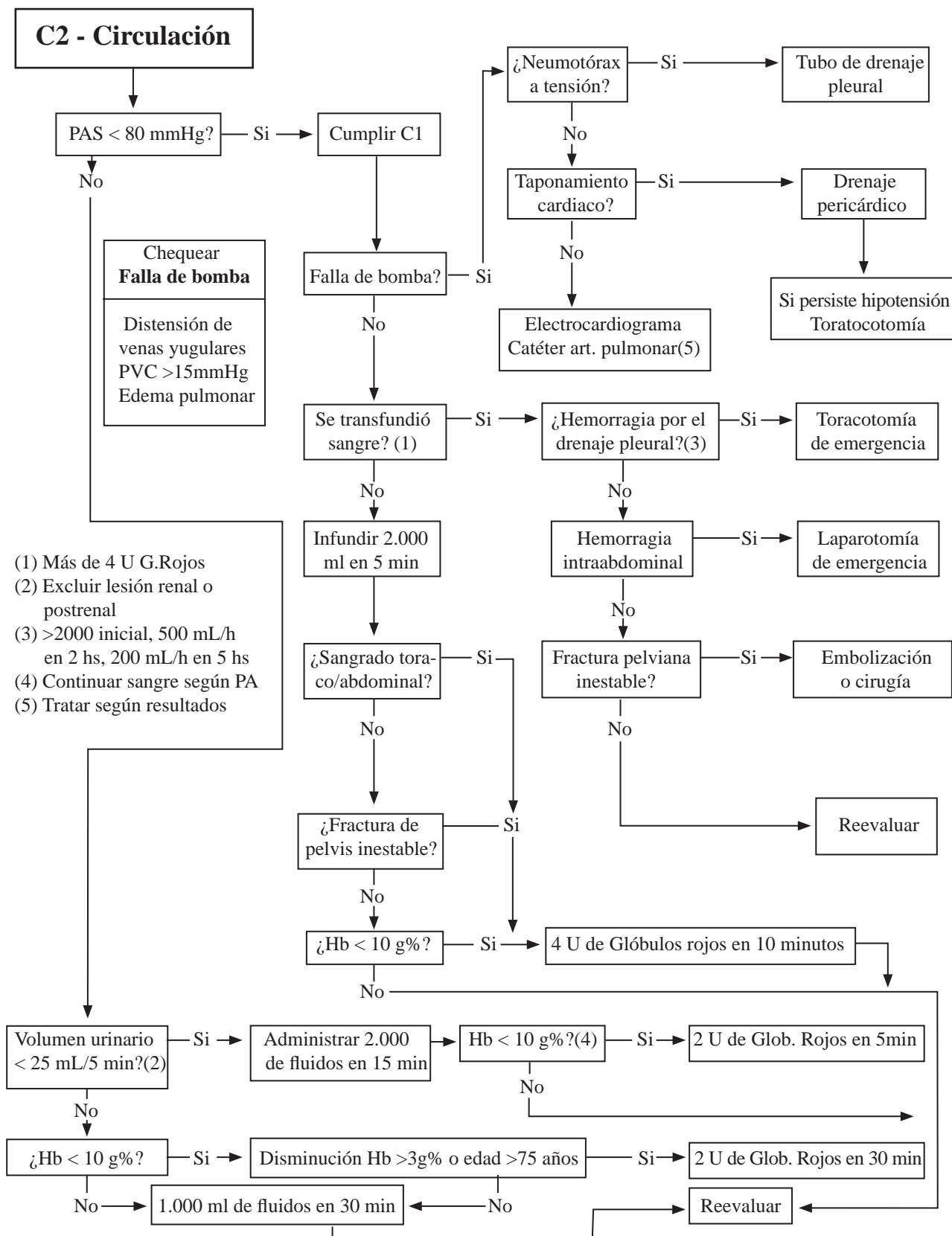


(*) Pasar a C3 a C6 en forma simultánea excepto que exista una hemorragia incontrolable (pasar a C2) o una hernia cerebral aguda en un paciente estable desde el punto de vista circulatorio (pasar a C5) que requieren cirugía inmediata. En estas situaciones completar la evaluación inicial después de la cirugía.

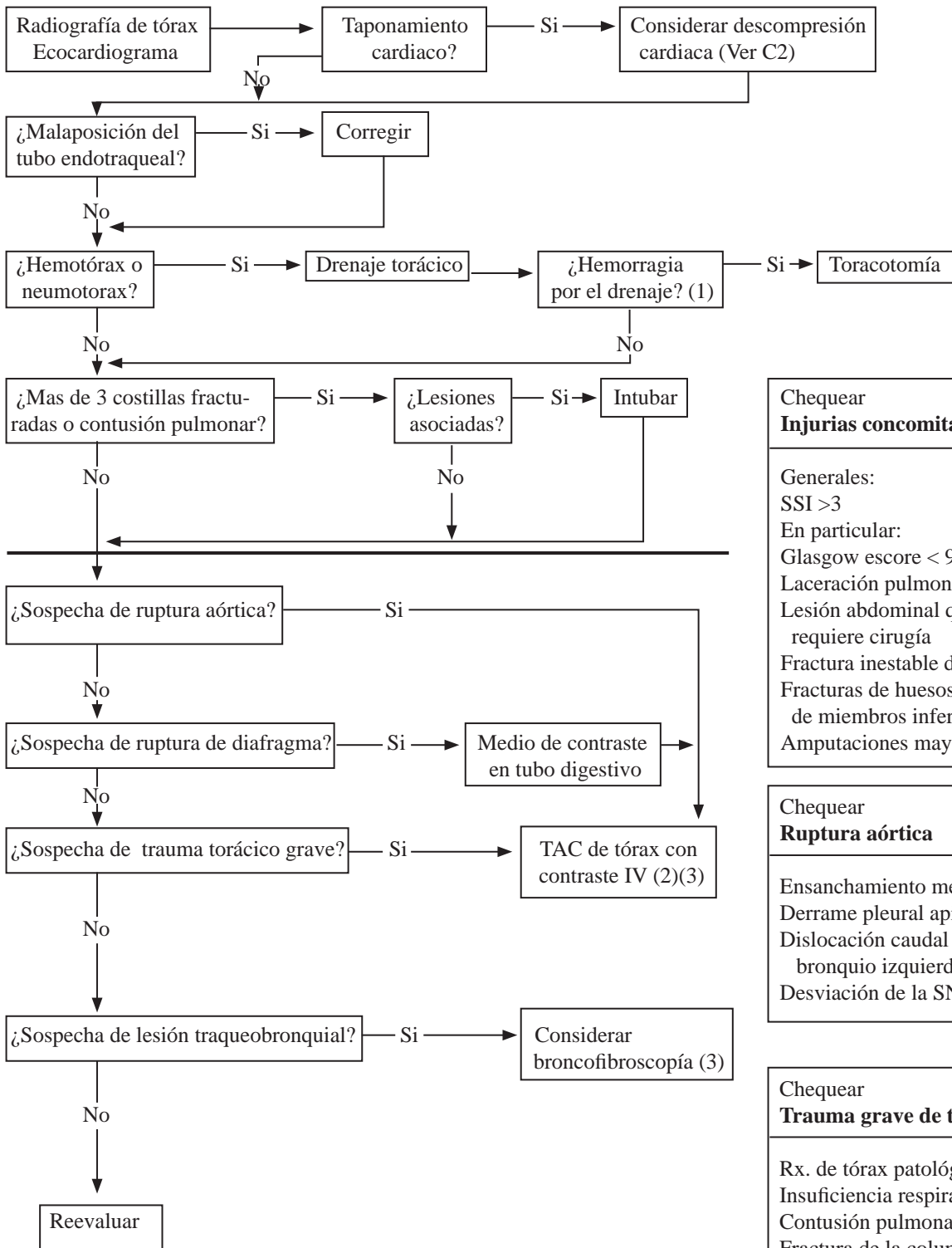
C1 - Respiración



- (1) Considerar otras causas de elevación de la presión pico inspiratoria
- (2) Establecer terapéutica adecuada según los resultados de los exámenes
- (3) >2000 ml inicialmente, > 500 mL/hora por dos horas, > 200 mL/hora por cinco horas



C3 - Tórax



Chequear Injurias concomitantes

Generales:
SSI >3
En particular:
Glasgow escore < 9
Laceración pulmonar
Lesión abdominal que requiere cirugía
Fractura inestable de pelvis
Fracturas de huesos largos de miembros inferiores
Amputaciones mayores

Chequear Ruptura aórtica

Ensanchamiento mediastinal
Derrame pleural apical
Dislocación caudal bronquio izquierdo
Desviación de la SNG

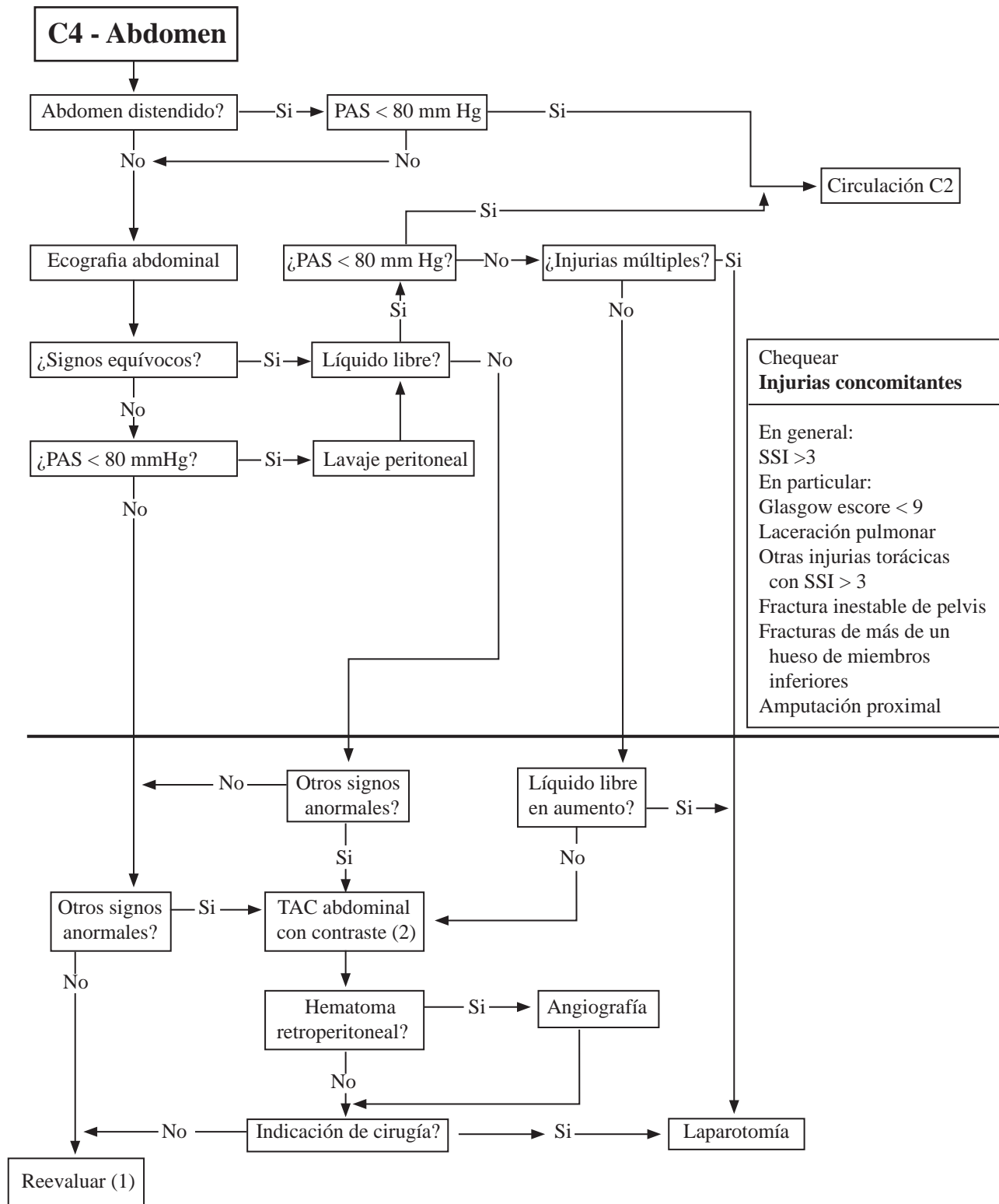
Chequear Trauma grave de tórax

Rx. de tórax patológica
Insuficiencia respiratoria
Contusión pulmonar
Fractura de la columna D.
Fractura de escápula
Sangre por la tráquea

(1) > 2000 ml inicial, > 500 mL/h por 2 hs., > 200 mL/h por 5 hs.

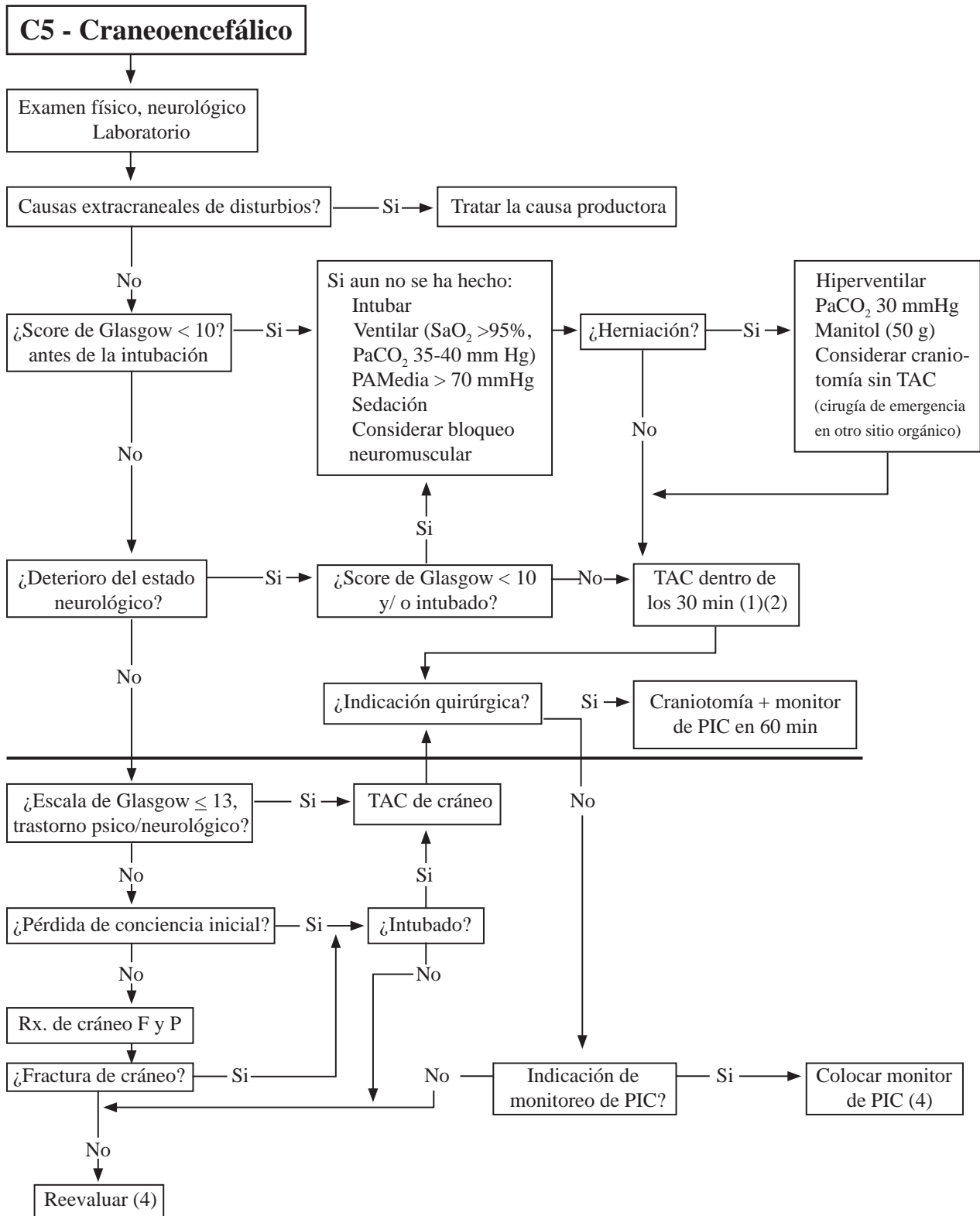
(2) Con mediastino ensanchado hacer ecocardiograma o aortograma

(3) Instalar terapéutica según resultados

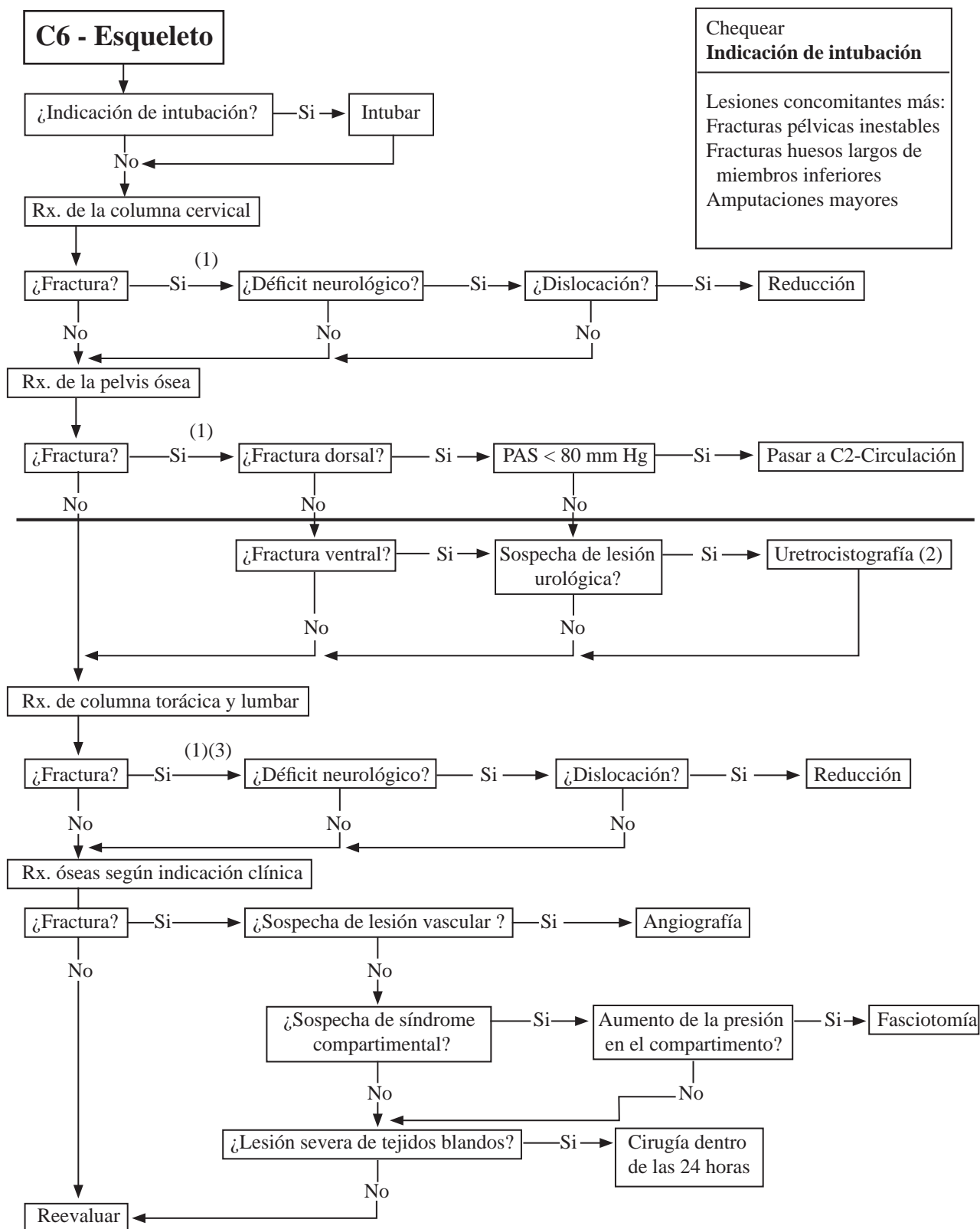


(1) Si hay sangre en el meato uretral o hematuria realizar uretrocistografía o urograma excretor

(2) Alternativamente considerar laparoscopia



- (1) Evaluación básica previa completa (excepción: paciente con hernia hemodinamicamente estable)
- (2) En paciente con sangrado profuso no controlado proceder primero con cirugía de emergencia
- (3) No es necesario control de PIC en paciente con hematoma epidural no complicado sin lesiones asociadas significativas
- (4) Con lesiones de cara o huesos faciales (ojos y cavidad orbitaria, senos, cara media, maxilar o mandíbula), consultar especialista.



Chequear Indicación de intubación

Lesiones concomitantes más:
 Fracturas pélvicas inestables
 Fracturas huesos largos de miembros inferiores
 Amputaciones mayores

- (1) Considerar TAC en el momento oportuno
- (2) Terapia adecuada según resultado del examen
- (3) TAC de tórax en el momento oportuno

CAPÍTULO 60

Shock hipovolémico

DR. CARLOS LOVESIO

CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN

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

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

El shock ha sido clasificado tradicionalmente de acuerdo con el perfil hemodinámico y el mecanismo de producción en cardiogénico, hipovolémico, distributivo y obstructivo (Tabla 60/1). El mecanismo responsable del fracaso de la perfusión difiere significativamente entre las distintas categorías. A la

luz de los conceptos citados anteriormente, es importante también reconocer los estados de shock secundarios a una hipoxia citopática.

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

ETIOLOGÍA

Las causas productoras de shock hipovolémico son variadas y múltiples (Tabla 60/2). Sin embargo, se las puede agrupar en dos grandes categorías: las que producen una hipovolemia absoluta y las que provocan una hipovolemia relativa. La hipovolemia absoluta está generada por un déficit real del contenido vascular; la hipovolemia relativa, por una inadaptación del lecho vascular a su contenido.

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

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

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

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

Tabla 60/1. Clasificación del shock circulatorio (Weil M.H.).

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

Tabla 60/2. Causas de shock hipovolémico.

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

las alteraciones hemodinámicas y pulmonares luego del shock traumático son mucho más significativas que en el shock hemorrágico puro.

FISIOPATOLOGÍA

El organismo humano presenta una serie limitada de reacciones compensatorias ante el shock y el trauma. Estas reacciones compensatorias pueden ser categorizadas en tres grandes grupos: redistribución del flujo sanguíneo, alteraciones de los componentes del transporte de oxígeno, y reconstitución del volumen plasmático.

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

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

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

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

Fase de compensación

Muchas generaciones de fisiólogos han descrito las respuestas homeostáticas a la pérdida aguda de sangre. Estas respuestas están destinadas a mantener la perfusión del cerebro y del corazón a través de un servomecanismo que conserva una presión arterial normal, en función del sentido realizado a nivel del arco aórtico y de los cuerpos carotídeos. El resultado final es la producción de vasoconstricción periférica y la limitación en la excreción de fluidos. Los mecanismos incluyen: 1) control autonómico de la contractilidad cardíaca y del tono vascular periférico, 2)

respuesta hormonal al estrés y a la depleción de volumen, que refuerza este control autonómico del sistema nervioso, y 3) mecanismos locales microculatorios que son órgano-específicos y regulan los flujos sanguíneos regionales. El estímulo iniciador de esta respuesta es la pérdida del volumen sanguíneo circulante. Otros estímulos que pueden desencadenar este tipo de respuesta neuroendocrina incluyen el dolor, hipoxemia, hipercarbia, acidosis, infección, cambios en la temperatura o cambios en la disponibilidad de sustratos.

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

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

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

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

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

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

Eventos a nivel celular

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

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

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

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

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

Fase de descompensación

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

Fase de recuperación

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

donde las células activadas, glóbulos blancos y plaquetas, pueden contribuir al desarrollo del Síndrome de dificultad respiratoria aguda.

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

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

Luego de un shock hipovolémico moderado, habitualmente se produce una rápida restauración del volumen plasmático, y los glóbulos rojos se recuperan rápidamente con el aumento de la liberación de eritropoyetina. La síntesis de proteínas plasmáticas aumenta, los niveles de vasopresina disminuyen, así como los de corticoides, y la secreción de renina y aldosterona tiende a volver a lo normal. Si el insulto traumático es severo, en cambio, muchas de estas hormonas contrarregulatorias permanecen elevadas. El paciente persiste catabólico, y esto es agravado si se instala una sepsis.

Anemia hipovolémica e isovolémica

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

La hipovolemia se produce en individuos con sangrado rápido que no reciben fluidos intravenosos. La importancia del volumen de sangre circulante se ha demostrado en animales sujetos a la remoción secuencial de alicuotas de sangre desde una vena central. Estos experimentos demuestran que el consumo de oxígeno (VO_2) se mantiene constante a medida que el volumen de sangre circulante disminuye. El VO_2 disminuye en forma brusca y se produce la muerte cuando se alcanza una disponibilidad de oxígeno crítica (DO_{2crit}) de 8-10 $mlO_2/min/kg$. En este punto crítico, la disminución del volumen sanguíneo alcanza al 50% sin cambios en la concentración de hemoglobina. La hipovolemia se asocia con una sustancial disminución en el volumen minuto cardíaco y en la tensión de oxígeno en sangre venosa mezclada.

Un reemplazo fluido agresivo puede producir la condición de anemia isovolémica, la que se caracteriza por un volumen de sangre adecuado pero con una disminución sustancial en la concentración de hemoglobina y en la capacidad de transporte de oxígeno. La anemia isovolémica se produce cuando en un individuo con sangrado activo se reemplazan fluidos pero no sangre. Los animales sujetos a una anemia isovolémica también presentan una DO_{2crit} en valores de 10 $mlO_2/min/kg$, valor que se alcanza con una concentración de hemoglobina de aproximadamente 4,0 g/dl, correspondiendo a un hematocrito <8%. La anemia isovolémica se asocia con un aumento del volumen minuto cardíaco y una tensión de oxígeno en sangre venosa mezclada mayor que el observado en la hipovolemia o hipoxemia. La hemodilución aguda isovolémica disminuye la resistencia vascular sistémica y aumenta la frecuencia cardíaca, el volumen de eyección y el índice cardíaco, pero no se producen cambios en el VO_2 ni en el lactato plasmático.

Características fisiopatológicas del shock traumático

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

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

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

Además de los factores precedentes, otras causas pueden

producir shock en el paciente traumatizado. Las lesiones de la médula espinal alta pueden producir hipotensión, generando el denominado shock neurogénico. La contusión miocárdica, así como estados disfuncionales intrínsecos tales como el infarto de miocardio o la insuficiencia cardíaca, pueden producir shock cardiogénico. En adición, la fisiología cardiovascular y la respuesta a la injuria pueden ser afectadas por influencias exógenas, tales como la medicación previa con bloqueantes cálcicos o β bloqueantes, o el consumo de etanol.

CUADRO CLÍNICO

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

- Del trastorno hemodinámico cardiocirculatorio. Este explica la hipotensión arterial, el pulso fino y rápido, el colapso venoso por hipovolemia y el descenso de la presión venosa central; la hemodilución o hemoconcentración, la cianosis y la astenia, consecuencias todas de la disminución del volumen minuto cardíaco. La oliguria y la azoemia son consecutivas al trastorno hemodinámico renal.
- De los mecanismos homeostáticos puestos en juego para contrarrestar el déficit circulatorio. Esta reacción, denominada de contrarregulación, está determinada por la hipersecreción adrenérgica, e incluye taquicardia, palidez, sudoración fría, sensación de angustia, temblores, livideces por vasoconstricción, etcétera.
- De la lesión celular producida por el déficit de perfusión, caracterizado por hipoxemia y por catabolismo tisular. Una de las consecuencias del mismo es la acidosis láctica, que puede llegar a ser muy grave. El daño hipóxico celular explica también los trastornos neurológicos que incluyen excitación, obnubilación o coma.

Existe un cuadro clínico genérico que permite hacer el diagnóstico sindromático de estado de shock, independientemente de la causa. Esto es tan constante que, de hecho, algunas definiciones del mismo se basan fundamentalmente en los datos clínicos. El shock se reconoce clásicamente por signos no específicos y síntomas subjetivos tales como piel fría y húmeda, palidez, pulso rápido y débil, signos vitales inestables, cianosis, agitación, y un nivel alterado de conciencia. Desgraciadamente, estos hallazgos son imprecisos, subjetivos, y dependientes del observador, constituyendo efectos secundarios del fallo circulatorio agudo, no su problema fisiológico principal. La falta de criterios objetivos y la incapacidad para cuantificar estos signos y síntomas han constituido problemas graves para la comprensión de la fisiología y para el desarrollo de objetivos terapéuticos óptimos.

El diagnóstico de shock hipovolémico es sumamente simple cuando se presenta en toda su magnitud. La dificultad principal reside en cuantificar la cantidad y la calidad

de los líquidos perdidos. Para cumplimentar este objetivo, es necesario apoyar el diagnóstico sobre signos objetivos.

Aparato cardiovascular

Presión arterial. Luego de la pérdida de volumen intravascular, la presión arterial permanecerá normal en la medida en que la resistencia vascular sistémica pueda ser aumentada para compensar la reducción en el volumen minuto cardíaco, lo cual hace que la presión arterial en los inicios del shock no se relacione con el flujo sanguíneo. En un estudio de pacientes con lesiones múltiples y trauma craneano, Scalea y col. comprobaron que a pesar de estar normotensos y no presentar taquicardia ni oliguria, el 80% de los mismos tenían evidencia de una inadecuada perfusión tisular comprobada por un nivel elevado de lactato y/o una disminución de la SvO₂.

El American College of Surgeons ha establecido una clasificación del shock hemorrágico basada en la magnitud de la pérdida de sangre (Tabla 60/3). Una pérdida de hasta el 15% del total del volumen sanguíneo (hemorragia Clase I) habitualmente tiene escaso efecto hemodinámico, excepto una moderada vasoconstricción y taquicardia. Una pérdida del 15 al 30% del volumen de sangre (hemorragia Clase II) produce taquicardia y disminución de la presión de pulso; los sujetos no anestesiados también muestran ansiedad o apatía. Una pérdida del 30 al 40% del volumen de sangre (hemorragia Clase III) produce signos evidentes de hipovolemia, incluyendo marcada taquicardia, taquipnea e hipotensión sistólica; los sujetos no anestesiados pueden mostrar alteraciones del estado mental. La experiencia ha mostrado que en sujetos jóvenes previamente sanos, las pérdidas de hasta el 40% del volumen sanguíneo pueden ser adecuadamente tratadas con reemplazo de cristaloides. La pérdida de más del 40% del volumen total de sangre (hemorragia Clase IV) pone en peligro la vida y se acompaña de marcada taquicardia e hipotensión, presión de pulso muy escasa y bajo volumen minuto urinario, el estado mental está marcadamente deprimido.

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

Se admite que el nivel de presión arterial que caracteriza el shock es por debajo de 90 mm Hg de presión sistólica en el sujeto normotenso, o de 30-40 mm Hg por debajo de las cifras habituales en el sujeto hipertenso. En pacientes severamente hipotensos, se puede realizar una estimación de la presión arterial a través de la evaluación de la percepción de los pulsos periféricos. La palpación del pulso carotídeo en un adulto es equivalente a una presión sistólica de 60 mmHg; el pulso femoral se produce por una presión sistólica de 60-70 mmHg; y un pulso radial palpable es indicativo de

Tabla 60/3. Clasificación del shock hemorrágico (Modificado del Committee on Trauma).

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

una presión de 70-80 mm Hg. Es preciso tener en cuenta que la presión arterial no puede ser utilizada como dato aislado de valoración, sino que debe integrarse en la valoración global del paciente grave.

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

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

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

Mucho se ha discutido la utilidad de la determinación de la presión venosa central en la evaluación hemodinámica de los pacientes críticos. Si bien su valor absoluto no permite establecer conclusiones válidas en muchos pacientes, en particular aquellos con sepsis, ancianos o con falla cardiaca agregada, no hay duda de que su valor aislado y, mucho más aún, las modificaciones de su valor en función de las medidas terapéuticas implementadas, continúa teniendo gran utilidad en los pacientes con shock hipovolémico puro. La respuesta de la presión venosa al aporte de fluidos continúa siendo uno de los datos más útiles para establecer la magnitud y la velocidad de dicho reemplazo.

Presión capilar pulmonar. En los pacientes ancianos, con patología cardiaca previa, o con patologías asociadas a la hipovolemia, en particular la sepsis, puede ser de utilidad el empleo de un catéter de arteria pulmonar. El catéter de arteria pulmonar permite la determinación del volumen minuto cardiaco, de la presión capilar enclavada pulmonar y; cuando se conocen la presión arterial media y la presión venosa central, se puede realizar el cálculo de la resistencia vascular sistémica. Estas determinaciones contribuyen a establecer el tipo hemodinámico de shock (Tabla 60/4). El conocimiento de los niveles de hemoglobina y de la saturación arterial y venosa de oxígeno proveen información sobre la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre, y completan la evaluación hemodinámica metabólica del paciente en shock.

Aunque, como ya ha sido descrito, la respuesta cardiovascular básica a la hipovolemia es bien conocida, la contribución de la disfunción o de la insuficiencia cardiaca a la progresión del estado de shock no ha sido completamente

dilucidada. La hemorragia determina una disminución del volumen minuto cardiaco, que por actividad simpática refleja es compensado por una elevación en la frecuencia cardiaca y en la contractilidad cardiaca y por vasoconstricción arteriolar y venosa. La hipovolemia continua, sin embargo, eventualmente puede sobrepasar estas respuestas compensatorias y conducir al desarrollo de una disfunción cardiaca. Es materia de debate en qué medida la disfunción cardiaca progresiva es una causa principal del deterioro rápido en la etapa de shock irreversible o simplemente un punto final en la descompensación.

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

La ecocardiografía se utiliza cada vez más frecuentemente en la evaluación de los pacientes en shock; la misma es no invasiva, puede ser realizada a la cabecera del paciente y puede revelar o excluir en forma inmediata potenciales etiologías del estado de shock, además de reconocer la repercusión sobre el miocardio del déficit de perfusión.

Aparato respiratorio

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

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

Aparato urinario

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

El evitar la insuficiencia renal aguda es esencial en la

Tabla 60/4. Perfiles hemodinámicos en el shock.

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

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

Piel y mucosas

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

Sistema nervioso central

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

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

Intestino

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

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

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

La respuesta vasoconstrictora al shock circulatorio es mediada por el sistema nervioso simpático, el sistema renina angiotensina y la vasopresina. Cuando los receptores α -adrenérgicos de las vénulas mesentéricas poscapilares y de las venas son estimulados, la autotransfusión resultante puede mejorar la performance del corazón aumentando el llenado cardíaco. La vasoconstricción selectiva de las arteriolas

mesentéricas aferentes sirve para mantener la resistencia vascular sistémica y por tanto la presión arterial. Esta respuesta depende en un grado limitado del sistema nervioso simpático, siendo mediada fundamentalmente por el eje renina angiotensina y la vasopresina.

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

Hígado

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

LABORATORIO

Hematocrito. No es recomendable el empleo de una medición aislada del hematocrito como evaluación de laboratorio del shock hipovolémico. Una limitante mayor de su valor diagnóstico es la influencia variable de las medidas de resucitación sobre el hematocrito debido a la administración de fluidos intravenosos y de concentrados de glóbulos rojos. Un estudio retrospectivo sobre 524 pacientes traumatizados determinó una baja sensibilidad del hematocrito a la admisión para establecer la magnitud de la hemorragia traumática. La determinación seriada del hematocrito puede reflejar la persistencia del sangrado, pero es posible que pacientes con sangrado significativo mantengan su hematocrito estable durante algunas horas.

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

Puede existir un déficit de base normal con un nivel de

lactato elevado en casos en los cuales la carga de lactato no ha superado la capacidad buffer del organismo, o en aquellos pacientes con un exceso de base positivo previo a la injuria, como en los enfisematosos que tienen niveles elevados de bicarbonato como compensación de la retención de CO_2 .

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

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

La disponibilidad de oxígeno (DO_2 [$\text{mlO}_2/\text{min}/\text{m}^2$]) es el producto del índice cardiaco ($\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$) y del contenido arterial de oxígeno (CaO_2 [mlO_2/l de sangre]). El CaO_2 se calcula como $13,4 \times (\text{Hb}) \times \text{SaO}_2 + 0,003 \times \text{PaO}_2$, donde (Hb) representa la concentración de hemoglobina de la sangre (g/dl). SaO_2 es la saturación de oxígeno de la hemoglobina y PaO_2 es la presión parcial de oxígeno en la sangre arterial.

En condiciones aeróbicas normales, el consumo de oxígeno (VO_2) es proporcional al índice metabólico y varía de acuerdo con las necesidades energéticas del organismo. El VO_2 se puede calcular utilizando el principio de Fick como la diferencia entre el oxígeno aportado a los tejidos y el oxígeno que sale de los mismos: $\text{VO}_2 = \text{índice Cardiaco} \times (\text{CaO}_2 - \text{C}_{\text{mv}}\text{O}_2)$, donde $\text{C}_{\text{mv}}\text{O}_2$ es el contenido de oxígeno de la sangre venosa. Otro parámetro útil para definir la oxigenación tisular es la fracción de oxígeno consumida en relación al aporte de oxígeno a los tejidos, término conocido como índice de extracción de oxígeno y calculado como $(\text{CaO}_2 - \text{C}_{\text{mv}}\text{O}_2)/\text{CaO}_2$.

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

La coagulopatía del paciente traumatizado

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

La coagulopatía, cuando se presenta con hipotermia y acidosis metabólica, se asocia con una elevada mortalidad y es la causa más común de muerte relacionada con el sangrado en el período postoperatorio inmediato. Prácticamente todos los elementos de la cascada de coagulación se afectan en el paciente traumatizado, acidótico e hipotérmico (Fig. 60/1).

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

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

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

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

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

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

Depleción de factores de coagulación. Es característica una depleción de factores de coagulación y una coagulopatía difusa como consecuencia de los intentos continuos del organismo de formar coágulos en los distintos sitios de injuria. La fibrinólisis es activada por la coagulación existente. La

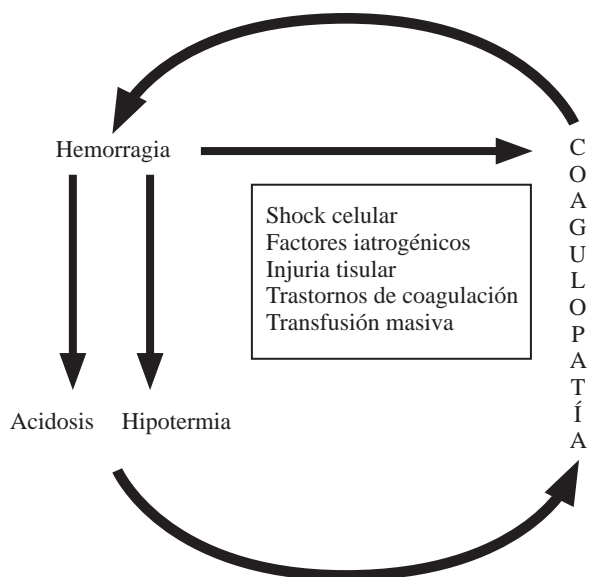


Fig. 60/1. Representación gráfica de la tríada letal de acidosis, hipotermia y coagulopatía.

activación masiva de factores de coagulación resultante del trauma puede conducir a una activación no controlada del sistema fibrinolítico y a un ciclo de activación de factores con ulterior producción de antitrombinas.

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

La coagulopatía como evento precoz. Estudios recientes han comprobado que los pacientes con trauma grave se encuentran coagulopáticos al ingreso, antes de las intervenciones destinadas a la resucitación, y que las prácticas tradicionales de transfusión masiva subestiman considerablemente esta coagulopatía. Se ha comprobado que la coagulopatía, tradicionalmente atribuida a la hemodilución, acidosis e hipotermia, en realidad comienza muy precozmente luego del trauma, en forma independiente de los eventos agravantes citados. Los mecanismos responsables de esta coagulopatía precoz no se han establecido claramente, pero los datos soportan la necesidad de un reconocimiento precoz y una rápida corrección de la coagulopatía, antes de la admisión a terapia intensiva.

El diagnóstico de la coagulopatía habitualmente es fácil de realizar en el paciente traumatizado por la evaluación clínica de los sitios de sangrado. Los estudios de laboratorio comúnmente utilizados son el recuento plaquetario, el tiempo de protrombina, el aPTT y el dosaje de fibrinógeno. En la interpretación de los exámenes de laboratorio se debe tener en cuenta la hipotermia, que como ya se citó, puede modificar por sí los resultados obtenidos. En función de estudios recientes, se admite que la coagulopatía del trauma grave debe ser corregida desde el ingreso del paciente al servicio de

asistencia, aun antes de disponer de datos de laboratorio.

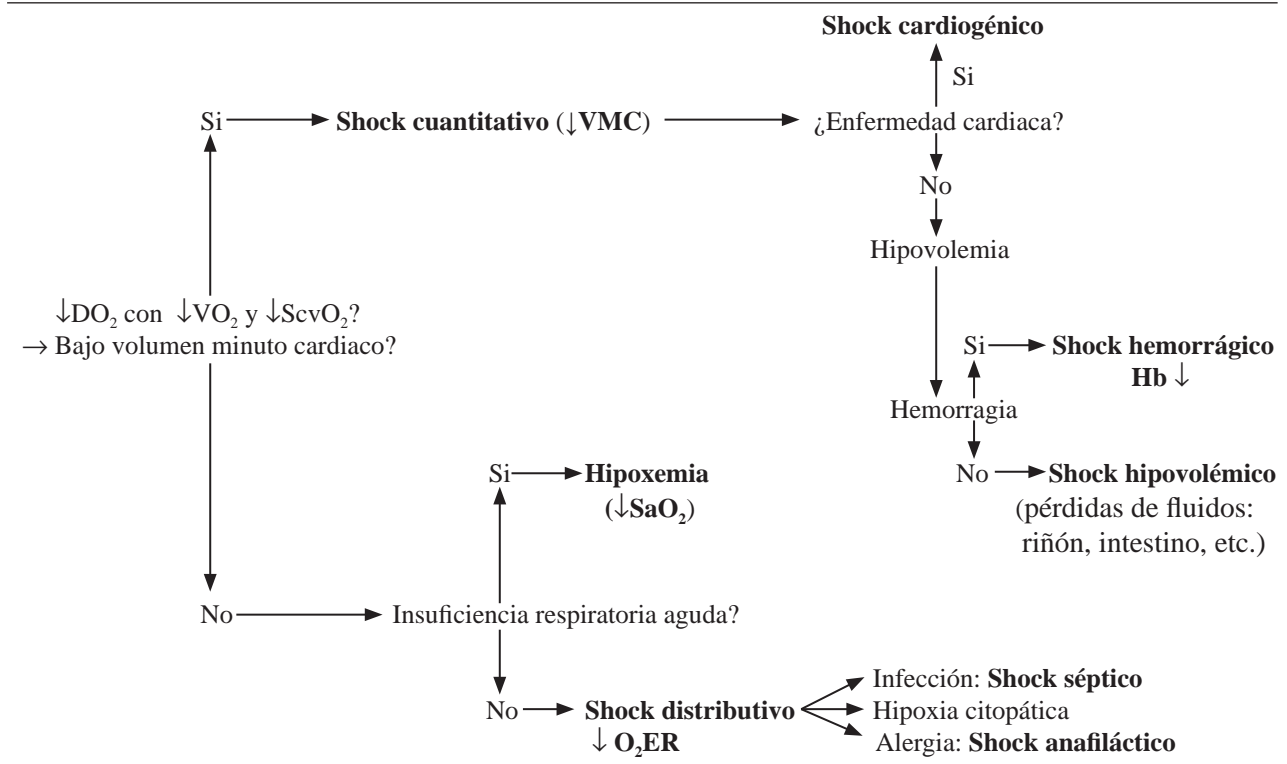
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Ante un paciente que reúne los criterios de shock antes establecidos, es fundamental reconocer la posible forma fisiopatológica del mismo: hipovolémico, obstructivo, cardiogénico o distributivo. En la Fig. 60/2, modificada de Vallet y col., se indica como interpretar un estado de shock en sus periodos iniciales.

TRATAMIENTO

La resucitación es el proceso de restauración de la fisiología normal luego de un episodio de shock, y puede ser dividido en dos fases: resucitación inicial y resucitación tardía. Se define la resucitación inicial como aquella implementada en el periodo en el cual el paciente traumatizado presenta hemorragia activa. Los objetivos incluyen el diagnóstico y el empleo de procedimientos terapéuticos destinados a identificar y controlar los sitios de sangrado. En algunos casos el origen del sangrado es obvio, pero difícil de manejar (ruptura vascular en el abdomen). En otros casos el sangrado puede ser más críptico (trauma pelviano severo) o extenso (sangrado difuso debido a una coagulopatía). La priorización del control del sangrado en la etapa de resucitación inicial determina el manejo de estos pacientes. Los fluidos y los productos de la sangre deben ser administrados para "ganar tiempo" para el diagnóstico y la cirugía, pero la administración de estos productos no debe agravar el problema de base (ver más adelante).

La resucitación tardía, por otra parte, hace referencia al tratamiento una vez lograda la hemostasia. Para ello se debe lograr el control anatómico de las hemorragias de grandes vasos, por cirugía o embolización, combinado con la obtención de una coagulación satisfactoria. El objetivo



DO₂: aporte de oxígeno; VO₂: consumo de oxígeno; ScvO₂: saturación de oxígeno en sangre venosa central; SaO₂: saturación arterial de oxígeno; VMC: volumen minuto cardíaco; Hb: hemoglobina; O₂ER: índice de extracción de oxígeno.

Fig. 60/2. Interpretación de un estado de shock en su estadio inicial.

primario en el paciente que sobrevive hasta esta etapa es asegurar una adecuada perfusión tisular a nivel de la microvasculatura, evitando el fenómeno de hipoperfusión oculta. Objetivos secundarios incluyen todos los básicos del cuidado crítico, con un énfasis particular en definir y evitar la cascada inflamatoria desencadenada por el episodio inicial de hipoperfusión.

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

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

Ventilación

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

Existe una tendencia en el personal de rescate a hiperventilar a los pacientes durante la resucitación inicial, pero se ha comprobado que los pacientes traumatizados hiperventilados presentan un aumento de la mortalidad cuando se comparan con los pacientes no hiperventilados. Ello podría depender de la disminución del volumen minuto cardíaco que produce la hiperventilación en pacientes hipovolémicos. La recomendación actual es a no hiperventilar a estos pacientes, y evitar también el empleo precoz de presión positiva de fin de espiración (PEEP).

Expansión del volumen intravascular

La infusión de fluidos es el tratamiento fundamental de la hipovolemia aguda. Todos los fluidos disponibles tienen la capacidad de aumentar el volumen plasmático cuando se administran por vía intravenosa. El objetivo del empleo de estas soluciones es promover una restauración pronta y adecuada de las presiones de lleno cardíacas a valores óp-

timos, sin comprometer la ventilación como consecuencia de la sobrecarga hídrica del pulmón. Independientemente del fluido utilizado para la resucitación, es imperativo utilizar objetivos terapéuticos fisiológicos (*end points*) para evaluar la respuesta inicial al tratamiento y para ajustar la terapéutica a fin de satisfacer las necesidades individuales de cada paciente.

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

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

Las soluciones cristaloides isotónicas son reconocidas universalmente como el fluido primario para la expansión aguda del volumen intravascular (Tabla 60/5). Cuando se utilizan variables fisiológicas correctas para controlar el volumen administrado, se logran efectos adecuados sin que se desarrolle edema pulmonar. Es habitual iniciar la resucitación de los pacientes traumatizados de acuerdo con las guías del Advanced Trauma Life Support (ATLS) del American College of Surgeons. Las guías actuales sugieren un régimen de resucitación con fluidos agresivo que comienza con un bolo de dos litros de cristaloides en adultos, preferiblemente de la solución de Ringer lactato. La solución de Ringer lactato difiere de la solución fisiológica en tres características mayores. Primero, contiene lactato, precursor de la formación de bicarbonato, sustancia buffer capaz de controlar la generación de ácidos; segundo, contiene calcio y otros electrolitos que pueden desempeñar un rol significativo en la preservación de la función del sistema de coagulación; y tercero, contiene niveles fisiológicos de cloro, a diferencia de la solución fisiológica, que contiene 154 mEq/l de cloruro, y puede causar acidosis metabólica hiperclorémica y deteriorar la función renal. La resucitación debe continuar con bolos repetidos de solución Ringer, sangre y una búsqueda sistemática y reparación de las fuentes quirúrgicas de sangrado.

Los cristaloides primeramente llenan el espacio intersticial; como consecuencia, el edema es un riesgo esperado de la resucitación de acuerdo con las guías del ATLS. Para expandir el volumen plasmático, el axioma clásico establece que se requieren tres veces más volumen de cristaloides que el volumen de sangre que se ha perdido. En la actualidad, esta relación es cuestionada, y es probable que la relación

Tabla 60/5. Ventajas y desventajas de los cristaloides en la resucitación de la hipovolemia.

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

sea 7:1 y hasta 10:1, debido a la disminución de la presión osmocoloidal secundaria a la disminución de la concentración de proteínas séricas por la hemorragia, la pérdida capilar y el reemplazo con cristaloides.

El edema tisular se convierte en un aspecto importante, especialmente en pacientes con trauma encefalocraneano en los cuales la hipoosmolaridad puede agravar el edema cerebral y aumentar la mortalidad. La disminución por dilución de la presión osmocoloidal por los cristaloides también agrava el edema pulmonar, interfiriendo con el intercambio gaseoso. También causa edema endotelial y de los glóbulos rojos, deteriora la microcirculación y disminuye el área de superficie para el intercambio de oxígeno a nivel tisular. Tal disfunción circulatoria puede participar en la falla pluriparenquimatosa que sigue a los estados de shock. Recientemente, se ha enfatizado el rol de la administración de grandes cantidades de soluciones cristaloides en el origen del síndrome compartimental abdominal (Ver Cap. 58). Si se administra solución salina normal, otro riesgo es la acidosis metabólica hiperclorémica.

Soluciones coloidales. Las soluciones coloidales intravenosas (Tablas 60/6 y 60/7) tienen en común la presencia de grandes moléculas que son relativamente impermeables a través de las membranas celulares. Estas partículas oncóticamente activas producen una expansión de volumen efectiva con escasa pérdida hacia el espacio intersticial. En adición, la persistencia intravascular de estas moléculas aumenta su duración de acción. El efecto neto de la administración de coloides es una marcada reducción en el volumen necesario de infusión para expandir el espacio intravascular en comparación con las soluciones salinas isotónicas.

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

Un metaanálisis publicado por el Cochrane Injuries Group

incluyendo 24 estudios que involucraron un total de 1.419 pacientes sugirió que la administración de albúmina resultaba en un aumento del 6% en el riesgo absoluto de muerte cuando se comparaba con la administración de soluciones cristaloides. Sin embargo, un metaanálisis subsiguiente que incluyó 55 ensayos involucrando un total de 3.504 pacientes que examinó los efectos de la resucitación con albúmina no demostró un aumento significativo en el riesgo de muerte. Los resultados conflictivos de estos metaanálisis determinaron que en Australia y New Zealand se realizara el *Saline versus Albumin Fluid Evaluation (SAFE) Study* en 16 UTI, incluyendo más de 6.800 pacientes, destinado a evaluar los efectos de la solución de albúmina al 4% en comparación con la solución salina normal en la resucitación con fluidos. En dicho estudio, no se pudo demostrar una diferencia en la incidencia de muerte por ninguna causa a los 28 días, entre ambas soluciones. En ausencia de un beneficio en la sobrevida, el valor clínico de la infusión de albúmina continúa siendo cuestionado. Vincent y col., considerando que la mortalidad es un *endpoint* poco sensible para estudios de este tipo, culminaron recientemente un metaanálisis de 71 estudios randomizados en pacientes críticos hospitalizados, en el cual comprobaron que la albúmina disminuye significativamente la *morbilidad* total, concluyendo que “se necesitan nuevos estudios para delinear el rol óptimo de la albúmina, si existe, en situaciones y poblaciones de pacientes específicos”. En un nuevo estudio del grupo SOAP, el mismo autor, evaluando un grupo de 3.147 pacientes de los cuales el 11,2% recibieron albúmina, comprobó que la administración de la misma se asoció con una disminución de la sobrevida en esta población de pacientes críticos.

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

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

Los hidroxietilalmidones (HES) son derivados de la amilopeptina con efectos secundarios menores. En contraste con los dextranes que tienen una estructura molecular lineal, los HES tienen una estructura esférica. Variando su peso molecular, la sustitución molar y la relación C2:C6, se han diseñado una gran variedad de soluciones de HES, cada una con distintas propiedades. En los últimos años se han introducido dos nuevos coloides derivados de los almidones, el Voluven® (Fresenius Kabi) y el Hextend®. El Voluven®

Tabla 60/6. Ventajas y desventajas de los coloides en la resucitación de la hipovolemia.

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

Tabla 60/7. Comparación de las soluciones coloidales.

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

es un almidón de 130 kDa en solución salina con un bajo grado de sustitución que intenta evitar el riesgo de las moléculas de alto peso molecular de reducir la coagulación y aumentar el sangrado. El Hextend®, un almidón de 550 kDa en solución tipo Ringer, fue manufacturado tratando de evitar los inconvenientes de las soluciones salinas, en particular la acidosis hiperclorémica.

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

Solución hipertónica. En los últimos años ha surgido un gran interés por el empleo de soluciones hidroelectrolíticas hipertónicas. La ventaja teórica de su empleo se relaciona con el volumen de infusión total requerido para una adecuada resucitación. Cuanto mayor es la concentración de sodio, menor es el volumen total necesario para lograr una adecuada resucitación, cuando se compara con las soluciones isotónicas. En adición a los efectos osmóticos, las soluciones hipertónicas ejercen un efecto inotrópico positivo en el miocardio y un efecto vasodilatador periférico directo. Su empleo se ha propuesto primariamente para la resucitación prehospitalaria, para el tratamiento de los quemados y de los traumatizados con traumatismo grave de cráneo. La principal desventaja de la infusión de solución salina hipertónica es el riesgo de hipernatremia. Los valores de sodio por encima

de 160 mEq/l producen deshidratación cerebral severa y pueden ser fatales.

El mecanismo primario para el mantenimiento de un nivel de sodio sérico relativamente constante con la administración de infusiones hipertónicas involucra el movimiento de agua intracelular hacia el compartimento extracelular. La infusión de solución hipertónica se acompaña de una infusión endógena de agua libre hacia el espacio extracelular. Una solución conteniendo 300 mEq/l de sodio producirá una infusión endógena de 2:1 del volumen infundido, y una infusión de una solución conteniendo 1.200 mEq/l de sodio produce un volumen de infusión endógeno de 7:1. La seguridad de las soluciones hipertónicas depende de cuánta cantidad de volumen intracelular puede ser transferido hacia el compartimento extracelular sin riesgo de producir lesión celular o determinar una hipernatremia peligrosa. En la Tabla 60/8 se indican las ventajas y limitaciones de las soluciones hipertónicas.

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

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

Tabla 60/8. Ventajas y limitaciones de las soluciones hipertónicas.

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

por trauma penetrante, siendo aún más útil en el grupo de pacientes que requirieron intervención quirúrgica.

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

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

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

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

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

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

utilizando volúmenes relativamente pequeños de fluidos. Se necesitan mayores estudios para verificar la seguridad y eficacia de esta terapéutica luego del shock hemorrágico.

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

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

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

Restauración de la capacidad de transporte de oxígeno

Como y col. han descrito las características del empleo de sangre en un gran centro de trauma urbano que sirve como área de recepción del mayor sistema integrado de ambulancias de EE.UU. Relacionaron la base de datos del centro de trauma con la base de datos del banco de sangre para obtener una información adecuada sobre el uso de sangre. Un hallazgo importante fue que de 5.645 admisiones recibidas directamente desde la escena del accidente en un periodo de un año, menos del 9% recibieron productos de la sangre.

Cuando se separó del total un grupo de pacientes ancianos que recibían warfarina y que fueron tratados solamente con plasma, sólo el 8% recibieron glóbulos rojos. De este grupo, alrededor de un tercio recibieron una "transfusión masiva", entendiéndose por tal la administración de diez o más unidades de glóbulos rojos en menos de 24 horas.

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

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

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

En contraste con el momento agudo, luego de las 48 horas de superado el episodio de shock, la razón principal para la administración de glóbulos rojos está relacionada con las pérdidas asociadas al sangrado persistente, la disminución de la producción por supresión medular, y la flebotomía iatrogénica. El *Canadian Critical Care Trials Group* (Hebert y col.) realizó un estudio multicéntrico que incluyó 838 pacientes críticos, anémicos, euvolémicos y sin hemorragia en curso, para evaluar la evolución cuando los niveles de hemoglobina utilizados para indicar transfusión eran de 7 y 9 g/dL, respectivamente. El protocolo de transfusión restrictiva permitió evitar la transfusión en un tercio de pacientes en el grupo, y una marcada reducción en el volumen de sangre transfundida sin aumentar la mortalidad. En efecto, la incidencia de complicaciones cardíacas, fallo orgánico y mortalidad fue menor con la estrategia de transfusión restringida en dos grupos de pacientes: aquellos menores de 55 años y aquellos menos graves. Un estudio multicéntrico llevado a cabo en Europa permitió llegar a conclusiones similares: los pacientes transfundidos presentaban una mayor mortalidad cuando se realizaban las comparaciones adecuadas.

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

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

1. Si la hemoglobina es mayor de 10 g/dl, la transfusión rara

vez está indicada.

2. Si la hemoglobina es menor de 7 g/dl o el hematocrito menor de 21%, la transfusión habitualmente está indicada, en especial cuando la pérdida es aguda.
3. Si la hemoglobina es mayor de 7 g/dl, pero menor de 10 g/dl, el estado clínico, la PvO_2 y el índice de extracción de oxígeno serán útiles para establecer la necesidad de transfusión. En este sentido, se admite que en los pacientes con patología crítica y enfermedad cardíaca, una hemoglobina de más de 9,5 g/dl, puede mejorar la sobrevida y disminuir la morbilidad.
4. El protocolo precedente asume que la hemorragia aguda ha sido controlada, la resucitación inicial se ha completado, y el paciente se encuentra en terapia intensiva sin hemorragia en curso. En pacientes con sangrado agudo la decisión se debe basar en factores clínicos tales como signos vitales, respuesta a la resucitación, volumen del sangrado persistente, y el éxito en el intento quirúrgico de control del sangrado.

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

Muchos pacientes traumatizados con riesgo de desarrollar falla pluriparenquimatosa requieren el aporte de sangre para satisfacer sus demandas de oxígeno. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que la transfusión luego del insulto traumático aumenta significativamente la citotoxicidad de los polimorfonucleares, sugiriendo que la transfusión de sangre almacenada puede no ser una estrategia resucitativa óptima luego del trauma. El dilema clínico puede ser solucionado por algunas modificaciones de la práctica corriente de transfusión. Se han realizado investigaciones destinadas a remover los agentes inflamatorios contenidos en la fracción del plasma de los concentrados globulares. Un método es filtrar los leucocitos y las plaquetas en el momento inicial de la obtención de la sangre, puesto que estas células se consideran responsables de la generación de los mediadores inflamatorios. Un segundo método es lavar los glóbulos rojos justo antes de la administración a fin de remover en forma directa los elementos inflamatorios. Otra posibilidad es el empleo de sustitutos de la sangre que actúen como transportadores de oxígeno.

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

El desarrollo de los sustitutos de los glóbulos rojos, conocidos como transportadores de oxígeno basados en la hemoglobina (HBOCs) ha progresado al punto de que en

la actualidad se encuentran en realización grandes ensayos clínicos en Europa y en EE.UU. Cuatro productos de este tipo se encuentran en ensayos en fase II y III, en pacientes quirúrgicos y traumatizados (Tabla 60/9).

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

Los perfluorocarbonos son hidrocarburos sintéticos inertes, en los cuales la totalidad o una parte de los átomos de hidrógeno se han reemplazado por flúor o bromo. Tienen una alta capacidad de disolución y de liberación de oxígeno y de CO₂.

Las características de transporte del oxígeno de las emulsiones de perfluorocarbonos son diferentes de las de la sangre. La sangre presenta una curva de disociación del oxígeno desde la hemoglobina de forma sigmoidea. En contraste, los perfluorocarbonos se caracterizan por presentar una relación lineal entre la presión parcial de oxígeno y el contenido de oxígeno. La elevación de la presión parcial de oxígeno es beneficiosa para maximizar la capacidad de transporte de las emulsiones de perfluorocarbonos, por lo que es recomendable ventilar con mezclas de oxígeno al 100% a los pacientes a los cuales se les administran estas sustancias.

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

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

En la actualidad se encuentran en estudio dos nuevas generaciones de perfluorocromos, el Oxyfluor® y el Oxygent®. Las aplicaciones potenciales de estos productos son el tratamiento del shock hemorrágico y la hemodilución perio-

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

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

Corrección de los defectos hemostáticos

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

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

Tabla 60/9. Transportadores de oxígeno basados en la hemoglobina (HBOCs) en ensayos clínicos.

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

transfundidos en forma masiva.

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

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

El tratamiento de la coagulopatía involucra el reemplazo del déficit de factores con plasma fresco congelado, y de plaquetas. El paciente *in extremis* que sangra requiere un reemplazo agresivo de plaquetas para mantener un recuento mayor de $100.000/\text{mm}^3$ y una suplementación de plasma fresco congelado para mantener el tiempo de protrombina próximo a 16 segundos. La evidencia reciente indica que los productos de coagulación deben ser infundidos muy tempranamente, incluso preventivamente, en pacientes con hemorragia severa en curso. En un intento de minimizar la coagulopatía asociada con el sangrado severo y la transfusión, se han diseñado diversos protocolos de transfusión masiva. Aunque la relación óptima de sangre a plasma aún no se ha determinado definitivamente, los datos recientes sugieren que esta relación probablemente sea cercana a 1:1 en pacientes con sangrado masivo y shock. Hirshberg y col. recomiendan que se administre plasma fresco en una relación 2:3 con glóbulos concentrados, o dos unidades de plasma en forma concurrente con la primera unidad de glóbulos si se anticipa una hemorragia severa. Esta práctica está siendo adoptada en los servicios de trauma civiles y militares en EE.UU.

Malone y col., evaluando protocolos de transfusión masiva de distintas partes del mundo, han propuesto una aproximación razonable a este tema. Los autores reconocen que el tratamiento inicial de la mayoría de los pacientes con injurias graves es caótico y limitado a los recursos disponibles. Tales pacientes probablemente reciban cristaloides y glóbulos rojos de grupo universal antes de que se pueda evaluar la total magnitud de la injuria. Cuando la situación clínica está lo suficientemente clara como para establecer un protocolo de transfusión masiva, el mismo debe proveer: 1) una cantidad de plasma suficiente que no interfiera con la cantidad de glóbulos rojos a aportar y 2) una cantidad de plaquetas como para mantener un recuento entre 50 y $10^9/\text{L}$. El protocolo propuesto utiliza una relación 1:1:1, es decir, una unidad de glóbulos rojos concentrados a una unidad de plasma fresco congelado a una unidad convencional (no de aferesis) de plaquetas. Cuando se utilizan plaquetas de aferesis, una unidad equivale a 6-11 unidades de plaquetas convencionales. Este protocolo sólo se instalará luego de haber establecido una estabilización inicial, lo cual generalmente se logra con el aporte de 2 a 10 unidades de glóbulos rojos.

Las plaquetas se colectan como unidades derivadas de las unidades de sangre o como unidades provistas por aferesis. Una unidad de plaquetas derivada de una unidad de sangre contiene al menos $5,5 \times 10^{10}$ plaquetas. La administración de una unidad de este tipo produce un aumento del recuento plaquetario de al menos $10.000/\mu\text{L}$. Una unidad de plaquetas de aferesis, por su parte, contiene al menos $3,0 \times 10^{11}$ plaquetas, lo que equivale a 6 a 10 unidades de plaquetas obtenidas de una unidad de sangre.

La elección de los productos del plasma para transfusión depende de las circunstancias clínicas. Como regla general, la

hemostasia puede ser lograda cuando la actividad de los factores de coagulación es de al menos el 25 al 30% de lo normal, asumiendo la ausencia de inhibidores, incluyendo heparina, y la presencia de un adecuado nivel de fibrinógeno ($>100 \text{ mg/dl}$).

Una unidad de plasma fresco congelado (PFC) contiene el 80% del plasma de una unidad de sangre entera. En forma habitual, una unidad de PFC tiene un volumen de alrededor de 250 ml, conteniendo 80% de plasma y 20% de citrato y una solución de azúcar, y puede proveer 500 mg de fibrinógeno y 200 U de todos los otros factores de coagulación. Cinco unidades de PFC contendrán alrededor de un litro de plasma, suficiente para reemplazar al menos el 25% del volumen de plasma total, y por lo tanto el 25% de los factores de coagulación en un paciente de 70 kg. Presumiendo que el paciente tolera el aporte de volumen, el PFC es el producto más comúnmente utilizado para corregir la deficiencia de factores de coagulación, en particular las coagulopatías que son atribuibles a deficiencia de múltiples factores, tales como la enfermedad hepática terminal, la coagulopatía de consumo, la anticoagulación con warfarina o la transfusión masiva. Las indicaciones para la transfusión de PFC incluyen pacientes con deficiencia de factor XI; pacientes que sangran activamente o presentan trastornos hemostáticos y un INR mayor de 2,0, un tiempo de protrombina más de 1,5 veces lo normal o un aPTT más de dos veces lo normal; pacientes que han recibido transfusiones masivas; y pacientes con CID. La transfusión de PFC no es apropiada para tratar la hipovolemia o para corregir el INR en ausencia de sangrado activo o trastorno hemostático (Dara y col.).

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

Los crioprecipitados son ricos en factor von Willebrand (vWF), factor VIII, factor XIII y fibrinógeno; contienen alrededor de 250 mg de fibrinógeno y 100 unidades de factor VIII por cada 10 a 15 ml. Como consecuencia, el reemplazo de estos factores requiere volúmenes menores de crioprecipitado que cuando se utiliza PFC; 10 bolsas de crioprecipitado, obtenidas de 10 unidades de plasma, contienen alrededor de 25 gramos de fibrinógeno y aumentan el nivel de fibrinógeno en alrededor de 70 mg/dl en un paciente de 70 kg. Los crioprecipitados se utilizan para tratar deficiencias congénitas o adquiridas de fibrinógeno y factor XIII, sin embargo, debido al riesgo de transmisión viral, no se utilizan en la actualidad para tratar la hemofilia A.

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

Se han descrito usos adicionales del rFVIIa incluyendo el tratamiento de la deficiencia congénita o adquirida del factor VII, deficiencia congénita del factor XI o factor

V, coagulopatía de la disfunción hepática severa, cambios hemostáticos subsecuentes a la cirugía mayor y trauma, reversión de la anticoagulación excesiva inducida por la warfarina, ciertos desordenes congénitos de la función plaquetaria (tromboastenias de Glanzmann y Bernard-Soulier, síndrome de Hermansky-Pudlak) y sangrado por trombocitopenia que es debido a anticuerpos antiplaquetarios que impiden los efectos de la transfusión de plaquetas.

En casos de injuria, el factor tisular se pone en contacto con el FVIIa natural, que se encuentra normalmente presente en cantidades mínimas, para iniciar la cascada de la coagulación. A dosis farmacológicas, el rFVIIa es capaz de unirse a las plaquetas activadas en el sitio de lesión y activar los factores IX y X directamente, produciendo una "explosión de trombina". Como las plaquetas son activadas solamente en los sitios de exposición al factor tisular, se piensa que la acción del rFVIIa quedaría localizada a estos sitios. Sin embargo, un riesgo primario del tratamiento con rFVIIa es la posibilidad de un aumento de la incidencia de efectos tromboticos adversos, como consecuencia de la activación sistémica de la coagulación o por la exposición del factor tisular en sitios no asociados con injuria tisular, como una placa coronaria inestable.

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

Al momento actual se han publicado varias series de casos y un ensayo internacional con el empleo de rFVIIa en pacientes traumatizados. En el ensayo internacional la dosis utilizada fue de 200 µg/kg seguida por 100 µg/kg una y tres horas después de la primera dosis. El *end point* primario fue el requerimiento transfusional, y el secundaria la mortalidad y la falla orgánica. Si bien no se demostró una disminución de la mortalidad, si se comprobó una disminución significativa de los requerimientos transfusionales en los pacientes que lo utilizaron. En la actualidad se encuentra en curso un ensayo en fase III con el producto. El costo del rFVIIa es muy alto (USD 7.000 por dosis) lo que dificulta significativamente su empleo.

En la Fig. 60/3 se indica un algoritmo de tratamiento para la estabilización hemodinámica en pacientes con sangrado masivo de origen traumático y eventual coagulopatía asociada.

Resucitación inmediata versus resucitación demorada

A partir del año 1994, y en particular por el trabajo de Bickell y col., se ha puesto en duda la eficacia de la técnica propuesta de reemplazo de volemia en pacientes con shock hemorrágico que continúan con sangrado activo. En la última década, varios estudios en animales han demostrado que la administración de fluidos intravenosos antes de controlar la hemorragia aumenta la mortalidad, especialmente si se eleva la presión arterial. Se admite que los mecanismos potenciales para este peor pronóstico pueden ser múltiples. Se ha citado como causal la aceleración de la hemorragia en curso como resultado de la elevación de la presión arterial, la probable disolución hidráulica de los coágulos blandos en formación, y la dilución de los factores de coagulación

como consecuencia de la administración de grandes volúmenes de fluidos intravenosos así como por la aceleración de la hemorragia.

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

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

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

Los aspectos precedentes han conducido a cambios importantes en la práctica militar. Por ejemplo, el United States Army and Navy ha autorizado el empleo de la resucitación de bajo volumen para los heridos de guerra, y otras fuerzas de la NATO han desarrollado protocolos similares. Como resultado, la resucitación en las áreas de combate es más selectiva, administrando fluidos sólo cuando se considera necesario; es de bajo volumen; y establece *end points* prácticos, tales como la presencia de pulso palpable. Los fluidos de tipo coloide han reemplazado a la resucitación convencional con cristaloides. Es prioritario el control de la hemorragia sobre la resucitación agresiva con líquidos. Esta estrategia de resucitación está siendo utilizada por las fuerzas militares de EE.UU. en Iraq y Afghanistan, reflejando la nueva tendencia.

En conclusión, las discusiones futuras sobre la investigación

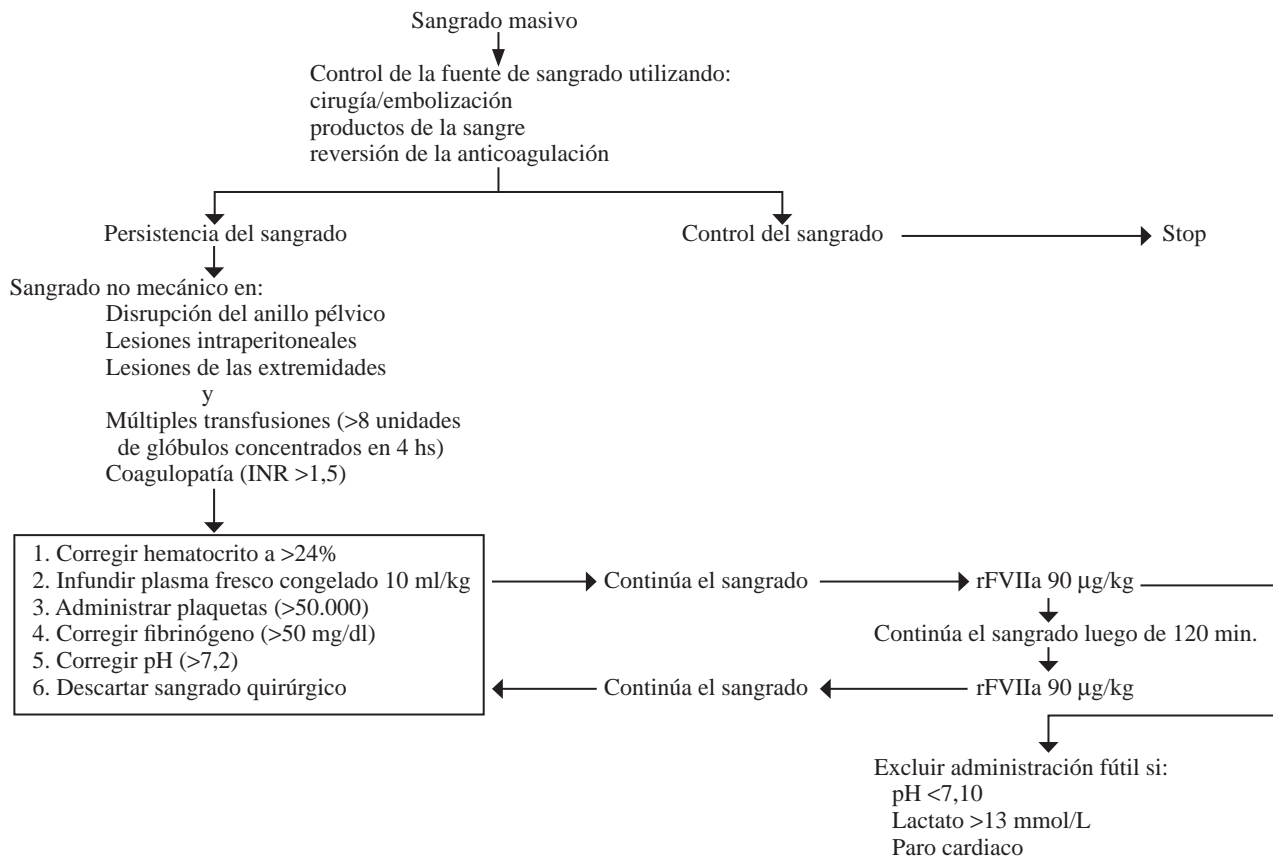


Fig. 60/3. Protocolo para el empleo de rFVIIa en hemorragia crítica en paciente con sangrado masivo de origen traumático.

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

Empleo de drogas vasoactivas

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

Las catecolaminas exógenas se unen a receptores postsinápticos y de tal forma afectan la función miocárdica y el tono vascular. Los receptores postsinápticos α_1 y α_2 se encuentran en la vasculatura y median la vasoconstricción. Los receptores adrenérgicos α_1 también se encuentran en el miocardio, donde aumentan la contractilidad sin afectar la frecuencia cardíaca. Los receptores adrenérgicos postsinápticos β se localizan en el miocardio, donde estimulan el aumento de la frecuencia y de la fuerza de contracción cardíaca, un efecto mediado por el cAMP. Los receptores

postsinápticos β adrenérgicos en la vasculatura median la vasodilatación. Los receptores periféricos dopaminérgicos 1 median la vasodilatación renal, coronaria y mesentérica. La estimulación de los receptores dopaminérgicos 2 inhibe la liberación de norepinefrina de las terminales nerviosas simpáticas, resultando en vasodilatación pasiva.

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

Expansión de volumen versus sustancias vasoactivas

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

y sus potenciales consecuencias pulmonares. Los inotrópicos, sin embargo, pueden alterar la perfusión en lechos vasculares regionales tales como el intestino y el riñón.

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

Control local de la hemorragia

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

Tratamiento de la hipotermia

La hipotermia, definida como una temperatura central menor de 35°C, se asocia con acidosis, hipotensión y coagulopatía en los pacientes con traumatismos graves. En un estudio retrospectivo que incluyó 122 pacientes, la hipotermia fue un signo clínico ominoso, acompañándose de una alta mortalidad y un gran volumen de pérdida sanguínea. Los efectos de la hipotermia incluyen alteración de la función plaquetaria, deterioro de la función de los factores de coagulación, inhibición enzimática y aumento de la fibrinólisis. La metodología destinada a prevenir la hipotermia y los riesgos de la coagulopatía inducida por la misma incluyen la remoción de las ropas húmedas, la cobertura del paciente para evitar la pérdida adicional de calor, el aumento de la temperatura del medio ambiente, el calentamiento de los fluidos a administrar, y en casos extremos, el empleo de equipos de recalentamiento extracorpóreo.

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

Tradicionalmente, cuando la presión arterial, la frecuencia cardíaca y el volumen urinario se utilizaban para definir el estado de shock, se admitía que la resucitación era adecuada cuando estos valores se normalizaban. Estos puntos finales eran útiles cuando se hablaba de shock descompensado, en el cual la presencia de hipotensión arterial, taquicardia ex-

trema y oliguria definían el cuadro. En la actualidad, hay al menos dos problemas con el empleo de estos puntos finales. Primero, la mayoría de los pacientes traumatizados o con hemorragia no se encuentran en shock descompensado, sino en un estado compensado. Segundo, existe evidencia reciente para admitir que hasta el 85% de los pacientes con trauma severo se encuentran en un estado de shock compensado luego de que los signos clínicos de shock descompensado han sido corregidos. La evidencia surge de la definición operativa del shock: existe un shock compensado cuando persisten manifestaciones de inadecuada perfusión tisular a pesar de la normalización de la presión arterial, la frecuencia cardíaca y el volumen minuto urinario.

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

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

La corrección de la deuda de oxígeno ha sido propuesta como un punto final de la resucitación, y el logro de variables supranormales de transporte de oxígeno se ha considerado como un medio para lograr este fin. Shoemaker y su grupo son los principales proponentes de esta metodología. La práctica consiste en aumentar los valores de transporte de oxígeno a valores supernormales como para reparar la deuda de oxígeno. Los objetivos preseleccionados son un índice cardíaco de más de 4,5 l/min./m², una disponibilidad de oxígeno mayor de 600 mL/min/m², y un consumo de oxígeno mayor de 170 mL/min/m².

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

Una variable que se ha comenzado a analizar en los últimos

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

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

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

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

Déficit de base. Uno de los signos clínicos de la inadecuada perfusión tisular es la acidosis tisular. El déficit de base se ha utilizado como una aproximación a la acidosis

tisular global. Rutherford y col. publicaron la serie clínica más grande sobre la utilidad del déficit de base para estratificar la mortalidad y determinar la terapéutica. Los autores concluyen que “el déficit de base es una medida rápida y sensitiva tanto del grado como de la duración de la perfusión inadecuada”. Los datos del estudio sugieren que un déficit de base de -15 mEq/l en un paciente de más de 55 años de edad sin trauma de cráneo es un marcador de riesgo significativo de muerte. Alternativamente, un déficit de base de más de -8 mEq/l en un paciente de menos de 55 años de edad sin trauma de cráneo o de más de 55 años de edad con trauma de cráneo también es un marcador de significativo riesgo de mortalidad. Davis y col., por su parte, analizando específicamente el comportamiento del déficit de bases en ancianos politraumatizados, comprobaron que un déficit de bases de ≥ -6 es un marcador de injuria severa y de mortalidad significativa en todos los pacientes, pero es particularmente ominoso en pacientes de 55 años de edad o más. Rixen y Siegel, por su parte, comprobaron que el mismo nivel crítico de déficit de base (≥ -6) parece ser aquel por encima del cual aumenta exponencialmente la incidencia de síndrome de dificultad respiratoria aguda postraumática, así como los niveles circulantes de citoquinas inflamatorias.

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

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

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

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

puede ser utilizada para la detección precoz y el rápido tratamiento de las condiciones de hipoxia tisular.

Rivers y col. han demostrado que una terapéutica precoz destinada a lograr una alta disponibilidad de oxígeno en los pacientes con sepsis y shock séptico se asocia con una mejoría significativa en la sobrevida. Probablemente los mismos beneficios se puedan obtener en cualquier forma de shock. El trabajo se realizó en unidades de emergencia, en las cuales se tomó como punto de resucitación adecuada el lograr en las primeras seis horas de asistencia del paciente una presión venosa central entre 8 y 12 mm Hg, una presión arterial media mayor de 65 mm Hg, un volumen minuto urinario mayor de 0,5 mL/kg/h, y como carácter diferencial con el grupo control, una saturación venosa en la vena cava superior (SvcO₂) obtenido a través de un catéter de presión venosa central mayor de 70%. Para ello, se administraban cristaloides, sangre y eventualmente dobutamina. Comparativamente con el grupo control, en el cual se buscaban los mismos objetivos anteriores pero no la obtención de una saturación venosa de oxígeno predeterminada, los enfermos en el grupo tratado tuvieron una mortalidad del 30,5% comparada con una del 46,5% en el grupo asignado a tratamiento convencional. Durante el periodo de resucitación ulterior en terapia intensiva, los scores APACHE II y los requerimientos de reemplazo de volemia fueron significativamente menores en el grupo tratado, indicando menos disfunción orgánica severa en los pacientes asignados a la terapéutica de recuperación rápida (*early-goal directed therapy*).

Una advertencia particular se debe formular respecto a la influencia de la transfusión de sangre de banco sobre la SvO₂. Como ya se adelantó, la saturación venosa de oxígeno decrece con la hipoxia por anemia. La transfusión de sangre generalmente restaura la saturación de oxígeno en la sangre venosa mezclada. Sin embargo, teniendo en cuenta que la sangre de banco puede presentar una desviación en la P₅₀, ello puede significar simplemente una mayor afinidad del eritrocito por el oxígeno, sin liberación de éste a los tejidos, lo cual contribuye al aumento de la saturación venosa de oxígeno pero con la persistencia de la anoxia tisular. En estos casos, la verdadera dimensión de la hipoxia tisular se obtiene a través de las determinaciones de lactato.

Hipercarbia venosa. Del mismo modo que la hipercarbia de la mucosa gástrica refleja la acidosis y la hipoperfusión del lecho esplácnico, la hipercarbia venosa central puede ser un reflejo adecuado de la hipoperfusión sistémica. Aunque una parte de este fenómeno puede ser explicada por la disminución del volumen minuto cardíaco y del flujo sanguíneo pulmonar, se ha comprobado que la mayor parte de la hipercarbia venosa en los estados de shock es atribuible a la producción de ácido láctico, amortiguación de los iones de hidrógeno resultantes, y conversión a CO₂. Por tanto, la hipercarbia venosa es un reflejo indirecto del lactato sanguíneo, teniendo la ventaja de que con una adecuada resucitación se produce una rápida corrección de sus valores en minutos. Un requerimiento para el uso de este parámetro es que las muestras sean obtenidas de la arteria pulmonar a través de un catéter de flotación, a fin de recoger sangre venosa mezclada.

pH intramucoso gástrico. El lactato sanguíneo y el déficit de base son marcadores globales de la adecuación de la perfusión tisular. Sin embargo, el flujo sanguíneo no se distribuye en forma uniforme en todos los lechos tisulares. Por tanto, aun cuando el promedio de todos los lechos tisulares sea normal, medido por los marcadores globales precitados, pueden existir regiones con una perfusión tisular inadecuada. En consecuencia, podría ser ventajoso contar

con un marcador regional de la perfusión tisular. De todos los lechos tisulares que pueden ser monitorizados, el lecho esplácnico o, más específicamente, la mucosa del estómago, es el más apropiado. Esta mucosa es una región del cuerpo que se encuentra entre la primeras en ser afectadas durante el shock y entre las últimas en restaurar una circulación normal luego de la resucitación. El pH intramucoso del estómago (pHi) se encuentra en límites normales cuando existe una perfusión adecuada del lecho esplácnico, y disminuye por debajo de lo normal si la perfusión se hace inadecuada.

El pH intramucoso gástrico se ha utilizado como una medida de la adecuación de la perfusión del lecho esplácnico como un todo. En animales de experimentación, la medida del pHi por tonometría se correlaciona bien con el consumo de oxígeno intestinal y con la PO₂ venosa y el lactato en el lecho hepático.

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

Una nueva aproximación para determinar la hipercarbia regional durante el shock es el empleo del monitoraje de la PCO₂ sublingual. Weil y col. demostraron que la PCO₂ sublingual se correlaciona con los niveles de lactato, presencia de shock y sobrevida en un grupo pequeño de pacientes graves. Baron y col., por su parte, mostraron que la PCO₂ sublingual se encuentra elevada en pacientes con sangrado activo. En este momento el método se encuentra en estudio en distintos centros.

Espectroscopía cercana al infrarrojo. El dispositivo ideal para monitorizar la adecuación de la resucitación debe reunir dos características básicas. Primero, debe ser no invasivo, no sólo en cuanto a la facilidad de su colocación, sino al hecho de poder ser utilizado aun fuera del hospital. Segundo, debe proveer al médico con parámetros objetivos de medida de la oxigenación tisular o idealmente celular en órganos blanco. La espectroscopía cercana al infrarrojo (NIRS) puede proveer un método simple y rápido de evaluar la adecuación de la DO₂ a nivel molecular.

La NIRS ha sido utilizada como una herramienta para determinar el estado redox de moléculas que absorben la luz. Debido a que el espectro de absorción de la hemoglobina y de la oxihemoglobina es distinto, aplicando la ley de Beer se puede detectar su concentración relativa dentro de los tejidos. Midiendo los cambios en la intensidad de la luz que pasa a través de ellos, o que es reflejada por los mismos, puede ser determinada la concentración de ambos tipos de hemoglobina. En estudios preliminares realizados en distintos centros, utilizando el NIRS en voluntarios humanos y en pacientes traumatizados, se ha comprobado que el método es muy prometedor como instrumento no invasivo para determinar la DO₂ a nivel muscular. En última instancia, esta tecnología

podría ser utilizada como punto final de la resucitación. Si bien ha ganado popularidad, no se ha demostrado que su empleo mejore la sobrevida.

BIBLIOGRAFÍA

- Aiboshi J., Moore E., Ciesla D.: Blood transfusion and the two-insult model of post-injury multiple organ failure. *Shock* 15:302-2001
- Alam H., Rhee P.: New developments in fluid resuscitation. *Surg Clin N Am* 87:55-2007
- Allgower M., Buri C.: Schock-index. *Deutsche Mediz Wochensh* 46:1-1967
- American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies: Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies. *Anesthesiology* 105:198-2006
- Armand A., Hess J.: Treating coagulopathy in trauma patients. *Transfusion Medicine Review* 17:N°3-2003
- Baron J.: Crystalloids versus colloids in the treatment of hypovolemic shock. En: Vincent J. (Edit.): 2000 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Springer, Berlín, 2000
- Baron B., Sinert R., Zehtabchi S.: Diagnostic utility of sublingual PCO₂ for detecting hemorrhage in patients with penetrating trauma. *Acad Emerg Med* 492 (Abstract); 2002
- Barron M., Wilkes M., Navickis R.: A systematic review of the comparative safety of colloids. *Arch Surg* 139:552-2004
- Bilkovski R., Rivers E., Horst H.: Targeted resuscitation strategies after injury. *Curr Opin Crit Care* 10:529-2004
- Boffard K., Riou B., Warren B.: Recombinant Factor VIIa as adjunctive therapy for bleeding control in severely injured trauma patients: two parallel randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trials. *J Trauma* 59:8-2005
- Chiara O., Pelosi P., Brazzi L.: Resuscitation from hemorrhagic shock: experimental model comparing normal saline, dextran, and hypertonic saline solutions. *Crit Care Med* 31:1915-2003
- Como J., Dutton R., Scalet T.: Blood transfusion rates in the care of acute trauma. *Transfusion* 44:809-2004
- Corwin H., Surgenor S., Gettinger A.: Transfusion practice in the critically ill. *Crit Care Med* 31:(Suppl 12):S668-2003
- Creteur J., Vincent J.: Hemoglobins solutions. *Crit Care Med* 31:(Suppl 12):698-2003
- Dara S., Rana R., Afessa B.: Fresh frozen plasma transfusion in critically ill medical patients with coagulopathy. *Crit Care Med* 33:2667-2005
- Deitch E., Dayal S.: Intensive care unit management of the trauma patient. *Crit Care Med* 34:2294-2006
- Dieterich H.: Recent developments in european colloid solutions. *J Trauma* 54:S26-2003
- Drews R.: Critical issues in hematology: anemia, thrombocytopenia, coagulopathy, and blood product transfusions in critically ill patients. *Clin Chest Med* 24:607-2003
- Dutton R., Carson J.: Indications for early red blood cell transfusion. *J Trauma* 60:S35-2006
- Edwards J.: Some aspects of circulatory failure and shock. Part I. *Intern J Intensive Care* 7:68-2000
- Englehart M., Schreiber M.: Measurement of acid-base resuscitation endpoints: lactate, base deficit, bicarbonate or what? *Curr Opin Crit Care* 12:569-2006
- Fowler R., Pepe P.: Fluid resuscitation of the patient with major trauma. *Curr Opin Anaesthesiol* 15:173-2002
- García A.: Critical care issues in the early management of severe trauma. *Surg Clin N Am* 86:1359-2006
- Gomersall C., Joynt G., Freebairn R.: Resuscitation of critically ill patients based on the results of gastric tonometry: a prospective, randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 28:607-2000
- Gonzalez E., Moore F., Holcomb J.: Fresh frozen plasma should be given earlier to patients requiring massive transfusion. *J Trauma* 62:112-2007
- Gutierrez G., Reines H., Wulf-Gutierrez M.: Clinical review: Hemorrhagic shock. *Critical Care* 8:373-2004
- Haljamae H., Lindgren S.: Fluid therapy: present controversies. En: Vincent J. (Edit.): Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine 2000. Springer, Berlín, 2000
- Hameed S., Aird W., Cohn S.: Oxygen delivery. *Crit Care Med* 31 (Suppl N°12):S658-2003
- Hess J., Zimrin A.: Massive blood transfusion for trauma. *Curr Opin Hematol* 12:488-2005
- Hess J., Hiippala S.: Optimizing the use of blood products in trauma care. *Critical Care* 9(Suppl5):S10 (doi 10.1186/cc3780)-2005
- Hess J., Lawson J.: The coagulopathy of trauma versus disseminated intravascular coagulation. *J Trauma* 60:S12-2006
- Hirshberg A., Dugas M., Banez E.: Minimizing dilutional coagulopathy in exsanguinating hemorrhage: a computer simulation. *J Trauma* 54:454-2003
- Olcomb J., Jenkins D., Rhee P.: Damage control resuscitation: directly addressing the early coagulopathy of trauma. *J Trauma* 62:307-2007
- Horsley P.: Albumin and hypovolaemia: is the Cochrane evidence to be trusted? *Lancet* 359:70-2002
- Jacob S.: Clinical review: Splanchnic ischaemia. *Critical Care* 6:306-2002
- Kauvar D., Wade C.: The epidemiology and modern management of traumatic hemorrhage: US and international perspectives. *Critical Care* 9(Suppl 5):S1 (doi 10.1186/cc3779)-2005
- Kauvar D., Lefering R., Wade C.: Impact of hemorrhage on trauma outcome: an overview of epidemiology, clinical presentations, and therapeutic considerations. *J Trauma* 60:S3-2006
- Kelley D.: Hypovolemic shock: an overview. *Crit Care Nurs Q* 28:2-2005
- Kern J., Shoemaker W.: Meta analysis of hemodynamic optimization in high risk patients. *Crit Care Med* 30:1686-2002
- Ketchum L., Hess J., Hiipala S.: Indications for early fresh frozen plasma, cryoprecipitate, and platelet transfusion in trauma. *J Trauma* 60:S51-2006
- Lamia B., Chemla D., Richard C.: Interpretation of arterial pressure wave in shock states. *Critical Care* 9:601 (DOI 10.1186/cc3891) 2005
- Ledgerwood A., Lucas C.: A review of studies on the effects of hemorrhagic shock and resuscitation on the coagulation profile. *J Trauma* 54:S68-2003
- Lomas-Niera J., Perl M., Chung C.: Shock and hemorrhage: an overview of animal models. *Shock* 25:(Suppl 1):33-2005
- Looney M., Gropper M., Matthay M.: Transfusion-related acute lung injury. *Chest* 126:249-2004
- Lynn M., Jeroukhimov I., Klein Y.: Updates in the management of severe coagulopathy in trauma patients. *Intensive Care Med* 28:S241-2002
- McIntyre L., Hebert P.: Can we safely restrict transfusion in trauma patients? *Curr Opin Crit Care* 12:575-2006
- Minei J.: Evidence-based guidelines for bleeding in trauma patients: where do we go from here? *Critical Care* 11:128(doi:10.1186/cc5737)-2007
- Moore E., Johnson J., Cheng A.: Insights from studies of blood substitutes in trauma. *Shock* 24:197-2005
- Orlinsky M., Shoemaker W., Reis E.: Current controversies in shock and resuscitation. *Surg Clin N Am* 81:1217-2001
- Poeze M., Greve J., Ramsay G.: Meta-analysis of hemodynamic optimization: relationship to methodological quality. *Critical Care* 9:R771-R779 (DOI 10.1186/cc3902): 2005
- Reinhart K., Kuhn H., Hartog C.: Continuous central venous and pulmonary artery oxygen saturation monitoring in the critically ill. *Intens Care Med* 30:1572-2004
- Rhee P., Koustova E., Alam H.: Searching for the optimal resuscitation method: recommendations for the initial fluid resuscitation of combat casualties. *J Trauma* 54:52-2003
- Rhee P.: Controlling hemorrhage in the battlefield: new hemostatic agents. 11th Critical Care Refresher. Society of Critical Care Medicine. Orlando, Florida, 2007
- Rivers E., Nguyen B., Havstad S.: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345:1368-

2001

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

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

Rob Todd S., Malinoski D., Muller P.: Lactated Ringer's is superior to normal saline in the resuscitation of uncontrolled hemorrhagic shock. *J Trauma* 62:636-2007

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

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

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

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

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

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

Spahn D., Cerny V., Coats T.: Management of bleeding following major trauma: a European guideline. *Critical Care* 11:R17 (doi:10.1186/cc5686) 2007

Spieß B.: Red cell transfusions and guidelines: a work in progress. *Hematol Oncol Clin N Am* 21:185-2007

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Vincent J., Rossaint R., Riou B.: Recommendations on the use of recombinant activated factor VII as an adjunctive treatment for massive bleeding: a European perspective. *Critical Care* 10:R120 (doi:10.1186/cc5026) 2006

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

Watters J., Tieu B., Differding J.: A single bolus of 3% hypertonic saline with 6% dextran provides optimal initial resuscitation after uncontrolled hemorrhagic shock. *J Trauma* 61:75-2006

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

West M., Shapiro M., Nathens A.: Guidelines for transfusion in the trauma patient. *J Trauma* 61:436-2006

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

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

CAPÍTULO 61

Traumatismos encefalocraneanos

DR. MIGUEL GARROTE

GENERALIDADES

El traumatismo encefalocraneano (TEC) constituye uno de los mayores problemas de salud pública en la sociedad moderna, agravado en los últimos años por el mayor número de automóviles y otros vehículos que desarrollan altas velocidades. Los accidentes automovilísticos, en el hogar y en el trabajo, así como los actos de violencia, son los responsables de una alta y costosa incidencia de TEC. Se ha comprobado que el alcohol es un factor contribuyente en aproximadamente 40% de todos los traumatismos de cráneo severos.

En los países industrializados, se admite que entre 150 y 300 por 100.000 habitantes son admitidos al hospital por TEC por año. En EE.UU., 1.500.000 individuos son asistidos por TEC por año. En Inglaterra, 15 por 100.000 de la población por año son admitidos en una unidad neuroquirúrgica, y 9 por 100.000 mueren por TEC. El grupo más afectado el de edad comprendida entre 15 y 35 años, con una relación hombre:mujer de 2,5:1. El trauma del sistema nervioso central es responsable de más del 40% de todas las muertes por trauma, en los estudios *postmortem* o luego de la admisión a centros de trauma. Por otra parte, los pacientes que sobreviven a un trauma severo de cráneo presentan mayor compromiso funcional que otros grupos de trauma, y las incapacidades pueden ocurrir cualquiera sea la severidad inicial.

El traumatismo de cráneo puede ser: a) abierto: caracterizado por exposición del contenido intracraneal, a través de una fractura compuesta producida por un objeto penetrante; o b) cerrado: sin exposición del cerebro. En este segundo grupo están comprendidos todos los casos de conmoción, contusión, laceración y hemorragia cerebrales, con fractura de cráneo asociada o no, en los cuales el encéfalo no ha quedado expuesto.

Los síntomas resultantes del traumatismo de cráneo son producidos por los efectos de la lesión cerebral, siendo las consecuencias de la lesión ósea de interés secundario.

BIOMECAÍNICA

La lesión traumática del cerebro es producida por la trans-

misión de una energía física al cráneo por contacto (lesión directa) o por un mecanismo de aceleración/desaceleración (lesión indirecta). Las lesiones directas se producen cuando el cráneo es golpeado o golpea contra otro objeto. Las lesiones indirectas se producen cuando el contenido craneal es puesto en movimiento o arrastrado por un movimiento, sin contacto directo con otro objeto. Es habitual que exista una combinación de fuerzas de contacto y de aceleración/desaceleración en un caso particular de TEC.

Las lesiones directas pueden resultar de la acción de una fuerza dinámica o de una fuerza estática traslacional. Dependiendo de la consistencia, masa, área de superficie y velocidad de un objeto, su contacto con la cabeza puede producir una fuerza dinámica suficiente como para originar daño si la cabeza no puede acompañar al impacto. El daño cerebral se produce cuando una cantidad suficiente de energía es transmitida desde el punto de aplicación a través del cráneo, como para cambiar la presión intracraneana o producir lesión tisular directa.

Cuando la cabeza es movida violentamente, el movimiento diferencial del contenido craneal con respecto a la estructura ósea producirá lesiones variables por mecanismo indirecto. Tales movimientos pueden producir lesiones por desplazamiento de la corteza cerebral sobre la superficie rugosa de los huesos del cráneo; lesiones en la interfase entre sustancia gris y blanca, por la distinta velocidad de desplazamiento de ambas; lesiones por desgarro de las estructuras vasculares o de los nervios en sus sitios de inserción; y lesiones por contragolpe.

FISIOPATOLOGÍA

La respuesta del sistema nervioso central al traumatismo es singular comparada con la de otros sistemas, y esto lo determina la escasa elasticidad del tejido, su limitada capacidad regenerativa, y los efectos permanentes y devastadores que la disfunción neurológica produce en el resto del organismo.

El éxito en el tratamiento del TEC depende del correcto conocimiento de la fisiopatología, que se caracteriza por presentar dos etapas bien definidas (Fig. 61/1). La primera es la lesión biomecánica que produce una alteración estructural del sistema nervioso, con pérdida irreversible de la función;

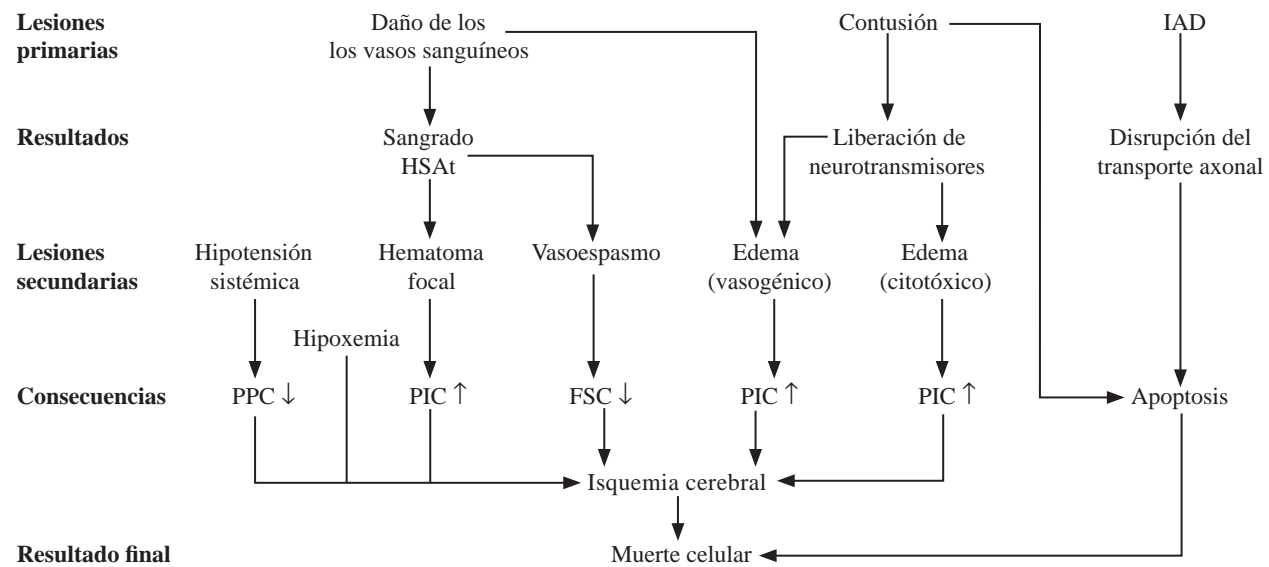
y la segunda es aquella en la cual fenómenos secundarios, de índole principalmente isquémica, contribuyen a deteriorar aún más la función cerebral. El objetivo fundamental del tratamiento es prevenir o evitar esta agresión secundaria.

Primera etapa.- Daño directo del cerebro. La injuria cerebral primaria puede producir lesiones focales y difusas. La lesión cerebral focal se asocia con un impacto en el cráneo que produce en forma característica contusiones y hematomas cerebrales. La injuria focal genera morbilidad y mortalidad en función de su localización, tamaño y progresión. La injuria axonal difusa es causada por fuerzas inerciales que habitualmente se producen en los accidentes vehiculares. En la práctica clínica, la injuria axonal difusa y las lesiones focales frecuentemente coexisten.

La contusión hemorrágica cortical es una resultante frecuente del TEC severo. Las contusiones pueden ser consecuencia de la aplicación de fuerzas externas directas, tales como las producidas por fracturas deprimidas, del contacto del cerebro con superficies rugosas intracraneanas, o por la acción de fuerzas de aceleración-desaceleración en las zonas de contragolpe de un área de impacto. Las contusiones son generalmente evidentes en la tomografía de cráneo y pueden producir un efecto de masa significativo. Esto puede ocurrir inicialmente o puede aparecer dentro de las 24-72 horas, como consecuencia de la coalescencia de pequeñas hemorragias y la formación de edema. Las contusiones en los polos de los lóbulos temporales son considerablemente riesgosas debido a su proximidad directa con el tronco encefálico. Estos pacientes pueden presentar signos de herniación con niveles normales o poco elevados de presión intracraneana.

Existen pacientes en los cuales la tomografía de cráneo no muestra lesiones expansivas evidentes, tales como hematomas o contusiones, pero que presentan una disfunción neurológica significativa. Esta patente lesional se ha definido como de injuria axonal difusa (IAD).

Segunda etapa.- Lesión cerebral secundaria. Los insultos secundarios son aquellos procesos que se producen luego de la injuria. Los mismos pueden ser inducidos directamente por el evento traumático o resultar de procesos, en ocasiones iatrogénicos, que ocurren más tarde, o pueden ser causados



IAD: injuria axonal difusa; HSA: hemorragia subaracnoidea traumática; PPC: presión de perfusión cerebral; PIC: presión intracraneana; FSC: flujo sanguíneo cerebral

Fig. 61/1. Mecanismos de producción del daño cerebral en el trauma encefalocraneano.

por eventos asociados, extracerebrales. El edema cerebral, los trastornos metabólicos, la toxicidad por el calcio y la injuria excitotóxica o la apoptosis son ejemplos de procesos que son iniciados por el trauma pero evolucionan a través del tiempo. Recientemente se han destacado las similitudes que existen entre el TEC y el accidente cerebrovascular isquémico. Otros insultos secundarios, de los cuales los mejor conocidos son la hipotensión y la hipoxia, pueden ser el resultado del trauma múltiple o de dificultades en el manejo de lesiones que involucran otros sistemas.

La hipotensión arterial sistémica es un factor de alto riesgo para el desarrollo de lesión cerebral secundaria. La hipotensión que se produce precozmente luego del trauma grave no sólo se asocia con un mal pronóstico, sino que también es predictiva del desarrollo de hipertensión endocraneana.

En el análisis del Trauma Coma Data Bank se comprobó que la hipoxia ($\text{PaO}_2 < 60$ mm Hg) o la hipotensión ($\text{PAS} < 90$ mm Hg) durante el período que transcurre entre la injuria y la resucitación aumentan significativamente la morbimortalidad de la lesión traumática cerebral. Un episodio aislado de hipotensión es devastador, duplicando la mortalidad del traumatismo de cráneo.

Los datos precedentes permiten establecer que el daño secundario ocurre habitualmente durante el período precoz postinjuria y tiene un gran impacto sobre el pronóstico, siendo los episodios de hipotensión arterial los responsables más importantes de las lesiones secundarias.

El daño cerebral secundario a la isquemia se produce por un complejo mecanismo. Los trastornos locales de electrolitos y ácido base inducen vasodilatación y disfunción celular; liberación de neurotransmisores, citoquinas, ácido araquidónico y radicales libres; y activación de las vías de peroxidación lipídica induciendo una cascada de eventos que producen mayor daño cerebral y alteran los mecanismos de autorregulación. Las microhemorragias en el tejido inducen agregación plaquetaria, liberación del factor endotelial de vasodilatación, activación de citoquinas y mayor vasodilatación, lesión de la membrana hemoencefálica y desarrollo de edema cerebral.

Kochonek y col. comprobaron un aumento marcado y sostenido en un grupo de citoquinas, incluyendo IL-6, IL-8, IL-10, y más modesto y transitorio en la IL-1 β ; en el LCR luego de la injuria traumática. También se demostró un aumento en las moléculas de adhesión solubles (selectinas P, E, L, ICAM-1 y VCM-1) inmediatamente después del trauma; y un aumento más tardío en los derivados del óxido nítrico y en excitotoxinas derivadas de macrófagos. El aumento de algunos de estos metabolitos (IL-8, IL-10, nitritos/nitros) se asoció frecuentemente con un mal pronóstico.

En general, el daño que se produce en el momento del trauma no es susceptible de ser modificado. Los insultos secundarios, por el contrario, son pasibles de prevención o de reversión con un tratamiento adecuado.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

En la Tabla 61/1 se propone una clasificación de los principales tipos de injuria en los traumatismos cráneo-encefálicos. La tomografía de cráneo y la resonancia magnética por imágenes muestran con exactitud las anomalías focales que se observan en vida, pero las imágenes de injuria cerebral difusa no son fácilmente distinguibles ni identificables.

Fracturas óseas

Las fracturas de cráneo se observan sólo en el 25% de las injurias craneales fatales en la autopsia. Se observan mejor en la tomografía de cráneo sin contraste. Las fracturas de la base del cráneo no son fácilmente observables en los exámenes radiográficos de rutina. Las características de la fractura pueden establecer la dirección, localización y fuerza del impacto que produjo la injuria. Las fracturas del cráneo se pueden observar en la calota craneana (Fig. 61/2) o en la base del cráneo, pueden ser lineales o estrelladas, y pueden ser deprimidas o no deprimidas. La presencia de una fractura implica que la fuerza aplicada ha sido violenta y es posible que se haya transmitido al interior del cráneo. Una fractura lineal en la calota aumenta la posibilidad de la presencia de un hematoma intracraneal. Las fracturas de la base se pueden manifestar como hemotímpano, equimosis postauricular (signo de Battle), equimosis periorbital y posible parálisis de nervios craneales.

Contusión

Una contusión cortical es una lesión no homogénea en la superficie cerebral. La duramadre habitualmente permanece intacta. Las contusiones se han clasificado según su mecanismo de producción en: por golpe, por contragolpe, adyacente a una fractura, adyacente a una hernia cerebral y profundas.

Las características de las contusiones dependen de la posición y movimiento de la cabeza en el momento del impacto. La patente difiere dependiendo si la cabeza de la víctima estaba fija o en movimiento en dicho momento.

La parte inferior de los lóbulos frontales y los polos temporales son particularmente vulnerables a las injurias traumáticas. Las contusiones son habitualmente más prominentes en un lado y rara vez afectan la parte superior y posterior de los hemisferios cerebrales. Los impactos laterales en el cráneo producen contusiones prominentes en la región frontotemporal contralateral. Las contusiones en las regiones temporal y frontal inferior probablemente resultan del movimiento del cerebro sobre las prominencias óseas irregulares de las fosas craneales anterior y media.

Laceración

Una laceración es una rotura en un área de tejido normal. Tales rupturas aparecen en los mismos sitios de las contusiones,

Tabla 61/1. Clasificación de las lesiones craneales primarias en el TCE.

Fracturas de cráneo	Lesiones focales	Lesiones difusas
Lineales	Contusiones	Concusión
Deprimidas	Laceraciones	Injuria axonal difusa
Basilares	Hematomas	Edema cerebral
	Extradural	Hipertensión endocraneana
	Subdural	
	Subaracnoideo	
	Intraparenquimatoso	

pero resultan de fuerzas más intensas. Las laceraciones se encuentran frecuentemente a lo largo de líneas de fracturas e invariablemente se encuentran adyacentes a heridas penetrantes o perforantes. Las laceraciones pueden formarse con o sin fracturas asociadas. Producen hemorragias microscópicas o grandes hematomas. Las laceraciones cerebrales involucran preferentemente la parte inferior de los lóbulos frontales y la punta del lóbulo temporal. Conjuntamente con las injurias difusas, las laceraciones afectan el cuerpo calloso y el cerebro medio. Las laceraciones de la unión bulboprotuberancial y de los pedúnculos cerebrales presumiblemente se producen por hiperextensión.

La injuria axonal difusa

La presencia de una injuria cerebral difusa indica que se ha producido un daño amplio en la sustancia gris y blanca del cerebro. Los tipos principales de injuria cerebral difusa son la injuria axonal difusa, el edema cerebral, el daño isquémico/hipóxico, y el aumento de la presión intracraneana.

La injuria axonal difusa (IAD) es una entidad clínico-patológica individual que puede desarrollarse luego de contusiones mínimas o luego de un traumatismo grave, produciendo un coma postraumático persistente. La IAD aparece más frecuentemente en víctimas de accidentes vehiculares, aunque también se ha descrito luego de caídas, asaltos y en boxeadores.

Los estudios experimentales y morfológicos han demostrado que la IAD se produce por la rotación angular súbita del cráneo, siendo su presencia más frecuente en impactos laterales y oblicuos que en impactos sagitales. Se admite que el daño es producido por fuerzas de cizallamiento (Fig. 61/3). Tales injurias resultan de la aplicación de fuerzas tensionales sobre los axones en la sustancia blanca cerebral, del cuerpo calloso y del tronco encefálico. La severidad del daño axonal es proporcional a la rapidez de la aceleración angular del cráneo. Experimentos recientes han demostrado que aun traumas menores pueden causar un daño significativo a los axones.

Se admite que los axones no se lesionan en el momento de la injuria sino que sufren cambios focales secuenciales que conducen al edema y a la desconexión varias horas después de la injuria. Como consecuencia de esta desconexión, las fibras distales se degeneran produciendo una desaferentación difusa de los sitios blanco. Las evidencias sugieren que la injuria axonal difusa resulta del daño del axolema, permitiendo el influjo de calcio, con daño ulterior del citoesqueleto axonal y de las mitocondrias. En adición, un aumento de la caspasa 3 intraaxonal sugiere que la apoptosis desempeña

un rol mayor en el daño distal.

El diagnóstico de IAD depende del estudio microscópico de los axones. La lesión inicial es mejor demostrada por inmunohistoquímica. El indicador más sensible de la lesión axonal es el hallazgo de la proteína precursora del β amiloides en los axones dañados.

La IAD produce anomalías macro y microscópicas. Las lesiones microscópicas incluyen pequeñas lesiones ovales o elípticas hemorrágicas o edematosas. Las mismas involucran la sustancia blanca lobar, la cápsula interna, cuerpo calloso, y parte dorsolateral del tronco encefálico. Estas lesiones se pueden observar por TAC o RMI. Los aspectos histológicos de la IAD dependen del tiempo de sobrevida de la víctima luego del accidente. Cuando la muerte se produce luego de algunos días, se forman múltiples bulbos axonales en la sustancia blanca. El edema irregular de los axones se evidencia como bulbos ovales o redondos en el extremo de los mismos. Si la sobrevida se prolonga, se forman racimos de microglia reemplazando a los axones.

El daño axonal produce un estado de inconciencia inmediato y prolongado. Los pacientes afectados tienen una elevada mortalidad, y si sobreviven, una alta morbilidad, ya que sólo alcanzan un estado vegetativo persistente. Los pacientes que mueren con IAD tienen una baja incidencia de periodo lúcido luego del trauma craneo encefálico. En el año 1956, Strich reconoció a la IAD como un componente esencial de la demencia postraumática.

Lesiones cerebrales focales

Las lesiones cerebrales focales pueden producir fenómenos expansivos de varios tipos, los cuales pueden dar lugar a aumentos variables de la presión endocraneana. Dentro de los mismos se incluyen:

- Hematomas puros: extradural, subdural, intracerebral.
- Lesiones mixtas combinando un hematoma subdural y/o hemorragias intracerebrales con un área de contusión, edema perifocal y congestión.
- Tumefacción hemisférica asociada con un hematoma subdural agudo.

Los procesos expansivos localizados postraumáticos más frecuentes son los hematomas subdural y extradural agudos.

Los *hematomas subdurales* se forman como consecuencia de la ruptura de las venas que drenan la superficie cortical del cerebro (Fig. 61/4 y Fig. 61/5). Los mismos están pre-

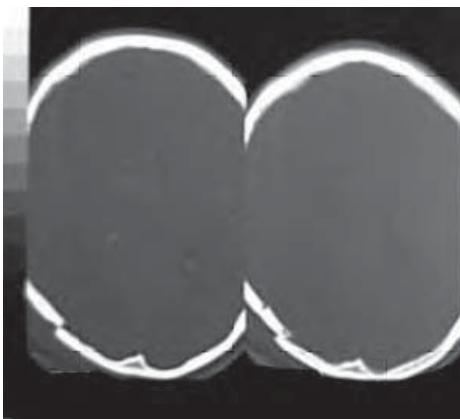


Fig. 61/2. TAC de cráneo. Fracturas en la región occipital.

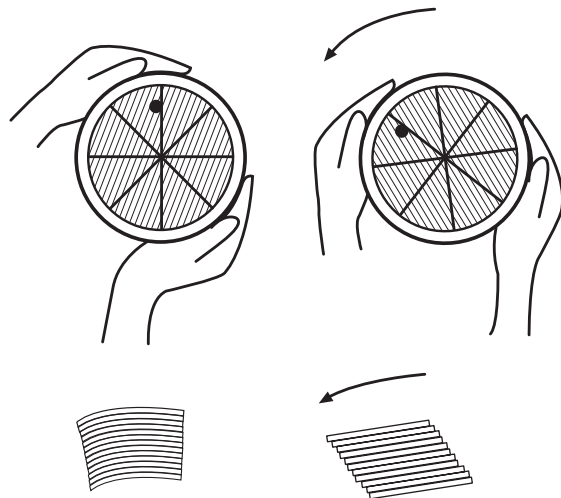


Fig. 61/3. Mecanismo biomecánico de producción de la injuria axonal difusa.

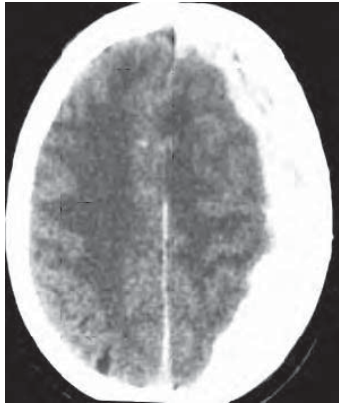


Fig. 61/4. TAC de cráneo. Hematoma subdural agudo.

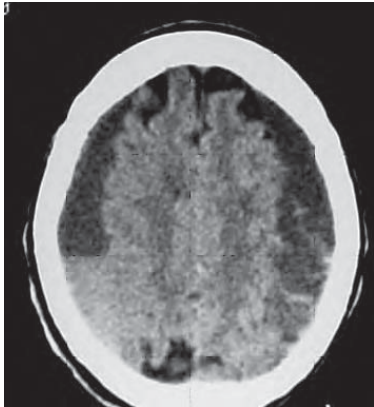


Fig. 61/5. TAC de cráneo. Hematoma subdural crónico bilateral.

sentes en el 12 al 29% de los pacientes con TEC severo y son más comunes en los pacientes ancianos, en alcohólicos y en aquellos con traumatismo de baja velocidad, tales como caídas o impactos por vehículos. La ausencia de una historia de trauma de cráneo es frecuente, siendo informado en el 23,6% de 212 pacientes diagnosticados quirúrgicamente por Sherriff y colaboradores.

La sangre originada en la ruptura de las venas se colecciona entre la superficie cerebral y la duramadre, habitualmente sobre los lóbulos frontal y temporal, y se expande hasta formar una masa que afecta la corteza subyacente. Los hematomas subdurales agudos generalmente se asocian con una significativa lesión del tejido cerebral subyacente, incluyendo contusión y laceración, lo cual afecta la recuperación final aún en los casos en los que el hematoma es rápidamente evacuado. La TAC de cráneo puede ser útil

para determinar la arquitectura interna de la lesión cerebral y para predecir el éxito del tratamiento quirúrgico de los hematomas subdurales.

Los hematomas subdurales agudos, subagudos y crónicos habitualmente se distinguen por el intervalo de tiempo entre el traumatismo y el inicio de los síntomas. Los hematomas que se hacen sintomáticos dentro de los tres días se consideran agudos. Si la sintomatología aparece entre los tres y 21 días, se consideran subagudos, y si se hacen sintomáticos luego de los 21 días se consideran crónicos. Algunos neurocirujanos prefieren identificar la edad de la lesión por su apariencia patológica. Por ejemplo, si existen neomembranas bien formadas que encapsulan el hematoma, lo consideran crónico independientemente del tiempo transcurrido desde el evento potencialmente productor.

Los *hematomas extradurales agudos o hematomas epidurales* habitualmente se producen a nivel de una fractura ósea, más comúnmente en la región temporal, que lacera la arteria meníngea media o venas adyacentes (Fig. 61/6). Los hematomas extradurales son relativamente infrecuentes, presentándose en 2,7 al 4% de todos los traumatismos de cráneo y en menos del 10% de aquellos que se presentan en coma. La mayor incidencia se encuentra en la segunda década de la vida, siendo la edad media de los pacientes con hematomas epidurales entre 20 y 30 años. Una arteria rota puede sangrar con suficiente presión como para separar la duramadre de la tabla interna del cráneo, originando una masa expansiva y subsecuente compresión cerebral. Los hematomas extradurales agudos habitualmente se producen en sujetos jóvenes, y por lo común como consecuencia de un impacto directo. Generalmente se considera que la fase de expansión del hematoma epidural se completa inmediatamente después de la injuria; sin embargo, la experiencia no quirúrgica ha demostrado una tendencia hacia el agrandamiento dentro de las primeras seis horas que siguen al trauma.

A diferencia de los hematomas subdurales agudos, rara vez presentan daño cerebral asociado. Hasta un tercio de los pacientes presentan un intervalo lúcido entre el momento del impacto y la aparición de trastornos de conciencia por la expansión del hematoma. Debido a la ausencia de lesión cerebral subyacente, el diagnóstico rápido mediante una tomografía computada y la evacuación quirúrgica del hematoma se asocian con un excelente pronóstico (mortalidad 5%), pero se debe tener presente que la mortalidad se incrementa en un 500% si el paciente se encuentra en coma en el momento de la evacuación.

El sangrado en un área de contusión o de laceración cortical puede producir un *hematoma intraparenquimatoso* (HIP) (Fig. 61/7). Estas hemorragias se desarrollan luego

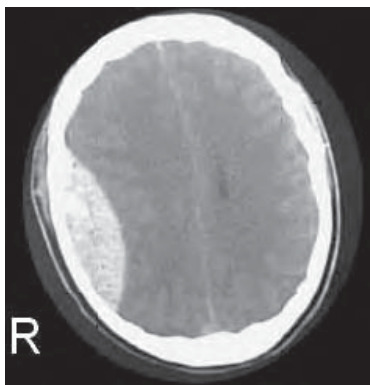


Fig. 61/6. TAC de cráneo. Hematoma extradural o epidural.

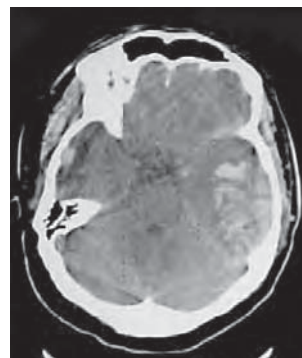


Fig. 61/7. TAC de cráneo. Hematoma intraparenquimatoso postraumático.

de injurias cerradas o abiertas del cráneo. Los hematomas intracerebrales se producen concomitantemente en alrededor del 20% de los pacientes con hematomas subdurales. La incidencia del HIP agudo postraumático oscila entre el 4 y el 30%. El 20% son múltiples, el 30% se asocia con un hematoma subdural, el 10% con un hematoma extradural y el 60% con contusiones parenquimatosas. Anatómicamente, los lóbulos temporal y frontal son la localización del 80 al 90% de los HIP. Aunque son más frecuentes en áreas de contusión cerebral, los HIP también se desarrollan en áreas que parecen completamente normales en la tomografía inicial. Estos hematomas son más comunes en pacientes ancianos, alcohólicos o con trastornos de coagulación, siendo una causa importante de deterioro neurológico tardío. Las hemorragias intracerebrales postraumáticas en los lóbulos temporales pueden producir hernia transtentorial y compresión del tronco encefálico, y habitualmente requieren una rápida evacuación quirúrgica.

La patogénesis de la evolución del hematoma o del desarrollo tardío del mismo no es clara. Las teorías propuestas incluyen el concepto de disautoregulación, hipoxia sistémica o hipercarbia, y coagulopatía. También se ha implicado el aumento del edema perihematoma. El concepto de disautoregulación sugiere un fracaso de la regulación del flujo sanguíneo cerebral, resultando en un aumento de la presión intravascular y la formación del hematoma.

El edema cerebral

En las formas difusas de daño cerebral la presión intracraneana (PIC) habitualmente no se eleva considerablemente, excepto en los casos de edema cerebral difuso (Fig. 61/8), condición generalmente observada en los sujetos jóvenes. Se han identificado dos formas de tumefacción cerebral difusa en niños y adolescentes. En una, la tumefacción es atribuida a edema cerebral. En la otra, la misma es causada por una hiperemia severa y aumento del flujo sanguíneo cerebral. El edema cerebral difuso generalmente evoluciona a la muerte; mientras que la congestión vascular cerebral habitualmente es seguida de una recuperación completa.

El edema cerebral se ha clasificado según su mecanismo de producción, pero se debe tener presente que el mismo invariablemente se debe a una combinación de mecanismos.

El edema cerebral vasogénico resulta de la pérdida de la integridad del endotelio vascular a nivel de las uniones intercelulares, debido a mecanismos no totalmente dilucidados, pero presumiblemente relacionados con la liberación de varias citoquinas y vasodilatadores endógenos. El mecanismo que controla la liberación de estas sustancias en el trauma encefálico no se conoce totalmente. En el momento de la injuria, por otra parte, el cerebro puede ser privado transitoriamente de oxígeno, frecuentemente como resultado de la hipotensión y la hipoxia, lo cual complica la mayoría de los traumatismos de cráneo. La privación de oxígeno resulta en una falla de la bomba iónica de membrana. Esto genera un pasaje libre de agua hacia el interior de la célula, produciendo el denominado edema citotóxico. El edema por sí no es causal de disfunción neurológica ni de daño tisular neuronal irreversible, excepto que aumente al punto de que la presión de perfusión cerebral disminuya a valores críticos. La isquemia cerebral conduce al daño neuronal y produce mayor edema cerebral, con ulterior aumento de la PIC, progresando al daño neurológico irreversible. El aumento de la PIC también produce gradientes de presión que desplazan las estructuras cerebrales produciendo herniaciones a través de los distintos compartimentos del cráneo.



Fig. 61/8. TAC de cráneo. Edema cerebral.

Hemorragia subaracnoidea

Aunque se reconoce que el traumatismo es la causa más común de hemorragia subaracnoidea, la influencia de la sangre subaracnoidea en el pronóstico del trauma de cráneo y sus complicaciones sólo se ha hecho aparente en los últimos años. En los pacientes traumatizados con hemorragia subaracnoidea se puede producir vasoespasmo, con el potencial de daño isquémico tardío. La hidrocefalia es la complicación más común luego de la hemorragia subaracnoidea.

La hipertensión endocraneana

La teoría de Monroe-Kellie establece que la bóveda craneana es un espacio fijo que contiene tres compartimentos: sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR) y tejido cerebral. En el adulto, el volumen cerebral es de 1.400 ml, el volumen de sangre es de 150 ml, y el volumen de LCR es de 150 ml. El LCR es producido por los plexos coroideos en los ventrículos a una velocidad de aproximadamente 20 ml/hora, y drena en el sistema venoso a través de los villi aracnoideos y las granulaciones. La salida de sangre del cráneo se produce en vasos de baja resistencia; la presión venosa yugular es el determinante principal de la presión intracraneana (PIC) en el individuo sano. La PIC normal varía entre 50 y 200 mmH₂O o 3-15 mmHg. En terapia intensiva, el objeto del manejo de la PIC es mantener niveles por debajo de 20 mmHg.

El aumento de la PIC asociado con las lesiones expansivas supratentoriales es responsable de desplazamientos cerebrales, desviación de las estructuras de la línea media y herniaciones. La hernia transtentorial produce lesiones isquémicas y hemorrágicas del tronco encefálico, causa frecuente de muerte en los TECs.

El flujo sanguíneo cerebral (FSC) es proporcional a la presión de perfusión cerebral (PPC), la cual a su vez resulta de la diferencia entre la presión arterial media (PAM) y la presión intracraneana. En consecuencia, cualquier aumento de la PIC tiende a reducir el FSC. Por otra parte, los mecanismos de autorregulación que normalmente mantienen el FSC disminuyendo la resistencia vascular, habitualmente están alterados en el trauma encefálico grave. Por tanto, la reducción del FSC con la consiguiente isquemia es una consecuencia necesaria del aumento de la PIC. No es infrecuente observar en la tomografía zonas de cerebro isquémico o grandes infartos (Fig. 61/9). En algunos casos, el aumento incontrolable de la PIC alcanza a niveles similares a los de la PAM, produciendo paro circulatorio y muerte cerebral.

Las injurias penetrantes

Las lesiones penetrantes son causadas por armas de fuego, cuchillos, y otros objetos que penetran la calota craneana y el tejido cerebral. La evidencia externa es una herida en

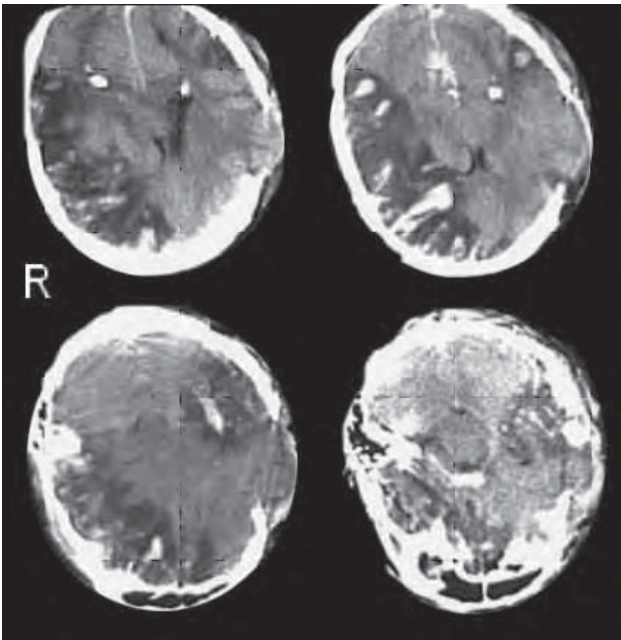


Fig. 61/9. Grave traumatismo de cráneo con áreas de contusión, edema, hemorragia e isquemia.

el cuero cabelludo, habitualmente de poca magnitud. La fractura asociada habitualmente es deprimida y puede ser diagnosticada en la radiografía directa o en la TAC de cráneo. Dependiendo del sitio y la fuerza del impacto, los pacientes con injurias no misilísticas pueden estar neurológicamente intactos o pueden estar despiertos y presentar signos focales neurológicos.

Los pacientes con heridas por armas de fuego se encuentran en ambos extremos de la escala de Glasgow, es decir con valores de 3-5 o de 12-15. El pronóstico de los pacientes con un valor de 3-5 es extremadamente malo (Fig. 61/10 y 61/11).

Las lesiones neurovasculares

Aunque las lesiones vasculares traumáticas de los grandes vasos del cuello, tales como disecciones, laceraciones, pseudoaneurismas, oclusiones y fístulas arteriovenosas son relativamente infrecuentes, pueden resultar en accidentes cerebrovasculares potencialmente devastadores. Si bien los vasos sanguíneos pueden ser lesionados por una variedad de mecanismos, todas las injurias traumáticas involucran la disrupción parcial o completa de la pared vascular.

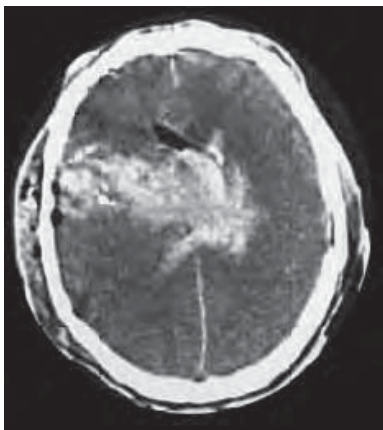


Fig. 61/10. TAC de cráneo. Herida de bala.

Las lesiones neurovasculares involucran un espectro continuo de enfermedad, variando desde la mínima separación de la íntima de la media adyacente, el desarrollo de un flap de disección con un falso lumen, hasta la perforación adventicial con la formación de un pseudoaneurisma, o más grave aún, la transección u oclusión completa del vaso.

Los pacientes con injuria neurovascular se presentan con uno o más de los siguientes signos y síntomas: déficit neuro-

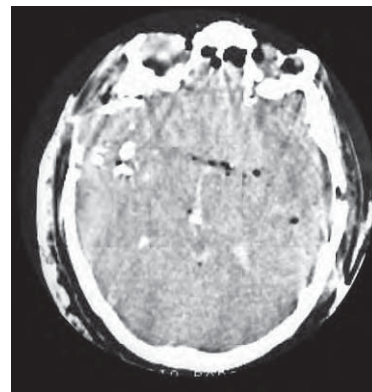
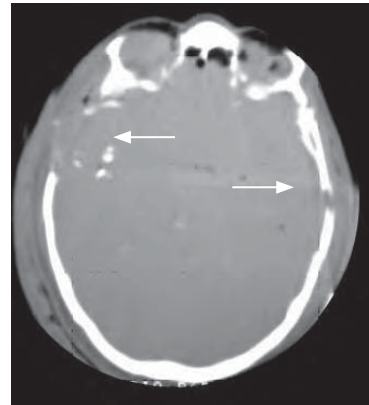


Fig. 61/11. Herida de bala craneal. En ventana ósea se observan las fracturas en ambos lados, y en la TAC cerebral se observan hemorragias y aire intraparenquimatoso.



Fig. 61/12.- Arteriografía cerebral. Oclusión completa de la arteria carótida interna izquierda luego de traumatismo de cráneo con rotación forzada del cuello. Hemiplejía derecha y afasia.

lógico agudo, una historia de trauma cerrado o penetrante; o signos obvios de trauma en la inspección visual. Ante la sospecha de un trauma vascular, se impone la realización de una arteriografía (Fig. 61/12).

EVALUACIÓN CLÍNICO-TOMOGRÁFICA

En función de su severidad, los traumatismos craneoencefálicos deben ser clasificados inicialmente de acuerdo a un esquema introducido por Masters y col. (1987). El grupo de bajo riesgo incluye aquéllos que son asintomáticos, tienen síntomas mínimos, o presentan lesiones cutáneas u óseas sin alteraciones neurológicas. El grupo de riesgo moderado incluye aquéllos que presentan un cambio en el nivel de conciencia, se encuentran bajo la influencia del alcohol o de drogas, tienen traumatismos múltiples, presentan fractura facial o craneal, o son menores de dos años de edad. El grupo de alto riesgo incluye aquéllos con un nivel deprimido o decreciente de conciencia, signos neurológicos focales, fracturas deprimidas, o lesiones penetrantes. Excepto los pacientes asintomáticos en el grupo de bajo riesgo, todos los demás pacientes deben ser evaluados con tomografía axial computada de cráneo.

No se debe subestimar la importancia de obtener una historia clínica completa del paciente con traumatismo de cráneo. En este sentido, los siguientes ítems deben ser adecuadamente evaluados:

- Antecedentes clínicos de importancia.
- Posible influencia de drogas o alcohol.
- Posible razones médicas del accidente (ataque cardíaco, hemorragia intracerebral espontánea, accidente cerebrovascular).
- Lugar, momento, mecanismo y velocidad del accidente.
- Empleo de cinturón de seguridad, casco, airbags.
- Estado neurológico y parámetros vitales en la escena del accidente y durante el transporte.
- Pérdida estimada de sangre.
- Tipo de tratamiento realizado en la escena y durante el traslado.

En la mayoría de los traumatizados de cráneo se observan alteraciones de la conciencia, que pueden llegar hasta la inconsciencia. Su reconocimiento es importante para la evaluación pronóstica y de secuelas.

Las alteraciones de la conciencia varían en grado y profundidad, desde la pérdida de contacto con el medio hasta el estupor y el coma. En general se acepta que mientras más profundo y prolongado es el estado de coma, más grave es el traumatismo.

La escala del grado de coma de Glasgow (GCS) fue el primer intento para la valoración clínica de estos pacientes y para comparar los resultados de las distintas modalidades de tratamiento y el pronóstico evolutivo, sobre la base del puntaje establecido en ella (Tabla 61/2). El score de la GCS ha sido subdividido del siguiente modo: los pacientes con un score de 13 a 15 se consideran que tienen lesiones menores; un score de 9 a 13 indica una injuria moderada; 5 a 8 indica una injuria grave; y 3 o 4 indica una injuria muy grave.

En el momento actual, en muchos pacientes resulta difícil evaluar el nivel de la escala de Glasgow al ingreso al hospital, ya que llegan intubados, paralizados y ventilados, especialmente a los centros de referencia secundarios. En el HIT Study sobre los efectos de la nimodipina en el trauma severo no se pudo evaluar el valor de Glasgow en el 85% de los pacientes, ya que la mayoría de ellos se encontraban intubados y paralizados para ventilación.

La tomografía axial computada de cráneo ha revolucionado el manejo de los traumatismos craneoencefálicos, y se ha constituido en un examen imprescindible durante el período precoz de reanimación del paciente con trauma craneal. Una tomografía inmediata en pacientes con alteraciones en el examen neurológico, fracturas de cráneo en la radiografía, o un trauma severo; permite detectar las lesiones presentes y establecer el tratamiento más adecuado. Por otra parte, la repetición de la tomografía es imprescindible en aquellos pacientes en los cuales se produce un deterioro neurológico horas o días después del traumatismo, que no se correlaciona con el estudio tomográfico inicial. En estos casos, es frecuente el hallazgo de hemorragias intracraneales o de edema progresivo.

La indicación de la TAC de cráneo varía según los autores. Hay consenso en que todo paciente con GCS<10 debe ser estudiado con TAC, aunque coincidimos con los que piensan que es más seguro indicarla con GCS<13 o cuando hay disminución sostenida del mismo de más de dos puntos, así como en todo TEC con anisocoria independientemente del GCS. La utilización de contraste permite realizar la TAC dinámica mediante la cual puede evaluarse indirectamente el flujo sanguíneo cerebral, pero, en líneas generales, no es necesario el empleo de contraste en la evaluación inicial.

En el informe del US Trauma Coma Data Bank, Marshall y col. sugirieron una clasificación de los traumatismos craneoencefálicos basada en los resultados de la tomografía de cráneo (Tabla 61/3). Esta clasificación, que toma como base los hallazgos de la tomografía inicial, permite identificar grupos particulares de pacientes en cuanto al riesgo potencial, y establecer tipos especiales de terapéutica.

En esta clasificación se pone énfasis en las cisternas mesencefálicas (presencia, compresión o ausencia) (Fig. 61/13) y en el grado de desplazamiento de la línea media (0 a 5 mm: moderado; más de 5 mm: severo) (Fig. 61/14). Ya Teasdale y Toutant habían hecho referencia al valor diagnóstico del estado de las cisternas. Asimismo se hace diagnóstico de lesión focal cuando el volumen de la misma supera los 25 cc. La presión endocraneana se hace progresivamente más elevada a medida que las cisternas mesencefálicas se encuentran más comprimidas y el grado de desviación de la línea media se incrementa.

En el grupo de pacientes con GCS 13-15, existen dife-

Tabla 61/2. Escala de coma de Glasgow.

Observación	Puntaje
1.- Apertura ocular	
Espontánea	4
A la voz	3
Al dolor	2
Ninguna	1
2.- Respuesta verbal	
Orientada	5
Confusa	4
Palabras inapropiadas	3
Sonidos incomprensibles	2
Ninguna	1
3.- Respuesta motora	
Obedece órdenes	6
Localiza dolor	5
Retirada al dolor	4
Flexión al dolor (Rigidez decorticada)	3
Extensión al dolor (Rigidez descerebrada)	2
Ninguna	1
Total (1 + 2 + 3)	

Tabla 61/3. Categorías diagnósticas de los tipos de anomalías visualizados en la TAC de cráneo (Marshall y col.).

Categoría	Definición
Lesión difusa I (sin patología visible)	No se visualiza patología intracraneal en la TAC
Lesión difusa II	Las cisternas están presentes con desviación de la línea media entre 0 y 5 mm; y/o: presencia de lesiones densas; ausencia de lesiones de densidad alta o mixta >25 cc; puede incluir fragmentos óseos y cuerpos extraños
Lesión difusa III (swelling)	Cisternas comprimidas o ausentes con desviación de la línea media entre 0 y 5 mm y ausencia de lesiones de densidad alta o mixta > 25 cc
Lesión difusa IV	Desviación de la línea media > 5 mm, ausencia de densidad alta o mixta > 25 cc
Lesión expansiva evacuada	Cualquier lesión evacuada por cirugía
Lesión expansiva no evacuada	Lesión de densidad alta o mixta > 25 cc no evacuada por cirugía

rentes opiniones respecto al empleo o no de TAC de cráneo al ingreso. Al igual que Masters y col., Becker y Gardner y Moharty no consideran necesaria la tomografía en los TEC leves. Taheri estudió 310 pacientes con GCS=15, de los cuales 211 requirieron internación para observación neurológica y propone que los pacientes con TEC leve sin evidencias de déficit motor, fracturas de base de cráneo, ingesta de alcohol o drogas, presencia de radiografía de cráneo normal, sin otras lesiones que requieran internación y que puedan ser observados adecuadamente en domicilio, puedan ser dados de alta en forma inmediata.

Sin embargo, Stein y Ross reportaron que en pacientes con TEC leve se encuentra un 18% de TAC anormales y que un 5% requirieron cirugía, cifras similares a las informadas por Harad en el Centro de Trauma de la Hahnemann University. Este último recomienda efectuar TAC en todos los pacientes con TEC y pérdida de conocimiento o amnesia, independientemente del GCS, y refiere además que la TAC permite diagnosticar las fracturas faciales asociadas.

Shackford y col. en un importante trabajo efectuado en ocho Centros de Trauma reunieron 2.766 pacientes y definieron TEC leve de la siguiente manera: GCS 13 a 15, pérdida transitoria de conocimiento y amnesia postraumática. El costo de internación de estos pacientes sin TAC fue de 1.500 USD, y de TAC sin internación de 683 USD. En base a estos datos recomiendan la realización de TAC en TEC leves porque:

- El 20% de los pacientes tendrán una lesión detectable en la misma;
- En pacientes con GCS=13; 1/3 tendrán lesión aguda y 1/10 requerirán una craneotomía;
- El examen neurológico anormal en TEC leve demandará algún tipo de tratamiento en el 20% de los casos;
- Si la TAC es positiva el 25% requerirá tratamiento;
- Si la TAC es positiva y el examen neurológico es anormal, un 40% requerirá tratamiento y un 25% necesitará medición de PIC y craneotomía;
- Si el examen neurológico es normal y la TAC es normal, sólo un 2% requerirá algún tipo de tratamiento, y no hay riesgo de necesidad de craneotomía. Estos pacientes pueden ser dados de alta.

En la actualidad, gran parte de los autores prefieren la utilización de la TAC y no de la radiografía de cráneo, ya que si bien la presencia de fracturas alerta sobre la posibilidad de mayor riesgo de complicaciones, no pone en evidencia otras patologías; mientras que la ventana ósea efectuada mientras se realiza la TAC sin contraste permite suplementar con creces a la radiografía simple (Fig. 61/2).

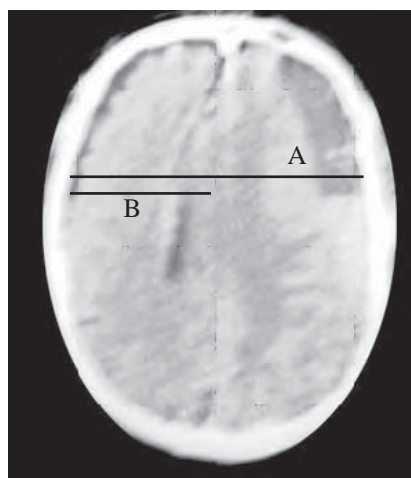
La resonancia magnética por imágenes no tiene indicación en la valoración inicial, ya que los tiempos de realización de la misma son prolongados y la dificultad de ingresar con equipos dentro del campo magnético del resonador hace muy

complicada la resucitación. Su realización, sin embargo, permite una alta sensibilidad en el diagnóstico de las lesiones axonales difusas y en el reconocimiento de la tumefacción cerebral mediante el cálculo del agua cerebral total. También permite el diagnóstico de la hidrocefalia postraumática en forma precoz y certera.

Como ya se adelantó, puede ser muy dificultoso evaluar con la escala de coma de Glasgow a pacientes que ingresan sedados e intubados. Es por ello que en muchos centros de



Fig. 61/13.- Evaluación de las cisternas basales en la tomografía computada de cráneo.

Fig. 61/14.- Evaluación de la desviación de la línea media
Desviación de la línea media = $[(A/2) - B]$

trauma se utiliza la Escala de Injuria Abreviada (AIS) para cumplimentar este objetivo. La escala citada toma en cuenta las lesiones anatómicas que se presentan en la tomografía de cráneo y el tiempo de duración del estado de inconciencia. El trauma de cráneo severo se define como aquel que presenta un score máximo para la región cefálica (HAIS) de 4 (severo) o 5 (crítico). Los pacientes con un HAIS 4 tienen contusiones intracerebrales severas o hematomas (diámetro 3 a 4 cm.), hematoma extradural o subdural (<1 cm. de espesor), edema moderado (compresión ventricular o reducción de las cisternas basales), fractura de la calota compleja o deprimida o abierta, o inconciencia entre 6 y 24 horas. Los pacientes con HAIS 5 tienen lesiones de tronco encefálico, contusiones masivas, injuria axonal difusa, hematoma extradural o subdural (> 1 cm. de espesor o bilateral), ausencia de las cisternas basales, injurias penetrantes o inconciencia de más de 24 horas. Se incluyen las lesiones penetrantes. La desviación de la línea media debe ser igual o mayor de 5 mm. Se admite la presencia de injuria axonal difusa cuando se presentan hemorragias petequiales centrales. En un estudio francés (Masson y col.) se pudo relacionar el score con la mortalidad, siendo baja en el HAIS 4 (8%) y en pacientes con HAIS 5 sin coma (13%), donde las muertes se produjeron fundamentalmente en pacientes ancianos. En pacientes con HAIS 5 con coma, la mortalidad fue muy alta (51%).

EL DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES

La tomografía computada (TAC) es la modalidad de diagnóstico por imágenes de elección en la evaluación del traumatismo de cráneo, debido a su amplia disponibilidad, velocidad de realización y compatibilidad con los sistemas de soporte vital y de monitoreo diagnóstico a los cuales están sometidos estos pacientes. Aun los pacientes que no pueden colaborar por presentar estados de confusión o excitación, pueden ser evaluados mientras se someten a una sedación o anestesia adecuada.

La resonancia magnética por imágenes (RMI) es una modalidad alternativa con mayor sensibilidad para detectar anomalías y predecir el pronóstico, en particular en las lesiones de la fosa posterior y del tronco encefálico. Las imágenes en T2 son más útiles para la detección de lesión, y las imágenes en T1 para la localización anatómica. La apariencia de la sangre en las imágenes de RMI depende del tipo predominante de hemoglobina presente en la lesión, lo cual depende del periodo evolutivo de la misma.

Contusión

Las contusiones son efracciones del cerebro. Las mismas ocurren en el 43% de los pacientes con lesiones no penetrantes del cráneo. La contusión aguda de menos de 12 horas de evolución está compuesta fundamentalmente por oxihemoglobina intracelular, además de cerebro edematoso evolucionando a la necrosis. La TAC sin contraste puede mostrar baja atenuación si no existe hemorragia, o atenuación moderada o alta si la hemorragia está presente. En esta etapa, una atenuación elevada (50-70 U Hounsfield) es debida a la presencia de alta concentración de proteínas dentro de los glóbulos rojos intactos. A los pocos días, la contusión subaguda puede mostrar la licuefacción con desarrollo de edema vasogénico. A medida que el edema aumenta, es posible que se visualicen imágenes de herniación.

Luego de la ruptura de la membrana eritrocitaria y la migración extracelular de la metahemoglobina, se produce

una neovascularización con remoción de los componentes de la sangre y los tejidos necróticos por los macrófagos. Los nuevos vasos en la periferia de la lesión carecen de la línea delimitante de la barrera hematoencefálica, y se produce un refuerzo intenso de los márgenes lesionales tanto en la TAC con contraste como en la RMI. Los vasos frágiles predisponen al paciente a un sangrado adicional. La TAC puede mostrar una disminución en la densidad de la contusión y en el efecto de masa, esto último debido a una disminución del edema.

La reabsorción de los coágulos comienza desde la periferia hacia el centro, y dependiendo del tamaño del hematoma, puede variar de una a seis semanas de duración. Los tejidos necróticos pueden dar origen a cavidades quísticas en los meses subsiguientes. La atrofia focal se caracteriza por una disminución en el tamaño de las circunvoluciones cerebrales, con aumento compensatorio de los espacios de LCR y dilatación de los ventrículos adyacentes. Las cavidades quísticas están rodeadas por gliosis.

Hematoma intraparenquimatoso

Los hematomas intraparenquimatosos no relacionados con contusiones generalmente son producidos por lesiones penetrantes. La TAC sin contraste puede mostrar un área homogénea de alta atenuación con márgenes bien definidos. El edema circundante aumenta con el tiempo, llegando a su máximo a la semana.

Los hematomas subagudos a los tres a siete días del episodio pueden tener un nivel fluido debido a la presencia de sedimentación dentro del mismo o a la retracción del coágulo. A partir de la primera semana se observa una atenuación de la lesión desde la periferia hacia el centro. Los hematomas crónicos de más de dos semanas de evolución están compuestos primariamente por ferritina intracelular y hemosiderina. En la TAC, el hematoma continúa disminuyendo su atenuación. A partir de la tercera a décima semana, los hematomas crónicos pueden presentarse isodensos con el parénquima cerebral normal, siendo muy difíciles de reconocer.

Injuria axonal difusa

La injuria axonal difusa se produce en alrededor del 48% de los pacientes con lesiones traumáticas cerradas, cuando la fuerza de cizallamiento de la aceleración y desaceleración rotacional rápida produce disrupción de los axones. En forma característica, la lesión axonal difusa se distribuye en los puntos de máximo estrés de tensión en los tractos de sustancia blanca. La localización más común de lesión es en la unión entre la sustancia blanca y la sustancia gris, y en la sustancia blanca centroaxial profunda tal como el cuerpo caloso, las áreas periventricular y del hipocampo, los pedúnculos cerebrales, el colículo superior y la formación reticular profunda. El cuerpo caloso está expuesto a la lesión debido a su unión rígida a la hoz y sus relaciones con los hemisferios cerebrales más móviles.

La lesión axonal difusa de la sustancia blanca lobar y del tronco cerebral es habitualmente pequeña en tamaño, mientras que las lesiones del cuerpo caloso son mayores y más fácilmente identificables en TAC o RMI. La importancia de observar lesiones axonales difusas en el cuerpo caloso reside en que sirven como marcadores visibles de una injuria más extensa. La hemorragia intraventricular es común en las lesiones del cuerpo caloso, habiéndose atribuido a la ruptura de las venas subependimales.

Los hallazgos en la TAC en la injuria axonal difusa incluyen focos discretos de hipodensidad, localizados, generalmente de menos de un centímetro de tamaño y dispersos en la superficie subcortical del cerebro. Las lesiones habitualmente son bilaterales. La mayoría son no hemorrágicas. Dentro de dos o tres semanas, se produce un agrandamiento atrófico de los ventrículos, con focos bien definidos de hipodensidad en la sustancia blanca. Se debe tener en cuenta que la TAC no es sensible para el diagnóstico de la injuria axonal difusa, existiendo discrepancia entre una TAC "normal" y un estado neurológico "malo". La TAC detecta sólo el 20% de las lesiones, mientras que las imágenes en RMI en secuencia T1 y T2 detectan el 72% y el 92% de las lesiones, respectivamente. Con el advenimiento de las imágenes FLAIR, la detección de las lesiones de injuria axonal difusa ha mejorado sensiblemente.

Hematoma subdural

Los hematomas subdurales se observan en el 10 al 20% de los pacientes con traumatismo de cráneo. La mortalidad alcanza al 50 al 85%, según las series. El hematoma subdural agudo, con o sin contusión cerebral asociada, es la lesión quirúrgica más frecuente encontrada en los pacientes traumatizados de cráneo. Las colecciones subdurales, de sangre o LCR, disecan en el espacio virtual entre la dura y las membranas aracnoideas (Fig. 61/4 y 61/5). El hematoma subdural puede cruzar las líneas de sutura, pero no las reflexiones durales tales como la hoz del cerebro y el tentorio.

La apariencia característica de un hematoma subdural agudo en la TAC es una colección hiperdensa semilunar entre el hemisferio cerebral y la tabla interna del cráneo, extendiéndose desde adelante atrás en un hemisferio. El efecto de masa del hematoma subdural puede desplazar la unión gris-blanca desde la tabla interna y producir desviación de la línea media, con compresión del ventrículo lateral ipsilateral y dilatación del ventrículo contralateral. Los hematomas bilaterales pueden balancear sus efectos sin desviación de la línea media a pesar de producir un efecto de masa significativo.

Los hematomas pequeños pueden pasar desapercibidos debido a la localización en la parte alta de la convexidad, o confundirse con la estructura ósea adyacente. Los hematomas subdurales agudos pueden presentarse como una masa isodensa o hipodensa en pacientes con anemia marcada por la escasa cantidad de hemoglobina presente. También pueden observarse con estas características por la presencia de dilución con LCR por una ruptura aracnoidea asociada, simulando un hematoma subagudo.

La evolución predecible de la sangre dentro de un hematoma subdural no evacuado produce cambios característicos en la TAC sin contraste. La colección subdural gradualmente decrece en tamaño y atenuación a medida que la hemoglobina, las plaquetas y el coágulo de fibrina son reabsorbidos. La atenuación de un hematoma subdural subagudo cuatro a veinte días después del episodio puede simular la atenuación del parénquima cerebral normal. Los hematomas isodensos son difíciles de reconocer en la TAC sin contraste, pero deben sospecharse cuando la unión entre la materia gris y blanca está desplazada y los surcos están atenuados o difíciles de reconocer. La TAC con contraste puede demostrar el refuerzo de la membrana interna o de las venas corticales delimitando la superficie del cerebro. Los hematomas subdurales subagudos son más fáciles de reconocer con la RMI debido a la alta señal de intensidad en imagen T1.

El hematoma subdural crónico de más de dos o tres semanas tiene una atenuación menor que el cerebro adyacente en la TAC. Cuando se produce un resangrado, se puede observar un nivel líquido-sangre con la sangre sedimentando en las zonas dependientes.

Los higromas subdurales son colecciones de LCR que se desarrollan seis a 30 días después de una ruptura traumática de la aracnoidea. En la TAC, el higroma subdural tiene la misma densidad del líquido cefalorraquídeo.

Hematoma extradural

Sólo el 1 al 5% de los pacientes con traumatismo de cráneo presentan hematomas extradurales. La mortalidad total en estos pacientes es del 5%. Más del 90% de los hematomas extradurales en los adultos se asocian con fracturas. Las fracturas de la tabla interna producen laceraciones de la arteria meníngea media. Es menos frecuente que estos hematomas se produzcan por disrupción de venas meníngeas o senos venosos de la dura. La sangre diseca en el espacio potencial entre la tabla interna del cráneo y la dura periostal (Fig. 61/6). La dura periostal está firmemente fijada en las suturas, por ello los hematomas extradurales no cruzan las líneas de sutura y tienen una forma convexa característica. Pueden, en cambio, cruzar las reflexiones durales: hoz del cerebro y tentorio. El hematoma extradural se localiza en forma característica en la región temporoparietal, siendo unilateral. El 95% son supratentoriales. Los hematomas extradurales de la fosa posterior son raros, y presentan una elevada mortalidad.

El hematoma extradural agudo se observa en la TAC sin contraste como una colección extraaxial hiperdensa lenticular o biconvexa, adyacente a una fractura. Áreas de baja atenuación dentro del hematoma representan la mezcla de sangre no coagulada y suero separado del coágulo, y son sugestivas de sangrado activo arterial.

Los hematomas extradurales grandes con significativo efecto de masa pueden desplazar y comprimir al cerebro adyacente, produciendo hernia cerebral y muerte. Estos casos constituyen una emergencia neuroquirúrgica que exige una pronta evacuación. Los hematomas pequeños pueden ser asintomáticos, pero pueden continuar sangrando y constituirse en una emergencia. Esta conducta se ha descrito en el 10 al 65% de los pacientes, habitualmente dentro de las primeras 48 horas que siguen a la injuria. En estos casos, el examen neurológico y la repetición de la TAC permiten detectar el crecimiento del hematoma.

Hemorragia subaracnoidea

La hemorragia subaracnoidea se produce en alrededor del 11% de los pacientes con TEC. Es el resultado de la lesión de pequeños vasos corticales en la pía o aracnoidea, que cruzan el espacio subaracnoideo. Los muy jóvenes y los ancianos son especialmente vulnerables, debido a la presencia de un espacio subaracnoideo más amplio. En ocasiones se produce adyacente a una contusión.

La TAC demuestra la sangre con alta atenuación dentro de las cisternas basales y en el espacio subaracnoideo de la cisura de Silvio, la cisterna cerebelar superior y en los surcos sobre la convexidad cerebral (Fig. 61/15). La falta de visualización de la cisterna interpeduncular puede ser un signo de que una pequeña cantidad de sangre isodensa está presente.

La hidrocefalia es la complicación más común luego de la hemorragia subaracnoidea. La hidrocefalia obstructiva aguda puede desarrollarse dentro de la primera semana debido

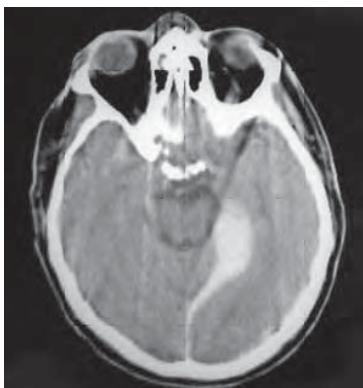


Fig. 61/15. TAC de cráneo. Hemorragia subaracnoidea atípica en paciente con traumatismo encefalocraneano.

a una endodimitis o a la obstrucción por la sangre intraventricular del acueducto de Silvio o del cuarto ventrículo. En los primeros días se puede desarrollar una hidrocefalia comunicante si los villi aracnoideos son bloqueados por los elementos formes de la sangre.

TECNICAS DE MONITORAJE

Monitoraje de la presión intracraneana. El monitoraje continuo de la presión endocraneana agrega precisión al manejo del TEC severo, constituyendo una de las variables que necesariamente se deben controlar.

Las indicaciones para el monitoraje de la PIC luego del trauma encefálico incluyen: coma con evidencias de edema cerebral en la TAC (ausencia de visualización del tercer ventrículo y de las cisternas basales); coma con una respuesta motora anormal; luego de la evacuación de un hematoma intracraneal en un paciente comatoso; y en pacientes con trauma combinado craneal y extracraneal que requieren asistencia respiratoria mecánica.

Múltiples estudios demuestran una alta prevalencia de hipertensión endocraneana en los pacientes con traumatismo severo. En 1981, Miller y col. encontraron hipertensión endocraneana en el 53% de un grupo de 215 pacientes. Marmorou y col., en el US Trauma Coma Data Bank, sobre 654 pacientes hallaron que el 72% presentaban un valor de PIC superior a 20 mm mientras estaban en terapia intensiva. En Edimburgo, el MRC Head Injury Secondary Insult Study comprobó en el primer grupo de 100 pacientes, una incidencia de hipertensión endocraneana y de reducción de la presión de perfusión cerebral por más de cinco minutos en el 85% de los casos.

Monitoraje de la saturación de oxígeno en el golfo de la yugular (SjvO₂). La experiencia reciente con el monitoraje continuo de la SjvO₂ sugiere que esta tecnología puede permitir la identificación precoz de la isquemia cerebral global en los pacientes con TEC severo. En un estudio de Gopinath y col., se comprobó que la ocurrencia de desaturación venosa se asociaba con un mal pronóstico neurológico, y que el monitoraje de la SjvO₂ puede permitir la identificación precoz y por tanto el tratamiento de varios tipos de injuria cerebral secundaria.

Schoon y col. comprobaron que los pacientes con una SjvO₂ anormal (>75% o <55%) presentan una mayor ocurrencia de hipertensión intracraneana y un peor pronóstico que aquellos con valores normales. Los eventos asociados con una disminuida SjvO₂ incluyen hiperventilación, hipovolemia y anemia. Por su parte, los valores elevados de SjvO₂ no indicarían hiperemia, sino un fallo en la utilización de oxígeno asociado con hiperglicemias.

Ultrasonografía Doppler transcraneal. La ultrasonografía Doppler transcraneal (UDT) provee una medida no invasiva de la velocidad de flujo sanguíneo en las arterias a nivel de la base del cerebro. Debido a que la velocidad del flujo sanguíneo, entre otras variables, depende de la resistencia en los vasos periféricos, la UDT facilita la evaluación de la situación hemodinámica cerebral cuando se producen cambios en la PIC. Las mayores ventajas del método son su repetitividad y su carácter no invasivo. Los resultados de una serie de estudios preliminares demuestran una relación característica y constante entre el aumento de la PIC y el tipo de ondas demostradas por UDT; habiéndose reconocido patrones típicos para definir situaciones de flujo, tales como el vasoespasmo o el aumento crítico de la PIC.

El objetivo del monitoraje en terapia intensiva no es solamente detectar los episodios de hipertensión endocraneana, sino también identificar el mecanismo causal a los fines de establecer el tratamiento apropiado de manera efectiva y en el momento preciso. El estudio combinado de la curva de presión endocraneana, del flujo sanguíneo cerebral con EcoDoppler y de la SjvO₂ permite diferenciar las causas vasculares de otras causas (edema, procesos expansivos) generadoras de hipertensión, y aplicar los tratamientos específicos.

LESIONES VASCULARES CEREBRALES

Aunque las lesiones traumáticas de la arteria carótida secundarias a un trauma cerrado se han descrito en forma esporádica, en los últimos años se ha evidenciado que son más comunes de lo esperado. Lo mismo se puede decir para las lesiones de la arteria vertebral. En las series recientes de lesiones de la arteria carótida, la incidencia ha variado del 0,08 al 0,86%. Las lesiones vertebrales, por su parte, alcanzaron al 0,4% en la serie de Miller y col., y otros autores informan una incidencia de hasta el 0,53%.

Una evaluación agresiva en búsqueda de lesiones vasculares puede aumentar el diagnóstico, pero la identificación de pacientes antes del desarrollo de síntomas neurológicos continúa siendo un problema. Los pacientes que se presentan con síntomas neurológicos pueden manifestarlos horas o días después del accidente. Los pacientes que se presentan con síndrome de Horner, fracturas de la base que pasan por el *foramen lacerum*, y hematomas o abrasiones significativas a nivel cervical deben plantear la sospecha de lesión vascular y la eventual realización de una arteriografía. La arteriografía también está recomendada en pacientes con injuria penetrante del cerebro, cuando se sospecha una lesión vascular.

Otros mecanismos en los cuales se ha sugerido la realización de una arteriografía son aquellos en los cuales existe una hiperextensión/hiperflexión del cuello, trauma directo cervical o estrangulación, injuria axonal difusa o fracturas faciales tipo Le Fort II o III. Se debe destacar, sin embargo, que más del 30% de los pacientes sólo son diagnosticados luego del desarrollo de signos de isquemia en los territorios vasculares afectados. La manifestación más frecuente es la hemiplejía o hemiparesia no explicable por el traumatismo craneano.

A diferencia de la lesión de la arteria carótida, la lesión vertebral habitualmente se asocia con una patente particular de injuria. En el estudio de Miller, más del 60% de los pacientes con lesión vertebral fueron diagnosticados por el tipo de injuria, incluyendo fractura de la columna cervical, hematoma cervical, o fractura cervical severa, mientras que sólo el 12% presentaron signos de isquemia de la circulación posterior. La mayoría de los pacientes con lesión vascular vertebral fueron diagnosticados debido a que por el tipo de lesión, una fractura

cervical que involucraba el *foramen transversarium*, se realizó una arteriografía de los vasos del cuello.

La evaluación y el diagnóstico antes de que se desarrollen síntomas de isquemia es muy importante debido a que en ambos tipos de lesiones, el tratamiento parece prevenir el episodio isquémico. El método preferido de evaluación es la angiografía de cuatro vasos, pero métodos menos invasivos, tales como la angiografía-TAC o la MRA, si son validados, podrían mejorar el diagnóstico. Rogers y col. han demostrado que el empleo de una angiografía durante la tomografía inicial para evaluar por probables lesiones vasculares aumenta la incidencia del diagnóstico y permite una detección más precoz de las lesiones que la arteriografía.

Para el caso particular de las lesiones carotídeas, se ha desarrollado una escala de gradación, en base a la apariencia arteriográfica de las mismas. Las injurias de Grado I se definen por la apariencia arteriográfica de irregularidades de la pared vascular o la disección con menos del 25% de estenosis luminal. Las lesiones de Grado II incluyen aquellas en las cuales se visualiza un trombo intraluminal o un flap intimal, o la presencia de disección o hematoma intramural con un estrechamiento de la luz superior al 25%. La presencia de pseudoaneurisma define el Grado III de lesión, y las oclusiones vasculares el grado IV. Finalmente, la evidencia de una transección completa del vaso con extravasación de material de contraste corresponde a las injurias de Grado V. Biffi y col. han insistido en la necesidad de la repetición de la arteriografía en pacientes con lesiones de grado I y II, debido a que estos pacientes pueden requerir un cambio en el manejo en función de la evolución de las lesiones.

Las lesiones vasculares cerebrales tienen una elevada morbimortalidad. En estudios recientes, se ha establecido que la mortalidad y morbilidad para la lesión vascular carotídea alcanza al 23 y 48%, respectivamente. Se admite que los diversos grados de lesión tienen distintas implicancias en términos de respuesta a la terapéutica y evolución neurológica.

El tratamiento parece prevenir el accidente cerebrovascular, ya que sólo el 6% de los pacientes con lesión carotídea y ninguno con lesión vertebral en la serie de Miller, tratados con heparina antes del inicio de la isquemia evolucionó al infarto, mientras que más del 50% de los pacientes no tratados presentaron un accidente cerebrovascular asociado. También se comprobó una baja incidencia de síntomas y signos en pacientes tratados preventivamente con aspirina.

MANIFESTACIONES SISTÉMICAS DEL NEUROTRAUMA

Se han descrito múltiples manifestaciones sistémicas del TEC, incluyendo anomalías pulmonares, cambios cardiovasculares, modificaciones hidroelectrolíticas, y alteraciones de la coagulación y de la función gastrointestinal. Estos desordenes adicionales pueden exacerbar la injuria neurológica y contribuir a la morbilidad y mortalidad del neurotrauma. La mortalidad es significativamente mayor en pacientes con injuria cerebral asociada con al menos un fallo orgánico extra-neurológico que en pacientes con injuria cerebral aislada (65% vs 17%).

Zygun y col., analizando una serie de 209 pacientes consecutivos con TEC severo, comprobaron que el 89% desarrollaron al menos una disfunción orgánica no neurológica. La falla respiratoria fue la más frecuente, afectando al 23% de los pacientes, mientras que la falla cardiovascular se produjo en el 18%. Se encontró una asociación significativa entre el grado de disfunción no neurológica y la evolución,

tanto en lo que respecta a la mortalidad hospitalaria como a la evolución neurológica, que parecen ser independientes de la severidad de la injuria primaria y de la edad del paciente. Estos resultados generan la hipótesis que la prevención de la disfunción no neurológica podría resultar en un mejor pronóstico. El conocimiento de los mecanismos de la falla orgánica no neurológica en el TEC severo es crucial para responder a esta suposición.

Las causas de la disfunción no neurológica pueden agruparse en complicaciones de la terapéutica y causas neurogénicas. Las terapéuticas dirigidas a la protección cerebral, tales como el empleo de barbitúricos o de hipotermia, pueden aumentar la disfunción orgánica no neurológica a través del aumento de la incidencia de infecciones. Otra causa potencial de daño extra-neurológico es el empleo de terapéuticas destinadas a mantener una presión de perfusión cerebral (PPC) elevada. En efecto, Robertson y col. constataron un aumento de cinco veces en la producción de SDRA en el grupo de pacientes mantenidos con un nivel alto de PPC (70 vs 50 mm Hg.).

Las causas neurogénicas de disfunción extra-neurológica en pacientes con TEC severo incluyen la disfunción miocárdica neurogénica y el edema pulmonar neurogénico. La causa principal de estas anomalías cardiopulmonares es la liberación de catecolaminas. Recientemente se ha descrito otra causa potencial de fallo extra-neurológico, relacionado con la disregulación de los mecanismos inflamatorios a través de una acción mediada neurológicamente. En pacientes con TEC se han descrito niveles elevados de citoquinas en el LCR, las cuales podrían pasar a la circulación y desencadenar una respuesta inflamatoria sistémica, contribuyendo a la disfunción de órganos no neurológicos.

Hipertermia

Los pacientes con TEC presentan con frecuencia un aumento de la temperatura corporal. En la serie de Stocchetti y col., que define la pirexia como una temperatura central mayor de 38,4°C, la frecuencia fue del 73%. Albrecht y col., por su parte, informan una incidencia del 68%, y Jones y col., del 85%. Se ha comprobado que luego del TEC, la temperatura cerebral excede la temperatura central, con una diferencia variable entre 0,3 y 1,6°C. La diferencia aumenta significativamente a medida que la temperatura central se eleva.

La hipertermia exacerba el daño isquémico neuronal y la disfunción fisiológica luego de la injuria cerebral traumática. La hipertermia afecta al cerebro traumatizado de varias maneras: aumento de la liberación de glutamato, aumento de la producción de radicales libres de oxígeno, aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica agravando el edema, y aumento de la degradación proteica. El aumento de la temperatura intracerebral aumenta el CMRO₂ y la producción local de CO₂, lo que se asocia con vasodilatación, aumento del flujo sanguíneo cerebral y aumento de la presión intracraneana. En modelos animales, la hipotermia parece abolir esta cascada de eventos. Se ha propuesto que la hipotermia moderada (33°C) podría reducir el daño cerebral secundario, controlar los aumentos de la PIC y mejorar la evolución, pero en distintos estudios se han obtenido resultados discordantes.

La ocurrencia y duración de la hipertermia se asocia con la severidad de la injuria cerebral, indicada por el valor de la escala de Glasgow. La hipertermia es infrecuente en pacientes con función neurológica preservada, pero es muy frecuente en pacientes en coma. Se ha demostrado una clara asociación entre la severidad de la injuria inicial y el subsiguiente desarrollo de pirexia, pero no ha sido posible

establecer en que medida la hipertermia contribuye al mayor deterioro neurológico.

Las causas productoras de hipertermia en el TEC son variables. En los primeros días, es probable que el aumento de la temperatura se relacione con la respuesta inflamatoria sistémica desencadenada por el trauma. Geffroy y col. comprobaron que la presencia de leucocitosis al ingreso del paciente se asocia con aparición de hipertermia en las primeras 72 horas de la evolución. En el curso evolutivo, la hipertermia puede asociarse con infecciones, de las cuales la más frecuente es la pulmonar. En estos casos, el síndrome febril habitualmente es más prolongado en el tiempo.

Efectos pulmonares

La hipoxemia arterial es habitual en los pacientes con TEC. Más del 65% de los pacientes que respiran espontáneamente luego de un trauma encefálico están hipoxémicos, aunque no aparezcan con dificultad respiratoria. La hipoxemia que sigue al trauma cerebral se asocia con un mal pronóstico neurológico, por lo que es importante un pronto reconocimiento de la misma, la determinación de su causa, y el adecuado tratamiento. Se han identificado cuatro causas principales de complicaciones pulmonares en los pacientes con TEC: a) edema pulmonar neurogénico, b) anormalidades de la relación ventilación/perfusión, c) alteraciones de la patente respiratoria, y d) anormalidades estructurales del parénquima pulmonar.

Edema pulmonar neurogénico. El EPN, descrito en el año 1908, se produce luego del TEC, la hemorragia subaracnoidea, el *status epilepticus* y la hemorragia intracerebral. El mismo puede desarrollarse dentro de segundos del insulto neurológico, pero en ocasiones aparece hasta 14 días después de la injuria. El análisis del fluido de edema indica que pueden estar presentes tanto elementos de edema hidrostático como de edema lesional. Esto se debe al hecho que la intensa constricción pulmonar inicialmente aumenta la presión capilar pulmonar, produciendo un edema hidrostático, pero también se lesiona la membrana basal, resultando finalmente en un edema por aumento de la permeabilidad. La causa de esto es una liberación masiva de catecolaminas.

El edema agudo de pulmón neurogénico aparece en general en forma inmediata al trauma, haciéndose clínicamente evidente dos a 12 horas después de la injuria, siendo de corta duración. Si el paciente sobrevive, se resuelve en horas o días. Episodios de duración más larga representan SDR, embolismo grasoso, u otra causa de deterioro respiratorio. Los hallazgos clínicos son disnea, taquipnea, hipoxemia, e imágenes exudativas bilaterales en la radiografía de tórax (Fig. 61/16).

Alteración de la relación ventilación/perfusión. Varios autores han observado que pacientes con injuria pulmonar con hipoxemia moderada a severa no presentan anormalidades radiográficas evidentes. Se ha postulado que el fallo respiratorio se puede producir sin la presencia de edema intersticial o alveolar, dependiendo exclusivamente de una alteración de la relación ventilación/perfusión. En estos pacientes se han postulado tres mecanismos como causales de alteración del V/Q, a saber:

1. Redistribución de la perfusión regional, que estaría parcialmente mediada por el hipotálamo.
2. Microembolismo pulmonar, que puede producir un aumento de la ventilación del espacio muerto.
3. Depleción del surfactante pulmonar debido a una excesiva estimulación simpática e hiperventilación.

Alteraciones de la patente respiratoria. Dentro de las causas neurogénicas de deterioro respiratorio se citan las



Fig. 61/16. Edema agudo de pulmón neurogénico en paciente con traumatismo de cráneo.

alteraciones de la patente respiratoria, bajo la forma de variaciones en la frecuencia y en la profundidad de la respiración espontánea, la aparición de ritmos irregulares, respiración de Cheyne-Stokes y taquipnea; la reducción de la capacidad residual funcional; y la aparición del edema agudo de pulmón de causa neurogénica.

Atkinson y col., en una serie de experiencias en animales, evaluaron la respuesta respiratoria ante el TEC inducido. La producción de un trauma moderado a severo se asocia con una respuesta respiratoria marcadamente anormal que probablemente contribuya significativamente al daño cerebral hipóxico o isquémico secundario. A medida que la magnitud del trauma aumenta, se incrementa el grado de disfunción respiratoria y de apnea. La causa de estas alteraciones es un estímulo respiratorio bulbar disfuncionante o ausente. Si la apnea se prolonga, se puede producir la muerte. La recuperación con una patente respiratoria desorganizada, si bien puede prolongar la vida, se asocia con una alta incidencia de daño cerebral secundario.

Anormalidades estructurales del pulmón. Las causas principales de insuficiencia respiratoria en los pacientes con injuria pulmonar son las anormalidades estructurales del pulmón. Se han identificado distintas alteraciones, siendo las principales los procesos infecciosos, el síndrome de injuria pulmonar aguda (ALI) y las lesiones traumáticas directas.

La complicación pulmonar más frecuente en el TEC es la neumonía. Su incidencia se estima entre 30 y 50% de los pacientes con TEC, siendo severa en el 20 al 25% de los mismos. La alteración de la conciencia es un factor independiente de riesgo para neumonía asociada a ventilador (NAV) en la mayoría de los estudios. La NAV puede ser clasificada en forma arbitraria en neumonía precoz, si ocurre dentro de los primeros cuatro días de la admisión a UTI, y tardía si ocurre después. La neumonía precoz representa aproximadamente el 50% de todos los casos de NAV durante la estadía en terapia intensiva. Los microorganismos pueden ser clasificados en potencialmente patógenos y no patógenos. Los agentes causales más frecuentes de la neumonía precoz son el *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. En cambio, los agentes productores de la neumonía tardía son Enterobacteriaceae, *Acinetobacter* sp y *Pseudomonas aeruginosa*.

El síndrome de injuria pulmonar aguda (ALI) es una complicación conocida del TEC. Los resultados del estudio de Holland y col. indican que el 31% de los pacientes con

TEC severo desarrollan ALI. Las causas de ALI en pacientes con TEC aislado severo son multifactoriales. Los pacientes pueden ingresar al hospital con hipoxemia e infiltrados pulmonares bilaterales consistentes con el diagnóstico de edema pulmonar neurogénico. Otros pacientes reúnen los criterios de ALI luego de 48 a 72 horas, habiéndose postulado que ello constituye la expresión de una respuesta inflamatoria sistémica exacerbada secundaria al trauma. En los pacientes que desarrollan ALI más tardíamente, la causa de la insuficiencia respiratoria puede estar relacionada con el desarrollo de una neumonía nosocomial o ser consecuencia de la sobrecarga hemodinámica impuesta por el tratamiento destinado a mantener una presión de perfusión cerebral elevada.

Se ha comprobado que los pacientes que desarrollan ALI tienen una mortalidad significativamente mayor que aquellos que no lo hacen. En adición, la evolución neurológica es más desfavorable en pacientes con ALI, a pesar de no existir diferencias en la severidad del trauma encefálico al ingreso. Ello sugiere que el ALI es un factor independiente crítico que influencia la morbilidad y la mortalidad en pacientes con TEC.

Las lesiones traumáticas agudas del tórax pueden contribuir a deteriorar la función pulmonar, ya sea a través de las lesiones de la pared torácica, neumotórax, hemotórax, contusión pulmonar, disrupción traqueobronquial o hernia diafragmática. Las lesiones pulmonares secundarias incluyen la aspiración de contenido gástrico, atelectasias, síndrome de embolismo graso asociado con fracturas de huesos largos, edema pulmonar cardiogénico y SDRA.

Efectos cardiovasculares

La respuesta hemodinámica más común en el TEC es el desarrollo de un estado hiperdinámico. El score de la Escala de coma de Glasgow y el nivel de catecolaminas séricas están inversamente relacionados, es decir, que los niveles de catecolaminas séricas son más elevados en los pacientes más severamente agredidos. La respuesta hiperdinámica se caracteriza por la presencia de hipertensión arterial, arritmias cardíacas, y cambios electrocardiográficos inespecíficos que son indicativos de isquemia miocárdica.

La hipertensión arterial es común luego del trauma encefálico. En el 25% de los pacientes con TEC aislado existe hipertensión arterial. La causa de este aumento es un incremento del volumen minuto cardíaco más que un aumento de la resistencia vascular sistémica. La elevación severa de la presión arterial puede también ser consecuencia del aumento de la PIC, compresión del tronco encefálico, o isquemia bulbar. Estas condiciones disminuyen la presión de perfusión cerebral y activan los centros vasomotores. Sin embargo, se debe tener presente que la magnitud del aumento de la presión arterial no se correlaciona con el valor de la PIC, ni del score de Glasgow, ni con los hallazgos tomográficos. La hipertensión se asocia con mal pronóstico neurológico luego del trauma encefálico, por lo que debe tratarse adecuadamente.

El TEC por sí mismo no produce hipotensión arterial. En los niños pequeños, la pérdida de sangre de una laceración cutánea, o un hematoma intracraneano puede producir hipotensión; sin embargo, en los adultos, la lesión cerebral aislada habitualmente no se asocia con hipotensión, y la pérdida de sangre es usualmente insuficiente como para causar esta respuesta. Si el paciente está hipotenso, se deben investigar otras fuentes de pérdida sanguínea (pélvica, torácica, abdominal, huesos largos) o causas de disminución del volumen minuto cardíaco (neumotórax, hemopericardio). Cuando una masa

intracraneal aguda es descomprimida y la PIC disminuye bruscamente a lo normal, se puede constatar un episodio de hipotensión. En estos casos puede ser necesario aportar grandes cantidades de fluidos intravenosos y vasopresores para mantener la presión arterial.

Chesnut y col. han descrito recientemente un grupo particular de pacientes con TEC que se presentan hipotensos al ingreso y que no tienen causas extracraneanas de hipotensión. En estos pacientes, se encontraron como elementos característicos una lesión difusa en la TAC, y el empleo precoz de manitol o fursemina. En estos pacientes, la mortalidad alcanzó al 43%.

Las arritmias cardíacas son comunes luego del trauma encefálico severo. Se han descrito bradicardia, taquicardia, ritmos nodales, arritmia sinusal, fibrilación auricular, extrasístolia ventricular, bloqueo cardíaco y taquicardia ventricular. Estas arritmias están mediadas por cambios en la actividad simpática y vagal. La bradicardia clásicamente se ha descrito como parte de la respuesta de Cushing al aumento de la PIC. La respuesta más común en los pacientes con TEC severo es la taquicardia. Aunque las arritmias ventriculares son raras, las mismas son serias porque pueden poner en riesgo la vida.

Los cambios electrocardiográficos son comunes en los pacientes con trauma encefálico. Los hallazgos más comunes son ondas P picudas y prolongación del intervalo QT. Todos los pacientes con lesión severa tienen un aumento de la prevalencia de depresión del segmento ST, ondas T invertidas, y grandes ondas U. Estas alteraciones simulan las que se observan en la isquemia miocárdica. Las anomalías electrocardiográficas que se asocian con aumentos de la CPK-MB, se han atribuido al desarrollo de áreas locales de necrosis miocárdica en los pacientes con TEC severo.

Trastornos hidroelectrolíticos

Hipokalemia. Los pacientes con TEC pueden presentar hipokalemia en respuesta al estrés y al trauma. La estimulación beta adrenérgica causa una disminución del potasio sérico por pasaje del catión al interior de las células. Lo mismo ocurre cuando se produce una alcalosis metabólica o respiratoria. La disminución del potasio sérico asociada con la hiperventilación aguda y el estrés no necesita ser tratada, debido a que el potasio total no se modifica. Sin embargo, si se asocian diuréticos, se puede producir un déficit verdadero de potasio y el mismo debe ser corregido.

Hiponatremia e hipernatremia. La hiponatremia puede estar presente en pacientes con TEC. La hiponatremia puede estar asociada con tres categorías de trastornos del volumen extracelular: 1) disminución (ej.: empleo de diuréticos, insuficiencia suprarrenal, natriuresis); 2) expansión (ej.: insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca); y 3) normal (ej.: síndrome de secreción inapropiada de hormona anti-diurética -SIADH-). Los trastornos más comunes descritos en los pacientes neurológicos son el SIADH y el Síndrome de pérdida de sal.

La diabetes insípida, con la hipernatremia asociada, se produce en aproximadamente el 1% de los pacientes con TEC. Los pacientes con fracturas de la base del cráneo o trauma grave comprometiendo el hipotálamo, tallo hipofisario o neurohipófisis se encuentran en riesgo aumentado de presentar esta enfermedad. La diabetes insípida debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de la poliuria en cualquier paciente con trauma craneano. Los diagnósticos diferenciales incluyen: excesiva administración de fluidos, administración de agentes osmóticos (glucosa, manitol),

empleo de diuréticos, y diabetes nefrogénica.

Hiperglucemia. La hiperglucemia con frecuencia acompaña al trauma craneano. El aumento de los niveles de glucosa puede producirse en respuesta a los aumentos en las catecolaminas y el cortisol plasmático. La liberación de insulina está disminuida. La hiperglucemia puede reflejar la extensión y severidad de la injuria neurológica inicial. La presencia de hiperglucemia también se correlaciona con la evolución neurológica. En los pacientes con trauma grave, con escore de Glasgow <8, un nivel de glucosa sérica por encima de 200 mg/dl se asocia con un mal pronóstico neurológico. Se admite que existe una relación causal entre la hiperglucemia y el mal pronóstico.

Crisis disautonómicas

Hasta un 10% de los pacientes con trauma encefalocraneano presentan síntomas autolimitados que simulan un desorden intermitente del sistema nervioso autónomo. Durante los días inmediatos al trauma, aparecen episodios transitorios de hipertensión, taquicardia, taquipnea, hiperhidrosis, dilatación pupilar, reducción del nivel de conciencia, rigidez muscular y postura en extensión. Su duración es variable, entre 30 minutos y varias horas, y no parecen asociarse con procesos infecciosos ni estímulos externos.

Estas crisis se han atribuido a episodios de hipertensión intracraneana debido a que los síntomas mejoran luego de la remoción de LCR. Otros piensan que la postura en decerebración que acompaña a estas crisis corresponde a un compromiso cortico-subcortical con la liberación de áreas diencefálicas. Los síntomas también se han atribuido a una descarga simpática, comprobándose la existencia de un aumento significativo de los niveles de catecolaminas en plasma. Fernández Ortega y col. han comprobado que los pacientes con crisis disautonómicas tienen tendencia a presentar lesiones focales intraparenquimatosas en la tomografía de cráneo.

Los pacientes con crisis disautonómicas presentan un peor pronóstico, requiriendo una estadía más prolongada en terapia intensiva y un largo periodo de asistencia respiratoria mecánica. El mayor número de complicaciones infecciosas en estos casos se ha atribuido a la mayor estadía en UTI. Los pacientes con crisis disautonómicas presentan un escore de Glasgow más bajo en el momento del alta de UTI en relación a los pacientes sin crisis.

Otras afectaciones sistémicas

Prácticamente cualquier órgano de la economía puede ser afectado en el trauma encefalocraneano, tal como se indica en la Tabla 61/4.

Recientemente, Agha y col. han destacado la elevada incidencia de hipopituitarismo luego del trauma encefálico, confirmando una elevada prevalencia de anormalidades no diagnosticadas en la actividad hormonal de la anterohipófisis. El hecho es importante por cuanto el hipopituitarismo es una

causa tratable de morbilidad luego del trauma craneano.

PRONÓSTICO

Al analizar el pronóstico de los traumatismos de cráneo se deben tener en cuenta dos interrogantes principales: cual es la mejor manera de establecer una predicción pronóstica al ingreso y si puede ser modificado el pronóstico mediante las intervenciones terapéuticas.

La evaluación inicial de los pacientes con TEC severo se basa en el examen clínico y en la tomografía de cráneo. En general, es escasa la posibilidad de predecir la evolución en el día de admisión basado en la información inicial. La calidad de la predicción es elevada para los pacientes que van a tener una buena recuperación o que se van a morir, pero baja para el gran grupo de pacientes con evolución intermedia. El problema crítico consiste en identificar precozmente a aquellos pacientes que van a presentar complicaciones graves o que van a persistir en estado vegetativo persistente a pesar de una presentación inicial aparentemente no muy grave. La predicción evolutiva se hace más exacta, sin embargo, a partir del tercer día.

Un grupo importante de pacientes con TEC severo son aquellos denominados que "hablan y mueren", o que "hablan y se deterioran" (*talk and die, talk and deteriorate*). El National Traumatic Coma Data Bank ha reportado que el 12% de estos pacientes pueden presentar deterioro neurológico. Es importante estudiar este grupo de pacientes debido a que la capacidad de verbalizar sugiere la preservación de las funciones corticales elevadas, haciendo que los mismos sean potencialmente rescatables. Davis y col. estudiando un gran registro de trauma, comprobaron que existen dos grupos bien diferenciados de pacientes "*who talk and die*". El primero incluye pacientes con injurias significativas que mueren tempranamente luego del trauma inicial; son jóvenes y presentan síntomas y signos de shock, reflejados por una presión arterial baja y un elevado déficit de bases. En ellos se hace evidente el efecto devastador de la hipotensión en el cerebro lesionado. El segundo grupo muere tardíamente durante el curso hospitalario; son pacientes mayores y es menos probable que se presenten en shock. Sus lesiones son menos severas y el embolismo pulmonar es una causa importante de muerte. El empleo de anticoagulantes parece ser un contribuyente importante tanto en los que mueren precoz como tardíamente.

Overgaard y col. han demostrado que la evaluación clínica inicial focalizada en el nivel de conciencia, respuesta motora y reflejos pupilares es muy confiable para establecer un pronóstico. Jennett y Teasdale introdujeron la escala de coma de Glasgow, en parte para facilitar el pronóstico sobre la base del examen físico inicial, y su propuesta ha sido convalidada por diversos estudios, aunque recientemente ha sido puesto en duda su valor predictivo en la evolución. Otros aspectos clínicos, tales como la rigidez de decerebración, son también indicadores significativos de evolución.

El tipo de lesión inicial tiene importancia en la evolución final. Pacientes con grados equivalentes de severidad, basados en la escala de coma de Glasgow, pueden tener una evolución marcadamente diferente, dependiendo de la lesión principal. En el estudio de Genarelli, pacientes con una escala de coma de Glasgow entre 3 y 5 tuvieron diferencias marcadas en la mortalidad (30 a 74%) y en el porcentaje de buena recuperación (6 a 52%), dependiendo del tipo de lesión neurológica presente. Algunos procesos expansivos intracraneales, tales como el hematoma subdural agudo y los hematomas intracerebrales, tienen peor pronóstico que

Tabla 61/4. Disfunciones orgánicas en el trauma encefalocraneano.

Disfunción pituitaria: Síndrome de Shehan
Respuesta metabólica al trauma
Manifestaciones musculoesqueléticas: lesiones traumáticas de la columna, hiperkalemia inducida por succinilcolina
Manifestaciones hematológicas: CID, coagulopatía de consumo
Gastrointestinales: paresia gástrica, lesión abdominal asociada, gastritis aguda, úlcera gastroduodenal

la lesión difusa o el hematoma extradural. En la serie de Schrieber y col., el único hallazgo tomográfico que se asoció en forma independiente con la mortalidad fue una desviación de la línea media de 5 mm o más.

La edad es el factor más importante dependiente del paciente que afecta la evolución, influenciando no sólo la mortalidad sino también el grado de recuperación. Existe una muy baja mortalidad en la población pediátrica en relación con el grupo de adultos, en particular cuando se excluyen en ambos grupos los pacientes con hipotensión severa al ingreso o con hematomas subdurales. Con grados equivalentes de lesión, los ancianos tienen una mayor mortalidad, con un aumento brusco en esta diferencia luego de los 70 años. Livingston y col. comprobaron que las diferencias en la evolución se hacen evidentes aun en pacientes entre los 45 y los 59 años. Este pronóstico desfavorable ocurre a pesar que los pacientes mayores presenten un TEC menos severo en el momento de la admisión.

Los ancianos con tratamiento anticoagulante deben ser controlados en forma estrecha debido a que algunos de ellos pueden deteriorarse en las horas que siguen al traumatismo a pesar de un examen neurológico inicial normal. Los pacientes con tratamiento anticoagulante parecen tener un riesgo de cuatro a cinco mayor de morir veces cuando sufren un traumatismo de cráneo que los pacientes no anticoagulados.

En un análisis retrospectivo de los datos de un ensayo internacional con mesilato tirilazado en el traumatismo de cráneo, las mujeres de menos de 50 años presentaron una frecuencia significativamente mayor de edema cerebral que los pacientes varones. La razón de esto es desconocida, pero se especula que existiría un factor hormonal que justificaría este interesante fenómeno.

La clasificación de Marshall de categorías de lesión cerebral por TAC (Tabla 61/3) ha sido aceptada con propósitos descriptivos, pero también como predictor mayor de la evolución en el TEC. Varios estudios han confirmado el valor predictivo de esta clasificación, y las guías internacionales de pronóstico incluyen la clasificación tomográfica como un predictor evolutivo mayor. Maas y col., si bien confirmaron este valor predictivo en una gran serie de pacientes, comprobaron que se puede obtener una mejor discriminación si se utilizan algunos otros hallazgos de la tomografía. En tal sentido, la adición de la presencia de hemorragia intraventricular y subaracnoidea traumática, y una mejor diferenciación de las lesiones expansivas, permite acrecentar el valor predictivo de la clasificación de Marshall.

El hecho que la evaluación clínica inicial sea predictiva de la evolución después del TEC en algunos grupos particulares de pacientes sugiere que la morbilidad y la mortalidad no pueden ser influidas significativamente por la terapéutica. En el momento actual, sin embargo, este concepto ya no puede ser sostenido. Chesnut y col. comprobaron que los episodios

de hipotensión, inmediatos al trauma o en el curso de la evolución, constituyen el factor más importante en la predicción de la mortalidad y las secuelas en el TEC. En efecto, en el estudio del Trauma Coma Data Bank, comprobaron que los episodios de hipotensión inicial ocurrieron en el 34,6% de los pacientes, y se asociaron con una duplicación de la mortalidad (55% vs 27%). Si el paciente estaba en shock al ingreso a la unidad, la mortalidad alcanzaba al 65%. Por otra parte, en el 32% de los pacientes se constataron episodios tardíos de hipotensión, y en aquéllos en los cuales se presentó hipotensión sólo en la Unidad de Terapia Intensiva, la mortalidad o la incapacidad severa alcanzó al 66% contra el 17% en los pacientes que nunca tuvieron un episodio de hipotensión. En el grupo de pacientes evaluados por Schrieber y col., la presencia de una presión arterial sistólica de 90 mm Hg o menos en el departamento de emergencia fue el factor de riesgo aislado más altamente asociado con la mortalidad. En la serie de Henzler y col., la presencia de una presión arterial media por debajo de 80 mm Hg en las primeras cuatro horas ulteriores al arribo al hospital se asoció con la mortalidad y con una mayor incidencia de injuria cerebral secundaria. El evitar estos episodios hipotensivos, constituye, sin dudas, el objetivo principal del tratamiento de los pacientes con TEC si se pretende modificar la morbimortalidad. Por otra parte, en 161 pacientes con hipoxia aislada, el 50% tuvieron una recuperación buena a moderada, y el 28% murieron. La presencia de hipotensión asociada con hipoxemia elevaba la mortalidad al 57%. Manley y col., por su parte, si bien encontraron una asociación directa entre hipotensión al ingreso y mortalidad, no la encontraron en el caso de existencia de hipoxia aislada.

El tratamiento del TEC en una Unidad Neuroquirúrgica con control permanente por personal especializado, incluyendo manejo ventilatorio y hemodinámico avanzado, control de la PIC y cirugía a demanda, permite reducir la mortalidad hasta en un 30%. La mejoría se logra a expensas de los pacientes que tienen buena recuperación y moderada incapacidad, no modificándose los resultados en los grupos que van a persistir con incapacidad severa o en estado vegetativo.

En la Tabla 61/5 se indican las frecuencias de evoluciones en grandes series recientemente evaluadas de pacientes con TEC.

En un estudio sobre 434 pacientes que persistieron en estado vegetativo después de un mes de un TEC severo, se comprobó que el pronóstico de recuperación era desfavorable (*The MultiSociety Task Force on PVS*). La evolución a un año fue la siguiente: el 33% habían muerto, el 15% estaban en estado vegetativo persistente, el 28% presentaban incapacidad severa, el 17% presentaban incapacidad moderada, y sólo el 7% presentaban una recuperación satisfactoria. Para el grupo total, la posibilidad de iniciar una recuperación

Tabla 61/5. Evolución en grandes series de pacientes con trauma craneoencefálico grave.

Estudio	1 (a los 6 meses)	2 (al alta)	3 (a los 6 meses)	4 (a los 6 meses)
Muerte/estado vegetativo	53%	47%	43%	27%
Severa incapacidad	9%	28%	16%	13%
Moderada incapacidad/Buena recuperación	38%	25%	41%	60%
Total de pacientes	700	746	661	819

1.- Jennett B., Teasdale G., Galbraith S.: Severe head injuries in three countries. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 40:291-1997

2.- Fourkes M., Eisenberg H.: The Traumatic Coma Data Bank: design, methods and baseline characteristics. *J Neurosurg* 75:S8-1991

3.- Harders A., Kakaneka A., Broackman R., and the German ESAH Study Group: Traumatic subarachnoid hemorrhage and its treatment with nimodipine. *J Neurosurg* 85:82-1996

4.- The European Study Group on Nimodipine in Severe Head Injury: A multicenter trial of the efficacy of nimodipine on outcome after severe head injury. *J Neurosurg* 80:797-1994

favorable luego de los seis meses fue de menos del 0,5%. Ningún paciente presentó buena recuperación comenzando luego de los 12 meses.

Existe un énfasis creciente en estudiar la evolución después de un año luego del TEC. Mientras que la mayoría de los pacientes presentan una escasa mejoría funcional, algunos muestran una mejoría dramática en el intervalo entre uno y cinco años, y una pequeña minoría declina en su performance.

MORTALIDAD

El traumatismo encefalocraneano es una condición frecuente y potencialmente fatal. En EE.UU., se admite que 50.000 individuos mueren anualmente por trauma craneoencefálico. Recientemente, el *Intensive Care National Audit and Research Centre* (ICNARC) Case Mix Programme Database analizó los traumatismos de cráneo ingresados en las unidades de terapia intensiva en el Reino Unido, Gales e Irlanda del Norte. Se evaluaron 11.021 admisiones a 171 unidades de cuidados críticos de adultos, entre 1995 y 2005. La mortalidad en UTI fue del 23,5% y la mortalidad hospitalaria del 33,5%. La estadía media en UTI y en el hospital fue de 3,2 y 24 días, respectivamente, para los sobrevivientes, y de 1,6 a 3 días, respectivamente, para los no sobrevivientes. Es evidente que los pacientes que fallecen lo hacen tempranamente, en relación con la gravedad de la lesión inicial.

TRATAMIENTO

Hasta el año 1970, las opciones terapéuticas para el tratamiento de los pacientes con TEC grave estaban limitadas por la incapacidad para cuantificar las lesiones, la dificultad en lograr una imagen adecuada del cerebro y de las estructuras vecinas, y la falta de conocimiento sobre los aspectos fisiopatológicos básicos de la injuria cerebral. El desarrollo y la aceptación de la Escala de coma de Glasgow, asociado a la disponibilidad de la tomografía axial computada de cráneo, tuvo como resultado un renovado interés en el cuidado de la fase aguda de los pacientes con injuria cerebral severa. A partir de allí, se hicieron grandes avances en el área del monitoreo intensivo y en la comprensión de los cambios celulares y moleculares que acompañan al trauma cerebral.

Como ya se adelantó, el trauma cerebral puede categorizarse en forma temporal en dos etapas, la del daño primario y la de la injuria secundaria. El daño primario es el resultado de la absorción de energía por el cráneo y el cerebro y resulta en una disrupción neuronal y axonal inmediata, destrucción cerebral y disrupción vascular. Aunque no existe una manera de intervenir activamente en el momento de la injuria primaria, el conocimiento de la fisiopatología de las lesiones secundarias ha resultado en la adopción de nuevos métodos terapéuticos que impactan en forma favorable sobre la evolución funcional.

En función de las etapas precedentes, conviene considerar varios tiempos en la asistencia de los pacientes con TEC, que incluyen la fase prehospitolaria y la fase intrahospitolaria, esta última a su vez dividida en una fase precoz, que incluye la cirugía de emergencia; y una fase tardía, que se define en forma arbitraria como comenzando a las 24 horas de la admisión. Estos intervalos son útiles desde el punto de vista fisiológico ya que se asocian con distinta intensidad de monitoreo y porque es en las primeras 24 horas en que se producen los cambios cerebrales que van a influir sobre el pronóstico final.

FASE PREHOSPITALARIA

Parámetros sistémicos

La fase prehospitolaria es probablemente el intervalo más crítico en la determinación de la evolución final de un TEC. Son fundamentales para la evolución de estos pacientes las intervenciones rápidas destinadas a prevenir el daño cerebral secundario. Los objetivos iniciales son mantener una vía aérea permeable, comenzar la resucitación con fluidos, inmovilizar la columna cervical y toracolumbar, y evaluar el nivel de conciencia, seguido por una derivación inmediata a un centro con servicio de trauma y neurocirugía.

La hipotensión, definida como una presión arterial sistólica < 90 mm Hg o la hipoxemia, solas o en combinación, se producen en el 57% de los pacientes comatosos con trauma craneano desde el momento de la injuria hasta la resucitación. Debido a la alterada autorregulación cerebral que sigue al trauma, la hipotensión e hipovolemia que condicionan una reducción del flujo sanguíneo cerebral se asocian con isquemia cerebral. Por tanto, la aplicación de medidas básicas de soporte vital, incluyendo la intubación traqueal, la ventilación con presión positiva, y la resucitación con fluidos intravenosos, limitará el daño cerebral hipóxico secundario. Como en ningún otro caso de trauma, la reposición de volemia debe ser rápida y agresiva en los pacientes con TEC.

La mayoría de los autores recomiendan el empleo de soluciones cristaloides isotónicas para el reemplazo de volemia en los pacientes con trauma encefalocraneano. El grupo de Lund (Grände y col.), por su parte, considera que los cristaloides son inconvenientes como terapia exclusiva en estos pacientes. Como los capilares en la mayoría de los órganos son totalmente permeables a los solutos de pequeño volumen, el 75% del volumen infundido de cristaloides es distribuido en el espacio intersticial en minutos, lo que hace a estas soluciones poco efectivas como expansores plasmáticos. Las soluciones cristaloides también pueden distribuirse en el cerebro lesionado en el cual los capilares son permeables a las pequeñas moléculas, produciendo edema cerebral. Este efecto no ocurriría con los coloides, puesto que la mayoría de los capilares del cerebro son impermeables a las macromoléculas. Recientemente, sin embargo, como subestudio de la investigación que comparó el empleo de solución salina o albúmina para la resucitación fluida en pacientes con shock (*SAFE Study Investigators*) se evaluó el rol de ambas soluciones en pacientes con injuria traumática cerebral. Se comprobó que los pacientes resucitados con albúmina presentaban una mayor mortalidad que los pacientes resucitados con solución salina, por lo que la recomendación actual es el empleo de esta última en pacientes con traumatismo craneoencefálico.

La normalización del hematocrito es importante para asegurar la capacidad de transporte de oxígeno a las áreas lesionadas, recomendándose la administración de glóbulos rojos hasta lograr una concentración cercana a lo normal de hemoglobina.

En la actualidad se acepta que una intervención prometedora destinada a la reposición de la volemia es la administración de pequeños volúmenes de solución salina hipertónica. La evidencia experimental demuestra que la solución salina hipertónica, con o sin la adición de coloides, aumenta la presión arterial, disminuye la PIC, y reduce el agua cerebral en las áreas en las cuales la barrera hematoencefálica está intacta. Los efectos beneficiosos de la resucitación hipertónica

se pueden deber a la reducción de la PIC, o más probablemente, al rápido incremento en la presión arterial sistólica en comparación con volúmenes comparables de solución isotónica. En pacientes que reciben solución hipertónica, la presión arterial al arribo al hospital es habitualmente mayor que en los pacientes que reciben solución de Ringer.

Aproximadamente el 50% de los pacientes con TEC se encuentran hipóxicos en el lugar del accidente; este hallazgo se asocia con un aumento de la mortalidad. Una serie de estudios habían propuesto la intubación orotraqueal inmediata en los pacientes con un GCS ≤ 8 . La misma se debe realizar sin sedación ni parálisis, y por un personal entrenado en la técnica. Wang y col., recientemente, han puesto en duda la formulación anterior. En efecto, en un estudio de evaluación del banco de datos del Pennsylvania Trauma Outcome Study, comprobaron que la intubación en el lugar del accidente realizada por paramédicos, en comparación con la intubación realizada en la sala de emergencia por médicos, se asociaba con un aumento de la mortalidad y un peor pronóstico neurológico en los sobrevivientes. Existe evidencia creciente que sugiere que la intubación endotraqueal fuera del hospital en pacientes con TEC no sólo no es beneficiosa, sino que puede ser de riesgo.

Aunque los niveles de glucemia no se miden habitualmente en la fase prehospitalaria, es reconocido el riesgo de agravar la hiperglucemia en estos casos. La hiperglucemia iatrogénica puede limitar la efectividad de la resucitación con fluidos por inducción de diuresis osmótica, y en estudios en animales, se ha comprobado que agrava la injuria isquémica neurológica.

Aunque el manitol se ha demostrado efectivo para disminuir la PIC, su uso no debe ser implementado en la etapa prehospitalaria. Sin embargo, en situaciones de emergencia, tales como la dilatación unilateral de una pupila previamente contraída, puede ser administrado en una dosis de 0,5 a 1 g/Kg en un tiempo de infusión de 10 minutos.

Durante la estabilización y el transporte prehospitalario, especialmente si se realiza una resucitación fluida vigorosa, la temperatura corporal disminuye. Desde el punto de vista de la estabilidad fisiológica general, la hipotermia puede ser deletérea; desde la perspectiva del cerebro, una hipotermia moderada puede ser protectora. Una serie de estudios clínicos preliminares sugieren la posibilidad de que una hipotermia moderada durante el cuidado intensivo de los pacientes con trauma craneano podría mejorar la evolución neurológica en los sobrevivientes.

Parámetros cerebrales

La evaluación de la fisiología cerebral en la etapa prehospitalaria es muy dificultosa. La única herramienta útil en este sentido es el examen clínico neurológico, mediante la aplicación de la Escala de coma de Glasgow por personal experimentado.

En definitiva, los parámetros de manejo inicial del paciente con TEC en la etapa prehospitalaria deben incluir el mantenimiento de una presión arterial sistólica por encima de 90 mmHg, una PaO₂ > 100 mmHg, una PaCO₂ ligeramente inferior a 40 mmHg, normoglucemia, y normotermia.

MANEJO HOSPITALARIO PRECOZ

Parámetros sistémicos

Durante las primeras 24 horas que siguen a la admisión al hospital, los pacientes con TEC continúan expuestos al desarrollo de isquemia cerebral, y por tanto, siguen siendo muy

vulnerables a la hipotensión. Bouma y col. han demostrado que el flujo sanguíneo cerebral (FSC) se encuentra considerablemente reducido en las primeras 24 horas luego del TEC, acompañado por un aumento de la diferencia arterioyugular de oxígeno; casi un tercio de los pacientes tienen valores de FSC compatibles con isquemia en este período. En pacientes que requieren intervenciones quirúrgicas durante las primeras 72 horas del TEC, el 32% desarrollan hipotensión intraoperatoria; en los que presentan hipotensión, la mortalidad es del 82%, comparada con el 25% en aquéllos que permanecen normotensos.

De acuerdo con las recomendaciones actuales de la Brain Trauma Foundation para el manejo del TEC grave, se debe mantener una presión arterial media de ≥ 70 mm Hg, intentando mantener una presión de perfusión cerebral (PPC) de > 60 mm Hg. Estas guías utilizan un umbral de hipertensión intracraneana de 20 mm Hg. La resucitación volumétrica con la restauración de un volumen intravascular normal es esencial en todos los pacientes con daño cerebral agudo. La solución recomendada es la salina normal. Las soluciones hipotónicas deben ser evitadas, ya que aumentan el edema cerebral. La solución salina hipertónica ha demostrado ser beneficiosa en los pacientes con TEC, produciendo expansión del volumen intravascular, disminución del agua intracelular, disminución de la PIC y aumento de la contractilidad cardíaca (Wade y colaboradores).

Todos los pacientes con una escala de coma de Glasgow de 8 o menor o con TEC en el cual lesiones faciales u otras injurias, aspiración, agitación u otros factores conspiran contra una adecuada ventilación u oxigenación, deben ser intubados y sometidos a asistencia respiratoria mecánica. Aun cuando estos pacientes estén en coma, pueden presentar una elevación de la PIC como consecuencia del estímulo provocado por la intubación endotraqueal, en ocasiones hasta el punto de producir una herniación. Por ello, se debe brindar una adecuada analgesia y sedación durante la intubación y a posteriori. Se ha sugerido que la capnografía sea usada siempre que sea posible para evitar una hipo o hiperventilación inadvertida.

La disponibilidad de una medición directa de la PaO₂ y de la PaCO₂ permite una adecuada titulación de la terapéutica. En general, se acepta que se debe mantener una PaO₂ próxima a 100 mm Hg, y no inducir hiperventilación. En efecto, los datos corrientes sugieren que esta práctica no mejora el pronóstico y puede ser perjudicial. Sin embargo, la hiperventilación aguda transitoria continúa siendo el método más rápido para reducir la PIC aumentada en forma aguda en pacientes en los cuales la vasculatura cerebral permanece reactiva.

La postura clásica de no utilizar PEEP para evitar aumentos de la PIC es inapropiada debido a que puede perpetuar la hipoxemia. Con una adecuada resucitación volumétrica, la PEEP no aumenta la PIC ni disminuye la presión de perfusión cerebral, y puede incluso disminuir la PIC como resultado de la mejoría de la oxigenación cerebral. Aunque las guías iniciales sugirieron que el aumento de la PEEP resulta en un aumento de la PIC, los datos más recientes establecen que en pacientes eurolémicos, un aumento en la presión media de la vía aérea no sólo no es riesgosa sino que puede ser ventajosa.

Se debe tener en cuenta, sin embargo, que puede producirse una respuesta clínica variable a la PEEP en pacientes con TEC, la cual puede ser secundaria a efectos no relacionados con la PIC. Los factores que pueden modificar los efectos de la PEEP sobre la PIC incluyen: 1) la cantidad de PEEP, 2) la preexistencia de hipertensión endocraneana, 3) el grado de

afectación respiratoria indicado por la *compliance* pulmonar, 4) la volemia, 5) la posición del paciente, 6) los efectos de la PEEP sobre la PaCO₂, y 7) la adecuación de la sedación. La PEEP puede producir un aumento más marcado en la PIC en pacientes con reducida *compliance* intracraneal.

En definitiva, se admite que la PEEP debe ser administrada en base a los requerimientos para tratar la hipoxemia. Valores de PEEP de 10 cmH₂O son habitualmente bien tolerados. Si se requieren mayores valores de PEEP, la PIC debe ser monitorizada en forma directa.

Parámetros cerebrales

Luego de la admisión al hospital, es posible realizar un monitoreo cerebral más estricto. En pacientes estabilizados, se debe realizar en forma inmediata una tomografía de cráneo. Este es un punto crítico en la resucitación del paciente, ya que el mismo determina la posibilidad y seguridad de realizar otras maniobras diagnósticas y terapéuticas. Una tomografía con hallazgos positivos exige una inmediata consulta con el neurocirujano o una eventual intervención quirúrgica. Se debe tener en cuenta que en el ámbito de diagnóstico por imágenes el paciente debe ser controlado como si estuviera en una UTI, de modo que se debe disponer de personal y equipamiento para cumplir este objetivo. Teniendo en cuenta la importancia de la tomografía de cráneo, también es importante que la interpretación sea inmediata y correcta. Desde el ámbito de diagnóstico, el paciente debe ser derivado a la unidad de cuidado intensivo, excepto que requiera una cirugía inmediata. Cuando está indicada una cirugía de urgencia, el cirujano general deberá realizar una evaluación mínima que incluya un lavado peritoneal o una evaluación con ultrasonido para descartar lesiones hemorrágicas abdominales.

En los pacientes graves se debe realizar el monitoreo de la PIC, lo cual permite calcular la presión de perfusión cerebral. La cateterización del bulbo de la yugular permite la medición de la S_{jv}O₂, evaluando de tal modo la adecuación de la disponibilidad global de oxígeno al cerebro.

La medición de la PIC se ha convertido en práctica estándar en el control de los pacientes con TEC severo. En más de un tercio de los pacientes con trauma severo, la PIC excede los 20 mmHg durante el monitoreo y es un correlato importante con el aumento de la morbilidad y de la mortalidad. Marmarou y col. dividen la etapa posthospitalización de los pacientes con trauma de cráneo en períodos, y comprueban que la probabilidad de una evolución desfavorable se correlaciona con la probabilidad de una PIC > 20 mmHg. Chesnut, por su parte, ha propuesto una secuencia terapéutica lógica en función de los niveles de PIC.

Dos aproximaciones generales se han propuesto para el manejo de la PIC. Una se basa en reducir en forma terapéutica el volumen sanguíneo cerebral, el volumen tisular, o el volumen de LCR (protocolo de Lund -Eker y col.-). Esta técnica, basada en el empleo de diuréticos y una infusión de albúmina, no ha ganado aceptación en nuestro medio. La otra se basa en aumentar la presión arterial media, basada en el razonamiento que muchos episodios de hipertensión intracraneal en pacientes con trauma representan una vasodilatación cerebral en respuesta a la reducción de la presión de perfusión cerebral. Otros autores, por fin, han propuesto que la presión de perfusión cerebral óptima debe ser definida en los pacientes individuales titulado la misma contra la saturación del bulbo de la yugular. En promedio, el umbral de riesgo se encuentra cercano a los 60 mmHg de presión de perfusión.

Dos determinaciones que han comenzado a utilizarse con cierto beneficio en el monitoreo de los pacientes con TEC son la oximetría del bulbo de la yugular y la espectrometría cercana al infrarrojo. Con estas técnicas, queda por demostrar si una terapéutica orientada por las determinaciones provenientes de las mismas se asocia con una mejoría del pronóstico.

En resumen, en la etapa inicial postadmisión, las variables sistémicas mayores deben ser mantenidas dentro de los mismos límites generales que en el período prehospitalario, con la diferencia obvia de que se dispone de más datos de control. Los grandes cambios en las variables cerebrales pueden ser reconocidos y manejados. La PIC debe ser mantenida por debajo de 20 mm Hg. Si se dispone de un catéter yugular, un valor recomendable de S_{jv}O₂ es >65%.

MANEJO HOSPITALARIO TARDÍO

Parámetros sistémicos

Durante toda la asistencia de los pacientes con TEC, el manejo de la hemodinamia sistémica será similar a lo establecido para la etapa inicial hospitalaria. El mantenimiento de una adecuada presión arterial y oxigenación, el evitar la hipocarbica y la hiperglucemia, y el control de la fiebre, y probablemente en el futuro la inducción de una hipotermia moderada, constituyen las claves del mantenimiento fisiológico. En el paciente con trauma craneano y múltiples injurias también se debe estar atento a optimizar las variables destinadas a obtener una adecuada disponibilidad de oxígeno sistémico. Los objetivos de la resucitación adecuada de los pacientes politraumatizados aún continúan siendo tema de debate.

La fiebre debe ser tratada agresivamente. Las elevaciones de la temperatura aumentan la PIC por aumento del metabolismo cerebral y del flujo sanguíneo, y se ha comprobado que exacerban el daño neuronal hipóxico-isquémico en animales de experimentación. Como estándar general, se debe disminuir la temperatura en exceso de 38,3°C. Estudios recientes sugieren que la indometacina sería el antipirético ideal para utilizar en pacientes con aumento de la PIC. La indometacina disminuye el flujo sanguíneo cerebral y la PIC en modelos animales y en pacientes con TEC. El mecanismo de acción no es conocido, pero puede involucrar vasoconstricción de vasos cerebrales e inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Otros autores han propuesto el empleo de una infusión intravenosa de diclofenac sódico (0,02-0,08 mg/kg/hora). Se debe tener en cuenta que en la experiencia general, la mayoría de los tratamientos utilizados para controlar la piroxia en estos pacientes surten escasos efectos.

Parámetros cerebrales

Durante la etapa tardía de manejo de los pacientes con trauma craneano, la manipulación de las variables cerebrales continúa siendo similar a lo indicado en la fase precoz. La única posible adición de monitoreo es el empleo de la sonografía Doppler transcraneal para detectar el vasoespasmo cerebral. En un estudio reciente, se comprobó que todos los pacientes que presentaban moderado o severo vasoespasmo cerebral luego del trauma cerebral tenían una hemorragia subaracnoidea traumática. Sin embargo, no se ha establecido la contribución del vasoespasmo postraumático retardado en la evolución final del trauma craneano.

En esta etapa adquiere particular importancia el control de la presión intracraneana y el tratamiento adecuado de la misma, tema que se analizará a continuación.

Tratamiento de la hipertensión endocraneana

El tratamiento de la hipertensión endocraneana está orientado a tres objetivos fundamentales: a) la mejoría de la perfusión cerebral y del aporte energético a través del mantenimiento de la presión de perfusión cerebral (PPC); b) la reducción directa de los valores elevados de PIC; y c) la reducción del desplazamiento y la distorsión de las estructuras cerebrales y la compensación de las alteraciones sistémicas provocadas por los mismos. Cualquier protocolo terapéutico debe tener en cuenta todos los mecanismos que han generado la hipertensión endocraneana, y los esfuerzos deberán centrarse en eliminar esas causas, tal la evacuación de hematomas intracerebrales o de restos de cerebro contuso o lacerado, y prevenir el daño cerebral secundario por isquemia.

Muy frecuentemente, sin embargo, el factor patológico es un aumento en el volumen de uno de los componentes normales del espacio intracraneal, tal como el edema cerebral, áreas de contusión cerebral o vasodilatación patológica. En estas instancias no se reconoce una masa removible, y el tratamiento médico está destinado a disminuir el volumen del contenido expandido, teniendo en cuenta siempre de no reducir en forma concomitante la PPC. Los métodos disponibles tienen un efecto temporario; ninguno de ellos, solo o en combinación, disminuye permanentemente la PIC. El objetivo primario es reducir la PIC el tiempo necesario para que la condición patológica de base pueda ser controlada.

El tratamiento de la hipertensión endocraneana debe ser iniciado luego de haberse establecido su causa. Esta en general es fácil de determinar por medio de la tomografía axial computada, que mostrará el tamaño, localización y naturaleza del proceso causal, y cual será la terapéutica más adecuada. La mejor manera de monitorear los efectos terapéuticos es con la determinación seriada de la PIC y de la SvjO₂.

Mantenimiento de la presión arterial sistémica. Un aspecto fundamental en el manejo de la presión arterial sistémica para mejorar la presión de perfusión cerebral es reconocer que se requiere un cierto grado de hipertensión sistémica para sostener la PPC en la etapa de hipertensión endocraneana. El grado de hipertensión se relaciona estrechamente con la PPC requerida por el individuo en observación. En el caso particular del traumatismo encefalocraneano, por ejemplo, se admitía que la presión de perfusión cerebral mínima requerida era de 70 mm Hg. La presión sistémica, por otra parte, en general es inestable. Robertson y col., utilizando un protocolo destinado a mantener un flujo sanguíneo cerebral óptimo, fijando como objetivo una presión arterial media >90 mm Hg., observaron que si bien se producían menos episodios de desaturación en el golfo de la yugular, aparecía una mayor incidencia de SDRA y de episodios de hipertensión endocraneana no controlables. En base a esto, el Brain Trauma Foundation ha modificado sus recomendaciones y propone “mantener una presión de perfusión cerebral mínima de 60 mm Hg. En ausencia de isquemia cerebral, deben ser evitados los intentos agresivos de mantener la PPC por encima de 70 mm Hg con fluidos y drogas presoras, debido al riesgo de desarrollo de SDRA”.

El mantenimiento de una adecuada presión arterial sistémica se logra con un volumen intravascular satisfactorio, el cual debe ser monitoreado a través del control de la presión arterial, la presión venosa central, la presión capilar pulmonar y la diuresis horaria. El objetivo primario del aporte de fluidos es mantener la euvolemia o una discreta hipervolemia, pero evitando la sobrehidratación. El rol de los vasopresores es controvertido en el TEC. Debido a su

efecto vasoconstrictor potencial en los vasos intracerebrales, los vasopresores deben ser evitados en esta circunstancia, excepto que no exista otra maniobra capaz de elevar la presión arterial sistémica. En tal caso, la dopamina es el agente presor preferido, habiéndose demostrado experimentalmente que aumenta el FSC en y alrededor de la zona de lesión sin aumentar la PIC ni el edema cerebral.

En los pacientes con daño cerebral agudo es frecuente la hipertensión arterial espontánea. La misma puede promover la trasudación de líquido en áreas cerebrales con alteración de la barrera hematoencefálica, aumentando el volumen sanguíneo cerebral y la PIC. Cuando la hipertensión arterial actúa como compensación del aumento de la PIC (reacción de Cushing), no debe ser descendida sin haber reducido previamente la PIC. En casos de severa hipertensión arterial sistémica, es recomendable el empleo de sedantes, analgésicos y en algunas circunstancias antihipertensivos primarios, siendo preferidos en este contexto los agentes β bloqueantes de acción corta. La nitroglicerina y el nitroprusiato, en cambio, no son recomendables por su efecto venodilatador cerebral, creando un aumento secundario de la PIC.

Control del medio interno. Los pacientes con daño cerebral pueden ocasionalmente desarrollar trastornos particulares del metabolismo del sodio, tales como el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética, el síndrome cerebral de pérdida de sal y la diabetes insípida. La hipoosmolaridad puede producir aumento del agua cerebral y de la PIC.

Recientemente se ha propuesto el control estricto de la glucemia mediante el empleo de tratamiento insulínico intensivo en los pacientes críticos. En el caso particular de los pacientes con trauma cráneo encefálico, sin embargo, Vespa y col. comprobaron que este tratamiento resulta en una reducción neta en la glucosa en la microdialísis cerebral y en un incremento en el glutamato y en la relación lactato/piruvato sin modificaciones en la evolución funcional, por lo que recomiendan ser cautos con dicho tratamiento. La hipoglucemia es potencialmente peligrosa, y puede ser fácilmente tratada con solución de dextrosa al 5 o 10%, administrada en solución fisiológica.

Mantenimiento de la oxigenación. El cerebro necesita de un aporte adecuado de oxígeno para cumplir con las demandas de su metabolismo. En este sentido, es conveniente mantener un cierto grado de hiperoxia, el cual contribuye a la reducción de la presión endocraneana. Ya se indicaron los aspectos relacionados con el empleo de PEEP.

Posición de la cabeza. Si bien se ha insistido en la necesidad de la sobre-elevación de la cabecera de la cama en los pacientes con aumentos de la PIC, recientemente se ha sugerido que en pacientes con severa hipertensión endocraneana, es conveniente utilizar la posición horizontal, con todos los transductores referidos al mismo nivel. Esto permite una adecuada interpretación de los valores de PAM, PIC, PPC, PCP y PVC. Por otra parte, se ha constatado que la sobre-elevación de la cabecera puede producir una reducción de la presión arterial a nivel cerebral, con la consiguiente reducción de la PPC, lo cual es desfavorable en estas circunstancias.

Sedación y relajación. El miedo y la ansiedad aumentan el metabolismo y el flujo sanguíneo cerebral. Se desconoce la intensidad del estrés por inmovilización en los pacientes con daño cerebral, pero lo cierto es que en muchos de ellos la presión arterial y la PIC se elevan cuando son sometidos a estímulos nociceptivos.

Los narcóticos (morfina y fentanilo) deben ser conside-

rados la primera línea de terapéutica debido a que brindan analgesia y depresión de los reflejos de la vía aérea, lo cual es necesario en los pacientes intubados. El fentanilo en dosis de 0,5-3,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ tiene la ventaja de tener escasos efectos hemodinámicos. El propofol (0,6-6 $\text{mg}/\text{kg}/\text{hr}$) es el agente hipnótico de elección en pacientes con daño neurológico agudo, ya que es fácilmente titulable y rápidamente reversible cuando se discontinúa. El propofol mantiene el acomplamiento flujo/metabolismo intacto aun a dosis elevadas, induciendo vasoconstricción cerebral y disminución del CMRO_2 , lo que resulta en disminución del flujo sanguíneo cerebral, del volumen sanguíneo cerebral y de la PIC. El propofol no debe ser utilizado en los niños, en cuyo caso se aconseja utilizar midazolán. La combinación de propofol con fentanilo permite evitar el empleo de relajantes musculares, drogas no recomendables en pacientes con TEC. En la actualidad se encuentran en evaluación el remifentanilo y la dexmedetomidina en el tratamiento de pacientes con TEC severo.

Drenaje de líquido cefalorraquídeo. El drenaje de LCR disminuye la PIC. De acuerdo con algunas teorías sobre los modos de reabsorción del líquido de edema cerebral, la reducción de la presión del LCR aceleraría la circulación del líquido extracelular desde el área edematosa, a través de la sustancia blanca, hacia el espacio ventricular. La presión elevada del LCR crea un gradiente desfavorable para la reabsorción de líquido de edema.

El drenaje de LCR debe ser hecho desde el ventrículo. Cuando el catéter es colocado adecuadamente en pacientes sin coagulopatías, el riesgo de hemorragia es bajo. El riesgo de infección es variable, pero probablemente se encuentre en el rango del 1 al 10% cuando se diferencia la colonización de la infección. El drenaje debe ser intermitente, ya que el monitoreo de PIC es inexacto si el sistema se mantiene abierto para drenar. Una manera recomendada es drenar durante dos minutos, luego cerrar y medir la PIC. Si es necesario realizar más de cinco drenajes en una hora, es aconsejable recurrir a otro método de tratamiento. En general, es recomendable realizar cultivos cada 24 a 48 horas, y remover o reemplazar el catéter si se constata un aumento de los glóbulos blancos, hipoglucoorraquia o evidencia de bacterias en el Gram o en el cultivo. El riesgo mayor de infección en las ventriculostomías mantenidas como un sistema cerrado es durante la inserción.

Empleo de hiperventilación. La hiperventilación reduce la PIC por la disminución de la PaCO_2 , la cual produce vasoconstricción cerebral y una disminución del volumen sanguíneo cerebral. Solamente las áreas normales del cerebro responden de esta manera, debido a que las zonas lesionadas generalmente tienen una reactividad vascular disminuida.

La hiperventilación puede reducir la PIC hasta en un 50% en la mayoría de los pacientes con hipertensión endocraneana. Este descenso demora siete minutos en promedio, y si se continúa la hiperventilación, la reducción puede mantenerse por varias horas. El tratamiento no debe ser suspendido en forma brusca, ya que el aumento de la PaCO_2 produce una rápida vasodilatación cerebral con reinstalación de la hipertensión endocraneana.

En la práctica clínica se aconseja mantener niveles de PaCO_2 entre 30 y 35 mm Hg, a través de la asistencia respiratoria mecánica. Probablemente el efecto desfavorable más grave de la hiperventilación, además del riesgo de barotrauma, sea la producción de hipotensión arterial, la cual es particularmente frecuente en los pacientes hipovolémicos.

Recientemente se ha constatado que la hiperventilación

puede inducir una disminución riesgosa del flujo sanguíneo cerebral, por debajo del nivel de isquemia cerebral. En este sentido, las guías modernas recomiendan evitar una PaCO_2 por debajo de 35 mm Hg en las primeras 24 horas que siguen al trauma encefálico. En caso de utilizarse la hiperventilación, el mejor método de control es la oximetría del bulbo de la yugular. Se aconseja mantener una SjvO_2 entre 55 y 75%. Valores menores de 55% indican una hipoxemia cerebral, y mayores del 75% hiperemia. En este último caso la hiperventilación es de primera elección para reducir el flujo sanguíneo cerebral elevado y la hipertensión endocraneana.

Marion y col., utilizando catéteres de microdiálisis colocados en estrecha proximidad con el tejido cerebral lesionado documentaron un aumento en los mediadores del daño cerebral secundario (lactato y glutamato) asociado con periodos incluso cortos de hiperventilación. Coles y col., por su parte, utilizando tomografía de emisión de positrones de O_2 -15, evaluaron el volumen de sangre cerebral, la CMRO_2 y la extracción de oxígeno en presencia de hiperventilación, constatando una reducción significativa del flujo sanguíneo y un aumento de la CMRO_2 , produciendo un agotamiento de la reserva fisiológica en varias regiones del cerebro. La hiperventilación como técnica para disminuir la PIC sólo se recomienda en pacientes con una lesión expansiva e inminencia de herniación, y sólo durante el intervalo entre el diagnóstico y el tratamiento quirúrgico definitivo.

Empleo de agentes osmóticos y diuréticos. Los agentes osmóticos se han utilizado durante años, constituyendo, junto con la hiperventilación, los métodos básicos de tratamiento de la hipertensión endocraneana.

El manitol tiene al menos tres mecanismos de acción que son mutuamente complementarios: 1) la deshidratación tisular de acuerdo al gradiente osmótico creada por la infusión de manitol produce una reducción en el volumen del contenido intracranial y por lo tanto de la PIC; 2) el manitol actúa como un *scavenger* de los radicales hidroxilos, lo cual inhibe la vasodilatación cerebral; y 3) la reducción en la viscosidad sanguínea puede, por la ley de Poiseuille, resultar en una mejoría hemodinámica.

El manitol debe ser administrado en bolo para lograr el máximo de efecto. El efecto inicial sobre la PIC es independiente de la diuresis obtenida, observándose una mejoría de la *compliance* antes de que se observe un descenso de la PIC. La administración del manitol se debe realizar en una dosis inicial de 1 a 1,5 g/kg en forma rápida, y luego 0,25 a 0,50 g/kg cada tres a cinco horas, dependiendo de la PIC, PPC, osmolaridad sérica y hallazgos clínicos. Recientemente, Cruz y col. evaluaron el efecto de dos dosis deferentes de manitol en pacientes con hemorragia lobar temporal postraumática, comprobando que la dosis de 1,4 g/kg es más efectiva que la de 0,7 g/kg.

Se debe citar, dentro de los riesgos potenciales derivados del empleo de los agentes osmóticos, el efecto de rebote de la PIC secundario a la suspensión del mismo. Cuanto más prolongado sea el período de administración, menor será la probabilidad de que el agente sea efectivo y más dificultoso el mantenimiento del equilibrio hidroelectrolítico. El rebote secundario se puede evitar con un reemplazo de fluidos adecuado y con la corrección lenta de la hiperosmolaridad. Por otra parte, se ha descrito el desarrollo de edema cerebral vasogénico con el empleo prolongado de manitol.

La administración muy rápida de estas drogas puede producir hipervolemia y precipitar una insuficiencia cardíaca. La hipervolemia brusca, además, aumenta el flujo sanguíneo

cerebral y la presión endocraneana.

La complicación más frecuente derivada de la utilización de los agentes osmóticos es el desequilibrio electrolítico, especialmente los estados hiperosmolales secundarios a la administración crónica. En estos casos puede producirse insuficiencia renal con manifestaciones neurológicas, estado en el que se observan niveles de osmolaridad superiores a 350 mOsm/l. Se admite que si la PIC no puede descenderse eficazmente con niveles de osmolaridad de 320 mOsm/l, se debe recurrir a otras medidas terapéuticas. La tendencia actual es evitar el balance negativo inducido por la diuresis osmótica, ya que el mismo se asocia con hemoconcentración, depleción intravascular, hipotensión, daño renal y efecto rebote a nivel del SNC por disminución de la PPC. Por tanto, si el paciente se encuentra eurolémico, la diuresis inducida por el manitol debe ser reemplazada en forma equimolar.

El empleo de diuréticos de asa, en particular la furosemida, sólo se justifica en los pacientes sobrehidratados. En ausencia de sobrehidratación y exceso de sodio total del organismo, la furosemida tiene un rol limitado, pudiendo producir depleción de volumen, descenso de la PPC e isquemia cerebral secundaria.

Empleo de solución salina hipertónica. Se ha sugerido como tratamiento primario de la hipertensión endocraneana el empleo de solución salina hipertónica, particularmente cuando los efectos del manitol y de la furosemida han disminuido o cuando se ha producido una azoemia prerenal. Aproximadamente 50 ml de solución salina al 3% (osmolaridad 462 mOsm/l) administrados en 10 a 15 minutos por lo común producen una reducción significativa de la PIC sin producir diuresis, y mejoran la función renal en pacientes que han recibido grandes dosis de manitol. Ware y col., por su parte, recientemente han utilizado una solución de 30 ml de ClNa al 23,4% en bolo en pacientes con resistencia al manitol, obteniendo una adecuada reducción de la PIC sin efectos colaterales significativos. En caso de utilizarse, se recomienda mantener un valor de sodio sérico entre 145 y 155 mEq/L.

Los efectos beneficiosos de la solución hipertónica son el resultado de varios mecanismos. En adición a su efecto osmótico sobre el tejido cerebral edematoso, la solución hipertónica ejerce efectos hemodinámicos, vasoreguladores, inmunológicos y neuroquímicos. El aumento en la presión arterial media es el resultado de la expansión de volumen, pero también puede ser consecuencia de cambios en los niveles circulantes de hormonas. El vasoespasmo que se produce como consecuencia del TCE puede ser contrabalanceado por la acción vasodilatadora de la solución hipertónica. Las perturbaciones en el sodio extracelular y en la neurotransmisión excitatoria que se produce luego de la injuria pueden ser atenuadas por la solución hipertónica, y la depresión de la adherencia leucocitaria y la marginación de neutrófilos puede ser protectora de la acción bacteriana. Viallet y col., recientemente, comprobaron que la solución hipertónica tiene efectos más favorables que el manitol cuando se utiliza en forma comparativa en pacientes con TCE.

Empleo de corticoides. En el año 1997, una revisión sistemática de los ensayos disponibles sugirió un riesgo absoluto de muerte en el grupo de pacientes tratados con corticoides alrededor del 1 al 2% menor que en los controles. El estudio CRASH (*Corticosteroid Randomisation After Significant Head injury*), recientemente concluido, evaluó el efecto de la administración de corticoides sobre la mortalidad a los 14 días en 10.008 adultos con trauma encefálico significativo. Los pacientes en la rama de tratamiento recibieron 2

g de metilprednisolona en dosis en bolo en una hora, seguidos por 0,4 g/h por 48 horas en una infusión de 20 ml/h. Comparado con placebo, el riesgo de muerte por todas las causas dentro de las dos semanas fue mayor en el grupo que recibió corticoides (21,1% vs 17,8%). Los resultados a seis meses tampoco mostraron una mejoría en la sobrevida con la terapéutica con metilprednisolona (mortalidad: 25,7%) versus placebo (mortalidad: 22,3%) ni ninguna reducción en el riesgo de muerte o discapacidad severa. De acuerdo a estos resultados, los corticoides no deben ser utilizados en forma rutinaria para tratar el trauma craneoencefálico, cualquiera sea su gravedad.

Empleo de barbitúricos. Los barbitúricos, en la forma de tiopental y pentobarbital, son las dos drogas más comúnmente empleadas para inducir el coma barbitúrico. Los efectos de estas drogas son dependientes de la dosis y se caracterizan por producir una depresión reversible de la función cerebral. Los barbitúricos disminuyen el flujo sanguíneo cerebral, el consumo metabólico de oxígeno cerebral (CMRO₂) y el consumo de glucosa cerebral en un 50%. En adición, los barbitúricos en dosis anestésicas aumentan el pH intracelular reduciendo la producción de piruvato y lactato. A medida que la dosis de barbitúricos aumenta, se produce una disminución de la actividad neuronal por aumento de la conductancia de los canales de cloro reguladores de GABA y se altera la forma y frecuencia de las ondas en el EEG. La disminución en la actividad EEG produce una supresión de descargas. La supresión de descargas (*burst suppression*) es el estado en el cual el EEG tiene descargas de ondas por periodos de actividad isoelectrica.

El pentobarbital es una de las drogas más utilizadas para inducir coma barbitúrico. Tiene un rápido comienzo de acción, tiene efectos prolongados sobre el flujo sanguíneo cerebral, el índice metabólico y la PIC, y es más seguro que el tiopental debido a su impacto más gradual sobre el sistema cardiovascular. La inyección de pentobarbital produce efectos sobre el sistema nervioso central dentro de los 10 a 60 segundos y tiene una vida media de 20 horas.

La dosificación adecuada de pentobarbital es crítica para obtener efectos terapéuticos adecuados sobre la PIC. Aunque se han utilizado varios regímenes, existe un régimen de dosificación identificado en el *Management and Prognosis of Severe Traumatic Brain Injury*, que se expone a continuación. La terapéutica se debe iniciar con una dosis de carga de pentobarbital de 10 mg/kg administrada en 30 minutos. Si la respuesta va a ser favorable, la PIC disminuirá en 10 a 15 minutos. Si existe una buena respuesta a la dosis de carga, el tratamiento deberá ser continuado con una infusión de 5 mg/kg por hora durante tres horas, y luego con una dosis de mantenimiento de 1 a 3 mg por hora. La dosis deberá ajustarse para mantener una PIC por debajo de 20 mm Hg y niveles de barbitúricos en sangre no mayores de 4 mg/dL, así como una supresión de descargas en el EEG continuo. El objetivo del coma barbitúrico es obtener periodos de ausencia de actividad EEG de 6 a 10 segundos seguidos por 3 a 5 descargas de actividad por minuto. Una de las formas de evaluar esta respuesta es con el monitoreo del índice bispectral del EEG.

Los riesgos de la terapéutica con barbitúricos en altas dosis son significativos. El paciente se encuentra anestesiado, con una presión arterial inestable y una función respiratoria espontánea abolida. El riesgo mayor es la depresión miocárdica y la hipotensión arterial, especialmente en los pacientes con hipovolemia secundaria a la terapéutica con diuréticos. Es obvio que se necesita una asistencia en una

unidad de cuidados intensivos, con un equipo médico entrenado y control permanente de parámetros hemodinámicos y respiratorios.

Los barbitúricos producen miosis pupilar. Cuando las pupilas se dilatan, debe presumirse que existe hipoxia o un aumento de la PIC. Uno de los inconvenientes del tratamiento con altas dosis de barbitúricos es el bloqueo de los reflejos con nivel en el tronco encefálico.

Todavía persisten las dudas referentes a si los barbitúricos en altas dosis mejoran el pronóstico de los pacientes con hipertensión endocraneana. Se admite que el éxito de la terapéutica barbitúrica es directamente proporcional a la calidad del tratamiento convencional inicialmente instituido. En muchos pacientes tratados intensivamente con asistencia ventilatoria, diuresis osmótica, control de PIC, etc., la adición de barbitúricos puede simular un grupo con pronóstico favorable, que hubiera evolucionado igual sin los barbitúricos. Hasta que el valor definitivo de esta técnica sea comprobado, se deberá considerar como una "medida desesperada para un momento desesperado".

Empleo de hipotermia. El empleo de la hipotermia terapéutica para tratar pacientes con TEC severo fue descrito hace más de 50 años. En los últimos años, varios ensayos clínicos de tratamiento con hipotermia moderada en pacientes con TEC informaron un efecto beneficioso, cuando se utilizan temperaturas de 32 a 34°C por períodos de hasta 48 horas. En el año 2001, Clifton y col. presentaron un estudio, el *National Acute Brain Injury Study on Hypothermia* (NABISH), que incluyó 392 pacientes en coma luego de un traumatismo cerrado de cráneo, que fueron asignados al azar para tratamiento con hipotermia a 33°C iniciada dentro de las seis horas de la injuria y mantenida por 48 horas. El *end point* primario fue el estado funcional seis meses después de la injuria. La conclusión final fue que este tratamiento no mejoraba el pronóstico del traumatismo grave de cráneo, por lo que la técnica de hipotermia controlada no es recomendable en estos pacientes. McIntyre y col., por su parte, en una evaluación de todos los ensayos clínicos existentes hasta inicios del 2003, consideran que la hipotermia puede reducir el riesgo de mortalidad y de mal pronóstico en adultos con traumatismo grave de cráneo, pero la evidencia no es suficiente para recomendar el uso rutinario de la misma fuera de estudios de investigación.

Los resultados del NABISH llevaron a la discontinuación del empleo de la hipotermia inducida en muchos centros de neurotrauma. A partir del mismo, se realizaron dos ensayos clínicos mayores que informaron una significativa mejoría en la evolución neurológica y en la sobrevida en pacientes con TEC que fueron sometidos a hipotermia. Polderman, autor de uno de dichos estudios, ha establecido las siguientes recomendaciones para el uso de hipotermia en presencia de trauma craneoencefálico grave: 1) si se utiliza hipotermia, la misma debe ser de duración prolongada (48 horas o más, preferiblemente guiada por mediciones de la PIC); 2) el recalentamiento debe ser lento, en un periodo de al menos 24 horas; 3) los centros deben tener experiencia en el empleo de la técnica y en el manejo de los efectos colaterales.

En la actualidad se encuentran en proceso nuevos estudios sobre los efectos de la hipotermia en el trauma craneoencefálico. El NABISH II es un estudio en fase III en pacientes con trauma severo entre 16 y 45 años de edad que deben ser enfriados a menos de 35,5°C dentro de las 2,5 horas y a menos de 33°C dentro de las cuatro horas, con un periodo total de enfriamiento de 48 horas. Este estudio comenzó en noviembre del 2005 y se

extenderá hasta diciembre del 2009. En otro estudio en Japón, que incluye pacientes con trauma encefalocraneano severo entre 15 y 65 años de edad, los pacientes deben ser enfriados entre 32°C y 34°C durante 72 horas. El estudio se inició en el 2002 y se extenderá hasta el 2009.

Empleo de neuroprotectores. En el curso de los últimos años, múltiples drogas han sido probadas con el objeto de modular la lesión secundaria en el traumatismo de cráneo. Las estrategias farmacológicas en investigación están dirigidas a los sitios involucrados en las cascadas secundarias que contribuyen al daño lesional luego del trauma. Estos tratamientos incluyen antagonistas de los canales iónicos incluyendo antagonistas del calcio, antagonistas de los receptores NMDA y AMPA, factores de crecimiento, eritropoyetina, antioxidantes, células progenitoras, inhibidores de la apoptosis e inhibidores de otros moduladores. Lamentablemente, ninguna de las drogas investigadas ha demostrado ser efectiva para modificar el pronóstico inmediato y a largo tiempo de la injuria traumática cerebral.

Empleo de β bloqueantes. Cotton y col., han comprobado, en un estudio retrospectivo, efectos beneficiosos con el empleo de β bloqueantes en pacientes con trauma encefalocraneano grave, evidenciados por una significativa reducción en la mortalidad. Este efecto favorable se ha atribuido a la disminución de los efectos adrenérgicos aumentados que se constatan en algunos de estos pacientes, con repercusión extracerebral, en particular cardiaca y pulmonar.

Descompresión quirúrgica (Ver luego).

En la Tabla 61/6, modificada de J.Ward, se indica una secuencia de tratamiento propuesta para pacientes con hipertensión endocraneana. En la Fig. 61/17, por su parte, se indica un algoritmo para el tratamiento de pacientes con hipertensión endocraneana.

Empleo de anticonvulsivantes. Las convulsiones pueden producir aumentos significativos del flujo sanguíneo cerebral, del volumen sanguíneo cerebral y de la PIC, aun en pacientes sedados o paralizados. Esto es consecuencia del aumento de las demandas metabólicas cerebrales que se produce con las convulsiones. El agente preferido para evitar las convulsiones en el periodo agudo del TEC es la fenitoína (dosis de carga 15-20 mg/kg. seguida por una dosis de 3-5 mg/kg/día).

En una revisión sistemática realizada por el grupo Cochrane (Beghi E.) sobre 890 pacientes en diez estudios randomizados evaluando la fenitoína y la carbamazepina, se obtuvo evidencia clara de una reducción en el riesgo de convulsiones precoces, con 10 pacientes mantenidos libres de convulsiones en la primera semana por cada 100 pacientes tratados. Sin embargo, no se demostró la misma efectividad en la prevención de convulsiones tardías. Por otra parte, en otra revisión reciente (Chang y col.), se confirmó que la profilaxis con fenitoína protege de las convulsiones postraumáticas precoces, pero no ofrece ventajas en la disminución del riesgo de convulsiones tardías.

En conclusión, en base a los datos disponibles, la fenitoína está justificada como opción de tratamiento de corta duración para prevenir las convulsiones que se producen en la primera semana luego del trauma en pacientes de alto riesgo, pero no en pacientes de bajo riesgo. Debido a que la profilaxis farmacológica no se ha demostrado eficiente y se asocia con efectos adversos, no es recomendable la prescripción continuada de anticonvulsivantes para prevenir las convulsiones postrauma.

Tratamiento quirúrgico

Como ya se estableció precedentemente, alrededor de un

Tabla 61/6. Algoritmo de manejo de pacientes con HTE.

Objetivo del tratamiento:

Reducir al mínimo el tiempo en que la PIC está por encima de 20 mm Hg, mientras se mantiene una presión de perfusión mayor de 60 mm Hg.

Nivel 1.- Sedación-parálisis:

Mantener hasta que la PIC < 20 mm Hg durante 12 horas sin terapéutica adicional

Morfina: 4 mg/dosis/hora o perfusión endovenosa; o fentanilo: 0,5 µg/kg/hora

Diazepam: 0,04 a 0,21 mg/kg/hora

Vecuronio: 6-10 mg/dosis/hora o perfusión endovenosa para mantener parálisis ARM con PaCO₂ 35 ± 2 mm Hg

Nivel 2.- Drenaje de LCR:

Realizar si la PIC excede de 20 mm Hg por 5 minutos. Continuar el tratamiento con drenaje mientras éste sea efectivo.

Nivel 3.- Empleo de manitol:

Si la PIC > 20 mm Hg por 5 minutos y no puede ser controlada con drenaje, administrar manitol 50-100 g EV en bolo, y continuar con su administración hasta que la osmolaridad alcance a 320

Nivel 4.- Si la PIC persiste por encima de 25 mm por 5 minutos y no puede ser disminuida con manitol, o si la PPC < 50 mm Hg:

A. Empleo de drogas hipertensoras:

Paciente sin contusión parenquimatosa: administrar vasopresores para mantener PAS > 180 Hg

Paciente con contusión parenquimatosa: inducir hipertensión hasta PAS 150-170 mm Hg

B. Hiperventilación: PaCO₂ ~ 30 mm Hg.

Si no hay respuesta realizar hiperventilación agresiva manteniendo la S_jO₂ por encima de 55%

Si la autorregulación está alterada pasar a nivel 5.

Nivel 5.- Empleo de hipnóticos:

Si la PIC está por encima de 25 mm Hg por más de 5 minutos y la osmolaridad es mayor de 320:

Pentobarbital 10 mg/kg en 30 minutos, luego infusión de 1 mg/kg por hora por tres horas, aumentando luego si es necesario para controlar la PIC mientras se mantiene la PAM.

cuarto de todos los pacientes con TEC desarrolla hipertensión endocraneana como consecuencia de la presencia de un proceso expansivo intracraneal potencialmente operable. Las lesiones extra-axiales se encuentran fuera del parénquima cerebral e incluyen los hematomas subdurales y extradurales. Las lesiones intra-axiales incluyen las contusiones hemorrágicas y los hematomas intracerebrales.

En el caso particular de los hematomas subdurales, se ha comprobado que la evacuación de los mismos dentro de las cuatro horas de su producción reduce la mortalidad de un 90 a un 35%. La explicación aparente de esta diferencia sería la existencia de una vulnerabilidad mayor del cerebro traumatizado a la isquemia secundaria producida por la alteración de la autorregulación y la incapacidad de respuesta compensadora ante un aumento de la PIC. Se debe tener presente, sin embargo, que los pacientes con hematomas subdurales e hipertensión intracraneana, aun tratados en forma óptima, desarrollan secuelas por la injuria parenquimatosa. En el caso de los hematomas extradurales, la evolución está directamente relacionada con el momento de la evacuación quirúrgica.

Un hecho a tener presente es la evolutividad de las lesiones intracerebrales traumáticas. La tomografía computada y el control invasivo de la PIC han puesto en evidencia que el agrandamiento progresivo de las áreas contusas y la ocurrencia tardía de hemorragias extra

intracerebrales, hidrocefalia o infartos, producen una exacerbación de la hipertensión endocraneana y refractariedad al tratamiento médico. El mayor dilema cuando se decide un tratamiento no quirúrgico es detectar un fallo antes del deterioro. Se han propuesto una serie de técnicas, incluyendo el control clínico, la TAC repetida y el monitoreo de PIC. La evaluación clínica seriada es un método de seguimiento efectivo, pero el deterioro clínico puede producirse como un signo tardío o un evento terminal, en particular con lesiones en la fosa posterior o en la zona temporal. Como consecuencia, es recomendable recurrir a la TAC seriada.

En el año 2006, la Brain Trauma Foundation publicó una serie de recomendaciones relativas al tratamiento quirúrgico de los traumatismos de cráneo (Bullock y col.: Neurosurgery, Vol. 58, N°3, Suppl, March 2006), haciendo referencia específica al manejo de los hematomas extradurales y subdurales, las lesiones parenquimatosas, las lesiones de la fosa posterior y las fracturas deprimidas. A continuación se especifican las recomendaciones propuestas.

Manejo quirúrgico de los hematomas subdurales agudos

- Un hematoma subdural agudo (HSA) con un grosor de más de 10 mm o que produzca un desplazamiento de la línea media mayor de 5 mm en la tomografía computada de cráneo debe ser evacuado quirúrgicamente, independiente del score de la escala de coma de Glasgow (GCS) del paciente.
- Todos los pacientes con un HSA en coma, con un GCS de menos de 9, deben ser sometidos a control invasivo de la presión intracraneal.
- Los pacientes con un GCS menor de 9 con un HSA de menos de 10 mm de espesor o que produce un desplazamiento de la línea media de menos de 5 mm deben ser sometidos a una evacuación quirúrgica de la lesión si el GCS disminuye entre el momento de la injuria y la admisión al hospital en dos o más puntos y/o si el paciente presenta pupilas asimétricas o una pupila dilatada y fija y/o su PIC excede de 20 mm Hg.
- En pacientes con HSA e indicaciones para cirugía, la evacuación quirúrgica debe ser realizada tan pronto como sea posible.
- Si esta indicada la evacuación quirúrgica de un HSA en un paciente comatoso (GCS < 9), la misma debe ser realizada utilizando una craniotomía con o sin la remoción del hueso y duroplastia.

Manejo quirúrgico de los hematomas epidurales agudos

- Un hematoma epidural (HED) mayor de 30 cm³ debe ser evacuado quirúrgicamente independientemente del GCS del paciente.
- Un HED menor de 30 cm³ y con menos de 15 mm de grosor, y con menos de 5 mm de desviación de la línea media en un paciente con un GCS mayor de 8 sin déficit focal debe ser manejado médicamente con tomografía de cráneo seriada y estrecha observación neurológica en un centro neuroquirúrgico.
- Es muy recomendable que los pacientes con un HED agudo en coma (GCS < 9) con anisocoria sean sometidos a evacuación quirúrgica lo antes posible.
- No existen datos suficientes para recomendar un método quirúrgico determinado. Sin embargo, la craniotomía permite una evacuación más completa del hematoma.

Manejo quirúrgico de las lesiones traumáticas parenquimatosas

- Los pacientes con lesiones parenquimatosas y signos de deterioro neurológico progresivo relacionado con

la lesión, hipertensión intracraneal refractaria al tratamiento médico, o signos de efectos de masa en la tomografía computada de cráneo, deben ser tratados quirúrgicamente.

- Los pacientes con GCS de 6 a 8 con contusiones frontales o temporales con volúmenes mayores de 20 cm³, con

desviación de la línea media de al menos 5 mm y/o compresión de las cisternas en la tomografía, y los pacientes con cualquier lesión mayor de 50 cm³ de volumen deben ser tratados quirúrgicamente.

- Los pacientes con lesiones parenquimatosas que no presentan evidencias de compromiso neurológico, presentan

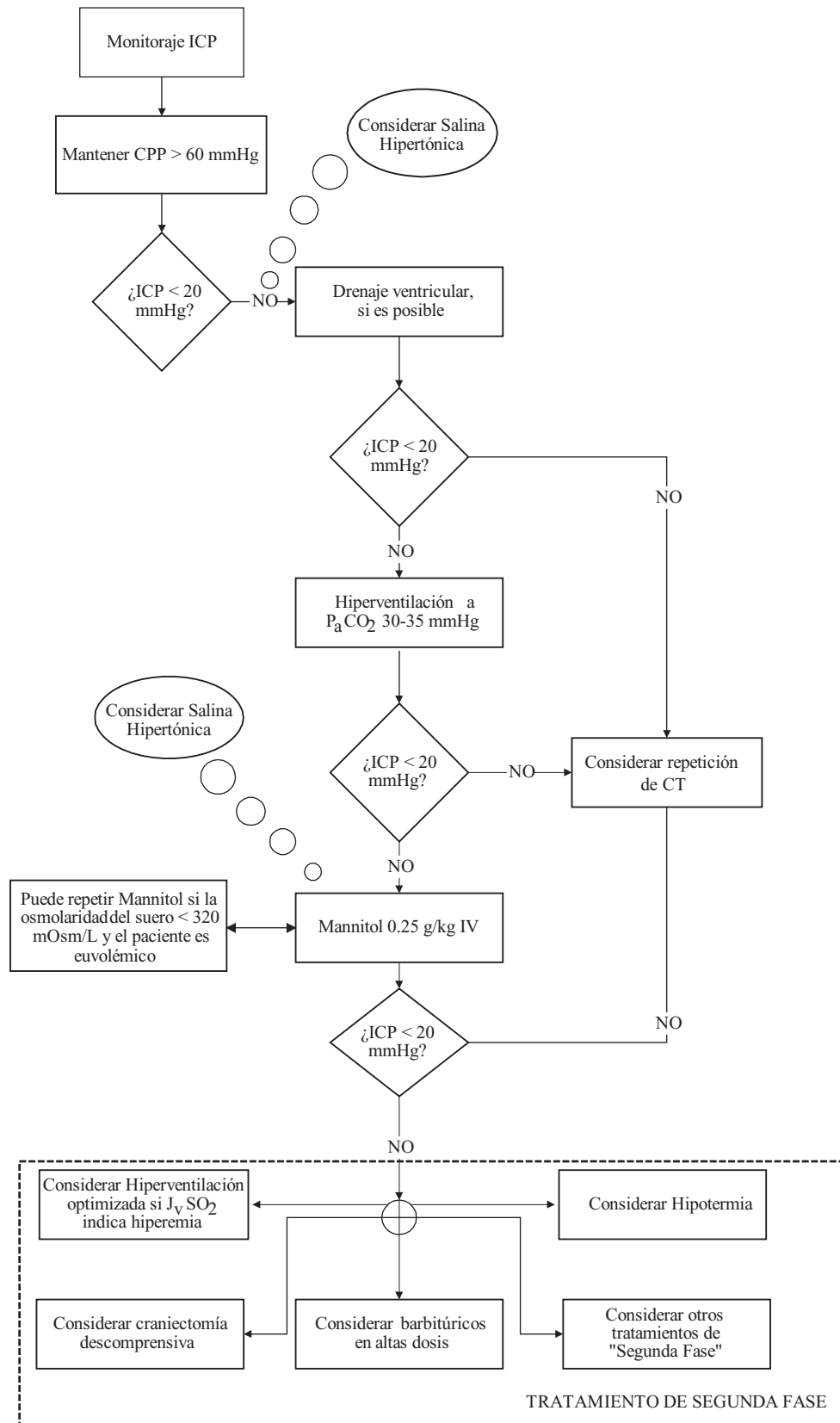


Fig. 61/17. Algoritmo de manejo de la hipertensión endocraneana en pacientes con TEC.

una presión intracraneana controlada, y no muestran signos de efecto de masa en la tomografía, deben ser manejados médicamente con monitoreo intensivo y tomografías seriadas.

- En los pacientes con lesiones focales e indicación quirúrgica está indicada la craniotomía con evacuación de las lesiones parenquimatosas.
- La craneotomía decompresiva bifrontal dentro de las 48 horas del tratamiento es una opción terapéutica en los pacientes con edema cerebral difuso postraumático refractario al tratamiento médico y concomitante hipertensión intracraniana.
- Los procedimientos decompresivos, incluyendo la decompresión subtemporal, la lobectomía temporal, y la craneotomía decompresiva hemisférica, son opciones terapéuticas para aquellos pacientes con hipertensión intracraniana refractaria y lesiones parenquimatosas difusas, y evidencia radiográfica de herniación transtentorial en curso.

Tratamiento quirúrgico de las lesiones expansivas de la fosa posterior

- Los pacientes con efecto de masa en la tomografía computada de cráneo o con disfunción neurológica o deterioro referible a lesiones de la fosa posterior deben ser sometidos a tratamiento quirúrgico. El efecto de masa en la TAC se define por la presencia de distorsión, dislocación u obliteración del cuarto ventrículo; compresión o pérdida de visualización de las cisternas basales; o la presencia de hidrocefalo obstructivo.
- Los pacientes con lesiones pero sin efecto de masa significativo en la tomografía computada y sin signos de

disfunción neurológica deben ser manejados con observación estricta y tomografía seriada.

- En pacientes con indicación para tratamiento quirúrgico, la evacuación debe ser realizada tan pronto como sea posible debido a que los mismos se pueden deteriorar rápidamente, agravando su pronóstico.
- El método predominantemente propuesto y por lo tanto, recomendado, para la evacuación de las lesiones expansivas de la fosa posterior es la craneotomía suboccipital.

Tratamiento quirúrgico de las fracturas deprimidas del cráneo

- Los pacientes con fracturas craneales abiertas, con una depresión mayor que el grosor del hueso, deben ser sometidos a tratamiento quirúrgico para prevenir la infección.
- Los pacientes con fracturas craneales abiertas, pueden ser tratados médicamente si no existen evidencias clínicas ni radiográficas de penetración dural, hematoma intracraneal significativo, depresión mayor de 1 cm, compromiso del seno frontal, deformidad cosmética grosera, infección local, neumoencefalo o contaminación grosera de la herida.
- El manejo médico de las fracturas craneales deprimidas cerradas es una opción terapéutica.
- La operación temprana es recomendable para reducir la incidencia de infección.
- El método quirúrgico de elección es la elevación del hueso y el debridamiento local.
- Todas las estrategias terapéuticas de las fracturas abiertas deben incluir la administración de antibióticos.

En los últimos años se ha utilizado la **craniectomía des-**

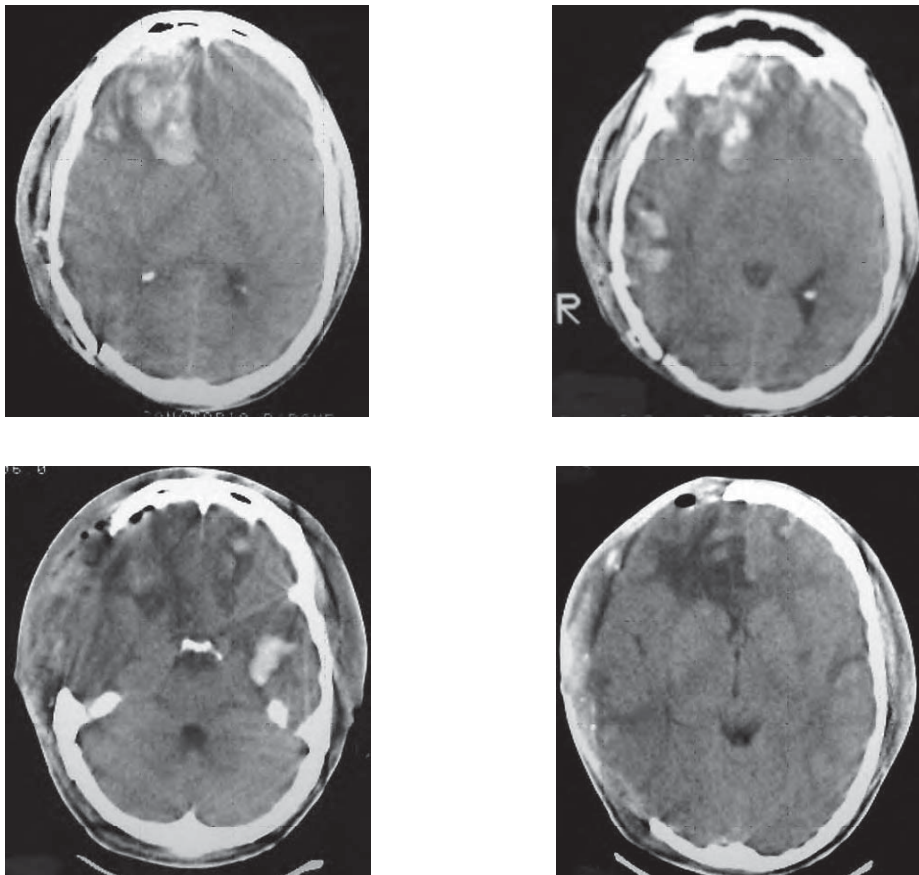


Fig. 61/18. Paciente joven con grave trauma encefalocraneano por caída de altura. Se realiza una primera cirugía evacuadora de hematoma, con persistencia de edema cerebral, áreas contusas y elevación sostenida de la PIC. Hemicraniectomía derecha. Evolución favorable con recuperación *ad-integrum*.

comprensiva para permitir que “el cerebro edematizado cuente con más espacio”. Se trata de un método para disminuir la PIC que se asocia con resultados favorables en ciertos casos. Su eficacia está relacionada directamente con su realización en pacientes que no han sufrido insultos secundarios significativos (episodios de hipertensión intracranial severos o prolongados, hipoperfusión cerebral, síndromes de herniación).

El paciente óptimo para la craniectomía descompresiva es un sujeto joven con pupilas reactivas y un escore de Glasgow mayor de 3, cuya tomografía revela edema hemisférico uni o bilateral con relativamente escasa evidencia de daño parenquimatoso directo o evidencia clínica de lesión de tronco, y la persistencia de una PIC por encima de 30 a pesar de un tratamiento médico intensivo. En estos casos, la descompresión quirúrgica debe ser considerada en forma temprana, cuando el manejo médico de la PIC deja de ser satisfactorio. Las contraindicaciones incluyen la presencia de lesión del tronco encefálico o signos establecidos de herniación, en particular pupilas dilatadas y fijas bilaterales.

Recientemente se ha iniciado el estudio multicéntrico RESCUE-ICP (*Randomized Evaluation of Surgery with Craniectomy for Uncontrollable Elevation of Intra-Cranial Pressure*, website: <http://rescueicp.com/>) destinado a evaluar la cirugía descompresiva en pacientes con trauma de cráneo severo. La modalidad de tratamiento quirúrgico propuesta en el RESCUE-ICP es, para la lesión unilateral, una gran craniectomía fronto-temporo-parietal (Fig. 61/18). Para el edema difuso bilateral, se deberá realizar una gran craniectomía bilateral fronto-temporo-parietal desde el seno frontal anteriormente hasta la sutura coronal atrás, y el pterion lateralmente, con una gran apertura dural.

Una situación particular de los traumatismos penetrantes del cráneo es el desarrollo potencial de una pérdida de líquido cefalorraquídeo. En adición a la pérdida a partir de los sitios de entrada o salida, se puede producir una fístula en un lugar remoto debido a una fractura craneal y la lesión dural asociada. Los misiles de alta velocidad pueden crear trayectos de presión intracranial extremadamente elevada, que pueden producir fracturas aun en la base del cráneo. El manejo de las pérdidas en los sitios de entrada y salida requieren el cierre quirúrgico de la lesión de piel, fascia y duramadre. El tratamiento de las pérdidas remotas de LCR depende del reconocimiento de las mismas y del cierre inmediato de las fístulas. La razón básica para el tratamiento inmediato de cualquier pérdida de líquido cefalorraquídeo es el alto riesgo de infección del espacio subaracnoideo que existe en presencia de estas lesiones. En estos casos se ha recomendado el empleo profiláctico de antibióticos de amplio espectro. Aunque el principal germen involucrado es el *Staphylococcus aureus*, frecuentemente las bacterias Gram negativas producen infección intracranial luego de las lesiones penetrantes.

BIBLIOGRAFÍA

- Agha A., Rogers B., Sherlock M.: Anterior pituitary dysfunction in survivors of traumatic brain injury. *J Clin Endocrinol Metab* 89:4929-2004
- Albanese J., Leone M., Alliez J.: Decompressive craniectomy for severe traumatic brain injury: evaluation of the effects at one year. *Crit Care Med* 31:2535-2003
- Balestreri M., Czosnyka M., Chatfield D.: Predictive value of Glasgow coma scale after brain trauma: change in trend over the past ten years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75:161-2004
- Beghi E.: Overview of studies to prevent posttraumatic epilepsy. *Epilepsia* 44 (Suppl 10):21-2003
- Biffi W., Moore E., Elliot J.: The devastating potential of blunt vertebral artery injuries. *Ann Surg* 231:672-2000
- Biffi W., Ray C., Moore E.: Treatment related outcomes from blunt cerebrovascular injuries. *Ann Surg* 235:699-2002
- Brain Trauma Foundation: Management and prognosis of severe traumatic brain injury. Part I: Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. <http://www2.braintrauma.org/>
- Chang B., Lowenstein D.: The Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: antiepileptic drug prophylaxis in severe traumatic brain injury. *Neurology* 14:10-2003
- Chesnut R.: Management of brain and spine injuries. *Crit Care Clin* 20:25-2004
- Chesnut R.: Care of central nervous system injuries. *Surg Clin N Am* 87:119-2007
- Coles J., Fryer T., Coleman M.: Hyperventilation following head injury: effect on ischemic burden and cerebral oxidative metabolism. *Crit Care Med* 35:568-2007
- Clifton G., Miller E., Choi S.: Fluid thresholds and outcome from severe brain injury. *Crit Care Med* 30:739-2002
- Compagnone C., Murray G., Teasdale G.: The management of patients with intradural post-traumatic mass lesions: a multicenter survey of current approaches to surgical management in 729 patients coordinated by the European Brain Injury Consortium. *Neurosurgery* 57:1183-2005
- Cotton B., Snodgrass K., Fleming S.: Beta-blocker exposure is associated with improved survival after severe traumatic brain injury. *J Trauma* 62:26-2007
- Cowie D.: The role of hypothermia in neurosurgical patients. *Curr Opin Anaesthesiol* 18:496-2005
- CRASH trial collaborators: Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10,008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 364:1321-2004
- CRASH trial collaborators: Final results of MRC CRASH, a randomized placebo-controlled trial of intravenous corticosteroid in adults with head injury: outcomes at 6 months. *Lancet* 365:1957-2005
- Cremer O., van Dijk G., van Wensen E.: Effect of intracranial pressure monitoring and targeted intensive care on functional outcome after severe head injury. *Crit Care Med* 33:2207-2005
- Cruz J., Minoja G., Okuchi K.: Major clinical and physiological benefits of early high doses of mannitol for intraparenchymal temporal lobe hemorrhages with abnormal pupillary widening: a randomized trial. *Neurosurgery* 51:628-2002
- D'Ambrosio R., Perucca E.: Epilepsy after head injury. *Curr Opin Neurol* 17:731-2004
- Davis D., Kene M., Vilke G.: Head-injured patients who “talk and die”: the San Diego perspective. *J Trauma* 62:277-2007
- Dutton R., McCunn M.: Traumatic brain injury. *Curr Opin Crit Care* 9:503-2003
- Elf K., Nilsson P., Enblad P.: Outcome after traumatic brain injury improved by an organized secondary insult program and standardized neurointensive care. *Crit Care Med* 30:2129-2002
- Faillace W.: Management of childhood neurotrauma. *Surg Clin N Am* 82:349-2002
- Fakhry S., Trask A., Waller M.: Management of brain-injured patients by an evidence-based medicine protocol improves outcomes and decreases hospital charges. *J Trauma* 56:492-2004
- Farin A., Deutsch R., Biegon A.: Sex related differences in patients with severe head injury: greater susceptibility to brain swelling in female patients 50 years of age and younger. *J Neurosurg* 98:32-2003
- Fernández Ortega J., Prieto Palomino M., Muñoz A.: Prognostic influence and computed tomography findings in dysautonomic crises after traumatic brain injury. *J Trauma* 61:1129-2006

- Forster N., Engelhard K.: Managing elevated intracranial pressure. *Curr Opin Anaesthesiol* 17:371-2004
- Geffroy A., Bronchard R., Merckx P.: Severe traumatic head injury in adults: which patients are at risk of early hyperthermia? *Intensive Care Med* 30:785-2004
- Girard F.: Managing head injured patients. *Curr Opin Anaesthesiol* 18:471-2005
- Grände P.O.: The "Lund Concept" for treatment of severe brain trauma: a physiological approach. En Vincent J.: *Year Book of Intensive Care and Emergency Medicine*. Springer, Berlin 2004
- Gunnarsson T., Fehlings M.: Acute neurosurgical management of traumatic brain injury and spinal cord injury. *Curr Opin Neurol* 16:717-2003
- Hammond F., Grattan K., Sasser H.: Five years after traumatic brain injury : a study of individual outcomes and predictors of change in function. *NeuroRehabilitation* 19:25-2004
- Hammoud D., Wasserman B.: Diffuse axonal injuries: pathophysiology and imaging. *Neuroimag Clin N Am* 12:205-2002
- Hardman J., Manoukian A.: Pathology of head trauma. *Neuroimag Clin N Am* 12:175-2002
- Hatton J.: Pharmacological treatment of traumatic brain injury: a review of agents in development. *CNS Drugs* 15:553-2001
- Henzler D., Cooper J., Tremayne A.: Early modifiable factors associated with fatal outcome in patients with severe traumatic brain injury: a case control study. *Crit Care Med* doi: 10.1097/01.CCM.0000259526.45894.08-2007
- Holland M., Mackensie R., Morabito D.: The development of acute lung injury is associated with worse neurologic outcome in patients with severe traumatic brain injury. *J Trauma* 55:106-2003
- Hukkelhoven C., Steyerberg E., Habbema J.: Admission of patients with severe and moderate traumatic brain injury to specialized ICU facilities. *Intensive Care Med* 31:799-2005
- Hutchinson P., Kirkpatrick P.: Decompressive craniectomy in head injury. *Curr Opin Crit Care* 10:101-2004
- Hyam J., Welch C., Harrison D.: Case mix, outcomes and comparison of risk prediction models for admissions to adult, general and specialist critical care units for head injury: a secondary analysis of the ICNARC Case Mix Programme Database. *Critical Care* 10:S2 (doi: 10.1186/cc5066) 2006
- Jager T., Weiss H., Coben J.: Traumatic brain injuries evaluated in U.S. emergency departments, 1992-1994. *Acad Emerg Med* 7:134-2000
- Kay Bader M., Arbour R., Palmer S.: Refractory increased intracranial pressure in severe traumatic brain injury. Barbiturate coma and bispectral index monitoring. *AACN Clinical Issues* 16:526-2005
- Knapp J.: Hyperosmolar therapy in the treatment of severe head injury in children. *AACN Clinical Issues* 16:199-2005
- Ko D.: Clinical evaluation of patients with head trauma. *Neuroimag Clin N Amer* 12:165-2002
- Lescot T., Degos V., Zouaoui A.: Opposed effects of hypertonic saline on contusions and noncontused brain tissue in patients with severe traumatic brain injury. *Crit Care Med* 34:3029-2006
- Lieberman J., Pasquale M., Garcia R.: Use of admission Glasgow Coma Score, pupil size, and pupil reactivity to determine outcome for trauma patients. *J Trauma* 55:437-2003
- Livingston D., Lavery R., Mosenthal A.: Recovery at one year following isolated traumatic brain injury: a Western Trauma Association prospective multicenter trial. *J Trauma* 59:1298-2005
- Littlejohns L., Kay Bader M.: Prevention of secondary brain injury. *AACN Clinical Issues* 16:501-2005
- Lombard L., Zafonte R.: Agitation after traumatic brain injury: considerations and treatment options. *Am J Phys Med Rehabil* 84:797-2005
- Maas A.: Assessment of agents for the treatment of head injury. *CNS Drugs* 13:139-2000
- Maas A., Hukkelhoven C., Marshall L.: Prediction of outcome in traumatic brain injury with computed tomographic characteristics: a comparison between the computed tomographic classification and combinations of computed tomographic predictors. *Neurosurgery* 57:1173-2005
- Manley G., Knudson M., Morabito D.: Hypotension, hypoxia and head injury. Frequency, duration and consequences. *Arch Surg* 136:1118-2001
- Marik P., Varon J., Trask T.: Management of head trauma. *Chest* 122:699-2002
- Marin Caballos A., Murillo Cabezas F., Cayuela Dominguez A.: Cerebral perfusion pressure and risk of brain hypoxia in severe head injury: a prospective observational study. *Critical Care* 9:R670 (DOI 10.1186/cc3822) 2005
- Marion D., Puccio A., Wisniewski S.: Effect of hyperventilation on extracellular concentrations of glutamate, lactate, pyruvate, and local cerebral blood flow in patients with severe traumatic brain injury. *Crit Care Med* 30:2619-2002
- Marshall L., Maas A., Bowers M.: A multicenter trial on the efficacy of using tirilazad mesylate in cases of head injury. *J Neurosurg* 89:519-1998
- Masson F., Thicoipe M., Aye P.: Epidemiology of severe brain injuries: a prospective population-based study. *J Trauma, Injury, Infect and Crit Care* 51:481-2001
- Mayberry J., Brown C., Mullins R.: Blunt carotid artery injury: the futility of aggressive screening and diagnosis. *Arch Surg* 139:609-2004
- Mayer S., Chong J.: Critical care management of increased intracranial pressure. *J Intensive Care Med* 17:55-2002
- Mcilvoy L.: The effect of hypothermia and hyperthermia on acute brain injury. *AACN Clinical Issues* 16:488-2005
- McIntosh T.: Neurochemical sequelae of traumatic brain injury: Therapeutic implications. *Cerebrov and Brain Metab Review* 6:109-1994
- McIntyre L., Fergusson D., Hebert P.: Prolonged therapeutic hypothermia after traumatic brain injury in adults: a systematic review. *JAMA* 289:2992-2003
- Metting Z., Rodiger L., De Keyser J.: Structural and functional neuroimaging in mild-to-moderate head injury. *Lancet Neurol* 6:699-2007
- Miller P., Fabian T., Bee T.: Blunt cerebrovascular injuries: diagnosis and treatment. *J Trauma, Injury, Infect and Crit Care* 51:279-2001
- Mosenthal A., Lavery R., Addis M.: Isolated traumatic brain injury: age is an independent predictor of mortality and early outcome. *J Trauma* 52:907-2002
- MRC CRASH Trial National Coordinators: Update on progress in the international, multicenter, randomized, controlled trial of corticosteroids after significant head injury. *Curr Opin Crit Care* 9:92-2003
- Naredi S., Eden E., Zall S.: A standardized neurosurgical/neurointensive therapy directed toward vasogenic edema after severe traumatic brain injury: clinical results. *Intensive Care Med* 24:446-1998
- Nortje J., Menon D.: Traumatic brain injury: physiology, mechanisms, and outcome. *Curr Opin Neurol* 17:711-2004
- Patel N., Hoyt D., Nakaji P.: Traumatic brain injury: patterns of failure of nonoperative management. *J Trauma* 48:367-2000
- Pelosi P., Severgnini P., Chiaranda M.: An integrated approach to prevent and treat respiratory failure in brain-injured patients. *Curr Opin Crit Care* 11:37-2005
- Piek J., and the Working Group for Neurosurgical Intensive Care of the European Society of Intensive Care Medicine: Guidelines for the pre-hospital care of patients with severe head injuries. *Intensive Care Med* 24:1221-1998
- Polderman K., Peerdeman S.: Effects of therapeutic hypothermia on intracranial pressure and outcome in patients with severe head injury. *Intensive Care Med* 28:1563-2002
- Polderman K.: Application of therapeutic hypothermia in the ICU: opportunities and pitfalls of a promising treatment modality. *Intensive Care Med* 30:556-2004
- Polderman K., Rijnsburger E., Peerdeman S.: Induction of hypothermia

- in patients with various types of neurologic injury with use of large volumes of ice-cold intravenous fluid. *Crit Care Med* 33:2744-2005
- Prough D., Lang J.: Therapy of patients with head injuries: key parameters for management. *J Trauma* 42:S10-1997
- Pruitt B.: Management and prognosis of penetrating brain injury. *J Trauma* 51(Suppl/August) S1-2001
- Ramani R.: Hypothermia for brain protection and resuscitation. *Curr Opin Anaesthesiol* 19:487-2006
- Rincon Ferrari M., Flores Cordero J., Leal Noval R.: Impact of ventilator-associated pneumonia in patients with severe head injury. *J Trauma* 57:1234-2004
- Rhodes J.: Actions of glucocorticoids and related molecules after traumatic brain injury. *Curr Opin Crit Care* 9:86-2003
- Robertson C., Valadka A., Hannay J.: Prevention of secondary ischemic insults after severe head injury. *Crit Care Med* 27:2086-1999
- Rogers F., Baker E., Osler T.: Computed tomographic angiography as a screening modality for blunt cervical arterial injuries. *J Trauma* 46:380-1999
- Ross Bullock M., Chesnut R., Ghajar J.: Surgical management of acute epidural hematomas. *Neurosurgery* 58 (Suppl 2):7-2006
- Ross Bullock M., Chesnut R., Ghajar J.: Surgical management of acute subdural hematomas. *Neurosurgery* 58 (Suppl 2):16-2006
- Ross Bullock M., Chesnut R., Ghajar J.: Surgical management of traumatic parenchymal lesions. *Neurosurgery* 58 (Suppl 2):25-2006
- Ross Bullock M., Chesnut R., Ghajar J.: Surgical management of posterior fossa mass lesions. *Neurosurgery* 58 (Suppl 2):47-2006
- Ross Bullock M., Chesnut R., Ghajar J.: Surgical management of depressed cranial fractures. *Neurosurgery* 58 (Suppl 2):56-2006
- Sakowitz O., Stover J., Sarrafzadeh A.: Effects of mannitol bolus administration on intracranial pressure, cerebral extracellular metabolites, and tissue oxygenation in severely head injured patients. *J Trauma* 62:292-2007
- Schoon P., Mori L., Orlandi G.: Incidence of intracranial hypertension related to jugular bulb oxygen saturation disturbances in severe traumatic brain injury patients. *Acta Neurochir* 81:285-2002
- Schreiber M., Aoki N., Scott B.: Determinants of mortality in patients with severe blunt head injury. *Arch Surg* 137:285-2002
- Sifri Z., Hommick A., Vaynman A.: A prospective evaluation of the value of repeat cranial computed tomography in patients with minimal head injury and an intracranial bleed. *J Trauma* 61:862-2006
- Smith J., Chang E., Rosenthal G.: The role of early follow-up computed tomography imaging in the management of traumatic brain injury patients with intracranial hemorrhage. *J Trauma* 63:75-2007
- Sosin D., Sniezek J., Wasweller R.: Trends in death associated with traumatic brain injury, 1979 through 1992. *JAMA* 273:1778-1995
- Stallmeyer M., Morales R., Flanders A.: Imaging of traumatic neurovascular injury. *Radiol Clin N Am* 44:13-2006
- Stein S., Burnett M., Glick H.: Indications for CT scanning in mild traumatic brain injury: a cost-effectiveness study. *J Trauma* 61:558-2006
- Stocchetti N., Rossi S., Buzzi F.: Intracranial hypertension in head injury: management and results. *Intensive Care Med* 25:371-1999
- Stocchetti N., Rossi S., Zanier E.: Pyrexia in head-injured patients admitted to intensive care. *Intensive Care Med* 28:1555-2002
- Sutin K., Ruskin K., Kaufman B.: Intravenous fluid therapy in neurologic injury. *Crit Care Clin* 8:367-1992
- The European Study Group on Nimodipine in Severe Head Injury: A multicenter trial of the efficacy of nimodipine on outcome after severe head injury. *J Neurosurg* 80:797-1994
- The SAFE Study Investigators: Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. *N Engl J Med* 357:874-2007
- Tulloch B.: Diagnostic accuracy in head injured patients: an emergency department audit. *Injury* 25:231-1994
- Valadka A., Robertson C.: Surgery of cerebral trauma and associated critical care. *Neurosurgery* 61 (SHC Suppl 1):203-2007
- Vallmer D., Torner J., Jane J.: Age and outcome following traumatic coma: why do older patients fare worse. *J Neurosurg* 75:S37-1991
- Velmahos G., Shoemaker W., Wo C.: Physiologic monitoring of circulatory dysfunction in patients with severe head injuries. *World J Surg* 23:54-1999
- Vespa P., Boonyaputthikul R., McArthur D.: Intensive insulin therapy reduces microdialysis glucose values without altering glucose utilization or improving the lactate/pyruvate ratio after traumatic brain injury. *Crit Care Med* 34:850-2006
- Viale R., Albanese J., Thomachot L.: Isovolum hypertonic solutes (sodium chloride or mannitol) in the treatment of refractory posttraumatic intracranial hypertension. *Crit Care Med* 31:1683-2003
- Wade C., Grady J., Kramer G.: Individual patient cohort analysis of the efficacy of hypertonic saline/dextran in patients with traumatic brain injury and hypotension. *J Trauma* 42:S61-1997
- Waard J.: Intracranial pressure. Its measurement and treatment. En Vincent J.: *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Springer Verlag Berlin 1994
- Wang H., Peitzman A., Cassidy L.: Out-of-hospital endotracheal intubation and outcome after traumatic brain injury. *Ann Emerg Med* 44:439-2004
- Wang K., Larner S., Robinson G.: Neuroprotection targets after traumatic brain injury. *Curr Opin Neurol* 19:514-2006
- Wang M., Linnau K., Tirschwell D.: Utility of repeat head computed tomography after blunt head trauma: a systematic review. *J Trauma* 61:226-2006
- Ware M., Nemani V., Meeker M.: Effects of 23,4% sodium chloride solution in reducing intracranial pressure in patients with traumatic brain injury: a preliminary study. *Neurosurgery* 57:727-2005
- Werner C.: Experimental and clinical neuroprotection: an update. En Vincent J. (Edit.): *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Springer, Berlin 1998
- White H., Cook D., Venkatesh B.: The use of hypertonic saline for treating intracranial hypertension after traumatic brain injury. *Anesth Analg* 102:1836-2006
- Young R., Destian S.: Imaging of traumatic intracranial hemorrhage. *Neuroimag Clin N Am* 12:189-2002
- Zwimpfer T., Moulton R.: Neurologic trauma concerns. *Crit Care Clin* 9:727-1993
- Zygun D., Kortbeek J., Fick G.: Non-neurologic organ dysfunction in severe traumatic brain injury. *Crit Care Med* 33:654-2005

CAPÍTULO 62

Traumatismos maxilofaciales

DRES. A. ROSELLÓ, H. BAGNULO Y D. KERTESZ

INTRODUCCIÓN

El traumatismo maxilofacial ha adquirido una gran importancia debido al aumento de su frecuencia, consecuencia del incremento de los politraumatismos en general, producto a su vez de una sociedad más violenta (agresiones, heridas de bala, etc.) y de la alta incidencia de accidentes de tránsito. Por afectar a una población joven las secuelas adquieren una mayor relevancia.

La cara constituye una zona especial, que identifica al indi-

viduo y tiene gran incidencia en las relaciones sociales y en la conformación del yo corporal. La misma alberga a los receptores de los órganos sensoriales más importantes y constituye la puerta de entrada de los sistemas respiratorio y digestivo. El riesgo vital inmediato de los traumatismos maxilofaciales está constituido por el compromiso de la vía aérea y por la magnitud de las hemorragias en una región ricamente vascularizada. Los senos faciales ocupan un gran volumen de la cara y se ven comprometidos con frecuencia, siendo ocupados por sangre y otros fluidos, facilitando las complicaciones infecciosas. La afectación funcional involucra especialmente a los órganos de la visión y de la masticación.

Por último, la proximidad de la cavidad craneana hace que la asociación lesional con el traumatismo craneoencefálico sea muy frecuente. El significado de la relación existente entre el traumatismo encefalocraneano y las fracturas del macizo facial ha sido debatido por años. Algunos autores han sugerido que las fracturas faciales protegen al cerebro de la injuria severa, amortiguando el impacto sobre las estructuras intracraneales. Esta protección limitaría la severidad de la lesión cerebral. Otros autores, en cambio, han establecido que las fracturas faciales son un marcador de mayor riesgo de lesión cerebral y que el cuidado de estos pacientes debe incluir un alto grado de sospecha de lesión intracraneal asociada. En este sentido, Martin y col. demostraron que los pacientes con fracturas faciales tienen un aumento significativo en el número y la magnitud de la injuria cerebral, siendo similar a la de pacientes con trauma encefalocraneano aislado. Esta asociación es independiente de la localización de la lesión en el macizo facial.

Todas estas características hacen que estas lesiones constituyan verdaderas patologías críticas, en las cuales es imprescindible implementar una conducta terapéutica adecuada desde el inicio. Para ello, las mismas deben ser abordadas por un equipo multidisciplinario, integrado por intensivista, cirujano maxilofacial, neurocirujano, oftalmólogo, etc., a fin de trabajar con pautas de tratamiento que permitan un abordaje integral de las lesiones, reduciendo con ello la morbimortalidad y la estadía en terapia intensiva, y permitiendo una mejor sobrevida con un mínimo de secuelas funcionales y estéticas.

ETIOLOGÍA

La causa más frecuente de los traumatismos maxilofaciales son los accidentes de tránsito, si bien hay diferencias importantes según los países, las regiones y la edad de la

población considerada. Le siguen en importancia las agresiones de distinto tipo: impacto directo por golpe de puño, heridas de armas de fuego, golpes con objetos contundentes, etc.; y por último los accidentes laborales y deportivos, que afectan principalmente a personas jóvenes entre la segunda y cuarta década de la vida. Se ha reconocido una predominancia neta en el sexo masculino, ya que el hombre se encuentra más expuesto, es más arriesgado y conduce a mayor velocidad.

En una serie de los autores, que incluye 61 pacientes con traumatismos maxilofaciales graves ingresados en la UTI del Hospital Maciel de Montevideo, Uruguay, la edad promedio fue de 38 años + 15 con un franco predominio del sexo masculino (86,9%). En la Tabla 62/1 se indican las principales etiologías reconocidas en la serie citada.

CLASIFICACIÓN PATOLÓGICA

La región maxilofacial se divide en tercios horizontales (Fig. 62/1), los cuales tienen trascendencia diagnóstica, terapéutica y pronóstica particular.

1. *Tercio superior.* Está constituido por la región frontal y orbitaria superior, involucra en su arquitectura a los huesos frontal, etmoides, esfenoides, apófisis orbitaria del malar y apófisis ascendente del maxilar superior. Se trata de un esqueleto fijo en su sector superior que protege al polo frontal del encéfalo y los globos oculares, pero que presenta una zona débil en su sector inferior por la presencia de los senos frontales, cuya fractura puede dar origen a una fístula de LCR, con el consiguiente riesgo de infección.
2. *Tercio medio.* Está constituido por el sector inferior de las órbitas, nariz y fosas nasales, malares, arcadas cigomáticas, paladar y reborde alveolar superior. El esqueleto de la región está formado por los malares, maxilar superior, huesos propios de la nariz y vómer. Es una zona frecuente

Tabla 62/1. Etiología de los traumatismos maxilofaciales.

Etiología	Nº de pacientes	Porcentaje %
Accidente de tránsito	43	70,5
a. Moto	26	41
b. Automóvil	8	13,1
c. Bicicleta	5	8,2
d. Peatón	5	8,2
Impacto directo	10	16,4
Arma de fuego	8	13,1

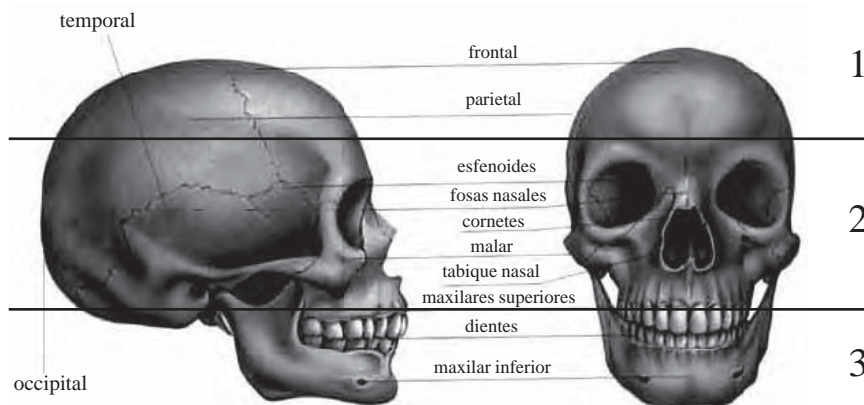


Fig. 62/1. Clasificación de los segmentos craneofaciales: 1) Tercio superior o fronto orbitario; 2) Tercio medio o maxilo nasal; 3) Tercio inferior o mandibular.

de impacto en los accidentes de tránsito al golpear contra el volante o el tablero; y en los accidentes laborales con máquinas industriales que trabajan con presión, por la posibilidad de ser impactadas por estallidos de volantes, correas de transmisión, etc. En general se trata de fracturas complejas, multifragmentarias y en las que participan varios huesos.

Esta zona se subdivide en un sector medio o central formado por la nariz y fosas nasales; sectores laterales formados por la prominencia malar y la mitad inferior de las órbitas; y un sector inferior formado por el paladar y la arcada alvéolo dentaria superior. Estas fracturas determinan alteraciones visuales por lesión del globo ocular o de la órbita, compromiso de la vía aérea superior por disfunción o aplastamiento nasal, y de la masticación por alteración de la oclusión bucal.

3. *Tercio inferior.* El maxilar inferior constituye el único hueso que forma el esqueleto de ésta región, teniendo además la particularidad de ser el único hueso móvil de la cara y por lo tanto más expuesto a los traumatismos. Se trata de un hueso fuerte con zonas débiles: ángulo, región canina, agujero mentoniano y cuello del cóndilo. La presencia de los dientes le confiere una particularidad especial, ya que la relación que presentan éstos con los del maxilar superior constituye un elemento diagnóstico fundamental.

En la serie de los autores, el sector más afectado fue el tercio medio, en forma exclusiva (16%), o en combinación con el tercio superior (26%).

Clasificación de LeFort

Los clásicos trazos de fractura descritos por LeFort (Fig. 62/2) señalan los puntos débiles del esqueleto facial.

La fractura de LeFort I, o fractura transmaxilar, es la más caudal de las fracturas maxilares. Esta fractura comienza en el margen inferior de la apertura piriforme y se extiende lateralmente por debajo de las raíces de los dientes, siguiendo la pared maxilar anterior, y posterolateralmente para involucrar los procesos pterigoideos.

La Fractura de LeFort II se produce sobre una zona débil de la cara, conociéndose como fractura piramidal debido a su forma. Un mecanismo común es un golpe directo sobre el área nasal. Esta fractura comienza en el puente de la nariz, se extiende en forma inferolateral por dentro de la órbita, saliendo a través del foramen infraorbital, atraviesa la sutura

zigomático-maxilar, y se extiende en forma posterior para involucrar los procesos pterigoideos.

La forma más grave de las fracturas de LeFort es la de tipo III. Esta fractura comienza en forma medial como la fractura LeFort II; sin embargo, en vez de salir de la órbita sobre el arco infraorbital, progresa lateralmente sobre todo el piso de la órbita y se extiende para abrir la sutura zigomático-frontal. En este caso, el fragmento inestable involucra prácticamente todo el macizo facial. También se refiere como disociación craneofacial. Se trata de una lesión muy severa, y se asocia con grandes injurias de los tejidos blandos sobre las líneas fracturarias. Para producir esta lesión se necesita un impacto de gran fuerza, siendo infrecuente como injuria aislada, afectando en general en forma asociada al cráneo y a la columna cervical.

Los estudios originales de LeFort fueron realizados sobre cadáveres a los cuales se les aplicaba un impacto directo sobre el centro de la cara. Debido a que la mayor parte de los traumatismos faciales consisten en impactos sobre partes laterales, rara vez se observan las patentes clásicas descritas. La mayoría de las fracturas faciales son conminutas, produciendo lesiones asimétricas.

DIAGNÓSTICO

Un examen clínico ordenado y sistematizado permite habitualmente diagnosticar la mayoría de las lesiones faciales. El mismo deberá ser complementado con diversos estudios radiológicos y tomográficos que confirmarán la presunción clínica y determinarán con detalle la entidad y gravedad de las estructuras involucradas.

El examen clínico comprende:

- 1) Observación, buscando asimetrías o deformidades. Una nariz ensanchada y aplanada con desplazamiento lateral, establecerá la presencia de una lesión a dicho nivel; un aplanamiento de la mejilla sugiere una fractura del malar; una facies alargada y equimosis en gafas, un LeFort III, etcétera.
- 2) Palpación de todas las superficies óseas, con el fin de detectar irregularidades, crepitación, solución de continuidad o movilidad anormal. La manipulación de la porción anterior del maxilar superior puede mostrar movimiento de todo el tercio medio de la cara, lo cual indica una fractura tipo LeFort II o III, aunque muchas veces fracturas extensas pueden no tener movilidad por inacción de los fragmentos óseos. Las fracturas de la porción dentada de la mandíbula son fácilmente accesibles a la palpación intraoral.
- 3) Evaluación de la oclusión dentaria. Su anomalía pone de manifiesto una fractura de mandíbula o del maxilar superior, así como alteraciones de la articulación temporomandibular.
- 4) Evaluación del complejo orbitario: turgencia del globo ocular, presencia de equimosis conjuntivales, alteraciones del campo visual y de la motilidad ocular, presencia de enoftalmos (por agrandamiento de la cavidad orbitaria por fractura y desplazamiento hacia abajo del piso de la órbita, escape de grasa de la cavidad orbitaria, etc.); exoftalmos (rotura de fragmentos óseos hacia el interior de la cavidad orbitaria); diplopía que puede deberse a lesión nerviosa u ocular, hifema, etcétera.
- 5) Alteraciones sensitivas, producto de atrapamiento o lesiones nerviosas de muy difícil objetivación en el paciente crítico.

El estudio radiológico de urgencia debe de ser lo más sencillo posible y efectuarse evitando movilizar inútilmente al paciente.

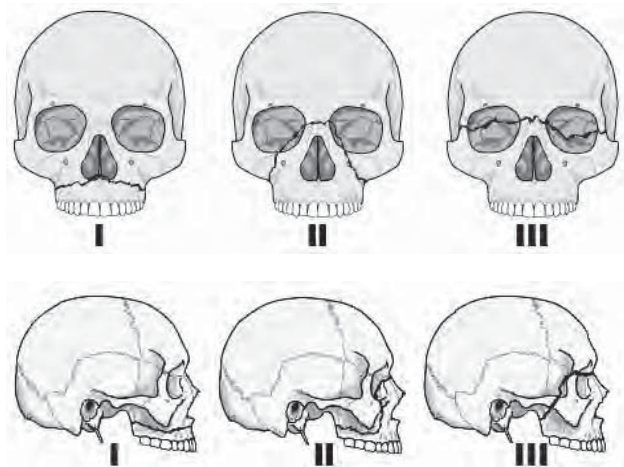


Fig. 62/2. Trazos fracturarios de LeFort para la clasificación de las fracturas de la cara.

La evaluación de la mandíbula requerirá enfoques laterales y oblicuos bilaterales; el enfoque de Towne y la proyección de Dautrey son sumamente útiles para la visualización de los cóndilos y región subcondilar. La ortopantomografía permite una excelente visualización panorámica de la mandíbula sin superposiciones.

En el estudio del sector medio la radiografía en posición de Waters u occipitomentoniana es la más importante, ya que permite ver con claridad los senos maxilares y todas las estructuras faciales anteriores. Es de particular utilidad en la determinación de fracturas nasales, malares, frontales, maxilo-malares, permitiendo además visualizar frontalmente las órbitas. La lateral de cráneo permitirá apreciar la relación del cráneo con la cara, visualizar las paredes anteriores y posteriores de los senos maxilares, la fractura de los senos frontales y el paladar duro. La vista de Caldwell (postero anterior) permite observar con claridad la cavidad orbitaria en su conjunto.

Todos estos enfoques, de utilidad bien demostrada, son sin embargo difíciles de realizar en los pacientes críticos, por presentar una vía de aire artificial y asociaciones lesionales que dificultan la necesaria movilización y traslado. La tomografía computada es en estos momentos el estudio de elección, ya que permite identificar con certeza los distintos sectores involucrados en la fractura así como confirmar o descartar las asociaciones lesionales más importantes. Los cortes coronales son fundamentales para evaluar las fracturas del complejo naso-etmoido-maxilo-fronto-orbitario, mientras que los cortes axiales son necesarias para el reconocimiento de las lesiones del conducto óptico y del ápex orbitario (Fig. 62/3 a 62/6).

La tomografía tridimensional no provee nueva información diagnóstica con respecto a la anterior, pero es particularmente útil para la planificación preoperatoria de las fracturas panfaciales (Fig. 62/7).

MANEJO INICIAL

El paciente con trauma maxilofacial presenta desde el inicio tres posibles complicaciones de capital importancia: a) obstrucción de la vía aérea, b) hemorragia activa, y c) aspiración de material extraño en la vía aérea; que aisladamente o en conjunto pueden provocar la muerte en las primeras horas. Se debe tener en cuenta, por otra parte, que estos pacientes con frecuencia presentan traumatismos asociados, incluyendo particularmente trauma encefalocraneano.

Obstrucción de la vía aérea. La obstrucción de la vía aérea superior es la principal causa de muerte en los traumatismos maxilofaciales. La ventilación inadecuada puede no ser detectada inmediatamente, pero contribuye a la evolución final. La presencia de injuria encefálica e hipoxemia causada por obstrucción de la vía aérea o injuria pulmonar constituye una asociación de riesgo que puede llevar a un desenlace fatal, o a un daño cerebral irreversible.

La obstrucción respiratoria puede deberse a: 1) obstrucción nasal u oral por coágulos, contenido digestivo, saliva, restos tisulares, etc., 2) inhalación de cualquiera de ellos, 3) cierre de la naso u orofaringe por desplazamiento posterior e inferior en las fracturas de maxilar, o por desplazamiento posterior de la lengua en las fracturas parasinfisarias de la mandíbula, 4) edema significativo de la faringe, piso de boca o cuello debido a injuria tisular masiva, o 5) formación de un hematoma con desplazamiento de las diferentes estructuras comprometidas.

Si el paciente presenta una alteración del sensorio, inicialmente deberá mantenerse semisentado para disminuir el

volumen de sangrado y prevenir la aspiración de contenido gástrico. Se realizará una rápida inspección y palpación de la cavidad bucal a efectos de remover coágulos, dientes, fragmentos óseos u otros materiales extraños como pedazos de cigarrillos, goma de mascar, etc.; y se procederá a una aspiración cuidadosa de toda la cavidad bucal.

Si la integridad de la vía aérea está comprometida por gran destrucción de tejidos blandos, edema, hemorragia, formación de hematomas o enfisema; la intubación orotraqueal debe considerarse imprescindible. La fractura de mandíbula no contraindica esta ruta, pero la misma puede verse obstaculizada por la caída de la lengua hacia atrás, en cuyo caso deberá traccionarse la misma con una pinza o punto de lino. Deberá tenerse siempre presente la posibilidad de traumatismo raquímedular asociado, tratando de mantener la cabeza alineada con el cuello, evitando la hiperextensión que podría agravar una lesión oculta. Está ampliamente desaconsejada la intubación nasotraqueal, en particular en el traumatismo de tercio medio de cara, debido a que puede crear una falsa ruta y producir una penetración inadvertida de la cánula hacia la órbita, base de cráneo o incluso hacia la cavidad encefálica; puede favorecer sangrados; y puede aumentar la incidencia de sinusitis.

Luego de la intubación, deberá controlarse la ventilación a efecto de descartar injurias pulmonares asociadas que requieran una inmediata solución quirúrgica, tales como neumotórax o hemotórax masivos.

En determinadas situaciones deberá considerarse la realización de una traqueostomía de necesidad para asegurar el mantenimiento de una vía de aire permeable y sin riesgos para el paciente. Las mismas incluyen: 1) fracturas panfaciales, 2) fracturas del tercio medio (Le Fort II y III), 3) fracturas parasinfisarias de la mandíbula, 4) lesión masiva de tejidos blandos, 5) pacientes con injuria encefálica aguda o patología pulmonar asociada graves, y 6) pacientes que requerirán fijación intermaxilar y que presenten las asociaciones lesionales antes mencionadas.

Estos pacientes, así como aquellos en los que se prevé una asistencia respiratoria mecánica prolongada, se benefician con la realización de una traqueostomía precoz, ya que en caso de obstrucción del tubo endotraqueal o de autoextubación, el cambio de tubo puede convertirse en una maniobra sumamente riesgosa. Realizada por un cirujano experto y con los cuidados esenciales de la misma, la traqueostomía proveyerá una vía de aire segura y con un mínimo de complicaciones.

Control del sangrado. Una vez asegurada una adecuada vía aérea, el segundo paso es el control del sangrado y de la hipovolemia.

Cerca del 50% de todas las fracturas faciales se acompañan de laceraciones o lesiones abrasivas que producen sangrados profusos, pero que raramente comprometen la hemodinamia, ya que pueden ser fácilmente visualizadas y controladas por maniobras simples, tales como compresión local o vendajes oclusivos.

Las laceraciones profundas del cuero cabelludo pueden sangrar profusamente en pocos minutos debido a la rica irrigación en una zona donde la fascia circundante retarda la vasoconstricción. Si son ignoradas pueden producir un rápido deterioro hemodinámico. Estas lesiones pueden ser controladas mediante compresión externa, ligando los vasos que pueden ser visualizados y suturando cuidadosamente las heridas.

Las hemorragias mayores generalmente son debidas a la laceración de arterias o venas de las cavidades neumáticas

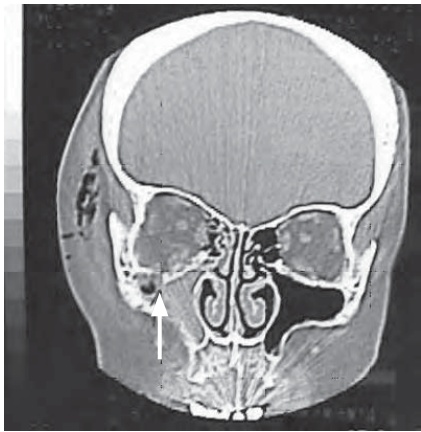


Fig. 62/3. TAC de macizo facial. Fractura piso de órbita derecha. Hematoma del seno maxilar.

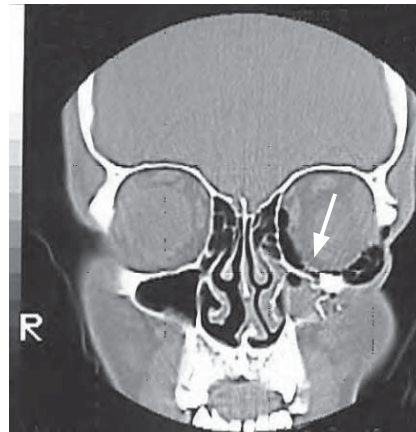


Fig. 62/4. TAC de cara. Enfisema en la órbita izquierda.

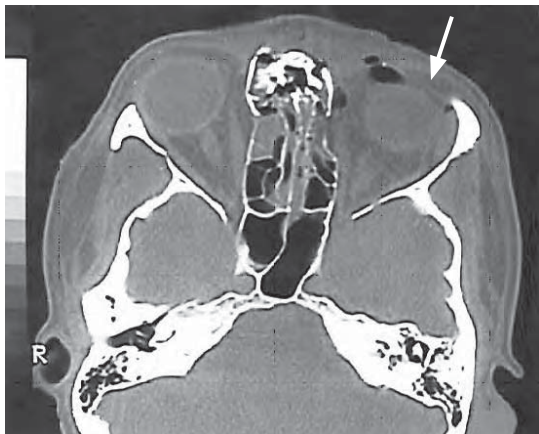


Fig. 62/5. TAC de cara. Enoftalmo izquierdo.

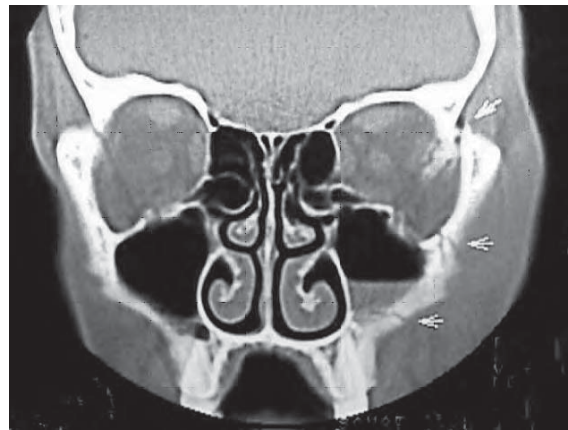


Fig. 62/6. TAC de macizo facial. Múltiples fracturas malaes izquierdas.

de la cara. El shock raramente es producido por las lesiones faciales exclusivamente, y en un paciente politraumatizado deberán investigarse cuidadosamente otras causas que lo expliquen. Sin embargo, las lesiones orales y faríngeas también pueden producir sangrado abundante, muy a menudo subestimado. Algunos autores reportan una incidencia de hasta 20% de shock mantenido en politraumatizados, atribuible a sangrado oral o nasal persistente. En tales casos deberá procederse rápidamente al taponamiento nasal anterior y posterior o introducir una sonda Foley en cada narina insuflando el balón en la faringe y traccionando, para producir una oclusión postero anterior efectiva.

En los pacientes en los que persiste la hemorragia pese a las maniobras anteriormente descritas, será necesario realizar una arteriografía selectiva de urgencia, a fin de determinar los puntos específicos de sangrado y realizar la embolización de los mismos, maniobra que ha demostrado ser sumamente efectiva en el control de la hemorragia.

Los traumatismos faciales por herida de bala presentan características especiales vinculadas al tipo de proyectil y al arma utilizada. En estos casos se produce una disipación de energía en la que los propios fragmentos óseos actúan como proyectiles secundarios provocando y aumentando a su vez la injuria tisular y la disrupción vascular.

Aspiración en la vía aérea. La aspiración de sangre, secreciones de la boca o contenido gástrico es una de las complicaciones iniciales frecuentemente asociadas al traumatismo del macizo facial. La misma puede ser evidenciada macroscópicamente en el momento de la intubación del paciente.

En la serie de los autores se comprobó aspiración de

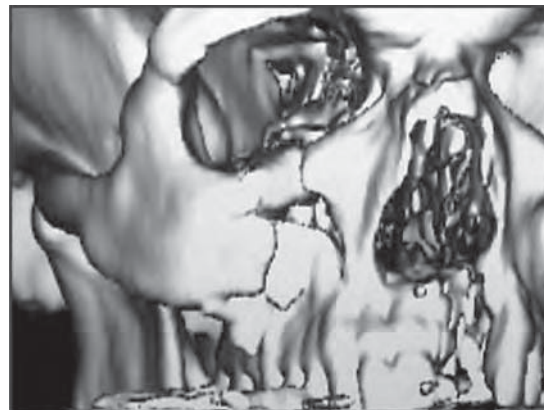


Fig. 62/7. TAC helicoidal. Reconstrucción espacial. Se observa fractura del piso de la órbita y del maxilar superior derecho.

sangre en la vía aérea en 13 pacientes (21%), y en el 20% de estos estuvo asociada a aspiración de contenido gástrico. Sólo cinco de estos pacientes desarrollaron neumonía temprana. Ello hace que no sea aconsejable la antibioticoterapia profiláctica de rutina en esta población particular.

Manejo nutricional. Una vez superada la etapa de resucitación, y de no existir otras complicaciones (ej.: trauma abdominal), se iniciará la nutrición, preferentemente por la vía enteral. La colocación de una sonda nasogástrica está contraindicada cuando existe una fractura nasal conminuta, rinorraquia o fractura fronto-naso-orbitaria; por otra parte, en estos pacientes en particular, favorece de manera especial

la aparición de sinusitis. Deberá recurrirse a la colocación de una sonda orogástrica. Si no es posible acceder a ninguna de estas dos vías se practicará una gastrostomía percutánea o una yeyunostomía quirúrgica.

COMPLICACIONES TARDÍAS

Las complicaciones tardías de los traumatismos maxilofaciales son principalmente de índole infecciosa: traqueobronquitis purulenta, neumonías, sinusitis, etcétera.

Los cuerpos extraños así como los tejidos desvitalizados favorecen la infección, ya que constituyen un importante medio de cultivo y reservorio de gérmenes; por otro lado la disminución de la irrigación en los tejidos ya sea por contusión, edema o trauma vascular provee un ambiente anaeróbico propicio a la colonización y crecimiento por gérmenes que normalmente están inhibidos. Por todo ello, el manejo local inicial de las heridas es sumamente importante para prevenir la infección. La extracción de cuerpos extraños y la resección de tejidos devitalizados debe ser realizada lo antes posible, lavando profusamente y a presión, preferentemente con una solución salina.

Los senos faciales constituyen un espacio habitualmente estéril. En los casos de fracturas, los gérmenes inicialmente involucrados difieren de los de la cavidad oral, debido a la presencia de *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. Sin embargo, varios trabajos recientes han puesto de manifiesto la rápida colonización de los senos por gérmenes intra hospitalarios, incluyendo *Estafilococo aureus* meticilino-resistente y bacilos Gram negativos, en particular en los pacientes críticos que presentan sondas nasales. Se ha comprobado así mismo, la alta incidencia de sinusitis, que se presenta con escasa o nula sintomatología clínica. Es de particular importancia la sospecha de este foco ante un síndrome infeccioso no explicable por otra causa. En los pacientes con traumatismo maxilofacial, esta situación está particularmente agravada por presentar desde el inicio alteración de las barreras naturales y ocupación de los senos por sangre u otros fluidos. La TAC proveerá importante información al mostrar engrosamiento de las paredes sinusales u ocupación total de los senos, o presencia de niveles hidroaéreos. La confirmación se obtendrá solamente a través de la punción y cultivo en medios aerobios y anaerobios. Luego de realizada ésta y ante la firme presunción diagnóstica deberá realizarse drenaje de los senos, y se deberá iniciar tratamiento en base a antibióticos de amplio espectro con cobertura frente a anaerobios y Gram negativos.

Como en todo paciente poseedor de una vía de aire ar-

tificial y asistencia respiratoria mecánica, el desarrollo de neumonía es un hecho relativamente frecuente. En la serie descrita, 10 pacientes desarrollaron neumonías, la mitad de ellas vinculadas a aspiración.

Aproximadamente el 20% de las fracturas de la base del cráneo desarrollarán una fístula de líquido cefalorraquídeo, produciéndose el 80% de las mismas dentro de las primeras 48 horas de la injuria. Las manifestaciones incluyen rinorrea y otorrea. El drenaje es habitualmente claro y no mucoideo, y puede ser difícil de detectar cuando se mezcla con sangre. Se debe determinar la concentración de glucosa. Los valores se deben comparar con los valores de glucosa en sangre, y cantidades mayores de 30 mg/dl habitualmente son consistentes con una pérdida de líquido cefalorraquídeo. El tratamiento debe ser inicialmente conservador, con reposo en cama con la cabeza elevada. Si la pérdida no cesa luego de 72 horas, se debe colocar un drenaje lumbar para drenar 150 ml de LCR por día por tres o cuatro días. Es discutible si estos pacientes deben ser tratados con antibióticos. Si la fístula persiste, se debe realizar una reparación quirúrgica, la cual se puede llevar a cabo por vía endocraneal o por vía endoscópica transetmoidal o transesfenoidal.

Las fracturas de la base del cráneo predisponen a los pacientes a daño neurológico. En la Tabla 62/2 se refieren los pares craneales y los déficits neurológicos comunes luego de la injuria.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El éxito en el tratamiento de las fracturas de la cara debe ser definido en términos de restauración de la función; a lo cual se suma en esta región particular, la preservación de la apariencia, con un mínimo de secuelas estéticas.

La cirugía maxilo-facial debe ser realizada precozmente, estando supeditada a las condiciones generales del paciente, en particular en lo referente a la estabilidad hemodinámica y a la situación neurológica.

La reducción, fijación e inmovilización de las fracturas beneficiarán al paciente desde el punto de vista neurogénico, aliviando el dolor; funcional, permitiendo una rápida recuperación; y estético, puesto que este complejo lesional tratado tardíamente requiere grandes agresiones quirúrgicas, sin lograrse siempre buenos resultados.

La presencia de edema de partes blandas muchas veces imposibilita la resolución definitiva en las primeras horas. En estos casos deberá realizarse la limpieza y sutura de las heridas superficiales, y el tratamiento del edema mediante medidas físicas, que incluyen fomentos helados a perma-

Tabla 62/2. Nervios craneales y los respectivos déficits luego de la injuria.

Nervio	Déficit
I. Olfatorio	Anosmia
II. Óptico	Ceguera; déficits del campo visual
III. Oculomotor	Dilatación pupilar, diplopia
IV. Patético	Parálisis del músculo oblicuo superior. Diplopia
V. Trigémino	Pérdida del reflejo corneal; entumecimiento facial, debilidad de los músculos masticatorios
VI. Motor ocular externo	Imposibilidad de abducir el ojo. Diplopia
VII. Facial	Parálisis de la musculatura facial expresiva
VIII. Vestibulococlear	Disfunción vestibular; nistagmus, pérdida auditiva
IX. Glosofaríngeo	Pérdida del reflejo de arcada, disfagia
X. Vago	Parálisis de cuerdas vocales, taquicardia
XI. Accesorio espinal	Parálisis del esternocleidomastoideo
XII. Hipogloso	Desviación ipsilateral de la lengua y atrofia

nencia; y administración de corticoides durante 48 horas.

En los últimos años se han producido avances tecnológicos significativos que permiten un abordaje quirúrgico más agresivo y precoz de estos pacientes. La tendencia actual en la reparación de las fracturas faciales se basa en la combinación de múltiples técnicas: reducción abierta, fijación interna con miniplacas de osteosíntesis e injerto óseo. Lo ideal en caso de fracturas graves de órbita y tercio medio complejas, es su abordaje dentro de las primeras 24–48 horas, ya que el tratamiento diferido o inadecuado lleva a severas deformidades secundarias de muy difícil resolución. Siempre y cuando la severidad de la lesión encefálica no sea un factor limitante (Glasgow <7), se puede realizar un abordaje conjunto de las injurias craneanas, encefálicas y faciales.

ADDENDA

FRACTURAS DE ÓRBITA

Dr. Guillermo Kestens

Las fracturas orbitarias se presentan habitualmente asociadas a otras fracturas de la cara, pero en ciertos casos se producen en forma aislada, con signos y síntomas propios, y complicaciones potencialmente graves, por lo que deben ser consideradas como una entidad propia en el contexto de las fracturas faciales. Por otra parte, los pacientes que han sufrido traumatismos orbitarios y que presentan equímosis periorbitaria o heridas alrededor de los ojos, deben ser examinados por el oftalmólogo, a fin de excluir la posibilidad de las heridas del globo ocular, su ruptura o el daño de los tejidos blandos periorbitarios.

Siempre que sea posible debe obtenerse una adecuada historia clínica. Deben ser registrados los detalles específicos del accidente, así como cualquier trastorno de la visión, como visión borrosa, falta de visión o diplopía. Debe indicarse la pérdida de la visión o su reducción previas.

El globo ocular debe ser inspeccionado en busca de edema, abrasiones corneanas y heridas o contusiones. Los movimientos de los músculos extraoculares deben ser evaluados en la forma más completa posible. Estas maniobras pueden ser efectuadas con facilidad en los pacientes lúcidos. Se realizará un estudio simple del campo visual manteniendo la visión del paciente sobre un punto fijo y luego observando la visión periférica de algún objeto. Se debe tener en cuenta que el atrapamiento de tejidos en un trazo fracturario, aún sin compromiso directo de un músculo extraocular puede producir diplopía.

El examen externo debe incluir la palpación digital del reborde orbitario en busca de resaltos indicativos de trazos fracturarios. El examen del nervio infraorbitario puede realizarse simultáneamente con la palpación de ambas mejillas en la región infraorbitaria. El paciente indicará hipoestesia del lado del nervio afectado, además puede presentar adormecimiento ipsilateral en los dientes superiores.

Finalmente, deberá realizarse un estudio exoftalmométrico para detectar el posible desplazamiento anterior o posterior del ojo. Inmediatamente al trauma los pacientes pueden presentar exoftalmismo debido a hemorragia retrobulbar, edema, o aire; a veces enoftalmismo debido a la herniación de tejidos orbitarios en los senos adyacentes; o pueden tener una posición normal del globo.

En presencia de un traumatismo de la región orbitaria con evidencias de alguno de los signos o síntomas precitados, se debe realizar un estudio por imágenes. La radiología ha sido el método de elección tradicional para evaluar las

fracturas de órbita con las proyecciones de Cadwell, Waters, y oblicuas. Sin embargo, la actual disponibilidad de la TAC ha hecho de la radiografía un método obsoleto. La TAC provee una excelente resolución de imágenes, permitiendo establecer la orientación espacial de las estructuras orbitarias y el reconocimiento de las alteraciones producidas por el trauma.

En algunos traumatismos orbitarios comunes puede resultar aconsejable esperar algunos días antes de realizar la reducción de las fracturas, con el objeto de poder estudiar con mayor precisión la progresión de la lesión, las lesiones de la retina, las heridas oculares o la evolución de la diplopía. En ocasiones las fracturas de la órbita desplazan el globo ocular lo suficiente como para que los párpados no puedan proteger a la córnea en forma adecuada de los efectos de la desecación. Esta es una condición emergente que requiere la oclusión temporaria de los párpados o la reducción de la fractura, con preferencia esta última.

El tratamiento de las fracturas de la órbita no debe ser retrasado más de lo necesario. Tan pronto como se ha producido la fractura, comienza un proceso inflamatorio que conduce finalmente a la fibrosis de los tejidos blandos contundidos o comprimidos. Parece razonable, por lo tanto, reponer el contenido de la órbita en su lugar originario de forma que la curación se alcance con esos elementos ubicados en posición correcta.

TRAUMATISMOS FARINGOESOFÁGICOS Y LARINGOTRAQUEALES

Dr. Carlos Lovesio

En alrededor del 7% de las lesiones penetrantes del cuello se producen lesiones del tracto aerodigestivo, siendo muy raras en los traumatismos cerrados. En una revisión de 11.663 pacientes con trauma cerrado admitidos a un centro de California (Demetriades y col.), se comprobó la presencia de lesiones laringotraqueales en el 0,34%, y de lesiones esofágicas en el 0,08%.

Los mecanismos de producción de las lesiones laringotraqueales incluyen:

1. Trauma directo, como en las lesiones deportivas, accidentes automovilísticos, atrición del cuello contra una vestimenta rígida o un collar, y asaltos. Las lesiones laringeas están bien descritas en los mecanismos de estrangulación y ahorcamiento.
2. Lesiones por desaceleración, tales como las que se producen en los accidentes viales a alta velocidad. Se producen lesiones por cizallamiento en puntos fijos, a nivel del cricoides o de la carina. Estas lesiones pueden variar entre hematomas submucosos hasta transecciones completas.
3. Traumas cerrados anteroposteriores sobre el tórax pueden producir un aumento súbito en la presión intratraqueal contra una glotis cerrada y producir una ruptura lineal en la parte membranosa posterior de la tráquea. Los traumas laringotraqueales son menos comunes en niños que en adultos debido a que la laringe y la tráquea del niño son más elásticas y más resistentes a las fracturas.

El diagnóstico de estas lesiones se basa en un examen clínico exhaustivo del área aerodigestiva. En pacientes despiertos el examen físico puede excluir o llamar la atención sobre una injuria aerodigestiva a nivel del cuello.

El único signo característico del trauma laringotraqueal es la presencia de aire en los tejidos blandos del cuello. Este signo es más obvio durante la tos. Otros signos o síntomas

sugestivos pero no diagnósticos incluyen la presencia de enfisema subcutáneo, hemoptisis o voz gangosa. La disnea sola sin enfisema subcutáneo asociado puede ser debida a trauma laringotraqueal o a un hematoma externo que comprime la vía aérea. Las lesiones faringoesofágicas se pueden presentar con odinofagia, enfisema subcutáneo, hematemesis o hemoptisis.

Si el paciente está estable, se debe realizar una radiografía de tórax y de cuello. Estos estudios pueden identificar la presencia de cuerpos extraños, fracturas espinales, neumotórax asociado, enfisema subcutáneo, y desviación traqueal debida a un hematoma. La fibroendoscopia es el examen de elección ante la sospecha de un trauma laringotraqueal. Ante la sospecha de un trauma cerrado laringotraqueal, especialmente si la endoscopia muestra un hematoma o edema, una tomografía desde la base del cráneo hasta el hueco supraesternal es muy valiosa para la evaluación de las estructuras de la laringe y el diagnóstico de fracturas o dislocaciones del hioides, aritenoides o cartílago tiroideos. También permite reconocer la presencia de aire fuera de la tráquea.

La evaluación de la faringe y del esófago cervical debe ser realizada por endoscopia o estudios de deglución de contraste. Aunque las lesiones faringeadas son fácilmente reconocibles por endoscopia directa, la evaluación del esófago cervical es mucho más compleja. Los resultados falsos negativos por endoscopia alcanzan al 20%. La esofagoscopia rígida puede ser más adecuada que la fibroscopia. La recomendación actual es realizar estudios combinados endoscópicos y contrastados.

Ante la presencia de una lesión laringotraqueal, la prioridad mayor es el control de la vía aérea. En la mayoría de los casos no es necesario realizar una intubación endotraqueal de urgencia, sin embargo, es conveniente obtener una vía aérea segura antes de iniciar cualquier tratamiento local. El momento y el método de control de la vía aérea dependen del tipo de lesión en el cuello, las condiciones cardiorrespiratorias del paciente y la experiencia del médico a cargo. En la mayoría de los casos la intubación orotraqueal es la técnica más fácil y apropiada.

Las lesiones del área aerodigestiva generalmente requieren de la corrección quirúrgica, que debe ser encarada por un cirujano con experiencia en el manejo de las lesiones cervicales. Las injurias faringeadas y del esófago cervical en general se complican con abscesos locales, que deben ser drenados para evitar consecuencias catastróficas.

El pronóstico de las lesiones faringeadas y esofágicas a nivel cervical depende de múltiples factores, tales como la presencia de lesiones asociadas, shock al ingreso, mecanismo de la injuria y momento de la operación.

BIBLIOGRAFÍA

- Branley P.: Basic principles of treatment. En Rowe, Williams (Edit.): Maxillofacial Injuries. Churchill Livingstone Philadelphia 1994
- Capan L., Miller S., Glickman R.: Management of facial injuries. En Capan L., Miller S., Turdorf H. (Edit.): Trauma Anesthesia and Intensive Care. Lippincott, New York 1991
- Chang E., Bernardino R.: Update on orbital trauma. Curr Opin Ophthalmol 15:411-2004
- Cheng-jen C., Yu-ray Chen, Noordhoff S.: Maxillary involvement in central craniofacial fractures with associated head injuries. J. Trauma 35:807-1994
- Demetriades D., Velmahos G., Asensio J.: Cervical pharyngoesophageal and laryngotracheal injuries. World J Surg 25:1044-2001
- Fratianne R., Cocanour C.: Exsanguinating craniofacial trauma. Ad-

vances in Trauma and Critical Care 7:159-1992

- Gruss J.: Complex craniomaxillofacial trauma: Evolving concepts in management. J Trauma 30:377-1990
- Holt Richard G.: Management of facial fractures. Advances in Otolaryngology, Head and Neck Surgery. Vol 8. Mosby Year Book Inc. 1994
- Katzen J., Jarrahy R., Eby J.: Craniofacial and skull base trauma. J Trauma 54:1026-2003
- Keenan H., Brundage S., Thompson D.: Does the face protect the brain?. Arch Surg 134:14-1999
- Kriseck T.: Management of maxillofacial trauma. Advances in Trauma, 2:131-1987
- Lawrason J., Noville Robert A.: Diagnostic imaging of facial trauma. In Imaging in Trauma. Williams & Wilkins, New York 1994
- Leigh J., Gardfield J., Rowe J.: Primary Care. En Rowe and Williams. Maxillofacial Injuries Churchill Livingstone, Philadelphia 1994
- Lieblisch S., Topazian R.: Infection in the patient with maxillofacial trauma. En Fonseca J., Walker R. (Edit.): Oral and Maxillofacial Trauma. W. Saunders, Philadelphia 1997
- Martin R., Spain D., Richardson J.: Do facial fractures protect the brain or are they a marker for severe head injury? Amer Surgeon 68:477-2002
- Robson M., Smith D., Hayward P.: Maxillofacial and mandibular injuries. En Moore E., Maltox K, Feliciano D. (Edit.): Trauma. Appleton & Lange, New York 1991
- Rouby J., Larent P., Gosnach M.: Risk factors and clinical relevance of nosocomial maxillary sinusitis in the critically ill. Amer J Respir Crit Care Med 150: 776-1994
- Scully R., Matheson J.: Emergency airway management in the traumatized patient. En Fonseca R.J., Walker R.V.: Oral and Maxillofacial Trauma. W. Saunders, Philadelphia 1997

CAPÍTULO 63

Traumatismos raquimedulares

DR. JOSÉ NALLINO

EPIDEMIOLOGÍA

Los traumatismos raquimedulares constituyen un problema devastador con una incidencia anual en los países desarrollados del 11,5 al 53,4 por millón de habitantes. En EE.UU se estima una incidencia anual de 11.000 casos nuevos de lesión espinal aguda, que se suman a las aproximadamente 250.000 personas que presentan parálisis parcial o completa por lesión medular. Se admite que el 2% de las víctimas de un traumatismo cerrado presentan una lesión de la columna cervical, aumentando esta incidencia si el score de coma de Glasgow es menor de 8 o si existe un déficit neurológico focal. La paraplejía (pérdida de los movimientos y sensibilidad en la parte inferior del cuerpo) afecta al 55% de los pacientes con lesión medular, y la cuadriplejía (pérdida de los movimientos y sensibilidad en los cuatro miembros), al 44%.

La etiología varía según dos grupos poblacionales. En los menores de 16 años, los accidentes automovilísticos producen el 20% de los casos, las caídas, el 14%, las zambullidas, el 30% y las lesiones por armas de fuego, el 2%. En los mayores de 16 años, los accidentes automovilísticos causan el 40% de los traumatismos raquimedulares, las caídas, el

24%, las zambullidas, el 15%, las lesiones por armas de fuego, el 3%, y el resto, otras etiologías.

Existe una mayor incidencia de lesiones raquimedulares en hombres (70%) que en mujeres (30%), y el 60% de los pacientes se lesionan entre los 15 y los 35 años. En los pacientes por encima de los 50 años, parece haber un alto porcentaje de lesiones medulares sin lesión ósea concomitante.

Los predictores más importantes para la sobrevida luego de una lesión aguda medular son la edad, el nivel de injuria, y el grado de compromiso neurológico. La región cervical es el lugar más común de lesión medular, con una incidencia del 55%. Esto es debido posiblemente a la mayor movilidad de la espina cervical combinado con el pequeño tamaño de las vértebras y la reducida distensibilidad de las estructuras de estabilización en esta región. La incidencia de lesión vertebromedular aguda en la región torácica (T1-T11), toracolumbar (T11-T12 a L1-L2), y lumbosacra (L2-S5) es de aproximadamente 15% para cada región.

La lesión raquimedular aislada se presenta en sólo el 20% de los casos; el 20 al 57% de los pacientes con lesión raquimedular tienen lesiones adicionales en el cráneo, tórax y abdomen. Se estima que el 25 al 50% de los pacientes con trauma raquimedular agudo tienen una lesión craneana asociada. A la inversa, el 5 al 10% de los pacientes con trauma encefalocraneano tiene una lesión medular asociada.

ANATOMÍA FUNCIONAL

La anatomía raquimedular puede ser dividida arbitrariamente en tres grandes regiones biomecánicas. La primera incluye la columna ósea, sus ligamentos y músculos (unidad vertebral); la segunda está compuesta por la médula espinal, los nervios que de ella emergen y sus membranas de cubierta (unidad medular), y la tercera, por la vasculatura medular (unidad vascular). Estas regiones no se hallan estrictamente separadas, ya que todos los tejidos que componen el sistema están íntimamente relacionados. Sin embargo, esta categorización es clínicamente útil para vincular la distorsión biomecánica de las unidades vertebral y vascular con la función de la unidad medular.

Unidad vertebral. La columna vertebral está constituida por 33 vértebras: siete cervicales, 12 torácicas, cinco lumbares, cinco sacras y una coccígea. Esta unidad es responsable de la estabilidad y movilidad existente en el tronco de los vertebrados.

Todas las unidades que componen la columna se articulan por medio del disco intervertebral y por las articulaciones posteriores, con excepción de las dos primeras vértebras cervicales y las vértebras sacras. El potente disco fibroso intervertebral provee estabilidad a la sinartrosis entre los cuerpos vertebrales. Las articulaciones apofisiarias se estabilizan por sus cápsulas, así como por los ligamentos intra-supraespinosos y amarillos. Las estructuras ligamentosas, como resultado de su elasticidad y fuerza tensil intrínseca, así como por su disposición de líneas de fuerzas en los puntos de origen y terminación, proveen una unidad estructural ideal para la estabilidad y movilidad.

Para cualquier fuerza aplicada a los elementos neurales, la extensión de la injuria subsiguiente dependerá de las dimensiones relativas del canal espinal a nivel de la lesión. Mientras que los canales amplios pueden proveer una capacidad de amortiguación para el estrés mecánico, los canales estenóticos carecen de tal reserva. En este sentido, el 53% de las fracturas del sector torácico producen lesión neurológica, en comparación con sólo el 39 al 47% de las de la región

cervical. Un estudio reveló una mayor incidencia de lesión completa como resultado de lesiones de la región torácica (77,5%) que de la región cervical (60,4%) o de la unión toracolumbar (64,7%). Esta discrepancia probablemente se relacione con la mayor estrechez del canal a nivel torácico, de modo que el grado de compresión medular tiende a ser más severo para cualquier tipo de lesión; así como la relativa escasez de flujo sanguíneo a nivel torácico.

Unidad medular. La médula espinal es una extensión cilíndrica del sistema nervioso central, suspendida por una serie repetida de nervios y ligamentos en una cavidad llena de fluido, confinada por una membrana fibrosa no elástica, la duramadre. La interfase entre la dura espinal y la columna vertebral es un espacio verdadero, conocido como espacio epidural, que contiene numerosos plexos venosos, grasa y ligamentos de la unidad vertebral. A través de este espacio pasan los elementos nerviosos que salen de la médula y entran en ésta, así como todas las estructuras vasculares que suplen la sustancia nerviosa.

Dentro del saco dural, dos membranas adicionales rodean la médula, constituyendo la leptomeninges. La dura espinal y las leptomeninges, en virtud de su íntima relación con las terminaciones nerviosas, virtualmente envuelven a éstas y terminan su unión a nivel de los agujeros intervertebrales.

Los ligamentos dentados constituyen 21 procesos fibrosos unidos a la parte interna de la duramadre y a la superficie lateral de la médula. Si bien es controvertida su función de soporte de la médula, estos pequeños ligamentos triangulares seguramente la fijan a la superficie dural.

A causa del distinto crecimiento de la médula y de la columna ósea, los segmentos medulares están desplazados cefálicamente de su correspondiente vértebra. Los nervios espinales de C2 a C7 salen del conducto medular a través del orificio intervertebral por arriba de su vértebra correspondiente, y los nervios C1 y C2 se apoyan sobre los arcos vertebrales del atlas y del axis. El octavo nervio cervical pasa a través del foramen entre la séptima cervical y la primera vértebra dorsal. Desde este punto y caudalmente, los nervios espinales dejan el conducto a través del orificio inmediatamente inferior al de la vértebra correspondiente.

La relación entre los segmentos medulares y los cuerpos vertebrales es de importancia clínica para la localización del nivel de lesión en la médula; obsérvese, por ejemplo, que el primer segmento sacro se encuentra en relación con el borde superior de L1, mientras que el primer segmento lumbar está en relación con la décima vértebra dorsal.

Unidad vascular. La médula espinal es irrigada por ramas de una serie de vasos mayores, como las arterias vertebrales y la cerebelosa posterior. La perfusión regional es provista por ramas de la aorta torácica y abdominal, así como de arterias cervicales, intercostales, lumbares y sacras laterales. Las arterias espinales laterales, originarias de todas las arterias precedentes, terminan en las arterias radicales anteriores y posteriores. Las arterias radicales anteriores entran en cada sitio de la médula con cada raíz nerviosa anterior y se unen con la arteria espinal anterior, la cual desciende por la superficie ventral de la médula. Dentro del cráneo, pequeñas ramas de la vertebral o de la cerebelosa posteroinferior continúan caudalmente sobre la superficie dorsal de la médula y dan origen a dos pequeños troncos denominados arterias espinales posteriores. Una larga arteria radicular (la arteria radicular magna o arteria de Adamkiewicz) se origina en la aorta a nivel del diafragma y es responsable de la mayor parte del aporte nutricional de los dos tercios inferiores de la médula.

Hickey y col. comprobaron que el flujo sanguíneo me-

dular tiene muchas de las características del flujo sanguíneo cerebral, variando entre 40 y 60 ml/100 g/min, y se autorregula entre presiones medias de 60 y 150 mm Hg., aumentando con la hipercapnia y con la hipoxemia severa. Fuera de estos límites, el flujo se hace dependiente de la presión. Por tanto, la isquemia medular puede exacerbarse si la presión de perfusión se mantiene por debajo del límite inferior de autorregulación. Esto es importante en vista de los conocimientos respecto de la circulación medular, que demuestran que existen áreas de perfusión límite en las zonas de equidistancia de los puntos de entrada vascular. Así, se ha comprobado que la zona cervical inferior, entre C5 y D2, a causa de su limitada circulación colateral, sería el área más vulnerable a la isquemia. Los conceptos anteriores permiten destacar el riesgo de una hipotensión prolongada por debajo de los límites de la autorregulación, así como de la manipulación de la cabeza y del cuello durante la acomodación para procedimientos quirúrgicos.

FISIOPATOLOGÍA

El traumatismo de la columna resulta en lesiones de tipo primario y secundario. La lesión primaria, si es suficientemente severa, puede resultar en la disrupción anatómica o funcional de la médula en la escena del accidente con el correspondiente mal pronóstico. La lesión medular puede seguir a muchos tipos de trauma de la médula por sí o de la estructura ósea que la rodea, dependiendo la extensión del daño de varios factores biomecánicos que pueden no estar relacionados con el grado de fracturas óseas. Las fuerzas de distracción asociadas con la flexión, extensión, dislocación o rotación pueden producir una ruptura o compresión de los elementos neurales o de las estructuras vasculares, produciendo distintos grados de déficit clínicos. Otros mecanismos lesionales posibles incluyen la compresión por fragmentos óseos, ligamentos y hematomas dentro del canal espinal. Estos mecanismos pueden ser responsables de lesión medular aun cuando el alineamiento óseo aparezca normal en el momento de la admisión.

El daño mecánico directo de la médula que se produce en el momento de la injuria puede ser exacerbado por una serie de factores secundarios. Los movimientos de la columna durante el proceso de extricación en la escena del accidente y el tratamiento médico inicial, incluyendo la intubación, pueden producir lesiones adicionales. La disrupción de la vasculatura espinal puede producir hipoperfusión o alteración del drenaje venoso. El edema celular puede conducir al aumento de la presión dentro del canal espinal, con un mayor deterioro del flujo sanguíneo y la consiguiente isquemia tisular.

La lesión secundaria puede agravarse aún más por perturbaciones sistémicas comunes en los pacientes traumatizados, incluyendo la hipotensión, la hipoxia y la anemia.

El concepto de injuria secundaria surgió de la observación de áreas de la médula que no habían sido destruidas en forma inmediata por la fuerza traumática, pero que presentaban en forma progresiva necrosis hemorrágica, edema e inflamación en una magnitud proporcional a la severidad de la lesión inicial. Esta injuria es probablemente mediada y propagada por mecanismos iniciados por la deformación mecánica inicial, pero distintos de ésta.

En adición a las fuerzas locales que pueden comprometer en forma potencial la función medular, los factores cardíacos y pulmonares que determinan la perfusión y oxigenación tisular pueden modificar en forma considerable la extensión de la injuria resultante del trauma directo. Como consecuen-

cia de que en el traumatismo se pierde la autorregulación y el flujo de sangre medular sigue en forma pasiva a las alteraciones de la hemodinamia sistémica, se hace evidente la isquemia focal.

Tomadas en conjunto, estas consideraciones relativas a las influencias locales y sistémicas implican que la isquemia subyace a muchos de los mecanismos de lesión neurológica postraumática. Aunque otros procesos patológicos tales como el edema, la hemorragia intramedular, la degeneración axonal o la demielinización pueden también desempeñar un rol, todos tienen una relación integral con el deterioro de la perfusión y el fallo bioenergético a nivel celular. La isquemia es mayor en la sustancia gris y se puede extender en forma focal por considerables distancias en forma rostral y caudal al segmento lesionado. La alteración de la perfusión puede ser seguida por una fase de hiperemia o perfusión de lujo, debida a la reducción del pH perivascular por la acumulación de metabolitos ácidos tales como el lactato. Esta reperfusión tisular puede aumentar el daño celular promoviendo el influjo de radicales libres y otros productos finales del metabolismo tóxicos.

La isquemia inicia una cascada de mecanismos patogénicos secundarios reconocidos en forma colectiva como excitotoxicidad, debido a su dependencia de aminoácidos neurotransmisores endógenos excitatorios. La isquemia se asocia con depleción de los depósitos de adenosina trifosfato, conduciendo a una disfunción de los procesos dependientes de energía tales como la bomba sodio-potasio que preserva la homeostasis celular. Las especies iónicas que se mueven en forma pasiva a través de las membranas celulares de acuerdo a gradientes de concentración previamente mantenidos entre los espacios intra y extracelular, generan un eflujo neto de potasio y un gran influjo de sodio, cloro y calcio hacia el interior de la célula. Se produce como consecuencia edema celular. Por otra parte, la alteración de la composición de los espacios intra y extracelular genera cambios en la polarización de la membrana que promueven la liberación de neurotransmisores excitatorios, tales como glutamato y aspartato, a partir de vesículas sinápticas. Como resultado de ello, la concentración local de glutamato en el espacio extracelular puede aumentar por un factor de ocho luego de un insulto isquémico. La acumulación extracelular de glutamato también puede producirse por mecanismos no isquémicos.

El glutamato puede actuar sobre varias familias de receptores, cada uno con distintas propiedades farmacológicas y electrofisiológicas. Estos receptores se reconocen con el nombre de los compuestos agonistas que activan en forma selectiva. Algunos de estos receptores, tales como el N-metil-D-aspartato (NMDA), el AMPA, y los receptores kainato, son denominados en forma colectiva ionotrópicos, debido a que se asocian con canales iónicos activados por ligandos. Otros se denominan metabotrópicos y comprenden proteínas de transmembrana asociadas con cambios en la concentración de segundos mensajeros intracelulares tales como los nucleótidos cíclicos.

Aunque la activación de los receptores AMPA y kainatos resultan primariamente en un influjo de sodio desde el espacio extracelular, algunos subtipos son permeables también al calcio. En contraste, el receptor NMDA media principalmente la entrada de calcio. Estos flujos aberrantes de calcio desencadenan un conjunto de procesos dependientes del catión, tales como la activación de la fosfolipasa A2, movilización de ácidos grasos libres, síntesis de eicosanoides tóxicos, generación de radicales libres, ulterior depleción de

las reservas de energía, modificación covalente de proteínas receptoras, modificación de la estructura del citoesqueleto, deterioro de la fosforilización oxidativa mitocondrial, degeneración axonal y activación de enzimas líticas tales como proteasas y endonucleasas. Esta elevación sostenida del calcio citosólico se postula que es la vía final común que media la muerte celular de muchos tipos celulares.

En las fases finales del trauma espinal, prevalece la inflamación y la demielinización. Prevalecen dos ondas de influjo de leucocitos periféricos. En el pico precoz, predominan los neutrófilos y sus enzimas líticas pueden producir daño vascular, neuronal y de las poblaciones gliales. Más tarde, participan los macrófagos en la fagocitosis de los tejidos hemorrágicos y necróticos. Ambas fases de la inflamación han sido implicadas en la demielinización axonal, que comienza dentro de las primeras 24 horas luego de la injuria y aumenta durante los días siguientes. Zonas bien demarcadas de cavitación en la sustancia gris y blanca, extensa degeneración walleriana y zonas de cicatrización constituyen los estadios finales de la evolución histopatológica.

Las fuerzas precedentes pueden ser operativas no sólo en forma aguda, en el momento de la injuria, sino también en forma crónica, secundariamente a la deformidad persistente. La inestabilidad mecánica puede conducir a deformaciones estructurales ulteriores, tales como la cifosis o subluxación postraumática, creando fuerzas adicionales compresivas o distractivas que contribuyen al déficit neurológico. La cifosis, en algunos casos, puede producir tensión dentro de los tractos axonales y constricción de los vasos sanguíneos intramedulares.

MECANISMOS LESIONALES

Los traumatismos raquímedulares han sido clasificados en una serie de diferentes categorías de acuerdo con su mecanismo de producción. La *distracción* de la médula espinal puede ocurrir como consecuencia de una hiperextensión de la columna, como en el mecanismo del ahorcamiento, o cuando se produce un impacto significativo en la cabeza o en el rostro mientras el cuerpo se mueve rápidamente (eyección de un vehículo en movimiento, motociclistas, peatones atropellados o caídas de altura). La *compresión* de los cuerpos vertebrales, como en la carga axial que se produce en una caída o en la brusca desaceleración en un choque vehicular, puede comprometer directamente al canal espinal a través del desplazamiento de fragmentos óseos o del disco intervertebral. Las lesiones por *torsión* pueden ocurrir en caídas o en colisiones de alta energía, y pueden destruir directamente el tejido espinal. El trauma *penetrante* de la médula es comparativamente raro pero puede ocurrir por lesiones de armas de fuego o armas blancas.

Las lesiones medulares son más comunes en las regiones donde la columna es más flexible, y especialmente en la unión entre segmentos flexibles e inflexibles. Esto hace que la mayoría de las lesiones se encuentren en la zona cervical inferior, justo por encima del tórax, o en la región lumbar alta, justo por debajo del tórax.

La lesión medular por lo tanto, es iniciada por la lesión directa, compresión o penetración del canal medular. La lesión medular habitualmente se acompaña de una lesión visible de las estructuras óseas y la concomitante disrupción de los músculos, ligamentos y tejidos blandos de soporte. Se puede observar una lesión clínicamente significativa de la médula espinal en ausencia de lesión esquelética. Este fenómeno, conocido por la sigla en inglés SCIWORA (lesión medular espinal sin anormalidad radiográfica) es más

común en niños, alcanzando sin embargo hasta el 15% de los pacientes con trauma medular, y probablemente se produce por una hiperdistracción temporaria o una torsión del cuello insuficiente para producir lesión esquelética. La incidencia puede ser menor si se utiliza la resonancia magnética por imágenes para diagnosticar las lesiones ocultas del disco intervertebral o la injuria de los ligamentos.

Es importante la comprensión del mecanismo lesional, porque de su análisis se puede establecer qué estructura del complejo espinal estará lesionada, deducir la estabilidad o no de la lesión, y orientar el tratamiento. Se debe tener presente que los objetivos básicos en el manejo de las lesiones espinales son la descompresión de las estructuras neurales y la estabilidad de la columna.

TIPOS ESPECÍFICOS DE LESIONES

A continuación se analizarán distintos tipos de lesiones en función del mecanismo de producción y la zona raquímedular afectada.

Dislocación atlanto-occipital. La dislocación atlanto-occipital es una lesión extremadamente rara. Aunque los sobrevivientes con esta lesión son pocos, es la lesión de la columna cervical más común en los accidentes fatales de automovilismo. El mecanismo de la muerte es la transección del bulbo o de la unión bulbomedular. El mecanismo de la injuria parece ser la combinación de una hiperextensión de la cabeza con una fuerza de distracción asociada en el cráneo, pero también puede ocurrir con la flexión lateral y la hiperflexión. En los sobrevivientes, la dislocación atlanto-occipital puede no ser visible en las radiografías laterales y puede pasar inadvertida. El diagnóstico puede ser sugerido por la demostración de un edema retrofaríngeo en la placa lateral. La dislocación atlanto-occipital es una lesión sumamente inestable. Aun la más pequeña tracción sobre la columna cervical puede producir un paro cardiorrespiratorio. El tratamiento definitivo es la inmovilización con un halo y ulterior fijación quirúrgica a nivel occipitocervical.

Lesiones del complejo C1-C2. Dentro de los casos fatales asociados con lesiones de la columna cervical, el 80% corresponde a las articulaciones entre el occipital, C1 y C2, y el 20%, solamente a las que comprometen a la espina por debajo del nivel de C2. A la inversa, las lesiones neurológicas graves son menos comunes en los pacientes que sobreviven de traumatismos en la espina cervical superior que en aquellos que presentan una lesión en la espina cervical inferior. Debido a que la médula sólo ocupa un tercio del canal cervical a nivel C1-C2, los sobrevivientes con estas lesiones rara vez tienen secuelas neurológicas.

Fracturas del atlas. Las fracturas del atlas pueden ser estables o inestables. La fractura de Jefferson, o fractura del atlas, fue descrita en 1920 como una fractura bilateral del arco posterior del atlas resultante de un impacto vertical directo sobre el cráneo, produciendo un estallido del hueso. Como resultado, las masas laterales se desplazan hacia afuera, lo que hace que la unión cervicomedular pueda permanecer intacta. Los pacientes se presentan con dolor occipital o de nuca y signos de rigidez de nuca con limitación a la motilidad. Puede aparecer disfasia y hablar entrecortado asociado con una dislocación rotatoria. En casos de ruptura del arco anterior, la palpación de la faringe puede detectar una protuberancia. La tomografía computada es útil para demostrar la fractura de Jefferson.

Las fracturas del atlas habitualmente son estables, siendo tratadas con un collar de tipo Philadelphia. Las fracturas inestables requieren la fijación quirúrgica.

Lesión cervicomedular transaxial. En impactos potentes sobre el vértex, en los cuales no se produce lesión ósea, la fuerza puede ser transmitida directamente hacia abajo a través de los hemisferios cerebrales y del tronco, y alcanzar su máxima potencia a nivel de C2, produciendo una hernia caudal a través del foramen magnum. Las lesiones de esta naturaleza llevan a la parálisis respiratoria inmediata y a la muerte por destrucción de la médula cervical alta.

Fracturas del odontoides. El proceso odontoides es completamente intraarticular y su estrecha relación con el atlas lo hace susceptible a cualquier injuria de C1. Aunque el mecanismo exacto de la fractura del odontoides no es conocido, puede resultar de impactos de alta velocidad sobre la cara, la parte lateral o posterior del cráneo. Las fracturas del odontoides comprenden alrededor del 75% de las lesiones de la columna cervical en adultos y alrededor del 10 al 15% en niños. En el 25% de estas fracturas existe compromiso neurológico. Se han descrito tres tipos de fracturas del odontoides, de acuerdo con el lugar involucrado. Las fracturas del proceso odontoides pueden resultar en una dislocación atlantoaxial. Clínicamente, estas fracturas se presentan con severo dolor cervical alto y espasmo muscular. El diagnóstico se puede realizar con una radiografía anteroposterior o lateral.

Espondilolistesis traumática del axis (Fractura del ahorcado). La fractura-dislocación de C2-C3 es la clásica lesión que ocurre en el ahorcamiento judicial. Se produce una hiperextensión del cuello, los elementos posteriores de C2 se fracturan y la médula es traccionada por la caída del cuerpo. El mecanismo de hiperextensión con la brusca distracción produce una transección completa de la médula y de las arterias vertebrales, destruyendo la unión cervicomedular y resultando en la muerte inmediata. En accidentes automovilísticos puede ocurrir una lesión similar cuando la cara o el mentón chocan contra el volante o el tablero. También se ha descrito en accidentes acuáticos. En estos casos, sin embargo, la médula puede estar respetada por cuanto el cuerpo permanece fijo durante la secuencia de impacto, y el paciente no presentar lesión neurológica. En aproximadamente el 70% de estos pacientes se encuentran traumatismo de cráneo y de mandíbula asociados. El diagnóstico de esta lesión es fácil de realizar con radiografías laterales u oblicuas de columna cervical. El adecuado manejo neuroquirúrgico es exitoso en más del 95% de los casos de espondilolistesis traumática.

Fracturas y luxaciones de la columna cervical baja. Las lesiones cervicales inferiores entre C5 y C7 son las más comunes de la columna cervical. La C5 es la vértebra cervical que más frecuentemente se fractura, mientras que a nivel C5-C6 es donde habitualmente se produce la subluxación. Las características lesionales dependen del mecanismo de lesión (Fig. 63/1). La mayoría de estas injurias son el resultado de la aplicación de fuerzas indirectas originadas en la cabeza o el tronco que exponen a la columna cervical a fuerzas de flexión, rotación, extensión y compresión vertical.

Las lesiones por flexión habitualmente producen compresión de la columna anterior y distracción de la columna posterior. El trauma por flexión pura puede resultar en una fractura en cuña del cuerpo vertebral sin lesión de los ligamentos. Estas lesiones son estables y rara vez se asocian con lesión neurológica. En trauma más extremo, los elementos de la columna posterior también se lesionan, y puede producirse la dislocación de las carillas articulares. Estas injurias son inestables y se asocian con una alta incidencia de daño medular.

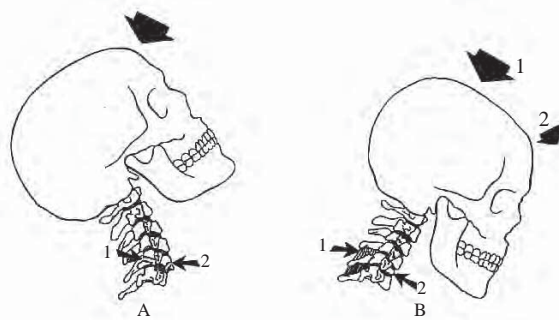


Fig. 63/1. Mecanismos lesionales sobre la columna cervical.

A: mecanismo de compresión-hiperextensión;

B: flecha 1: mecanismo de compresión;

flecha 2: mecanismo de flexión.

Las lesiones por flexión-rotación también producen disrupción del complejo ligamentoso posterior y dislocación de las carillas articulares. Tienden a ser estables y habitualmente no se asocian con lesión medular.

Las lesiones por hiperextensión producen compresión de la columna posterior y distracción de la columna anterior. La hiperextensión combinada con fuerzas de compresión pueden resultar en injuria de las masas vertebrales laterales, pedículos y láminas. Debido a que se lesionan tanto la columna posterior como la anterior, esta lesión es inestable y se asocia con una alta incidencia de lesión medular.

Las fracturas por explosión son causadas por fuerzas compresivas sobre el vértex en posición neutral y no son comunes. Las fuerzas de compresión en la columna cervical inferior pueden producir la explosión del disco intervertebral en el cuerpo vertebral. Dependiendo de la magnitud de la compresión y las fuerzas de angulación asociadas, la injuria resultante varía entre la pérdida de la altura del cuerpo vertebral con márgenes relativamente intactos, hasta la disrupción completa del cuerpo vertebral. Se puede producir la repulsión de fragmentos conminutos, produciendo lesión medular; la espina habitualmente es estable. Las lesiones por distracción pura son infrecuentes pero graves; pueden resultar en disrupción ligamentosa produciendo tanto lesión neurológica como columna inestable.

La aplicación de una fuerza lateral directa a la columna cervical puede producir fracturas de distintas partes de las vértebras, con lesión subsecuente de los nervios y de las arterias vertebrales. No es habitual, sin embargo, que exista daño medular extenso.

Fracturas toracolumbares. La caja torácica y los ligamentos costovertebrales permiten una mayor estabilidad a esta zona de la columna, en comparación con los segmentos cervical y toracolumbar. Se requiere una fuerza mayor para producir una fractura en la espina torácica que en la espina cervical o lumbar. Del mismo modo, la inestabilidad no es un problema mayor en las fracturas de las vértebras altas y medio torácicas, a diferencia de otras regiones de la columna. En 1983, Denis estableció una clasificación de las fracturas de columna toracolumbar basándose en un estudio retrospectivo de más de 400 casos. El autor reconoció tres columnas en la espina (Fig. 63/2). La columna anterior está constituida por el cuerpo vertebral anterior, el anillo y el disco adyacente, y el ligamento longitudinal anterior. La columna media está constituida por la parte posterior del cuerpo vertebral, disco y anillo y el ligamento longitudinal posterior. La columna posterior es el arco neural y las carillas articulares y el complejo ligamentoso posterior. Denis describió cuatro tipos básicos de lesiones espinales, que son

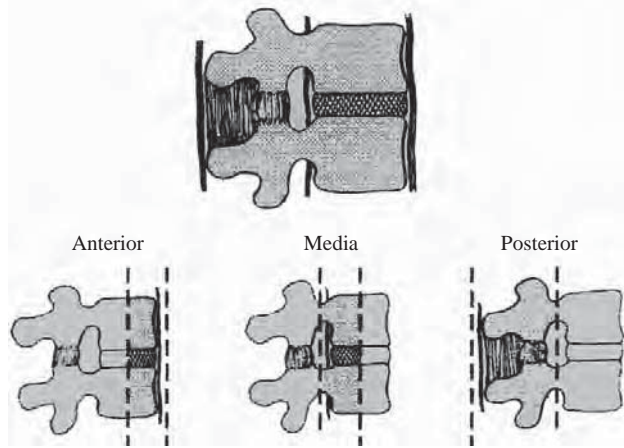


Fig. 63/2. Las columnas que constituyen la estructura de la espina vertebral (Denis y col.).

separables en función de la patente de compromiso exhibido. La estabilidad en este esquema se basa en la integridad de dos de las tres columnas. Las fracturas por estallido son, por lo tanto, considerablemente inestables según esta clasificación. Denis ulteriormente subdividió cada una de las cuatro patentes básicas de injuria de acuerdo con su morfología como aparecía en las radiografías.

Muchos cirujanos prefieren clasificar las fracturas toracolumbares en fracturas por compresión e impactación, por estallido, por flexión y distracción, y fractura/dislocación.

Las fracturas por compresión en la unión toracolumbar son consecuencia de la acción de una fuerza axial actuando sobre una espina flexionada. La columna espinal anterior se colapsa por la compresión, mientras que la columna media permanece intacta. La columna posterior puede quedar intacta o lesionarse por la tensión, dependiendo del grado de energía del impacto. La integridad de la estructura ligamentosa posterior es el determinante principal de la estabilidad espinal en este tipo de fracturas. La mayoría de las fracturas por compresión se producen entre T11 y L2. La unión toracolumbar parece ser particularmente vulnerable como consecuencia de su anatomía transicional y su contexto biomecánico. Las fracturas por compresión pueden ser fácilmente diagnosticadas por la radiografía o por la TAC. La evaluación inicial, sin embargo, debe estar destinada a reconocer una fractura potencialmente inestable.

Las fracturas por estallido habitualmente son causadas por una fuerza axial sustancial que resulta en el colapso por compresión de las columnas anterior y media. Como en el caso de las fracturas por compresión, las caídas de altura y los accidentes viales son responsables de la mayoría de estas injurias. La mayoría de las fracturas por estallido se asocian con cierto grado de compromiso del canal, en forma característica como resultado de la retropulsión de un fragmento óseo. La evaluación radiográfica inicial debe incluir la determinación de la pérdida de la altura del cuerpo vertebral y el ángulo de cifosis en la radiografía lateral, así como el espesor de la distancia interpedicular en la radiografía anteroposterior. La TAC es útil para demostrar la extensión de compromiso del canal. La RMI es recomendable en pacientes con déficit neurológico, para identificar las lesión medular, hemorragia o hematoma epidural. Luego de caracterizar el tipo de lesión ósea y el daño neurológico, se debe evaluar la estabilidad de la columna.

Las fracturas por flexión-distracción, o fracturas de Chance, se producen como resultado de un vector de fuerza anterior actuando a través del eje de rotación localizado

por delante de la columna media. Las columnas media y posterior se lesionan por tensión, mientras que la columna anterior puede lesionarse por tensión o por compresión. Esta lesión es característica de los accidentes automovilísticos en los cuales el pasajero tiene colocado el cinturón abdominal pero no el de hombro. En estos casos existen lesiones abdominales asociadas en un elevado número de casos. La incidencia de lesión neurológica es del 10 al 15%. La TAC permite el reconocimiento adecuado de las lesiones óseas, y en caso de existir compromiso neurológico es recomendable la realización de una RMI.

La fractura-dislocación es el resultado de una fuerza compleja violenta y puede afectar a cualquier sitio de la columna toracolumbar. En la mayoría de los casos se lesiona la unión toracolumbar. Estas lesiones son extremadamente inestables, y por definición involucran la disrupción de las tres columnas espinales. La incidencia de lesión neurológica completa es muy elevada. Este tipo de fracturas se reconoce en la radiografía planar. Cualquier traslación horizontal o rotación en la radiografía anteroposterior debe hacer sospechar este tipo de fractura.

Vaccaro y col. recientemente han propuesto una nueva clasificación denominada Clasificación de Injuria toracolumbar y score de severidad (TLICS), en base a tres características del trauma: 1) la morfología de la lesión determinada por la apariencia radiológica, 2) la integridad del complejo ligamentoso posterior y 3) el estado neurológico del paciente. La descripción morfológica permite reconocer fracturas por compresión, traslación/rotación y distracción (Tabla 63/1). A partir de los datos de estos tres parámetros se establece un score de severidad que permite estratificar a los pacientes en grupos de tratamiento quirúrgico y no quirúrgico.

Fracturas lumbares. Las fracturas lumbares son infrecuentes, y en general son el resultado de la flexión y compresión. Puesto que estas lesiones comprometen sólo la cauda equina, la secuela neurológica puede ser escasa o nula.

La estabilidad de la columna vertebral

Las fracturas de la columna siempre plantean el problema de la estabilidad. La inestabilidad clínica se define por la pérdida de la capacidad de la columna, bajo una carga fisiológica, de

Tabla 63/1. Escore de severidad de injuria toracolumbar (TLICS).

	Calificación	Puntaje
1. Mecanismo de injuria		
Compresión	-	1
	Angulación lateral	1
	>15°, explosión	1
Traslacional-rotacional	-	3
Distracción	-	4
2. Compromiso neurológico		
Intacto	-	0
Lesión ramas nerviosas	-	2
Lesión medular (incluido cono)	Incompleta	3
	Completa	2
Cauda equina	-	3
3. Complejo ligamentoso posterior		
Intacto	-	0
Lesión sospechada/ indeterminada	-	2
Injuria	-	3

mantener su patente de movimientos sin generar un déficit neurológico inicial o adicional, deformidad mayor o dolor invalidante. El concepto corriente de estabilidad se basa fundamentalmente en la teoría de las tres columnas propuesta por Denis. Esta es definida por la tomografía computada, que permite visualizar los cuerpos vertebrales en vista axial, y también es capaz de realizar imágenes de reconstrucción en orientación sagital o coronal. White y Panjabi han recomendado una aproximación sistemática a la estabilidad, y crearon un score para determinarla. El sistema intenta prevenir el tratamiento innecesario de las lesiones estables y proteger contra complicaciones neurológicas.

EVALUACIÓN NEUROLÓGICA

El examen neurológico es fundamental para el adecuado manejo del paciente con traumatismo raquímedular. Una vez asegurada la vía aérea, la respiración y la circulación, se deben obtener radiografías de la columna cervical, y se debe determinar y documentar el estado neurológico del paciente para establecer una línea de base. El examen neurológico debe ser realizado siguiendo un esquema que incluya la evaluación cuantitativa de la función motora, examen sensitivo que incluya las dermatomas sacras, y un examen de la función de los esfínteres (Guías de la ASIA - Fig. 63/3-). Se deben realizar exámenes seriados a fin de detectar el posible deterioro durante el curso del manejo agudo.

El paciente también debe ser examinado en busca de evidencias de deformidades espinales, contracturas y dolor a la palpación. La espalda debe ser inspeccionada y palpada en busca de contusiones, abrasiones o laceraciones que requieran tratamiento específico. Adicionalmente, la palpación de las apófisis espinosas puede revelar fracturas o disrupción ligamentosa.

En las Tablas 63/2 y 63/3 se citan los distintos reflejos y los músculos que se deben examinar para obtener una clave del nivel de la lesión.

El nivel neurológico se define por el segmento más caudal de la médula espinal con función motora bilateral (actividad >3/5) y sensorial normal. Una lesión se considera completa cuando todas las actividades motoras y sensoriales por debajo de la lesión están abolidas; en la lesión incompleta, los hallazgos anormales subyacentes al nivel neurológico se refieren a la zona de preservación parcial. Cualquier función motora voluntaria o sensación residual que no es contigua con el nivel neurológico califica a la lesión como incompleta. Se han desarrollado una serie de escalas de evaluación neurológica estándar, la más conocida es la de la American Spinal Injury Association (ASIA), compuesta de un score motor que gradúa la fuerza muscular en 10 grupos musculares en el miembro superior (C5-T1) e inferior (L2-S1), y un score sensitivo basado en la respuesta al toque suave y al pinchazo en 28 dermatomas.

En el momento en que se produce el traumatismo espinal, si éste es de suficiente magnitud, se puede producir el denominado shock espinal, en el cual todos los reflejos cutáneos y tendinosos por debajo de la lesión quedan abolidos. Sin embargo, la presencia de estos reflejos inmediatamente después de la lesión, en especial en las lesiones cervicales, no es indicación de que la lesión de la médula sea incompleta.

A continuación se analizan las características clínicas de las distintas lesiones completas medulares.

Lesión cervical alta. Estos pacientes presentan dificultad respiratoria resultante de la parálisis de los músculos intercostales y del diafragma. En estos casos es necesaria la intubación inmediata con asistencia respiratoria mecánica. La sensibilidad puede permanecer intacta hasta la base del cuello, por debajo de la cual existe una pérdida sensitiva y motora total. Puede estar presente un síndrome de Horner con ptosis, miosis y anhidrosis. La sensibilidad facial puede hallarse afectada por el compromiso del tracto sensorial del nervio trigémino, el cual desciende hasta C4.

Segmento C5. En estos pacientes puede ser necesario el soporte ventilatorio. La sensibilidad está conservada en la

The figure shows the ASIA Impairment Scale form, which is used to evaluate motor and sensory functions in patients with spinal cord trauma. The form is divided into several sections:

- MOTOR:** This section includes a table for recording motor function in the upper and lower extremities. It lists key muscle groups for each spinal level (C2-C8, T1-T12, L1-L5, S1-S4-S5) and provides a key for grading motor function from 0 (total paralysis) to 5 (active movement against full resistance). A legend also defines grades 0, 1, 2, 3, 4, and 5.
- SENSORY:** This section includes a table for recording sensory function in the upper and lower extremities. It lists key sensory points for each spinal level (C2-C8, T1-T12, L1-L5, S1-S4-S5) and provides a key for grading sensory function from 0 (absent) to 2 (normal).
- NEUROLOGICAL LEVEL:** This section includes a table for recording the neurological level of the patient, with columns for the right (R) and left (L) sides.
- COMPLETE OR INCOMPLETE?:** This section includes a table for recording whether the patient has a complete or incomplete lesion.
- ZONE OF PARTIAL PRESERVATION:** This section includes a table for recording the zone of partial preservation, with columns for the right (R) and left (L) sides.

The form also includes a section for calculating the total motor and sensory scores, and a section for recording the ASIA Impairment Scale grade. The form is titled "NEUROLOGICAL LEVEL" and "ASIA IMPAIRMENT SCALE".

Fig. 63/3. Carta de la American Spinal Injury Association para evaluar las funciones motora y sensitiva en pacientes con trauma raquímedular.

región supraclavicular. Los hombros se encuentran marcadamente elevados por la acción no inhibida de los elevadores y del trapecio. Existe parálisis motora y abolición de los reflejos en los cuatro miembros.

Segmento C6. Aunque el nervio frénico está intacto a este nivel, puede existir una interferencia con la respiración diafragmática a causa del edema ascendente. La sensibilidad está conservada en las caras laterales de los brazos. Los hombros están elevados, con los brazos abducidos y los antebrazos flexionados por la acción no inhibida del deltoides, bíceps y radiales. El reflejo bicipital puede estar conservado, con el tricipital abolido o disminuido.

Segmento C7. En estos pacientes, el diafragma y los músculos respiratorios accesorios mantienen una respiración adecuada. La pérdida sensitiva incluye el lado interno del brazo y del antebrazo, así como el lado cubital de la mano. El antebrazo tiende a la flexión, y la mano, a la desviación radial.

Segmento C8. Estos pacientes no tienen compromiso respiratorio. Mantienen buena fuerza muscular en el bíceps y el tríceps. Los lumbricales y los interóseos están paralizados. Existe pérdida sensorial en los dedos 4 y 5 y en la eminencia hipotenar. Pueden presentar síndrome de Horner uni o bilateral.

Segmento D1. Los flexores de la muñeca y de los dedos están intactos, la pérdida sensorial afecta el lado interno del antebrazo. Los reflejos bicipital y tricipital se hallan conservados. La respiración es estrictamente diafragmática ya que los músculos intercostales están paralizados. Existe paraplejía.

Segmentos D2 a D10. La fuerza muscular en los miembros superiores está intacta. El hallazgo deficitario característico es la paraplejía. El nivel de lesión se obtiene por la investigación del nivel sensitivo en correlación con los hallazgos radiográficos. En los pacientes con lesión de D2 la pérdida sensorial abarca la axila; en las lesiones D6 el nivel sensitivo se encuentra a la altura del xifoides, con abolición de los reflejos abdominales; en las de D7, el nivel sensitivo se encuentra a la altura del margen costal, en las de D10, en el ombligo; y en las de D12, en la ingle.

Tabla 63/2. Evaluación de los reflejos en las lesiones medulares.

Segmento	Reflejo
C5 y C6	Bicipital
C5 y C6	Radial o supinador
C7 y C8	Tricipital
D6 a D11	Cutáneos abdominales
L2 y L3	Cremasteriano
L2, L3 y L4	Rotuliano
L5	Tibial posterior
S1 y S2	Aquiliano

Segmentos toracolumbares (D11-L5). El examen neurológico debe incluir la evaluación de la función de la médula espinal así como de los plexos y de los nervios periféricos. La médula termina habitualmente en el borde inferior del cuerpo vertebral de L1 en los adultos, aunque puede extenderse hasta L2 en algunos individuos. Como resultado, las lesiones de la columna toracolumbar pueden presentarse con un cuadro clínico variado de déficits neurológicos, variando entre daño de la médula espinal terminal, el cono medular, la cauda equina y los nervios respectivos. La radiculopatía se identifica por una patente dermatomérica de parestesias o alteraciones sensoriales con o sin debilidad e hiporeflexia. Una distribución más difusa de las parestesias, debilidad y pérdida de reflejos en los miembros inferiores puede significar una lesión aguda de la cauda equina, del cono medular o de la médula. Cuando existe una lesión potencial de la médula, se debe evaluar el reflejo bulbocavernoso para determinar la presencia de shock espinal. En ausencia de este reflejo, la pérdida de la función sensitivomotora puede ser debida en forma temporaria al shock espinal y no reflejar necesariamente una injuria neurológica completa. La presencia de tono rectal y sensación perineal al pinchazo en un paciente con un déficit neurológico sustancial es de vital importancia. Indica la integridad de al menos algunas vías dentro de la médula que pasan el nivel de injuria y representa una lesión espinal incompleta, con un pronóstico mucho mejor.

Segmentos S1 a S5. En las lesiones S1 y S2 existen déficits en la movilidad y en la sensibilidad del pie. En las lesiones de S3 a S5 no existen parálisis musculares, pero sí trastornos vesicales, rectales y de la sexualidad. La pérdida sensorial incluye el área definida como silla de montar.

El examen rectal incluye la evaluación sensitiva y motora para evaluar los nervios S2, S3 y S4. Los reflejos espinales tales como el bulbocavernoso y el anal deben ser documentados. La ausencia de estos reflejos asociado con hipotonía y areflexia indican la presencia de un shock espinal. La evaluación del nivel de lesión es poco confiable hasta la resolución del shock espinal, que puede tomar hasta 72 horas.

Lesiones incompletas de la médula espinal

Las lesiones incompletas incluyen el síndrome de Brown-Sequard, el síndrome centromedular de Schneider y el síndrome medular anterior.

El *síndrome de Brown-Sequard* habitualmente resulta de una lesión penetrante de la médula, produciendo un cuadro de hemisección funcional. Los pacientes tienen pérdida de la función motora y sensitiva ipsilateral y pérdida contralateral de la función espinotalámica aproximadamente dos segmentos por debajo del nivel de sección.

El *síndrome centromedular de Schneider* es el más frecuente de los tres. En general resulta de una lesión por hi-

Tabla 63/3. Músculos que deben examinarse para evaluar la fuerza motora.

Acción para evaluar	Músculo	Nervio	Segmento
Abducción del brazo	Deltoides	Circunflejo	C5
Flexión del antebrazo	Bíceps	Musculocutáneo	C6
Extensión del antebrazo	Tríceps	Radial	C7
Flexión digital	Flexores digitales	Mediano	C8
Flexión de la cadera	Psoas iliaco	Femoral	L1-L2
Extensión de la rodilla	Cuadriceps	Femoral	L3
Dorsiflexión del pie	Tibial anterior	Peroneo	L4
Dorsiflexión del dedo gordo	Extensor largo	Peroneo	L5
Flexión plantar del pie	Gemelos	Tibial	S1-S2

perextensión en un paciente con espondilosis preexistente. Presenta cuadriparesia con pérdida de la fuerza, más importante en la parte distal de los miembros superiores. Los trastornos sensitivos son similares a los de la siringomielia, con mejor conservación de la sensibilidad en los miembros inferiores. El grado de lesión esfinteriana no es predecible. Con frecuencia, no se identifican fracturas óseas ni en la radiografía ni en la tomografía.

El *síndrome medular anterior* resulta de una lesión por flexión o compresión anterior. Presenta déficit motor bilateral e hiperalgesia por debajo del nivel de lesión, con preservación de la función de los cordones posteriores. El pronóstico es desfavorable.

ESCALAS DE LESIÓN NEUROLÓGICA

Se encuentran disponibles una serie de sistemas de evaluación para documentar el estatus neurológico de los pacientes con lesión traumática aguda de la médula espinal. Los mismos incluyen la escala de Frankel con su forma modificada, el índice motor de neurotrauma de Lucas y Ducker, la escala de Sunnybrook, la escala de Botsford, la escala de Yale, la escala del National Acute Spinal Cord Injury Study (NASCIS), la escala de la American Spinal Injury Association (ASIA), y los estándares de la ASIA/International Medical Society of Paraplegia (IMSOP) para la clasificación neurológica y funcional de la lesión medular.

Las escalas precedentes pueden ser divididas en dos tipos generales. El primer tipo está basado en el examen físico, y se basa en el análisis de los déficits neurológicos que son el resultado del trauma medular. Estas escalas utilizan el examen motor y sensorial para asignar un valor numérico o un grado en base a letras al tipo de lesión. El segundo tipo de escalas toma en consideración el estatus funcional, incluyendo la capacidad del paciente para cuidar de sí mismo, participar en su higiene personal, transferencia o ambula-

ción. En general, el primer tipo de escala es utilizado para la evaluación aguda de los pacientes con trauma medular, mientras que ambas pueden ser utilizadas para definir al paciente crónico.

La clasificación de Frankel (Tabla 63/4) es el escore más simple y más ampliamente utilizado. El sistema de gradación evalúa la extensión de la lesión motora y sensitiva, pero no toma en cuenta las funciones intestinal y vesical. El grado A denota una lesión completa, y el grado E, una función normal. Otro problema del sistema es que no distingue entre pacientes con paraplejía y cuadriplejía.

En la actualidad, la escala más utilizada de evaluación neurológica para clasificar la lesión en el momento de la admisión y también durante el periodo de recuperación es la de la American Spinal Injury Association (ASIA) (Tabla 63/5).

En 1992 se incorporó el Functional Independence Measure (FIM) como una herramienta de evaluación funcional para calificar los efectos del trauma sobre las habilidades funcionales del paciente. El mismo cuantifica la extensión de la discapacidad individual y completa la evaluación neurológica aportando escores para las actividades del comer, peinarse, aseo de las partes superior e inferior del cuerpo y vestido.

En 1996, la recomendación del ASIA para la clasificación internacional estándar neurológica y funcional de los traumas medulares incluye las escalas ASI y FIM. La combinación de la escala ASI con sus índices motor y sensitivo, y el FIM, constituye la evaluación más representativa y el sistema de clasificación más adecuado para pacientes con trauma agudo de la médula espinal.

EVALUACIÓN CARDIOPULMONAR

La lesión medular cervical se asocia con disfunción del sistema nervioso simpático, que determina cambios cardiovasculares tales como bradicardia severa, asistolia y pérdida del tono vascular periférico. Los cambios cardiovasculares luego del trauma medular se han documentado en estudios humanos y en modelos animales, a pesar de lo cual, es poco lo que se conoce con respecto a los mecanismos que alteran la función cardiovascular luego del trauma medular. Los problemas cardiovasculares resultantes de la disfunción del sistema nervioso simpático incluyen hipotensión arterial en reposo, hipotensión ortostática, disreflexia autonómica, bradicardia refleja, paro cardíaco, limitada respuesta cardiovascular al ejercicio y alteraciones de la microcirculación. Por debajo del nivel de la lesión se producen una serie de eventos fisiopatológicos que expresan la discordancia entre el control central y el control autonómico luego del trauma, incluyendo la pérdida del control de regulación supraespinal, la reducción de la actividad simpática, cambios morfológicos

Tabla 63/4. Sistema de Frankel para establecer la gravedad de las lesiones raquímedulares.

- A: *Lesión neurológica completa*: ausencia de sensibilidad y de movimientos
 B: *Lesión incompleta con preservación sensitiva*: sólo se preserva cierta función sensitiva, sin función motora
 C: *Incompleta con función motora no funcional*: existe función motora pero no sirve a propósitos útiles. La función sensitiva está parcialmente conservada
 D: *Incompleta con preservación de función motora funcional*: existe una función motora que puede ser utilizada para el movimiento
 E: *Recuperación completa*: retorno total de la función motora y sensitiva, aunque pueden persistir reflejos anormales

Tabla 63/5. Escala de incapacidad de la American Spinal Injury (ASIA).

Grado	Descripción	Incidencia (%)	Evolución
A	Pérdida completa motora y sensorial, con compromiso de los segmentos sacros S4-S5	25	10-15% se convierten a grados B-D; 3% a grados D-E
B	Pérdida sensorial incompleta, pérdida motora completa por debajo del nivel de lesión	15	54% se convierten a grados C-D
C	Pérdida motora y sensorial incompleta: >50% de los músculos <3/5	10	86% de los grados C-D eventualmente retoman capacidad de deambular
D	Pérdida motora y sensorial incompleta: >50% de los músculos ≥3/5	30	
E	Función motora y sensorial normal		

en las neuronas simpáticas preganglionares, y aumento de la respuesta de los adrenorreceptores periféricos. La lesión miocárdica directa y la disminución de la contractilidad cardíaca también pueden contribuir a la hipotensión.

El shock espinal

El término shock espinal se aplica a todos los fenómenos que se asocian con la transección fisiológica o anatómica de la médula espinal y que resultan en la pérdida temporaria o la depresión de toda o la mayor parte de la actividad refleja espinal por debajo del nivel de lesión.

El caso típico de shock espinal se manifiesta con lesiones agudas o subagudas de la médula, y se caracteriza por la ausencia de función motora y sensitiva por debajo del nivel de lesión. Los arcos reflejos por debajo y cercanos al nivel de lesión están ausentes, pero, aun en casos de transección verificada, los reflejos distales tales como el bulbocavernoso y el anal nunca están ausentes. Cuando más alta sea la transección, tal como el nivel cervical alto, más probable es que los arcos distales sacros permanezcan intactos aunque deprimidos. Los reflejos inmediatamente por encima del nivel de lesión también pueden estar deprimidos debido a la pérdida de la influencia medular ascendente (fenómeno de Shiff-Sherrington).

Los reflejos autonómicos están afectados en forma variable, dependiendo del nivel de lesión. A pesar del aumento difuso del tono simpático a nivel de los ganglios paravertebrales, la presión arterial puede estar disminuida en distintos grados debido a: 1) pérdida del tono simpático en las extremidades inferiores y encharcamiento de sangre venosa en las lesiones torácicas bajas; 2) encharcamiento de sangre en las extremidades inferiores y vísceras abdominales en las lesiones torácicas altas; y 3) ausencia de tono cardiovascular simpático intrínseco con pérdida del tono vascular toracolumbar en las lesiones cervicales. En series seleccionadas, la transección cervical completa se asoció con severa hipotensión que necesitó tratamiento en el 20 al 30% de los casos. El control térmico puede verse afectado en forma concomitante con la pérdida del tono simpático. Los arcos reflejos parasimpáticos sacros también están afectados, y es frecuente que los reflejos colónico y vesical estén deprimidos o ausentes.

Clínicamente, se considera que la fase de shock espinal en la lesión espinal severa ha concluido, cuando retornan los arcos reflejos espinales. Tal retorno habitualmente sigue un patrón caudal-craneal, y se puede demostrar por la presencia de reflejos cutaneoespinales anormales, reflejo de Babinski o exagerada respuesta muscular refleja en los miembros.

Manifestaciones cardiovasculares

En los segundos o minutos que siguen a la injuria, se produce una respuesta presora sistémica con un aumento de la presión del pulso, resultante del aumento transitorio de la actividad simpática y de la liberación de hormonas adrenales. Esta respuesta presora rápidamente se agota, y es seguida por un shock neurogénico con bradicardia e hipotensión. El nivel anatómico de la injuria es crucial en el origen de estas manifestaciones. La vasodilatación y la hipotensión se producen luego de lesiones bajas o altas, pero las arritmias sólo se hacen evidentes con lesiones por encima de D6, como resultado del compromiso de los nervios cardioace-leradores.

La hipotensión ortostática es un problema común en individuos con trauma medular, en particular en la fase aguda. Los pacientes se quejan de mareos, náuseas, cefaleas y aun

pérdida de la conciencia. En individuos con una lesión alta, la pérdida de la función de los músculos de las extremidades combinado con la disminución de la actividad simpática eficiente resulta en un excesivo secuestro de sangre en las venas de los miembros inferiores, con la subsecuente reducción de la presión de lleno cardíaco. La hipotensión ortostática mejora con el tiempo.

Los pacientes con lesiones altas de la médula están predispuestos a bradiarritmias, incluyendo bradicardia y bloqueo auriculoventricular, debido a la pérdida del tono simpático cardioacelerador, asociado con un tono vagal no contrarrestado. Aunque la bradicardia es la arritmia más común, también se pueden observar taquiarritmias supraventriculares y ventriculares. Las arritmias aparecen habitualmente dentro de los primeros 10 a 14 días de la injuria, y la frecuencia y severidad se correlacionan con el nivel lesional y el grado de compromiso neurológico. La bradicardia refleja se puede iniciar por procedimientos que aumentan la actividad vagal, por lo que durante tales procedimientos, tales como la succión traqueal, se recomienda la administración de atropina profiláctica. En el periodo inicial del trauma medular, el 5 al 9% de los individuos experimentan un paro cardiopulmonar. La incidencia del mismo aumenta con la edad y con la tetraplejía, en comparación con la paraplejía y las lesiones incompletas.

Una manifestación cardiovascular en pacientes con lesiones cervicales medulares es el desarrollo de edema agudo de pulmón no cardiogénico. Parece probable que el traumatismo mecánico de la médula estimule una descarga adrenérgica masiva con hipertensión, marcado aumento de la poscarga, bradicardia y arritmias. Estos cambios pueden producir una falla ventricular izquierda aguda y lesionar en forma directa el endotelio pulmonar. La depresión miocárdica, por otra parte, podría ser exacerbada por la liberación masiva de endorfinas durante el traumatismo medular.

Manifestaciones autonómicas

La disreflexia autonómica es un conjunto de síntomas que incluyen hipertensión paroxística, acompañada por bradicardia refleja en respuesta a estímulos originados por debajo del nivel de lesión espinal. Aparece en el 90% de los pacientes con lesiones por encima de D6, y su severidad es mayor cuanto más alto es el nivel lesional. El comienzo de los síntomas se produce semanas o años luego de la lesión inicial. Los eventos precipitantes habituales incluyen distensión de una víscera hueca (vejiga, intestino, útero, vesícula), estimulación cutánea, fluctuaciones térmicas, dolor y procedimientos quirúrgicos, frecuentemente involucrando los órganos pelvianos o las extremidades inferiores. Por debajo del nivel de lesión, los signos clínicos incluyen vasoconstricción cutánea, piloerección, y espasmos vesicales, mientras que por encima del nivel lesional los pacientes presentan vasodilatación cutánea, sudoración, congestión nasal y conjuntival, visión borrosa y náuseas. Si no se trata, la disreflexia autonómica puede resultar en severas consecuencias cardiovasculares que pueden disminuir la calidad de vida y promover morbilidad y mortalidad. Entre sus complicaciones se han descrito encefalopatías, accidente cerebrovascular, hemorragia intracerebral o retiniana, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias y muerte. Los mecanismos fisiopatológicos sugeridos incluyen pérdida del control inhibitorio supraespinal de neuronas simpáticas, sobregulación de receptores adrenérgicos, y anomalía en la interconexión neuronal.

Manifestaciones respiratorias

En años recientes la mortalidad asociada con la cuádruplejía ha disminuido dramáticamente, y esto es el resultado de la mejoría en el manejo respiratorio, ya que la mayor parte de las muertes tempranas son el resultado de complicaciones pulmonares.

El diafragma es innervado por C3-C5, y el daño medular por encima de este nivel puede resultar en la necesidad de ventilación mecánica inmediata. Aun si este segmento está preservado, cualquier trauma medular cervical puede producir un compromiso sustancial en la función ventilatoria debido a la parálisis de los músculos intercostales. Esto puede determinar la contracción de la pared torácica con la inspiración. En adición, la espiración forzada también puede estar comprometida debido a la parálisis de la musculatura abdominal. Esto puede resultar en una disminuida capacidad para toser y eliminar las secreciones, que puede conducir a la insuficiencia respiratoria. En la primera semana que sigue a la injuria, la capacidad vital en pacientes con trauma cervical es del 30% o menos. Ocasionalmente se produce un deterioro respiratorio progresivo en los días que siguen al traumatismo, debido a la expansión medular por edema o hemorragia, que excepcionalmente puede ascender hasta el bulbo. Más frecuentemente, sin embargo, la insuficiencia respiratoria tardía se debe a la retención de secreciones y a la fatiga progresiva. En una etapa más tardía, se produce una mejoría de la función respiratoria a medida que la parálisis de los músculos intercostales se hace espástica, resultando en una pared torácica rígida que no colapsa con la inspiración. Alrededor de los tres meses luego de la injuria se produce un aumento de la capacidad vital, con lo que un paciente que inicialmente es dependiente de la asistencia ventilatoria mecánica, puede eventualmente liberarse de la misma. Los factores que pueden afectar adversamente la recuperación son la presencia de un nivel alto de lesión, una edad por encima de los 50 años y la presencia de lesiones asociadas. Como y col. han identificado diferencias significativas en la función ventilatoria entre pacientes con una lesión espinal a nivel y por encima de C5 y aquellos con nivel C6 y por debajo. Claxton y col. mostraron que un nivel por encima de C5 y la presencia de una lesión espinal completa son predictores de la necesidad de asistencia respiratoria mecánica.

Una serie de factores, incluyendo el estasis venoso, la hipercoagulabilidad, el aumento de la viscosidad de la sangre y el daño endotelial hacen que los pacientes con trauma agudo medular presenten un riesgo elevado para el desarrollo de trombosis venosa profunda, con una incidencia en la literatura del 18 al 100%. En adición, el tromboembolismo pulmonar se ha considerado una causa mayor de morbilidad y mortalidad en estos pacientes, con una incidencia de muerte variable entre el 8,5% y el 37% en algunas series. En la serie de Maxwell y col., la incidencia de TVP fue del 9,0%, mientras que en aquellos en que se asociaban fracturas de huesos largos, la incidencia aumentaba significativamente, al 37,5%. Otros autores han definido como factores de riesgo asociados para el desarrollo de TVP y TEP la edad, la obesidad, la presencia de parálisis flácida y el cáncer. El *Consortium for Spinal Cord Injury* ha recomendado el empleo del ultrasonido para el estudio de pacientes con sospecha de trombosis venosa profunda y la venografía en aquellos casos con alta sospecha clínica y examen ecográfico negativo. La misma entidad ha propuesto guías de profilaxis, tal como se establece más adelante. Un hecho a destacar

es que el tromboembolismo pulmonar persiste y recurre a pesar de una adecuada anticoagulación.

Los pacientes con lesiones medulares cervicales están expuestos a la aspiración de contenido gástrico. La presencia de un estómago lleno y/o la ingestión de alcohol previo al trauma, la alteración del estado mental, el deterioro de los reflejos de la vía aérea, y el estasis gástrico son condiciones que aumentan el riesgo de regurgitación y aspiración del contenido gástrico. La incidencia de aspiración de contenido gástrico en pacientes traumatizados con lesión neurológica se ha descrito hasta en el 38% de los individuos. Las complicaciones respiratorias de la aspiración gástrica tales como la insuficiencia respiratoria, broncoespasmo, neumonitis química, neumonía bacteriana y síndrome de dificultad respiratoria aguda aparecen tempranamente durante la internación. En los primeros días del trauma, se aconseja la colocación de una sonda nasogástrica para descomprimir el estómago y disminuir el riesgo de aspiración.

La infección nosocomial es prevalente en pacientes con trauma medular debido a la prolongada hospitalización requerida para el manejo y rehabilitación. Estos pacientes presentan un riesgo aumentado de infección con microorganismos resistentes, en particular *Staphylococcus aureus* meticilino resistentes y gérmenes Gram negativos multiresistentes. En el periodo inmediato al trauma, la neumonía es una de las complicaciones infecciosas más comunes, habiéndose considerado como la causa más frecuente de muerte. En estos pacientes se ha reportado una mortalidad atribuida a la neumonía asociada a ventilador del 27%, ascendiendo al 43% cuando el germen involucrado es la *Pseudomonas aeruginosa*.

El edema pulmonar en pacientes con trauma medular generalmente es debido a la administración agresiva de fluidos, aunque son posibles otras etiologías. La elección del fluido a administrar durante la fase de resucitación continúa siendo un tema controvertido. Se acepta que la osmolalidad del fluido administrado es un factor crucial en la prevención de la injuria secundaria. El objetivo es mantener un adecuado estado de volemia, la estabilidad hemodinámica y una adecuada presión de perfusión. Otro factor importante es la necesidad de evitar el empleo de soluciones que contengan glucosa, y el mantener una adecuada osmolalidad. Ya se analizaron las características del edema de pulmón de origen neurogénico.

Manifestaciones urinarias

Aunque la mortalidad resultante de las complicaciones urinarias ha disminuido dramáticamente en los últimos años en pacientes con trauma medular, la infección urinaria continúa produciendo una morbilidad significativa en esta población. La infección urinaria en estos pacientes se asocia con una variedad mayor de organismos que en la población general y habitualmente es polimicrobiana. El mayor factor de riesgo para la bacteriuria y la infección urinaria es el empleo de catéter a permanencia. Otro factor a tener en cuenta es la disfunción vesicouretral que se asocia con una obstrucción al flujo de salida de la orina.

Se ha demostrado que la cateterización intermitente disminuye la incidencia de infección urinaria así como la incidencia de otras complicaciones asociadas con los catéteres a permanencia, incluyendo la erosión de la uretra, la orquiepididimitis y la producción de cálculos vesicales.

Se han sugerido varias estrategias para prevenir la infección urinaria recurrente: empleo de agentes antibacte-

rianos sistémicos, irrigación local, empleo de probióticos y mantenimiento de una adecuada higiene. El empleo de antibacterianos profilácticos no debe ser aconsejado para prevenir infecciones urinarias en individuos con catéteres a permanencia. El empleo de antibacterianos profilácticos en pacientes con cateterización intermitente está controvertido. Los pacientes con trauma medular deben ser tratados en forma aguda cuando existe bacteriuria sintomática, incluyendo fiebre, leucocitosis o bacteriemia. La bacteriuria asintomática no sólo no debe ser tratada, sino que se admite que estos organismos podrían proteger al paciente de microorganismos más agresivos y resistentes.

EVALUACIÓN RADIOLÓGICA

Los objetivos del examen radiológico en el traumatismo raquímedular son 1) la detección y caracterización del tipo y grado de lesión ósea o la presencia de subluxaciones o dislocaciones, y 2) si existe déficit neurológico, tratar de diferenciar entre el daño medular intrínseco y la compresión medular o de raíces nerviosas que puede mejorar con la descompresión quirúrgica.

No existe un protocolo rígido de evaluación que deba ser seguido en todos los casos. La radiografía directa, la tomografía axial computada simple y con mielografía y la resonancia magnética por imágenes son complementarias y no excluyentes, y cada método puede ofrecer ventajas específicas en cada caso. El resultado de cada examen debe ser considerado al planificar el proceso de evaluación de pacientes con traumatismo raquímedular. En efecto, cualquier algoritmo que se proponga en estos casos debe ser individualizado para cada paciente.

Radiografía directa de columna. Se deben realizar radiografías de columna en todos los pacientes traumatizados con factores de riesgo para lesión raquímedular; esto incluye pacientes con: 1) dolor o tumefacción en el cuello o en la zona lumbar, 2) déficit sensitivo o motor, 3) deterioro del nivel de conciencia, 4) intoxicación alcohólica o con drogas, 5) dolor en otra parte del cuerpo que impida al paciente fijar su atención en la lesión raquídea.

Investigaciones clínicas que proveen una evidencia de Clase I que involucran cerca de 40.000 pacientes, además de evidencias Clase II y III con más de 5.000 pacientes, demuestran en forma convincente que los pacientes asintomáticos no requieren una evaluación radiográfica de la columna cervical luego del trauma (NEXUS Study, Hoffman y col.). Se sugiere que los pacientes con trauma cerrado tienen una baja probabilidad de lesión de la columna cervical si reúnen los siguientes criterios: no presentan dolor en la línea media posterior de la espina cervical, no presentan déficits neurológicos focales, presentan un nivel normal de conciencia, no presentan evidencia de intoxicación, y no tienen una lesión dolorosa extracervical que no permita reconocer el dolor a nivel cervical. El valor predictivo negativo combinado de la evaluación radiográfica de la columna cervical en pacientes asintomáticos para la detección de una lesión cervical significativa es virtualmente del 100%. Un estudio canadiense obtuvo resultados similares (Stiell y colaboradores).

Los pacientes sintomáticos requieren un estudio radiográfico para descartar la presencia de una lesión traumática de la columna cervical antes de discontinuar la inmovilización de la columna. (Tabla 63/6). Este estudio debe realizarse en la mesa de transporte sin mover al paciente. Lo primero que se debe efectuar es una radiografía de perfil de la columna cervical, a fin de detectar fracturas o desviaciones. Si se evidencia una lesión cervical, se debe asegurar una adecuada

inmovilización antes de continuar con el examen. Se debe prestar particular atención a que la radiografía lateral permita visualizar la articulación C7-D1, ya que el 30% de las lesiones cervicales ocurren entre C6 y D1. Si este nivel no se visualiza, es necesario realizar una nueva placa con tracción caudal de ambos miembros superiores. Después de la radiografía precedente se realizará una radiografía anteroposterior de la columna cervical y exposición para la apófisis odontoides.

Se debe tener en cuenta que ningún estudio radiográfico aislado puede descartar en forma absoluta una lesión de la columna cervical en los pacientes sintomáticos. Aunque el 74 al 93% de las lesiones cervicales pueden ser identificadas con una radiografía lateral adecuada, la obtención de tal imagen puede ser extremadamente difícil. Esto conduce a una incidencia inaceptablemente alta de estudios falsos-negativos en caso de utilizar exclusivamente esta radiografía. Una serie de tres radiografías (frente, perfil y endoral para odontoides) suplementada por una tomografía a través de las áreas de visualización difícil o sospechosas puede detectar la mayor parte de las lesiones. Esta combinación de estudios representa el mínimo requerido para descartar una lesión cervical en los pacientes sintomáticos. En el paciente despierto, las radiografías en flexión y extensión, con al menos 30° de excursión en cada dirección, son seguras y pueden detectar en forma efectiva la mayoría de las lesiones cervicales ocultas no reconocidas en las radiografías simples. Se debe tener en cuenta que el uso habitual de la tomografía y de la RMI ha desplazado completamente el empleo de la técnica de radioscopia con movilización de la columna. Una RMI negativa dentro de las primeras 48 horas de la injuria, en adición a radiografías normales, se considera suficiente para descartar una lesión cervical significativa.

En el paciente gravemente traumatizado o inconsciente, se deben obtener radiografías antero-posteriores y laterales de la columna dorsal y lumbosacra, a causa de la existencia

Tabla 63/6. Anormalidades radiológicas traumáticas de la columna cervical (Modificado ATLS, ACS-1989).

- | |
|--|
| A. Alineamiento |
| 1. Mal alineamiento vertebral > 2,7 mm (dislocación) |
| 2. Espacio anteroposterior del conducto raquídeo < 13 mm (compresión medular) |
| 3. Angulación del espacio intervertebral > 11°. |
| B. Huesos |
| 1. Cuerpo vertebral |
| a. Altura anterior >3 mm más corta que posterior (fractura-compresión) |
| b. Translucidez oblicua (fractura en gota) |
| 2. Pérdida de paralelismo en facetas de masas laterales (posible fractura-compresión lateral) |
| 3. Translucidez en punta de apófisis espinosa (fractura avulsión) |
| 4. Atlas y axis |
| a. Distancia entre cara posterior de C1 y anterior de odontoides > 3mm (dislocación) |
| b. Translucidez de odontoides o C2 (fractura) |
| C. Espacio de partes blandas |
| 1. Ensanchamiento del espacio prevertebral > 5 mm (hemorragia acompañando a lesión espinal) |
| 2. Obliteración de la grasa prevertebral (fractura al mismo nivel) |
| 3. Ensanchamiento del espacio entre las apófisis espinosas (torsión de ligamentos interespinosos y probable fractura anterior del canal) |

potencial de lesiones no sospechadas a dichos niveles (Fig. 63/4). Las indicaciones para realizar radiografías de la columna torácica y lumbar incluyen:

- Identificación de lesiones de la columna cervical, debido a que la incidencia de lesiones no contiguas en las zonas cervical, torácica o lumbar es de aproximadamente el 11%.
- La presencia de una fractura de calcáneo en una caída de altura, ya que se ha reconocido la coincidencia con fracturas toracolumbares
- Presencia de dolor o rigidez regional
- Cualquier déficit neurológico correlacionado con niveles torácicos o lumbares
- Alteración del estado mental que impide el examen músculo-esquelético y neurológico

En la mayoría de los casos, una radiografía antero posterior y una de perfil adecuadas en la zona torácica o lumbar son suficientes para obtener un diagnóstico. En la región torácica superior y en la unión lumbosacra, la visualización puede ser dificultada por la superposición de estructuras óseas o de tejidos blandos. En estos casos se deben realizar radiografías focalizadas en el área de interés. Es recomendable realizar una radiografía centrada en T12-L1 para evaluar adecuadamente la unión toracolumbar.

Tomografía axial computada. La TAC ha probado ser de suma utilidad en la evaluación de una lesión medular, ya sea sola o complementada con la mielografía. La seguridad, la facilidad y la rapidez de este procedimiento tienen ventajas obvias. Se debe tener presente que hasta el 20% de los pacientes con injuria medular tienen radiografías directas normales, pero el 70% de estos tienen

alteraciones visibles en la tomografía (Fig. 63/5).

La TAC permite la visualización de las relaciones anatómicas en el conducto espinal. El desplazamiento de los fragmentos óseos, y el compromiso del conducto neural o de los agujeros de conjugación son particularmente bien visualizados (Fig. 63/6). Las fracturas óseas, sobre todo de los elementos posteriores, que pueden ser ignoradas en las radiografías directas, se visualizan bien en la tomografía.

La visualización de los tejidos blandos es de especial importancia. La lesión extraespinal, tal como la hemorragia retroperitoneal o las lesiones de vasos y tejidos blandos en las lesiones cervicales, y los procesos intraespinales, tales como un disco extruído, una hemorragia extradural o un engrosamiento medular, son bien visualizados y pueden establecer la operabilidad o no de una lesión.

La detección radiográfica de lesiones cervicales es de particular importancia en la evaluación inicial del paciente politraumatizado. Se recomienda realizar una tomografía cervical en las siguientes situaciones:

- Las radiografías simples son de mala calidad
- No se visualizan en forma adecuada las uniones cervico-torácica u occipitocervical



Fig. 63/4. Radiografía lateral de columna dorsal. Fractura con luxación de D10.

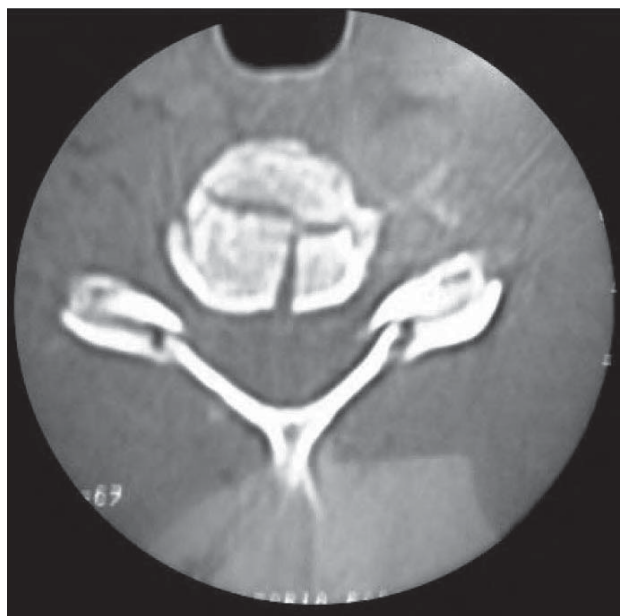


Fig. 63/5. TAC de columna. Fractura de cuerpo y apófisis laterales (C6).

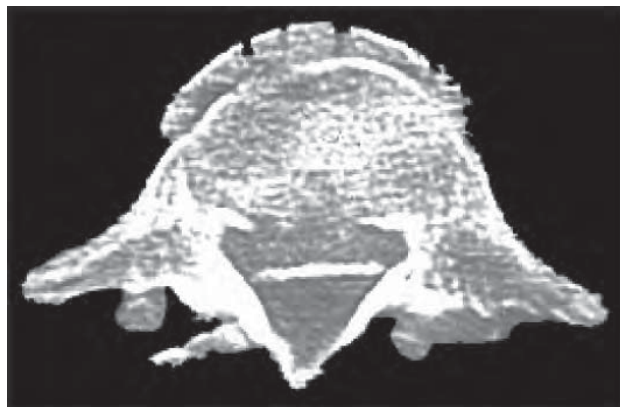


Fig. 63/6.- TAC de columna. Fractura por estallido. Fragmento óseo desplazado dentro del canal medular.

- Se identifica una lesión cervical en las radiografías simples
- El paciente está intubado y no es examinable
- Existe dolor o rigidez del cuello a pesar de radiografías negativas

La tomografía debe incluir cortes a 1,5 mm extendiéndose desde la base del occipital hasta el nivel T4 para asegurar una adecuada visualización de la columna torácica alta.

La TAC helicoidal constituye un adelanto mayor en la evaluación de los pacientes traumatizados. Cuando se compara con la TAC convencional, las ventajas específicas que benefician a los pacientes gravemente traumatizados incluyen una adquisición y reconstrucción más rápida de las imágenes, la óptima utilización del material de contraste para el refuerzo vascular, la reducción de los artefactos por movimientos, y la mayor calidad de las imágenes reformuladas, en particular en reconstrucción tridimensional. En el caso particular de las lesiones traumáticas de la columna, la TAC helicoidal constituye un método de alto rendimiento.

Resonancia magnética por imágenes. La resonancia magnética por imágenes constituye el método de elección para evaluar a los pacientes con lesiones agudas raquímedulares con signología neurológica y para aquellos con secuelas no resueltas (Fig. 63/7, 63/8 y 63/9). Mientras que la TAC constituye el método más adecuado para evaluar las estructuras óseas, la RMI ofrece un mejor detalle anatómico de los tejidos blandos, con mejor distinción entre los tejidos normales y patológicos, tales como infarto, hematomielia, edema y desmielinización. Además, la RMI permite una imagen directa sagital y coronal, lo cual es beneficioso en la visualización del neuroeje. Se obtienen imágenes excelentes de la médula espinal y del espacio subaracnoideo sin necesidad de utilizar contraste. Los detalles morfológicos establecen la necesidad o no de realizar una cirugía de urgencia, la vía de abordaje y la técnica más adecuada de fijación de la columna. Es improbable, sin embargo, que la RMI pueda reemplazar totalmente a la TAC en pacientes con traumatismo ra-

químedular, ya que la RMI no permite un detalle óseo adecuado y además no se puede realizar en los pacientes graves, en particular en aquellos en asistencia respiratoria mecánica o politraumatizados.

La RMI también ha demostrado ser útil para establecer el pronóstico. La presencia de hematomielia o un estudio normal en asociación con una lesión clínica evidente es de mal pronóstico. En cambio, la presencia de contusión, isquemia o edema se asocia frecuentemente con una lesión incompleta, aunque es difícil establecer el pronóstico definitivo.

Luego del trauma del raquis se pueden producir manifestaciones neurológicas secundarias, que en ocasiones se han atribuido a las maniobras terapéuticas. Actualmente se reconoce un síndrome de mielopatía ascendente progresiva que puede ocurrir en ciertos pacientes y que se caracteriza por una lesión muy extendida de la médula. Puede ocurrir luego de un periodo de relativa estabilidad clínica y en ausencia de inestabilidad mecánica y de compromiso del canal a un nivel de la médula a la cual asciende el proceso patológico. El empleo de la RMI (especialmente en T2) ha sido útil para documentar tanto la ocurrencia como la naturaleza de esta lesión. Aunque existió una tendencia en el pasado a atribuir muchas de las lesiones secundarias a intervenciones clínicas, especialmente en el contexto médico-legal, el examen crítico de estos casos, a través de la RMI, ha revelado que la mayoría son una consecuencia inevitable de la lesión primaria.

TRATAMIENTO

Manejo en el lugar del accidente

El tratamiento del paciente politraumatizado comienza en la escena del accidente. El objetivo primario involucra la evaluación del paciente en el lugar y el reconocimiento del mecanismo de lesión. Esto es seguido por la inmovilización y la extricación del vehículo, y la evacuación a un centro de trauma. Se debe asumir que todos los pa-

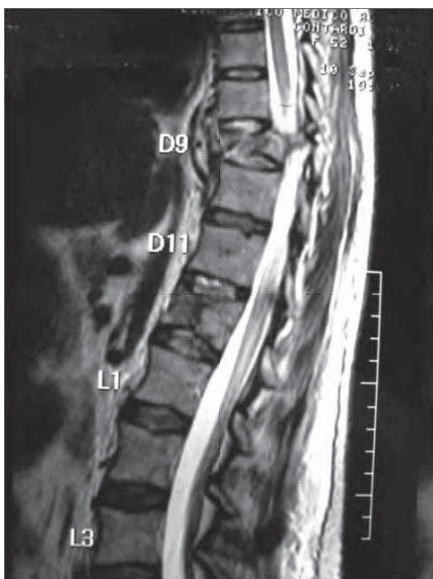


Fig. 63/7.- RMI de columna dorsal. Se observa una lesión del cuerpo de D9 y D11, con sección medular a nivel D9.



Fig. 63/8.- RMI de columna. Traumatismo raquímedular con desplazamiento de D1. Sección medular completa.



Fig. 63/9. RMI de columna. Fractura conminuta de C6

cientes presentan una lesión espinal hasta que hayan sido adecuadamente evaluados en el área de admisión. En este sentido, un paciente eyectado del vehículo tiene una incidencia 36 veces mayor de lesión de la médula espinal.

En la escena del accidente, la consideración inicial es el reconocimiento de la posible existencia de una lesión raquimedular. La lista siguiente incluye los signos y síntomas más significativos que se deben reconocer en estas circunstancias:

1. Signos motores: debilidad o parálisis de las extremidades o de los músculos del tronco. En pacientes en coma, la presencia de flacidez muscular es altamente sugestiva de lesión medular asociada.
2. Signos sensitivos: ausencia o alteración de la sensibilidad en el tronco o en las extremidades.
3. Incontinencia: pérdida del control de la vejiga o del intestino.
4. Signos superficiales: abrasiones, laceraciones o deformidades de la columna, cuello o cráneo.
5. Dolor a la palpación del cuello o de la columna. El paciente no debe ser movilizado en búsqueda de dolor, sino solamente palpado.
6. La presencia de hipotensión sin taquicardia puede ser indicativa de una lesión medular.

Además de los signos y síntomas precedentes, se debe tener en cuenta que todos los pacientes inconscientes deben considerarse como portadores de una lesión espinal hasta que se demuestre lo contrario. Una lesión craneal puede enmascarar una lesión medular y, por otra parte, una lesión medular puede enmascarar una lesión visceral.

Independientemente de la postura en la cual la víctima se encuentra después del accidente, debe ser colocado en una posición supina neutral y fijada rígidamente la posición desde la cabeza hasta la base del tronco. Esto debe ser realizado en forma simultánea con la asistencia y estabilización, en la medida de lo posible, de las funciones respiratoria y hemodinámica.

Cuando el paciente debe ser movilizado, la cabeza no se debe flexionar, extender ni rotar. Con una muy leve tracción aplicada con las manos por debajo de la mandíbula y el cuello, éste y la cabeza pueden ser mantenidos en alineación con el eje del cuerpo. Mientras esta posición neutral no sea modificada, existe seguridad de no agravar el daño medular. No se debe aplicar una tracción desmedida en la escena del accidente, ya que existe el riesgo de provocar una sobretracción en caso de disrupción significativa de la columna.

La inmovilización puede reducir los movimientos indeseables de la columna cervical y reducir los riesgos de deterioro neurológico en pacientes con lesiones inestables de la columna cervical luego de un trauma. En estos pacientes es necesaria la inmovilización de la columna total hasta descartar una lesión ósea o neurológica o hasta iniciar un tratamiento apropiado. Es dificultoso establecer recomendaciones para el tipo de técnicas o dispositivos necesarios para la inmovilización. Es probable que una combinación de un collar cervical rígido con bloques de soporte lateral, y la colocación de la víctima sobre una tabla rígida sea suficiente para lograr una inmovilización segura y efectiva para el transporte.

Para reducir los riesgos de aspiración o de shock, se recomienda transportar a los pacientes con lesión medular sobre una superficie rígida, en posición supina, con fijez de la cabeza, cuello y tronco, en posición de Trendelenburg de 30 a 40° de inclinación. Si el paciente vomita en

este ángulo, difícilmente se producirá aspiración.

Tratamiento definitivo

Estabilización hemodinámica. En el ingreso se deben evaluar todas las causas potenciales de inestabilidad hemodinámica, incluyendo el shock neurogénico, hipovolémico, neumotórax a tensión, injuria miocárdica, taponamiento pericárdico o sepsis.

Los pacientes con traumatismo raquimedular presentan una disminución de la volemia efectiva, por lo menos en relación con la expansión concomitante del lecho vascular. La estabilización hemodinámica se logra inicialmente con un adecuado aporte de fluidos. La experiencia colectiva sugiere que el mantenimiento de una presión arterial media de 85 a 90 mm Hg mejora la perfusión de la médula espinal y afecta favorablemente la evolución neurológica. En forma inicial se deben administrar cristaloideos para mantener este nivel tensional. Se deben administrar coloides si es necesario realizar una mayor expansión volumétrica, y sangre si el hematocrito es bajo.

Si la terapéutica con fluidos no permite la estabilización hemodinámica, se deberá recurrir al empleo de drogas vasopresoras. Las drogas utilizables en estos casos son la dopamina o la noradrenalina. Se debe tener presente que rara vez la hipotensión inducida por la lesión medular no es solucionable con el adecuado reemplazo de volemia. En estos casos, siempre es recomendable descartar otras causas de hipotensión, en particular la hipovolemia efectiva por hemorragia aguda.

El tratamiento de la bradicardia por debajo de 40 latidos por minuto debe comenzar con atropina 0,2 a 0,5 mg IV. Se han descrito casos aislados de pacientes que presentan bradicardia que no responde al tratamiento con atropina que presentaron buena respuesta a la administración de aminofilina en dosis de 100 mg cada ocho horas. En los raros casos en que la bradicardia sintomática persiste o es refractaria al tratamiento farmacológico, puede estar indicada la colocación de un marcapaso cardiaco.

Tratamiento de la disreflexia autonómica. Una vez superado el período de shock espinal y en cuanto se ha recuperado la actividad refleja, los pacientes con lesión medular por encima de D6 tienen riesgo de desarrollar una disreflexia autonómica. La disreflexia autonómica es una condición que debe ser tratada inmediatamente, ya que se asocia con considerable morbilidad y mortalidad cardiovascular. El tratamiento no farmacológico incluye la inmediata colocación del paciente en posición sentada, para permitir que la sangre se acumule en los miembros inferiores, la liberación de dispositivos ajustados y la remoción de estímulos precipitantes, como la distensión de la vejiga o la impactación fecal. El tratamiento farmacológico debe ser cuidadoso, debido a que la supresión del control autonómico puede exagerar los efectos de las drogas habitualmente utilizadas, en particular los β bloqueantes y los anticolinérgicos. Para el tratamiento de la hipertensión arterial se recomienda el empleo de nifedipina y nitratos.

Estabilización respiratoria. En pacientes con lesión cervical alta, que presentan deterioro respiratorio progresivo en las primeras horas o días del traumatismo, es conveniente realizar intubación traqueal temprana. Aproximadamente un tercio de los pacientes con lesiones cervicales requerirán intubación, y un gran porcentaje de estos pacientes la requerirán dentro de las primeras 24

horas que siguen a la injuria. En caso de existir un traumatismo facial grave o rinorrea, se recomienda realizar una traqueostomía. Stevens y col. han establecido las indicaciones para la intubación endotraqueal en pacientes con trauma medular (Tabla 63/7).

La intubación traqueal puede plantear un problema significativo en el paciente con traumatismo de columna cervical (Crosby E.). En este sentido, la mayoría de las recomendaciones actuales se inclinan por la intubación orotraqueal, realizada con alineación de la columna, evitando la hiperextensión, preferiblemente con el paciente en tracción. Obviamente, es recomendable que esta intubación sea realizada por un individuo entrenado. Se recomienda realizar anestesia tópica o emplear sedantes de acción ultracorta. Los relajantes musculares no están recomendados, estando contraindicada la succinilcolina. Debe evitarse la hipotensión mediante una adecuada titulación de los agentes sedantes y si es necesario el uso de fluidos y vasopresores. En ocasiones puede ser conveniente realizar la intubación con ayuda de un broncofibroscopio.

Una vez intubado el paciente, lo aconsejable es iniciar asistencia respiratoria mecánica. El retardo en la instalación de ésta puede producir ansiedad, disnea, agotamiento y una innecesaria retención de secreciones con disminución del volumen pulmonar y ulterior deterioro funcional. Una vez decidida la asistencia ventilatoria, se debe utilizar un modo de ventilación que provea el máximo de asistencia con mínimo trabajo respiratorio por parte del paciente. Los pacientes con lesión medular completa por encima del nivel C3 requerirán un modo de soporte ventilatorio total, mientras que aquellos con lesiones incompletas y por debajo de C3, pueden ser beneficiados con una técnica de soporte de presión. Un gran porcentaje de pacientes con un nivel de injuria C4 o por debajo pueden ser retirados de la asistencia respiratoria luego de un tiempo adecuado debido a que preservan la función diafragmática y un estímulo respiratorio normal.

Las complicaciones pulmonares, incluyendo edema pulmonar, neumonías, atelectasias y embolias pulmonares son muy frecuentes en los pacientes con lesión medular aguda. En conjunto, la incidencia de neumonía varía entre el 4 y el 10%, alcanzando al 80% en los pacientes cuadripléjicos. Los factores contribuyentes incluyen la paresia de los músculos respiratorios, la inmovilización prolongada y el déficit nutricional.

Tabla 63/7. Indicaciones para la intubación endotraqueal en pacientes con trauma medular.

Compromiso de la vía aérea
Edema
Coma
Hematoma retrofaríngeo
Elevado riesgo de broncoaspiración
Insuficiencia respiratoria
Disminución significativa de la capacidad vital forzada (menor de 15 ml/kg)
Aumento del trabajo respiratorio
PaO ₂ <60 mm Hg o disminución significativa a pesar del aporte de oxígeno
PaCO ₂ >60 mm Hg
Trauma encefalocraneano asociado
Score de Glasgow <8
Hipertensión intracraneana
Riesgo de herniación cerebral

La asistencia quinésica es fundamental, y debe cubrir múltiples aspectos que abarcan la adecuada aspiración de secreciones, los cambios posturales, la espirometría incentivada, la fisioterapia percutánea y vibratoria del tórax, el drenaje postural, y la humidificación del gas inspirado.

El esputo debe ser cultivado al menos dos veces por semana para evaluar la colonización bacteriana. Si se desarrolla una neumonía, se debe aumentar la fisioterapia y realizar tratamiento antimicrobiano específico.

Tracción cervical. No es recomendable realizar una tracción cervical antes de completar los estudios radiográficos apropiados. Existe un riesgo significativo de agravar el déficit neurológico, especialmente en pacientes jóvenes con lesiones de tipo distracción y laxitud ligamentosa, y en pacientes con espondilitis anquilosante. Se puede lograr la reducción cerrada en presencia de dislocaciones, acortamiento o angulaciones con la adición gradual de peso en pacientes que están despiertos y alertas. Esto requiere del examen neurológico seriado para asegurar que no se produce una lesión adicional durante el proceso de reducción. También se deben obtener radiografías seriadas. La descompresión de la médula durante la reducción cerrada permite una adecuada recuperación neurológica y la prevención de lesión adicional. Cualquier deterioro en el estatus neurológico durante la reducción hace necesario disminuir la carga para restaurar el nivel neurológico, y se debe realizar una evaluación radiográfica inmediata.

Estabilización de la columna. El cirujano debe determinar en qué medida una lesión raquímedular es estable o inestable, en conjunción con el grado de lesión neurológica actual. Si los fragmentos fracturarios tienen la posibilidad de desplazarse antes de lograr una cicatrización total, la lesión debe considerarse inestable. La lesión también se considera inestable si los fragmentos se pueden desplazar y lesionar nervios adyacentes. Cuando existe una gran lesión ligamentosa, la espina no solamente será inestable en forma aguda, sino también crónicamente.

Todos los procedimientos quirúrgicos deben ser realizados luego de tomar en consideración el estado clínico general del paciente, incluyendo la coexistencia de otros traumatismos, la inestabilidad y deformidad actual y potencial de la columna y el nivel de deterioro neurológico. En general, cuanto mayor sea la función neurológica residual, mayor es lo que se puede recuperar con una intervención precoz. Por otra parte, en la etapa de mejoría progresiva de la función neurológica, se debe ser muy cauto por cuanto se puede producir una pérdida de función si la intervención no es satisfactoria. En un estudio inglés reciente se comprobó que la mayor parte de las complicaciones ocurrían en pacientes sometidos a cirugía antes de ser transferidos a un centro especializado.

El tratamiento inicial de cualquier lesión de la columna es la inmovilización. A continuación el neurocirujano determinará la mejor conducta a seguir, en función del estado general del paciente, el tipo de lesión, y la presencia de lesiones asociadas. Los métodos de diagnóstico por imágenes tales como la TAC para visualizar fracturas y la RMI para evaluar contusiones, hernias de disco y daños ligamentarios pueden ayudar a definir el tratamiento apropiado en un paciente en particular. El tratamiento quirúrgico específico de cada entidad patológica está fuera de los objetivos del presente capítulo.

Numerosos aspectos del tratamiento quirúrgico de las lesiones raquímedulares aún son motivo de debate. En las

revisiones más recientes se ha concluido que: 1) los datos existentes son insuficientes como para generar estándares o guías específicas de tratamiento para el manejo quirúrgico, 2) en los pacientes con compresión medular y hallazgos neurológicos estables, la intervención quirúrgica precoz (<24 horas luego de la injuria) no ha demostrado mejorar la evolución neurológica cuando se comparó con la descompresión demorada; y 3) aunque no se tienen datos definitivos, la descompresión urgente estaría indicada en pacientes con dislocación bilateral irreducible de las carillas articulares o tetraplejía incompleta, y en presencia de un déficit neurológico con deterioro rápido.

Tratamiento farmacológico. Basado en los hallazgos fisiopatológicos, se han propuesto múltiples tratamientos farmacológicos en pacientes con traumatismo raquímedular, incluyendo corticoides, naloxona, TRH, manitol, diuréticos, dimetilsulfóxido, bloqueantes cálcicos e hipotermia profunda local en el sitio de lesión. La aplicación de las terapéuticas precedentes es difícil de evaluar en el hombre hasta tanto se realice un estudio randomizado con rígidos criterios de selección.

Los glucocorticoides tales como la metilprednisolona han sido objeto de mucha atención como moduladores potenciales del insulto secundario. Se han sugerido diversos mecanismos de acción para la metilprednisolona en pacientes con lesión medular, incluyendo: 1) supresión de la peroxidación lipídica y de la hidrólisis en el sitio de lesión; 2) aumento del flujo sanguíneo en la zona injuriada; y 3) reducción de los productos vasoactivos derivados del metabolismo del ácido araquidónico.

Tres estudios multicéntricos han examinado los efectos de la metilprednisolona en el trauma raquímedular agudo. Este agente fue seleccionado debido a que cruza las membranas celulares más rápida y completamente que otros corticoides y es menos probable que cause neutropenia. El primer *National Acute Spinal Cord Injury Study* (NASCIS I) comparó la eficacia de la administración de 100 mg versus 1000 mg de metilprednisolona durante 10 días en pacientes con trauma medular. El estudio no demostró diferencia en la recuperación motora o sensorial entre ambos grupos.

El ensayo NASCIS II fue realizado entre 1985 y 1988 y demostró beneficios con el uso de la metilprednisolona en lesiones producidas por fuerzas variables entre 300 y 500 g/cm². La dosis utilizada fue de 30 mg/kg en bolo en 15 minutos, seguida por 5,4 mg/kg/hora en las 23 horas siguientes. Los pacientes que recibieron metilprednisolona dentro de las ocho horas de la injuria tuvieron una mejoría significativa en la respuesta motora a los seis meses y en un estudio de seguimiento al año.

En el ensayo NASCIS III se estudió el efecto de la duración de la terapéutica con metilprednisolona debido a la sugerencia que la peroxidación lipídica y otros componentes del daño tisular secundario persistirían por varios días después de la injuria. Los resultados de este estudio tampoco fueron concluyentes.

Los estudios NASCIS, en particular el NASCIS II, fueron objeto de múltiples críticas. Las guías de tratamiento para el manejo de las lesiones espinales agudas (*Neurosurgery* 50 [Suppl 3]:S70-2002) sostienen textualmente: "A la luz del fracaso de los ensayos clínicos de demostrar en forma convincente un beneficio clínico significativo con la administración de metilprednisolona, en conjunción con el riesgo aumentado de complicaciones médicas asociadas con su empleo, la metilprednisolona en el tratamiento del trauma raquímedular agudo en humanos es recomendada como una opción que sólo debe ser tenida en cuenta con el conocimiento de que la evidencia que sugiere efectos colaterales adversos es más consistente que la sugerencia de su beneficio clínico". McCutcheon y col., evaluando el empleo de metilprednisolona en pacientes con trauma raquímedular en la ciudad de South Carolina en EE.UU., comprobaron que su empleo fue documentado en solamente el 48,7% de 1.227 pacientes seleccionados atendidos en centros de trauma.

En la Tabla 63/8 se indican otras estrategias en estudio destinadas a restaurar la función medular luego de la lesión aguda.

La cascada de eventos moleculares que conducen al deterioro de la perfusión medular es compleja, y la diversidad de especies moleculares que convergen en la isquemia medular sugiere que las terapéuticas futuras deberán consistir en varias combinaciones de agentes, cada uno dirigido a contrarrestar un aspecto diferente de la patogénesis molecular. La eficacia terapéutica de estas combinaciones, sin embargo, es problemática, y exige un optimismo cauteloso sobre el pronóstico del trauma medular agudo, aunque ello no suponga un nihilismo expresado en "no hay tratamiento".

Control gastrointestinal. Durante los días inmediatos al traumatismo raquímedular es frecuente la presencia de una dilatación gástrica aguda, la cual pasa desapercibida para el paciente y puede producir deterioro respiratorio e incluso estallido del estómago. Por ello, estos pacientes deben tener sonda nasogástrica a permanencia hasta que el residuo gástrico alcance volúmenes aceptables. Cuando el íleo se revierte, se debe iniciar la alimentación oral o por sonda nasogástrica con volúmenes crecientes.

Alrededor del 10% de los pacientes desarrollan úlceras pépticas. El diagnóstico puede ser muy dificultoso debido a la ausencia de dolor. La administración de ranitidina 300 mg/día o de sucralfato por vía oral puede ser efectiva para reducir la incidencia de enfermedad ulcerosa. En presencia de anemia crónica se debe sospechar hemorragia digestiva recurrente y se debe realizar una gastrofibroscopia.

Tratamiento nutricional. Los pacientes cuadripléjicos tienden a presentar una malnutrición de rápido desarrollo, imputable al estrés del traumatismo, inapetencia, inactividad, pérdida de masa muscular y sepsis crónica. La rehabilitación efectiva y aun el destete del respirador dependen de una nutrición adecuada. Los pacientes con trauma raquímedular en general requieren un aporte nutricional de aproximadamente 150% del requerimiento calórico basal. Es recomendable iniciar una nutrición parenteral

Tabla 63/8.- Estrategias de intervención postlesional en las lesiones medulares que pueden producir una restauración de la función

Neuroprotección
Antagonismo de los aminoácidos excitatorios
Protección contra radicales libres
Uso de factores tróficos
Regeneración axonal
Prevención de la reacción glial que produce la escara
Bloqueo o inhibición de la regeneración
Provisión de adecuado soporte trófico para la regeneración axonal
Manejo de la médula sublesionada
Estimulación sensoriomotora
Suplencia extrínseca de aferentes supraespinales: farmacoterapia, trasplante, terapia génica

temprana, y una vez resuelto el íleo postraumático, pasar a nutrición enteral a través de sonda nasointestinal. Es imprescindible evaluar el residuo gástrico antes de cada aporte para evitar la regurgitación y la broncoaspiración.

Control urinario. En pacientes con lesión medular aguda la vejiga se hace atónica y se pierde el control voluntario de la micción. Es necesario colocar una sonda vesical durante la fase aguda del traumatismo, a fin de controlar la diuresis y evitar la retención o la incontinencia urinaria. Tan pronto como sea posible, se recomienda iniciar un programa de cateterización intermitente. Los objetivos de éste son estimular el reflejo de vaciado vesical y prevenir la infección. La cateterización se debe realizar cada cuatro horas inicialmente, con ajuste ulterior tratando de obtener un volumen por micción no mayor de 500 ml. Antes de la inserción del catéter, se debe intentar la micción espontánea a través de la estimulación refleja por compresión abdominal o con la maniobra de Valsalva.

La infección del tracto urinario es la complicación infecciosa más común de la lesión espinal aguda. Ocurre en el 70% de los pacientes. El empleo profiláctico de antibióticos puede reducir la incidencia de cultivos positivos, pero no de infección clínica. La orina debe ser cultivada periódicamente y se debe instituir tratamiento antibiótico específico en pacientes con signos clínicos de infección.

Tratamiento de las complicaciones infecciosas. Las complicaciones infecciosas son una causa importante de morbimortalidad luego del trauma raquímedular, involucrando habitualmente al pulmón y al tracto urinario. En los pacientes con trauma, la presencia de lesión medular es un factor predictor independiente de infección. En otros capítulos de la obra se analizan en particular las infecciones en estas distintas localizaciones.

Prevención de la trombosis venosa. La incidencia de trombosis venosa profunda en los pacientes cuadripléjicos que no reciben profilaxis es de alrededor del 40 al 80%, con una incidencia menor de tromboembolismo pulmonar. El *Consortium for Spinal Cord Injury* ha establecido recientemente las guías para la profilaxis de la trombosis venosa profunda en pacientes con lesión espinal aguda, que consisten en el empleo de dispositivos de compresión secuencial durante dos semanas y anticoagulantes por 8 a 12 semanas luego de la injuria, dependiendo de la presencia de otros factores asociados de riesgo (fracturas de las extremidades inferiores, historia de trombosis, insuficiencia cardíaca, obesidad o edad mayor de 70 años). La anticoagulación se realiza con heparina no fraccionada, o preferiblemente con heparina de bajo peso molecular, aunque no se han demostrado diferencias significativas entre estas dos drogas. En pacientes de alto riesgo puede estar indicada la colocación de un filtro de vena cava inferior. Esto incluye pacientes que han presentado trombosis pese al tratamiento farmacológico o que tienen contraindicaciones para éste.

La incidencia de eventos tromboembólicos parece disminuir con el tiempo, y el empleo prolongado de anticoagulantes se asocia con una incidencia aumentada de complicaciones hemorrágicas. Esto ha llevado que la mayoría de los autores recomienden mantener la profilaxis por seis a 12 semanas luego del traumatismo. Se han descrito muy pocos eventos tromboembólicos después de los tres meses de la lesión, por lo que se recomienda que la terapéutica profiláctica se discontinúe luego de tres meses excepto que el paciente presente un riesgo aumentado (eventos tromboembólicos previos, obesidad, edad

avanzada).

Prevención de la úlcera por decúbito. Las úlceras por decúbito pueden ser prevenidas mediante los movimientos frecuentes, el masaje de las áreas de presión, la prevención de la sepsis y el adecuado aporte nutricional. El empleo de lechos rotatorios o insuflables de baja presión es de particular utilidad en la prevención de esta complicación.

BIBLIOGRAFÍA

- Albin M.: Acute cervical spinal injury. *Crit Care Clin* 1:267-1985
- Albin M.: Acute spinal cord injury. *Crit Care Clin*. July 1987
- Amar A., Levy M.: Pathogenesis and pharmacological strategies for mitigating secondary damage in acute spinal cord injury. *Neurosurgery* 44:1027-1999
- Atkinson P., Atkinson J.: Spinal shock. *Mayo Clin Proc* 71:384-1996
- Attia J., Ray J., Cook D.: Deep vein thrombosis and its prevention in critically ill adults. *Arch Intern Med* 161:1268-2001
- Bagley L.: Imaging of spinal trauma. *Radiol Clin N Am* 44:1-2006
- Bailey R.: Fracturas y luxaciones de la columna cervical. En: Bailey R. Ed.: *La columna cervical*. Salvat Ed. Barcelona, 1977
- Balla P.: Critical care of spinal cord injury. *Spine* 26:S27-2001
- Baron E., Zeiller S., Vaccaro A.: Surgical management of thoracolumbar fractures. *Contemp Spine Surg* 7:1-2006
- Bracken M., Stepted M.: A randomized controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal cord injury: results of the Second National Acute Spinal Cord Injury Study. *N Engl J Med* 322:1405-1990
- Bracken M.: Methylprednisolone and acute spinal cord injury. *Spine* 26:547-2001
- Clark K.: Use of anterior operative approach in the treatment of cervical spine injuries. En: Youmans J. Ed.: *Neurological surgery*. Vol. 2. W.B. Saunders, Philadelphia, 1978
- Como J., Sutton E., McCunn M.: Characterizing the need for mechanical ventilation following cervical spinal cord injury with neurologic deficit. *J Trauma* 59:912-2005
- Cooper P.: Operative management of cervical spine injuries. *Clin Neurosurg* 34:650-1988
- Cotton B., Pryor J., Chinvala I.: Respiratory complications and mortality risk associated with thoracic spine injury. *J Trauma* 59:1400-2005
- Crosby E.: Airway management in adults after cervical spine trauma. *Anesthesiology* 104:1293-2006
- Dewald R. (Edit.): *The Textbook of spinal surgery*. JB Lippincott, Philadelphia, 1991
- Edelman A., Weiss M.: Cervical spine injuries. *Contemporary Neurosurgery* 6:1-1986
- Daffner R.: Evaluation of cervical vertebral injuries. *Seminars in Roentg* 27:239-1992
- Denis F.: The three column spine and its significance in the classification of acute thoracolumbar spinal injuries. *Spine* 8:817-1983
- Donovan W.: Operative and nonoperative management of spinal cord injury: a review. *Paraplegia* 32:375-1994
- France J., Bono C., Vaccaro A.: Inicial radiographic evaluation of the spine after trauma: when, what, where, and how to image the acutely traumatized spine. *J Orthop Trauma* 19:640-2005
- Frankel H., Hancock D., Hyslop G.: The value of postural reduction in the initial treatment of closed injuries of the spine with paraplegia and tetraplegia. *Paraplegia* 31:179-1969
- Frohna W.: Emergency department evaluation and treatment of the neck and cervical spine injuries. *Emerg Med Clin N Am* 17:739-1999
- Giffin J., Shearer V.: Intraoperative management of spinal cord injury. En: Abrams K., Grande C. (Edit): *Trauma anesthesia and critical care of neurologic injury*. Futura Publ Co., Armonk, 1997
- Gimenez M., Privat A.: Biological interventions for spinal cord injury

- Curr Opin Neurol 11:647-1998
- Green D., Biddle A., Fahey V.: Prevention of thromboembolism in spinal cord injury. Washington, DC: Paralyzed Veterans of America/ Consortium for Spinal Cord Injury: 1:20-1997
- Green D., Hartwig D., Chen D.: Spinal cord injury risk assessment for thromboembolism (SPIRATE Study). *Am J Phys Med Rehabil* 82:950-2003
- Gunnarsson T., Fehlings M.: Acute neurosurgical management of traumatic brain injury and spinal cord injury. *Curr Opin Neurol* 16:717-2003
- Hadley M., Fitzpatrick B.: Fracture dislocation injuries of cervical spine. *Neurosurgery* 30:661-1992
- Hall E., Wolf S.: A pharmacological analysis of the pathophysiological mechanisms of posttraumatic spinal cord injury. *J Neurosurg* 64:915-1986
- Hoffman J., Mower W., Wolfson A.: Validity of a set of clinical criteria to rule out injury to the cervical spine in patients with blunt trauma. *N Engl J Med* 343:94-2000
- Hulbert R.: Strategies of medical intervention in the management of acute spinal cord injury. *Spine* 31:(Suppl 11):S16-2006
- Kalfas I., Wilberger J.: Magnetic resonance imaging in acute spinal cord trauma. *Neurosurgery* 23:295-1988
- Kadota S., Nakamura T.: Magnetic resonance imaging of acute spinal cord injury. *Neuroradiology* 29:252-1987
- LeBlang S., Núñez D.: Helical CT of cervical spine and soft tissue injuries of the neck. *Radiol Clin N Am* 37:515-1999
- Lee T., Green B.: Advances in the management of acute spinal cord injury. *Orthop Clin N Am* 33:311-2002
- Leybold B., Flanders A., Schwartz E.: The impact of methylprednisolone on lesion severity following spinal cord injury. *Spine* 32:373-2007
- Mansel J., Norman J.: Respiratory complications and management of spinal cord injuries. *Chest* 97:1446-1990
- Marshall L., Knowlton S.: Deterioration following spinal cord injury: a multicenter study. *J Neurosurg* 66:400-1987
- Maxwell R., Chavarria-Aguilar M., Cockerham W.: Routine prophylactic vena cava filtration is not indicated after acute spinal cord injury. *J. Trauma* 52:902-2002
- McCutcheon E., Selassie A., Gu J.: Acute traumatic spinal cord injury. 1993-2000 A population based assessment of methylprednisolone administration and hospitalization. *J Trauma* 56:1076-2004
- McVicar J., Luce J.: Management of spinal cord injury in the critical care setting. *Crit Care Clin* 2:747-1986
- Merli G.: Management of deep vein thrombosis in spinal cord injury. *Chest* 102:S652-1992
- Miranda A., Hassouna H.: Mechanisms of thrombosis in spinal cord injury. *Hemat/Oncol Clin N Am* 14:401-2000
- Montgomerie J.: Infections in patients with spinal cord injuries. *Clin Infect Dis* 25:1285-1997
- Norrell H.: The early management of spinal injuries. *Clin Neurosurg* 27:385-1980
- Ogilvy C., Heros R.: Spinal cord compression. En: Ropper A.: *Neurological and Neurosurgical Intensive Care*. Third Ed. Raven Press, New York, 1993
- Louis R.: Les theories de l'instabilité. *Rev Chir Orthop* 63:423-1977
- Patel R., DeLong W., Vresilovic E.: Evaluation and treatment of spinal injuries in the patient with polytrauma. *Clin Orthop and Related Research* 422:43-2004
- Potter B., Groth A., Kuklo T.: Penetrating thoracolumbar spine injuries. *Curr Opin Orthop* 16:163-2005
- Ragnarsson K., Wuermsler L., Cardenas D.: Spinal cord injury clinical trials for neurologic restoration: improving care through clinical research. *Am J Phys Med Rehabil* 84:(Suppl):S77-2005
- Raja Rampersaud Y., Fisher C., Wilsey J.: Agreement between orthopedic surgeons and neurosurgeons regarding a new algorithm for the treatment of thoracolumbar injuries. *J Spinal Disord Tech* 19:477-2006
- Roth B., Martin R., Foley K.: Roentgenographic evaluation of the cervical spine. A selective approach. *Arch Surg* 129:643-1994
- Sanchez B., Waxman K., Jones T.: Cervical spine clearance in blunt trauma: evaluation of a computed tomography based protocol. *J Trauma* 59:179-2005
- Scannell G., Waxman K., Tominaga G.: Orotracheal intubation in trauma patients with cervical fractures. *Arch Surg* 128:903-1993
- Schaefer D., Flanders A.: Magnetic resonance imaging of acute cervical spine trauma. *Spine* 14:1090-1989
- Schultz-Stubner S.: The use of small dose theophylline for the treatment of bradycardia in patients with spinal cord injury. *Anesth Analg* 101:1809-2005
- Section on disorders of the spine and peripheral nerves of the American Association of Neurological Surgeons and the Congress of Neurological Surgeons: Cervical spine immobilization before admission to the hospital. En *Guidelines for the management of acute cervical spine and spinal cord injuries*. *Neurosurgery* 50 (Suppl 3):S7-2002
- Section on disorders of the spine and peripheral nerves of the American Association of Neurological Surgeons and the Congress of Neurological Surgeons: Clinical assessment after acute cervical spinal cord injury. En *Guidelines for the management of acute cervical spine and spinal cord injuries*. *Neurosurgery* 50 (Suppl 3):S21-2002
- Section on disorders of the spine and peripheral nerves of the American Association of Neurological Surgeons and the Congress of Neurological Surgeons: Radiographic assessment of the cervical spine in asymptomatic trauma patients. En *Guidelines for the management of acute cervical spine and spinal cord injuries*. *Neurosurgery* 50 (Suppl 3):S30-2002
- Section on disorders of the spine and peripheral nerves of the American Association of Neurological Surgeons and the Congress of Neurological Surgeons: Radiographic assessment of the cervical spine in symptomatic trauma patients. En *Guidelines for the management of acute cervical spine and spinal cord injuries*. *Neurosurgery* 50 (Suppl 3):S36-2002
- Section on disorders of the spine and peripheral nerves of the American Association of Neurological Surgeons and the Congress of Neurological Surgeons: Management of acute spinal cord injuries in an intensive care unit or other monitored setting. En *Guidelines for the management of acute cervical spine and spinal cord injuries*. *Neurosurgery* 50 (Suppl 3):S51-2002
- Section on disorders of the spine and peripheral nerves of the American Association of Neurological Surgeons and the Congress of Neurological Surgeons: Pharmacological therapy after acute cervical spine cord injury. En *Guidelines for the management of acute cervical spine and spinal cord injuries*. *Neurosurgery* 50 (Suppl 3):S63-2002
- Section on disorders of the spine and peripheral nerves of the American Association of Neurological Surgeons and the Congress of Neurological Surgeons: Deep venous thrombosis and thromboembolism in patients with cervical spinal cord injuries. En *Guidelines for the management of acute cervical spine and spinal cord injuries*. *Neurosurgery* 50 (Suppl 3):S73-2002
- Shaffrey C., Shaffrey M., Whitehill C.: Surgical treatment of thoracolumbar fractures. *Neurosurg Clin N Am* 8:519-1997
- Shatz O., Willner D., Hasharoni A.: Acute spinal cord injury: Part I: cardiovascular and pulmonary effects and complications. *Contemporary Crit Care* 3:7-December 2005
- Siroky M.: Pathogenesis of bacteriuria and infection in the spinal cord injured patient. *Am J Med* 113(1A):67S-2002
- Slavik R., Chan E., Gorman S.: Dalteparin versus enoxaparin for venous thromboembolism prophylaxis in acute spinal cord injury and major orthopedic trauma patients. *J Trauma* 62:1075-2007
- Sonntag V., Hadley M.: Nonoperative management of cervical spine

- injuries. *Clin Neurosurg* 34:630-1988
- Spencer M., Bazarian J.: Are corticosteroids effective in traumatic spinal cord injury? *Ann Emerg Med* 41:410-2003
- Spinal Cord Injury Thromboprophylaxis Investigators: Prevention of venous thromboembolism in the acute treatment phase after spinal cord injury. *J Trauma* 54:1116-2003
- Steinmetz M., Krishnaney A., McCormick W.: Penetrating spinal injuries. *Neurosurg Q* 14:217-2004
- Stevens R., Bhardwaj A., Kirsch J.: Critical care and perioperative management in traumatic spinal cord injury. *J Neurosurgical Anesth* 15:215-2003
- Tsutsumi S., Ueta T., Shiba K.: Effects of the second national acute spinal cord injury study of high dose methylprednisolone therapy on acute cervical spinal cord injury. *Spine* 31:2992-2006
- Vaccaro A., Kim D., Brodke D.: Diagnosis and management of thoracolumbar spine fractures. *J Bone and Joint Surg* 85:2456-2003
- Vaccaro A., Lehman R., Hurlbert J.: A new classification of thoracolumbar injuries. *Spine* 30:2325-2005
- Vellman W., Hawkes A., Lammertse D.: Administration of corticosteroids for acute spinal cord injury. *Spine* 28:941-2003
- Vollmer D., Gegg Ch.: Classification and acute management of thoracolumbar fractures. *Neurosurg Clin N Am* 8:499-1997
- White A., Southwick W., Panjabi M.: Clinical instability in the lower cervical spine. *Spine* 1:15-1976
- Woodring J., Leech R.: The role and limitations of computed tomographic scanning in the evaluation of cervical trauma. *J Trauma* 33:698-1992
- Wood P., Lawler P.: Managing the airway in cervical spine injury. *Anaesthesia* 47:792-1992
- Yao J.: Deep vein thrombosis in spinal cord injured patients. *Chest* 102:S645-1992

CAPÍTULO 64

Traumatismos de tórax

DR. CARLOS LOVESIO

EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que los traumatismos de tórax son responsables directos del 25 al 30% de las muertes traumáticas y contribuyen significativamente a otro 25 a 50% de las muertes relacionadas con el trauma. En muchos pacientes que ingresan con traumatismo grave de tórax, el diagnóstico y tratamiento rápido y adecuado puede marcar la diferencia entre la vida y la muerte.

Los traumatismos de tórax pueden clasificarse en cerrados y penetrantes. Esta distinción está basada principalmente en la presencia de una pared torácica intacta (trauma cerrado) o de una alteración de la integridad de la misma, produciendo, aun en forma transitoria, una comunicación entre el contenido interno del tórax y el medio ambiente (trauma penetrante).

El traumatismo penetrante habitualmente es el resultado de la aplicación directa y abrupta de una fuerza mecánica sobre un área focal pequeña en la superficie externa del tórax, por lo general con un proyectil o un arma blanca.

El traumatismo cerrado de tórax es mucho más frecuente que el traumatismo penetrante, representando cerca del 90% de todas las lesiones torácicas que se producen en la vida civil. Las lesiones específicas asociadas con el traumatismo cerrado de tórax resultan de la transferencia directa de energía hacia la pared torácica y el contenido visceral, así como de la magnitud de la desaceleración que las estructuras torácicas sufren en el momento del impacto. Los traumatismos cerrados o no penetrantes varían desde las contusiones y las simples fracturas costales, hasta el aplastamiento del tórax, que determina profundas alteraciones fisiológicas que pueden ser fatales si no se tratan rápida y correctamente.

En el estudio MIEMSS (Maryland), sobre 515 pacientes admitidos con traumatismo cerrado de tórax, sólo 84 (16,3%) presentaron lesión exclusiva del tórax, mientras que 431 (83,7%) tenían lesiones extratorácicas. La mitad de estos últimos presentaban dos o más sistemas comprometidos, además del tórax. Las lesiones asociadas incluían: traumatismo de cráneo en 222 pacientes, fracturas de las extremidades en 205, lesión intraabdominal en 147 y lesiones diversas (traumatismos raquímedulares, fracturas pelvianas, traumatismo facial y lesión de tejidos blandos) en 181.

Los accidentes de automóvil son la causa aislada más frecuente de traumatismo cerrado de tórax y presentan la mayor mortalidad. Los pacientes que ingresan con shock tienen una mortalidad diez veces mayor que quienes son admitidos sin alteraciones hemodinámicas. En este grupo de pacientes, la mortalidad inmediata es debida a contusión cardíaca o lesión aórtica. Las muertes tempranas, que ocurren entre 30 minutos y tres horas del accidente, son producidas por taponamiento cardíaco, obstrucción de la vía aérea o hemorragia no controlada. Las muertes tardías se deben a complicaciones respiratorias, infecciones y más raramente a lesiones desapercibidas.

El 85% aproximadamente de los pacientes con traumatismos torácicos se tratan satisfactoriamente con observación, analgesia, drenaje pleural y soporte respiratorio. El resto de los traumatismos, ya sean cerrados o penetrantes, requerirán una toracotomía.

MANEJO INICIAL

El traumatismo de tórax puede causar un deterioro respiratorio o circulatorio aislado, o más frecuentemente una combinación de ambos. Las primeras medidas de manejo en el paciente traumatizado son básicas e incluyen los estándares de soporte vital: vía aérea, respiración y circulación. La vía aérea y la respiración deben ser aseguradas desde el principio. No se puede esperar una evolución favorable si la disponibilidad de oxígeno a los tejidos no es adecuada. En el paciente inconsciente, el control de la vía aérea es sinónimo de intubación endotraqueal. El próximo paso es la estabilización cardiovascular. Nunca se debe subestimar el riesgo de shock hipovolémico en el paciente traumatizado. La exanguinación es la causa de muerte en el 30% de las víctimas de traumatismos.

Una vez que el paciente se ha estabilizado desde el punto de vista respiratorio y hemodinámico, se debe realizar una evaluación más detallada (Fig. 64/1).

El manejo inicial de un traumatismo grave de tórax estará dirigido a la estabilización pulmonar y cardíaca. El deterioro cardiopulmonar asociado con el trauma tiene varias causas posibles:

- Hipoxia secundaria al paro respiratorio, la obstrucción de la vía aérea, grandes neumotórax abiertos, lesión traqueobronquial o trauma toracoabdominal,
- Lesión de estructuras vitales, tales como el corazón, la aorta o las arterias pulmonares,
- Trauma encefalo craneano severo con colapso cardiovascular,
- Problemas médicos previos u otras condiciones que conducen al trauma, tal como el paro cardiaco (por fibrilación ventricular) en el conductor de un vehículo,
- Disminución del volumen minuto cardiaco o disociación electromecánica por un neumotórax a tensión o un taponamiento cardiaco,
- Gran pérdida de sangre que conduce al shock hipovolémico y a la disminución del aporte de oxígeno.

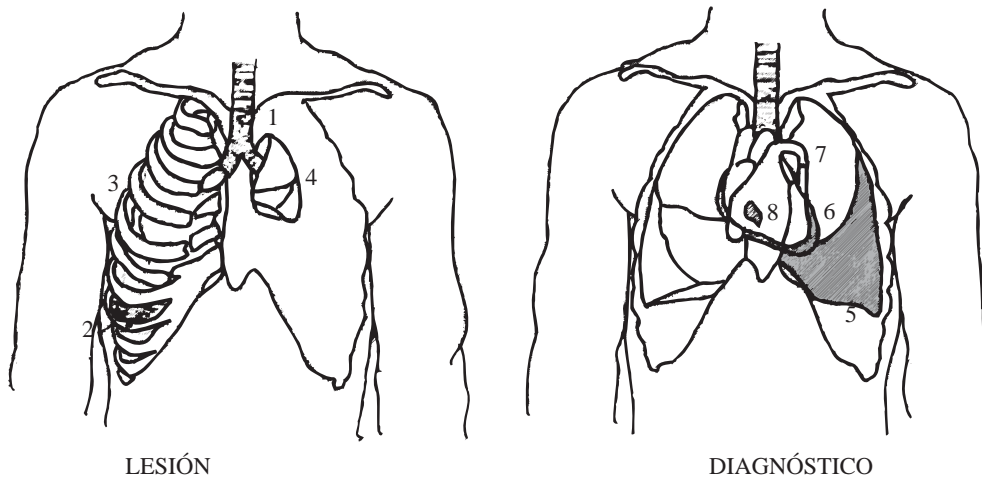
Los procesos que requieren una acción inmediata incluyen la obstrucción de la vía aérea, el neumotórax a

tensión o abierto, el tórax flotante, el hemotórax masivo y el taponamiento cardiaco.

La obstrucción de la vía aérea debe ser diagnosticada y tratada de acuerdo con los principios establecidos, que se analizarán en un capítulo individual.

La presencia de murmullo vesicular asimétrico o de movimientos asimétricos de la pared torácica sugieren un neumotórax a tensión, que debe ser rápidamente confirmado con una radiografía. El tratamiento incluye la colocación de un trócar en el segundo espacio intercostal a fin de equilibrar la presión intratorácica con la presión atmosférica. A continuación se colocará un tubo de drenaje pleural.

La ventilación inadecuada por un neumotórax abierto es obvia. El tratamiento de emergencia incluye la cobertura de la solución de continuidad con un apósito oclusivo estéril y la colocación de un drenaje de tórax. La brecha



LESIONES CON COMPROMISO VENTILATORIO

- | | |
|---|--|
| 1. Ruptura traqueo-bronquial..... | hipoxia más incapacidad ventilatoria
tórax fijo al insuflarlo
hemoptisis, enfisema subcutáneo
hipoxia más herida torácica |
| 2. Neumotórax abierto o tórax soplante..... | sonido característico al pasar el aire a través de la herida |
| 3. Tórax móvil..... | hipoxia + ventilación inadecuada
movimientos respiratorios paradójales
fracturas costales múltiples |

LESIONES CON COMPROMISO CIRCULATORIO Y VENTILATORIO

- | | |
|------------------------------|--|
| 4. Neumotórax a tensión..... | distress respiratorio
ausencia unilateral de ruidos respiratorios
venas del cuello distendidas
desviación contralateral de la tráquea e hipotensión |
| 5. Hemotórax masivo..... | distress respiratorio + hipotensión
ruidos respiratorios disminuidos
matidez a la percusión – confirmación radiológica |

LESIONES CON COMPROMISO CIRCULATORIO

- | | |
|-------------------------------|--|
| 6. Taponamiento cardiaco..... | shock + cianosis
venas del cuello distendidas
sonidos torácicos bilaterales presentes |
| 7. Traumatismo aórtico..... | antecedente de traumatismo cerrado
sospecha radiológica, realizar ECO transesofágico
la aortografía es diagnóstica, la TAC es menos sensible |
| 8. Contusión miocárdica..... | hipotensión, arritmias o ambos
ecocardiograma, electrocardiograma y enzimas cardiacas |

Fig. 64/1. Lesiones torácicas agudas con riesgo de vida.

no debe ser cubierta hasta que el tubo no esté colocado, para evitar el riesgo de convertir un neumotórax abierto en un neumotórax a tensión.

Una vez colocado el tubo de tórax en un paciente con hemotórax y o neumotórax, se lo debe reevaluar con una radiografía. La persistencia del neumotórax plantea la posibilidad de una ruptura del árbol bronquial.

El diagnóstico de tórax flotante es aparente por el movimiento paradójico en una porción de la pared torácica y por crepitación palpable. La gravedad de esta injuria se relaciona más con la contusión subyacente del pulmón que con el tamaño del segmento flotante. El tratamiento puede ser conservador, con asistencia respiratoria mecánica; o con fijación quirúrgica, según la gravedad de la lesión y la repercusión cardiorrespiratoria que determine.

El hemotórax masivo y el taponamiento cardiaco presentan otros problemas. Los pacientes con hemotórax masivo requieren rápido reemplazo de la volemia y un drenaje con tubo de tórax. Algunos requieren toracotomía.

Los pacientes con taponamiento cardiaco en los cuales el paro cardiaco no es inminente deben ser trasladados a cirugía. En ocasiones una pericardiocentesis permite resolver transitoriamente el problema hasta poder realizar una operación definitiva. El lugar de introducción de la aguja de pericardiocentesis es el ángulo subxifoideo, dirigiendo la aguja hacia el hombro izquierdo.

Otras lesiones torácicas no determinan una inestabilidad respiratoria o cardiovascular inmediata, pero pueden ocultar lesiones potencialmente letales. En esta categoría se incluyen las contusiones pulmonares, la ruptura aórtica, las injurias traqueobronquiales, las laceraciones esofágicas y las contusiones miocárdicas.

La combinación de traumatismo de tórax con traumatismo de cráneo y/o de abdomen es particularmente riesgosa. En estos casos se recomienda utilizar algoritmos diagnósticos terapéuticos destinados a minimizar los riesgos de morbimortalidad.

FISIOPATOLOGÍA GENERAL

Los mecanismos principales de lesión pulmonar en el traumatismo cerrado de tórax pueden ser categorizados en precoces y tardíos.

Los mecanismos precoces hacen referencia a las lesiones relacionadas con las fuerzas mecánicas directas e indirectas transmitidas en el momento del trauma, así como cualquier lesión asociada con los esfuerzos iniciales de reanimación. Las injurias tardías resultan de la respuesta inflamatoria sistémica secundaria al daño tisular inicial, así como de la adición de cualquier agresión ulterior, tanto pulmonar como sistémica, que pueda magnificar en forma significativa el grado de disfunción pulmonar inicial.

Disfunción pulmonar precoz por el traumatismo. La severidad de la lesión resultante de un impacto directo se relaciona con la magnitud y duración de la fuerza aplicada, su velocidad y el área de contacto. Factores adicionales que pueden agravar la injuria son la presencia de fuerzas de desaceleración o de compresión.

Una fuerza de compresión brusca, como la que se produce en los impactos frontales, resulta en un desplazamiento anteroposterior del esternón y de las costillas. La compresión y descompresión pulmonar bilateral rápida puede producir una grave lesión con disrupción y laceración parenquimatosa. En los adultos jóvenes, con costi-

llas más elásticas, el desplazamiento anteroposterior del tórax puede ser considerable, aun sin producir fracturas. El grado de lesión pulmonar puede ser groseramente subestimado en estas condiciones. En los pacientes ancianos, con costillas más rígidas, se pueden producir fracturas aun con mínimos desplazamientos, lo cual, en cierta medida, puede proteger al parénquima subyacente.

La presencia de una lesión grave de la pared torácica demuestra que la magnitud del impacto ha sido grande, en cuyo caso las lesiones asociadas son comunes, lo cual aumenta la morbimortalidad. Las injurias asociadas también aumentan marcadamente el grado de falla pulmonar.

Lesiones precoces asociadas con la reanimación. Las complicaciones más comunes asociadas con la reanimación son el barotrauma, la inadecuada restitución de volumen, en el sentido de la hipo o de la hipervolemia, y la falta de detección de las lesiones asociadas.

El barotrauma es consecuencia de la ventilación manual con volumen y presiones no conocidas que producen presiones pulmonares elevadas en la vía aérea, lo cual se asocia con mayor daño alveolar, y que puede incluso conducir al neumotórax hipertensivo. En caso de traumatismo encefalocraneano asociado, la hiperventilación puede producir vasoconstricción cerebral agravando el daño neurológico.

La hipervolemia puede agravar considerablemente el grado de compromiso parenquimatoso en presencia de contusión pulmonar. La hipovolemia, por su parte, puede magnificar la respuesta inflamatoria sistémica y ser causa predisponente de la falla pluriparenquimatosa.

La no detección de otras lesiones, en particular la injuria abdominal, conduce a retardo del tratamiento y subsecuente destrucción tisular o infección, en particular si están lesionadas vísceras huecas.

Complicaciones tardías. La respuesta al estrés del traumatismo de tórax, especialmente con la adición de otras lesiones, conduce a cambios mayores en el pulmón y en el resto de la economía, los cuales se hacen evidentes horas o días después del evento condicionante. El resultado de esta respuesta puede amplificar la lesión pulmonar, evolucionando hacia el síndrome de dificultad respiratoria aguda y a la falla pluriparenquimatosa. Si a ello se agrega la infección, que actúa como segundo insulto sobre un sistema ya estimulado, se producirá una significativa amplificación de la respuesta del huésped, con el consiguiente desarrollo de una respuesta inflamatoria sistémica masiva o inflamación maligna.

CLASIFICACIÓN

Teniendo en cuenta la magnitud de las lesiones, el traumatismo de tórax puede clasificarse en distintos grados, tal como se indica en la Tabla 64/1, los cuales definen por su parte la metodología diagnóstico-terapéutica.

EL DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES

Primera línea de investigaciones

Radiografía de tórax. En el paciente que ingresa con traumatismo, es esencial obtener una radiografía de tórax lo más rápidamente posible. Aun cuando esta radiografía sea de poca calidad, ya que habitualmente se obtiene en la cama del paciente con un equipo portátil, su rol es crucial, debiendo ser analizada minuciosamente en busca de lesiones (Tabla 64/2).

Tabla 64/1. Clasificación de los traumatismos de tórax según la magnitud lesional

Grado	Pared torácica	Pulmón	Pleura y pericardio	Miocardio	Grandes vasos
1	Fractura costal				
2	Fracturas costales múltiples				
3	Fracturas costales y/o esternón	Contusión o laceración	Hemotórax o neumotórax unilateral		
4	Tórax flotante	Contusión grave	Contusión grave	Contusión	Laceración
5	Tórax flotante Necesidad de ARM	Ruptura bronquial o pulmonar	Taponamiento cardiaco	Contusión	Ruptura

La primera radiografía puede indicar la necesidad de un drenaje torácico inmediato en presencia de un neumotórax a tensión o de un hemotórax significativo. Una radiografía de tórax normal durante la resucitación de un shock hemorrágico puede indicar que el origen de la hemorragia se encuentra en el abdomen, en la pelvis o en los miembros.

Es muy difícil apreciar adecuadamente el mediastino en el paciente crítico en posición supina. Sin embargo, el ensanchamiento mediastinal es el signo más sensible, pero poco específico, de las lesiones vasculares en el politraumatizado. Su presencia hace necesario completar los estudios con otra metodología.

La ruptura del árbol traqueobronquial se produce en sólo el 2 al 3% de los traumatizados graves y puede producir neumotórax a tensión o enfisema subcutáneo extenso. El análisis minucioso de la radiografía de tórax es fundamental para descubrir los signos precoces de la ruptura bronquial, tales como neumomediastino y la presencia de aire siguiendo los trayectos de bronquios y tráquea.

Se debe enfatizar que la radiografía de tórax puede no evaluar la severidad de la contusión pulmonar, o no diagnosticar inicialmente la broncoaspiración y los pequeños neumotórax.

Tabla 64/2. Análisis de la radiografía de tórax inicial en el paciente con traumatismo severo

1. ¿Son los espacios pleurales anormales?
Hemotórax
Neumotórax
¿Existen signos de neumotórax a tensión: desviación mediastinal, hemitórax hiperinflado, depresión diafragmática?
¿Existen signos de neumotórax limitado?
2. ¿Existen signos de ruptura aórtica?
Ensanchamiento mediastinal
Pérdida del arco aórtico
Desplazamiento hacia abajo del bronquio fuente izquierdo
Desviación de la tráquea o de la SNG hacia la derecha
Derrame pleural izquierdo apical
3. ¿Existen signos de enfisema mediastinal o subcutáneo?
4. ¿Son los pulmones anormales?
5. ¿Existen signos de ruptura diafragmática?
Diafragma elevado
Sombra de la cámara aérea del estómago alta
Desviación mediastinal
Posición anormal de la sonda nasogástrica
Falso "hemotórax"
6. ¿Se visualizan fracturas?
Costillas (tórax flotante)
Esternón
Columna vertebral
Clavícula, omoplato

Ecocardiografía. La ecocardiografía es un método diagnóstico no invasivo útil, que puede ser rápidamente realizado a la cabecera del paciente en la evaluación inicial. Las limitaciones de la ecocardiografía transtorácica son la calidad reducida de las imágenes en los pacientes críticos con contusión pulmonar, derrame pleural y asistencia respiratoria mecánica con PEEP. La ecocardiografía transesofágica (ETE), posee, en este sentido, una mejor calidad de imagen. El método es seguro, rápido y efectivo para evaluar el corazón y la aorta. Si es posible su realización, el ETE es muy valioso. La hipovolemia se demuestra por una disminución en el área de fin de diástole y de fin de sístole ventricular, la que puede ser virtual; constituyéndose en una guía para la resucitación con fluidos. La presencia de derrame pericárdico, taponamiento, lesión valvular traumática o derrame pleural puede ser rápidamente diagnosticada. Las anomalías en la movilidad parietal permiten establecer el diagnóstico de contusión miocárdica.

El ETE es tan sensible como la tomografía para el diagnóstico de hematoma mediastinal. Sólo algunos pacientes con ensanchamiento mediastinal en la radiografía de tórax tienen patología en el mediastino, y el ETE es un método adecuado para evitar una angiografía innecesaria.

Se ha comprobado que el ETE es tan sensible como la angiografía para el diagnóstico de disección aórtica. El mismo es adecuado para diagnosticar la ruptura traumática de la aorta. Debido a la proximidad del esófago a la aorta, el ETE provee excelentes imágenes del arco aórtico distal y de la aorta torácica descendente, especialmente la zona del istmo donde se localizan el 95% de las rupturas. El método es particularmente útil en pacientes con inestabilidad hemodinámica que no pueden ser trasladados a hemodinamia.

Segunda línea de investigaciones

Tomografía axial computada. La tomografía axial computada de tórax (TAC) es un método adecuado para evaluar los espacios pleurales y el pulmón en el paciente traumatizado. La misma permite el diagnóstico de pequeños hemotórax y neumotórax limitados. Probablemente, el 10 al 20% de los neumotórax no se observen en la radiografía inicial de tórax. La contusión pulmonar en general es subestimada por la radiografía de tórax. Trupka y col. realizaron un estudio prospectivo evaluando a los pacientes con traumatismo de tórax con TAC, a fin de reconocer en forma precoz la contusión pulmonar y a partir de ello establecer la metodología de asistencia respiratoria a utilizar.

La opinión más aceptada es que la TAC no debe ser indicada como un examen de primera línea en los pacientes con traumatismo de tórax. En efecto, en la serie de Blostein y col., evaluando 40 pacientes consecutivos con criterios preestablecidos para la realización de tomo-

grafía, se detectaron 76 nuevos hallazgos no reconocidos en la radiografía de tórax, pero condujeron a cambios específicos en el tratamiento sólo en seis pacientes, siendo exclusivamente la inserción de nuevos tubos pleurales o el cambio en la posición de los preexistentes.

En los pacientes traumatizados que son sometidos a TAC de urgencia por otras razones (traumatismo cráneo encefálico, trauma de abdomen o medular), se ha propuesto la realización de una miniTAC de tórax, con algunos cortes que incluyan la parte media y basal del mismo, que permiten descartar pequeños neumotórax o hemorragia mediastinal. Un hecho a tener en cuenta es que la TAC no permite descartar totalmente la ruptura aórtica, por lo que no reemplaza en este sentido a la angiografía.

Angiografía. El objetivo principal de la angiografía en el traumatismo cerrado de tórax es el diagnóstico de la ruptura aórtica. La técnica tradicional utiliza la cateterización transfemoral de la aorta y la administración de un volumen significativo de material de contraste. El empleo de la técnica de sustracción digital parece ser preferible. El diagnóstico de la ruptura aórtica se basa en la presencia de un falso aneurisma y/o de un desprendimiento de la íntima. Cuando la lesión es pequeña, el diagnóstico puede ser dificultoso.

La angiografía es positiva en menos del 10% de los pacientes con trauma torácico severo con una sospecha de ruptura aórtica en la radiografía de tórax, por lo que se ha tratado de descartar el mayor número de casos con exámenes menos invasivos, tales como la TAC y el ecocardiograma transesofágico.

En pacientes con traumatismo grave de tórax y ruptura de las primeras costillas, está indicada la realización de una angiografía en las siguientes circunstancias: 1) evidencia clínica de injuria vascular tal como insuficiencia de circulación distal, 2) evidencia radiográfica de una posible lesión aórtica, 3) hematoma apical grande, 4) injuria asociada del plexo braquial, 5) desplazamiento significativo de los fragmentos fracturarios.

Broncofibroscopía. La broncofibroscopía está indicada en pacientes con sospecha de ruptura del árbol traqueo-bronquial. La misma es útil también para el diagnóstico de la inhalación de contenido gástrico, la contusión pulmonar hemorrágica, y para aspirar secreciones responsables de la obstrucción bronquial y obtener muestras para examen bacteriológico. La eficacia de la broncofibroscopía para tratar el colapso lobar aún es controvertida.

Videotoracoscopía. Con la mejoría reciente en la tecnología, la cirugía asistida por videotoracoscopía (VATS) ha asumido un rol más importante en la evaluación y manejo de las lesiones torácicas. La VATS permite la evaluación de la injuria diafragmática, la evacuación precoz del hemotórax coagulado y el control del sangrado de la pared torácica en pacientes seleccionados. En adición, la VATS es útil en el manejo del hematoma coagulado y del empiema postraumático inadecuadamente tratados por drenaje con tubo. La principal contraindicación de la VATS es la inestabilidad hemodinámica. Los pacientes que requieren una toracotomía no deben ser sometidos al costo y riesgo potencial de la VATS. Cuando no se puede brindar ventilación pulmonar selectiva, es virtualmente imposible realizar una VATS satisfactoria.

TRAUMATISMOS DE LA PARED TORÁCICA

Fracturas costales, del esternón y de la escápula

Las fracturas costales se producen en aproximadamente

el 10% de los pacientes traumatizados que requieren internación, afectando al 45% de los casos de traumatismo no penetrante del tórax. Son más comunes en los adultos, ya que la mayor elasticidad de las costillas y los cartílagos costales en los niños les permiten asimilar el traumatismo sin que se produzcan fracturas.

Las fracturas de la caja torácica involucran con más frecuencia las costillas medias e inferiores, que están rígidamente fijadas por detrás a la columna vertebral y por adelante al esternón. Las tres primeras costillas se hallan protegidas por la cintura escapular y las tres últimas son flotantes, más móviles y se fracturan menos frecuentemente.

Según el tipo y la magnitud de la lesión, pueden fracturarse una o más costillas. Un traumatismo directo tiende a hundir los fragmentos óseos sobre un área limitada, y con frecuencia causa laceración de la pleura, pulmón y vasos intercostales. Si el traumatismo actúa sobre una zona extensa, especialmente en proyección anteroposterior, las costillas pueden ser desplazadas hacia afuera, causando un trastorno respiratorio sin lesión de las estructuras subyacentes. La lesión de los tejidos blandos y la piel puede ser fuente secundaria de infección.

Ocasionalmente, las fracturas costales se acompañan de enfisema subcutáneo sin neumotórax. Una explicación es que la fusión preexistente de las pleuras parietal y visceral permite que escape aire desde el pulmón hacia el espacio subcutáneo sin ingresar en la cavidad pleural.

Especial consideración merecen las fracturas de las primeras tres costillas, ya que pueden ser indicadoras de lesiones de las vías aéreas superiores y de estructuras vasculares. En una serie de rupturas traqueobronquiales, en el 53% de los casos existía lesión concomitante de una o más de las tres primeras costillas. Tradicionalmente se consideró que la mortalidad en pacientes con ruptura de la primera costilla era elevada. Sin embargo, cuando se analizaron casos de fracturas aisladas de la primera costilla, se observó que la mortalidad sólo alcanzaba al 1,5%.

La ruptura de las últimas costillas (décima a duodécima), por su parte, puede asociarse con lesión de las vísceras subyacentes: hígado, bazo, diafragma y riñón, la cual debe ser descartada mediante el estudio con ultrasonido o tomografía computada.

El síntoma primario de la fractura costal es el dolor, que se agrava con la inspiración profunda o la compresión local. Con frecuencia existe crepitación. El dolor torácico puede ser tan severo como para restringir la ventilación en el sitio de lesión, produciendo atelectasias y disminuyendo el murmullo vesicular a la auscultación. El diagnóstico se confirma habitualmente por la radiografía de tórax, aunque algunas fracturas pueden no ser evidentes en las radiografías iniciales. La utilidad primaria de la radiografía es la identificación de las lesiones asociadas.

Se debe tener en cuenta que las fracturas costales por sí mismas se pueden asociar con una significativa pérdida de sangre, estimándose una cantidad de 100 a 150 ml por cada fractura en el área local de lesión. En presencia de múltiples fracturas, la pérdida puede ser considerable, aun en ausencia de pérdida externa visible o de colección en la cavidad pleural.

Los ancianos presentan un riesgo aumentado de morbilidad y mortalidad por fracturas costales. Se ha comprobado que los pacientes mayores de 65 años con tres o más fracturas costales tienen un aumento de cinco veces en la mortalidad y un aumento de cuatro veces en la in-

cidencia de neumonía en comparación con los pacientes más jóvenes. La incidencia de Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA) también está aumentada en los ancianos.

La mayoría de las complicaciones resultantes de las fracturas costales están relacionadas con el dolor, que limita la función pulmonar. La incapacidad del paciente de eliminar las secreciones en forma adecuada y el desarrollo de atelectasias son factores de riesgo para el desarrollo de infección pulmonar e insuficiencia respiratoria. En adición, la ventilación mecánica prolongada aumenta el riesgo de neumonía, y el dolor producido por las fracturas costales puede dificultar la salida del respirador. Se admite que entre el 11 y el 30% de los pacientes con fracturas costales se complican con una neumonía. Como resultado, el cuidado de estos pacientes se ha focalizado en un adecuado control del dolor y una quinesioterapia agresiva para optimizar la función pulmonar.

Aunque la forma más común de aliviar el dolor es la administración intravenosa de narcóticos, también se han empleado otras técnicas, incluyendo el bloqueo anestésico local, la infusión pleural a través de un catéter y la anestesia epidural. Algunos estudios han sugerido que la anestesia epidural resulta en una mejoría en los volúmenes pulmonares, una reducción en la falla respiratoria y una mejoría del pronóstico. Aunque las técnicas de anestesia regional son preferibles para el control del dolor en pacientes con múltiples fracturas costales, se debe ser extremadamente cauteloso cuando se realizan estas técnicas en pacientes traumatizados, teniendo en cuenta las lesiones asociadas y la posibilidad de procesos evolutivos (ruptura esplénica, hemotórax retardado, etcétera).

Las fracturas del esternón son infrecuentes, ocurriendo en el 8 al 10% de los traumas cerrados graves del tórax. Se manifiestan comúnmente por dolor en el sitio de lesión, edema, equimosis y deformidad local. El diagnóstico se hace habitualmente sobre la base de la observación y palpación y, cuando es posible, mediante la radiografía lateral. Las lesiones asociadas con la fractura esternal por lo general superan el significado de la fractura en sí. La tomografía de tórax puede contribuir a la detección de un hematoma retroesternal, que puede resultar de la laceración de los vasos mamarios internos por los fragmentos fracturarios. La TAC también es útil para evaluar la integridad de las uniones condrocostales (Fig. 64/2).

Las fracturas esternales pueden producir una lesión miocárdica asociada, tal como la contusión miocárdica, que puede inducir arritmias significativas e inestabilidad hemodinámica. Se admite que la incidencia de lesión cardíaca en asociación con fracturas del esternón varía entre el 18 y el 62%, siendo particularmente frecuente en fracturas con gran depresión de la estructura ósea. Otras lesiones asociadas incluyen ruptura de grandes vasos u otros órganos torácicos, y pueden coexistir lesiones abdominales, espinales y craneoencefálicas.

La dislocación esternoclavicular puede ser de gran importancia si la extremidad medial de la clavícula se desplaza hacia atrás y lesiona a la tráquea, esófago, nervios en el mediastino superior o a los grandes vasos en la base del cuello. Estas lesiones son más frecuentes en adultos jóvenes. El examen más adecuado para explorar esta región es la tomografía axial computada.

Los pacientes con fractura aislada del esternón, electrocardiograma normal y ausencia de dolor significativo no necesitan hospitalización. El tratamiento específico in-

cluye el control del dolor y evitar la movilización inadecuada. Rara vez es necesaria la fijación quirúrgica debido al dolor intenso y/o a un desplazamiento significativo.

Las fracturas de la escápula son infrecuentes, pero indican la presencia de un traumatismo grave. En general se asocian con traumatismo de cráneo o columna cervical, u otras lesiones mayores. Las manifestaciones clínicas incluyen dolor local y contractura muscular sobre el sitio de la fractura, la cual se diagnostica por radiografía de tórax o preferentemente por TAC. Las lesiones torácicas asociadas incluyen contusión pulmonar, fracturas costales y vertebrales, y lesión de las arterias subclavia, axilar y braquial ipsilateral en el 11% de los casos. También es frecuente la asociación con lesiones de vísceras sólidas abdominales: hígado y bazo.

La disociación escápulo-torácica es un gravísimo desgarramiento de la extremidad superior en la cual se conserva intacta la piel. Las lesiones asociadas incluyen la disrupción de la articulación escápulo-torácica, la separación esternoclavicular, una fractura clavicular y la separación de la articulación acromioclavicular. Es común la presencia de fracturas del miembro ipsilateral y otras lesiones traumáticas graves. Los pacientes se pueden presentar con un espectro de deficiencias neurológicas y vasculares, incluyendo la ruptura u oclusión de la arteria subclavia y una plexopatía braquial completa. En estos casos es recomendable realizar una angiografía de emergencia antes de la cirugía para determinar el lugar de la injuria vascular.

Lesiones de vértebras torácicas

Las fracturas de las vértebras torácicas constituyen el 25% del total de las fracturas espinales. Las mismas resultan de un mecanismo de hiperflexión y rotación axial, habitual en los accidentes automovilísticos y en las caídas desde grandes alturas. La mayoría de las fracturas de las vértebras dorsales afectan a la parte inferior del área (D9-D11), denominada unión funcional toracolumbar.

Se ha informado que hasta un 4,4% de los pacientes ingresados a un centro de trauma presentan fracturas toracolumbares, las que en un porcentaje significativo de las veces pasan desapercibidas, por lo que se recomienda la evaluación radiográfica en el paciente que no está lucido o que presenta trauma múltiple, que impide la adecuada evaluación del dolor o la contractura en la región toracolumbar.

Comparada con los niveles cervical y lumbar, la médula espinal torácica ocupa un gran volumen del canal espinal y tiene un aporte sanguíneo más limitado. En consecuencia, la misma es muy susceptible a la injuria. Sólo

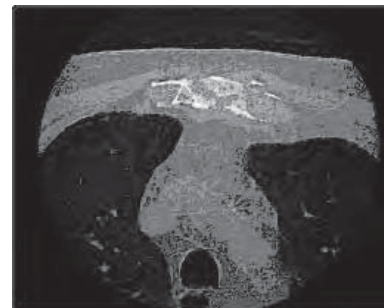


Fig. 64/2.- TAC de tórax. Traumatismo con severa contusión anterior del tórax. Fractura esternal.

el 12% de los pacientes con fracturas o dislocaciones de la columna dorsal presentan indemnidad neurológica, incidencia mucho menor a la que se asocia con las lesiones lumbares (41%) o cervicales (26%).

Las radiografías de la columna dorsal de frente y de perfil deben formar parte de la evaluación radiográfica inicial de los pacientes con traumatismo de tórax grave. Se debe tener en cuenta que la columna torácica superior es especialmente difícil de evaluar debido a problemas técnicos y a la presencia de estructuras que se superponen y oscurecen la visualización de los cuerpos vertebrales y de los elementos posteriores. Si se sospechan fracturas, se debe realizar una tomografía computada, la cual es más sensible para demostrar el compromiso del canal espinal por la presencia de fragmentos fracturarios retropulsados. Hauser concluye que la TAC debería reemplazar a las radiografías simples en pacientes traumatizados de alto riesgo que requieren una evaluación imagenológica. La resonancia magnética por imágenes (RMI) puede identificar el edema de la médula y las lesiones hemorrágicas. Es especialmente útil para evaluar a los pacientes con lesiones medulares sin anomalías radiográficas. La RMI también es la técnica más sensible para detectar las hernias de disco traumáticas y los hematomas epidurales espinales.

Las complicaciones pulmonares constituyen la principal causa de muerte en pacientes con lesiones vertebromedulares, las que generalmente son debidas a atelectasias y o dependencia de la asistencia respiratoria mecánica. Por otra parte, las lesiones de D1 a D6 desafuerentan el sistema nervioso autónomo y el paciente, además de presentar bradicardia y tendencia a la hipotensión, puede presentar broncoconstricción y congestión vascular de la vía aérea superior asociada al incremento del tono vagal. Las complicaciones respiratorias se presentan entre el 35 y el 90% de los pacientes que presentan lesiones medulares altas.

Se han informado algunos casos de neumorraquis (aire dentro del canal espinal) en pacientes con traumatismo torácico. La causa más común de neumorraquis epidural es el neumotórax o el neumomediastino, y se produce a través de la disección de los planos fasciales del mediastino posterior a través de las foraminas neurales; los planos fasciales mediastínicos se comunican con los planos fasciales del cuello, del espacio pericárdico y del espacio epidural. El neumorraquis epidural traumático es habitualmente asintomático y se resuelve espontáneamente. En cambio el neurorraquis subaracnoideo, asociado con frecuencia con neuroencefalo, usualmente es causado por fracturas del cráneo o de la columna torácica. Ello implica la existencia de una lesión abierta, con 25% de riesgo de meningitis y 15% de mortalidad.

Tórax flotante

Siempre que un segmento de pared torácica pierde su continuidad con el resto de la caja torácica por una serie de fracturas costales, se habla de tórax flotante. Si las fracturas persisten engranadas entre sí, los trastornos ventilatorios serán de poca importancia, ya que la pared conservará su rigidez. Por el contrario, el segmento costal que pierde su solidaridad con el resto flotará libremente en función de las fuerzas ambientales y alterará en forma acentuada la función cardiorrespiratoria.

Condiciones etiológicas. El tórax flotante es raro en el niño y en el adulto joven, ya que la caja torácica es extremadamente elástica. Para que los arcos costales se rompan, se requiere una fuerza considerable que genere lesiones endo-

torácicas, en general mortales por sí mismas.

La edad más frecuente de esta lesión es entre los 30 y los 40 años y la causa habitual, un accidente automovilístico o un aplastamiento. En estos casos, el traumatismo suele ser violento, lo cual determina no sólo lesiones parietales sino también lesiones endotorácicas (contusión pulmonar, ruptura traqueobronquial, lesiones esofágicas, vasculares o diafragmáticas). Esta noción implica que el tórax flotante se halla en un paciente portador de un traumatismo mayor.

Frecuencia. Se estima que los traumatismos torácicos aparecen en el 30% de los grandes accidentes automovilísticos, y es muy difícil establecer la frecuencia del tórax flotante. En los pacientes con tórax flotante son muy frecuentes las lesiones asociadas. En las estadísticas, se encuentra una variedad muy grande de lesiones viscerales o esqueléticas extratorácicas, de las cuales las encefalocraneanas son las más graves.

Formas anatómicas. En el tórax flotante clásico, donde se superpone una doble hilera de fracturas, la zona desencajada es la causa principal de la inestabilidad parietal. Sin embargo, las costillas vecinas, que han perdido su punto de apoyo verdadero, también tienen cierto grado de flotación.

Cuando existe una sola hilera de fracturas superpuestas, la inestabilidad también puede ser muy grande. Se evidencia sobre todo en los casos de fracturas anteriores, condrales o costocondrales; se habla en estos casos de tórax en bisagra. Debe advertirse que el examen radiográfico puede no evidenciar este tipo de fracturas. El diagnóstico se basa en la observación clínica de una movilidad torácica anormal.

La movilidad parietal es más importante en las lesiones anteriores o laterales, y nula o mínima en las lesiones posteriores, donde la pared está inmovilizada por la masa muscular posterior y el apoyo del paciente sobre el lecho.

El tórax flotante puede ser unilateral, bilateral o complejo, con movilización parietal flotante anárquica.

Fisiopatología. En los últimos años se han modificado sustancialmente los conceptos que explican la insuficiencia respiratoria asociada con el tórax flotante. En efecto, el concepto de aire pendular no justifica las alteraciones gasométricas observadas, las cuales se atribuyen a una serie de trastornos combinados de la función respiratoria (Tabla 64/3).

El dolor vinculado con el traumatismo de tórax es una causa primaria de deterioro funcional. En efecto, produce espasmo muscular, lo cual determina una alteración del patrón de ventilación, con aumento de la frecuencia respiratoria y disminución del volumen corriente. Esto provoca una disminución de la capacidad residual funcional, con hipoxemia y normocapnia o hipocapnia. A ello se agrega una supresión de la tos, con la consiguiente retención de secreciones.

La *compliance* de la pared torácica puede estar considerablemente disminuida por el espasmo muscular, la

Tabla 64/3. Causas de insuficiencia respiratoria en el tórax flotante

Presencia de dolor y de espasmo muscular
Disminución de la <i>compliance</i> de la pared torácica
Presencia de contusión pulmonar
Alteraciones pleurales
Presencia de secreciones
Aumento del trabajo respiratorio
Shock hipovolémico

presencia de hematomas o la retención de agua extravascular. Esta disminución de la *compliance* produce un aumento del trabajo respiratorio.

La presencia de áreas de contusión pulmonar se asocia con alteraciones de la relación V/Q, lo cual puede explicar la hipoxemia progresiva.

Las alteraciones de la cavidad pleural, bajo la forma de hemotórax o neumotórax, agregan un componente restrictivo a los factores precipitados de disfunción respiratoria.

La retención de secreciones, en general de tipo hemático por la contusión pulmonar, conduce a la obstrucción de la vía aérea, lo cual crea áreas de atelectasias con mayor alteración de la relación V/Q, y en un período posterior, infección sobreagregada.

En la Fig. 64/3 se integran los factores condicionantes de insuficiencia respiratoria en el tórax flotante.

En los traumatismos graves de tórax es recomendable el estudio radiológico completo de la columna vertebral, para visualizar fracturas vertebrales y desprendimiento de apófisis transversas.

Las lesiones endotorácicas pueden tener gran trascendencia en presencia de un tórax flotante (Fig. 64/4). En este sentido, se deben descartar las contusiones pulmonares, hemo o neumotórax, contusión miocárdica, lesión de grandes vasos, lesión del diafragma, ruptura del esófago, etcétera.

Mortalidad. Continúa siendo elevada, cercana al 25%, independientemente de la técnica de tratamiento que se emplee.

Hay una serie de factores que agravan considerablemente el pronóstico de los pacientes con tórax flotante, como la edad avanzada, la insuficiencia cardíaca o coronaria, la enfermedad pulmonar crónica, la presencia concomitante de lesiones pleuropulmonares, craneoencefálicas o abdominales, la presencia de shock y otras. Clark y col. hallaron una incidencia de mortalidad del 16% cuando existía contusión pulmonar o tórax flotante en forma aislada, pero cuando se combinaban ambas lesiones, la mortalidad aumentaba al 42%.

La aparición de shock e insuficiencia respiratoria aguda en forma inmediata al traumatismo de tórax se asocia con una morbimortalidad muy elevada. En un estudio de 1.136 pacientes con traumatismo de tórax en el Detroit General Hospital, se comprobó que fallecieron el 73% de los que presentaban shock e insuficiencia respiratoria en

el momento del ingreso.

Tratamiento. El objetivo primario en el tratamiento del tórax flotante es la estabilización del segmento desplazado. Dos métodos, basados en principios diferentes, son posibles para estabilizar un tórax flotante.

1. La osteosíntesis costal, que permite restablecer la morfología y la rigidez costales colocando las fracturas en continuidad y manteniendo su movilidad fisiológica. Si el paciente con un tórax flotante requiere una toracotomía exploradora para el control de una lesión intratorácica grave, puede ser útil realizar una fijación interna de los segmentos inestables en el mismo acto. La fijación quirúrgica es preferible en las lesiones anteriores, especialmente bilaterales, o cuando los fragmentos óseos están desplazados a considerable distancia entre sí. Este método también es necesario en los infrecuentes casos en que la estabilización por el respirador es insatisfactoria. La mayoría de los autores coinciden en que la fijación quirúrgica ofrece cierto beneficio sobre la ventilación neumática interna con ventilación mecánica en pacientes sin contusión pulmonar, pero no agrega ningún beneficio a los pacientes con contusión pulmonar.

2. La estabilización neumática interna. La ventilación con presión positiva ha representado un progreso de tal magnitud que muchos autores la consideran el método exclusivo de tratamiento de este padecimiento. La asistencia respiratoria mecánica tiene indicación absoluta en presencia de deterioro progresivo de la función respiratoria, presencia de traumatismo de cráneo concomitante u otras injurias mayores que requieren cirugía.

Manteniendo en las vías aéreas y en el tórax una presión media positiva, se neutralizan las fuerzas de retracción intratorácica del área de lesión. Los pulmones son mantenidos en todo momento en ligera distensión, de manera que la zona flotante permanece en posición sensiblemente normal. La insuflación intermitente se realiza a partir de este punto.

Las ventajas de la asistencia respiratoria mecánica estriban en que controla la insuficiencia respiratoria, cualquiera que sea la causa. En efecto:

- a. La zona flotante se estabiliza y, en principio, se alinea para consolidarse en buena posición.
- b. El consumo de oxígeno se reduce, ya que disminuye el

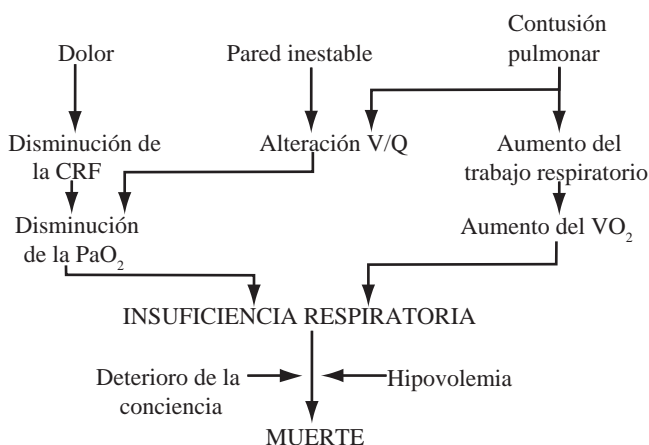


Fig. 64/3. Fisiopatología de la insuficiencia respiratoria en el tórax flotante.



Fig. 64/4.- Radiografía de tórax. Grave traumatismo con fracturas costales múltiples a derecha, hemotórax y contusión pulmonar.

trabajo respiratorio.

- c. Las vías aéreas se mantienen libres.
- d. La presión inspiratoria y la mezcla de oxígeno podrán variarse según las necesidades. Los estudios de gases en sangre permiten ajustar el respirador a los requerimientos del paciente.
- e. El método es teóricamente aplicable a todos los tipos de tórax flotante.

La asistencia respiratoria mecánica, sin embargo, presenta una serie de inconvenientes. En efecto, es poco probable que establezca un gran área de desprendimiento anterior, en particular si se asocia con un traumatismo de cráneo. Además, el tratamiento con asistencia respiratoria mecánica exige un largo período para la estabilización, con los consiguientes riesgos de infección, tromboembolismo pulmonar, trastornos psíquicos, etc. En algunos pacientes, sin embargo, el tórax se puede estabilizar en períodos cortos, de tres a siete días.

La existencia de una fuga aérea parenquimatosa de origen traumático complica considerablemente el tratamiento con asistencia respiratoria mecánica. Aun los gruesos drenajes pleurales difícilmente puedan solucionar el neumotórax en estas circunstancias. Para estos casos, resulta ideal el empleo de asistencia respiratoria mecánica con técnica de alta frecuencia. Ante la persistencia de la fuga aérea, se debe sospechar la presencia de una lesión bronquial o de una fístula broncopleural por laceración del parénquima pulmonar y de la pleura visceral. Ambas situaciones requieren tratamiento quirúrgico.

La ventilación mecánica, cuando se indica, debe estar dirigida a corregir las anomalías del intercambio gaseoso más que a controlar la inestabilidad de la pared torácica. En tal sentido, en los últimos años se ha insistido en la denominada terapéutica conservadora o expectante. En efecto, teniendo presente la elevada morbilidad y el alto costo de la asistencia respiratoria mecánica, se ha considerado la conveniencia de reservarla para aquellos casos en los cuales existe un verdadero compromiso del intercambio gaseoso. Un número considerable de pacientes, por el contrario, puede beneficiarse con medidas conservadoras, a saber:

- a. Evacuación del derrame pleural, neumotórax o hemotórax, con aguja o con tubo, según la magnitud o la reiteración de estos procesos.
- b. Mantenimiento del estado hemodinámico e hidroelectrolítico, evitando la sobre y la subhidratación.
- c. Mantenimiento de las vías aéreas libres mediante tos asistida, quinesioterapia y aspiraciones traqueales repetidas.
- d. Fluidificación de las secreciones por medio de aerosoles.
- e. Mantenimiento de una adecuada oxigenación con máscara, incluyendo CPAP.
- f. Tratamiento del dolor con analgésicos generales, infiltración de los nervios intercostales o analgesia epidural continua.
- g. Tratamiento adecuado de los focos infecciosos.

El empleo de las medidas precedentes ha permitido reducir el número de pacientes sometidos a asistencia respiratoria mecánica y, a su vez, la elevada morbimortalidad de este padecimiento. En un estudio de Calhoun y col. se comprobó que el tiempo de internación, la morbilidad y la mortalidad se reducían significativamente con el empleo de la técnica conservadora.

Asfixia traumática

Un traumatismo de magnitud sobre la pared anterior del

tórax sin fracturas costales o esternales puede, ocasionalmente, producir la denominada asfixia traumática o síndrome de aplastamiento. La pared torácica anterior es forzada y comprime el corazón contra la columna vertebral. El movimiento brusco vacía el corazón de sangre, especialmente las cavidades derechas, de paredes delgadas. La sangre es evacuada rápidamente y con gran presión en sentido retrógrado, a través de las venas no valvuladas del tórax superior, cara y cuello. La fuerza retrógrada es tan grande que aparecen múltiples petequias y signos de estasis venosa en la piel y mucosas de la cara y el cuello, pequeñas hemorragias en la mucosa subconjuntival, edema subconjuntival y protrusión ocular. El cuadro es dramático, a pesar de lo cual el paciente experimenta escasos trastornos. En la mayoría de los casos no se requiere tratamiento y el proceso se resuelve en siete a 14 días.

LESIONES DE LA CAVIDAD PLEURAL

Hemotórax

El hemotórax está presente en el 23-51% de los pacientes con traumatismo cerrado de tórax, y en el 63-82% de los pacientes con lesiones penetrantes. La presencia de sangre en la cavidad pleural puede ser secundaria a una ruptura pulmonar o, mucho más frecuentemente, a una laceración de una arteria intercostal. Otras causas posibles incluyen laceración mediastinal, ruptura aórtica o de las arterias mamarias, o causas iatrogénicas. Si la hemorragia es causada por una ruptura del parénquima pulmonar, generalmente se autolimita por el efecto de compresión ejercido por el hemotórax sobre el pulmón. Si, en cambio, el hemotórax es secundario a la ruptura de una arteria intercostal, difícilmente se autolimita.

El cuadro clínico estará en relación con la magnitud de la colección hemática y la cantidad y naturaleza de eventuales lesiones asociadas, tanto torácicas como extratorácicas (Fig. 64/4). Los hemotórax menores de 200 ml pueden no dar sintomatología evidente y no manifestarse en la radiología. Cuando el hemotórax o hemoneumotórax es de mayor magnitud, se evidencia por un síndrome de compresión endotorácica y/o un síndrome hemorrágico interno.

La documentación radiológica de sangre libre en la cavidad torácica depende de la proyección obtenida (supino o incorporado) y del volumen de líquido existente. Dado que muchos estudios se realizan inicialmente con los pacientes en posición supina, los únicos hallazgos pueden ser la existencia de una opacificación unilateral difusa, aunque el líquido en declive se puede demostrar indirectamente como un engrosamiento pleural o una banda paravertebral. Una radiografía con el paciente incorporado puede demostrar hemotórax superiores a 250 ml por el borramiento del ángulo costofrénico o un oscurecimiento del diafragma. Un volumen de sangre inferior a éste puede pasar desapercibido. A medida que aumenta el líquido libre en el tórax, el pulmón ipsilateral sufre compresión parenquimatosa y atelectasia progresivas. Los derrames parapleurales se manifiestan por una elevación clara del hemidiafragma y por el desplazamiento de la cúpula de su posición normal. En forma creciente se está utilizando la ecografía para confirmar o excluir el hemotórax en los pacientes con traumatismo torácico.

La radiografía de tórax en posición sentada permite categorizar los hemotórax y hemoneumotórax según su magnitud. Esta categorización es importante, sumada

a otros parámetros, para tomar decisiones terapéuticas. Convencionalmente se acostumbra clasificar los hemotórax en tres grados, de acuerdo con su magnitud. *Grado I*: el nivel del líquido se halla por debajo del 4° espacio intercostal anterior; *Grado II*: el nivel líquido se halla entre el 4° y el 2° espacio intercostal anterior; *Grado III*: el nivel se observa por encima del 2° arco intercostal anterior.

Recientemente se ha demostrado el valor de la ecografía para el examen de los pacientes con traumatismo de abdomen. La técnica denominada FAST (*Focused Assessment with Sonography for Trauma*) incorpora la visión de ambas bases pulmonares y puede confirmar la sospecha clínica de un hemotórax, permitiendo una intervención inmediata, aun antes de la identificación radiográfica. El cuadrante superior derecho del abdomen, cuando es visualizado desde el 11° espacio intercostal en la línea medio axilar, permite observar el parénquima hepático, el diafragma derecho y el espacio pleural superior a éste. Cualquier colección pleural puede ser visible por encima del diafragma como un espacio anecoico, constituyendo la primera clave para el hemotórax traumático (Fig. 64/5). Se debe realizar un examen de los espacios costales en niveles superiores para confirmar la extensión superior del fluido pleural. Durante el examen del cuadrante superior izquierdo, colocando el transductor longitudinalmente en la línea axilar posterior en el décimo interespacio, se puede visualizar el espacio pleural izquierdo, permitiendo revelar la presencia de hemotórax o derrame. La ecografía permite detectar aun pequeños hemotórax, debido a que el fluido detectado varía entre 60 y más de 1.000 ml.

Uno de los signos que pueden observarse es la ondulación del pulmón en el derrame (*lung flapping o jellyfish sign* -Fig. 64/6-), otro es la "hepatización sonográfica del pulmón". También se pueden observar el signo de la cola del cometa y el signo de la cortina (el pulmón aireado se mueve por delante del sensor y oscurece el campo sonográfico). En algunas ocasiones se observa en el hemotórax el denominado "signo del hematocrito" cuando el derrame se separa en dos fases de diferente ecogenicidad.

Los hemotórax compresivos deben ser evacuados lo más rápidamente posible. En estos casos, es aconsejable colocar un tubo de drenaje pleural, en la posición más dependiente del tórax con el paciente sentado. En las Fig. 64/7, 64/8 y 64/9, y en la Tabla 64/4 se indica la metodología a seguir para el avenamiento pleural quirúrgico. En los pacientes en que se coloca un tubo de drenaje es conveniente administrar una cefalosporina de primera

generación mientras el mismo se encuentra colocado, con lo que se reduce la incidencia de infecciones, incluyendo el empiema.

Si al colocar el tubo pleural se obtienen más de 750 ml de sangre en pocos minutos, algunos autores recomiendan colocar un segundo tubo en caso de que el paciente no sea candidato para una toracotomía inmediata. Este segundo tubo asegura un adecuado drenaje pleural y minimiza el riesgo de que el tubo único se ocluya por coágulos e impida la evaluación de la hemorragia en curso.

El hemotórax masivo se define por la pérdida inmediata de más de 1.500 ml en el momento de la inserción del tubo de tórax, o por una pérdida continua de más de 250 ml de sangre por hora por más de tres horas consecutivas. El mecanismo productor de este volumen de pérdida es habitualmente la ruptura de una arteria intercostal con sangrado arterial activo, o sangrado a partir de un vaso pulmonar como consecuencia de una laceración parenquimatosa mayor.

El hemotórax masivo se asocia con shock hipovolémico por la pérdida hemática y disfunción respiratoria por la ocupación del hemitórax. Los signos típicos incluyen disnea, matidez a la percusión y ausencia de murmullo vesicular a la auscultación.

Debido al hecho de que la pérdida de sangre en el hemotórax masivo es considerable, la primera maniobra consistirá en el reemplazo de volemia, pudiendo ser útil en esta situación el disponer de un sistema de autotransfusión.

En caso de hemotórax con pérdida persistente, se impone la realización de una toracotomía. La misma estará destinada a controlar la hemorragia, reexpandir el pulmón y excluir la posibilidad de otras lesiones, en particular rupturas traqueobronquiales. Ocasionalmente, la magnitud de la injuria pulmonar hace necesario realizar una lobectomía o neumonectomía, especialmente si existe sangre en el árbol bronquial que pueda afectar al otro pulmón. La toracotomía de urgencia se requiere en sólo el 2% de los pacientes con trauma cerrado de tórax.

El hemotórax retenido es común luego del traumatismo de tórax y puede estar asociado con una significativa morbilidad si no se reconoce y se trata. Las secuelas incluyen empiema, fibrotórax y atrapamiento pulmonar, lo cual compromete la función pulmonar. La tomografía de tórax es muy útil para el diagnóstico, en particular en pacientes con anomalías residuales en la radiografía, luego de haber tenido colocados tubos de tórax. El tratamiento inicial incluye el drenaje adecuado con tubos de tórax. Esto puede requerir más de un tubo, y la colocación bajo radioscopía, en particular en las formas loculadas.



Fig. 64/5.- Ecografía en el cuadrante superior derecho del abdomen. La flecha punteada señala el diafragma, la flecha entera el derrame pleural. L: hígado.



Fig. 64/6.- Signo de la cola del cometa. Restos de fibrina móviles en el interior de un hemotórax traumático.

Si no se resuelve en 24 a 48 horas, es recomendable la intervención quirúrgica. La videotoroscopia ofrece la ventaja de una remoción completa de todos los coágulos sin el exceso de morbilidad de una toracotomía formal.

Hematoma extrapleurales

El hematoma extrapleurales se define como la existencia de una colección hemática en el espacio extrapleurales. Algunos lo han denominado hematoma subpleural, retropleural e epipleural. Se origina, probablemente, cuando al producirse fracturas costales o lesiones de la pared torácica con lesión de vasos intercostales o mamarios internos, la sangre queda retenida en el espacio extrapleurales si la pleura parietal permanece indemne. Otras causas de hematoma extrapleurales son las lesiones menores de vasos mediastínicos, la rotura aórtica o de grandes vasos y las fracturas vertebrales.

Los pacientes pueden estar asintomáticos o presentar dolor torácico moderado y fiebre. La radiografía de tórax puede mostrar una sombra parietal lineal o redondeada y el ángulo costofrénico puede estar obliterado. En la TAC puede observarse el "signo de la capa de grasa extrapleurales desplazada". El hematoma se resuelve usualmente en dos semanas y la radiografía de tórax se normaliza en un mes. El tratamiento consiste en la evacuación del hematoma si es grande, ya sea por toracotomía o por videotoroscopia.

Neumotórax

El neumotórax es la acumulación anormal de aire dentro del espacio pleural. El neumotórax está presente en un 25% de los pacientes que sufren un trauma cerrado de tórax. Esta lesión puede ser una causa de muerte evitable en el lugar del accidente hasta en el 16% de los casos. Menos del 5% de los pacientes con neumotórax traumático tienen una lesión torácica aislada, haciendo que la presencia de lesiones asociadas dificulte el diagnóstico. Hasta un 20% de los pacientes tienen un neumotórax bilateral. La mayoría de los neumotórax luego de una lesión cerrada son debidos a una laceración por las fracturas costales o a una injuria por cizallamiento del parénquima. Otro mecanismo es la ruptura alveolar a partir de una fuerza aplicada contra una glotis cerrada que aumenta la presión intratorácica. También es posible la producción de neumotórax iatrogénicos, en relación con la ventilación con presión positiva, la colocación de tubos de toracostomía o accesos venosos centrales (Fig. 64/10).

Los neumotórax pequeños en el curso de un traumatismo de tórax pueden pasar inadvertidos, tanto desde el punto de vista clínico como radiográfico. El retardo en el diagnóstico del neumotórax es común cuando la radiografía inicial se toma en posición supina. Aunque la localización apicolateral del aire pleural es la más frecuente en las placas en posición erecta, tiende a localizar-

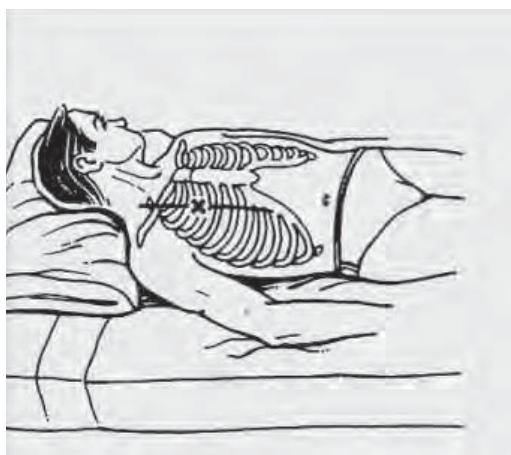


Fig. 64/7. Sitio de la colocación de avenamiento pleural para neumotórax.

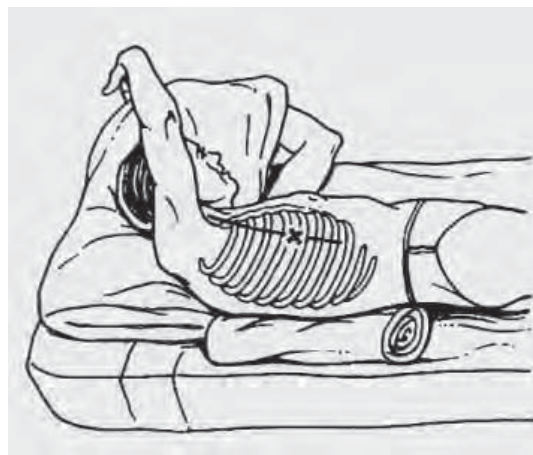


Fig. 64/8. Sitio de la colocación de avenamiento pleural para líquidos.

Tabla 64/4. Técnica del avenamiento pleural quirúrgico

- A. Asegurar previamente infusión venosa y monitoreo de signos vitales.
- B. Sitio de inserción: habitualmente 5° espacio intercostal, línea medio-axilar (altura de la mamila).
- C. Preparación antiséptica del lugar.
- D. Anestesia local cuidadosa.
- E. Incisión cutánea transversa de 3 a 4 cm, con disección roma de planos musculares, tomando como referencia el borde superior de la costilla inferior.
- F. Atravesar pleura parietal con pinza Bertola e introducir pulpejo del dedo índice izquierdo en cavidad, "enganchado" en el borde superior de la costilla inferior, para seguridad.
- G. Clampear parte proximal del tubo de drenaje e introducirlo en cavidad orientado hacia el vértice.
- H. Controlar la oscilación respiratoria del menisco líquido en el tubo.
- I. Conectar el tubo de drenaje a un sistema valvular irreversible.
- J. Fijar el tubo con dos puntos de lino a piel y colocación de punto en U horizontal, para facilitar su extracción ulterior.
- K. Apósito y fijación con rienda de tela adhesiva.
- L. Obtener radiografía de tórax de control.
- M. Obtener gases en sangre, si es necesario.

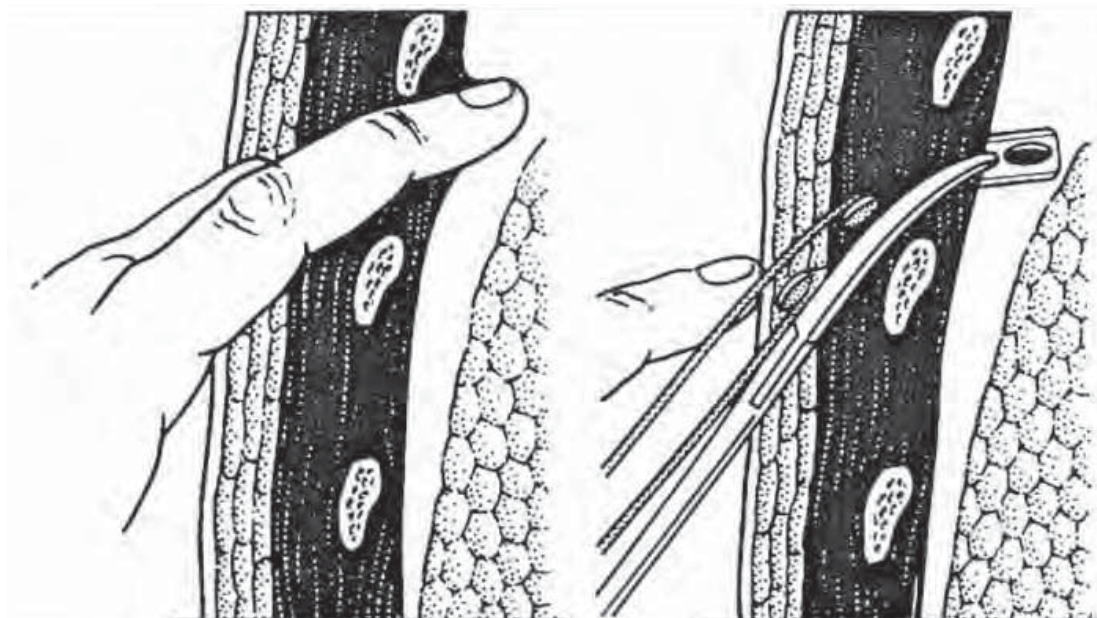


Fig. 64/9.- Técnica del avenamiento pleural.

se en los recesos anterior e inferior en la posición supina. Los neumotórax voluminosos son fácilmente detectables mediante radiografía del paciente sentado, donde se evidencia el característico aspecto de colapso pulmonar con desviación del mediastino hacia el lado opuesto. Los signos sugestivos de neumotórax en la radiografía de tórax de frente en posición supina incluyen: a) presencia de un surco costofrénico profundo (Fig. 64/11), b) un signo del "doble" diafragma, c) definición demasiado clara del ángulo cardiofrénico derecho o del ápex pulmonar izquierdo, d) hiperlucidez basal, y e) visualización clara de la grasa apical pericárdica.

Zhang y col., recientemente, han comprobado que la ecografía constituye un método simple que permite obtener el diagnóstico de neumotórax en pacientes con politraumatismo, de una manera más sensible y exacta que la radiografía de tórax. Bouhemad y col., por el contrario, sostienen que el diagnóstico por ultrasonidos del neumotórax es la parte más difícil del entrenamiento, requiriendo una gran experiencia para adquirir la capacidad de reconocer adecuadamente su presencia.

La tomografía computada es un método sensible para detectar el aire pleural. Un estudio reciente demostró que la TAC es 100% efectiva en la detección del neumotórax postraumático, mientras que la radiografía de tórax en posición supina detecta sólo el 40% de los mismos (Fig. 64/12). En estos casos se habla de neumotórax oculto. La inclusión rutinaria de las bases pulmonares en las tomografías de abdomen de los pacientes traumatizados contribuye a la detección precoz de los pequeños neumotórax que pueden requerir tratamiento. Es necesario advertir que aun los pequeños neumotórax pueden contribuir a un deterioro del paciente y exigen tratamiento. Esto es particularmente cierto cuando el paciente está sometido a asistencia respiratoria mecánica con presión positiva, en particular si el pulmón ha perdido su elasticidad habitual, caso en el que un neumotórax de sólo el 10 al 20% puede asociarse con una presión intrapleural aumentada, alterando la función cardiopulmonar.

Cuando una lesión de la pared torácica o una lesión intrapleural crea un efecto valvular en un solo sentido, el aire se colecciona en forma continua dentro del espacio pleural y se desarrolla un neumotórax a tensión. El neumotórax a tensión puede resultar en un cuadro de severo deterioro respiratorio y hemodinámico. El aire atrapado



Fig. 64/10.- Radiografía de tórax. Traumatismo de tórax derecho con neumotórax izquierdo, secundario a punción subclavia para inserción de catéter de Swan-Ganz



Fig. 64/11.- Neumotórax derecho. Signo del surco profundo.

produce un efecto de masa sobre las estructuras mediastinales, generando una desviación hacia el lado no afectado y un aumento de la presión intratorácica, resultando en una reducción en el retorno venoso. El diagnóstico de neumotórax a tensión es un diagnóstico clínico, no debiendo esperarse a la confirmación radiológica para proceder a su resolución. Si se obtiene una radiografía de tórax en estas circunstancias, la misma revela una desviación de la tráquea hacia el lado no afectado en adición al neumotórax (Fig. 64/13). El paciente se puede presentar taquipneico, taquicárdico, y cianótico con distensión yugular. Debido al efecto de masa sobre las estructuras mediastinales, se hacen evidentes la desviación de la tráquea hacia el lado opuesto, la ausencia de ruidos respiratorios y la hiperresonancia a la percusión en el lado afectado. El paciente puede presentarse en shock con una fisiología similar a la del taponamiento cardiaco debido a que está alterado el llenado diastólico por el aumento de la presión intrapleural.

La primera conducta terapéutica ante la sospecha de un neumotórax a tensión es aliviar la presión. El método más expeditivo es la inserción de una aguja 14 ó 16 en el segundo espacio intercostal, línea medioclavicular, del lado involucrado. Puede hacerse directamente dejando el trocar al aire. Con esta maniobra se transforma el neumotórax hipertensivo en un neumotórax normotensivo.

El tratamiento definitivo del neumotórax traumático consiste en colocar uno o dos drenajes pleurales bajo agua. En caso de neumotórax total, se debe colocar uno axilar y otro en el segundo espacio intercostal, a nivel de la línea mamilar. Si el pulmón no se expande correctamente, cabe la posibilidad de colocar una aspiración continua. Cuando el drenaje mantiene una fuga aérea abundante y continua por más de 24-48 horas, sin adherencia del pulmón a la pared, se debe realizar una broncofibroscopía en la sala de cirugía para determinar la existencia de una ruptura traqueal o bronquial y, en caso de detectarse, intervenir para reparar el bronquio.

En los pacientes con traumatismo torácico, en especial cerrado, que deben someterse a asistencia respiratoria mecánica o que requieran cirugía con intubación traqueal, y en los que la existencia de enfisema subcutáneo puede hacer difícil la confirmación diagnóstica del neumotórax, es conveniente efectuar lo que se denomina un avenamiento pleural profiláctico, del lado más afectado o de ambos lados si las lesiones son bilaterales, para prevenir un neu-

motórax hipertensivo. Esta conducta también es recomendable toda vez que el paciente deba ser trasladado a otro centro asistencial, en especial si lo es por vía aérea.

La existencia de un neumotórax, por lo común izquierdo, puede ser consecuencia de una rotura de esófago. Se investiga haciendo deglutir un medio de contraste acuoso. Si se detecta una fuga de éste, deberá intervenir inmediatamente al paciente.

Una forma rara de neumotórax persistente a pesar de la presencia de un tubo de drenaje es el *neumotórax ex vacuo*. El bloqueo endobronquial agudo por coágulos o secreciones puede conducir al aumento súbito de la presión pleural negativa, lo que hace que pase gas hacia el espacio pleural. El neumotórax está limitado al espacio creado por el lóbulo colapsado y puede no responder al drenaje con tubo, excepto que se elimine la obstrucción. Por lo tanto, ante la persistencia de un neumotórax es conveniente la realización de una endoscopia bronquial.

Neumotórax abierto

Comúnmente se produce por contusiones o aplastamientos con amplios desgarramientos parietales que dejan una brecha permanentemente abierta. Los bordes desflecados de partes blandas que quedan asomando en la brecha hacen un ruido característico al ser movidos por el aire que entra y sale libremente del tórax en cada movimiento respiratorio, originando un cuadro sonoro denominado traumatopnea. La libre comunicación hace que las presiones intratorácica y extratorácica se equilibren, el pulmón se colapsa totalmente y el mediastino sufre un movimiento oscilatorio en cada ciclo respiratorio, con repercusión cardiovascular y sobre la ventilación del pulmón opuesto. Si la superficie de la brecha parietal supera, en su diámetro, los dos tercios de la superficie de sección de la tráquea, entrará en competencia con ésta, pues el aire exterior encontrará menos resistencia para entrar al tórax a través de la brecha que a través de las vías aéreas superiores. Esto conduce a hipoxia severa.

El neumotórax abierto se debe cerrar cuanto antes, para evitar la competencia con las vías aéreas superiores. El cierre de emergencia puede hacerse con gasa vaselinada, fijándola con tela adhesiva, sobre tres lados del orificio para impedir un mecanismo valvular que lo convierta en hipertensivo. Posteriormente se colocará un avenamiento

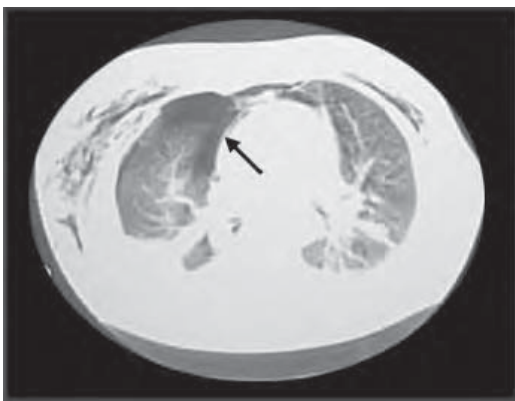


Fig. 64/12. TAC de tórax. Traumatismo grave con neumotórax derecho que no se había constatado en la radiografía, y profuso enfisema subcutáneo.

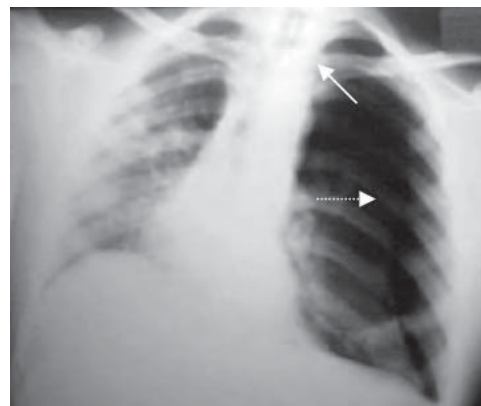


Fig. 64/13.- Neumotórax hipertensivo izquierdo. Obsérvese la desviación del mediastino hacia la derecha. (Flecha entera: desviación traqueal; flecha punteada: línea de neumotórax)

pleural y se cerrará la brecha quirúrgicamente.

Quilotórax

El conducto torácico puede ser lesionado por un aplastamiento torácico, un traumatismo abdominal o una herida penetrante. El quilotórax se asocia en un 20% de los casos con fracturas vertebrales. El hallazgo radiográfico distintivo de esta entidad es la súbita aparición y el incremento rápido de una efusión pleural horas o días después de un traumatismo, en cualquiera de los dos hemitórax. El hallazgo de quilomicrones y de un nivel de triglicéridos por encima de 100 mg/dl, en un derrame pleural abundante, confirma el diagnóstico de ruptura del conducto torácico y obliga a una reparación quirúrgica. En ocasiones el quilotórax se manifiesta en una forma retardada con derrames recurrentes, bajo la forma de una pérdida persistente de un líquido blanquecino, asociada con la dieta. La complicación primaria del quilotórax es la desnutrición y el deterioro inmunológico.

Una complicación más rara de la lesión del conducto torácico es el desarrollo de una colección linfática contenida pleural o mediastinal, o linfocèle. En las radiografías de tórax, los linfocèles pueden aparecer como masas pleurales focales o como un ensanchamiento mediastinal difuso. En la TAC aparecen como masas paraespinales que no contrastan, con un nivel de atenuación similar al agua.

La terapéutica incluye la supresión de la alimentación oral, el empleo de nutrición parenteral y de octreótido para disminuir el volumen de pérdida. En algunos casos se ha descrito la individualización del conducto torácico y la embolización con *microcoils*. En última instancia, se debe considerar la cirugía si la pérdida persiste luego de dos semanas. En la operación se puede recurrir al empleo de un adherente de fibrina o a la ligadura directa.

Enfisema subcutáneo y mediastínico

La presencia de enfisema subcutáneo y mediastinal pone de manifiesto una pérdida de aire desde la vía aérea, el parénquima pulmonar o el esófago hacia los planos circundantes. El enfisema, que como tal sólo tiene importancia fisiopatológica cuando es hipertensivo, debido a que en este caso interfiere con la función cardiovascular, debe ser considerado como un signo de alerta para diagnosticar la causa que lo produce. Un enfisema progresivo debe hacer sospechar la coexistencia de un neumotórax; en estas circunstancias corresponde realizar una toracocentesis, y de confirmarse la sospecha, se practicará un avenamiento inmediato. La persistencia de la pérdida hará necesario proceder como se ha señalado más arriba. Las lesiones del esófago se descartarán mediante estudios contrastados. En presencia de sinequias pleurales puede existir enfisema subcutáneo en ausencia de neumotórax.

El neumomediastino generalmente se produce por la liberación de aire desde los alvéolos rotos (efecto Maklin). Un brusco aumento de la presión intraalveolar puede producir ruptura alveolar, con pasaje de aire al tejido conjuntivo peribronquial y de allí al mediastino, pudiendo ascender hacia el tejido subcutáneo del cuello o descender hacia el retroperitoneo o la cavidad peritoneal. La lesión esofágica puede producir el pasaje directo de aire al mediastino. Lesiones de la pared torácica, el cuello o el retroperitoneo también pueden producir neumomediastino. El aire en el mediastino no es una condición peligrosa, pero es un signo de otras lesiones potencialmente graves.

El signo patognomónico de este proceso es una densidad transparente, fina, de orientación vertical, paramediastínica, así como el aumento de la densidad adyacente, que representa la compresión hacia fuera de las estructuras pleurales. En ocasiones, el neumomediastino puede disecar inferiormente y confundirse con un neumoperitoneo o asociarse con enfisema subcutáneo. Líneas oscuras de gas frecuentemente se extienden en los tejidos blandos cervicales. En ocasiones se puede observar el signo del diafragma continuo bajo la silueta cardíaca.

Neumopericardio

El neumopericardio puede resultar de un traumatismo penetrante, de la cirugía transternal, de la formación de una fístula entre el pericardio y el árbol traqueo-bronquial o el aparato digestivo, o rara vez de un trauma cerrado de gran intensidad. Radiográficamente, el aire dentro del pericardio se caracteriza por delinear la silueta cardíaca, quedando limitado en la parte superior por las reflexiones pericárdicas a nivel de la raíz de los grandes vasos. Rara vez el neumopericardio produce un taponamiento cardíaco debido a la elevada presión intrapericárdica que limita el lleno del corazón.

Hemomediastino

El hemomediastino raramente es compresivo. Por lo general se debe a la rotura de la aorta o de alguna de sus ramas. En estos casos, la toracotomía es de regla, ya que ni el drenaje ni la punción aseguran la adecuada evacuación.

LESIONES PULMONARES

Las lesiones pulmonares pueden responder a heridas penetrantes o a contusiones. De las heridas penetrantes, las producidas por arma blanca originan lesiones incisas, de bordes netos, generalmente sin lesión del parénquima vecino, que suelen dar lugar a hemorragia y aerorragia, y consecuentemente a un hemotórax o a un hemoneumotórax. Raramente causan hematomas pulmonares. Sólo las heridas hiliares producen hemorragias graves o lesiones bronquiales.

Las heridas penetrantes por proyectiles de armas de fuego originan, alrededor del trayecto de la bala, una zona de atricción pulmonar cuya extensión es proporcional a la velocidad de dicho proyectil, y que constituye un hematoma detectable mediante la radiología. Al igual que en las heridas de arma blanca, comúnmente se acompañan de hemotórax o hemoneumotórax.

En los traumatismos cerrados o contusos, las lesiones pulmonares pueden producirse por tres mecanismos:

- Fracturas costales: en estos casos, el pulmón es desgarrado por los bordes cortantes de los fragmentos óseos.
- Compresión torácica por golpe directo: puede dar lugar a hematoma, contusión o ruptura pulmonar en la zona próxima al impacto.
- Contragolpe: pueden aparecer las mismas lesiones en zonas alejadas u opuestas al punto del impacto.

No hay relación directa entre la extensión de la lesión parietal y el compromiso pulmonar subyacente.

Laceración pulmonar

Cuando el pulmón es lacerado se produce una disrupción franca del tejido pulmonar, causando una pérdida interna localizada de aire (neumatocele) y sangre (hematoma) en cantidades variables. Cuando el aire entra en la laceración

ción se forma una cavidad elíptica o esférica debido a la elasticidad pulmonar, y se produce un sangrado desde los márgenes de la laceración. Esta lesión es mejor descrita como laceración pulmonar. La misma habitualmente es única, en ocasiones multilobulada. Es frecuente que las laceraciones pulmonares no sean aparentes en la radiografía inicial debido a la contusión o hemorragia superpuesta que oscurece la laceración. La localización de la laceración depende del mecanismo de formación. La manifestación clínica habitual es la hemoptisis. Los traumatismos muy severos pueden producir desgarrs internos, incluso estallidos centrales, aun con la pleura visceral intacta. En las grandes compresiones puede producirse incluso el estallido de un lóbulo pulmonar.

Con el tiempo, las laceraciones pulmonares aparecen como cavidades de paredes finas, conteniendo un nivel hidroaéreo, habitualmente de dos a cinco centímetros de diámetro. La resolución generalmente toma varias semanas o meses, y en ocasiones las laceraciones cicatrizan con una escara residual.

Una técnica que se está utilizando en algunos centros en la actualidad para el tratamiento de la hemorragia pulmonar es la pulmonotomía o tractotomía pulmonar, la cual consiste en entrar al pulmón y realizar la ligadura selectiva de los vasos sangrantes. Esta técnica permite evitar en algunos casos la neumonectomía, pero un grupo de pacientes puede continuar sangrando y morir por asfixia por obstrucción del árbol traqueobronquial.

Hematoma y contusión pulmonar

Si el daño pulmonar es localizado y la hemorragia se limita a un área definida del pulmón, se habla de hematoma. Los hematomas pueden no ser visibles al comienzo en la radiografía de tórax y manifestarse al tercero o cuarto día del traumatismo como una tumoración radiodensa limitada. Los hematomas se resuelven por lo común muy lentamente. Algunos sufren licuefacción y se infectan secundariamente, por lo que deben ser tratados en forma similar a los abscesos pulmonares.

La contusión pulmonar se produce como consecuencia de la extravasación de sangre en el parénquima pulmonar sin una laceración pulmonar significativa. El proceso puede ser localizado, con escaso impacto clínico, o asociarse con un síndrome de lesión pulmonar aguda o síndrome de dificultad respiratoria aguda. Esta es la lesión más común y la causa más frecuente de insuficiencia respiratoria asociada con el traumatismo cerrado de tórax.

Se describe una fase precoz producida por el insulto mecánico por sí o injuria pulmonar primaria y una fase tardía producida por la respuesta inflamatoria sistémica y por el tratamiento, la cual puede evolucionar al síndrome de dificultad respiratoria aguda.

La respuesta inicial del parénquima pulmonar a una fuerza directa es la disrupción mecánica, que se caracteriza por la ruptura de las pequeñas vías aéreas y de los alvéolos, así como de los vasos sanguíneos. Estos cambios iniciales, que en gran parte son independientes de la respuesta inflamatoria, progresan en las primeras 24 horas en la medida en que la hemorragia continúa. La extravasación de sangre y fluidos se asocia con consolidación pulmonar.

La presentación típica es la del paciente con taquipnea y retracción de la pared torácica, y en el 50% de los casos, con hemoptisis. La respuesta fisiológica se caracteriza por alteración del intercambio gaseoso y disminución de la *compliance* de las áreas comprometidas. Con la resucitación con fluidos, las áreas que rodean a la contusión desarrollan edema. El aumento de la presión capilar aumenta el grado de este edema.

Los cambios radiológicos iniciales son muy variables. Las contusiones pequeñas se caracterizan por opacidades irregulares y discretas. Las contusiones más severas se evidencian por densidades confluentes o consolidación homogénea. Debido a lo cambiante de la situación, la radiografía inicial generalmente subestima el grado de disfunción pulmonar. Se admite que si la radiografía de tórax inicial muestra cambios significativos, en general el curso será grave. Habitualmente no existe broncograma aéreo debido a que la sangre llena las vías aéreas. El deterioro de los gases en sangre generalmente precede en horas a los cambios radiográficos.

La tomografía de tórax muestra las contusiones como áreas mal definidas o de densidad de vidrio esmerilado, o como zonas de condensación, habitualmente en una situación periférica, no segmentaria (Fig 64/14). Mizushima y col. comprobaron que la PaO_2/FiO_2 se correlaciona positivamente con el volumen de pulmón contusionado en la TAC inicial. Wagner y col., por su parte, hallaron que la cantidad de parénquima pulmonar lesionado se correlaciona con los requerimientos de ventilación. En una serie de 95 pacientes con trauma torácico, observaron que todos los pacientes con más del 28% de su espacio aéreo total consolidado o lacerado requirieron ventilación mecánica. Las contusiones típicamente se resuelven con

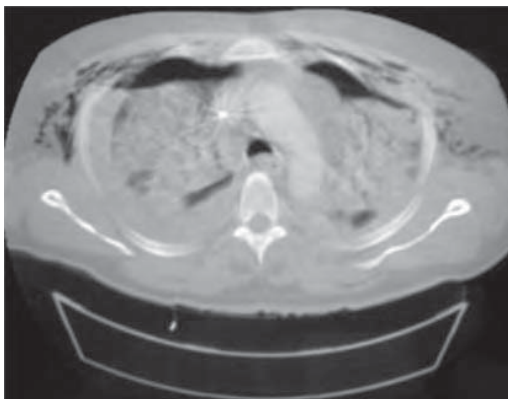


Fig. 64/14.- TAC de tórax. Contusión pulmonar bilateral. Neumotórax bilateral.

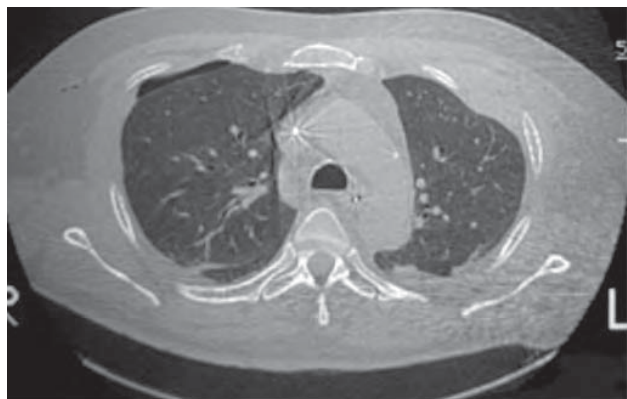


Fig. 64/15.- TAC de tórax. Mismo caso anterior. Resolución a los siete días.

rapidez, mejorando dentro de las 48 horas, y aclarándose totalmente en tres a 10 días (Fig. 64/15).

El tratamiento inicial involucra el empleo adecuado de las maniobras estándar de reanimación, restaurando una adecuada función cardiovascular y pulmonar, para mantener una satisfactoria perfusión tisular. La necesidad de asistencia respiratoria mecánica estará determinada por la magnitud de la disfunción pulmonar, la presencia de lesiones asociadas, en particular del sistema nervioso central, y la capacidad de mantener una vía aérea permeable.

La reanimación con fluidos debe ser particularmente controlada, para evitar la sobrehidratación, que favorece el desarrollo de edema pulmonar, y el deficiente reemplazo, que puede conducir a una isquemia tisular. En este sentido, el adecuado control con monitoraje invasivo de las presiones de lleno cardíaco parece ser de importancia para mejorar los resultados evolutivos.

Un problema particular que crea el traumatismo cerrado de tórax son las hemorragias graves, con exclusión funcional de un territorio pulmonar, que pueden corresponder a una ruptura bronquial o a una lesión parenquimatosa periférica. La decisión de intubación de un traumatizado con sangrado unilateral grave implica el empleo sistemático de la sonda de doble lumen tipo *Arborelius*. Es un excelente medio para prevenir una inundación bronquial contralateral, que puede poner en riesgo la vida del paciente.

Existen una serie de mecanismos involucrados en el deterioro tardío, luego de los tres días, de la función pulmonar. La aparición de una respuesta inflamatoria sistémica, más prominente en los pacientes con otras injurias asociadas, puede contribuir significativamente al desarrollo de la insuficiencia respiratoria. La adición de un foco sistémico de inflamación a la contusión pulmonar acentúa marcadamente el insulto parenquimatoso y lleva a la generalización del proceso bajo la forma de un síndrome *Miller* y col., evaluando la magnitud lesional mediante la *Scale of Torax*, comprobaron que los pacientes con un área de contusión ≥ 0 del parénquima pulmonar desarrollaban edema en el 80% de los casos, mientras que aquellos que presentaban un área de contusión < 0 , sólo lo hacían en el 10% de los casos.

Una causa importante a considerar en el desarrollo del deterioro tardío es la presencia de una neumonía nosocomial. En la serie de *Miller* y col., el 50% de los pacientes con contusión pulmonar desarrollaron una neumonía. La alteración de los mecanismos locales de defensa, la alteración del reflejo tusígeno, la retención de secreciones y de sangre, aumentan significativamente el riesgo de neumonía. El proceso sobrepuesto no es de fácil diagnóstico, requiriéndose en ocasiones de métodos invasivos, como la broncofibroscopía con lavaje broncoalveolar o toma de

muestras con cepillo recubierto.

En cuanto a las lesiones costales, la extensión y la tensión de la contusión pulmonar, el compromiso pleural y gasométrico, *Pape* y col. sugieren la utilización de un Escore de Severidad del Trauma Torácico (*Table 64/5*) para facilitar las decisiones terapéuticas tempranas, en particular el manejo de las fracturas. Este escore se realizó teniendo en cuenta las historias clínicas de 145 pacientes con trauma torácico cerrado, con un >18 . Utilizando este escore se observó que las lesiones radiológicas del parénquima pulmonar tuvieron una marcada asociación con peores resultados que las lesiones de la pared torácica, y se enfatiza que habitualmente no son diagnosticadas hasta después de las primeras 4 horas. Con respecto a las lesiones de la pared torácica, las fracturas \geq costillas unilaterales presentaron una mortalidad de 10%, con una *OR* de 1,01 (sin diferencias significativas de la mortalidad), en tanto que las bilaterales tuvieron una mortalidad de 40%, con una *OR* de 4, casi tres veces y media más mortalidad. La presencia de contusión pulmonar unilateral se asoció con una mortalidad de 50%, en tanto que la mortalidad de la contusión bilateral, en particular asociada a hemo neumotórax fue del 50%.

Atelectasias

En el paciente traumatizado, las atelectasias pueden resultar de la obstrucción de las vías aéreas por tapones mucosos, coágulos de sangre, cuerpos extraños, compresión bronquial o ruptura bronquial. Las atelectasias compresivas se pueden producir en pacientes con hemo tórax o neumotórax. Las atelectasias complican la contusión debido a que la hemorragia alveolar desactiva al surfactante, produciendo una atelectasia progresiva. El pulmón atelectásico, por su parte, es más susceptible a la infección. Es muy recomendable recurrir sin demoras a la realización de una broncofibroscopía en todo paciente con atelectasias postraumáticas, seguida por tratamiento antibiótico activo.

Pseudoquiste pulmonar traumático

El pseudo quiste pulmonar traumático es una lesión cavitaria sin una capa epitelial, que constituye una complicación rara del trauma cerrado de tórax. El mismo evoluciona en la primera semana desde una contusión pulmonar densa a una loculación llena de aire y líquido que se observa en la radiografía directa. En general, se presenta en pacientes de 0 a 60 años o menos ya que la mayor *compliance* de la pared torácica permite mayor transmisión de la fuerza del impacto al pulmón.

El pseudo quiste pulmonar traumático se produce como consecuencia de laceraciones pulmonares sin compromiso pleural ni vascular, producidas por una fuerza de cizallamiento o desgarramiento que se trasmite al parénquima

Tabla 64/5. Escore de severidad de trauma torácico (*Pape* y col.).

Grado	0	1	2	3	4
Edad	0	0-41	42-54	55-70	71
Fracturas costales	0	1-6	7-10	11-15	16 o más
Contusión	0	1 lóbulo unilateral	1 lóbulo bilateral / lóbulos unilateral	2 lóbulos bilateral	≥ 3 lóbulos bilateral
Compromiso pleural	0	hemo tórax	hemo tórax o neumotórax unilateral	hemo tórax o neumotórax bilateral	hemo tórax hipertensivo
Edad	0	0-41	42-54	55-70	71
Fracturas costales	0	1-6	7-10	11-15	16 o más
Contusión	0	1 lóbulo unilateral	1 lóbulo bilateral / lóbulos unilateral	2 lóbulos bilateral	≥ 3 lóbulos bilateral
Compromiso pleural	0	hemo tórax	hemo tórax o neumotórax unilateral	hemo tórax o neumotórax bilateral	hemo tórax hipertensivo

pulmonar generando un espacio cerrado con sangrado de pequeños vasos y edema perifocal. Si no existe comunicación con la vía aérea se produce un hematoma pulmonar. En cambio, si se genera una comunicación con la vía aérea se produce un pseudoquistes.

La sintomatología es inespecífica y el paciente puede presentar dolor torácico, disnea y/o hemoptisis. A partir de las dos semanas comienza a disminuir de tamaño hasta la eventual resolución que ocurre entre las cuatro y las seis semanas, excepto que se complique con hemorragias o infección.

Este proceso se ha reconocido como de evolución benigna en los niños, con resolución progresiva en meses. En adultos la experiencia es distinta. La mayoría de estos pacientes sufren de una contusión pulmonar severa que se asocia con shock y otras lesiones. En estas circunstancias, el pseudoquistes pulmonar postraumático puede progresar a un absceso pulmonar refractario al manejo no invasivo.

En adultos con lesión torácica mayor y sepsis persistente, es mandatoria la realización de una TAC de tórax para reconocer un pseudoquistes potencialmente infectado (Fig. 64/16). Los quistes simples pueden ser drenados por vía percutánea. En los casos complejos puede ser necesaria la toracotomía videoasistida o convencional con lobectomía e incluso neumonectomía total, como en un caso del autor.

Lesiones por explosión u onda expansiva

Las lesiones por explosión son consecuencia de la transmisión de la onda de presión de una explosión que llega con gran fuerza y alta velocidad a través de un fluido gaseoso o líquido. Ello produce lesión de los tejidos, particularmente en los órganos que presentan una interfase líquido-gaseosa, como el pulmón y el intestino.

A nivel del parénquima pulmonar, la consecuencia es la aparición de lesiones desgarradas o lacerantes, combinadas con fenómenos de contusión y hematomas que se producen difusamente en todo el pulmón. Secundariamente se agrega edema intersticial que puede conducir a un síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. La radiología muestra la existencia de hemotórax o hemoneumotórax, enfisema mediastínico y zonas pulmonares de infiltración junto con imágenes propias de edema pulmo-

nar, intersticial y alveolar.

Roturas traqueobronquiales

Las roturas traqueales y bronquiales postraumáticas constituyen una lesión orgánica grave, que pone en peligro la vida del paciente y que exigen frecuentemente una corrección quirúrgica de urgencia. La disrupción traumática traqueobronquial ocurre en sólo el 1 al 3% de los traumatismos severos, y más del 80% de las víctimas mueren antes de alcanzar el hospital. En conjunto, las rupturas intratorácicas alcanzan al 1 al 2% de las admisiones por trauma torácico. Kiser y col., en su revisión de la bibliografía que incluyó 259 pacientes, encontraron que la lesión del bronquio derecho fue la de mayor ocurrencia (47%), seguida por la del bronquio izquierdo (32%), la de la tráquea (19%) y la de ambos bronquios (2%). Las lesiones ocurrieron a 1 cm de la carina en el 58% y a dos cm de la carina en el 76%. El tiempo de diagnóstico fue más corto en las lesiones derechas (1 día) que en las izquierdas (30 días), así como también la indicación quirúrgica.

Los tipos de traumatismos capaces de producir una rotura traqueobronquial son habitualmente una compresión grave del tórax que compromete un área difusa de la pared torácica, un brusco aumento en la presión endobronquial debido a la compresión de la pared torácica contra una glotis cerrada, o una lesión por desaceleración rápida. Es frecuente la coexistencia con fracturas de las tres primeras costillas. En el 40 al 100% de los pacientes con ruptura traqueobronquial se encuentran otras lesiones graves. Aunque la mayoría de las mismas son ortopédicas, alrededor de la mitad de los pacientes presentan fracturas faciales concomitantes, contusión pulmonar o lesiones abdominales. En el 10 al 20% se han descrito traumatismos craneanos, y en el 10% lesiones espinales o ruptura esofágica.

Las lesiones cerradas de la tráquea pueden pasar desapercibidas durante el período inicial postlesional, siendo sospechadas cuando se reconoce el enfisema en la radiografía de tórax. Las manifestaciones clínicas incluyen tos, estridor, disnea, hemoptisis y cambios de la voz. El enfisema subcutáneo de la región cervical es característico. La radiografía de tórax puede revelar la presencia de aire en los tejidos blandos del cuello y o del mediastino. Cuando se sospecha una lesión traqueal, es esencial la confirmación diagnóstica rápida. La broncoscopia es el examen de elección. Una vez hecho el diagnóstico, el control de la vía aérea es crítico antes de realizar la reparación quirúrgica.

Al igual que las rupturas traqueales, las rupturas bronquiales con frecuencia pueden pasar desapercibidas. La expresión clínica de las roturas bronquiales no es característica: se han descrito disnea, neumotórax y enfisema mediastinal y subcutáneo. Estas lesiones afectan más frecuentemente al árbol bronquial derecho. El hallazgo radiográfico más común de la lesión del árbol traqueobronquial es el neumotórax, por lo común asociado con neumomediastino y enfisema subcutáneo, que puede llegar a ser masivo. En presencia de una sección completa del bronquio fuente, el pulmón cae en el fondo del hemitórax, ya que los vasos sanguíneos no son suficientes para mantenerlo en posición. Aunque la atelectasia es frecuente, no aparece hasta varios días después de la lesión. La incapacidad de reexpansión del pulmón a pesar de un buen drenaje del neumotórax es sugestivo de rotura bronquial. Las pérdidas persistentes de aire (aerorragia)

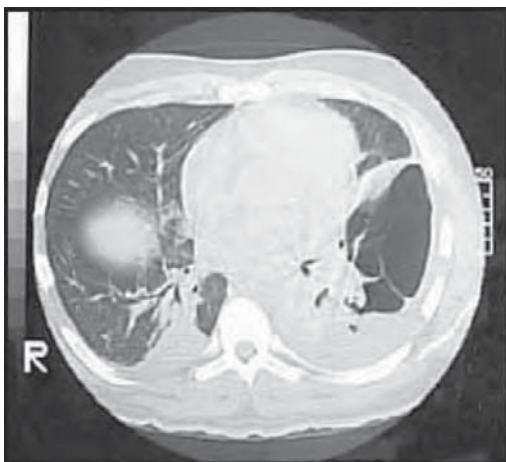


Fig. 64/16. TAC de tórax. Quiste pulmonar izquierdo secundario a traumatismo grave de tórax que requirió neumonectomía.

pueden deberse a fístulas entre el bronquio lobal o segmentario y la pleura (broncepleurales) o entre la pleura y el parénquima pulmonar (pleuroparenquimatosas).

El diagnóstico y el tratamiento de estas lesiones requieren una adecuada investigación broncofibroscópica, que sigue siendo la modalidad diagnóstica de elección para confirmar la ruptura tranqueobrónquica. Tanto es así que los autores franceses definen las roturas traqueales y bronquiales como la lesión del árbol respiratorio en la zona explorable por la broncoscopia. En lo anatómico, este sector corresponde aproximadamente a la zona del árbol traqueobronquial extendido hasta el origen de los bronquios segmentarios. Superados éstos, las roturas traqueobronquiales deben ser consideradas y tratadas como lesiones parenquimatosas.

El tratamiento de emergencia consiste en la inserción de un tubo endotraqueal distal a la lesión para facilitar la ventilación y prevenir la aspiración de sangre. A continuación se realizará el diagnóstico de la lesión utilizando un broncofibroscopio inserto a través del tubo endotraqueal. En presencia de un hemotórax o neumotórax se deberá colocar un tubo de drenaje. Si la intubación traqueal no es posible o si la anatomía está groseramente distorsionada, se deberá recurrir a una traqueostomía quirúrgica.

Courand recomienda la siguiente técnica terapéutica en estos casos:

- Restauración de la tráquea o bronquios accesibles en visión directa por broncoscopia. En estos casos se debe realizar la sutura bronquial primaria, siendo importante debridar todos los anillos cartilaginosos lesionados.
- Excéresis de los bronquios lobulares.
- Expectativa o excéresis de los bronquios segmentarios, de acuerdo con el control mayor o menor de la insuficiencia respiratoria y según la influencia recíproca sobre el traumatismo total.

El diagnóstico temprano es esencial, puesto que el retardo del tratamiento condiciona estenosis en el lugar de la lesión. La estenosis se manifiesta dos o tres semanas después del traumatismo por una atelectasia masiva súbita. En este momento el pulmón está definitivamente dañado y la reparación bronquial no produce ningún beneficio.

Es importante destacar que la mortalidad descendió significativamente a partir de 1970, de 36% antes de 1950, a 9%. Obviamente, la mortalidad es más alta cuanto más precozmente se diagnostica la lesión, debido a la gravedad de la misma y a las lesiones asociadas, como sepsis, shock hemorrágico y paro cardíaco.

Embolismo gaseoso arterial

El embolismo aéreo hace referencia a la entrada de aire a la circulación. El embolismo arterial sistémico se produce habitualmente por una comunicación anormal entre un espacio con aire (alvéolos o bronquios) y una vena pulmonar. La embolización aérea arterial es facilitada por la baja presión en las venas pulmonares y la alta presión en la vía aérea. La intubación endotraqueal y la ventilación a presión positiva pueden forzar aire en las venas pulmonares. Aun pequeñas cantidades de aire arterial pueden tener efectos devastadores. La embolia gaseosa coronaria puede producir una disfunción cardíaca inmediata o la muerte. El embolismo aéreo cerebral produce una serie de manifestaciones neurológicas incluyendo convulsiones y signos focales. Aunque los efectos cardíaco y cerebral son los más obvios, también pueden estar compro-

metidos otros sistemas.

La incidencia estimada del embolismo gaseoso es del 4% en los pacientes con trauma grave de tórax. De estos, dos tercios corresponden a los traumatismos penetrantes y un tercio a los traumas cerrados, en el último caso por laceración parenquimatosa pulmonar por fracturas costales.

El diagnóstico es muy difícil y debe ser sospechado en todo paciente con trauma de tórax severo. En los pacientes traumatizados, la combinación de hemoptisis, disfunción cardíaca y del sistema nervioso central inmediatamente después del inicio de la asistencia respiratoria mecánica, y aire en los vasos retinianos, es suficiente para sospechar el diagnóstico de embolismo gaseoso.

El tratamiento del embolismo aéreo sistémico incluye la colocación del paciente en posición de Trendelenburg, la remoción del aire residual de la circulación sistémica y la reparación definitiva de la lesión productora. Cuando el paciente requiera asistencia respiratoria mecánica, el pulmón lesionado deberá ser aislado mediante un tubo endotraqueal de doble lumen. Los volúmenes y las presiones pulmonares deberán ser mantenidos tan bajos como sea posible para obtener una adecuada oxigenación y un nivel tolerable de hipercapnia. Una alternativa a esta técnica es el empleo de ventilación de alta frecuencia.

TRAUMATISMOS CARDIOVASCULARES

Es útil clasificar los traumatismos cardiovasculares según sus características anatómicas y funcionales (Tabla 64/6). Se debe tener como concepto general que los pacientes con heridas cardíacas se presentan con shock hemorrágico o con taponamiento cardíaco.

Taponamiento cardíaco

El hemopericardio a tensión puede ser causado no sólo por un traumatismo cerrado de tórax sino también por una lesión penetrante, ya que un pequeño desgarramiento del pericardio puede cerrarse rápidamente y no permitir una efectiva descompresión.

El taponamiento cardíaco agudo en el trauma se produce como consecuencia de la anatomía fibrosa del pericardio que hace que el mismo sea poco elástico y no complaciente en comparación con otros tejidos. El pericardio es capaz de acomodar gradualmente una cantidad de sangre si el sangrado no es tan rápido como para producir un aumento brusco de la presión intracavitaria, de modo de exceder la capacidad de llenado ventricular. Un sangrado lento y gradual es mejor tolerado, en la medida en que puede ser compensado por la capacitancia del pericardio.

Tabla 64/6. Clasificación de los traumatismos cardiovasculares

Taponamiento cardíaco
Hemopericardio
Efusión serosa
Lesión cardíaca en traumatismo cerrado
Con ruptura septal
Con ruptura de la pared libre
Con trombosis de la arteria coronaria
Con insuficiencia cardíaca
Con anomalías ECG o enzimáticas
Con arritmias complejas
Lesión aórtica
Intrapericárdica o extrapericárdica

Esto explica por qué algunos pacientes están hemodinámicamente inestables con un taponamiento pericárdico producido por pequeños volúmenes, y otros están totalmente estables con grandes volúmenes de sangre y coágulos en la cavidad. Cuando la presión intrapericárdica excede la presión diastólica ventricular derecha, se produce el taponamiento agudo que conduce rápidamente a la muerte excepto que la cavidad sea descomprimida.

El taponamiento cardiaco debe sospecharse en presencia de ruidos cardíacos alejados, hipotensión, distensión de las venas del cuello, y aumento paradójico del pulso venoso yugular durante la inspiración (signo de Kussmaul). La identificación suele ser difícil en presencia de shock, ya que puede no existir el clásico aumento de la presión venosa central por la presencia concomitante de hipovolemia.

El agrandamiento o la distorsión de la silueta cardíaca en la radiografía de tórax no es un signo precoz, por cuanto el pericardio no es elástico y pequeñas cantidades de sangre o coágulos pueden causar gran deterioro hemodinámico sin cambios morfológicos.

En algunas ocasiones se detecta una disminución de la intensidad de los ruidos cardíacos o una disminución del voltaje eléctrico en el electrocardiograma. Sin embargo, ninguno de estos signos es constante, de modo que debe existir un alto índice de sospecha, en especial en pacientes con shock no acompañado por evidencias claras de pérdida de sangre.

Hasta recientemente, el método de elección para el reconocimiento de las lesiones penetrantes cardíacas era la realización de una ventana pericárdica subxifoidea. Se trata de un examen invasivo que requiere que el paciente sea llevado al ámbito quirúrgico, adicionando tiempo y costo. Aunque es extremadamente exacto, no es práctico como examen de rutina en todo paciente con lesión cardíaca penetrante.

El ecocardiograma constituye un método rápido y no invasivo para examinar el corazón, el pericardio y los espacios pleurales, y puede ser realizado en la sala de emergencia luego de completar el examen inicial. El ecocardiograma es un método diagnóstico de alta eficacia para detectar la presencia de sangre en la cavidad pericárdica, al punto que el Committee on Trauma of the American Collage of Surgeons revisó su último curso de ATLS para

integrar el ecocardiograma a la cabecera de la cama en el diagnóstico del derrame pericárdico. Se considera además que el ecocardiograma debe ser la modalidad inicial de evaluación de los pacientes con heridas penetrantes en el precordio.

Cuando se realiza un ecocardiograma para reconocer la presencia de fluido en el pericardio, se deben obtener imágenes en cuatro vistas: subcostal, paraesternal (probablemente la mejor), eje largo y eje corto. Cuando se sospecha la presencia de fluido en una vista, debe confirmarse en una vista adicional. Es importante tener en cuenta que el hemopericardio puede no ser completamente anecoico, a diferencia de lo que se observa en la mayoría de los derrames médicos. La presencia de coágulos dentro del pericardio puede causar que en la efusión se encuentren ecos internos y una apariencia más hipoecoica (Fig. 64/17 y 64/18). Los hallazgos ecocardiográficos de taponamiento agudo, tales como el colapso diastólico del ventrículo derecho y de la aurícula derecha, pueden preceder al colapso clínico y pueden ser detectados por el ecocardiograma.

La pericardiocentesis diagnóstica puede presentar resultados falsos negativos debido a la tendencia de la sangre a coagularse dentro del pericardio, no lográndose su extracción con una aguja común. El ecocardiograma puede ser utilizado para realizar una pericardiocentesis guiada de una manera segura y expeditiva.

El tratamiento del taponamiento cardiaco se realiza mediante una pericardiocentesis, dejando un tubo plástico pequeño en el espacio pericárdico. Si el drenaje inicial supera los 200 ml o hay evidencias de taponamiento recurrente, está indicada una exploración quirúrgica inmediata. También se debe recurrir a la exploración quirúrgica cuando el derrame o el taponamiento son secundarios a una herida penetrante del tórax.

Lesión cardíaca en traumatismo cerrado

La incidencia de lesión cardíaca en el traumatismo cerrado de tórax es de aproximadamente 5% en víctimas de politraumatismos y alcanza a un 15 a 30% en aquellos con traumatismo torácico evidente. Con frecuencia, la lesión cardíaca cerrada se acompaña de traumatismo de cráneo, de abdomen o de aorta torácica y puede variar entre una mínima lesión miocárdica a una ruptura de la pared libre.

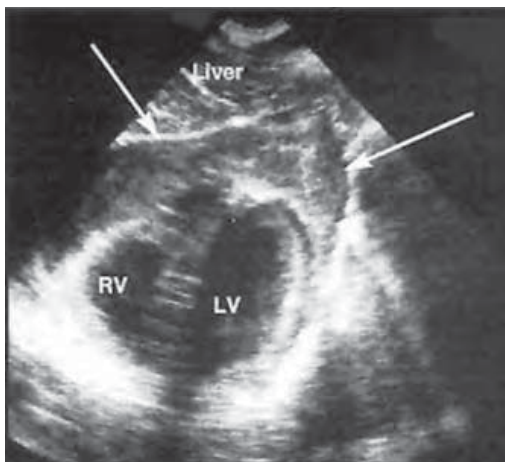


Fig. 64/17.- Imagen en visión subcostal del corazón en paciente con trauma cerrado de tórax. Hemopericardio con coágulos hipoecoicos.

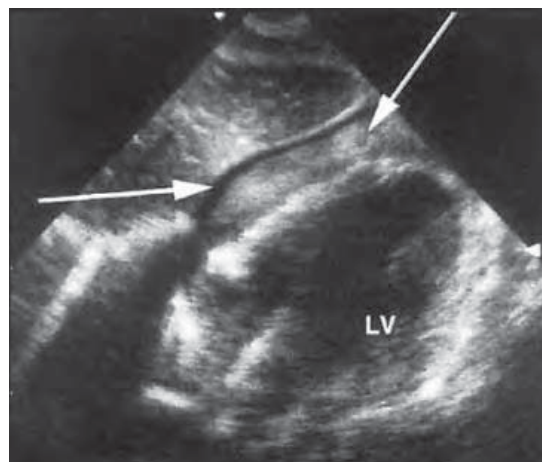


Fig. 64/18.- Imagen en visión subcostal del corazón en paciente con trauma cerrado de tórax. Hemopericardio con coágulos.

El tipo y la severidad de las lesiones cardíacas dependen de la magnitud de la fuerza aplicada al tórax, de la tasa de aplicación de la fuerza, del área sobre la que se aplica, de la complacencia de la pared torácica y del momento de aplicación de la fuerza en relación con el ciclo cardíaco. Aunque la intensidad del impacto puede ser de magnitud suficiente como para causar la ruptura del corazón, la mayoría de las lesiones no producen secuelas clínicas serias.

En 1992 se estableció una clasificación de las lesiones cardíacas asociadas con el trauma cerrado, incluyendo las siguientes categorías: a) lesión cardíaca en el trauma cerrado (LCC) con ruptura septal, b) LCC con ruptura de la pared libre, c) LCC con trombosis de la arteria coronaria, d) LCC con insuficiencia cardíaca, e) LCC con anomalías ECG o enzimáticas, y f) LCC con arritmias complejas (concusión cardíaca).

El diagnóstico de lesión miocárdica en el trauma cerrado es dificultoso, debido a que muchos pacientes que sufren accidentes automovilísticos tienen lesiones asociadas severas que pueden requerir un tratamiento inmediato. En la evaluación inicial, pueden pasar inadvertidas las lesiones cardiovasculares.

La contusión cardíaca puede ser definida como cualquier lesión cardíaca asociada con trauma cerrado acompañada por anomalías anatomopatológicas o bioquímicas, con la excepción del infarto de miocardio y las rupturas cardíacas. La contusión cardíaca puede ser diagnosticada por el electrocardiograma, el dosaje de enzimas miocárdicas y el ecocardiograma, pero no existe consenso sobre el mejor indicador de daño cardíaco, y cual de estos exámenes puede predecir con más exactitud la evolución en términos de pérdida de masa miocárdica.

Recientemente se ha revalorizado la utilidad del electrocardiograma en el diagnóstico de la lesión cardíaca en el traumatismo cerrado. Se ha establecido que solamente la presencia de un ECG anormal y el valor de la CPK-MB se correlacionan con complicaciones que requieren tratamiento. En tal sentido, las alteraciones ECG habitualmente son arritmias (taquicardia sinusal, arritmias supraventriculares, extrasístoles ventriculares) y trastornos de conducción (bloqueos de rama y menos frecuentemente bloqueo AV). Se debe tener presente, sin embargo, que las anomalías electrocardiográficas pueden ser causadas por alteraciones electrolíticas, hipovolemia, hipoxia o aumento de los niveles de catecolaminas, más que por el daño miocárdico directo.

Las isoenzimas cardíacas se liberan en la circulación cuando se produce daño de las células miocárdicas, produciendo un aumento en sus niveles plasmáticos. Sin embargo, este aumento puede no ser específico, ya que puede ser producido por el daño muscular que generalmente se presenta en los pacientes traumatizados. La determinación de isoenzimas cardíacas más específicas, tales como la troponina I, es el elemento diagnóstico más relevante para la contusión cardíaca. Títulos anormales de troponina I, sugestivos de contusión miocárdica, se pueden hallar en más de la mitad de todos los pacientes con trauma cerrado de tórax.

En los últimos años se está evaluando la utilidad del ecocardiograma en el traumatismo cerrado de tórax. Los hallazgos ecocardiográficos en pacientes con contusión miocárdica incluyen pequeñas efusiones pericárdicas, anomalías de la motilidad parietal, especialmente en

la pared anterior del ventrículo derecho, cambios en el grosor parietal, y dilatación ventricular.

Koralis y col. han establecido las siguientes recomendaciones para el empleo del ecocardiograma en los pacientes con traumatismo de tórax:

- El ecocardiograma sistemático no es de valor en el traumatismo cerrado de tórax ya que la mayoría de los pacientes con contusión miocárdica persisten asintomáticos.
- El ecocardiograma transtorácico está indicado en los pacientes que desarrollan síntomas o tienen un resultado anormal en el examen físico que sugiere una alteración cardíaca. En este contexto el ecocardiograma es útil para evaluar la extensión de la injuria miocárdica y para reconocer anomalías cardíacas asociadas.
- El ecocardiograma transesofágico es de valor para reconocer las lesiones de la aorta torácica.
- No se ha comprobado que el ecocardiograma se correlacione con la incidencia de complicaciones o con la evolución final. La dificultad del ecocardiograma reside en que identifica defectos estructurales y anomalías en la motilidad parietal, pero no detecta la inestabilidad eléctrica que es la característica principal del traumatismo cardíaco.
- El ecocardiograma es el método de diagnóstico de elección cuando se sospecha un hemopericardio o un taponamiento cardíaco, y en pacientes con herida penetrante en el precordio.
- El ecocardiograma transesofágico es el método de elección para reconocer las lesiones valvulares traumáticas asociadas con la injuria miocárdica, que se pueden presentar como una regurgitación aguda. La válvula aórtica es la más frecuentemente lesionada. La disfunción valvular habitualmente es debida a una laceración valvular o a una ruptura de los músculos papilares o de las cuerdas tendinosas.

En la Tabla 64/7 se indican las guías de manejo del traumatismo cardíaco propuestas por la Eastern Association for the Surgery of Trauma.

Un problema particular que plantean estos pacientes es la necesidad de ser sometidos a anestesia general para tratar otros problemas asociados con el traumatismo. Si bien algunos autores han descrito una elevada incidencia de arritmias en estas circunstancias, que llega hasta el 40%, otros admiten que los pacientes pueden tolerar la anestesia general sin grandes complicaciones.

El pronóstico de estos pacientes es habitualmente favorable. Sin embargo, hay dos manifestaciones que aparecen con relativa frecuencia y que indican un mal pronóstico: a) los trastornos del ritmo cardíaco que suelen presentarse dentro de los cinco primeros días del traumatismo, y b) la insuficiencia cardíaca, que es menos frecuente que lo anterior pero que puede evolucionar rápidamente al shock cardiogénico. Otras complicaciones descritas son el derrame pericárdico, la ruptura cardíaca, entre los nueve días y las siete semanas del traumatismo, y los aneurismas parietales.

El tratamiento de la contusión miocárdica es inespecífico. En presencia de deterioro hemodinámico, bajo forma de shock o insuficiencia cardíaca, será necesario realizar un monitoreo de presiones con un catéter de arteria pulmonar para establecer las medidas terapéuticas adecuadas.

En los ancianos es necesario tener presente la posibilidad de desarrollo de un infarto agudo de miocardio como consecuencia del traumatismo. El episodio traumático, la hipotensión, el dolor y la circulación hiperdinámica

Tabla 64/7. Guías de manejo práctico del traumatismo torácico con sospecha de lesión cardiaca

Nivel I

En la admisión se debe realizar un electrocardiograma a todos los pacientes con sospecha de traumatismo cardiaco.

Nivel II

1. Si en la admisión el ECG es anormal (arritmias, cambios en el ST, isquemia, bloqueos, ST no explicable), el paciente debe ser admitido para monitoreo ECG continuo durante 24 a 48 horas. A la inversa, si el ECG de admisión es normal, el riesgo de tener una lesión cardiaca clínicamente significativa es despreciable, y la evaluación diagnóstica se debe terminar.
2. Si el paciente está hemodinámicamente inestable, se debe realizar un ecocardiograma. Si no se puede realizar un eco transtorácico óptimo, se debe realizar un eco transesofágico.
3. Los estudios de medicina nuclear no son útiles en esta situación.

Nivel III

1. La presencia de una fractura esternal no es predictiva de la presencia de lesión cardiaca y, por tanto, no es indicativa por sí sola de monitoreo.
2. Los pacientes ancianos con enfermedad cardiaca conocida, pacientes inestables, y aquellos con un ECG anormal en la admisión, pueden ser operados con seguridad si son adecuadamente monitorizados. En tales casos se debe considerar la posibilidad de la colocación de un catéter de arteria pulmonar.
3. Ni la CPK con isoenzimas ni la determinación de troponina T son útiles para predecir que paciente tendrá complicaciones relacionadas con el trauma cardiaco.

durante la fase de recuperación pueden afectar una circulación coronaria crítica. La oclusión o laceración de las arterias coronarias en los traumatismos cerrados o en las laceraciones del corazón también pueden producir un infarto agudo en individuos jóvenes. En la literatura, sólo existen casos aislados descritos, y la mayoría de ellos afectan al territorio de la arteria descendente anterior, con trombosis o disección en su origen, a la altura del nacimiento de la primera septal. En la experiencia del autor, una paciente de 28 años de edad presentó esta manifestación, con severo deterioro de la función ventricular evidenciado por ecocardiograma. La arteriografía coronaria demostró la presencia de una lesión oclusiva total en el origen de la arteria descendente anterior. Otro paciente, de 24 años de edad, presentó un cuadro similar y la coronariografía demostró una disección de la arteria descendente anterior con persistencia de flujo distal.

Una serie de estudios han comprobado que fuerzas aplicadas sobre la pared torácica durante un accidente vehicular o durante la práctica deportiva (fútbol, rugby, jockey, box) pueden resultar en una muerte súbita. La concusión cardiaca ha sido definida como la muerte súbita producida por un trauma cerrado del tórax aparentemente trivial, sin evidencia demostrable de lesión intratorácica y sin evidencia histopatológica de lesión; capaz de inducir una arritmia súbita letal que resulta en la muerte. El hallazgo principal de la muerte por concusión cardiaca es que no existen evidencias de cambios patológicos ni macro ni microscópicos en el corazón.

Hacia fines de 1970 se establecieron las diferencias entre la concusión cardiaca y la contusión cardiaca. La concusión cardiaca se define por la presencia de un descenso de la presión arterial, un trastorno del ritmo inmediato y transitorio, el ECG habitualmente muestra un segmento ST-T normal, se produce una pérdida de conciencia, la caja torácica está intacta, y el impacto se ha producido en forma directa sobre la zona precordial anterior. En la mayoría de estos eventos, el impacto es de corta duración, siendo transmitida la mayor parte de la energía en el tórax, sin que se produzca un desplazamiento posterior de la pared torácica. Este impacto se considera que teóricamente puede ser letal si por chance se produce en un periodo especialmente vulnerable del ciclo cardiaco (el pico de la onda T), produciendo una disrupción de la estabilidad eléctrica del corazón. En contraste, la contusión cardiaca se caracteriza por la presencia de presión arterial

normal, trastornos del ritmo cardiaco retardados o ausentes, alteraciones del segmento ST-T, sin producción de pérdida de conciencia; la caja torácica puede ser dañada, y la injuria es un trauma cerrado violento sobre cualquier porción del tórax.

Heridas penetrantes del corazón

Las heridas penetrantes del corazón, ya sea por arma blanca o arma de fuego, constituyen una de las más dramáticas e inmediatamente fatales de todas las injurias. En la literatura, sin embargo, se ha informado una sobrevida variable, entre el 19 y el 65%. En la serie de Tyburski y col., que evalúa 302 pacientes con heridas penetrantes del corazón sometidos a toracotomía de emergencia, 148 pacientes presentaron heridas por armas de fuego, con una sobrevida del 23%, mientras que los 154 pacientes que presentaron heridas por armas blancas tuvieron una sobrevida del 58%. Los autores comprobaron que los factores más importantes en la determinación de la evolución en este grupo particular de pacientes son: el estado fisiológico al ingreso, el tipo de lesión (por arma de fuego o arma blanca), la presencia de taponamiento cardiaco, el tipo y número de cámaras cardiacas involucradas, el score de severidad de injuria, y el lugar de realización de la toracotomía (departamento de emergencia o sala de cirugía).

LESIONES DE LA AORTA TORÁCICA

Las lesiones de la aorta torácica pueden ser el resultado no solamente de heridas penetrantes sino también de lesiones cerradas con fenómenos de desaceleración en las colisiones automovilísticas, así como en los accidentes de moto o bicicleta y las caídas de altura. Se ha informado una incidencia de 6,8 casos por 104 ocupantes de vehículos. Las lesiones agudas de la aorta torácica secundarias al trauma cerrado de tórax se consideran en la actualidad la segunda causa más común de muerte en pacientes con traumatismo severo, luego de las lesiones intracraneales.

Los traumatismos con desaceleración intensa pueden producir una sección de la aorta torácica, en la mayoría de los casos en la región del istmo aórtico. Esta es la zona de transición entre el arco aórtico relativamente móvil y la aorta descendente fija, definida radiológicamente por el origen de la arteria subclavia izquierda. El mecanismo aceptado comúnmente para explicar la ruptura traumática

ca de la aorta por la rápida desaceleración involucra la combinación de fuerzas de tracción, torsión, hidrostáticas y de estiramiento. Recientemente se ha sostenido que la compresión aguda de la aorta entre el esternón y la columna vertebral sería el principal mecanismo de la ruptura aórtica (“*osseous pinch*”). Siegel, por su parte, propuso un mecanismo biomecánico basado en la teoría de los brazos de palanca que podría ser útil para el diseño de sistemas de protección en los vehículos.

Se admite que la ruptura de la aorta se produce en el 16 al 40% de los pacientes que presentan un traumatismo de tórax cerrado fatal. Se ha reconocido que existen tres categorías de pacientes: aquellos que mueren en la escena del accidente (70 a 80% del total); aquellos que se presentan inestables o que se inestabilizan rápidamente (2 al 5% del total, con una mortalidad del 90 al 98%); y aquellos que están hemodinámicamente estables y que se diagnostican cuatro a 24 horas después de la injuria (15 al 25% del total, con una incidencia de mortalidad del 25%, principalmente debida a las lesiones asociadas). Excepcionalmente se ha descrito la producción de una disección aórtica luego de un traumatismo torácico o abdominal.

Como ya se citó, el 90% de las lesiones en pacientes portadores de ruptura aórtica estudiados y tratados se localizan en el istmo, ya que los pacientes con otras localizaciones raramente ingresan vivos al hospital. La lesión es, generalmente, una laceración transversa de toda la circunferencia aórtica o de parte de ella. En el 60% de los casos, la adventicia permanece intacta, lo que determina la formación de un pseudoaneurisma rodeado por el hematoma periaórtico que retarda la ruptura completa. Este hematoma periaórtico, que produce un efecto de taponamiento sobre el desgarro aórtico, genera un signo más específico de ruptura aórtica que el hematoma mediastinal aislado causado por la ruptura de los pequeños vasos mediastinales. También es el que desplaza la tráquea a la derecha y al bronquio izquierdo hacia abajo. Los pacientes potencialmente salvables y que sobreviven al impacto inicial, son aquellos que sufren una laceración incompleta cerca del istmo aórtico que mantienen la continuidad por medio de la capa adventicia intacta o por un hematoma contenido en el mediastino que evita la muerte inmediata. La lesión a este nivel puede progresar, ya sea a una transección aórtica o a un pseudoaneurisma.

El diagnóstico clínico de ruptura de la aorta es muy difícil. Los elementos clínicos sugestivos incluyen dolor torácico o interescapular, contusión de la pared torácica anterior, hipotensión no explicable, hipertensión en las extremidades superiores o ausencia de pulso en alguna extremidad (pseudocoartación), fractura esternal palpable, hematoma torácico en expansión, o tórax flotante izquierdo.

Los elementos más importantes para el diagnóstico de ruptura traumática de la aorta son la patogénesis del trauma y los hallazgos de la radiografía de tórax. Es útil analizar la violencia y los mecanismos del trauma torácico. La información sugerente de un trauma de tórax de alta energía incluye: desaceleración violenta horizontal o vertical; accidente automovilístico con muertes asociadas; eyección de la víctima del vehículo; víctima atropellada, ya sea peatón o conductor de moto o bicicleta. Recientemente se han reconocido algunos mecanismos de injuria que previamente no se habían asociado con un alto riesgo de ruptura aórtica, tales como el impacto lateral, el

trauma en transeúntes, y en ancianos con traumatismos menos severos.

La radiografía de tórax convencional en posición supina es en la mayoría de los casos el primero y único indicador de una lesión mayor de la aorta torácica, siendo una radiografía de tórax anormal la causa más frecuente para proceder con un método de diagnóstico más invasivo y específico (Fig. 64/19). Los signos siguientes son indicativos de hemorragia mediastinal y de posible ruptura aórtica:

- a. Un diámetro mediastinal por encima del nivel de la carina de 8 cm o más (>0,4 del diámetro torácico)
- b. Borramiento del contorno aórtico y opacificación de la ventana aortopulmonar
- c. Una opacidad en el ápex pleural izquierdo y un posible derrame pleural izquierdo
- d. Desviación de la tráquea o de la sonda nasogástrica a la derecha
- e. Depresión del bronquio fuente izquierdo en más de 140°
- f. Desplazamiento de la línea paraespinal
- g. Desplazamiento de la vena cava superior

Los hallazgos radiográficos de la ruptura aórtica son con frecuencia inespecíficos. Las causas de esta baja especificidad son dos: primero, los hematomas mediastinales frecuentemente se originan en laceraciones de los vasos locales distintos de la aorta torácica, o de las vértebras o fracturas esternales. Segundo, la radiografía de tórax en el lecho habitualmente es realizada en posición supina, limitando por factores técnicos la calidad diagnóstica.

Cualquiera de los signos precedentes puede estar presente en ausencia de una ruptura aórtica significativa. A la inversa, es aceptable un porcentaje elevado (30 a 70%) de aortografías negativas en busca de este diagnóstico. Una radiografía de tórax de frente completamente normal es de mayor significación diagnóstica que las radiografías anormales, ya que la misma presenta un valor predictivo negativo del 98% para la ruptura traumática de la aorta. Se debe tener en cuenta, sin embargo, que hasta el 41% de los pacientes con ruptura aórtica pueden tener un mediastino “normal”.

De todos los signos informados, el que tiene menos variabilidad, la mayor significación estadística y el más utilizado es el ensanchamiento mediastinal observado en la radiografía de tórax tomada en posición erguida en un paciente con traumatismo causado por desaceleración horizontal o vertical. Sin embargo, si bien la sensibilidad es del 100%, el valor predictivo es bastante bajo, oscilando entre 5 y 20%. Es importante destacar que se ha informado que el 7% de los pacientes con ruptura aórtica comprobada tuvieron una radiografía de tórax normal al ingreso, y que el 14% de los pacientes que presentaron un angiograma normal tenían una radiografía de tórax considerada como sospechosa de ruptura.

Aun en las mejores circunstancias, los hallazgos en la radiografía de tórax sólo pueden sugerir el diagnóstico de ruptura aórtica, debiendo realizarse otro estudio para confirmar su presencia. Tradicionalmente, el paso siguiente en el algoritmo diagnóstico es la aortografía. La excelente sensibilidad y especificidad de la aortografía convencional se encuentra bien documentada (Fig. 64/20 y 64/21). Desgraciadamente, la aortografía debe ser realizada por un equipo entrenado, requiere tiempo, y es un procedimiento invasivo con cierta morbilidad. La aortografía digital intraarterial es una alternativa aceptable a

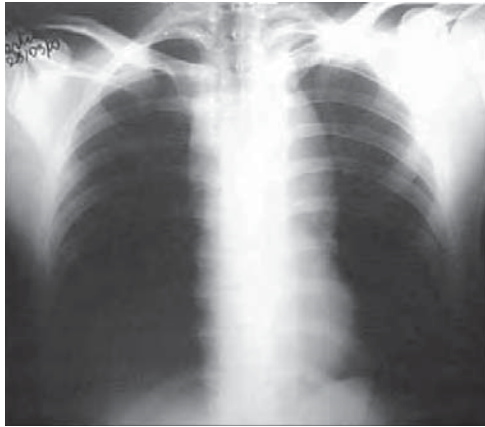
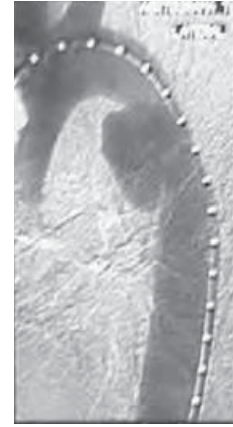


Fig. 64/19.- Radiografía de tórax. Ruptura de aorta. Ensanchamiento mediastinal.



Fig. 64/20.- Angiografía de aorta. Ruptura de la arteria a la altura del istmo aórtico.



la aortografía convencional, que puede reducir el tiempo de realización y la cantidad de material de contraste intravascular requerido.

Puesto que sólo el 10% de los aortogramas obtenidos para el diagnóstico de ruptura aórtica resultan positivos, se han propuesto otros métodos menos invasivos. La tomografía computada tiene una serie de ventajas para estudiar la aorta, pero en este caso particular también se deben tener presente los inconvenientes: a) habitualmente no se observa la laceración aórtica, b) si se detecta un hematoma mediastinal, habitualmente es necesario realizar a continuación un aortograma para confirmar o excluir el diagnóstico de ruptura aórtica, con el empleo adicional de más material de contraste, c) se han reportado tomografías falsas negativas, lo cual le quita validez como examen de búsqueda inicial.

La resonancia magnética es un excelente método para el diagnóstico de las lesiones no traumáticas de la aorta pero, en los pacientes traumatizados, presenta una serie de inconvenientes, tales como la necesidad de traslados y la dificultad del monitoreo de los pacientes dentro del equipo de estudio.

En los últimos años se ha dado creciente valor al ecocardiograma transesofágico (ETE). Debido a la proximidad del esófago a la aorta, el ETE provee imágenes excelentes del arco aórtico distal y de la aorta descendente, en especial de la zona del istmo donde se producen el 95% de las rupturas. El signo precoz típico de ruptura traumática subclínica de aorta es la presencia de estructuras móviles flotando dentro de la luz de la arteria. Otros hallazgos importantes incluyen la dilatación del istmo aórtico, la presencia de un hematoma intramural o de un hematoma mediastinal anteromedial. En la ruptura completa, el ETE puede mostrar signos de ruptura de la pared y un flujo en el Doppler fuera del lumen normal en el 50% de los pacientes. En las formas crónicas se pueden reconocer pseudoaneurismas o aneurismas saculares de la arteria. El ETE tiene una sensibilidad y especificidad del 57% al 63% y del 84% al 91%, respectivamente. Un hecho interesante es que el ETE es más sensible que la aortografía para reconocer pequeñas lesiones aórticas que no requieren reparación quirúrgica. Estas lesiones pueden ser obviadas por la aortografía debido a que no modifican la forma del vaso, pero requieren un adecuado seguimiento, en vista del hecho que pueden afectar el manejo del paciente debido a su evolución impredecible.

Moldavia y col. han utilizado el ETE como método

inicial para diagnosticar la ruptura traumática de la aorta en pacientes que están inestables como para ser sometidos a una aortografía o a una TAC de tórax y que requieren una cirugía de emergencia por otras lesiones que comprometen la vida. La ventaja principal del método es la posibilidad de ser realizado a la cabecera del paciente y la rapidez. Sin embargo, Vignon y otros autores han destacado la importancia de la curva de aprendizaje para la realización de exámenes adecuados y proveer una interpretación satisfactoria de las imágenes de ecografía, en particular en esta patología de escasa presentación.

La introducción de la TAC helicoidal, y más recientemente la técnica con múltiples detectores (*multirow detector CT*) en los centros de trauma y en algunos departamentos de emergencia ha provisto de una importante herramienta no invasiva para la evaluación rápida de pacientes con injurias internas, incluyendo las de la aorta torácica (Fig. 64/22). Los signos tomográficos directos de ruptura aórtica incluyen la presencia de imágenes intraluminales de falsos aneurismas, un *flap* aórtico o coágulos, hemorragia periaórtica, cambios abruptos en el tamaño aórtico, irregularidad de la pared aórtica, o pseudocoartación.

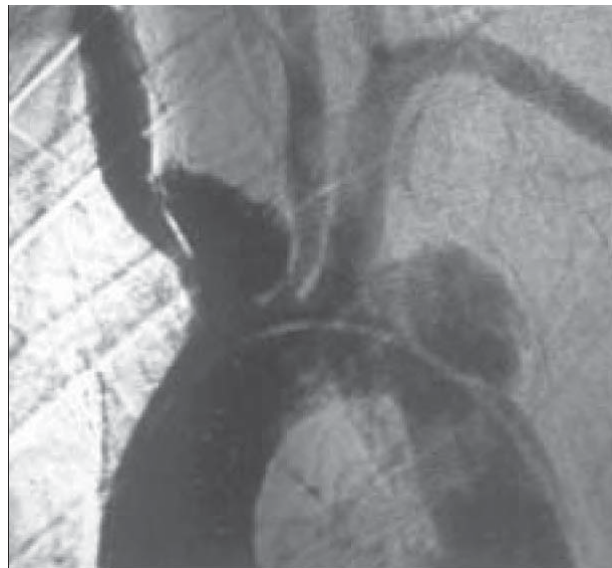


Fig. 64/21.- Arteriografía aórtica. Se observa un pseudoaneurisma entre la carótida y la subclavia y una ruptura en el istmo aórtico.

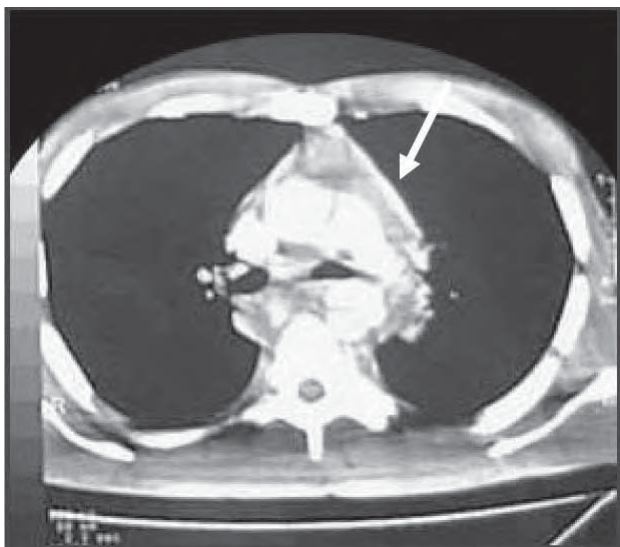


Fig. 64/22.- TAC de tórax. Hematoma periaórtico por ruptura traumática de la aorta.

En adición, los nuevos tomógrafos permiten la reconstrucción en dos y tres dimensiones de la aorta torácica, brindando imágenes similares a la de la aortografía convencional. Se admite que la angio-TAC helicoidal o de *multislice* tiene un 100% de sensibilidad, 99,7% de especificidad, 89% de valor predictivo positivo y 100% de valor predictivo negativo. Si el paciente no muere de otras injurias, la tomografía *multislice* es un método sencillo y reproducible para seguir las lesiones de la aorta torácica. Si se dispone de este método, se puede reducir en forma significativa el número de angiografías negativas en pacientes con ensanchamiento mediastinal o con hematoma mediastinal confirmado por TAC convencional. Según Melton y Mirvis, la TAC *multislice* se ha convertido en un método de diagnóstico definitivo ya que la reconstrucción 3D muestra con suficiente detalle la anatomía aórtica, y que la aortografía sólo debería usarse en aquellos lugares en que no se disponga de TAC de última generación.

En última instancia, cada centro debe decidir el grado de confiabilidad del método a utilizar, y en que medida el cirujano requerirá o no de una angiografía para abordar el tratamiento. Se debe tener presente que la angiografía continúa siendo el método de diagnóstico óptimo para evaluar las lesiones de los vasos que se originan en el arco aórtico.

Cuando se sospecha el diagnóstico de ruptura aórtica, el control inmediato de la presión arterial es crítico. El objetivo del tratamiento médico es reducir la intensidad del ascenso de la curva de eyección ventricular izquierda,

disminuyendo el estrés sobre la pared aórtica, que puede determinar que una ruptura parcial o un pseudoaneurisma confinado se rompan completamente. Los pacientes que no están hipotensos deben recibir β bloqueantes intravenosos (esmolol o labetalol) para mantener una presión arterial media por debajo de 70 mm Hg y una frecuencia de pulso por debajo de 90 latidos por minuto. Si la presión arterial no se puede controlar con los β bloqueantes, se deberá adicionar nitroprusiato en perfusión intravenosa continua. Este protocolo farmacológico es similar al utilizado para controlar la disección aguda de la aorta. Alterando la fuerza de eyección ventricular, las presiones que se ejercen sobre la pared aórtica se reducen. Esto disminuye el riesgo del fallo estructural de la pared aórtica restante, y con ello de la resultante ruptura y exsanguinación fatal en el tórax.

Hasta recientemente, y sin excepción, la conducta terapéutica recomendada era la reparación quirúrgica urgente. Esta indicación se adoptó luego del informe de autopsias de Parmley en 1958, que concluía que la mortalidad aumentaba significativamente con la reparación retardada. En la actualidad, con mejores técnicas diagnósticas y terapéuticas, se ha comprobado que lo postulado por Parmley no es aplicable a la población civil. Se ha reconocido que la ruptura aórtica es un espectro de enfermedad que varía entre la lesión intimal, que puede no tener consecuencias, hasta la disrupción transmural completa, que es invariablemente letal, encontrándose entre estos dos extremos todos los tipos de injurias. En la práctica clínica corriente, el 20 al 50% de los pacientes no son candidatos para una cirugía inmediata debido a las lesiones asociadas. La disponibilidad de sistemas de monitoreo avanzados en conjunto con agentes farmacológicos que pueden modificar la función cardíaca y titular la presión arterial ha modificado la historia natural observada por Parmley. Como resultado de ello, en pacientes seleccionados, el régimen de reparación urgente ha sido modificado, recomendándose una reparación deliberada retardada. Esta conducta requiere un diagnóstico precoz, seguido por un manejo médico agresivo en UTI, destinado a mantener una presión arterial media por debajo de 70 mm Hg. Sólo cuando se han estabilizado las funciones neurológica, cardíaca y respiratoria se realizará la reparación. Esto ha resultado en una mejor evolución de los pacientes, con disminución de la mortalidad y morbilidad. En la Tabla 64/8 se indican las contraindicaciones de la reparación quirúrgica de urgencia de las lesiones aórticas. La conclusión final es que la reparación de urgencia debe ser considerada el estándar de cuidado siempre que no existan contraindicaciones específicas.

Recientemente, Vignon y col., utilizando el ecocardi-

Tabla 64/8. Contraindicaciones para la reparación quirúrgica de urgencia de las lesiones aórticas.

Sistema nervioso central:

Score de coma de Glasgow de < 6 dentro de los 10 días de la injuria

TAC de cráneo demostrando hemorragia

Aparato respiratorio:

$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$

Imposibilidad de tolerar el colapso del pulmón izquierdo

Aparato cardiovascular:

Requerimiento de soporte inotrópico

Coagulación:

Tiempo de protrombina y/o aPTT > 1,5 de lo normal, a pesar del reemplazo de factores

Presencia de lesiones severas pelvianas u ortopédicas.

grama transesofágico, definieron tres tipos de lesiones traumáticas de la aorta, con el propósito de establecer el momento operatorio. El grado 1 corresponde a lesiones menores (trombo mural, hematoma intramural o flap intimal limitado, la aorta no está dilatada debido a la ausencia de un falso aneurisma, y sólo existe un hemomedias-tino mínimo); el grado 2 se caracteriza por la presencia de una ruptura subadventicial o modificación en la forma geométrica de la aorta; y el grado 3 presenta una transección aórtica con sangrado activo o una obstrucción aórtica con isquemia. Las lesiones grado 2 y 3 se asocian con un marcado aumento en el tamaño de la luz de la aorta. Las lesiones grado 1 tienen un buen pronóstico con tratamiento médico, no habiendo requerido en la serie del autor cirugía en ningún caso, pero las lesiones de grado 2 y 3 involucran las láminas íntima y media del vaso y pueden conducir a la ruptura adventicial, resultando en la muerte súbita en la escena del accidente o durante las primeras horas de la hospitalización. En las lesiones de grado 2, sin embargo, si se utiliza una adecuada terapéutica antihipertensiva, el riesgo de ruptura aórtica es limitado. En la Fig. 64/23 se indica el algoritmo propuesto por los autores para la selección de candidatos potenciales para la reparación quirúrgica retardada de los traumatismos de la aorta.

La reparación de la ruptura traumática de la aorta tiene una incidencia de déficit neurológico más elevada que la de otras cirugías sobre la aorta descendente. Una serie de técnicas quirúrgicas han sido propuestas para intentar prevenir esta seria complicación. La mortalidad y la incidencia de paraplejía reportada por los cirujanos que utilizan la técnica de clampeo y sutura oscilan entre 12 a 23% para la mortalidad y 1,5 a 13% para la paraplejía. Esta técnica es simple, y el requerimiento básico para obtener un buen resultado es una cirugía expeditiva con corto tiempo de clampeo. El empleo de un *shunt* pasivo entre la aurícula izquierda y la aorta distal a la lesión permite cierto grado de flujo a la aorta descendente y puede permitir una mejor protección espinal. Un grupo importante de cirujanos utiliza esta técnica. Si bien el soporte circulatorio mecánico reduce el riesgo de parálisis, no lo elimina totalmente.

Excepto en los pacientes con ruptura libre en la pleura, la recomendación actual es reparar la aorta utilizando circulación extracorpórea con una bomba Bio Medicus®

y un *shunt* parcialmente heparinizado colocado por vía percutánea desde la vena femoral en la aurícula derecha, y la aorta distal. Esta técnica permite descargar el ventrículo izquierdo y la circulación central, y mantener una adecuada perfusión del hígado, intestino, riñón y médula espinal, y evita los efectos desfavorables de la heparinización total.

Además de la parálisis, otras complicaciones descritas son las pulmonares, incluyendo neumonía, SDRA, empiema y hemorragia. La paresia de las cuerdas vocales también es relativamente común. Otras complicaciones incluyen insuficiencia renal aguda, que se produce más frecuentemente en pacientes inestables y en aquellos con síndrome compartimental abdominal.

La mortalidad global para los pacientes que son sometidos a una toracotomía de emergencia debido a una ruptura franca o shock alcanza hasta al 94%. El estudio prospectivo AAST halló una mortalidad global del 31%; casi los dos tercios de las muertes fueron atribuibles a una ruptura libre. En los pacientes estables y que se diagnostican de manera electiva, la mortalidad alcanza al 25%, debido en la mayoría de los casos a las lesiones asociadas.

En los últimos años una opción creciente para el tratamiento de la ruptura traumática de la aorta es el empleo de prótesis endovasculares. Esta técnica es particularmente conveniente en pacientes con lesiones pulmonares y cardíacas asociadas que impiden la reparación, pero que se encuentran en riesgo de ruptura con el tratamiento médico exclusivo. Se han desarrollado múltiples dispositivos para satisfacer los distintos tipos anatómicos de lesión. El tratamiento endovascular requiere algunas condiciones anatómicas particulares, tales como un adecuado acceso vascular periférico y la presencia de un cuello proximal de al menos 5 mm de pared aórtica sana desde la arteria subclavia, con ausencia de trombos murales, calcificaciones o hemorragia.

La reparación endovascular del trauma aórtico evita la toracotomía, la ventilación de un solo pulmón, el bypass cardiopulmonar, la posición lateral del paciente, la isquemia medular y el clampeo aórtico, con la consiguiente disminución de las complicaciones perioperatorias y la mortalidad. En una comparación directa, Ott y col. comprobaron que la cirugía a cielo abierto tuvo una mortalidad del 16%, mientras que no se presentó mortalidad en

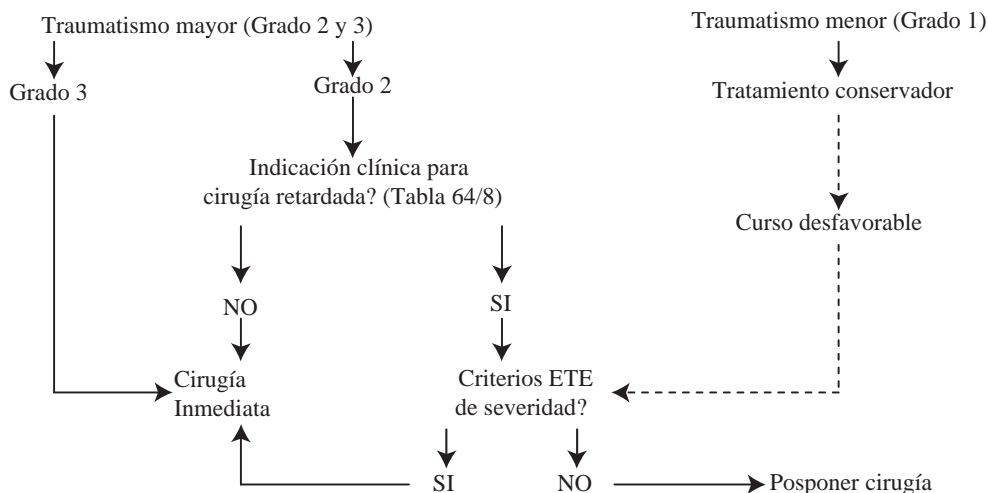


Fig. 64/23.- Algoritmo para la selección de candidatos potenciales para la cirugía demorada en traumatismos de aorta.

los pacientes sometidos a reparación endovascular.

TRAUMATISMOS DE ESÓFAGO

Los traumatismos externos producen del 8 al 15,8% de todos los casos de perforación esofágica. El esófago está rodeado de estructuras vitales, y los pacientes con injuria penetrante del órgano generalmente presentan lesiones que comprometen la vida. La injuria penetrante del esófago cervical, debido a su localización más expuesta, es más frecuente y de mejor pronóstico. En los traumatismos cerrados, la perforación de esófago es extraordinariamente infrecuente, siendo la localización habitual en el esófago cervical como consecuencia del impacto contra la columna vertebral durante la hiperextensión del cuello. Muy rara vez el esófago se rompe en un traumatismo cerrado de tórax o de abdomen, por aumento brusco de la presión intratorácica.

La perforación del esófago produce la entrada de aire, comida, secreciones esofágicas, contenido gástrico y bacterias en los espacios periesofágicos; con la subsecuente lesión química e infección bacteriana con flora mixta. El curso clínico depende de la localización de la perforación y del tiempo transcurrido hasta el diagnóstico.

Los pacientes con perforación iatrogénica de la región faringoesofágica habitualmente presentan dolor y rigidez en el cuello, aumento de las secreciones orales, odinofagia con garganta dolorosa, y distress respiratorio. Muchos pacientes también desarrollan edema localizado o difuso en el cuello, asociado con crepitación debido al enfisema de los tejidos blandos.

La ruptura del esófago torácico puede complicar cualquier traumatismo grave. Debido a que el esófago no tiene lámina serosa, la pérdida extraluminal de contenido esofágico rápidamente contamina el mediastino, desarrollando una inflamación necrotizante en el mismo y en los espacios pleurales. Los signos y síntomas clínicos incluyen disfagia u odinofagia, fiebre, taquicardia, cianosis, hipotensión, y distress respiratorio. Muchos pacientes también experimentan severo dolor torácico retroesternal o interescapular. Estos hallazgos clínicos se pueden combinar con los de una catástrofe aguda abdominal cuando la cavidad peritoneal también se contamina por una ruptura a nivel del segmento esofagogástrico.

El estudio radiográfico más útil para evaluar un presunto trauma faringoesofágico es la radiografía lateral del cuello. La misma debe estar centrada justo debajo del ángulo de la mandíbula, a fin de visualizar el área entre la base del cuello y la entrada al tórax. Luego de una perforación mayor por un cuerpo extraño o por una instrumentación traumática, las radiografías del cuello pueden demostrar enfisema de los tejidos blandos y agrandamiento de la región retrofaríngea causado por edema, hematoma, o absceso. Estos hallazgos habitualmente son más pronunciados cuando la lesión es producida por intubación o endoscopía. En tales casos, el defecto creado por un instrumento mal dirigido, en conjunto con el aire insuflado durante la inserción, producen un canal falso de gran tamaño y un enfisema masivo del cuello.

La radiografía de tórax debe ser adecuadamente interpretada en los pacientes con sospecha de perforación del esófago torácico. El signo inicial es la presencia de colecciones lineares de aire en el mediastino, planos faciales del cuello, y regiones supraclaviculares. Ulteriores pérdidas de gas y fluidos, combinados con edema e in-

flamación producen ensanchamiento mediastinal, que se aprecia mejor en el área paratraqueal. Si la perforación se extiende a la pleura adyacente, se puede producir rápidamente un hidroneumotórax. Sin embargo, aun si la integridad de la pleura mediastinal se conserva, se puede producir un derrame reactivo en 48 horas. En el 75% de los casos el mismo se localiza en el lado izquierdo.

El sitio exacto y la extensión de la perforación quedan mejor delineados por la salida extraluminal del material de contraste durante un examen radiológico contrastado. Se recomienda el empleo de un compuesto de yodo soluble en forma inicial, debido a su seguridad y rápida reabsorción. Sin embargo, si no se visualiza una pérdida clara, el examen debe ser repetido con bario. Los estudios clínicos han mostrado que las pequeñas perforaciones del tracto digestivo superior son mejor demostradas con bario, debido a su mayor radiopacidad. El sitio de una perforación transmural puede ser demostrado por un esofagograma en aproximadamente el 80% de los pacientes, siempre que se realicen múltiples proyecciones del esófago adecuadamente distendido. Sin embargo, si la perforación es muy pequeña o si se ha cerrado espontáneamente por edema o por un hematoma puede pasar inadvertida.

La mayoría de los autores no recomiendan la realización de una esofagoscopia para confirmar el diagnóstico de perforación esofágica, ya que puede agravar el cuadro si se hace en el momento agudo de la perforación.

La tomografía computada de tórax puede ser muy demostrativa en el periodo agudo, en que puede mostrar la presencia de aire en los tejidos periesofágicos cuando se sospecha una fístula esófago-aórtica, o en las perforaciones crónicas, donde puede definir la extensión de la mediastinitis o la presencia de abscesos.

Habitualmente se utiliza el término tratamiento no quirúrgico para referirse al empleo de hidratación y nutrición parenteral, supresión de la ingesta oral y administración de antibióticos de amplio espectro por un período de 7 a 14 días. En los pacientes con lesión traumática, siempre se debe realizar una exploración quirúrgica, a fin de evaluar la extensión de la injuria, tanto del esófago como de las estructuras vecinas.

LESIONES DEL DIAFRAGMA

Las lesiones diafragmáticas pueden resultar de un trauma cerrado o penetrante. La ruptura asociada con el traumatismo cerrado es infrecuente, con una incidencia del 0,16 al 5%, aunque puede reconocerse hasta en el 8% de los pacientes que son sometidos a una laparotomía de urgencia. Se ha informado que el traumatismo penetrante produce el 12,3 al 20% de las lesiones diafragmáticas, aunque se ha sugerido que el trauma penetrante produce lesión más frecuentemente que el trauma cerrado.

La relación entre traumatismo abierto y cerrado es de 2-3 a 1. Las lesiones penetrantes se producen por acción directa del proyectil o arma blanca, y sus dimensiones generalmente no superan los dos o tres centímetros. En los traumatismos cerrados la rotura diafragmática ocurre habitualmente como consecuencia de un grave traumatismo, ya sea en accidentes de tránsito, en accidentes deportivos o en la industria. En los traumatismos cerrados el mecanismo puede ser por acción directa de un fragmento costal que perfora al diafragma o por acción indirecta debida a compresión torácica o abdominal de gran magnitud que produce desgarramientos musculares, único o múltiples,

o desinserciones del diafragma de las costillas. Estos desgarros pueden llegar a medir 15 o más centímetros en los estallidos del músculo.

La cúpula diafragmática izquierda es el sitio de rotura en el 65% de los casos. El hemidiafragma derecho está protegido por el hígado, de modo que su rotura es menos frecuente. Se debe sospechar una lesión diafragmática en una herida penetrante, cuando el orificio de entrada o de salida se encuentra por debajo de la tetilla o del extremo inferior de la escápula; aunque la lesión parezca limitada al tórax, se debe realizar un lavaje peritoneal o una laparotomía exploradora. Aranoff informa que en las hernias por traumatismos toracoabdominales cerrados, el 55% de los pacientes no presentan hallazgos físicos de lesión diafragmática en las primeras horas.

Clásicamente se describen tres períodos en las lesiones diafragmáticas, a saber:

1. La fase aguda que se produce inmediatamente a la injuria, y cuyos signos y síntomas son debidos a la lesión de estructuras intratorácicas o intraabdominales.
2. La fase de intervalo es silenciosa y puede durar desde algunos días hasta varios años. Durante esta fase se produce una herniación progresiva del contenido intraabdominal en la cavidad pleural debido a la presión diferencial generada durante la inspiración.
3. La fase tardía se produce semanas o años después de la injuria y se debe a las complicaciones de las vísceras herniadas que pueden incluir la obstrucción y gangrena intestinal, así como la compresión cardíaca y respiratoria.

El reconocimiento de la rotura diafragmática en una fase temprana es importante, puesto que su falta de detección puede conducir a un grave deterioro respiratorio.

La rotura diafragmática siempre se asocia con un traumatismo grave, siendo considerada como un marcador de severidad de lesión, informándose su asociación con un ISS entre 31 y 50. Se ha constatado una elevada incidencia de lesiones asociadas, incluyendo fracturas pélvicas, ruptura de la aorta torácica y lesiones del hígado y del bazo en los pacientes con lesión diafragmática. La mitad de los pacientes llegan en shock profundo y la mayoría presentan dificultad respiratoria. Estos pacientes habitualmente están taquipneicos, con respiración corta y superficial, y necesitan por lo común intubación y asistencia respiratoria mecánica. Cuando el pasaje de vísceras abdominales es precoz y masivo, la rotura diafragmática se traduce por un cuadro de compresión pulmonar, con disminución de la capacidad vital; y mediastinal, con disminución del retorno venoso y shock, simulando un neumotórax hipertensivo. La ventilación artificial en estos casos puede acentuar la dificultad respiratoria e inducir un paro cardíaco.

El mecanismo de la insuficiencia cardiorrespiratoria en pacientes con rotura diafragmática involucra: 1. La pérdida de la acción del músculo. Los pacientes con parálisis de un hemidiafragma tienen un 25% de pérdida de la función respiratoria. Junto con la simple pérdida de movilidad de un hemidiafragma, se agrega el desplazamiento intratorácico que puede experimentar una víscera abdominal, el cual determina una disminución del volumen respiratorio. Además, el movimiento paradójico de las vísceras dentro del tórax durante la inspiración disminuye el volumen respiratorio; 2. El desplazamiento del mediastino hacia el lado opuesto, sobre todo en pacientes con gran pasaje de vísceras abdominales al tórax, puede alterar el llenado cardíaco y disminuir el volumen

minuto cardíaco.

El diagnóstico de rotura diafragmática es difícil. Para diagnosticar una lesión traumática del diafragma se debe tener un alto índice de sospecha, teniendo en cuenta la modalidad del traumatismo, la región corporal afectada y los signos y síntomas presentes. En todo traumatismo abierto o cerrado producido en el abdomen superior y/o en la parte baja del tórax, se debe sospechar la posible existencia de una lesión diafragmática. Los signos que se pueden hallar en el hemitórax afectado son: prominencia e inmovilidad del mismo, disminución de los sonidos respiratorios junto a la auscultación de ruidos hidroaéreos, la presencia de timpanismo y el desplazamiento del área cardíaca hacia el lado opuesto.

En la mayoría de las series, en el 30-40% de los casos, el diagnóstico no se realiza en forma preoperatoria. Esta rotura habitualmente está enmascarada por lesiones torácicas coexistentes. Aunque lejos de ser definitiva, la radiografía de tórax continúa siendo en la urgencia el mejor examen para detectar la lesión (Fig. 64/24). La radiografía inicial es diagnóstica en el 27 al 60% de los casos de lesión del hemidiafragma izquierdo, pero sólo en el 17% de los casos que afectan al lado derecho. Los signos iniciales, descritos por Carter, incluyen: presencia de una víscera abdominal herniada con una constricción local a nivel del sitio de pasaje al tórax (signo del collar), borramiento del diafragma, elevación aparente del diafragma, contorno diafragmático irregular y derrame pleural. Si se sospecha esta lesión, y el paciente se encuentra estable, se puede realizar un estudio con contraste para confirmar el diagnóstico, ya sea una radiografía seriada gastroduodenal o un colon por enema.

El FAST realizado durante el manejo inicial es útil para investigar la existencia de líquido en el espacio pleural, en el saco pericárdico, los espacios subfrénicos, y también colecciones intraparenquimatosas en bazo e hígado. La ecopleura puede llegar a hacer sospechar la presencia de vísceras huecas en el espacio pleural al observar contenido hidro-gaseoso tabicado. Si se observa peristaltismo el diagnóstico es certero.

El valor de la TAC convencional para la detección de la ruptura diafragmática está limitado por el escaso nú-



Fig. 64/24.- Radiografía de tórax donde se observa la doble imagen del diafragma a izquierda. Ruptura de la cúpula izquierda.

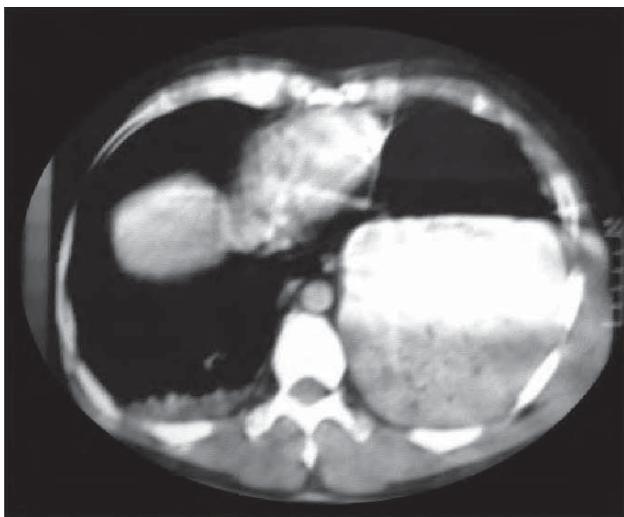


Fig. 64/25.- TAC de tórax. Mismo caso de Fig. 64/24. Se observa el pasaje del estómago al interior del tórax como consecuencia de la ruptura del hemidiafragma izquierdo.

mero de pacientes estudiados y por la conflictiva sensibilidad informada, que oscila entre 0 y 80%. El hallazgo más sensible es la discontinuidad directa del hemidiafragma, que se constata en el 70% de los pacientes (Fig. 64/25). Cuando la TAC se realiza en forma rutinaria en la investigación del trauma abdominal, inevitablemente se identifica un número creciente de casos aislados de hernias diafragmáticas.

La resonancia magnética por imágenes es ideal para visualizar el diafragma. Pueden ser visualizadas aun las lesiones pequeñas, debido a la posibilidad de obtener imágenes coronales y sagitales en forma directa.

A pesar de efectuar un exhaustivo examen físico y de realizar los métodos de estudios mencionados, existe un número significativo de lesiones diafragmáticas que pueden permanecer ocultas. Por ello, algunos autores recomiendan la realización de una videotoroscopia o videolaparoscopia. La videotoroscopia se recomienda en heridas penetrantes toracoabdominales en pacientes hemodinámicamente estables y no debe efectuarse cuando el paciente tiene indicación de laparotomía o toracotomía de urgencia y en traumatizados con signos radiográficos o hallazgos físicos sugestivos de lesión orgánica específica.

En muchos casos, y en particular en presencia de lesiones asociadas, la laparotomía es el mejor método para el diagnóstico en agudo de la rotura diafragmática.

En el 65% de pacientes con ruptura diafragmática se producen complicaciones que incluyen abscesos intraabdominales y neumonía. Cuando se produce una hernia el órgano más comunmente herniado es el colon, seguido por el estómago, el epiplón mayor y el intestino delgado. La parálisis del diafragma es habitual.

En una revisión reciente de la literatura, la mortalidad en 1.799 casos fue del 13,6%. La mortalidad en la etapa aguda se debe a las lesiones asociadas. La mortalidad por encarcelación es del 20% y por estrangulación del 40 al 57%, de lo que se desprende la necesidad de un diagnóstico precoz. Para ello, se debe tener un alto índice de sospecha de la posible existencia de estas lesiones en los traumatismos torácicos y abdominales puros y combinados, y en especial en los que afectan a la zona toracoabdominal izquierda.

El tratamiento de la rotura del diafragma es quirúrgico.

La descompresión de las vísceras encarceladas con aspiración nasogástrica y la asistencia respiratoria permiten posponer la cirugía desde el momento agudo a una fase electiva. El tipo de incisión y la técnica operatoria varían con el momento en el cual se reconoce la rotura, el sitio de ésta y las características de las lesiones asociadas.

HERIDAS TRANSAXIALES

Las heridas transaxiales son aquellas producidas por armas de fuego y caracterizadas porque el proyectil atraviesa el mediastino en forma axial de un hemitórax al otro. Si el paciente sobrevive a la lesión, y no presenta signos graves de shock, debe ser tratado con drenaje si así lo indicara la placa de tórax. La toracotomía debe quedar reservada para después de realizar una exploración diagnóstica para descartar lesiones traqueales, cardíacas, de la aorta o del esófago. Si no se logra evidenciar ninguna lesión, se adoptará una conducta expectante.

SÍNDROME COMPARTIMENTAL TORÁCICO

El término síndrome compartimental torácico hace referencia a un conjunto de causas de colapso cardiopulmonar agudo. Las mismas incluyen: 1) lesiones ocupantes de espacio intratorácicas, tales como neumotórax a tensión o hemotórax masivo, 2) disminución de la *compliance* de la pared torácica, tal como la producida por una quemadura de tercer grado profunda circunferencial, marcado edema de la pared torácica o traumatismo con hemorragia, 3) compresión cardíaca, producida por taponamiento pericárdico o edema o hemorragia mediastinal, y 4) elevación de los hemidiafragmas producida por trauma, edema visceral, tumores o ascitis. Todas estas causas tienen en común una elevación de la presión intratorácica de tal magnitud que la función cardiopulmonar normal se compromete.

La elevación de la presión intratorácica reduce el retorno venoso al corazón, disminuye la precarga cardíaca, el volumen minuto cardíaco y la perfusión coronaria. La hipertensión intratorácica también aumenta la poscarga cardíaca, generando mayor trabajo al miocardio. El retorno venoso cerebral se altera y puede producir edema cerebral, hipertensión intracraneana y un síndrome compartimental cerebral. La compresión del parénquima pulmonar inhibe el flujo sanguíneo pulmonar, aumenta la resistencia vascular pulmonar e induce fallo cardíaco derecho al mismo tiempo que produce colapso alveolar y aumento del *shunt* intrapulmonar. La alteración de la *compliance* de la pared torácica dificulta la ventilación y o la oxigenación.

Se debe considerar la posibilidad de un síndrome compartimental torácico cuando un paciente presenta hipotensión refractaria, aumento de la presión pico o media en la vía aérea, disminución de la excursión torácica, o alteración de la oxigenación o de la ventilación. El síndrome compartimental torácico puede presentarse con la siguiente sintomatología: aumento de la presión pico o media en la vía aérea, hipertensión pulmonar, pulso paradójico por taponamiento cardíaco, asistolia, neumotórax o hemotórax, aumento del *shunt* intrapulmonar, hipotensión refractaria, hipoxemia o hipercarbia, aumento del trabajo respiratorio, taquipnea o disminución de la capacidad residual funcional.

El tratamiento del síndrome compartimental torácico depende de la etiología del compromiso. Las lesiones ocupantes de espacio intratorácicas tales como el neumotórax o hemotórax deben ser drenadas mediante un tubo de toracostomía. La disminución de la *compliance* de la pared torácica inicialmente se puede beneficiar por el bloqueo neuromuscular, pero en ocasiones requiere una escarotomía decompresiva, en especial en presencia de grandes quemaduras. El taponamiento pericárdico inicialmente puede ser tratado con una pericardiocentesis con aguja o catéter, pero en ocasiones requiere una pericardiotomía quirúrgica. Durante la cirugía cardiovascular o mediastinal, el edema difuso o la hemorragia pueden producir un síndrome compartimental torácico cuando se intenta cerrar la toracotomía o la esternotomía. En tal circunstancia, dejar el tórax abierto con un cierre temporario tal como el descrito para el síndrome compartimental abdominal puede salvar la vida. Una vez que el edema o la hemorragia se resuelven, el cierre de la herida operatoria puede ser realizado adecuadamente. La compresión extratorácica, tal como la que ocurre con la elevación del diafragma secundaria al aumento de la presión intraabdominal, debe ser tratada por la descompresión de la cavidad abdominal. En ocasiones, el síndrome compartimental torácico es producido por una técnica de asistencia respiratoria inadecuada, en cuyo caso es conveniente utilizar un modo de ventilación limitado por presión, con niveles de PEEP moderados.

EL TRATAMIENTO DEL DOLOR EN EL TRAUMA TORÁCICO CERRADO

Como ya se adelantó, el tratamiento de los traumatismos cerrados del tórax ha variado con los años, desde diversas formas de estabilización mecánica hasta el soporte ventilatorio. En la actualidad se admite que el control del dolor, la fisioterapia del tórax y la movilización precoz son los modos preferidos de manejo del trauma torácico. Cuando esta metodología terapéutica fracasa y se hace necesario recurrir a la asistencia respiratoria mecánica, aumenta significativamente la morbilidad y la mortalidad. Las estrategias de control del dolor han variado, incluyendo los narcóticos intravenosos, el bloqueo local de los espacios intercostales, el empleo de catéteres de infusión pleural, el bloqueo paravertebral y la analgesia epidural. Cada una de estas modalidades presenta sus ventajas y desventajas, no habiéndose identificado hasta la actualidad el método más eficaz para la mayoría de los casos de trauma cerrado de tórax.

Modalidades de analgesia

Empleo intravenoso de narcóticos. El empleo intravenoso de narcóticos ha sido la modalidad inicial y más prevalente de tratamiento del dolor de cualquier tipo en los pacientes quirúrgicos y traumatizados. Los mismos se pueden administrar por inyección intermitente cuando el paciente refiere dolor o por infusión continua. Más recientemente se ha recurrido a la denominada analgesia controlada por el paciente, en la cual se administra una infusión de base de un narcótico, y el paciente puede solicitar bolos adicionales en presencia de dolor.

Las ventajas obvias de la administración de narcóticos intravenosos es la facilidad de administración y control por el personal de enfermería sin el riesgo de un procedimiento invasivo ni la necesidad de un personal es-

pecializado. La eficacia de esta modalidad en el trauma torácico es controvertida. La desventaja en este contexto es la tendencia a producir sedación, supresión de la tos, depresión e hipoxemia.

Empleo de analgesia epidural. La analgesia epidural (AE) es un método en el cual se administran narcóticos, agentes anestésicos o una combinación de ambos en el espacio epidural espinal a nivel del nivel torácico o lumbar para producir analgesia regional. Para ello se introduce un catéter en el espacio epidural y se administra el agente elegido mediante bolos, infusión continua o a demanda del paciente.

La combinación de un narcótico como el fentanilo y un agente anestésico local como la bipuvicaina es la recomendada para la realización de analgesia epidural. El empleo de la misma permite disminuir la dosis de cada agente individual, disminuyendo la incidencia de efectos colaterales atribuibles a cada uno de ellos.

La mayor ventaja de la AE es la producción de una analgesia efectiva sin producir sedación. La AE se asocia con un aumento de la capacidad residual funcional, la *compliance* pulmonar y la capacidad vital; una disminución en la resistencia de la vía aérea y un aumento de la PaO₂. El volumen corriente aumenta y el movimiento paradójico de los segmentos torácicos se reduce. Los pacientes con AE permanecen despiertos y pueden cooperar con la quinesioterapia respiratoria.

Existen, sin embargo, algunos inconvenientes con su empleo, incluyendo la necesidad de la inserción de un catéter por un personal especializado, la posibilidad de producir hipotensión, hematoma epidural, la entrada accidental en el canal espinal, la producción de un "bloqueo alto" con la consecuente depresión respiratoria, y la infección local.

La duración de la analgesia epidural debe ser individualizada en cada paciente sobre la base de la situación clínica, la respuesta a la terapéutica, y los posibles efectos adversos de la misma en su prolongación. La analgesia epidural debe ser discontinuada y retirado el catéter cuando ya no presenta ventajas con respecto al empleo de medicación sistémica.

Bloqueo intercostal. El empleo de la analgesia intercostal involucra la inyección individual de un anestésico local en el componente posterior del espacio intercostal. Debido a la superposición segmentaria de los nervios intercostales, es necesario bloquear por encima y por debajo de cualquier costilla fracturada. El bloqueo adecuado mejora la función respiratoria, pero tiene como inconveniente fundamental que su duración es limitada, entre cuatro y seis horas.

Anestesia intrapleural. La analgesia intrapleural involucra la colocación de un agente anestésico local en el espacio pleural mediante un catéter a permanencia. Esto produce un bloqueo intercostal unilateral a través de múltiples dermatomas por difusión dependiente de la gravedad del agente a través de la pleura parietal. Presenta ventajas similares al bloqueo intercostal, no induciendo hipotensión ni bloqueo vesical ni de las extremidades inferiores. La desventaja principal reside en que, si el paciente tiene un tubo pleural, se pierde gran cantidad de anestésico, lo cual puede ser mitigado por el clampeo temporario del tubo.

Bloqueo torácico paravertebral. Esta modalidad involucra la administración de un agente anestésico local en estrecha proximidad con las vértebras torácicas.

Esto se puede lograr por la administración intermitente, en bolos a través de un catéter, o infusión continua, y produce un bloqueo unilateral somático y simpático que se extiende por múltiples dermatomas. Si bien existe poca experiencia con esta modalidad, se admite que presenta varias ventajas, incluyendo la facilidad de su realización y su eficacia comprobada. La naturaleza unilateral del bloqueo hace que la hipotensión sea rara, se preserva la sensación vesical, y permite el examen neurológico de las extremidades inferiores cuando ello es necesario.

En un informe reciente de Simon y col., para el EAST Practice Management Guidelines Work Group, se han propuesto las siguientes recomendaciones para el tratamiento del dolor en el traumatismo cerrado del tórax.

Nivel I

1. La analgesia epidural es la modalidad óptima de alivio del dolor en la lesión cerrada de la pared torácica y es la técnica preferida luego del trauma cerrado de tórax severo.

Nivel II

1. Los pacientes con cuatro o más fracturas de costillas de más de 65 años de edad deben ser tratados con analgesia epidural excepto que este tratamiento esté contraindicado.
2. Los pacientes menores con cuatro o más fracturas de costillas y los pacientes de más de 65 años con lesiones menores también deben ser considerados para analgesia epidural.

Nivel III

1. Esta metodología de tratamiento del dolor en el trauma cerrado del tórax requiere la individualización para cada paciente. Las evaluaciones clínicas, incluyendo escala de dolor, examen de la función pulmonar y gases en sangre, deben ser medidos y considerados apropiados a intervalos regulares.
2. La presencia en los pacientes ancianos de enfermedad cardiopulmonar o diabetes puede ser un factor adicional para recomendar la analgesia epidural, ya que estas comorbilidades pueden aumentar la mortalidad si se presentan complicaciones respiratorias.
3. Los narcóticos intravenosos, en dosis divididas o a demanda, pueden ser utilizados como manejo inicial para los pacientes de riesgo bajo que se presentan con una función pulmonar adecuada y estable, siempre que se logre una satisfactoria respuesta clínica.
4. Los pacientes de alto riesgo que no son candidatos para la analgesia epidural deben ser considerados para la analgesia paravertebral extrapleural, siempre que exista experiencia institucional.
5. Sobre la base de la evidencia actual, no existen recomendaciones específicas para el empleo de analgesia intrapleural o intercostal.

INDICACIONES QUIRÚRGICAS EN LOS TRAUMATISMOS DE TÓRAX

Se admite que la toracotomía es requerida en aproximadamente 30% de los casos que se presentan luego de una lesión penetrante del tórax y en el 15% luego de un trauma cerrado. La evolución luego del trauma cerrado es significativamente peor, predominantemente debido a la presencia de lesiones extratorácicas. En adición, existe una tendencia a demorar la intervención quirúrgica luego del trauma cerrado en comparación con el trauma penetrante.

Dependiendo del estado fisiológico del paciente en el momento del arribo al área de emergencia, se han descrito tres momentos para la intervención quirúrgica en pacientes con traumatismo torácico. Como se muestra en la Tabla 64/9, el tiempo y el lugar en el cual se realizará la toracotomía dependen primariamente de la naturaleza y el sitio de la lesión crítica. Se deben considerar distintas variables en el proceso de toma de decisiones, y cada lesión presenta características propias que deben ser tenidas en cuenta.

Las indicaciones de cirugía inmediata en los traumatismos de tórax son: a) cualquier herida abierta de la pared torácica, b) pérdida masiva y continua de aire o sangre en la cavidad pleural, c) lesiones graves toracoabdominales, d) rotura del esófago, e) rotura del diafragma, f) lesiones graves del corazón y de los grandes vasos y g) contusión o laceración pulmonar, en casos excepcionales. En presencia de heridas penetrantes que afecten el área cardíaca o la parte inferior del tórax, o por proyectiles con trayectorias dudosas, también está indicada la toracotomía exploradora.

a. Heridas abiertas de la pared torácica

El manejo inmediato de las heridas abiertas del tórax habitualmente se limita al debridamiento y sutura definitiva de los músculos intercostales y extracostales, para lograr un cierre pleuromuscular. En cualquier herida contaminada es conveniente dejar sin suturar la piel y el tejido celular subcutáneo y proceder a un cierre secundario a los cuatro o cinco días, cuando se ha logrado una adecuada *toilette*. Excepto en casos de indicaciones específicas, el tratamiento inicial de las heridas abiertas debe ser conservador.

b. Pérdida masiva de aire o sangre en las cavidades pleurales

La pérdida masiva de aire no controlable por un drenaje pleural indica habitualmente una lesión grave de la tráquea o bronquios mayores, o laceraciones masivas del pulmón que requieren inmediata reparación.

El hemotórax es una complicación frecuente de los traumatismos de tórax. La hemorragia persistente tiene por lo general su punto de partida en la rotura de una arteria intercostal o la mamaria interna y, más raramente, de un vaso hiliar. Como criterio general, se admite que cualquier he-

Tabla 64/9.- Toracotomía en el trauma torácico.

Toracotomía	Inmediata	Urgente	Retardada
Lugar	Sala de emergencia: inmediatamente al arribo y luego de la primera evaluación	Sala de cirugía: dentro de las 1 a 4 horas	Sala de cirugía luego de las 24 horas
Injuria	Pacientes <i>in extremis</i> luego de una injuria penetrante (ver más adelante)	Cardíaca, pulmonar, esofágica, traqueobronquial, lesión de grandes vasos, ruptura aórtica	Hemotórax retenido, empiema postraumático, lesiones traqueobronquiales, lesiones intracardiacas, ruptura contenida de aorta

hemorragia que inicialmente supere los 1.500 ml o que drene más de 250 ml por hora por tres horas consecutivas requiere control quirúrgico. Otros autores proponen como criterio para la cirugía el drenaje de más de 1.500 ml en las primeras 24 horas que siguen al episodio traumático.

Si el hemotórax ha pasado a la cronicidad y es muy voluminoso o está infectado, debe ser evacuado quirúrgicamente para permitir la reexpansión del pulmón.

c. Lesiones graves toracoabdominales

Los traumatismos graves toracoabdominales acarrear una alta mortalidad y constituyen una de las más urgentes de todas las emergencias. Se debe sospechar una lesión del diafragma y de los órganos abdominales en cualquier herida penetrante a nivel o por debajo del cuarto espacio intercostal anterior, del sexto espacio intercostal lateral o del octavo espacio intercostal posterior.

En general, la lesión torácica puede ser tratada con drenaje bajo agua mientras se explora quirúrgicamente el abdomen, en tanto que la naturaleza del traumatismo y los órganos involucrados determinarán que se debe explorar primero.

d. Rotura del esófago

Las lesiones mínimas del esófago pueden ser solucionadas con tratamiento médico, cuando no existe evidencia de pérdida continua de aire o líquido. El paciente se mantiene con tratamiento antibiótico y el esófago en reposo con un drenaje durante siete a 10 días.

Cualquier pérdida continua, sin embargo, como ocurre con las lesiones perforantes o la rotura posemética, se sigue de mediastinitis y de empiema, a pesar del tratamiento médico, y demanda una solución quirúrgica inmediata. Como ya se adelantó, la exclusión del órgano mediante esofagostomía cervical y gastrostomía es la técnica empleada.

e. Rotura diafragmática

La terapéutica se basa en la aspiración nasogástrica, para evitar la distensión del estómago; y en la reparación quirúrgica. En general, la vía transtorácica es mejor para reparar una herida diafragmática, mientras que en pacientes con lesiones penetrantes y daño de vísceras abdominales, están indicadas la laparotomía o la toracolaparotomía.

f. Rotura del corazón y grandes vasos

Este tema se tratará en toracotomía de emergencia.

g. Contusión o laceración pulmonar

Se estima que entre el 20 y el 30% de los pacientes que deben ser sometidos a toracotomía luego de un traumatismo de tórax requerirá algún tipo de resección pulmonar. Considerando todos los pacientes con trauma torácico, tan solo el 1 al 2% de los portadores de trauma cerrado requerirán algún tipo de

resección. Una mortalidad del 3 al 50% luego de la lobectomía y del 70 al 100% luego de la neumonectomía refleja la severidad de la lesión pulmonar en pacientes que requieren resecciones extensas. La mayoría de las lesiones resecables son laceraciones producidas por fracturas costales. Los procedimientos más comunes requeridos son la simple sutura o la resección en cuña. La tractotomía se utiliza para resolver lesiones profundas o para tratar lesiones periféricas que atraviesan el parénquima. La lobectomía y la neumonectomía rara vez son requeridas y pueden ser realizadas en forma no anatómica.

Toracotomía de emergencia

La toracotomía de emergencia es un procedimiento quirúrgico de gran valor si se realiza siguiendo indicaciones muy precisas. La técnica, compleja y desafiante, debe ser realizada por cirujanos entrenados en el manejo de las lesiones cardiorrespiratorias penetrantes. Cuando se realiza de manera expeditiva, la toracotomía de emergencia con clampeo aórtico, masaje cardiaco a cielo abierto e inmediata cardiografía puede salvar hasta el 60% de los pacientes con injurias cardíacas penetrantes. En forma similar, las laceraciones de los vasos sanguíneos mayores del tórax pueden ser controladas por medio de pinzas de clampeo vasculares.

Una revisión de 24 series publicadas con datos de 4.620 pacientes, realizada por Rhee y col. confirmó la importancia de los mecanismos de lesión y los hallazgos fisiológicos presentes en la predicción de la evolución (Tabla 64/10). La sobrevida total fue del 7,4%, con recuperación neurológica total en el 92,4% de los que sobrevivieron al alta. Estos investigadores definen como signos de vida uno de los siguientes: actividad cardíaca eléctrica, esfuerzo respiratorio espontáneo o respuesta pupilar. Un factor importante que influencia la evolución es si los pacientes con paro cardiorrespiratorio son intubados en la escena del accidente o no.

En un estudio patrocinado por el Working Group, Ad Hoc Subcommittee on Outcomes, American College of Surgeons-Committee on Trauma, por su parte, se evaluaron 42 series que incluyeron un total de 7.035 toracotomías de emergencia. La incidencia de sobrevida fue del 7,83%. Estratificadas por mecanismo de lesión, se realizaron 4.482 toracotomías por injurias penetrantes con una sobrevida del 11,16%, y 2.193 toracotomías por injuria cerrada, con una sobrevida muy inferior, del 1,6%.

La toracotomía realizada por shock profundo o paro cardiorrespiratorio en la sala de emergencia ofrece seis intervenciones potenciales: 1) control de la hemorragia intratorácica; 2) evacuación de un taponamiento cardíaco; 3) masaje cardíaco interno efectivo; 4) control del

Tabla 64/10.- Factores asociados con la sobrevida luego de la toracotomía de resucitación realizada en la sala de emergencia.

Factor	Sobrevida (%)
Mecanismo	Injuria cerrada (1,4%) Herida por arma de fuego (4,3%) Herida por arma blanca (16,8%)
Localización de la lesión mayor	Lesiones múltiples (0,7%) Abdominal (4,5%) Torácica (10,7%) Cardíaca (19,4%)
Signos de vida	Ausentes en el escenario (1,2%) Presentes durante el transporte (8,9%) Ausentes al arribo (2,6%) Presentes al arribo (11,5%)

hilio pulmonar para contener una pérdida aérea masiva; 5) clampeo de la aorta torácica descendente; y 6) control del embolismo gaseoso. Aunque no se trata de una intervención, la toracotomía también permite confirmar el adecuado emplazamiento de un tubo endotraqueal y la subsecuente expansión pulmonar. La compresión cardiaca externa es inefectiva en el paro traumático, ya sea porque no hay suficiente volumen para eyectar o debido a la presencia de un taponamiento cardíaco.

A partir de los resultados obtenidos en el estudio del Working Group, Ad Hoc Subcommittee on Outcomes, American College of Surgeons-Committee on Trauma ya citado, se establecieron recomendaciones de Nivel II para la realización de la toracotomía de emergencia, que se citan a continuación:

1. La toracotomía en el departamento de emergencia rara vez debe ser realizada en pacientes que presentan paro cardiopulmonar secundario a un trauma cerrado debido a que la sobrevida es muy baja y con mala performance neurológica. La misma debe estar limitada a aquellos pacientes que llegan con signos vitales al centro de trauma y experimentan un paro cardíaco a la vista del equipo de asistencia.
2. La toracotomía en el departamento de emergencia debe ser realizada en pacientes que presentan lesiones cardiacas penetrantes que llegan al centro de trauma luego de un tiempo corto y que presentan signos vitales reconocibles: respuesta pupilar, ventilación espontánea, pulso carotideo, presión arterial palpable o medible, movimientos de las extremidades y actividad eléctrica cardíaca.
3. La toracotomía en el departamento de emergencia puede ser realizada en pacientes que presentan lesiones torácicas penetrantes no cardiacas, pero estos pacientes en general tienen una escasa sobrevida. Debido a la dificultad en establecer si la lesión interesa o no al corazón o grandes vasos, la toracotomía de emergencia debe ser utilizada para establecer el diagnóstico.
4. La toracotomía en el departamento de emergencia debe ser realizada en pacientes que presentan lesiones vasculares abdominales exsanguinantes, pero estos pacientes en general tienen un mal pronóstico. Se debe realizar una juiciosa elección de los pacientes. Este procedimiento debe ser utilizado como un adyuvante de la reparación definitiva de la lesión vascular abdominal.

ASISTENCIA RESPIRATORIA MECÁNICA EN LOS TRAUMATISMOS DE TÓRAX

Aunque la asistencia respiratoria mecánica es una forma de terapéutica aceptada en los traumatismos de tórax, no se la debe utilizar en forma sistemática, ya que muchos pacientes pueden ser tratados adecuadamente con terapéutica conservadora. El mantenimiento de un intercambio gaseoso conveniente es de importancia capital después de un traumatismo de tórax y la ventilación asistida está indicada cuando la insuficiencia respiratoria no puede ser controlada con métodos convencionales, como oxigenación, sedación del dolor, drenaje de la cavidad pleural y aspiración traqueobronquial.

Cuando existe una insuficiencia respiratoria acentuada en el momento de la admisión, la necesidad de instituir ventilación artificial es obvia. El paciente grave, con traumatismo pulmonar extenso e inestabilidad o no de la pared torácica, debe ser intubado y ventilado como parte de la resucitación inicial.

La necesidad de ventilación artificial es igualmente obvia cuando existe un segmento inestable muy grande. El pulmón traumatizado retiene líquido y secreciones, disminuye su *compliance*, la resistencia de la vía aérea aumenta y el trabajo respiratorio se puede incrementar hasta cinco veces.

Cuando a esta combinación de factores se agrega el dolor abdominal posterior a una laparotomía y la distensión, se llega a un estado en el cual la respiración espontánea se vuelve muy dificultosa. Estos pacientes necesitan una observación continua y la ventilación mecánica debe ser iniciada antes que se llegue a una situación crítica. Cuando existe una lesión combinada torácica y abdominal, se utiliza la magnitud del traumatismo torácico para establecer la necesidad de ventilación asistida.

Si a lo anterior se añade un traumatismo encefalocraneano severo, capaz de producir inconsciencia durante un tiempo prolongado, se establece un círculo vicioso en el cual la insuficiencia respiratoria agrava la lesión cerebral y viceversa. La traqueostomía está indicada en forma precoz en estos casos con el objeto de facilitar la aspiración de secreciones. Si los análisis de gases en sangre demuestran hipoxemia acentuada o una hipercapnia a pesar del tratamiento conservador, el paciente debe ser sometido a asistencia respiratoria.

La forma más común de ventilación mecánica utilizada en los pacientes con traumatismos de tórax es la ventilación controlada por volumen. Un método alternativo de ventilación es la presión de soporte ventilatorio, la cual puede ser particularmente útil en pacientes con rigidez pulmonar progresiva y en el período de destete.

Recientemente se ha conformado un grupo colaborativo destinado a obtener un consenso en temas relacionados con "*Inflammation and the host response to injury*". Este grupo ha definido guías para la ventilación mecánica en pacientes traumatizados (Nathens y col.-2005-). Los pacientes con Injuria pulmonar aguda (ALI) definido por una relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ e infiltrados pulmonares bilaterales en los cuales no existe sobrecarga de volumen, deben ser manejados con una estrategia de ventilación mecánica protectora del pulmón, basada en el empleo de volúmenes corrientes bajos. Se deben lograr volúmenes corrientes ≤ 6 ml/kg dentro de las 24 horas del inicio del ALI. En la fase inicial de resucitación del shock hemorrágico, pueden utilizarse volúmenes corrientes mayores con el fin de obtener valores aceptables de pH.

En pacientes que no reúnen criterios de ALI pero que requieren asistencia respiratoria, son aceptables volúmenes corrientes mayores de 6 ml/kg. Si luego se reúnen los criterios de ALI, los pacientes deben ser manejados con la estrategia de bajos volúmenes corrientes.

Una vez que los pacientes han mejorado en forma suficiente en base a criterios objetivos, se debe realizar un ensayo diario de retiro de la asistencia respiratoria. Si el ensayo es exitoso, el paciente puede ser extubado y liberado de la ventilación mecánica.

Si es probable que el paciente no sea liberado con éxito de la ventilación mecánica, si no demuestra capacidad para proteger su vía aérea, o experimenta un fracaso en la respiración espontánea, debe ser sometido a una reducción gradual en el soporte ventilatorio de acuerdo a la tolerancia. En este momento, ya no se requiere una estrategia protectora de bajos volúmenes corrientes. Los pacientes deben recibir suficiente soporte ventilatorio mecánico por 24 horas para reposar y prevenir la fatiga.

El modo preciso de ventilación no es importante, en la medida en que permita una forma confortable de asistencia que no produzca fatiga.

Los ciclos de ensayos de respiración espontánea y soporte ventilatorio deben ser continuados en forma diaria hasta que el paciente pueda ser liberado de la ventilación mecánica. Se debe considerar la realización de una traqueotomía si es improbable que el paciente sea liberado de la ventilación mecánica dentro de los 10 a 14 días de la intubación.

MORTALIDAD

Aunque es conocido que el trauma es la principal causa de muerte en las primeras cuatro décadas de la vida, son escasas las estadísticas relativas al rol del traumatismo de tórax en esta mortalidad. Kulshrestha y col., recientemente evaluaron la incidencia de mortalidad y los factores relacionados con la misma en un grupo de 1.359 pacientes con traumatismo de tórax en un centro de trauma de EE.UU. (Baystate Medical Center). La mortalidad total fue del 9,4%. La muerte fue atribuida a la lesión orgánica más severa en pacientes con trauma multisistémico, comprobándose que el 36,7% murieron por una causa no cardiotorácica, 15,6% por una lesión aórtica, 14% por una lesión abdominal, 12,5% por una lesión cardíaca, 10,9% por una lesión pelviana, y 10,2% por una lesión cerebral. El 56,3% de las muertes se produjo inmediatamente luego del arribo o dentro de las primeras 24 horas del mismo.

El factor independiente más fuertemente relacionado con la mortalidad fue un bajo nivel de escala de coma de Glasgow al ingreso. La edad fue un factor predictor independiente. Los traumatismos penetrantes presentaron una mortalidad más alta, ya que se incluyeron en este grupo las lesiones cardíacas penetrantes. La incidencia de muerte fue mayor en pacientes con múltiples fracturas costales, probablemente por la presencia de tórax flotante y contusión pulmonar en esta población. La presencia de una fractura de huesos largos en pacientes con trauma de tórax aumenta la mortalidad por tres, posiblemente debido al efecto desfavorable del reposo prolongado luego de las lesiones ortopédicas. El efecto de las lesiones asociadas del hígado y del bazo sobre la morbilidad y la mortalidad probablemente esté asociado con el shock hipovolémico.

BIBLIOGRAFÍA

- Beaulieu Y., Marik P.: Bedside ultrasonography in the ICU. Part 1. *Chest* 128:881-2005
- Bergeron E., Lavoie A.: Elderly trauma patients with rib fractures are at greater risk of death and pneumonia. *J Trauma* 54:478-2003
- Bernardis V., Kette F., Blarasin L.: Isolated myocardial contusion in blunt chest trauma. *European J Emerg Med* 11:287-2004
- Bouhemad B., Zhang M., Lu Q.: Bedside lung ultrasound in critical care practice. *Critical Care* 11:205 (doi:10.1186/cc5668) 2007
- Brasel K., Guse C., Layde P.: Rib fractures: relationship with pneumonia and mortality. *Crit Care Med* 34:1642-2006
- Cardarelli M., McLaughlin J., Downing S.: Management of traumatic aortic rupture: a 30-year experience. *Ann of Surgery* 236:465-2002
- Casós S., Richardson J.: Role of thoracoscopy in acute management of chest injury. *Curr Opin Crit Care* 12:584-2006
- Cheatham M.: The four compartment syndromes. 9th Critical Care Refresher Course. Society of Critical Care Medicine 34th Critical Care Congress. Phoenix, Arizona, USA. January 2005
- Chelly M., Margulies D., Mandavia D.: The evolving role of FAST scan for the diagnosis of pericardial fluid. *J Trauma* 56:915-2004
- Chen M., Miller P., McLaughlin C.: The trend of using computed tomography in the detection of acute thoracic aortic and branch vessel injury after blunt thoracic trauma. *J Trauma* 56:783-2004
- Cinnella G., Dambrosio M.: Transesophageal echocardiography for diagnosis of traumatic aortic injury. *J Trauma* 57:1246-2004
- Engel C., Krieg J., Madey S.: Operative chest wall fixation with osteosynthesis plates. *J Trauma* 58:181-2005
- Karmakar M., Ho A.: Acute pain management of patients with multiple fractured ribs. *J Trauma* 54:615-2003
- Karmy-Jones R.: Timing of urgent thoracotomy for hemorrhage after trauma: a multicenter study. *Arch Surg* 136:513-2001
- Karmy-Jones R.: Management of traumatic lung injury: a Western Trauma Association Multicenter review. *J Trauma* 51:1049-2001
- Karmy-Jones R.: Blunt chest trauma. *Curr Probl Surg* 41:210-2004
- Karmy-Jones R., Jurkovich G., Nathens A.: Urgent and emergent thoracotomy for penetrating chest trauma. *J Trauma* 56:664-2004
- Kiser A., O'Brien S., Detterbeck F.: Blunt tracheobronchial injuries: treatment and outcomes. *Ann Thorac Surg* 71:2059-2001
- Klein Y., Cohn S., Proctor K.: Lung contusion: pathophysiology and management. *Curr Opin Anaesthesiol* 15:65-2002
- Koehler S., Shakir A., Ladham S.: Cardiac concussion. *Am J Foscensic Med Pathol* 25:205-2004
- Kulshrestha P., Munshi I., Wait R.: Profile of chest trauma in a Level I Trauma Center. *J Trauma* 57:576-2004
- Lindstaedt M., Gerding A., Lawo T.: Acute and long term clinical significance of myocardial contusion following blunt thoracic trauma: results of a prospective study. *J Trauma* 52:479-2002
- Malloy P., Marks Richard H.: Thoracic angiography and intervention in trauma. *Radiol Clin N Am* 44:239-2006
- Mandavia D., Joseph A.: Bedside echocardiography in chest trauma. *Emerg Med Clin N Am* 22:601-2004
- Mayo P., Dalken P.: Pleural ultrasonography. *Clin Chest Med* 27:215-2006
- Melton S., Kerby J., McGiffin D.: The evolution of chest computed tomography for the definitive diagnosis of blunt aortic injury: a single-center experience. *J Trauma* 56:243-2004
- Meredith J., Hoth J.: Thoracic trauma: when and how to intervene. *Surg Clin N Am* 87:95-2007
- Miller L.: Chest wall, lung, and pleural space trauma. *Radiol Clin N Am* 44:213-2006
- Miller P., Croce M., Bee T.: ARDS after pulmonary contusion: accurate measurement of contusion volume identifies high-risk patients. *J Trauma* 51:223-2001
- Mirvis S.: Thoracic vascular injury. *Radiol Clin N Am* 44:181-2006
- Mizushima Y., Hiraide A., Shimazu T.: Changes in contused lung volume and oxygenation in patients with pulmonary parenchymal injury after blunt chest trauma. *Am J Emerg Med* 18:385-2000
- Nathens A., Johnson J., Minei J.: Inflammation and the host response to injury. I: Guidelines for mechanical ventilation of the trauma patient. *J Trauma* 59:764-2005
- Ott M., Stewart T., Lawlor D.: Management of blunt thoracic aortic injuries: endovascular stents versus open repair. *J Trauma* 56:565-2004
- Pacini D.: Traumatic rupture of the thoracic aorta: Ten years of delayed management. *J Thorac Cardiovasc Surg* 129:880-2005
- Reiff D., McGwin G., Metzger J.: Identifying injuries and motor vehicle collision characteristics that together are suggestive of diaphragmatic rupture. *J Trauma* 53:1139-2002
- Reilly J., Neira J.: Traumatismo de tórax. *Relato Oficial Congreso Soc. Arg de Cir Torácica. Rev Arg de Cirugía, N° Extraordinario, 2006*
- Rivas L., Fishman J., Munera F.: Multislice CT in thoracic trauma. *Radiol Clin N Am* 41:599-2003
- Rousseau H., Dambrin C., Marcheix B.: Acute traumatic aortic rupture: a comparison of surgical and stent-graft repair. *J Thorac Cardiovasc Surg* 129:1050-2005
- Sanchez Ross M., Anis A., Walia J.: Aortic rupture: comparison of three imaging modalities. *Emerg Radiol* 13:31-2006
- Shanmuganathan K., Matsumoto J.: Imaging of penetrating chest trauma. *Radiol Clin N Am* 44:225-2006

- Siegel J., Yang K., Smith J.: Computer simulation and validation of the Archimedes lever hypothesis as a mechanism for aortic isthmus disruption. *J Trauma* 60:1072-2006
- Simon B. (EAST Practice Management GdR Work Group): Pain management guidelines for blunt thoracic trauma. *Trauma* 59:1256-2005
- Sliker C.: Imaging of diaphragm injuries. *Radiol Clin N Am* 44:199-2006
- Symbas P., Sherman A., Silver J.: Traumatic rupture of the aorta: immediate or delayed repair? *Ann Surg* 235:796-2002
- The 2005 AHA Guidelines for CPR and ECC: Part 10.7: Cardiac arrest associated with trauma. *Circulation* 112:IV-146-2005
- Thoongsuwan N., Kanne J., Stern E.: Spectrum of blunt chest injuries. *J Thorac Imaging* 20:89-2005
- Ullman E.: Pulmonary trauma: emergency department evaluation and management. *Emerg Med Clin N Am* 21:291-2003
- Vignon P.: Transesophageal echocardiography and therapeutic management of blunt aortic injuries. *J Trauma* 58:1150-2005
- Wisbach G., Sise M., Sack D.: What is the role of chest X-Ray in the initial assessment of stable trauma patients? *J Trauma* 62:74-2007
- Working Group, Ad Hoc Subcomm on Outcomes, Am Coll of Surgeons-Comm on Trauma: Practice management guidelines for emergency department thoracotomy. *J Am Coll Surg* 193:303-2001
- Yamamoto L., Schroeder C., Beliveau C.: Thoracic trauma: the deadly dozen. *Crit Care Nurs* 28:22-2005
- Zhang M., Liu Z., Yang J.: Rapid detection of pneumothorax by ultrasonography in patients with multiple trauma. *Critical Care* 10:R112 (doi:10.1186/cc5004) 2006

CAPÍTULO 65

Traumatismos de abdomen

DR. CARLOS LOVESIO

Epidemiología

El traumatismo de abdomen es una causa importante de morbilidad y de mortalidad en todos los grupos etarios. El abdomen es la tercera región del organismo más frecuentemente lesionada en los traumatismos, y el trauma abdominal es la causa del 20% de las injurias civiles que requieren intervención quirúrgica.

El 2% de las consultas por trauma corresponden a la región abdominal. De ellas, el 90% requieren internación, y el 50% serán sometidas a una laparotomía exploradora. Por otra parte, las lesiones abdominales no reconocidas son la causa más frecuente de muerte postraumática evitable.

La mayor parte de los traumatismos abdominales son producidos por accidentes automovilísticos; el resto corresponde a caídas de altura, accidentes deportivos o agresiones civiles.

Clasificación

Existen dos categorías básicas de traumatismos abdominales: penetrantes y no penetrantes.

En toda lesión penetrante del abdomen la consulta quirúrgica es mandatoria. Las armas de fuego han reemplazado a las armas blancas como causa más habitual de trauma penetrante, aunque la elección del tipo de arma

depende de características culturales y geográficas. Es importante recordar que una herida abdominal alta puede haber atravesado la cavidad torácica, y que una lesión penetrante por debajo de las tetillas o del vértice de la escápula es más probable que produzca una injuria intra-abdominal que torácica. Las heridas de bala pueden tener trayectos caprichosos, con compromiso de múltiples órganos no contiguos.

El traumatismo cerrado o no penetrante es muy difícil de evaluar, especialmente en el paciente inconsciente. Si el paciente tiene signos peritoneales evidentes o se encuentra en estado de shock, debe ser explorado quirúrgicamente. Si el examen es equívoco o si el paciente tiene un estado mental alterado, o requiere una anestesia general para tratar lesiones no abdominales, se debe recurrir a estudios diagnósticos especiales para descartar la lesión abdominal.

TRAUMATISMOS ABDOMINALES NO PENETRANTES

La identificación de una patología grave en el paciente con traumatismo cerrado de abdomen se dificulta por dos razones: primero, muchas lesiones pueden no manifestarse durante el período de evaluación y tratamiento inicial; y segundo, el mecanismo lesional con frecuencia produce otras lesiones, que pueden dirigir la atención del equipo tratante y hacer pasar inadvertida una patología intra-abdominal potencialmente grave.

FISIOPATOLOGÍA

Las lesiones de las estructuras intraabdominales pueden producirse por dos mecanismos primarios: fuerzas de compresión y fuerzas de desaceleración.

Las fuerzas de compresión pueden resultar de un impacto directo o de la compresión externa contra un objeto fijo, como el cinturón de seguridad o la misma columna vertebral. Habitualmente, estas fuerzas producen rupturas y hematomas subcapsulares en las vísceras sólidas. Estas fuerzas también pueden deformar a las vísceras huecas y aumentar en forma transitoria la presión intraluminal, condicionando la ruptura. Este es un mecanismo común de lesión del intestino delgado en el trauma cerrado.

Las fuerzas de desaceleración crean áreas de cizallamiento en los lugares en que se unen partes fijas con partes móviles intraabdominales. Estas fuerzas longitudinales tienden a romper las estructuras en dichos puntos de unión. Las lesiones características por fuerzas de desaceleración son los desgarros a nivel del ligamento falciforme en el hígado, y las lesiones intimaes de las arterias produciendo trombosis, en particular en las arterias renales y mesentéricas.

CUADRO CLÍNICO

En los pacientes con traumatismo grave, se deben realizar en forma simultánea los exámenes de evaluación y las maniobras de reanimación.

En general, no es posible obtener una historia detallada hasta después de haber reconocido las lesiones que comprometen la vida e iniciada la correspondiente terapéutica. Sin embargo, es esencial recabar información sobre el mecanismo lesional, para poder predecir el tipo de lesiones e identificar los posibles errores de evaluación. Es conveniente obtener información sobre algunos hechos específicos: antecedentes de alergias o medica-

ciones, historia médica previa, última ingesta, y medidas implementadas desde el momento del traumatismo hasta el ingreso.

El examen inicial debe estar dirigido al clásico esquema ABC de la resucitación inicial: Vía aérea, Respiración y Circulación, que se describe en el capítulo de Atención inicial del politraumatizado. Cumplida esta primera etapa, la atención se dirigirá al abdomen. En pacientes con shock o peritonismo evidente, y reconocido el origen abdominal del padecimiento, se procederá a la cirugía de urgencia. En el otro extremo del espectro están los pacientes con trauma cerrado que tienen un abdomen "inocente" en la presentación inicial. Muchas lesiones pueden estar inicialmente ocultas y sólo manifestarse al pasar el tiempo. Los exámenes seriados frecuentes, en asociación con los estudios diagnósticos apropiados, son esenciales en un paciente que presenta un mecanismo de injuria significativo.

La inspección puede brindar algunos datos de interés, en particular signos externos de lesión. Se deben reconocer áreas de equimosis o de abrasión. La presencia de abrasiones siguiendo el trayecto del cinturón de seguridad se correlaciona con la existencia de rupturas de vísceras huecas (Fig. 65/1). La presencia de respiración abdominal puede ser indicativa de traumatismo asociado torácico o medular.

La palpación abdominal permite el reconocimiento de masas anormales, dolor y deformidades. La distensión y el empastamiento pueden indicar hemorragia intraabdominal. La presencia de crepitación o inestabilidad en la parte inferior de la caja torácica debe hacer sospechar lesión hepática o esplénica asociada con fracturas costales.

Los signos de peritonitis, dolor espontáneo y a la palpación, en particular a la descompresión, que aparecen inmediatamente a la injuria sugieren una lesión de víscera hueca con pérdida de contenido intestinal. La peritonitis secundaria a la hemorragia intraabdominal puede demorar varias horas en hacerse evidente.

El examen de la sensibilidad de la pared torácica y abdominal permite evaluar la posibilidad de lesión medular. Las lesiones medulares pueden interferir con la adecuada evaluación del abdomen por disminución o abolición de la percepción del dolor.

LABORATORIO

Los estudios de laboratorio comúnmente recomendados incluyen: recuento globular completo, glucosa, urea y creatinina, amilasa sérica, análisis de orina, estudios de coagulación, grupo y factor sanguíneos, gases en sangre arterial, e investigación de alcohol y drogas si se presume intoxicación.

La presencia de un valor de hemoglobina y hematocrito normal no permite descartar la presencia de una hemorragia significativa. Se debe recordar que los pacientes pierden sangre entera, y hasta que se produce la dilución homeostática o inducida por la administración de fluidos, no se evidencia la anemia.

Existen controversias respecto a la utilidad de la determinación de amilasa en presencia de trauma abdominal cerrado. Un valor elevado inicial no se ha demostrado sensible ni específico para el reconocimiento de lesión pancreática. Sin embargo, un valor anormal luego de cuatro a seis horas del trauma puede tener mayor exactitud.

El dosaje de gases en sangre provee información importante en la mayoría de las víctimas de trauma. En adi-

ción a la información respecto a la oxigenación (PaO_2 , SaO_2) y a la ventilación (PaCO_2), este examen brinda una información adecuada sobre la disponibilidad de oxígeno. La presencia de un déficit de base mayor de -5 mEq/l es indicativo de acidosis láctica por inadecuada perfusión, y debe orientar a una resucitación agresiva y a la investigación de la causa del desbalance entre la oferta y la demanda de oxígeno.

Los pacientes traumatizados con alteraciones en el nivel de conciencia deben ser evaluados para alcohol y drogas, a fin de descartar a éstos como factores contribuyentes.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

En la evaluación del traumatismo abdominal el objetivo inicial es el reconocimiento de la presencia de una lesión intraabdominal que requiera una laparotomía de urgencia, y luego el definir el tipo particular de lesión órgano específica.

Los pacientes con traumatismo cerrado de abdomen que presentan evidencia obvia de abdomen agudo, hemorragia intraabdominal, o signos clínicos o radiográficos de neumoperitoneo deben ser sometidos a una laparotomía exploradora sin más estudios. Si el examen clínico es dudoso o el paciente no está en condiciones de brindar una historia adecuada a causa de la ingestión de alcohol o drogas, por traumatismo de cráneo o espinal, o si es necesario realizar una anestesia general para tratar otra lesión, conviene recurrir a un método objetivo que permita excluir una lesión abdominal.

Lavado peritoneal

Introducido por Root en 1965, continúa siendo un método rápido, barato, exacto, seguro y fácil de realizar para la evaluación de pacientes con traumatismo cerrado de abdomen. Este método se utiliza para reconocer la presencia de sangre u otros fluidos en la cavidad peritoneal. Es particularmente útil en los pacientes inestables, con lesiones múltiples, donde el examen abdominal es difícil o equívoco.

El método para llevar a cabo el lavado peritoneal fue estandarizado por Lazarus y col. Se procede a vaciar el



Fig. 65/1.- Lesión abrasiva por cinturón de seguridad. El paciente presentó sección de ambos músculos rectos anteriores, arrancamiento de los músculos transversos desde la cresta ilíaca, y efracción de vasos mesentéricos.

estómago y la vejiga mediante la inserción de una sonda nasogástrica y un catéter de Foley. Se rasura y se desinfecta el área subumbilical en la línea media. Se introduce una aguja N° 18 en la cavidad peritoneal. Si al aspirar se obtienen más de 10 ml de sangre fresca, se considera que el examen es positivo y el procedimiento se da por concluido. Si se aspiran menos de 10 ml, se procede a introducir en la cavidad peritoneal 1.000 ml de solución de Ringer en los adultos y 15 ml/kg en los niños. Se deja salir luego el líquido por declive, debiendo obtenerse un retorno de al menos 750 ml, y se envía una muestra al laboratorio para realizar un recuento de glóbulos rojos y glóbulos blancos, dosaje de amilasa y bilis, y tinción de Gram. En la Tabla 65/1 se indican los criterios para considerar un lavado peritoneal positivo.

Para la realización del lavado peritoneal, se recomienda tener en cuenta algunas consideraciones:

- a.- En presencia de una incisión quirúrgica previa en la línea media, el mismo debe ser realizado en el cuadrante inferior izquierdo del abdomen.
- b.- En la mujer embarazada, la incisión debe realizarse por encima del ombligo.
- c.- En presencia de fractura pelviana, la incisión debe realizarse por encima del ombligo.
- d.- La hemostasia quirúrgica de la incisión debe ser extremada, para evitar resultados falsos positivos por pasaje de sangre a la cavidad abdominal a partir de la misma.
- e.- En niños no se recomienda su realización, debiendo recurrirse en caso de dudas, a la tomografía computada abdominal.

Las contraindicaciones relativas del lavado peritoneal son la presencia de un embarazo avanzado o de cirugía abdominal previa. La única contraindicación absoluta es la existencia de una clara indicación de laparotomía. El inconveniente más importante del lavado peritoneal es que puede confundir los exámenes por imágenes, si queda aire o líquido libre en la cavidad luego de su realización.

En una revisión reciente de la literatura, G.Gomez y col. comprobaron que sobre un total de 5.715 pacientes con traumatismo de abdomen en los cuales se utilizaron los criterios consignados en la Tabla 65/1 para indicar la laparotomía exploradora, la precisión diagnóstica fue del 97,5%, con una incidencia de complicaciones del 1,6%. La exactitud del lavado negativo para descartar una lesión intraabdominal llegó, en la misma serie, al 98%. La mayor crítica que se ha hecho al lavado peritoneal es que con su realización no se puede cuantificar la cantidad de sangre perdida, y en tal caso, es posible que se realice un número elevado de laparotomías exploradoras que no brindan utilidad terapéutica, entre el 25 y el 45% según las distintas series. En los pacientes con lavado peritoneal positivo pero estables hemodinámicamente, es recomendable complementarlo con una tomografía de abdomen.

Ecografía abdominal

La ecografía es un método diagnóstico de gran difusión

Tabla 65/1.- Criterios para considerar un lavado peritoneal positivo

1. Aspiración de más de 10 ml de sangre al introducir el trocar
2. Recuento de glóbulos rojos de más de 100.000/mm³
3. Recuento de glóbulos blancos de más de 500/mm³
4. Amilasa superior a 175 U/dl
5. Presencia de bilis, bacterias o restos alimenticios
6. Salida de líquido de lavado por sonda vesical u otros drenajes

en la actualidad, habiendo desplazado en muchos centros al lavado peritoneal como primer método de evaluación en el traumatismo cerrado de abdomen. La utilidad inobjetable de la ecografía en el trauma abdominal, ha determinado que muchos centros de trauma cuenten con este método en la sala de recepción, siendo realizados los estudios por los mismos médicos de emergencias o cirujanos de trauma. El denominado Método FAST (*Focused Abdominal Sonography on Trauma*) propuesto por Rozycki y col. en el año 1996, hace referencia al entrenamiento básico que se obtiene en diagnóstico ecográfico para el reconocimiento de líquido libre en el peritoneo, cavidad pericárdica y fondos de saco costopleurales.

Una de las ventajas fundamentales de la ecografía es que el examen se puede realizar a la cabecera del paciente, sin necesidad de traslado; y que el aprendizaje de la técnica para la evaluación de líquido libre, que es el dato más importante que la misma brinda en estos pacientes, se puede obtener con muy pocas horas de entrenamiento.

Las indicaciones de la ecografía son:

- a.- Como método inicial de evaluación, a los efectos de detectar líquido libre intraperitoneal o hemorragia intraparenquimatosa en órganos sólidos.
- b.- En pacientes con signos clínicos dudosos, en los cuales otras modalidades radiográficas o aún el lavado peritoneal no permiten el diagnóstico.
- c.- En pacientes con lesión extraabdominal, antes de la anestesia general para la instrumentación destinada a tratar otras patologías.
- d.- Como método de seguimiento en pacientes con traumatismo grave o que han sido sometidos a cirugía. En estos casos se pueden diagnosticar abscesos abdominales, evaluar obstrucciones del tracto biliar o urinario, y aspirar líquido de ascitis, posibles abscesos o empiemas.

El examen ecográfico (Fig. 65/2) se inicia en el cuadrante superior derecho del abdomen y en el flanco derecho, con el paciente en posición decúbito. En adición a la inspección del hígado, riñón derecho y parte derecha del espacio retroperitoneal, se debe prestar especial atención al receso de Morrison, un área donde primero se colecciona el líquido intraabdominal en los casos de ruptura hepática o lesiones de los órganos del abdomen superior. Rozycki y col. comprobaron que el cuadrante

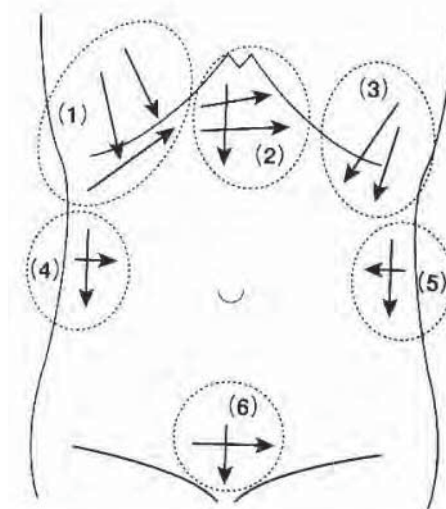


Fig. 65/2.- Metodología de estudio ecográfico en el trauma cerrado de abdomen.

superior derecho es el sitio en el cual más frecuentemente se detecta el hemoperitoneo. Luego se examinan el cuadrante superior izquierdo y el flanco izquierdo, donde se visualizan el bazo, riñón izquierdo, cola del páncreas y área retroperitoneal izquierda. En la línea media se puede identificar el cuerpo del páncreas. La presencia de fluido peripancreático combinado con fluido retrocolónico a lo largo del colon ascendente y descendente es de interés para el diagnóstico de ruptura pancreática. El abdomen inferior debe ser evaluado fundamentalmente en su parte media, y de preferencia con la vejiga llena, para reconocer la presencia de líquido libre en el fondo de saco de Douglas. Una vez completado el examen abdominal se deben evaluar los fondos de saco costofrénicos, en busca de derrame pleural. Una visión subxifoidea puede ser útil para la detección de líquido en la cavidad pericárdica.

El objetivo del examen FAST es la detección de líquido libre; sin embargo, durante el procedimiento, ocasionalmente se pueden visualizar lesiones en órganos específicos. La sensibilidad reportada para la detección de hemoperitoneo es cercana al 90%, la especificidad al 100%, y la exactitud al 97%. En uno de los estudios más grandes sobre el empleo de ultrasonidos, Porter y col. analizaron 1.639 pacientes traumatizados que requirieron un estudio de diagnóstico por imágenes por trauma abdominal. El 99,5% de los pacientes fueron evaluados con ultrasonido, 0,5% con TAC, y ningún paciente con lavado peritoneal. Estos autores encontraron que el examen inicial con ultrasonidos tuvo una sensibilidad del 93% y una especificidad del 90% con respecto a la necesidad de una laparotomía. Un nuevo examen ecográfico aumentó la sensibilidad de la técnica al 96,5%.

Algunos autores han establecido, además, una correlación entre los hallazgos ecográficos y la necesidad de laparotomía. Según Glaser y col., si se encuentran menos de 500 ml de sangre después de tres horas del trauma, no existe indicación de laparotomía en pacientes con funciones vitales estables o que requirieron menos de tres unidades de sangre para la estabilización. Por otra parte, la presencia de más de 500 ml de sangre a los 30 minutos del trauma es una indicación formal para laparotomía. Huang y col., por su parte, proponen un score para la evaluación de líquido libre mediante la asignación de un puntaje según la cantidad hallada en cada localización intraperitoneal (Tabla 65/2). Los pacientes con un score USG mayor o igual a 3 (corresponde a más de 1.000 ml de sangre) requieren de una laparotomía en el 96% de los casos, en cambios los que tienen menos de 3 sólo la requieren en el 36%.

En nuestro medio, Ballesteros y col. propusieron una clasificación para cuantificar las colecciones abdominales y retroperitoneales en los traumatismos cerrados, con significación pronóstica y terapéutica. La misma utiliza

cinco grados progresivos de gravedad. En los casos correspondientes a los Grados I y II con estabilidad hemodinámica, se considera que el tratamiento conservador es el indicado inicialmente, y en la experiencia de los autores fue el definitivo en el 100% de los casos. En los casos de Grado III el tratamiento conservador es menos seguro, ya que en el 50% de la serie analizada se debió realizar una laparotomía por descompensación hemodinámica. En todos los casos de Grados IV y V se debió realización una laparotomía terapéutica debido a la inestabilidad hemodinámica, inicial o en el periodo de observación de un tratamiento conservador.

Durante el primer examen de un paciente traumatizado habitualmente es imposible detectar por ultrasonografía las lesiones viscerales. En efecto, la presencia de coágulos de sangre fresca en los órganos rotos, tales como hígado, bazo o riñón, es difícil de distinguir del aspecto del órgano normal, debido a que los coágulos inicialmente tienen una imagen similar a aquel en ultrasonografía. Sólo luego de dos a cuatro horas la visibilidad de los coágulos se hace evidente por las alteraciones de la hemoglobina. La técnica tampoco es sensible para la identificación de las lesiones de vísceras huecas. Se debe insistir, sin embargo, que la utilidad fundamental de la ecografía en la evaluación del período agudo del trauma reside en su capacidad de detectar y cuantificar la cantidad de líquido libre intraperitoneal, permitiendo definir la conducta conservadora o quirúrgica inicial.

Tomografía axial computada

Muchos autores consideran que la tomografía axial computada (TAC) es el método de elección para la evaluación de los pacientes con traumatismo de abdomen *que están estables hemodinámicamente*. Dado el tiempo requerido para su realización, los pacientes sometidos a este examen deben ser adecuadamente controlados para detectar signos de descompensación durante todo el estudio. En este sentido se debe destacar la gran ventaja de la TAC helicoidal, que permite realizar una evaluación completa del paciente politraumatizado en pocos minutos.

La TAC permite una evaluación muy certera de todo el abdomen, incluyendo los compartimentos intraperitoneal y extraperitoneal. Con este método se puede determinar la naturaleza y la extensión de las lesiones parenquimatosas, así como la presencia de hemoperitoneo o aire libre en la cavidad. En algunas instituciones, la TAC ha reemplazado al lavado peritoneal en la evaluación de pacientes con traumatismo abdominal cerrado cuando no existe indicación de laparotomía de urgencia. El método es de gran utilidad para realizar tratamiento conservador no operatorio en presencia de lesiones de vísceras sólidas sin compromiso hemodinámico.

Es imprescindible realizar la TAC con una técnica óptima. Es necesaria la inyección de un bolo de material de contraste yodado para acentuar las diferencias de densidad tisular entre las áreas de parénquima normal y las zonas de lesión. Es importante evaluar todo el abdomen, incluida la pelvis, ya que la mayor parte de la sangre libre en la cavidad peritoneal se localiza en los fondos de saco pelvianos. Se debe administrar una solución diluida de contraste oral a través de una sonda nasogástrica inmediatamente antes del examen, para evaluar las lesiones del duodeno y de la cabeza del páncreas. Ante la sospecha de lesión colónica, se debe realizar una enema de sustancia de contraste. La técnica de triple contraste,

Tabla 65/2.- Clasificación ecográfica del hemoperitoneo (Huang y col.).

Fosa de Morrison	Significativo*	2
	Mínimo**	1
Fondo de saco de Douglas	Significativo*	2
	Mínimo**	1
Periesplénico		1
Gotera parabólica		1
Interasa		1

*: más de 2 mm de líquido libre; **: menos de 2 mm de líquido libre

consistente en la administración de material de contraste oral, IV y rectal, permite una adecuada evaluación de todas las potenciales lesiones abdominales. Al terminar el estudio, se recomiendan realizar algunos cortes a nivel del tórax, para descartar la presencia de un neumotórax que puede no haber sido reconocido en la radiografía simple de tórax.

En la tomografía de abdomen pueden pasar inadvertidas ciertas lesiones del diafragma y perforaciones del tracto gastrointestinal. Las lesiones pancreáticas pueden no identificarse en la tomografía inicial, pero en general son detectadas en los exámenes de seguimiento realizados en los pacientes con alto riesgo. A pesar de estas limitaciones, en la actualidad se considera que la TAC abdominal es el examen que brinda mayor cantidad de criterios para el diagnóstico de lesión gastrointestinal.

El reconocimiento del hemoperitoneo traumático es una de las mayores ventajas de la TAC abdominal. El mismo puede ser detectado con este método en cualquier lugar de la cavidad abdominal (Fig. 65/3). Knudson y col., calculan la cantidad de hemoperitoneo según la ocupación de los distintos espacios en: leve (250 ml; presencia de mínima cantidad de líquido subfrénico o subhepático); moderado (250 a 500 ml; lo anterior más sangre en alguna gotera); y grave (más de 500 ml; lo anterior más sangre en la pelvis).

La medición de la atenuación tomográfica del fluido intraperitoneal es sumamente útil para su caracterización, ya que el mismo no siempre representa sangre. En efecto, puede tratarse de líquido intestinal, biliar u orina en el caso de una ruptura vesical intraperitoneal. Cuando un paciente está sangrando activamente, la extravasación del contraste IV puede ser visto flotando dentro y mezclado con la sangre o los hematomas de menor grado de atenuación. La demostración tomográfica de la extravasación del medio de contraste es reconocida como uno de los signos más importantes en la TAC de pacientes con trauma abdominal. En prácticamente todos los casos indica sangrado activo y la necesidad de una cirugía o de una embolización angiográfica de emergencia.

La presencia de gas extraluminal en la cavidad peritoneal en los pacientes con trauma abdominal ha sido atribuida clásicamente a la ruptura intestinal, y la demostración radiológica o tomográfica de aire libre se ha considerado una indicación para la laparotomía de urgencia. Se reconoce en la actualidad, sin embargo, que la presencia de aire libre extraluminal en la TAC en muchos pacientes con trauma cerrado no está determinada por una ruptura de víscera hueca. Tanto en la serie de Kane como en la de Hamilton, la mayoría o todos los pacientes con aire libre en la TAC no tuvieron lesión visceral. La mayoría de estos pacientes presentaban trauma torácico asociado con neumotórax o tubos de tórax, o se encontraban en ventilación mecánica. Se postula que el neumoperitoneo en estos casos es producido por la disección de aire desde el tórax a la cavidad peritoneal. Los otros mecanismos propuestos para el neumoperitoneo es que se origina en microperforaciones intestinales que rápidamente se cierran luego de la injuria sin secuelas clínicas.

Los datos recientes de Livingston y col., en un estudio prospectivo multicéntrico realizado en EE.UU., demostraron en forma concluyente que los pacientes con una TAC abdominal obtenida con un tomógrafo helicoidal o espiral, que no demuestre lesiones orgánicas ni líquido libre en peritoneo, pueden ser dados de alta desde el De-

partamento de Emergencia sin necesidad de un período de internación para observación. En efecto, el valor predictivo negativo de este estudio alcanzó al 99,63%. Se debe tener en cuenta, sin embargo, que la TAC es notoriamente inadecuada para el diagnóstico de lesiones mesentéricas y también puede soslayar injurias de vísceras huecas. En pacientes con riesgo de lesiones mesentéricas o de vísceras huecas el lavado peritoneal es un test más apropiado. Una TAC negativa en estos pacientes no excluye satisfactoriamente una lesión intraabdominal.

Radiografía simple de abdomen

La radiografía simple de abdomen se realiza una vez que se ha estabilizado al paciente. La misma permite reconocer lesiones de partes óseas, que pueden hacer sospechar lesiones viscerales concomitantes. Las fracturas de las últimas costillas pueden asociarse con traumatismo hepático o esplénico. Las fracturas de las apofisis transversas de las vértebras lumbares pueden acompañarse de traumatismos renales; las fracturas y diastasis pelvianas de lesiones uretrales, vesicales o vasculares.

La presencia de aire libre en la cavidad se asocia con lesiones de vísceras huecas; y la observación de aire retroperitoneal demarcando los bordes del psoas o una burbuja suspendida a la altura de las vértebras lumbares, pueden ser las únicas manifestaciones de una ruptura retroperitoneal del duodeno o de las porciones fijas del colon.

En la Tabla 65/3, modificada de L.Fernandez y col., se indican las ventajas y desventajas del lavado peritoneal diagnóstico, la ecografía y la tomografía como modalidades diagnósticas en el trauma cerrado de abdomen.

Videolaparoscopia

En la actualidad está ganando aceptación el empleo de la videolaparoscopia para la evaluación de las lesiones abdominales en casos de traumatismo penetrante de abdomen, y también se reconoce su utilidad en presencia de traumatismos cerrados. Debe descartarse la presencia de lesión diafragmática por el peligro de provocar un neumotórax a tensión, y en los pacientes con traumatismo de cráneo e hipoxia, el aumento de la presión venosa central y de la presión intracraneana constituye un riesgo adicional a tener en cuenta para el daño cerebral secundario.

En este caso también la estabilidad hemodinámica debe guiar la decisión en cuanto al empleo de la técnica. Un paciente estable con signos abdominales indefinidos,



Fig. 65/3.- TAC de abdomen. Se observa líquido libre (sangre) rodeando al hígado y al bazo en paciente con laceración esplénica de pequeña magnitud.

Tabla 65/3.- Ventajas y desventajas del lavado peritoneal, la ecografía y la tomografía en el diagnóstico del traumatismo abdominal cerrado (Fernandez L. y col.)

	Lavaje peritoneal	Ecografía	Tomografía
Tiempo requerido para el diagnóstico definitivo	3 a 25 minutos	1 a 10 minutos	Variable según el equipamiento
Procedimiento invasivo	Si	No	No
Requiere traslado	No	No	Si
Repetibilidad fácil	No	Si	No
Sensibilidad	87-99 %	83-87 %	74-97 %
Especificidad	97-98 %	97-100 %	98-99 %
Exactitud	95-99 %	97-98 %	92-99 %
Complicaciones	Laceración de venas o arterias, perforación de intestino o vejiga	Ninguna	Reacción alérgica al contraste intravenoso Broncoaspiración
Contraindicaciones o limitaciones	Operaciones previas, embarazo avanzado, trastorno de coagulación	Obesidad marcada, enfisema subcutáneo	Paciente no cooperativo, alergia al contraste, requiere transporte fuera de UTI o sala de emergencia
Limitaciones diagnósticas	Injuria retroperitoneal, ruptura de diafragma	Lesión de mesenterio o intestino	Lesión de intestino o mesenterio

o en coma, o que requiera otros procedimientos quirúrgicos, o con fracturas pelvianas graves, o con un episodio aislado de hipotensión, o con trauma penetrante toracoabdominal con signos vitales estables, puede ser sometido a una laparoscopia. En este caso se debe tener presente que las lesiones de vísceras huecas con frecuencia pasan inadvertidas, no constituyendo una técnica sensible para su detección.

En algunos casos, la laparoscopia puede ser no sólo diagnóstica sino también terapéutica, como en presencia

de una lesión tipo I o II del bazo que puede resolverse con la colocación de un apósito hemostático sobre la región lacerada, o para la sutura de una lesión diafragmática.

El perfeccionamiento de los equipos y el mejor entrenamiento de los operadores sin duda abrirán un nuevo e interesante aspecto al diagnóstico y al tratamiento del traumatismo abdominal mediante esta técnica.

En la Fig. 65/4, modificada de Smith y col., se describe un algoritmo aceptable para la evaluación diagnóstica del traumatismo cerrado de abdomen.

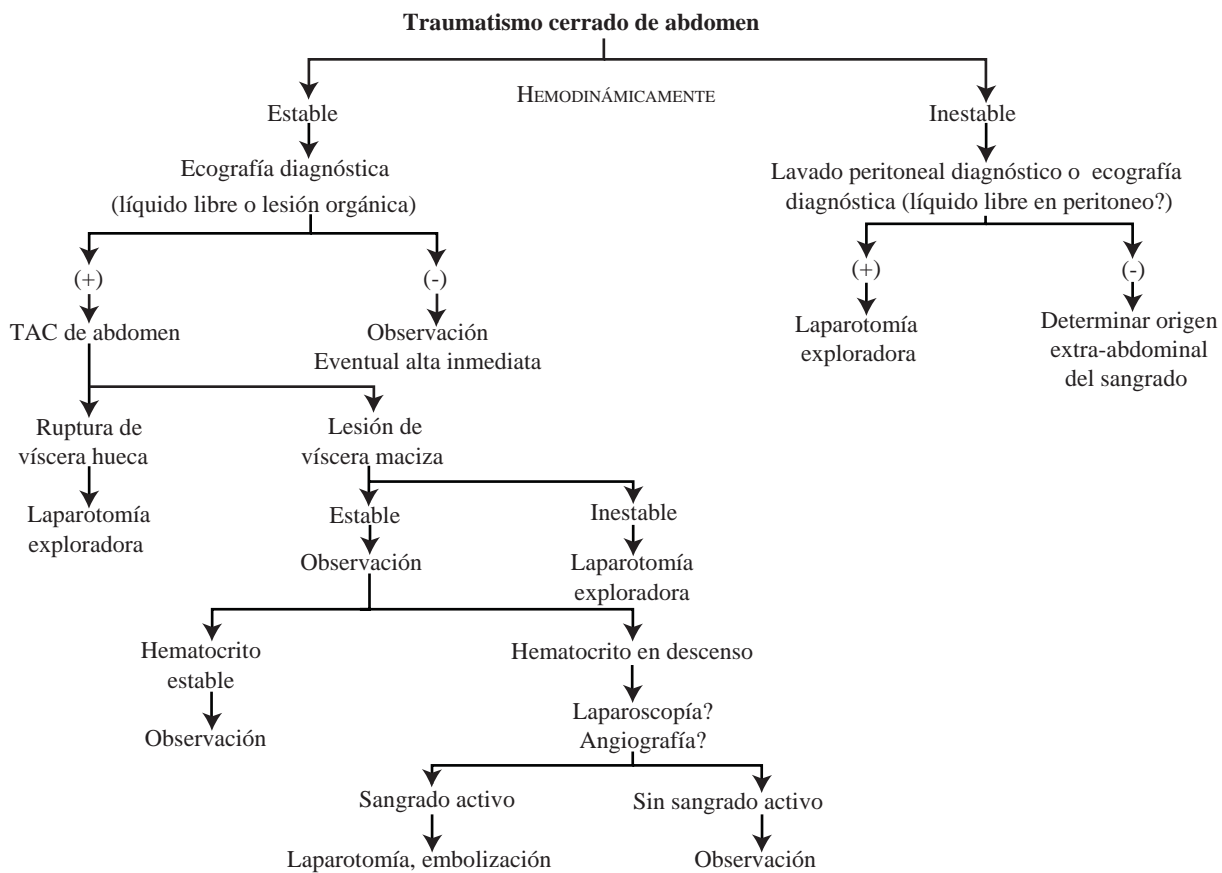


Fig. 65/4.- Algoritmo diagnóstico en traumatismo cerrado de abdomen.

En una conferencia de consenso llevada a cabo en el año 1999 (Scalea y col.) sobre la performance de la ecografía en el trauma se examinó la cuestión de los estudios positivos y negativos y como aplicar los mismos en la práctica clínica. El informe sugiere las siguientes guías: en pacientes inestables hemodinámicamente, un examen FAST positivo generalmente debe ser seguido por una laparotomía, y un examen negativo exige nuevos exámenes en busca de una fuente extraabdominal de hemorragia. En pacientes estables hemodinámicamente, un examen positivo debe ser seguido por una tomografía abdominal para definir mejor la lesión, y un examen negativo debe ser seguido por exámenes seriales cada seis horas y eventualmente una nueva ecografía o una tomografía, dependiendo del escenario clínico.

Aunque el paradigma precedente no ha sido validado, representa un consenso entre expertos. Sin embargo, es habitual que se produzcan variaciones en esta práctica, las cuales dependerán del paciente en particular, del mecanismo del traumatismo y del centro de asistencia. En este último aspecto, es importante conocer la disponibilidad de expertos y de métodos de diagnóstico para establecer el algoritmo de diagnóstico.

CLASIFICACIÓN DE LA GRAVEDAD LESIONAL

Los pacientes deben ser categorizados a su ingreso con el Escore Revisado de Trauma (Ver Cap. 59), de modo de tener un parámetro de comparación con el realizado en el lugar del episodio o durante el traslado. Esta determinación incluye la escala de Glasgow, la presión arterial sistólica y la frecuencia respiratoria, brindando un primer aspecto evolutivo e infiriendo una aproximación al estado de gravedad.

Una vez sometidos a la sistemática de atención inicial hospitalaria descrita en el Capítulo de Atención inicial del politraumatizado, y completada la secuencia de exámenes complementarios, se deberá efectuar la puntuación correspondiente a las diversas regiones según la escala de severidad de lesión.

En 1987, la American Association for the Surgery of Trauma (AAST) creó un Comité con el objetivo de desarrollar una escala comprensiva de lesiones orgánicas específicas. El Comité ha desarrollado escores de Injuria Orgánica (OIS) para las lesiones viscerales, vasculares y de tejidos blandos del cuello, tórax, abdomen y extremidades.

Moore y col., por su parte, han desarrollado un índice basado en los hallazgos intraoperatorios en la laparotomía para identificar a los pacientes con trauma abdominal de alto riesgo. Se asigna un factor de riesgo de complicación a cada órgano y éste se multiplica por el grado de la lesión estimada para el órgano en cuestión (Tabla 65/4). En el análisis de las lesiones órgano específicas se hará referencia a los distintos grados lesionales propuestos para cada órgano en particular.

El factor de riesgo de complicación, variable entre 1 y 5, se basa en la incidencia reportada de morbilidad luego de una lesión orgánica específica. La severidad lesional para cada órgano, por su parte, se gradúa entre 1 y 5; a saber: 1 = mínimo; 2 = menor; 3 = moderado; 4 = mayor; y 5 = máximo. La suma de los escores individuales de cada órgano permite obtener el Índice de trauma abdominal.

A pesar de su simplicidad, el Índice de trauma abdominal ha probado ser sensible y razonablemente específico para predecir la morbilidad del traumatismo abdominal grave. Los escores menores de 15 reflejan un bajo riesgo de morbilidad séptica, entre 16 y 25 indican un riesgo moderado y

escores mayores de 25 reflejan un alto riesgo.

TRATAMIENTO

Tratamiento prehospitalario

Como en el caso de otras lesiones que comprometen la vida, el cuidado prehospitalario del trauma abdominal cerrado se debe orientar a evaluar los problemas graves, iniciar medidas de resucitación limitadas y disponer el pronto transporte al hospital apropiado más cercano.

Los pacientes que son incapaces de mantener su vía aérea y aquellos con riesgo potencial de asfixia deben ser intubados por vía endotraqueal, si ello es posible. Esto debe ser realizado mientras se mantiene inmovilizada la columna cervical. Si el paciente presenta compromiso respiratorio, la respiración debe ser apoyada con ventilación artificial y una FiO_2 elevada. La oximetría de pulso debe ser mantenida por encima de 90-92%.

Rara vez se comprueba la presencia de una hemorragia externa en asociación con un trauma abdominal, pero si la misma está presente, debe ser cohibida por compresión directa. Se debe considerar la presencia de una hemorragia intraperitoneal en todo paciente con evidencias de shock hemorrágico y en ausencia de una hemorragia externa evidente. Al momento actual se discute si se debe iniciar una resucitación con cristaloides en el lugar del accidente, o disponer el traslado inmediato a un centro asistencial. La administración de solución salina hipertónica podría ser de elección en estos casos (Ver capítulo de Shock hipovolémico).

Los pacientes con un traumatismo que pueda comprometer la columna vertebral deben ser sometidos a una inmovilización completa. Si se presume una demora significativa para el traslado, puede tener indicación el pantalón antishock.

Tratamiento en el departamento de emergencia

Se debe realizar un examen rápido para detectar las lesiones que pueden comprometer la vida. Si el paciente tiene problemas respiratorios, y no se encuentra intubado, se procederá a la intubación previa realización de un examen neurológico mínimo. Se continuará con la inmovilización de la columna cervical.

Los pacientes en apnea o hipoventilación deben ser sometidos a asistencia respiratoria mecánica, al igual que

Tabla 65/4.- Índice de trauma abdominal (Moore y col.).

Factor de riesgo por órgano:

1. Vejiga, genitales, tejidos blandos
2. Intestino delgado, riñón, estómago, diafragma
3. Bazo, uréter, vía biliar extrahepática, fractura vertebral
4. Duodeno, hígado, vasos mayores, fractura de pelvis
5. Colon, páncreas

Severidad de lesión específica (Ver luego para cada órgano):

1. Mínima
2. Menor
3. Moderada
4. Mayor
5. Máxima

Cálculo del Score de trauma abdominal:

Órgano 1: Factor de riesgo x severidad de lesión: Score 1

Órgano 2: Factor de riesgo x severidad de lesión: Score 2

Órgano n: Factor de riesgo x severidad de lesión: Score n

Score de trauma abdominal: suma de escores

los pacientes con taquipnea. La disminución o ausencia de los ruidos respiratorios debe orientar hacia la presencia de hemo o neumotórax, y proceder a una rápida evaluación con radiografía de tórax y gases en sangre.

La identificación de hipovolemia y signos de shock hace necesaria la implementación de una vigorosa resucitación y la búsqueda de la causa del sangrado. Deben ser colocadas al menos dos líneas periféricas de grueso calibre. Los accesos preferibles son femoral o braquial, siempre que no se disponga de líneas percutáneas accesibles. Debe ser evaluada la respuesta a la administración inicial de fluidos, y si persisten los signos de shock o de pérdida persistente de sangre luego de la infusión de dos a tres litros de solución salina, se debe administrar sangre. Los pacientes con evidencia de trauma abdominal cuyos signos vitales no retornan a lo normal luego de la administración precedente, o que requieran la administración de sangre, deben ser inmediatamente trasladados al departamento quirúrgico para el control de la hemorragia intraabdominal.

Los estudios radiográficos iniciales deben ser ordenados en base al mecanismo de lesión y al examen físico inicial. En general, las radiografías iniciales incluyen columna cervical, tórax y pelvis. La inmovilización de la columna cervical debe continuar hasta que se descarte la presencia de fracturas espinales. Pueden ser indicadas radiografías adicionales en función de los hallazgos físicos.

Luego de la evaluación inicial y del inicio de la resucitación, se debe realizar una segunda evaluación destinada a identificar todas las injurias presentes o potenciales. El paciente debe ser rotado de costado para el examen de la espalda y la palpación de toda la columna. Cualquier signo lesional debe ser detectado e investigado. En este momento es recomendable la realización de un examen rectal y vaginal en la mujer.

Si persisten signos de shock o de inestabilidad hemodinámica luego de la administración de dos a tres litros de soluciones cristaloides, se debe administrar sangre de tipo O-Rh negativo en mujeres en edad de procrear, y O-Rh positivo en todos los demás. Si está disponible, se utilizará sangre biocompatible.

Si se dispone de un ecógrafo y personal entrenado, es recomendable la realización de una ecografía de "protocolo rápido", destinada fundamentalmente a evaluar la presencia de sangre intraperitoneal. Si la misma es negativa o equívoca, se puede recurrir a un lavado peritoneal si el paciente persiste inestable.

Los pacientes que están hemodinámicamente estables luego de la evaluación y reanimación inicial, y plantean dudas diagnósticas, deben ser investigados con una tomografía computada de abdomen y pelvis siguiendo la rutina descrita.

Consulta quirúrgica

Los mejores resultados terapéuticos se obtienen cuando los pacientes politraumatizados son evaluados por un equipo con entrenamiento en trauma. En este sentido, la consulta con el cirujano se impone en las siguientes situaciones:

1. Historia de trauma abdominal cerrado, shock o signos vitales anormales: taquicardia, hipotensión.
2. Evidencia de shock sin pérdida externa de sangre.
3. Evidencia de peritonismo: dolor abdominal, dolor a la percusión o al retiro de la palpación.
4. Signos consistentes con lesión intraabdominal potencial: lesión cutánea por cinturón de seguridad, fractura de cos-

tillas inferiores, fractura de columna lumbar.

5. Alteración del nivel de conciencia, ya sea por trauma craneoencefálico o medular, o por la ingesta de drogas o alcohol.
6. Pacientes que requerirán prolongadas intervenciones quirúrgicas por otra patología, Ej.: procedimientos ortopédicos o neuroquirúrgicos.
7. Presencia de signos positivos en el lavado peritoneal o en la ecografía abdominal.
8. Presencia de aire extraluminal en la radiografía directa de abdomen.
9. Evidencia de lesiones de órganos sólidos o de líquido libre en la TAC. Si bien existe una tendencia hacia el manejo conservador de las lesiones hepáticas, esplénicas y renales en los pacientes hemodinámicamente estables, de ningún modo este hecho implica que el cirujano no participe del tratamiento conjunto de estos pacientes.
10. Presencia de fracturas pelvianas.
11. Evidencia de ruptura de vejiga en el cistograma con contraste, o de hematuria microscópica.
12. Aumento de enzimas hepáticas.

Tratamiento conservador

Durante años el tratamiento quirúrgico constituyó la terapéutica de elección para los pacientes con lesión por traumatismo cerrado del hígado o del bazo con inestabilidad hemodinámica; en la actualidad, en cambio, existe una marcada tendencia hacia el manejo no quirúrgico de estas lesiones en los pacientes estables. Múltiples informes sugieren que todos los pacientes hemodinámicamente estables con lesiones por trauma cerrado de estos órganos pueden ser manejados con seguridad en forma no quirúrgica, independientemente del grado de lesión. Ha sido informada una frecuencia de éxito mayor del 90% para ambos tipos de lesiones con el manejo conservador. Sin embargo, esta metodología puede fracasar. Distintos autores han tratado de examinar los factores que pueden predecir el fracaso del tratamiento no quirúrgico. La edad mayor de 55 años, un índice de injuria alto, un volumen grande de hemoperitoneo, el grado de injuria, y la presencia de un pseudoaneurisma en la TAC se han asociado con un alto grado de fracaso del tratamiento conservador. En la actualidad se admite que la existencia de un traumatismo combinado de órganos sólidos es un marcador de lesión más severa que puede predecir el fracaso del manejo no quirúrgico. Nance y col., por su parte, comprobaron una mayor incidencia de lesión de víscera hueca cuando existen múltiples órganos sólidos lesionados. Se especula que cuando se realiza tratamiento conservador en pacientes con lesiones de múltiples órganos sólidos, puede aumentar la posibilidad de pasar por alto o retardar el diagnóstico de una lesión asociada de víscera hueca.

En una serie de Malhotra y col., analizando lo ocurrido en dos grandes centros de trauma de EE.UU., se evaluaron 1.288 pacientes con trauma cerrado del hígado, bazo o ambos. En el 80% de los casos se realizó tratamiento conservador, con un éxito global del 94%. Dentro del grupo con trauma de un solo órgano, el manejo no quirúrgico se utilizó en el 87% de las lesiones hepáticas, con un éxito del 95%; y en el 76% de las lesiones esplénicas, con un índice de éxito del 93%. En los pacientes con trauma combinado, se pudo realizar tratamiento conservador en el 69% de los casos, con éxito en el 89% de los mismos.

El tratamiento no operatorio debe interrumpirse en caso de constatar deterioro hemodinámico, o la persistencia del requerimiento de transfusiones, o ante la apa-

riación de signos de peritonitis. La sospecha de lesión de víscera hueca o de lesión vascular mesentérica obliga a la implementación de tratamiento quirúrgico inmediato.

Control del daño

En pacientes que requieren una laparotomía de urgencia por trauma abdominal, se deberá proceder siguiendo un orden a través de tres etapas: 1) control del daño, 2) identificación de las injurias, y 3) reparación y reconstrucción de los órganos.

Un pequeño grupo de pacientes, que se encuentran *in extremis* al arribar al hospital y al iniciar la laparotomía, presentan un estado fisiológico que hace imposible que toleren una intervención quirúrgica prolongada. El agotamiento fisiológico, evidenciado por hipotermia, coagulopatía y acidosis, hace mandatorio terminar la operación, cerrar rápidamente la pared con clips, realizar una resucitación secundaria en la unidad de cuidado intensivo, y retornar a la sala de cirugía en un segundo tiempo para la reparación definitiva de las lesiones (Fig. 65/5).

Ante este tipo de pacientes, sólo se puede llevar a cabo la primera etapa de la intervención quirúrgica, que a partir de Stone (1983) se conoce como etapa de control del daño (*damage control*). El control del daño está destinado a controlar la hemorragia, controlar la contaminación e identificar las injurias. Estos tres elementos son la primera prioridad y los únicos componentes mandatorios de la celiotomía por trauma que deben ser realizados en el día de la injuria.

El primer paso en el control del daño es el control temporario de la hemorragia y de la contaminación. Esto permite al cirujano exponer las vísceras, evaluar las injurias y desarrollar un plan estratégico para el resto de la operación. El control temporario de la hemorragia se puede lograr por taponamiento de los cuatro cuadrantes del abdomen, lo cual permite detener la hemorragia y absorber la sangre libre del peritoneo. Este proceso toma de tres a cuatro minutos y puede ser muy útil en el trauma cerrado. El sangrado quirúrgico de vasos mayores exige la ligadura o al menos el control distal y proximal del mismo. Una vez que se ha logrado el control temporario de la hemorragia, se debe realizar una exploración sistemática del abdomen, lo cual permite identificar las lesiones

intra y retroperitoneales. Si se identifican lesiones del intestino, la contaminación se puede controlar colocando pinzas de Babcock. La reparación de los órganos y la reconstrucción sólo se deben llevar a cabo si el paciente tiene suficiente reserva fisiológica como para tolerar el resto de la operación. Es evidente que no existe un modelo único que pueda predecir el momento en el cual se debe cambiar la táctica operatoria, para pasar de una cirugía reglada a una de "control del daño". Moore ha descrito la presencia de una coagulopatía progresiva como la razón más fuerte para concluir con la cirugía programada, teniendo en cuenta que el objetivo más importante de la institución precoz de un control del daño es la sobrevivencia del paciente. Recientemente, Asensio y col. han propuesto una serie de guías para instituir el control del daño, que se indican en la Tabla 65/5.

Cuando se reconoce que el paciente está en esta situación, se debe terminar la operación de una manera ordenada. Los órganos sólidos son taponados en forma definitiva, y el sangrado arterial controlado por ligadura vascular. No se debe realizar ningún esfuerzo por cerrar la fascia, la piel se cierra con clips. El paciente es transportado rápidamente a la unidad de terapia intensiva para la resucitación secundaria.

La restauración de la reserva fisiológica en el paciente *in extremis* comienza cuando el abdomen es cerrado. La urgencia de la resucitación está determinada por la presencia de la tríada mortal de hipotermia, coagulopatía y acidosis. La resucitación secundaria incluye el recalentamiento agresivo, el reemplazo de sangre y factores de coagulación, la corrección del estado ácido base, y el uso agresivo de soporte cardiopulmonar.

Hipotermia. La hipotermia se define como una temperatura corporal por debajo de 35°C. Las causas de hipotermia en los pacientes traumatizados son numerosas. Una causa principal es la resucitación con fluidos no calentados. La pérdida de calor es proporcional a la masa de fluido utilizado y el gradiente de temperatura entre el paciente y el fluido. Las recomendaciones de tratamiento de los pacientes traumatizados establecen que el paciente debe ser totalmente expuesto. Esto resulta en mayor pérdida de calor por convección y radiación. Las incisiones quirúrgicas producen significativa pérdida de calor por

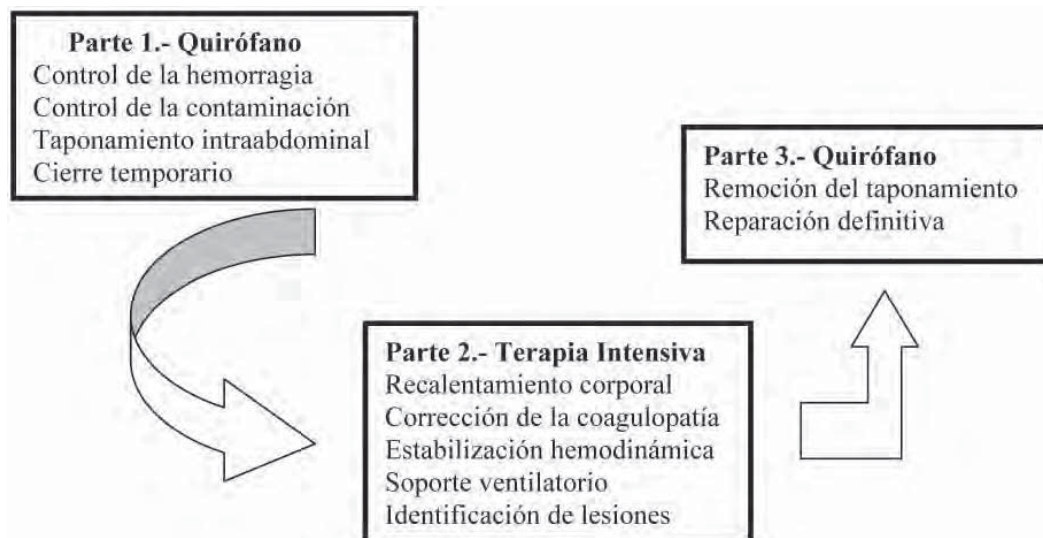


Fig. 65/5.- La secuencia de control del daño.

Tabla 65/5.- Guías para instituir una cirugía de control del daño.

Hipotensión sostenida
PH menor o igual a 7,20
Nivel de bicarbonato menor o igual a 15 mEq/L
Hipotermia
Temperatura menor o igual a 34°C
Coagulopatía observada clínicamente
Volumen de transfusión
Glóbulos concentrados igual o mayor de 4.000 ml
Reemplazo total de sangre igual o mayor a 5.000 ml
Reemplazo total de fluidos igual o mayor de 12.000 ml
Injurias asociados con mala evolución
Injurias vasculares torácicas
Injurias vasculares abdominales
Injurias hepáticas complejas que requieren taponamiento
Pacientes que requieren toracotomía de urgencia

evaporación desde la superficie peritoneal o pleural. La pérdida de calor por evaporación es proporcional a la superficie expuesta y a la duración del procedimiento. La pérdida de sangre, por último, resulta en una disminuida producción de calor por el organismo.

La hipotermia en los pacientes traumatizados se ha asociado con una mala evolución. La mortalidad aumenta significativamente en los pacientes traumatizados con una temperatura central por debajo de 34°C, y alcanza al 100% en pacientes traumatizados con una temperatura central menor de 32°C. La hipotermia afecta a todos los sistemas orgánicos. Los efectos desfavorables incluyen disminución de la frecuencia cardíaca y del volumen minuto cardíaco, aumento de la resistencia vascular sistémica, arritmias, disminución de la reabsorción de sodio, depresión del sistema nervioso central y trastornos de la coagulación.

El tratamiento de la hipotermia involucra una estrategia dual: prevención de pérdidas adicionales de calor y proveer ganancia neta de calor. La administración de fluidos se debe realizar a través de sistemas de calentamiento previo a una temperatura de 40°C. Se debe mantener una adecuada temperatura en el medio ambiente, y realizar calentamiento de la superficie corporal con dispositivos adecuados. En casos extremos se ha recomendado el empleo de bypass venovenoso con calentamiento externo.

Corrección de la coagulopatía y transfusión masiva. La coagulopatía es el segundo componente de la tríada hallada en pacientes *in extremis*. Se evidencia en la sala de cirugía por sangrado en napa de todas las superficies expuestas. La presencia de coagulopatía en los pacientes con trauma resulta de una compleja interacción de múltiples factores que serán analizados en el capítulo de shock hipovolémico, donde también se describirán las pautas terapéuticas.

Manejo cardiopulmonar. La resucitación cardiopulmonar está destinada al reconocimiento y tratamiento del déficit de perfusión periférica. El mismo se logra mediante el estudio de la relación entre disponibilidad y consu-

mo de oxígeno, y su adecuada corrección con el aporte de volemia o el empleo de drogas vasoactivas (Ver Cap. 60). Es obvio que estos pacientes deben ser mantenidos en asistencia respiratoria mecánica a fin de asegurar una adecuada oxigenación y disminuir además el trabajo respiratorio.

Balance ácido base. El déficit de base y el nivel de lactato sérico son indicadores adecuados del estado de la perfusión tisular. El déficit de base es un indicador sensible tanto del grado como de la duración de una perfusión inadecuada. Rutherford y col. demostraron que un déficit de base de -15 mEq/l en un paciente menor de 55 años de edad sin traumatismo de cráneo es un marcador para identificar al paciente *in extremis*. La curva de mortalidad sugiere que la intervención quirúrgica debe ser terminada si el déficit de base se aproxima a -15 mEq/l. La mortalidad se desplaza hacia la izquierda en los pacientes ancianos y en los que tienen traumatismo de cráneo, sugiriendo que en estos casos el valor crítico del déficit de base es -8 mEq/l. El fracaso en normalizar ya sea la concentración de lactato o el déficit de base por 48 horas luego de la injuria se ha correlacionado con una mortalidad entre el 86 y el 100%.

El déficit de base y el lactato sérico son puntos finales complementarios para juzgar sobre la necesidad de interrumpir la cirugía, para evaluar la progresión de la resucitación, para predecir la evolución, y para monitorizar la resucitación secundaria. Solamente cuando estos valores se han normalizado el paciente estará en condiciones de retornar a la sala de cirugía para continuar la reconstrucción.

Medidas generales. Durante la resucitación secundaria todos los pacientes deberán recibir antibióticos en forma empírica, profilaxis de úlceras de estrés, y compresión neumática en miembros inferiores.

El retorno de urgencia a cirugía

El interrogante principal en los pacientes *in extremis* con sangrado persistente es cuando volver a intentar la reparación quirúrgica. Todos los pacientes con sangrado quirúrgico deben ser controlados en el departamento operatorio, pero el problema fundamental en este tipo particular de pacientes es distinguir el sangrado quirúrgico del sangrado médico.

En alrededor del 15% de los pacientes es necesario realizar una reoperación de urgencia durante el período de resucitación secundaria (Tablas 65/6 y 65/7). Morris y col. establecen que todo paciente normotérmico que sangra más de dos unidades por hora a pesar de un adecuado reemplazo de factores o todo paciente hipotérmico con trauma penetrante que sangra más de 15 unidades de concentrados globulares luego de la celiotomía para control del trauma debe retornar inmediatamente al quirófano. Los pacientes con trauma cerrado de abdomen que persisten hipotérmicos, no deben ser retornados al quirófano, independientemente del requerimiento de transfusión, hasta no lograr normalizar la temperatura corporal.

En los pacientes con sangrado persistente la angiogra-

Tabla 65/6.- Indicaciones para el retorno de urgencia al quirófano.

Trauma cerrado	Trauma penetrante
Normotérmico pero sangrando > 2 unidades /hora	Sangrado de > 15 unidades e hipotermia
Síndrome compartimental abdominal con sangrado persistente	Normotérmico pero sangrando > 2 unidades/h
	Síndrome compartimental abdominal con sangrado persistente

Tabla 65/7.- Indicaciones para el retorno electivo al quirófano.

Temperatura	> 36°C
Coagulación	Tiempo protrombina < 15 seg. Plaquetas > 75.000/mm ³
Cardiovascular	SvO ₂ > 65% Índice cardíaco > 3,5 l/min/m ²
Pulmonar	Hematocrito > 35% SaO ₂ > 95% FiO ₂ < 0,45
Balance ácido base	Fracción de <i>shunt</i> < 30% Lactato sérico normal

fía con embolización selectiva de los vasos sangrantes puede ser una alternativa potencial. Esta es una opción adecuada en pacientes *in extremis* que no tienen un nivel elevado de presión intraabdominal. La cirugía en estos casos es sumamente azarosa, ya que difícilmente el cirujano podrá cerrar nuevamente el abdomen, y la técnica de abdomen abierto dificulta el control posoperatorio de la temperatura y disminuye el efecto de los taponamientos.

Se han descrito dos complicaciones propias de la celiotomía para control del daño durante el período de resucitación secundaria: la evisceración del intestino delgado y el síndrome compartimental abdominal. La evisceración del intestino delgado se produce en aproximadamente el 10% de los pacientes, y en general resulta de una sedación inadecuada. Como medida preventiva, todos los pacientes deben encontrarse en asistencia respiratoria mecánica y sedados agresivamente para proteger el cierre de la herida, disminuir el consumo de oxígeno y mantener el confort. La sedación se realiza con una infusión continua de 10 a 20 mg/h de morfina o 100 a 500 µg/h de fentanilo suplementado con benzodiacepinas de acción corta. En caso necesario también se podrán utilizar relajantes musculares.

Los pacientes *in extremis* habitualmente requieren más de 20 unidades de productos sanguíneos y 25 litros de cristaloides durante la resucitación secundaria. Esta carga de cristaloides se distribuye a través del espacio extracelular, produciendo un edema generalizado. El shock prolongado, la isquemia/reperfusión intestinal, y la excesiva administración de cristaloides establecen la génesis del síndrome compartimental abdominal. Los pacientes ingresan a UTI con una hipertensión abdominal, y aquellos que continúan siendo expandidos con soluciones hidroelectrolíticas desarrollan un síndrome compartimental completo.

Miller y col. han considerado que la morbilidad dependiente del abdomen abierto en la cirugía de control del daño resulta de varios componentes únicos relacionados con este proceso: 1) prolongada exposición atmosférica del contenido abdominal; 2) isquemia intestinal por el síndrome compartimental abdominal y/o la resucitación retardada; y 3) la magnitud de la respuesta inflamatoria del huésped.

TRAUMATISMOS PENETRANTES DE ABDOMEN

Epidemiología

Si bien la mayor causa de mortalidad por trauma continúa siendo el accidente automovilístico, su frecuencia ha disminuido en forma relativa en los últimos años, en particular por la implementación de una mayor seguridad dentro de los vehículos. En concordancia, se ha produci-

do un aumento considerable de los traumatismos penetrantes en la práctica civil.

En EE.UU, el traumatismo abdominal penetrante afecta aproximadamente al 35% de los pacientes que son admitidos a los centros urbanos de trauma, y al 1-12% de los admitidos a los centros suburbanos o rurales.

El mecanismo subyacente al trauma penetrante: herida de arma de fuego, arma blanca, empalamiento; está relacionado con el modo de injuria: accidental, intencional, homicidio, suicidio. Es claro que la lesión intencional o por ataque armado es el modo predominante de injuria en esta población. La lesión accidental es más común en los niños. El suicidio por penetración traumática abdominal es muy infrecuente.

Anatomía patológica

Las lesiones descubiertas en el abdomen en el momento de la exploración dependen del tipo de agente agresor y de la dirección que sigue el mismo, pero existen ciertas patentes características de frecuencia en cuanto a lesiones viscerales y vasculares.

En general, las lesiones por penetración producen daño en la dirección directa del agente ofensor, aunque sólo el 33% de las heridas penetran en la cavidad peritoneal. Sólo el 50% de las violaciones de la cavidad peritoneal requieren intervención quirúrgica. Los elementos importantes a considerar en este tipo de heridas son el sitio anatómico, el número de heridas, el tipo y tamaño del arma utilizada y el ángulo en el cual el paciente fue herido.

Es importante recordar que la lesión peritoneal se puede producir por heridas penetrantes del tórax inferior y del dorso, en la medida en que el diafragma asciende durante la espiración al nivel del cuarto espacio intercostal anterior y 6° o 7° espacio posterior.

Con las heridas por armas de fuego, cualquiera sea el origen de las estadísticas, militares o civiles, los tres órganos más frecuentemente lesionados son el intestino delgado (50%), el colon (33%), y el hígado (25%). El número de órganos involucrados es un buen factor predictivo de la sobrevida.

Las injurias vasculares abdominales incluyen a las principales estructuras: aorta, vena cava inferior, tronco celíaco, arteria y vena mesentérica superior, arterias y venas renales, arteria hepática, vena porta y vasos ilíacos. Considerando el tamaño de estos vasos, la vida de la víctima está inmediatamente en riesgo. La diferencia en incidencia de estas injurias es notable en la experiencia militar y civil. En la cirugía de guerra, las mismas son raras: 2 a 3% de todas las lesiones vasculares. En la práctica civil, en cambio, constituyen del 20 al 30% de todas las lesiones vasculares, y están presentes en el 10 al 25% de todas las heridas abdominales.

En las heridas por arma blanca la patente de lesión orgánica es distinta. Las series recientes muestran el siguiente orden: vísceras sólidas (49%), vísceras huecas (30%), diafragma (12%) y estructuras vasculares (10%).

Fisiopatología

Pérdida de sangre. La exsanguinación es el riesgo inmediato para la vida más importante en las heridas penetrantes abdominales. Las lesiones de vasos mayores, o de vísceras sólidas, como el hígado, bazo, riñón y páncreas, son responsables de hemorragia masiva. En la guerra se estima que el 10% de todos los soldados muertos en ac-

ción mueren de hemorragia abdominal antes de poder ser asistidos.

Pérdidas de fluidos. Cualquier trauma abdominal genera una pérdida de fluidos intra y extravascular considerable. Esta es secundaria a la transferencia de líquidos al interior de la cavidad peritoneal y a la luz gastrointestinal, y a las pérdidas externas provocadas por los vómitos. La irritación peritoneal es responsable de un ileo paralítico que se asocia con distensión intestinal. La consecuencia clínica más visible es una progresiva distensión abdominal que puede ser en parte controlada con un tubo nasogástrico. Esta descompresión es especialmente necesaria si la víctima va a ser evacuada por vía aérea.

Peritonitis. La perforación del tracto gastrointestinal a varios niveles se asocia con el pasaje de contenido intestinal a la cavidad peritoneal. Esto tiene varias consecuencias, en particular la producción de una peritonitis química o enzimática. La perforación visceral también se asocia con una contaminación bacteriana masiva de la cavidad peritoneal. En presencia de un medio de cultivo óptimo tal como la sangre, el inóculo bacteriano rápidamente crece, dando lugar a una peritonitis fecal. Otras fuentes de infección son los gérmenes externos conducidos por los cuerpos extraños, la pérdida de pared abdominal, o la prolongada exposición de las vísceras.

Cuadro clínico

La historia relacionada con los hechos condicionantes del trauma penetrante de abdomen es importante para establecer las características de las lesiones y para determinar las prioridades terapéuticas. En tal sentido, es importante determinar el tipo de objeto productor de la lesión, la localización de la injuria, el número de heridas, el tiempo transcurrido desde el episodio, así como la posición de la víctima en el momento de la injuria, a fin de determinar la trayectoria del objeto agresor. Una historia adecuada permite reconocer la presencia de lesiones secundarias así como de compromiso de múltiples cavidades, ya que muchas víctimas son agredidas en forma compleja y presentan distintas lesiones además del trauma penetrante.

En el examen físico se determinarán inicialmente el estado de perfusión, la existencia de hemorragia externa, la presencia de evisceración, el nivel de conciencia y la mecánica respiratoria. El tratamiento inicial estará destinado a asegurar la circulación, la ventilación y la respiración. Una vez completada esta primera aproximación, se procederá a una evaluación más detallada.

Existen varios indicadores obvios de lesión intraabdominal luego del trauma penetrante. Estos signos y síntomas pueden ser convenientemente agrupados en las siguientes categorías: anormalidades de los signos vitales, características del dolor, trastornos de la auscultación y percusión, cambios en el contorno del abdomen, pérdida de la integridad de la pared abdominal y examen vascular.

La presencia de hipotensión, taquicardia y taquipnea en el contexto de un trauma penetrante de abdomen es evidencia de una lesión intraabdominal significativa que seguramente requerirá una evaluación quirúrgica. Se deben descartar un neumotórax a tensión o un infarto agudo de miocardio en el contexto del trauma abdominal.

La presencia de dolor creciente, signos peritoneales, o dolor difuso y pobremente localizado que no se resuelve con sedación y analgesia también es indicativa

de la necesidad de una exploración abdominal. El dolor abdominal central característicamente se refiere al intestino, mientras que el dolor lateral o bajo corresponde al compromiso colónico. El dolor interescapular es referido por irritación diafragmática. Las características del dolor deben ser evaluadas reiteradamente a través del tiempo.

La presencia de timpanismo puede ser indicativa de perforación de víscera hueca, en particular cuando se obtiene sobre la superficie hepática. La presencia de matidez a la percusión puede indicar la existencia de sangre u otro fluido en la cavidad abdominal.

La presencia de distensión abdominal asociada con hipotensión que no se resuelve con el aporte de fluidos o sangre es otro excelente indicador de una catástrofe intraabdominal. Habitualmente existe una injuria vascular en combinación con una penetración de víscera hueca o maciza.

La presencia de una evisceración es una clara indicación para la cirugía. El área de evisceración se debe cubrir con una gasa mojada estéril hasta ser tratada en el quirófano.

La presencia de pulsos desiguales en los miembros inferiores debe hacer sospechar una injuria vascular.

Los exámenes de laboratorio que se deben solicitar en presencia de un traumatismo penetrante de abdomen no difieren de los indicados al describir los traumatismos cerrados.

Exámenes complementarios

Los estudios de imágenes difieren en cada caso, según la estabilidad hemodinámica del paciente y las injurias asociadas.

Todos los pacientes con trauma penetrante del abdomen deben ser evaluados con una radiografía de tórax para establecer la presencia de una injuria torácica así como para reconocer la localización de cualquier dispositivo intratorácico, tal como tubo endotraqueal o sonda nasogástrica.

En los pacientes estables se debe realizar una radiografía de abdomen para documentar la presencia de cuerpos extraños, fracturas o sombras anormales. Estos pacientes también deben ser sometidos a estudios complementarios por imágenes si se constata penetración de la fascia para evaluar la extensión de la injuria.

La mayoría de las heridas abdominales producidas por armas de fuego deben ser exploradas quirúrgicamente. En algunos casos, cuando los hallazgos clínicos son mínimos, la realización de un lavado peritoneal y la evaluación repetida pueden justificar una conducta más conservadora. Por el contrario, las heridas por arma blanca pueden ser manejadas en forma más conservadora, ya que hasta el 50% de las mismas no requieren cirugía.

En los pacientes inestables que no se pueden transportar para la realización de una TAC abdominal, se recomienda la realización de una ecografía o de un lavado peritoneal para evaluar la presencia de líquido libre intraperitoneal. Si estos exámenes son positivos, el paciente deberá ser sometido a una laparotomía exploradora. Si los mismos son negativos, se podrá repetir la ecografía en tiempos prudenciales, mientras se investigan causas adicionales de hipotensión arterial: neumotórax a tensión, taponamiento cardíaco, intoxicación por drogas, o un infarto de miocardio en curso. Se debe tener en cuenta que un lavado peritoneal negativo no descarta las lesiones retroperitoneales, en especial las que involucran el

páncreas, la pared posterior del duodeno y el colon ascendente y descendente. La ecografía, por su parte, rara vez contribuye al manejo de pacientes con trauma penetrante abdominal.

En los pacientes estables hemodinámicamente, el examen más eficaz es la tomografía computada de abdomen con contraste oral y endovenoso. En la misma se debe prestar particular atención a las lesiones extraperitoneales: retroperitoneal y colónica o rectal.

En los últimos años se está prestando particular interés a la videolaparoscopia para la evaluación de los pacientes con traumatismo penetrante de abdomen. Como ya fue descrito anteriormente, se debe tener en cuenta que la misma puede dar resultados falsos negativos en presencia de lesiones de vísceras huecas. Ante la sospecha de este tipo de lesión, la mayoría de los autores coinciden en la necesidad de la realización de una laparotomía exploradora.

Tratamiento

La resucitación de los pacientes con trauma penetrante del abdomen se basa en los estándares de la ATLS, independientemente del tipo de lesión. Como en cualquier otro paciente traumatizado, se debe resolver el ABC: vía aérea, respiración, circulación. En la Fig. 65/6, por su parte, se propone un algoritmo diagnóstico y terapéutico en el trauma abierto de abdomen (Montenegro R., Alejandre S.).

Cualquier paciente con una razón obvia para laparotomía (evisceración, abdomen rígido, hipotensión) debe ser trasladado directamente al departamento quirúrgico luego de una evaluación inicial y una terapéutica de resucitación en el área de emergencia.

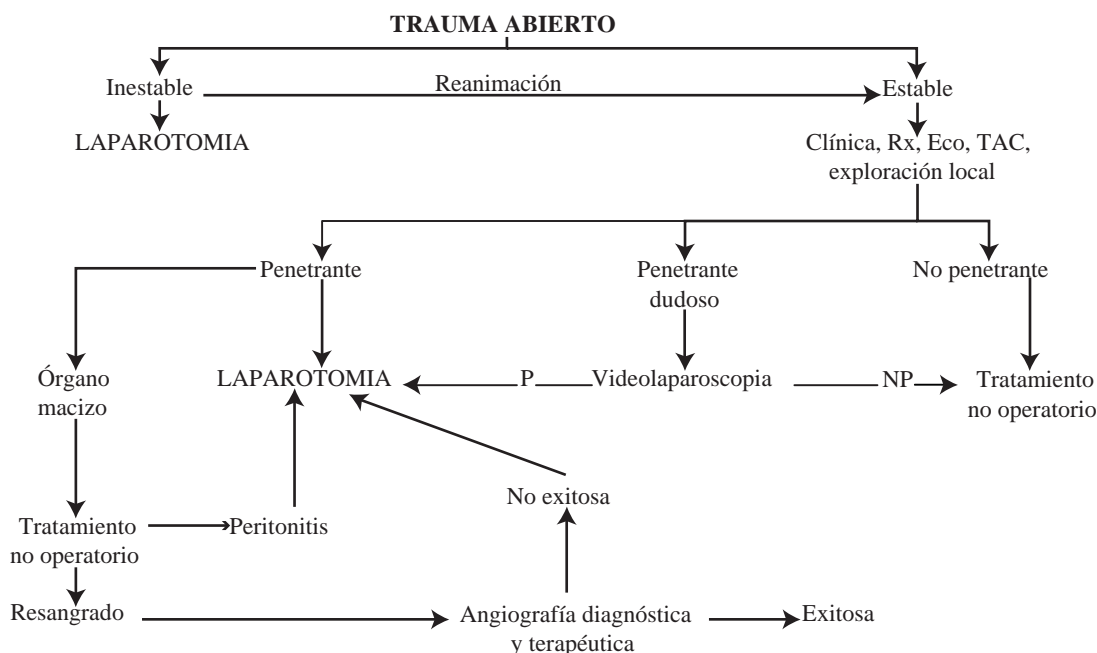
En los traumatismos abdominales abiertos, en los cuales las lesiones de órganos sólidos y vísceras huecas son frecuentes, existe el criterio predominante de que su enfoque terapéutico debería ser exclusivamente quirúrgico. Sin embargo, se ha comprobado que la exploración qui-

rúrgica sistemática conduce a una tasa variable de cirugías innecesarias, del 40% en las heridas de arma blanca y del 25% en las de armas de fuego. Ante esta circunstancia, en muchos centros se han comenzado a utilizar tratamientos conservadores en grupos seleccionados de pacientes con traumatismos abiertos, penetrantes o no penetrantes, en ausencia de descompensación hemodinámica y donde no existen signos de peritonitis.

Como se adelantó, es habitual que toda herida penetrante abdominal por arma de fuego sea explorada quirúrgicamente. En la práctica civil, esta metodología se asocia con un 5 a 15% de laparotomías negativas. Ante esta circunstancia, algunos autores han propuesto mantener una conducta conservadora en las siguientes circunstancias: 1) heridas tangenciales, con o sin orificio de salida, cuando no hay signos clínicos de penetración y que pueda ser confirmado por la tomografía; 2) proyectiles alojados en órganos sólidos con orificio de entrada del mismo lado; y 3) trauma penetrante con herida de entrada o de salida en proyección de áreas de órganos sólidos (hígado, bazo o riñón).

Las heridas por arma blanca pueden ser manejadas de manera más conservadora. Shor y col., recientemente reportaron que de 303 pacientes, sólo el 47% requirieron una laparotomía, mientras que el resto fue observado y dado de alta sin necesidad de cirugía. La exploración de la herida, seguida o no de lavado peritoneal y examen físico seriado, constituye la base del manejo selectivo de las heridas por arma blanca en la práctica civil.

Cuando es evidente que la laceración es superficial, se deberá realizar una exploración local de la herida utilizando una anestesia local. Este debe ser un procedimiento aséptico realizado con todos los requisitos de la técnica. Una vez esterilizada la zona con povidona yodada y realizada la anestesia, la herida será debridada adecuadamente y se establecerá su trayecto y profundidad. Si se constata una violación de la fascia, se deberá proceder a evaluar la presencia de lesiones intraperitoneales.



P: penetrante; NP: no penetrante

Fig. 65/6.- Algoritmo diagnóstico y terapéutico en el trauma abierto.

TRATAMIENTO DE LESIONES ÓRGANO ESPECÍFICAS

En la presente sección se detallarán los tratamientos específicos de las lesiones orgánicas individuales, haciendo referencia a los órganos intraperitoneales y a los órganos localizados en el retroperitoneo. Cada órgano será analizado siguiendo la descripción de la American Association for the Surgery of Trauma (AAST) de injuria orgánica (Moore E., y col., *Current Opinion Crit Care* 2:450-1996), la que permite utilizar un lenguaje común para clasificar las lesiones.

HÍGADO

El hígado es el órgano más comúnmente lesionado en los pacientes con trauma abdominal, en especial en aquellos que afectan la región toracoabdominal. De todos los pacientes con trauma cerrado del abdomen, entre el 15 y el 20% tienen compromiso hepático.

En el trauma hepático, los hallazgos físicos pueden ser mínimos. En pacientes jóvenes es posible la ausencia de signos externos de contusión que denoten grados altos de lesión hepática. El examen puede ser inocente, aun con cantidades de sangre libre en la cavidad que superen los 1.000 ml, no existiendo reacción peritoneal ni distensión manifiesta.

El líquido libre en la cavidad es puesto en evidencia fácilmente mediante la ecografía, apareciendo en los puntos más declives de los recessos peritoneales, vecinos al hígado, bazo y fondo de saco de Douglas. Con equipos de buena resolución se pueden reconocer imágenes en el órgano heterogéneas, hiper o hipocogénicas, compatibles con diversas lesiones hepáticas.

La TAC es el examen más sensible para detectar y caracterizar la injuria traumática del hígado. En la Tabla 65/8 se indica la gradación lesional según la AAST. Más del 80% de las lesiones hepáticas se encuentran en los grados I, II o III.

El sitio de injuria más frecuente es el segmento posterior del lóbulo derecho, en parte por su tamaño, y en parte porque está cercano a las costillas y columna. Las lesiones del lóbulo hepático izquierdo son menos comunes que las del lóbulo derecho, frecuentemente son de orientación vertical y resultan de la compresión de esta porción del órgano contra la columna vertebral. Se asocian más frecuentemente con daño del retroperitoneo

(duodeno o páncreas), y del colon transversal. Los hallazgos tomográficos de lesión hepática incluyen: contusiones, hematomas subcapsulares e intraparenquimatosos, laceraciones, extravasación en curso ("flush") y fracturas (Fig. 65/7, 65/8 y 65/9).

La zona desnuda del hígado es un área irregular, romboidal, localizada sobre la superficie posterior del órgano, que está desprovista de cobertura peritoneal. Las laceraciones del hígado que se extienden hasta la superficie en este área producen un sangrado extraperitoneal en el retroperitoneo, más que hemorragia peritoneal. Los hallazgos peritoneales clásicos en el examen físico pueden estar ausentes, y el lavaje peritoneal ser negativo. En la TAC se debe evitar confundir esta lesión con un trauma de órganos retroperitoneales.

En la tomografía se pueden reconocer lesiones asociadas en otros órganos macizos, mesos, retroperitoneo, pélvicas y de vísceras huecas, que son esenciales para definir la conducta terapéutica conservadora. En relación a las perforaciones de vísceras huecas, en especial del intestino delgado, deberán sospecharse ante la presencia de pequeñas cantidades de aire intraperitoneal. Pueden existir, además, otros hallazgos como la presencia de gas en el sistema portal y venas suprahepáticas.

Los estudios más recientes han demostrado que más de la mitad de los adultos que presentan lesión hepática por traumatismo cerrado y la mayoría de los pacientes estables como para poder ser sometidos a una TAC abdominal pueden ser tratados en forma conservadora; que no existe un aumento de la morbimortalidad asociada con este tipo de terapéutica cuando se la compara con el tratamiento quirúrgico; y que el tratamiento preferible tanto de las lesiones menores (grados I y II) como de las de grado III y IV en pacientes estables es el no quirúrgico, especialmente si el tipo de lesión involucra una disrupción posterior del lóbulo derecho o una lesión interlobar. En las lesiones de grado IV y V, sin embargo, siempre se debe estar atento a la necesidad de una operación de urgencia. Los requerimientos para decidir un manejo no quirúrgico han sido bien definidos, e incluyen estabilidad hemodinámica, estadificación de la lesión orgánica por TAC, ausencia de signos peritoneales u otra posible indicación de la necesidad de una exploración quirúrgica.

Los pacientes hemodinámicamente estables, pero con signos de hemorragia en curso o hallazgos de extravasación en la TAC con contraste, pueden ser sometidos a una

Tabla 65/8.- Escala de injuria hepática.

Grado *	Tipo de Injuria	Descripción de la injuria
I	Hematoma	Subcapsular, < 10% del área de superficie
	Laceración	Ruptura capsular, < 1 cm de profundidad en el parénquima
II	Hematoma	Subcapsular, 10% a 50% del área de superficie; intraparenquimatoso < 10 cm de diámetro
	Laceración	Ruptura capsular, 1 a 3 cm de profundidad en el parénquima, < 10 cm en extensión
III	Hematoma	Subcapsular, > 50% del área de superficie o ruptura subcapsular o hematoma parenquimatoso; hematoma intraparenquimatoso > 10 cm o en expansión
	Laceración	> 3 cm de profundidad en el parénquima
IV	Laceración	Disrupción parenquimatosas involucrando 25% a 75% de un lóbulo hepático o 1-3 segmentos de Couinaud
V	Laceración	Disrupción parenquimatosas involucrando > 75% de un lóbulo hepático o > 3 segmentos dentro de un único lóbulo
VI	Vascular	Lesión venosa yuxtahepática; ej. vena cava retrohepática o venas hepáticas centrales mayores
	Vascular	Avulsión hepática

*Avanzar un grado para injurias múltiples hasta el grado III



Fig. 65/7.- TAC de abdomen. Traumatismo abdominal, con hematoma subcapsular de hígado y lesión desgarrada posterior en lóbulo derecho. Ruptura de bazo. Hemoperitoneo. Tratamiento conservador.

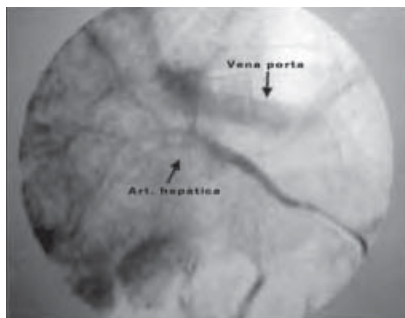


Fig. 65/8.- Angiografía selectiva de la arteria hepática que demuestra una fístula hepático portal postraumática (mismo caso de Fig. 65/7).

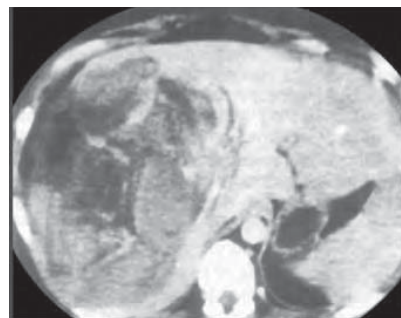


Fig. 65/9.- TAC de abdomen. Gran traumatismo de lóbulo derecho de hígado, efracción en lóbulo izquierdo.

angiografía y posible embolización trascatéter. Varios investigadores han demostrado el rol de la embolización en pacientes con injurias graves del hígado. El hígado es un órgano favorable para la embolización trascatéter debido a su aporte hemático doble. Si existe oclusión de la vena porta, la embolización trascatéter puede estar contraindicada. En lo posible, es deseable la realización de una embolización selectiva del sitio de lesión. Los agentes embolizantes utilizados habitualmente son *coils* y esponjas de gelatina. Se ha comunicado que la angioembolización precoz disminuye la necesidad de transfusiones de sangre y el número de cirugías, pero no mejora el pronóstico de los pacientes que requieren tratamiento quirúrgico. Además de esta embolización “precoz”, la técnica puede ser utilizada luego de intervenciones quirúrgicas para control del daño, en las cuales no se ha podido lograr una solución definitiva del proceso, y cuando persiste el sangrado a través de tubos de drenaje.

La presencia de sangre y/o bilis en la cavidad peritoneal puede producir una respuesta inflamatoria local con dolor difuso, temperatura mayor de 38°C y leucocitosis. Estos pacientes, compensados hemodinámicamente, que presentan signos peritoneales, aumento de la tensión abdominal o hipertensión intraabdominal, con dificultad respiratoria o íleo prolongado, pueden requerir un tratamiento laparoscópico. Este procedimiento permite evaluar la superficie del órgano, aspirar sangre, coágulos libres y bilis, y en ocasiones, realizar hemostasia de alguna zona de la cavidad peritoneal.

En caso de realizarse una laparotomía exploradora, una vez expuesta la cavidad, se debe dividir el ligamento falciforme, remover los coágulos, y explorar manualmente la superficie del hígado. Si se encuentra un gran defecto, se debe realizar compresión manual que controlará la hemorragia mientras se colocan gasas de taponamiento.

En la Tabla 65/9 se indican los procedimientos estándar para el control de la hemorragia hepática. La experiencia reciente con el manejo no quirúrgico de los hematomas subcapsulares definidos por TAC indica que cuando son descubiertos en la cirugía no deben ser explorados. En adición, las lesiones cerradas y penetrantes que no están sangrando en el momento de la cirugía no requieren tratamiento.

La maniobra de Pringle, consistente en el clampeo del pedículo hepático para suspender la irrigación del órgano, es imprescindible para el tratamiento de las lesiones hepáticas graves. Se ha documentado que el tiempo de is-

quemia caliente que tolera el hígado en estos casos puede exceder los 60 minutos. Este es un tiempo suficiente para reparar las lesiones grado III y IV. La descripción de las técnicas respectivas de control escapan a los objetivos de la presente obra.

Las lesiones por desvascularización en el hígado se producen cuando existe una disrupción del flujo vascular a uno o más segmentos hepáticos. Es importante reconocer este tipo de lesión, ya que un paciente estable inicialmente se puede descompensar en forma secundaria a una complicación séptica. Esto está en contraste con la mayoría de los pacientes con sangrado intraparenquimatoso que, una vez estabilizados, generalmente mejoran. Si la disrupción parenquimatosa es secundaria a un área extensa de hígado desvascularizado, existe un riesgo significativo de deterioro clínico, incluyendo complicaciones sépticas, en la evolución. En este sentido, si bien se puede tener una etapa de observación, siempre es posible que estos pacientes requieran alguna intervención quirúrgica.

Las lesiones de la región cava retrohepática son raras, complejas, y habitualmente se acompañan de hemorragia exsanguinante. En pacientes con este tipo de lesiones se han propuesto múltiples opciones terapéuticas, incluyendo el taponamiento perihepático, la hepatotomía con reparación directa, el empleo del *shunt* atriocavo, el aislamiento vascular total y el empleo de *bypass* veno-venoso.

Tabla 65/9.- Opciones terapéuticas para el control de la hemorragia hepática.

Grado	Opción terapéutica
I, II	Coagulación con arco de argón Empleo de agentes hemostáticos
III	Coagulación con arco de argón Empleo de agentes hemostáticos Maniobra de Pringle y hepatotomía con fractura digital y ligadura Debridamiento y resección Cobertura con epiplón viable
IV	Coagulación con arco de argón Empleo de agentes hemostáticos Maniobra de Pringle y hepatotomía con fractura digital y ligadura Debridamiento y resección Cobertura con epiplón viable Taponamiento perihepático

Las complicaciones descritas luego del trauma cerrado del hígado incluyen colecciones biliares intrahepáticas, fístulas biliares, bilemia y hemobilias. En las lesiones periféricas o abiertas a la cavidad abdominal se pueden producir abscesos hepáticos o subfrénicos, hemorragia persistente y coagulopatías. Además, se pueden producir complicaciones extraabdominales, en especial respiratorias y renales.

La mortalidad por trauma hepático ha disminuido en los últimos años, tal como se comprueba en la Tabla 65/10, tomada de Boone y col. En la serie reciente de Jing-mou Gao y col., que incluyó 348 casos con 218 pacientes incluidos en los tipos III-V, la mortalidad total fue del 11,8%. Strong y col., por su parte, comprobaron que utilizando todas las modalidades quirúrgicas, incluyendo la lobectomía, la mortalidad total en 37 pacientes fue del 8,1%, y la mortalidad de los pacientes sometidos a hemihepatectomía alcanzó al 11,1%.

Kozar y col., por su parte, analizando un total de 337 pacientes con injurias de Grado III, IV y V, comprobaron que el 68% podían ser tratados con tratamiento no operatorio, con una mortalidad del 4,3% para este último subgrupo. La incidencia de complicaciones fue del 11%, incluyendo episodios de sangrado, complicaciones del tracto biliar, síndrome compartimental abdominal y abscesos locales.

Las lesiones de la *porta hepatis* (Tabla 65/11), que contiene la vena porta, la arteria hepática y el colédoco son raras, generalmente letales por exsanguinación, y pueden pasar inadvertidas en una celiotomía inicial. Las lesiones de esta zona tienen una alta mortalidad y pueden ser manejadas con venorrafia simple si es posible, o ligadura de los vasos. La ligadura de la arteria hepática produce un 10% de incidencia de necrosis hepática lobar y una elevada incidencia de colecistitis isquémica. Las lesiones del colédoco pueden repararse o hacer necesaria la realización de anastomosis biliodigestivas de mayor o menor complejidad.

Todo paciente que ha sido sometido a una ligadura de la vena porta o a una reparación venosa asociada con una marcada constricción de la misma presentará un requerimiento de fluidos extraordinario en el periodo postoperatorio inmediato, el cual deberá ser guiado por un catéter de arteria pulmonar. La mayoría de los pacientes desarrollan un marcado edema intestinal, algunos tienen riesgo de un infarto venoso intestinal. Anticipando estas consecuencias de la ligadura de la vena porta o de su trombosis aguda en caso de reparación, se debe tener en cuenta la posibilidad del desarrollo de un síndrome compartimental abdominal, teniendo en cuenta que el edema intestinal alcanza su máximo en las primeras 24 a 48 horas. En estos casos, un procedimiento de *second-look* puede ser indicado. La administración de anticoagulantes para prevenir la trombosis mesentérica no parece estar justificada por la evidencia existente. En cambio, es recomendable el seguimiento de la reparación de la vena porta utilizando la ultrasonografía abdominal.

Tabla 65/10.- Mortalidad reportada por trauma hepático severo.

Serie	Nº de pacientes	Grado III %	Grado IV %	Grado V %
Moore y col. 1985	72	5,8	43,5	66,6
Cogbill y col. 1988	210	25	46	80
Patcher y col. 1991	128	6	6	43
Meredith y col. 1993	116	16	12,5	29
Boone y col. 1995	128	9	0	67

Se han demostrado complicaciones tardías en cerca del 20% de los pacientes con traumatismo hepático. Estas complicaciones incluyen: infecciones, sangrado recurrente, fístula arterioportal, pseudoaneurismas, bilomas e ictericia obstructiva por efecto de masa provocado por un hematoma o un biloma. La realización de una TAC de control antes de dar de alta al paciente puede ser más importante en el caso de lesión hepática que esplénica, debido al gran número de complicaciones tardías referidas.

BAZO

El bazo es frecuentemente lesionado en los pacientes que sufren un traumatismo abdominal cerrado, representando alrededor del 40% de las lesiones orgánicas abdominales. El trauma esplénico debe ser considerado en pacientes que han sufrido un impacto sobre la parte inferior del hemitórax izquierdo o en el cuadrante superior izquierdo del abdomen. Las fracturas de las costillas inferiores izquierdas son sugestivas de esta lesión, aunque una caja torácica intacta de ningún modo excluye la lesión esplénica.

El diagnóstico clínico de lesiones traumáticas del bazo puede ser dificultoso, pudiendo el paciente presentar dolor en hipocondrio izquierdo, o referido al hombro homolateral, hipotensión y shock. Por su parte, la tríada clásica de signos radiográficos indicativa de ruptura aguda esplénica (elevación del hemidiafragma izquierdo, atelectasia basal izquierda y pequeño derrame pleural izquierdo) es inespecífica y muy pocas veces está presente, por lo que en un paciente con evidencia clínica de ruptura esplénica, un examen radiológico de tórax y abdomen normal, no excluye la posibilidad de hemorragia esplénica, requiriéndose la realización de otra metodología de diagnóstico por imágenes.

La ecografía es útil para el diagnóstico de trauma esplénico, aunque es menos precisa que la TAC. El hallazgo más importante es el reconocimiento de la presencia de líquido libre intraabdominal, compatible con hemo-peritoneo. En estado agudo, las laceraciones y hematomas aparecen ecogénicos por la presencia del coágulo de sangre, aunque tanto la sangre fresca como la crónica puede verse hipoecoica. Actualmente el principal rol de la ecografía es en el seguimiento de los pacientes tratados en forma conservadora.

Tabla 65/11.- Escala de injuria del árbol biliar extrahepático.

Grado*	Descripción de la injuria
I	Contusión o hematoma vesicular Contusión de la triada portal
II	Avulsión parcial de la vesícula del lecho hepático; cístico intacto Laceración o perforación de la vesícula
III	Avulsión completa de la vesícula Laceración del cístico
IV	Laceración parcial o completa de los conductos biliares principales Laceración parcial de < 50% del colédoco
V	Transección de > 50% del colédoco Transección de > 50% de los conductos hepáticos principales, solos o combinados Lesión de conductos biliares intraduodenal o intrahepática

* Avanzar un grado para lesiones múltiples hasta el grado III

La TAC permite un diagnóstico de certeza del trauma esplénico, detectando la extensión de la lesión, estimando el volumen del hemoperitoneo, e identificando las lesiones asociadas en el tórax, diafragma, riñón izquierdo y otras estructuras adyacentes (Fig. 65/10 a 65/13). El trauma esplénico se demuestra mejor con una tomografía realizada con contraste intravenoso, que opacifica el parénquima esplénico para revelar laceraciones, hematomas, y sangrado activo. Se debe tener en cuenta que la TAC no es definitiva para establecer el tratamiento, el cual depende fundamentalmente del estado hemodinámico del paciente. El tratamiento de las lesiones esplénicas se basa en el grado de lesión del órgano y en la condición fisiológica del paciente en el momento de la exploración. La Tabla 65/12 muestra el sistema de gradación AAST para el bazo, y la Fig. 65/14 resume las opciones terapéuticas en función del estado hemodinámico y de aspectos evolutivos.

Las lesiones aisladas de grado I, II, y III rara vez requieren cirugía. Las injurias incidentales del bazo que no sangran no requieren terapéutica excepto que el paciente presente una coagulopatía. Smith y col. han propuesto los siguientes criterios para la realización de una laparotomía en los pacientes con lesión esplénica: 1) inestabilidad hemodinámica (PAS < 90 mm Hg y FC > 110) luego de administrar 2.000 ml de fluidos; 2) examen físico abdominal positivo; 3) TAC con grado lesional IV y V; 4) trauma craneano severo asociado; y 5) edad mayor de 55 años. Para el paciente *in extremis*, aún las lesiones menores del bazo deben ser tratadas con esplenectomía. Meguid y col., por su parte, consideran que los criterios para el tratamiento no quirúrgico de los traumatismos de bazo son: 1) estabilidad hemodinámica en la admisión o luego de la resucitación inicial con dos litros de solución cristalinoide, 2) ausencia de hallazgos físicos o de otra injuria asociada que requiera laparotomía, y 3) un requerimiento de transfusión atribuible a la lesión esplénica de menos de dos unidades de glóbulos rojos concentrados.

En los últimos años se ha insistido en la distinta evolución de los traumatismos esplénicos en los niños y en los adultos, aceptándose que en los primeros, por el mecanismo de injuria, es más probable que existan lesiones localizadas que hagan posible la preservación del órgano. El manejo no operatorio del traumatismo esplénico constituye la modalidad aceptada en los niños, con una incidencia de fracaso del 2 al 5%. En los adultos, en cambio,

el índice de fracaso del manejo no operatorio varía entre el 8 y el 24%. A pesar de ello, en la actualidad se tiende a aceptar que el criterio definitorio de la conducta a adoptar debe ser el estado hemodinámico del paciente y no un límite arbitrario de edad.

Hasta el 91% de los pacientes con injuria esplénica que están estables hemodinámicamente pueden ser tratados médicamente, especialmente si se trata de pacientes jóvenes. Este órgano presenta una alta capacidad de cicatrización, aún después de fragmentación del mismo, lo cual avala el manejo no quirúrgico. El grado de lesión tomográfica se relaciona con el tiempo de cicatrización. Los grados bajos de injuria se cicatrizan habitualmente dentro de los cuatro meses, mientras que las lesiones tipo IV y V pueden requerir entre seis y 11 meses para la cicatrización definitiva.

Recientemente Velmahos y col. han establecido la incidencia de fracaso del tratamiento no quirúrgico inicial en pacientes con traumatismo de bazo. Los autores concluyen que el sangrado retardado en el bazo es frecuente; si se ofrece un tratamiento conservador a todos los pacientes independientemente del grado de injuria, al menos uno de cuatro eventualmente requerirá esplenectomía. En presencia de una lesión esplénica con un FAST positivo, la presencia de una cantidad estimada de fluido libre en la TAC de abdomen por encima de 300 ml. y el requerimiento de transfusiones de sangre, eleva el fracaso del tratamiento conservador al 96%. Si estos factores están ausentes, el riesgo de fallo es de sólo el 2%. Peitzman y col., por su parte, realizaron un estudio multicéntrico que incluyó 1.478 pacientes adultos (edad > 15 años) provenientes de 26 centros. El manejo no quirúrgico fue intentado en el 61%, con una incidencia de fracaso del 10,4%. El fracaso se asoció con la edad avanzada, el grado de injuria esplénica y la cantidad de sangre en el peritoneo.

De los pacientes que resangran y pueden requerir laparotomía, aquellos con lesiones de Grado I y II comprenden menos del 5% y 10%, respectivamente. Si la TAC demuestra una gran porción del parénquima no perfundido, una hemorragia activa o acumulación del material de contraste en el parénquima, o la presencia de un seudoaneurisma, es altamente probable que se requiera un tratamiento quirúrgico. En el EAST Multicenter Study, de los pacientes que no respondieron al tratamiento conservador, los dos tercios debieron ser intervenidos dentro



Fig. 65/10.- TAC de abdomen. Traumatismo con hematoma intraesplénico. Tratamiento conservador.

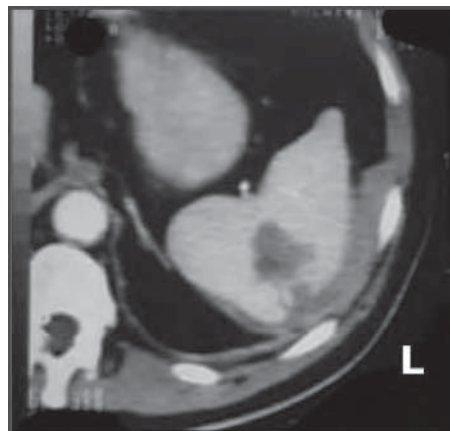


Fig. 65/11.- TAC de abdomen. Traumatismo con hematoma intraesplénico y hemorragia periesplénica.

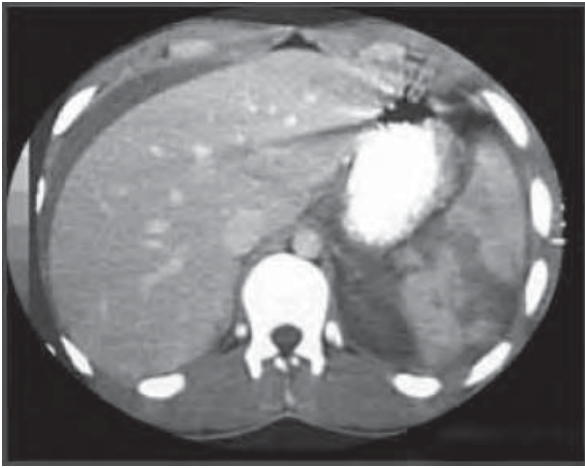


Fig. 65/12.- TAC de abdomen. Traumatismo con efracción completa del bazo.



Fig. 65/13.- TAC de abdomen. Traumatismo con hematoma intraesplénico.

de las 24 horas de la admisión, y el 86% dentro de los primeros cuatro días.

Una TAC con contraste, a través de la detección de extravasación o lesión vascular esplénica, puede ayudar a predecir cual paciente hemodinámicamente estable podrá no responder al tratamiento conservador, y requerir una intervención a través de una embolización trascatéter, optimizando la chance para un diagnóstico precoz y un exitoso manejo no quirúrgico. En la angiografía, si se identifican la extravasación o la injuria vascular, se debe realizar una embolización trascateter. La técnica a emplear puede ser proximal, distal o una combinación de ambas en el territorio de la arteria esplénica. Dent y col. presentaron un grupo de 168 pacientes con lesión esplé-

Tabla 65/12.- Escala de injuria esplénica

Grado *	Tipo de Injuria	Descripción de la injuria
I	Hematoma	Subcapsular, < 10% del área de superficie
	Laceración	Ruptura capsular, < 1 cm de profundidad en el parénquima
II	Hematoma	Subcapsular, 10% a 50% del área de superficie; intraparenquimatoso, < 5 cm de diámetro
	Laceración	Ruptura capsular, 1 a 3 cm de profundidad en el parénquima sin involucrar los vasos trabeculares
III	Hematoma	Subcapsular, >50% del área de superficie o en expansión; ruptura subcapsular o hematoma parenquimatoso; hematoma intraparenquimatoso > 5 cm o en expansión
	Laceración	> 3 cm de profundidad en el parénquima o involucrando los vasos trabeculares
IV	Laceración	Laceración involucrando vasos segmentarios o hiliares produciendo desvascularización mayor (> 25% del bazo)
V	Laceración Vascular	Bazo completamente destruido Lesión vascular hilar con desvascularización del órgano

*Avanzar un grado para las lesiones múltiples hasta el grado III

nica, de los cuales 28 debieron ser sometidos a cirugía de urgencia, ocho fueron sometidos a una embolización precoz, y 132 fueron observados. De estos, cinco requirieron una embolización tardía y dos una cirugía tardía. En definitiva, el éxito con el tratamiento no quirúrgico alcanzó al 82% del total de los pacientes.

Una complicación poco referida del traumatismo esplénico es la infección ulterior del área lesionada, con la formación de un absceso, circunstancia que se evidenció en un paciente del autor (Fig. 65/15).

Múltiples estudios realizados en animales y en humanos han establecido que el autotransplante esplénico realizado durante el acto quirúrgico es un procedimiento sencillo y seguro, que determina el retorno de ciertos parámetros hematológicos e inmunológicos de función esplénica a los valores basales. A pesar de ello, se desconoce en que medida esto se puede trasladar en una reducción real en la morbilidad y mortalidad por sepsis fulminante.

Debido al riesgo de la sepsis fulminante posesplenectomía, todos los pacientes que han sido sometidos a esplenectomía deben recibir vacuna antineumocócica, antihemophilus y antimeningococo.

No existe consenso en la literatura sobre el empleo de estudios por imágenes para el control de los pacientes con trauma esplénico. Se ha cuestionado la realización de una ecografía o una tomografía de control rutinaria en ausencia de indicaciones clínicas. Se ha recomendado, sin embargo, el empleo de una TAC de control en pacientes con hematomas subcapsulares, lesiones de alto grado o lesiones con pérdida de material de contraste en la TAC inicial.

No existe consenso sobre cuanto tiempo el paciente debe permanecer internado, pero un estudio multicéntrico comprobó que los casos en que el tratamiento conservador no fue exitoso, la descompensación hemodinámica se produjo entre los seis y ocho días luego de la lesión. La mayoría de los centros consideran de 7 a 10 días de internación como la media aconsejada en las lesiones esplénicas, dependiendo del grado de lesión, las posibilidades de asistencia en caso de descompensación y el nivel social del paciente. Luego del alta, se debe aconsejar no realizar deportes por dos a seis meses por el riesgo de impacto en la región esplénica.

ESTÓMAGO E INTESTINO DELGADO

Las lesiones del estómago por trauma cerrado son raras,

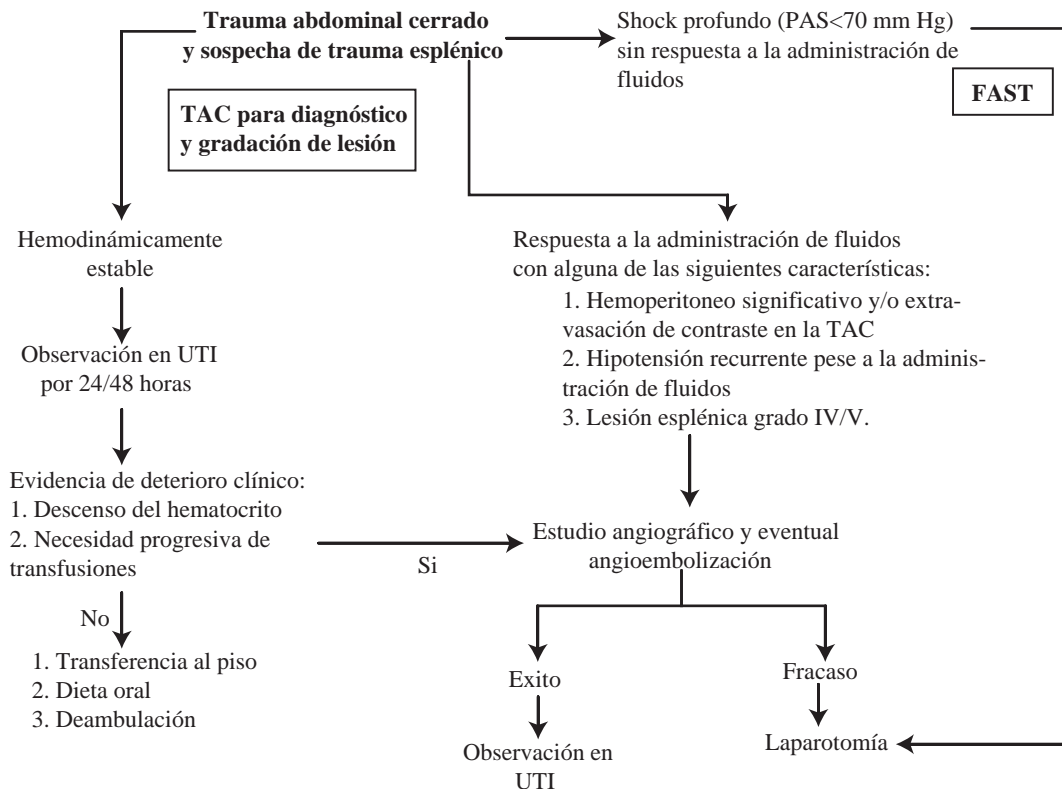


Fig. 65/14.- Algoritmo de manejo de la lesión esplénica en traumatismos cerrados del abdomen (Po Ping Liu y col.).

ocurriendo en el 0,9 al 1,7% de los casos, siendo más frecuentes en los niños que en los adultos. El diagnóstico puede ser dificultoso, debido a que el aire intraperitoneal puede estar ausente y los hallazgos peritoneales estar oscurecidos por otras lesiones. En la TAC se puede constatar la presencia de neumoperitoneo, así como material de contraste oral extravasado o material amorfo, correspondiente a restos alimenticios, en la cavidad libre. En la Tabla 65/13 se indica la clasificación de la AAST de las lesiones gástricas.

Los traumatismos de duodeno tienen una frecuencia del 5,1% en pacientes con trauma abdominal cerrado. El 14 al 20% de los mismos son de tipo contuso. Los mecanismos responsables de lesión duodenal pueden ser contusivos directos o por fuerzas de cizallamiento, afectando

generalmente a la segunda o tercera porción del órgano. La muerte asociada con trauma duodenal se debe a shock hemorrágico por lesiones vasculares asociadas o compromiso del páncreas o la *porta hepatis*.

La diferenciación entre perforación duodenal y hematoma duodenal (Fig. 65/16) es importante debido a que la perforación requiere cirugía de emergencia, mientras que el hematoma puede ser tratado en forma conservadora. En presencia de ruptura duodenal se constata la presencia de aire o material de contraste extravasado en el espacio pararenal derecho anterior del retroperitoneo, en general con extensión a otros compartimentos retroperitoneales. Cuando la perforación se produce cerca del ángulo de Treitz, el material extravasado puede verse dentro de la cavidad peritoneal. En pacientes con hematoma duodenal, la TAC puede mostrar una masa dentro de la pared duodenal, comprimiendo la luz. Debido a que las lesiones duodenales se asocian con frecuencia con injurias pancreáticas, es necesario evaluar estrechamente el páncreas en estas situaciones.

En la Tabla 65/14 se indica la clasificación de la AAST de las lesiones duodenales. Las opciones terapéuticas en el trauma duodenal son múltiples, dependiendo del tipo de lesión, las características del paciente y la presencia o no de lesiones asociadas.

Aunque las vísceras huecas pueden ser lesionadas hasta en el 90% de los traumatismos abdominales penetrantes, sólo se debe esperar una incidencia del 5 al 10% en los traumatismos cerrados. La frecuencia de lesión del intestino delgado en una serie de 1.910 casos de trauma cerrado del abdomen fue de sólo el 3,6%. La mortalidad asociada con esta lesión, sin embargo, es elevada, alcanzando al 25 al 33%. En la Tabla 65/15 se indica la clasificación de la AAST de las lesiones del intestino delgado y del colon.

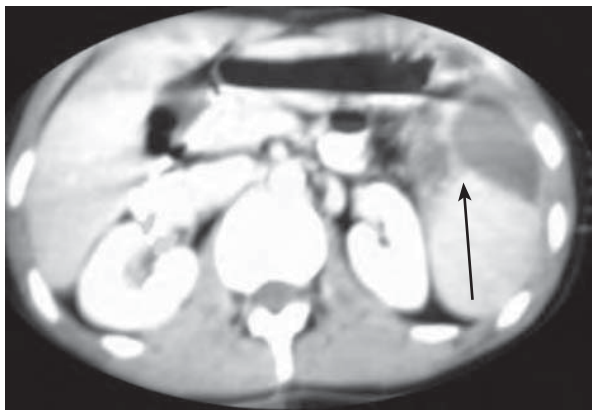


Fig. 65/15.- Absceso de bazo secundario a traumatismo cerrado del órgano.

Tabla 65/13.- Escala de injuria gástrica.

Grado*	Descripción de la injuria
I	Contusión o hematoma Laceración parcial de la pared
II	Laceración < 2 cm en la unión gastroduodenal o píloro < 5 cm en el 1/3 proximal del estómago < 10 cm en los 2/3 distales del estómago
III	Laceración > 2 cm en la unión gastroduodenal o píloro > 5 cm en el 1/3 proximal del estómago > 10 cm en los 2/3 distales del estómago
IV	Pérdida tisular o desvascularización < 2/3 del estómago
V	Pérdida tisular o desvascularización > 2/3 del estómago

* Avanzar un grado para las lesiones múltiples hasta el grado III

El mecanismo patogénico de la ruptura del intestino delgado es variable y controvertido. Muchos autores consideran que la causa principal en la mayoría de los casos es la compresión directa de una víscera llena de aire y líquido contra la columna vertebral. En este caso, el tronco del pasajero queda apresado y se desplaza parcialmente entre el cinturón de seguridad y la columna fija. La compresión produce un desgarramiento mesentérico y la eventual ruptura visceral.

El diagnóstico de la lesión del intestino delgado es uno de los aspectos más complejos y controvertidos del tratamiento del politraumatizado. Dependiendo del órgano afectado, la aparición de los síntomas relacionados con una lesión intestinal aislada se puede demorar muchas horas. Se debe tener un alto grado de sospecha de este tipo de lesión en pacientes que presentan lesiones abrasivas de la piel del abdomen en la zona del cinturón de seguridad.

Las radiografías de abdomen son relativamente insensibles para detectar una lesión intestinal. La ruptura de una víscera hueca puede producir aire libre, ya sea intra o retroperitoneal, aunque este hallazgo es relativamente infrecuente en las primeras fases de valoración.

El lavado peritoneal diagnóstico es un método sensible para identificar la presencia de líquido libre en la cavidad peritoneal luego del trauma. Se ha recomendado establecer la relación entre glóbulos blancos y eritrocitos en el fluido de lavaje dividido por la relación de los mismos parámetros en la sangre periférica ante la

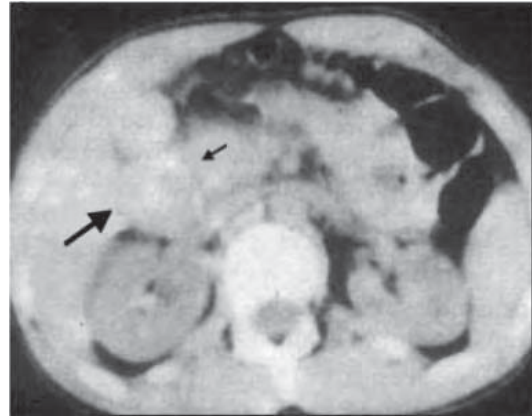
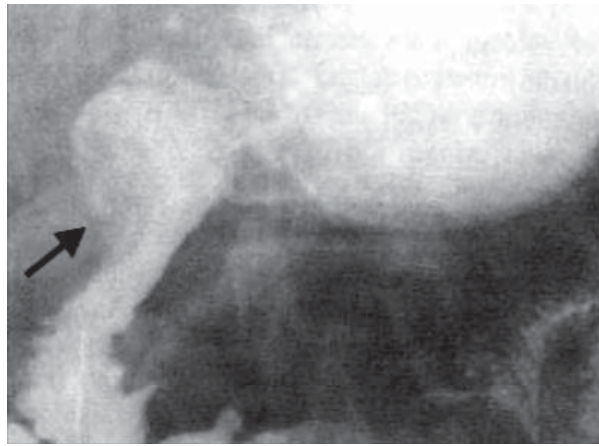


Fig. 65/16.- Hematoma subseroso de duodeno. Arriba se visualiza la imagen de falta de relleno en la radiografía seriada gastroduodenal. Abajo, en la TAC de abdomen, la flecha gruesa indica la presencia del hematoma, y la flecha fina el desfiladero de sustancia de contraste en la luz del órgano.

sospecha de una lesión de víscera hueca. Una relación de menos de 1 es improbable que indique una injuria de víscera hueca. Un análisis de amilasa y fosfatasa alcalina en el líquido también puede ser útil para detectar este tipo de lesión. El lavado peritoneal se ha propuesto como el examen de elección en pacientes con inestabilidad hemodinámica.

Neugebauer y col. jerarquizan el rol de la ecografía. En su serie, en el 92% de los casos se reconoció la presencia de líquido intraperitoneal, y en combinación con un seguimiento clínico estricto por un cirujano entrenado, permitió la indicación de la laparotomía de urgencia.

Tabla 65/14.- Escala de injuria duodenal y tratamiento

Grado *	Tipo de injuria	Descripción de la injuria	Tratamiento
I	Hematoma	Involucrando una sola porción duodenal	Observación
	Laceración	Ruptura parcial sin perforación	Cierre
II	Hematoma	Involucrando más de una porción duodenal	Observación
	Laceración	Disrupción < 50% de la circunferencia	Cierre; drenaje
III	Laceración	Disrupción 50-75% de la circunferencia de D2	Cierre; drenaje; exclusión pilórica
		Disrupción 50-100% de la circunferencia de D1, D3 o D4	Cierre; drenaje; exclusión pilórica
IV	Laceración	Disrupción > 75% de la circunferencia de D2 involucrando ampolla o porción distal del colédoco	Cierre; drenaje; exclusión pilórica; duodenopancrea-tectomía
V	Laceración	Disrupción masiva del complejo duodeno-pancreático	Duodenopancreatectomía
	Vascular	Desvascularización del duodeno	Duodenopancreatectomía

* Avanzar un grado para lesiones múltiples hasta el grado III

Tabla 65/15.- Escala de injuria del intestino delgado y del colon.

Grado *	Tipo de injuria	Descripción de la injuria
I	Hematoma	Contusión o hematoma sin desvascularización
	Laceración	Lesión parcial sin perforación
II	Laceración	Laceración < 50 % de la circunferencia
III	Laceración	Laceración > 50 % de la circunferencia sin transección
IV	Laceración	Transección del intestino delgado o del colon
V	Laceración	Transección del intestino delgado o del colon con pérdida segmentaria de tejido
	Vascular	Segmento desvascularizado

* Avanzar un grado para injurias múltiples hasta el grado III

La sensibilidad general de la TAC para detectar injurias intestinales varía entre 82 y 92% con una exactitud de hasta el 94%. Talton y col., sin embargo, indican que existe un 33 a 80% de resultados falsos negativos con la TAC. Algunos de los hallazgos de la TAC que se correlacionan con los hallazgos quirúrgicos son: presencia de aire extraluminal, extravasación de material de contraste oral, presencia de líquido libre intraperitoneal, coágulo centinela adyacente al intestino comprometido, infiltración del mesenterio y engrosamiento de la pared intestinal. La presencia de fluido libre peritoneal sin evidencia de lesión de órganos sólidos documentada por la TAC parece ser el signo más útil de una lesión intestinal o mesentérica aislada. Una revisión sistemática reciente demostró que la incidencia de fluido libre aislado es muy baja, alcanzando a solamente el 2,8% de las TAC por trauma cerrado abdominal. Pal y col., en un estudio de 10 años que incluyó 1.388 pacientes, encontraron 87 lesiones de víscera hueca, habiendo identificado la TAC a 85 de las mismas. Los hallazgos principales fueron: líquido libre (84 pacientes), neumoperitoneo (68), engrosamiento de la pared intestinal (51) y hematoma mesentérico (32). La localización de la lesión fue más frecuente en yeyuno e ileo, seguida por el mesenterio ileal y el colon.

La elevada mortalidad de las lesiones del intestino delgado luego del trauma abdominal cerrado justifica una aproximación agresiva al diagnóstico y tratamiento de las mismas. En un estudio reciente (Brownstein y col.) evaluando la conducta de cirujanos de trauma en pacientes con examen físico no definido y presencia de líquido libre aislado en la cavidad abdominal, se comprobó que el 28% de los mismos adoptan una conducta expectante, 12% repiten la TAC de abdomen, 42% realizan un lavaje peritoneal diagnóstico y 16% adoptan una conducta quirúrgica.

Una vez realizada la laparotomía, el intestino delgado debe ser inspeccionado desde el ligamento de Treiz hasta la válvula ileocecal. Los sitios más comunes de perforación son el borde antimesentérico del yeyuno proximal y el ileon distal.

Las lesiones serosas en el intestino delgado se deben tratar por simple imbricación de las paredes y sutura. Las lesiones completas deben ser tratadas mediante reparación o por resección.

Los pacientes con lesión traumática del intestino delgado tienen un 26% de incidencia de infección de la he-

rida operatoria. Por tanto, se debe prestar atención a este hecho y realizar una adecuada cobertura con antibióticos y aporte nutricional. En los pacientes traumatizados es recomendable colocar en el acto operatorio un tubo de yeyunostomía para poder realizar nutrición enteral precoz.

COLON

Las lesiones de colon en el trauma cerrado abdominal son raras (0,3%, con una incidencia del 13% en los pacientes sometidos a laparotomía) y el diagnóstico pocas veces se hace antes de la operación. Las injurias colónicas frecuentemente resultan de la compresión en el abdomen superior. Los sitios más frecuentes de lesión son el colon transversal, el sigmoide y el ciego. Las lesiones del colon transversal pueden causar hematomas intramurales y laceraciones de la serosa sin pérdida del contenido colónico. Las laceraciones colónicas pueden ser directas o secundarias a la disrupción del flujo sanguíneo en las lesiones del mesenterio o en las injurias vasculares.

La TAC tiene menos del 50% de valor predictivo negativo para el diagnóstico de lesión colónica. Su valor predictivo positivo es mayor, aunque es menor del 75% (Williams y col.). Ni la extravasación del contraste oral ni la presencia de fluido libre sin lesión de órgano sólido resultan muy útiles para el diagnóstico definitivo. En otras series, sin embargo, se ha postulado una mayor utilidad de la TAC. La diferencia posiblemente se encuentre en un mayor índice de sospecha por parte del cirujano interviniente. El FAST, por su parte, no parece ser más útil que el examen físico correcto para el diagnóstico de lesión colónica. El lavado peritoneal parece ser particularmente útil, alcanzando una sensibilidad de hasta el 97%. Desgraciadamente, ningún examen individual ni combinación de los métodos diagnósticos disponibles es adecuado para detectar con seguridad una lesión traumática del colon.

La laparotomía habitualmente se realiza por lesiones asociadas o por la aparición de signos peritoneales. En pacientes con lesiones penetrantes del colon, el retardo quirúrgico por más de 12 horas no se asocia con un aumento de la morbilidad relacionada con la infección.

Luego de la laparotomía, el colon intraabdominal debe ser inspeccionado en su totalidad comenzando en la válvula ileocecal y progresando distalmente hasta la reflexión peritoneal. Las lesiones no penetrantes pueden ser suturadas localmente. Si se identifica un hematoma pericólico, el colon debe ser movilizado, el hematoma abierto, y la superficie serosa inspeccionada para excluir la presencia de una efracción.

La experiencia militar con lesiones por misiles de alta velocidad estableció que las lesiones colónicas debían ser tratadas con una colostomía o exteriorización. Hasta hace algunos años, las lesiones en la práctica civil se trataban de igual modo. Sin embargo, en las lesiones por armas de menor velocidad, la destrucción tisular es menos severa. El reparo primario por sutura o la resección con anastomosis primaria sin colostomía se ha constituido en el método más utilizado en la actualidad.

Se ha comprobado un aumento en la incidencia de complicaciones postoperatorias en los pacientes que presentan shock, que requieren más de seis unidades de sangre, que presentan una contaminación prolongada o múltiples injurias asociadas. En los pacientes *in extremis* la contaminación y la lesión tisular deben ser controladas rápidamente con pinzas adherenciales. Las anastomosis deben ser demoradas hasta que las condiciones fisiológi-

cas del paciente mejoren (Ver control del daño). En este momento es recomendable la reconstrucción con anastomosis primaria más que con colostomía.

Cuando se combinan todos los estudios prospectivos y retrospectivos que comparan la reparación primaria con la colostomía en el manejo de las lesiones no destructivas del colon, la incidencia de dehiscencia de sutura es del 1,6% para la reparación primaria. La incidencia de abscesos intraabdominales es del 4,9% para la reparación primaria y del 12% para la colostomía. La incidencia total de complicaciones es del 14% para la reparación primaria y del 30% para la colostomía, con una mortalidad del 0,11% y del 0,14%, respectivamente. Estos hallazgos muestran claramente la superioridad de la reparación primaria para las lesiones no destructivas del colon, sin la morbilidad asociada con la colostomía.

Las lesiones destructivas son aquellas que requieren una resección segmentaria debido a la pérdida de la integridad colónica o a una desvascularización segmentaria debida a una lesión mesentérica. El manejo es menos claro debido a que estas lesiones son menos frecuentes y por lo tanto la información disponible es escasa. Sin embargo, en un estudio multicéntrico de Demetriades y col., el autor postula que estas lesiones deben ser manejadas por reparación primaria independientemente de los factores de riesgo.

ÓRGANOS DEL RETROPERITONEO

Los síntomas de lesión de las estructuras retroperitoneales son generalmente tardíos, oscurecidos por otras lesiones más dramáticas, e inespecíficos. Consecuentemente, la presencia de una injuria retroperitoneal con frecuencia pasa inadvertida. Las claves para el diagnóstico de una lesión retroperitoneal incluyen un alto índice de sospecha y una aproximación diagnóstica organizada. El elemento más característico de la lesión retroperitoneal, tanto en los exámenes por imágenes como en el acto operatorio, es el hematoma retroperitoneal. Idealmente, la presencia de un hematoma retroperitoneal debería ser detectada antes de la operación. Habitualmente, sin embargo, el hematoma retroperitoneal es descubierto en el momento de la celiotomía.

Con el fin de establecer las características lesionales del trauma retroperitoneal, el retroperitoneo se puede dividir en tres zonas anatómicas. La zona I corresponde a la porción media central del retroperitoneo e incluye dos órganos viscerales, el duodeno y el páncreas, y los vasos intraabdominales mayores. La zona II es lateral a la zona I e incorpora los riñones y la porción retroperitoneal del colon y sus mesenterios. La zona III incluye la totalidad de la pelvis; las fracturas pelvianas producen la mayor cantidad de lesiones de esta área. En la práctica clínica, los grandes hematomas retroperitoneales pueden abarcar varias zonas, pero el origen de la lesión habitualmente puede ser detectado.

Los pacientes con trauma penetrante en el torso que se encuentran hemodinámicamente inestables o que presentan signos peritoneales requieren una laparotomía inmediata, sin que se pueda evaluar radiográficamente el retroperitoneo. En pacientes con trauma cerrado, el diagnóstico preoperatorio de hematoma retroperitoneal puede ser sospechado por el examen físico o la radiografía de columna y pelvis, y confirmado por TAC.

La clínica que presenta el paciente portador de un hematoma retroperitoneal traumático es más comúnmente

debida a los órganos lesionados que al hematoma en si. Los signos y síntomas más frecuentemente hallados son: dolor abdominal, shock, dolor pélvico, hematuria, íleo paralítico, equimosis y edema lumbar o suprapúbico, y ausencia de pulsos en miembros inferiores.

El shock está presente en alguno de sus grados entre el 30 y el 45% de los pacientes, y su existencia determina la gravedad del traumatismo. Cuando se presenta al ingreso del paciente, la mortalidad oscila entre el 20 y el 40%, pudiendo ascender al 70% si se requiere transfundir más de 5.000 ml de sangre. Una complicación seria del hematoma retroperitoneal es el síndrome compartimental abdominal.

La radiografía simple de abdomen puede mostrar borraramiento del psoas, desplazamiento del gas visceral normal por una masa radioopaca, presencia de aire libre en el cuadrante superior derecho por encima del polo superior del riñón o aire frente a la primera vértebra lumbar en la placa de perfil. La presencia de aire libre denota la existencia de una lesión de víscera hueca.

La ecografía puede mostrar el hematoma en más del 85% de los casos y evaluar la relación de vecindad con las distintas estructuras retroperitoneales. Es útil para evaluar alteraciones morfológicas, sobre todo del riñón.

La TAC es el método más efectivo para el diagnóstico preoperatorio de lesión retroperitoneal. La tomografía define el tamaño del hematoma retroperitoneal asociado con una fractura de pelvis y sugiere la necesidad de una estabilización inmediata de la fractura o una embolización de los vasos sangrantes. La TAC también es muy sensible para diagnosticar y establecer la magnitud de las lesiones renales.

La arteriografía, además de identificar el origen del sangrado, sirve para realizar tratamiento mediante embolización. Las lesiones arteriales pasibles de tratamiento por angiembolización son las que afectan a las arterias glúteas, pudenda interna y obturatriz.

El lavado peritoneal, la laparoscopia y la resonancia magnética por imágenes son estudios que rara vez se utilizan en la evaluación y toma de decisiones terapéuticas en las lesiones del retroperitoneo.

A continuación se analizará la conducta terapéutica en patologías traumáticas que afectan a distintos órganos del retroperitoneo.

PÁNCREAS

Las lesiones pancreáticas se producen en el 3,8 al 5,7% de los pacientes que tienen un traumatismo abdominal significativo, pero la incidencia de mortalidad alcanza del 20 al 30%, lo que depende de las dificultades inherentes a su manejo. Más del 70% de los casos se producen como consecuencia de traumatismos penetrantes. En los traumas cerrados, el mecanismo habitual de lesión es un impacto anterior en la línea media, habitualmente por golpe con el volante en los accidentes automovilísticos, causando la compresión del páncreas contra la columna vertebral. Las fuerzas compresivas producen una contusión, hematoma, laceración o fractura del órgano.

El páncreas, en virtud de su proximidad anatómica con otros órganos importantes, rara vez se lesiona en forma aislada. El hígado es el órgano que más frecuentemente se lesiona en asociación con el páncreas, seguido por el estómago, el bazo, el colon y el duodeno.

En la mayoría de los casos, 83,9% en el estudio de Patton y col., el diagnóstico de la lesión pancreática se

hace en el momento de la laparotomía durante la exploración de rutina. En los pacientes que no son víctimas de trauma penetrante y que no tienen otras indicaciones para la laparotomía, el diagnóstico de una lesión pancreática aislada es muy dificultoso.

Las manifestaciones de lesión pancreática aguda pueden incluir dolor abdominal, distensión, vómitos, leucocitosis e hiperamilasemia. Desgraciadamente, estos elementos son de escasa sensibilidad y especificidad. La contusión de la pared abdominal, con signos de abrasión por el cinturón de seguridad, debe hacer sospechar lesión pancreática. Puede detectarse un aumento en los valores de la amilasemia en hasta el 70% de los pacientes con injurias pancreáticas contusas, sin embargo, el mismo tiene escaso valor predictivo positivo y su elevación se puede encontrar en pacientes sin lesión pancreática. Tampoco un valor normal de amilasa permite descartar un traumatismo pancreático.

La ecografía presenta dificultades técnicas en un paciente politraumatizado que no colabora, limitándose su utilidad al hallazgo, ya descrito, de líquido libre en la cavidad peritoneal. Es muy frecuente la asociación de lesiones hepáticas, esplénicas y renales, con la posibilidad de desarrollo de hemoperitoneo. También se pueden identificar colecciones líquidas ocupando los espacios peripancreáticos y los espacios pararenales anterior y posterior. En el órgano se puede reconocer un aumento del tamaño, pérdida de definición de los bordes e hipocogenicidad glandular no homogénea, asociada a colecciones vecinas.

La TAC es la metodología por imágenes más efectiva para el diagnóstico de las lesiones pancreáticas, pero para ello se requiere un alto índice de sospecha, porque los hallazgos pueden ser mínimos. Algunos autores consideran que la TAC subestima la severidad de la lesión. Si luego

de una TAC negativa, la posibilidad de un trauma persiste, se debe realizar una segunda TAC en 12-24 hs, ya que algunos signos pueden aparecer tardíamente. El espectro de hallazgos tomográficos incluye: edema o líquido peripancreático, agrandamiento focal o difuso del parénquima, irregularidad del contorno o línea de fractura con separación a través del eje axial del páncreas en el cuerpo o cuello. Signos más indirectos son: la presencia de líquido alrededor de la arteria mesentérica, líquido en mesocolon transversal o saco menor, líquido entre el páncreas y la vena esplénica y engrosamiento de la fascia pararenal anterior izquierda (Fig. 65/17). La presencia de colección líquida retroperitoneal sugiere la disrupción del conducto pancreático, lo cual puede requerir la realización de una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica o una colangiowirsungrafía por RMI para su diagnóstico.

Las injurias pancreáticas se pueden clasificar por su magnitud (Tabla 65/16) o por su localización. En este sentido, las que se producen a la derecha de los vasos mesentéricos se definen como proximales, y las que ocurren a la izquierda se definen como distales. En el momento de la laparotomía, si se reconoce una lesión pancreática es fundamental establecer si existe o no lesión ductal. Los indicadores de injuria ductal son la visualización directa de la lesión, la transección completa de la glándula, la laceración de más de la mitad de la glándula, la presencia de una perforación central o de una severa maceración. El estado de la lesión ductal puede clasificarse como lesión ductal obvia, alta probabilidad de lesión, baja probabilidad de lesión, o ausencia de lesión ductal.

Si bien la sensibilidad de la TAC para el diagnóstico de todos los grados de lesión pancreática es aceptable (71,5%), su utilidad para establecer la presencia de una lesión ductal es más que limitada.

La pancreatografía endoscópica retrógrada (PER) se

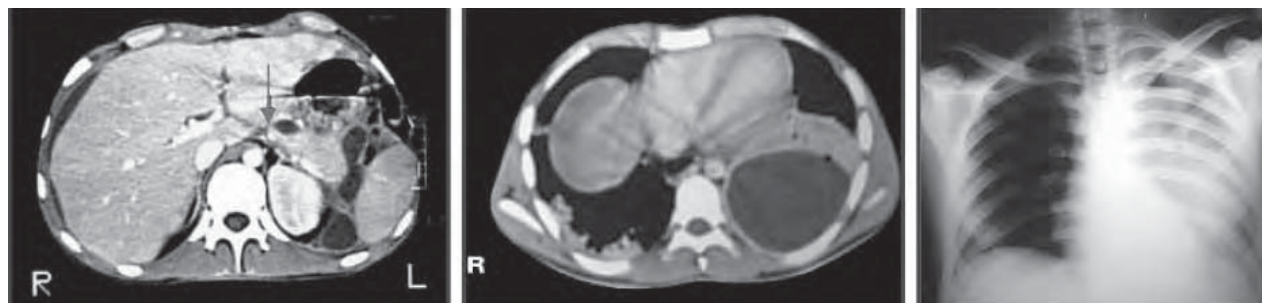


Fig. 65/17.- Traumatismo grave de páncreas. Disrupción del conducto de Wirsung. Formación de una colección que se extiende por el espacio retroperitoneal izquierdo y penetra en el tórax, produciendo un derrame pleural izquierdo.

Tabla 65/16.- Escala de injuria pancreática y tratamiento

Grado *	Tipo de injuria	Descripción de la injuria	Tratamiento
I	Hematoma	Contusión menor sin injuria ductal	Observación
	Laceración	Laceración superficial sin injuria ductal	Drenaje
II	Hematoma	Contusión mayor sin lesión ductal ni pérdida de tejido	Drenaje
	Laceración	Laceración mayor sin lesión ductal ni pérdida de tejido	Drenaje
III	Laceración	Transección distal o lesión parenquimatosa con injuria ductal	Drenaje
IV	Laceración	Transección proximal o lesión parenquimatosa involucrando la ampolla	Duodenopancreatectomía si la ampolla está destruida; cierre del conducto proximal; pancreatectomía distal
V	Laceración	Disrupción masiva de la cabeza del páncreas	Duodenopancreatectomía vs. excisión de la cabeza del páncreas

* Avanzar un grado para las lesiones múltiples hasta el grado III

considera de mucha utilidad en los pacientes en los cuales se sospecha una lesión pancreática aislada, tal el caso de la presencia de hiperamilasemia o un páncreas agrandado en la tomografía. La demostración de una disrupción ductal hace necesaria la exploración quirúrgica. En pacientes con un sistema ductal intacto, se puede continuar con una conducta conservadora.

El trauma del conducto pancreático puede inducir la autodigestión del tejido adyacente por las secreciones exocrinas, lo que conduce al riesgo de la erosión de las estructuras vasculares y viscerales adyacentes cuando se retarda el tratamiento. La lesión del conducto pancreático mayor es la principal determinante de la evolución en los casos de trauma pancreático.

La causa principal de muerte precoz luego del trauma pancreático está relacionada con la presencia de lesiones asociadas, en particular injurias vasculares; mientras que la muerte tardía es producida fundamentalmente por las complicaciones sépticas. Las complicaciones que siguen al traumatismo de páncreas pueden ser infecciosas o no infecciosas. Las complicaciones infecciosas son el absceso pancreático surgido *de novo* en la zona lesional, o secundario a una infección ascendente a través de los tubos de drenaje. Las complicaciones no infecciosas incluyen la pancreatitis, el pseudoquistes pancreático, las estenosis del conducto pancreático con o sin fístula y las fístulas pancreáticas. Estas últimas pueden ser mayores, cuando drenan más de 100 ml por día por más de 31 días, o menores, cuando drenan menos de 100 ml por día durante 14 a 31 días.

Lin y col. han propuesto una serie de criterios para el manejo de los pacientes con trauma pancreático. Se debe realizar una TAC abdominal para la visualización del páncreas y la evaluación de la severidad de la lesión cuando se sospecha trauma de la glándula. Si se comprueba una transección del parénquima pancreático o una laceración que exceda el 50%, se debe sospechar

Tabla 65/17.- Indicaciones de la duodenopancreatectomía.

- Sangrado masivo incontrolable a nivel de la cabeza del páncreas, en las estructuras vasculares adyacentes, o en ambos
- Lesión ductal masiva y no reconstruible en la cabeza del páncreas
- Lesiones combinadas no reconstruibles de:
 - Duodeno y cabeza del páncreas
 - Duodeno, cabeza del páncreas y colédoco

Tabla 65/18.- Escala de injuria renal y tratamiento recomendado.

Grado*	Tipo de injuria	Descripción de la injuria	Tratamiento
I	Contusión	Hematuria microscópica o macroscópica con estudio urológico normal	Observación
	Hematoma	Subcapsular, no expansivo, sin laceración parenquimatosa	Observación
II	Hematoma	Hematoma perirenal no expansivo confinado al retroperitoneo	Observación
	Laceración	< 1 cm de profundidad en el parénquima o corteza renal sin extravasación de orina	Observación, drenaje perirenal
III	Laceración	> 1 cm de profundidad en el parénquima o corteza renal sin ruptura del conducto colector o extravasación urinaria	Debridamiento ± cierre; drenaje perinéfrico, cobertura con epiplón
IV	Laceración	Laceración parenquimatosa que se extiende a través de corteza, médula y sistema colector	Reparación del sistema colector; debridamiento; cierre cortical; drenaje perinéfrico; nefrectomía
V	Vascular	Lesión de la arteria o vena renal principal con hemorragia contenida	Nefrectomía vs. reparación
	Laceración	Transección completa del riñón	Nefrectomía
	Vascular	Avulsión del hilio renal con desvascularización renal	Nefrectomía vs. reparación

* Avanzar un grado para lesiones bilaterales hasta el grado III

una lesión del conducto de Wirsung y la cirugía debe ser realizada en forma inmediata. Si existe una laceración profunda de menos del 50%, es recomendable realizar una PER. Se debe realizar una resección pancreática para la disrupción distal del conducto (lesión grado III). Para las lesiones proximales (grado IV), se han descrito múltiples procedimientos de drenaje y resección distal. La colocación de un *stent* pancreático puede ser una alternativa para el tratamiento de las lesiones proximales del conducto pancreático.

La colocación de un *stent* en el conducto pancreático puede ser recomendable para tratar las fístulas pancreáticas postraumáticas, pero se debe tener en cuenta que pueden producirse estenosis ductales en forma crónica. La colocación de un *stent* en forma aguda puede retardar la intervención quirúrgica y la reparación definitiva de una lesión grave.

Las lesiones combinadas pancreático-duodenales deben ser manejadas según los criterios descritos para el manejo del trauma de los órganos individuales. Siempre que sea posible se debe evitar la duodenopancreatectomía. En la Tabla 65/17 se indican los casos en los cuales es indispensable la realización de esta operación. La exclusión pilórica es un componente importante en el manejo de estas injurias. El octeotido se ha demostrado útil para el tratamiento de pacientes sometidos a resecciones pancreáticas electivas. El soporte nutricional es esencial. Aunque existe controversia respecto a la ruta preferente, la alimentación por yeyunostomía se ha demostrada segura y efectiva en el contexto de las lesiones pancreáticas, y se asocia con menos complicaciones sépticas que la nutrición parenteral total.

APARATO URINARIO

El riñón se ve afectado entre el 8 y el 10% de todos los traumatismos abdominales. El compromiso es más frecuente en hombres entre la segunda y la tercera década de la vida, con predominio en el lado izquierdo. En su conjunto, la lesión renal es más probable que ocurra en relación con un trauma cerrado que con un traumatismo penetrante. En un estudio, el 90% de todas las lesiones renales fueron consecuencia de un trauma cerrado y sólo el 10% se debieron a una herida penetrante. Sin embargo, cuando ocurren lesiones penetrantes, tienden a ser más graves que las causadas por un mecanismo cerrado. Las lesiones renales raramente se producen en forma aislada.

En efecto, del 95 al 100% de todas las lesiones renales mayores se acompañan de afectación de otros órganos.

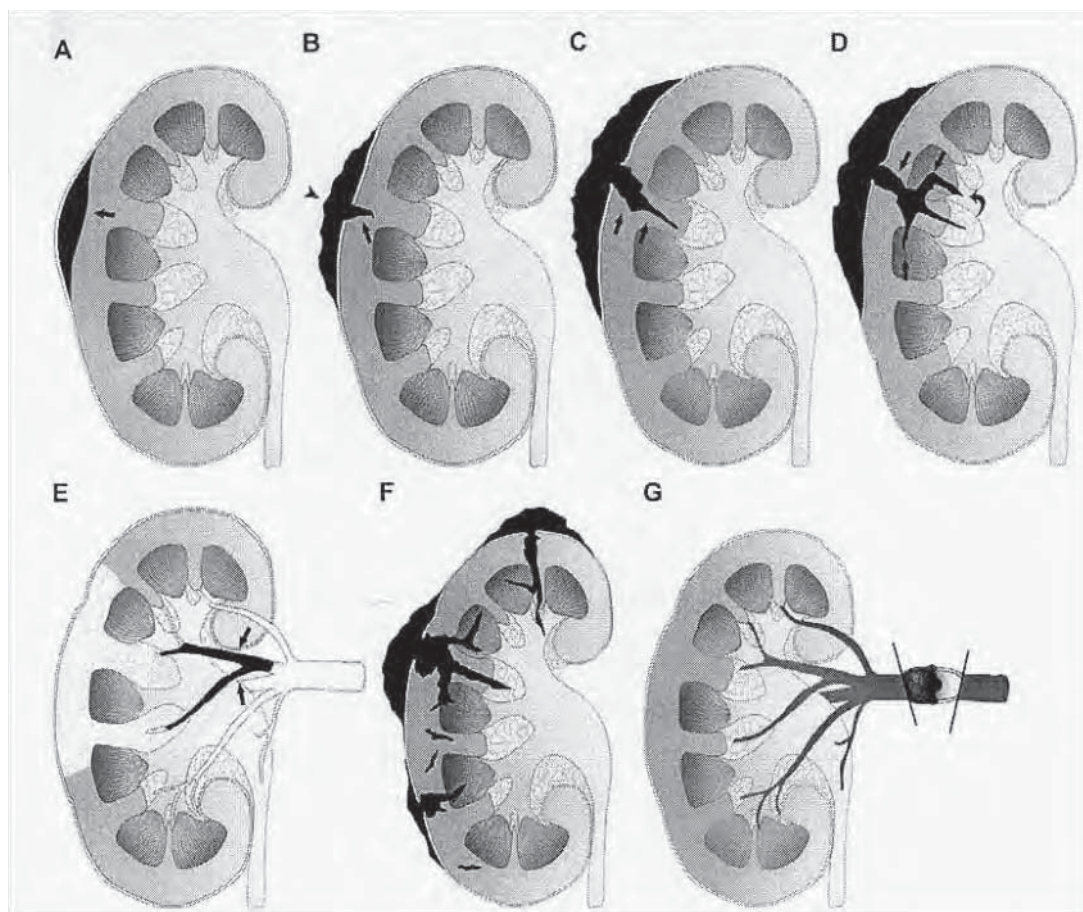
En la Tabla 65/18 y en la Fig. 65/18 se indica la clasificación de la AAST de los traumas renales, y la metodología terapéutica recomendada.

Si bien la presencia de hematuria no es un elemento sensible ni específico para establecer la magnitud de una lesión traumática del aparato urinario, su presencia es un buen indicador de traumatismo genitourinario. Los hallazgos del examen físico, tales como fracturas de las últimas costillas, de la columna lumbar, de los procesos transversos o abrasiones o equimosis en el flanco, pueden ser indicativos de una lesión renal. Las heridas penetrantes en la parte inferior del tórax, flancos o abdomen superior pueden ser indicativas de compromiso renal. En las lesiones pediculares y en efracciones renales extensas, se puede presentar shock hipovolémico dominando el cuadro clínico.

Las fracturas pelvianas pueden asociarse con lesiones de la vejiga y de la uretra. La presencia de sangre en el meato, una posición anormal de la próstata en el tacto rectal y un hematoma del pene, escroto o periné deben plantear la sospecha de una posible injuria uretral. En muchos casos, sin embargo, el examen físico no revela la presencia de injuria urológica, siendo necesario recurrir a estudios complementarios.

Clásicamente, las lesiones genitourinarias eran evaluadas con el urograma excretor, la cistografía estándar y la uretrografía retrógrada. Con la disponibilidad de la TAC estos exámenes tienen un rol más limitado debido a su escasa sensibilidad para el reconocimiento de una lesión orgánica, menor sensibilidad para la detección de la extravasación de contraste y capacidad nula de detección de otras lesiones. El urograma puede utilizarse si no se dispone de TAC, en pacientes inestables que requieren cirugía inmediata o si el paciente ya se encuentra en el quirófano. Se realiza como pielograma intravenoso en un tiempo, que consiste en una radiografía directa y una placa inmediatamente después de la inyección de contraste y otro 10 minutos después. El urograma puede demostrar la pérdida de los límites renales en relación con la sombra del psoas si existe una hemorragia perirrenal, la disminución de la excreción, o la extravasación de contraste en un riñón lesionado. Los uréteres pueden ser visualizados, permitiendo evaluar si existe lesión o si están desplazados.

La evaluación de los pacientes con sospecha de injuria renal ha cambiado significativamente con el uso difundido de la tomografía computada y de la ultrasonografía. Debido al empleo de estas técnicas, la práctica pasada de obtener un urograma excretor de rutina en todos los individuos con traumatismos graves antes de la cirugía se ha dejado de emplear.



A) Grado I, hematoma subcapsular; B) Grado II, laceración cortical de menos de 1 cm de profundidad y hematoma perinefrico; C) Grado III, laceración cortical de más de 1 cm de profundidad y hematoma perinefrico; D) Grado IV, laceración extendida a través de la corteza, médula y sistema colector; E) Grado IV, infarto segmentario causado por trombosis de una rama segmentaria de la arteria renal; F) Grado V, riñón destruido; Grado V) avulsión del hilio renal que desvasculariza el riñón.

Fig. 65/18.- Clasificación de la AAST de las lesiones traumáticas del riñón.

La ultrasonografía puede ser utilizada como primer método diagnóstico para evaluar un trauma abdominal cerrado, pero presenta muchas limitaciones para establecer la magnitud del daño renal. En este sentido, la ultrasonografía no es recomendable como técnica para evaluar a los pacientes con sospecha de trauma renal. Su rol principal reside en la evaluación seriada de las lesiones renales estables tales como la resolución de urinomas o hematomas.

Si por la evaluación inicial se sospecha una lesión urológica, y existen dudas respecto a una lesión abdominal asociada, se debe realizar una TAC para visualizar mejor las lesiones parenquimatosas (Fig. 65/19, 65/20, 65/21 y 65/22). La TAC define adecuadamente la localización de las lesiones, detecta fácilmente las contusiones y los segmentos desvitalizados, visualiza todo el retroperitoneo y cualquier hematoma asociado, y simultáneamente provee una visión del abdomen y de la pelvis. Si se requiere una TAC para evaluar otras injurias abdominales, es conveniente realizar un bolo de contraste intravenoso para la concurrente evaluación renal. A pesar de esta utilidad de la TAC, se debe tener presente que su especificidad es de sólo el 65%, o sea que pueden visualizarse imágenes compatibles con lesiones renales que en realidad no se corresponden con tales.

La angiografía debería realizarse en los pacientes que presentan anulación funcional renal unilateral por

un estudio previo (tomografía o urograma), y ante signos clínicos de sangrado persistente, con extravasación importante del contraste, hematuria persistente o recidivante o si existe sospecha de pseudoaneurisma o fístula arteriovenosa. Mediante la misma también se puede realizar la angiembolización y la reparación endovascular con *stents*, pudiendo obviarse la cirugía vascular mayor o resecciones en lesiones de grado III y IV. La angiografía también es el examen de elección para evaluar la lesión de las venas renales.

Se ha recomendado el manejo terapéutico expectante luego de una evaluación radiográfica completa de las lesiones del aparato urinario por TAC, si bien dicho manejo debe ser establecido individualmente, con reevaluación regular y nuevos estudios de imágenes si se considera necesario. La evidencia de un sangrado continuo o una pérdida urinaria con signos de sepsis debe conducir a un tratamiento más agresivo. A pesar de la tendencia universal al tratamiento conservador del trauma renal, en una serie reciente de 1.360 pacientes adultos con laceraciones renales, el 23% debieron ser operados, y el 64% de estos fueron sometidos a una nefrectomía (Wessells y colaboradores).

La embolización angiográfica selectiva puede ser útil en casos de hemorragia persistente. La embolización de las ramas de la arteria renal es altamente exitosa para



Fig. 65/19.- Traumatismo renal con hematoma subcapsular contenido en riñón izquierdo (Grado III)

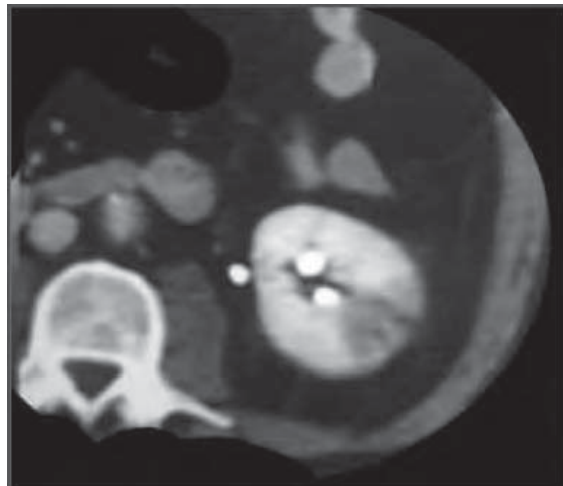


Fig. 65/20.- Infarto renal postraumático.

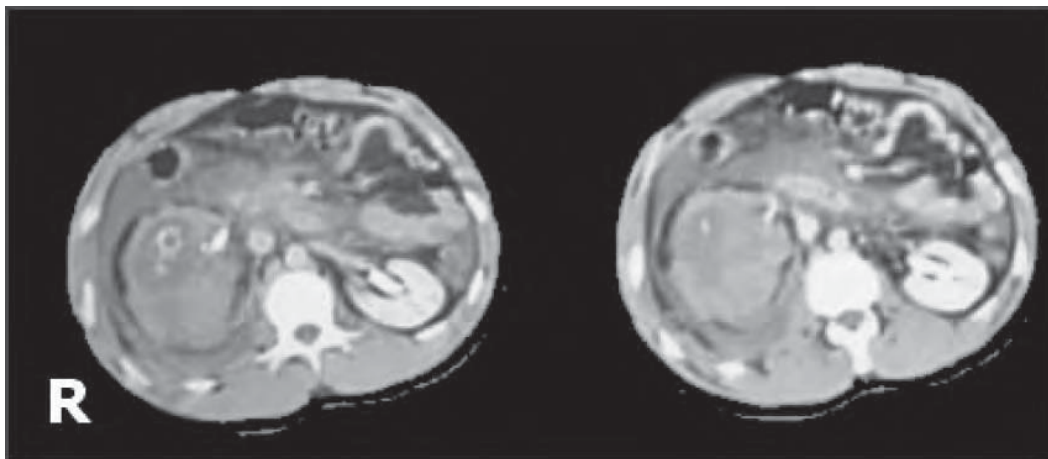


Fig. 65/21.- Severo traumatismo renal con destrucción completa del órgano.

controlar la hemorragia, con una incidencia de éxito de entre el 80 y el 100%.

Las lesiones de desaceleración pueden producir la oclusión traumática de la arteria renal. Los hallazgos en la TAC incluyen ausencia del nefrograma parenquimatoso del lado afectado (Fig 65/22). Se pueden observar infartos segmentarios como resultado de la oclusión traumática de una o varias arterias segmentarias. En la serie de Lewis y col., ninguno de 30 sobrevivientes que presentaron esta lesión experimentó hemorragia secundaria o deterioro de la función renal, indicando que los infartos segmentarios pueden ser manejados en forma conservadora. La trombosis traumática de la vena renal aparece como un nefrograma persistente en las placas retardadas, y el trombo puede visualizarse directamente dentro de la vena renal, en particular si se utiliza la TAC helicoidal.

La hipertensión renovascular postraumática es una complicación infrecuente del trauma renal. Su inciden-

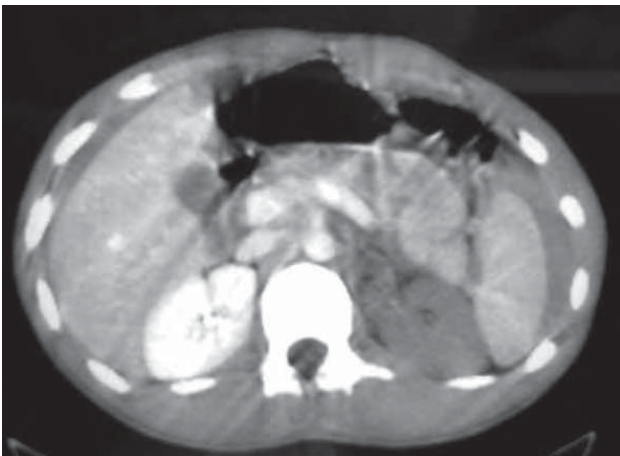


Fig. 65/22.- TAC de abdomen. Disecación de arteria renal izquierda con exclusión del órgano. Hemoperitoneo.

cia precisa es difícil de establecer. Se ha atribuido a la oclusión de la arterial renal, estenosis de la arteria renal con o sin un desprendimiento intimal, compresión de la arteria renal, contusión renal severa, fístula arteriovenosa o formación de un pseudoaneurisma, y a un hematoma subcapsular crónico contenido. En los pacientes con sospecha de hipertensión renovascular los estudios preferidos son la angiografía renal selectiva y la determinación de renina plasmática.

Numerosos centros han utilizado la inestabilidad hemodinámica como el único criterio absoluto para la intervención quirúrgica inmediata en el trauma renal, tanto en adultos como en niños. La presencia de una masa perirenal en expansión, un hematoma perirenal pulsátil, sugestivo de una injuria vascular Grado V y la lesión ureteral o de la pelvis renal, son indicaciones de exploración quirúrgica, pero en general, debe intentarse al menos un ensayo de terapia no quirúrgica. Otras indicaciones de cirugía que habían sido anteriormente consideradas como absolutas, en la actualidad se consideran como indicaciones relativas, a saber: presencia de un riñón multilacerado, extravasación urinaria con un segmento desvitalizado, imposibilidad de estadificar la lesión, y lesiones intraperitoneales asociadas. En la Fig. 65/23 se propone un algoritmo para el tratamiento de la lesión traumática renal (Santucci y Fisher).

Las injurias traumáticas de la vejiga deben ser subdivididas en penetrantes *versus* cerradas e intraperitoneales *versus* extraperitoneales (Tabla 65/19).

Las lesiones por traumatismos cerrados incluyen la mayoría de los casos, variando entre el 60 y el 85%. La ruptura de la vejiga en el contexto de un trauma cerrado puede ser clasificada como ruptura intraperitoneal, en la cual la superficie peritoneal se rompe con la consiguiente extravasación de orina en el abdomen; o ruptura extraperitoneal, con pérdida de orina limitada al espacio perivesical. Las lesiones combinadas intra y extraperitoneal pueden ocurrir hasta en

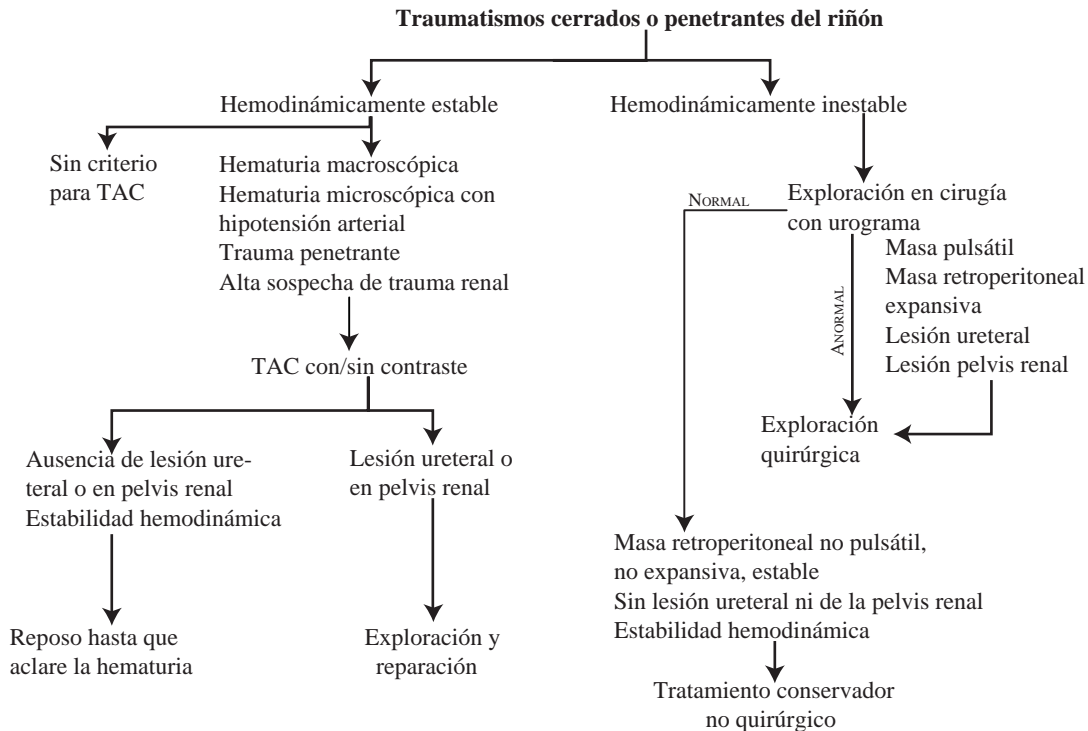


Fig. 65/23.- Algoritmo de tratamiento de las lesiones del parénquima renal.

Tabla 65/19.- Escala de injuria vesical y tratamiento.

Grado*	Tipo de injuria	Descripción de la injuria	Tratamiento
I	Hematoma	Contusión, hematoma intramural	Observación
	Laceración	Desgarro parcial	Cierre, drenaje con sonda de Foley
II	Laceración	Laceración de la pared < 2 cm extraperitoneal	Cierre, drenaje con sonda de Foley
III	Laceración	Laceración de la pared extraperitoneal (>2 o cm) o de la pared intraperitoneal (< 2 cm)	Cierre, drenaje con sonda de Foley
IV	Laceración	Laceración de la pared intraperitoneal > 2 cm	Cierre, drenaje con sonda de Foley
V	Laceración	Laceración parietal comprometiendo el cuello vesical o los orificios ureterales (trígono)	Cierre, drenaje con sonda de Foley; reparo ureteral ± stent

* Avanzar un grado para lesiones múltiples hasta el grado III

el 20% de los casos. La misma división se puede aplicar al trauma penetrante, aunque debido a que todos los traumas abdominales penetrantes requieren de la exploración quirúrgica, esta división es menos útil.

La lesión de la vejiga intraperitoneal resultante de un trauma cerrado se asocia con la aplicación de una fuerza de gran intensidad, y debido a la severidad de las lesiones asociadas se caracteriza por una mortalidad elevada (20 al 40%). La ruptura de la vejiga se produce hasta en el 10% de todos los pacientes con lesión abdominal significativa. La ruptura intraperitoneal se produce cuando la fuerza del impacto es transmitida a una vejiga llena, aumentando la presión intraluminal. Cuando esta presión excede los 300 mmHg, la pared vesical puede romperse. El mecanismo de injuria más común en la ruptura intraperitoneal de la vejiga es un accidente automovilístico.

La ruptura extraperitoneal de la vejiga casi siempre se asocia con fracturas de la pelvis. La lesión vesical ocurre en el 5 al 10% de todas las fracturas de pelvis. El daño de la vejiga comúnmente se asocia con laceraciones del órgano por espículas de hueso. También puede asociarse con la ruptura de los ligamentos de fijación.

El signo clínico más importante en relación con una injuria vesical es la emisión inicial de orina hematórica luego de la colocación de una sonda de Foley. Más del 98% de los pacientes con lesión vesical significativa se presentan con hematuria macroscópica. La lesión de la vejiga puede ser excluida con seguridad en ausencia de hematuria significativa en individuos sin fracturas de la pelvis. En los pacientes con una fractura del anillo pelviano, la hematuria microscópica puede ser considerada como un posible marcador de una laceración vesical, debiendo realizarse una evaluación más completa. Otros signos asociados con la presencia de una injuria vesical incluyen la presencia de sangre en el meato uretral, la incapacidad de orinar, la presencia de un globo vesical, así como dolor suprapúbico o ausencia de diuresis cuando se coloca una sonda de Foley.

La evaluación de la vejiga se puede realizar con una TAC o con una cistografía convencional. Se debe asegurar la ausencia de una injuria uretral antes de la colocación de una sonda de Foley para realizar una cistografía retrógrada. La ruptura intraperitoneal se caracteriza por la presencia de material de contraste en el abdomen y alrededor de las asas intestinales. En la ruptura extraperitoneal, en cambio, el contraste queda contenido dentro de la pelvis y se puede observar mejor en la placa post-evacuación.

La TAC estándar con contraste intravenoso se asocia con un 40% de resultados falsos negativos en presencia de lesiones vesicales. Si se sospecha una lesión de la ve-

jiga, se debe realizar un cistograma convencional o un cistograma con TAC (Fig. 65/24). Luego de la tomografía convencional, el paciente puede ser evaluado con una cistografía por TAC sin necesidad de retirarlo del tomógrafo. La cistografía por TAC se obtiene llenando la vejiga con una solución de yodo diluido y realizando el escáner cuando la vejiga está totalmente distendida. En la misma se pueden distinguir las rupturas extraperitoneales, intraperitoneales o combinadas.

Las contusiones simples de la vejiga no requieren ninguna intervención. Los pacientes con laceraciones incompletas deben ser drenados con sonda de Foley hasta que la lesión cicatriza. Varios autores han informado sobre la utilidad del manejo conservador de la ruptura extraperitoneal de la vejiga en presencia de orina estéril. La vejiga se deja cateterizada por dos semanas hasta la cicatrización, excepto que sea necesaria la exploración quirúrgica por otras razones, en cuyo caso se procede a la reparación quirúrgica.

El edema o la equimosis escrotal y la presencia de sangre en el meato uretral son signos tardíos de la disrupción uretral en el hombre. En forma similar, la imposibilidad de orinar o de insertar un catéter urinario con facilidad son signos de disrupción uretral. En una revisión retrospectiva de 405 pacientes varones con fracturas de pelvis, Lowe y col., identificaron una incidencia del 5% de injurias uretrales, especialmente en pacientes con fracturas desplazadas de las ramas del pubis y disrupción de la articulación sacroilíaca. El autor comprobó que los signos



Fig. 65/24.- Traumatismo grave de abdomen y pelvis. Se comprueba fractura luxación de la articulación sacro-iliaca izquierda y ruptura vesical con extravasación marcada de material de contraste en la pelvis.

físicos sugestivos de injuria uretral estaban ausentes en el 57% de los pacientes y ello se relacionaba en forma directa con el intervalo desde la injuria, por lo que recomienda la realización de una uretrografía retrógrada en pacientes varones con la combinación de fracturas de las ramas pubianas y disrupción sacroilíaca antes de instrumentar la uretra. El adecuado reconocimiento y manejo de estas lesiones tiene un significativo impacto en la morbilidad subsecuente.

LESIONES VASCULARES

Aunque el sistema AAST es útil para guiar el manejo quirúrgico en la mayoría de las situaciones de trauma abdominal, el mismo no es recomendable para la toma de decisiones en pacientes con trauma vascular abdominal (Tabla 65/20).

Morris y col. sugieren que el manejo del trauma vascular abdominal se oriente en función de la anatomía. Los hematomas retroperitoneales de la zona I sugieren laceración aórtica o cava, y deben ser explorados. Una extensión hacia la izquierda del hematoma indica que la exploración debe comenzar con la exposición de la aorta,

Tabla 65/20.- Escala de injuria vascular abdominal.

Grado *	Descripción de la injuria
I	Ramas innominadas de la arteria mesentérica superior o de la vena mesentérica superior Ramas innominadas de la arteria mesentérica inferior o de la vena mesentérica inferior Arteria o vena frénica Arteria o vena lumbar Arteria o vena gonadal Arteria o vena ovárica Otras arterias o venas innominadas
II	Arteria hepática derecha, izquierda o común Arteria o vena esplénica Arterias gástricas derecha o izquierda Arteria gastroduodenal Arteria mesentérica inferior, o vena mesentérica inferior Ramas primarias de la arteria mesentérica superior o de la vena mesentérica superior Otros vasos grandes que requieran sutura o ligadura
III	Tronco de la vena mesentérica superior Arteria o vena renal Arteria o vena ilíaca Arteria o vena hipogástrica Vena cava infrarenal
IV	Tronco de la arteria mesentérica superior Tronco celíaco Vena cava, suprarrenal e infrahepática Aorta infrarenal
V	Vena porta Venas hepáticas extraparenquimatosas Vena cava retrohepática o suprahepática Aorta suprarrenal subdiafragmática.

*La clasificación precedente se aplica a las lesiones vasculares extraparenquimatosas. Si la lesión vascular está 2 cm dentro del parénquima de un órgano, se debe referir a la escala de injuria del órgano específico. Aumentar un grado para injurias múltiples de grado III o IV involucrando > del 50% de la circunferencia del vaso.

Disminuir un grado si < 25% de la circunferencia del vaso está involucrado en una laceración de grado IV o V.

mientras que la extensión a la derecha debe orientar la investigación hacia la vena cava. Si luego de una adecuada inspección ninguno de estos vasos está dañado, se deben buscar lesiones viscerales. Las lesiones vasculares responsables de hematoma retroperitoneal deben ser abordadas por cirujanos con alto entrenamiento en cirugía vascular, ya que con frecuencia requieren el empleo de prótesis o reparaciones *in situ*.

LAS LESIONES INADVERTIDAS

Si bien en el presente capítulo se han descrito las lesiones de los órganos peritoneales y retroperitoneales por separado, existen situaciones que pueden generar dilaciones en el diagnóstico, modificando el pronóstico al no realizarse una terapéutica adecuada en forma temprana. Una lesión inadvertida (*missed injury*) es una injuria que no se descubre durante la evaluación inicial ni durante los exámenes realizados en el departamento de emergencia, o incluso en el quirófano. La incidencia de injurias traumáticas inadvertidas se ha estimado que oscila entre el 1% y el 20% en la población pediátrica y entre el 1% y el 65% en la población adulta. Este amplio rango refleja diferencias en los diseños de estudio y en las definiciones de lesiones inadvertidas. El tiempo medio hasta el diagnóstico también tiene un amplio rango. Las injurias intraabdominales inadvertidas presentan un riesgo adicional debido a que el retraso en el diagnóstico se asocia con cirugías adicionales y con una mortalidad por encima del 50%.

Las lesiones retroduodenopancreáticas y las perforaciones del recto, ambas lesiones de localización extraperitoneal, frecuentemente son diagnosticadas en forma tardía por pasar inadvertidas no sólo en la evaluación inicial, sino incluso en una laparotomía cuando no se sospecha su presencia.

Teniendo en cuenta la fuerza necesaria para dañar el hígado o el bazo, otros órganos intraabdominales se encuentran en riesgo de ser lesionados. Los datos disponibles de estudios de TAC informan una incidencia de lesión asociada intraabdominal del 3 al 13% en presencia de lesiones del hígado o del bazo. Con el aumento creciente del tratamiento conservador, existe la posibilidad que estas lesiones asociadas pasen inadvertidas, contribuyendo a la morbilidad o a la mortalidad. En el estudio de Miller y col., se comprobó que esto es particularmente cierto en presencia de lesiones cerradas del hígado, existiendo una mayor frecuencia de lesiones asociadas del intestino y del páncreas. La mortalidad en estos casos es elevada, alcanzando en la serie citada al 43%.

El diagnóstico de estas lesiones puede verse particularmente dificultado en pacientes en asistencia respiratoria mecánica, en coma o con traumatismos múltiples. En forma característica estos pacientes presentan fiebre de comienzo a las 24-48 horas del trauma, y síntomas de irritación peritoneal, coincidiendo con una tomografía normal o con cambios mínimos.

En un estudio reciente de Sorensen y col., sobre 3.369 pacientes admitidos con trauma cerrado de abdomen, 90 (2,7%) requirieron una laparotomía, de las cuales 26 (29%) se llevaron a cabo cuatro o más horas después de la admisión. Estas cirugías que se realizaron luego de un periodo de observación, manteniendo inicialmente un manejo no operativo, se agruparon en cuatro categorías: lesiones extraperitoneales, fracaso del tratamiento no operatorio, laparotomía no terapéutica y lesiones del

tracto gastrointestinal.

Las lesiones extraperitoneales de la vejiga, uretra, tejidos blandos del periné y del recto en general se asocian con fracturas pelvianas. En muchos pacientes, estas lesiones pueden ser manejadas con sondaje vesical y taponamiento de las lesiones abiertas. En ocasiones, sin embargo, no hay certeza de la ausencia de posibles lesiones de órganos intraperitoneales. Otra indicación potencial de cirugía es la necesidad de una derivación intestinal para proveer un campo quirúrgico limpio para cualquier fijación ósea.

La laparotomía no terapéutica es aquella en la cual, por el examen clínico o por los exámenes complementarios (TAC, lavaje peritoneal) el cirujano dispone realizar una laparotomía diagnóstica, no encontrando ninguna causa para realizar un acto terapéutico. La laparotomía no terapéutica continúa existiendo pese a los avances en el tratamiento del trauma abdominal.

El fracaso del tratamiento no operatorio se produce habitualmente en pacientes con lesiones de vísceras macizas que inicialmente no se presentan en shock o que responden rápidamente al tratamiento de expansión de volumen, con ulterior descompensación. En estos casos la lesión sangrante más habitual es la del bazo, requiriéndose con frecuencia una esplenectomía terapéutica.

La mayor parte de pacientes sometidos a laparotomía tardía son aquellos con lesiones del tracto gastrointestinal. La lesión más común se produce en el mesenterio del intestino delgado. La mayoría de estos pacientes tienen un cuadro peritoneal frustrado al ingreso, con una TAC no diagnóstica. En el devenir de las horas, el cuadro peritoneal se exagera, constituyéndose en el motivo de la laparotomía. En estos casos, el examen clínico repetido continúa siendo un método importante y confiable de diagnóstico de lesiones inicialmente ocultas. En los pacientes con un examen equívoco, el lavado peritoneal con recuento diferencial de glóbulos rojos y blancos puede ser de utilidad.

LA INFECCIÓN EN EL TRAUMATISMO ABDOMINAL

En el curso de los últimos 20 años se han producido avances significativos en el tratamiento de los pacientes traumatizados. El establecimiento de sistemas de asistencia al traumatizado, así como la constitución de Centros de Trauma, ha permitido reducir en forma significativa el número de muertes evitables en esta patología. En la medida en que ha disminuido la mortalidad precoz por la lesión inicial, se han hecho evidentes otros problemas, en particular la muerte tardía por infección y falla pluriparenquimatosa. En la actualidad, la sepsis con fallo multiorgánico subsecuente es la causa principal de muerte no neurológica en los pacientes que sobreviven a las primeras 48 horas que siguen al traumatismo.

Las infecciones continúan siendo la mayor complicación en los pacientes con traumatismo abdominal severo. Estas infecciones incluyen aquellas que complican el trauma en el momento de su producción; las que siguen al acto operatorio, incluyendo las infecciones de la herida operatoria y las complicaciones infecciosas intraabdominales; y las infecciones nosocomiales remotas al sitio del trauma.

Factores de riesgo

Los factores de riesgo de desarrollo de infección en los pacientes politraumatizados son multifactoriales, debiendo destacarse los siguientes:

- 1.- La presencia de laceraciones de las estructuras tegumentarias y de los tejidos blandos, y la introducción de cuerpos extraños vinculados al mecanismo causal de la injuria.
- 2.- Las peritonitis y los abscesos abdominales es más probable que se produzcan cuando la magnitud de la contaminación bacteriana en la cavidad abdominal es elevada. La variable aislada más importante para establecer la posibilidad de infección abdominal es la presencia de una injuria intestinal, en particular del colon y recto. Las lesiones colónicas tienden a ser más frecuentes en el trauma penetrante, mientras que la disrupción colónica en el trauma abdominal cerrado es relativamente rara. En tal sentido, se debe esperar una mayor incidencia de sepsis abdominal en los pacientes con lesiones penetrantes que con lesiones cerradas del abdomen.
- 3.- El tamaño del inóculo bacteriano es de suma importancia, necesiéndose un inóculo de 10^5 ufc para el desarrollo de infección. Este número disminuye considerablemente en presencia de tejidos desvitalizados o de cuerpos extraños. El factor adjuvante local más importante para la producción de abscesos e infección invasiva es la hemoglobina. La hemoglobina está presente como consecuencia de cualquier injuria, y puede estar en considerable cantidad en pacientes con lesiones hepáticas o esplénicas, o con fracturas pelvianas.
- 4.- El shock y la hipoxemia, frecuentes en esta patología, provocan por sí mismos una depresión de las funciones inmunológicas. El trauma induce una disminución de la respuesta inmune sistémica y local. Por su parte, el shock hemorrágico deprime la respuesta inflamatoria local de los neutrófilos y mononucleares por 24 horas o más, y se asocia con un aumento de la traslocación bacteriana desde el tracto gastrointestinal. Claridge y col. han comprobado que la incidencia de infección es mayor en pacientes que presentan un periodo prolongado de hipoperfusión oculta, definida por la persistencia de una elevación del ácido láctico en ausencia de signos clínicos de shock; y que la hipoperfusión oculta puede ser un marcador útil para identificar a los pacientes con riesgo de desarrollar infección.
- 5.- Es probable que una serie de variables sistémicas aumenten el riesgo de infecciones postoperatorias. La edad del paciente es una variable importante, ya que la edad avanzada es un factor que se asocia con la disminución de los mecanismos de defensa. Otros factores que promueven la infección son la presencia de alcoholismo crónico, diabetes, terapia corticoidea concomitante, y malnutrición preexistente.
- 6.- El número de transfusiones de sangre es un factor independiente para el riesgo de infección postraumática o postoperatoria en los pacientes con trauma abdominal. Esta asociación no depende de la presencia de shock hipovolémico. Las transfusiones de sangre presentan, en los estudios experimentales, un efecto supresor de las defensas orgánicas.
- 7.- Las múltiples instrumentaciones que requieren los pacientes con traumatismo grave, incluyendo intubación de la vía aérea, sondaje vesical, drenajes de tórax, accesos venosos y arteriales, constituyen una puerta de entrada de los gérmenes causales de infección hospitalaria.

8.- Una manera útil de establecer el riesgo postoperatorio de infección, es utilizando un score combinado como el propuesto por Culver y col, en el cual se incluye un índice de riesgo general, tal como el score preoperatorio de la Asociación Americana de Anestesiólogos; la calidad de la operación (limpia, limpia-contaminada, sucia) y el tiempo operatorio.

Clasificación

De acuerdo con H. Correa, es conveniente clasificar a las infecciones en los pacientes traumatizados de acuerdo al principal mecanismo determinante, a saber:

1. Infecciones provocadas directamente por el trauma.
2. Infecciones tempranas, desarrolladas antes del quinto día, en las que predomina la flora del propio paciente, generalmente sensible a los antimicrobianos de primera línea.
3. Infecciones hospitalarias, a partir del quinto día de internación. Estas se adquieren en forma exógena, por la manipulación poco cuidadosa del paciente y de los elementos de monitoreo o terapéuticos; o endógena, a partir de la colonización del aparato digestivo.

En el presente capítulo se hará referencia en forma exclusiva a las infecciones abdominales subsecuentes al trauma.

Diagnóstico de la infección abdominal

A pesar de la aplicación de todas las estrategias preventivas reconocidas en los pacientes traumatizados, continúa existiendo una incidencia significativa de infecciones abdominales postoperatorias. El diagnóstico de infección intraabdominal en los pacientes traumatizados puede ser muy dificultoso. Los signos físicos tradicionales (dolor localizado, defensa y contractura), pueden estar enmascarados por la situación propia del postoperatorio. La palpación de colecciones es difícil o imposible. El tacto rectal puede ser útil en pacientes seleccionados para identificar una colección pelviana; pero en la mayoría de los casos, el examen físico del abdomen no permite establecer el diagnóstico.

La evaluación de los signos generales, tales como la fiebre y la leucocitosis, carecen de especificidad, ya que la presencia de lesión de tejidos blandos, hemorragia y shock, múltiples transfusiones, e infecciones en otros sitios, se asocian con dichas alteraciones. La presencia de fiebre y leucocitosis no es específica para establecer una conclusión definitiva respecto al origen intraabdominal de una sepsis postoperatoria.

En estos pacientes la infección en el abdomen reconoce tres patentes características. En la primera, el paciente presenta una peritonitis difusa a partir de la contaminación asociada con la lesión intestinal. Este es un diagnóstico de presunción y se asume que está presente cuando la contaminación en el lugar del procedimiento original es masiva. En estas circunstancias, se tratará al paciente en forma empírica con antibióticos por vía sistémica con una pauta terapéutica, durante un tiempo variable, que en la actualidad se admite que no debe superar los cinco a siete días.

En la segunda, el paciente puede presentar una respuesta séptica severa en los días inmediatos que siguen a la laparotomía, reflejando una sepsis abdominal incontrolada. Esta infección puede evidenciar una pérdida fecal masiva con inflamación severa, secundaria a una carga bacteriana elevada, una injuria no reconocida, o el fracaso de las suturas intestinales en el procedimiento inicial. La TAC y otros estudios

de imágenes son de limitado valor en los primeros siete días que siguen a la laparotomía por trauma. En estas circunstancias, se deben jerarquizar una serie de signos menores: ileo persistente, hiperglucemia, hipoxemia, hiperbilirrubinemia, poliuria inapropiada, fibrilación auricular aguda, confusión mental, etc., que alertarán sobre la presencia de esta complicación, cuya única solución es la relaparotomía inmediata.

La tercera forma de presentación es como abscesos abdominales. Esta es una complicación generalmente tardía, que aparece luego de los siete días de la cirugía, y que requiere del empleo de métodos imagenológicos para establecer el diagnóstico. La tomografía axial computada de abdomen es el examen de mayor valor diagnóstico, permitiendo una adecuada delimitación anatómica de las áreas de supuración, y en ocasiones la realización de un drenaje percutáneo de las mismas.

Prevención

La prevención de la infección de la cavidad abdominal luego del traumatismo abdominal requiere una apreciación básica sobre la patogénesis del proceso infeccioso (ver factores de riesgo). En este sentido, se deben utilizar una serie de estrategias específicas que pueden tener efectos substanciales sobre la incidencia de sepsis abdominal en el periodo postoperatorio. La resucitación rápida y adecuada, con restauración del volumen sanguíneo, el mantenimiento de una presión de perfusión normal y de una apropiada oxigenación sistémica, son de valor en la prevención de la infección postoperatoria.

Una serie de medidas quirúrgicas también son de particular utilidad. La erradicación de la hemoglobina de la cavidad peritoneal en el momento de la operación es una estrategia preventiva importante. Los tejidos necróticos que aparecen como consecuencia de la desvascularización del omento y otros tejidos dentro del abdomen pueden mantener la infección cuando existe una contaminación significativa. Desde el punto de vista quirúrgico, la eliminación de los cuerpos extraños y de los tejidos no viables reduce la probabilidad de infección.

Aunque la transfusión de sangre habitualmente es necesaria en el trauma abdominal, es importante la reevaluación permanente de las indicaciones de transfusión en los pacientes traumatizados, en función de los conceptos establecidos del efecto inmunosupresor de la transfusión por sí misma.

Varias estrategias intraoperatorias pueden ser útiles para reducir potencialmente el número de microorganismos contaminantes, pero más importante aún para disminuir los efectos adyuvantes locales que pueden facilitar la infección. En este sentido, el empleo de la irrigación intraabdominal durante el acto operatorio con soluciones salinas es una técnica recomendable para remover grasa, fibrina, coágulos, y material extraño. El agregado de antibióticos a las soluciones de irrigación no ha demostrado ser de utilidad.

El empleo de drenajes en el postoperatorio se ha utilizado durante décadas, aunque no existan estudios controlados que permitan avalar su utilidad. Su empleo, sin embargo, quedará determinado por el hábito particular del cirujano. La única recomendación importante es que para reducir las infecciones postoperatorias los drenajes deben ser retirados lo antes posible, una vez que han dejado de cumplir su función. Los drenajes abdominales constituyen fuentes potenciales de entrada de bacterias en la cavidad abdominal, y se ha comprobado un aumen-

to de los abscesos abdominales con *S.aureus* y otros microorganismos hospitalarios cuando los mismos se dejan en plaza durante periodos prolongados.

El empleo de antibióticos profilácticos por vía sistémica es una consideración crítica para prevenir la infección del sitio quirúrgico, particularmente en pacientes con traumatismo penetrante. Fullen y col. demostraron los beneficios de los antibióticos sistémicos iniciados antes de la incisión quirúrgica en el trauma abdominal penetrante. Los antibióticos preoperatorios reducen las infecciones de las heridas y pueden reducir la incidencia de abscesos intraabdominales, aunque no se ha demostrado que disminuyan la mortalidad.

Los esquemas antimicrobianos recomendados deben cubrir tanto la flora aerobia como anaerobia. En este sentido, se han utilizado con resultados similares la cefoxitina, la ampicilina-sulbactam, la ticarcilina-clavulanato, la asociación de clindamicina-gentamicina, y metronidazol-ciprofloxacina.

En adición a la actividad antimicrobiana de un antibiótico, es importante considerar la vida media de eliminación cuando se elige la droga. Los pacientes traumatizados que reciben grandes volúmenes de resucitación tienen un aumento considerable en su volumen de distribución. Esto hace que el volumen en el cual el antibiótico se distribuye en el momento de la administración sea mucho mayor, resultando en niveles de concentración pico mucho menores que los habituales. En estos casos, se deben realizar ajustes de dosis y de tiempo de administración, recomendándose inclusive la administración por infusión intravenosa continua.

Existen muy pocas estrategias preventivas para eliminar el riesgo de peritonitis o abscesos durante el periodo que sigue a la laparotomía por una injuria traumática. Algunos grupos han defendido el empleo de antibióticos sistémicos durante un tiempo prolongado, intentando abortar la aparición de los abscesos u otras complicaciones infecciosas en el abdomen. Sin embargo, no existen datos que muestren claramente que la administración prolongada de antibióticos sistémicos en los pacientes con traumatismo abdominal reduzca la estadía hospitalaria o la morbilidad infecciosa. El único hecho demostrado en este sentido es la necesidad de que los antibióticos se administren antes del momento de la incisión quirúrgica y que exista una concentración adecuada de los mismos durante el curso de la intervención. La administración preventiva de antibióticos en el postoperatorio en los pacientes con lesiones colónicas cambia el carácter de la colonización bacteriana del paciente. Las infecciones nosocomiales subsecuentes se harán con bacterias resistentes a los antibióticos administrados.

Tratamiento

En muchas laparotomías por traumatismo abdominal, la magnitud de la contaminación abdominal permite establecer que el paciente desarrollará una peritonitis durante el periodo postoperatorio. En estos casos, es necesario continuar la terapéutica antibiótica contra los patógenos presuntamente responsables, considerando el lugar de contaminación. La selección de los antibióticos se debe realizar en función de la altura de la injuria en el tracto gastrointestinal. Las lesiones gástricas se acompañan de infección por los aerobios y anaerobios de la boca. Las injurias del intestino delgado se asocian primariamente con una contaminación por gérmenes Gram negativos, mien-

tras que el íleon terminal y el colon presentan una flora mixta de gérmenes aerobios y anaerobios obligados. Las lesiones del tracto biliar con frecuencia presentan como bacterias predominantes la *E.coli* y la *Klebsiella sp.*

La duración del tratamiento antibiótico en estos pacientes es muy difícil de establecer. En general, los antibióticos deben continuarse hasta que el paciente presente evidencias clínicas de recuperación, tal como la disminución del recuento de glóbulos blancos y la disminución de la temperatura. También es aconsejable que se haya restablecido el tránsito intestinal. Se debe evitar el uso de esquemas rígidos de tiempo. Por otra parte, tampoco conviene prolongar excesivamente la duración de la administración de antibióticos, a la espera de una normalización absoluta de todos los parámetros. Velmahos y col. han expresado claramente este concepto: "La administración profiláctica de más de un antibiótico por más de 24 horas luego del trauma no ofrece protección adicional contra la sepsis, el fallo orgánico o la muerte, pero aumenta la probabilidad de infecciones con gérmenes resistentes".

En los pacientes con tratamiento antibiótico que persisten con fiebre, leucocitosis, y otros signos de infección luego de los siete días de una contaminación abdominal, se debe sospechar la presencia de un absceso. En tal caso, se debe recurrir a un método de diagnóstico por imágenes, y en caso de constatar tal complicación, se debe establecer la conducta terapéutica a seguir: operación a cielo abierto versus drenaje percutáneo.

Algunos pacientes seleccionados pueden requerir reoperaciones regladas luego de la exploración inicial, debido a la alta probabilidad de la persistencia de pus o tejidos desvitalizados. En los pacientes con heridas por misiles de alta velocidad, o en aquéllos que sufren traumatismos abiertos por caída desde alturas, es habitual que la contaminación sea masiva, que persistan hemoglobina, coágulos y tejidos desvitalizados, y que sea necesario recurrir a este tipo de reoperaciones en tiempos reglados o a necesidad.

Por fin, algunos pacientes desarrollan una peritonitis terciaria. La misma se produce en individuos masivamente infectados, en los que se desarrolla una capa fibrinopurulenta sobre la superficie intestinal que mantiene la infección, requiriendo una técnica de abdomen abierto o sucesivas reoperaciones. La selección de antibióticos en la peritonitis terciaria es extraordinariamente dificultosa (Ver Cap. Infecciones intraabdominales).

BIBLIOGRAFÍA

- ACEP Clinical Policies Committee and the Clinical Policies Subcommittee on Acute Blunt Abdominal Trauma: Critical issues in the evaluation of adult patients presenting to the emergency department with acute blunt abdominal trauma. *Ann Emerg Med* 43:278-2004
- Anderson I., Al Saghier M., Kneteman N.: Liver trauma: management of devascularization injuries. *J Trauma* 57:1099-2004
- Asensio J., Petrone P., Roldan G.: Has evolution in awareness of guidelines for institution of damage control improved outcome in the management of the posttraumatic open abdomen? *Arch Surg* 139:209-2004
- Ballesteros M., Maffei D., Alejandro S.: Clasificación de las colecciones abdominales diagnosticadas por ecografía en pacientes traumatizados. *Rev Arg Cir* 80:(3-4):70-2001
- Balogh Z., McKinley B., Cox C.: Abdominal compartment syndrome: the cause or effect of postinjury multiple organ failure. *Shock* 20:483-2003
- Blackbourne L., Soffer D., McKenney M.: Secondary ultrasound exa-

- mination increases the sensitivity of the FAST exam in blunt trauma. *J Trauma* 57:934-2004
- Bozeman C., Carver B., Zabari G.: Selective operative management of major blunt renal trauma. *J Trauma* 57:305-2004
- Brownstein M., Bunting T., Meyer A.: Diagnosis and management of blunt small bowel injury: a survey of the membership of the American Association for the Surgery of Trauma. *J Trauma* 48:402-2000
- Buckman R., Pathak A., Badellino M.: Portal vein injuries. *Surg Clin North Amer* 81:1449-2001
- Claridge J., Crabtree T., Pelletier S.: Persistent occult hypoperfusion is associated with a significant increase in infection rate and mortality in major trauma patients. *J Trauma* 48:8-2000
- Cox J., Fabian T., Maish G.: Routine follow-up imaging is unnecessary in the management of blunt hepatic injury. *J Trauma* 59:1175-2005
- DeLoughery T.: Coagulation defects in trauma patients: etiology, recognition, and therapy. *Crit Care Clin* 20:13-2004
- Demetriades D., Murray J., Chan L.: Penetrating colon injuries requiring resection: diversion or primary anastomosis? An AAST prospective multicenter study. *J Trauma* 50:765-2001
- Demetriades D., Hadjizacharia P., Constantinou C.: Selective nonoperative management of penetrating abdominal solid organ injuries. *Ann Surg* 244:620-2006
- Dent D., Alsabrook G., Erickson B.: Blunt splenic injuries: high nonoperative management rate can be achieved with selective embolization. *J Trauma* 56:1063-2004
- Dreitlein D., Suner S., Basler J.: Genitourinary trauma. *Emerg Med Clin N Amer* 19:569-2001
- Fabian T.: Damage control in trauma: laparotomy wound management acute to chronic. *Surg Clin N Amer* 87:73-2007
- Fata P., Robinson L., Fakhry S.: A survey of EAST member practices in blunt splenic injury: a description of current trends and opportunities for improvement. *J Trauma* 59:836-2005
- Feng Fang J., Cheong Wong Y., Chuan Lin B.: The CT risk factors for the need of operative treatment in initially hemodynamically stable patients after blunt hepatic trauma. *J Trauma* 61:547-2006
- Friese R., Coln E., Gentilello L.: Laparoscopy is sufficient to exclude occult diaphragm injury after penetrating abdominal trauma. *J Trauma* 58:789-2004
- Galvan D., Peitzman A.: Failure of nonoperative management of abdominal solid organ injuries. *Curr Opin Crit Care* 12:590-2006
- Gamblin T., Wall C., Royer G.: Delayed splenic rupture: case reports and review of the literature. *J Trauma* 59:1231-2005
- Hann J., Bochicchio G., Kramer N.: Nonoperative management of blunt splenic injury: a 5-year experience. *J Trauma* 58:492-2005
- Hoff W., Holevar M., Nagy K.: Practice management guidelines for the evaluation of blunt abdominal trauma: The EAST Practice Management Guidelines Work Group. *J Trauma* 53:602-2002
- Jacobs D., Sarafin J., Marx J.: Abdominal CT scanning for trauma: how low can we go? *Injury* 31:337-2000
- Jing-mou Gao, Ding-yuan Du, Xing-ji Zhao: Liver trauma: experience in 348 cases. *World J Surg* 27:703-2003
- Kawashima A., Sandler C., Corl F.: Imaging evaluation of posttraumatic renal injuries. *Abdom Imaging* 27:199-2002
- Kevin Smith J., Kenney P.: Imaging of renal trauma. *Radiol Clin N Amer* 41:1019-2003
- Kozar R., Moore J., Niles S.: Complications of nonoperative management of high-grade blunt hepatic injuries. *J Trauma* 59:1066-2005
- Lee J., Peitzman A.: Damage-control laparotomy. *Curr Opin Crit Care* 12:346-2006
- Lee Y., Oh S., Rha S.: Renal trauma. *Radiol Clin N Amer* 45:581-2007
- Lin Being Chuan, Chen R., Fang J.: Management of blunt major pancreatic injury. *J Trauma* 56:774-2004
- Liu P., Lee W., Cheng Y.: Use of splenic artery embolization as an adjunct to nonsurgical management of blunt splenic injury. *J Trauma* 56:768-2004
- Lynn M., Jeroukhimov I., Klein Y.: Updates in the management of severe coagulopathy in trauma patients. *Intensive Care Med* 28:S241-2002
- Malhotra A., Latifi R., Fabian T.: Multiplicity of solid organ injury: influence on management and outcomes after blunt abdominal trauma. *J Trauma* 54:925-2003
- Maxwell R., Fabian T.: Current management of colon trauma. *World J Surg* 27:632-2003
- Meguid A., Bair H., Howells G.: Prospective evaluation of criteria for the nonoperative management of blunt splenic trauma. *American Surgeon* 69:238-2003
- Miller L., Shanmuganathan K.: Multidetector CT evaluation of abdominal trauma. *Radiol Clin N Amer* 43:1079-2005
- Miller P., Croce M., Bee T.: Associated injuries in blunt solid organ trauma: implications for missed injury in nonoperative management. *J Trauma* 53:238-2002
- Miller P., Morris J., Diaz J.: Complications after 344 damage-control open celiotomies. *J Trauma* 59:1365-2005
- Mohr A., Lavery R., Barone A.: Angiographic embolization for liver injuries: low mortality, high morbidity. *J Trauma* 55:1077-2003
- Montenegro R., Alejandro S.: Manejo conservador del traumatismo de abdomen. *Rev Arg Cirugía. Número extraordinario*, 2005
- Morris C.: Role of vascular and interventional radiology in the diagnosis and management of acute trauma patients. *J Intensive Care Med* 17:112-2002
- Ng A., Simons R., Torreggiani W.: Intra-abdominal free fluid without solid organ injury in blunt abdominal trauma: an indication for laparotomy. *J Trauma* 52:1134-2002
- Novelline R., Rhea J., Bell T.: Helical CT of abdominal trauma. *Radiol Clin North Amer* 37:591-1999
- Pal J., Victorino G.: Defining the role of computed tomography in blunt abdominal trauma. *Arch Surg* 137:1029-2002
- Peitzman A., Heil B., Rivera L.: Blunt splenic injury in adults: multicenter study for the Eastern Association for the Surgery of Trauma. *J Trauma* 47:1169-2000
- Permentier K., de Turck B., van Nieuwenhove Y.: Hollow visceral injury after blunt lower thoracic and abdominal trauma. *European J Emerg Med* 10:337-2003
- Poletti P., Mirvis S., Shanmuganathan K.: Blunt abdominal trauma patients: can organ injury be excluded without performing computed tomography? *J Trauma* 57:1072-2004
- Porter J., Singh Y.: Value of computed tomography in the evaluation of retroperitoneal organ injury in blunt abdominal trauma. *Am J Emerg Med* 16:225-1998
- Prall J., Nichols J., Brennan R.: Early definitive abdominal evaluation in the triage of unconscious normotensive blunt trauma patients. *J Trauma* 37:792-1994
- Raeburn C., Moore E., Biffi W.: The abdominal compartment syndrome is a morbid complication of postinjury damage control surgery. *Amer J Surg* 182:542-2001
- Reed R., Merrell R., Meyers W.: Continuing evolution in the approach to severe liver trauma. *Ann Surg* 216:524-1992
- Rob Todd S.: Critical concepts in abdominal injury. *Crit Care Clin* 20:119-2004
- Robinson W., Ahn J., Stiffer A.: Blood transfusion is an independent predictor of increased mortality in nonoperatively managed blunt hepatic and splenic injuries. *J Trauma* 58:437-2005
- Rodriguez C., Barone J., Wilbanks T.: Isolated free fluid on computed tomographic scan in blunt abdominal trauma: a systematic review of incidence and management. *J Trauma* 53:79-2002
- Root H., Hauser C., McKinley C.: Diagnostic peritoneal lavage. Sur-

gery 57:633-1965

Rose J.: Ultrasound in abdominal trauma. *Emerg Med Clin N Am* 22:581-2004

Ross S., Cobean R., Hoy D.: Blunt colonic injury: a multicenter review. *J Trauma* 33:379-1992

Rothrock S., Green S., Morgan R.: Abdominal trauma in infants and children: prompt identification and early management of serious and life-threatening injuries. *Pediat Emerg Care* 16:106-2000

Rotondo M., Romes D.: The damage control sequence and underlying logic. *Surg Clin North Amer* 77:761-1997

Rowlands B., Ericsson C., Fischer R.: Penetrating abdominal trauma: the use of operative findings to determine length of antibiotic therapy. *J Trauma* 27:250-1987

Rozycki G.: Abdominal ultrasonography in trauma. *Surg Clin North Amer* 75:175-1995

Rozycki G., Ochsner G., Feliciano D.: Early detection of hemoperitoneum by ultrasound examination of the right upper quadrant. *J Trauma* 45:878-1998

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

Santucci R., McAninch J., Safir M.: Validation of the American Association for the Surgery of Trauma Organ Injury Severity Scale for the kidney. *J Trauma* 50:195-2001

Santucci R., Fisher M.: The literature increasingly supports expectant (conservative) management of renal trauma: a systematic review. *J Trauma* 59:491-2005

Scalea T., Rodriguez A., Chiu W.: Focused Assessment with Sonography for Trauma (FAST): results from an international consensus conference. *J Trauma* 46:466-1999

Schreiber M.: Damage control surgery. *Crit Care Clin* 20:101-2004

Shanmuganathan K., Mirvis S.: CT scan evaluation of blunt hepatic trauma. *Radiol Clin North Amer* 36:399-1998

Sikka R.: Unsuspected internal organ traumatic injuries. *Emerg Med Clin N Am* 22:1067-2004

Smith J., Cooney R., Mucha P.: Nonoperative management of the ruptured spleen: a revalidation of criteria. *Surgery* 120:745-1996

Smith R., Fry W., Morabito D.: Therapeutic laparoscopy in trauma. *Amer J Surg* 170:632-1995

Soffer D., McKenney M., Cohn S.: A prospective evaluation of ultrasonography for the diagnosis of penetrating torso injury. *J Trauma* 56:953-2004

Sorensen V., Mikhail J., Karmy-Jones R.: Is delayed laparotomy for blunt abdominal trauma a valid quality improvement measure in the era of nonoperative management of abdominal injuries? *J Trauma* 52:426-2002

Strong R., Lynch S., Wall D.: Anatomic resection for severe liver trauma. *Surgery* 123:251-1998

Talton D., Craig M., Hauser C.: Major gastroenteric injuries from blunt trauma. *Am Surg* 61:69-1995

Thaemert B., Cogbill T., Lambert P.: Nonoperative management of splenic injury: are follow-up computed tomographic scans of any value?. *J Trauma* 43:748-1997

Thompson D., Pearce W., Longersbeam J.: Analytical diagnostic peritoneal lavage in the diagnosis of intraabdominal injury. *J Trauma* 25:400-1985

Todd S., Arthur M., Newgard C.: Hospital factors associated with splenectomy for splenic injury. *J Trauma* 57:1065-2004

Trunkey D.: Hepatic trauma: contemporary management. *Surg Clin North Amer* 84(Nº 2)-2004

Tso P., Rodriguez A., Cooper C.: Sonography in blunt abdominal trauma. *J Trauma* 33:39-1992

Uranus S., Mischinger H., Pfeifer J.: Hemostatic methods for the management of spleen and liver injuries. *World J Surg* 20:1107-1996

Velmahos G., Toutouzas K., Sarkisyan G.: Severe trauma is not an

excuse for prolonged antibiotic prophylaxis. *Arch Surg* 137:537-2002

Velmahos G., Toutouzas K., Radin R.: Nonoperative treatment of blunt injury to solid abdominal organs: a prospective study. *Arch Surg* 138:844-2003

Williams M., Watts D., Fakhry S.: Colon injury after blunt abdominal trauma: results of the EAST multi-institutional hollow viscus injury study. *J Trauma* 55:906-2003

Yoshii H., Sato M., Yamamoto S.: Usefulness and limitations of ultrasonography in the initial evaluation of blunt abdominal trauma. *J Trauma* 45:45-1998

CAPÍTULO 66

Traumatismos de la pelvis

DR. CARLOS LOVESIO

CONCEPTO

La mayoría de las lesiones traumáticas de la pelvis y del área perineal, diferentes del empalamiento y de las lesiones penetrantes directas, son causadas por deformaciones del anillo pelviano y/o aplastamiento del hipogastrio, con compromiso visceral. Los traumatismos cerrados de la pelvis siempre deben ser considerados como abdomino-pelvianos, debido a que inicialmente es muy difícil y riesgoso excluir potenciales lesiones de estructuras del abdomen.

Clásicamente, la mortalidad de los traumatismos expuestos graves de la pelvis puede alcanzar hasta el 50%, debido al shock, hemorragia incontrolable e infección progresiva. El tratamiento quirúrgico de emergencia, asociado con el cuidado en terapia intensiva, puede y debe mejorar este pronóstico desfavorable.

Los traumatismos expuestos de la pelvis son la expresión mayor de la disrupción o dislocación del anillo pelviano, y en ciertos casos, del aplastamiento del abdomen inferior, en ocasiones sin lesiones esqueléticas demostrables. La lesión cutánea puede ser obvia, pero en ocasiones aparece limitada en extensión y oculta en alguna cavidad natural (recto, vagina) o pliegue, pasando inadvertida hasta la aparición de una grave celulitis.

Los mecanismos posibles de producción de este tipo de traumatismos son dos, las fracturas pelvianas y la compresión del abdomen inferior. Las *fracturas pelvianas* graves se asocian con la inestabilidad del anillo pelviano. La deformación y distorsión de las estructuras óseas se asocian con ruptura de la formación músculo aponeurótica del diafragma pelviano perineal. Es posible el compromiso de vísceras y esfínteres. Las *lesiones por compresión del abdomen inferior* causan la extrusión de vísceras pelvianas a través del perineo roto. Rara vez demostrable, este mecanismo explica las lesiones asimétricas del elevador del ano, con atricción o aun avulsión de

vísceras pelvianas, en el caso de la amputación traumática del recto. Puede producirse incluso una desinserción circular del recto, con retracción secundaria y ascenso dentro de la cavidad pelviana.

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

Las lesiones inestables del anillo pelviano constituyen el tercer grupo lesional en orden de frecuencia en los politraumatizados. La mayor parte de los casos de traumatismos graves de la pelvis son consecuencia de accidentes de tránsito (82,8%), en particular en sujetos no protegidos tales como motociclistas, ciclistas y peatones. En el 8,6%, la causa es una caída desde altura, y en el 5,8% una compresión progresiva sobre el hipogastrio. El anillo pelviano es mucho más sólido que la mayoría de las otras estructuras óseas, por lo que se requiere un trauma de alta energía para producir una disrupción de este complejo. Como consecuencia, estas fracturas rara vez son aisladas, y los pacientes con fracturas de la pelvis habitualmente presentan un trauma múltiple.

La mortalidad en los pacientes con fracturas pelvianas se ha informado en el rango del 16 al 60%, y está relacionada con la lesión pelviana primaria y con la presencia de otras lesiones corporales, en particular abdominales y cerebrales.

RECUERDO ANATÓMICO FUNCIONAL

Para comprender la fisiopatología de las lesiones inestables de la pelvis es necesario recordar la constitución anatómica de la pelvis ósea (Fig. 66/1). Ambos huesos ilíacos se encuentran unidos por delante en la sínfisis del pubis, mientras que por detrás se articulan con el sacro mediante superficies articulares que requieren, para ser estables, de la indemnidad de poderosos ligamentos. Entre ellos se destacan el ligamento sacroespinoso, que inhibe las fuerzas que deforman la pelvis en rotación externa, y el ligamento sacrotuberoso, inhibidor de los desplazamientos caudocefálicos de una hemipelvis con respecto a la otra. En conjunto forman el piso de la pelvis. La articulación sacroilíaca propiamente dicha está estabilizada hacia delante por el ligamento sacroilíaco anterior y hacia atrás por el complejo ligamentario sacroilíaco posterior, que provee estabilidad tanto rotatoria como vertical.

Las estructuras arteriales mayores son las arterias ilíacas primitiva y externa y la arteria ilíaca interna con sus ramas. La arteria ilíaca interna cursa anterior y en estrecha proximidad con la articulación sacroilíaca. Las ramas de la arteria ilíaca interna se dividen en grupos posterior y anterior a nivel de la escotadura ciática. Las ramas posteriores incluyen las arterias glútea superior, iliolumbar y sacra lateral. El grupo anterior incluye las arterias obturatriz, umbilical, vesical, pudenta, glútea inferior, rectal y hemorroidal. Al menos parte del trayecto de cada una de las arterias pelvianas está próximo al hueso o cruza alguno de los ligamentos de soporte. El conocimiento de los trayectos de estos vasos permite predecir la presencia de una lesión arterial potencial cuando alguno de los huesos del anillo pelviano que se encuentran en estrecha relación con los mismos está fracturado o existe una indicación de que los ligamentos de soporte han sido lesionados. Por ejemplo, la separación de las articulaciones sacroilíacas o las fracturas posteriores del alerón ilíaco que se extienden hacia el orificio ciático pueden asociarse

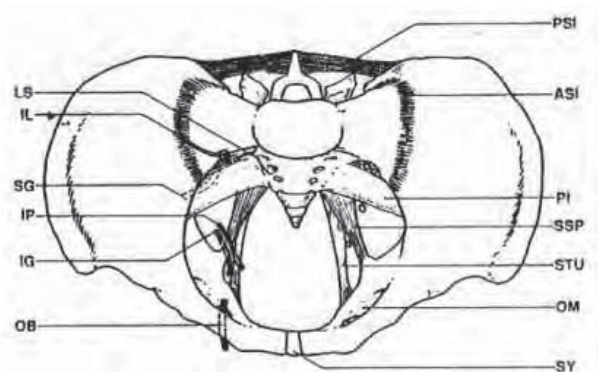
con la lesión de la arteria ilíaca interna o de la arteria glútea superior.

CLASIFICACIÓN

Se han descrito distintos sistemas de clasificación para los traumatismos pelvianos. El sistema más común divide a las fracturas pelvianas en aquéllas predominantemente estables o inestables, dependiendo de los hallazgos físicos y de la apariencia radiológica. Las fracturas estables son aquéllas que incluyen fracturas aisladas del anillo pelviano, fracturas puras del acetábulo, fracturas de las ramas pubianas y las fracturas por avulsión. Las fracturas inestables, por su parte, son aquéllas en las cuales el anillo pelviano está interrumpido en más de un lugar, o más particularmente, aquéllas que comprometen el sector posterior, incluyendo el sacro o el complejo sacroilíaco. Estas incluyen a las fracturas de Malgaigne y en libro abierto. La fractura de Malgaigne es aquélla que presenta la fractura de ambas ramas pubianas más una fractura posterior del complejo sacroilíaco. Las fracturas en libro abierto consisten en la diastasis de la sínfisis pubiana de más de 2,5 cm y la rotación externa de uno o ambos huesos ilíacos, rotando sobre la articulación sacroilíaca. En algunos casos, la inestabilidad pelviana es fácilmente demostrable, pero en otros no, y el reconocimiento radiológico de la inestabilidad también puede ser dificultoso.

En las últimas décadas, las descripciones referidas a la extensión de la lesión pelviana se han basado en los trabajos publicados por Pennal y Tile en 1980 y por Young y Burgess en 1990, que tratan de establecer una correlación entre los hallazgos morfológicos y los mecanismos de injuria. La clasificación de Young y Burgess establece la existencia de fracturas del anillo pelviano por compresión lateral, compresión anteroposterior, sección vertical o mecanismo combinado.

Las fracturas por compresión lateral son las más comunes (85% de los casos), siendo causadas habitualmente



Arterias: IG: glútea inferior; IL: iliolumbar; IP: pudenta interna; LS: sacra lateral; OB: obturatriz; SG: glútea superior.

Ligamentos: ASI: sacroilíaco anterior; PSI: sacroilíaco posterior; SSP: sacroespinoso; STU: sacrotuberoso

Otros: OM: membrana obturatriz; PI: músculo piriforme; SY: sínfisis del pubis

Fig. 66/1.- Diagrama del anillo pelviano y sus ligamentos de soporte, y representación de las ramas de la arteria ilíaca interna

por accidentes automovilísticos o por el atropellamiento por un vehículo con impacto lateral, ya sea por el vehículo por sí mismo o por el contacto con el suelo. Invariablemente se constatan fracturas horizontales coronales o superpuestas de las ramas pubianas, frecuentemente asociadas con fracturas múltiples del ilíaco. La dislocación central de la cabeza femoral con fractura de la zona media del acetábulo también es frecuente. Aunque la lesión ligamentosa es infrecuente en los casos leves a moderados (Tipo I), en los casos más severos de compresión lateral, en particular cuando la fuerza es liberada en la parte anterior de la pelvis, el movimiento medial de la pelvis anterior puede causar diastasis de la articulación sacroilíaca posterior ipsilateral. Esto puede causar disrupción de la articulación o una fractura diastásica de la parte posterior del ilíaco (Tipo II, Fig. 66/2). En adición, la fuerza compresiva lateral puede ser transmitida al lado contralateral, con diastasis de la articulación sacroilíaca contralateral (Tipo III, Fig. 66/3).

En la compresión anteroposterior, la fuerza generalmente es liberada de adelante hacia atrás. Estas lesiones se producen en los accidentes automovilísticos frontales en los pasajeros que no utilizan cinturón de seguridad y en los peatones atropellados de frente. La fuerza puede ser ejercida en forma directa sobre la pelvis anterior o transmitida a través de la pierna flexionada. El resultado es una fuerza que tiende a abrir la pelvis a nivel de la sínfisis pubiana y una que fractura las ramas pubianas en el plano sagital. Se han descrito tres tipos de fracturas en función de la severidad de la injuria. El tipo I (Fig. 66/4) involucra un daño anterior menor, con una moderada (menor de 2,5 cm) diastasis de la sínfisis del pubis y/o una fractura vertical de las

ramas pubianas. El tipo II (Fig. 66/5) se asocia con una diastasis mayor de la sínfisis pubiana, disrupción del complejo ligamentario sacroilíaco anterior, y desplazamiento del hueso ilíaco sobre el sacro, pero manteniendo la integridad de la articulación sacroilíaca posterior. El tipo III se caracteriza por la disrupción total de la unión sacroilíaca (Fig. 66/6).

Las fracturas verticales son producidas por el tipo menos frecuente de injuria, habitualmente resultante de una caída desde altura sobre los pies, rodillas o pelvis inferior. Las fuerzas desplazan a la pelvis en forma vertical, produciendo fracturas verticales y desplazamientos superiores de los fragmentos (Fig. 66/7). Las lesiones pueden incluir disrupción de la sínfisis del pubis y de la articulación sacroilíaca (unilateral o bilateral) así como varias combinaciones de fracturas del pubis, ilíaco y sacro. Las fracturas de las ramas pubianas, cuando están presentes, están orientadas verticalmente. La mayoría de las lesiones verticales son marcadamente inestables debido a la significativa disrupción de la pelvis posterior.

Una vez que se ha realizado el diagnóstico de un tipo particular de fractura, es posible establecer distintas conclusiones sobre la posibilidad de la existencia de lesiones asociadas que comprometen la vida. Varias publicaciones han referido la incidencia de las lesiones asociadas. Por ejemplo, en los pacientes con una fractura lateral por compresión tipo I y signos de severa hemorragia, el sitio de sangrado muy posiblemente esté fuera de la pelvis, y la incidencia de hemorragia desde los vasos pelvianos es casi cero. A la inversa, en un paciente con una fractura por compresión lateral tipo III, existe una alta incidencia de sangrado desde la vasculatura de la pelvis, habitualmente por la arteria

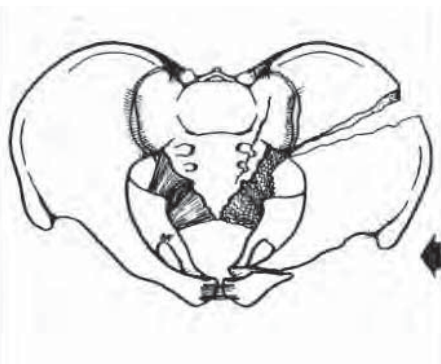


Fig. 66/2. Fractura por compresión lateral tipo II.

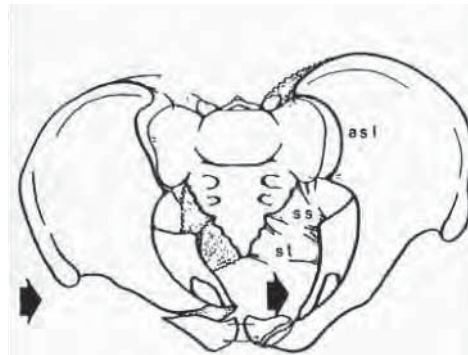


Fig. 66/3. Fractura por compresión lateral tipo III.

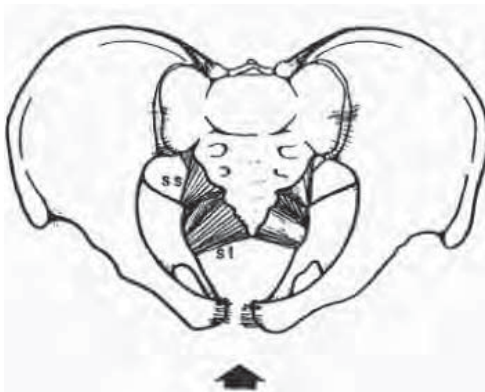


Fig. 66/4. Fractura por compresión anteroposterior tipo I

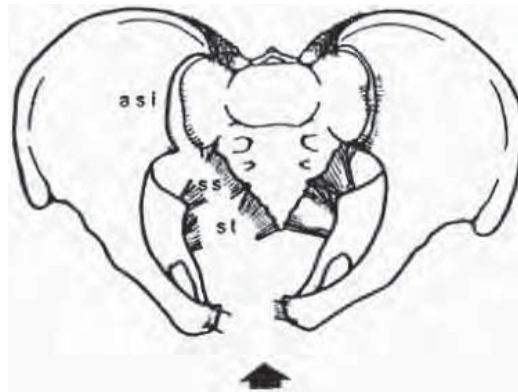


Fig. 66/5. Fractura por compresión anteroposterior tipo II

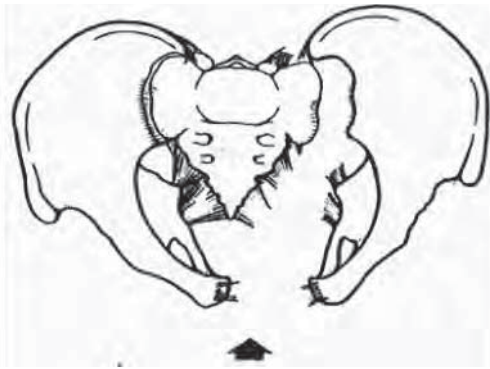


Fig. 66/6. Fractura por compresión anteroposterior tipo III

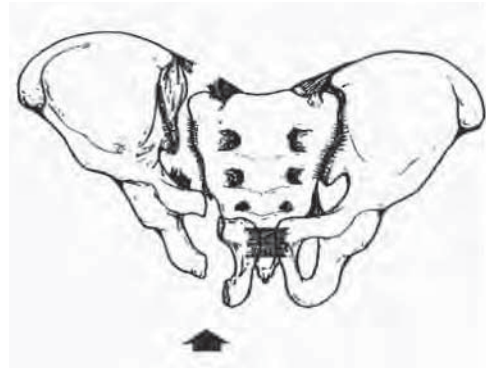


Fig. 66/7. Fractura por desplazamiento vertical

glútea superior, pero casi nunca hay una lesión asociada del hígado o del bazo. Esta información es útil si se dispone la realización de una arteriografía diagnóstica terapéutica, para orientar el sitio de estudio.

En la Tabla 66/1 (Young y Resnik) se citan los distintos hallazgos en función del tipo particular de fractura según la clasificación precitada.

Isler y Ganz, por su parte, han propuesto una clasificación basada en la integridad del segmento posterior del anillo sacroilíaco constituido por las porciones posteriores de los huesos ilíacos, el sacro, la articulación sacroilíaca con sus conexiones ligamentosas, conjuntamente con los ligamentos sacroespinosos y sacrotuberosos. La función del segmento posterior del anillo es la transmisión de las fuerzas desde las extremidades inferiores a la columna vertebral. La pérdida progresiva de la estabilidad dentro de esta estructura se asocia con una pérdida progresiva de la función. El criterio de estabilidad tiene implicancia directa para múltiples aspectos clínicos. La morbilidad es afectada puesto que las complicaciones hemodinámicas que comprometen la vida y sus secuelas están directamente relacionadas con la severidad de la lesión en el segmento posterior. El pronóstico se afecta puesto que los déficits neurológicos, el dolor lumbosacro residual, la

asimetría pelviana y la discrepancia entre la longitud de los miembros están directamente relacionados con la severidad de las lesiones del segmento posterior. Además, el tratamiento es influido puesto que el grado de desestabilización posterior determina la necesidad de la estabilización quirúrgica. Por último, la presencia de una lesión posterior establece si la pelvis puede ser estabilizada con una fijación anterior exclusivamente o será necesaria una fijación anterior y posterior.

Utilizando los criterios de la estabilidad del anillo posterior (clasificación de la Orthopaedic Trauma Association) se pueden postular tres tipos de lesiones: tipo A, con preservación de la estabilidad posterior, tipo B, con estabilidad posterior parcialmente retenida, y tipo C, con pérdida completa de la estabilidad posterior. La deformación traumática de la pelvis resultante de una lesión en el segmento posterior rara vez se produce sin una interrupción concomitante del segmento anterior, incluyendo la sínfisis, el orificio obturador y el acetábulo. Las lesiones del segmento anterior, por su parte, se clasifican en subgrupos que pueden asociarse en forma libre con las lesiones posteriores, lo cual determina un número ilimitado de combinaciones.

Las clasificaciones precedentes tienen en cuenta los mecanismos de producción de las fracturas. Por otra

Tabla 66/1. Hallazgos en las fracturas de pelvis

Clasificación	Fracturas de ramas pubianas	Fracturas acetabulares	Fracturas sacrales	Diastasis sínfisis del pubis	Diastasis sacroilíaca	Fracturas alerón ilíaco	Desplazamiento de la hemipelvis
Compresión lateral							
Tipo I	Horizontal	Pared media ± luxación central	Ipsilateral	No	No	Rara	No
Tipo II	Horizontal	Idem anterior	Fracturas laterales	No	No	Oblicua	Mínima, medial
Tipo III	Horizontal	Idem anterior	Idem anterior	No	Anterior contralateral	Oblicua o aplastamiento	Ipsilateral medial, contralateral lateral
Compresión anteroposterior							
Tipo I	Vertical	Pilar anterior ± pilar posterior	No	< 2.5 cm	No	No	No
Tipo II	Vertical	Idem anterior	No	> 2.5 cm	Anterior	No	Hemipelvis lateral o anterior
Tipo III	Vertical	Idem anterior	Rara	Variable	Anterior y posterior	No	Lateral
Sección vertical	Vertical	Posible	Vertical	Desplazamiento vertical; variable	Desplazamiento vertical; variable	Variable; vertical	Vertical

parte, las fracturas pelvianas, al igual que cualquier otra, pueden asociarse con lesiones de las partes blandas, generando las fracturas expuestas. En este sentido, es de particular importancia establecer que las fracturas pelvianas expuestas no solamente hacen referencia a la presencia de lesiones tegumentarias, sino que también deben incluir las lesiones rectales, vaginales o uretrales. La contaminación fecal, cualquiera que sea el tamaño de la herida, se asocia con gravedad. En este sentido, aún en ausencia de lesión tegumentaria las lesiones pelvianas hacen necesario el prolijo examen de la región genitorrectal (ver más adelante).

DIAGNÓSTICO

En todo paciente politraumatizado, más aún si existe trastorno de conciencia, se debe pesquisar la presencia de una lesión pelviana, que puede hacerse evidente por múltiples manifestaciones semiológicas: shock hipovolémico, dolor, hematuria o anuria, proctorragia, ginecorragia, hematoma perineal o escrotal, ausencia de pulsos femorales o lesiones abiertas de cualquier característica. La semiología ortopédica clásica se basa en la evaluación de la movilidad impuesta por la compresión lateral de ambas ilíacas. Esta maniobra podrá provocar dolor a nivel de la sínfisis o de las ramas isquiopúbicas, o en el sector posterior a nivel del sacro o de las articulaciones sacroilíacas. Una segunda maniobra consiste en ejercer una fuerza de rotación externa de una hemipelvis con respecto a la otra, y colocar la mano a nivel de la sínfisis para apreciar el grado de diastasis. Por último, puede ejercerse tracción longitudinal desde los miembros inferiores para poner en evidencia los desplazamientos verticales. Estas maniobras, si bien útiles, pueden asociarse con el riesgo potencial de desprender coágulos oclusivos en los sitios lesionales y agravar la hemorragia. El examen radiográfico suplanta a las maniobras físicas con mayor rendimiento.

El examen debe completarse con una evaluación del área perineal, incluyendo tacto rectal y vaginal en la mujer, y eventual anoscopia o rectosigmoidoscopia en caso de considerarse oportuno. Estos últimos permiten determinar si una fractura pelviana es expuesta o no, condicionando el tipo y el tiempo de tratamiento. El examen urológico, clínico y radiográfico, es imprescindible cuando se sospecha una ruptura de la pelvis anterior. En presencia de anuria, hematuria, sangre en el meato o hematoma peneano, se debe realizar una uretrocistografía.

Se ha discutido la utilidad del lavado peritoneal en los pacientes con traumatismo abdomino-pelviano. La presencia de sangre en el lavado peritoneal en un paciente con traumatismo pelviano de ningún modo debe imponer la realización de una laparotomía. En pacientes con fracturas pelvianas el lavado peritoneal tiene una incidencia de falso positivo del 29%, debido a que puede pasar sangre por pequeñas efracciones peritoneales. Como se ha reconocido desde hace tiempo, en presencia de fracturas pelvianas y grandes hematomas extraperitoneales, la laparotomía no sólo no detiene la hemorragia, sino que pone al paciente en riesgo de sangrado incontrolable. Ante la sospecha de lesión pelviana, el lavado peritoneal no debe ser utilizado como método diagnóstico, y debe ser reemplazado por métodos de diagnóstico por imágenes, incluyendo la ecografía y/o la TAC abdominal.

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

El examen radiográfico de la pelvis es más complejo que

el de otras áreas del esqueleto, debido a que las posiciones laterales estándar son poco prácticas en los pacientes gravemente traumatizados y tienen escaso valor debido a la superposición de distintas estructuras óseas. Para contrarrestar este problema, Judet y col. enfatizan la importancia de las radiografías oblicuas para la evaluación de la pelvis y del acetábulo, y las posiciones en ángulo *inlet* y *outlet* para permitir una mayor información respecto a la integridad del sacro y de las articulaciones sacroilíacas. Estas posiciones constituyen la única manera de establecer la relación espacial de los huesos del anillo pelviano en radiografías planares (Fig. 66/8, 66/9 y 66/10).

La adecuada interpretación de la radiografía anteroposterior es esencial, y en este sentido deben enfatizarse varios puntos. Las fracturas de las ramas púbicas son fácilmente detectables, pero siempre deben generar la sospecha de lesiones asociadas de la pelvis posterior. Si existe una diastasis de la sínfisis del pubis mayor de 2,5 cm (pelvis en libro abierto) se debe considerar que existe una afectación de los ligamentos sacrociático y sacrotuberoso, lo que determina la lesión del componente posterior. Las fracturas verticales son producidas por fuerzas directas anteroposteriores o por fuerzas dirigidas verticalmente, mientras que las fracturas horizontales o coronales son producidas por fuerzas compresivas laterales. Por tanto, cuando se reconocen fracturas verticales, se debe investigar la diastasis de la sínfisis del pubis y/o las diastasis sacroilíacas en el caso de las fracturas por compresión anteroposterior, o por el contrario, las fracturas verticales del ala ilíaca posterior o del sacro en el caso de las fracturas por cizallamiento vertical. En ambos casos puede existir una significativa inestabilidad de la pelvis, con desplazamiento de grandes fragmentos en forma posterior en el caso de las lesiones por compresión anteroposterior o en sentido ascendente en el caso de las fracturas verticales.

Aunque el acetábulo es parte de la pelvis, la mayoría de los autores consideran las fracturas de esta estructura como una lesión separada. Las fracturas acetabulares representan el 20% de las fracturas pelvianas y pueden ser definidas de varias formas, incluyendo distintas descripciones de la fractura y de los mecanismos de producción. Estas fracturas pueden ocurrir en forma aislada o en combinación con otras lesiones, lo cual aumenta su gravedad. Se debe tener presente que la radiografía convencional puede ser no concluyente con respecto a las fracturas del acetábulo, al punto que Pearson y Hargadon comprobaron que la radiografía inicial fracasa en mostrar las lesiones del acetábulo en un tercio de los casos con respecto a radiografías tomadas tres meses después.

La radiografía en proyección *inlet* o desde adentro del anillo pelviano se toma con el rayo orientado a 40° desde la cabeza hacia la sínfisis del pubis. Permite diagnosticar las diastasis púbicas y sacroilíacas, y es específica para poner de manifiesto el desplazamiento anteroposterior de una hemipelvis con respecto a la otra. En ella pueden verse con mucha claridad fracturas sacras que pasan inadvertidas en la radiografía de frente.

La proyección *outlet* o desde afuera de la pelvis se toma con el rayo incidiendo aproximadamente a 40° orientado desde los pies hacia la sínfisis púbica. Permite ver el anillo pelviano en su máxima proyección longitudinal, y por lo tanto evidencia los desplazamientos caudocefálicos de una hemipelvis con respecto a la otra, al igual que fracturas sacras en el plano vertical.

Puede ser difícil posicionar adecuadamente al paciente severamente traumatizado para obtener las distintas pro-



Fig. 66/8. Radiografía anteroposterior de pelvis. Diastasis del pubis y fractura de la rama isquiopubiana izquierda.

yecciones citadas, y las maniobras pueden ser dolorosas o incluso riesgosas. En un sistema de trauma bien equipado, hasta el 70% de las radiografías directas de pelvis pueden ser subóptimas debido a la superposición de aire, heces o cuerpos extraños asociados con la camilla u otro sistema de soporte, y el 46% pueden ser inadecuadas por mala posición o insuficiente exposición. La tomografía axial computada, que provee una imagen seccional de las estructuras simétricas, una mejor discriminación de densidad, y la posibilidad de distinguir el hueso, tejidos blandos, músculo, órganos pelvianos y grasa, ha simplificado la evaluación radiográfica de la pelvis y del acetábulo (Fig. 66/11 a Fig. 66/16). La proyección axial produce una imagen anatómica que es fácilmente comprensible y provee información difícil de obtener de otra manera. La TAC es superior a las radiografías simples para brindar detalles de las fracturas, posición de los fragmentos fracturarios y la magnitud de la diastasis de las articulaciones sacroilíacas y de la sínfisis pubiana. La TAC también es superior para evaluar el acetábulo y el sacro y para detectar los fragmentos intraarticulares. La extensión de la lesión en los tejidos blandos también es evidenciada por la TAC, y puede ser reconocida la presencia de colecciones o fluido intraarticular, permitiendo la aspiración de los mismos en caso de sospecha de sepsis.

La TAC es un estudio de mucha importancia en los traumatismos de pelvis cuando se sospecha la presencia de un

hematoma retroperitoneal, debido a que no sólo permite su reconocimiento, sino que brinda información sobre su tamaño y su relación con las distintas estructuras que lo han podido originar. Es útil además para identificar la presencia de retroneumoperitoneo secundario a lesiones colónicas, reconocer deformaciones uterinas y la presencia de líquido libre en la cavidad pelviana. El uso de contraste permite detectar lesiones vasculares y fugas urinarias. La cistografía por TAC es altamente sensible para reconocer las lesiones vesicales, intra o extraperitoneales.

La última década se ha asociado con muchas mejoras en la tecnología de los tomógrafos. La presencia de la TAC helicoidal ha provisto una manera de adquisición rápida de las imágenes, además de permitir una reconstrucción multiplanar o en tres dimensiones de las mismas. En ciertas situaciones, la TAC convencional es limitada en su capacidad de evaluación de las estructuras de la pelvis. Utilizando la reconstrucción multiplanar, puede ser estudiada la integridad del anillo pelviano en una revisión de imágenes en posición axial, coronal y sagital en dos dimensiones. La TAC con reconstrucción multiplanar es particularmente útil en casos de fracturas con desplazamientos. En estos casos, la localización de los fragmentos fracturarios es especialmente importante. Los fragmentos intraarticulares son mejor detectados en la TAC transaxial, pero son mejor localizados en las imágenes multiplanares.

La ecografía puede detectar la existencia de colecciones pélvicas y su relación con las distintas estructuras, siendo útil para el reconocimiento de lesiones uterinas, anexiales, testiculares y musculares. En los casos de hematomas en los que se toma una conducta expectante, es un estudio adecuado para el seguimiento evolutivo. Como se ha destacado en forma reiterada, la mayor utilidad de la ecografía en el trauma grave abdomino-pelviano es el reconocimiento de la presencia de sangre libre en la cavidad abdominal, que si se asocia con inestabilidad hemodinámica, es una indicación de laparotomía inmediata.

COMPLICACIONES

Hemorragia

En un número significativo de individuos muertos en accidentes de tránsito, las fracturas de pelvis son la causa de la muerte. La evidencia indica que esta alta mortalidad



Fig. 66/9. Radiografía en posición inlet de pelvis. Mismo caso de Fig. 66/8. Se observan mejor las fracturas de las ramas isquiopubianas y la diastasis del pubis.



Fig. 66/10. Radiografía en posición outlet de pelvis. Mismo caso de Fig. 66/8. Se observa la diastasis de la articulación sacroilíaca derecha.

está relacionada directa y primariamente con la hemorragia. Algunas de las víctimas mueren por exanguinación, debido al shock intratable y a la coagulopatía; otras sucumben a las complicaciones de la hemorragia, tales como la infección de un hematoma pelviano o el desarrollo de fallo multiorgánico.

Las lesiones arteriales se producen en directa relación con el mecanismo y severidad de la injuria y se relacionan en forma directa con la inestabilidad del anillo pelviano. Si bien la hemorragia arterial es responsable de sólo el 10% de los sangrados pelvianos traumáticos, se asocia más frecuentemente con inestabilidad hemodinámica que la hemorragia de origen venoso. Las injurias arteriales son prevalentes en pacientes en los cuales los elementos óseos están fracturados y los elementos ligamentarios están desprendidos: fracturas por compresión anteroposterior tipos II y III, fracturas por compresión lateral tipo III, desplazamientos verticales y mecanismos de injuria

combinados. Como es de esperar, la mayor prevalencia de lesiones arteriales es en las fracturas por compresión anteroposterior tipos II y III. Por esta razón, las arterias más frecuentemente lesionadas son la glútea superior y las pudendas internas. La clasificación de Young Burgess permite predecir, en general, la probabilidad de la hemorragia arterial pelviana. La mayor frecuencia, como ya se adelantó, se asocia con las lesiones por compresión anteroposterior y por cizallamiento vertical, lo que hace necesario estar muy atento a la posible hemorragia exanguinante en este tipo de fracturas pelvianas.

El sangrado puede ser producido por las fracturas óseas y por la ruptura de venas. Estas dos fuentes de hemorragia generalmente coexisten en los pacientes con fracturas pelvianas y pueden ser responsables exclusivas del total de la pérdida hemática. Se admite que el 90% de las lesiones vasculares son de origen venoso, afectando a las venas presacras o prevesicales. El daño traumático

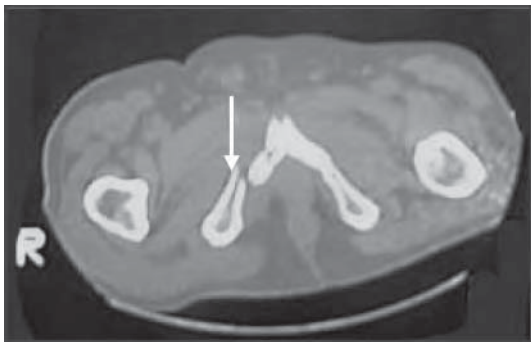


Fig. 66/11. TAC de pelvis. Fractura de la rama isquiopubiana derecha.

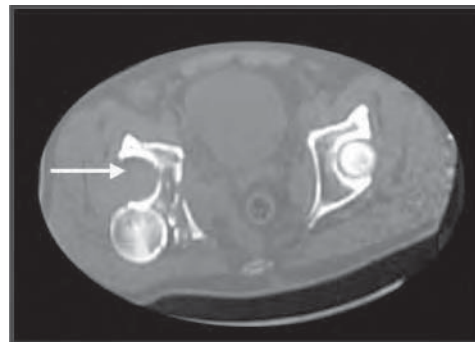


Fig. 66/12. TAC de pelvis. Fractura luxación de cadera derecha.

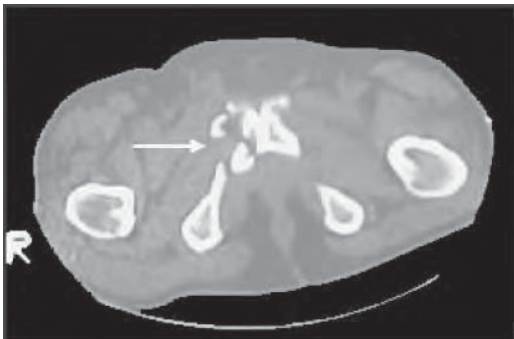


Fig. 66/13. TAC de pelvis. Fractura conminuta del pubis lado derecho.

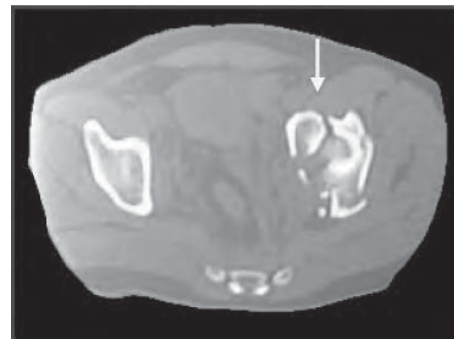


Fig. 66/14. TAC de pelvis. Fractura del ilíaco izquierdo.



Fig. 66/15. TAC de pelvis. Luxación sacroilíaca derecha.

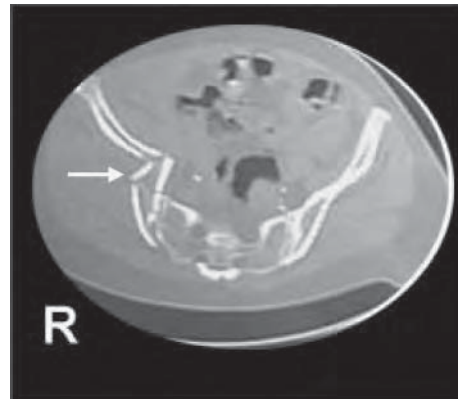


Fig. 66/16.- TAC de pelvis. Fractura del alerón iliaco.

vascular habitualmente es bilateral. La experiencia clínica demuestra que si el sangrado es de origen venoso puede detenerse en forma espontánea si la presión venosa local y la presión del espacio retroperitoneal se equilibran. Sin embargo, en casos de fracturas pélvicas, la difusión en el espacio retroperitoneal está profundamente modificada; ya que dicho espacio puede dejar de ser un espacio cerrado. Grimm y col. mostraron que, para una determinada presión, se puede inyectar cuatro veces más cantidad de líquido en el retroperitoneo luego de una fractura tipo “libro abierto”, que en ausencia de dicha fractura. Este aumento en el volumen inyectable probablemente refleje la difusión fuera del espacio retroperitoneal. Esto es de particular importancia para el tratamiento, debido a que la eficacia teórica de la fijación del anillo pélvico se basa en el principio que este espacio es cerrado o que puede ser cerrado por dicha fijación. En forma similar, la laparotomía exploradora realizada para tratar las lesiones abdominales asociadas puede desencadenar la reexpansión de la hemorragia venosa retroperitoneal, simplemente por la descompresión que produce.

Craig Blackmore y col. han establecido que el volumen de sangre pelviano extraperitoneal detectado por TAC es un marcador potencialmente importante para establecer la presencia de una injuria arterial en la pelvis. En el estudio de los autores, la presencia de una hemorragia pelviana de bajo volumen (menos de 200 mL) se asocia con sólo un 5% de probabilidad de presentar una injuria arterial, mientras que los sujetos con un volumen de sangre intrapelviano elevado (más de 500 mL) tienen una probabilidad del 45% de presentar tal injuria. Esta aproximación diagnóstica permite establecer qué pacientes se beneficiarán de una arteriografía en presencia de un traumatismo grave de pelvis.

El diagnóstico y el tratamiento subsecuente de la hemorragia arterial por fracturas pelvianas debe ser angiográfico y no quirúrgico, debido a que la angiografía es más selectiva y directa y mucho menos invasiva que cualquier operación. El angiografista debe evaluar todos los posibles sitios de sangrado abdominopelviano, identificar la hemorragia rápidamente, y sin entrar al hematoma extraperitoneal, alcanzar el sitio de sangrado y actuar a nivel del mismo mediante la embolización terapéutica. Se debe tener en cuenta que los pacientes con fractura pelviana no necesariamente sangran en la pelvis, por lo que se debe realizar el reconocimiento de todos los sitios potenciales de sangrado activo.

Un hecho fundamental a reconocer es que en los pacientes con fractura pelviana existe una elevada probabilidad de hemorragia por las lesiones asociadas: 15% de sangrado intratorácico, 32% de sangrado intraabdominal, y 40% de sangrado en fracturas de huesos largos. En la Tabla 66/2 se indica el orden de determinación de los sitios posibles de sangrado significativo, con la investigación apropiada y el tiempo sugerido para el diagnóstico.

Lesiones asociadas

En los pacientes con fracturas pelvianas es frecuente la presencia de lesiones intraabdominales asociadas, y aunque habitualmente las mismas son leves o moderadas en severidad, su diagnóstico y manejo puede interferir o aun complicar el tratamiento de las lesiones de la pelvis. La frecuencia descrita de lesiones intraabdominales acompañando a las fracturas pelvianas oscila entre el 16 y el 26% en todos los pacientes con fracturas de pelvis, y asciende al 55% en aquéllos con fracturas inestables.

La hemorragia arterial en el retroperitoneo, habitualmente por lesión vascular de arterias lumbares o renales, puede ser letal.

Las lesiones intratorácicas incluyen, en adición a los traumatismos pulmonares y diafragmáticos, un riesgo aumentado de ruptura de la aorta torácica. Panetta y col., en su serie de pacientes que requirieron embolización de las arterias pelvianas, encontraron una incidencia del 6,5% de pacientes con ruptura de la aorta torácica.

La presencia de un traumatismo encefalocraneano puede dominar el cuadro clínico en pacientes con graves traumatismos, constituyendo la primera causa de muerte en muchos de estos pacientes. La ocurrencia de traumatismos de cráneo en pacientes con fracturas pelvianas oscila entre el 25 y el 50%.

Se ha informado que entre el 12 y el 22% de las fracturas de pelvis se asocian con lesiones genitourinarias. A la inversa, prácticamente todos los pacientes que se presentan con lesiones genitales o del tracto urinario inferior luego de un trauma cerrado presentan fracturas de los huesos de la pelvis. Las mismas son más comunes en pacientes con compresión anteroposterior y con fracturas por desplazamiento vertical, y en aquellos con fracturas complejas por compresión lateral. En el hombre es habitual la lesión exclusiva de la uretra, que debe ser evaluada mediante uretrocistografía. El segmento más comunmente lesionado de la uretra masculina es la porción prostatomembranosa.

Se debe realizar un adecuado examen neurológico de las extremidades inferiores, ya que se producen lesiones en el plexo lumbosacro hasta en el 50% de los pacientes con fracturas inestables de la pelvis.

Una lesión poco frecuente que acompaña a los grandes traumatismos de pelvis es el desprendimiento traumático de la piel y el tejido celular subcutáneo de los tejidos profundos por cizallamiento, lesión conocida como “lesión de Morel-Lavallen”. En la misma se produce una necrosis del tejido celular subcutáneo con la formación de una colección fluida en un espacio cerrado. El hallazgo físico principal es un área de fluctuación blanda, y en ocasiones un sufrimiento de la piel adyacente. Estas lesiones pueden pasar desapercibidas inicialmente, y contaminarse en forma secundaria. Es sencillo su reconocimiento por ecografía.

Tabla 66/2.- Orden de determinación de los sitios de sangrado significativo en pacientes con traumatismo pelviano.

Sitio de sangrado	Investigación	Tiempo para el diagnóstico
Externo	Inspección visual	<5 minutos
Huesos largos	Inspección visual	<5 minutos
Tórax	Radiografía de tórax	<10 minutos
Abdomen	Lavado peritoneal o FAST	<15 minutos
Pelvis	Radiografía directa	<10 minutos
Sin sangrado abdominal	Angiografía	<90 minutos

Fracturas expuestas

Las fracturas expuestas de la pelvis se definen por la presencia de una comunicación directa entre la piel o las membranas mucosas con el sitio fracturario. La comunicación se puede realizar con el exterior, o con la vagina, recto, vejiga u otras vísceras huecas. Se han descrito cuatro grupos de lesiones asociadas con la exposición de las estructuras óseas en los traumatismos de pelvis; en las tres primeras la exposición es inmediata, en la cuarta, en cambio, las lesiones se exponen por la necrosis secundaria de la piel.

Grupo 1. Incluye lesiones extensas de la piel, extendidas sagitalmente a través del perineo con exposición de las fracturas o luxaciones, no involucrando los orificios perineales ni los esfínteres. Aunque no comprometan los esfínteres y las vísceras, estas lesiones pueden comprometer la vida por hemorragia externa incontrolable o producción de infecciones gangrenosas.

Grupo 2. Lesiones que involucran los tractos urinario, genital y digestivo, habitualmente con daño extenso de los orificios naturales. En ciertos casos las lesiones de piel pueden pasar inadvertidas, por estar ocultas en pliegues naturales o cavidades: infundíbulo vaginal, margen del ano. La desinserción del margen anal con retracción cefálica del recto es un ejemplo particular de este tipo de lesión.

Grupo 3. Lesiones más graves, con lesiones pelviperineales extensas, involucrando no sólo los orificios naturales, sino también los órganos pelvianos profundos: laceración del recto, vagina, vejiga, desinserción del cuello uterino y gran atricción de tejidos blandos. Pueden asociarse con necrosis extensa de la pelvis.

Grupo 4. Lesiones expuestas secundariamente como consecuencia de la desvitalización de la piel por compresión por hematomas o por la formación de escaras, en particular en la zona sacra. En general se contaminan con flora mixta.

Otras complicaciones

En la serie de Parreira y col. la neumonía fue la complicación más frecuente, estando asociada con la inmovilidad, a pesar de una kinesiterapia vigorosa. La fijación temprana de las fracturas facilita la movilización de los pacientes y puede reducir la incidencia de complicaciones pulmonares en este grupo de pacientes de alto riesgo.

El síndrome de dificultad respiratoria aguda se produce en aproximadamente el 15% de los pacientes con fracturas pelvianas complejas, lo cual posiblemente se relacione con la ocurrencia frecuente de lesiones torácicas asociadas, múltiples transfusiones, shock y embolismo graso. Las complicaciones tardías se relacionan fundamentalmente con la infección.

Los pacientes con fractura pelviana presentan un riesgo aumentado de desarrollo de trombosis venosa profunda, debido al estasis resultante del reposo prolongado en cama y al daño del endotelio venoso asociado con las lesiones de los miembros inferiores.

MORBIMORTALIDAD

Las fracturas de la pelvis se asocian con una elevada incidencia de mortalidad aun con los modernos métodos de tratamiento. La muerte es habitualmente debida a lesiones asociadas de cráneo, tórax o abdomen, en general en combinación con el shock hipovolémico como conse-

cuencia de la disrupción pelviana. A pesar del desarrollo de unidades de trauma especializadas, de la adopción de protocolos estándar de resucitación tales como el ATLS, y del empleo de la estabilización pelviana y la radiología intervencionista, la incidencia de mortalidad en pacientes con fracturas pelvianas oscila entre el 9 y el 19%. En la serie de Rothenberger el 60% de las muertes en pacientes con fracturas pelvianas fueron primariamente debidas a tales fracturas, y de éstas, el 65% fueron causadas por shock hemorrágico o coagulopatía. Un número de muertes adicionales son atribuibles a la sepsis a punto de partida en el hematoma pelviano y a la falla pluriparenquimatosa secundaria a la hemorragia o a la sepsis.

Los factores asociados con la mortalidad incluyen la edad por encima de 60 años (28% de mortalidad), la presencia de un impacto de alta energía (23-30% de mortalidad), la presencia de shock (44-57% de mortalidad), y los requerimientos de transfusiones (1 unidad: 9%; 6 unidades: 43%).

TRATAMIENTO

Prioridades

Las fracturas de pelvis en el paciente traumatizado con inestabilidad hemodinámica exigen decisiones complejas al equipo de asistencia. La producción de estas fracturas requiere una sustancial transferencia de energía cinética, que rara vez se localiza exclusivamente en la pelvis. Como resultado, las fracturas de pelvis en general se acompañan de lesiones significativas en cráneo, tórax, abdomen o extremidades, lo que agrega una considerable morbilidad y mortalidad. El manejo efectivo requiere de una evaluación rápida en búsqueda de la causa de la pérdida de sangre y la institución inmediata de una terapéutica definitiva basada en el riesgo potencial de muerte de estas lesiones (Tabla 66/2).

La hemorragia en las fracturas de pelvis se origina en las superficies óseas, laceraciones de tejidos blandos, y disrupción de venas y arterias. La pronta reducción del volumen de la pelvis se considera un paso esencial en el manejo inicial en el paciente hemodinámicamente inestable para promover el taponamiento de las superficies óseas y los vasos dañados. El manejo inicial se basa en la estabilización del anillo pelviano, ya sea con el uso de tutores externos o de una abrazadera en C, y el reemplazo adecuado de volemia. Estas intervenciones representan medidas temporales, pero no ofrecen un tratamiento definitivo. La angiografía pelviana se ha establecido como una técnica altamente efectiva para controlar la hemorragia proveniente de los vasos ilíacos internos y representa en general la terapéutica definitiva para la hemorragia arterial. Sin embargo, el transporte de un paciente desde el departamento de emergencia al departamento de radiología puede constituir un error fatal si el paciente requiere una laparotomía o una toracotomía para tratar una hemorragia abdominal o torácica. Por otra parte, realizar una laparotomía innecesaria en un paciente con un hematoma retroperitoneal puede conducir a una hemorragia cataclísmica del lugar por la pérdida del efecto hemostático de la compresión ejercida por el abdomen intacto.

Se debe tener siempre presente que los pacientes con fracturas graves de la pelvis se encuentran en riesgo de muerte por exsanguinación, y este aspecto debe ser prioritario en el pensamiento del equipo asistente. El shock hemorrágico deberá ser tratado con los lineamientos esta-

blecidos en el capítulo respectivo, y las conductas interencionistas deben ser asumidas lo más pronto posible.

En la Fig. 66/17 se propone un algoritmo de evaluación y tratamiento de las fracturas graves de la pelvis (Geeraerts y col.). Otros autores han propuesto algoritmos alternativos (Sarin y col.; Miller y col., Heetveld y col., Biffi y colaboradores).

Fijación externa

La estabilización temporaria de la pelvis puede obtenerse con una férula circular, cinturones especiales o hamaca de tracción (Fig. 66/18). La estabilización provisional de una fractura pelviana inestable se debe realizar en forma simultánea con la resucitación hemodinámica. La banda de fijación debe colocarse alrededor de la pelvis entre las crestas ilíacas y el trocánter mayor del fémur. La ventaja de esta técnica es que puede ser aplicada en forma fácil sin entrenamiento especializado, permite el acceso al paciente durante la resucitación, y puede ser mantenida en los sucesivos traslados.

Excepto que exista una hemorragia catastrófica que comprometa la vida, muchos autores proponen la estabilización inicial de la pelvis con un fijador externo. En un número significativo de pacientes, tales fijadores externos estabilizan los huesos, proveyendo beneficios inmediatos y a largo tiempo (Fig. 66/19). Clásicamente se consideró a la fijación externa solamente útil para las fracturas del anillo pelviano anterior, sobre todo las llamadas “en libro abierto”, pero en la actualidad, con el empleo de tornillos iliosacos y abrazaderas en C, se puede lograr un adecuado control del sangrado en fracturas complejas que comprometen la estructura posterior.

El fijador externo asegura que los coágulos formados en la cavidad pelviana no sean desintegrados como consecuencia de la movilidad continua de la región. El fijador externo también ayuda a controlar el volumen del espacio pelviano en el cual se produce la hemorragia. Por definición, las fracturas pelvianas de alto riesgo son aquellas en las cuales el daño severo de los ligamentos de fijación facilitan el crecimiento de la cavidad pelviana y, por ende, el lugar para la acumulación de sangre. La ruptura de estos ligamentos impide que se produzca el efecto de taponamiento condicionado por la presión en un espacio cerrado. Considerando a la pelvis verdadera como una esfera, se admite que su volumen aumenta con el cubo de su radio. Una lesión que produzca una apertura de dos centímetros a nivel del pubis puede aumentar el volumen de la pelvis en un adulto de su valor normal de 1,5 litro a más de 5,0 litros. El fijador, minimizando los cambios en las dimensiones de la pelvis, facilita el taponamiento.

En adición a estos beneficios inmediatos, la estabilización de las estructuras óseas permite una inmovilización de los elementos de la pelvis fracturada y con ello el control del dolor, facilitando las movilizaciones del paciente.

Arteriografía y embolización

Si un paciente se encuentra hemodinámicamente inestable, y no existe una fuente torácica o abdominal de sangrado, una arteriografía inmediata con embolización es de gran beneficio. Se admite que entre el 7 y el 11% de los pacientes con fracturas de la pelvis requieren de la embolización. El gran grupo de pacientes con fracturas por compresión lateral y fracturas aisladas del alerón ilíaco sólo requieren emboli-

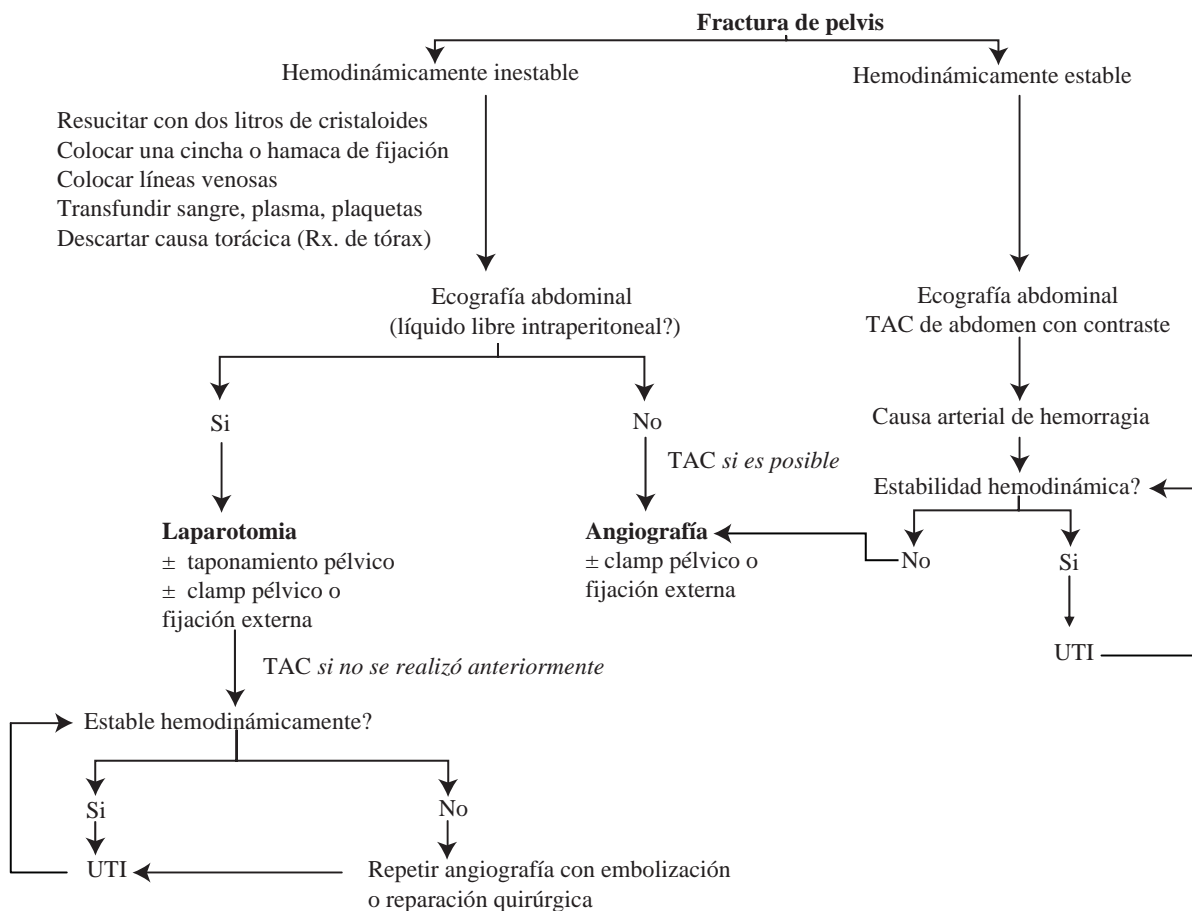


Fig. 66/17.- Algoritmo de manejo de pacientes con traumatismo de pelvis (Geeraerts y col.).



Fig. 66/18.- Dispositivo para la fijación externa transitoria de la pelvis.

zación en el 1,7% de los casos. Por otra parte, el pequeño grupo de pacientes con fracturas por compresión anteroposterior, desplazamiento vertical y mecanismos combinados, requerirá la embolización en el 20% de los casos. La embolización arterial es el tratamiento de elección de las fracturas complicadas con hemorragia arterial. En estos casos el éxito de la maniobra alcanza al 80 al 100% de los casos, disminuyendo significativamente la mortalidad hospitalaria (Velmahos y colaboradores).

En la Tabla 66/3 se establecen las indicaciones para la angiografía en los pacientes con traumatismos graves de la pelvis. Si se reconoce una lesión arterial en la angiografía, se procederá a la embolización. Si la angiografía no tiene éxito en el control del sangrado, es recomendable proceder a la fijación interna inmediata del anillo pelviano anterior.

El objetivo de la embolización es lograr una oclusión vascular inmediata, aunque temporaria, disminuyendo la presión distal a la pérdida; esto facilita la hemostasia fisiológica, la formación del trombo y la cicatrización de los vasos lesionados. El agente vascular de oclusión puede ser el *gelfoam*, agentes fluidos o eventualmente *coils* especiales. La selectividad de la cauterización y el tipo de agente de oclusión depende, por una parte, del tipo de lesión y de su accesibilidad; de otra, de la necesidad de que el procedimiento sea rápido, lo cual se requiere para el manejo adecuado de estos pacientes con trauma múltiple. En casos de inestabilidad hemodinámica mayor que persiste a pesar de no identificarse la lesión en los estudios selectivos, se recomienda la embolización bila-

Tabla 66/3. Indicaciones para la angiografía en los traumatismos graves de la pelvis

Necesidad de más de cuatro unidades de sangre por sangrado pelviano en menos de 24 horas
Necesidad de más de seis unidades de sangre por sangrado pelviano en menos de 48 horas
Gran hematoma pelviano demostrado en la TAC
Inestabilidad hemodinámica con lavado peritoneal negativo y/o ausencia de lesiones exsanguinantes abdominales demostradas por TAC o ecografía
Demostración de hematoma retroperitoneal grande y en expansión en el momento de la laparotomía
Técnica de "control del daño" en situaciones de emergencia hemodinámica

teral de las arterias ilíacas internas. La eficacia de la embolización se evidencia por la mejoría rápida en el estado hemodinámico.

La arteriografía se ha demostrado útil en los pacientes con sangrado de origen arterial, pero no se considera que pueda contribuir al tratamiento cuando el sangrado es predominantemente venoso. En estos casos, las técnicas de fijación proveen una hemostasia más satisfactoria.

Gourlay y col., recientemente, han destacado el rol de la angiografía repetida en pacientes con hemorragia pelviana recurrente de origen traumático. En la experiencia de los autores, los pacientes que responden satisfactoriamente a una embolización terapéutica y sufren una nueva descompensación, deben ser sometidos a un nuevo procedimiento endovascular. Para ello, aconsejan dejar *in situ* el introductor arterial femoral al menos durante 48 horas luego de una angioembolización exitosa en pacientes con riesgo de resangrado.

Fijación externa y taponamiento

Se debe notar que la embolización arterial y la fijación externa del anillo pélvico no son antagonistas, y cada uno de ellos puede ser seguido por el otro. En casos de inestabilidad hemodinámica en ausencia de lesiones intraabdominales, la prioridad debe ser la hemostasia de la lesión arterial probable, y la arteriografía debe ser realizada con urgencia. En casos de inestabilidad hemodinámica con lesión intraabdominal, puede ser difícil diferenciar entre el origen intraabdominal o pelviano de la hemorragia. En estos casos, en que se requiere una laparotomía de urgen-

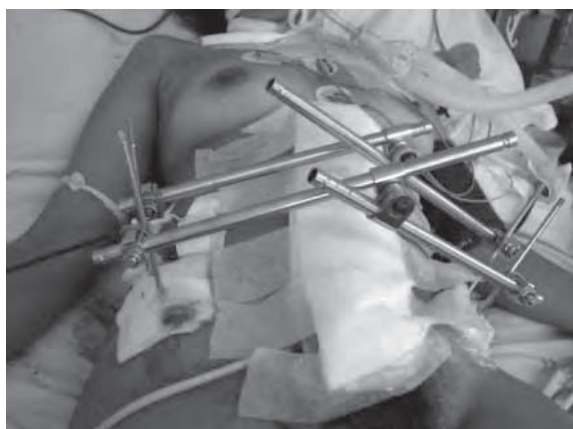


Fig. 66/19.- Fractura de pelvis con diastasis del pubis, fractura múltiple de la rama isquio-pubiana izquierda, fractura del sacro y diastasis de la articulación sacro-ilíaca derecha. Fijación externa.

cia, la implantación prequirúrgica de un dispositivo de fijación pelviana puede ser beneficioso.

Debido a que el sangrado venoso puede ser la fuente de pérdida de sangre en muchos casos, Gänsslen y col. han recomendado la estabilización posterior urgente con una abrazadera en C y el taponamiento pelviano. Una vez realizada la estabilización externa, se procede a realizar un taponamiento en las regiones presacra y paravesical utilizando una técnica quirúrgica estándar. Según el autor, la hemorragia pelviana puede ser controlada efectivamente con esta metodología durante el periodo inicial de resucitación.

Ruchholtz y col., por su parte, analizaron la conducta a adoptar en pacientes con trauma grave de pelvis, inestabilidad hemodinámica y líquido libre intraabdominal demostrado por ecografía. En estos casos, los autores proponen la inmediata realización de una laparotomía exploradora, con o sin fijación externa previa en el departamento de emergencia. En estos casos es habitual que la fuente del sangrado sea intraabdominal, debiendo resolverse según criterio. En caso de que exista concomitantemente un sangrado pelviano, los autores realizan taponamiento con fijación externa si la misma no se había realizado previamente. La técnica de taponamiento es coincidente con el criterio de "control del daño", aplicado en este caso a las lesiones graves de la cavidad pelviana.

Reducción abierta con fijación interna (ORIF)

A medida que se han entendido los mecanismos biomecánicos de las fracturas de pelvis, se han propuesto cada vez con más entusiasmo las técnicas de reducción abierta y fijación interna de las mismas. La ORIF precoz se ha definido como la estabilización quirúrgica dentro de las 96 horas de la producción de la injuria, mientras que la fijación retardada es aquella que se realiza luego de las 96 horas del accidente. El procedimiento quirúrgico en las fracturas de pelvis debe ser adaptado a cada paciente en base al tipo de lesión, la localización de la fractura, las lesiones asociadas y la presencia o ausencia de una lesión cutánea o de un compromiso visceral. La fijación anterior de la sínfisis y de la articulación sacroilíaca incluye una incisión tipo Pfannenstiel o ilioinguinal, mientras que el abordaje posterior del sacro y de las articulaciones sacroilíacas utiliza las técnicas de colocación de bandas posteriores de tensión, o de tornillos iliosacros introducidos con técnica radioscópica. Una reducción adecuada de la fractura se define por la presencia de menos de dos mm de desplazamiento posterior o vertical y menos de dos mm de translación a nivel de la sínfisis del pubis.

Esta técnica debe ser utilizada por equipos altamente entrenados, ya que presenta la desventaja de eliminar el efecto hemostático del retroperitoneo, pudiéndose desencadenar una hemorragia cataclísmica. Además, por ser un método abierto, presenta una incidencia del 6 al 25% de infecciones y un 25% de complicaciones de la herida operatoria.

Colostomía y cistostomía

En presencia de lesiones colónicas o perineales, la colostomía debe ser realizada en forma precoz, preferiblemente antes de las seis horas del accidente, evitando con ello la contaminación de las heridas y del hematoma pelviano, previniendo de tal forma la infección. Puesto que las lesiones afectan habitualmente la parte baja del abdomen, es preferible realizar la ostomía en el colon transversal. La derivación debe ser completa, con irrigación rectal y

cierre del muñón distal. La colostomía es de regla cuando se requiere la reparación del esfínter anal, y debe ser mantenida hasta que se obtengan adecuados resultados funcionales. Estudios recientes, sin embargo, proponen una conducta más restrictiva con respecto a la realización de colostomías (Woods y colaboradores).

La cistostomía sólo es necesaria en presencia de daño uretral. Es preferible la cistostomía quirúrgica estándar que la colocación de un catéter percutáneo, debido a los riesgos de producir un hematoma parietal y del desplazamiento ulterior del catéter.

Profilaxis antitrombótica

Como ya se adelantó, los pacientes con traumatismo de pelvis presentan un riesgo elevado de desarrollo de trombosis venosa profunda y de tromboembolismo pulmonar. La profilaxis convencional con heparina en general está contraindicada o es imposible en los pacientes con fracturas pelvianas y lesiones concurrentes. La compresión neumática de los miembros inferiores puede no ser aplicable si existen fracturas asociadas de los mismos. En estos casos, algunos autores han propuesto la colocación rutinaria de un filtro de vena cava inferior en los pacientes con fracturas pelvianas mayores. Steele y col., por su parte, han propuesto el empleo de heparinas de bajo peso molecular a partir de las 24 horas de la estabilización hemodinámica, obteniendo con ello una adecuada profilaxis sin riesgos significativos de agravar la hemorragia.

BIBLIOGRAFÍA

- Adams J., Davis G., Alexander C.: Pelvic trauma in rapidly fatal motor vehicle accidents. *J Orthop Trauma* 17:406-2003
- Agolini S., Shah K., Jaffe J.: Arterial embolization is a rapid and effective technique for controlling pelvic fracture hemorrhage. *J Trauma, Injury, Infect and Crit Care* 43:395-1997
- Ahn J., Morey A., McAninch J.: Workup and management of traumatic hematuria. *Emerg Med Clin North Amer* 16:145-1998
- Albrechtsen J., Hede J., Jurik A.: Pelvic fractures; assessment by conventional radiography and CT. *Acta Radiologica* 35:420-1994
- Ballesteros M.: Los traumatismos de pelvis, un desafío multidisciplinario. *Revista del Hospital J.M. Ramos Mejía*. Edición electrónica. Vol IX, N°2-2004. <http://www.ramosmejia.org.ar>
- Balogh Z., Caldwell E., Heetveld M.: Institutional practice guidelines on management of pelvic fracture-related hemodynamic instability: do they make a difference? *J Trauma* 58:778-2005
- Ben Menachem Y., Coldwell D., Young J.: Hemorrhage associated with pelvic fractures: causes, diagnosis, and emergent management. *AJ R* 157:1005-1991
- Biffi W., Smith W., Moore E.: Evolution of a multidisciplinary clinical pathway for the management of unstable patients with pelvic fractures. *Ann Surg* 233:843-2001
- Braunstein P., Skudder P., McCarroll J.: Concealed hemorrhage due to pelvic fracture. *J Trauma* 4:832-1964
- Burgess A., Eastridge B., Young J.: Pelvic ring disruptions: effective classification system and treatment protocols. *J Trauma* 30:848-1990
- Chip Routt M., Nork S., Mills W.: High-energy pelvic ring disruptions. *Orthop Clin N Am* 33:59-2002
- Collinge C., Tornetta P.: Soft tissue injuries associated with pelvic fractures. *Orthop Clin N Am* 35:451-2004
- Cook R., Keating J., Gillespie I.: The role of angiography in the management of haemorrhage from major fractures of the pelvis. *J Bone Joint Surg Br* 84:178-2002
- Craig Blackmore C., Jurkovich G., Linnau K.: Assessment of volume of hemorrhage and outcome from pelvic fracture. *Arch Surg* 138:504-2003

- Evers B., Cryer H., Miller F.: Pelvic fracture hemorrhage: priorities in management. *Arch Surg* 124:422-1989
- Fangio P., Asehnoun K., Edouard A.: Early embolization and vasopressor administration for management of life-threatening hemorrhage from pelvic fracture. *J Trauma* 58:978-2005
- Flint L., Babiklan G., Ander M.: Definitive control and mortality from severe pelvic fracture. *Ann Surg* 211:703-1990
- Frakes M., Evans T.: Major pelvic fractures. *Crit Care Nurse* 24:N°2-18-2004
- Gansslen A., Giannoudis P., Pape H.: Hemorrhage in pelvic fracture: who needs angiography? *Curr Opin Crit Care* 9:515-2003
- Geeraerts T., Chhor V., Cheisson G.: Initial management of blunt pelvic trauma patients with haemodynamic instability. *Critical Care* 11:204 (doi:10.1186/cc5157)-2007
- Gourlay D., Hoffer E., Routt M.: Pelvic angiography for recurrent traumatic pelvic arterial hemorrhage. *J Trauma* 59:1168-2005
- Gruen G., Leit M., Gruen R.: The acute management of hemodynamically unstable multiple trauma patients with pelvic ring fractures. *J Trauma* 36:706-1994
- Gylling S., Ward R., Holcroft J.: Immediate external fixation of unstable pelvic fractures. *Am J Surg* 150:721-1985
- Hak D.: The role of pelvic angiography in evaluation and management of pelvic trauma. *Orthop Clin N Am* 35:439-2004
- Heetveld M., Harris I., Schlaphoff G.: Hemodynamically unstable pelvic fractures: recent care and new guidelines. *World J Surg* 28:904-2004
- Henry S., Tornetta P., Scalea T.: Damage control for devastating pelvic and extremity injuries. *Surg Clin North Amer* 77:879-1997
- Henry S., Pollak A., Jones A.: Pelvic fracture in geriatric patients: a distinct clinical entity. *J Trauma* 53:15-2002
- Isler B., Ganz R.: Classification of pelvic ring injuries. *Injury* 27:Suppl 1:SA3-1996
- Judet R., Judet J., Leutournel E.: Fractures of the acetabulum: classification and surgical approaches for open reduction. *J Bone Joint Surg (Amer)* 46A:1615-1964
- Kushimoto S., Arai M., Aiboshi J.: The role of interventional radiology in patients requiring damage control laparotomy. *J Trauma* 54:171-2003
- Lee J., Abrahamson B., Harrington T.: Urologic complications of diastasis of the pubic symphysis. *J Trauma* 48:133-2000
- McCormick J., Morgan S., Smith W.: Clinical effectiveness of the physical examination in diagnosis of posterior pelvic ring injuries. *J Orthop Trauma* 17:257-2003
- Mendez C., Gubler D., Maier R.: Diagnostic accuracy of peritoneal lavage in patients with pelvic fractures. *Arch Surg* 129:477-1994
- Metz C., Hak D., Goulet J.: Pelvic fracture patterns and their corresponding angiographic sources of hemorrhage. *Orthop Clin N Am* 35:431-2004
- Miller P., Moore P., Mansell E.: External fixation or arteriogram in bleeding pelvic fracture: initial therapy guided by markers of arterial hemorrhage. *J Trauma* 54:437-2003
- Mirza A., Ellis T.: Initial management of pelvic and femoral fractures in the multiply injured patient. *Crit Care Clin* 20:159-2004
- Moreno C., Moore E., Rosenberger A.: Hemorrhage associated with major pelvic fracture: a mutispecialty challenge. *J Trauma* 26:987-1986
- Murr P., Moore E., Lipscomb R.: Abdominal trauma associated with pelvic fracture. *J Trauma* 20:919-1980
- Orthopaedic Trauma Association Committee for Coding and Classification. Fracture and dislocation compendium. *J Orthop Trauma* 10:(Suppl 1)S66-1996
- O'Sullivan R., White T., Keating J.: Major pelvic fractures: identification of patients at high risk. *J Bone Joint Surg (Br)* 87:B:530-2005
- Panetta T., Sclafani S., Goldstein A.: Percutaneous embolization for massive bleeding from pelvic fractures. *J Trauma* 25:1021-1985
- Park J., Resnik C.: Imaging of pelvic trauma. *Contemp Diag Radiology* 28:N°24-1-2005
- Parreira J., Coimbra R., Rasslan S.: The role of associated injuries on outcome of blunt trauma patients sustaining pelvic fractures. *Injury, Int J Care* 31:677-2000
- Probst C., Probst T., Gaensslen A.: Timing and duration of the initial pelvic stabilization after multiple trauma in patients from the German Trauma Registry: is there an influence on outcome? *J Trauma* 62:370-2007
- Riemer B.: Acute mortality associated with injuries to the pelvic ring: The role of early patient mobilization and external fixation. *J Trauma* 35:671-1993
- Rothenberger D., Fischer R., Strate R.: The mortality associated with pelvic fractures. *Surgery* 84:356-1978
- Ruchholtz S., Waydhas C., Lewan U.: Free abdominal fluid on ultrasound in unstable pelvic ring fracture: is laparotomy always necessary? *J Trauma* 57:278-2004
- Sancineto C.: Trauma pelviano. En: Gutiérrez G., Oria R.(Directores): Cirugía de Michans. Edit. El Ateneo, Buenos Aires, 1998
- Sarin E., Moore J., Moore E.: Pelvic fracture pattern does not always predict the need for urgent embolization. *J Trauma* 58:973-2005
- Selby J.: Interventional radiology of trauma. *Radiol Clin North Amer* 30:427-1992
- Sinnott R., Rhodes M., Brader A.: Open pelvic fracture: an injury for trauma centers. *Amer J Surg* 163:283-1992
- Steele N., Dodenhoff R., Ward A.: Thromboprophylaxis in pelvic and acetabular trauma surgery. The role of early treatment with low-molecular weight heparin. *J Bone Joint Surg (Br)* 87-B:209-2005
- Tile M., Pennal G.: Pelvic disruption: principles of management. *Clin Orthop* 151:56-1980
- Velmahos G., Chahwan S., Falabella A.: Angiographic embolization for intraperitoneal and retroperitoneal injuries. *World J Surg* 24:539-2000
- Woods R., O'Keefe G., Rhee P.: Open pelvic fracture and fecal diversion. *Arch Surg* 133:281-1998
- Young J., Resnik C.: Fracture of the pelvis: current concepts of classification. *AJR* 155:1169-1990

CAPÍTULO 67

Traumatismos graves de los miembros

DR. CARLOS LOVESIO

Introducción

El manejo intrahospitalario de los pacientes politraumatizados puede ser dividido en varias etapas. En el ingreso se deben resolver los problemas que ponen en peligro la vida: vía aérea, respiración y circulación, según los algoritmos descritos en el capítulo respectivo. Una vez estabilizadas las funciones vitales, comienza el *Período primario*, en el cual se llevan a cabo los procedimientos diagnósticos y se procede a una segunda serie de operaciones, destinadas a resolver las lesiones que pueden

comprometer la vida de modo inmediato, o que pueden producir una severa incapacidad si no son tratadas rápidamente. El *Período secundario* se inicia luego de 48 a 72 horas, cuando el paciente ha sido estabilizado en forma óptima. Durante esta segunda instancia, es habitual que se proceda a la reconstrucción de las lesiones traumáticas mayores de los miembros. El *Período terciario* se inicia a partir del sexto o séptimo día, y está condicionado por dos eventos: las complicaciones sépticas y la rehabilitación del paciente. La rehabilitación óptima sólo se puede iniciar después de que se ha procedido a la adecuada estabilización de todas las fracturas mayores, o de que dichas fracturas hayan consolidado adecuadamente si se realizó tratamiento conservador.

En el presente capítulo se analizarán aspectos de los traumatismos de los miembros que tienen particular importancia para el intensivista: a) las lesiones por aplastamiento y el síndrome de aplastamiento; b) las lesiones vasculares y los síndromes compartimentales; c) el síndrome de isquemia-reperusión; y d) el momento de la estabilización y fijación de las fracturas en el paciente politraumatizado grave.

LAS LESIONES POR APLASTAMIENTO

Concepto

Las lesiones por aplastamiento son causadas por la aplicación de una presión prolongada y continua sobre una parte del organismo. El factor más importante en la producción de este tipo de lesiones es la magnitud de la fuerza y el tiempo durante el cual es aplicada la presión; una lesión por aplastamiento en general aparece después de horas de presión, aunque se han descrito casos luego de tan solo 20 minutos. Las lesiones por aplastamiento afectan predominantemente a los miembros, ya que una lesión de este tipo aplicada al torso habitualmente es incompatible con la vida.

Estas lesiones se observan habitualmente en los desastres tales como terremotos, bombardeos, accidentes en minas y accidentes ferroviarios. En todos estos eventos, la extracción es un procedimiento muy largo debido a la necesidad de personal altamente entrenado y equipamiento especializado, que habitualmente no se encuentra en la escena y puede ser difícil de trasladar. La incidencia de las lesiones y del síndrome por aplastamiento en estos desastres varía de acuerdo con las características particulares de cada evento, habiéndose estimado entre el 3 y el 5% luego de los grandes terremotos. El síndrome de aplastamiento también puede afectar a pacientes que, como consecuencia de una alteración del estado de conciencia, aplastan una parte de su cuerpo con su propio peso, tal como ocurre en los drogadictos o individuos con accidentes cerebrovasculares.

Fisiopatología

La fisiopatología de la lesión por aplastamiento no es clara. Lo conocido es que para que se produzca, se requiere una compresión intensa y/o prolongada en el tiempo, y que la lesión principal es la del músculo. Se diferencia de la lesión por oclusión vascular en que no existe necrosis de la piel y además persisten los pulsos distales; y de la lesión por impacto directo intenso y de corta duración, por la ausencia de lesión en la piel y tejido celular, característica de esta última.

El síndrome más parecido a la lesión por aplastamiento es el síndrome compartimental. Este es producido por

la elevación de la presión en los compartimentos musculares. Esta elevación de la presión produce oclusión del drenaje venoso desde el compartimento, el cual a su vez produce mayor elevación de la presión, siendo el resultado final la necrosis del músculo en el lugar afectado. Si bien los cuadros clínicos son similares, la fisiopatología de la lesión por aplastamiento es inversa. En efecto, en esta última, el daño muscular es producido por la presión externa continua. Como resultado de este daño, las células musculares pierden su capacidad de controlar los fluidos y se edematizan, causando la elevación de la presión compartimental. Por tanto, la elevación de la presión compartimental en la lesión por aplastamiento es secundaria al daño muscular, y no la causa de éste, como en el caso del síndrome compartimental. Obviamente, en muchas circunstancias ambos mecanismos patogénicos actúan en un mismo caso.

Aunque desde hace tiempo se ha reconocido que los eventos celulares que se producen durante la isquemia contribuyen a la patogénesis de la lesión orgánica, la contribución de la reperusión en este proceso sólo se ha apreciado recientemente. El restablecimiento del flujo sanguíneo luego de la isquemia prolongada agrava el daño tisular, ya sea por causar una lesión adicional o por desenmascarar la lesión producida durante el período isquémico. Este fenómeno, bien reconocido en la actualidad, es lo que se conoce como injuria por isquemia-reperusión.

Luego de un período prolongado de isquemia en el músculo esquelético, se puede producir una necrosis importante, que resulta en una sustancial morbilidad y mortalidad tanto por complicaciones locales como sistémicas. El daño muscular se produce tanto durante el período de isquemia como durante la reperusión. Durante el período de isquemia los depósitos de energía son depletados debido a las demandas continuas para mantener la compartimentalización iónica y otros procesos homeostáticos, y a la reducida capacidad de regenerar ATP por la fosforilación oxidativa. Si la isquemia se prolonga lo suficiente, el daño muscular se hace irreversible.

Aunque es necesaria para la restauración de la actividad metabólica, la reperusión produce un aumento en la magnitud de la necrosis. Mucho del daño muscular probablemente se produzca luego de que se restaura la oxigenación más que durante el período de isquemia, esto es, durante la reperusión.

La injuria por reperusión involucra muchos factores, pero en la actualidad se responsabiliza de ella a la liberación de radicales libres de oxígeno, a la acumulación masiva de calcio en el interior de las células musculares isquémicas, y a la infiltración de neutrófilos en los vasos reperfundidos, con la consiguiente oclusión.

Cuadro clínico

En el momento en que el paciente es rescatado, habitualmente no presenta dolor ni malestar físico. Su mayor problema es emocional, como es de esperar en una persona que ha permanecido aplastada por horas.

En el examen del paciente inmediatamente luego de la extracción, el hallazgo más importante es el déficit neurológico severo, habitualmente evidenciado por una parálisis flácida del o los miembros lesionados. Cuando se evalúa la sensibilidad, se encuentra una patencia en parches de pérdida sensitiva, en particular al contacto y al dolor. Inicialmente no hay edema; la hinchazón severa

toma tiempo en desarrollarse, pero cuando lo hace, es muy prominente, llegando a dominar el cuadro clínico. Los pulsos distales están presentes, aunque puede ser difícil su percepción debido al edema grosero. Si los pulsos no pueden ser demostrados, se debe sospechar una lesión vascular adicional.

A partir de la extricación, se constata un deterioro progresivo del estado hemodinámico, y a medida que se desarrolla el edema, el paciente se presenta severamente hipovolémico, pudiendo presentar un shock severo.

La piel y las capas subcutáneas no son lesionadas, pero el músculo está severamente dañado con necrosis. No se contrae ante la estimulación física o eléctrica, y ha perdido su componente elástico, adquiriendo el aspecto de la carne cocida. A diferencia de lo que ocurre en la lesión por isquemia, el músculo sangra profusamente al corte.

La primera muestra de orina es oscura, variando el color entre rosado y marrón, dependiendo del pH. El color resulta de la gran cantidad de mioglobina presente. No se debe confundir esto con la presencia de hematuria.

Tratamiento

El tratamiento de las lesiones por aplastamiento debe estar orientado a prevenir el síndrome de aplastamiento (ver más adelante), el que presenta una elevada morbilidad y mortalidad.

El tratamiento de las lesiones de los miembros es controvertido. La similitud existente entre el síndrome de aplastamiento y el síndrome compartimental ha llevado a que muchos autores propusieran el mismo tratamiento, es decir la fasciotomía precoz. Sin embargo, la fasciotomía no da buen resultado y las muertes reportadas luego de la lesión por aplastamiento están relacionadas, en parte, con la fasciotomía. La recomendación actual es realizar una fasciotomía descompresiva si la presión diferencial dentro del compartimiento afectado desciende por debajo de 30 mm Hg.

Las dos complicaciones mayores de la fasciotomía en estos pacientes son el sangrado recurrente por los sitios de fasciotomía y la infección. El sangrado desde la fasciotomía es una pérdida lenta e incontrolable a partir de la superficie muscular y de los tejidos subcutáneos. Esto se debe a la pérdida del tono de las paredes vasculares como resultado de la lesión y del medio ácido. La infección es la segunda complicación grave, siendo muy difícil de evitar por la presencia de tejido muscular necrótico.

Si a pesar de lo anterior se practica una fasciotomía, es imprescindible realizar una resección radical de todo el músculo muerto en la primera operación. El mejor método para identificar el músculo muerto es por la reacción a la estimulación directa física o eléctrica. El músculo que no se contrae debe ser considerado muerto y debe ser resecado.

En general, es recomendable tratar de preservar el miembro dañado. En efecto, siempre es preferible un miembro con una artrodesis de rodilla, que, aunque no tenga movilidad a nivel de dicha articulación, siempre será superior a la amputación, y la pierna mantendrá las sensaciones de dolor y táctiles.

SÍNDROME DE APLASTAMIENTO

Definición

El síndrome de aplastamiento hace referencia a las "manifestaciones sistémicas producidas por el daño muscular re-

sultante de la presión o del aplastamiento". El síndrome de aplastamiento fue primeramente reconocido por Frankenthal en 1916, y descrito por otros autores alemanes durante la Primera Guerra Mundial; pero la primera descripción completa de las lesiones por aplastamiento y del síndrome respectivo fue realizada por Bywaters durante los bombardeos de Londres, en la Segunda Guerra Mundial. Bywaters describió el síndrome que ocurría cuando un individuo permanecía atrapado bajo los escombros de un bombardeo y, aunque parecía presentar lesiones menores, moría rápidamente luego de la extricación.

Fisiopatología

La fisiopatología del síndrome de aplastamiento es idéntica a la de la rabdomiólisis, al punto de que en el momento actual el síndrome es sinónimo de rabdomiólisis traumática. La rabdomiólisis es un síndrome común en el cual la lesión del músculo esquelético produce la liberación del contenido de los miocitos en el plasma. El síndrome puede ser inducido por numerosos factores, incluyendo el aplastamiento de los miembros, la exagerada actividad física, calor, alcoholismo, infección viral, desórdenes metabólicos, miopatías, drogas, toxinas e hipokalemia.

El síndrome de aplastamiento es producido por la interrupción de la perfusión tisular en un grupo muscular. Los mecanismos de injuria pueden incluir el trauma muscular directo, el trauma cerrado o penetrante, o la presión extendida sobre una masa muscular. La compresión del músculo es etiológicamente importante en más del 40% de los pacientes con rabdomiólisis.

El trauma microvascular debido a la aplicación prolongada de una fuerza compresiva conduce en última instancia a la hipoperfusión y/o a la hipoxia celular. La hemorragia por ruptura vascular puede alterar el flujo sanguíneo y el aporte de oxígeno a los tejidos. El sangrado en un compartimiento intacto puede conducir a un síndrome compartimental, situación que disminuye la perfusión y produce disfunción neurovascular local. El trauma microvascular produce edema extracelular y la progresión a un síndrome compartimental. La hemorragia, edema e hipoperfusión se combinan para producir hipoxia tisular e isquemia. El flujo sanguíneo capilar puede afectarse a presiones tan bajas como 20 mm Hg con subsiguiente injuria hipóxica por disminución de la tensión de oxígeno. El escape de los constituyentes de los músculos dañados, los cambios metabólicos y las pérdidas internas de volumen aparentemente no comienzan hasta que los miembros han sido extricados y descomprimidos.

Cuando se produce el rescate y la extricación, el flujo sanguíneo al miembro isquémico es restablecido, permitiendo que el fluido perfundido se localice en los tejidos dañados, resultando en edema, hemoconcentración y shock clínico. Luego de realizada la extricación del miembro dañado, la membrana de las células musculares pierde su capacidad de controlar el intercambio iónico. Entra agua en forma libre a la célula, además de calcio y sodio, lo que resulta en severo edema muscular. Ello se asocia con hipovolemia y shock en la medida en que el líquido proviene en forma primaria del espacio intravascular.

En adición, los productos de degradación de las células dañadas pasan al torrente circulatorio. De ellos, los más importantes son el potasio, el fósforo y la mioglobina, que es el pigmento básico de las células musculares. La mioglobina liberada en el plasma es filtrada por el glomérulo, apareciendo transitoriamente en la orina como cilindros pigmentarios.

La depleción de volumen, conjuntamente con la liberación de componentes ácidos por el músculo lesionado, produce un descenso en el pH urinario. El bajo pH de la orina hace que la mioglobina forme un gel, que obstruye el nefrón distal, produciendo oliguria.

Adicionalmente, la combinación de hipovolemia, acidemia y mioglobinemia puede producir insuficiencia renal aguda. Esto se convierte en un círculo vicioso, ya que a medida que el riñón deja de eliminar los productos de degradación precedentes, el riesgo de muerte por hiperkalemia aumenta. El mecanismo de producción de la insuficiencia renal es múltiple, tal como se indica en la Tabla 67/1.

Cuadro clínico

El síndrome de aplastamiento hace referencia a las manifestaciones sistémicas de la lesión por aplastamiento. Se debe destacar que el cuadro clínico que se presenta en las primeras horas del síndrome puede producir la falsa impresión de un problema menor, lo que puede conducir a graves consecuencias, ya que el éxito en prevenir el desarrollo de la insuficiencia renal aguda está directamente relacionado con el inicio inmediato de las medidas terapéuticas. La severidad de las manifestaciones clínicas del síndrome es proporcional a la cantidad de músculo lesionado. El síndrome aparece en particular cuando están involucrados los miembros inferiores, donde la cantidad de músculo agredido es cuantiosa.

Los efectos sistémicos de la hipovolemia, los efectos directos de los trastornos electrolíticos, y la asociada liberación de toxinas son cardiotoxicos. Como resultado del pasaje masivo de fluidos desde el espacio extracelular hacia el músculo dañado, se depleta el volumen intravascular y se desarrolla un shock hipovolémico. Se ha confirmado que el shock hipovolémico es la causa más común de muerte luego de la injuria por aplastamiento en los primeros cuatro días. Las complicaciones cardiovasculares se asocian con arritmias secundarias a la hiperkalemia y a la acidosis, constituyendo la segunda causa más común de muerte en el periodo precoz del trauma con aplastamiento.

El desarrollo de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda es una de las complicaciones más graves. Se admite que puede ser desencadenado por la liberación de mediadores inflamatorios por las células lesionadas o por trauma directo. El evento también puede ser complicado por embolismo graso.

La insuficiencia renal es la complicación más grave del síndrome de aplastamiento. La patogénesis de la insuficiencia renal en este síndrome es multifactorial (Tabla 67/1), actuando elementos vasomotores y nefrotóxicos. Como resultado del shock circulatorio y de la depleción de volumen intravascular, se produce una vasoconstric-

ción de las arteriolas aferentes y subsiguiente isquemia cortical renal. La mioglobina, los uratos y el fosfato liberados por las células musculares causan la precipitación en los tubulos contorneados distales y la formación de cilindros tubulares con la consiguiente obstrucción. Esto es potenciado por la concentración de la orina y la acidez secundarias a la hipovolemia y a la acidosis metabólica. Se ha sugerido que la mioglobina produce una injuria oxidativa en el riñón como resultado de la peroxidación lipídica que es inducida por el ciclo de la mioglobina entre las formas oxidada y reducida.

Es característico que horas después del rescate, cuando las concentraciones de urea y creatinina en la sangre aún se encuentran dentro de límites normales, se produzca un grado riesgoso de hiperkalemia (>6 mEq/L), hipocalcemia (<8 mg/dL), hiperfosfatemia (>6 mg/dL), hiperuricemia (>8 mg/dL) y acidosis metabólica. La hemoconcentración y en ocasiones la trombocitopenia pueden sugerir el comienzo de una coagulación intravascular diseminada. Es característica la presencia de niveles muy elevados de CPK (>10.000 U/L) y de mioglobina en sangre. El nivel de CPK se ha correlacionado con el desarrollo de insuficiencia renal y con la mortalidad, siendo el indicador más sensible del síndrome de aplastamiento.

El músculo esquelético es la primera línea de defensa contra la hiperkalemia. Esta defensa es vencida rápidamente durante la rabdomiólisis. La hiperkalemia fulminante resultante es particularmente riesgosa, debido a que la cardiotoxicidad se potencia por la hipocalcemia y el shock. La disrupción muscular se puede asociar con una hiperkalemia crítica, de 7 a 9,5 mEq/l en forma inmediata. El paro cardíaco en estos casos puede producirse en la hora que sigue a la extricación.

Pronóstico

La mortalidad y el riesgo de insuficiencia renal aumentan en el grupo de pacientes con valores de CPK mayores de 75.000 U/L. Oda y col. sugirieron que el empleo del número de miembros aprisionados permite una estimación práctica e inmediata de la severidad del síndrome. Estos autores demostraron que el aplastamiento de una extremidad se correlaciona con niveles de CPK de aproximadamente 50.000 U/L, reflejando la extensión del daño muscular subyacente. El aplastamiento de una, dos o tres extremidades se asocia con una incidencia de insuficiencia renal del 50%, 75% y 100%, respectivamente. Brown y col., por su parte, comprobaron que la combinación de una edad > 55 años, un ISS > 16 y un valor de CPK > 5.000 se asocia con una probabilidad de insuficiencia renal del 41%, comparado con una probabilidad del 3% si no existe ninguno de estos tres factores de riesgo. En la

Tabla 67/1.- Causas de insuficiencia renal aguda en la rabdomiólisis traumática

1. Microtrombos en los capilares glomerulares debido a la hipercoagulabilidad
2. Hipotensión y activación de los sistemas de vasoconstricción extrarrenales con reducción del flujo sanguíneo renal
3. Depósitos intratubulares de uratos y cilindros pigmentarios
4. Nefrotoxicidad por el hierro e inactivación de las influencias vasodilatadoras intrarrenales del óxido nítrico
5. Lesión renal directa debido al alto producto Ca x P
6. Daño renal por productos de degradación musculares distintos de la mioglobina y los uratos
7. Insuficiencia renal aguda por hiperfosfatemia aguda

Tabla 67/2. Causas de muerte en el Síndrome de aplastamiento no tratado

- | | |
|------------|---------------------------------|
| Inmediatas | Trauma encéfalo-craneano severo |
| | Asfixia traumática |
| | Injurias torácicas |
| Precoces | Hiperkalemia |
| | Shock hipovolémico |
| Tardías | Insuficiencia renal |
| | Coagulopatía y hemorragia |
| | Sepsis |

Tabla 67/2 se indican las causas de muerte en el síndrome de aplastamiento sin tratamiento adecuado.

La morbilidad y la mortalidad de la injuria por aplastamiento son elevadas, pero existen pocos datos respecto de la evolución funcional de los miembros que han padecido este tipo de lesión. La experiencia del grupo israelita en la recuperación funcional de los miembros es buena, en particular en aquellos pacientes que no son sometidos a una fasciotomía.

A pesar del amplio espectro de lesiones al cual están expuestos los riñones de los individuos con síndrome por aplastamiento, no se ha descrito la insuficiencia renal crónica como complicación de la insuficiencia renal aguda en la rhabdomiólisis.

Tratamiento

El síndrome de aplastamiento se produce en pacientes con injuria severa, por lo que debe ser tratado en forma inmediata. El objetivo del tratamiento prehospitalario es remover la compresión e hidratar tan pronto como sea posible a la víctima.

El tratamiento se debe iniciar en forma inmediata, aun antes de la extricación total, siguiendo los principios de la Tabla 67/3. Es recomendable que durante las maniobras de extricación de una persona injuriada por aplastamiento, se administre solución salina isotónica en un volumen de 1,5 litros por hora de permanencia bajo presión. Una vez que la circulación sistémica ha sido estabilizada y comienza a orinar, se debe forzar una diuresis alcalina con manitol. Se admite que en una persona joven de alrededor de 70 kg, el volumen de fluido infundido debe ser de aproximadamente 12 litros en las primeras 48 horas. En la medida de lo posible, se aconseja que la reposición de fluidos se realice bajo control hemodinámico.

Los hechos más importantes a tener presente son que un pH urinario de $> 6,5$ protege a las células renales de los efectos tóxicos de la mioglobina, y que la diuresis por sí tiene un rol protector sobre el riñón. El objetivo del tratamiento es producir una diuresis de más de 300 ml/hora,

Tabla 67/3.- Protocolo de tratamiento para prevenir la insuficiencia renal aguda en el síndrome de aplastamiento (Modificado de Ron y col.)

1. Durante el proceso de liberación del miembro, iniciar infusión de solución salina a un ritmo de un litro por hora, teniendo presente que la extricación puede llevar varias horas.
2. Luego de la liberación, continuar con la infusión intravenosa de 500 ml de solución salina normal alternando con 500 ml de dextrosa al 5% a un ritmo de un litro por hora. Controlar presión arterial, presión venosa central y volumen urinario tan pronto como sea posible.
3. A la admisión al hospital adicional 50 mEq de bicarbonato de sodio por cada segunda o tercera botella de dextrosa con el fin de mantener un pH urinario por encima de 6,5
4. Una vez que se ha establecido el flujo urinario, adicionar manitol al 20% a un ritmo de 1 a 2 g/kg de peso estimado en cuatro horas. Nunca administrar más de 200 g por día y nunca administrar manitol en pacientes con anuria
5. El flujo urinario recomendado es de ocho litros por día. Esto puede requerir una infusión de hasta 12 litros por día. El balance positivo es a expensas del edema de la zona lesionada
6. Si el bicarbonato produce una alcalosis metabólica con pH $>7,5$, administrar acetazolamina IV
7. Este régimen se debe mantener hasta que desaparezca la mioglobina de la orina, habitualmente al tercer día

con un pH $> 6,5$. Esto se logra administrando una gran cantidad de cristaloides y bicarbonato, y produciendo diuresis con manitol. El efecto protector del manitol en la profilaxis de la insuficiencia renal aguda por rhabdomiólisis ha sido demostrado desde la década del '40. Este efecto puede deberse a su acción diurética, pero también puede actuar inhibiendo la reabsorción de sodio y por tanto disminuyendo los requerimientos de oxígeno de los túbulos renales, siendo además un poderoso aceptor de radicales libres de oxígeno, evitando de tal modo la injuria por reperfusión. Por otra parte, en estudios experimentales se ha comprobado que la infusión de manitol es efectiva para reducir la presión intracompartimental en los miembros. La dosis máxima diaria de manitol es 200 g, y no debe administrarse a pacientes con anuria establecida. La diuresis forzada también puede obtenerse con el empleo de furosemida (40 a 120 mg IV). La furosemida produce vasodilatación renal, disminución de la demanda de oxígeno renal, y aumenta el flujo renal intratubular. Los diuréticos de asa tienen la desventaja potencial de acidificar la orina; sin embargo, la misma es superada por el significativo volumen de orina producido. El bicarbonato, por su parte, es particularmente útil para proteger los túbulos renales contra la formación de cilindros, proceso importante de la rhabdomiólisis traumática. La administración de bicarbonato se debe discontinuar gradualmente a partir de las 36 horas.

Aunque en la rhabdomiólisis es habitual la presencia de hipocalcemia, rara vez se constata tetania, y, excepto que exista el riesgo de arritmias cardíacas por hiperkalemia, no está indicada la infusión de calcio. La infusión de calcio puede agravar la calcificación metastásica y producir mayor daño muscular.

Como ya se adelantó, la fasciotomía está contraindicada en esta patología, excepto que existan lesiones vasculares asociadas que condicionen un síndrome compartimental. En presencia de lesiones abiertas, se recomienda el debridamiento radical de todos los músculos muertos en forma inmediata. Sólo se recomienda la fasciotomía en una lesión cerrada cuando la gangrena distal es inminente, o cuando la determinación de la presión intracompartimental demuestra una presión diferencial (presión arterial diastólica – presión intracompartimental) por debajo de 30 mm Hg. El síndrome de aplastamiento con necrosis muscular en un espacio cerrado sin síndrome compartimental debe ser seguido clínicamente hasta la curación o hasta que se produzca la demarcación de una zona de gangrena, siempre que el estado general del paciente, incluyendo la función renal, puedan ser mantenidos.

El rol de la amputación es muy limitado en el manejo del síndrome de aplastamiento. La amputación precoz en un miembro aplastado no es apropiada ni mejora la evolución, aunque puede facilitar la extricación. La amputación de un miembro atrapado debe ser un procedimiento de última instancia.

LAS LESIONES VASCULARES

Epidemiología

La experiencia obtenida durante las últimas guerras constituye la base del manejo actual de las lesiones vasculares periféricas en la práctica civil. Aproximadamente el 90% de todas las lesiones arteriales periféricas se localizan en las extremidades, con una mayor incidencia en las extremidades inferiores en la práctica militar, y una

mayor frecuencia de lesiones vasculares de los miembros superiores en la experiencia civil. Las heridas que comprometen las estructuras vasculares de las extremidades constituyen una causa significativa de morbilidad y de mortalidad en los pacientes traumatizados.

Durante la Segunda Guerra Mundial, la ligadura de las arterias lesionadas era la técnica de tratamiento rutinaria en los traumatismos de las extremidades. Para las lesiones de la arteria poplítea, esto resultaba en una frecuencia de amputación del 73%. En la guerra de Corea se inició la reparación de las lesiones vasculares periféricas, y la técnica se perfeccionó en la guerra de Vietnam, en la cual la incidencia de amputación para las lesiones poplíteas declinó al 32%. En la actualidad, el manejo de las lesiones vasculares ha permitido reducir la incidencia de amputación de los miembros a menos del 5%.

Mecanismos lesionales

Las características clínicas y la evolución de las lesiones vasculares dependen considerablemente del mecanismo de injuria. La correcta identificación del mecanismo lesional es esencial para poder establecer la metodología diagnóstica y el mejor tratamiento.

Las lesiones vasculares periféricas en la práctica civil habitualmente son producidas por un traumatismo penetrante, ya sea con objetos cortantes o con proyectiles de armas de fuego. Se estima que entre el 64 y el 82% de las lesiones vasculares de los miembros corresponden a traumatismos penetrantes.

Las causas más frecuentes de lesiones por traumatismo cerrado son los accidentes viales y las caídas. Las lesiones por trauma cerrado son más graves que las debidas a traumatismo penetrante, por la presencia habitual de lesiones asociadas, incluyendo fracturas, dislocaciones y lesiones por aplastamiento de músculos y troncos nerviosos.

Evaluación diagnóstica

Los hallazgos clínicos asociados con una lesión arterial de las extremidades pueden separarse en dos categorías. Los hallazgos mayores incluyen 1) evidencia física de una oclusión arterial (ausencia de pulso, palidez, parestesia, dolor, parálisis, poiquilotermia), 2) sangrado arterial, 3) hematoma con expansión rápida, 4) frémito palpable o soplo audible y 5) hemorragia oculta con shock. Los hallazgos menores, por su parte, incluyen 1) historia de un sangrado activo en la escena del accidente, 2) proximidad a un gran vaso de una herida penetrante o de un trauma cerrado, 3) hematoma pequeño no pulsátil, 4) déficit neurológico y 5) disminución de pulsos distales.

La presencia de signos mayores de lesión arterial hace necesaria la intervención quirúrgica inmediata o la investigación arteriográfica cuando la extremidad está viable y no existe una hemorragia activa. Se debe tener en cuenta que el retardo en la reparación quirúrgica producido por la realización de una arteriografía puede prolongar el período de isquemia, exponiendo al paciente al riesgo de una hemorragia grave o a la trombosis de los vasos distales. Cuando se requiere una intervención quirúrgica inmediata, la arteriografía puede ser realizada en el quirófano y es útil para planear la técnica operatoria, ya que establece la localización y extensión de la lesión arterial. En este sentido, es particularmente efectiva en pacientes que presentan lesión cerrada o destrucción por arma de fuego, situación en la cual pueden existir múltiples niveles de injuria.

La gran mayoría de las lesiones vasculares de las ex-

tremidades, sin embargo, no están acompañadas de signos mayores y son clínicamente silenciosas. Por lo tanto, la ausencia de un déficit de pulso o de hallazgos de isquemia no excluye la presencia de una lesión significativa.

En presencia de signos menores o de dudas diagnósticas, muchos autores recomiendan la investigación con ultrasonido Doppler. El método más simple de aplicación de la tecnología ultrasónica a la evaluación de una extremidad lesionada es la determinación del Índice de Presión Arterial. Utilizando un transductor de Doppler y un esfigmomanómetro se puede determinar la presión a la cual se produce el retorno de flujo distal a la injuria, y luego compararlo con el retorno de la presión de flujo obtenida en el miembro no afectado. La relación entre la primera y la segunda presión es el Índice de Presión Arterial (IPA). En un informe inicial de Lynch y Johansen se ha comprobado que un IPA de menos de 0,9 tiene una sensibilidad del 87% y una especificidad del 97% para el reconocimiento de una disrupción arterial. Utilizando esta metodología, Modrall y col. clasifican a los pacientes en función de su riesgo en tres grupos: a) alto riesgo, en los cuales existe un déficit de pulso, una lesión por arma de fuego, o déficit neurológico; b) riesgo intermedio, en los cuales existen signos menores y un índice $< 1,00$; y c) bajo riesgo, en los cuales no existen signos mayores ni menores y el índice es $\geq 1,00$. En los dos primeros grupos es necesario realizar una arteriografía, con la cual se establecerá la conducta definitiva a seguir. En el último grupo, es suficiente con la observación clínica.

En la Fig. 67/1, por su parte, adaptada de Dennis y col., se muestra una secuencia efectiva para el reconocimiento y manejo de las lesiones penetrantes de los miembros.

Manejo terapéutico

Está fuera de los objetivos de la presente obra realizar un análisis de las técnicas de reparación de las lesiones vasculares de los miembros, haciendo referencia solamente a algunos hechos generales.

El tratamiento de las lesiones vasculares de los miembros, en particular si existen lesiones asociadas de las estructuras óseas, requiere de la participación de un equipo multidisciplinario. La presencia de lesiones simultáneas ortopédicas y vasculares exige una aproximación particular. Si sólo se requiere la reducción cerrada o la fijación externa de una fractura concurrente, la estabilización de la fractura puede preceder a la reparación vascular definitiva. Si, en cambio, es necesaria una reducción abierta con fijación interna de la fractura, se aconseja la reparación arterial y el control de las injurias venosas antes de iniciar la reparación ortopédica. Al concluir la reparación ortopédica, es aconsejable que el cirujano vascular evalúe y asegure la permeabilidad de los vasos abordados. En aquellas raras circunstancias en las cuales una inestabilidad ortopédica grave constituye un problema para la reparación vascular, se puede aplicar rápidamente un fijador externo. Alternativamente, puede ser utilizado en forma temporaria un *shunt* arterial para mantener la perfusión durante el procedimiento ortopédico hasta que se realice la reparación vascular definitiva.

SÍNDROME DE ISQUEMIA-REPERFUSIÓN

Concepto

La isquemia aguda de los miembros es una entidad clínica frecuente que puede ser causada por condiciones varias ta-

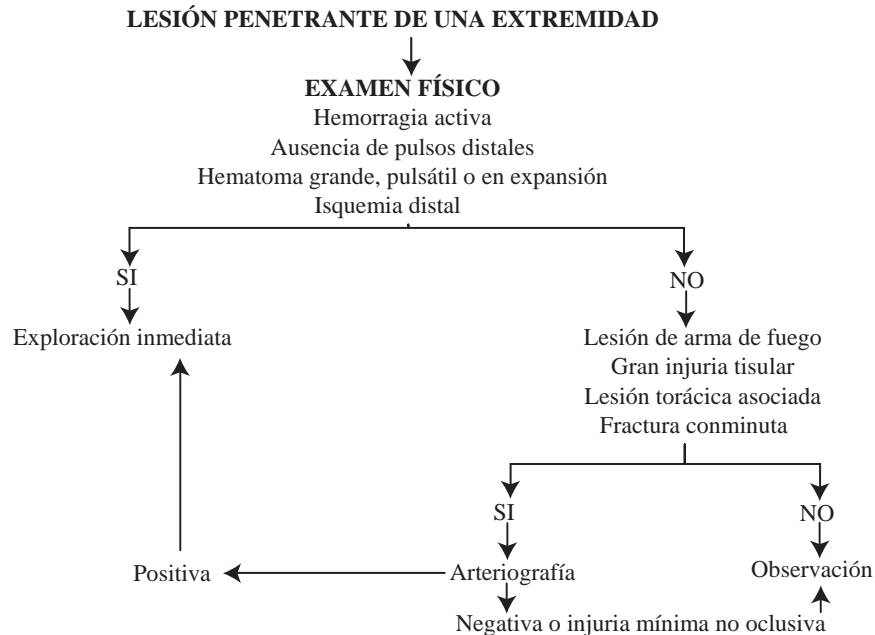


Fig. 67/1.- Algoritmo de tratamiento para lesiones penetrantes de los miembros (Adaptado de Dennis y col.)

les como el embolismo, trombosis aguda, lesiones traumáticas o iatrogénicas, o clampeo arterial prolongado durante la cirugía de reconstrucción arterial. Cuando el intervalo isquémico es prolongado y severo, el período de reperfusión subsecuente puede asociarse con una alta incidencia de morbilidad y mortalidad debido al desarrollo de un “síndrome de revascularización”, que presenta manifestaciones locales y sistémicas, incluyendo el Síndrome de disfunción orgánica múltiple, sin que existan evidencias de sepsis.

El límite de tolerancia a la isquemia varía considerablemente en distintos tejidos, alcanzando a aproximadamente 12 horas en el tejido conjuntivo, entre ocho y 12 horas en la piel, y entre cuatro y seis horas en el músculo y tejido nervioso. Debido al gran volumen de sangre que recibe el músculo esquelético y a su baja tolerancia a la isquemia, la necrosis muscular es el principal factor que contribuye al desarrollo del síndrome de revascularización.

Aunque las secuencias bioquímicas y fisiopatológicas no han sido totalmente explicadas, la reperfusión de un tejido previamente alterado por un período de isquemia es el principal determinante del desarrollo del síndrome de revascularización. En ocasiones, luego de la embolización, el síndrome no se produce hasta que se completa la revascularización, no apareciendo en caso de amputación temprana. En el pasado, la amputación se consideró como la primera modalidad terapéutica para la isquemia prolongada de los miembros en pacientes con mala función cardiopulmonar. En el síndrome de aplastamiento, por su parte, los cambios sólo se hacen evidentes después de la descompresión del miembro.

Fisiopatología

Aunque existen diferencias entre los distintos órganos y tejidos en la intensidad y en la rapidez con que se instalan los cambios en esta circunstancia, es habitual que se pueda considerar una secuencia en dos fases: de isquemia y de reperfusión.

Fase de isquemia. Durante la isquemia, debido a la disminución en la concentración de oxígeno y de sustratos, la síntesis mitocondrial de ATP se detiene. Debido a la utilización continua, el ATP es catabolizado a ADP, AMP, y luego

a adenosina, hipoxantina y xantina. A pesar de la persistencia transitoria de la glucólisis anaeróbica y la presencia de fosfocreatina en las células musculares, la depleción de los depósitos energéticos induce profundos cambios celulares. Las bombas iónicas de membrana y mitocondriales se paralizan y los gradientes iónicos transmembrana se pierden. Como consecuencia, aumenta el contenido de sodio y disminuye el de potasio en el interior de la célula. Debido a la liberación de calcio por la mitocondria, la concentración citosólica del catión se eleva sin aumento en el contenido celular total. El calcio activa proteasas citosólicas, una de las cuales convierte a la xantino-dehidrogenasa en xantino-oxidasa. Las fosfolipasas también son activadas, lo cual resulta en la desesterificación de los lípidos de membrana. Finalmente, el contenido de hierro de los depósitos celulares es movilizado.

El músculo esquelético es relativamente resistente a la isquemia y puede persistir viable luego de prolongados períodos de isquemia severa. A pesar de la significativa reducción en los niveles de ATP hasta un 15% del control, acidosis profunda y ausencia de contracción a la estimulación, persisten signos de viabilidad muscular.

Período de reperfusión. En los últimos años han aumentado considerablemente los conocimientos relacionados con la injuria de reoxigenación. En el momento de la reperfusión y de la reintroducción de oxígeno en los tejidos (paradoja del oxígeno), los cambios bioquímicos iniciados en las células durante la isquemia desenmascaran el daño isquémico o predisponen a una injuria celular adicional superpuesta sobre la lesión ya producida por la isquemia. Por lo tanto, aunque la reperfusión es un paso necesario para prevenir el daño irreversible, se han comprobado una serie de efectos deletéreos y prominentes en el período de reperfusión, en órganos tales como el corazón, el músculo esquelético, el riñón, el hígado y los intestinos.

En el momento de la reoxigenación, se producen una serie de especies tóxicas del oxígeno incluyendo radicales libres (anión superóxido, radical hidroxilo) y especies no radicales (peróxido de hidrógeno, oxígeno aislado y ácido hipocloroso), a partir de fuentes intracelulares. En la mitocondria, la alteración en la cadena de transporte de

electrones sería responsable de la producción del anión superóxido. La xantino-oxidasa degrada la hipoxantina y xantina y genera el anión superóxido. También son liberadas especies tóxicas de oxígeno durante la transformación del ácido araquidónico y los ácidos grasos libres en prostaglandinas y leucotrienos. En presencia de hierro, la coexistencia de todas estas especies produce el radical altamente reactivo hidroxilo, que es un iniciador de la peroxidación lipídica a través de la reacción de Haber-Weiss.

Aunque su rol ha sido puesto en evidencia más precisamente en el miocardio que en el músculo esquelético, los leucocitos polimorfonucleares también contribuyen a la lesión por reperfusión.

Las especies tóxicas del oxígeno se caracterizan por una alta reactividad contra las biomoléculas y por producir reacciones en cadena. Estas incluyen la desnaturalización y pérdida de la conformación proteica, la ruptura de las cadenas de ADN y la peroxidación lipídica. Aunque las células de los mamíferos están provistas de defensas endógenas antioxidantes (superóxido-dismutasa, catalasa, vitamina E), la cantidad de radicales libres producidos puede superar estas defensas y ocasionar lesiones celulares. En las células, estos cambios generan la supresión de las actividades enzimáticas, mutaciones génicas y desorganización de la estructura de membrana.

Debido a su localización estratégica y su rol a nivel capilar, la injuria de las células endoteliales es crítica. En asociación con el lleno capilar por neutrófilos, la turgencia de las células endoteliales, que reduce la luz capilar, predispone al fenómeno de no reperfusión (*no-reflow phenomenon*), caracterizado por defectos en la perfusión tisular y por una restauración incompleta del flujo luego de la remoción del obstáculo vascular.

Además de los mecanismos precedentes, el músculo esquelético puede ser lesionado más rápidamente por otras causas. En el síndrome de aplastamiento se ha sugerido la existencia de una miopatía por presión, mas que una miopatía isquémica. A nivel de membrana, la presión aumenta el influjo sarcoplásmico de sodio, cloro, agua y calcio. Los requerimientos energéticos para la salida de cationes son superados por este aumento del ingreso. Por lo tanto, se produce edema celular con un incremento de la concentración sarcoplásmica y mitocondrial de calcio, que activa los procesos destructivos autolíticos. Esta miopatía por presión explica la alta sensibilidad y vulnerabilidad del músculo esquelético a la presión mecánica, aun de corta duración.

Manifestaciones clínicas

El síndrome de isquemia reperfusión a nivel muscular produce manifestaciones locales y sistémicas, estas últimas de tal magnitud que pueden poner en riesgo la vida.

Debido a las alteraciones en las membranas celulares, el volumen celular aumenta y se produce tumefacción muscular. El incremento en la permeabilidad de la membrana de los miocitos es seguido por la extravasación de los compo-

ponentes celulares en el espacio extracelular. Esto genera una alta presión osmótica, que en asociación con el aumento en la permeabilidad capilar, conduce al edema intersticial, aumento de la presión tisular y deterioro de la oxigenación celular. Asociado con el fenómeno de *no-reflow*, este mecanismo produce isquemia secundaria muscular y nerviosa. Debido a la inextensibilidad de las fascias, cuando la presión del fluido intersticial excede los 30 mm Hg se genera un síndrome compartimental, resultando en mayor deterioro de la perfusión tisular debido a la compresión de la microcirculación. En presencia de hipotensión arterial, las arterias se colapsan por el efecto de la presión tisular.

La rabdomiólisis, como ya se ha explicado, es el hallazgo más importante del síndrome de post-revascularización.

Como consecuencia de la tumefacción muscular y la liberación de distintas sustancias al torrente circulatorio, se producen varias complicaciones sistémicas. El edema del miembro se asocia con hemoconcentración e hipovolemia. El edema masivo y la extravasación fluida pueden ser seguidos por shock hipovolémico. En la rabdomiólisis traumática extensa en un adulto de 75 kg, pueden ser secuestrados más de 12 litros de fluido en un período de 48 horas. Como consecuencia de ello, se pueden hacer evidentes oliguria, deterioro del nivel de conciencia y compromiso pulmonar y hepático. El resultado final es un Síndrome de disfunción orgánica múltiple.

Tratamiento

El síndrome de revascularización puede comprometer la vida, por lo que es necesario instaurar medidas terapéuticas efectivas y rápidas. La terapéutica corriente generalmente está dirigida contra las manifestaciones del síndrome ya instalado. En la Tabla 67/4 se indican las terapéuticas corrientes del síndrome de post-revascularización.

A pesar de las terapéuticas precedentes, es de mucho interés poder prevenir el desarrollo del síndrome. Una serie de estudios se han orientado a la administración de varios agentes y al empleo de métodos alternativos para influenciar ciertos factores de la reperfusión, con resultados equívocos, incluyendo la depleción de leucocitos, la administración de análogos de la prostaciclina, manitol, macromoléculas, aceptores de radicales libres, disminución de la tensión de oxígeno en la solución de reperfusión, etc. Si bien el control global de las condiciones de reperfusión podría prevenir el síndrome, aún no se ha logrado implementar un método totalmente eficiente en este sentido.

SÍNDROME COMPARTIMENTAL

Concepto

El síndrome compartimental se debe definir como la condición en la cual la circulación y la función de los tejidos dentro de un espacio anatómicamente cerrado son comprometidos por el aumento de la presión dentro de dicho es-

Tabla 67/4.- Terapéuticas corrientes en el síndrome de revascularización

Condición	Tratamiento
Hipovolemia	Administración de fluidos
Síndrome compartimental	Fasciotomía, resección de tejidos necróticos
Insuficiencia renal	Manitol, furosemida, diálisis, ultrafiltración
Hiperkalemia	Resinas de intercambio, diálisis
Hipercalcemia	Diuresis forzada, calcitonina
Inhibición de la entrada de calcio a la célula	Amiloride, benzamil

pacio (Matsen). El síndrome compartimental, si no es adecuadamente tratado, conduce a la necrosis tisular, deterioro funcional permanente y, si es grave, a la insuficiencia renal y a la muerte.

La descripción original de las consecuencias del aumento de la presión intracompartimental se ha atribuido a von Volkmann. En 1872 documentó la lesión nerviosa y la subsecuente contractura luego del síndrome compartimental que sigue a la fractura supracondílea. Esta lesión se conoce como contractura de Volkmann.

Etiología

Si bien las fracturas de los huesos largos son una causa común del síndrome compartimental, la lesión vascular también es un antecedente común del mismo. En un estudio prospectivo reciente sobre 124 síndromes compartimentales presentados por la Edinburgh Orthopaedic Trauma Unit, 68% correspondieron a fracturas, siendo aproximadamente la mitad fracturas tibiales. La proporción de casos producidos por fracturas variará en función de la población de pacientes estudiados.

Las múltiples lesiones que pueden precipitar un síndrome compartimental comparten la misma fisiopatología. La causa del síndrome es extremadamente simple: la presión en un compartimento cerrado es demasiado alta. La causa de base para el aumento de la presión, como fue propuesto por Mubarak, es la disminución del tamaño del compartimento o el aumento del contenido fluido del mismo. En función de estas condiciones, las causas productoras se pueden clasificar como se indica en la Tabla 67/5.

Es posible que exista una predisposición genética al desarrollo del síndrome compartimental en las fracturas tibiales en pacientes con espacios compartimentales relativamente pequeños comparados con el volumen de sus músculos. Esto podría explicar la baja incidencia en los ancianos, que presentan músculos atroficos.

Fisiopatología

Aunque existen una serie de hipótesis relativas al mecanismo que produce el deterioro de la microcirculación en el síndrome compartimental, la teoría del gradiente de presión arterioveno-

sa es la más aceptada. La misma se basa en la premisa que la isquemia comienza cuando el flujo sanguíneo local no puede suplir las necesidades metabólicas de los tejidos. A medida que la presión intracompartimental aumenta, la presión venosa intraluminal también aumenta, produciendo una reducción en el gradiente de presión arteriovenosa con la subsiguiente disminución o ausencia de la perfusión local. La reducción resultante en el drenaje venoso produce un mayor aumento en la presión tisular intersticial con la formación de edema tisular. Aún se debate a qué presión tisular se produce el colapso venoso, pero generalmente se acepta que con una presión intracompartimental por encima de 30 mm Hg mantenida por más de ocho horas, se produce una significativa necrosis de los elementos contenidos en el compartimento.

El drenaje linfático aumenta para proteger contra el aumento de la presión del fluido intersticial. Sin embargo, cuando esta alcanza un máximo, un aumento ulterior en la presión compartimental produce la deformación y en última instancia el colapso de los vasos linfáticos. Solamente en el último estadio del síndrome compartimental se compromete el flujo arterial dentro del compartimento, lo que justifica el permanente aflujo de sangre con el consiguiente agravamiento del edema tisular (Fig. 67/2).

Cuando se deteriora significativamente la perfusión tisular, la hipoxia resultante altera la actividad enzimática celular y produce radicales libres de oxígeno. Cuando se produce la reperfusión, ésta también origina radicales libres de oxígeno, los cuales generan un mayor incremento en la permeabilidad capilar por peroxidación lipídica de las membranas celulares. Este aumento de la permeabilidad se asocia con mayor retención de fluidos en los espacios tisulares, aumento de la presión compartimental y exacerbación del síndrome en un ciclo de autoperpetuación. Se ha comprobado que esta injuria de reperfusión es más grave cuando la isquemia es parcial que cuando es total.

Cuadro clínico

El desarrollo potencial de un síndrome compartimental debe ser considerado en presencia de las siguientes lesiones características:

1. Cuando existe un retardo importante entre la producción

Tabla 67/5.- Causas del síndrome compartimental de los miembros

Ortopédicas	Fracturas tibiales Fracturas del brazo Cierre de defectos fasciales Férulas o yesos en zonas traumatizadas
Vasculares	Injuria arterial o venosa Lesión por isquemia reperfusión (revascularización de miembros: endarterectomía, bypass, trombolisis) Hemorragia <i>Phlegmasia cerulea dolens</i> Infiltración de líquidos infundidos
Iatrogénicas	Anticoagulación luego de cirugía traumatológica Punción vascular en pacientes anticoagulados Inyección intravenosa o intraarterial de drogas Empleo de pantalón anti-shock
Injuria de tejidos blandos	Compresión prolongada del miembro Síndrome de aplastamiento Quemaduras Envenenamiento Empleo excesivo de los músculos, incluyendo el ejercicio vigoroso y las convulsiones

Hipotensión sistémica

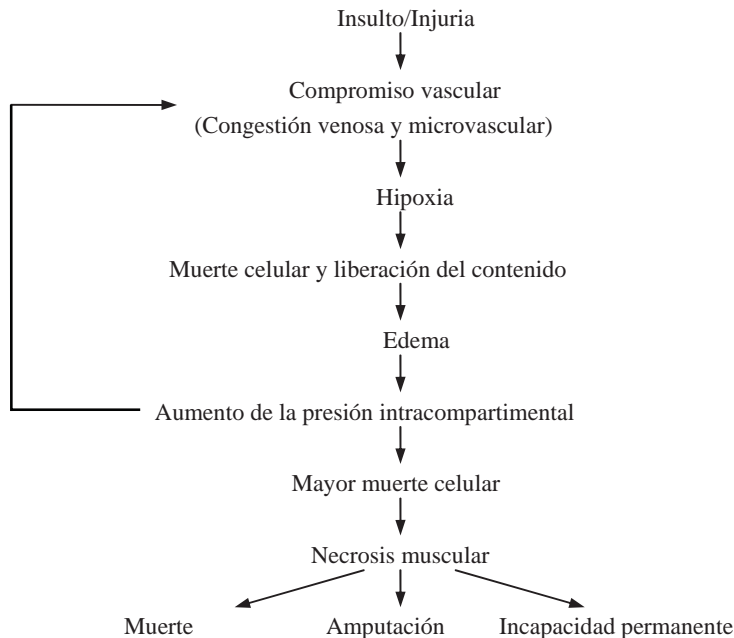


Fig. 67/2.- Fisiopatología del síndrome compartimental de los miembros.

- de una injuria vascular y la restauración del flujo sanguíneo.
2. Cuando existe una lesión considerable de tejidos blandos.
 3. Cuando existe una lesión combinada arterial y venosa.
 4. Cuando es necesario ligar una vena mayor, como el caso de la poplítea.
 5. Cuando existe tumefacción masiva.
 6. Cuando una arteria mayor requiere ser ligada o está trombada.

El proceso fundamental de diagnóstico en el síndrome compartimental es la sospecha de su existencia y el pronto reconocimiento de sus manifestaciones. En la literatura inglesa se ha hecho corriente reconocer el síndrome por las seis P: *pain* -dolor-, *pressure* -presión-, *paralysis* -parálisis-, *paresthesia* -parestias-, *pulselessness* -ausencia de pulsos- y *pallor* -palidez-.

El síndrome compartimental debe ser sospechado siempre que exista un dolor desproporcionado en una extremidad luego de un traumatismo. El dolor no está relacionado con la lesión primaria, sino que afecta a todo el compartimento, siendo intenso y difícil de calmar con analgésicos. No se alivia con la inmovilización, e incluso puede agravarse. El estiramiento de los músculos del compartimento generalmente produce un aumento significativo del dolor. Se debe tener en cuenta que estas manifestaciones se producen en individuos conscientes, pero no son detectables en sujetos con deterioro de conciencia o en coma, o con lesiones neurológicas medulares o periféricas.

La presencia de edema o tensión es un signo común en el síndrome compartimental, siempre que sea posible palpar el compartimento. Sin embargo, en los casos en que el miembro se encuentra enyesado, o existe considerable edema periférico, este signo puede ser difícil de reconocer.

La debilidad muscular o la parálisis, que afectan a los músculos del compartimento afectado, pueden deberse al trauma nervioso directo o a la lesión isquémica de los nervios producida por el aumento de la presión compartimental, o a la necrosis por isquemia del músculo. Debido

a que el músculo es más resistente a la isquemia que el nervio, la presencia de necrosis muscular es una evidencia de un estado avanzado del síndrome compartimental.

Los síntomas y signos sensitivos generalmente son la primera indicación de la isquemia nerviosa, con parestias o anestesia en el territorio del nervio que transcurre por el compartimento afectado. La pérdida sensorial se ha reportado en alrededor del 50% de los casos.

La ausencia de pulsos y la presencia de palidez son signos propios de la obstrucción arterial, que como se señalará más adelante, constituyen elementos muy tardíos del síndrome compartimental.

El diagnóstico precoz del síndrome compartimental agudo es de gran importancia. El retraso en el diagnóstico generalmente depende de la inexperiencia y un insuficiente conocimiento de esta condición, o de una presentación clínica confusa. El retardo en el tratamiento puede asociarse con consecuencias catastróficas, incluyendo contracturas, infección y, ocasionalmente, la necesidad de la amputación del miembro.

Diagnósticos diferenciales

Un diagnóstico diferencial importante es con el síndrome isquémico. La principal diferencia entre un miembro con un síndrome compartimental y uno con isquemia es la presencia de los pulsos periféricos en el primero, y el color de la piel. La piel permanece rosada en el síndrome compartimental, mientras que el miembro isquémico aparece pálido. Un error potencialmente grave es subestimar la severidad del síndrome compartimental debido a que los pulsos periféricos están presentes. La presión compartimental rara vez es suficientemente alta como para ocluir un vaso mayor, y el síndrome compartimental agudo en general se produce con niveles inferiores a los de la presión diastólica. La única excepción a esta regla es la presencia de una lesión arterial asociada, donde la ausencia de pulso es debida al daño vascular y no al aumento de la presión compartimental. La presencia de isquemia distal y ausencia de pulso es una indicación para la evaluación con Doppler o con arteriografía.

Otras afecciones que pueden prestarse al diagnóstico diferencial son la celulitis, la osteomielitis, las fracturas por fatiga, las trombosis venosas y la neuropraxia. Esta última se diferencia porque en general tiene poco dolor.

Diagnóstico

Debido a las dificultades que presenta el diagnóstico clínico precoz del síndrome compartimental agudo, los autores ingleses en particular han propuesto la medición de la presión dentro del compartimento muscular. Existen varios métodos, incluyendo el catéter de Wick, catéter de Slit, cápsula implantada, aguja adjunta a un transductor, etc. Cualquiera sea el utilizado, es importante que el control de la presión se realice en forma continua, ya que es la tendencia de los cambios, mas que un dato aislado, la que puede influenciar el manejo.

Las indicaciones corrientemente aceptadas para el monitoreo de la presión son los pacientes inconscientes, los difíciles de evaluar, como los niños, los que presentan síntomas y signos equívocos, especialmente en presencia de lesión nerviosa concomitante, y aquéllos con múltiples lesiones asociadas. El monitoreo también está recomendado para evaluar la adecuación de la fasciotomía descompresiva, y en pacientes con riesgo elevado de desarrollar un síndrome compartimental. En forma ideal, todas las fracturas tibiales debieran ser sometidas a control de la presión compartimental.

Existe un considerable debate en relación con cuál es el nivel de presión por encima del cual el compartimento muscular debe ser descomprimido. Algunos autores destacan la importancia de relacionar la presión tisular con la presión arterial sistémica, y admiten que la isquemia comienza cuando la presión tisular alcanza valores de 10 a 30 mm por debajo de la presión diastólica. Otros autores hacen referencia al denominado delta de presión, que es la diferencia entre la presión arterial media y la presión compartimental. Otros, por su parte, insisten en la importancia del valor absoluto de la presión intracompartimental, fijando valores de 30 a 40 mm Hg como límites para la realización de la fasciotomía. Todos los autores reconocen, sin embargo, que existe una considerable variación en la tolerancia individual al aumento de la presión tisular, y que el uso de un valor de presión absoluto y único como indicación para la fasciotomía puede resultar en operaciones innecesarias.

Se admite que el diagnóstico definitivo del síndrome compartimental surge de una adecuada evaluación clínica y de la determinación de la presión compartimental. Los equipos de monitoreo, sin embargo, no han sido estandarizados y, aun en los centros con un número considerable de pacientes, el método no se ha impuesto en forma rutinaria.

Pronóstico

La evolución del síndrome compartimental depende tanto del diagnóstico como del momento de la intervención quirúrgica. En general, se admite que el tiempo límite aceptable para la realización de la fasciotomía desde el inicio del síndrome no debe superar las seis horas, ya que más allá de este límite es habitual la presencia de necrosis muscular.

Las contracturas isquémicas se desarrollan luego de la isquemia prolongada, produciendo el síndrome descrito por Volkmann. En ocasiones, el tejido ha superado toda posibilidad de reparación y la única manera de evitar la gangrena

y la posible muerte es la amputación del miembro.

La mioglobulinuria se produce en general luego de la reperfusión del tejido dañado a partir de la fasciotomía. Las complicaciones de la reperfusión tisular se analizan en el síndrome de aplastamiento.

Tratamiento

El tratamiento del síndrome compartimental es la fasciotomía. Esta debe ser realizada por un cirujano experimentado. La fascia debe ser abierta en sentido longitudinal al compartimento, a fin de disminuir la presión dentro del mismo. La piel también debe ser dejada abierta por varios días o semanas, debido a que se produce cierto grado de edema postisquémico luego de la descompresión quirúrgica. La designación correcta para este procedimiento debería ser dermatofasciotomía.

La fasciotomía fue recomendada como una operación profiláctica en el tratamiento de las injurias vasculares de los miembros. Sin embargo, los datos actuales sugieren que la presencia de una injuria vascular combinada no necesita por sí de una fasciotomía de rutina, independientemente de la reparación o de la ligadura venosa, en particular si la lesión es proximal a la rodilla. La mayor incidencia de fasciotomías se ha informado en el caso de las lesiones de la arteria poplítea, en cuyo caso ha sido necesaria hasta en el 60% de los pacientes. La recomendación actual es que el procedimiento sea utilizado en forma selectiva, basado en criterios objetivos y no como una adición de rutina a la reparación vascular.

Es recomendable no elevar el miembro afectado por encima del nivel del corazón. La elevación puede disminuir la presión de perfusión, con mantenimiento de la presión intracompartimental, y de este modo iniciar un proceso de retroalimentación de la isquemia que termina en la muerte celular.

El tratamiento médico incluye el adecuado reemplazo de volemia, el mantenimiento de un medio alcalino para facilitar la eliminación de los productos de degradación por el riñón y la eventual administración de manitol y de oxígeno hiperbárico.

MOMENTO DE LA ESTABILIZACIÓN Y DE LA FIJACIÓN DE LAS FRACTURAS

Momento de la osteosíntesis

El momento de la estabilización quirúrgica de las fracturas de las extremidades en los pacientes politraumatizados continúa siendo motivo de una extensa controversia. Clásicamente, estas operaciones eran realizadas durante el tercer período, a partir de los seis a siete días del traumatismo. En la década del 80, múltiples publicaciones postularon la fijación operatoria inmediata, en general dentro de las primeras 24 horas del episodio, de las fracturas de los huesos largos y de la pelvis.

Desde el punto de vista teórico, la estabilización quirúrgica definitiva de las grandes fracturas (fémur, pelvis) en el día del traumatismo presentaría las siguientes ventajas:

1. El procedimiento quirúrgico es más fácil de realizar.
2. En un paciente traumatizado, generalmente joven y activo, es probable que el estado nutricional e inmunológico sea óptimo. Estas condiciones se deterioran durante los siguientes días o semanas, lo cual puede aumentar el riesgo quirúrgico.

3. La presencia de una o más fracturas inestables de huesos largos dificulta considerablemente el manejo de enfermería. La estabilización de estas fracturas permite un tratamiento satisfactorio, pudiendo el paciente ser movido y rotado sin problemas. Esto previene las úlceras por decúbito.
4. La posición del paciente, con la cabeza sobreelevada, facilita la toilette torácica y disminuye el riesgo de broncoaspiración.
5. Puesto que se requieren menos analgésicos, el paciente está más alerta. Ello permite una movilización más temprana, prerrequisito para la prevención de las complicaciones tromboembólicas y para obtener una evolución funcional óptima de las extremidades lesionadas.
6. La osteosíntesis precoz ayuda a prevenir el embolismo graso, el síndrome de dificultad respiratoria aguda y la sepsis; y disminuye la mortalidad, probablemente a través de la menor respuesta inflamatoria sistémica que se produciría una vez que se han estabilizado las fracturas.

Clásicamente, los argumentos utilizados en favor de la osteosíntesis retardada eran que estas operaciones podían ser planeadas más adecuadamente con la participación de cirujanos más entrenados. En los modernos centros de trauma, este argumento no puede ser esgrimido, ya que la atención debe estar a cargo en todo momento de personal con experiencia. El mayor problema con las osteosíntesis retardadas es que estas operaciones generalmente sufren ulteriores retrasos debido a la mala condición del paciente, infección focal, sepsis, etcétera.

Más recientemente, los beneficios postulados de la fijación precoz de las fracturas han sido nuevamente puestos en duda, particularmente en tres escenarios clínicos diferentes: en pacientes con trauma cerrado de tórax, en pacientes con lesiones asociadas severas, y en pacientes con traumatismo grave de cráneo. Reynolds y col., y otros grupos, sugieren que el factor que más probablemente debería influir la decisión respecto de la fijación de las fracturas tendría que ser el juicio clínico de médicos experimentados en un sistema bien integrado de asistencia del politraumatizado. Los autores concluyen que un retardo moderado en la estabilización, en pacientes severamente traumatizados, seguramente no afecta el pronóstico final. A partir de la última década, ha surgido el concepto de control del daño en el tratamiento de los traumatismos graves de los miembros.

Concepto de control del daño ortopédico

El control del daño ortopédico hace referencia a una metodología de tratamiento que contiene y estabiliza las injurias ortopédicas hasta que el paciente haya mejorado sus constantes fisiológicas. El propósito es evitar el agravamiento de las condiciones del paciente por el "second hit" producido por un procedimiento ortopédico mayor y retardar la reparación definitiva de la fractura hasta el momento en que las condiciones del paciente se hayan optimizado. Inicialmente se deben utilizar técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas tales como la fijación externa. El control del daño se focaliza en el control de la hemorragia, el manejo de las lesiones de tejidos blandos, y el logro de una estabilidad provisional de las fracturas, evitando un insulto adicional al paciente.

La era del control del daño en ortopedia se inicia alrededor del año 1993. La duración media de la fijación externa previa a la corrección definitiva mediante enclavijamiento endomedular es menor de una semana. En comparación con los pacientes tratados con fijación

definitiva inmediata, los tratados inicialmente con fijación externa tienen lesiones más graves, con escores de severidad de injuria más altos y mayores requerimientos transfusionales.

Pape y col. realizaron recientemente una evaluación de los efectos del momento de la fijación de las fracturas sobre la respuesta inmunoinflamatoria. En adición, una serie de estrategias quirúrgicas han evaluado la posibilidad de disminuir los cambios sistémicos adicionales tales como los cambios térmicos y la sobreestimulación de la respuesta hemostática. En pacientes con injuria abdominal, estas estrategias incluyen el control inicial del sangrado y un tratamiento definitivo planeado en forma secundaria como parte del "control del daño". En las fracturas de huesos largos, se han explorado estrategias similares. En el estudio citado, Pape comprobó que la estabilización definitiva primaria de las fracturas femorales mediante el enclavijamiento intramedular en pacientes graves se asociaba con una respuesta proinflamatoria mayor, caracterizada por un aumento de los niveles de IL-6 y de marcadores de coagulación y fibrinólisis, que la fijación externa y el enclavijado secundario; sin embargo, no encontró ninguna asociación entre la respuesta inflamatoria y las complicaciones clínicas posoperatorias. A pesar de ello, considera que la fijación definitiva en forma retardada puede representar una alternativa adecuada para los pacientes seriamente injuriados con alto riesgo de complicaciones posoperatorias.

La decisión sobre que paciente debe ser tratado con control del daño ortopédico en lugar de una reparación total precoz luego del trauma ortopédico debe ser tomada en base al estado fisiológico del paciente y a la complejidad de la lesión. Los autores citados han clasificado a los pacientes con trauma ortopédico en cuatro grupos: estable, *borderline*, inestable y *en extremis*. Los pacientes estables, los pacientes inestables y los pacientes *in extremis* son fáciles de definir. Los pacientes estables deben ser tratados con el método local preferido para el manejo de las injurias ortopédicas. Los pacientes inestables y los pacientes *in extremis* deben ser tratados con control del daño ortopédico para sus injurias óseas. Los pacientes *borderline* son aquellos que presentan una predisposición a deteriorar su estado fisiológico, siendo los más difíciles de tratar (Tabla 67/5), siendo en estos casos probablemente mejor utilizar la metodología de control del daño ortopédico.

Ciertas lesiones ortopédicas complejas parecen ser más susceptibles al tratamiento con control del daño ortopédico. Las mismas incluyen las fracturas femorales en pacientes con injurias múltiples, las lesiones del anillo pelviano con hemorragia exanguinante, los pacientes con

Tabla 67/5. Parámetros clínicos utilizados para definir a los pacientes *borderline*

- | |
|---|
| 1. Politrauma más escore de severidad de injuria >20 puntos y daño torácico adicional |
| 2. Politrauma con trauma abdominal o pelviano (escore de Moore >3 puntos) y shock hemorrágico |
| 3. Escore de severidad de injuria \geq 40 puntos en ausencia de lesión torácica asociada |
| 4. Hallazgos radiográficos de contusión pulmonar bilateral |
| 5. Presión media en arteria pulmonar de >24 mm Hg |
| 6. Aumento de la presión media arterial pulmonar >6 mm Hg durante el enclavijamiento intramedular |

traumatismo asociado de miembros y de tórax, y los ancianos politraumatizados.

Pacientes con traumatismo encefalocraneano grave

Se ha comprobado que los pacientes con lesiones múltiples y un traumatismo grave de cráneo son susceptibles a la "injurias secundaria" producida por la hipoxemia y la hipotensión, las que pueden exacerbar el trauma de base y producir un deterioro de la evolución neurológica. Estos insultos secundarios pueden ser desencadenados por intervenciones quirúrgicas precoces, tiempos operatorios prolongados, anestesia general y complicaciones asociadas con la fijación quirúrgica de las fracturas.

Los conceptos precedentes, asociados a los argumentos relativos a las dificultades del control neurológico intraoperatorio de los pacientes con traumatismo grave de cráneo, quedan obviados con los modernos dispositivos de monitoreo. Antes de la estabilización de las fracturas, se debe realizar una tomografía computada del cráneo a fin de descartar la presencia de lesiones expansivas potencialmente quirúrgicas. Si se detecta edema cerebral y el paciente presenta una Escala de coma de Glasgow menor de 9, es necesario colocar un dispositivo de control de presión intracraneana al inicio del procedimiento quirúrgico, y contar con el control invasivo de la presión arterial para evitar los episodios de hipotensión.

La estabilización quirúrgica precoz permite colocar al paciente en la posición semirrecumbente en forma rápida, lo cual contribuye a disminuir la presión intracraneana. Por otra parte, en los pacientes con trauma de cráneo, la presencia del estímulo doloroso generado por la insuficiente inmovilización de las fracturas contribuye al disconfort y a un aumento de los requerimientos de sedantes y analgésicos.

La rápida restauración y el mantenimiento de un adecuado transporte de oxígeno previenen el desarrollo de daño cerebral secundario. En varios estudios se ha comprobado que la fijación temprana de las fracturas previene el desarrollo de daño cerebral secundario, disminuye la mortalidad y facilita el cuidado de enfermería. La evolución del daño cerebral, medido por la Escala de evolución de Glasgow, es mejor en pacientes con fijación precoz de las fracturas que en el grupo que recibe tratamiento conservador.

Se concluye que no hay razón para considerar que la osteosíntesis temprana de las grandes fracturas en los pacientes con severa lesión cerebral se asocia con un efecto negativo sobre la sobrevida. Actualmente esta metodología facilita el cuidado de estos pacientes y puede mejorar el pronóstico de la injuria cerebral. Por otra parte, si los pacientes sobreviven, se les debe ofrecer la mejor chance de una recuperación funcional de las lesiones de las extremidades, en especial si presentan deterioro neurológico residual.

Se debe insistir, sin embargo, en el concepto de que el tratamiento de las fracturas de huesos largos en los pacientes con traumatismos graves y particularmente lesiones cerebrales severas debe obedecer a la evaluación clínica individual mas que a una política rígida de tiempos. El manejo inicial de un paciente con trauma encefalocraneano debe ser similar al de otros pacientes traumatizados, estableciendo como prioridad el rápido control de la hemorragia y la restauración de los signos vitales y la perfusión tisular. Una lesión cerebral se puede agravar si la resucitación es inadecuada o si una intervención quirúrgica tal como la fijación

de huesos largos disminuye la presión arterial o aumenta la presión intracraneana. En estos casos, el control del daño ortopédico puede proveer una estabilidad ósea temporaria en una extremidad injuriada, funcionando como un puente temporario hasta la osteosíntesis definitiva, sin agravar el trauma cerebral u otras condiciones.

Pacientes con trauma torácico grave

Los pacientes con fracturas de los huesos largos, traumatismo cerrado de tórax concurrente, y contusión pulmonar, tienen una incidencia mayor de morbilidad pulmonar y muerte que los pacientes con el mismo Índice de severidad de injuria pero sin fracturas de los huesos largos. En estos pacientes se han formulado algunas advertencias sobre el efecto desfavorable potencial de la osteosíntesis precoz en la función pulmonar, especialmente cuando se utiliza el fresado y enclavijamiento intramedular. El aumento del trauma en el paciente en el momento inadecuado, cuando los mediadores inflamatorios están máximamente activados, podría resultar en un aumento de la inflamación pulmonar. En este sentido, se ha destacado que uno de los factores que agravaría la lesión pulmonar es el proceso de embolismo graso secundario al fresado intramedular. La pregunta a formular es en qué medida el enclavijamiento de un fémur fracturado induce más daño pulmonar que dejar el hueso roto sin una adecuada estabilización.

La Eastern Association for the Surgery of Trauma Practice Management Guidelines Work Group revisó la literatura corriente y no halló estudios clínicos randomizados referidos al tratamiento de pacientes con trauma de tórax sometidos a estabilidad ósea inmediata, por lo que reconoce que no existe suficiente evidencia para recomendar un estándar de cuidado. En estudios prospectivos o retrospectivos analizando en forma comparativa la estabilización inmediata con la estabilización tardía en este grupo particular de pacientes no se reconocieron diferencias en la incidencia de mortalidad, SDRA, requerimientos de asistencia respiratoria mecánica, estadía en terapia intensiva o estadía total en el hospital entre ambos grupos.

Se han publicado numerosos estudios sobre la profilaxis del SDRA y de la falla pluriparenquimatosa en pacientes con grandes fracturas sin traumatismo de tórax concomitante. Todos ellos demuestran que la osteosíntesis precoz reduce la morbilidad y la mortalidad, debido a una menor incidencia de SDRA, neumonía y sepsis, así como de días de ventilación mecánica y de estadía en UTI.

La recomendación prevalente en el momento actual es la siguiente:

1. En pacientes politraumatizados sin daño pulmonar severo, el tratamiento quirúrgico precoz con enclavijamiento endomedular reduce la incidencia de complicaciones pulmonares e infecciosas y reduce la estadía en UTI.
2. Se debe utilizar una metodología selectiva en pacientes con fracturas de huesos largos y trauma de tórax. El objetivo del control del daño ortopédico es definir el subgrupo de pacientes para los cuales el enclavijamiento inmediato puede aumentar el riesgo de complicaciones. El tratamiento debe ser individualizado. Cuando el enclavijamiento precoz no se considera como la mejor alternativa, se debe recurrir al control del daño ortopédico, mediante la fijación externa del fémur por corto tiempo seguida por la conversión a un enclavijamiento intramedular en la primera semana

que sigue a la injuria.

- En pacientes con niveles de IL-6 por encima de 500 pg/dL, se considera ventajoso retardar el intervalo entre la estabilización temporaria primaria de la fractura y la fijación secundaria definitiva por más de cuatro días. En pacientes con múltiples lesiones sometidos a fijación temporaria primaria, el tiempo de la cirugía definitiva debe ser adecuadamente seleccionado, debido a que la misma puede actuar como un fenómeno de "second hit" y producir un deterioro del estado clínico.

Prerrequisitos para la realización de una osteosíntesis temprana

La realización de una osteosíntesis inmediata en los pacientes politraumatizados requiere que se cumplan una serie de requisitos previos, que se indican a continuación:

- El paciente debe tener funciones vitales estables, con una relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ mayor de 280, y una presión arterial dentro de límites normales.
- Todas las lesiones importantes deben haber sido identificadas y, cuando se considere apropiado, tratadas. Esto incluye: evaluación del abdomen con lavaje peritoneal, ultrasonidos o TAC y drenaje pleural profiláctico cuando existen fracturas de costilla y hemo o neumotórax.
- El paciente no debe estar hipotérmico, presentando una temperatura corporal superior a 35°C.
- La coagulación debe estar dentro de límites normales, y el recuento plaquetario debe superar las 100.000/ml.
- Debe asegurarse en el ámbito quirúrgico un monitoreo al menos tan satisfactorio como el brindado en UTI.
- Si se espera una pérdida de sangre significativa, debe contarse con la suficiente cantidad para reemplazarla, y es conveniente disponer de un equipo de recuperación en la sala de cirugía.
- Los pacientes con un valor de Escala de coma de Glasgow menor de 9 deben haber sido sometidos a una TAC de cráneo, y deben tener un dispositivo de control de presión intracraneana implantado antes de iniciar la operación.
- La osteosíntesis debe ser realizada por un equipo con experiencia en todas las técnicas disponibles, y se deberá contar con el material adecuado para su realización.
- Siempre que sea posible se debe evitar el fresado intramedular.

Secuencia de corrección de las fracturas

Cada paciente politraumatizado presenta un grupo específico de problemas. Existen reglas generales que se deben adaptar a la situación individual. Esto es especialmente cierto para la secuencia de osteosíntesis en los pacientes politraumatizados. Las reglas propuestas son las siguientes:

- Las luxaciones articulares deben ser reposicionadas en el menor tiempo posible.
- Las fracturas o fracturas-luxaciones de la columna vertebral, con deterioro neurológico progresivo y las fracturas deprimidas del cráneo, deben ser tratadas primero.
- Las fracturas óseas o articulares asociadas con lesión vascular deben ser tratadas dentro de las seis horas, con corrección inicial de la lesión vascular.
- Las fracturas abiertas y las lesiones articulares deben ser tratadas dentro de las seis horas del traumatismo, debido al aumento del riesgo de infección luego de este período.
- La secuencia de prioridades en las fracturas es la siguiente: fémur y pelvis; tibia y húmero; fracturas luxaciones de

la columna sin deterioro neurológico; fracturas maxilofaciales.

- Las reconstrucciones de las grandes articulaciones, como las fracturas acetabulares, y las fracturas cerradas del miembro superior, no requieren estabilización operatoria en el primer período y pueden ser demoradas hasta un tiempo más apropiado.
- Las lesiones de piel que requieren injerto deben ser demoradas hasta el mejor momento operativo.

Conclusión

Al momento actual, el manejo óptimo de las fracturas de los huesos largos en los pacientes politraumatizados no ha sido resuelto, habiéndose propuesto los siguientes modelos: la osteosíntesis primaria definitiva por fijación interna en todos los pacientes, la fijación externa temporaria seguida por la osteosíntesis interna definitiva en todos los pacientes, o un concepto individualizado de osteosíntesis definitiva primaria o secundaria en base a los riesgos propios de cada paciente, utilizando el concepto de control del daño ortopédico. En este aspecto, el debate se focaliza en los factores pronósticos que influyen en la decisión. Todos los conceptos se basan en la fijación rápida de la fractura, lo que reduce la inflamación local, así como el dolor y promueve una movilización inmediata.

Aunque el enclavijamiento intramedular es considerado el *gold standard* para el tratamiento de las fracturas aisladas de la diáfisis femoral debido a la ventaja que provee en la recomposición estructural, el mismo puede agravar el estrés sistémico debido al tiempo operatorio, la pérdida de sangre, el fresado intramedular y la inserción del clavo, todo lo cual puede actuar como un fenómeno de "second hit" en pacientes con múltiples traumas.

El término control del daño ortopédico ha sido acuñado para definir un tratamiento individualizado para el paciente con politraumatismo y lesión ósea. El mismo involucra la estabilización de las fracturas tan pronto como sea posible luego del trauma, utilizando fijación externa como un puente hasta el tratamiento definitivo, y se basa en la hipótesis de lograr los beneficios de la estabilización inmediata de la fractura durante el periodo de resucitación y el evitar el estrés asociado al enclavijamiento.

Los defensores de la fijación externa temporaria en los pacientes politraumatizados insisten en su simplicidad con respecto al tratamiento endomedular así como en sus ventajas hipotéticas en vista a la seguridad del paciente, que incluyen menor pérdida sanguínea y una reducción en la respuesta inflamatoria sistémica, en la disfunción orgánica y en la mortalidad. Las desventajas hipotéticas son el requerimiento de una nueva intervención para la fijación definitiva, la prolongación de la asistencia ventilatoria mecánica y la estadía en terapia intensiva, y un aumento de la incidencia de infección local.

En un estudio reciente del registro de trauma de la German Trauma Society (Rixen D. y col.) se analizaron 8.057 pacientes politraumatizados (1993-2000), en los cuales se documentaron 1.465 fracturas femorales. La osteosíntesis inicial (<24 horas) se realizó por fijación externa en el 47%, por enclavijamiento intramedular en el 41,1%, y por colocación de placas en el 11,9%. Luego de la fijación externa primaria, se realizó un enclavijamiento secundario en el 53,4%, colocación de placas en el 11,1% y otros procedimientos en el 35,5%. Desde el año 1993 hasta el año 2000, la incidencia de fijación externa como tratamiento primario aumentó significativamente en función del año analizado.

BIBLIOGRAFÍA

- Abouezzi Z., Nassoura Z., Ivatury R.: A critical reappraisal of indications for fasciotomy after extremity vascular trauma. *Arch Surg* 133:547-1998
- Better O., Stein J.: Early management of shock and prophylaxis of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. *N Engl J Med* 322:825-1990
- Better O., Rubinstein I., Winaver J.: Recent insights into the pathogenesis and early management of the crush syndrome. *Seminars in Nephrol* 12:217-1992
- Biert J., Goris R.: Treatment of extremity injuries in polytraumatized patients: timing of osteosynthesis and other important factors. En: Goris R., Trentz O. (Edit.): *The integrated approach to trauma care: the first 24 hours*. Springer, Berlin 1995
- Britt L., Weireter L., Cole F.: Newer diagnostic modalities for vascular injuries. *Surg Clin North Amer* 81:1263-2001
- Brown C., Rhee P., Chan L.: Preventing renal failure in patients with rhabdomyolysis: do bicarbonate and mannitol make a difference? *J Trauma* 56:1191-2004
- Brundage S., McGhan R., Jurkovich G.: Timing of femur fracture fixation: effect on outcome in patients with thoracic and head injuries. *J Trauma* 52:299-2002
- Bywaters E.: 50 years on: the crush syndrome. *Br Med J* 301:1412-1990
- Bywaters E., Beall D.: Crush injuries with impairment of renal function. *Br Med J* 1:427-1941
- Carrillo E., Spain D., Miller F.: Femoral vessel injuries. *Surg Clin N Am* 82:49-2002
- Defraigne J., Pincemial J.: Local and systemic consequences of severe ischemia and reperfusion of the skeletal muscle. *Physiopathology and prevention*. *Acta chir belg* 97:176-1997
- Dunham C., Bosse M., Clancy T.: Practice management guidelines for the optimal timing of long-bone fracture stabilization in polytrauma patients: the EAST Practice Management Guidelines Work Group. *J Trauma* 50:958-2001
- Elliot K., Johnstone: Diagnosing acute compartment syndrome. *J Bone Joint Surg (Br)* 85-B:625-2003
- Galilea E.: Síndromes compartimentales. En *Sociedad Chilena de Ortopedia y Traumatología, Curso de Postgrado: Lesiones traumáticas de la mano*. Chile, 1992
- Giannoudis P., Veysi V., Pape C.: When should we operate on major fractures in patients with severe head injuries? *Amer J Surg* 183:261-2002
- Gonzalez D.: Crush syndrome. *Crit Care Med* 33:(Suppl 1)S34-2005
- Harrison S.: A review of rhabdomyolysis. *Dimensions of Crit Care Nurs* 23:155-2004
- Henry S., Tornetta P., Scalea T.: Damage control for devastating pelvic and extremity injuries. *Surg Clin North Amer* 77:879-1997
- Jaicks R., Cohn S., Moller B.: Early fracture fixation may be deleterious after head injury. *J Trauma* 42:1-1997
- Knochel J.: Catastrophic medical events with exhaustive exercise: "White collar rhabdomyolysis". *Kidney Inter* 38:709-1990
- Lynch K., Johansen K.: Can Doppler pressure measurement replace "exclusion" arteriography in the diagnosis of occult extremity arterial trauma? *Ann Surg* 214:737-1991
- McKee M., Schemitsch E., Sullivan L.: The effect of a femoral fracture on concomitant closed head injury in patients with multiple injuries. *J Trauma* 42:1041-1997
- McQueen M.: Acute compartment syndrome. *Acta chir belg* 98:166-1998
- Michaelson M.: Crush injury and crush syndrome. *World J Surg* 16:899-1992
- Modrall J., Weaver F., Yellin A.: Diagnosis and management of penetrating vascular trauma and the injured extremity. *Emerg Med Clin North Amer* 16:129-1998
- Morris J., Mucha P., Ross S.: Acute posttraumatic renal failure: a multicenter perspective. *J Trauma* 31:1584-1991
- Napolitano L., Ferrer T., McCarter R.: Systemic inflammatory response syndrome score at admission independently predicts mortality and length of stay in trauma patients. *J Trauma* 49:647-2000
- Odeh M.: The role of reperfusion-induced injury in the pathogenesis of the crush syndrome. *N Engl J Med* 324:1417-1991
- Pape H., Regel G., Dwenger A.: Influences of different methods of intramedullary femoral nailing on lung function in patients with multiple trauma. *J Trauma* 35:709-1993
- Pape H., Auf'm'Kolk M., Paffrath T.: Primary intramedullary femur fixation in multiple trauma patients with associated lung contusion: a cause of posttraumatic ARDS? *J Trauma* 34:540-1993
- Pape H., Schmidt R., Rice J.: Biochemical changes after trauma and skeletal surgery of the lower extremity: quantification for the operative burden. *Crit Care Med* 28:3441-2000
- Pape H., van Griensven M., Rice J.: Major secondary surgery in blunt trauma patients and perioperative cytokine liberation: determination of the clinical relevance of biochemical markers. *J Trauma* 50:989-2001
- Pape H., Hildebrand F., Pertschy S.: Changes in the management of femoral shaft fractures in polytrauma patients: from early total care to damage control orthopedic surgery. *J Trauma* 53:452-2002
- Pape H., Giannoudis P., Krettek C.: The timing of fracture treatment in polytrauma patients: relevance of damage control orthopedic surgery. *Amer J Surg* 183:622-2002
- Pape H., Grimme K., van Griensven M.: Impact of intramedullary instrumentation versus damage control for femoral fractures on immunoinflammatory parameters: prospective randomized analysis by the EPOFF Study Group. *J Trauma* 55:7-2003
- Paula R., Chiang W.: Compartment Syndrome: extremity. <http://www.emedicine.com/EMERG/topic739.htm>. Consultado 25:2-1999
- Poole G., Miller J., Agnew S.: Lower extremity fracture fixation in head injured patients. *J Trauma* 32:654-1992
- Reis N., Better O.: Annotation, with special reference to earthquake casualties. *J Bone Joint Surg (Br)* 87-B:450-2005
- Reynolds M., Richardson J., Spain D.: Is the timing of fracture fixation important for the patient with multiple trauma? *Ann Surg* 222:470-1995
- Rixen D., Grass G., Sauerland S., and the Polytrauma Study Group of the German Trauma Society: Evaluation of criteria for temporary external fixation in risk-adapted damage control orthopedic surgery of femur shaft fractures in multiple trauma patients: "Evidence-Based Medicine" versus "Reality" in the Trauma Registry of the German Trauma Society. *J Trauma* 59:1375-2005
- Roberts C., Pape H., Jones A.: Damage control orthopaedics: evolving concepts in the treatment of patients who have sustained orthopaedic trauma. *J Bone and Joint Surg* 87-A:434-2005
- Rogers F., Shackford S., Keller M.: Early fixation reduces morbidity and mortality in elderly patients with hip fractures from low impact falls. *J Trauma* 39:261-1995
- Rommers P.: Prevention of local complications. En: Goris R., Trentz O. (Edit.): *The integrated approach to trauma care: the first 24 hours*. Springer, Berlin 1995
- Ron D., Taitelman U., Michaelson M.: Prevention of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. *Arch Intern Med* 144:277-1986
- Zozycki G., Tremblay L., Feliciano D.: Blunt vascular trauma in the extremity: diagnosis, management and outcome. *J Trauma, Injury, Infect and Crit Care* 55:814-2003
- Scalea T., Scott J., Brumback R.: Early fracture fixation may be "just fine" after head injury: no difference in CNS outcomes. Presentado al 28th Annual Meeting of the Western Trauma Association, Lake Louise, Canada, February 1998
- Scalea T., Boswell S., Scott J.: External fixation as a bridge to intrame-

- dullary nailing for patients with multiple injuries and with femur fractures: damage control orthopedics. *J Trauma* 48:613-2000
- Scalea T., Boswell S., Scott J.: External fixation as a bridge to intramedullary nailing for patients with multiple injuries and with femur fractures: damage control orthopedics. *J Trauma* 48:613-2000
- Smith J., Greaves I.: Crush injury and crush syndrome: a review. *J Trauma* 54:(May Suppl)S226-2003
- Swiontkowski M., Mackenzie E., Bosse M.: Factors influencing the decision to amputate or reconstruct after high-energy lower extremity trauma. *J Trauma* 52:641-2002
- Taeger G., Ruchholtz S., Waydhas C.: Damage control orthopedics in patients with multiple injuries is effective, time saving, and safe. *J Trauma* 59:408-2005
- Tibbles P., Edelsberg J.: Hyperbaric oxygen therapy. *N Engl J Med* 334:1642-1996
- Tiwari A., Haq I., Myint F.: Acute compartment syndromes. *Brit J Surg* 89:397-2002
- Velmahos G., Arroyo H., Ramicone E.: Timing of fracture fixation in blunt trauma patients with severe head injuries. *Am J Surg* 176:324-1998
- Velmahos G., Toutouzas K.: Vascular trauma and compartment syndromes. *Surg Clin N Am* 82:125-2002
- Weaver F., Papanicolaou G., Yellin A.: Difficult peripheral vascular injuries. *Surg Clin North Amer* 76:843-1996
- Williams P., Russell I., Mintowt W.: Compartment pressure monitoring: current UK orthopaedic practice. *Injury* 29:229-1998

el hipotálamo. Cuando la temperatura aumenta, la modulación hipotalámica produce un aumento de la perspiración, vasodilatación cutánea y disminución del tono muscular. A la inversa, una disminución de temperatura se asocia con disminución de la sudoración, vasoconstricción cutánea y aumento del tono muscular, y en los casos extremos con la aparición de escalofríos.

La respuesta del organismo humano al estrés de calor es muy satisfactoria si se permite que se produzca una adecuada adaptación a través de varias semanas. Este proceso, conocido como *aclimatación* o *aclimatización*, involucra una serie de ajustes fisiológicos y bioquímicos que permiten que el individuo tolere un estrés de calor que de otro modo produciría una sustancial morbilidad o incluso la muerte. Primero, el acondicionamiento físico mejora la performance cardíaca, permitiendo un aumento sustancial en el flujo sanguíneo de la piel sin comprometer la disponibilidad de oxígeno al resto del organismo ni producir un colapso cardiovascular. Segundo, la aclimatación se asocia con una expansión del volumen plasmático, aumento del flujo sanguíneo renal, y mejoría en la capacidad del organismo de derivar sangre desde lechos no críticos, incluyendo la circulación esplácnica; esto permite que el riñón tolere grados moderados de rhabdomiólisis. La aclimatación también resulta en un aumento de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, aumentando la capacidad del riñón y de las glándulas sudoríparas de retener sodio. La aclimatación también puede reducir el punto de corte fisiológico de la temperatura interna para iniciar la vasodilatación cutánea y la sudoración, aumentando la magnitud de la vasodilatación y sudoración para un determinado aumento de temperatura.

SÍNDROMES DE HIPERTERMIA

El término hipertermia hace referencia a un aumento de la temperatura central por encima del punto de corte del hipotálamo, como consecuencia de la superación de los mecanismos de disipación de calor del organismo. En estas circunstancias se compromete la capacidad de mantener una temperatura central de 37°C en un ambiente cálido, a través de los mecanismos de vasodilatación periférica, aumento del flujo sanguíneo a la superficie de la piel, evaporación de la sudoración, control de las citoquinas inflamatorias y estimulación de las proteínas de shock de calor.

La hipertermia puede ser causada por una excesiva producción o una disminuida disipación del calor, o por una alteración en la función del termostato hipotalámico (Tabla 68/1). De estos desordenes, la falla del mecanismo central de termoregulación es la causa menos frecuente y de más difícil reconocimiento. Habitualmente la hipertermia es resultante de trastornos mixtos de la termoregulación.

Aunque la patogénesis de la hipertermia varía con las diferentes etiologías, las complicaciones son similares: rhabdomiólisis, coagulación intravascular diseminada, hiperkalemia, insuficiencia renal, acidosis metabólica, insuficiencia hepática y muerte.

GOLPE DE CALOR

Concepto

La hipertermia se produce a través de un *continuum* de condiciones relacionadas con el calor, comenzando por el estrés de calor, progresando al agotamiento por calor, el golpe de calor, y culminando en un fallo multiorgánico y eventualmente la muerte. El estrés de calor hace referencia a un esta-

CAPÍTULO 68

La injuria térmica

DR. CARLOS LOVESIO

La temperatura del organismo humano es mantenida dentro de límites muy estrechos. El balance entre la producción y la pérdida de calor normalmente mantiene la temperatura corporal en $36,6 \pm 0,38^\circ\text{C}$. La producción de calor resulta de la disolución de los compuestos de alta energía durante el metabolismo. En un individuo de 70 kg, se generan entre 65 y 100 kcal/h a través de la actividad metabólica basal. La cantidad producida de calor puede aumentar de 10 a 20 veces con la actividad muscular, el ejercicio y otros estímulos fisiológicos. La mayor parte de la pérdida de calor (50 a 70%) se produce por radiación a nivel de la piel en un medio ambiente neutro. La conducción del calor a través del contacto directo produce una pérdida debida a convección de escasa magnitud. La evaporación del sudor es el mayor mecanismo de pérdida de calor en un ambiente cálido.

El hipotálamo anterior percibe la temperatura e inicia una serie de respuestas fisiológicas. La información es recibida de receptores de temperatura en la piel, vísceras y grandes vasos, así como de receptores localizados en

Tabla 68/1.- Causas de hipertermia (Simon H.)

<i>Producción excesiva de calor</i>	<i>Disipación inadecuada de calor</i>
Golpe de calor por ejercicio	Golpe de calor clásico
Hipertermia maligna	Deshidratación
Síndrome neuroléptico maligno	Disfunción autonómica
Catatonía leta	Empleo de drogas anticolinérgicas
Tirotoxicosis	Síndrome neuroléptico maligno
Estado epiléptico	<i>Desordenes de la función hipotalámica</i>
Feocromocitoma	Trauma
Intoxicación salicilica	Síndrome neuroléptico maligno
Abuso de cocaína y anfetaminas	Accidentes cerebrovasculares
<i>Delirium tremens</i>	Encefalitis e infecciones granulomatosas

do de moderado disconfort, calambres, y posible síncope en un ambiente cálido. El agotamiento por calor es un cuadro clínico distintivo caracterizado por una enfermedad moderada a grave, con depleción de agua y sal. La temperatura corporal oscila entre $>37^{\circ}\text{C}$ y $<40^{\circ}\text{C}$. El golpe de calor es la forma más grave de los síndromes de injuria térmica. El fracaso de los mecanismos orgánicos para la disipación del calor conduce a su acumulación y a la hipertermia. A temperaturas de 42°C el calor induce daño tisular.

El golpe de calor se define como la hipertermia que se asocia con manifestaciones neurológicas que resultan de la exposición a una temperatura ambiente elevada (golpe de calor clásico) o de una actividad física intensa (golpe de calor por ejercicio). El golpe de calor se puede asociar con fracaso de uno o más órganos, produciendo insuficiencia hepática o renal, SDRA, coagulopatías, disfunción gastrointestinal e inestabilidad hemodinámica.

Etiopatogenia

El golpe de calor puede ser el resultado de la acumulación activa o pasiva de calor. En los jóvenes, se produce comúnmente cuando el calor generado por el trabajo muscular excede la capacidad del organismo para disiparlo. Aunque las condiciones ambientales desempeñan un papel en el desarrollo del golpe de calor, impidiendo su adecuada disipación, se han descrito casos en individuos jóvenes durante ejercicios extenuantes a temperaturas tan bajas como 10°C . En el anciano, el golpe de calor es generalmente consecuencia de la acumulación pasiva de calor a partir de la atmósfera; el calor generado por el trabajo muscular es menos significativo. Los ancianos son afectados en forma desproporcionada en las denominadas epidemias de calor, puesto que tienen mayor susceptibilidad a la temperatura y humedad elevadas.

El polimorfismo genético probablemente determine la susceptibilidad al calor. Los genes involucrados regulan la actividad de citoquinas, proteínas de la coagulación y las proteínas involucradas en la adaptación al calor. La progresión del estrés de calor al golpe de calor es debida a la combinación de una serie de eventos incluyendo el fracaso de la termoregulación, una exagerada respuesta de proteínas de fase aguda al calor, y la alteración en la producción de las proteínas de shock de calor.

Se analizará en primera instancia el proceso de termoregulación. El calor del organismo es absorbido desde el medio ambiente y es generado a través del metabolismo normal. A los efectos de mantener una temperatura corporal de 37°C , el exceso de calor debe ser disipado a través de la piel y el aparato respiratorio. El centro regulador del hipotálamo es estimulado por el aumento de la temperatura de la sangre circulante. El aporte de sangre con temperatura por encima de 37°C a nivel del hipotálamo

estimula la sudoración y la taquipnea. La sudoración se evapora, eliminando por cada 1,7 ml de sudor 1 kcal de energía. Por vía de la sudoración el organismo puede disipar hasta 600 kcal de energía de calor por hora. A medida que se transfiere calor al medio, se produce en forma concurrente una pérdida de sales y agua. Ambas condiciones afectan en forma adversa la termoregulación en los extremos térmicos.

La respuesta de fase aguda al calor involucra a las células endoteliales, la respuesta de leucocitos y las células epiteliales. Estas células protegen al organismo contra la injuria tisular y pueden promover la reparación ante eventos injuriosos. La secuencia fisiopatológica de eventos en el golpe de calor es similar a la hallada en la sepsis severa. Las interleuquinas median la respuesta inflamatoria sistémica ante ejercicios extenuantes. Las interleuquinas 1 y 6 son involucradas inicialmente, controlando los niveles de citoquinas producidas en respuesta al calor endógeno o del medio. La interleuquina-6 estimula la producción hepática de proteínas de fase aguda antiinflamatorias que inhiben a los compuestos reactivos de oxígeno y la liberación de enzimas proteolíticas. El aumento del nivel de citoquinas, tales como el TNF- α es necesario para mediar la fiebre, promover la leucocitosis, sintetizar proteínas de fase aguda y prevenir el catabolismo muscular.

El tercer evento en la progresión del estrés de calor al golpe de calor involucra la producción de proteínas de shock de calor. La producción de proteínas especiales resistentes al calor es controlada a nivel de transcripción genética por el ADN de los cromosomas. La proteína de shock de calor 72 es la primera proteína que se acumula en el cerebro, produciendo un estado transitorio de tolerancia al calor. Este mecanismo protege al organismo de la hipertermia, hipotensión e isquemia cerebral y desempeña un rol en la aclimatación al calor. Este mecanismo parece ser efectivo sólo en injurias subletales.

Cuando la síntesis de proteínas de shock de calor es alterada o bloqueada, como en el polimorfismo genético, a nivel de la transcripción genética o por anticuerpos, las células se hacen extremadamente sensibles al estrés por calor. Esto significa que algunos individuos están genéticamente más predispuestos a desarrollar estrés de calor y golpe de calor debido a su incapacidad para autoprotgerse a través de la producción de proteínas de shock de calor.

Una onda de calor es definida como tres o más días consecutivos de temperaturas ambientes de más de $32,2^{\circ}\text{C}$. La exposición al calor excesivo puede producir enfermedad, ya que el calor puede inducir injuria tisular, la severidad de la cual es dependiente del *máximo térmico crítico* (nivel y duración del calentamiento central del organismo). El máximo térmico crítico en el humano es de $41,6^{\circ}\text{C}$ a 42°C entre 45 minutos y ocho horas. A temperaturas corporales extremas

(49°-50°C), todas las estructuras celulares son destruidas en menos de cinco minutos.

Factores predisponentes

Las personas en los extremos de edad se encuentran en riesgo aumentado para el desarrollo de golpe de calor. Los infantes y los niños pequeños tienen una superficie corporal menor para disipar los excesos de calor, tienen una menor capacidad de transpirar y una adaptación más lenta al calor. En contraste, el centro termoregulador en el cerebro generalmente tiene una menor capacidad funcional en los individuos por encima de los 65 años de edad. En la Tabla 68/2 se presenta una lista de factores de riesgo que predisponen a los individuos al golpe de calor.

Cuadro clínico

Los hallazgos clínicos del golpe de calor varían. En la hipertermia asociada al ejercicio habitualmente no hay manifestaciones clínicas y es autolimitada, pero en ocasiones tiene consecuencias adversas que varían entre calambres musculares, extenuación por calor y golpe de calor clásico. En este último puede existir un estado prodrómico que dura uno o dos días, caracterizado por letargia, fatiga, náuseas, vómitos y zumbidos. Esto se observa más frecuentemente en casos de estrés térmico ambiental. En la hipertermia grave del ejercicio el período prodrómico dura sólo algunos minutos. El paciente aparece confuso, irracional, y rápidamente pierde la conciencia.

Los pacientes con golpe de calor tienen una pronunciada elevación térmica, generalmente por encima de los 40°C. Siempre existen alteraciones de la conciencia. Están letárgicos, estuporosos o en coma, y pueden presentar convulsiones. La anhidrosis es frecuente, pero en algunos casos existe transpiración profusa. La hiperventilación es un hallazgo común. El golpe de calor debe ser sospechado en todo paciente con pérdida de la conciencia bajo condiciones de estrés térmico.

La mayoría de los pacientes presentan compromiso renal. La insuficiencia renal aguda se observa aproximadamente en el 10% de ellos, y es el resultado de una injuria térmica directa del epitelio tubular renal, hipoperfusión renal, acidosis, hiperuricemia y acumulación de pigmentos circulantes en el riñón.

Tabla 68/2.- Factores de riesgo para el golpe de calor.

-
- Alcoholismo
 - Enfermedades cardiovasculares
 - Deshidratación
 - Extremos de edad (>15 años, <65 años)
 - Patologías de la piel (quemaduras, psoriasis, eczema)
 - Falta de elementos de climatización en ambientes cerrados
 - Bajo estado socioeconómico
 - Obesidad
 - Ocupaciones con actividad física prolongada y exposición ambiental a temperaturas extremas (atletas, militares, mineros, bomberos, trabajadores de factorías, etc.)
 - Medicaciones, drogas:
 - Deterioro de la termoregulación (diuréticos, βbloqueantes, anticolinérgicos, alcohol)
 - Aumento de la producción de calor (benzotropina, trifluoperazine, suplementos dietéticos, anfetaminas, cocaína, extasis)
 - Historia previa de enfermedades relacionadas con calor
 - Prolongada exposición solar
-

Como ya se citó, el aparato cardiovascular desempeña un importante papel en la respuesta al estrés térmico. La capacidad de sobrevivir al golpe de calor depende del aparato cardiovascular. Los jóvenes presentan un pulso rápido y lleno, que indica una respuesta circulatoria hiperdinámica. Se observa un aumento del índice cardíaco, una disminución de la resistencia vascular sistémica y un escaso decremento de la presión arterial media. En los ancianos es más frecuente una respuesta hipodinámica. Hay un incremento muy leve de la frecuencia cardíaca, una disminución del índice cardíaco y un aumento de la resistencia vascular sistémica y de la presión de la aorta derecha. La mayoría de los pacientes muestran anomalías electrocardiográficas que se normalizan después del enfriamiento.

Existen múltiples manifestaciones neurológicas en el golpe de calor, muchas de ellas transitorias y que se resuelven con la terapéutica. En los casos graves pueden persistir lesiones permanentes. Los pacientes presentan habitualmente depresión de la función neurológica y coma. En ocasiones se puede comprobar hiperirritabilidad en forma de delirio, conducta agresiva y alucinaciones. El examen neurológico es proteiforme y pueden hallarse rigidez descerebrada, crisis oculógiras, contracciones tónicas, temblor, movimientos distónicos, arreflexia o hiperreflexia, y signos cerebelosos. Las convulsiones son comunes en las primeras horas que siguen al golpe de calor, y ocurren en la mayoría de los casos fatales o graves y en el 50% de los casos moderados. Después del tratamiento pueden subsistir ciertas alteraciones neurológicas, como pérdida de memoria, disminución de la capacidad de concentración, ataxia cerebelosa, disartria, nistagmo, hipotonía y paroplejía.

Hay evidencias de daño hepático bioquímico o clínico en más del 80% de los pacientes con golpe de calor. La falla hepática grave ocurre en aproximadamente el 10% de los casos y tiene significación pronóstica. El daño hepático es resultante de la hipoxia secundaria a la hipotensión, de la presencia de CID o de la injuria térmica directa de los hepatocitos. Otras manifestaciones gastrointestinales son náuseas, vómitos y diarreas. Puede haber hematemesis masiva y melena.

La manifestación pulmonar más común del golpe de calor es la hiperventilación, que conduce a una alcalosis respiratoria, con tetania e hipofosfatemia. Es frecuente la presencia de una diátesis hemorrágica que determina hemorragia intrapulmonar. Esta hemorragia puede ser de magnitud variable y asociarse con edema agudo de pulmón. Debido a la fatiga de los músculos respiratorios o a la injuria parenquimatosa, al menos el 10% de los pacientes requieren intubación inmediata y asistencia respiratoria mecánica.

La incidencia de insuficiencia renal aguda en el golpe de calor asociado al ejercicio es de aproximadamente 30%, y en el golpe de calor clásico alcanza al 50%. La insuficiencia renal aguda se define por una disminución aguda en el índice de filtración glomerular, evidenciada por un aumento en la concentración de creatinina sérica por encima de 1,5 mg/dl. Los factores que favorecen el desarrollo de insuficiencia renal aguda son la presencia de rabdomiólisis, aumento de la producción de citoquinas, daño endotelial, hipokalemia, depleción de fluido extracelular, producción de endotoxinas y el desarrollo de coagulación intravascular.

El músculo puede estar comprometido, lo cual se ma-

nifiesta por una rabdomiólisis característica.

Laboratorio

Los pacientes con golpe de calor presentan hemoconcentración, leucocitosis, y a menudo, plaquetopenia. En más de la mitad de los casos se evidencian anormalidades del sistema de coagulación.

Pueden existir alteraciones variables del equilibrio ácido base. El calor extremo es una causa conocida de hiperventilación, que determina una alcalosis respiratoria. La hipoperfusión tisular y el fallo de la función hepática producen acidosis láctica. La mayoría de los pacientes presentan una disminución de la concentración del bicarbonato sérico.

Hay evidencias bioquímicas de daño hepático, incluyendo aumento de la fosfatasa alcalina, TGO, TGP, LDH y bilirrubina. El tiempo de protrombina está prolongado y la hipoalbuminemia es habitual.

Numerosos estudios han demostrado una elevación de la CPK después del golpe de calor. La presencia de un aumento de la CPK-MB es indicativa de daño miocárdico, y las grandes elevaciones de la enzima asociadas a la presencia de mioglobinuria son indicativas de rabdomiólisis.

La hipoglucemia se comprueba en ciertos casos de golpe de calor, especialmente en el inducido por el ejercicio, y puede ser la resultante de la depleción del glucógeno muscular. Sin embargo, es más frecuente la hiperglucemia, que aparece en el 90% de los pacientes con golpe de calor clásico.

La hipopotasemia es común, y probablemente se deba a la pérdida de potasio corporal total durante la aclimatación. La hipofosfatemia ocurre en un número significativo de pacientes como resultado de la alcalosis respiratoria originada por la respuesta hiperventilatoria.

El análisis de orina en la mayoría de los pacientes es anormal, incluyendo proteinuria, microhematuria y abundantes cilindros granulosos. En presencia de rabdomiólisis aparecen cilindros pigmentados y mioglobinuria.

Pronóstico

La mortalidad en el golpe de calor varía entre el 5 y el 50%, y la prevalencia de daño neurológico permanente entre el 7 y el 14%.

Más del 80% de las muertes ocurren en personas mayores de 50 años de edad. Los pacientes que desarrollan insuficiencia renal aguda, coma de más de dos horas de duración, hiperpotasemia, shock o aumento masivo de las enzimas hepáticas en el suero presentan mal pronóstico. La mortalidad también aumenta en relación con la demora en la implementación de un tratamiento adecuado. Bouchama y col. constataron que el tiempo de enfriamiento, o sea el tiempo necesario para reducir la temperatura rectal por debajo de 39°C, se correlaciona en forma directa con la mortalidad.

Prevención

El golpe de calor es una enfermedad previsible. Una de las medidas más importantes es el conocimiento público del problema. Las personas predispuestas deben disminuir su actividad física, mantener su ingreso salino habitual, evitar la deshidratación y permanecer en ambientes climatizados. Algunos pacientes que han experimentado un golpe de calor desarrollan intolerancia a éste por un tiempo variable después del episodio. Durante este periodo aumenta el riesgo de recurrencia del golpe de calor si

las condiciones ambientales son desfavorables.

En la década del 60, Minard sugirió un paradigma para evaluar la etiología del golpe de calor asociado con el ejercicio. Este paradigma, que es aplicable tanto al ámbito militar como civil, divide a los factores predisponentes de golpe de calor por ejercicio en tres grupos: factores fisiológicos individuales limitantes (factores del huésped), factores del medio ambiente, y factores de la organización. Los factores fisiológicos incluyen enfermedades preexistentes, inadecuado entrenamiento, inadecuada aclimatación al medio ambiente y privación de sueño. El factor predisponente ambiental es la carga de calor en el lugar de actividad. Los factores de la organización hacen referencia a las regulaciones de entrenamiento en relación a los ciclos de actividad-reposo, regímenes de rehidratación (cantidad y tiempo), intensidad del ejercicio, y esquemas de entrenamiento que evitan las horas más calurosas del día. En base a este paradigma, se han diseñado reglas de seguridad para el entrenamiento de cuerpos militares en distintos países. La implementación de estas guías resultó en una significativa reducción en la incidencia de problemas relacionados con el calor.

Tratamiento

El tratamiento del golpe de calor está dirigido a dos objetivos básicos: el enfriamiento inmediato y el soporte de los distintos órganos y sistemas.

Enfriamiento. El paciente debe ser colocado en un ambiente fresco. Se deben retirar las ropas, y la piel se debe mantener húmeda con agua. La temperatura rectal debe ser controlada en forma continua, preferentemente con un termistor. Si es posible se debe controlar también la temperatura cutánea, tratando de mantenerla alrededor de 33°C.

Existen dos métodos principales de enfriamiento. Uno está basado en la disipación de calor por conducción, mediante la inmersión en agua helada, y el otro por evaporación, a través de la humidificación continua de la piel con compresas de agua fría.

Muchos autores continúan recomendando la inmersión en agua helada, pero este método no es confortable, no es práctico en pacientes con vómitos, convulsiones o hipotensión; y no es fisiológico debido a que produce escalofríos, que generan calor, y vasoconstricción cutánea, que dificulta la disipación de calor.

Basado en el principio de disipación del calor por evaporación se ha construido un lecho especial que atomiza agua a 15°C y la dispersa sobre el cuerpo desnudo. Cuando la temperatura de la piel alcanza a 30°C, se calienta con aire a 45°C hasta que la temperatura cutánea alcanza a 33°C, induciendo vasodilatación cutánea. En ausencia de este lecho, se puede obtener un enfriamiento adecuado colocando al sujeto en decúbito lateral y cubriendo la mayor parte de la superficie corporal con gasas finas, que son irrigadas en forma intermitente con agua a la temperatura ambiente. Este método se debe suspender cuando la temperatura rectal alcanza a 39,4°C y la temperatura cutánea a 38,8°C.

Soporte orgánico. En el golpe de calor se deben utilizar las mismas medidas de reanimación que en otras situaciones críticas, aunque las mismas no deben demorar el enfriamiento.

La hipotensión habitualmente responde al reemplazo de volumen con cristaloides. En ocasiones es conveniente evaluar el estado hemodinámico en forma invasiva con catéter de la arteria pulmonar.

La intubación endotraqueal y la ventilación mecánica se deben instituir en relación con el estado clínico del paciente y los valores de gases en sangre.

El apoyo renal, hematológico y gastrointestinal es similar al utilizado en otras condiciones críticas, tales como el shock séptico.

HIPERTERMIA MALIGNA

La hipertermia maligna es un síndrome descrito originalmente por Denborough en 1960, caracterizado por la presencia de rigidez muscular y necrosis muscular aguda que se produce durante la cirugía por el uso de ciertos anestésicos tales como el halotano y relajantes musculares depolarizantes.

Los pacientes con hipertermia maligna presentan acidosis, hipermetabolismo, fiebre, arritmias cardíacas y mioglobinuria, causados por necrosis muscular debida a la excesiva acumulación de calcio intracelular. El síndrome es producido por la excesiva liberación de calcio por el retículo sarcoplásmico durante la exposición anestésica.

Se trata de un proceso transmitido genéticamente con carácter dominante autosómico, asociado con mutaciones en los genes que regulan los canales de calcio (receptor de ryanodine y de dihidropiridina), ocurriendo en 1:8.000 a 1:15.000 niños y en 1:50.000 a 1:150.000 adultos que son sometidos a anestesia. Se han descrito más de 100 mutaciones en el gen del receptor ryanodine, el RYR1. El RYR1 situado en el cromosoma 19q13.2 es el locus mayor de la susceptibilidad a la hipertermia maligna, pero existen otros locus.

Más de la mitad de los casos se producen en niños menores de 15 años. Las mutaciones genéticas que producen hipertermia maligna parecen disminuir el umbral para la liberación de calcio y alteran el acoplamiento excitación-contracción, manifestándose como una necrosis muscular masiva. Varias miopatías se pueden manifestar con ataques de hipertermia maligna o similares, incluyendo la enfermedad core central, otras distrofias, ciertas miopatías congénitas, canalopatías y algunas miopatías metabólicas.

Aunque el halotano y la succinilcolina precipitan el 80% de los casos, la hipertermia maligna se puede desarrollar tras el empleo de diversas drogas, incluyendo metoxifluorano, euflurano, cloruro de etilo, ketamina, decametonio, galamina, etileno y ciclopropano. Los anestésicos que se consideran seguros y con riesgo bajo o nulo de producción de hipertermia maligna son los relajantes musculares no despolarizantes, tales como el vecuronio; el óxido nítrico inhalado; los anestésicos intravenosos, tales como los barbitúricos y los opioides; las benzodiacepinas y el propofol; y los anestésicos locales o regionales del grupo éster. Se puede producir un síndrome similar a la hipertermia maligna sin que exista una exposición a agentes anestésicos, en asociación con el ejercicio mas que con la anestesia. También se han descrito casos raros de drogas no anestésicas que inducen rabdomiolisis en pacientes con anomalías de la función muscular.

Durante la anestesia, el curso clínico de la hipertermia maligna varía significativamente. Una crisis de hipertermia maligna puede comenzar en forma fulminante en el momento de la aplicación del agente desencadenante; puede ser abortiva, con sólo síntomas mínimos; o puede incluso aparecer varias horas después del tratamiento. Los síntomas clínicos de la crisis son consecuencia de

un estado hipermetabólico del músculo esquelético. La tríada clásica incluye rigidez muscular, acidosis metabólica e hipertermia. La elevación térmica generalmente es un signo tardío. El indicador más sensible del desarrollo de una crisis de hipertermia maligna es un aumento no explicable de la $P_{et}CO_2$. Otros signos son los espasmos maseteros o la rigidez corporal total. También puede aparecer taquicardia o taquipnea inexplicables. La hipoxemia y la acidosis metabólica o respiratoria son considerados signos precoces de la hipertermia maligna; la hiperkalemia puede ser responsable de arritmias cardíacas o paro cardíaco. Otros signos de laboratorio incluyen valores de creatin-quinasa (CPK) mayores de 10.000 U/L, de mioglobina sérica mayores de 170 $\mu g/L$ y de mioglobina urinaria mayores de 60 $\mu g/L$.

El *sine qua non* de la hipertermia maligna es un aumento inexplicable de la producción de dióxido de carbono. Inicialmente, el aumento de la ventilación minuto puede compensar la aumentada producción y el $ETCO_2$ puede permanecer constante. Sin embargo, a medida que se depletan los depósitos de energía en el músculo y el calcio intracelular continúa aumentando en el músculo, la producción de dióxido de carbono y la temperatura aumentan. A partir de allí se produce un aumento crítico de la temperatura y el colapso cardiovascular.

Se han sugerido varios exámenes diagnósticos para detectar la susceptibilidad a la hipertermia maligna. En la actualidad, el test reconocido es el que evalúa la contractura muscular *in vitro*. En el mismo, la fibra muscular obtenida por biopsia debe ser estudiada dentro de las cuatro horas de la biopsia, en sus propiedades contráctiles cuando se expone al halotano o a la cafeína. Si en este caso se produce una contractura significativa, indicando que existe una susceptibilidad a la hipertermia maligna, el tejido puede contener una mutación que es reconocida como causal del síndrome.

En todo departamento anestésico se debe disponer de un plan de tratamiento de emergencia de la hipertermia maligna. En tal sentido, se deben implementar medidas básicas:

- 1.- Discontinuar el agente desencadenante: anestésicos volátiles, succinilcolina.
- 2.- Hiperventilar con oxígeno al 100% para tratar adecuadamente la hipercarbia y la hipoxemia, y para permitir el lavado del agente anestésico volátil.
- 3.- En presencia de hipertermia se deben establecer medidas agresivas de enfriamiento.
- 4.- Administrar una infusión rápida de dantroleno. La dosis inicial debe ser de 2,5 mg/kg, con dosis subsiguientes cada 10 minutos hasta alcanzar los 10 mg/kg. Se han utilizado en situaciones desesperadas dosis de hasta 40 mg/kg como dosis total. Se admite que la dosis efectiva es aquella que produce la máxima relajación muscular.

Cuando se sospecha una crisis de hipertermia maligna, el dantroleno, que es un relajante muscular que disminuye la liberación del calcio por el retículo sarcoplásmico y por lo tanto inhibe las contracciones musculares, debe ser administrado en forma inmediata. Si los signos clínicos no responden al tratamiento, se debe considerar un diagnóstico alternativo. Cada botella de dantroleno contiene 20 mg de la droga activa y 3 gramos de manitol, responsable de la diuresis osmótica que acompaña a su administración. Otros efectos colaterales incluyen debilidad muscular, sedación, náuseas y cefaleas. Luego del tratamiento del episodio agudo, el dantroleno debe ser

administrado en dosis de 1 mg/kg cada seis horas por un total de cuatro a ocho dosis, y el paciente debe ser monitorizado en forma continua durante 24 horas.

Luego del tratamiento de emergencia, se deben controlar los valores de gases en sangre y de potasio, que pueden alterarse y producir arritmias. La acidosis metabólica debe ser corregida con dosis repetidas de bicarbonato según los resultados del estado ácido base. Para el tratamiento de la hiperkalemia, se aconseja administrar una solución de dextrosa e insulina. La hipertermia puede ser tratada con enfriamiento de las superficies y fluidos intravenosos.

La hipertermia maligna constituyó una patología con una elevada mortalidad, próxima al 90%, la que en la actualidad, con adecuado tratamiento, es de sólo el 7%.

SÍNDROME MALIGNO POR NEUROLÉPTICOS

El Síndrome maligno por neurolepticos es una reacción idiosincrásica a ciertas medicaciones (Tabla 68/3), caracterizado por la presencia de síntomas motores, alteración del estado mental, hipertermia e inestabilidad autonómica.

El síndrome también se ha descrito en pacientes que discontinúan en forma brusca drogas antiparkinsonianas y depletoras de catecolaminas. El riesgo se incrementa si los pacientes reciben otras drogas como litio o antidepresivos tricíclicos.

La incidencia informada del síndrome en pacientes que reciben medicación neuroleptica varía entre el 0,02 y el 3,23%. La incidencia verdadera puede ser alta, debido a que las formas menores del síndrome pueden pasar desapercibidas, o ser consideradas como simples reacciones adversas. El Síndrome maligno por neurolepticos se produce en individuos de cualquier edad, aunque preferentemente en jóvenes, siendo más frecuente en hombres que en mujeres. Una serie de factores asociados predisponen al síndrome, incluyendo el aumento de la actividad psicomotora y la agitación, deshidratación y agotamiento, desórdenes cerebrales previos, abuso de alcohol, obesidad y una serie de enfermedades orgánicas.

La causa productora del Síndrome maligno por neurolepticos no es conocida, pero se ha postulado un trastorno en el control dopaminérgico central. A nivel celular, el síndrome puede ocurrir como consecuencia de cambios

en la señal pre y postsináptica dopaminérgica. El bloqueo de los receptores dopaminérgicos en los ganglios basales produce un aumento del tono muscular e hipertermia. El bloqueo de los receptores en el hipotálamo contribuye a la hipertermia dificultando la disipación de calor, y el bloqueo a nivel bulbo medular produce inestabilidad autonómica. Las neuronas GABAérgicas probablemente también estén involucradas en la patogénesis del síndrome. Una teoría reciente sugiere que la hiperactividad del sistema nervioso simpático es responsable del estado de hipertermia y de la rigidez muscular. En adición a la patogénesis central, también estaría involucrado el sistema esquelético, produciéndose un daño muscular y rhabdomiólisis como consecuencia de cambios en la función mitocondrial del músculo.

El Síndrome neuroleptico maligno parece ser una verdadera reacción idiosincrásica a drogas, no relacionado con la dosis ni con la duración de exposición. En la mayoría de los casos, los síntomas iniciales se producen dentro de los primeros 30 días de terapéutica, habitualmente en los primeros tres a nueve días, pero también puede producirse años después del inicio de la terapia. Los niveles hemáticos de drogas se encuentran dentro del rango terapéutico en la mayoría de los casos. Las manifestaciones clínicas pueden persistir por cinco a 10 días después de que el agente haya sido suspendido, y hasta 30 días después de la inyección intramuscular de productos de depósito.

Los hallazgos principales del síndrome neuroleptico maligno son hipertermia de hasta 41°C, hipertonía de los músculos esqueléticos bajo forma de resistencia a la movilización pasiva, y fluctuaciones del estado de conciencia. En ocasiones existen alteraciones autonómicas tales como salivación excesiva, taquicardia, taquipnea, inestabilidad tensional y crisis de palidez o enrojecimiento. La diaforesis es constante. Las manifestaciones extrapiramidales consisten en temblor, rigidez y bradicinesia. Pueden aparecer movimientos hiperkinéticos. En el 70% de los pacientes existen cambios mentales: agitación, estupor o coma. En algunos pacientes con severa rigidez muscular y disminución de la *compliance* de la pared torácica se puede producir insuficiencia respiratoria. Se han descrito casos con insuficiencia renal desencadenada por rhabdomiólisis. La hipotensión y las arritmias cardíacas originadas en la inestabilidad autonómica y la hipovolemia secundaria a la sudoración profusa pueden producir un estado de shock.

Los hallazgos de laboratorio son inespecíficos: leucocitosis, aumento de la CPK, LDH y fosfatasa alcalina, hipocalcemia, mioglobulinuria y evidencias de insuficiencia renal.

La mortalidad asociada con este síndrome alcanza al 10 al 20%. La mayoría de las muertes ocurren entre los tres y 30 días del comienzo del síndrome como resultado de colapso cardiovascular, infarto agudo de miocardio, arritmias, insuficiencia renal aguda, insuficiencia respiratoria, neumonía o tromboembolismo pulmonar. El 10% de los sobrevivientes presentan secuelas neurológicas: parkinsonismo, discinesias, demencia o ataxia.

El diagnóstico diferencial se debe establecer con la hipertermia maligna, la catatonía letal aguda, el shock de calor inducido por neurolepticos, el síndrome serotoninico y el síndrome anticolinérgico central.

Se recomienda que el tratamiento sea individualizado para cada paciente dependiendo del cuadro clínico, la se-

Tabla 68/3.- Agentes asociados con la producción de Síndrome maligno por neurolepticos

Agentes neurolepticos	
Fenotiacinas:	clorpromacina, tioridazina, flupenazina, perfenazina, trifluoperazina
Butirofenonas:	haloperidol, droperidol
Tioxantenos:	clorprotixeno, tiotixene
Otros agentes	
Antidepresivos tricíclicos:	desipramina, amoxapina, maprotilina, trimipramina, amitriptilina, fluoxetina
Inhibidores de la MAO:	fenzelina
Anticonvulsivantes:	carbamazepina, fenitoína
Benzodiazepinas:	diazepam, lorazepam
Misceláneas:	olanzapina, risperidona, metoclopramida, citalopran, amoxapina, reserpina, litio, sulpiride
Supresión de ciertas drogas	
	Levodopa
	Agonistas dopaminérgicos (bromocriptina)

veridad y la duración de los síntomas. El manejo puede ser clasificado en tres grupos mayores: de soporte, farmacológico y electroconvulsivo.

Es importante el pronto reconocimiento del síndrome, y la discontinuación de los antagonistas de la dopamina, incluyendo la metoclopramida, es esencial para cambiar el curso del síndrome. El descenso de la temperatura es imperativo. Se debe realizar con medios físicos, y si es necesario, mediante lavado gástrico con agua helada o diálisis peritoneal fría. Otras medidas de soporte incluyen la hidratación adecuada, el tratamiento de la falla respiratoria, del colapso cardiovascular, del fallo renal y de las arritmias.

El tratamiento farmacológico se puede realizar con bromocriptina o dantroleno, dependiendo de la gravedad del cuadro. Debido a que la bromocriptina no está disponible en forma inyectable, debe ser administrada por vía oral o a través de una sonda nasogástrica. La dosis recomendada es de 2,5 a 10 mg/día dividida en cuatro tomas, con incrementos de 2,5 mg cada seis horas hasta obtener respuesta o llegar a una dosis de 60 mg/día.

El dantroleno es el agente más efectivo para reducir la rigidez muscular y disminuir la temperatura. Se debe administrar de la misma forma que lo indicado para la hipertermia maligna. Informes recientes han puesto en duda la utilidad del dantroleno en el tratamiento del síndrome neuroléptico maligno. Reulbach y col., en una revisión amplia de la literatura, comprobaron que el tratamiento del síndrome con dantroleno como monoterapia parece asociarse con una mayor mortalidad. En adición, los agonistas de la dopamina se han informado como efectivos para el tratamiento del síndrome neuroléptico maligno. Estas drogas incluyen la amantadina (100 a 200 mg dos veces por día) y la levodopa/carbidopa.

En los últimos años se ha reconocido la utilidad de la terapia electroconvulsiva en los casos graves del síndrome. La misma mejora algunos componentes tales como la fiebre, sudoración y nivel de conciencia. Se especula que actúa facilitando la actividad de la dopamina a nivel cerebral. La terapéutica electroconvulsiva está indicada específicamente en las siguientes situaciones:

1. En casos de Síndrome neuroléptico maligno refractario al tratamiento médico. Un artículo recomienda un ensayo de tratamiento por 48 horas, y si no se obtiene respuesta clínica, recurrir al electroshock.
2. Cuando no es posible diferenciar el diagnóstico entre un Síndrome neuroléptico maligno y un síndrome catatónico letal, o cuando predominan los hallazgos catatónicos.
3. Para el tratamiento de la catatonía o psicosis residual en el periodo inmediato al síndrome.
4. Cuando el diagnóstico psiquiátrico de base es una depresión psicótica o una catatonía.

SÍNDROME DE INTOXICACIÓN POR ANTICOLINÉRGICOS

El Síndrome de intoxicación por anticolinérgicos es uno de los trastornos más comunes inducido por drogas, aunque su frecuencia ha disminuido como consecuencia de que las drogas anticolinérgicas puras rara vez son utilizadas. El mismo puede aparecer luego de la administración de dosis terapéuticas o tóxicas de numerosos agentes (Tabla 68/4).

Los signos centrales y periféricos del síndrome antico-

linérgico son consecuencia del bloqueo de los receptores muscarínicos de la acetilcolina. Por lo tanto, este síndrome se debería llamar síndrome de intoxicación antimuscarínico.

El grado relativo de efecto periférico o central anticolinérgico varía con cada agente. Los resultados de la toxicidad central incluyen confusión, temblor, alucinaciones, mioclonos y agitación. Muchos pacientes presentan movimientos anormales estereotipados. Algunos casos progresan al coma, convulsiones y depresión respiratoria. Los signos periféricos de toxicidad anticolinérgica incluyen boca y axilas secas, midriasis y visión borrosa, taquicardia sinusal y retención urinaria. Estos signos periféricos y la ausencia de rigidez muscular diferencian la toxicidad por anticolinérgicos de los otros síndromes descritos.

Los pacientes habitualmente presentan un cuadro de hiperactividad con agitación, excitación y convulsiones, lo cual, asociado al impedimento a la sudoración, resulta en rabdomiólisis e hipertermia. La temperatura puede superar los 41°C, lo cual conduce a una cascada de fallo multiorgánico. En algunos casos la hipertermia persiste por varios días, hasta el retorno a una termoregulación normal.

Los pacientes agitados o convulsivos e hipertérmicos requieren tratamiento con drogas que controlen la producción excesiva de calor, como se ha descrito previamente. Si persiste la hipertermia, se debe realizar enfriamiento externo. Se debe colocar un catéter urinario para el control de la diuresis.

La fisostigmina es un derivado N-metilcarbamato anticolinesterásico que aumenta la concentración de acetilcolina a nivel de las terminaciones nicotínicas y muscarínicas, tanto en el sistema nervioso central como periférico. Su administración puede revertir el coma, la desorientación, agitación, combatividad y la anhidrosis. La dosis de fisostigmina es de 0,5 mg intravenoso cada cinco minutos, hasta un máximo de 2 mg. La droga puede precipitar una excesiva actividad colinérgica, evidenciada por broncoespasmo, broncorrea, salivación, vómitos, diarrea, y parálisis. La droga está contraindicada en pacientes asmáticos, en aquéllos que presentan obstrucción del tracto urinario, o que no pueden inducir taquicardia.

INTOXICACIÓN POR SIMPATICOMIMÉTICOS

Este síndrome es el resultado de los efectos de una serie de drogas tales como los inhibidores de la monoaminoxidasa, cocaína, anfetaminas y derivados metanfetamina. En la actualidad, el compuesto simpaticomimético más popular es el 3,4-metileno-dioximetanfetamina (MDMA o "ecstasy"). Aunque estructuralmente distintos,

Tabla 68/4.- Agentes productores del Síndrome de intoxicación por anticolinérgicos.

Antihistamínicos	Glicopirrolato
Atropina	Hidroxicina
Alcaloides de la belladona	Hiosciamina
Doxilamina	Carbamacepina
Orfenadrina	Derivados de la fenotiacina
Clorfeniramina	Quinidina
Disopiramina	Quinina
Antidepresivos tricíclicos	Procainamida

los efectos clínicos de la cocaína y del "ecstasy" son casi idénticos. Los mismos son producidos por el aumento de los niveles de serotonina y sus metabolitos en el cerebro. El MDMA también causa una liberación excesiva de dopamina desde las terminales nerviosas, pero en menor medida que la serotonina.

La presentación clásica de la intoxicación por "ecstasy" es la de un adolescente que ingresa al servicio de emergencia luego de haber participado de una reunión en un ambiente cerrado y con alta temperatura, manteniendo una actividad física prolongada y con mala hidratación. Estos pacientes pueden colapsar o convulsar en la escena y también exhibir hipertermia, hiperactividad locomotora, ataxia, sudoración, taquicardia, insomnio y trismus. En casos de intoxicación severa se puede evidenciar una hipertermia fulminante, convulsiones, actividad muscular hiperkinética, rhabdomiólisis y coagulopatía.

La cocaína estimula la liberación y bloquea la recaptación de las catecolaminas endógenas. En adición a convulsiones y rhabdomiólisis, los efectos beta de la cocaína producen una reacción hipermetabólica y fiebre elevada, mientras que los efectos alfa pueden disminuir el flujo sanguíneo coronario produciendo arritmias y espasmo coronario.

La terapéutica consiste en la rápida y agresiva disminución de la temperatura, y la administración de benzodiazepinas o barbitúricos para disminuir la termogénesis por hiperquinesia.

SÍNDROME SEROTONÍNICO

El síndrome serotoninico es una reacción adversa a drogas potencialmente severo, caracterizado por la presencia de cambios cognoscitivos y conductuales (confusión y agitación que pueden progresar al coma), disfunción autonómica (hipertermia, diaforesis, midriasis, taquicardia y labilidad tensional, diarrea), y anomalías neuromusculares de las cuales las más prominentes son la hiperreflexia y el mioclonus, que se desarrolla luego de horas de la administración de un agonista serotoninico en un paciente que está recibiendo una droga que potencia los efectos de las vías serotoninérgicas. Aunque la mayoría de los casos de síndrome serotoninico son moderados y autolimitados, también se han descrito casos severos e incluso fatales.

La incidencia del síndrome serotoninico está en aumento, en relación con el número creciente de agentes proserotonérgicos utilizados en la práctica clínica. El síndrome ocurre en aproximadamente 14 a 16% de las personas con sobredosis de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs).

Un número creciente de drogas y combinaciones de drogas se ha asociado con el síndrome serotoninico (Tabla 68/5). Las mismas incluyen inhibidores de la monoamino oxidasa, antidepresivos tricíclicos, SSRIs, analgésicos opioideos, medicaciones antitusígenas, antibióticos, agentes reductores de peso, antieméticos, hierbas medicinales; la supresión de medicamentos también se ha asociado con el síndrome.

La serotonina es producida por la descarboxilación e hidroxilación del L-triptofano. La serotonina es un neurotransmisor cuyas neuronas están localizadas en los núcleos del rafe medio. Las neuronas serotoninicas desempeñan un rol en los ciclos de sueño-vigilia, humor, conductas emocional y alimentaria, y en la termoregula-

ción. La cantidad y las acciones de este mediador están estrechamente reguladas por la combinación de mecanismos de recaptación, circuitos de retroalimentación y enzimas de metabolización. Los receptores serotoninicos postsinápticos están divididos en siete familias (T-HT₁ a 5-HT₇). Ningún receptor simple parece ser responsable del desarrollo del síndrome, aunque varias líneas de evidencias convergen en sugerir que los agonistas del receptor 5-HT_{2a} contribuyen sustancialmente a esta condición. En forma adicional el 5-HT_{1A} puede contribuir a través de una interacción farmacodinámica. La hiperactividad central noradrenérgica parece desempeñar un rol crítico, puesto que el grado en el cual está aumentada la concentración de norepinefrina en el sistema nervioso central en el síndrome se correlaciona con la gravedad del mismo.

El mecanismo del síndrome serotoninico es complejo e involucra la interacción entre factores ambientales, en particular las temperaturas elevadas, la liberación central de catecolaminas, la activación del eje hipotalámico-pituitario-tiroideo-adrenal, la activación del sistema nervioso simpático y la estimulación de los músculos esqueléticos.

Los casos moderados de síndrome serotoninico se caracterizan por presentar taquicardia, hipertensión e hipertermia. Es común la presencia de una temperatura de hasta 40°C. Los hallazgos comunes en el examen físico incluyen midriasis, aumento de los ruidos intestinales, diaforesis, y un color normal de la piel. La hiperreflexia, las mioclonias y el clonus observados en los casos moderados son considerablemente más intensos en las extremidades inferiores que en las superiores. Los pacientes pueden exhibir un clonus ocular horizontal. Los cambios en el estado mental incluyen agitación o hipervigilancia, así como hablar arrastrado. Los pacientes pueden adoptar una peculiar conducta de rotación de la cabeza con hiperextensión del cuello.

Los pacientes con síndrome grave pueden presentar severa hipertensión y taquicardia que en forma abrupta se deterioran en un estado de shock. Estos pacientes pueden tener un delirio agitado así como rigidez muscular e hipertonicidad. El aumento del tono muscular es considerablemente mayor en las extremidades inferiores. La hiperactividad muscular puede producir un aumento de la temperatura central por encima de 41,1°C. Las anomalías de laboratorio incluyen acidosis metabólica, rhabdomiólisis, elevación de la TGO y la creatinina, signos de fallo renal y de coagulación intravascular diseminada. No existe ningún examen de laboratorio que confirme el diagnóstico del síndrome serotoninico, siendo el clonus (espontáneo, inducible y ocular) el hallazgo aislado más

Tabla 68/5.- Drogas asociadas con el síndrome serotoninico.

- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina: sertralina, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, citalopran
- Drogas antidepresivas: trazodone, nefazodona, bispirona, clomipramina, venlafaxina
- Inhibidores de la MAO: fenelzina, clorgilina, isocarboxazida
- Anticonvulsivantes: valproato
- Analgésicos: meperidina, fentanilo, tramadol, pentazocina
- Antieméticos: ondasetron, granisetron, metoclopramida
- Antibióticos: linezolid, ritonavir
- Drogas de abuso: "ecstasy", ácido lisérgico, "foxy methoxy"
- Suplementos dietarios e hierbas medicinales: triptofano, ginseng
- Otros: litio
- Interacciones de drogas

importante que debe llevar a la sospecha del mismo.

El síndrome serotoninérgico es autolimitado y frecuentemente se resuelve dentro de las 24-36 horas con cuidados de soporte. El tratamiento debe incluir la remoción del agente precipitante, la provisión de cuidados de soporte, el control de la agitación, la administración de antagonistas del 5-HT_{2A}, el control de la inestabilidad autonómica y de la hipertermia. La intensidad de la terapéutica depende de la severidad de la afectación. Los casos leves pueden ser manejados con cuidados de soporte, remoción de las drogas precipitantes y tratamiento con benzodiacepinas. En casos más severos se recomienda administrar antagonistas del receptor 5-HT_{2A}. La droga de elección es la ciproheptadina. El tratamiento en adultos puede requerir dosis de 12 a 32 mg en un periodo de 24 horas. Se debe iniciar el tratamiento con una dosis de 12 mg y luego 2 mg cada dos horas si los síntomas continúan. La ciproheptadina está disponible sólo por vía oral, pudiendo administrarse por sonda nasogástrica. La administración sublingual de olanzapina en dosis de 10 mg puede ser efectiva, aunque su eficacia no ha sido determinada. En casos graves se puede utilizar la clorpromacina en dosis de 50 a 100 mg por vía intramuscular. En pacientes con hipertermia severa se aconseja la parálisis farmacológica con agentes no depolarizantes y asistencia ventilatoria mecánica.

HIPOTERMIA

Definición

La hipotermia en humanos se define por la presencia de una temperatura central (timpánica, rectal o esofágica) por debajo de 35°C. A esta temperatura, los sistemas coordinados responsables de la termoregulación comienzan a fallar, debido a que las respuestas fisiológicas compensatorias para minimizar la pérdida de calor son muy limitadas. La hipotermia accidental primaria se produce cuando un individuo por otra parte sano experimenta un

enfriamiento significativo por causas ambientales, como en el caso de la inmersión en agua helada. La hipotermia secundaria se produce a pesar de condiciones ambientales adecuadas, y es debida a una enfermedad o injuria que induce alteraciones en la termoregulación y en la producción de calor (ej. hipotiroidismo, intoxicación por drogas, trauma). Una tercera forma de hipotermia sería la iatrogénica, en la cual se induce hipotermia por razones terapéuticas (ej. cirugía con circulación extracorpórea, tratamiento postparo cardíaco, ACV o trauma encefalocraneano) o como consecuencia del procedimiento en sí mismo (anestesia prolongada).

Etiología

La hipotermia en el humano puede ser producida por múltiples causas, tal como se indica en la Tabla 68/6.

Clasificación

La hipotermia ha sido clasificada en zonas de gravedad de acuerdo a los cambios fisiológicos que se producen a medida que la temperatura disminuye (Tabla 68/7). Durante la hipotermia leve, se producen cambios cardiovasculares destinados a mantener la homeostasis térmica, considerándose a esta zona como de relativa seguridad. A 32°C, comienzan a hacerse aparentes disturbios de la conducción cardíaca, y a 28°C se evidencian disritmias graves. Por debajo de los 28°C, los mecanismos de producción y de conservación de calor comienzan a fallar, y a 20°C prácticamente todos los pacientes desarrollan asistolia. La hipotermia profunda es incompatible con la vida excepto cuando la misma es inducida en forma terapéutica por razones médicas.

En un estudio multicéntrico de 401 casos de hipotermia por exposición, la incidencia de mortalidad fue del 21 % cuando la temperatura central disminuyó entre 28 y 32°C. En contraste, en las víctimas de trauma, una temperatura central de 32°C o menos se asocia con una mortalidad de

Tabla 68/6.- Factores predisponentes de hipotermia

<i>Aumento de las pérdidas de calor</i>	<i>Alteraciones de la termoregulación</i>
Exposición ambiental	Disfunción periférica
Desordenes cutáneos	Neuropatías
Quemaduras	Transección medular
Dermatitis	Diabetes
Vasodilatación	Disfunción neurológica central
Alcohol	Hemorragia o trauma del SNC
Drogas (fenotiazinas)	Accidente cerebro vascular
Iatrogénica	Drogas: sedantes, alcohol, narcóticos
Tratamiento del golpe de calor	Neoplasias
Medio quirúrgico (CEC)	Enfermedad de Parkinson
<i>Disminución de la producción de calor</i>	Anorexia nerviosa
Enfermedades endocrinas	<i>Misceláneas</i>
Hipotiroidismo	Sepsis
Hipopituitarismo	Pancreatitis
Hipoadrenalismo	Carcinomatosis
Insuficiente aporte energético	Uremia
Hipoglucemia	Sarcoidosis
Malnutrición	Shock
Ejercicio extremo	Trauma
Patología neuromuscular	Enfermedades cardiopulmonares
Extremos de edad	Infecciones
Inactividad	

Tabla 68/7.- Clasificación de la hipotermia

	Tradicional	Paciente traumatizado
Hipotermia leve	<35°-32°C	<36°-34°C
Hipotermia moderada	<32°-28°C	<34°-32°C
Hipotermia severa	<28°-20°C	Por debajo de 32°C
Hipotermia profunda	<20°-14°C	
Hipotermia máxima	Por debajo de 14°C	

cerca del 100%, y en estos casos cualquier nivel de hipotermia se considera como un signo de mal pronóstico, motivo por el cual los niveles de gravedad son distintos que para el caso de la hipotermia de otra causa.

Cuadro clínico

Los cambios clínicos producidos por la hipotermia accidental son bastante característicos, aunque no existe una correlación estricta entre las manifestaciones neurológicas, los cambios sistémicos y el grado de hipotermia (Tabla 68/8).

En la hipotermia moderada, existe inicialmente taquicardia con vasoconstricción periférica, y un consecuente aumento en el volumen minuto cardiaco. La presión arterial aumenta levemente. Estos fenómenos mediados por vía simpática pueden ser suprimidos por drogas, produciéndose una disminución proporcional de la frecuencia cardiaca, presión arterial y volumen minuto cardiaco. Las arritmias ventriculares generalmente son suprimidas por grados moderados de frío y reaparecen con el recalentamiento. En la medida en que la temperatura disminuye a grados moderados de hipotermia, se desarrolla una bradicardia progresiva consecuente con la disminución de la despolarización espontánea en las células marcapaso, la que es refractaria a la atropina. La reducción resultante en el volumen minuto cardiaco también puede ser balanceada por un aumento en la resistencia vascular sistémica, debido a una respuesta autonómica refleja y a

la liberación de catecolaminas. Esta resistencia sistémica elevada puede ser perpetuada por la hemoconcentración, el aumento de la viscosidad de la sangre y respuestas vasomotoras locales.

Se producen anomalías de la repolarización evidenciadas por la aparición de las ondas J de Osborn en el ECG, bajo la forma de una "joroba" en la unión QRS-ST, que son más perceptibles en las derivaciones precordiales laterales; tienden a aumentar en amplitud a medida que disminuye la temperatura. Se desarrollan complejos QRS progresivamente más anchos, como consecuencia del entecimiento de la conducción, en combinación con elevación del segmento ST o depresión de la onda T; estos cambios ECG pueden estar relacionados con isquemia y con el aumento de la acidosis. La prolongación del QT puede persistir por horas o aun días después del recalentamiento, y se pueden producir episodios de bloqueo auriculoventricular días después de haberse restaurado una temperatura normal.

A temperaturas de 28°C la frecuencia cardiaca disminuye a 30-40 latidos por minuto. A temperaturas menores, la bradicardia puede ser extrema. La resistencia vascular sistémica disminuye a medida que la respuesta de catecolaminas se reduce, y el volumen minuto cardiaco disminuye en forma concomitante. Con temperaturas por debajo de 24°C existe un alto riesgo de asistolia. Se ha sugerido que la asistolia es una manifestación primaria de la hipotermia, mientras que la fibrilación ventricular se produce en forma secundaria al recalentamiento, hipocapnia, alcalosis o manipulación física. La fibrilación ventricular es más común con temperaturas por debajo de 27°C, siendo más probable si se producen cambios súbitos como movimientos físicos, modificaciones de la PO₂ o de la PCO₂, cambios de la temperatura miocárdica o cambios en el estado ácido base u otros parámetros bioquímicos.

En la hipotermia severa, la fibrilación ventricular es muy resistente a los intentos de cardioversión eléctrica hasta lograr el recalentamiento. En la hipotermia, la reducción de

Tabla 68/8.- Manifestaciones clínicas de la hipotermia.

Temperatura central (°C)	Manifestaciones musculoesqueléticas	Manifestaciones neurológicas	Otras
Leve			
38	-	-	-
36	Comienzo de escalofríos	Palabra arrastrada	-
34	Escalofríos máximos	Aumento de la confusión	-
32	Disminución de los escalofríos	Estupor	Disminución de la PA, alcalosis respiratoria, diuresis fría
Moderada			
32	Ausencia de escalofríos, comienzo de rigidez muscular	Pupilas dilatadas	Arritmias, ondas J en el ECG
30	-	Ausencia de reflejos	Hipoventilación severa, posible fibrilación ventricular
28	Rigidez muscular extrema	Ausencia de movimientos voluntarios	Shock, ruidos cardiacos no audibles, frecuencia cardiaca <40
Severa			
26	-	-	-
24	Apariencia de muerte	-	Riesgo severo de fibrilación ventricular
22-20	-	EEG isoelectrico	Asistolia

la elasticidad de la pared torácica y de la *compliance* del corazón y de los pulmonares hace muy dificultosa la compresión del tórax y probablemente menos eficiente, pero se han descrito sobrevividas en pacientes luego de más de seis horas de resucitación cardiopulmonar.

Los cambios hematológicos asociados con la hipotermia son importantes, particularmente el aumento de la viscosidad de la sangre, del valor de fibrinógeno y del hematocrito; esto puede producir alteraciones en la función de muchos otros órganos. Los cambios en la permeabilidad vascular se asocian con la extravasación de plasma, lo que conduce a la hemocentración y la consiguiente hipovolemia. El hematocrito aumenta un 2% por cada grado de declinación de la temperatura.

El frío inhibe en forma directa las reacciones enzimáticas de la cascada de la coagulación, produciéndose una coagulopatía. El tiempo de protrombina y el KPTT pueden ser normales si se miden a 37°C, pero están significativamente aumentados si se miden a temperaturas bajas, aun cuando los niveles de los factores de coagulación persistan normales. El recalentamiento, mas que la administración de factores extrínsecos, corrige esta anomalía. Se han informado casos de coagulación intravascular diseminada en pacientes con hipotermia.

Los efectos neurológicos centrales del enfriamiento son aparentes clínicamente, con confusión inicial y amnesia en los estadios moderados. A medida que la temperatura sigue disminuyendo, se constatan apatía, deterioro del juicio, disartria, depresión progresiva de la conciencia y en última instancia coma. La pérdida de conciencia es común por debajo de 30°C. Se debe tener en cuenta que con la hipotermia severa se produce una reducción marcada del índice metabólico, y por ello un aumento considerable de la tolerancia cerebral a la isquemia; a temperaturas por debajo de 20°C, la tolerancia a la isquemia es diez veces mayor que en sujetos normotérmicos.

Los escalofríos son característicos de los grados leves a moderados de hipotermia, pero luego disminuyen a medida que la temperatura desciende más aún; las temperaturas a las cuales desaparecen los escalofríos es muy variable (24-35°C).

En los estadios iniciales se observan ataxia y pérdida del control motor fino, seguidos por hiporeflexia, respuesta plantar extensora y disminución de la reactividad pupilar en los grados moderados de hipotermia; cuando la temperatura disminuye por debajo de 28°C se producen rigidez, dilatación pupilar y arreflexia. En la hipotermia severa, la rigidez muscular y de las articulaciones puede simular el *rigor mortis*, aunque la rigidez puede, paradójicamente, desaparecer a temperaturas por debajo de 27°C.

En la hipotermia moderada, existe una taquipnea inicial, seguida por una reducción en el volumen minuto y en el consumo de oxígeno; pueden aparecer broncoespasmo y broncorrea. A medida que la temperatura disminuye a niveles moderados de hipotermia, se reducen los reflejos protectores de la vía aérea debido al deterioro de la función ciliar, lo que predispone a la aspiración y a la neumonía. Se produce una significativa reducción en el consumo de oxígeno y en la producción de dióxido de carbono, alcanzando a un 50% a los 30°C.

Inicialmente se produce una desviación a la izquierda de la curva de disociación de la oxihemoglobina en respuesta al descenso de la temperatura, lo que resulta en una disminución del aporte de oxígeno e hipoxia tisular,

pero esto es balanceado en cierto grado por la acidosis láctica y por otros factores que contribuyen a la acidosis, tanto respiratoria como metabólica. Los escalofríos pueden aumentar la producción de lactato, y su *clearance* por el hígado está disminuido; frecuentemente la acidosis metabólica se hace más grave durante el recalentamiento debido a que los productos del metabolismo anaerobio retornan a la circulación, y ello contribuye al aumento del riesgo de arritmias.

En la hipotermia moderada, existe una diuresis inducida por el frío, que ocurre antes de que se produzca un descenso manifiesto de la temperatura corporal. Ello es debido a un aumento en el flujo sanguíneo renal como consecuencia de la vasoconstricción. Luego, al disminuir la temperatura, se produce una pérdida de la capacidad de los túbulos distales para reabsorber agua y una resistencia a la acción de la vasopresina. La diuresis inducida por el frío se acompaña de un aumento de la excreción urinaria de electrolitos, probablemente como resultado de una reducción en la reabsorción tubular de sodio. Si la hipotermia se desarrolla rápidamente, múltiples procesos pueden contribuir al desarrollo de hiperglucemia, lo que contribuye a la diuresis osmótica.

La hipokalemia es el resultado de un pasaje de potasio al interior de las células, debido a cambios en la permeabilidad de membrana y en la función de la bomba sodio-potasio. La hiperkalemia, por otra parte, puede ser un marcador de la acidosis y de la muerte celular, siendo por lo tanto un signo de mal pronóstico. El ECG no es útil debido a que los cambios inducidos por el potasio en el mismo pueden ser reducidos por la hipotermia. La concentración sérica de sodio, calcio y magnesio no cambia significativamente por encima de 25°C, pero hay informes de severa hipofosfatemia en el periodo de recalentamiento.

La motilidad intestinal disminuye por debajo de 34°C, resultando en un ileo con temperaturas cercanas a 28°C, debiendo colocarse una sonda nasogástrica para reducir los riesgos de broncoaspiración. Se han descrito alteraciones de la función hepática, como consecuencia de la disminución del volumen minuto cardíaco, observándose una disminución del *clearance* de ácido láctico que contribuye a la acidosis. Se han descrito casos de pancreatitis en el 20-30% de los casos de hipotermia profunda.

Pronóstico

La mortalidad en los pacientes hipotérmicos es muy variable de acuerdo a la literatura, oscilando entre el 12 y el 80%. La misma depende de la causa de la hipotermia, de la edad y estado clínico del paciente, del retardo hasta la institución del tratamiento, y probablemente, en algunos casos, de la modalidad de recalentamiento implementada.

No existen en la actualidad indicadores definitivos para predecir la muerte o el daño neurológico permanente en la hipotermia severa. Por tanto, no hay indicadores definitivos para sugerir cual paciente no podrá ser resucitado con éxito. La hiperkalemia severa (<10 mEq/L) puede ser un marcador de muerte. En la experiencia de Vassal y col., el único factor pronóstico asociado con la mortalidad fue la presencia y persistencia del estado de shock. Los esfuerzos de resucitación, en general, deben ser continuados hasta que la temperatura corporal alcance los 32°C. Sin embargo, la decisión para terminar la resucitación debe ser individualizada según las circunstancias.

El pronóstico asociado con la hipotermia en las víctimas de trauma es más grave que en las otras causas, al punto que se ha propuesto una clasificación distinta de las zonas de gravedad. La hipotermia es más común y más profunda en los pacientes con trauma severo. Por ello, es difícil establecer con certeza si el aumento de la mortalidad debe ser atribuido a la hipotermia en sí o a las lesiones de base. En la actualidad se acepta, sin embargo, que la hipotermia por sí tiene un efecto deletéreo sobre la fisiología, habiéndose comprobado que los pacientes recalentados en forma más agresiva tienen un mejor pronóstico que aquellos que no lo son.

Tratamiento

Manejo general

La severidad de la hipotermia, los hallazgos clínicos, y las condiciones comórbidas del paciente determinan la agresividad de las técnicas de resucitación. Las siguientes medidas deben ser instituidas como se indican:

Manejo de la vía aérea. Se debe proceder a la intubación por vía orotraqueal, siempre que la rigidez muscular no haga imposible la maniobra. Se debe administrar oxígeno suplementario.

Resucitación cardiopulmonar. Si el paciente se encuentra en asistolia o en fibrilación ventricular, se debe proceder a instituir un protocolo de reanimación cardiopulmonar (RCP). La compresión torácica puede ser dificultosa por la rigidez parietal. De acuerdo a los hallazgos electrocardiográficos, se aconsejan las siguientes medidas:

Bradycardia: evitar la manipulación farmacológica.

Fibrilación ventricular: intentar la desfibrilación aún con temperaturas de < 30°C. Si no es exitosa, instituir recalentamiento. Evitar las drogas antiarrítmicas hasta que la temperatura supere los 30°C, y utilizar las dosis más bajas efectivas. El bretilio es la droga de elección, pero el sulfato de magnesio también puede ser eficaz.

Asistolia: masaje cardíaco y asistencia respiratoria. Administrar agentes farmacológicos sólo cuando la temperatura alcanza los 30°C.

Monitorizar la temperatura corporal. Iniciar el recalentamiento.

Fluidos intravenosos. La elección razonable es la solución de glucosa en salina normal. Durante el recalentamiento, habitualmente es necesario un aporte aumentado de fluidos para prevenir o tratar la hipotensión.

Empleo de vasopresores. La inestabilidad hemodinámica debe tratarse inicialmente con reemplazo de volumen. Los vasopresores tienen efectos mínimos o producen vasoconstricción y aumentan el riesgo de arritmia.

Colocación de SNG y catéter vesical.

Solicitar exámenes de laboratorio.

Métodos de recalentamiento

Aunque el recalentamiento es el tratamiento primario de la hipotermia, existen controversias con respecto al método, duración y velocidad óptimos de recalentamiento. Existen tres tipos de métodos de recalentamiento: el recalentamiento externo pasivo, el recalentamiento externo activo, y el recalentamiento central activo (Fig. 68/1).

El recalentamiento pasivo externo es el método menos invasivo y de menos costo. El paciente es colocado

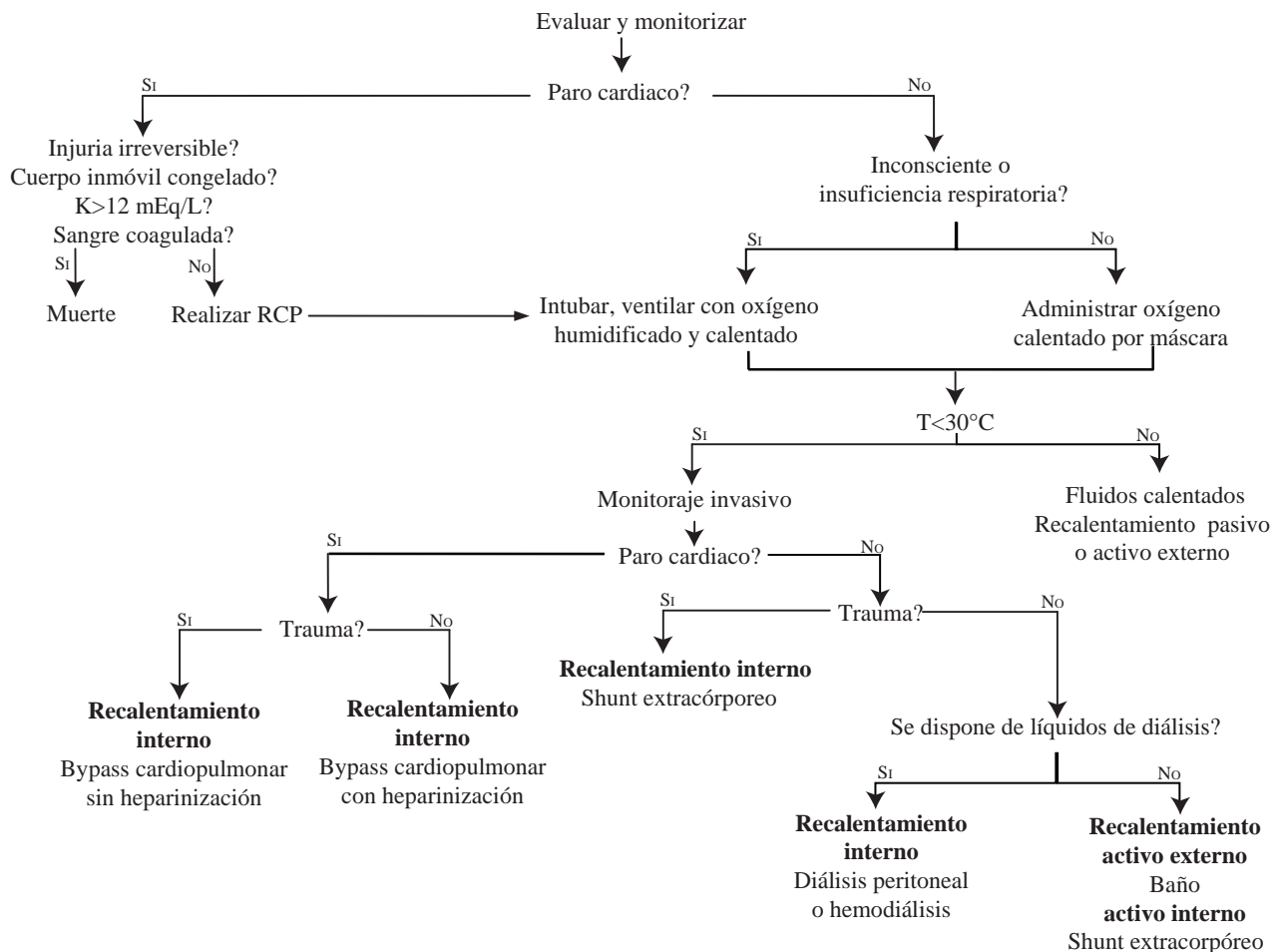


Fig. 68/1.- Protocolo de manejo clínico de pacientes admitidos con temperatura corporal < 35°C (Larach 1995)

en un ambiente cálido con ropa o coberturas calentadas y se permite que gane calor de este modo. Este método solo se puede aplicar como técnica única en los pacientes con hipotermia leve. El paciente debe ser capaz de generar calor para que sea efectivo.

El recalentamiento activo externo es el método más controvertido. El mismo involucra la aplicación externa de calor utilizando lámparas de calor, inmersión en agua caliente o aplicación de compresas con alta temperatura. El riesgo potencial del método es el sobreenfriamiento. Cuando se aplica una fuente de calor externa, se produce vasodilatación y la sangre periférica fría es transportada hacia la parte central del organismo, más caliente, reduciendo más aún la temperatura central. Esto podría aumentar la frecuencia de fibrilación ventricular. Se ha propuesto calentar únicamente el tórax, dejando las extremidades libres.

El recalentamiento central activo es el método más rápido e invasivo, e involucra la aplicación de calor a través de distintas vías: oxígeno calentado y humidificado (42 a 45°C), fluidos intravenosos calentados (40 a 42°C), lavado rectal o gástrico, lavado pleural, lavado peritoneal con líquido de diálisis calentado a 40-45°C, recalentamiento continuo arteriovenoso o venovenoso, y bypass cardiopulmonar. Estas técnicas están indicadas en pacientes con una temperatura corporal <32°C, con inestabilidad cardiovascular o con factores de riesgo para paro cardíaco.

La disponibilidad de recursos es un factor decisivo en la elección del método de recalentamiento. Obviamente, si se dispone de bypass cardiopulmonar, el método es muy eficaz para realizar el recalentamiento y además facilita la estabilización hemodinámica del paciente. El circuito estándar de bypass cardiopulmonar incorpora una bomba con un oxigenador y un intercambiador de calor. Un flujo femoral de dos a tres litros por minuto con un calentador a 38-40°C aumenta la temperatura central 1 a 2°C cada tres a cinco minutos. El flujo del bypass puede aumentarse gradualmente hasta seis a siete litros por minuto. En cualquier caso, se deben tener en cuenta las complicaciones del recalentamiento que incluyen coagulación intravascular diseminada, edema pulmonar, síndromes compartimentales, rabdomiólisis e insuficiencia renal aguda.

BIBLIOGRAFÍA

- Bazille C., Megarbane B., Bensimhon D.: Brain damage after heat stroke. *J Neuropathol Exp Neurol* 64:970-2005
- Bhanushali M., Tuite P.: The evaluation and management of patients with neuroleptic malignant syndrome. *Neurol Clin N Am* 22:389-2004
- Bernard S., Buist M.: Induced hypothermia in critical care medicine: a review. *Crit Care Med* 31:2041-2003
- Bertorini T.: Perisurgical management of patients with neuromuscular disorders. *Neurol Clin N Am* 22:293-2004
- Birmes P., Coppin D., Schmitt L.: Serotonin syndrome: a brief review. *Canad Med Assoc J*: 27:1439-2003
- Bouchama A., Hammami M.: Heat stroke: diagnosis, pathophysiology and treatment. *Intern J of Intens Care* 1:44-1994
- Bouchama A., Knochel J.: Heat stroke. *N Engl J Med* 346:1978-2002
- Bouchama A., Dehbi M., Chaves-Carballo E.: Cooling and hemodynamic management in heatstroke: practical recommendations. *Critical Care* 11:R54(10.1186/cc5910)-2007
- Boyer E., Shannon M.: The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 352:1112-2005
- Brandom B.: Recognition and treatment of malignant hyperthermia. *The American Society of Anesthesiologists Vol 33:Chapter 3-2005*
- Caroff S., Mann S.: Neuroleptic malignant syndrome. *Med Clin N Am* 77:185-1993
- Carter R., Chevront S., Williams J.: Epidemiology of hospitalizations and deaths from heat illness in soldiers. *Med Science Sports and Exerc DOI* 10.1249/01.mss.0000174895.19639.ed-2006
- Chan T., Evans S., Clark R.: Drug-induced hyperthermia. *Crit Care Clin* 13:785-1997
- Dahmash N., Harthi S.: Invasive evaluation of patients with heat stroke. *Chest* 103:1210-1993
- Danzl D., Pozos R.: Accidental hypothermia. *N Engl J Med* 331:1756-1994
- Dinarello C., Cannon J.: New concepts on the pathogenesis of fever. *Rev Infect Dis* 10:168-1988
- Finsterer J.: Current concepts in malignant hyperthermia. *J Clin Neuromusc Dis* 4:64-2002
- Geiss P., Marr J.: Management of heat injury syndromes. *Crit Care State of the Art. Vol 3-1982*
- Gentilello L.: Advances in the management of hypothermia. *Surg Clin N Am* 75:243-1995
- Guze B., Baxter L.: Neuroleptic malignant syndrome. *New Engl J Med* 313:163-1985
- Hadad E., Weinbroum A., Ben-Abraham R.: Drug-induced hyperthermia and muscle rigidity: a practical approach. *Europ J Emerg Med* 10:149-2003
- Hanania N., Zimmerman J.: Accidental hypothermia. *Crit Care Clin* 15:235-1999
- Holzer M., Behringer W.: Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Curr Opin Anaesthesiol* 18:163-2005
- Khosla R., Guntupalli K.: Heat-related illnesses. *Crit Care Clin* 15:251-1999
- Minard D.: Prevention of heat casualties in Marine Corps recruits. *Mil Med* 126:261-1961
- Larash M., Localio R., Allen G.: A clinical grading scale to predict malignant hyperthermia susceptibility. *Anesthesiology* 80:771-1994
- Larash M.: Accidental hypothermia. *Lancet* 345:493-1995
- Lichtman A., Oribabor C.: Malignant hyperthermia following systemic rewarming after hypothermic cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 102:372-2006
- Lugo-Amador N., Rothenhaus T., Moyer P.: Heat-related illness. *Emerg Med Clin N Am* 22:315-2004
- Mallet M.: Pathophysiology of accidental hypothermia. *Q J Med* 95:775-2002
- Nelson T., Flewelling E.: The malignant hyperthermia syndrome. *New Engl J Med* 309:416-1983
- Pestel G., Kurz A.: Hypothermia: it's more than a toy. *Curr Opin Anaesthesiol* 18:151-2005
- Pluth Yeo T.: Heat stroke: a comprehensive review. *AACN Clinical Issues* 15:280-2004
- Rav-Acha M., Hadad E., Epstein Y.: Fatal exertional heat stroke: a case series. *Am J Med Sci* 328(2):84-2004
- Reulbach U., Dutsch C., Biermann T.: Managing an effective treatment for neuroleptic malignant syndrome. *Critical Care* 11:R4(10.1186/cc5148)-2007
- Rusyniak D., Sprague J.: Toxin-induced hyperthermic syndromes. *Med Clin N Am* 89:1277-2005
- Shannon K., Bleck T.: How to detect and manage catastrophic thermoregulatory disorders. *J Crit Illness* 3(1):13-1988
- Simon H.: Hyperthermia. *N Engl J Med* 329:483-1993
- Sprung C.: The metabolic and respiratory alterations of heat stroke. *Arch Inter Med* 140:665-1980
- Ulrich A., Rathlev N.: Hypothermia and localized cold injuries. *Emerg Med Clin N Am* 22:281-2004
- Vassal T., Benoit Gonin B., Carrat F.: Severe accidental hypothermia treated in a ICU: prognosis and outcome. *Chest* 120:1998-2001

Wang H., Callaway C., Peltzman A.: Admission hypothermia and outcome after major trauma. *Crit Care Med* 33:1296-2005
 Weinberg A.: Hypothermia. *Ann Emerg Med* 22(P2):370-1993
 Zimmerman J.: Hypothermia and hyperthermia. En Zimmerman J. (Edit). *Critical Care Refresher Course 2*. Society of Critical Care Medicine, 1998

CAPÍTULO 69

Quemaduras graves

DRES. OSVALDO FREDDI Y GUILLERMO KESTENS

CONCEPTO

Reciben el nombre de quemaduras las lesiones tisulares de origen térmico producidas por agentes físicos, químicos o biológicos que actúan con intensidad y persistencia suficientes como para producir dichas lesiones en un grado variable.

Las quemaduras pueden producir distintos tipos de lesiones, desde el inocente eritema local; hasta la destrucción completa del organismo, dependiendo ello de la intensidad y persistencia del agente causal.

La gravedad de una quemadura está condicionada por su profundidad, extensión y localización. En el presente capítulo se analizarán exclusivamente las quemaduras que por su magnitud, requieren asistencia en terapia intensiva.

ETIOLOGÍA

Las fuentes productoras de quemaduras han aumentado con los desarrollos sociales y tecnológicos; desde el fuego y los agentes biológicos, que fueron los primeros, hasta los diferentes agentes físicos y químicos utilizados en la actualidad, tanto en la práctica civil como militar; hasta concluir con la energía nuclear (Tabla 69/1).

CLASIFICACIÓN

Las quemaduras se clasifican de acuerdo a la superficie corporal total afectada, la profundidad, y la presencia o ausencia de una injuria por inhalación.

Extensión de superficie quemada

De acuerdo al porcentaje de piel lesionada, las quemaduras clásicamente se dividen en pequeñas, que afectan a menos del 20% de la superficie corporal, no teniendo repercusión sobre el estado general, y grandes, que comprometen más del 20% y que dan origen al gran quemado, afectando el estado general. La determinación de la superficie lesionada se hace mediante diversos esquemas en los que se asigna a cada parte del cuerpo un porcentaje.

Una forma habitual de hacer un cálculo aproximado de la extensión de la quemadura es por la "regla de los nueve" descrita por Pulasky y Tenisson (1957), que asigna valores de 9 o múltiplos de 9 a los distintos elementos

del cuerpo: cabeza, 9% (rostro, 4,5% y cuero cabelludo, 4,5%); cuello, 1%; cada miembro superior, 9%; cada miembro inferior, 18%; parte anterior del tronco, 18%; y parte posterior del tronco, 18% (Fig. 69/1).

Kirschbaum ha utilizado otra forma de asignar valores a la superficie corporal quemada, utilizando una regla de los tres: cabeza, 9%; que está dividida en cuero cabelludo, 3% y cara, 6%; cuello, 1%; tronco anterior, 18% (tórax, 9%, abdomen 9%); tronco posterior, 18% (dorso, 9%, lumboglúteo, 9%); miembro superior, 9% (brazo, 3%, antebrazo, 3%, mano, 3%); miembro inferior, 18% (muslo, 9%, pierna, 6%, pie, 3%).

En los niños las proporciones de los distintos segmentos del cuerpo varían con respecto a las de los adultos (Fig. 69/2). Estas diferencias son importantes para el cálculo de reposición de líquidos en quemados graves y para el cálculo de las zonas donantes de autoinjertos en grandes quemados.

Profundidad de la quemadura

Lo importante en el reconocimiento de la profundidad de una quemadura es poder establecer la cantidad de elementos epiteliales indemnes y capaces de regenerar la cubierta tegumentaria. Las clasificaciones más utilizadas han sido las de Kirschbaum y la de Benaim. A partir de ellas, la American Burn Association ha propuesto una nueva clasificación, más precisa, destinada a determinar con mayor exactitud la profundidad de las quemaduras. *Clasificación de la American Burn Association (Fig. 69/3)*

Superficial o de primer grado. Este tipo de lesión afecta exclusivamente la epidermis. Se caracteriza por la presencia de eritema con flictenas pequeñas intraepidérmicas. La lesión es seca y dolorosa al tacto. En la histología se observa la destrucción de las capas superficiales, manteniéndose el extracto de Malpighi intacto. La regeneración es *ad integrum* sin secuelas.

Espesor superficial parcial. Involucra la destrucción de la capa epidérmica y no más que el tercio superior de

Tabla 69/1.- Causas productoras de quemaduras.

Físicas	
Térmicas	
Fuego o llama (33%):	producidos por la combustión de sólidos, líquidos o gases, minerales o vegetales en ignición, explosiones
Escaldaduras (30%):	líquidos calientes (contacto o inmersión, vapor)
Contacto (15%):	objeto o sustancia caliente
Frío:	congelación
Eléctricas (5%)	
Atmosférica	
Médica	
Industrial	
Accidental	
Energía radiante (1%)	
Radiación solar	
Radiación iónica	
Rayos ultravioletas e infrarrojos	
Químicas (6%)	
Cáusticos	
Ácidos y álcalis	
Fósforo	
Biológicas	
Seres vivos: algas, peces eléctricos, ofidios, insectos	

la dermis. Los microvasos que perfunden esta área están lesionados, permitiendo la pérdida de grandes cantidades de plasma. Es característica la producción de ampollas. La herida resultante es rosada, húmeda y muy dolorosa, debido a que las terminales nerviosas quedan expuestas al aire. El flujo sanguíneo remanente es adecuado y el riesgo de infección es bajo. A pesar de la pérdida de toda la epidermis, la zona de lesión es relativamente pequeña y la cicatrización es rápida, produciéndose en una a dos semanas. No se forman cicatrices, excepto que se produzca una infección importante.

Espesor profundo parcial. Destrucción de la epidermis y la mayor parte de la dermis, se conservan algunos folículos pilosos y glándulas sebáceas y sudoríparas. La reepitelización es lenta, pudiendo requerir meses. En general no se forman ampollas debido a que la capa dérmica remanente es fina y se adhiere a los tejidos viables, formando una escara. La herida aparece blanca y seca. El flujo sanguíneo está comprometido, lo que hace que la zona sea vulnerable a la infección y susceptible de convertirse en una lesión de tercer grado. El dolor es escaso debido a que las terminales nerviosas están destruidas. Estas lesiones cicatrizan en cuatro a diez semanas, a veces más. La causa común es un contacto directo con una fuente de calor; muchas quemaduras químicas también corresponden a este grado.

De espesor total o de tercer grado. Destrucción de todo el espesor de la piel, por lo cual si la lesión es pequeña la epidermización se logra a partir de los bordes; si es grande se requieren injertos. La lesión es seca, firme, con aspecto de cuero, y puede ser blanca, roja, marrón o negra. El edema puede ser masivo.

De espesor total o de cuarto grado. Estas quemaduras comprometen además de la piel, el músculo, la fascia y/o el hueso. Inicialmente, el lecho avascular de la quemadura aparece blanquecino. Si la quemadura se extiende al tejido adiposo se observan bordes de color marrón o negro, conjuntamente con coagulación de las venas. Es-

tas quemaduras no son dolorosas. En las quemaduras que comprometen tejidos profundos se requiere la resección local de la zona afectada.

Clasificación de Benaim

Superficiales o tipo A. Corresponden a las quemaduras de primer grado (eritematosas o epidérmicas) y las de segundo grado superficial (flictenulares o dérmicas superficiales). Como la profundidad de la lesión de este tipo sólo alcanza a las capas superficiales, se producirá una curación espontánea.

Profundas o tipo B. Corresponden a las quemaduras de segundo grado profundo y de tercer grado, en las cuales la destrucción de todas las capas de la piel es completa. Para su curación se requieren injertos que eviten la formación de cicatrices hipertróficas y queloidesas.

Entre estos dos tipos de quemaduras se incluyen las Intermedias o de tipo AB, que corresponden a las quemaduras de segundo grado profundo de evolución dudosa, en las que la presencia de remanentes dérmicos permitirá su evolución a una cicatrización aceptable de tipo A. Si la destrucción en profundidad no pudo ser apreciada en el transcurso de la primera semana, o si una infección agregada la profundiza, es posible que se transforme en una quemadura profunda tipo B.

La diferenciación de la profundidad de las quemaduras puede ser difícil. Por ejemplo, la lesión de la piel fina localizada en la superficie volar del brazo, del perineo o de la oreja puede ser mal clasificada por un individuo no experimentado. Esta subclasificación pue-

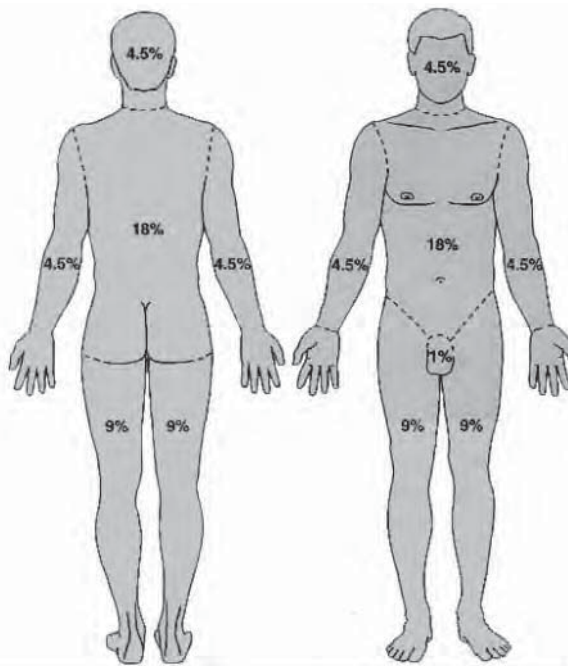


Fig. 69/1. Regla de los 9. (Pulazky y Tennisson)

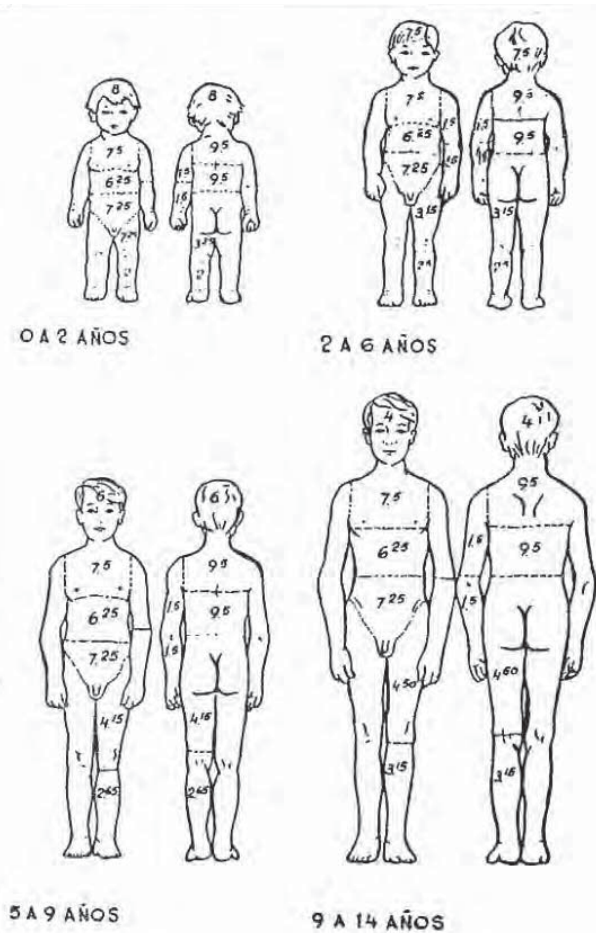


Fig. 69/2. Cálculo de la superficie quemada en niños.

de conducir a errores terapéuticos. Las lesiones por quemaduras también pueden progresar por horas luego de la injuria inicial, lo que se conoce como conversión de la quemadura.

Localización y lesiones asociadas

La localización de la quemadura es de gran importancia, sobre todo en las de tercer grado, por su pronóstico y su tratamiento, pues las localizadas en áreas críticas pueden dejar secuelas graves, funcionales o estéticas. Las localizaciones de riesgo son las manos, la cara y el cuello, la axila, el pliegue del codo, los genitales, el hueso poplíteo y la planta del pie.

La localización de estas quemaduras especiales afecta a las áreas de gran movilidad, en las cuales las cicatrices retráctiles se asocian con un déficit importante de la función. En estos casos, una quemadura pequeña por su extensión, puede ser grave por su localización.

Las lesiones traumáticas que se producen conjuntamente con quemaduras graves constituyen un fenómeno infrecuente. La incidencia de injuria combinada se ha informado que varía entre el 5 y el 7% de todas las admisiones por quemaduras. Santaniello y col., recientemente, han informado una incidencia mucho menor de asociación entre lesiones traumáticas y quemaduras, del orden del 0,38%. Esta relativa baja incidencia puede ser la razón por la que existe muy poco conocimiento respecto a las características de las lesiones combinadas, aunque todos los autores coinciden en que el pronóstico se agrava considerablemente.

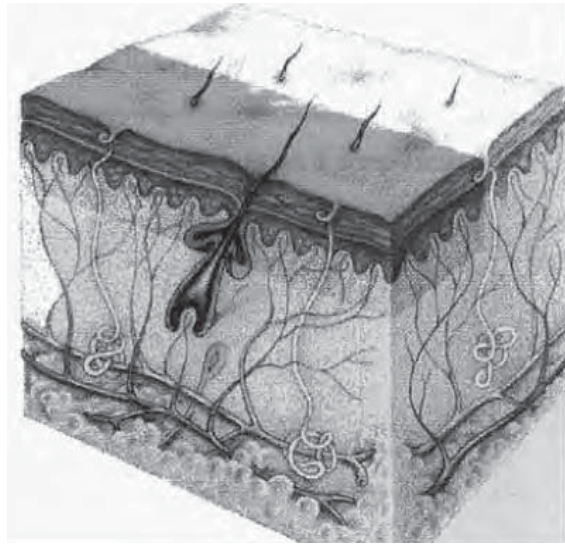
Clasificación de la American Burn Association

En base a los criterios antes descritos, The American Burn Association ha clasificado las lesiones por quemaduras en leves, moderadas y graves. Las quemaduras moderadas y graves requieren hospitalización.

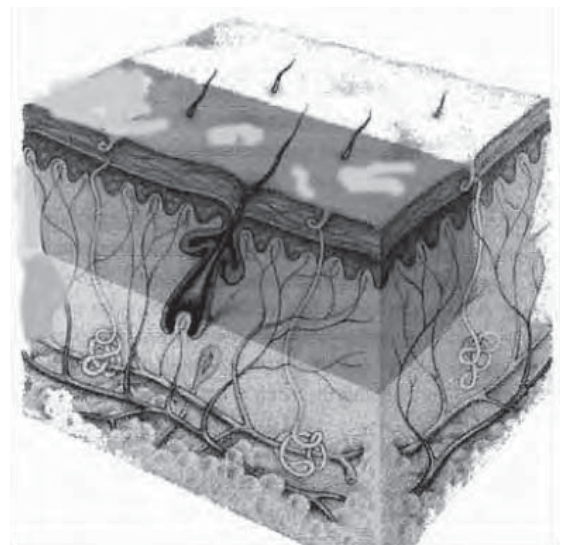
Quemaduras leves. Incluyen aquellos casos en que está comprometida menos del 10% de la superficie corporal total por una quemadura de segundo grado superficial o profunda (5% para niños y ancianos) o menos del 2% de la superficie corporal total por una quemadura de tercer grado, excepto que estén comprometidos los ojos, orejas, cara o perineo. Estos pacientes pueden ser manejados en forma ambulatoria.

Quemaduras moderadas. Compromiso del 10-20% de la superficie corporal total (5-10% en niños por debajo de 10 años y adultos por encima de 40 años) independientemente de la profundidad; y 2-5% de una quemadura de tercer grado excepto que estén involucrados los ojos, orejas, cara o perineo. Lesiones por electricidad de alta tensión, sospecha de injuria por inhalación y quemaduras circunferenciales. Problemas médicos concomitantes que predisponen a la infección (ej: diabetes). Estos pacientes requieren hospitalización.

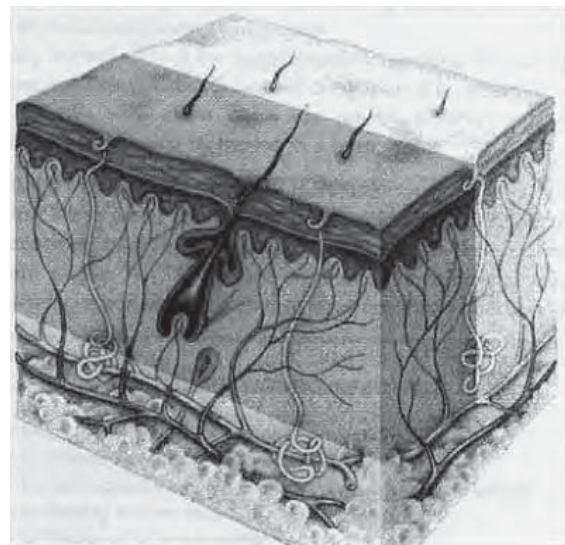
Quemaduras graves. Compromiso de más del 20% de la superficie corporal total por una quemadura de segundo grado superficial o profunda (10% para niños y adultos por encima de 40 años); más del 5% de la superficie corporal total por una quemadura de tercer grado; todas las quemaduras que involucran cara, ojos, orejas, pies y perineo; todas las quemaduras eléctricas; todas las quemaduras asociadas con injuria por inhalación; todas las quemaduras con lesiones asociadas, y todas las quemaduras que afectan a personas con otros factores de riesgo. Estos pacientes deben ser referidos a un Centro de Quemados.



Quemadura superficial



Quemadura parcial profunda



Quemadura profunda

Fig. 69/3.- Clasificación de las quemaduras de acuerdo a la profundidad lesional.

FISIOPATOLOGÍA

El proceso local

En la injuria térmica, la magnitud del daño de la piel resulta de la temperatura de la fuente térmica y de la duración de la exposición. Entre 40 y 44°C se produce un fallo enzimático dentro de la célula con el aumento de la concentración intracelular de sodio y edema intracelular, debido a un fracaso de la bomba de sodio de la membrana. Con una exposición a 45°C, en una hora se produce necrosis con liberación de radicales libres de oxígeno. Se han descrito tres zonas de injuria a nivel cutáneo:

1. La *zona de coagulación* es el lugar de muerte celular irreversible, con formación de una escara debido a la degradación local de las proteínas.
2. La *zona de estasis* es el sitio de deterioro circulatorio local con persistencia de la viabilidad celular. Si en esta zona se produce una isquemia secundaria, ocurre la muerte celular. El deterioro circulatorio es secundario a la agregación de plaquetas y neutrófilos, deposición de fibrina, edema de las células endoteliales y pérdida de la deformabilidad de los eritrocitos. Estos tejidos son susceptibles a un insulto secundario tal como la deshidratación, presión, sobrerresucitación e infección.
3. La *zona de hiperemia* se caracteriza por mínimo daño celular pero prominente vasodilatación y aumento del flujo sanguíneo. En esta zona la recuperación habitualmente es completa, excepto que se produzca una sepsis severa o una prolongada hipoperfusión.

En el área de quemadura se liberan mediadores vasoactivos, incluyendo tromboxano A₂, que producen adherencia plaquetaria y vasoconstricción. Fuera del área local de vasoconstricción, el efecto general predominante y los esfuerzos de resucitación condicionan una vasodilatación significativa y aumento de la permeabilidad vascular. La vasodilatación inicial es atribuible a la liberación de histamina que se produce inmediatamente después de la injuria. El periodo secundario, más prolongado, de vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular, está

relacionado con la liberación de una variedad de productos vasoactivos y oxidativos.

En las quemaduras menores, el proceso inflamatorio queda limitado a la herida en sí. En las quemaduras mayores, la injuria local desencadena la liberación de mediadores a la circulación, resultando en una respuesta sistémica. La misma está caracterizada por hipermetabolismo, inmunosupresión y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (Fig. 69/4). Las citoquinas parecen ser los mediadores primarios de la inflamación sistémica que sigue a las quemaduras. Las endotoxinas son habitualmente detectadas varios días después de la quemadura, aún en ausencia de una infección demostrable. La concentración de endotoxina se relaciona con el tamaño de la quemadura y predice el desarrollo de fallo multiorgánico y muerte. Los niveles elevados de óxido nítrico pueden contribuir a las alteraciones hemodinámicas e inmunológicas que siguen a las quemaduras.

Efectos cardiovasculares

El término *shock del quemado* fue acuñado para describir el shock hipovolémico que sigue en forma inmediata a una quemadura. El mismo resulta primariamente de una alteración de la permeabilidad microvascular, tanto en los tejidos quemados como normales, con la pérdida resultante de fluido rico en proteínas desde el compartimento intravascular al compartimento intersticial. Otros mecanismos que contribuyen al flujo de fluido transcapilar incluyen el aumento de la presión hidrostática intravascular, la disminución de la presión hidrostática intersticial y el aumento de la presión intersticial osmótica. Se produce un significativo edema tisular en las primeras 12-24 horas que siguen a una quemadura mayor, como consecuencia del líquido secuestrado en el intersticio del área quemada y en los tejidos no quemados. Aunque la permeabilidad en los tejidos no quemados está aumentada por menos de 24 horas, el aumento de la permeabilidad en la zona de la quemadura persiste por más de 72 horas.

El concepto crítico en el shock del quemado es que se puede producir un desplazamiento masivo de fluidos entre los distintos compartimientos corporales sin que

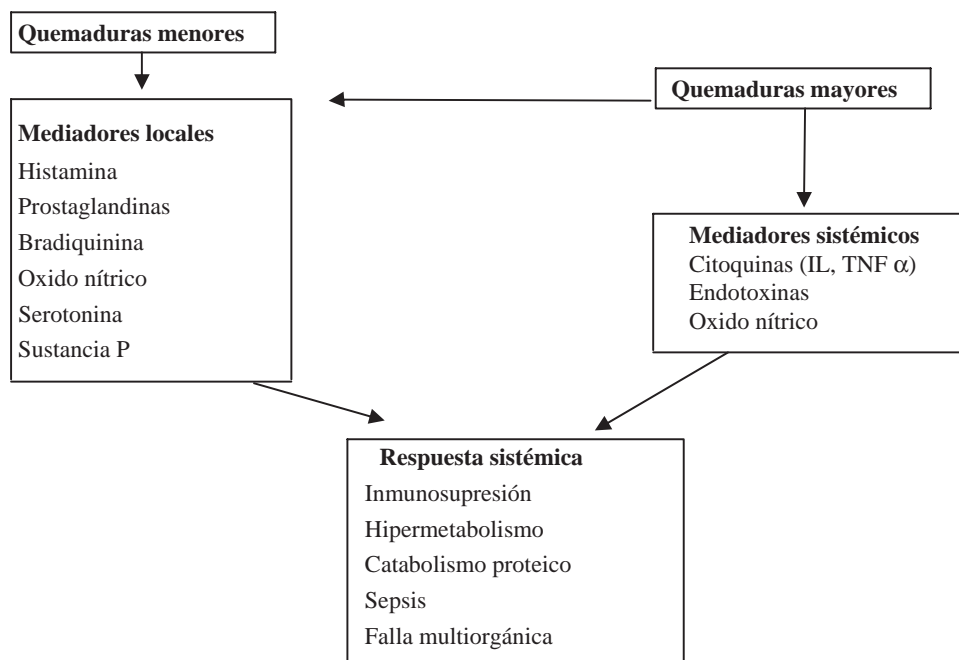


Fig. 69/4. Liberación de mediadores en la injuria térmica y la respuesta orgánica secundaria.

cambie el agua corporal total. Lo que en realidad cambia es el volumen de cada compartimiento fluido, aumentando los espacios intracelular e intersticial a expensas del volumen plasmático y del volumen sanguíneo.

En adición a la pérdida de la integridad capilar, la injuria térmica produce cambios a nivel celular. Baxter ha demostrado que una quemadura de más del 30% de la superficie corporal total se asocia con una disminución en el potencial de membrana celular, involucrando a las células no lesionadas por la injuria térmica. Ello resulta en edema intracelular, en particular en los tejidos musculares. La causa de esto es una disminución en la actividad de la ATPasa de sodio, responsable de mantener los gradientes iónicos intra-extracelulares. Si la resucitación es inadecuada, el potencial de membrana disminuye progresivamente, resultando en última instancia en la muerte celular. Este sería el denominador final común en el shock del quemado durante el periodo de resucitación. En la Tabla 69/2 se indican los diversos cambios fisiopatológicos que conducen a la formación de edema en los pacientes con grandes quemaduras.

En adición a los secuestros fluidos en el período inmediato a la quemadura, el volumen minuto cardíaco está disminuido, independientemente del estado del volumen intravascular. Los estudios secuenciales en el tiempo han mostrado que los déficits de contracción y relajación luego de una quemadura son transitorios, aparecen tan pronto como dos horas luego de la quemadura, alcanzan su máximo 24 a 30 horas después, y se resuelven gradualmente en 48 a 72 horas. La presencia de una depresión miocárdica transitoria se asocia con un riesgo limitado en pacientes adultos jóvenes sin patología asociada. Sin embargo, en pacientes ancianos e inmunosuprimidos, déficits cardíacos incluso transitorios pueden complicar la respuesta a una resucitación agresiva con fluidos. Estudios recientes sugieren que la disfunción cardíaca precoz puede constituir un indicador de la susceptibilidad del sujeto a infecciones subsecuentes.

La reducción de la contractilidad cardíaca es secundaria a la presencia de factores humorales circulantes, de una reducida respuesta a las catecolaminas circulantes y de la disminución del flujo sanguíneo coronario. Los factores humorales que disminuyen la contractilidad cardíaca incluyen el TNF α , radicales libres de oxígeno, endotelina-1 e interleuquinas. La magnitud del deterioro de la función cardíaca es mayor en los pacientes ancianos.

La resistencia vascular sistémica aumenta, coincidiendo con la disminución del volumen minuto cardíaco. Los no sobrevivientes del período inicial posquemadura tienen una mayor disminución en el volumen minuto cardíaco, una resistencia vascular sistémica más alta, más acidosis metabóli-

ca y un menor consumo de oxígeno que los sobrevivientes.

Luego de la adecuada resucitación y habiendo pasado las primeras 24-48 horas de la quemadura, el conjunto de mediadores inflamatorios liberados cambia la respuesta cardiovascular hacia la clásica respuesta inflamatoria sistémica, que se manifiesta por el aumento del volumen minuto cardíaco, y la reducción de la resistencia vascular sistémica, reflejando el aumento significativo en el estado metabólico. Las manifestaciones de la respuesta inflamatoria sistémica son idénticas a las de la sepsis, y se debe evitar confundir ambos estados y utilizar antibióticos en ausencia de otras evidencias de infección sistémica. La respuesta inflamatoria sistémica es la causa primaria del hipermetabolismo manifestado en los pacientes con quemaduras severas.

Efectos respiratorios

La lesión pulmonar es una de las causas principales de morbilidad y mortalidad en los pacientes quemados. La lesión pulmonar en estos casos puede asumir varias formas. Los mecanismos de la injuria por inhalación consisten en una combinación de: 1) injuria térmica directa de la vía aérea superior por la inhalación de gases calientes, 2) daño celular y de los mecanismos de transporte de oxígeno por la inhalación de monóxido de carbono y ácido cianhídrico, y 3) injuria química de la vía aérea inferior producida por la inhalación de productos tóxicos de la combustión.

La injuria directa del pulmón por la inhalación de humo o gases tóxicos se analiza en el Capítulo de Lesiones agudas por inhalación. El pulmón se encuentra en riesgo en pacientes con quemaduras cutáneas, aun en ausencia de una lesión por inhalación. Los mecanismos involucrados incluyen los efectos de los mediadores antes descritos sobre el pulmón, las complicaciones de la terapéutica y la infección. Se puede producir un síndrome de dificultad respiratoria aguda aun en ausencia de lesión directa del pulmón. La presión oncótica del plasma está disminuida a consecuencia de la pérdida de proteínas plasmáticas, y la hipertensión pulmonar es un fenómeno conocido en las primeras 24-36 horas que siguen a las quemaduras. Estos factores predisponen al pulmón al edema. Los mediadores inflamatorios producidos en el foco lesional pueden producir una injuria pulmonar secundaria.

Los pacientes más expuestos al riesgo de injuria pulmonar son aquellos con una quemadura severa y que además presentan lesiones por inhalación de humo. El daño pulmonar primario puede ser agravado por la manipulación de estos pacientes por días y semanas, con la posibilidad de bacteriemia y sepsis pulmonar en un lecho tisular ya comprometido.

Dancey y col. han estudiado recientemente el rol del

Tabla 69/2.- Cambios fisiológicos en los tejidos quemados que conducen a la formación de edema.

- Marcado aumento inmediato y sostenido en la velocidad de flujo de fluidos y proteínas a través de los capilares hacia el espacio intersticial
- La velocidad de formación del edema es extremadamente rápida en las primeras 1-2 horas
- Disrupción rápida de la integridad del espacio intersticial por disrupción de la trama de colágeno y de ácido hialurónico
- Progresivo aumento en la *compliance* del espacio intersticial a medida que se forma edema
- Aumento transitorio pero marcado de la presión intersticial causado por la liberación de partículas osmóticamente activas, produciendo un efecto de succión sobre el espacio vascular
- Aumento marcado y sostenido de la permeabilidad capilar en la zona de quemadura
- Disminución de las proteínas plasmáticas y de la presión oncótica intravascular y aumento de las proteínas intersticiales y de la presión oncótica en el intersticio debido al aumento de la permeabilidad vascular
- Incapacidad de mantener el gradiente oncótico entre el plasma y el intersticio
- Aumento de la conductividad hidráulica del intersticio, facilitando la acumulación de fluidos

SDRA en los pacientes con injuria térmica. En 469 admisiones consecutivas a una Unidad de quemados de Canadá, se requirió intubación y asistencia respiratoria mecánica en 126 (26,9%). La incidencia de SDRA fue del 14,3% para el grupo total y del 53,2% para el grupo que requirió asistencia respiratoria. El único factor predisponente para el desarrollo de SDRA fue la edad, con una incidencia del 28,5% en los menores de 40 años y del 68,8% en los mayores de esa edad. Es interesante destacar que el SDRA no aumentó significativamente la mortalidad en este grupo de pacientes.

Metabolismo y nutrición

El estado hipermetabólico que se produce en los pacientes quemados guarda relación con la severidad de la injuria térmica. La respuesta hipermetabólica en estos casos es enorme, y excede con mucho al deterioro metabólico observado en otras formas de trauma. El índice metabólico puede aumentar hasta dos o tres veces lo normal. La injuria térmica resulta en un aumento significativo en los niveles circulantes de varias hormonas catabólicas, incluyendo catecolaminas, cortisol y glucagón. La liberación de estas hormonas inicia una respuesta hipermetabólica persistente, que se caracteriza por aceleración de la desintegración del músculo esquelético, disminución de la síntesis neta de proteínas y aumento de la lipólisis periférica. El aumento de los flujos de sustratos y la utilización de la glucosa rápidamente depletan los depósitos de glucógeno.

Estudios antiguos sugerían que el índice metabólico podía estar duplicado en pacientes con quemaduras de más del 60% de la superficie corporal. Estudios recientes han demostrado un incremento menor en el índice metabólico, lo cual se ha atribuido a una escisión más precoz de los tejidos lesionados y al uso de agentes antimicrobianos tópicos, que disminuyen la colonización de las áreas lesionadas.

La respuesta hipermetabólica puede ser soportada tanto a través del aporte nutricional como de intervenciones farmacológicas destinadas a mejorar el balance de nitrógeno, preservar la masa corporal seca, disminuir el trabajo cardíaco y disminuir la infiltración grasa del hígado.

Efectos hematológicos

Los efectos de las quemaduras sobre los parámetros hematológicos y sobre la coagulación dependen de la magnitud de la injuria y del tiempo transcurrido desde la misma.

Eritrocitos. Inmediatamente luego de la injuria, el nivel del hematocrito aumenta debido al pasaje de fluido no celular hacia el intersticio. A pesar de los grandes volúmenes de fluidos infundidos, el hematocrito puede permanecer elevado durante las primeras 48 horas y no se debe utilizar como parámetro de resucitación. Excepto que existan injurias asociadas o una anemia preexistente, la transfusión de eritrocitos no está indicada durante la resucitación.

A las semanas de la quemadura se hace evidente una anemia característica. La pérdida hemática a partir del sangrado de las heridas y durante las operaciones, así como el acortamiento de la vida media de los eritrocitos, podrían ser responsables de esta disminución del hematocrito. En general no es necesario administrar glóbulos concentrados a estos pacientes, que tienen una satisfactoria tolerancia a la anemia, aun con valores de hematocrito de hasta el 20%.

Plaquetas. Durante la resucitación de los pacientes con quemaduras moderadas a severas, el recuento plaquetario habitualmente disminuye. Esta disminución es de causa dilucional, pero también en gran parte puede resultar de la formación de microagregados en la piel y en el pulmón dañado. El recuento plaquetario retorna a lo normal hacia el final de la primera semana y persiste en este nivel excepto que se produzca una sepsis.

Coagulación. Luego de las grandes quemaduras, se activan tanto el mecanismo de trombosis como el de fibrinólisis. En general, se observa una disminución de los factores de coagulación, tanto por dilución como por consumo. La CID es una complicación rara pero devastadora de las injurias térmicas masivas y ocurre en pacientes con quemaduras profundas que afectan la piel y las estructuras subcutáneas. Tardíamente se puede producir una activación de la coagulación como consecuencia de la disminución de los factores antitrombóticos: antitrombina III, proteína C-S. Esto puede producir trombosis venosa y tromboembolismo pulmonar. Durante este período, todos los pacientes con quemaduras mayores deben recibir profilaxis para el tromboembolismo.

Función renal

El deterioro renal en los quemados resulta de la reducción del flujo sanguíneo renal secundario a la hipovolemia y a la disminución del volumen minuto cardíaco. El aumento de los niveles de catecolaminas, angiotensina, aldosterona y vasopresina produce vasoconstricción y puede contribuir al compromiso renal. Otros mecanismos asociados con la falla renal son los efectos nefrotóxicos de drogas, la mioglobulinuria y la sepsis. Se debe tener en cuenta que durante las primeras 48 horas un paciente quemado hemoliza aproximadamente 250 ml de glóbulos rojos, lo cual puede comprometer la función renal, en particular si no se procede a una adecuada reposición de volemia.

Luego de la fase inicial de resucitación, el volumen minuto cardíaco aumenta a medida que se desarrolla el estado hipermetabólico. Esto incrementa el flujo sanguíneo al riñón y al hígado, con aumento concomitante en el *clearance* de drogas. Se debe tener presente que existe una gran variabilidad entre los pacientes con respecto a la función renal y hepática luego de las quemaduras, de modo que la terapéutica debe ser individualizada para cada paciente. Ello es particularmente importante cuando se utilizan ciertas drogas con *clearance* renal, tal el caso de los aminoglucósidos, los cuales pueden oscilar en sus valores en sangre entre niveles subterapéuticos y niveles tóxicos.

La incidencia de insuficiencia renal aguda en los pacientes quemados varía entre el 0,5 y el 38%, dependiendo primariamente de la gravedad de la quemadura. La mortalidad asociada es elevada, alcanzando del 73 al 100%.

Síndrome compartimental abdominal

El aumento de la presión intraabdominal y el síndrome compartimental abdominal (SCA) son comunes luego del trauma abdominal como consecuencia de múltiples mecanismos patogénicos que incluyen sangrado difuso, presencia de coágulos, taponamientos abdominales, edema intestinal por resucitación agresiva con cristaloides, cierre abdominal bajo tensión y otros mecanismos. El SCA puede ser fatal debido a que la elevación aguda de la presión intraabdominal produce un síndrome especí-

fico de disfunción orgánica múltiple caracterizado por disminución del volumen minuto cardiaco, disfunción pulmonar, isquemia esplácnica, elevación de la presión intracranial y fallo renal.

Los pacientes con grandes quemaduras (50% o más de la superficie corporal o con una lesión por inhalación asociada) se encuentran en riesgo de desarrollar hipertensión intraabdominal, y los pacientes con quemaduras más extensas se encuentran en riesgo de desarrollar un SCA. El desarrollo de hipertensión intraabdominal y SCA está relacionado con el volumen de fluidos infundidos durante la etapa de resucitación y no requiere de la presencia de una lesión u operación abdominal ni tampoco de la presencia de una quemadura afectando la pared abdominal.

Los pacientes con quemaduras severas se encuentran en riesgo de desarrollar un SCA debido a los grandes volúmenes de líquido infundido, disminución de la *compliance* de la pared abdominal, síndrome de pérdida capilar producido por el aumento de la permeabilidad, edema intestinal, retención de fluido intraabdominal y otros factores, incluyendo la formación de una escara rígida por quemaduras profundas de la pared abdominal. El SCA secundario en pacientes quemados generalmente se produce dentro de las 48 horas que siguen a la injuria, en el periodo inicial de resucitación; o luego de la fase aguda en el periodo séptico.

Temperatura corporal

Durante la semana inicial que sigue a una injuria térmica, tanto la temperatura central como la de la superficie corporal están marcadamente elevadas. Como resultado de esta nueva nivelación de la temperatura externa, los pacientes quemados prefieren una temperatura ambiente que es significativamente elevada comparada con la de sujetos voluntarios en un ambiente confortable. Esta respuesta de hipertermia puede persistir hasta dos meses en los grandes quemados, independientemente del tiempo de cierre de las heridas.

Las respuestas hipermetabólica y de hipertermia que se observan luego de la injuria térmica parecen ser mediadas, al menos en parte, por alteraciones en los puntos metabólicos de referencia del hipotálamo. Varios estudios han indicado que el hipotálamo produce el aumento de la respuesta metabólica elevando los niveles plasmáticos de tres hormonas: catecolaminas, glucagón y cortisol.

EL ROL DE LA INFECCIÓN

Luego de una resucitación exitosa, el mayor desafío para

la sobrevivida es la infección, siendo la sepsis la causa más frecuente de muerte en los pacientes que sobreviven a la fase inicial de resucitación luego de la injuria térmica. La mayoría de las infecciones bacterianas son causadas por organismos que colonizan al paciente, algunos de los cuales son adquiridos en el hospital. Estas infecciones tienden a originarse en los sitios de daño epitelial o mucoso, o donde existen alteraciones de los mecanismos locales de defensa, como el intestino y el pulmón. Debido a que los mecanismos de defensa mecánica local de la piel y el tracto respiratorio son los más frecuentemente lesionados en la injuria térmica, no es sorprendente que el pulmón y la herida operatoria sean los focos más frecuentes de infección. Sin embargo, muchas maniobras terapéuticas, tales como el empleo de catéteres intravenosos, catéteres de Swan-Ganz, catéteres de Foley, tubos endotraqueales y resecciones quirúrgicas, pueden facilitar la penetración bacteriana a través de las barreras mecánicas y producir de este modo bacteriemia y sepsis. A continuación se describen las infecciones más comunes que afectan a los grandes quemados.

Infección de la superficie quemada

Luego de la injuria térmica, se produce una subregulación sistémica de las actividades inmunológicas. Esta desviación se caracteriza por una reducción en el número de subpoblaciones de linfocitos, reducción de la actividad fagocitaria y de destrucción bacteriana de los macrófagos y neutrófilos, y una disminución de los niveles de opsoninas, inmunoglobulinas inhibitoras de proteasas y factores quimiotácticos. Otros efectos deletéreos de la injuria térmica sobre el sistema inmune incluyen una reducción en el nivel de enzimas lisosomales y una reducción en la producción de peróxido y superóxido de hidrógeno.

La función inmune alterada y la presencia de tejidos desvitalizados en el área de quemadura coloca a estos pacientes en un riesgo considerable de infección local y sepsis sistémica. Ello ha llevado a que se preste gran atención al empleo de agentes antimicrobianos tópicos, tales como la sulfadiazina-plata y el acetato de mafenida, el cuidado local de la herida y la práctica de medidas estrictas de control de infecciones para reducir la incidencia de la sepsis local, previniendo o limitando la extensión de la colonización de la herida por patógenos potenciales.

Aunque un cuidado local excelente reduce la incidencia de sepsis local, no la elimina totalmente. Ello hace necesario tener un alto grado de alerta para la detección precoz de la infección local (Tabla 69/3), ya que a la primera indicación

Tabla 69/3. Clínica de la sepsis a punto de partida en la quemadura

Signos de sepsis a punto de partida en la quemadura

- Áreas focales o difusas de decoloración (negra, marrón, violeta)
- Presencia de fluido purulento drenando desde la escara
- Signos de celulitis en los márgenes de la lesión térmica
- Separación muy rápida de la escara

Diagnóstico de la sepsis a punto de partida en la quemadura

Criterios clínicos

- Cambios en el sensorio
- Desarrollo de fleo
- Cambios en la apariencia de la lesión local

Criterios de laboratorio

- Desarrollo de intolerancia a la glucosa
- Hipoxemia progresiva
- Evidencia de infección en la biopsia de la herida
- Hemocultivos positivos

de la misma es recomendable practicar biopsias de las áreas sospechosas para análisis histológico y bacteriológico a fin de confirmar el diagnóstico e identificar a los agentes productores. Se debe evitar el empleo innecesario de antibióticos en las heridas no infectadas, pero es imprescindible tratar agresivamente una herida infectada para evitar la posible diseminación de la infección. Aunque los antibióticos pueden ser efectivos para erradicar la infección originada en una quemadura parcial, en la mayoría de los casos de sepsis a punto de partida en una quemadura profunda, los antibióticos solo desempeñan un rol de soporte, ya que para controlar la infección es necesario eliminar quirúrgicamente las áreas lesionadas.

Debido a que es claramente mejor prevenir la sepsis a punto de partida de la lesión que realizar tratamiento una vez que está instalada, la mayoría de los centros tienden a practicar la escisión precoz del área lesional y colocar injertos inmediatos. El objetivo de esta metodología es remover los tejidos lesionados antes de que se produzca la infección, lo cual mejora el pronóstico y acorta el tiempo de internación.

Neumonía

En la medida en que la incidencia de la sepsis a punto de partida en la zona quemada ha disminuido, la neumonía se ha convertido en la causa más frecuente de infección grave en los grandes quemados. Existen muchas razones para que un gran quemado, independientemente de la existencia de una injuria por inhalación, esté predispuesto al desarrollo de una neumonía. Las mismas incluyen el hecho de que estos pacientes están inmunosuprimidos, tienen una inadecuada fuerza muscular para realizar el esfuerzo de tos y requieren frecuentes operaciones bajo anestesia general. La presencia de una injuria por inhalación deteriora aún más los mecanismos locales de defensa del pulmón. Las neumonías pueden ser hematógenas, no diferenciándose en su patogenia de las descritas en los pacientes sometidos a asistencia respiratoria mecánica.

Las neumonías que se producen dentro de los primeros cinco días del accidente generalmente son causadas por estafilococos metilino sensibles, mientras que aquéllas que ocurren más tardíamente son producidas por bacilos Gram negativos, *Pseudomonas* o estafilococos metilino resistentes. El conocimiento del agente causal más probable es clave para elegir una adecuada terapéutica empírica inicial, mientras se esperan los resultados de los cultivos. Para limitar la emergencia de cepas resistentes a los antibióticos, los tratamientos deben ser tan cortos cuanto sea posible.

Sepsis sistémica

Aunque en muchos pacientes es posible reconocer el foco inicial de infección, en un número creciente de los que presentan bacteriemia, el foco inicial de infección permanece desconocido. Basados en estudios experimentales, algunos autores proponen que el intestino puede servir como reservorio primario de infecciones graves luego de la injuria térmica. El proceso por el cual las bacterias acceden a la circulación general se ha denominado de translocación bacteriana. Se ha reconocido que la translocación bacteriana puede ser inducida por los siguientes mecanismos: a) disrupción de la ecología de la microflora normal gastrointestinal, que resulta en el sobrecrecimiento de ciertos bacilos entéricos Gram negativos, b) deterioro de las defensas inmunes del huésped, o c) disrup-

ción física de la mucosa intestinal. Se ha postulado que si se logra preservar la función de barrera del intestino, con nutrición enteral, por ejemplo, se puede reducir considerablemente la incidencia de sepsis originada en esta fuente.

La falla pluriparenquimatosa se ha reconocido como la causa más frecuente de muerte en los grandes quemados. Aunque la infección es el iniciador primario del estado hiperdinámico y la subsecuente falla pluriparenquimatosa, se admite actualmente que los tejidos desvitalizados pueden iniciar y perpetuar una respuesta inducida por mediadores en ausencia de bacteriemia. La lesión funcional de la mucosa intestinal inducida por la quemadura, con el consiguiente desarrollo de endotoxemia o liberación de citoquinas u otros mediadores inmunoinflamatorios, podría explicar la ausencia de bacteriemia en un gran número de pacientes quemados que fallecen de lo que aparentemente es una sepsis.

PRONÓSTICO

Múltiples estudios han establecido que el porcentaje de la superficie corporal afectado por la quemadura, la presencia de lesiones por inhalación y la edad del paciente son predictores independientes de la mortalidad en víctimas de quemaduras. Se debe diferenciar el pronóstico vital del secuelar, este último relacionado con la posibilidad de secuelas estéticas, funcionales y psíquicas.

En la Tabla 69/4, tomada de Benaim, se indica una clasificación de gravedad, tomando en cuenta los parámetros antes citados. Se debe tener en cuenta que la edad del paciente es un factor importante en la determinación de la gravedad de las quemaduras, ya que éstas son mejor toleradas por los jóvenes que por los adultos, y sobre todo que los ancianos. Los niños constituyen un grupo aparte, que requiere consideraciones especiales.

Beaux ha propuesto una valoración numérica para establecer la gravedad de las quemaduras. Para los grandes quemados mayores de 15 años, el autor suma el porcentaje de superficie quemada a los años del paciente; si el resultado es mayor de 100, el pronóstico es muy grave, con muerte del paciente en la mayoría de los casos; si la suma está entre 75 y 100, la mortalidad es de aproximadamente el 50%; mientras que si dicho valor es menor de 75, la evolución será favorable si no hay complicaciones agregadas.

La American Burn Association ha creado un sistema de gradación de severidad en el cual las quemaduras mayores se definen por la presencia de: a) quemaduras profundas de más del 10% de la superficie corporal, b) quemaduras parciales de más del 25% en adultos o del 20% en los extremos

Tabla 69/4. Pronóstico vital según la profundidad y la extensión de las quemaduras, en pacientes de 12 a 60 años de edad.

Profundidad de la lesión	Extensión de la lesión			
	Grupo I (leves)	Grupo II (moderadas)	Grupo III (graves)	Grupo IV (críticas)
Tipo A Superficiales	Hasta 10%	11% a 30%	31% a 60%	Más del 60%
Tipo AB Intermedias	Hasta 5%	6% a 15%	16% a 40%	Más del 40%
Tipo B Profundas	Hasta 1%	2% a 5%	6% a 20%	Más del 20%

de la vida, c) quemaduras que comprometen la cara, manos, pies o perineo, d) quemaduras químicas, por inhalación o eléctricas, y e) quemaduras en pacientes con enfermedades médicas preexistentes graves.

Santaniello y col. comprobaron que los pacientes con un trauma asociado tienen una mayor mortalidad, una estadía más prolongada y una mayor incidencia de lesiones por inhalación que los pacientes con quemaduras exclusivamente, con similar porcentaje de superficie comprometida. Datos similares se hallaron en el National Trauma Data Bank de EE.UU. Se ha comprobado que el mayor predictor de mortalidad en pacientes con lesiones combinadas es el Escore de Severidad de Injuria (ISS).

En 1998 fue publicada una revisión de más de 1.600 pacientes admitidos al Massachusetts General Hospital y al Schriners' Burn Institute en Boston. Se empleó un análisis de progresión logística para estimar la probabilidad de muerte en función de un grupo bien definido de variables. Se identificaron en este sentido tres factores de riesgo de muerte: una edad mayor de 60 años, una superficie quemada de más del 40%, y la presencia de injuria por inhalación. La fórmula de mortalidad desarrollada predijo una mortalidad del 0,3%, 3%, 33%, y 90%, dependiendo de la presencia de 0, 1, 2 o 3 factores de riesgo.

TRATAMIENTO

Derivación a una unidad especializada

Las quemaduras complejas deben ser asistidas en centros con experiencia, por lo que es recomendable que en dichos casos los pacientes sean inmediatamente derivados. En la Tabla 69/5 se formulan las indicaciones para la referencia del paciente a una unidad de quemados.

Control de la vía aérea

La evaluación inicial de las víctimas de quemaduras debe

Tabla 69/5.- Indicaciones para la referencia a una unidad de quemados (American Burn Association).

Se recomienda la derivación de todos los pacientes con quemaduras complejas, incluyendo dentro de las mismas a las siguientes:

- Quemaduras de segundo o tercer grado sobre >10% de la superficie corporal total en pacientes por debajo de los 10 y por encima de los 50 años de edad
- Quemaduras de segundo o tercer grado sobre >20% de la superficie corporal total en pacientes de otras edades
- Quemaduras de segundo o tercer grado que involucran la cara, manos, pies, genitales, perineo o las articulaciones mayores
- Quemaduras de tercer grado sobre >5% de la superficie corporal total en cualquier grupo de edad
- Quemaduras eléctricas, incluyendo lesiones por rayos
- Quemaduras químicas
- Lesiones por inhalación
- Quemaduras en pacientes con patologías preexistentes que pueden complicar el manejo, prolongar la recuperación o afectar la mortalidad
- Cualquier quemadura con trauma concomitante (tal como fractura)
- Hospitales sin personal o equipamiento adecuado para el cuidado de pacientes con quemaduras
- Lesiones por quemaduras en pacientes que requieren soporte de rehabilitación especial

focalizarse en la vía aérea, el estado hemodinámico, la determinación de la superficie quemada y de la profundidad de las quemaduras. La asistencia inmediata de la vía aérea es la primera prioridad cuando se examina a un paciente quemado. Puede producirse un edema masivo de la vía aérea, determinando una obstrucción aguda y la muerte. Desde el inicio se debe administrar oxígeno al 50%. Si existe alguna duda sobre la permeabilidad de la vía aérea, se debe proceder a la intubación inmediata. Es esencial asegurar adecuadamente el tubo endotraqueal, ya que la reintubación será progresivamente dificultosa a medida que el edema avanza. La aspiración de líquidos calientes se puede presentar como una epiglotitis, requiriendo una inmediata intubación.

Resucitación hemodinámica

El objetivo inicial de la resucitación cardiovascular es prevenir o corregir la hipovolemia. Se han descrito varias fórmulas de resucitación, todas ellas basadas en principios comunes (Tabla 69/6). Los fluidos intravenosos se administran en proporción a la superficie quemada, y la administración es guiada por la evaluación clínica, los signos vitales y el volumen urinario, a fin de lograr los denominados *end points* de la resucitación. La mitad del requerimiento fluido calculado para las primeras 24 horas se debe administrar en las primeras ocho horas, y el resto durante las próximas 16 horas, tomando el momento de la lesión como el del inicio de los cálculos.

Los niños requieren un cuidado especial tanto en el establecimiento de las fórmulas de reposición de fluidos como en el cálculo de las pérdidas de líquidos. Las fórmulas publicadas pueden subestimar los requerimientos en niños quemados, especialmente en los niños de menos de 10 kg y en aquéllos con una superficie quemada superior al 40%.

Fórmulas cristaloides. Muchos centros de quemados utilizan los cristaloides como el fluido primario para la resucitación. El régimen de Parkland es el más utilizado, administrándose 4 ml/kg/% superficie quemada de Ringer lactato en 24 horas, siendo el objetivo mantener un volumen urinario de 1 ml/kg/hora. Es habitual que se produzca una hipoproteinemia con su empleo, y cuando se requieren grandes volúmenes de cristaloides para la resucitación es habitual que se agrave el edema lesional.

Fórmulas con coloides. En la actualidad se admite que no es necesario el empleo de soluciones coloides en las primeras 24 horas de asistencia a un quemado, debido a que no son más efectivas para mantener el volumen intravascular que las soluciones cristaloides. Existe evidencia considerable que la evolución no está influida por la resucitación con coloides. El American College of Surgeons Committee on Trauma recomienda el empleo exclusivo de fórmulas cristaloides para la resucitación de los quemados, debido a su simplicidad, bajo costo y evolución equivalente.

Solución salina hipertónica. La solución salina hipertónica se ha demostrado efectiva para tratar el shock de los quemados. Sus proponentes recomiendan el empleo de soluciones hipertónicas en los pacientes con grandes quemaduras, quemaduras circunferenciales de las extremidades o injurias por inhalación, debido a que el volumen de fluido administrado es menor y se reduce el edema tisular. A pesar de ello, se ha reconocido un aumento en la incidencia de insuficiencia renal aguda y una mayor mortalidad con su empleo, por lo que estas soluciones no son utilizadas con frecuencia en los centros de quemados.

Tabla 69/6. Fórmulas para estimar las necesidades de fluidos para la resucitación de individuos adultos quemados

Fórmulas con coloides	Electrolitos	Coloides	Dextrosa 5%
Evans	Solución salina 1,0 ml/kg/% quemadura	1,0 ml/kg/% quemadura	2.000 ml
Brooke	Ringer lactato 1,5 ml/kg/% quemadura	0,5 ml/kg	2.000 ml
Slater	Ringer lactato 2 L/24 hs.	Plasma fresco congelado 75 ml/kg/24 hs.	
Fórmulas con cristaloides			
Parkland	Ringer lactato 4 ml/kg/% quemadura		
Brooke modificada	Ringer lactato 2 ml/kg/% quemadura		
Fórmulas salinas hipertónicas			
Solución salina hipertónica (Monafo)	Volumen para mantener un vol. urinario de 30 ml/hs Fluidos conteniendo 250 mEq Na/litro		
Solución hipertónica modificada (Warden)	Ringer lactato + 50 mEq NaHCO ₃ (180 mEq Na/L) durante 8 hs para mantener un volumen urinario de 30-50 ml/hora Ringer lactato para mantener un volumen urinario de 30-50 ml/hs, comenzando 8 hs luego de la quemadura		
Fórmula con Dextran (Demling)			
	Dextran 40 en solución salina: 2 ml/kg/ hora por 8 hs Ringer lactato: mantener volumen urinario a 30 ml/hs Plasma fresco congelado : 0,5 ml/kg/hs por 18 hs comenzando 8 hs después de la quemadura		

Adecuación de la resucitación. Si se utiliza el régimen de Parkland, un hombre de 70 kg que sufre una quemadura del 50% de la superficie corporal requerirá 14.000 ml de Ringer lactato en las primeras 24 horas (70 x 50 % x 4 ml = 14.000 ml). Sin embargo, es importante tener en cuenta que este cálculo de los requerimientos hídricos es sólo aproximativo. Algunos pacientes requieren mayor cantidad de líquidos que lo calculado y otros menos. Durante la resucitación, el pulso, el volumen urinario, la presión arterial y el estado del sensorio deben ser controlados para establecer la respuesta del paciente al reemplazo, y titular dicho reemplazo para prevenir la sobrehidratación. Se consideran niveles aceptables de respuesta clínica a la resucitación la presencia de un sensorio alerta, una presión arterial sistólica por encima de 100 mmHg, una frecuencia de pulso menor de 120 latidos por minuto, una frecuencia respiratoria menor de 24 por minuto y un volumen urinario entre 30 y 50 ml/hora en el adulto.

Debido a que el exceso de líquido puede producir edema en el área lesional y limitar la difusión de oxígeno a las células, es conveniente evitar la sobrehidratación. En el 20% de los pacientes, el aporte de líquido basado en la fórmula de Parkland sobreestima las necesidades de los mismos, lo cual se evidencia por un volumen urinario superior a los 2 ml/kg/hora. En esta situación, se debe reducir el aporte hídrico en un 25% por hora, y se controlará el volumen urinario en forma horaria. Antes de disminuir el aporte hídrico se debe controlar que la diuresis no sea consecuencia de un fenómeno osmótico, desencadenado, por ejemplo, por una hiperglucemia.

Aunque la mayoría de los pacientes pueden ser adecuadamente resucitados utilizando la fórmula de Parkland, alrededor del 10% son refractarios a las medidas estándar descritas. Este grupo de pacientes incluye a los ancianos con reserva cardiovascular limitada, así como aquéllos con enfermedad cardíaca preexistente. En estos casos, y si per-

siste la dificultad para lograr un aceptable estado hemodinámico, es recomendable colocar un catéter de arteria pulmonar y regular el aporte hídrico y el eventual aporte de sustancias vasoactivas en función de los resultados obtenidos con las mediciones de las presiones intravasculares.

Aporte fluido luego de las primeras 24 horas

Luego de las 24 horas de la quemadura, el aumento de la permeabilidad vascular a las proteínas retorna a lo normal. Debido a que el volumen intravascular efectivo puede ser mantenido mejor con coloides que con cristaloides, y la permeabilidad a las proteínas es relativamente normal, el aporte de fluidos puede cambiarse de la solución de Ringer lactato a una solución de dextrosa en agua con un coloide. Aunque la magnitud de infusión horaria no se ha establecido con certeza, una buena metodología es aportar 2 ml/kg/% quemadura de dextrosa al 5% en agua más una cantidad de plasma u otro equivalente proteico a razón de 0,3 a 0,5 ml/kg/% quemadura.

En el tercer día luego de la quemadura, la permeabilidad vascular generalmente continúa acercándose a lo normal, y el agua y sodio previamente administrados comienzan a entrar al espacio intravascular a partir del intersticio y el espacio celular. Esta respuesta fisiológica se evidencia por una disminución de los edemas y un aumento del volumen urinario. En este momento, el aporte de fluidos debe ajustarse para mantener un volumen urinario estable. Un adulto requiere de 1.500 a 2.000 ml/24 hs de orina para excretar los productos osmolares de una gran quemadura. Se deben realizar los suplementos necesarios para mantener niveles adecuados de potasio y sodio en plasma.

Prioridades neurológicas

Las prioridades neurológicas exigen excluir el trauma encefalocraneano, descartar la presencia de una encefalopatía anóxica o una intoxicación por monóxido de carbono,

y controlar el dolor y la ansiedad. El trauma encefalocraneano puede ser excluido utilizando en forma adecuada la tomografía axial computada. Los pacientes con grandes quemaduras habitualmente están obnubilados por la pérdida de fluidos y por la medicación en los días inmediatos al episodio, siendo adecuado conocer que estos cambios no representan una lesión intracraniana que ha pasado desapercibida.

Un nivel de conciencia deprimido también puede ser el resultado de la acción de drogas, alcohol, medicaciones analgésicas, hipoxia e hipotensión, debiendo además descartarse la intoxicación por monóxido de carbono.

Apoyo nutricional

Como ya se adelantó, los grandes quemados presentan una serie de alteraciones fisiológicas, entre las cuales se encuentra un incremento variable de la tasa metabólica. Otras alteraciones metabólicas incluyen un aumento en la tasa de producción y utilización de glucosa, una disminución en el nivel de utilización de lípidos y un aumento tanto en el catabolismo como en el anabolismo proteicos.

Para lograr un balance positivo de nitrógeno, estos pacientes requieren un aporte significativo de calorías y de proteínas. Para optimizar el tratamiento, es recomendable establecer el requerimiento calórico a través de la fórmula de Harris-Benedict y ajustarla para la magnitud del hipermetabolismo, y calcular el requerimiento de nitrógeno a través de la evaluación de la pérdida. Peck y col. recomiendan calcular el gasto energético diario multiplicando el gasto energético basal por 1,2 o 1,3 y luego por un factor de injuria proporcional a la superficie de la quemadura. La cantidad de proteínas aportada es de 1,5 g/kg/día para quemaduras de menos del 30% de la superficie corporal, 2 a 3 g/kg/día para las del 30 al 50%, y 3 g/kg/día para las que superan el 50% de la superficie corporal.

La recomendación actual es evitar en lo posible la nutrición parenteral, e iniciar la nutrición enteral en las primeras 48 horas del accidente, apenas se haya logrado la estabilización hemodinámica. La dieta debe contener aproximadamente el 50% de las calorías como carbohidratos, el 20-25% como proteínas y el 25-30 % como grasas. Las proteínas deben contener en lo posible suplemento de arginina. La suplementación con glutamina parece ser conveniente. Un esquema tipo para un paciente de 70 kg de sexo masculino, cuyo gasto energético basal es de 1.550 cal, podría ser: Proteínas: 140-210 gramos = 560-840 cal; Carbohidratos: 500 g de glucosa = 2.000 cal; Grasas: lo que resta como aporte enteral, a fin de lograr un total de aproximadamente 3.500 calorías, que correspondería al doble del gasto basal más un suplemento dependiente de la superficie afectada.

A pesar de la recomendación precedente, ampliamente aceptada, estudios recientes, entre los que se cuenta el de Peck y col., han comprobado que la nutrición enteral precoz no disminuye el hipermetabolismo que sigue a las quemaduras, ni tiene un beneficio clínico mensurable cuando se compara con la nutrición lúgna de la semana del episodio. Por otra parte, la nutrición precoz se puede asociar con complicaciones tales como la aspiración pulmonar y la necrosis intestinal.

En años recientes se están desarrollando distintos protocolos con el empleo de factores de crecimiento. Así, la administración de 2 mg/kg/día de hormona de crecimiento

recombinante en niños con quemaduras masivas ha demostrado acelerar la cicatrización de la zona de injerto, permitiendo un cierre más rápido de la herida y acortando la estadía hospitalaria. Takala y col., sin embargo, en un estudio randomizado controlado en pacientes críticos que requirieron una larga estadía en terapia intensiva comprobaron que las ventajas metabólicas de la hormona de crecimiento no se trasladaban en una mejoría de la sobrevida, desaconsejando el empleo de esta modalidad terapéutica.

Una segunda manera de modular en forma farmacológica la respuesta hipermetabólica es empleando drogas antiadrenérgicas para disminuir el consumo de oxígeno del miocardio y el trabajo cardíaco. El agente más comúnmente utilizado es el propranolol, que es un antagonista β_1 y β_2 no selectivo. La droga provee una manera segura y efectiva de atenuar la respuesta hiperdinámica cardiovascular a la injuria térmica. Un estudio reciente realizado en niños con quemaduras que involucraban más del 40% de la superficie corporal, mostró que el bloqueo β adrenérgico prolongado podía suprimir la proteólisis y preservar la masa corporal seca (Herdon y col.). El mecanismo de acción del propranolol consistiría en aumentar el reciclado intracelular de los aminoácidos libres. En el proceso de reuso de sustrato, los aminoácidos intracelulares derivados de la proteólisis aumentada se incorporarían a la síntesis de nueva proteína sin salir del miocito.

Prevención y tratamiento de la infección

La mejoría en el cuidado de las víctimas de quemaduras tendrá que realizarse mediante una serie de avances en varios campos, incluyendo un mejor conocimiento de la cicatrización de las heridas, de las defensas inmunes del huésped, de la respuesta al estrés, de la fisiología cardiovascular y del metabolismo. Por ejemplo, se requieren nuevos estudios sobre las defensas inmunes debido a que, a pesar del desarrollo de sucesivas generaciones de antibióticos cada vez más potentes, la sepsis continúa siendo una causa común de muerte en el paciente quemado. Esto no debe sorprender, debido a que es de poca importancia cuál organismo causa la infección si las respuestas antibacterianas intrínsecas del paciente son incapaces de actuar. Solo prestando atención tanto al huésped como al patógeno se podrá reducir el riesgo de infección. En tal sentido, los esfuerzos no deben estar tanto dirigidos a eliminar a los patógenos, sino a reforzar las defensas. Se ha comprobado que el debridamiento de los tejidos necróticos y el control de la contaminación bacteriana mediante el empleo de técnicas asépticas y antimicrobianos tópicos, se asocian con una mejoría significativa en el pronóstico de los pacientes quemados. Otra área de particular importancia es el empleo juicioso de los antimicrobianos, para reducir la incidencia de bacterias resistentes y de sobrecrecimiento de hongos en el tracto gastrointestinal y otras áreas. El aporte nutricional, en particular por vía enteral, como ya fue descrito, permite una disminución de la translocación bacteriana y del riesgo de sepsis de origen entérico.

Cuando se sospecha una infección invasiva en un paciente quemado, se debe instalar tratamiento antimicrobiano sistémico. El tratamiento tópico sólo no es suficiente, ya que los productos no pueden penetrar eficientemente a través de la escara y de los tejidos dañados. La elección del antibiótico depende de la flora predominante en la unidad. Los antibióticos deben luego ajustarse, de-

pendiendo de los cultivos de especímenes relevantes. Los tejidos necróticos y con infección evidente deben ser removidos quirúrgicamente.

Tratamiento del síndrome compartimental abdominal

Existen una serie de opciones para el manejo de la hipertensión intraabdominal incluyendo la mera observación, sedación, parálisis farmacológica, escarotomía de la pared abdominal y descompresión percutánea con catéter de la cavidad peritoneal. Las opciones para el manejo del SCA incluyen la laparotomía descompresiva estándar y en algunos casos la descompresión percutánea con catéter. Algunos autores son partidarios de la escarotomía como método electivo para la reducción de la hipertensión intraabdominal. A pesar del empleo de estas técnicas, muchos pacientes mueren tardíamente debido a las complicaciones de las quemaduras que no están relacionadas con el SCA.

Manejo del área lesionada

Terapia tópica. Los microorganismos proliferan rápidamente en la superficie quemada, especialmente en aquellas quemaduras severas que deterioran la inmunidad. Los agentes antimicrobianos tópicos desempeñan un rol de importancia. Los agentes utilizados son la crema de acetato de mafenida, la crema de sulfadiazina-plata y la solución al 0,5% de nitrato de plata. El producto más utilizado es la sulfadiazina-plata, debido a su baja toxicidad y facilidad de empleo. Puede producir leucopenia en la primera semana de tratamiento. En la Tabla 69/7 se indican ventajas y desventajas de los distintos compuestos tópicos.

Ninguno de los agentes tópicos esteriliza las quemaduras, pero mantienen una densidad microbiana a niveles en los cuales la mayoría de los pacientes con quemaduras extensas pueden defenderse hasta que el tejido necrótico pueda ser resecado. Algunos pacientes, en particular aquellos con quemaduras masivas que no pueden ser escindidas y cerradas en forma rápida debido a complicaciones que comprometen la vida o a la escasez de sitios donantes, pueden escapar al control microbiológico. En estos pacientes, todas las zonas de quemaduras deben ser examinadas diariamente para detectar en la forma más temprana posible los signos de infección invasiva ya descritos. Si se confirma histológicamente la presencia de infección invasiva, se deben realizar curas tópicas con crema de mafenida-acetato, facilitar la lisis de la escara con una solución de penicilina de amplio espectro y practicar una rápida escisión de todos los tejidos infectados.

Escisión e injerto. Las quemaduras de primer grado y las de segundo grado superficial cicatrizan espontánea-

mente. Las de segundo grado profundo requieren más de tres semanas para cicatrizar y tienen una mala evolución funcional y estética. Las quemaduras profundas requieren escisión con subsecuente injerto.

En el pasado, todas las quemaduras de segundo grado profundo y las profundas eran tratadas en forma expectante. Se permitía la caída de la escara en forma espontánea o era removida quirúrgicamente luego de un período de tratamiento conservador. Se permitía luego que la herida abierta granulara. Si no cicatrizaba adecuadamente, se colocaba un injerto. Este proceso llevaba semanas o meses en los grandes quemados y se asociaba con una alta mortalidad por infección.

En la actualidad el cuidado de la zona quemada es mucho más agresivo. Las lesiones son tratadas tan pronto como el paciente ha sido resucitado mediante escisión de la escara e injerto de piel. Esta metodología disminuye la incidencia de infección y sepsis, los requerimientos nutricionales, el tiempo de internación y permite un mejor resultado estético. No existe ningún beneficio en demorar este tratamiento. La escisión y el injerto de piel son procedimientos que pueden requerir el aporte de sangre, por lo que es altamente recomendable que sean realizados por un equipo integrado por cirujanos y anestesiólogos experimentados, y que se disponga de un banco de sangre con recursos. Es conveniente, sin embargo, que el paciente no pierda más de una unidad de sangre en cada sesión de limpieza.

En las quemaduras profundas de gran superficie, la escisión generalmente se realiza dentro de los primeros cinco días posteriores a la quemadura, evitando de este modo la colonización bacteriana de la herida. En las lesiones graves, puede ser necesario realizar la escisión en varias sesiones durante varios días, hasta completarla y lograr el cierre de la herida. En estos casos se recomienda escindir el 20% de la superficie total quemada en cada sesión, completando el procedimiento en alrededor de 10 días.

Es esencial un apropiado manejo anestésico durante la escisión y el injerto para asegurar una buena evolución. En general, se utiliza la neuroleptoanalgesia. La ketamina es de elección en niños, mientras que en los adultos se utiliza el propofol, asociados a derivados opiáceos para producir analgesia. El paciente está inconsciente y no tiene dolor durante la operación, pero no se requiere soporte ventilatorio. Con el empleo de estas técnicas, las complicaciones intraoperatorias y postoperatorias se reducen al mínimo.

La cobertura de la lesión luego de la escisión puede realizarse con autoinjertos, homoinjertos o heteroinjertos.

Tabla 69/7. Agentes antimicrobianos tópicos

Agente	Ventajas	Desventajas
Sulfadiazina plata	Aplicación indolora Espectro amplio Sensibilización rara	Puede producir neutropenia Penetra escasamente en la escara Algunas especies Gram negativas resistentes
Acetato de mafenida	Amplio espectro Fácil aplicación Penetra en la escara	Aplicación dolorosa Produce acidosis metabólica Sensibilización frecuente
Nitrato de plata	Aplicación indolora Espectro amplio Sensibilización rara	No penetra en la escara Desequilibrio electrolítico
Povidona iodada	Amplio espectro	Aplicación dolorosa Se absorbe sistémicamente Requiere aplicación frecuente

De estos, solo los autoinjertos se incorporan definitivamente en su nueva localización, los otros son rechazados en un tiempo más o menos corto, actuando como cobertura biológica transitoria. En la actualidad, se dispone de una serie de productos comerciales (polietilenglicol, Op-Site, hidrocoloide, poliuretano, biobrane, etc.) que actúan como cubierta biológica sintética. El Dermograft TC® se comporta tan eficientemente como la piel cadavérica, estando constituido por Biobrane con fibroblastos neonatales, que producen proteínas estructurales de apoyo y citoquinas de activación. También se pueden utilizar dos reemplazos dérmicos biológicos, el Integra®, que es un bilaminado de colágeno y sulfato de condroitina con una cobertura de silastic, y el Alloderm®, que es piel de cadáver desepitelizada y libre de pirógenos. Otra técnica para lograr el cierre total de las heridas en quemaduras masivas es el cultivo de queratinocitos epidérmicos. La piel cultivada puede tener hasta un 90% de prendimiento.

Aplicación de presión negativa local. En la actualidad se ha indicado para el tratamiento de determinadas heridas la aplicación de presión negativa tópica en la forma de un cierre con vacío asistido (*vacuum-assisted closure* -VAC-). Dentro de los efectos favorables de esta técnica se citan el aumento de la perfusión dérmica, aumentando el flujo sanguíneo; la disminución de la formación de edema; el control del exudado, removiendo productos tóxicos de la inflamación; la disminución de la colonización bacteriana y el aseguramiento de los injertos de piel. La terapéutica con VAC se ha utilizado en el manejo de quemaduras de alto riesgo, como aquellas que afectan las manos y el perineo.

Escarotomía y fasciotomía

El edema relacionado con la quemadura puede comprometer el flujo sanguíneo en las extremidades que presentan quemaduras circunferenciales y puede deteriorar la ventilación limitando la expansión del tórax en pacientes con quemaduras circunferenciales de la pared torácica. A medida que se procede a la resucitación, la formación progresiva de edema en la zona subyacente a la escara puede elevar la presión tisular a niveles que exceden la presión capilar y se aproximan a la presión arteriolar. La presión tisular aumentada produce un descenso del flujo sanguíneo en la zona adyacente y distal a los tejidos quemados, y si no se instalan medidas terapéuticas puede producir isquemia profunda y aun necrosis tisular. La mejor forma de evaluar el flujo sanguíneo en la zona distal a una quemadura circunferencial de los miembros es con un estudio de Doppler ultrasónico. También se puede obtener una medida directa de la presión compartamental,

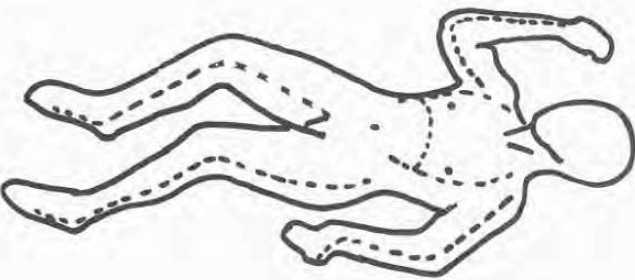


Fig. 69/5. Líneas de escarotomías en los pacientes quemados.

mediante una aguja o catéter fino, y si ésta es mayor de 30 mm Hg se debe realizar una escarotomía. La evaluación con Doppler es mejor debido al riesgo de infección asociado con la técnica de control invasivo.

La escarotomía debe ser realizada sin empleo de anestesia, ya que se aplica a un área con quemadura profunda sin sensibilidad. Las incisiones se realizan en la línea media lateral y o anterior del miembro o del dedo afectado, y se debe extender entre ambos márgenes de la zona de quemadura (Fig. 69/5). La incisión se debe extender sólo a través de la escara y la fascia superficial inmediatamente subyacente, para permitir que se separen los bordes de la escara. Los tejidos subcutáneos no quemados expuestos por las incisiones de escarotomía se colonizan con bacterias de la zona adyacente, pudiendo controlarse la proliferación de ellas con la aplicación liberal de un agente tópico antimicrobiano.

En las quemaduras circunferenciales de la pared torácica se puede formar una cantidad suficiente de edema por debajo de la escara como para limitar las excursiones torácicas y aumentar la presión en la vía aérea requerida para ventilar al paciente. Tal restricción de la pared torácica puede ser revertida mediante escarotomías bilaterales a nivel de la línea axilar anterior, desde el nivel de la clavícula hasta los márgenes costales. Si la quemadura profunda involucra la pared abdominal anterior, las líneas de incisión deben conectarse con el margen costal de la escarotomía torácica.

Rara vez se requiere una fasciotomía para resolver el compromiso vascular en las quemaduras cutáneas, debido a que el edema no se extiende por debajo del tejido subcutáneo. Sin embargo, en ocasiones se produce edema suficiente por debajo de la fascia superficial debido a la presencia de trauma esquelético, injurias vasculares u otro daño de los tejidos blancos o en pacientes con injurias eléctricas de alto voltaje. La fasciotomía debe ser realizada en el quirófano bajo anestesia general.

BIBLIOGRAFÍA

- Ansermino M., Hemsley C.: ABC of burns: intensive care management and control of infection. *Brit Med J* 329:220-2004
- Benain F.: Quemaduras. En: Gutiérrez F., Oría A. (Edit.): *Cirugía de Michans*. Editorial El Ateneo, Buenos Aires 1998
- Chiolero R., Fink M.: Nutritional and metabolic care in the intensive care unit: a feeling of some uncertainty? *Curr Opin Clin Nutr Metabolic Care* 5:159-2002
- Curreri P.: Assessing nutritional needs for the burned patient. *J Trauma* 30:S20-1990
- Dancey D., Hayes J., Gomez M.: ARDS in patients with thermal injury. *Intensive Care Med* 25:1231-1999
- Deitch E., Rutan R., Rutan T.: Burn management. En: Irwin R., Cerra F., Rippe J. (Edit): *Intensive Care Medicine*. Lippincott Raven, Philadelphia 1998
- Demling R.: The burn edema process: current concepts. *J Burn Care Rehabil* 26:207-2005
- DeSanti L.: Pathophysiology and current management of burn injury. *Advances in Skin and Wound Care* 18:324-2005
- Dries D.: Trauma and thermal injury. En: Albert R., Dries D. (Edit.). *Combined Critical Care Course*. ACCP-SCCM, Orlando, 1999
- Farrell R., Gamelli R., Aleem R.: The Relationship of Body Mass Index and Functional Outcomes in Patients With Acute Burns. *J Burn Care & Research* 29:102-2008
- Gamelli R.: Guidelines for the operation of burn centers. *J Burn Care Res* 28:133-2007
- Gueugniaud P., Vilasco B., Pham E.: Brules graves: etat hemodyna-

- mique, transport et consommation d'oxygene, cytokines plasmaticques. *Ann Fr Anesth Reanim* 15:27-1996
- Hawkins A., MacLennan P., McGwin G.: The impact of combined trauma and burns on patient mortality. *J Trauma* 58:284-2005
- Herndon D., Hart D., Wolf S.: Reversal of catabolism by beta-blockade after severe burns. *N Engl J Med* 345:1223-2001
- Hettiaratchi S., Papini R.: Initial management of a major burn: I-overview. *Brit Med J* 328:1555-2004
- Higgins S., Fowler R., Callum J.: Transfusion related acute lung injury in patients with burns. *J Burn Care Res* 28:56-2007
- Hollingsed T., Saffe J., Barton R.: Etiology and consequences of respiratory failure in thermally injured patients. *Amer J Surg* 166:592-1993
- Horton J.: Left ventricular contractile dysfunction as a complication of thermal injury. *Shock* 22:495-2004
- Ivy M.: Secondary abdominal compartment syndrome in burns. En Ivatury R., Malbrain M., Cheatham M., Sugrue M. (Edit.): *Abdominal Compartment Syndrome*. *Eurekah.com*. 2005
- Jarrar D., Wolf S., Jeschke M.: Growth hormone attenuates the acute-phase response to thermal injury. *Arch Surg* 132:1171-1997
- MacLennan N., Heimbach D., Gullen B.: Anesthesia for major thermal injury. *Anesthesiology* 89:749-1998
- McCall J., Cahill T.: Respiratory care of the burn patient. *J Burn Care and Rehab* 26:200-2005
- Mendez-Eastman S.: Burn injuries. *Plastic Surgical Nursing* 25:133-2005
- Monafo W.: Initial management of burns. *N Engl J Med* 335:1581-1996
- Nguyen T., Gilpin D., Meyer N.: Current treatment of severely burned patients. *Ann Surg* 223:14-1996
- Oda J., Ueyama M., Yamashita K.: Effects of escharotomy as abdominal decompression on cardiopulmonary function and visceral perfusion in abdominal compartment syndrome with burn patients. *J Trauma* 59:368-2005
- Peck M., Kessler M., Cairns B.: Early enteral nutrition does not decrease hypermetabolism associated with burn injury. *J Trauma* 57:1143-2004
- Plackett T., Colantoni A., Heinrich S.: The early acute phase response after burn injury in mice. *J Burn Care Res* 28:167-2007
- Pruit B.: Burn management. En: Zimmerman J.: *Critical Care Refresher Course-2*. Society of Critical Care Medicine, Anhaeim 1999
- Ramzy P., Barret J., Herndon D.: Thermal injury. *Crit Care Clin* 15:333-1999
- Rue L., Cioffi W., Mason A.: Improved survival of burned patients with inhalation injury. *Arch Surg* 128:772-1993
- Ryan C., Schenfield D., Thorpe W.: Objective estimates of the probability of death from burn injuries. *N Engl J Med* 338:362-1998
- Santaniello J., Luchette E., Esposito T.: Ten year experience of burn, trauma, and combined burn/trauma injuries comparing outcomes. *J Trauma* 57:696-2004
- Sheridan R.: Burns. *Crit Care Med* 30:(Suppl 11)S500-2002
- Takala J., Ruokonen E., Webster N.: Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. *N Engl J Med* 341:785-1999
- Traber D., Maybauer M., Maybauer D.: Inhalational and acute lung injury. *Shock* 24:(Suppl 1):82-2005
- Wahl W., Ahrns K., Brand M.: Bronchoalveolar lavage in diagnosis of ventilator-associated pneumonia in patients with burns. *J Burn Care Rehabil* 26:57-2005
- Warden G.: Burn shock resuscitation. *World J Surg* 16:16-1992
- Waymack J., Nerndon D.: Nutritional support of the burned patient. *World J Surg* 16:80-1992
- Weed R., Berens D.: Basics of burn injury: implications for case management and life care planning. *Lippincott's Case Management*. 10:22-2005

CAPÍTULO 70

Síndrome de disfunción orgánica múltiple

DR. CARLOS LOVESIO

HISTORIA CONCEPTUAL

En 1973, Tilney y col. fueron los primeros en describir la "falla sistémica secuencial" en una población de pacientes que habían sido operados de un aneurisma roto de aorta abdominal, y en los cuales la estadía en terapia intensiva se complicaba por el desarrollo de múltiples insuficiencias orgánicas, lo cual resultaba en una mortalidad en exceso del 90%.

En una Conferencia de Consenso conjunta del American College of Chest Physicians y la Society of Critical Care Medicine (1991) se definió el Síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM) por "la presencia de una alteración de las funciones orgánicas en un paciente agudamente enfermo, en el cual la homeostasis no puede ser mantenida sin intervención". En este sentido, la disfunción/fallo orgánico no debe ser considerada como una enfermedad específica, sino como el reflejo de la respuesta del organismo a una agresión severa que altera múltiples mecanismos homeostáticos.

El término disfunción identifica un fenómeno en el cual la función orgánica no es capaz de mantener la homeostasis, mientras que el fallo o fracaso es un término absoluto que implica la incapacidad funcional completa del órgano. En este sentido, la disfunción puede incluir desde la falla completa de un órgano (ej.: insuficiencia renal aguda oligúrica) hasta la presencia de una alteración química que puede o no producir una manifestación clínica (ej.: una elevación del nivel de creatinina sérica).

En el curso de los últimos 30 años, los avances tecnológicos en terapia intensiva, asociados al aumento en el conocimiento y la comprensión de varios procesos patológicos, han resultado en una mejoría de la sobrevida. En el momento actual, en los pacientes con un fallo orgánico aislado es posible brindar un cuidado de soporte de tal calidad, que la misma puede ser controlada y no afectará el pronóstico final. Sin embargo, asociado a esta mejoría en la sobrevida inicial, se ha producido un aumento en la incidencia de disfunciones de múltiples órganos.

La verdadera incidencia de la disfunción orgánica múltiple es difícil de establecer. En los últimos 25 años ha habido un aumento en las publicaciones sobre el tema con poca estandarización sobre lo que constituye una disfunción o falla de un órgano en particular. Ello ha hecho difícil interpretar el impacto de las varias estrategias preventivas, regímenes terapéuticos, y medidas de soporte orgánico utilizados en este tipo de pacientes. Como ejemplo, en el Estudio de Cabre y col. (The Bioethics Working Group of the SEMICYUC) la incidencia de SDOM en un grupo de 7.615 pacientes estudiados en 79 UTI de España fue del 17,6%, con una incidencia de mortalidad hospitalaria de aproximadamente el 45%. El SDOM es la principal causa de morbilidad y mortalidad en pacientes admitidos a terapia intensiva, habiéndose

calculado que es responsable del 80% de las muertes en estas unidades.

Los criterios para definir las anomalías de la función de órganos específicos han sido muy disímiles de un estudio a otro, y se han basado más en el concepto de fallo o fracaso orgánico que en el de disfunción orgánica, la cual se debe evaluar como un *continuum* de deterioro fisiológico.

La importancia de esta entidad clínica es tal, que en la actualidad el fallo orgánico múltiple representa la *raison d'être* de una unidad de terapia intensiva, y por ello es necesario conseguir un consenso sobre lo que constituye una disfunción orgánica individual.

SECUENCIA CLÍNICA

La respuesta normal al estrés y a la injuria ha sido bien estudiada e incluye una serie de cambios cardiovasculares, incluyendo aumento de la frecuencia cardíaca, de la contractilidad, del volumen minuto cardíaco y del consumo de oxígeno. Las respuestas neuroendocrinas incluyen el aumento en la liberación de catecolaminas, cortisol, hormona antidiurética, hormona de crecimiento, glucagón e insulina. Se activan la cascada de la coagulación, la cascada del complemento y el sistema fibrinolítico. La incapacidad de establecer esta respuesta en situaciones de estrés es anormal. El momento culminante de estos cambios se produce dentro de los tres a cinco días del estímulo inicial, y se agota en siete a 10 días. Una disminución progresiva de los requerimientos de fluidos y un descenso del pulso y de la temperatura, seguidos por una diuresis espontánea, definen la presencia de un curso clínico no complicado.

Un grupo particular de pacientes mantienen la taquicardia, taquipnea, fiebre y el estado hipermetabólico luego de un insulto específico. Esta patente se observa generalmente en pacientes con lesiones traumáticas extensas o infecciones o en aquellos en que la resucitación se ha retardado o ha sido incompleta. Frecuentemente, esta respuesta inflamatoria persistente se asocia con insuficiencia respiratoria dentro de las 24 a 72 horas del evento.

Los cambios patológicos pulmonares pueden variar de moderados a severos. El término injuria pulmonar aguda (ALI) describe la forma leve de la afectación, mientras que el término Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) hace referencia a la forma grave de la enfermedad. Siguiendo el concepto de disfunción, existe un espectro de ALI, mas que una respuesta del todo o nada del pulmón al estímulo nocivo.

La injuria pulmonar aguda y el SDRA juegan un rol importante en la mayoría de los casos de disfunción orgánica múltiple. No solamente la ALI es la forma más común de disfunción orgánica, sino que también es el aspecto más estudiado de la injuria orgánica múltiple. La lesión pulmonar primaria por neumonía, aspiración, contusión, injuria por inhalación o ahogamiento puede desencadenar la ALI y ser el evento iniciador de un fallo orgánico múltiple. La sepsis, la hipotensión prolongada de cualquier causa, el trauma, las transfusiones múltiples, la pancreatitis, las quemaduras, la sobredosis de drogas y el *bypass* cardiopulmonar, aunque primariamente no afectan al pulmón, pueden asociarse con fallo orgánico secundario de este órgano.

La mortalidad observada en el SDRA alcanza al 50%, siendo raro que la muerte sea causada por hipoxemia. Frecuentemente, la causa de muerte es un fallo orgánico progresivo, usualmente causada por sepsis. El pulmón es con frecuencia el lugar de origen de la sepsis, en particular si la

misma se desarrolla luego de estar presente el SDRA.

Luego del inicio del ALI, se pueden producir diversas patentes clínicas de disfunción orgánica. La primera patente se observa más frecuentemente y puede ocurrir luego de un insulto tal como quemadura, trauma o cirugía. Esta ha sido llamada la "patente en dos fases" por Fais o el "modelo en dos golpes" por Meakins. En esta forma, el pulmón continúa siendo el primer órgano alterado. En este grupo de pacientes, luego de la injuria inicial se produce un período de acalmia, al cabo del cual, y habitualmente como consecuencia de una intercorriencia infecciosa, se reactiva el mecanismo inflamatorio. A partir de este momento, se puede producir una encefalopatía, caracterizada por cualquier grado de confusión hasta el coma profundo. Se observan anomalías hematológicas hasta en el 25% de los pacientes que incluyen anemia, leucopenia, plaquetopenia y coagulopatías. No es infrecuente la presencia de hemorragia digestiva, íleo prolongado, pancreatitis y colecistitis alitiásica. El rápido deterioro de las funciones hepática y renal no ocurre hasta el período preterminal. En caso de producirse la muerte, ella ocurre habitualmente entre los 14 y 21 días del insulto inicial.

La segunda forma clínica se observa habitualmente luego del trauma y/o la resucitación retardada o inadecuada. Los signos de disfunción orgánica múltiple se observan rápidamente luego de la injuria, incluyendo ALI e insuficiencia renal y hepática. Los pacientes pueden entrar en un período de relativa estabilidad, pero con la persistencia de signos de respuesta inflamatoria sistémica. El deterioro ulterior de otras funciones orgánicas se asocia con sepsis y eventualmente la muerte.

A pesar de que la mortalidad es elevada, los pacientes se pueden recuperar de cualquiera de estas formas clínicas. La posibilidad de que un individuo se recupere dependerá de la severidad de la enfermedad o injuria, de la reserva orgánica de base, de la velocidad de institución de un tratamiento efectivo, de lo adecuado del tratamiento y del número y severidad de las subsecuentes injurias y complicaciones.

FISIOPATOLOGÍA

Un avance conceptual mayor en la comprensión de la biología de la disfunción orgánica múltiple ha sido el aceptar que el huésped no es un observador inocente cuyos tejidos son dañados directamente por las bacterias invasoras o por productos de los tejidos injuriados, sino que actúa como participante activo en este proceso destructivo. Hasta hace una década, se pensaba que las bacterias o sus productos, tales como las endotoxinas, eran directamente responsables de las manifestaciones fisiopatológicas de la respuesta séptica. Sin embargo, es claro en la actualidad que una serie de mediadores producidos por el huésped en respuesta al agente agresor son los generadores directos de la respuesta séptica, de la disfunción orgánica y de la falla parenquimatosa. Este cambio en el pensamiento tuvo grandes consecuencias. Si el huésped es un observador inocente que es lesionado por los agentes agresores, un objetivo primario de la terapéutica sería el aumentar la respuesta inmunoinflamatoria, para incrementar de este modo la capacidad del paciente de luchar contra la infección. Por el contrario, si el paradigma de la disfunción/fallo orgánico es modificado para tomar en consideración que el huésped es en realidad agredido por una respuesta inflamatoria excesiva o incontrolada, y no por las bacterias por sí, entonces el objetivo de la terapéutica se deberá focalizar en cómo modular esta respuesta inmunológica y a partir de allí limitar la injuria tisular. Este concepto de

que el huésped se destruye a sí mismo mas que es destruido por los agentes externos, ha conducido a un cambio en los ensayos de investigación desde un intento de aumentar la respuesta inmune a un trabajo multidisciplinario tendiente a comprender y limitar selectivamente la respuesta incontrolada o excesiva del propio huésped.

Para comprender los fenómenos implícitos en esta relación agente agresor-huésped, conviene seguir la secuencia de estudio que se indica a continuación.

Estímulos iniciadores. Los insultos iniciales que estimulan la respuesta inflamatoria sistémica (RIS) pueden originarse en múltiples procesos, incluyendo trauma, quemaduras, aspiración y pancreatitis (Tabla 70/1). En los trabajos iniciales, el síndrome de fallo orgánico múltiple se consideró sinónimo de infección oculta o no controlada. Aunque la infección continúa siendo una causa importante, no se considera en la actualidad que su presencia sea imprescindible para desencadenar un fallo orgánico múltiple. No existen diferencias detectables en la respuesta orgánica entre los pacientes sépticos y aquéllos que no presentan sepsis, una vez instalado el fallo orgánico. Desgraciadamente, aun cuando una causa infecciosa esté presente, el tratamiento adecuado no garantiza la mejoría clínica. Los pacientes tienden a morir con infecciones nosocomiales más que por las mismas.

Respuesta de mediadores. Cualquiera sea el estímulo, la causa de la respuesta inflamatoria sistémica y de la disfunción orgánica múltiple parece ser una respuesta inflamatoria descontrolada en la cual la interacción y los

efectos de múltiples sistemas de mediadores y sus productos finales son importantes. La activación del sistema humoral se produce rápidamente. Las cascadas del complemento, kininas, coagulación y fibrinolítica, también generan sus efectos individuales.

Las plaquetas, los leucocitos polimorfonucleares y el endotelio son actores importantes, pero el sistema macrofágico probablemente desempeñe el papel más importante en la respuesta inflamatoria a través de la acción de más de 30 mediadores endógenos producidos y liberados por las células que lo constituyen. Los efectos pueden producirse en forma local o en forma sistémica. Las vías de la ciclooxigenasa, a través de sus múltiples productos finales, también tienen efectos importantes en la vasculatura y en otros mediadores. La interleuquina 1, el factor de necrosis tumoral y los factores activadores de plaquetas se han considerado en los últimos años como los elementos más activos en la génesis de la respuesta inflamatoria sistémica.

Recientemente se ha ganado un gran conocimiento sobre la actividad metabólica del endotelio vascular. Este es el sitio de daño durante la injuria pulmonar y el shock. Los mediadores formados en las áreas de lesión o en el intestino mal perfundido se liberan durante la resucitación. Estos mediadores pueden activar el endotelio capilar del pulmón. En presencia de plaquetas activadas y de polimorfonucleares se produce una adhesión célula-célula con el resultante incremento en la permeabilidad vascular y edema del intersticio y eventualmente del alvéolo. En adición, se producen microtrombosis que conducen a la hipoxia celular. Por otra parte, la síntesis exagerada de óxido nítrico, por la activación de la oxidonítrico sintetasa inducible, conduce a un estado de vasodilatación sistémica. Estos cambios complejos que se producen durante el shock y la resucitación tienen significativos efectos en el desarrollo y el mantenimiento de la respuesta inflamatoria sistémica y de la disfunción de múltiples órganos.

La estimulación secundaria. Se han propuesto varias teorías para explicar el síndrome de disfunción orgánica múltiple. En la actualidad, se ha hecho popular la teoría basada en el concepto de los "dos golpes" (*two-hit*) (Fig. 70/1). Este modelo de SDOM se basa en reconocer que una serie de insultos fisiopatológicos subletales (*hits*) se combinan para iniciar el estado hemodinámico y metabólico característico del síndrome. El primer episodio habitualmente es una hemorragia, asociada con un trauma o una cirugía mayor, pero también puede ser una injuria térmica, una necrosis de tejidos blandos o una infección invasiva. Se admite que el primer insulto produce la estimulación de ciertos aspectos de la respuesta inflamatoria (ej.: macrófagos, neutrófilos). Los cambios iniciales también pueden producir un estado de inmunosupresión relativo por disfunción de las células T, haciendo que el huésped sea más susceptible a un segundo embate. El primer estímulo, en adición a sensibilizar las células inflamatorias, también conduce a una mayor producción por las células endoteliales de óxido nítrico. Una vez activadas, estas células pueden alterar el tono vascular y la respuesta a un segundo estímulo, facilitando la redistribución de los flujos sanguíneos regionales.

Cuando un segundo insulto actúa sobre las células estimuladas o suprimidas, se activa una respuesta inflamatoria inapropiada. El desencadenante del segundo *hit* habitualmente es de índole infeccioso, pero también puede ser un evento hipóxico o hipotensivo. Los macrófagos estimulados pueden iniciar la cascada de citoquinas que no es controlada debido a la subregulación de los sistemas supresores, y los neutrófilos estimulados pueden producir un daño por oxi-

Tabla 70/1. Factores de riesgo para respuesta inflamatoria sistémica y fallo multiorgánico

Desorden	Factor de riesgo
Infección	Peritonitis e infecciones intraabdominales Neumonía Infección necrotizante de tejidos blancos Infecciones por estreptococo grupo A Endocarditis Meningitis Candidiasis
Inflamación	Pancreatitis
Injuria	Trauma múltiple Gran quemado
Isquemia	Aneurismas rotos Shock hipovolémico Oclusión aórtica
Reacciones inmunes	Enfermedades autoinmunes Rechazo de trasplante Enfermedad injerto versus huésped Administración de interleuquina 2
Factores iatrogénicos	Lesión retardada o no advertida Transfusión de sangre Nutrición parenteral <i>Bypass</i> cardiopulmonar
Intoxicaciones	Reacciones por drogas Intoxicación por salicilato Intoxicación por arsénico Sobredosis de acetaminofen
Idiopático	Golpe de calor Púrpura trombocitopénica trombótica Síndrome HELLP Feocromocitoma

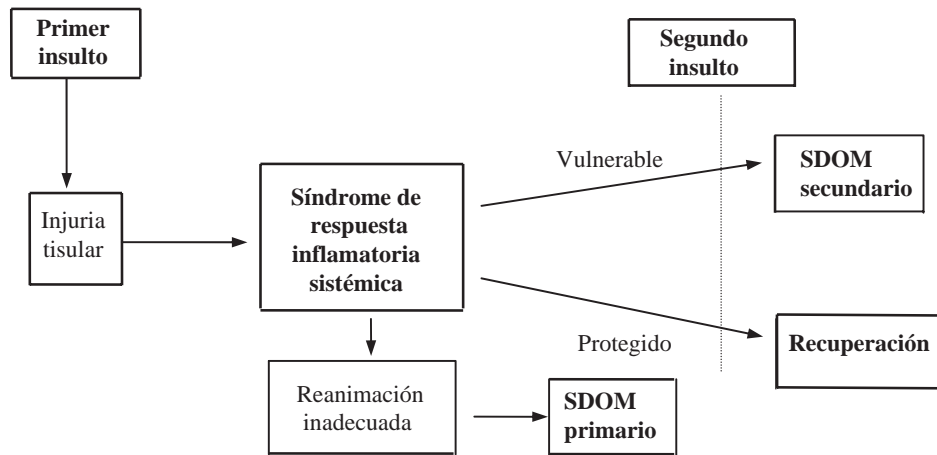


Fig. 70/1. Patogénesis del Síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM) posinjuría.

dación. De acuerdo a esta teoría de los dos golpes, esta respuesta inflamatoria exacerbada produce mayor daño tisular, compromiso hemodinámico y disfunción orgánica.

Recientemente se ha puesto mucha atención en el tracto gastrointestinal como posible fuente de mantenimiento de la respuesta inflamatoria, y se ha considerado a éste como el “motor” de el fallo orgánico múltiple.

El intestino tiene un sistema de defensa efectivo que previene que las bacterias y sus productos invadan al huésped. La actividad de barrera de este órgano incluye el pH ácido del estómago, la presencia de enzimas, mucina e inmunoglobulinas, todos factores que contribuyen a la destrucción de bacterias y toxinas. En adición, la flora endógena entérica es necesaria para la digestión normal y para la protección contra microorganismos patógenos.

La teoría de la traslocación bacteriana del intestino sugiere que los cambios en la barrera gastrointestinal podrían ocurrir en sujetos con quemaduras, trauma, sepsis y shock. Esto produciría un pasaje no controlado o persistente de bacterias, antígenos y posiblemente endotoxinas hacia el lecho sanguíneo, a lo cual el paciente respondería con una liberación de mediadores inflamatorios. El hígado posiblemente procesaría estos productos a nivel del sistema kupfferiano. Teniendo en cuenta que éste representa el 70% de la población de macrófagos fijos del organismo y tiene la capacidad de modular funciones hepáticas tales como la síntesis de proteínas, se comprende el rol trascendente que desempeña en la modulación de la respuesta inflamatoria sistémica.

Determinadas técnicas terapéuticas utilizadas en terapia intensiva también pueden contribuir al desarrollo de la falla pluriparenquimatosa. Se ha comprobado que las estrategias ventilatorias que lesionan al pulmón, influyen la infiltración y activación de neutrófilos y de macrófagos, así como la síntesis de mediadores inflamatorios. Además del efecto local a nivel pulmonar, estos mediadores podrían contribuir a una respuesta inflamatoria sistémica y la subsecuente falla pluriparenquimatosa.

La transición del estado hipermetabólico de la respuesta inflamatoria sistémica a una disfunción orgánica múltiple se produce de una manera no bien definida. Esto es así debido a que estas dos entidades representan un *continuum*. La inmunomodulación es una red compleja de interacciones entre agentes que actúan en conjunto para controlar las agresiones al organismo. Paradójicamente, los mismos también pueden alterar al propio huésped, pasando de una respuesta defensiva (RIS) a una lesión orgánica múltiple (SDOM). En 1997, Bone y col., elaboraron una hipótesis de trabajo para tratar

de integrar las distintas modalidades de estas respuestas, la cual se expone a continuación.

Nueva hipótesis patogénica de la RIS/SDOM. Según la hipótesis propuesta por Bone y col., el síndrome de disfunción orgánica múltiple se desarrollaría en cinco etapas: 1) reacción local en el sitio de injuria o infección, 2) respuesta sistémica inicial, 3) inflamación sistémica masiva, 4) excesiva inmunosupresión, y 5) disonancia inmunológica (Fig. 70/2).

Estadio 1. Antes del desarrollo de una RIS o de un SDOM existe algún insulto tal como una infección, una injuria traumática, incluida una intervención quirúrgica, una agresión térmica o una pancreatitis, que determina la liberación de una variedad de mediadores en el microambiente. La respuesta orgánica inicial induce un estado pro-inflamatorio en el cual los mediadores tienen múltiples efectos superpuestos destinados a limitar el daño y a corregir cualquier alteración tisular que se haya producido. Esto lleva a la destrucción de tejidos dañados, promueve el crecimiento de nuevo tejido y combate a los agentes patógenos, células neoplásicas y antígenos extraños.

Una respuesta antiinflamatoria compensatoria asegura que los efectos de estos mediadores pro-inflamatorios no se conviertan en destructivos. La IL-4, IL-10, IL-11, IL-13, receptores solubles del factor de necrosis tumoral, antagonistas del receptor IL-1, factor de transformación β y otras sustancias desconocidas actúan disminuyendo la expresión de antígenos de histocompatibilidad y reducen la producción y actividad de las citoquinas pro-inflamatorias.

Estadio 2. Si el insulto inicial es suficientemente severo, primero las sustancias pro-inflamatorias y luego las antiinflamatorias, aparecerán en la circulación sistémica. La presencia de los mediadores pro-inflamatorios en la circulación es parte de la respuesta normal a la infección y sirve como un mecanismo de alarma en el sentido de que el microambiente no puede controlar al insulto inicial. Los mediadores pro-inflamatorios reclutan neutrófilos, células T y B, plaquetas y factores de coagulación al sitio de lesión o infección. Esta cascada estimula una respuesta compensatoria antiinflamatoria sistémica, que normalmente subregula rápidamente la respuesta pro-inflamatoria inicial. Son muy limitados los signos y síntomas clínicos que se producen. Los órganos serán afectados por la cascada inflamatoria, pero no se produce ninguna disfunción orgánica significativa.

Estadio 3. La pérdida de la regulación de la respuesta pro-inflamatoria resulta en una reacción sistémica masiva que se manifiesta por los signos clínicos de la respuesta

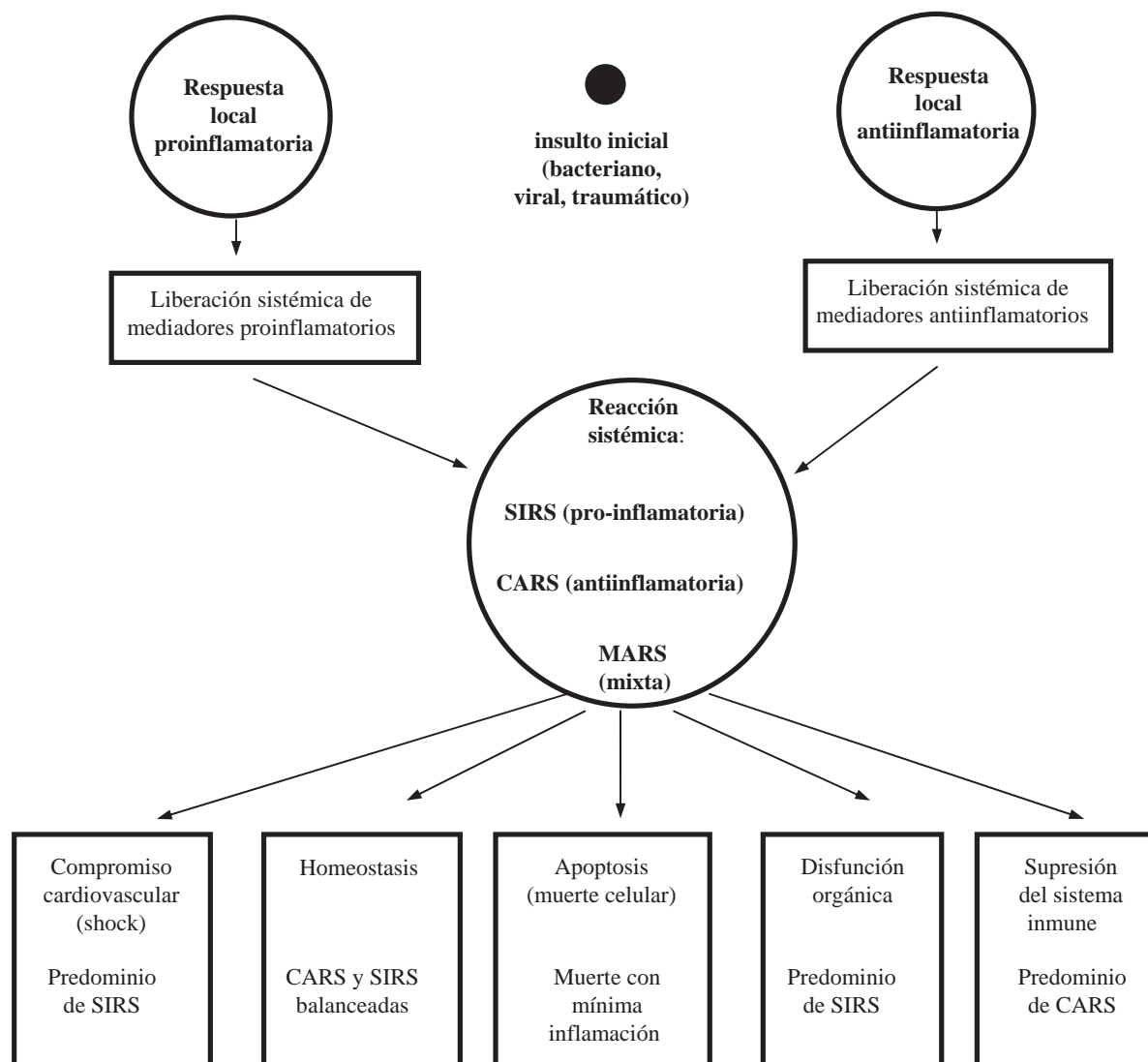


Fig. 70/2. Conceptos de la evolución clínica de la SIRS (respuesta inflamatoria sistémica) y de la CARS (contra respuesta inflamatoria sistémica) hacia el SDOM (Síndrome de disfunción orgánica múltiple) (Bone y col., 1997).

inflamatoria sistémica. En la base del proceso se encuentran los siguientes cambios fisiopatológicos: 1) disfunción endotelial progresiva, que conduce al aumento de la permeabilidad vascular, 2) adhesión plaquetaria que bloquea la microcirculación, produciendo la mala distribución del flujo sanguíneo y posible isquemia, que por su parte produce injuria de reperfusión e inducción de proteínas de shock de calor, 3) activación del sistema de coagulación, y 4) profunda vasodilatación, transudación de fluidos, y mala distribución del flujo sanguíneo, que puede resultar en shock profundo. Si no se restituye rápidamente la homeostasis, se produce disfunción orgánica y, en última instancia, fracaso orgánico múltiple.

Estadio 4. Es posible que la reacción antiinflamatoria compensatoria sea inapropiada, con la resultante inmunosupresión. Lo que algunos investigadores han denominado parálisis inmunológica, Bone y col. lo consideran un síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria (CARS). El CARS es la respuesta orgánica a la inflamación, y puede explicar algunas anomalías como el aumento de la susceptibilidad a la infección de los quemados, y aun la anergia de los pacientes con pancreatitis aguda. Estudios recientes demuestran que la CARS exagerada puede ponerse en evidencia por la disminuida expresión en la superficie de los

monocitos del HLA-DR.

Varias observaciones clínicas demostraron que días después de una injuria grave, los linfocitos T presentan una disminuida capacidad para producir $IFN\gamma$ en la estimulación policlonal. Otros estudios indican que la disminución de la producción de IL-2 y de $IFN\gamma$ por las células T se acompaña frecuentemente de un aumento de la producción de IL-4 e IL-10. Estos hallazgos sugieren, pero no prueban, que los linfocitos T circulantes en estos casos presentan un desvío fenotípico desde la producción de citoquinas proinflamatorias tipo 1 a la producción de citoquinas inhibitorias tipo 2. El aumento en la producción de IL-10 por los linfocitos T circulantes y el aumento de los niveles de IL-10 en el plasma dentro de los primeros 10 días de la injuria se ha asociado con un aumento en la incidencia de sepsis.

Estadio 5. El estadio final de el fallo orgánico múltiple es el que se denomina de disonancia inmunológica. Se trataría de una respuesta inapropiada del sistema de inmunomodulación. En algunos pacientes, esto tiene como resultado una respuesta inflamatoria persistente e intensa, que aumenta el riesgo de muerte.

En ciertos pacientes, la supresión inmune persistente produce una disonancia inmunológica. Se ha comprobado que en muchos enfermos persiste la deactivación de

los monocitos, y esta deactivación persistente aumenta considerablemente el riesgo de muerte. En los pacientes con supresión inmune persistente, la causa de el fallo orgánico sería la inhibición de la síntesis de agentes proinflamatorios necesarios para lograr la defensa orgánica.

La predisposición genética. En la actualidad se investiga el rol de las variaciones biológicas que podrían justificar el distinto tipo de respuesta individual ante el trauma, a pesar de la misma severidad de injuria y similares factores de riesgo. Se sospecha que la predisposición genética sería responsable de estas diferencias en la evolución. A la luz de los descubrimientos recientes, es posible que un paciente en particular pueda reaccionar en forma diferente a una injuria mayor dependiendo de su genotipo de base. Las diferencias genéticas en la susceptibilidad a las complicaciones postraumáticas son importantes, y determinados polimorfismos en los genes de las citoquinas podrían justificar la distinta respuesta.

DESCRIPCIÓN CLÍNICA

Como ya se adelantó, el Síndrome de disfunción orgánica múltiple se caracteriza por la presencia de distintos grados de alteración de la función en distintos órganos de la economía. Para una adecuada descripción clínica del mismo en un paciente en particular, es necesario contar con ciertos criterios simples pero objetivos para definir el grado de la disfunción o de fallo orgánico.

La evolución de los conocimientos de la disfunción orgánica ha llevado a establecer ciertos principios:

1. La disfunción y el fallo orgánico constituyen un proceso más que un evento. Por lo tanto, deben ser vistas como un *continuum* y no pueden ser descritas simplemente como presente o ausente. Por lo tanto, la evaluación debe basarse en una escala.

2. El factor tiempo es fundamental por varias razones: a) El desarrollo y la resolución de el fallo orgánico toma cierto tiempo. Los pacientes que mueren rápidamente no tienen tiempo de desarrollar una disfunción/fallo orgánico, b) El curso en el tiempo de la disfunción/fallo orgánico puede ser multimodal durante un curso clínico complejo, lo cual es referido en ocasiones como un escenario de "múltiples golpes", c) La evaluación en el

tiempo permite un mejor conocimiento del proceso de la enfermedad, ya sea en su curso natural o bajo la influencia de las intervenciones terapéuticas. La recolección de datos sobre una base diaria parece adecuada.

3. La gradación de la disfunción/fallo orgánico debe estar basada en un número limitado de variables simples pero objetivas, que puedan ser evaluadas fácil y rutinariamente en cualquier unidad. La recolección de esta información no debe imponer ninguna intervención distinta de la que se realiza rutinariamente en cualquier UTI. Las variables utilizadas en lo posible deben ser independientes de la terapéutica, puesto que el manejo terapéutico puede variar entre las instituciones y aun de un paciente a otro.

En la Tabla 70/2, modificada de Vincent y col. (1996), se indican las características ideales de las variables para describir la disfunción/fallo orgánico.

En 1975, Baue sugirió que el fallo de dos o más sistemas orgánicos constituye un nuevo síndrome. Desde ese momento se produjeron múltiples intentos para describir y cuantificar la disfunción orgánica. Al momento actual no existe un consenso sobre los criterios que definen las disfunciones orgánicas. Este proceso es desafiante debido a que el fallo orgánico es dinámico y representa un amplio espectro de enfermedad. Tampoco existe unanimidad sobre que órganos deben ser incluidos en los escores de disfunción y que parámetros se deben utilizar. No es extraño que se hayan desarrollado diferentes sistemas de evaluación y que difieran entre ellos en términos del sistema orgánico evaluado, como definir la disfunción orgánica, y el sistema de gradación que se debe utilizar. La mayoría de los escores se focalizan en seis sistemas orgánicos: cardiovascular,

Tabla 70/2. Características ideales de las variables para describir la disfunción/fallo orgánico

- Objetiva
- Simple, de fácil obtención, pero exacta
- De recolección rutinaria y regular en cualquier institución
- Específica para la función del órgano considerado
- Variable continua
- Independiente del tipo de paciente
- Independiente de las intervenciones terapéuticas

Tabla 70/3. Modelos para la cuantificación de la disfunción/fallo orgánico múltiple

Sistema orgánico	Goris y col. (1)	Knaus y col. (2)	Marshall y col. (3)	Vincent y col. (4)
Respiratorio	Ventilación mecánica; FiO ₂ , PEEP	Taquipnea o hipopnea, PCO ₂ , AaDO ₂ ; ventilación	PaO ₂ /FiO ₂	PaO ₂ /FiO ₂ ; PEEP, FiO ₂
Renal	Creatinina, necesidad de diálisis	Oliguria, urea, creatinina	Creatinina	Creatinina, volumen urinario
Hepático	Bilirrubina y TGP		Bilirrubina	Bilirrubina
Cardiovascular	Presión arterial sistólica; empleo de inotrópicos	Bradycardia, presión arterial sistólica, pH, arritmias ventriculares	Presión ajustada a frecuencia cardiaca: FC x PVC/PAM	Presión arterial media, empleo de inotrópicos
Sistema nervioso central	Respuesta	Score de Glasgow	Score de Glasgow	Score de Glasgow
Hematológico	Recuento plaquetario; leucopenia	Leucopenia, anemia, trombocitopenia	Plaquetas, leucopenia	Recuento plaquetario
Gastrointestinal	Úlceras de estrés, colecistitis alitiásica, pancreatitis, enterocolitis necrotizante			

(1) Goris R., Boekhorst T.: Arch Surg 120:1109-1985; (2) Knaus W., Draper E.: Ann Surg 202:685-1985

(3) Marshall J., Cook D.: Crit Care Med 23:1638-1995; (4) Vincent J., Moreno R.: Intens Care Med 22:707-1996

respiratorio, hematológico, sistema nervioso central, renal y hepático (Tablas 70/3, 70/4, 70/5, 70/6 y 70/7).

La evaluación de la severidad de la enfermedad en los pacientes críticos se realiza a través del uso de escores de severidad y modelos pronósticos. La diferencia entre ellos es que los escores permiten estratificar a los pacientes en base a la severidad de la enfermedad, asignando a cada paciente un escore creciente a medida que la severidad de su enfermedad aumenta; los segundos, aparte de estratificar a los pacientes de acuerdo a su severidad, predicen su evolución. El empleo diario de estos sistemas puede ser muy útil para el intensivista, proveyendo una evaluación objetiva de la evolución de la enfermedad y su respuesta a la terapéutica. Dentro de los escores de severidad, el más utilizado es el APACHE II, mientras que dentro de los modelos pronósticos el más aceptado es el SOFA.

A diferencia de los escores de pronóstico del tipo del APACHE II y del SAPS, que en forma característica se realizan al inicio de la estadía en UTI; los escores de disfunción orgánica pueden ser medidos en forma diaria. La utilidad reside en la capacidad de capturar la naturaleza dinámica de la disfunción orgánica durante la estadía en UTI. El cambio en el escore de disfunción orgánica durante el periodo de estadía (media/máximo/delta/tendencia de un escore de disfunción orgánica) puede ayudar a establecer el impacto de las prácticas de rutina en la UTI y de las nuevas intervenciones sobre el desarrollo, persistencia y regresión de la disfunción orgánica.

PRONÓSTICO

La sobrevida hospitalaria luego de la Disfunción orgánica múltiple y su relación con el número y la duración de las fallas ha constituido el motivo de estudio de tres grandes ensayos multicéntricos realizados en Estados Unidos y en Francia en la última década. En conjunto, estos estudios incluyeron 80 hospitales y 25.522 admisiones a UTI, de las cuales 12.423 (49%) presentaron una o más fallas según la definición de Knaus y colaboradores.

Los estudios de los pacientes admitidos a UTI y que desarrollaron disfunción orgánica permitieron establecer los factores asociados con la sobrevida hospitalaria. El número y la duración de las fallas se relaciona estrechamente con la mortalidad hospitalaria. En el estudio original de Fry y col., a medida que el número de órganos en falla aumentó de 1 a 4, la mortalidad se incrementó progresivamente del 30 al 100%. El tipo de órgano en falla también tiene un impacto importante en la sobrevida. En el estudio APACHE III, por ejemplo, la mortalidad

hospitalaria para pacientes con dos fallas varió del 20 al 76%. La mortalidad fue del 34% en 210 pacientes con falla renal y cardiovascular; del 49% en 169 pacientes con falla respiratoria y renal, y del 76% en 148 pacientes con falla neurológica y cardiovascular. Sobre 192 pacientes con tres o más fallas tratados durante 1988-1990, 30 sobrevivieron (84% de mortalidad hospitalaria), lo cual mostró una mejoría significativa en relación a estudios anteriores, que presentaron una mortalidad para el mismo grupo de riesgo del 98%.

Si se analiza el escore MODS de Marshall, se constata que existen marcadas diferencias en la severidad de las anomalías fisiológicas para los distintos órganos. Estas diferencias explican, en parte, las variaciones en el riesgo de muerte de los pacientes con distintos tipos y combinaciones de fallas.

Como ya se citó, se utilizan múltiples índices de severidad para evaluar la gravedad de la enfermedad crítica, incluyendo el APACHE, el SAPS, y el Modelo de Pre-

Tabla 70/4. Definiciones de fallos orgánicos (Knaus W. y col.: Ann Surg 202:685-1985)

Si el paciente tiene uno o más de los siguientes valores durante un período de 24 horas, independientemente de los otros valores, se considera que existe un fallo orgánico en ese día

Fallo cardiovascular: presencia de uno o más de los siguientes:

Frecuencia cardíaca \leq 54/min

Presión arterial media \leq 49 mm Hg

Presencia de taquicardia ventricular, fibrilación ventricular o ambas

pH sérico \leq 7,24 con PaCO₂ de \leq 49 mm Hg

Fallo respiratorio: presencia de uno o más de los siguientes:

Frecuencia respiratoria $<$ 5/min o $>$ 49/min

PaCO₂ $>$ 50 mm Hg

AaDO₂ \leq 350 mm Hg

Dependencia del ventilador en el cuarto día de fallo orgánico múltiple

Fallo renal: presencia de una o más de las siguientes, excluidos pacientes en diálisis crónica al ingreso:

Volumen urinario $<$ 479 ml/24 hs o $<$ 159 ml/8 hs

Nitrógeno ureico plasmático $>$ 100 mg/dl

Creatinina sérica $>$ 3,5 ml/dl

Fallo hematológico: presencia de uno o más de los siguientes:

Recuento de glóbulos blancos $<$ 1.000 mm³

Plaquetas $<$ 20.000 mm³

Hematocrito $<$ 20%

Fallo neurológico

Escala de coma de Glasgow $<$ 6 en ausencia de sedación en el día de la evaluación

Tabla 70/5.- El Escore de Disfunción Orgánica Múltiple (MODS) (Marshall J. y col.): Crit Care Med 23:1638-1995)

Sistema orgánico	0	1	2	3	4
Respiratorio (PaO ₂ /FiO ₂) ^a	$>$ 300	226-300	151-225	76-150	\leq 75
Renal (creatinina) ^b	\leq 100	101-200	201-350	351-500	$>$ 500
Hepático (bilirrubina) ^c	\leq 20	21-60	61-120	121-240	$>$ 240
Cardiovascular (PAR) ^d	\leq 10,0	10,1-15,0	15,1-20,0	20,1-30	$>$ 30
Hematológico (plaquetas) ^e	$>$ 120	81-119	51-89	21-50	\leq 20
Neurológico (Score Glasgow) ^f	15	13-14	10-12	7-9	\geq 6

^aLa relación PaO₂/FiO₂ se calcula sin referencia al empleo o al modo de ventilación mecánica, y sin referencia al empleo o nivel de PEEP; ^bla creatinina sérica se mide en μ mol/L, sin referencia al empleo de diálisis; ^cla concentración de bilirrubina sérica se mide en μ mol/L; ^del PAR se calcula como el producto de la frecuencia cardíaca multiplicada por la razón de la presión venosa central con la presión arterial media: PAR = FC x PVC/PAM; ^eel recuento plaquetario está medido en plaquetas x 10³/mm³; ^fel Score de Glasgow se asume normal en los pacientes sedados o con relajantes musculares, si no existen evidencias de alteración intrínseca de la función neurológica.

Tabla 70/6. Escore de evaluación de el fallo orgánico secuencial (SOFA) (Vincent J., y col.: Intensive Care Med 22:707-1996)

Sistema orgánico	1	2	3	4
Respiración (PaO ₂ /FiO ₂ mm Hg)	≤400	≤300	≤200 con ARM	≤100 con ARM
Coagulación (Plaquetas x10 ³ /mm ³)	≤150	≤100	≤50	≤20
Hígado (Bilirrubina: mg/dl)	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	>12
Cardiovascular (Hipotensión) (dosis en µg/Kg.min)	PAM < 70 mm Hg	Dopamina ≤ 5 o dobutamina cualquier dosis	Dopamina > 5 o epinefrina ≤0,1 o norepinefrina ≤0,1	Dopamina >15 o epinefrina > 0,1 o norepinefrina >0,1
SNC (Glasgow)	13-14	10-12	6-9	<6
Renal (Creatinina, mg/dl o diuresis)	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 o < 500 ml/día	> 5,0 o < 200 ml/día

Tabla 70/7. Escore para el sistema de disfunción logística (LOD) (Le Gall J., y col. JAMA 276:802-1996)

Sistema orgánico	5	3	1	0	1	3	5
Neurológico (Escala de Glasgow)	3-5	6-8	9-13	14-15	-	-	-
Cardiovascular							
Frec. cardíaca	< 30	-	-	30-139	≥140	-	-
PAS	o < 40	40-69	70-89	y 90-239	o 240-269	>270	-
Renal							
Urea (g/L)	-	-	-	<0,36	0,36-0,59	0,60-1,19	>1,20
Creatinina (mg/dl)	-	-	-	<1,20	1,20-1,59	≥1,60	-
Vol. orina (L/día)	<0,5	0,5-0,74	-	0,75-9,99	-	≥ 10	-
Pulmonar							
PaO ₂ /FiO ₂ en ARM o CPAP		<150	≥150	Ventilación espontánea	-	-	-
Hematológico							
G.blancos x 10 ³	-	<1,0	1,0-2,4	2,5-49,9	≥50,0	-	-
Plaquetas x 10 ⁹	-	-	< 50	> 50	-	-	-
Hepático							
Bilirrubina mg/dl	-	-	-	< 2,0	≥2,0	-	-
Tiempo protrombina	-	-	< 25 %	≥ 25 %	-	-	-

dicción de Mortalidad (MPM). Estos índices permiten el cálculo de la mortalidad estandarizada en el hospital, es decir la relación entre la mortalidad observada y la esperada. Estos índices predicen la mortalidad en base a las variables fisiológicas tomadas en las primeras 24 horas de estadía en la Unidad, ignorando el hecho que la morbilidad y la mortalidad están estrechamente relacionadas, y que los cambios en los parámetros iniciales pueden influenciar la evolución del paciente.

El tiempo de duración de los fallos orgánicos se asocia con el pronóstico. Recientemente, el cálculo del escore SOFA máximo total (TMS) se ha propuesto como un refinamiento del SOFA, y se comprobó que es aplicable para la predicción pronóstica. El empleo del escore SOFA diario no ha demostrado ser útil en este sentido, debido a que la evaluación diaria puede subestimar los fallos acumulativos, debido a que algunos de ellos aparecen en forma precoz y mejoran, y otros aparecen en forma tardía. En contraste con el SOFA máximo diario, el cálculo del escore TMS suma los scores máximos de cada uno de los seis sistemas orgánicos durante toda la estadía en la unidad independientemente de su secuencia en el tiempo. De tal modo cuantifica la severidad de los fallos orgánicos y los combina en una sola figura. El valor máximo teórico del escore TMS es 24.

Los resultados de Suistomaa y col. demuestran que la mortalidad es elevada si el escore TMS en cualquier momento es mayor de 15. Por otra parte, si el tiempo entre la admisión y el momento del máximo TMS es mayor de cinco días, la mortalidad también es elevada. Ello sugiere que si el fallo circulatorio que conduce a la disfunción orgánica severa con compromiso progresivo de órganos persiste o se

amplifica luego del tratamiento por cinco días, se asocia con mal pronóstico. Cabre y col., en España, comprobaron que en los pacientes por encima de 60 años, la presencia de un SOFA máximo de 13 o más en cualquiera de los primeros cinco días, un SOFA mínimo inferior a 10 en cualquier momento, y un SOFA con tendencia estable o en aumento, se asocia con una mortalidad del 100%. Desde un punto de vista práctico conviene recordar que un paciente con un escore SOFA por encima de 10, una edad por encima de 60 años, y una tendencia positiva o sin cambio en los primeros cinco días tendrá una mortalidad del 100%.

Kajdacsy-Balla y col., evaluando el TMS, comprobaron que existen significativas disparidades en la mortalidad observada y predicha para pacientes infectados y no infectados. Luego de adicionar la infección como una covariable (*SOFA Max-infection model*), la performance mejora. Ello significa que cuando se utiliza el escore SOFA para evaluar la gravedad de un proceso, se debe ajustar para la presencia o ausencia de infección.

El diagnóstico de ingreso del paciente a la Unidad también influye el pronóstico para aquéllos que desarrollan disfunciones orgánicas. La mortalidad hospitalaria es generalmente mayor para los pacientes con fallos orgánicos cuyo diagnóstico de ingreso es clínico y para aquéllos que deben ser sometidos a cirugía de urgencia. La mortalidad, por otra parte, es menor en pacientes admitidos por trauma múltiple que en aquéllos ingresados por sepsis o luego de un paro cardíaco.

La edad avanzada y condiciones comórbidas específicas también aumentan el riesgo de muerte debido a fallo multiorgánico. Debido a que la edad reduce la reserva fisiológi-

ca, se admite que los individuos de más de 65 años presentan menor tolerancia a la injuria aguda o a la enfermedad. Knaus y col. han comprobado que el SIDA, la insuficiencia hepática, los linfomas, leucemias y cánceres metastásicos, la inmunosupresión con corticoides y la cirrosis tienen un impacto en la mortalidad hospitalaria. Se admite que estas condiciones afectan la supervivencia debido a que predisponen a la infección, causa importante de muerte hospitalaria en pacientes con fallos orgánicos múltiples.

Estudios recientes han comprobado que en pacientes con sepsis, la persistencia de la inactivación de los monocitos por más de dos días se correlaciona con una mortalidad del 58%, y por más de cinco días, con una mortalidad del 88%.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

El Síndrome de disfunción orgánica múltiple puede ser prevenido en muchos pacientes mediante las medidas de sostén que se indican a continuación.

1. Es necesaria una adecuada evaluación preoperatoria de los distintos órganos y sistemas, a fin de establecer los límites de tolerancia de los mismos a un procedimiento electivo o a una operación urgente. En este aspecto se deberá determinar el límite de vulnerabilidad de cada sistema.
2. La mejoría preoperatoria de las funciones orgánicas, siempre que sea posible, con un tratamiento específico o retardando una determinación quirúrgica, permitirá una evolución posoperatoria más satisfactoria.
3. Es importante el control intraoperatorio adecuado de los distintos órganos y de sus respuestas fisiológicas.
4. Es conveniente realizar operaciones precisas, utilizando métodos seguros de anastomosis y evitando la acumulación de fluidos y sangre, la formación de espacios muertos, la persistencia de drenajes no funcionantes, etcétera.
5. La prevención de la disfunción orgánica múltiple en los pacientes traumatizados requiere de la rápida estabilización de las fracturas y de una adecuada resucitación cardiorespiratoria. El énfasis debe ser colocado en la rápida resolución de las áreas dañadas y en la remoción de los tejidos desvitalizados en el caso de las quemaduras y las atricciones musculares, y en la estabilización de las fracturas en los traumatismos esqueléticos.
6. El cuidado posoperatorio debe anticipar la posibilidad de los fallos orgánicos y comprende el estudio de las interrelaciones y dependencias entre los distintos órganos. En el momento actual, la función orgánica puede ser soportada y mantenida sin fallas en muchos casos. Al respecto, conviene tener en cuenta los siguientes principios:
 - a) Prevenir la falla ventilatoria evitando la sobrecarga hídrica, utilizando métodos vigorosos de quinesia respiratoria para evitar la formación de atelectasias, empleando la insuflación alveolar intermitente durante la cirugía y el período posoperatorio, y utilizando en los casos necesarios soporte ventilatorio con técnicas de asistencia respiratoria mecánica que eviten el daño pulmonar secundario.
 - b) Prevenir la falla circulatoria con el empleo adecuado de reemplazo de fluidos, drogas vasoactivas y otros métodos de asistencia. La administración de fluidos es la primera prioridad. Independientemente de la causa, la falla circulatoria aguda requiere en primera instancia al menos un test de administración de fluidos. Rivers y col. han demostrado que una terapéutica precoz destinada a lograr una alta disponibilidad de oxígeno en los pacientes con sepsis y shock séptico se asocia con una mejoría significativa en la supervivencia. El trabajo se realizó en unidades de emergencia, en las cuales se tomó como punto de resucitación adecuada el lograr en las primeras seis horas de asistencia del paciente una presión venosa central entre 8 y 12 mm Hg, una presión arterial media mayor de 65 mm Hg, un volumen minuto urinario mayor de 0,5 ml/kg/h, y como carácter diferencial con el grupo control, una saturación venosa en la vena cava superior (SvcO₂) obtenido a través de un catéter de presión venosa central mayor de 70%. Para ello, se administraban cristaloides, y en caso de no lograr los resultados propuestos, se transfunde sangre hasta obtener un hematocrito $\geq 30\%$ y/o una infusión de dobutamina hasta un máximo de 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Comparativamente con el grupo control, en el cual se buscaban los mismos objetivos anteriores pero no la obtención de una saturación venosa de oxígeno predeterminada, los enfermos en el grupo tratado tuvieron una mortalidad del 30,5% comparada con una del 46,5% en el grupo asignado a tratamiento convencional. Durante el período de resucitación ulterior en terapia intensiva, los scores APACHE II y los requerimientos de reemplazo de volemia fueron significativamente menores en el grupo tratado, indicando menos disfunción orgánica severa en los pacientes asignados a la terapéutica de recuperación rápida.
 - c) La mejor manera de prevenir la falla renal es el mantenimiento de una adecuada volemia efectiva y un adecuado flujo sanguíneo renal, así como evitando el empleo de agentes nefrotóxicos. No es recomendable el empleo rutinario de diuréticos y de dopamina para obtener diuresis, excepto en presencia de una oliguria progresiva a pesar de existir un buen estado hemodinámico. El empleo precoz de los modernos métodos de diálisis en pacientes con insuficiencia renal es importante para prevenir las complicaciones de la uremia y facilitar la nutrición.
 - d) Los métodos para prevenir la insuficiencia hepática son inespecíficos y consisten en el mantenimiento de una adecuada circulación y de un soporte nutricional adecuado.
 - e) Las lesiones del tracto gastrointestinal, particularmente las erosivas, pueden evitarse manteniendo una adecuada perfusión esplácnica y titulando la acidez gástrica a un pH mayor de 4. El empleo precoz de nutrición enteral contribuiría a evitar este tipo de problemas.
 - f) Aunque aún existen controversias sobre la mezcla óptima de nutrientes en los pacientes con fallo orgánico, es claro que los mismos requieren un alto nivel calórico, así como de proteínas. La ruta de administración también parece importante, ya que existen evidencias clínicas y experimentales que indican que la alimentación enteral es fisiológicamente superior a la alimentación parenteral. En caso de utilizarse nutrición parenteral, la misma deberá ser suplementada con glutamina.
 - g) Un estudio prospectivo, randomizado y controlado ("Estudio de Leuven": Van den Berghe y col -2001-) fue el primero en enfrentar el dogma de la hiperglucemia del estrés como respuesta beneficiosa, y examinar el efecto de un control estricto de la glucemia (niveles entre 80 y 110 mg/dl) con el aporte exógeno de insulina sobre la mortalidad y la morbilidad en los pacientes críticos. En este trabajo, se comprobó que el control estricto de la glucosa en sangre reduce la mortalidad en terapia intensiva en los pacientes críticos en más del 40%. El efecto se hace evidente particularmente en la población de pacientes críticos con internación prolongada, en los cuales la mortalidad se reduce del 20,2% al 10,6%. A partir de este estudio, fueron múltiples los ensayos realizados tendientes a confirmar dichos resultados. Además de reducir la mortalidad, la terapéutica intensiva con insulina también previene complicaciones tales como las infecciones nosocomiales severas, la insuficiencia renal aguda, la disfunción hepática, la polineuropatía del paciente crítico, la debilidad muscular y la anemia, reduciendo además el tiempo

- de estadía en terapia intensiva. La mejoría sustancial en la evolución con esta medida simple se considera un progreso mayor en la era moderna de la terapia intensiva.
- h) Si bien constituye un tema de controversia, la decontaminación intestinal selectiva utilizando una combinación de antibióticos orales se ha hecho popular en algunos servicios. Si bien con su empleo se ha comprobado la reducción de la incidencia de neumonía nosocomial, no se ha constatado un descenso concomitante de la mortalidad.
- i) La mejor manera de prevenir las alteraciones de la coagulación es manteniendo una adecuada perfusión. La plaquetopenia puede requerir la transfusión de plaquetas, especialmente si el recuento plaquetario es menor de $10.000/\text{mm}^3$, o si existe sangrado activo y el recuento plaquetario es menor de $50.000/\text{mm}^3$. En presencia de un déficit de factores de coagulación, es recomendable el reemplazo de plasma fresco congelado.
7. El manejo inicial de los pacientes sépticos ha sido examinado recientemente en la *Surviving Sepsis Campaign* (www.survivingsepsis.org). En la misma se analizan los aspectos relacionados con la resucitación inicial, el diagnóstico, la terapéutica antimicrobiana, el control del foco, el empleo de terapéutica vasopresora e inotrópica, el empleo de esteroides, productos de la sangre y proteína C recombinante activada, además de aspectos colaterales como la asistencia respiratoria mecánica, la profilaxis de la trombosis venosa profunda y de la úlcera por estrés y el control de la glucemia.
8. El empleo de antibióticos en los pacientes críticos exige tener en cuenta ciertos conceptos fundamentales, a saber:
- La fiebre y la leucocitosis no siempre hacen necesario el empleo de antibióticos, debido a que pueden ser signos de un SRIS de origen no infeccioso que requiere otros tratamientos.
 - Se debe evitar el empleo de antibióticos de amplio espectro siempre que sea posible. La neumonía nosocomial, las infecciones del tracto urinario, y la sepsis relacionada con catéter rara vez son producidas por gérmenes anaerobios, y la erradicación innecesaria de esta flora desde el intestino puede asociarse con el sobrecrecimiento de patógenos entéricos resistentes.
 - El uso de antibióticos en ausencia de un adecuado drenaje y debridamiento quirúrgico es inefectivo.
 - Cuando la infección es claramente identificada, los antibióticos deben ser utilizados en dosis adecuadas. En los pacientes traumatizados, el aumento de los volúmenes de distribución puede asociarse con el subempleo de estas drogas si no se realizan los ajustes de dosis necesarios.
 - Las infecciones severas por organismos Gram negativos multiresistentes, tales como la *Pseudomonas aeruginosa* y el *Acinetobacter*, deben ser tratadas con combinaciones de antibióticos, incluyendo un aminoglucósido y una cefalosporina o un β láctamico. Otras infecciones pueden ser tratadas con monoterapia. Se debe evitar el sobreuso de vancomicina.
- Si bien los adelantos tecnológicos han permitido un tratamiento óptimo de las fallas individuales, se debe tener presente en qué medida estos soportes afectan a otros órganos o al individuo como un todo. Por ejemplo, la ventilación con PEEP y oxígeno enriquecido puede deteriorar la función pulmonar induciendo barotrauma y toxicidad por oxígeno. Los tratamientos con hemodiálisis pueden retardar la recuperación de la función renal induciendo episodios transitorios de hipotensión. Aun logrando un soporte orgánico individual óptimo, puede ser afectada la función de otros órganos. Por ejemplo, la PEEP puede reducir el volumen minuto cardiaco, disminuir el flujo sanguíneo renal e incluso alterar el intercambio gaseoso. La injuria pulmonar inducida por la asistencia respiratoria

mecánica (VIL) es objeto de intenso estudio en la actualidad. A través de la hemorragia que puede inducir la heparina, o por los rápidos cambios en el volumen circulante, la hemodiálisis puede producir una hipotensión capaz de comprometer la función de otros órganos. En definitiva, el soporte adecuado de los pacientes críticos debe tomar en consideración los efectos totales de las técnicas implementadas.

BIBLIOGRAFÍA

- Aegerter P, Boumendil A, Retbi A.: SAPS II revisited. *Intensive Care Med* 31:416-2005
- Asimakopoulos G., Smith P, Ratnatunga C.: Lung injury and acute respiratory distress syndrome after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 68:1107-1999
- Cabré L, Mancebo J, Solsona J.: Multicenter study of the multiple organ dysfunction syndrome in intensive care unit: the usefulness of Sequential Organ Failure Assessment scores in decision making. *Intensive Care Med* 31:927-2005
- Deitch E., Goodman E.: Prevention of multiple organ failure. *Surg Clin N Am* 79:1471-1999
- Dellinger R., Carlet J., Masur H.: Surviving Sepsis Campaign: Guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 30:536-2004
- Gajic O., Dara S., Mendez J.: Ventilator-associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 32:1817-2004
- Giannoudis P.: Current concepts of the inflammatory response after major trauma: an update. *Injury, Int J Care Injured* 34:397-2003
- Gill Cryer H., Ken Leong M., McArthur D.: Multiple organ failure: by the time you predict it, it's already there. *J Trauma* 46:597-1999
- Herridge M.: Prognostication and intensive care unit outcome: the evolving role of scoring systems. *Clin Chest Med* 24:751-2003
- Janssens U., Graf C., Graf J.: Evaluation of the SOFA score: a single center experience of a medical intensive care unit in 303 consecutive patients with predominantly cardiovascular disorders. *Intensive Care Med* 26:1037-2000
- Kajdacsy-Balla A., Andrade F, Moreno R.: Use of the Sequential Organ Failure Assessment score as a severity score. *Intensive Care Med* 31:243-2005
- Kavanagh B., Meyer L.: Normalizing physiological variables in acute illness: five reasons for caution. *Intensive Care Med* 31:1161-2005
- Mannick J., Rodrick M., Lederer J.: The immunologic response to injury. *J Am Coll Surg* 193:237-2001
- Marshall J.: Modeling MODS: what can be learned from animal models of the multiple-organ dysfunction syndrome? *Intensive Care Med* 31:605-2005
- Moore E., Moore F, Harken A.: The two-event construct of postinjury multiple organ failure. *Shock* 24:(Suppl 1)S71-2005
- Moreno R., Vincent J. Matos R.: The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. *Intensive Care Med* 25:696-1999
- Oda S., Hirasawa H., Sugai T.: Comparison of Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) score and CIS for scoring of severity for patients with multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med* 26:1786-2000
- Ogawa M.: Systemic inflammatory response syndrome: a concept for avoiding organ dysfunction induced by a second attack. *Surg Today Jpn J Surg* 28:679-1998
- Peres Bota D., Melot C., Ferreira F.: The Multiple Organ Dysfunction Score (MODS) versus the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score in outcome prediction. *Intensive Care Med* 28:1619-2002
- Suistomaa M., Uusaro A., Parviainen L.: Resolution and outcome of acute circulatory failure does not correlate with hemodynamics. *Critical Care* 7:R52-2003
- Walsh C.: Multiple organ dysfunction syndrome after multiple trauma. *Orthop Nursing* 24:324-2005
- Ward P., Lentsch A.: The acute inflammatory response and its regulation. *Arch Surg* 134:666-1999

PATOLOGÍA CRÍTICA NEUROLÓGICA

CAPÍTULO 71

Evaluación clínica del paciente en coma

DR. CARLOS LOVESIO

ETIOPATOGENIA DE LAS ALTERACIONES DE CONCIENCIA

El “estar conciente” es un concepto multifacético que puede ser dividido en dos componentes mayores: el nivel de conciencia (estado de vigilia o de despertar) y el contenido de conciencia (reconocimiento de sí mismo y del contexto). El estado de vigilia es mantenido por un sistema difuso de neuronas del tronco encefálico y del tálamo, conocido como formación reticular activadora ascendente, y sus conexiones con los hemisferios cerebrales. Por lo tanto la depresión, ya sea del tronco encefálico o de las funciones hemisféricas en forma global puede causar una reducción del estado de vigilia. Los reflejos del tronco encefálico son claves en la evaluación de la integridad funcional del sistema reticular activador. El contenido de conciencia o lucidez depende de la integridad funcional de la corteza cerebral y de sus conexiones subcorticales recíprocas; cada uno de sus múltiples aspectos reside en cierto modo en áreas anatómicamente definidas del cerebro.

El coma es la ausencia de toda respuesta fisiológicamente comprensible a los estímulos externos o a las necesidades internas. Jennett define el coma como la incapacidad para obedecer órdenes, hablar y mantener los ojos abiertos.

Los estudios clínicos y experimentales demuestran que el mantenimiento del estado de conciencia con un complemento intacto de sus funciones requiere una continua y efectiva interacción entre los hemisferios cerebrales relativamente intactos y ciertos mecanismos fisiológicos activadores no específicos situados en la parte alta del tronco encefálico (sistema reticular activador ascendente). La reacción de despertar está relacionada con la formación reticular activadora ascendente (FRAA), una red de neuronas originada en el tegmento de la protuberancia y del mesencéfalo, que se proyecta al diencefalo y a las estructuras corticales. Los contenidos de conciencia dependen de la integridad de la corteza cerebral y sus conexiones subcorticales. El análisis bioquímico de la FRAA revela vías colinérgicas y glutamaérgicas (origen en la protuberancia y el mesencéfalo), adrenérgicas (locus ceruleus), serotonérgicas y dopaminérgicas (tronco encefálico), e histaminérgicas (hipotálamo). Muchas de estas neuronas convergen en el tálamo, que envía proyecciones a la corteza cerebral. Neuronas adicionales de la FRAA se proyectan directamente a la corteza cerebral o a otras estructuras diencefálicas tales como el hipotálamo.

En relación con este concepto fisiológico, dos tipos generales de procesos patológicos pueden alterar la conciencia. Uno consiste en condiciones que directamente

deprimen la función de los hemisferios cerebrales, y el otro incluye condiciones que deprimen o destruyen los mecanismos activadores del tronco encefálico.

Se debe tener presente que lesiones focales de los hemisferios cerebrales producen afasia, apraxia, agnosia o defectos motores o sensitivos unilaterales, pero no producen estupor o coma, excepto que secundariamente alteren estructuras intracraneales remotas como para inducir cambios bilaterales difusos en ambos hemisferios, o que por compresión lesionan el tronco encefálico.

Las lesiones talámicas bilaterales y las lesiones hipotálamicas producen coma por interrupción de la activación de la corteza mediada a través de estas estructuras. En las lesiones hipotalámicas, los fenómenos asociados con el sueño, tales como el bruisismo, son prominentes. La velocidad de comienzo, el sitio y el tamaño de una lesión en el tronco encefálico determinan que la misma resulte o no en coma. En este sentido, el infarto o hemorragia del tronco produce generalmente coma, mientras que otras condiciones tales como la esclerosis múltiple o los tumores rara vez lo hacen. Las lesiones por debajo del nivel de la protuberancia no resultan en coma. Las drogas y las enfermedades metabólicas producen coma por depresión tanto de la corteza como de la función del sistema reticular activador ascendente.

Como ya se adelantó, el estado de coma implica la falla ya sea de la corteza cerebral de ambos hemisferios cerebrales o de la formación reticular activadora ascendente del tronco encefálico. A partir de este concepto, se pueden considerar tres causas fisiopatológicas de coma:

1. *Masas lesionales supratentoriales.* Por incremento de volumen, y a través de mecanismos de herniación, pueden distorsionar y comprimir la formación reticular ascendente del tronco encefálico, generando coma. Tal es el caso de los accidentes cerebrovasculares isquémicos o hemorrágicos voluminosos, abscesos cerebrales o tumores.
2. *Masas infratentoriales o lesiones destructivas.* Comprimen o destruyen directamente las estructuras del tronco encefálico, tal es el caso del infarto del tronco por oclusión de la arteria basilar o de la hemorragia cerebelosa.
3. *Encefalopatías metabólicas.* Producen coma por interferencia con el metabolismo, ya sea de las estructuras corticales o del tronco encefálico. Se define la encefalopatía metabólica como el conjunto de hallazgos neurológicos o neuropsiquiátricos que presentan una relación de causa a efecto definida con trastornos metabólicos.

En un trabajo de Becker y col., llevado a cabo en 42 unidades de terapia intensiva de Estados Unidos, sobre un total de 17.440 ingresos, el 16% correspondieron a padecimientos neurológicos o neuroquirúrgicos, discriminados tal como se describe en la Tabla 71/1. Las causas que producen coma variarán de acuerdo al tipo particular de población que se atiende en el servicio, pero las etiologías más frecuentes en general corresponden a los traumatismos de cráneo, hipoxia de causa respiratoria o hemodinámica, enfermedades cerebrovasculares, trastornos metabólicos e intoxicación por drogas.

Tabla 71/1.- Diagnósticos de admisión a terapia intensiva en pacientes neurológicos y neuroquirúrgicos (Becker y col).

Neurológicos	%	Neuroquirúrgicos	%
Trauma cerrado	26,2	Craneotomía por neoplasias	32,2
Accidente cerebrovascular	19,7	Lesión medular espinal	16,4
Convulsiones	18,5	Trauma cerrado	12,2
Hemorragia cerebral	11,7	Otra neurocirugía	8,9
Trauma penetrante	7,6	Hemorragia subaracnoidea	7,6
Neoplasias cerebrales	2,4	Hematomas epi o subdurales	7,2
Meningitis	2,1	Hemorragia intracraneal	4,2
Hematoma epi o subdural	2,1	Cirugía transesfenoideal	3,3
Miastenia gravis	1,1	Trauma penetrante	3,0
Enfermedades neuromusculares	1,0	Abscesos cerebrales	1,2
Encefalitis	0,7		

EL EXAMEN DEL PACIENTE CON DETERIORO DE CONCIENCIA

El SNC es claramente el sistema orgánico cuya evaluación es con más frecuencia mal realizada en el paciente crítico. Esto es así a pesar de la alta prevalencia de disfunción neurológica en los pacientes en terapia intensiva.

Existen varias razones para que el examen neurológico en la UTI frecuentemente se efectúe mal. La primera es una limitación curricular de muchos médicos en el conocimiento de la patología neurológica. La segunda es la dificultad para evaluar el sistema nervioso en los pacientes ventilados, restringidos y generalmente sedados. La tercera es la creencia de que los métodos complementarios pueden reemplazar al examen neurológico. No existe ningún procedimiento complementario de estudio que sustituya al examen clínico neurológico, y ninguno que tenga más valor pronóstico que la comparación evolutiva de los datos clínicos obtenidos.

Los elementos de monitoreo son imprescindibles para anticipar eventos graves si no se corrigen las variables alteradas que ellos informan. El examen neurológico, en cambio, permite un diagnóstico.

El examen neurológico en el paciente crítico debe estar destinado a responder a una serie de preguntas claves. El diagnóstico neurológico se basa en la historia, el examen minucioso, y la elección apropiada de los exámenes complementarios. El reconocimiento de las bases fisiopatológicas del coma dirige el examen neurológico y determina la selección de los exámenes complementarios. La aproximación diagnóstica a través de la evaluación clínica se utiliza para categorizar el coma en:

- Coma sin signos focales ni meningismo. Esta es la forma más común de coma y resulta de lesiones isquémicas-anóxicas, metabólicas, tóxicas, o es inducido por drogas, infecciones o estados postconvulsivos.
- Coma sin signos focales con meningismo. Este resulta de hemorragia subaracnoidea, meningitis y meningoencefalitis.
- Coma con signos focales. Este resulta de hemorragia intracraneal, infarto, tumores o abscesos.

El control del curso subsiguiente del coma con la evaluación clínica seriada es esencial, especialmente en los casos de lesiones expansivas donde es necesario el manejo del aumento de la presión intracraneana ya sea por métodos farmacológicos o por cirugía.

La patología que afecta a múltiples estructuras, tales como la trombosis de los senos venosos, los hematomas

subdurales bilaterales, la vasculitis o la meningitis, se pueden presentar con coma sin signos focales o meningismo y pueden simular patologías tóxicas o metabólicas. A la inversa, cualquier causa tóxica o metabólica de coma se puede asociar con hallazgos focales, tal el caso de la encefalopatía hepática o hipoglucémica. Los signos focales también pueden ser la consecuencia de enfermedades estructurales preexistentes; en el paciente hipoglucémico con un área de circulación crítica, es casi constante la aparición de signos focales.

La evaluación del estado mental

Tanto el estado de vigilia como los contenidos de la conciencia no son fenómenos del todo o nada, sino parte de un largo continuum. A la cabecera del paciente, el estado de vigilia se evalúa por la presencia de apertura ocular espontánea o inducida por estímulos. El mismo varía entre el estado de *alerta* (apertura ocular espontánea), *sueño* (apertura ocular luego de un estímulo externo moderado), *estupor* (apertura ocular luego de un estímulo externo vigoroso) o *coma* (ausencia de apertura ocular). El contenido de conciencia se refiere a la comprensión por parte del individuo de sí mismo y del medio. Clínicamente, el médico está limitado a apreciar el potencial del paciente para percibir el mundo exterior y para interactuar voluntariamente con él (conciencia perceptiva). En la práctica, el contenido de conciencia es evaluado por un examen cuidadoso y repetido de la capacidad de formular respuestas conductuales reproducibles, voluntarias, con propósito y sostenidas ante estímulos auditivos, táctiles, visuales o nocivos. Preguntando al paciente si sabe o puede escribir su nombre se puede evaluar el conocimiento de sí mismo (autoconciencia). El paciente debe ser capaz de despertarse para realizar los procesos cognitivos requeridos para ejecutar sus contenidos de conciencia. En este sentido, el paciente en coma no tiene contenidos de conciencia evaluables debido a que no puede ser despertado. Sin embargo, como lo ilustran los pacientes en estado vegetativo, el estado de vigilia es necesario pero no suficiente para mostrar contenidos de conciencia. En efecto, los pacientes en estado vegetativo están despiertos, como lo muestra la preservación de la apertura espontánea de los ojos y los ciclos de sueño y vigilia, pero no muestran signos de actividad consciente.

La conciencia esta íntimamente relacionada con funciones superiores tales como la percepción, atención, memoria de trabajo, memoria declarativa, conocimiento, imaginario mental, motivación, emoción y lenguaje. Los defectos visuales, auditivos o somatosensoriales pueden

Tabla 71/2.- Reflejos del tronco encefálico en el paciente en coma.

	Técnica de examen	Respuesta normal	Vía aferente	Tronco encefálico	Vía eferente
Pupilas	Respuesta a la luz	Constricción pupilar directa y consensual	Retina, nervio óptico, quiasma, tracto óptico	Núcleo Edinger-Westphal (mesencéfalo)	Nervio oculomotor, fibras simpáticas
Oculocefálico	Mover la cabeza de lado a lado	Los ojos se mueven en forma conjugada en dirección opuesta a la cabeza	Canales semicirculares, nervio vestibular	Núcleo vestibular. Fascículo longitudinal medio. Formación reticular parapontina (protuberancia)	Nervio oculomotor y VI par
Vestíbulo-oculocefálico	Irrigar el conducto auditivo externo con agua fría	Nistagmus con componente rápido batiendo hacia el otro lado del estímulo	Canales semicirculares, nervio vestibular	Núcleo vestibular. Fascículo longitudinal medio. Formación reticular parapontina (protuberancia)	Nervio oculomotor y VI par
Reflejo corneano	Estimulación de la córnea	Cierre palpebral	Nervio trigémino	Núcleo trigémino y facial (protuberancia)	Nervio facial
Reflejo de tos	Estimulación de la carina	Tos	Nervios vago y glossofaríngeo	Centro de la tos (bulbo)	Nervios vago y glossofaríngeo
Reflejo de arcada	Estimulación del paladar blando	Elevación simétrica del paladar blando	Nervios vago y glossofaríngeo	Bulbo	Nervios vago y glossofaríngeo

reducir considerablemente la conciencia perceptiva. La atención constituye un componente de la percepción en el sentido que es utilizada para seleccionar y dirigir la concentración en el procesamiento de cierta información con la exclusión de otros estímulos o datos relacionados. Del mismo modo participan en los contenidos de conciencia los otros elementos descritos.

El acto de pensar depende de todos los componentes de la conciencia previamente mencionados, pero también incluye un conocimiento de la propia actividad cognoscitiva. La confusión es un desorden del contenido de conciencia. Cualquier deterioro en la función cognoscitiva puede causar confusión, o sea deterioro de la percepción, atención, conocimiento, acción o coherencia del pensamiento. También puede ser el signo de presentación de

una disfunción focal aislada como la afasia o la agnosia visuoespacial.

Examen de los pares craneanos

El examen de los pares craneanos puede brindar información valiosa sobre el nivel de lesión en el tronco encefálico responsable del coma, dada la localización de los centros de dichos nervios en el sistema nervioso. En la Tabla 71/2 se indican distintos aspectos de los nervios craneanos útiles en el reconocimiento del estado de coma.

Respuesta pupilar

La respuesta pupilar al estímulo lumínico debe ser evaluada en todos los pacientes, ya que la misma provee una información importante con respecto al estado del cerebro así como de los sistemas simpático y parasimpático.

Las modificaciones del tamaño pupilar son producidas por el estímulo lumínico. Cuando un haz de luz impresiona la retina de un ojo, ambas pupilas se contraen, denominándose a la reacción del ojo estimulado respuesta directa, y a la del ojo opuesto respuesta consensual. La vía aferente comienza en la retina, transcurre por el nervio óptico y continúa con la vía visual hasta el ganglio geniculado, en donde se conecta en forma bilateral con el núcleo de Edinger-Westphal, porción parasimpática del núcleo del III par, saliendo con sus fibras y llegando hasta el ojo, donde inerva al músculo iridoconstrictor (Fig. 71/1). Con este simple examen se puede diagnosticar una lesión del nervio óptico o del tercer par. Si una pupila no responde a la luz pero se obtiene la respuesta consensual al iluminar el otro ojo, se admite que la vía eferente en el tercer par está intacta, existiendo una lesión en el nervio óptico homolateral, por el cual transcurre la vía aferente.

El tamaño de la pupila está determinado por el balance de los impulsos simpático y parasimpático. La estimulación parasimpática resulta en la constricción pupilar y es mediada por el núcleo de Edinger Westphal del tercer par craneal. Este núcleo está situado en la porción rostral del mesencéfalo, cercano al sistema reticular activador. Las fibras constrictoras de la pupila transcurren en forma circunferencial en la parte externa del III par y por ende se afectan antes que las fibras motoras por condi-

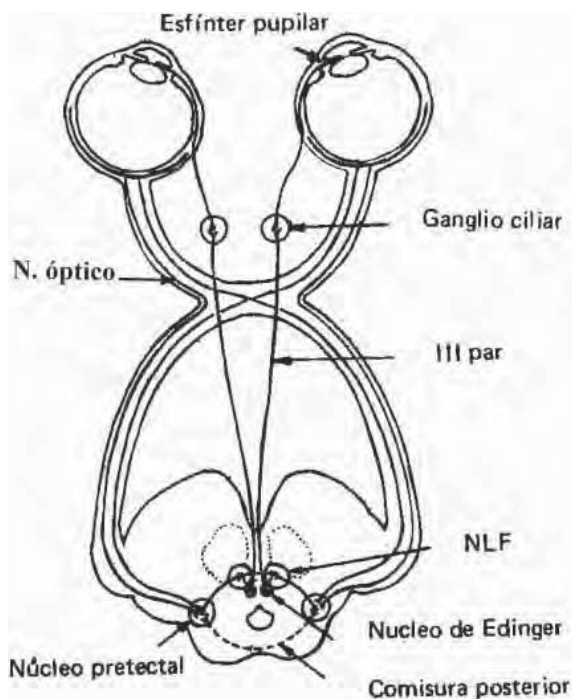


Fig. 71/1. La vía parasimpática pupiloconstrictora.

ciones que comprimen el nervio. Esto tiene implicancias significativas en la hernia cerebral transtentorial, donde la dilatación pupilar generalmente precede a la parálisis oculomotora. En forma característica, la parálisis del tercer par tiene como resultado una pupila ipsilateral dilatada que no responde a la luz, en adición a una parálisis oculomotora.

El sistema simpático, que determina la dilatación pupilar ante el dolor o la carencia de luz, es un sistema de tres neuronas (Fig. 71/2). Las neuronas de primer orden se originan en el hipotálamo y descienden a través del tronco encefálico adyacentes al sistema reticular activador. Estas neuronas terminan en la médula espinal cervical alta, en las células de la columna intermediolateral, al nivel aproximado de C8 y D1. Las neuronas de segundo nivel luego ascienden en la vía simpática hacia el ganglio cervical superior, donde hacen sinapsis. Las neuronas de tercer orden continúan alrededor de la arteria carótida hasta alcanzar la división oftálmica del V par craneal, desde donde acceden a la pupila. Una alteración unilateral del sistema nervioso simpático resulta en una pupila pequeña que no se dilata en la oscuridad. Generalmente, esto se asocia con una ptosis moderada y una anhidrosis alrededor del ojo (síndrome de Horner).

Puesto que el tamaño de la pupila resulta de un balance entre los tonos simpático y parasimpático, es importante tener en cuenta que una serie de drogas pueden tener efecto significativo en este sentido. Las drogas tales como los narcóticos y sedantes producen miosis, mientras que las drogas anticolinérgicas tales como los derivados tricíclicos y de la belladona producen dilatación pupilar o midriasis. Las drogas adrenérgicas (adrenalina, noradrenalina, dopamina) pueden producir midriasis parálítica persistente (Fig. 71/3). Adicionalmente, varias anomalías talámicas y del tronco encefálico pueden producir pupilas de varios tamaños y con respuestas variables a la luz, debido a la afectación preferencial de los tractos simpático o parasimpático (Fig. 71/4).

En los momentos iniciales de la compresión talámica, por ejemplo, en el inicio de una hernia transtentorial, se

presenta una pupila ligeramente disminuida de tamaño y reactiva, probablemente debido a la interrupción de las vías simpáticas descendentes. Pupilas dilatadas (5 a 7 mm), fijas, sin reacción a la luz, y en posición media son el resultado del daño a nivel mesencefálico o por debajo. Pupilas puntiformes (1 a 1,5 mm) indican daño focal de la protuberancia o una compresión protuberancial a partir de una lesión cerebelosa, pero no son producidas por el deterioro rostrocaudal inducido por una hernia.

Tozuda y col. han comprobado que la presencia o ausencia del reflejo lumínico es el signo clínico aislado más importante para distinguir el coma estructural del coma metabólico; las vías pupilares son relativamente resistentes a los insultos metabólicos. La presencia de una respuesta a la luz normal en cuanto a tamaño, forma y velocidad indica un tronco encefálico intacto y habitualmente excluye el daño estructural del cerebro medio como causa del coma. Una pupila unilateral dilatada, no reactiva, rara vez es causada por una lesión intrínseca ipsilateral del cerebro medio, resultando habitualmente de la compresión del tercer par craneal como ocurre en la hernia transtentorial.

Motilidad ocular extrínseca

Las anomalías de los movimientos oculares extrínsecos tienen significativa importancia pronóstica en los pacientes críticos. Los ojos pueden moverse por varios mecanismos diferentes, cada uno de ellos involucrando vías neuroanatómicas particulares. Tres de estos movimientos



Fig. 71/3.- Dilatación pupilar máxima en paciente con intoxicación por β bloqueantes que requirió como terapéutica dosis elevadas de atropina, adrenalina y noradrenalina.

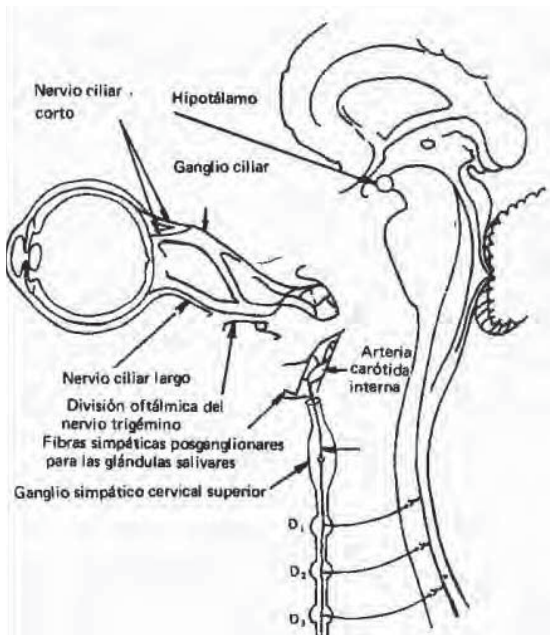


Fig. 71/2.- La vía simpática pupilodilatadora.

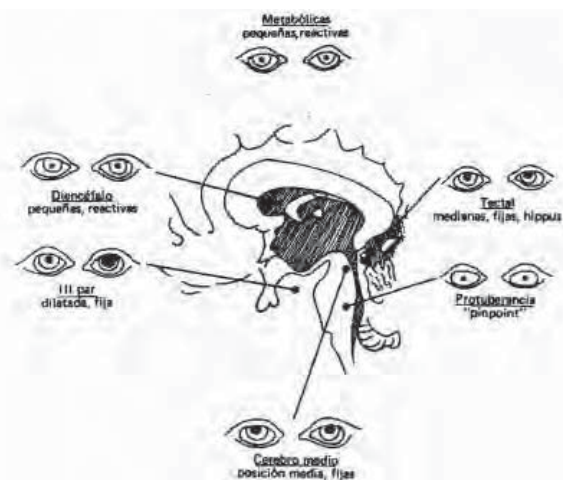


Fig. 71/4. Distintas respuestas pupilares ante estímulos orgánicos y metabólicos.

(conjugados, sacádicos y de convergencia) requieren de un estímulo cortical, mientras que los movimientos reflejos son mediados totalmente por el tronco encefálico. Estos cuatro sistemas emplean los pares craneanos III (motor ocular común), IV (patético) y VI (motor ocular externo), en forma conjunta con el fascículo longitudinal medial para generar los movimientos oculares.

La presencia de movimientos oculares sacádicos, es decir, la habilidad para mover los ojos en forma rápida y voluntaria hacia un punto en el espacio, establece la integridad de un gran área del cerebro y tronco encefálico. El control voluntario de los movimientos oculares sacádicos requiere la activación de los centros del lóbulo frontal, transmisión de este impulso hacia la formación reticular paramediana de la protuberancia y conexiones intactas en el tronco encefálico.

Los movimientos conjugados son mediados a través de los lóbulos temporoparietooccipitales ipsilaterales, a través de conexiones a la formación reticular paramediana de la protuberancia y a las vías visuales del tronco encefálico. A nivel del área 8 cortical frontal, se encuentra el inicio de la vía que controla los movimientos voluntarios de los ojos; y a nivel parietooccipital, la vía optomotora que moviliza a los ojos posicionando a la mácula en el punto de atención. La vía de los movimientos horizontales descendiendo por el pie del tronco, se entrecruza a nivel pontino y llega al centro de la mirada lateral, acúmulo celular de la sustancia reticular pontina cercano al VI par, donde hace sinapsis. De allí una segunda neurona se conecta por una parte con el núcleo del VI par de ese lado y por otra, a través de la cintilla longitudinal posterior, con el subnúcleo del recto interno del III par del lado opuesto. Por lo tanto, un impulso originado en el hemisferio derecho estimulará al recto externo izquierdo y al recto interno derecho, lo que ocasionará el desplazamiento de los ojos hacia la izquierda. La lesión cortical, por ende, producirá una desviación de la mirada hacia el lado de la lesión.

La presencia de un foco irritativo o epiléptico produce la desviación conjugada contralateral de los ojos. Esto puede ocurrir con o sin otras manifestaciones obvias de convulsiones, existiendo en ocasiones movimientos mínimos de los párpados, lengua, cara o mandíbula. La presencia de este desorden ocular debe alertar sobre la posibilidad de alguna forma de estado convulsivo parcial complejo que debe ser confirmado con un electroencefalograma.

En ausencia de movimientos voluntarios y de vago-bundeo ocular, el tronco puede ser evaluado a través de los reflejos oculo-vestibular y calórico. Las vías de estos reflejos se encuentran en el mesencéfalo y protuberancia, y están próximas al sistema reticular activador (Fig. 71/5). Es fácil comprobar que la evaluación de estos reflejos provee importante información pronóstica, debido a la estrecha proximidad de los mismos con los centros necesarios para la reacción de despertar. La evaluación del reflejo oculo-vestibular se logra por el movimiento rápido de la cabeza hacia un lado. La respuesta normal en un sujeto comatoso con un tronco encefálico intacto es una desviación conjugada de los ojos hacia la dirección contraria al movimiento. Los ojos luego retornan lentamente a la línea media en varios segundos. El test se repite moviendo la cabeza hacia el lado opuesto. Luego se puede evaluar el reflejo en el plano vertical de una manera similar. Estas maniobras no deben realizarse si se sospecha una lesión de la columna cervical.

Los movimientos oculares que se observan durante

el movimiento de la cabeza se derivan de dos orígenes: reflejos cervicoocular y oculo-vestibular. El reflejo cervicoocular se origina en impulsos propioceptivos a partir de los músculos y ligamentos del cuello que pasan a través de la vía aferente ascendente para conectar con los núcleos vestibulares, fascículo longitudinal medio, formación reticular y cerebelo. El reflejo oculo-vestibular se origina en el aumento del flujo de la endolinfa en los canales semicirculares, resultando en la estimulación de neuronas vestibulares que directamente activan la formación reticular paramediana en la protuberancia y causan la desviación ocular.

En presencia de lesiones medulares cervicales, o si no se observan movimientos durante los tests reflejos oculo-vestibulares, el reflejo oculo-vestibular puede ser desencadenado con un estímulo calórico. Este evalúa solamente el reflejo oculo-vestibular y no el reflejo cervicoocular. Para realizar este test, la cabeza del paciente se eleva entre 30 y 50° y se instilan 50 a 100 ml de agua helada en el meato auditivo externo. Es importante excluir una lesión local a través de una otoscopia previamente a la realización del test. La respuesta normal es una lenta desviación conjugada de los ojos hacia el sitio donde se está instilando el agua. El test calórico es un potente estímulo para el movimiento ocular, y la presencia de un movimiento ocular conjugado implica que el tronco encefálico está intacto desde la parte alta del mesencéfalo hasta la parte baja de la protuberancia.

La ausencia completa de respuesta a los estímulos oculo-vestibulares implica una lesión difusa del tronco encefálico, ya sea de origen metabólico o estructural. La presencia de movimientos reflejos oculares conservados virtualmente elimina a la lesión de la fosa posterior como causa del coma.

Respuestas corneanas

El reflejo corneal es un reflejo oligosináptico consensual que evalúa la rama aferente del V par (trigémino) y la rama eferente del VII par (facial). Este test se realiza tocando la córnea suavemente con un algodón. La respuesta normal es que el paciente cierre ambos ojos. La presencia de este reflejo implica un V nervio ipsilateral intacto, una protuberancia central normal y un VII par bilateral intacto. El test se debe realizar en forma bilateral para evaluar los componentes aferentes de los dos trigéminos.

Sumario de signos oculomotores en los pacientes con trastornos de conciencia

En pacientes despiertos y alertas, los ojos están dirigidos directamente hacia delante en reposo y no presentan movimientos involuntarios. La respuesta oculocefálica no puede ser normalmente obtenida, y la estimulación calórica produce nistagmo más que una desviación definida.

Los pacientes inconscientes que sufren disfunción cerebral hemisférica bilateral o difusa sin destrucción o compresión directa de las vías que influyen los movimientos oculares tienen los ojos dirigidos hacia delante o ligeramente divergentes, sin movimientos involuntarios, excepto un lento vago-bundeo ocular. La respuesta oculocefálica es rápida, y la estimulación calórica determina una desviación ocular sostenida hacia el lado estimulado.

Los pacientes inconscientes con daño agudo del campo ocular frontal tienen los ojos desviados hacia el sitio de la lesión, ocasionalmente con cierto nistagmo hacia ese lado. Las respuestas oculocefálicas y calóricas están

usualmente presentes aunque puede ser difícil obtenerlas en las primeras horas que siguen a la injuria.

En el coma metabólico, las respuestas a la estimulación oculocefálica y calórica son al principio rápidas, pero se hacen más difíciles de obtener a medida que el coma se profundiza. En el coma metabólico muy profundo, los ojos están fijos.

Los ojos de los pacientes comatosos con lesiones del mesencéfalo están inmóviles y dirigidos directamente hacia adelante. Los ojos de pacientes con lesiones pequeñas que involucran el fascículo longitudinal medio miran directamente hacia adelante, pero el globo del sitio de la lesión no aduce ante los estímulos oculocefálico y calórico (oftalmoplejía internuclear).

Las lesiones protuberanciales unilaterales determinan

que los ojos se desvíen en forma conjugada hacia el sitio contrario a la lesión con ausencia de respuestas oculocefálica y calórica del lado lesionado. La desviación oblicua resulta de lesiones protuberanciales dorsolaterales o del fascículo longitudinal medio.

Los ojos que están dirigidos directamente hacia adelante no tienen valor localizador en pacientes en coma.

Los ojos que presentan una desviación conjugada en el plano horizontal indican o una lesión hemisférica ipsilateral o una lesión protuberancial contralateral. Si los ojos están totalmente desviados pero pueden pasar la línea media en sentido contrario a la desviación con los movimientos pasivos de la cabeza o con la estimulación calórica, la lesión es hemisférica. Si los ojos están parcialmente desviados pero no se logra de ningún modo que

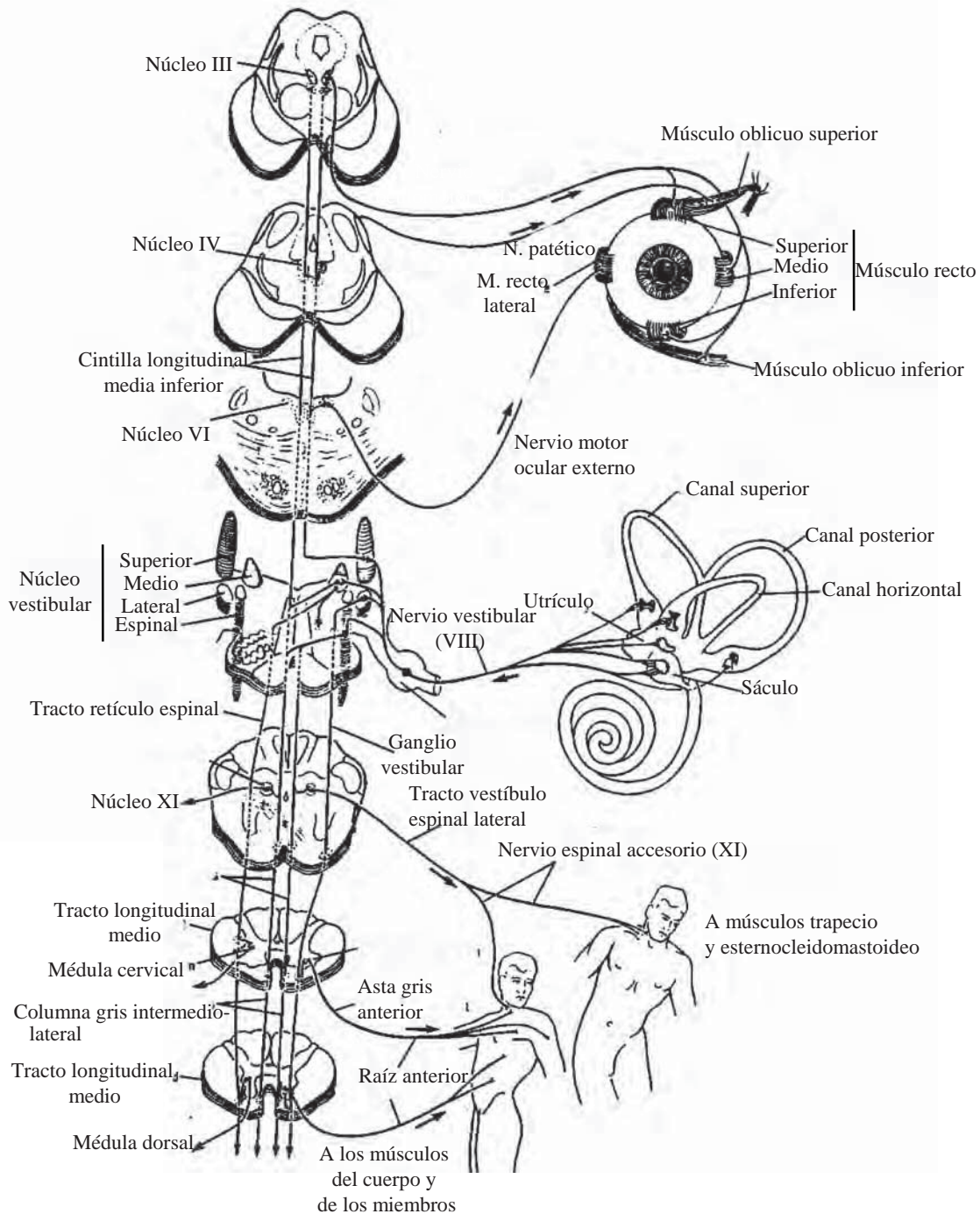


Fig. 71/5. Los reflejos oculovestibulares y oculocervicales (Modificado de House E.)

pasen la línea media hacia el otro lado, la lesión es protuberancial. Si los ojos están desviados en forma conjugada hacia abajo, la lesión es compresiva o por depresión metabólica del mesencéfalo. Si los ojos pueden superar el meridiano horizontal por estimulación oculocefálica o calórica, la lesión probablemente sea metabólica; caso contrario será estructural, probablemente compresiva.

Excepto para una divergencia ocular mínima, la desviación ocular disconjugada en el coma establece una lesión estructural del tronco encefálico, siempre que se descarte un estrabismo divergente preexistente.

El síndrome de enclaustramiento (*locked-in syndrome*) habitualmente involucra la base de la protuberancia; por lo tanto, la abducción ocular está comprometida, pero la función del tronco referida a los movimientos oculares verticales, reactividad pupilar y apertura ocular está preservada. El sueño y sus correlaciones en cuanto a la apertura ocular, mediadas por la función pontina, también son anormales, con una marcada reducción en los movimientos oculares rápidos durante el sueño REM. El electroencefalograma es normal.

El "ocular bobbing" describe una sacudida rápida hacia abajo de ambos ojos con lento retorno a la posición media. Este desorden de los movimientos oculares es específico de las lesiones agudas protuberanciales.

Se debe tener presente que en los enfermos en terapia intensiva, múltiples patologías y agentes farmacológicos o tóxicos pueden interferir con los movimientos oculares, dificultando su correcta interpretación (Tabla 71/3).

Reflejo de arcada

El reflejo de arcada debe ser evaluado en todos los pacientes. El mismo se obtiene bajando la lengua y estimulando un lado de la faringe posterior. Cada lado debe ser evaluado por separado. Una respuesta normal demuestra movimientos bilaterales de los músculos faríngeos posteriores e implica la presencia de pares craneales IX (glossofaríngeo) y X (neumogástrico) normales. La capacidad de desarrollar una respuesta de tos y succión puede ser evaluada en pacientes intubados y permite establecer la integridad del X par.

Patente respiratoria

El tronco encefálico es el sitio primario del control central de la respiración. Este control se produce a un nivel subconsciente y resulta en la contracción y relajación rítmica de los músculos respiratorios. El control automático de la respiración puede ser temporariamente superado por mecanismos voluntarios o por acciones reflejas tales como la tos y el estornudo; los mecanismos voluntarios son esenciales para la interrupción de la respiración durante el acto de hablar. Del mismo modo que otros sistemas de control central neurológico, los centros respiratorios reciben información aferente, relacionada con la respiración, integran la misma con datos de otras fuentes, emiten señales eferentes hacia los músculos respiratorios, y son modificados por estímulos provenientes de otras áreas del cerebro, tronco encefálico y médula espinal.

La información aferente se origina en varias fuentes. Las mismas incluyen los quimiorreceptores centrales, situados en la superficie anterolateral del bulbo, los cuerpos carotídeos y aórtico, y los receptores de estiramiento y otros en el pulmón. Los centros respiratorios en el bulbo están compuestos por varios grupos nucleares que integran la información aferente y poseen las primeras

Tabla 71/3. Patologías y drogas que pueden dificultar el estudio de los movimientos oculares en el paciente en coma

- Lesiones vestibulares periféricas, incluyendo agentes ototóxicos: antibióticos aminoglucósidos, diuréticos de asa, altas dosis de salicilatos, agentes antineoplásicos
- Drogas que suprimen el sistema vestibular: sedantes, antiepilépticos, antidepresivos tricíclicos, alcohol, sedantes vestibulares
- Desórdenes oculomotores supranucleares o infranucleares con oftalmoplejía externa: miopatías endocrinas, síndrome de Fisher, botulismo
- Agentes tóxicos que producen trastornos oculomotores actuando en el tronco encefálico o en el cerebelo: amitriptilina, haloperidol, litio, talio, opioideos, bromuro, barbitúricos
- Bloqueantes neuromusculares
- Comas metabólicos: coma hepático, hipercapnia

neuronas emergentes que controlan la respiración. Estas neuronas emergentes envían sus axones hacia la médula espinal ventrolateral, donde hacen sinapsis con las células del asta anterior que inervan los músculos respiratorios.

En los enfermos con trastornos neurológicos en UTI es frecuente que existan anomalías respiratorias. Plum y Posner han descrito una serie de patentes clásicas de respiración alterada (Fig. 71/6). Algunas de ellas tienen valor de localización de áreas específicas del sistema nervioso, aunque se debe notar que pueden producirse influencias metabólicas y neurogénicas sobre la respiración que hacen perder especificidad a estas patentes. Esto es particularmente cierto cuando la congestión pulmonar y la hipoxia acompañan a la patente alterada.

El tipo más frecuente de alteración respiratoria observada en pacientes neurológicos es la respiración de Cheyne-Stokes, que consiste en fases de hiperpnea que regularmente alternan con apneas. Las ondas respiratorias ascienden lentamente, y luego de alcanzar un pico descienden del mismo modo. La respiración de Cheyne Stokes habitualmente es el resultado de patologías intracraneales, aunque la hipoxemia y la insuficiencia cardiaca también contribuyen a su aparición. La respiración de Cheyne Stokes se ha atribuido a la combinación de un aumento anormal de la respuesta ventilatoria al CO_2 , produciendo la hiperpnea, y un estímulo ventilatorio central anormalmente disminuido, que permite la apnea poshiperventilación. La presencia de esta patente implica una disfunción bilateral de estructuras neurológicas, habitualmente localizadas en posición profunda en los hemisferios cerebrales o diencefalo, y en ocasiones en la protuberancia. La respiración de Cheyne Stokes también se observa frecuentemente en pacientes con lesiones cerebrales hipóxicas o isquémicas difusas, y en desordenes metabólicos tales como la uremia o la encefalopatía hepática.

La hiperpnea profunda y sostenida genera una patente llamada hiperventilación neurogénica, localizándose la lesión productora habitualmente en el tegmentum rostral. Para certificar el diagnóstico de hiperpnea central se debe encontrar una patente de gases en sangre con PaO_2 elevada y PaCO_2 disminuida, con pH elevado. En ocasiones se observa una hiperpnea asociada a PaO_2 baja, lo cual corresponde a una patología pulmonar asociada.

La respiración apnéusica es una patente respiratoria consistente en una pausa prolongada en el punto de inspiración profunda. Su presencia es indicativa de lesión en la parte media o caudal de la protuberancia, cerca del núcleo *parabrachialis*. En general se asocia con infarto del

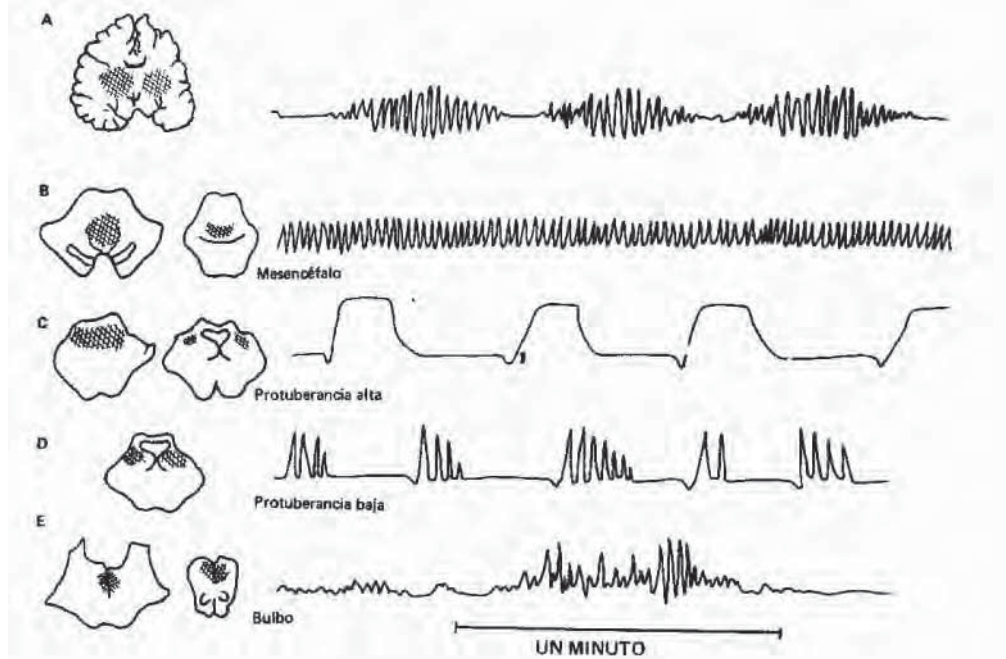


Fig. 71/6. Patentes respiratorias anormales asociadas con lesiones patológicas a varios niveles del SNC. A. Respiración de Cheyne-Stokes. B. Hiperventilación neurogénica central. C. Apneusis. D. Respiración agrupada (cluster). E. Respiración atáxica.

tronco encefálico por obstrucción de la arteria basilar.

La respiración atáxica, resultante de lesiones alrededor del bulbo en su parte media dorsal, consiste en una respiración totalmente irregular, con inspiraciones profundas y superficiales ocurriendo al azar. Resulta de la disrupción de las neuronas del bulbo que normalmente generan la respiración rítmica. Se observa en lesiones de la fosa posterior: hemorragia cerebelosa, hernia tonsilar cerebelosa o lesiones pontinas.

Evaluación motora

En todos los pacientes se debe realizar una evaluación motora completa. Ello permite una adecuada localización anatómica del sitio de lesión. La simetría y la patente de respuesta motora a los estímulos nocivos así como los síntomas neurológicos asociados, deben ser adecuadamente reconocidos en todos los pacientes.

La función motora en los pacientes inconcientes debe ser estudiada mediante la aplicación de un estímulo nocivo a varias partes del cuerpo y detectada su respuesta. La respuesta motora puede ser de tres tipos: apropiada, inapropiada o ausente.

La respuesta apropiada en un paciente con disfunción neurológica aguda implica que las vías sensoriales están funcionando y que las vías corticoespinales, desde la corteza cerebral hasta el efector están al menos parcialmente respetadas. El estímulo de provocación debe ser aplicado a ambos lados del cuerpo; la ausencia unilateral de respuesta es consistente con la interrupción del tracto corticoespinal en algún lugar de su trayecto. La ausencia bilateral de respuesta es índice de una de las siguientes posibilidades:

- Ambos tractos corticoespinales están interrumpidos a nivel del tronco encefálico.
- Existe depresión o destrucción de la formación reticular pontobulbar y vías extrapiramidales asociadas.
- Falta de respuesta psicogénica.

Cuando existe falta de respuesta unilateral, es importante evaluar los movimientos oculares espontáneos. Si

los ojos y la cabeza están desviados hacia el sitio opuesto a la hemiparesia, ello implica una lesión hemisférica, mientras que si la desviación es hacia el mismo lado de la hemiparesia es indicativa de una lesión pontina.

Las respuestas motoras inapropiadas incluyen patentes de respuestas estereotipadas que dependen del nivel de lesión. Se describen tres tipos de respuestas principales, la rigidez de decorticación, la rigidez de descerebración y cambios de descerebración en los miembros superiores con respuestas flexoras en los miembros inferiores. La rigidez de decorticación consiste en flexión de brazos, muñecas y dedos con aducción de las extremidades superiores, y extensión, rotación interna y flexión plantar en las extremidades inferiores. En el hombre esta respuesta motora caracteriza a la hemiplejía espástica crónica y se produce típicamente en las lesiones de la cápsula interna o hemisferios cerebrales, que interrumpen las vías corticoespinales. La respuesta decorticada es característica de pacientes con moderada o gran lesión destructiva de la cápsula interna o del pedúnculo cerebral anterior (Fig. 71/7). A veces los ganglios basales adyacentes y el tálamo están involucrados. Para obtener la respuesta decorticada durante las horas inmediatas a una injuria cerebral aguda es necesario aplicar un estímulo nocivo mediante compresión supraorbital, succión traqueal o estimulación cutánea intensa.

La rigidez de descerebración consiste en opistótonos con los dientes apretados, los miembros superiores rígidamente extendidos, aducidos e hiperpronados, y los miembros inferiores extendidos con la superficie plantar flexionada (Fig. 71/8). La respuesta total sólo emerge con la aplicación de un estímulo nocivo. En las lesiones agudas del cerebro, al espasmo de descerebración acompañan crisis de escalofríos, hipertensión arterial, sudoración e hiperpnea, particularmente cuando la causa es una hemorragia subaracnoidea o intracerebral.

Las respuestas decorticada y descerebrada pueden aparecer conjuntamente. En estos casos, la respuesta descerebrada generalmente es contralateral a la lesión hemisférica.

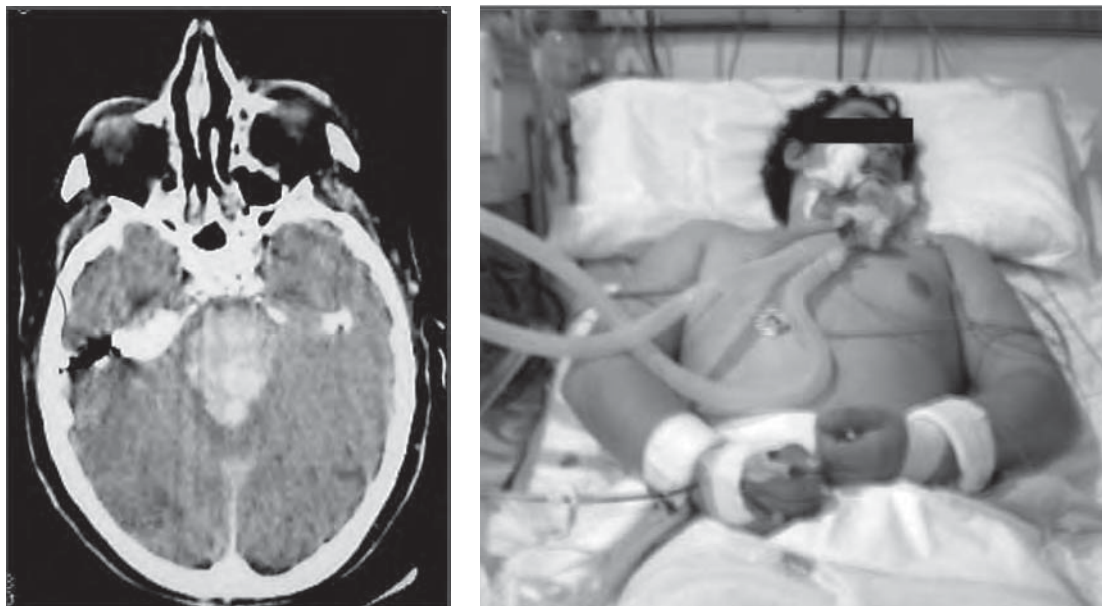


Fig. 71/7.- Rigidez decorticada en paciente con hematoma de mesencéfalo.

La rigidez descerebrada aparece en las siguientes circunstancias: 1) durante el deterioro rostrocaudal en el cual la disfunción diencefálica progresa produciendo daño en el mesencéfalo; 2) con lesiones destructivas o expansivas de la fosa posterior que dañan el cerebro medio y la protuberancia superior, y 3) con desórdenes metabólicos severos, tales como el coma hepático, la hipoglucemia, la anoxia o las intoxicaciones por drogas que deprimen la función del tronco alto.

La postura descerebrada en las extremidades superiores combinada con flacidez o una débil respuesta flexora en las inferiores es una respuesta motora primitiva al estímulo nocivo hallada en pacientes con daño extenso del tronco encefálico, extendido a través o por debajo del nivel trigeminal de la protuberancia.

Evaluación sensitiva

La evaluación sensitiva debe ser realizada con todo el detalle que sea posible. En los pacientes con alteración significativa del estado de conciencia, es difícil realizar un examen sensorial detallado. Sin embargo, las respuestas a un estímulo nocivo, tal como la presión intensa y el pellizco, proveen importante información sobre el

estado de las vías anatómicas que median la sensación. La simetría de la respuesta entre ambos lados y entre las extremidades inferiores y superiores es de gran valor en la localización lesional.

Evaluación cerebelosa

Anatómicamente, el cerebelo puede ser considerado como constituido por tres áreas funcionalmente diferentes. El primer área, el lóbulo floculonodular, controla la coordinación de los movimientos oculares; las anomalías en esta área resultan en trastornos de los movimientos conjugados y nistagmo. La segunda área, o vermis cerebeloso o zona medial, controla la bipedestación. Los desórdenes en esta área generan una gran base de sustentación con la incapacidad de realizar ciertos movimientos de desplazamiento. La tercer área, los hemisferios cerebelosos, mantienen el control ipsilateral de los movimientos finos y se encuentra estrechamente relacionada con el tracto corticoespinal. Los desórdenes de los hemisferios cerebelosos resultan en problemas ipsilaterales en la prueba dedo nariz, y presencia de movimientos alternantes rápidos.

La evaluación de la función cerebelosa requiere un sujeto semicooperativo. Los movimientos oculares deben ser evaluados haciendo mirar al paciente en todas direcciones y observando el rango total de movimiento en la mirada conjugada y la ausencia de nistagmo. Los movimientos de desplazamiento exigen un paciente capaz de estar de pie y deambular. Los movimientos dedo nariz y dedo objeto en el espacio sirven para evaluar la función hemisférica.

Tono y reflejos

El tono y los reflejos deben ser evaluados en todos los pacientes. En general, la espasticidad y otros signos de aumento del tono se asocian con hiperreflexia y con respuestas extensoras tales como la respuesta de Babinski. La presencia y sitio del tono aumentado deben referirse en forma específica. Las lesiones hemisféricas cerebrales aumentan en forma característica el tono en un lado del organismo. Los trastornos de la médula cervical aumentan el tono en todas las extremidades, mientras que

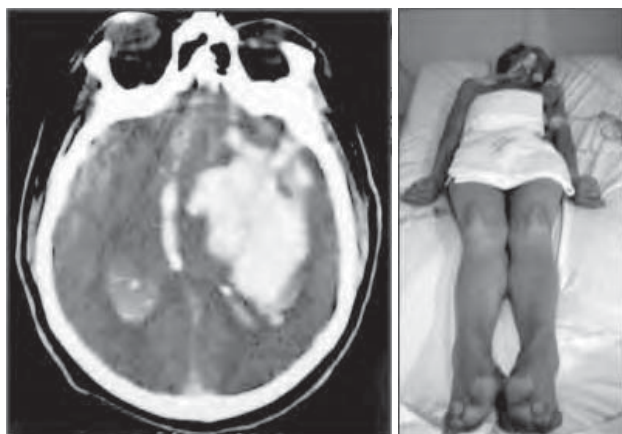


Fig. 71/8 - Rigidez de descerebración en paciente con gran hematoma cerebral con hemorragia intraventricular masiva.

lesiones más bajas aumentan el tono y los reflejos en las extremidades inferiores. Los desórdenes neuromusculares que afectan la neurona motora inferior se presentan con pérdida del tono, hiporreflexia y eventualmente atrofia. En las lesiones medulares agudas, existe un período de hipotonía y arreflexia antes del desarrollo del aumento del tono y la espasticidad.

Los trastornos de los ganglios basales generalmente se presentan con un aumento del tono denominado rigidez. La rigidez difiere de la espasticidad en que muestra un aumento del tono que es independiente de la velocidad o dirección en la cual se mueve la extremidad.

La pérdida de fuerza muscular en los pacientes en UTI es un problema clínico común, y puede ser causado por desórdenes que precipitan la admisión o por enfermedades que causan debilidad muscular luego de la admisión a UTI. Hay que tener presente que, como muchos enfermos en UTI se encuentran intubados y sedados, los déficits neuromusculares pueden ser pasados por alto y hacerse evidentes recién cuando se intenta retirar al paciente de la ventilación mecánica.

ESTADOS DE COMPROMISO CRÓNICO DE LA CONCIENCIA

El despertar del estado de coma puede ser dramático e instantáneo, como cuando se realiza el tratamiento de un coma hipoglucémico, o muy lento, como en la injuria cerebral estructural. En algunos casos, por otra parte, la mejoría no se produce al cabo de meses, o incluso nunca. La evaluación de los estados prolongados de compromiso de la conciencia debe ser realizada por neurólogos experimentados que deben practicar un examen clínico neurológico detallado y luego deben interpretar estudios electrofisiológicos y de neuroimagen para establecer un diagnóstico definitivo. La clasificación de los estados de deterioro prolongado de la conciencia es difícil de realizar.

Muerte cerebral. Los desórdenes de conciencia deben distinguirse de la muerte cerebral, que es la pérdida irreversible de todas las funciones del cerebro y del tronco encefálico, diagnosticable clínicamente por la ausencia de conciencia, falta de respuesta motora a los estímulos nocivos, y desaparición de los reflejos del tronco y del estímulo respiratorio. Antes de su determinación se deben excluir como causas de coma fenómenos farmacológicos, fisiológicos y metabólicos.

Estado vegetativo persistente. En el año 1972, Jennett y Plum acuñaron el término estado vegetativo persistente para enfatizar el componente vegetativo o no cognocitivo del sistema nervioso central. Plum menciona que "el término estado autonómico persistente puede ser empleado de forma similar", pero este término es menos flexible y puede ser menos comprensible para los familiares de los pacientes. Otros dos términos que se utilizan para hacer referencia a estados de deterioro crónico de la conciencia son el de *mutismo aquinético* y el de *estado de conciencia mínima*; cada uno de ellos presenta aparentemente distintas posibilidades evolutivas.

En la Tabla 71/4 se indican los criterios para el diagnóstico del estado vegetativo persistente (EVP), tal como fueron formulados por un grupo de trabajo que incluyó a miembros de la American Academy of Neurology y de la American Neurological Association. El examen neurológico con el propósito de establecer el diagnóstico de un EVP debe ser pospuesto al menos un mes desde el

momento en que se produce el episodio responsable del deterioro de conciencia.

El grupo de trabajo recomienda que se utilice el término estado vegetativo permanente, de preferencia a persistente, cuando la irreversibilidad es virtualmente cierta. El término permanente, una calificación pronóstica más que diagnóstica, debe ser aplicado luego de 12 meses cuando el episodio inicial haya sido traumático y luego de seis meses después de un daño cerebral de otra causa.

Los pacientes con EVP habitualmente tienen mínimo soporte hemodinámico. Muchos pacientes requieren una traqueostomía en las etapas iniciales del coma para proteger la vía aérea o para realizar asistencia respiratoria mecánica, pero luego de algunas semanas la respiración se hace regular a través de la traqueostomía con algún requerimiento adicional de oxígeno. Más tarde el paciente puede ser decanulado.

Cuando un paciente se encuentra en EVP, sus ojos pueden abrirse al contacto, pero no realizan un seguimiento con la mirada o éste es transitorio y no reproducible. Cuando se coloca un objeto grande delante del paciente o una persona aparece súbitamente, este puede dirigir brevemente la mirada y sugerir un movimiento voluntario, pero la respuesta se extingue rápidamente. En ocasiones presenta un movimiento disconjugado de la mirada, y se observan movimientos nistagmóides, pero en forma característica los ojos rotan sin propósito y sin mantener la fijación.

En general existe una respuesta a los sonidos, y algunos pacientes pueden mostrar cierta respuesta de orientación. Sin embargo, la fijación hacia el origen del sonido no es compatible con el diagnóstico de EVP. La respuesta puede incluir mioclonos, en la primera etapa del curso clínico, o cierre de los ojos, flexión de la cabeza, o una respuesta decorticada, en particular en la fase crónica. Estas respuestas no requieren circuitos corticales y no implican una percepción auditiva intacta.

Los estímulos dolorosos desencadenan una respuesta de retirada o ausencia de respuesta. Con más frecuencia producen un aumento de la frecuencia cardíaca, taquipnea, y flexión o extensión patológica de los miembros. La expresión facial puede cambiar cuando el paciente es movido o tocado. Cuando se remueve la traqueostomía, el paciente no habla pero puede emitir algún sonido sin ningún significado. En casos muy excepcionales puede emitir alguna palabra aislada. Es habitual que pueda de-

Tabla 71/4.- Criterios para el diagnóstico de un estado vegetativo persistente.

1. Ninguna evidencia de reconocimiento de sí mismo o del entorno; el paciente es incapaz de interactuar con otros
2. Falta de evidencia de respuestas sostenidas, reproducibles, con propósito o voluntarias a estímulos visuales, auditivos, táctiles o nocivos
3. Falta de comprensión o expresión del lenguaje
4. Despertar intermitente manifestado por la presencia de ciclos de sueño-vigilia
5. Preservación suficiente de las funciones hipotalámicas y autonómicas de tronco encefálico como para sobrevivir bajo un cuidado médico y de enfermería adecuado
6. Incontinencia de orina y de materia fecal
7. Preservación variable de las funciones de tronco (reflejos pupilar, oculocefálico, corneal, vestíbulo-ocular y de arcada) y de reflejos espinales

glutir la saliva, pero los movimientos coordinados de la ingestión están alterados y ello lleva a la aspiración si se intenta la alimentación por vía oral.

El tono muscular está aumentado. Muchos pacientes se encuentran en posición decorticada con los brazos flexionados y los miembros inferiores extendidos. La respuesta motora está ausente o corresponde a la rigidez descerebrada. Estas respuestas motoras se convierten progresivamente en espasticidad y contracturas. Los reflejos tendinosos son difíciles de obtener debido a las contracturas. Los pacientes varones puede parecer que tocan sus genitales, y pueden producirse erecciones durante la fase lenta del sueño. En algunos pacientes se observan movimientos espontáneos de tipo coreiformes en cabeza, tronco y extremidades, posturas catatónicas súbitas, u opistótonos extremo. Estas manifestaciones son acompañadas por fenómenos disautonómicos tales como aumento de las secreciones bronquiales, crisis hipertensiva, taquicardia y taquipnea.

En los pacientes en EVP, el ritmo circadiano de sueño-vigilia está preservado, pero en algunos está marcadamente disminuido con los ojos del paciente cerrados con breves episodios de apertura. En estos casos, las lesiones del tronco encefálico son más severas.

El EVP sólo se presenta cuando se producen lesiones destructivas en áreas críticas que controlan el reconocimiento. Los cambios patológicos pueden ser clasificados en traumáticos o no traumáticos, aunque existe una superposición. El cambio patológico más frecuente en los casos traumáticos es una injuria axonal difusa, con una contribución variable de lesiones isquémicas superimpuestas. El daño talámico bilateral es constante y sugiere que el núcleo reticular talámico es operativo en la reacción de despertar. Cuando los casos de autopsia de pacientes con EVP son comparados con aquellos con estados menos severos de compromiso de la conciencia, se comprueba que las lesiones son más graves. Estos hallazgos incluyen lesiones talámicas más frecuentes y múltiples localizaciones de injuria axonal, incluyendo el cuerpo calloso y el tronco rostral. Las lesiones de anoxia-isquemia que producen un EVP habitualmente afectan toda la corteza, reemplazando las neuronas y las fibras nerviosas con gliosis, fagocitosis lipídica y colágeno. En la tomografía computada se comprueba una atrofia difusa y lesiones talámicas bilaterales. Independientemente de la causa, los pacientes que sobreviven algunos meses en EVP muestran una reducción marcada en el volumen de la sustancia blanca en tomografías sucesivas, con agrandamiento del sistema ventricular.

Estado de conciencia mínima. Cuando los pacientes no reúnen los criterios del estado vegetativo, el *Aspen Neurobehavioral Conference Workgroup* sugiere reconocer una condición que denomina estado de conciencia mínima (ECM). Se estima que este trastorno patológico es 10 veces más común que el EVP. Los autores proponen que la distinción de un ECM de un EVP es la presencia parcial de contacto con el medio en el primer caso, siendo "importante para el pronóstico, las decisiones terapéuticas, la adjudicación de recursos y posee implicancias médico-legales". En la Tabla 71/5 se indican los criterios propuestos para definir un ECM. Este conjunto de criterios describe a pacientes con alguna comunicación interactiva, uso potencial de objetos, y conductas específicas que demuestren reconocimiento, aunque sean lentas y espaciadas. Los pacientes rápidamente localizan

un estímulo doloroso y pueden realizar una vocalización ocasional que establece cierta capacidad de reconocimiento. Sin embargo, están confinados en cama, tienen incontinencia fecal y urinaria, y generalmente requieren alimentación por sonda. Estos pacientes están abúlicos y con una disposición morosa. La diferencia clínica entre el ECM y el EVP, este último mucho más grave, es obvia.

Mutismo aquinético. El mutismo aquinético es un estado de vigilia con limitada evidencia objetiva de contenidos de conciencia. Los pacientes con esta condición generalmente parecen incapaces de moverse o hablar y presentan periodos cíclicos de aumento de la reacción de despertar indicados por la apertura ocular. Algunos autores describen elementos de reconocimiento visual y una "promesa de hablar". Al contrario del estado de conciencia mínimo, no existe respuesta motora a los estímulos verbales, táctiles o nocivos. Un hallazgo que lo distingue del estado vegetativo es que el paciente no tiene espasticidad ni reflejos anormales, sugiriendo una conservación relativa del tracto corticoespinal. El mutismo aquinético se ha asociado con lesión bilateral del lóbulo frontal medial (*gyrus cingulate*), que produce una profunda deficiencia en la motivación y una incapacidad de planear e iniciar una actividad (disfunción ejecutiva).

El término mutismo aquinético es problemático por dos razones. Primero, muchos pacientes no están aquinéticos, moviéndose en respuesta a los estímulos dolorosos. Segundo, algunos pacientes no están mudos, pudiendo emitir sólo palabras aisladas. Las características clínicas principales del mutismo aquinético son un estado de abulia emocional, falta de respuesta, siguiendo el movimiento de los objetos. Los estímulos dolorosos no provocan respuesta o una postura decorticada.

Delirio. El delirio es sinónimo de estado confusional agudo y encefalopatía aguda. Se caracteriza por un deterioro de inicio agudo de la atención, asociado con cambios en el nivel de conciencia, pensamiento desorganizado y

Tabla 71/5.- Criterios para definir el estado de conciencia mínimo (ECM).

Para diagnosticar un estado de conciencia mínima, se debe demostrar una evidencia limitada pero claramente discernible de reconocimiento de si mismo o del medio en forma reproducible en base a una o más de las siguientes conductas:

1. Seguir comandos mínimos
2. Respuestas gestuales o verbales de si/no
3. Verbalización inteligible
4. Conducta con propósito, incluyendo movimientos o conductas afectivas que se produzcan en relación contingente con estímulos ambientales relevantes y que no sean debidas a una actividad refleja. Algunos ejemplos son:
 - a. Llanto o gestos que se produzcan en respuesta directa a contenidos lingüísticos o visuales de índole emocional pero no a tópicos neutrales
 - b. Intento de alcanzar un objeto que demuestre una relación clara entre la localización del objeto y la dirección de la búsqueda
 - c. Relación con un objeto que se acomode a la forma y tamaño del mismo
 - d. Movimientos de búsqueda de los ojos o fijación sostenida que se produzca en respuesta directa al movimiento o al retiro de un estímulo

curso fluctuante. Hallazgos adicionales incluyen disturbios de la percepción, alteración de los ciclos sueño-vigilia, aumento o disminución de la actividad psicomotora, y deterioro de conciencia. El delirio es muy común en los pacientes hospitalizados en terapia intensiva. Puede preceder o continuar a otros trastornos de conciencia, en particular el coma. El delirio debe ser distinguido de la demencia. Ambos desordenes se caracterizan por deterioro de la conciencia, pero los pacientes con demencia están más comúnmente alertas y no presentan un comienzo agudo y un nivel fluctuante de la conciencia, que son característicos del delirio. El delirio se observa frecuentemente en alteraciones agudas tóxicas, metabólicas o endocrinas, pero también puede resultar de lesiones más focales de los lóbulos parietal derecho o frontales.

Síndrome de enclaustramiento (Locked-In Syndrome). El síndrome de enclaustramiento consiste en una cuadriplejía con anartria en el contexto de un estado de vigilia con contenidos de conciencia preservados. La anartria es debida a una parálisis bilateral facio-glossofaringo-laríngea, que también produce disfagia y limita el empleo de la expresión facial en la comunicación. No se trata de un desorden de la conciencia *per se* pero puede ser confundido clínicamente debido a la limitada capacidad de expresión de estos pacientes. Se asocia con una injuria aguda de la parte ventral de la protuberancia, justo por debajo del nivel del núcleo del tercer par, que permite conservar los movimientos verticales de los ojos y que no interfiere con la FRAA, localizada más dorsalmente. Las lesiones más rostrales pueden inducir un síndrome de enclaustramiento total, en el cual se pierden también los movimientos oculares y de los párpados, impidiendo toda comunicación. Las etiologías más comunes del síndrome son el infarto, hemorragia o trauma de la protuberancia. Un estado análogo de conservación de la conciencia pero incapacidad de movimiento puede producirse en pacientes con síndrome de Guillain-Barré grave, botulismo, polineuropatía del paciente crítico, y en aquellos que reciben bloqueantes neuromusculares sin adecuada sedación.

En la Tabla 71/6 se indican las diferencias entre los principales estados de alteración de la conciencia que

pueden reconocerse en terapia intensiva.

EVALUACIÓN DE LA MAGNITUD LESIONAL

El examen neurológico, por su naturaleza, es una evaluación subjetiva no paramétrica. La coincidencia de los datos obtenidos entre diferentes observadores es variable. A partir de ello, se ha comprobado que el disponer de una historia clínica aumenta considerablemente la consistencia del examen neurológico. Por otra parte, muchos clínicos e investigadores utilizan métodos cuantitativos o semicuantitativos para documentar el estado neurológico y establecer el seguimiento. Los métodos cuantitativos se han utilizado para la evaluación sensorial neurológica general, la evaluación de la respuesta pupilar y otros exámenes cliniconeurológicos. Otros han descrito técnicas para documentar en forma cuantitativa la función neurológica luego del trauma espinal. En adición, se han publicado una variedad de escalas para cuantificar la función neurológica con fines clínicos y de investigación. Estas escalas se han orientado al trauma encefálico, al accidente cerebrovascular, a la evaluación de la sedación y a la evaluación general. La mejor conocida y más utilizada de estas escalas es la Escala de coma de Glasgow (ECG).

Teasdale y Jennett publicaron la ECG en el *Lancet* en 1974 como un instrumento para la evaluación clínica de los trastornos de conciencia postraumáticos (Tabla 71/7). La misma fue diseñada como un esquema formal para superar la ambigüedad que surgía de la información relacionada con pacientes comatosos. La ECG no tiene valor diagnóstico, pero es una forma adecuada de monitorizar en forma objetiva el curso clínico de un paciente con un insulto neurológico agudo sin delimitar la causa. La ECG tiene tres componentes: la respuesta ocular (E), verbal (V) y motora (M) a los estímulos externos. La mejor o más alta de las respuestas es la que se toma en consideración. La escala tiene un valor máximo de 15 puntos, tal como se muestra en la Tabla 71/7.

La Escala del grado de coma de Glasgow fue el primer intento para la valoración clínica de los pacientes con traumatismo de cráneo y para comparar los resultados de las distintas modalidades de tratamiento y el pronóstico evolutivo, sobre la base del puntaje establecido en ella.

Tabla 71/6.- Comparación de los hallazgos clínicos asociados con el coma, estado vegetativo, estado de conciencia mínima y síndrome de enclaustramiento.

Condición	Conciencia	Sueño/vigilia	Función motora	Función auditiva	Función visual	Comunicación	Emoción
Coma	Ninguna	Ausente	Sólo respuestas reflejas y posturales	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Estado vegetativo	Ninguna	Presente	Retirada a los estímulos nocivos Ocasionales movimientos sin propósitos	Reactiva Breve orientación ante los sonidos	Reactiva Breve fijación visual	Ninguna	Sonrisa o llanto reflejos
Estado de conciencia mínima	Parcial	Presente	Localiza estímulos nocivos Se dirige a objetos Intenta reconocer forma y tamaño de objetos	Localiza estímulos auditivos Sigue a los comandos en forma inconsistente	Sostiene la mirada Búsqueda visual sostenida	Vocalización contingente Verbalización o gestos inconsistentes pero comprensibles	Sonrisa o llanto contingentes
Síndrome de enclaustramiento	Total	Presente	Cuadriplejía	Preservada	Preservada	Afonía/anartria Preservación de la mirada vertical	Preservada

Tabla 71/7. Escala de coma de Glasgow

Observación	Puntaje
1.- Apertura ocular	
Espontánea	4
A la voz	3
Al dolor	2
Ninguna	1
2.- Respuesta verbal	
Orientada	5
Confusa	4
Palabras inapropiadas	3
Sonidos incomprensibles	2
Ninguna	1
3.- Respuesta motora	
Obedece órdenes	6
Localiza dolor	5
Retirada al dolor	4
Flexión al dolor (Rigidez decorticada)	3
Extensión al dolor (Rigidez descerebrada)	2
Ninguna	1
Total (1 + 2 + 3)	

La Escala de coma de Glasgow es el método universalmente aceptado de gradación de la severidad del coma en los pacientes traumatizados, y se ha validado como una herramienta de pronóstico en el estudio del trauma encefálico. La escala de coma de Glasgow se ha correlacionado con la sobrevida y con escalas de secuelas, y es altamente exacta y reproducible.

Champion incorporó la Escala de Glasgow en el Escore de Trauma original así como en el Escore de Trauma Revisado, ambos con alto poder predictivo de la evolución en todos los tipos de pacientes traumatizados, incluso aquéllos sin trauma encefálico. La Escala de coma de Glasgow fue incluida en el desarrollo del Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II) score por Knaus y col. Estudios subsecuentes han demostrado que la Escala de Glasgow es el componente con mayor poder predictivo en el Escore APACHE II.

La presencia de apertura ocular espontánea “indica que el mecanismo del despertar del tronco encefálico está activo”. Como ya se señaló, la preservación del estado de vigilia no implica la presencia de contenidos de conciencia. La apertura ocular en respuesta al estímulo verbal evalúa la reacción “a cualquier intento verbal, no necesariamente una orden de abrir los ojos”. La apertura ocular al dolor debe ser evaluada generando un estímulo doloroso en los miembros, ya que la presión en la zona supraorbitaria o en la mandíbula puede generar una respuesta de retirada con cierre forzado de los ojos.

Luego de despertar al paciente, la presencia de respuestas verbales indica la restauración de un alto grado de interacción con el medio, o sea de contenido de conciencia. Una conversación orientada implica un conocimiento de sí mismo (el paciente puede responder su propio nombre) y del medio (el paciente está ubicado en tiempo y espacio). Se considera un estado de confusión cuando el paciente es capaz de producir lenguaje, por momentos frases y sentencias, pero es incapaz de responder a las preguntas en forma adecuada. Cuando el paciente emite sólo palabras aisladas al azar, se considera “lenguaje inapropiado”. A ello le siguen vocalizaciones rudimen-

tarias que no implican ningún contenido de conciencia y que dependen de funciones subcorticales; y por último una ausencia completa de emisión de sonidos.

La respuesta motora se considera satisfactoria cuando el paciente responde comandos simples, emitidos en forma verbal, gestual o escrita. Si no se obtiene respuesta a estas órdenes, se deberá evaluar la respuesta al dolor. La secuencia de respuesta en función del grado lesional incluye localización del dolor, retirada con flexión normal, y respuestas estereotipadas de rigidez decorticada o descerebrada, que ya han sido descritas.

En general se expresan los tres componentes de la ECG en una suma total que varía entre 3 y 15. Sin embargo, teniendo en cuenta el empleo creciente de la intubación, ventilación y sedación de los pacientes con deterioro de conciencia antes del arribo a las unidades de cuidado crítico, puede ser difícil que se puedan evaluar todas las funciones. En tal sentido, es recomendable referir la ECG en términos tales como “paciente E2, V3, M4”, que es evidentemente más explicativa.

A pesar de su documentada utilidad, la Escala de coma de Glasgow tiene algunas limitaciones significativas. Se debe advertir que la misma no evalúa la función del tronco cerebral. Para evitar esta limitación, se desarrolló en 1982 en Liege la conocida como Escala Glasgow Liege, que combina la escala de Glasgow con un análisis cuantificado de cinco reflejos de tronco encefálico: fronto-orbitario, oculocefálico vertical, pupilar, oculocefálico horizontal y oculo-cardíaco. Se considera que el reflejo fronto-orbitario está presente cuando la percusión de la glabella produce contracción del músculo orbicular. El reflejo oculocefálico (ojos de muñeca) se considera como presente cuando puede ser inducida la desviación de al menos un ojo por la flexión y extensión (vertical) o el movimiento del cuello horizontal (horizontal) realizados en forma repetitiva. Si no se pueden realizar estas movilizaciones, como en el caso de las fracturas cervicales, se recurrirá a la respuesta ocular a la irrigación del canal auditivo externo (reflejo oculo-vestibular). El reflejo pupilar se caracteriza por la miosis secundaria a la iluminación adecuada de la pupila. El reflejo oculo-cardíaco se evalúa como presente cuando la presión sobre el globo ocular produce la disminución de la frecuencia cardíaca. Los reflejos citados desaparecen en orden descendente durante el deterioro rostro-caudal. La desaparición del último reflejo, el oculo-cardíaco, coincide con la muerte cerebral.

Uno de los problemas más importantes con el empleo de la Escala de coma de Glasgow es la incapacidad de evaluar alguno de los componentes en los pacientes intubados, sedados o bajo efectos de drogas bloqueantes neuromusculares. En una revisión de informes sobre el empleo de esta escala en la literatura neuroquirúrgica, Starmark y col. hallaron que 44 de 56 estudios sobre lesiones cerebrales no informaban como utilizaban esta escala en los casos en que no se podía obtener la respuesta verbal. Por su parte, en un estudio reciente sobre 1.005 pacientes con traumatismo de cráneo en centros de Europa, la evaluación de los tres componentes de la ECG fue posible sólo en el 61% de los mismos antes del ingreso al hospital, en el 77% al arribo al primer hospital, en 56% al arribo a la unidad neuroquirúrgica, y en 49% luego de la resucitación. Se han utilizado varios métodos para superar este problema, incluyendo la asignación del score posible más bajo a los componentes no mensurables, empleo de un pseudoscore, asignación de valores

arbitrarios en los pacientes intubados tales como: 5, si el paciente parece ser capaz de hablar; 3, si es difícil establecer si puede hablar; 1, si demostradamente no puede hablar. El método que en el momento actual está siendo más evaluado es el empleo de un modelo de regresión que permite calcular el valor del escore verbal a partir de los valores obtenidos de respuesta ocular y motora, según la fórmula:

$$\text{Escore verbal derivado} = -0.3756 + \text{Escore motor} * (0.5713) + \text{Escore de respuesta ocular} * (0.4233)$$

El método derivado precedente es un excelente predictor del escore verbal actual. Ello hace que se pueda obtener una Escala de coma de Glasgow satisfactoria aun en ausencia del componente verbal.

En un intento de superar los inconvenientes antes descritos cuando se aplica la ECG, Wijdicks y col. han descrito una nueva escala de coma, denomina FOUR score. El FOUR score presenta cuatro componentes evaluables, en contraste con la ECG. El número de componentes y el grado máximo en cada una de estas categorías es cuatro (E_4, M_4, B_4, R_4). El FOUR score detecta un *locked-in syndrome*, así como la presencia de un estado vegetativo donde los ojos pueden estar espontáneamente abiertos pero no siguen el trayecto del dedo del examinador. La respuesta motora se obtiene preferentemente en las extremidades superiores. En la Tabla 71/8 se indican los componentes del FOUR Score.

Según los autores, el FOUR score presenta ventajas significativas sobre la ECG. El FOUR score continúa siendo utilizable en pacientes críticos que están intubados. El FOUR score evalúa los reflejos esenciales de tronco encefálico y provee información sobre los estados

de lesión de tronco que no son evaluables con la ECG. El FOUR score reconoce el *locked-in syndrome* y un estado vegetativo posible. El FOUR score incluye signos sugestivos de hernia uncal. La atención a la patente respiratoria en el FOUR score no sólo puede indicar una necesidad de soporte respiratorio en pacientes estuporosos o comatosos, sino que también provee información sobre la actividad del centro respiratorio. Finalmente, la probabilidad de muerte intrahospitalaria es mayor con los escores FOUR bajos en comparación con la ECG.

PRONÓSTICO

El paciente en coma puede evolucionar a la muerte, al estado vegetativo persistente, a varios grados de deterioro funcional, o a la recuperación completa neurológica. Estas categorías se han formalizado en sistemas de escore, tales como la Escala evolutiva de Glasgow (GOS) (Tabla 71/9) y la Escala evolutiva de Glasgow extendida. Existen otras complicaciones del coma incluyendo desórdenes de los contenidos de conciencia y gradaciones de disfunción cognoscitiva que no son evaluados en los sistemas tales como el GOS.

La predicción de la evolución neurológica es imprescindible en el manejo de los pacientes en coma. La información pronóstica, cuando está disponible, provee una base racional para la toma de decisiones respecto a la intensidad de tratamiento, el retiro del soporte vital, y la rehabilitación. El pronóstico de los pacientes en coma se basa en consideraciones de la etiología, signos clínicos, electrofisiológicos, neuroimagenológicos y datos bioquímicos.

Etiología. El pronóstico del coma está determinado en gran parte por la etiología de base. Es bien sabido que los comas de etiología tóxica o metabólica se acompañan de mejor pronóstico que los comas de origen estructural. Por otra parte, una serie de estudios demuestran que el coma traumático tiene mejor pronóstico que el coma anóxico. En adultos con estado vegetativo persistente secundario a un trauma encefalocraneano que fueron reevaluados a un año, la proporción con buena recuperación fue del 7%, moderada incapacidad 17%, severa incapacidad 28%, estado vegetativo persistente 15% y muerte 33%. En pacientes con estado vegetativo persistente no traumático,

Tabla 71/8.- El FOUR score (Wijdicks y col.)

Respuesta ocular:	
4:	los ojos están abiertos o pueden abrirse y siguen un trayecto al comando
3:	los ojos se abren pero no siguen un trayecto
2:	los ojos están cerrados pero se abren ante el estímulo vocal
1:	los ojos están cerrados pero se abren ante el estímulo doloroso
0:	los ojos permanecen cerrados ante el estímulo doloroso
Respuesta motora:	
4:	motilidad espontánea ante las órdenes
3:	localización del dolor
2:	respuesta flexora ante el estímulo doloroso
1:	respuesta extensora ante el estímulo doloroso
0:	ausencia de respuesta ante el estímulo doloroso o <i>status myoclonus</i> generalizado
Reflejos de tronco encefálico:	
4:	reflejos pupilares y corneanos presentes
3:	una pupila dilatada y fija
2:	reflejos pupilares o corneanos ausentes
1:	reflejos pupilares y corneanos ausentes
0:	reflejos pupilares, corneanos y de tos ausentes
Respiración:	
4:	paciente no intubado, patente respiratoria regular
3:	paciente no intubado, patente de Cheyne-Stokes
2:	paciente no intubado, respiración irregular
1:	paciente intubado que respira por encima del ritmo del respirador
0:	paciente intubado que respira al ritmo del respirador o está en apnea

Tabla 71/9.- Escala evolutiva de Glasgow.

1	Muerte	
2	Estado vegetativo persistente	El paciente no exhibe ninguna función cortical obvia
3	Incapacidad severa	Conciente pero incapacitado. El paciente depende de otros para el soporte diario debido a incapacidad física o mental o ambas
4	Incapacidad moderada	Incapacitado pero independiente. El paciente es independiente para los actos de la vida diaria. Las incapacidades incluyen varios grados de disfasia, hemiparesia o ataxia, así como deterioro intelectual o deficits de memoria, o cambios de personalidad
5	Buena recuperación	Reasunción de las actividades normales aun cuando pueden existir deficits neurológicos o psicológicos menores

en especial isquémico-hipóxico, el pronóstico es significativamente peor.

Signos clínicos. Los signos clínicos que se correlacionan con mal pronóstico luego del coma incluyen el componente motor de la escala de Glasgow, el tiempo de permanencia del paciente en coma, y signos de daño de tronco encefálico. En dos revisiones de coma postanóxico, la ausencia de respuestas motoras en el día tres fue altamente predictiva de mala evolución. La ausencia de respuesta corneal en el día uno también se correlacionó con mala evolución. Los signos clínicos son menos predictivos en el coma estructural por trauma de cráneo.

Exámenes electrofisiológicos. Los exámenes electrofisiológicos que se han utilizado para predecir la evolución del coma incluyen el EEG, los potenciales evocados somatosensitivos, los potenciales evocados motores tras craneales, los potenciales evocados auditivos de tronco y los potenciales relacionados con eventos. En pacientes con coma postanóxico, un metaanálisis reveló que el EEG con una línea isoelectrica o una patente de supresión de descarga se asocia con mal pronóstico. Los datos de los potenciales evocados son altamente predictivos de la evolución. En un estudio se comprobó que en pacientes comatosos con potenciales evocados somatosensitivos ausentes bilaterales, la incidencia de muerte o estado vegetativo fue del 100% luego del coma hipóxico-isquémico, del 99% luego de la hemorragia intracraneal, y del 95% luego del trauma craneoencefálico.

Estudios de neuroimagen. Los estudios de neuroimagen son esenciales en el diagnóstico del coma y pueden tener valor pronóstico. En pacientes con coma traumático, las patentes que se han asociado con mal pronóstico incluyen lesiones en el tronco encefálico, desaparición de las cisternas basales e injuria axonal difusa. También se ha encontrado una relación entre las anomalías en la RMI y la evolución en pacientes comatosos luego de un ACV isquémico o una injuria hipóxico-isquémica.

Marcadores bioquímicos. La presencia de moléculas cerebrales específicas en la sangre o en el líquido cefalorraquídeo se ha relacionado con la severidad del daño cerebral. Las moléculas que se han estudiado en la evaluación pronóstica del coma incluyen la enolasa específica, la S100 beta, la proteína ácida glial fibrilar, y la isoforma BB de la CPK. Aunque sensibles a la injuria cerebral, la especificidad y el valor predictivo de estos exámenes es insuficiente cuando se comparan con variables clínicas y estudios tales como los potenciales evocados.

En estudios recientes se ha comprobado que la Escala evolutiva de Glasgow es muy poco sensible para detectar las pequeñas diferencias que existen en los estados de conciencia entre los pacientes con estado vegetativo persistente y aquellos con estado de conciencia mínima, por lo que se han sugerido otros instrumentos tales como la *Coma Recovery Scale*, *Wessex Head Injury Matrix*, *Western NeuroSensory Stimulation Profile*, *Coma Recovery Scale Revised*, *Sensory Modality Assessment and Rehabilitation Technique*, *Disorders of Consciousness Scale* (Revisión en Laureys y col. -2002-).

BIBLIOGRAFÍA

Balcer L.: Anatomic review and topographic diagnosis. *Neurosurgery Clin N Am* 10:541-1999
 Bateman D.: Neurologic assessment of coma. *Brit Med J* 71:(Suppl 1) i13-2001
 Becker R., Zimmerman J., y col.: Neurologic and neurosurgical inten-

sive care patients: identification of candidates for step-down admission. 24th Educational and Scientific Symposium of the SCCM. San Francisco, California, 1995
 Born J.: The Glasgow-Liege Scale. *Act Neurochir (Wien)*: 91:1-1988
 Carlidge N.: States related to or confused with coma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71:(Suppl 1)i19-2001
 Facco E.: The role of EEG in brain injury. *Intensive Care Med* 25:872-1999
 Galetta S.: The neuro-ophthalmologic examination. *Neurosurg Clin N Am* 10:563-1999
 Giacino J., Ashwal S., Childs N.: The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology* 58:349-2002
 Giacino J., Whyte J.: The vegetative and minimally conscious states: current knowledge and remaining questions. *J Head Trauma Rehabil* 20:30-2005
 House E.: A systemic approach to neuroscience. McGraw Hill, New York, 1979
 Howard R., Kullmann D., Hirsch N.: Admission to neurological intensive care: who, when, and why? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74(Suppl III):iii2-2003
 Kelly B.: Clinical assessment of the nervous system. En Tobin M.: Principles and practice of intensive care monitoring. McGraw Hill, New York 1998
 Knaus W.: Measuring the Glasgow Coma Scale in the Intensive Care Unit: potentials and pitfalls. *Intensive Care World* 11:102-1994
 Kofke W., Yonas H., Wechsler L.: Neurointensive Care. En Albin M.S. (Edit.) Textbook of Neuroanesthesia. McGraw Hill, New York 1997
 Laureys S., Majerus S., Moonen G.: Assessing consciousness in critically ill patients. En Vincent J.: Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Springer, Berlin 2002
 Laureys S., Perrin F., Schnakers C.: Residual cognitive function in comatose, vegetative and minimally conscious states. *Curr Opin Neurol* 18:726-2005
 Malik K., Hess D.: Evaluating the comatose patient. *Postgraduate Med* 111:38-2002
 Marion D.: The Glasgow Coma Scale Score: contemporary application. *Intensive Care World* 11:101-1994
 Meredith W., Rutledge R., Fakhry S.: The conundrum of the Glasgow Coma Scale in intubated patients: a linear regression prediction of the Glasgow verbal score from de Glasgow eye and motor scores. *J Trauma: Injury, Infec and Crit Care* 44:839-1998
 North J., Jennett B.: Abnormal breathing patterns associated with acute brain damage. *Arch Neurol* 31:338-1974
 Pitts L.: Neurologic evaluation of the head injury patient. *Clin Neurosurg* 29:203-1981
 Plum F., Posner J.: The Diagnosis of Stupor and Coma. Davis, Philadelphia 1990
 Purvin V., Kawasaki A.: Neuro-ophthalmic emergencies for the neurologist. *The Neurologist* 11:195-2005
 Rolak L.: Critical Care evaluation of coma. Critical Care State of the Art, SCCM, California 1991
 Rutledge R., Lentz C., Fakhry S.: Appropriate use of the Glasgow coma scale in intubated patients: a linear regression prediction of the Glasgow verbal score from the Glasgow eye and motor scores. *J Trauma: Injury, Infect and Crit Care* 41:514-1996
 Samuels M.: A practical approach to coma diagnosis in the unresponsive patient. *Cleveland Clin J Med* 59:257-1992
 Simon R.: Breathing and the nervous system. En Aminoff M. (Edit.): Neurology and General Medicine. Churchill Livingstone, New York, 1989
 Simon R.: Coma. En Albert R., Dries D. (Edit.). Combined Critical Care Course. ACCP-SCCM, Orlando, 1999
 Smith E., Delargy M.: Locked-in syndrome. *BMJ* 330:406-2005
 Starmark J., Homgren E., Stalhammar D.: Current reporting of responsiveness in acute cerebral disorders. A survey of the neurosurgi-

- cal literature. *J Neurosurg* 69:692-1988
- Stevens R., Bhardwaj A.: Approach to the comatose patient. *Crit Care Med* 34:31-2006
- Teasdale G., Jennett B.: Assessment of coma and impaired consciousness: A practical scale. *Lancet* 2:81-1974
- Tozuda Y., Nakazato N., Stein G.: Pupillary evaluation for differential diagnosis of coma. *Postgrad Med J* 79:49-2003
- Wijdicks E., Bamlet W., Maramattom B.: Validation of a new coma scale: the FOUR score. *Ann Neurol* 58:585-2005
- Wijdicks E., Cranford R.: Clinical diagnosis of prolonged status of impaired consciousness in adults. *Mayo Clin Proc* 80:1037-2005

CAPÍTULO 72

Monitoreo neurológico

DRES. MIGUEL GARROTE Y CARLOS LOVESIO

En los últimos años ha surgido el concepto de neurointensivismo, entendiendo por tal aquella área del cuidado intensivo que se dedica al manejo de pacientes con enfermedades neurológicas catastróficas tales como el trauma encefalocraneano, el accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico, la hemorragia subaracnoidea, las infecciones graves y otras patologías similares. En estos pacientes, las causas centrales de daño cerebral son la isquemia y la hipoxia cerebral. Mientras que el examen clínico continúa siendo la base de la comprensión de los problemas neurológicos, muchos pacientes en terapia intensiva se encuentran en coma, intubados, o sedados para facilitar el manejo médico, impidiendo la realización de dicho examen. Hasta recientemente, el único método ampliamente aceptado para monitorear al cerebro lesionado era el control de la presión intracraneana, a partir del cual se podía inferir la presión de perfusión cerebral. En la medida en que los mayores determinantes de la recuperación del cerebro lesionado son el aporte de oxígeno y de glucosa, de modo de poder mantener y recuperar la homeostasis neuronal, la atención reciente se ha orientado hacia el monitoreo del flujo sanguíneo cerebral, la oxigenación y el metabolismo. Estas técnicas están disponibles en la actualidad, y pueden proveer al médico con información crucial a nivel celular, información que puede ser utilizada para guiar el manejo y mejorar el pronóstico de los pacientes críticos neurológicos.

FISIOLOGÍA APLICADA

El cerebro humano es altamente dependiente de un adecuado metabolismo aerobio. Esto se evidencia por el hecho que el cerebro, constituyendo sólo el 2% de la masa corporal total del adulto, requiere aproximadamente el 20% del flujo sanguíneo total (1.000 mL/min) bajo condiciones fisiológicas normales.

El flujo sanguíneo cerebral (FSC) normal en los adultos es de alrededor de 50 ml/100 g/min. El flujo varía en diferentes áreas del cerebro, existiendo un flujo más elevado en la sustancia gris que en la sustancia blanca.

Cuando el FSC disminuye por debajo de 18 a 20 ml/100 g/min, se produce isquemia con fallo de la actividad eléctrica. Cuando el flujo sanguíneo cerebral es menor de 8 a 10 ml/100 g/min, fracasa el metabolismo energético, resultando en muerte celular. Por otra parte, un aumento del FSC por encima de las demandas metabólicas del cerebro (>55 a 60 ml/100 g/min) constituye una hiperemia. Se produce una hiperemia relativa cuando el FSC se encuentra dentro del rango normal pero las demandas metabólicas del cerebro están disminuidas, por ejemplo, luego de un infarto cerebral.

La interrupción del FSC puede ser global, afectando el aporte sanguíneo a todo el cerebro, como ocurre en el paro cardíaco o en la hipotensión extrema, o focal, afectando el aporte a un área específica. La obstrucción de una arteria cerebral es una causa común de interrupción focal del flujo sanguíneo. El bloqueo parcial de una arteria cerebral, debido a un proceso de aterosclerosis, conduce a una disminución del flujo en el área cerebral suplida por esta arteria. Si el flujo disminuye por debajo de un nivel crítico, se produce daño cerebral irreversible excepto que el flujo se restaure rápidamente. En adición al bloqueo por una obstrucción vascular, el FSC puede estar disminuido como consecuencia de un aumento de la presión intracraneana con compresión vascular. Otra forma de disminuir el FSC es a través del vasoespasmo que acompaña a una hemorragia subaracnoidea, en cuyo caso el estrechamiento vascular puede ser de tal magnitud que produzca isquemia cerebral y eventualmente infarto.

La capacidad del cerebro de regular su propio aporte sanguíneo se denomina autorregulación. Esta se produce primariamente debido a cambios en la resistencia cerebrovascular. Los vasos cerebrales de resistencia cambian su diámetro en respuesta a cambios en las necesidades metabólicas y en la presión arterial sistémica. La autorregulación puede ser evidenciada en términos de regulación metabólica y regulación en función de presiones. La autorregulación de presión actúa para mantener un FSC relativamente constante a pesar de los cambios en la presión arterial sistémica. En un rango de presión arterial media entre 50 y 150 mm Hg, los cambios en la presión arterial son compensados por cambios en la resistencia cerebrovascular, de modo que se mantiene un flujo constante.

El conocimiento de la mecánica del flujo sanguíneo a través de un vaso contribuye a un mejor conocimiento de la regulación del FSC y de las posibles terapéuticas destinadas a su optimización. El FSC es definido como la presión de perfusión cerebral (PPC) dividida por la resistencia cerebrovascular (RCV), o sea $FSC = PPC/RCV$. La PPC es la diferencia entre la presión arterial media y la presión intracraneana. La RCV, por su parte, responde a la ley de Poiseuille, o sea $RCV = [(8 \times \mu \times l)/\pi r^4]$, donde μ = viscosidad sanguínea; l = longitud del vaso; $\pi = 3,14$; r = radio del vaso.

La resistencia vascular cerebral, o resistencia al flujo, está determinada principalmente por el radio del vaso, pero también está influenciada por la viscosidad sanguínea y la longitud del vaso. El radio de los vasos sanguíneos del cerebro es regulado por cambios en la resistencia cerebrovascular, de acuerdo a lo especificado en lo referente a la autorregulación cerebral. La longitud de los vasos cerebrales se considera constante. Los cambios en la viscosidad resultan en cambios inversos del flujo, ya que al aumentar la viscosidad se produce una disminución del flujo, y viceversa. El determinante principal de la

viscosidad sanguínea es el hematocrito. Un hematocrito elevado resulta en una disminución del flujo y viceversa.

A partir de la introducción del monitoreo de la presión intracraneana, el control de la presión de perfusión cerebral se constituyó en una rutina en los pacientes neurológicos críticos. La presión de perfusión cerebral fue considerada una medida aceptable de la adecuación de la hemodinámica cerebral. Sin embargo, la existencia de una presión de perfusión cerebral normal o incluso elevada no siempre es indicativa de una adecuación del flujo sanguíneo a las necesidades metabólicas, expresadas en el índice metabólico cerebral de consumo de oxígeno (CMRO₂). Esta discrepancia se observa con frecuencia en el ACV isquémico o en el vasoespasmio que acompaña a la hemorragia subaracnoidea, en los cuales, en presencia de una presión intracraneana normal y una presión arterial media normal o frecuentemente elevada, se puede detectar una isquemia cerebral profunda por otros exámenes diagnósticos. La presión de perfusión cerebral es simplemente la diferencia entre dos presiones, la cual no brinda información sobre el metabolismo cerebral.

Como ya se adelantó, el flujo sanguíneo cerebral es directamente proporcional a la presión de perfusión cerebral, pero inversamente proporcional a la resistencia vascular cerebral. Por tanto el FSC es una medida más adecuada de la hemodinamia cerebral que la presión de perfusión. Sin embargo, el FSC solo tampoco provee información sobre la adecuación o no del mismo para satisfacer las demandas metabólicas; en efecto, el FSC es simplemente una variable hemodinámica, no hemometabólica.

El hemometabolismo cerebral fue investigado originalmente en 1942 por Gibbs y col. En este estudio, se midieron la diferencia arterio-yugular de oxígeno y de glucosa (extracción cerebral global) y de lactato (producción cerebral global), bajo condiciones normocápnicas. Los autores concluyeron que estas determinaciones eran representativas del metabolismo cerebral. Algunos años después, Kety y Schmidt cuantificaron el flujo sanguíneo cerebral global. A partir de estas contribuciones, se hizo posible cuantificar el consumo de oxígeno por el cerebro, o índice metabólico de consumo de oxígeno cerebral (CMRO₂).

La disponibilidad de oxígeno cerebral es el producto del flujo sanguíneo cerebral (FSC) por el contenido arterial de oxígeno (CaO₂). El FSC normalmente está regulado por el índice metabólico cerebral, siendo afectado por la presión de perfusión cerebral y por la PCO₂ arterial. Sin embargo, en los estados patológicos, el FSC puede no estar en relación con el índice metabólico y puede estar elevado o reducido en relación con lo normal.

El consumo de oxígeno cerebral o índice metabólico cerebral de oxígeno (CMRO₂) tiene un valor normal de 3,4 mg/100 g/min. Numerosas condiciones pueden alterar el CMRO₂. El trauma craneoencefálico, la anestesia y la hipotermia disminuyen el CMRO₂, mientras que la fiebre y las convulsiones lo pueden aumentar.

En las ecuaciones siguientes se establecen las relaciones existentes entre el aporte de oxígeno y la demanda de oxígeno en el cerebro.

$$\text{Aporte de oxígeno (DO}_2\text{)} = \text{FSC} \times \text{CaO}_2$$

$$\text{Consumo de oxígeno (VO}_2\text{)} = \text{FSC} \times \text{CMRO}_2 \quad (\text{CaO}_2 - \text{CjO}_2)$$

$$\text{CjO}_2 = \text{CaO}_2 - \text{CMRO}_2/\text{FSC}$$

$$\text{D(a-j)O}_2 = \text{CaO}_2 - \text{CjO}_2 \quad (\text{Valor normal: 4-7 ml/dl})$$

$$\text{D(a-j)O}_2 = \text{CMRO}_2/\text{FSC}$$

$$\text{O}_2\text{ER} = \text{VO}_2/\text{DO}_2$$

$$\text{O}_2\text{ER} = (\text{CaO}_2 - \text{CjO}_2)/\text{CaO}_2 \quad \text{o}$$

$$\text{OER} = (\text{SaO}_2 / \text{SjO}_2)/\text{SjO}_2$$

Donde: FSC; flujo sanguíneo cerebral; CaO₂: contenido arterial de oxígeno; CMRO₂: índice metabólico de consumo de oxígeno cerebral; CjO₂: contenido yugular de oxígeno; D(a-j)O₂: diferencia arterio-yugular de oxígeno; O₂ER: índice de extracción de oxígeno; SaO₂: saturación arterial de oxígeno; SjO₂: saturación yugular de oxígeno

Se acepta que la verdadera variable hemometabólica cerebral es la diferencia arteriovenosa, en la medida en que expresa el intercambio entre los capilares y el tejido. Esto implica que, para cada valor de FSC y de índice metabólico cerebral de cualquier elemento, la presencia de una diferencia arteriovenosa normal refleja una adecuada interrelación entre el flujo sanguíneo y la extracción cerebral o la producción del elemento estudiado.

A partir de los conceptos precedentes se admite que la modalidad más efectiva para monitorizar el hemometabolismo cerebral es aquella que involucre el monitoreo de las diferencias arteriovenosas. Por ejemplo, para cualquier valor de índice metabólico cerebral de consumo de oxígeno, el flujo sanguíneo cerebral será adecuado si la diferencia arteriovenosa se encuentra espontánea o terapéuticamente dentro del rango normal. Esta interpretación de la fisiología del hemometabolismo cerebral coincide con el principio de Fick.

Cruz ha desarrollado recientemente el concepto de *reserva hemodinámica cerebral* (CHR), como nueva evaluación del hemometabolismo cerebral global. La CHR surge como un intento para integrar la hemodinamia y el metabolismo cerebral con la *compliance* intracraneal. Esto es debido a que las medidas de *compliance* intracraneal aisladas no proveen información sobre el metabolismo cerebral. La expresión fisiológica de la CHR es permitir la cuantificación de la tolerancia microcirculatoria global del cerebro a los decrementos en la presión de perfusión.

La reserva hemodinámica cerebral es simplemente la división entre el cambio en por ciento de la extracción cerebral de oxígeno global (la relación entre el consumo de oxígeno y el flujo sanguíneo) y los cambios en por ciento de la presión de perfusión cerebral, bajo circunstancias de disminución de esta última.

La oxigenación cerebral global es fácil de monitorizar, ya sea en forma intermitente o continua, a través de la medida de los valores de contenido o saturación de oxígeno a nivel arterial y en el bulbo de la yugular. La extracción cerebral de oxígeno regional también es mensurable, a través de la evaluación intermitente con tomografía de emisión de positrones. En la actualidad se puede realizar la evaluación focal, no regional, de la oxigenación cerebral a través del monitoreo con la técnica de reflectancia cercana al infrarrojo. Por último, se encuentra en plena fase de evaluación la determinación directa de la oxigenación a nivel parenquimatoso con electrodos selectivos, tipo Licox o Paratrend.

TIPOS DE MONITOREO NEUROLÓGICOS

A.- *Examen clínico.* Evaluación global de la función neurológica.

1. - Evaluación neurológica intermitente por médico o enfermera. Generalmente se trata de un examen no cuantitativo, aunque la aplicación de escalas reconocidas (Ej. Escala de Glasgow) permite una menor variabilidad en la información recogida. Por su importancia, el análisis del examen clínico del paciente neurológico se realiza en un capítulo individual.

B.- *Presión intracraneana.* Permite establecer la presión intracraneana y a partir de allí las condiciones de *compliance* y elastancia cerebral. El estudio de esta variable de control se realiza en el capítulo de Síndrome compartimental cerebral.

C.- *Actividad eléctrica.* La actividad eléctrica se ha correlacionado con los decrementos de flujo sanguíneo. Indica la integridad de la función neuronal, y en forma implícita, la adecuada oxigenación del tejido nervioso. La interpretación requiere entrenamiento y una asistencia técnica adecuada.

1. - Potenciales evocados:

a.- Potenciales evocados somatosensoriales. De miembros superiores para evaluar la distribución de la arteria cerebral media. Se puede obtener alguna información sobre el tronco cerebral.

b.- Potenciales evocados auditivos del tronco encefálico, que permiten evaluar la arteria basilar.

2.- Electroencefalograma:

a.- EEG no procesado. Se obtiene más información pero requiere mayor experiencia para una adecuada interpretación.

b.- EEG procesado. Permite el análisis computarizado del EEG, condensando datos en un formato más manejable. Se puede perder cierta información al hacer la transferencia de la misma.

D.- *Flujo sanguíneo cerebral (FSC).* Determinación de la cantidad de sangre liberada al cerebro (Tabla 72/1).

1. - Flujo sanguíneo cerebral con Xenón. Se utiliza la inhalación o inyección de xenón y su pasaje al cerebro para calcular los flujos regionales. Provee información focal y puede ser utilizado a la cabecera del paciente. No disponible para monitoreo continuo.

2. - Estable Xenón CT CBF. Se inhala xenón al 30%, que es un radiofármaco, mientras se realiza una TAC. Los cambios en la densidad del tejido cerebral en la TAC se utilizan para calcular los flujos regionales en el cerebro. Excelente para calcular áreas de bajo flujo. No disponible para monitoreo continuo y requiere transporte.

3. - Ultrasonografía Doppler transcraneal. Puede ser utilizada para la evaluación continua de la velocidad de flujo sanguíneo en una arteria cerebral basal. La arteria cerebral media es la más apta para la insonación y es el vaso más utilizado con propósitos de monitoreo.

Provee datos continuos respecto a la presencia de flujo sanguíneo pero no se puede utilizar para inferir un flujo específico, excepto cuando las velocidades de flujo cambian en forma dramática y aguda.

E.- *Oxigenación cerebral.*

1. - Oximetría del golfo de la yugular. El golfo de la yugular puede ser canulado y a partir de allí obtener sangre para evaluar la oxigenación. Un contenido de O₂ bajo con una diferencia AVDO₂ mayor de 4 vol. % implican un flujo sanguíneo bajo en relación al requerimiento metabólico. En la actualidad se dispone de equipos de monitoreo continuo de SjvO₂.

2. Espectroscopía cercana al infrarrojo u oximetría cerebral. Utiliza la absorción de los rayos infrarrojos reflejados para inferir la relación oxi-desoxihemoglobina en la sangre cerebral.

F. Metabolismo cerebral. En el momento actual es posible realizar una evaluación directa del metabolismo cerebral por la técnica de microdiálisis, que permite establecer las concentraciones relativas de distintos productos del metabolismo de las células cerebrales.

MONITOREO ELECTROFISIOLÓGICO

Electroencefalograma

El electroencefalograma (EEG) es producido por la actividad eléctrica espontánea de sinapsis excitatorias e inhibitorias de las capas superficiales de la corteza cerebral. Estos potenciales persisten sólo por 20 a 30 ms. y son pequeños; la actividad recogida en un electrodo individual de superficie representa la actividad sináptica dentro de 2 a 2,5 cm. desde el electrodo. Esta actividad puede depender de la actividad intrínseca de la corteza local, o puede ser el resultado de la influencia de otras regiones neuronales, más particularmente de la influencia tipo marcapaso de las estructuras profundas sobre el ritmo de base.

El EEG es recogido desde electrodos de superficie, que permiten la amplificación de la actividad cerebral. Debido a que cada electrodo evalúa sólo una pequeña región de la corteza, para obtener un diagnóstico se debe utilizar un número importante de electrodos, de modo de reconocer la actividad de la corteza cerebral total. La localización exacta de los electrodos se ha codificado por el sistema Internacional 10-20. Estas localizaciones exigen la colocación de los electrodos en regiones anatómicas preestablecidas del cerebro.

Los métodos tradicionales de evaluación del EEG involucran la inspección visual del trazado. Algunos de los factores de análisis son el contenido y amplitud de las ondas, la patente de actividad, y la relación entre la actividad de los distintos canales. Se han descrito varios ritmos o patentes de actividad, en especial actividad de ondas y espigas que forman la base de la detección de convulsiones durante el monitoreo de los pacientes críticos. La frecuencia básica y su simetría a través de la línea

Tabla 72/1.- Técnicas de determinación del flujo sanguíneo cerebral y aplicaciones clínicas.

	XeCTCBF	PET	SPECT	CT perfusión	RMI	DTC
ACV isquémico	Si	Si	Si	Si	Si	-
Vasoespasmo	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Autorregulación	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Oclusión arterial temporaria	Si	-	Si	Si	-	-
Trauma encefálico	Si	Si	Si	Si	-	Si

media es un parámetro importante. Las frecuencias beta (13-30 Hz) son frecuencias típicas de un sujeto normal que está despierto y alerta. Las frecuencias alfa (8-12 Hz) son típicas de un paciente que está relajado y con sus ojos cerrados. En este caso el EEG muestra un ritmo de base que es el marcapaso talámico actuando sobre la corteza. Las frecuencias lentas en el ritmo theta (4-7 Hz) o en el ritmo delta (0-3 Hz) se observan durante el sueño y habitualmente se consideran anormales cuando el individuo está despierto.

Debido al rol básico de la frecuencia y la amplitud, el análisis computarizado del EEG se ha utilizado para seguir la tendencia de variables importantes, incluyendo la amplitud, distribución topográfica y contenido de frecuencia. El método más común de análisis se basa en la técnica matemática del análisis de series de Fourier.

En adición a la anestesia, el EEG es afectado por un gran número de variables fisiológicas; una respuesta típica es el enlentecimiento de la frecuencia cuando está deprimida la función neuronal por fenómenos metabólicos. La hipoxia, la hipotensión y la isquemia producen enlentecimiento y aplanamiento del EEG. La hipotermia produce enlentecimiento del trazado por debajo de los 35°C y silencio eléctrico a 7 a 20°C. La respuesta a la isquemia es rápida, produciéndose un EEG plano a los 20 segundos de producirse una isquemia completa. Durante la isquemia parcial, el EEG se enlentece con flujos entre 18 y 20 mL/min/100 g, y se aplanan a 12 a 15 mL/min/100 g. Debido a que el tiempo para el infarto está relacionado con el grado de flujo sanguíneo residual, cuanto mayor sea dicho flujo mayor será el tiempo hasta que se instale un infarto. El EEG puede alertar sobre un accidente cerebrovascular en curso y permitir manipular el flujo sanguíneo antes de que se produzca una injuria irreversible. Esta función de alerta es útil en pacientes con riesgo de isquemia cerebral, en particular aquellos sometidos a endarterectomía carotídea y cirugía vascular intracraneal.

Potenciales evocados

Mientras que el EEG es la medida de la actividad eléctrica espontánea del cerebro, los potenciales evocados son una medida de los potenciales eléctricos provocados por un estímulo. Este estímulo puede ser fisiológico (flash luminoso sobre los ojos) o no fisiológico (pulsos eléctricos sobre nervios periféricos). Debido a que la estimulación se focaliza sobre un tracto neural específico, la evaluación también es específica. Dependiendo del lugar de estimulación y de la localización de recepción, los potenciales pueden ser referidos a regiones periféricas, subcorticales o corticales.

Los potenciales evocados son determinados utilizando diferentes amplificadores y filtros, similar a lo que ocurre con el EEG. Debido a que los potenciales evocados son muy pequeños (menos de 10 μ V en comparación con los del EEG que son de 10 a 1.000 μ V), se utiliza una técnica denominada señal promediada. La señal promediada involucra la estimulación repetitiva del sistema nervioso y la determinación de la respuesta en una determinada ventana de tiempo.

Los potenciales evocados más comunes son aquellos producidos por la estimulación del sistema sensitivo, denominados potenciales evocados sensitivos. Los tres tipos más comúnmente utilizados son los potenciales evocados visuales, producidos por la estimulación del ojo por la luz; los potenciales evocados del tronco encefálico auditivos, producidos por la estimulación del oído con sonidos breves; y los potenciales evocados somatosensi-

tivos, en el cual un nervio periférico es estimulado utilizando pulsos eléctricos suficientes como para producir su despolarización.

Potenciales evocados somatosensitivos. Los potenciales evocados somatosensitivos (SSEPs) son generados por un estímulo eléctrico en un nervio periférico. Los SSEPs generalmente son desencadenados por la estimulación de nervios mixtos tales como el mediano, el tibial posterior o el peroneo. Los SSEPs pueden detectar anomalías en las vías de conducción desde los nervios periféricos, plexos, raíz nerviosa, las astas dorsales de la médula espinal, la vía lemniscal hasta el tálamo, y finalmente, en la corteza sensitiva. Los SSEPs se han utilizado para evaluar la corteza cerebral así como para monitorizar tractos neuronales específicos.

Los SSEPs pueden ser tan sensibles como el EEG a la disminución en el flujo sanguíneo cerebral. Los SSEPs se han utilizados para monitorear la isquemia en el tejido cortical que genera la respuesta evocada y para estudios diagnósticos y pronósticos en la injuria medular y craneal. De modo similar al EEG, los potenciales SSEP son sensibles a la isquemia. Los SSEP permanecen normales hasta que el flujo sanguíneo cortical se reduce a aproximadamente 20 mL/min/100 g, y se alteran y luego se pierden a flujos entre 15 y 18 mL/min/100 g. Las regiones subcorticales parecen ser menos sensibles, explicando por que los SSEP persisten aun ante presiones de sangre por debajo de las que desaparece el EEG. Los potenciales evocados también pueden utilizarse para identificar la isquemia por vasoespasmos en la hemorragia subaracnoidea. Durante la endarterectomía carotídea, los SSEP son 100% sensibles y 94% específicos para la detección de isquemia cerebral, mientras que el EEG tiene una especificidad del 92% y una sensibilidad del 50%. Los SSEPs originados en la corteza cerebral son sensibles a los agentes anestésicos, en particular los anestésicos volátiles.

Potenciales evocados auditivos del tronco encefálico. Las respuestas evocadas pueden ser generadas por estímulos auditivos. Los potenciales evocados auditivos de tronco encefálico (BAEP) se utilizan durante la resección del neurinoma del acústico y durante la descompresión microvascular. Los picos tardíos pueden ser afectados por la isquemia cerebral. Los BAEPs tienen valor pronóstico luego del trauma encefalocraneano.

Potenciales evocados motores. Los potenciales evocados motores (MEPs) habitualmente son producidos por la aplicación directa de una corriente eléctrica o por la aplicación de campos magnéticos en el sistema motor. Los potenciales evocados motores transcraniales pueden ser útiles para evaluar la continuidad de las vías motoras entre la corteza y la periferia. Pequeñas dosis de midazolam y fentanilo producen una atenuación profunda y prolongada de los MEPs.

MONITOREO DEL FLUJO SANGUÍNEO CEREBRAL

Aunque la presión intracraneana es relativamente fácil de medir, la presencia de una PIC normal no necesariamente se asocia con una circulación cerebral normal. La medición del flujo sanguíneo cerebral es una manera más directa de establecer la adecuación de la circulación cerebral. El monitoreo del flujo sanguíneo cerebral refleja las condiciones generales de flujo, pero no permite establecer las anomalías regionales del mismo.

Las técnicas de determinación del FSC que se utilizan

incluyen el Xenón-133, la TAC con xenón (Xe-CT CBF), la imagen de perfusión por tomografía, la resonancia magnética por imagen, y la ultrasonografía por Doppler transcranial. Existe una considerable superposición en las situaciones clínicas en las cuales puede ser utilizado cada estudio. En la Tabla 72/1 se indican las aplicaciones más comunes para cada técnica. El Doppler transcranial permite la evaluación continua de la velocidad de flujo, aunque es dificultoso mantener la señal de Doppler por periodos prolongados de tiempo. Otras técnicas no permiten el monitoreo continuo sino que proveen una imagen instantánea del FSC. Algunas técnicas, tales como la tomografía por emisión de positrones, también pueden ser utilizadas para evaluar el metabolismo cerebral.

Sonografía doppler transcranial

El Doppler transcranial (DTC) estima la velocidad de flujo sanguíneo en las arterias de la base del cerebro mediante la emisión de una onda de ultrasonido de 2 MgHz a través de la escama del temporal, del agujero occipital o de la órbita, midiendo la frecuencia de las ondas de sonido reflejadas por el movimiento de los glóbulos rojos. La fuente de Doppler focaliza la señal de ultrasonido a una profundidad de 30 a 120 mm desde el cuero cabelludo, según indique el operador. Las arterias se identifican por la profundidad, la dirección del flujo, y si es necesario, por los cambios de dirección o velocidad en respuesta a la compresión carotídea. La reproducibilidad del DTC depende de un ángulo constante del transductor en la insonación de un determinado vaso. Este es un importante factor dependiente del operador.

La ventana transtemporal permite el monitoreo del segmento proximal (M1) de la arteria cerebral media en alrededor del 90% de los pacientes en los que esta ventana es utilizable (Fig. 72/1). Debido a que este segmento trasporta el 75 al 80% del flujo de la arteria carótida interna en dicho lugar, el monitoreo de esta señal permite una estimación excelente del flujo sanguíneo hemisférico. Sin embargo, el espesor del cráneo varía con la raza, sexo y edad, de modo que la ventana transtemporal puede no ser adecuada hasta en el 30% de los pacientes.

El análisis espectral de la frecuencia Doppler permite la determinación de las velocidades sistólica, diastólica

y media en un determinado punto de insonación. En la medida en que una arteria cerebral basal se estrecha, la velocidad del flujo sanguíneo aumenta, aunque el flujo cerebral disminuya. La velocidad en el punto de insonación puede estar afectada por variables proximales (presión de perfusión cerebral y estenosis arteriales), locales (estenosis arterial y ángulo de insonación), y distales (aumento de la resistencia vascular, estenosis, y presión intracraneana).

En adición a identificar diferentes vasos, el DTC permite visualizar el perfil de velocidad del vaso con una forma de onda similar al de una línea arterial. El dato habitualmente adquirido es la velocidad de flujo. Pueden ser determinadas tanto la velocidad máxima como la velocidad media. La velocidad media se correlaciona mejor con el FSC, pero la velocidad máxima es más fácil de obtener. La velocidad media puede ser calculada a partir de los valores diastólico y sistólico. Superpuestas a la onda de flujo se pueden observar señales transitorias por émbolos que son muy refractarios (aire o sustancias particuladas).

La forma del perfil de velocidad depende de la presión de perfusión cerebral, de las propiedades viscoelásticas de los vasos sanguíneos, y de la reología de la sangre. En ausencia de vasoespasmo o de estenosis venosa, la forma refleja primariamente la resistencia vascular. El índice de pulsatilidad (PI) o índice de Gosling se utiliza como un reflejo de la resistencia vascular. Por otra parte, un aumento del índice pulsátil en ausencia de estrechamiento de los vasos cerebrales puede representar un aumento de la presión intracraneana. En forma alternativa, se puede utilizar el índice de resistencia, también conocido como índice de Pourcelot. Es importante destacar que ambos índices son afectados por la vasoconstricción y por la presión intracraneana, y el PI es afectado por la frecuencia cardíaca.

Índice de Gosling: $(\text{velocidad de flujo sistólico} - \text{velocidad de flujo diastólico}) / \text{velocidad media}$

Índice de Pourcelot: $(\text{velocidad de flujo sistólico} - \text{velocidad de flujo diastólico}) / \text{velocidad sistólica}$

En adición a inferir cambios en el flujo sanguíneo cerebral, el DTC ha sido utilizado para determinar la "reserva" de los vasos sanguíneos cerebrales. En este sentido,

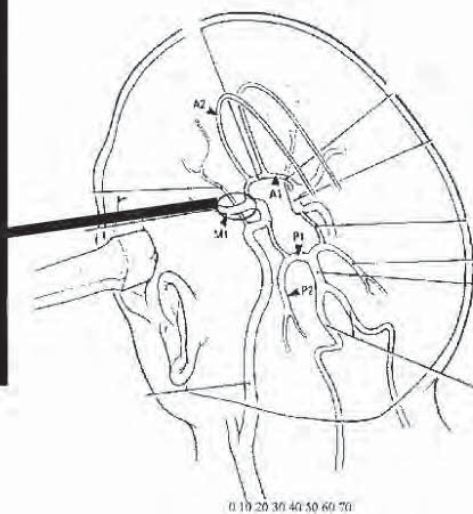
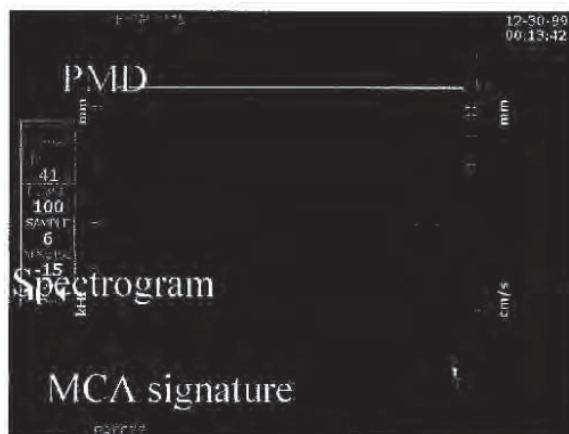


Fig. 72/1.- Insonación de la arteria cerebral media por ecodoppler transcranial.

la capacidad de la vasculatura de sufrir cambios fisiológicos por las modificaciones de la CO₂ o de la presión arterial (autorregulación) es indicativa de su capacidad de cambiar de diámetro en la medida adecuada para mantener la homeostasis (dilatación compensatoria para tolerar la disminución de la presión de perfusión, el oxígeno o la glucosa). La incapacidad de aumentar la velocidad de flujo sugiere que el vaso presenta su máxima dilatación y está exhausta su reserva funcional.

Las velocidades absolutas de flujo están afectadas por múltiples factores tales como el hematocrito, la presión parcial de dióxido de carbono, la edad, y el índice metabólico cerebral. Aunque existen limitaciones metodológicas, los datos obtenidos han resultado de gran utilidad en algunas patologías particulares.

La sonografía Doppler transcraneal ha sido ampliamente utilizada en pacientes con hemorragia subaracnoidea. La especificidad para la detección del vasoespasmio de la arteria cerebral media varía entre el 85 y el 100%, con una sensibilidad entre el 59 y el 94%. Los criterios de DTC para el vasoespasmio se correlacionan con la evidencia clínica y angiográfica. Sin embargo, Vora y col., recientemente demostraron que, para pacientes individuales, sólo velocidades muy bajas o muy altas de flujo en la arteria cerebral media (<120 o >200 cm/s) pueden predecir la ausencia o la presencia de vasoespasmio clínicamente significativo. Estos investigadores concluyen que las velocidades intermedias, que se observan en aproximadamente la mitad de los pacientes estudiados luego de una hemorragia subaracnoidea, no son exactas y deben ser interpretadas con cautela. Se debe tener en cuenta que, con el empleo creciente de la nimodipina en estos pacientes, el aumento en la velocidad de flujo puede estar asociado con hiperemia más frecuentemente que con vasoespasmio. Por otra parte, el DTC no mide el espasmo distal, lo cual puede generar un falso sentido de seguridad. Por tanto, aunque el método es utilizable como herramienta de evaluación inmediata, algunos expertos sostienen que no puede tomarse como criterio aislado para establecer decisiones terapéuticas en la hemorragia subaracnoidea.

El DTC es utilizado de rutina en algunos centros para detectar lesiones arteriales intracraneanas y para establecer las consecuencias hemodinámicas de las enfermedades de la carótida extracraneana. El aumento de las velocidades provee una evidencia adicional sobre la significación hemodinámica de lesiones no visualizadas en forma óptima en las angiografías convencionales.

En pacientes con traumatismo de cráneo, el DTC se ha utilizado para evaluar la velocidad de flujo y la onda pulsátil, y para controlar la autorregulación cerebral, lo que permitiría identificar a los pacientes con alto riesgo de mala evolución. En estos casos se puede detectar la hiperemia cerebral así como la isquemia debida a vasoespasmio. Velocidades de flujo bajas pueden ser predictivas de una mortalidad precoz.

La hiperemia es un problema mayor en algunas condiciones clínicas tales como luego de la resección de una malformación arteriovenosa, luego de la endarterectomía carotídea, en la insuficiencia hepática y en la hipertensión sistémica. Si se dispone de un valor basal de FSC, el DTC puede ser útil para establecer la presencia de un síndrome de hiperperfusión cerebral. En estos pacientes existe un riesgo aumentado de hemorragia cerebral, por lo cual el DTC puede ser útil para establecer la necesidad de un

tratamiento agresivo y o el tratamiento de la hipertensión sistémica.

Otro uso del DTC incluye el monitoreo intraoperatorio durante la endarterectomía carotídea. El mismo permite inferir las reducciones críticas del flujo sanguíneo cerebral durante el clampeo carotídeo, responsables del 40% de los accidentes isquémicos perioperatorios, y la necesidad de colocación de un *shunt* transitorio. La reducción de la velocidad de flujo por debajo del 40% se correlaciona con cambios EEG durante la isquemia. En el postoperatorio, el DTC se ha utilizado para identificar la necesidad de exploración de la herida operatoria por la presencia de hematomas, o para reconocer aquellos pacientes con hiperemia con riesgo de edema cerebral o hemorragia, en los cuales se debe realizar un manejo estricto de la presión arterial. Debido a que los fenómenos embólicos también contribuyen a la injuria neurológica, la capacidad del DTC de identificar las embolias se ha utilizado para corregir la técnica quirúrgica, tanto durante la cirugía de la carótida como en los procedimientos quirúrgicos a corazón abierto.

Se ha constatado una patente característica del DTC en la muerte cerebral, constituida por ausencia o inversión de la onda diastólica y presencia de pequeños picos sistólicos tempranos en al menos dos arterias cerebrales basales; y se ha propuesto este método como confirmatorio en esta situación. La patente descrita sería indicativa de un arresto circulatorio intracraneano.

Técnica de inhalación de xenón (Xe-CT CBF)

En esta técnica el paciente debe inhalar una mezcla de xenón estable al 26-33%. El xenón es rápidamente tomado por la sangre, transportado al cerebro, y captado por éste. Se evalúa en forma continua el xenón espirado, asumiendo que tiene el mismo valor que el xenón arterial. El xenón es radiopaco, por lo que los cambios en la radiodensidad con TAC seriada pueden ser utilizados para calcular el FSC a través del cerebro. Los resultados son más valiosos en pacientes con estados patológicos que no son uniformes a través del cerebro. La técnica ha sido criticada debido a los efectos farmacológicos del xenón, que podrían aumentar el FSC. Sin embargo, los valores obtenidos de FSC en sujetos normales con Xe-CT CBF son consistentes con los obtenidos con otros métodos. Su mayor ventaja es que el procedimiento puede llevarse a cabo en el equipo de TAC, en el momento en que se obtiene el examen para establecer las características estructurales del cerebro.

La técnica de Xe-CT CBF tiene la ventaja de proveer valores absolutos de FSC y una buena resolución. Tiene el inconveniente, sin embargo, de la poca disponibilidad del radiofármaco. El procedimiento se puede utilizar en el ACV isquémico y en la estenosis de la arteria carotídea, para evaluar el vasoespasmio luego de la hemorragia subaracnoidea, para establecer el grado de hiperventilación en pacientes con trauma encefalocraneano, y para verificar los efectos de la oclusión temporaria con balón de la arteria carotídea o vertebral.

Tomografía de emisión de positrones (PET)

La tomografía por emisión de positrones (PET) puede proveer una medición rápida del FSC, utilizando cantidades mínimas de un trazador y brindando información en tres dimensiones, aunque sin la resolución espacial ni la cuantificación provista por la técnica de Xe-CT CBF. Se

realiza utilizando $H_2^{15}O$, que se distribuye rápidamente a través del cerebro en proporción al FSC, y luego se elimina rápidamente, permitiendo obtener determinaciones seriales del flujo.

La medición de la oxigenación cerebral regional mediante la tomografía de emisión de positrones, a diferencia de la cateterización del golfo de la yugular y de la espectrometría cercana al infrarrojo, no puede ser realizada a la cabecera del paciente. En adición, aun asumiendo que el paciente pueda ser mantenido en una condición estable durante el transporte, el procedimiento requiere colocar la cabeza en una posición más baja de lo deseable en pacientes con hipertensión intracraneana. Habitualmente es un procedimiento de larga duración, y la sala de radiodiagnóstico no es una Unidad de neurointensivismo, en cuanto a posibilidades de monitoreo y manejo de situaciones con riesgo vital. Más limitante aún es el hecho que un examen único es de un costo elevado, y un test repetido crea dificultades no sólo operativas sino también de relación costo/beneficio.

En el futuro, probablemente una técnica menos costosa y que pueda ser realizada a la cabecera del paciente podría contribuir significativamente al monitoreo intermitente y eventualmente al manejo de las situaciones con aumento de la extracción de oxígeno a nivel regional (hipoxia cerebral oligohémica). Esto puede ser importante, debido a que la hipoxia cerebral oligohémica parece ser un evento preisquémico.

Tomografía computada de emisión de fotón único (SPECT)

La Tomografía computada de emisión de fotón único (SPECT) se realiza administrando un trazador (HM-PAO) radiactivo, que se distribuye a través del cerebro en proporción al flujo. Una vez en el órgano permanece en el mismo durante varias horas. Por ello, el trazador puede ser inyectado en la UTI durante un evento agudo, y adquirir la señal de FSC varias horas después, luego de transportar al paciente al departamento de medicina nuclear. El SPECT carece de la posibilidad de cuantificación con la resolución disponible con el método de Xe-CTCBF. Por otra parte, requiere el transporte a una sala de imágenes distinta de la de TAC y no puede ser repetido fácilmente para evaluar los efectos de las intervenciones terapéuticas.

Flujometría laser doppler

La flujometría láser Doppler (LDF) fue descrita en el año 1980. El principio del láser Doppler es esencialmente el mismo del DTC. En este caso, se coloca un censor a través de un orificio de trépano, habitualmente en la sustancia blanca, que emite una luz láser monocromática. Midiendo el volumen o la concentración de glóbulos rojos y su velocidad y multiplicando los dos componentes, se genera una señal de flujo. Si bien con el LDF se puede obtener una medición continua de la perfusión, el volumen de la muestra es muy pequeño (1 mm^3) y sólo se pueden determinar cambios relativos. La LDF provee una estimación cualitativa del FSC en unidades arbitrarias.

El monitoreo continuo del FSC se ha utilizado en pacientes con traumatismo de cráneo, hemorragia subaracnoidea y durante procedimientos neuroquirúrgicos. Como las otras técnicas de monitoreo focal, la LDF no evidencia el flujo sanguíneo cerebral global o incluso el flujo focal en otras áreas que la evaluada.

Resonancia magnética por imágenes por perfusión (fMRI)

Los protones en la sangre arterial que se dirigen al cerebro están magnéticamente orientados, creando un contraste intraarterial con el contenido intracraneal. A diferencia de la fMRI dependiente de los niveles de oxígeno, esto crea datos cuantificables y estables en el tiempo que pueden ser utilizados para calcular en forma cuantitativa el FSC. Esta técnica no es tan rápida como las técnicas basadas en TAC y requiere el traslado al ámbito de RMI. Sin embargo, no se requiere un medio de contraste farmacológico, y los resultados pueden ser sobrepuestos sobre los detalles anatómicos que acompañan a las imágenes de flujo a través de la RMI estructural. Si bien los dispositivos corrientes no proveen una información rápida, la resolución probablemente sea la mejor disponible.

MONITOREO DE LA OXIGENACIÓN CEREBRAL

Hasta hace algunos años se admitía que la determinación de la presión de perfusión cerebral (PPC) era el método más adecuado para estimar el grado de flujo sanguíneo cerebral. Sin embargo, varios estudios han cuestionado el valor de la PPC. Recientemente, imágenes de tomografía computada de perfusión, realizadas precozmente luego de la injuria cerebral, han demostrado que las relaciones entre la PPC y el flujo sanguíneo cerebral no son satisfactorias, existiendo pacientes que presentan isquemia cerebral a pesar de tener una PPC $> 70 \text{ mm Hg}$, y que el grado de autorregulación puede estar alterado y no puede ser predicho en base a los valores basales de flujo sanguíneo cerebral o de PPC. En base a estas observaciones, se estima que el monitoreo directo de la oxigenación tisular y de la utilización de oxígeno constituyen elementos más adecuados que el monitoreo de la PPC para determinar la adecuación de la oxigenación cerebral.

Existen en la actualidad dos modos disponibles de monitoreo de la oxigenación cerebral: la saturación venosa en el bulbo de la yugular ($SjvO_2$) que es un método global, y la determinación de la presión tisular de oxígeno cerebral, que constituye un método regional. La determinación de la presión tisular de oxígeno se puede realizar en forma no invasiva, mediante espectrometría cercana al infrarrojo, o por medición directa con dispositivos intracraneanos ($PbtO_2$).

Determinación de oxígeno y lactato en la vena yugular

Metodología. La cateterización del bulbo de la yugular se puede realizar con catéteres estándar utilizados para el monitoreo intermitente, obteniendo sangre a partir de los mismos para realizar la oximetría convencional; o mediante el empleo de catéteres de fibra óptica para lograr el monitoreo continuo de la saturación de oxihemoglobina a dicho nivel ($SjvO_2$). Esta última técnica utiliza el principio de la oximetría por reflexión de la luz. Los sistemas disponibles para este último fin son el Oximetrix, Inc. (Abbott Lab.) y el Edslab II (Baxter Critical Care). Los mismos emplean un catéter de fibra óptica conectado a un módulo óptico que es la fuente de luz, y un monitor que permite el análisis de la luz reflejada, y a partir de allí realiza una serie de cálculos de variables. La determinación continua tiene la ventaja sobre la toma intermitente de muestras que permite detectar eventos aislados y breves de hipoperfusión, evita errores debido a la extracción rá-

pidas de la muestra y evita la manipulación frecuente del sistema con el riesgo de infección.

Se coloca al paciente en decúbito dorsal, con la cabeza elevada a 30°, rotando la misma en forma contralateral al lado elegido. Una vez identificados los haces esternal y clavicular del esternocleidomastoideo, se palpa el latido carotídeo como reparo y se punza por fuera de éste en forma ascendente con un Abbotcath 14 la vena yugular interna en dirección a la apófisis mastoidea. Por técnica de Seldinger se avanza el catéter de fibra óptica, o un catéter K33, progresándolo entre 15 y 20 cm., dependiendo de la anatomía. Al encontrar una resistencia, que corresponde al extremo superior del bulbo yugular, se procede a retirar 0,5 cm. para prevenir el daño endotelial y para evitar artefactos si se trata de un catéter de fibra óptica. Luego se deja un goteo de solución fisiológica con 2.500 U de heparina. La comprobación de la buena ubicación del catéter se realiza con placa simple de cráneo o mediante la verificación de la aparición de una onda de presión similar a la de PIC.

Los estudios iniciales sugerían que cualquiera de los bulbos yugulares podía proveer una $SjvO_2$ similar. Stocchetti y col., recientemente compararon en forma simultánea la determinación de $SjvO_2$ en los bulbos yugulares derecho e izquierdo en 32 pacientes con trauma encefalocraneano severo. La diferencia promedio en la $SjvO_2$ entre ambos fue del 5%. Quince pacientes tenían una diferencia mayor del 15% entre ambos valores. Tres pacientes adicionales tenían una diferencia mayor del 10%. No fue posible predecir en base a la información brindada por la tomografía cual paciente presentaría una diferencia significativa en la $SjvO_2$, o cual bulbo yugular tendría el valor más anormal. Metz y col., por su parte, observaron que la estrategia de monitorizar la $SjvO_2$ en la vena yugular dominante determinada por ecografía en las injurias difusas y en la vena del lado afectado en las injurias focales se asocia con la mejor posibilidad de detectar los episodios de isquemia.

El catéter de fibra óptica de la yugular ha sido validado contra la oximetría convencional de sangre con una aceptable correlación clínica. Se deben sospechar artefactos cuando se observan cambios en los trazados de intensidad de luz en el monitor; o cuando se producen bruscas fluctuaciones en los valores de $SjvO_2$.

Al evaluar la oximetría yugular, se deben tener en cuenta algunas limitaciones de la técnica. Se puede producir la contaminación de la muestra venosa con sangre extracraneal cuando el catéter es colocado muy distal o la sangre es aspirada muy rápidamente. Se pueden obtener lecturas inadecuadas si el extremo del catéter está impactado contra la pared del vaso o se forman trombos en dicho extremo.

Las complicaciones potenciales de la técnica pueden ser divididas en aquellas asociadas con la inserción del catéter, incluyendo la punción de la arteria carótida, injuria de los nervios del cuello y neumotórax; y aquellas asociadas con la permanencia del catéter en la vena yugular, incluyendo la infección, un aumento de la PIC, y la trombosis. La punción carotídea es la complicación más frecuente, aunque de escasa significación clínica.

Interpretación de los resultados. La Diferencia arterioyugular de oxígeno ($D_{a-y}O_2$) puede ser interpretada utilizando la diferencia del contenido arterial y yugular de oxígeno (Robertson), o en base a la diferencia de saturación arterial y yugular de oxígeno, o extracción cerebral

de oxígeno (CEO_2) (Cruz). Los valores normales son: Diferencia de contenido = 3,5 a 6,5 vol.%; Saturación yugular de $O_2 = 61,8 \pm 7,4\%$; $CEO_2 = 31,6 \pm 7,8\%$.

Cualquiera sea la metodología utilizada, se pueden reconocer tres estadios de oxigenación cerebral: normal, hipoxia u oligoemia y perfusión de lujo o hiperemia. La determinación de estos estados refleja la relación existente entre el FSC y el $CMRO_2$, que pueden estar o no acoplados. Esto significa que el flujo puede ser excesivo para las necesidades metabólicas, condicionando la perfusión de lujo; adecuado o normal; o insuficiente (hipoxia u oligoemia).

El flujo sanguíneo cerebral (FSC), la $CMRO_2$, el contenido arterial de oxígeno (CaO_2), y el contenido de oxígeno venoso yugular ($CjvO_2$) están relacionados de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$CMRO_2 = FSC \times (CaO_2 - CjvO_2) \text{ o } CjvO_2 = CaO_2 - (CMRO_2/FSC)$$

Por inferencia, la $SjvO_2$, un determinante mayor del $CjvO_2$, representa un monitor de la adecuación del FSC. La sangre venosa mezclada cerebral, al igual que la sangre venosa mezclada sistémica, representa un promedio global de los efluentes de una serie de regiones cerebrales y puede no reflejar una hipoperfusión regional marcada. Por tanto, un valor anormalmente bajo de $SjvO_2$ sugiere la posibilidad de isquemia cerebral; pero un valor normal o elevado de $SjvO_2$, por su parte, no es una evidencia definitiva de una perfusión cerebral satisfactoria en todas y cada una de las zonas del cerebro.

La determinación continua de la saturación yugular de oxígeno ($SjvO_2$) permite inferir en forma directa la adecuación del FSC. En las Fig. 72/2 y 72/3 se indican algoritmos convencionales para interpretar las alteraciones de la $SjvO_2$.

Cuando la $SjvO_2$ disminuye por debajo de 50%, se debe evaluar la intensidad de luz del catéter para excluir una mala posición del mismo. Si la intensidad de la luz no es satisfactoria, se deben reposicionar la cabeza del paciente, el extremo del catéter, o ambos. Si la posición del catéter es correcta, se debe obtener una muestra de sangre a fin de realizar una calibración *in vivo* de la misma. Si el valor de $SjvO_2$ medido es más de un 4% diferente del valor del catéter, se debe realizar una recalibración. Si se confirma que la $SjvO_2$ es menor del 50%, la causa de la desaturación debe ser investigada. Lo primero a descartar es la presencia de un reducido contenido de oxígeno en sangre arterial. Si la SaO_2 es menor de 90%, la misma deberá corregirse aumentando la FiO_2 o adicionando PEEP. La concentración de hemoglobina debe ser al menos de 9 mg/dL. Si el contenido arterial de oxígeno no está suficientemente reducido como para explicar la desaturación, se deben investigar causas corregibles de reducción del flujo sanguíneo cerebral, entre las cuales las más comunes son la hipocapnia, la hipotensión arterial y el aumento de la presión intracraneana. El vasoespasmo cerebral debe ser considerado en los casos en que no se reconoce ninguna otra causa sistémica, y la PIC no está suficientemente elevada como para deteriorar la presión de perfusión cerebral.

El hallazgo de una saturación elevada de oxígeno yugular puede ser compatible con perfusión de lujo o con presencia de penumbra isquémica o infarto cerebral. En estos casos es necesario realizar la determinación de la

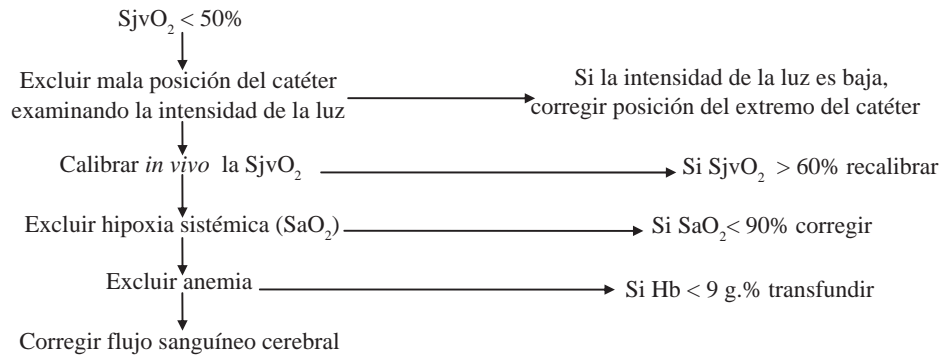


Fig. 72/2.- Algoritmo para diagnosticar causas de disminución de la saturación yugular de oxígeno (Sheimberg M., y col.) (SjvO₂: Saturación yugular de oxígeno; SaO₂: Saturación arterial de oxígeno; Hb: Hemoglobina)

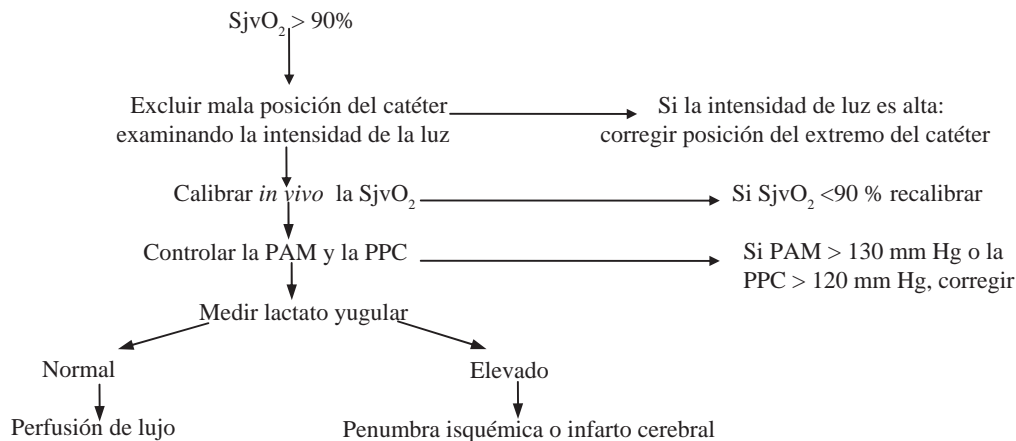


Fig. 72/3.- Algoritmo para diagnosticar causas de aumento de la saturación yugular de oxígeno. (SjvO₂: saturación yugular de oxígeno, PAM: presión arterial media; PPC: presión de perfusión cerebral)

diferencia arterio-yugular de lactato. Niveles elevados de lactato yugular implican la presencia de metabolismo anaeróbico, compatible con isquemia o infarto cerebral.

Indicaciones en el paciente crítico

En la Tabla 72/2 se indican los estados en los cuales el monitoreo de la extracción de oxígeno cerebral y el manejo clínico pueden ser realizados en conjunto con las mediciones de presión intracraneana y presión de perfusión cerebral. La mayor experiencia en el tema se ha obtenido en pacientes con traumatismo craneoencefálico. Sin embargo, en el caso de cualquier patología intracraneana con compromiso predominantemente difuso en la TAC de cráneo, la metodología de extracción de oxígeno cerebral puede ser de utilidad. Esto es así por cuanto en estos pacientes se pueden esperar cambios fásicos en la hemodinamia cerebral y en el metabolismo del oxígeno. En tales circunstancias sólo el monitoreo de la extracción cerebral de oxígeno en conjunto con otras mediciones estándar permitirá detectar y eventualmente manejar no solamente la hipertensión endocraneana sino también el desacoplamiento entre el aporte y el consumo de oxígeno.

La determinación de la SjO₂ provee una indicación de la oxigenación cerebral global, pero presenta limitaciones obvias. Pueden no ser detectadas áreas de isquemia cerebral regional. Por ello, la SjO₂ tiene una alta especificidad pero una baja sensibilidad para la detección de isquemia cerebral regional. Una SjO₂ normal no garantiza que no exista una isquemia cerebral regional, pero una SjO₂ baja habitualmente es indicativa de isquemia global o focal, o ambas. Por otra parte, una SjO₂ baja es indicativa de

que existe un aumento en la extracción de oxígeno o una reducción en el aporte de oxígeno y puede proveer una alarma precoz de una posible isquemia cerebral.

Robertson, en 1994, adicionó la determinación del lactato sanguíneo yugular al monitoreo cerebral multimodal en los pacientes con riesgo de isquemia cerebral. Los valores propuestos han sido la diferencia veno-arterial de lactato (VADLactato) y el índice lactato-oxígeno (LOI). Este último se calcula como la relación entre VADLactato y la diferencia arterioyugular de oxígeno. Los rangos normales de valores para la SjvO₂, el VADLactato y el

Tabla 72/2.- Indicaciones potenciales para el monitoreo de la SjvO₂.

- Traumatismo craneoencefálico grave, con escala de coma de Glasgow < 8, o aumento de la PIC
- Hemorragia subaracnoidea con valor Hunt-Hess IV o V; o presencia de vasoespasmio
- Posoperatorio neuroquirúrgico complicado
- Encefalopatías metabólicas
- Cirugía cardiovascular con circulación extracorpórea
- Ciertos tipos de meningoencefalitis
- Encefalopatía hipóxica
- Encefalopatía séptica
- Ciertos tipos de hemorragia intracraneana espontánea
- Procedimientos anestésicos especiales
- Monitoreo del coma barbitúrico terapéutico
- Cirugía de carótida
- Optimización de la hiperventilación

Tabla 72/3. Valores normales de oxígeno venoso yugular e índices de lactato.

Referencia	SjvO ₂ (%)	VADLactato (mmol/L)	LOI
Cruz y col.	54,4-69,2	-0,03-0,37	0,05-0,07
Gopinath y col.	58-66	0,09-0,29	<0,08
Gibbs y col.	56-69	0,04-0,38	0,01-0,14

LOI se indican en la Tabla 72/3.

Una limitación para el empleo del VADLactato reside en su tendencia a hacerse negativo y por lo tanto, no interpretable, en casos de hiperlactacidemia. Ello ocurre debido a que el cerebro normal o isquémico es capaz de captar lactato arterial cuando este está aumentado. Ello explica la ausencia ocasional de un aumento en el VADLactato en pacientes que presentan isquemia confirmada.

Una ventaja marcada del VADLactato y del LOI sobre la SjvO₂ es su sensibilidad a la isquemia cerebral focal. Son datos particularmente útiles en casos de hemorragia subaracnoidea para detectar la isquemia secundaria al vasoespismo. Cuando la isquemia cerebral se asocia con un aumento de la presión intracraneana, el aumento en el VADLactato parece ser un indicador más precoz que la disminución de la presión de perfusión cerebral o la SjvO₂.

Oximetría cerebral transcraneal

Del mismo modo que los oxímetros de pulso y los oxímetros de sangre venosa mezclada, el desarrollo de los oxímetros cerebrales se basa en los principios de transmisión y absorción de la luz en el espectro cercano al infrarrojo (NIR). La oximetría cerebral teóricamente ofrece una técnica para el monitoreo continuo, no invasivo, a la cabecera de la cama que refleje el balance entre el aporte y el consumo de oxígeno por el cerebro. Estos atributos hacen de la espectroscopía cercana al infrarrojo (NIRS) un método ideal para monitorear la oxigenación cerebral. En adición a la diferenciación entre la hemoglobina oxigenada y la deoxigenada en base a sus distintas características de absorción de la luz, la NIRS también puede medir el estado oxidativo del citocromo aa³, el citocromo terminal de la cadena de transporte de electrones.

La NIRS se basa en pocos principios físicos simples, a saber:

1. La luz en el rango NIR penetra la piel y el hueso. Una pequeña cantidad de absorción de la luz por los pigmentos de la piel, melanina y bilirrubina, es independiente del estado de oxigenación tisular.
2. Pocas sustancias biológicas absorben los NIR.
3. La hemoglobina y el Cyt aa³ son los únicos absorbentes (cromóforos) que muestran un cambio detectable en la absorción de NIR en respuesta a la hipoxia o a la isquemia. Estos constituyen los cromóforos de interés.
4. Cada cromóforo tiene un espectro de absorbencia característica y único. Por ejemplo, la hemoglobina oxigenada (HbO₂) absorbe menos luz roja (600-750 nm) y más luz infrarroja (850-1000 nm) que la hemoglobina deoxigenada (Hb). Como resultado, la Hb tiene un pico de absorción de 740 nm, mientras que la HbO₂ no. La HbO₂ y la Hb absorben NIR de 810 nm en igual cantidad, y esta longitud de onda es referida como el punto *isobéptico*. En forma similar, el Cyt aa³ tiene una amplia banda de absorción de luz, con un pico en 840 nm.
5. A diferencia de los oxímetros de pulso, que miden la saturación de oxígeno de la hemoglobina de la sangre arterial, estos oxímetros cerebrales miden la saturación de oxígeno en el lecho tisular total, que incluye una mezcla de tejido

cerebral, sangre arterial y venosa, predominantemente esta última.

Los componentes básicos de un oxímetro NIR son: 1) una fuente de luz que puede generar longitudes de onda e intensidades conocidas de luz NIR; 2) haces ópticos (optodos) que transmiten la luz desde la fuente hacia el sitio tisular; 3) un detector de luz (foto diodo o fotomultiplicador); 4) una computadora con algoritmos propios para procesar la información obtenida a partir de la luz recuperada y trasladarla en información útil, por ejemplo, saturación de hemoglobina.

Los oxímetros cerebrales se dividen en dos grupos principales: a) monitores de saturación, y b) monitores de concentración. Los monitores de saturación, del mismo modo que los oxímetros de pulso, miden la relación de hemoglobina y oxihemoglobina. Los monitores de concentración miden la cantidad de hemoglobina oxigenada y reducida, así como de Cyt aa³, y algunos monitores también incorporan la medida del volumen sanguíneo. Los oxímetros más utilizados en los estudios clínicos son los de la serie INVOS (Somanetics, Troy, MI) (Fig. 72/4) y los de la serie NIRO (Hamamatsu Photonics, UK). Estos dos tipos de oxímetros difieren en el tipo de luz emitida y en el tipo de detectores utilizados. El INVOS es un monitor de saturación. Utiliza un diodo de emisión de luz que transmite NIR de dos longitudes de ondas (735 y 810 nm), y dos fotodiodos de silicón como detectores de luz. El monitor NIRO 500, por su parte, es un monitor de concentración relativa, e incluye cuatro diodos pulsados por láser que producen NIR en el rango de 775, 825, 850 y 905 nm. La ventaja de los diodos láser es que la intensidad y longitud de onda de NIR es más precisa.

En los últimos años se han realizado un número considerable de estudios clínicos utilizando el monitor INVOS, con resultados controvertidos. Estas investigaciones fueron realizadas en un momento en que los monitores y los sensores utilizados se encontraban en constante actualización. Pocos estudios han intentado estudiar el rol del monitoreo de la saturación de oxígeno cerebral para predecir la evolución neurológica en escaso número de pacientes, y los datos no son concluyentes. Al presente, existen muy pocos estudios prospectivos que evalúen el rol de la oximetría cerebral tanto en la predicción como en la mejoría del curso clínico, existiendo un marcado escepticismo entre los neurointensivistas sobre la performance de estos dispositivos en los pacientes críticos neurológicos.

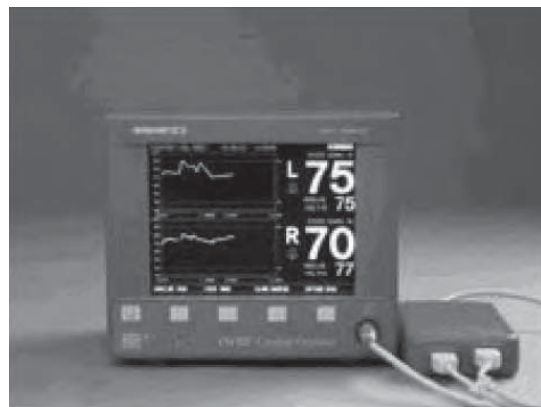


Fig. 72/4. Equipo INVOS para la determinación de la saturación de oxígeno cerebral por método NIR.

Monitoreo de la tensión de oxígeno intracerebral

Los monitores de tensión parcial de oxígeno cerebral (P_{btO_2}) se han desarrollado como una modificación de pequeños electrodos intravasculares que originalmente fueron diseñados para el monitoreo continuo de los gases arteriales en pacientes que requerían asistencia respiratoria prolongada. La técnica consiste en colocar un detector de oxígeno en miniatura directamente sobre o dentro del parénquima cerebral. La lectura es directa, focal y exacta.

En la actualidad, los dispositivos de P_{btO_2} son provistos por dos fábricas. El dispositivo Licox (G.M.S. Kiel-Mielkendorf, Germany) (Fig. 72/5) consiste en un electrodo de tipo Clark en miniatura separado del tejido cerebral por una membrana a través de la cual sólo difunde el oxígeno. El sensor de oxígeno está en el extremo del catéter. El catéter es de 0,8 mm de diámetro. El mismo se coloca normalmente en la corteza frontal, a través de un orificio de trépano en el cráneo. El dispositivo Neurotrend (Diametrics, St. Paul, MN) ha sido desarrollado como una modificación del sistema de múltiples electrodos que fue originalmente diseñado para inserción intraarterial para el monitoreo continuo de los gases en sangre arterial. El dispositivo Neurotrend combina fibras ópticas, un electrodo de Clark modificado, un electrodo de dióxido de carbono y otro de hidrógeno, y un sensor de temperatura. El sensor de oxígeno del Neurotrend se encuentra alrededor de 2,5 mm desde el extremo del catéter.

La mayoría de los estudios clínicos con P_{btO_2} se han realizado en pacientes en terapia intensiva, y han intentado correlacionar las observaciones de P_{btO_2} con la evolución clínica. El valor normal de P_{btO_2} es de aproximadamente 40 mm Hg. En este sentido, la P_{btO_2} puede representar el "pool de oxígeno" en el tejido cerebral. Valadka y col. concluyeron que la posibilidad de muerte aumenta con la prolongación del tiempo en que la P_{btO_2} es < 15 mm Hg o con cualquier ocurrencia de una $P_{btO_2} < 6$ mm Hg. Doopenberg y col., por su parte sugieren que valores de P_{btO_2} entre 19 y 23 deben ser considerados críticos, y probablemente se asocien con isquemia cerebral.

En los últimos años, se han publicado varios trabajos interesantes relacionados con la determinación de P_{btO_2} ,

y han resultado en varios conceptos nuevos (citados por Vespa P., 2005).

1. La P_{btO_2} puede disminuir aun en el contexto de una adecuada presión de perfusión. Menzel y col. observaron una disminución transitoria en la P_{btO_2} cuando la PPC disminuye por debajo de 70 mm Hg. Puesto que se admite que la P_{btO_2} refleja el balance entre el aporte y la demanda de oxígeno en el cerebro, estos datos sugieren que una PPC por debajo de 70 mm Hg produce una limitación crítica en el aporte de oxígeno en comparación con la respectiva demanda.
2. La disminución de la P_{btO_2} no es benigna y se ha comprobado que se asocia con la presencia de marcadores neuroquímicos de isquemia cerebral. Se ha comprobado que una P_{btO_2} por debajo de 10 mm Hg constituiría el umbral crítico de oxigenación cerebral, produciendo un aumento en los niveles de glutamato y reducción de los niveles de glucosa en el cerebro.
3. En estudios de pronóstico luego de la injuria cerebral y en estudios fisiológicos se ha validado un umbral crítico de P_{btO_2} de 10 mm Hg.
4. La P_{btO_2} aumenta con el aporte de oxígeno suplementario, y este aumento en la P_{btO_2} se asocia con una mejoría en el metabolismo cerebral.

Como se adelantó, la P_{btO_2} se debe utilizar para monitorear la oxigenación local, idealmente con el catéter colocado en un área en el cual el cerebro sea vulnerable a la isquemia pero que pueda ser rescatado con un tratamiento adecuado. El lugar de colocación del catéter parece desempeñar un rol crucial en el valor agregado del monitoreo de la oxigenación local.

MONITOREO METABÓLICO

Microdiálisis cerebral

En el curso de los últimos años Ungerstedt, Nilsson y col. del Instituto Karolinska de Estocolmo, desarrollaron un sistema completo para el monitoreo a la cabecera del paciente del metabolismo del cerebro humano. El mismo consiste en un catéter flexible que puede ser implantado en prácticamente cualquier parte del cerebro, una pequeña batería que alimenta a una bomba de microdiálisis, y un analizador *on-line* que puede medir una serie de marcadores de daño celular y sustancias relacionadas con el metabolismo energético.

El catéter de microdiálisis consiste en un tubo de ingreso, que lleva un fluido de perfusión impulsado por una bomba hacia un tubo de diálisis, donde se lleva a cabo el intercambio de moléculas entre el fluido intersticial y el fluido de perfusión. En la porción distal del catéter, el fluido entra a un tubo de egreso que retorna al exterior y vuelca dicho fluido en un vial diseñado para recoger cantidades mínimas del mismo.

El microvial es removido periódicamente, habitualmente cada hora, y colocado en el analizador de microdiálisis (Fig. 72/6), el cual analiza las muestras e indica los cambios bioquímicos del tejido en un monitor de cabecera. El analizador está equipado con un *software* de computación capaz de integrar la información fisiológica, química y farmacológica en un gráfico de fácil comprensión.

Una vez implantado quirúrgicamente, el sistema de microdiálisis es capaz de evaluar cualquier daño o sangrado que se produce en el cerebro, en el cual, por defini-

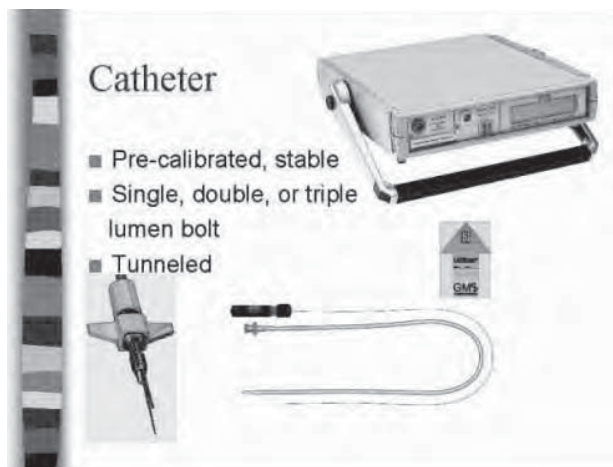


Fig. 72/5. Equipo Licox para la determinación de la tensión de oxígeno cerebral. Abajo y a la izquierda se observa el electrodo intracraniano.

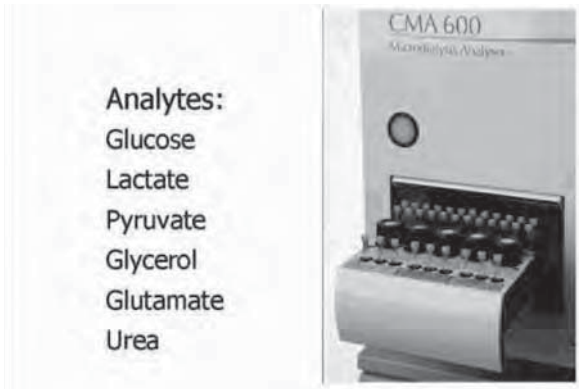


Fig. 72/6. Equipo de microdiálisis cerebral, y los metabolitos posibles de ser mensurados.

ción, se producirá un cambio en la condición bioquímica. Existen, literalmente, cientos de sustancias que pueden ser monitorizadas por microdiálisis en el cerebro humano. Las mismas se pueden incluir en varias categorías: sustancias relacionadas con el metabolismo energético, neurotransmisores, marcadores de daño tisular, y varias sustancias exógenas, tales como las drogas administradas al paciente.

La detección precoz de cambios en los marcadores químicos de isquemia puede guiar el manejo y permitir una terapéutica orientada para reducir el riesgo de daño secundario en los pacientes en peligro. El propósito de realizar la microdiálisis es hacer posible la detección precoz de los cambios bioquímicos, que son marcadores iniciales de la isquemia tisular y que pueden no ser detectados por las técnicas convencionales de monitoreo.

El sistema de microdiálisis se encuentra en la actualidad en plena etapa de evaluación. Una serie de ejemplos pueden ser útiles para comprender su utilidad, incluyendo:

a. La relación lactato/piruvato permite demostrar la evolución de la isquemia durante el curso del tratamiento. Una disminución del valor, el cual aproxima gradualmente el tejido “malo” al tejido “bueno”, es un signo de mejoría

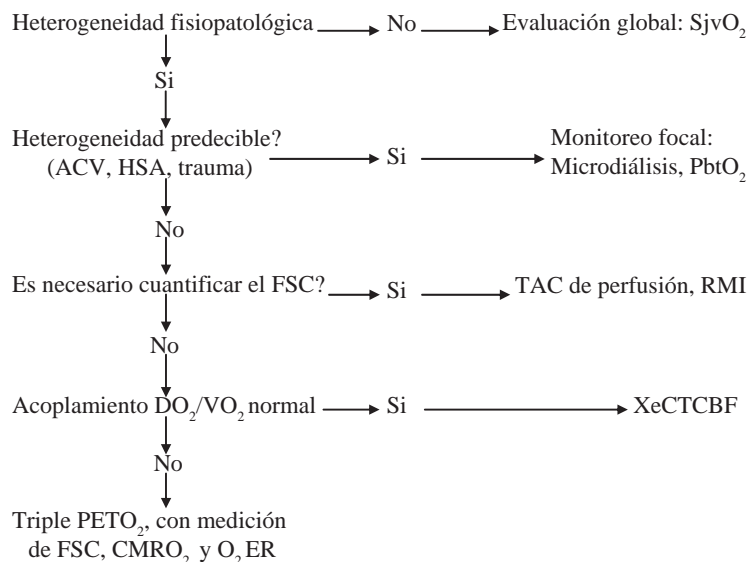
del metabolismo tisular.

- b. Los niveles de glicerol y de glutamato en el cerebro indican la extensión del daño causado por trauma, hemorragia e isquemia. Una disminución de los niveles es un signo de mejoría de la condición del tejido.
- c. En una situación de alta PIC y de baja perfusión cerebral, se puede utilizar la relación lactato/piruvato y los niveles de glicerol y de glutamato como indicadores de la magnitud de afectación del tejido cerebral.
- d. La glucosa extracelular está reducida luego de la injuria traumática cerebral y ello puede estar relacionado con una mala evolución. Esta reducción puede ser debida a isquemia o a un aumento en la utilización del metabolito.
- e. El aumento de la relación lactato/piruvato o lactato/glucosa es un indicador sensible y específico de isquemia cerebral asociada con vasoespasmos.

Los resultados de la microdiálisis cerebral varían dependiendo del tejido en el cual es realizada. El tejido pericontusional parece tener niveles diferentes de metabolitos en comparación con el tejido cerebral aparentemente normal. Por lo tanto, la selección del lugar en el cual se realiza el monitoreo, así como la metodología específica de microdiálisis, tal como la frecuencia de perfusión y toma de muestras, son factores críticos que se deben considerar para realizar esta técnica con validez. La mayoría de los autores coinciden en que la mejor localización del catéter es en la zona de “penumbra bioquímica” que rodea a una lesión cerebral, sea esta traumática, hemorrágica o isquémica. A pesar de ello, aun no se ha comprobado si determinadas intervenciones terapéuticas pueden proteger la zona de penumbra de un daño permanente y prevenir una ulterior extensión de la lesión focal cerebral.

EL MONITOREO MULTIMODAL

El monitoreo multimodal tiene un rol establecido en el cuidado de los pacientes críticos neurológicos. El mismo permite la estimación del flujo sanguíneo cerebral, la oxigenación y el metabolismo en pacientes que se presentan



Donde: SjvO₂: saturación de oxígeno en el golfo de la yugular; ACV: accidente cerebrovascular; HSA: hemorragia subaracnoidea; PbtO₂: tensión parcial de oxígeno cerebral; FSC: flujo sanguíneo cerebral; XeCTCBF: técnica de inhalación de xenón. PETO₂: tomografía de emisión de positrones, CMRO₂: índice metabólico de consumo de oxígeno cerebral, O₂ER: índice de extracción de oxígeno

Fig. 72/7.- Algoritmo de evaluación de pacientes neurológicos críticos.

en coma debido a una injuria traumática cerebral, una lesión isquémica o hemorrágica, o un trastorno metabólico; y modificar el tratamiento o evaluar las respuestas a las intervenciones terapéuticas. La investigación corriente intenta descubrir la metodología de monitoreo adecuada para las distintas situaciones de injuria cerebral aguda. Los métodos no invasivos de monitoreo atraen una atención especial y en el futuro pueden suplementar o reemplazar a las modalidades invasivas tradicionales. La interpretación de la información se hace progresivamente más compleja y se requieren métodos asistidos por computadora para su adecuada comprensión. Existe además, una evidencia creciente que los tratamientos deben ser individualizados, para lo cual se requieren métodos de "reconocimiento de necesidades" progresivamente más sofisticados.

En la Fig. 72/7 se muestra un algoritmo "ideal" de evaluación de un paciente neurológico crítico en función de la fisiopatología lesional, si se dispone de todas las opciones de monitoreo, destinado por su parte a establecer el mejor programa terapéutico.

BIBLIOGRAFÍA

- Andrews R.: Monitoring for neuroprotection: new technologies for the new millennium. *Ann New York Acad Sciences* 939:101-2001
- Andrews P.: Potential end points of treatment after acute brain injury: should we be using monitors of metabolism? *Curr Op Crit Care* 9:83-2003
- Artru F., Dailler F., Burel E.: Assessment of jugular blood oxygen and lactate indices for detection of cerebral ischemia and prognosis. *J Neurosurg Anesthesiol* 16:226-2004
- Bellander B., Cantais E., Enblad P.: Consensus meeting on microdialysis in neurointensive care. *Intensive Care Med* 30:2166-2004
- Blissitt P.: Hemodynamic monitoring in the care of the critically ill neuroscience patient. *AACN Advanced Critical Care* 17:327-2006
- Borel C., Hanley D.: Neurologic intensive care unit monitoring. *Crit Care Clin* 1:223-1985
- Cant B.: Brainstem disorders and coma: evaluation and monitoring using evoked potential and brainstem reflexes. En Strupplet A., Weindl A.: *Electromyography and evoked potentials*. Springer Verlag Berlin 1985
- Chan K., Dearden N., Miller J.: Transcranial Doppler sonography in severe head injury. *Acta Neurochir Suppl* 59:81-1993
- Chan M., Gin T., Goh K.: Interventional neurophysiologic monitoring. *Curr Opin Anaesthesiol* 17:389-2004
- Creissard P., Proust E.: Vasospasm diagnosis: theoretical sensitivity of transcranial Doppler evaluated using 135 angiograms demonstrating vasospasm. *Acta Neurochir (Wien)* 131:12-1994
- Cruz J.: Combined continuous monitoring of systemic and cerebral oxygenation in acute brain injury. *Crit Care Med* 21:1225-1993
- Cruz J., Raps E., Hoffstad O.: Cerebral oxygenation monitoring. *Crit Care Med* 21:1242-1993
- Cruz J.: Cerebral oxygenation: monitoring and management. *Acta Neurochir Suppl* 59:86-1993
- Cruz J., Hoffstad O., Jaggi J.: Cerebral lactate-oxygen index in acute brain injury with acute anemia: assessment of false versus true ischemia. *Crit Care Med* 22:1465-1994
- Cruz J.: Cerebral oxygenation: jugular bulb oximetry. En Tobin M. (Edit.): *Principles and practice of Intensive Care monitoring*. McGraw Hill, New York 1998
- Colier W., van Haaren N., Oseburg B.: A comparative study of two near infrared spectrophotometers for the assessment of cerebral haemodynamics. *Acta Anaesthesiol Scand* 39 Suppl 107- 101-1995
- De Deyne C., Struys R.: New developments in cerebral monitoring. *Curr Opin Anaesthesiol* 13:517-2000
- De Georgia M., Deogaonkar A.: Multimodal monitoring in the neurological intensive care unit. *The Neurologist* 11:45-2005
- Doppenberg E., Zauner A., Watson J.: Determination of the ischemic threshold for brain oxygen tension. *Acta Neurochir (Suppl)* 71: 166-1998
- Engstrom M., Polito A., Reinstrup P.: Intracerebral microdialysis in severe brain trauma: the importance of catheter location. *J Neurosurg* 102:460-2005
- Feldman Z., Robertson C.: Monitoring of cerebral hemodynamics with yugular bulb catheters. *Crit Care Clin* 13:51-1997
- Gibbs E., Lennox W., Nims L.: Arterial and cerebral venous blood: arterial-venous differences in man. *J Biol Chem* 144:325-1942
- Gopinath S., Robertson C., Contant C.: Jugular venous desaturation and outcome after head injury. *J Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 57:717-1994
- Gopinath S., Cormio M., Ziegler J.: Intraoperative jugular desaturation during surgery for traumatic intracranial hematomas. *Anesth Analg* 83:1014-1996
- Gracias V., Guillaumondegui O., Stiefel M.: Cerebral cortical oxygenation: a pilot study. *J Trauma* 56:469-2004
- Haitsma I., Maas A.: Advanced monitoring in the intensive care unit: brain tissue oxygen tension. *Curr Opin Crit Care* 8:115-2002
- Inada E., Okada K.: Recent advances in central nervous system monitoring. En Abrams K., Grande C. (Edit.) *Trauma Anesthesia and Critical Care of Neurological Injury*. Futura Publishing Co., Armonk, NY 1997
- Jameson L., Sloan T.: Monitoring of the brain and spinal cord. *Anesthesiology Clin* 24:777-2006
- Kirkness C.: Cerebral blood flow monitoring in clinical practice. *AACN Clinical Issues* 16:476-2005
- Kofke W.: *Neuromonitoring*. 1995 Postgraduate Course: Neurology. Society of Critical Care Medicine. San Francisco, California, January 31, 1995
- Kofke W.: Cerebral blood flow evaluation in intensive care. *Contemporary Crit Care* 4:Nº 10-2007
- Manno E.: Transcranial Doppler Ultrasonography in the neurocritical care unit. *Crit Care Clin* 13:79-1997
- March K.: Intracranial pressure monitoring: why monitor? *AACN Clinical Issues* 16:456-2005
- Metz C., Holzschuh M., Bein T.: Monitoring of cerebral oxygen metabolism in the jugular bulb: Realibility of unilateral measurements in severe head injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 18:332-1998
- Pollard V., Prough D.: Cerebral oxigenation. Near infrared spectroscopy. En Tobin M. (Edit.): *Principles and practice of Intensive Care monitoring*. McGraw Hill, New Cork 1998
- Previgliano I., Ballario C.: Monitoreo neurológico. En Lovesio C.: *Medicina Intensiva: Neurología y Neurocirugía*. Edit. Medi Libros, Buenos Aires 1996
- Proug D.: Brain monitoring. *Critical Care State of the Art*. Society of Critical Care Medicine. Vol 12, Anaheim 1991
- Rosner M.: Pathophysiology and management of increased intracranial pressure. En Andrews B. (Edit.) *Neurosurgical Intensive Care*, McGraw Hill, New York 1993
- Rosner M.: Introduction to cerebral perfusion pressure management. *Neurosurg Clin N Am* 6:761-1995
- Saqqur M., Zygun D., Demchuk A.: Role of transcranial Doppler in neurocritical care. *Crit Care Med* 35(Suppl):S216-2007
- Scheuer M.: Continuous EEG monitoring in the intensive care unit. *Epilepsia* 43:(Suppl 3)114-2002
- Shaaban A., Harmer M., Latto I.: Jugular bulb oximetry during cardiac surgery. *Anaesthesia* 56:24-2001
- Sheinberg M., Kanter M., Robertson C.: Continuous monitoring of yugular venous oxygen saturation in head injured patients. *J Neurosurg* 76:212-1992
- Sloan T.: Monitoring the brain and spinal cord. *Intern Anaesth Clin*

- 42:1-Spring 2004
- Smythe P., Samra S.: Monitors of cerebral oxygenation. *Anesthesiology Clin N Am* 20:293-2002
- Stocchetti N., Paparella A., Bridelli F.: Cerebral venous oxygen saturation studied using bilateral samples in the jugular veins. *Neurosurgery* 34:38-1994
- Timofeev I., Gupta A.: Monitoring of head injured patients. *Curr Opin Anaesthesiol* 18:477-2005
- Strange C.: Periferical neuromuscular function. En Tobin M. (Edit.): *Principles and practice of Intensive Care monitoring*. McGraw Hill, New York 1998
- Suarez J.: Outcome in neurocritical care: Advances in monitoring and treatment and effect of a specialized neurocritical care team. *Crit Care Med* 34(Suppl):S232-2006
- Ungerstedt U., Nilsson O., Nordström C.: Microdialysis monitoring of human brain chemistry during neuro-intensive care. *Internat J Int Care* 6:102-1999
- Unterberg A., Kiening K., Hartl R.: Multimodal monitoring in patients with head injury: evaluation of the effects of treatment on cerebral oxygenation. *J Trauma* 42:S32-1997
- Valadka A., Gopinath S., Contant C.: Relationship of brain tissue PO₂ to outcome after severe head injury. *Crit Care Med* 26:1576-1998
- Vespa P.: Multimodality monitoring and telemonitoring in neurocritical care: from microdialysis to robotic telepresence. *Curr Opin Crit Care* 11:133-2005
- Vespa P.: Continuous EEG monitoring for the detection of seizures in traumatic brain injury, infarction, and intracerebral hemorrhage: "to detect and protect". *J Clin Neurophysiology* 22(2):99-2005
- von Helden A., Schneider G., Unterberg A.: Monitoring of jugular venous oxygen saturation in comatose patients. *Acta Neurochir Suppl* 59:102-1993
- Vora Y., Suarez Almazor S., Steinke D.: Role of transcranial Doppler monitoring in the diagnosis of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 44:1237-1999
- Wartenberg K., Mayer S.: Multimodal brain monitoring in the neurological intensive care unit: where does continuous EEG fit in? *J Clin Neurophysiology* 22(2):124-2005
- Wechsler L., Babikian V.: Transcranial Doppler Sonography: clinically useful. *Arch Neurol* 51:1054-1994
- Williams M., Hanley D.: Monitoring and interpreting intracranial pressure. En Tobin M. (Edit.): *Principles and practice of Intensive Care monitoring*. McGraw Hill, New York 1998

cuada disponibilidad de oxígeno, metabolismo anaerobio, acidosis metabólica, y en última instancia fallo orgánico y muerte celular. Los síndromes compartimentales se producen en forma característica en áreas de limitado espacio anatómico o en compartimientos con límites rígidos. En el presente capítulo se analizarán los aspectos relacionados con el síndrome compartimental que se produce dentro de la cavidad craneal.

La severidad y el potencial de lesión del aumento de la presión dentro de un compartimiento cerrado se correlacionan con cuatro factores: 1) rapidez de instalación, 2) duración de la hipertensión intracompartimental, 3) la presión de perfusión dentro del compartimiento, y 4) la velocidad de la descompresión. La hipertensión que se desarrolla en forma gradual en el tiempo generalmente se tolera mejor que la que se desarrolla en forma aguda. La hipertensión prolongada y el mantenimiento de una inadecuada presión de perfusión producen uniformemente hipoxia celular, daño secundario y deterioro tisular permanente. El rápido reconocimiento de la hipertensión con resolución del síndrome compartimental a través de la descompresión se asocian con mejoría de la evolución en comparación con los casos en que el diagnóstico es demorado y se desarrolla daño tisular permanente.

La lesión traumática cerebral es un proceso frecuente de observar en terapia intensiva y constituye una causa mayor de mortalidad e incapacidad permanente. Las complicaciones más comunes del trauma craneoencefálico son los hematomas intracraneales y la contusión parenquimatosa. Estas formas de lesión, conjuntamente con los tumores cerebrales, la hemorragia subaracnoidea, los procesos infecciosos y otras causas de edema cerebral, producen aumento de la presión intracraneana debido a la escasa *compliance* del cráneo. Las alteraciones del flujo venoso cerebral, como ocurre en la trombosis de la vena yugular o cuando existe un aumento de la presión intratorácica, pueden resultar en edema cerebral e hipertensión intracraneana. El aumento de la presión intracraneana (PIC) produce una disminución de la presión de perfusión cerebral (PPC), deterioro de la oxigenación cerebral, y puede conducir a los síndromes de herniación cerebral y muerte cerebral, formas extremas del síndrome compartimental cerebral.

RECUERDO ANATÓMICO

La cavidad craneal está dividida en fosas por crestas óseas y subdividida por septos duros. La base del cráneo provee soporte al cerebro y consiste en tres fosas: anterior, media y posterior, que están separadas por crestas óseas. El *foramen magnum* es un gran orificio en el piso de la fosa posterior que permite el pasaje de la médula espinal, nervios y vasos sanguíneos. Aunque existen numerosos orificios en la base del cráneo, el *foramen magnum* es el único de tamaño significativo.

Los septos duros representan reflexiones de la duramadre que subdividen la cavidad intracraneal (Fig. 73/1). Las dos reflexiones de la duramadre son la hoz del cerebro, que separa los hemisferios cerebrales, y la tienda del cerebelo, que separa la fosa posterior de los hemisferios cerebrales definiendo los compartimientos supratentorial e infratentorial. La hoz del cerebelo es una pequeña reflexión dural, que separa parcialmente los hemisferios cerebelosos.

La hoz del cerebro es un septum falciforme que se fija anteriormente a la crista galli, y posteriormente a la pro-

CAPÍTULO 73

Síndrome compartimental intracraneal

DR. CARLOS LOVESIO

CONCEPTO

Se produce un síndrome compartimental cuando la presión dentro de un compartimiento anatómico aumenta hasta el punto que la presión tisular y la oxigenación celular se comprometen. Ello inicia un círculo vicioso de lesión celular progresiva, formación de edema, inadecuada

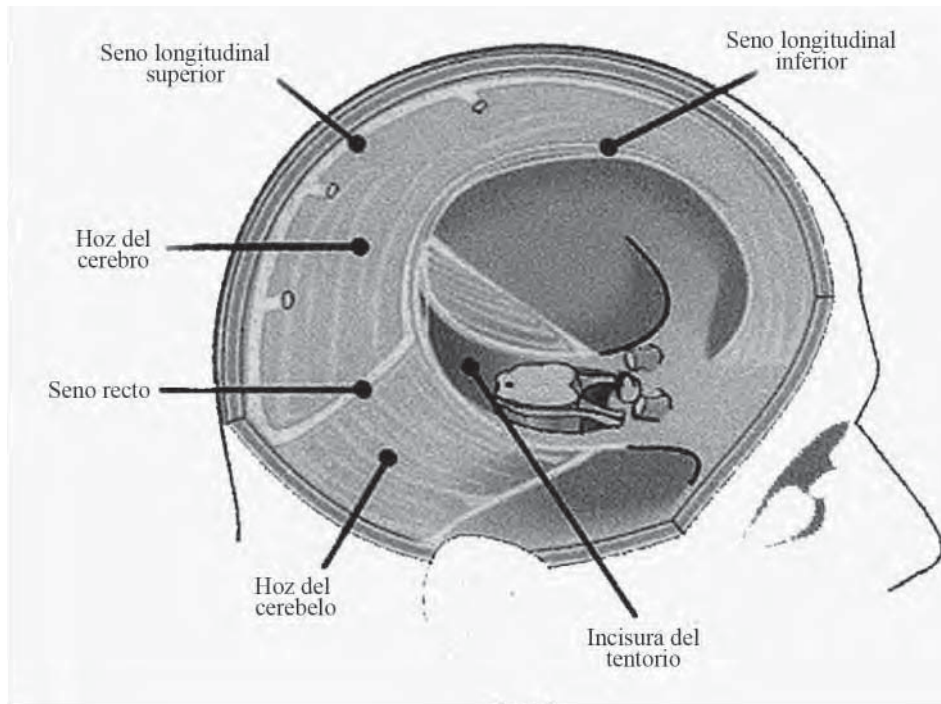


Fig. 73/1.- Las reflexiones de la duramadre, senos venosos e incisura del tentorio.

tuberancia occipital interna y a la tienda del cerebelo. La parte anterior de la hoz del cerebro es de escasa anchura, mientras que la parte posterior es más ancha donde se fija a la tienda del cerebelo y contiene el seno recto. En la parte superior, la hoz del cerebro se fija a la tabla interna del cráneo en la línea media y contiene el seno longitudinal superior, mientras que la parte inferior libre contiene el seno longitudinal inferior. El cuerpo caloso se localiza inmediatamente por debajo del borde libre de la hoz y la distancia entre ambos disminuye en la parte posterior. El gyrus cingulate se encuentra lateralmente a la parte inferior de la hoz. La arteria pericallosa, una rama de la arteria cerebral anterior, corre en el surco pericallosa entre el cuerpo caloso y el gyrus cingulate.

La tienda del cerebelo o tentorio es un septum dural transverso que separa la fosa posterior de los hemisferios cerebrales. El tentorio, como su nombre sugiere, tiene la forma de una tienda de campaña, con el apex suspendido en la línea media y fijado a la parte posteroinferior de la hoz del cerebro, y los bordes fijos en la superficie interna de los huesos occipitales y el borde superior del hueso petroso temporal. El seno transversal y los senos petrosos superiores están contenidos dentro de esta fijación dural basal. La apertura del tentorio es la incisura del tentorio. La incisura tiene una forma semioval y se encuentra fijada en su base al proceso clinóideo y en su apex a la hoz del cerebro. Los márgenes de la incisura están libres, aunque son rígidos. El mesencéfalo y los pedúnculos cerebrales pasan a través de la incisura.

La anatomía de la incisura tentorial y de sus estructuras adyacentes es compleja. El uncus del hipocampo del lóbulo temporal medial sobresale levemente por encima de la incisura. Las arterias cerebrales posteriores, las arterias coroideas anteriores, y las venas cerebrales internas pasan alrededor del mesencéfalo en la cisterna ambiens en estrecha proximidad con el borde libre del tentorio. El nervio oculomotor (III par) sale del mesencéfalo y cruza la cisterna interpeduncular entre las arterias cerebral pos-

terior y cerebelosa superior, y transcurre medial al uncus en su trayecto hacia el seno cavernoso.

EL EDEMA CEREBRAL

El edema cerebral es un aumento en el contenido de agua en el tejido cerebral. Este edema puede producir un aumento en el volumen del cerebro y un aumento en la presión intracraneana. El mismo se produce en múltiples enfermedades neurológicas. El edema cerebral no es una vasodilatación a nivel cerebral ni un aumento en el volumen ventricular. El mismo puede afectar en forma difusa a la masa encefálica, como en el caso de las contusiones cerebrales (Fig. 73/2), o estar localizado en el área de una masa expansiva cerebral (Fig. 73/3).

Durante el siglo pasado, se describieron múltiples clasificaciones del edema cerebral (Tabla 73/1). La clasificación más conocida es la de Klatzo (1967). El autor divide el edema cerebral en dos tipos básicos, vasogénico y citotóxico. El edema vasogénico se produce por un aumento en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. Se caracteriza por una apertura de dicha barrera y una acumulación de plasma rico en proteínas dentro del espacio extracelular. Es más obvio en la sustancia blanca. El edema citotóxico, también denominado edema celular, es causado por una disfunción de las células neurológicas. Se trata de una hinchazón de las células parenquimatosas sin disrupción de la barrera hematoencefálica, y es más aparente en la sustancia gris. El edema citotóxico se asocia con una disminución del volumen de fluido extracelular.

En 1975, Fishman recomendó el empleo del término edema intersticial para caracterizar la acumulación de agua que se observa en la hidrocefalia, que es más obvio en la sustancia blanca periventricular. Otros dos tipos de edema, osmótico e hidrostático, fueron definidos posteriormente por Go. El edema osmótico es una infiltración difusa del cerebro y se produce como consecuencia de una intoxicación acuosa con hipoosmolalidad plasmática.

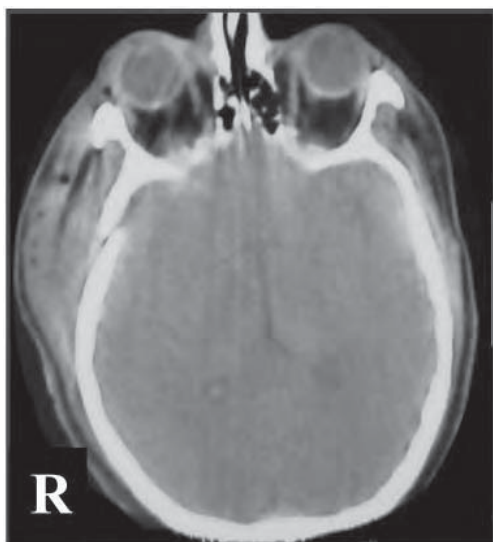


Fig. 73/2.- TAC de cráneo. Edema cerebral difuso en paciente con trauma severo de cráneo. Se observa un cefalohematoma derecho, borramiento de los surcos cerebrales y colapso ventricular.

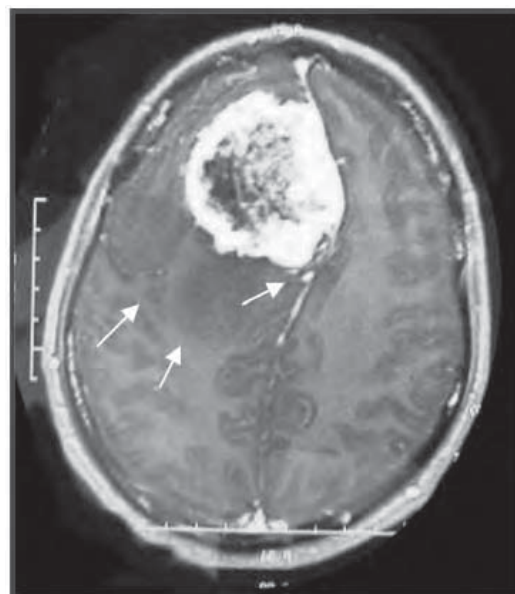


Fig. 73/3.- RMI de cráneo. Glioblastoma multiforme con desplazamiento de la línea media y edema peritumoral.

ca; y el edema hidrostático se produce en la hipertensión severa, en que se asocia con un aumento de la presión intravascular y encefalopatía hipertensiva.

Simard y col., recientemente, han propuesto una interesante secuencia de eventos para explicar el desarrollo de edema cerebral en la isquemia focal, a partir de la secuencia de edema citotóxico, edema iónico, edema vasogénico y conversión hemorrágica.

El edema citotóxico es un proceso premórbido que involucra la tumefacción osmótica de las células debido al movimiento de moléculas osmóticamente activas, en especial sodio, cloro y agua, desde el espacio extracelular al espacio intracelular. Durante el edema citotóxico, no se adicionan nuevos constituyentes desde el espacio intravascular, y no existe tumefacción tisular. Sin embargo, el edema citotóxico crea las fuerzas para el desarrollo trascapilar de edema iónico y vasogénico, que sí producen tumefacción tisular. El movimiento de moléculas osmóticamente activas hacia las células puede ocurrir por un proceso de transporte activo primario o secundario. El transporte activo primario, dependiente de ATP, Na⁺, K⁺ y ATPasa, requiere del aporte continuo de energía, que no está disponible durante las condiciones de isquemia. El transporte activo secundario utiliza energía almacenada en gradientes iónicos preexistentes a través de la mem-

brana celular, tales como canales iónicos y cotrasportadores de Na⁺/K⁺ y Cl⁻.

El edema citotóxico se asocia con la muerte celular. Cuando el influjo de Na⁺ disminuye su gradiente de concentración y se produce un influjo asociado de Cl⁻ y agua, la célula se depolariza, se forman poros en la membrana celular, y eventualmente ésta se rompe produciendo la lisis celular, con la consiguiente muerte celular necrótica. El edema citotóxico, con el consiguiente aumento del volumen celular, puede ser contrastado con la disminución de volumen provocada por la apoptosis. El primero involucra el influjo de Na⁺, Cl⁻ y agua, mientras que la apoptosis involucra la apertura de canales selectivos de K⁺, con el resultante eflujo de K⁺ seguido por el eflujo de Cl⁻ y la pérdida de agua desde la célula. El volumen disminuye con la apoptosis, resultando en colapso celular, lo que presagia la muerte celular apoptótica.

El espacio extracelular en el cerebro es pequeño en comparación con el espacio intracelular. El espacio extracelular constituye sólo el 12 al 19% del total del volumen cerebral. El movimiento de iones y agua al interior de las células durante la formación de edema citotóxico resulta en una depleción de estos constituyentes desde el espacio extracelular. El edema citotóxico genera un nuevo gradiente para el Na⁺, en este caso a través de la

Tabla 73/1.- Clasificación del edema cerebral.

Tipo	Localización	Sitio	Integridad BEE	Mecanismo	Enfermedades
Vasogénico	Extracelular	Sustancia blanca	Interrumpida	Aumento de la permeabilidad vascular	Tumor, trauma, meningitis, absceso, HIC
Citotóxico	Intracelular	Sustancia gris	Intacta	Falla bomba Na/K	Anoxia, S. Reye, intoxicación acuosa
Isquémico	Intra y extracelular	Sustancia gris y blanca	Interrumpida	Anoxia	Isquemia cerebral, HIC
Hidrostático	Extracelular	Sustancia gris y blanca	Interrumpida	Aumento de la presión arterial	Encefalopatía hipertensiva
Hidrocefálico	Extracelular	Sustancia blanca	Intacta	Extravasación periventricular	Hidrocefalo, pseudotumor cerebral
Osmótico	Intra y extracelular	Sustancia gris y blanca	Intacta	Hipoosmolaridad plasmática	Hiponatremia, sobrehidratación, SSIHA

BEE: barrera hematoencefálica; HIC: hematoma intracerebral; SSIHA: Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética

barrera hematoencefálica, entre el espacio intravascular y el espacio extracelular, el cual actúa como una fuerza para el movimiento transcápilar de fluido de edema. Si las neuronas y los astrocitos presentan muerte necrótica, liberan su contenido intracelular al espacio extracelular, aumentando este gradiente. Por lo tanto, existan o no células intactas, el edema citotóxico y la muerte celular crean un gradiente transcápilar que actúa como fuerza generadora de nuevos movimientos de fluido de edema.

La primera fase de la disfunción endotelial en la isquemia se caracteriza por la formación de edema iónico. La formación de edema iónico involucra el transporte de Na^+ a través de la barrera hematoencefálica, el cual genera un gradiente eléctrico para el Cl^- y un gradiente osmótico para el agua, lo cual aporta Na^+ , Cl^- y agua al espacio extracelular que se había depletado por la formación de edema citotóxico. Como en el edema citotóxico, en el edema iónico la cantidad de Na^+ acumulado excede la cantidad de K^+ perdido, generando un influjo neto de Na^+ hacia el cerebro edematoso. La formación de edema iónico es claramente distinto de la formación de edema vasogénico, debido a que involucra un transporte anormal de Na^+ en presencia de una exclusión normal de las proteínas por la barrera hematoencefálica. El influjo temprano de agua se correlaciona con la acumulación de Na^+ y precede al influjo de albúmina, característico del edema vasogénico, por seis o más horas.

La segunda fase de disfunción endotelial se caracteriza por la ruptura de la barrera hematoencefálica, con pérdida de proteínas plasmáticas al espacio extracelular. Macromoléculas tales como albúmina, IgG y dextrán, a las cuales la barrera hematoencefálica es normalmente impermeable, pasan en este momento a través de la barrera endotelial. El edema vasogénico debe ser considerado como un ultrafiltrado de la sangre, lo que sugiere que los poros existentes son más grandes. Cualquier disrupción física de los capilares debe ser relativamente limitada, sin embargo, como para permitir el pasaje de un ultrafiltrado proteináceo sin pasaje de eritrocitos. Varios mecanismos se han propuesto para justificar los cambios en la permeabilidad que dan origen al edema vasogénico, incluyendo la pinocitosis reversa, la disrupción de las señales del Ca^{2+} , la formación de huecos interendoteliales, y la degradación enzimática de la membrana basal. Una vez que la integridad de la barrera hematoencefálica se pierde, los capilares se comportan como capilares fenestrados, y tanto los gradientes hidrostáticos como osmóticos contribuyen a la formación de edema.

La tercera fase de la disfunción endotelial es marcada por la alteración mayor de la integridad capilar, durante la cual todos los constituyentes de la sangre, incluyendo los eritrocitos, se extravasan en el parénquima cerebral. Hasta el 40% de los accidentes cerebrovasculares isquémicos sufren una conversión hemorrágica espontánea, complicación que es más prevalente y severa cuando se utiliza tratamiento trombolítico. La conversión hemorrágica, que involucra la transformación de un infarto blanco en un infarto hemorrágico luego de la restauración de la circulación, es una causa mayor de mortalidad temprana en pacientes con accidente cerebrovascular agudo.

La isquemia prolongada, agravada por la reperfusión, produce una disfunción inicial y luego la muerte de las células del endotelio capilar. A medida que se desarrolla este proceso, la barrera hematoencefálica se compromete progresivamente, los capilares comienzan a fracasar en

su función, y eventualmente pierden su integridad física. Ante ello, se generan progresivamente edema vasogénico y ulterior conversión petequial hemorrágica del área isquémica.

Se han descrito distintos mecanismos responsables de la resolución del edema. La vía principal de *clearance* del edema es el líquido cefalorraquídeo. Si el gradiente de presión hidrostática entre el tejido cerebral edematoso y el LCR es elevado, el drenaje de fluido de edema hacia el sistema ventricular aumenta. El fluido de edema es derivado al LCR no solamente dentro del sistema ventricular sino también a través del espacio subaracnoideo. Se debe tener en cuenta que el aumento de la presión intracraneana inhibe la reabsorción de edema, generando un círculo vicioso autoperpetuado. La captación de las proteínas del líquido de edema por las neuronas y la glia también contribuye a la resolución del edema. Las proteínas séricas extravasadas se acumulan en neuronas, astrocitos y oligodendrocitos. En adición, el edema cerebral también se resuelve a través del sistema vascular.

LA PRESION INTRACRANEANA

Fisiología

De acuerdo con la doctrina de Monro Kelly, la presión intracraneana (PIC) es la resultante de la presión ejercida por los volúmenes intracraneanos sobre la bóveda craneal inextensible, y todo cambio en alguno de estos volúmenes debe ser acompañado por una reducción proporcional de los otros. En condiciones normales, el contenido intracraneal consiste en 80% de tejido, 10% de sangre y 10% de líquido cefalorraquídeo. La PIC es regulada por el control de estos componentes intracraneales. La transmisión de la presión es atenuada por los desplazamientos del líquido cefalorraquídeo a través del *foramen magnum* en el espacio dural espinal distensible, lo cual provee un mecanismo de adaptación para las estructuras contenidas dentro de la bóveda craneana rígida. Si se produce un proceso expansivo mayor, se reduce concomitantemente la producción de LCR. Aunque estas medidas temporalmente compensan por el crecimiento de una masa intracraneal, el crecimiento continuado se asocia con un aumento de la PIC. En la medida en que la *compliance* intracraneal, entendida como el cambio de volumen requerido para producir un cambio determinado de presión (dV/dP), sea alta, la PIC podrá permanecer baja y permitir el gradiente de presión de perfusión cerebral necesario para mantener el flujo sanguíneo cerebral (Fig. 73/4).

El SNC, al que corresponde el 2% del peso corporal total (peso del cerebro: 1.300 a 1.500 g) presenta un alto requerimiento energético. El consumo de oxígeno cerebral es de 3,5 ml por 100 g/min., que corresponde al 20% del total de consumo de oxígeno por el organismo. Bajo condiciones normales, el flujo sanguíneo cerebral (FSC) se mantiene en un valor constante de 50 a 60 ml/100 g/min., siendo extraídos 50 ml de oxígeno cada minuto de 700 a 800 ml de sangre. El umbral de falla eléctrica se encuentra entre 25 y 20 ml/100 g/min., en el cual la neurona sobrevive sin funcionamiento, apareciendo la muerte neuronal en el denominado umbral de falla iónica: 15 ml/100 g/min.

El índice de extracción de oxígeno es alto, y la diferencia arteriovenosa de oxígeno para el SNC es de 6,3 ml/100 ml de sangre. El FSC depende de la presión dife-

rencial entre la parte arterial y venosa de la circulación cerebral, y es inversamente proporcional a la resistencia vascular cerebral. La presión en el lado venoso no es mensurable, y la presión intracraneana, que es próxima a la presión venosa, es utilizada para estimar la presión de perfusión cerebral.

La presión de perfusión cerebral se define como la diferencia entre la presión arterial media y la presión intracraneana ($PPC = PAM - PIC$). La relación entre la presión de perfusión cerebral y el flujo sanguíneo cerebral es aproximadamente lineal cuando la presión de perfusión se encuentra por encima de 50 a 60 mm Hg (Fig. 73/5) en adultos normales. El riesgo de isquemia cerebral se incrementa cuando la presión de perfusión disminuye por debajo de 50-60 mm Hg. Entre valores de presión de perfusión de aproximadamente 50 a 150 mm Hg, existe un aumento muy moderado del flujo sanguíneo cerebral; por encima de 170 mm Hg, el flujo sanguíneo cerebral aumenta en función de la presión de perfusión cerebral.

El nivel de meseta del FSC, cuando la presión de perfusión se encuentra entre 50 y 150 mm Hg, representa la autorregulación del mismo. Cuando la presión de perfusión se encuentra por debajo del rango de autorregulación, el riesgo de isquemia cerebral es alto, como ocurre en presencia de una elevación significativa de la PIC o en presencia de un shock con disminuida presión arterial media. Cuando la presión de perfusión cerebral se encuentra por encima del rango de autorregulación, aumenta el riesgo de disrupción microvascular cerebral con hiperemia y edema cerebral, como en el caso de la encefalopatía hipertensiva. Se debe tener en cuenta que en individuos hipertensos estos valores están desplazados hacia la derecha, o sea que la presión de perfusión mínima requerida será mayor de 50 mm Hg.

La autorregulación de la presión cerebral es un proceso complejo que responde a varios mecanismos fisiológicos actuando en diferentes momentos. La restauración del FSC luego de un cambio abrupto en la PPC probablemente sea el resultado de cambios en la resistencia vascular cerebral (RVC) por dos componentes: una respuesta rápida sensible a las pulsaciones de presión, seguida por una respuesta lenta a los cambios en la presión media de perfusión. La actividad del sistema nervioso simpático y la tensión de dióxido de carbono arterial modulan estas respuestas. En la medida en que el aumento del tono simpático y la hipocapnia respectivamente aumentan el rango de autorregulación en los límites superior e inferior, la hipercapnia y los agentes vasodilatadores tales como la inhalación de agentes anestésicos reducen el rango de

autorregulación.

En adición a la presión de perfusión cerebral, otros determinantes de la regulación del flujo sanguíneo cerebral son (Fig. 73/6): la tensión de oxígeno arterial (PaO_2), la presión de dióxido de carbono arterial ($PaCO_2$), el índice metabólico cerebral de consumo de oxígeno ($CMRO_2$), y la viscosidad, todos los cuales pueden ser evaluados y/o manipulados en los pacientes críticos. La temperatura y la $CMRO_2$ están relacionadas en forma positiva. El control de la temperatura corporal ofrece el beneficio potencial de reducir el FSC reduciendo el $CMRO_2$.

En presencia de una lesión cerebral, cualquiera sea su naturaleza, los factores precedentes que operan sobre el flujo sanguíneo cerebral no actúan normalmente. Se produce una paresia del lecho vascular, lo cual crea una situación en la cual el flujo sanguíneo depende en forma pasiva de la presión, siendo por tanto dependiente en gran parte de la presión de perfusión cerebral. Cuando la presión de perfusión cerebral disminuye debido a una elevación de la PIC o a una disminución de la presión arterial media, se produce isquemia o infarto cerebral, de acuerdo a la magnitud del desajuste fisiológico. En esta situación de injuria cerebral en que coexiste una alta PIC con una paresia cerebrovascular, la presión intracraneana se convierte en una determinante crítica del flujo sanguíneo cerebral. La PIC elevada disminuye la presión de perfusión cerebral y puede causar isquemia o infarto cerebral, mientras que una presión intracraneana baja permite un adecuado flujo cerebral y la sobrevivencia del tejido. La preservación de la perfusión cerebral es el imperativo a lograr con la determinación de la PIC. La práctica estándar debe incluir la medición de la PIC y de la presión arterial media, ya que el objetivo final es la obtención de una adecuada presión de perfusión.

Interpretación de la presión intracraneana

La presión tisular cerebral y la presión intracraneana aumentan con cada ciclo cardiaco, y por lo tanto, la forma de la onda de PIC es una modificación de la onda de pulso arterial. La onda de PIC tiene tres componentes distintos que se relacionan con parámetros fisiológicos (Fig. 73/7). El primer pico ($P1$) es la onda percusiva y se debe a la presión arterial transmitida desde los plexos coroideos hacia los ventrículos. Es una onda en pico y de amplitud consistente. La segunda onda ($P2$), denominada onda tidal, se debe a la *compliance* del tejido cerebral. Es variable, indicando la *compliance* cerebral y generalmente aumenta en amplitud a medida que la *compliance* disminuye; si se eleva o supera a la onda $P1$ se debe asumir que existe una marcada disminución de la *compliance* cerebral (Fig. 73/7B). La onda $P3$ es debida al cierre de las

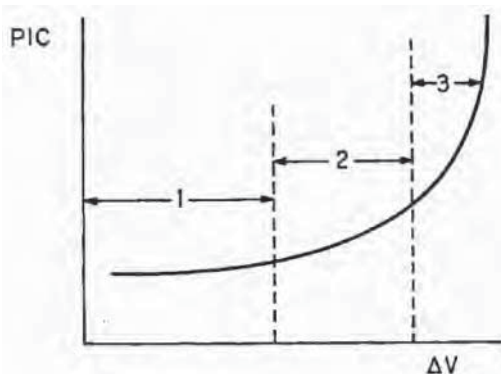


Fig. 73/4.- Curva de relación presión/volumen

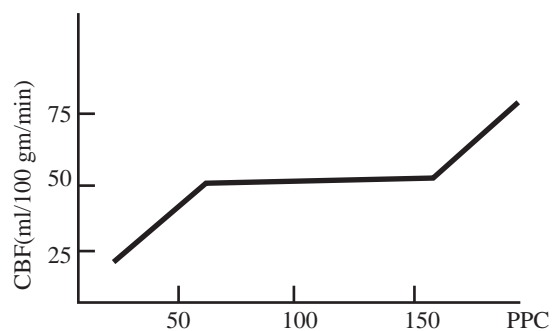


Fig. 73/5.- Autoregulación del FSC.

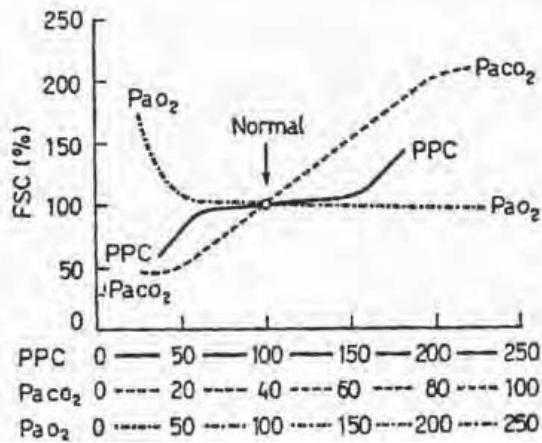


Fig. 73/6.- Efecto sobre el flujo sanguíneo cerebral de los cambios en la presión de perfusión cerebral (PPC), en la PaCO₂ y en la PaO₂ (Según Michenfelder J.).

válvulas aórticas y representa la hendidura dícrota.

En los adultos, la PIC normal en reposo se encuentra por debajo de 15 mm Hg (20 cmH₂O), aunque pueden producirse elevaciones transitorias a valores de hasta 30 a 45 mm Hg con la tos, el estornudo o las maniobras de Valsalva. Como regla general, una PIC sostenida por encima de 15 mm Hg es anormal, pero el riesgo de isquemia cerebral determinado por tal elevación dependerá de la velocidad, severidad y duración de la misma. Una elevación de la PIC que se desarrolla en forma crónica, como en el caso de los tumores o ciertas formas de hidrocefalia, puede ser bien tolerada. Por otra parte, en el traumatismo de cráneo, una elevación aguda de la PIC en el rango de 15 a 25 mm Hg puede ser mal tolerada y asociarse con un mal pronóstico si no se controla en forma rápida.

La adecuada interpretación del monitoreo de la PIC requiere no solamente la evaluación del valor absoluto de la presión sino también el análisis de la patente de los cambios y la respuesta a diferentes estímulos. Los tipos fundamentales de ondas de presión fueron descritos por Lundberg en 1960.

Existen tres tipos de ondas anormales: las ondas A (ondas *plateau*), las ondas B, y las ondas C. Las ondas A (Fig. 73/8) son la forma más extrema de elevación de la PIC. Consisten en elevaciones bruscas y rápidas de la PIC desde un valor basal de 20 a 30 mm Hg a 70 a 100 mm Hg o más. Las ondas *plateau* se mantienen por 5 a 20 minutos y terminan con una rápida declinación de la PIC a los niveles basales o próximos. Las ondas *plateau* generalmente no se acompañan de una elevación concomitante de la presión arterial media, por lo que resultan en prolongados períodos de baja presión de perfusión cerebral.

Si los pacientes están conscientes antes de la aparición de las ondas *plateau*, pueden mantener la conciencia durante las mismas, pero presentan intensa cefalea y pueden adoptar posturas motoras en rigidez. En ocasiones se observan evidencias incipientes de herniación, incluyendo bradicardia e hipertensión.

Las ondas *plateau* se producen cuando un aumento gradual de la PIC comienza a comprometer el flujo sanguíneo cerebral y produce una isquemia incompleta (Fig. 73/9). La isquemia inicial provoca una respuesta vasodilatadora, con lo cual aumenta el volumen sanguíneo en ambos hemisferios cerebrales. Este aumento acentúa rápidamente la elevación de la PIC, con mayor reducción de la presión de perfusión cerebral y disminución del

flujo sanguíneo cerebral. La onda *plateau* persiste hasta que el volumen intracraneal es reducido por absorción o remoción del líquido cefalorraquídeo en los pacientes ventilados mecánicamente o por la reducción del volumen sanguíneo por hiperventilación en los pacientes que respiran espontáneamente.

Curiosamente, muchos pacientes que desarrollan ondas *plateau* toleran PIC mucho más altas que aquéllos que no la presentan. Si no aparecen ondas *plateau*, la herniación cerebral generalmente ocurre cuando la PIC alcanza 70 a 95 mm Hg, niveles en los cuales los pacientes con ondas *plateau* pueden estar conscientes. Esta discrepancia puede explicarse por diferencias en la circulación y reabsorción del líquido cefalorraquídeo en estas dos circunstancias.

La fisiopatología y el significado pronóstico de las ondas *plateau* es que representan el límite de tolerancia de los mecanismos de *compliance* intracraneal. A pesar de que los pacientes pueden tolerar niveles elevados de PIC, en definitiva las ondas *plateau* terminan acompañando-

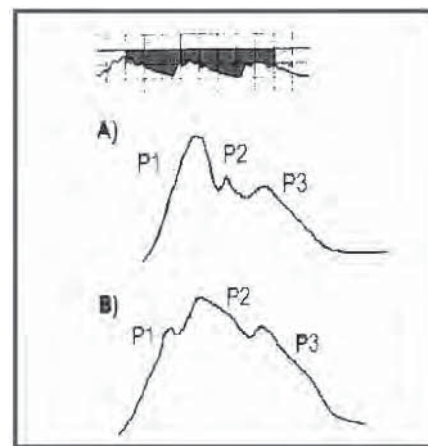


Fig. 73/7.- Forma de las ondas de presión intracraneana.

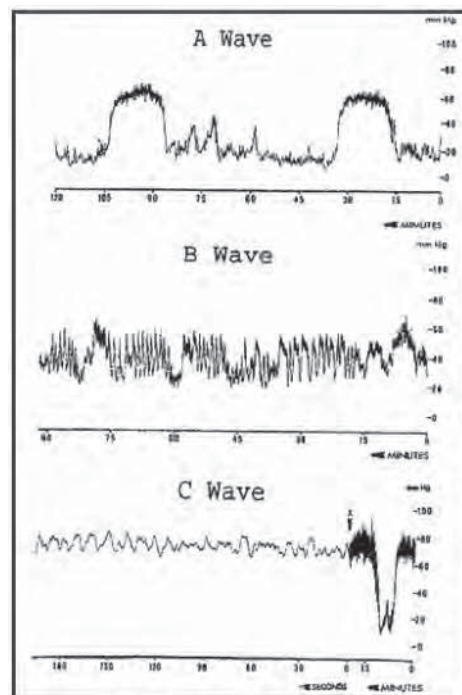
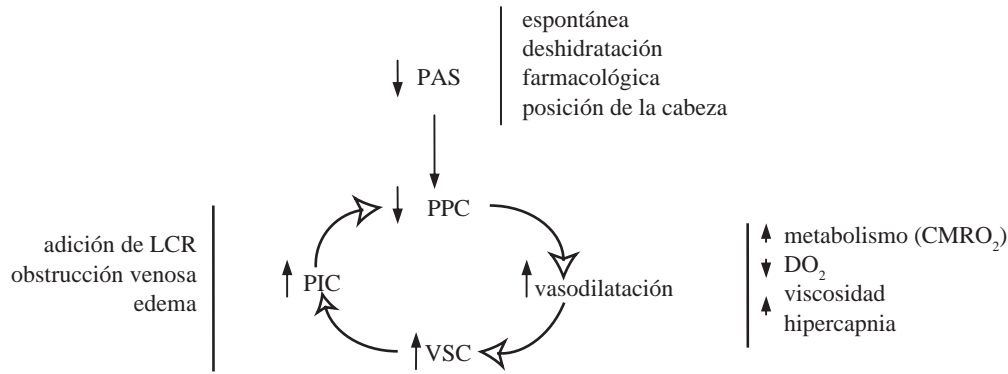


Fig. 73/8.- Ondas de presión descritas por Lundberg.



PAS: Presión arterial sistólica; PPC: presión de perfusión cerebral; VSC: volumen sanguíneo cerebral; PIC: presión intracraneana

Fig. 73/9.- Cascada vasodilatadora (Según Rosner)

se de herniación cerebral y paro circulatorio cerebral, en cuyo caso los mecanismos de *compliance* cerebral han sido superados y la PIC iguala o excede a la presión arterial media. La aparición de ondas *plateau* es una indicación de inicio o aumento de las terapéuticas destinadas a controlar la hipertensión endocraneana, tales como la remoción quirúrgica de masas ocupantes de espacio, el drenaje ventricular externo, la hiperventilación, la administración de terapia hiperosmolar o el coma barbitúrico.

Las ondas B son elevaciones de la PIC que pueden alcanzar hasta 50 mm de amplitud y que se producen a una frecuencia de 0,5 a 2 ciclos por minuto. En pacientes respirando espontáneamente, con frecuencia se asocian con respiración de tipo Cheyne-Stokes o episodios breves de hipopnea o apnea. Las ondas B probablemente son causadas por fluctuaciones del volumen sanguíneo cerebral debidas a vasodilatación cerebral inducida por hipercapnia o hipoxia. Las ondas C son oscilaciones de hasta 20 mm de amplitud con una frecuencia de 4 a 8 ciclos por minuto, relacionadas estrechamente con variaciones de la presión arterial media (ondas de Traube-Hering-Mayer). Debido a su asociación con variaciones cardiorespiratorias, las ondas B y C parecen ser manifestaciones de la reactividad vascular cerebral. Pero el hecho de que la PIC aumente en respuesta a variaciones cardiorespiratorias normales implica que existe una alteración en la reabsorción del LCR o una reducción en la *compliance* intracraneal, aunque no del grado observado con las ondas *plateau*. La aparición de ondas B también es una indicación para el inicio de terapéutica destinada a reducir la PIC; la aparición de ondas C no es necesariamente una indicación de terapia reductora de la presión.

En los monitores habitualmente utilizados en terapia intensiva, las ondas A, B y C por lo general no se observan, debido a que producen cambios de baja frecuencia en relación con la capacidad de registro de los módulos. En el futuro, sería de desear contar con equipos de suficiente resolución como para analizar estas variables en forma adecuada.

Causas del aumento de la presión endocraneana

La cavidad craneana está dividida en compartimentos por las reflexiones de la duramadre de la hoz del cerebro y la tienda del cerebelo. El aumento de la presión intracraneana frecuentemente resulta en gradientes de presión entre los compartimentos, con la consiguiente desviación de las estructuras cerebrales. Muchas de las manifestaciones clínicas del aumento de la presión intracraneana son la

consecuencia de tales desviaciones más que del nivel absoluto de presión. En la Tabla 73/2 se indican las etiologías habituales productoras de un aumento de la presión intracraneana.

Diagnóstico del síndrome de hipertensión endocraneana

El paciente con aumento de la PIC puede presentar cefaleas, vómitos, diplopía, letargia o visión borrosa. Cualquier déficit neurológico focal preexistente se puede agravar. El examen del fondo de ojo demuestra la presencia de edema de papila en la mayoría de los casos. En respuesta a un aumento agudo y severo de la PIC (hemorragia subaracnoidea, ciertos casos de trauma craneoencefálico) se pueden observar hemorragias en el fondo de ojo.

En la forma maligna, tal como el que se produce en el trauma encefalocraneano grave, el hematoma cerebral o tumores de rápido crecimiento, el aumento de la PIC genera un síndrome de herniación cerebral (ver más adelante). Cuando la lesión es más crónica, lo cual es característico de los tumores y en algunos casos de los abscesos cerebrales, la elevación gradual de la PIC y los cambios

Tabla 73/2.- Causas de aumento de la presión intracraneana.

Proceso patológico	Ejemplos
Lesiones de masa localizadas	<ul style="list-style-type: none"> •Hematomas traumáticos (extradural, subdural, intracerebral) •Neoplasias (gliomas, meningioma, metástasis) •Abscesos •Edema focal secundario a trauma, infarto, tumor
Disturbios de la circulación del LCR	<ul style="list-style-type: none"> •Hidrocefalia obstructiva •Hidrocefalia comunicante
Obstrucción del drenaje venoso	<ul style="list-style-type: none"> •Fracturas deprimidas sobre los senos venosos mayores •Trombosis venosa cerebral
Edema cerebral difuso	<ul style="list-style-type: none"> •Encefalitis, meningitis, injuria axonal difusa, hemorragia subaracnoidea, Síndrome de Reye, encefalopatía por plomo, intoxicación acuosa, ahogamiento
Idiopático Secundario	<ul style="list-style-type: none"> •Hipertensión intracraneal benigna •Aumento de la presión intraabdominal •Empleo de PEEP

clínicos asociados, tales como las cefaleas, progresan en severidad con el tiempo, aparecen manifestaciones neurológicas focales o ceguera progresiva.

Un deterioro progresivo en el nivel de conciencia, evaluable a través de la escala de coma de Glasgow, habitualmente acompaña a los aumentos de la PIC, y probablemente sea a consecuencia del desplazamiento caudal del diencéfalo y del mesencéfalo. Otro signos asociados con el aumento de la PIC, tales como la dilatación pupilar, la ptosis bilateral, la alteración de los movimientos conjugados de los ojos, los movimientos de flexión y extensión, y las irregularidades respiratorias, están más relacionados con la herniación tentorial o tonsilar que con el valor absoluto de PIC (ver más adelante).

Técnicas de monitoraje

La PIC no se puede estimar si no se realiza una medición directa de la misma. Las técnicas de monitoraje corrientemente disponibles se pueden agrupar en dos categorías: las que utilizan sistemas de transmisión a través de una columna fluida hasta un transductor externo, tales como los catéteres intraventriculares y los tornillos subaracnoideos; y los sistemas de estado sólido que utilizan transductores de presión en miniatura que pueden ser insertados en los ventrículos laterales, parénquima cerebral, o espacios subaracnoideo o epidural (Fig. 73/10).

Catéteres intraventriculares. Desde su introducción por Guillaume y Janny en 1953, el monitoraje de la PIC a través de un catéter intraventricular (CIV) continúa siendo una técnica útil y confiable. La técnica de CIV se considera generalmente como el método más preciso y exacto de medición de la PIC, debido a que la misma transmite la presión desde el líquido cefalorraquídeo a nivel del ventrículo lateral, profundamente en el cerebro. En la medida en que el CIV y el sistema de conexión estén libres de sangre, aire o detritus, y el ventrículo no se encuentre colapsado sobre el catéter, el sistema proveerá una medida exacta de la PIC.

El sitio de inserción habitual es sobre la parte poste-

rior del lóbulo frontal, de preferencia en el hemisferio no dominante. Se realiza una incisión en la piel y un orificio en el cráneo 2 cm lateral a la sutura sagital y 2 cm por delante de la sutura coronal. El catéter es luego introducido a una profundidad de 6 a 8 cm. Una vez que se obtiene LCR, el catéter es conectado a un sistema de transmisión hasta el transductor. El nivel de referencia 0 habitualmente aceptado es el orificio externo del oído. Lundberg sugirió originalmente un sitio 1,5 cm por encima de la parte más alta de la oreja, independientemente de la posición del paciente.

El riesgo más importante del empleo del catéter intraventricular es la infección, cuya incidencia varía entre el 0 y el 27%. El riesgo de meningitis o ventriculitis parece estar relacionado con el tiempo de permanencia del catéter. Mayhall y col. hallaron que el riesgo de infección aumenta del 9% al día 5 al 21% al día 8 y al 42% al día 11. Factores de riesgo adicional son la irrigación del catéter o del sistema de drenaje y la presencia de sangre intraventricular. Obviamente, la manipulación del catéter debe ser realizada con técnica de asepsia estricta para evitar esta complicación, y la utilización de antibióticos profilácticos no ha sido reglada. La otra complicación descrita es la punción cerebral con la posibilidad del desarrollo de hematomas parenquimatosos o subdurales. Es excepcional la agravación de una hernia del lado opuesto o la producción de una hernia ascendente. También se ha descrito un mayor riesgo de resangrado en pacientes con hemorragias subaracnoideas cuando se produce una extracción brusca de LCR.

Además de la utilidad implícita en la medición de la PIC, el catéter intraventricular es el medio ideal para disminuir la misma mediante la extracción de LCR. La cantidad de líquido extraído puede ser controlada ajustando la altura del sistema de drenaje de modo que la PIC deba exceder dicha altura antes de que el drenaje se produzca. Habitualmente se fija dicho nivel a 20 cm por encima del punto de referencia de medición.

Si la reabsorción de LCR es insuficiente y el CIV debe

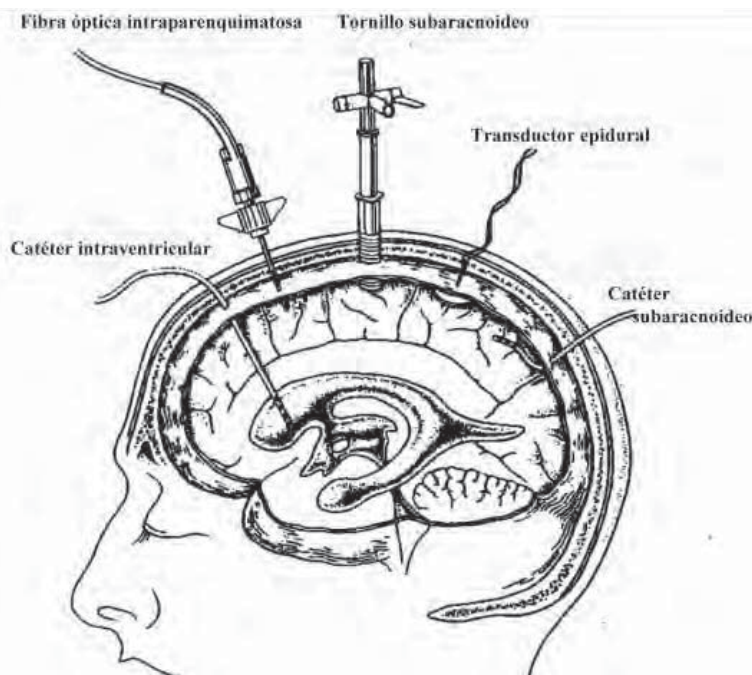


Fig. 73/10.- Diferentes modalidades disponibles de monitoraje de la presión intracraneana.

ser dejado en plaza más de cinco días, es recomendable su reemplazo por el riesgo de infección. Cuando la reabsorción de líquido parece ser suficiente, el drenaje debe ser suspendido y la PIC debe ser controlada por 24 o 48 horas más como confirmación final de que la misma no aumentará a niveles riesgosos. Si la PIC se mantiene en un rango aceptable, el catéter debe ser retirado; si la misma aumenta nuevamente, se deberá disponer de un método alternativo de remoción de líquido: drenaje lumbar, punciones lumbares repetidas o colocación de una válvula de derivación.

Tornillo subaracnoideo. La técnica del tornillo subaracnoideo para el monitoreo de la PIC fue desarrollada para evitar las complicaciones infecciosas asociadas con el catéter intraventricular, y para disponer de un método de medición en aquellos casos de trauma craneano en los que el pequeño tamaño ventricular hace dificultosa la inserción del catéter. El sitio de inserción en el cráneo es similar que para el CIV, excepto que se pueden utilizar lugares más variados ya que el parénquima cerebral no es punzado. Los criterios de selección del lugar incluyen la estabilidad del cráneo, el sitio de la patología, y la preexistencia de lesiones en el cuero cabelludo. Luego de practicar un orificio óseo, se coloca el tornillo. Se perfora la duramadre en la base del mismo con una aguja fina para acceder al espacio subaracnoideo. Se conecta luego un tubo de transmisión de presión lleno con solución salina para establecer la comunicación con el transductor, el cual se nivela a la altura del meato auditivo externo. El tornillo subaracnoideo solamente permite medir la PIC, no pudiendo extraerse líquido.

El tornillo subaracnoideo provee una onda de PIC y mediciones adecuadas, pero es susceptible de error si las perforaciones durales se obstruyen con sangre o detritus o si el cerebro se hernia en la zona, impidiendo una buena comunicación con el LCR.

El tornillo puede subestimar la PIC cuando ésta está elevada. Debido a que el mismo mide la PIC local a nivel de la superficie hemisférica, la determinación puede ser no exacta si existe un gradiente de presión entre los compartimentos supratentoriales derecho e izquierdo.

El riesgo de infección del tornillo subaracnoideo es extremadamente bajo, probablemente debido a que el cerebro y los ventrículos no son penetrados. No es recomendable el empleo de antibióticos profilácticos.

Catéteres subdural y epidural. La medición de la PIC en forma local puede ser conseguida con catéteres colocados en los espacios subdural o epidural. En comparación con el CIV, los catéteres fenestrados subdurales tienden a subestimar la PIC y a dar una respuesta amortiguada, especialmente con presiones elevadas. La evaluación de los dispositivos epidurales ha revelado errores de determinación significativos y disfunción de los mismos en el 37% de los casos.

Dispositivos de medición de PIC de estado sólido. Los monitores de PIC de estado sólido utilizan transductores en miniatura que están acoplados a través de una fibra óptica a un módulo electrónico externo. Los dispositivos de estado sólido pueden ser insertados en los ventrículos laterales, el parénquima cerebral, el espacio subaracnoideo o el espacio epidural. Uno de los dispositivos más conocidos, el Monitor Camino, opera proyectando un haz de luz a través de una fibra óptica a un dispositivo colocado en el extremo del catéter. La cantidad de luz reflejada depende del desplazamiento mecánico de este extremo,

el cual, por su parte, es función de la PIC.

La mayor ventaja de estos dispositivos es que no requieren una columna de fluido para la transducción de la presión, lo cual evita los problemas de amortiguación de las ondas o de artefactos por un acoplamiento inadecuado. Ello permite también una mayor posibilidad de elegir el sitio de inserción.

Los dispositivos de medición de estado sólido en general tienen un diámetro menor que los CIV, lo cual teóricamente disminuye el riesgo de lesión cerebral con su empleo. La desventaja mayor es que el transductor no puede ser reequilibrado a cero una vez que se ha insertado, lo cual hace que si no se ha realizado una adecuada calibración inicial, se puedan producir errores significativos e impredecibles en la determinación de la PIC. El sistema puede por su parte introducir errores considerables de medición luego de los cinco días de estar colocado. Esto es un problema porque los errores son imperceptibles y difíciles de detectar. Otro problema de estos dispositivos de estado sólido es el alto costo, tanto del módulo de registro de la información, como de los sensores descartables.

Sistemas de telemetría. Los valores de PIC se pueden determinar por telemetría, a través de un catéter intraventricular o del botón epidural de Cosman. La ventaja de estos sistemas es la reducción significativa de las complicaciones infecciosas, debido a que se trata de sistemas cerrados. Tienen un manejo complejo para el personal de enfermería, y no es posible realizar un registro continuo en papel. Su costo es elevado, tanto para el módulo de control, como para los dispositivos descartables.

Indicaciones para el control de la PIC

Puesto que el propósito del monitoreo de la PIC es la prevención de la isquemia o injuria cerebral secundaria, la decisión para iniciar este monitoreo se basa generalmente en el riesgo relativo de presentar injuria cerebral secundaria, tal lo determina el proceso lesional primario, las lesiones sistémicas coexistentes, y otras características del paciente. Generalmente, los indicadores de riesgo son el estado clínico y los resultados de los estudios por imágenes (TAC o RMI). A partir de la experiencia con los traumatizados de cráneo, se ha comprobado que la Escala de coma de Glasgow es un predictor importante de mala evolución y de riesgo de aumento de la PIC. Cuando el score de Glasgow es ≤ 8 , el riesgo de isquemia es alto y el monitoreo de la PIC se impone. Cuando el score de Glasgow es > 10 , el riesgo de isquemia es bajo y el monitoreo clínico adecuado es suficiente. Los valores marginales de 9 y 10, hacen necesario una evaluación de los riesgos concurrentes y de la evidencia tomográfica de daño cerebral, para decidir cuando monitorizar la PIC.

Cuando el paciente se encuentra grave y comatoso y la resucitación o protección cerebral son objetivos primarios del tratamiento, es preferible insertar un monitor de PIC y descubrir que la PIC es normal; que no monitorizar este parámetro y descubrir tardíamente las consecuencias de una PIC elevada. Si la PIC es normal, el sistema de monitoreo puede removerse luego de 24 a 48 horas de observación.

La tomografía de cráneo es un instrumento esencial para evaluar el riesgo de elevación de la PIC en presencia de isquemia cerebral. La existencia de un efecto de masa, el grado de desviación de la línea media causado por la masa, la extensión del borramiento de las cisternas

perimesencefálicas, y la historia natural y temporal de la masa son factores importantes. En los hematomas epidurales y subdurales, así como en ciertas lesiones traumáticas parenquimatosas, se requiere la evacuación quirúrgica y el monitoreo de la PIC. Conviene tomar en cuenta el estado clínico del paciente y todas las evidencias de lesión cerebral en la tomografía para decidir el momento de instalación de un dispositivo de control de la PIC.

Teniendo en cuenta que un método de monitoreo debe estar destinado a mejorar las oportunidades terapéuticas, y por tanto la evolución de los pacientes en los cuales se instala, es que se discuten a continuación las potenciales indicaciones del control de la PIC.

a.- Traumatismo de cráneo. El trauma encefalocraneano es la indicación más común del monitoreo de PIC, ya que aproximadamente el 50% de los pacientes con trauma craneano admitidos a centros con unidades de terapia intensiva con orientación neurocrítica presentarán un aumento de la PIC. Muchos estudios en la última década muestran una reducción de la mortalidad y una mejoría en la evolución cuando se realiza monitoreo de la PIC y tratamiento orientado según los valores. Las asociaciones científicas recomiendan el monitoreo de PIC en los pacientes con injuria traumática severa (score de Glasgow 3 a 8); deterioro brusco de más de 3 puntos en la escala de Glasgow durante las primeras 24 horas de evolución; y TAC de cráneo con lesión cerebral tipo III o IV de la escala de Marshall.

b.- Hemorragia subaracnoidea. En esta patología, la PIC puede estar elevada no sólo por la injuria cerebral inicial y el edema, sino también por el desarrollo de hidrocefalia. Un monitoreo agresivo inicial de la hipertensión intracraneana y de la hidrocefalia se ha demostrado beneficioso en pacientes con grados IV o V de Hunt Hess de hemorragia subaracnoidea. En la etapa de vasoespasmo, el control de la PIC puede ser útil para permitir balancear los beneficios de la terapia hipervolémica hipertensiva con los riesgos de la hipertensión endocraneana producida por agravación del edema cerebral.

c.- Hematoma intracerebral espontáneo. El control de la PIC en la hemorragia intracerebral con o sin hidrocefalia puede ser útil en pacientes individuales. Sin embargo, no se ha evaluado la utilidad de este monitoreo en la evolución a largo tiempo.

d.- Infarto cerebral. Los pocos estudios sobre monitoreo de la PIC en el ACV isquémico no han demostrado beneficios, e incluso se ha comprobado que la PIC en general no está elevada en el momento en que aparecen síntomas de herniación. Por tanto, el monitoreo de la PIC no sería de utilidad para guiar el tratamiento del efecto de masa de los infartos cerebrales. En esta patología, es recomendable un tratamiento individualizado, teniendo en cuenta las condiciones generales, la presencia o ausencia de síntomas de herniación, y la eficacia probable de los tratamientos.

e.- Encefalitis. La encefalitis en general se acompaña de elevaciones de la PIC, y puede producirse una desviación de la línea media en los casos en que existe compromiso unilateral como en los pacientes con encefalitis herpética. El valor del monitoreo de la PIC en la modificación de la evolución de la encefalitis no se ha determinado. El monitoreo prolongado y la terapia agresiva de la hipertensión endocraneana podrían prevenir la injuria cerebral secundaria mientras actúan otras terapéuticas.

f.- Posoperatorio neuroquirúrgico. Estaría indicado el

monitoreo de la PIC en pacientes sometidos a cirugía para extirpación de tumores, especialmente en localización frontal y parietal; en cirugía de fosa posterior; o en presencia de deterioro de 3 o más puntos en el score de Glasgow durante las primeras 12 horas de posoperatorio.

g.- Insuficiencia hepática fulminante. El edema cerebral es una de las principales causas de muerte en pacientes con insuficiencia hepática fulminante. La disposición en la actualidad del trasplante hepático como terapéutica de esta patología, hace necesario un adecuado control de la PIC. Si bien la mayoría de los centros de trasplante recomiendan el empleo del monitoreo de PIC en esta patología, se debe tener en cuenta el riesgo asociado de hemorragias en esta particular situación. Parece ser que el mejor método de monitoreo es el dispositivo epidural, que permite un adecuado control, un tratamiento agresivo y mínimas complicaciones.

h.- Síndrome de Reye. Se considera que un aumento de la amoniemia por encima de 300 mg/100 ml y el deterioro del nivel de conciencia son indicaciones para el control de la PIC. Se ha comprobado que el tratamiento activo de la hipertensión endocraneana disminuye la mortalidad.

LAS HERNIAS CEREBRALES

El aumento de la presión intracraneana puede provocar el desplazamiento del tejido cerebral con la compresión de estructuras vitales. Han sido descritas varias patentes de desplazamiento del tejido cerebral, referidas como hernias cerebrales (Fig. 73/11). Las más comunes incluyen la hernia central transtentorial y la hernia uncal (Tabla 73/3). Otras menos frecuentes son la hernia del gyrus cingulate bajo la hoz del cerebro y la hernia del cerebelo, ya sea en el *foramen magnum* o alrededor del tentorio. Es importante reconocer los signos clínicos precoces asociados con estos síndromes, puesto que la herniación puede producir daño severo de estructuras vitales tales como el diencéfalo y el tronco encefálico.

Los pacientes con sospecha de aumento de la PIC y eventual herniación cerebral deben ser sometidos a tomografía axial computada o resonancia magnética por imágenes para evaluar el efecto de masa presente. Los estudios deben ser realizados con y sin contraste intravenoso. La RMI es preferible en la mayoría de las circunstancias debido a que permite una mejor resolución anatómica y delineación de la lesión en los planos axial, coronal y sagital. La MRI es especialmente importante para que el cirujano establezca el criterio y la táctica quirúrgica ante la lesión.

Hernia de la hoz del cerebro o hernia del gyrus cingulate

La hernia de la hoz del cerebro, también conocida como hernia de la línea media o hernia del gyrus cingulate, es un tipo común de herniación cerebral, siendo fácilmente reconocible en la TAC (Fig. 73/12) y en la RMI. Es causada por un efecto de masa o edema unilateral que afectan a los lóbulos frontal, parietal o temporal. Cuando se produce, la parte anterior de la hoz, aunque rígida, puede ser desviada por el efecto de masa. La parte posterior de la hoz es más rígida y fija, y más resistente al desplazamiento. Esto explica porque la hernia de la hoz se produce en la parte anterior. A medida que el efecto de masa aumenta, el gyrus cingulate ipsilateral puede ser desplazado por debajo del borde libre de la hoz, comprimiendo al cuerpo calloso ipsilateral. Con mayor progresión, el gyrus cingulate

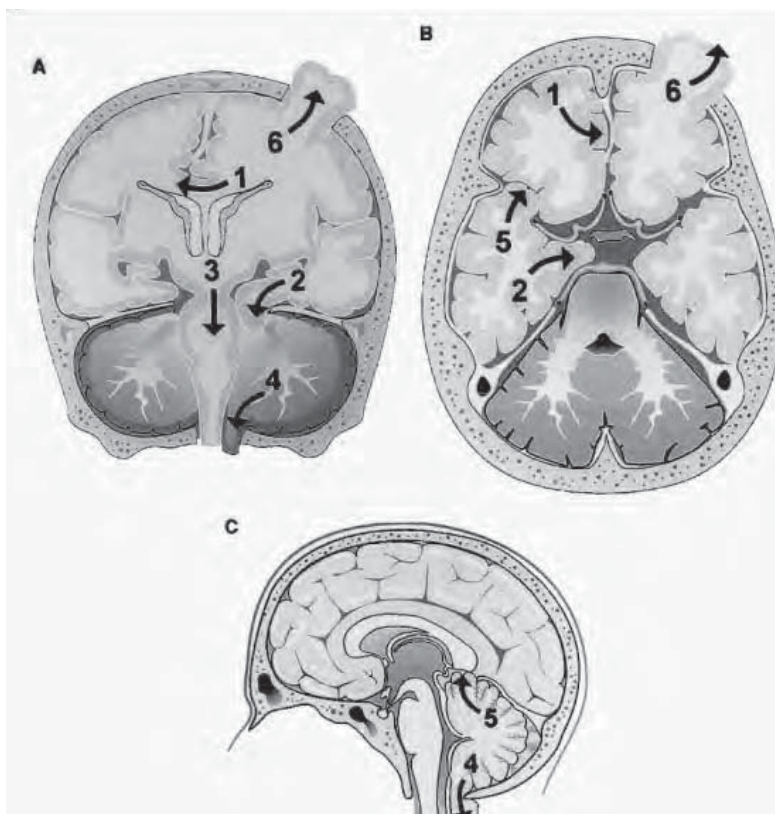


Fig. 73/11. Tipos de hernias cerebrales. Diagramas en (A): corte coronal; (B) corte axial; (C): corte sagital, demostrando los diferentes tipos de hernias cerebrales: 1) subfalcina o del gyrus cingulate, 2) uncal, 3) transtentorial descendente, 4) tonsilar, 5) transtentorial ascendente, y 6) hernia externa.

contralateral y el cuerpo calloso contralateral son comprimidos. Estos hallazgos se demuestran mejor en la imagen de RMI coronal. Cuando la hernia de la hoz se hace más severa, ambos orificios de Monro pueden ser comprimidos y obstruidos. Esto resulta en dilatación del ventrículo lateral contralateral, pero el ipsilateral habitualmente persiste comprimido por el efecto de masa. Se puede producir una necrosis por presión cuando el gyrus es comprimido contra la hoz. Por otra parte, la arteria pericallosa puede ser comprimida contra la hoz, resultando en la oclusión y en infarto cerebral. Ello genera mayor edema y puede complicarse con una hernia uncal (Fig. 73/13).

El grado de desplazamiento septal es predictivo del pronóstico del paciente. Ross y col. comprobaron que cuanto mayor es el desplazamiento de la línea media en la TAC peor es el pronóstico de recuperación en pacientes

con hematomas intracraneales agudos. Todos los pacientes en esa serie con un desplazamiento de la línea media mayor de 15 mm. presentaron un mal pronóstico.

Hernia uncal

La herniación uncal representa una herniación transtentorial lateral y anterior del uncus del hipocampo. Es la mejor conocida de las hernias transtentoriales y es fácilmente identificable tanto en la TAC (Fig. 73/13) como en la RMI. La hernia uncal se produce como consecuencia de la presencia de una masa unilateral supratentorial, en particular si se localiza en la fosa craneal media. En este tipo de hernia, el uncus es desplazado sobre el borde libre del tentorio. Cuando esto ocurre, son comprimidos el III par ipsilateral y la arterial cerebral posterior. El signo clínico inicial de la hernia uncal es la presencia de

Tabla 73/3.- Sitios de herniación cerebral. Estructuras involucradas y signos clínicos resultantes.

Sitio de herniación	Estructuras involucradas	Signos
Tentorial lateral (uncal)	Nervio oculomotor Pedúnculo cerebral Arteria cerebral posterior	Ptosis, midriasis, desviación lateral Hemiparesia Hemianopsia
Tentorial posterior (tectal)	Placa tectal (comisura posterior y colículo superior)	Ptosis bilateral, alteración de la mirada conjugada hacia abajo
Tentorial central (axial-tronco encefálico)	Formación reticular Tracto corticoespinal Mesencéfalo y protuberancia Bulbo	Depresión de conciencia Rigidez descerebrada Deterioro o ausencia de los movimientos oculares reflejos, respiración irregular Hipertensión arterial y bradicardia, respiración irregular, apnea
Foraminal (tonsilar)	Bulbo	Apnea
Sub-hoz del cerebro	Gyrus cingulate, arteria cerebral anterior	Debilidad de las piernas

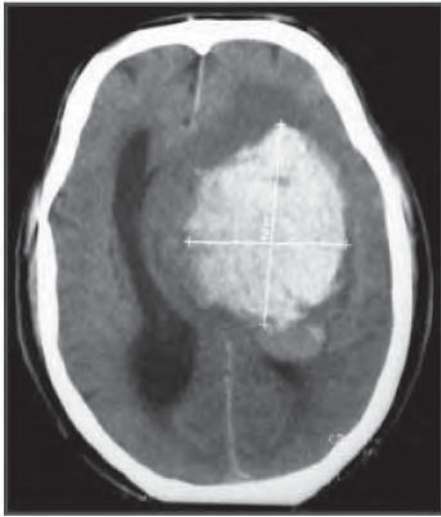


Fig. 73/12.- TAC de cráneo. Hematoma cerebral con edema perilesional. Se constata desplazamiento de la línea media, hernia del gyrus, colapso de los ventrículos ipsilaterales y dilatación de los ventrículos contralaterales.

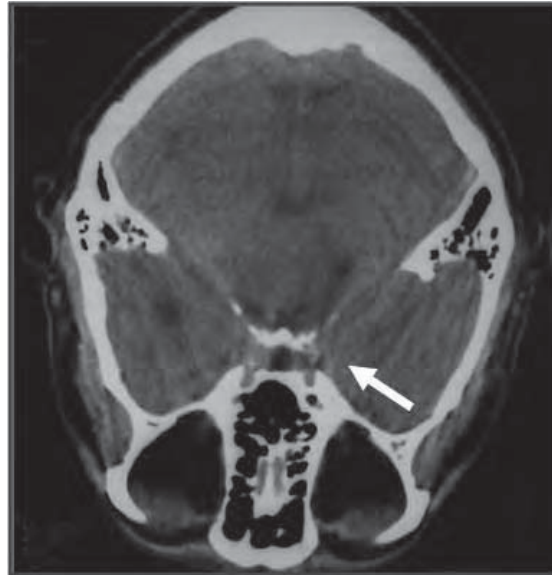


Fig. 73/13.- TAC de cráneo. Mismo caso de la Fig. 73/12. Hernia del uncus del hipocampo del mismo lado de la lesión.

una pupila dilatada unilateral secundaria al compromiso del III par ipsilateral. Esto precede a la alteración de la conciencia, puesto que el diencefalo no es la primera estructura afectada. A medida que la herniación progresa, la pupila se dilata totalmente y pierde su reactividad a la luz. Adicionalmente, se pierde la función motora del III par, que se manifiesta clínicamente por la ausencia de movimientos mediales del ojo afectado al investigar el reflejo oculovestibular. El mesencéfalo se desplaza y el pedúnculo cerebral opuesto es comprimido contra el borde tentorial contralateral. Esto produce el descenso de los tractos corticoespinal y corticobulbar, resultando en parálisis del mismo lado de la masa supratentorial (signo de la falsa localización). El efecto de masa sobre el pedúnculo cerebral ipsilateral también puede producir una hemiparesia contralateral. A medida que la herniación progresa, el mesencéfalo es más comprimido, estrechándose en la dimensión transversa, lo que afecta al sistema activador reticular ascendente y resulta en una progresiva pérdida del nivel de conciencia. Si se comprime la arterial cerebral posterior, se produce un infarto del lóbulo occipital y una hemianopsia homónima, que en general no se pone en evidencia porque en este momento el paciente está inconsciente. Si el cuadro progresa, se afecta la patente respiratoria, que puede ser de tipo Cheyne-Stokes o hiperventilación sostenida, y las respuestas motoras pasan a la rigidez decorticada y a la rigidez descerebrada.

La herniación uncal es bien demostrada en la TAC y en la MRI. Precozmente se produce un desplazamiento del uncus del hipocampo, produciendo el borramiento de la cisterna supraselar lateral. A medida que la herniación progresa, existe un estrechamiento de las cisternas ambiens ipsilateral y pontina lateral, con desplazamiento y rotación del tronco. Con herniación más avanzada, se produce una obliteración completa de los espacios cisternales, y el mesencéfalo es comprimido y elongado en la dimensión anteroposterior. Si el proceso es de lento crecimiento, pueden no evidenciarse cambios neurológicos o los mismos ser mínimos (Fig. 73/14).

Hernia tentorial posterior

En pacientes con procesos expansivos que afectan al ló-

bulo occipital y a la parte posterior del lóbulo temporal, la herniación del lóbulo medio temporal se produce más atrás. Consecuentemente, el hipocampo herniado comprime más el tectum al nivel del colículo superior. Esto resulta en un síndrome de Parinaud, con parálisis de la mirada conjugada ascendente. En otros casos se produce la excursión de los ojos en el plano inclinado cuando se desvía la mirada hacia el lado contrario, debido a la alteración unilateral del mecanismo supranuclear de los movimientos verticales. Existe una compresión relativamente menor del nervio oculomotor y de la arteria cerebral posterior. Sin embargo, si la herniación es más severa, ambas estructuras pueden estar comprometidas. Precozmente, en la RMI y en la TAC se puede demostrar el borramiento de la placa cuadrigeminal y de la cisterna ambiens, mientras que habitualmente no existe borramiento de la cisterna supraselar lateral. Si el proceso progresa, se obliteran los espacios cisternales y el mesencéfalo es desplazado y deformado. En comparación con la hernia uncal, este tipo de hernia es menos común.

Hernia central o transtentorial

La hernia central o transtentorial resulta del desplazamiento hacia abajo de los hemisferios cerebral y los ganglios basales, comprimiendo y eventualmente desplazando al diencefalo y al cerebro medio en forma rostrocaudal a través del orificio del tentorio y comprimiendo el mesencéfalo. Este síndrome es causado en forma característica por lesiones bihemisféricas centrales localizadas cerca del vértex o en los lóbulos frontal u occipital. El signo inicial está dado por un cambio en el nivel de alerta y en el estado mental. A medida que el paciente progresa en el proceso herniario, deteriora progresivamente su estado de conciencia hasta llegar al coma. Las pupilas son normales inicialmente, pero luego se hacen pequeñas, probablemente por compromiso de las vías simpáticas. A medida que la herniación progresa, las pupilas pierden su reactividad y quedan en una posición media. Los reflejos oculovestibulares son normales en los períodos iniciales, pero desaparecen a medida que progresa la disfunción mesencefálica. La evolución de la respuesta motora pasa de la normalidad a la respuesta de decorticación, luego

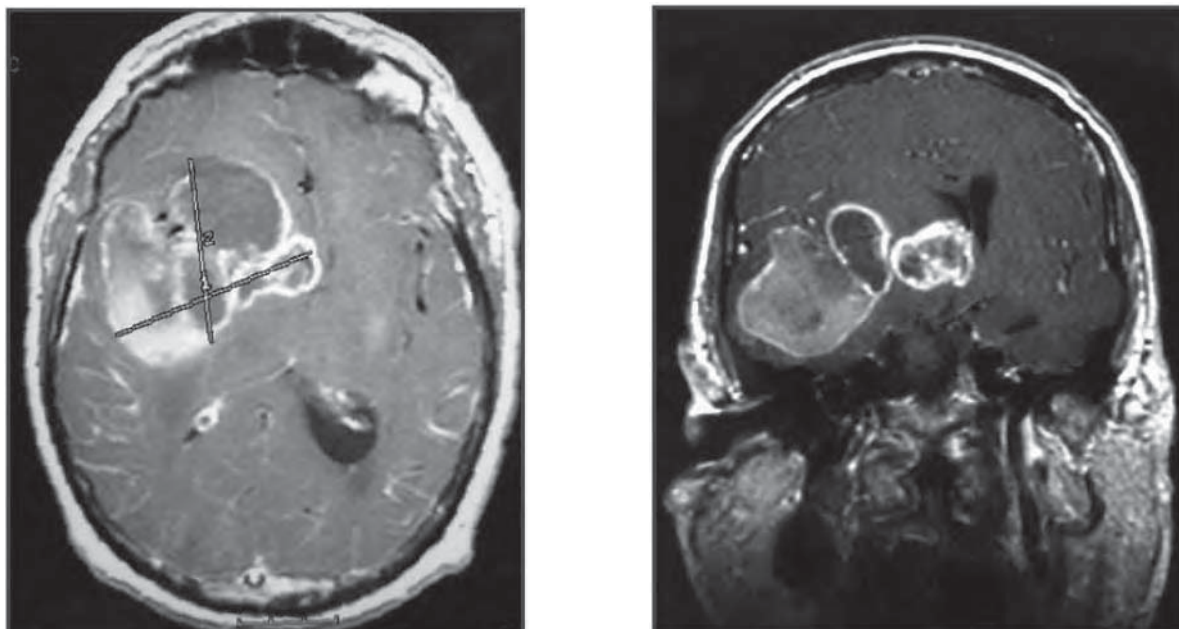


Fig. 73/14.- Paciente que consulta por cefaleas de comienzo reciente y hemiparesia izquierda leve. En la RMI se constata gran tumor cerebral frontotemporal derecho con hemorragia en su interior, desviación de la línea media y hernia uncal

posición de descerebración, y por último flexión de las piernas y extensión de los miembros superiores o parálisis flácida, cuando el daño afecta a la protuberancia inferior y al bulbo. En la etapa inicial se evidencia una respiración de Cheyne-Stokes, que cambia a una patente de hiperventilación en las etapas tardías, y finalmente a una respiración atáxica e irregular.

Está bien establecido que los pacientes que se deterioran por una herniación transtentorial descendente lo hacen de una manera ordenada rostro caudal de disfunción diencefálica y mesencefálica. Las consecuencias clínicas de la herniación central progresiva son la paresia oculomotora, la progresiva alteración de la conciencia, la rigidez descerebrada, el coma y la muerte.

La presencia de borramiento de los espacios cisternales, el desplazamiento caudal de la arteria basilar y de la glándula pineal, la deformidad y el desplazamiento del tronco encefálico, la presencia de dilatación de los ven-

trículos, y el infarto del territorio de la arteria cerebral posterior se han descrito como signos tomográficos asociados con la hernia transtentorial descendente. Muchos de estos hallazgos son indirectos, secundarios, y tardíos. El borramiento de las cisternas perimesencefálicas, aunque cualitativo, es probablemente el hallazgo más útil y consistente en la TAC (Fig. 73/15). La RMI provee mayor detalle anatómico de la incisura tentorial y de las estructuras adyacentes. Los hallazgos de resonancia incluyen el descenso del tronco, el borramiento de las cisternas, el aplastamiento de la protuberancia contra el clivus, y el desplazamiento inferoposterior de la placa cuadrigeminal. A medida que progresa la herniación, se produce la deformación del tronco. La obstrucción del acueducto es responsable de la hidrocefalia asociada.

Hernia transtentorial ascendente

Del mismo modo que una masa supratentorial produce el

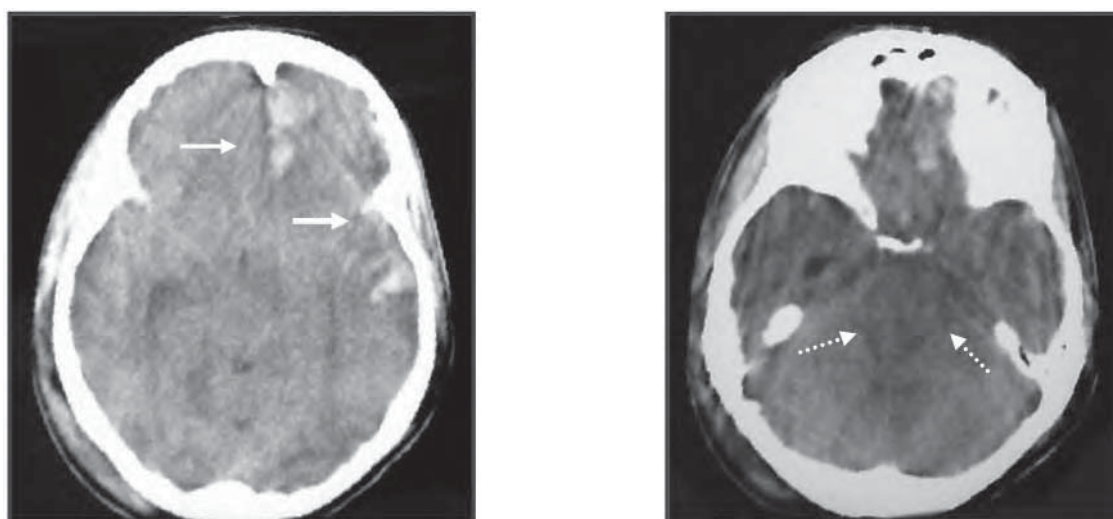


Fig. 73/15.- TAC de cráneo. Traumatismo grave con lesiones contuso hemorrágicas en lóbulos frontal y temporal izquierdo. Edema cerebral con borramiento de los surcos, colapso ventricular y desaparición de las cisternas perimesencefálicas (—>).

descenso de tejido cerebral a través del hiatus, una masa infratentorial puede producir el ascenso de tejido a través del mismo. La herniación transtentorial ascendente se ha reportado más frecuentemente en asociación con una masa cerebelosa o un cuarto ventrículo hidrocefálico. Las masas del ángulo pontocerebeloso y las masas intrínsecas de la protuberancia pueden producir rara vez este tipo de hernia. Los hallazgos tomográficos y de resonancia de las hernias ascendentes transtentoriales incluyen borramiento de la cisterna cerebelosa superior, el desplazamiento ascendente del vermis a través de la incisura, la compresión del mesencéfalo, y el desplazamiento de la protuberancia hacia el clivus. La hernia tentorial ascendente puede comprimir la arteria cerebral posterior o la arteria cerebelosa superior contra el tentorio, produciendo infartos, o comprimir el acueducto de Silvio, produciendo hidrocefalia. La obstrucción del drenaje venoso de la vena de Galeno puede producir mayor incremento de la presión intracraneana.

Hernia tonsilar a través del foramen magnum

La hernia tonsilar se define como el desplazamiento inferior de las amígdalas cerebelosas a través del *foramen magnum* en el canal espinal cervical. Es producida por una masa en la fosa posterior, pero en ocasiones es causada por una masa supratentorial que produce una herniación transtentorial. La tendencia de la herniación tonsilar a seguir a una herniación tentorial descendente depende del tamaño y la forma de la incisura. Si la incisura es pequeña, es menos probable que el paciente presente una herniación tonsilar.

Cuando la hernia tonsilar progresa, se puede producir una necrosis por compresión de las amígdalas contra el *foramen magnum*. La compresión de la protuberancia por el desplazamiento de la amígdala cerebelosa puede producir la pérdida de conciencia secundaria al compromiso de la formación reticular activadora ascendente. La progresión ulterior de la herniación tonsilar puede producir alteración de los centros bulbares de la respiración y del control cardíaco y producir la muerte. En adición, la oclusión de la arteria cerebelosa posterior e inferior entre las amígdalas desplazadas y el *foramen magnum* puede resultar en infarto del cerebelo. La obstrucción del cuarto ventrículo produce hidrocefalia, con mayor aumento de la presión intracraneana.

La herniación tonsilar es difícil de reconocer por TAC debido a los artefactos óseos producidos en la base del cráneo y a los efectos de volumen parcial. La RMI es el estudio de elección y las imágenes sagitales son las que mejor delimitan la relación de las amígdalas con el *foramen magnum*.

Hernia transelar

La hernia transesfenoidal es menos conocida, pero puede ocurrir cuando se desplaza tejido cerebral a través del ala superior del esfenoides, que separa en forma incompleta las fosas craneales anterior y media. Se pueden producir áreas de necrosis y hemorragia en la zona donde el cerebro se desplaza contra las estructuras óseas. La arteria cerebral media puede ser comprimida entre el cerebro desplazado y la cresta esfenoidal, produciendo un infarto en el territorio de la misma.

Hernias por hipotensión intracraneal

La hipotensión intracraneal es una causa de hernia cerebral que debe ser considerada en pacientes que no pre-

sentan una masa intracraneal ni edema, o en pacientes en los cuales el grado de herniación está fuera de proporción con el grado de efecto de masa. La hipotensión intracraneal es causada por la pérdida de LCR, ya sea iatrogénica o espontánea. Puesto que el volumen cerebral es constante, el volumen de LCR y de sangre fluctúan en forma recíproca. La capacidad de amortiguar es muy limitada, pero puede explicar los hallazgos de imágenes en pacientes con hipotensión intracraneal. Con una pérdida del volumen de LCR, se produce un aumento en el volumen de sangre. Esto resulta en hiperemia venosa dural y tumefacción y edema, que pueden ser identificados en las imágenes de RMI como un refuerzo paquimeningeo. Por otra parte, la disminución en volumen del LCR resulta en un descenso del cerebro y puede producir una herniación transtentorial central y herniación tonsilar.

TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ENDOCRANEANA

El tratamiento de la hipertensión endocraneana está orientado a tres objetivos fundamentales: a) la mejoría de la perfusión cerebral y del aporte energético a través del mantenimiento de la presión de perfusión cerebral (PPC); b) la reducción directa de los valores elevados de PIC; y c) la reducción del desplazamiento y la distorsión de las estructuras cerebrales y la compensación de las alteraciones sistémicas provocadas por los mismos. Cualquier protocolo terapéutico debe tener en cuenta todos los mecanismos que han generado la hipertensión endocraneana, y los esfuerzos deberán centrarse en eliminar esas causas, tal la evacuación de hematomas intracerebrales o de restos de cerebro contuso o lacerado, y prevenir el daño cerebral secundario por isquemia.

Muy frecuentemente, sin embargo, el factor patológico es un aumento en el volumen de uno de los componentes normales del espacio intracraneal, tal como el edema cerebral, áreas de contusión cerebral o vasodilatación patológica. En estas instancias no se reconoce una masa removible, y el tratamiento médico deberá estar destinado a disminuir el volumen del contenido expandido, teniendo en cuenta siempre de no reducir en forma concomitante la PPC. Los métodos disponibles tienen un efecto temporario; ninguno de ellos, solo o en combinación, disminuye permanentemente la PIC. El objetivo primario es reducir la PIC el tiempo necesario para que la condición patológica de base pueda ser controlada.

El umbral para iniciar el tratamiento de la hipertensión intracraneana varía de acuerdo con la etiología, y aun dentro de una misma patología existe un debate sobre cual es el valor límite para iniciar dicho tratamiento. Por ejemplo, varios autores han sugerido valores de 15, 20 y 25 mm Hg para el inicio del tratamiento en pacientes con traumatismo encefalocraneano.

El tratamiento de la hipertensión endocraneana debe ser iniciado luego de haberse establecido su causa. Esta en general es fácil de determinar por medio de la tomografía axial computada, que mostrará el tamaño, localización y naturaleza del proceso causal, y cual será la terapéutica más adecuada. La mejor manera de monitorear los efectos terapéuticos es con la determinación seriada de la PIC y de la SvjO₂.

Mantenimiento de la presión arterial sistémica. Un aspecto fundamental en el manejo de la presión arterial sistémica para mejorar la presión de perfusión cerebral es

reconocer que se requiere un cierto grado de hipertensión sistémica para sostener la PPC en la etapa de hipertensión endocraneana. El grado de hipertensión se relaciona estrechamente con la PPC requerida por el individuo en observación. En el caso particular del traumatismo encefalocraneano, por ejemplo, se admite que la presión de perfusión cerebral mínima requerida es de 60 mm Hg. La presión sistémica, por otra parte, en general es inestable.

El mantenimiento de una adecuada presión arterial sistémica se logra con un volumen intravascular satisfactorio, el cual debe ser monitoreado a través del control de la presión arterial, la presión venosa central, la presión capilar pulmonar y la diuresis horaria. El objetivo primario del aporte de fluidos es mantener la euvolemia o una discreta hipervolemia, pero evitando la sobrehidratación. El rol de los vasopresores es controvertido en el TEC. Debido a su efecto vasoconstrictor potencial en los vasos intracerebrales, los vasopresores deben ser evitados en esta circunstancia, excepto que no exista otra maniobra capaz de elevar la presión arterial sistémica. En tal caso, la dopamina es el agente presor preferido, habiéndose demostrado experimentalmente que aumenta el FSC en y alrededor de la zona de lesión sin aumentar la PIC ni el edema cerebral.

Robertson y col., utilizando un protocolo destinado a mantener un flujo sanguíneo cerebral óptimo, fijando como objetivo una presión arterial media >90 mm Hg., observaron que si bien se producían menos episodios de desaturación en el golfo de la yugular, aparecía una mayor incidencia de SDRA y de episodios de hipertensión endocraneana no controlables.

En los pacientes con daño cerebral agudo es frecuente la hipertensión arterial espontánea. La misma puede promover la trasudación de líquido en áreas cerebrales con alteración de la barrera hematoencefálica, aumentando el volumen sanguíneo cerebral y la PIC. Cuando la hipertensión arterial actúa como compensación del aumento de la PIC (reacción de Cushing), no debe ser descendida sin haber reducido previamente la PIC. En casos de severa hipertensión arterial sistémica, es recomendable el empleo de sedantes, analgésicos y en algunas circunstancias antihipertensivos primarios, siendo preferidos en este contexto los agentes β bloqueantes de acción corta. La nitroglicerina y el nitroprusiato, en cambio, no son recomendables por su efecto venodilatador cerebral, creando un aumento secundario de la PIC.

Control del medio interno. Los pacientes con daño cerebral pueden ocasionalmente desarrollar trastornos particulares del metabolismo del sodio, tales como el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética, el síndrome cerebral de derramamiento de sal y la diabetes insípida. La hipoosmolaridad puede producir aumento del agua cerebral y de la PIC. Se debe evitar producir una contracción hipoosmolar del espacio extracelular utilizando una restricción excesiva de la administración de fluidos.

Existen evidencias clínicas que demuestran que las elevadas concentraciones plasmáticas de glucosa son desfavorables en pacientes con injuria neuronal. Estudios realizados en pacientes con trauma craneoencefálico, hemorragia subaracnoidea y accidente cerebrovascular isquémico que han demostrado una asociación entre la hiperglucemia y el aumento de la morbilidad y la mortalidad. No está claro si la hiperglucemia sólo refleja la severidad del daño neuronal, o si la concentración elevada de glucosa por sí afecta en forma adversa la evolución.

Excepto que el paciente presente riesgos conocidos de hipoglucemia, se deben evitar las soluciones que contienen glucosa durante la fase inicial de resucitación para minimizar el riesgo de hiperglucemia. Puede ser necesaria la administración de insulina para mantener la glucemia en niveles por debajo de 150 mg/dL. La hipoglucemia también puede ser riesgosa y debe ser corregida apenas se reconoce.

Mantenimiento de la oxigenación. El cerebro necesita de un aporte adecuado de oxígeno para cumplir con las demandas de su metabolismo. En este sentido, es conveniente mantener un cierto grado de hiperoxia, el cual contribuye a la reducción de la presión endocraneana. En caso de ser necesario utilizar presión positiva de fin de espiración (PEEP), se debe tener en cuenta que la misma puede producir una disminución significativa de la presión arterial, que a su vez produce una disminución en el flujo sanguíneo cerebral como resultado del deterioro de la autorregulación cerebral. En condiciones hemodinámicas estables, sin embargo, el aumento de los niveles de PEEP no parece comprometer la perfusión cerebral.

Posición de la cabeza. Si bien se ha insistido en la necesidad de la sobreelevación de la cabecera de la cama en los pacientes con aumentos de la PIC, recientemente se ha sugerido que en pacientes con severa hipertensión endocraneana, es conveniente utilizar la posición horizontal, con todos los transductores referidos al mismo nivel. Esto permite una adecuada interpretación de los valores de PAM, PIC, PPC, PCP y PVC. Por otra parte, se ha constatado que la sobreelevación de la cabecera puede producir una reducción de la presión arterial a nivel cerebral, con la consiguiente reducción de la PPC, lo cual es desfavorable en estas circunstancias.

Sedación y relajación. El miedo y la ansiedad aumentan el metabolismo y el flujo sanguíneo cerebral. Se desconoce la intensidad del estrés por inmovilización en los pacientes con daño cerebral, pero lo cierto es que en muchos de ellos la presión arterial y la PIC se elevan cuando son sometidos a estímulos nociceptivos.

Los narcóticos (morfina y fentanilo) deben ser considerados la primera línea de terapéutica debido a que brindan analgesia y depresión de los reflejos de la vía aérea, lo cual es necesario en los pacientes intubados. El fentanilo tiene la ventaja de tener escasos efectos hemodinámicos. El propofol es el agente hipnótico de elección en pacientes con daño neurológico agudo, ya que es fácilmente titulable y rápidamente reversible cuando se discontinúa. La combinación de propofol con fentanilo permite evitar el empleo de relajantes musculares, que no es recomendable en pacientes con TEC.

Drenaje de líquido cefalorraquídeo. El drenaje de LCR disminuye la PIC. De acuerdo con algunas teorías sobre los modos de reabsorción del líquido de edema cerebral, la reducción de la presión del LCR aceleraría la circulación del líquido extracelular desde el área edematosa, a través de la sustancia blanca, hacia el espacio ventricular. La presión elevada del LCR crea un gradiente desfavorable para la reabsorción de líquido de edema.

El drenaje de LCR debe ser hecho desde el ventrículo. El drenaje debe ser gradual, extrayéndose un mililitro por vez, para evitar la hernia tentorial superior, que produce un deterioro neurológico rápido con rigidez de descerebración bilateral.

Empleo de hiperventilación. La hiperventilación reduce la PIC por la disminución de la PaCO_2 , lo cual

produce vasoconstricción cerebral y una disminución del volumen sanguíneo cerebral. Solamente las áreas de cerebro normal responden de esta manera, debido a que las zonas lesionadas generalmente tienen una reactividad vascular disminuida.

La hiperventilación puede reducir la PIC hasta en un 50% en la mayoría de los pacientes con hipertensión endocraneana. Este descenso demora siete minutos en promedio, y si se continúa la hiperventilación, la reducción puede mantenerse por varias horas. El tratamiento no debe ser suspendido en forma brusca, ya que el aumento de la PaCO₂ produce una rápida vasodilatación cerebral con reinstalación de la hipertensión endocraneana.

En la práctica clínica se aconseja mantener niveles de PaCO₂ entre 30 y 35 mm Hg, a través de la asistencia respiratoria mecánica. Probablemente el efecto desfavorable más grave de la hiperventilación, además del riesgo de barotrauma, sea la producción de hipotensión arterial, la cual es particularmente frecuente en los pacientes hipovolémicos.

Recientemente se ha constatado que la hiperventilación puede inducir una disminución riesgosa del flujo sanguíneo cerebral, por debajo del nivel de isquemia cerebral. En este sentido, las guías modernas recomiendan evitar una PaCO₂ por debajo de 35 mm Hg en las primeras 24 horas que siguen al trauma encefálico. En caso de utilizarse la hiperventilación, el mejor método de control es la oximetría del bulbo de la yugular. Se aconseja mantener una SvjO₂ entre 55 y 75%. Valores menores de 55% indican una hipoxemia cerebral, y mayores del 75% hiperemia. En este último caso la hiperventilación es de primera elección para reducir el flujo sanguíneo cerebral elevado y la hipertensión endocraneana.

Marion y col., utilizando catéteres de microdiálisis colocados en estrecha proximidad con el tejido cerebral lesionado documentaron un aumento en los mediadores del daño cerebral secundario (lactato y glutamato) asociado con periodos incluso cortos de hiperventilación. La hiperventilación como técnica para disminuir la PIC sólo se recomienda en pacientes con una lesión expansiva e inminencia de herniación, y sólo durante el intervalo entre el diagnóstico y el tratamiento quirúrgico definitivo.

En una revisión reciente sobre el tema, Stocchetti y col. afirman: "considerando la relación riesgo-beneficio, parece claro que la hiperventilación sólo debe ser considerada en pacientes con aumento de la PIC, de una manera controlada y bajo monitoreo específico. Existen controversias sobre las indicaciones específicas, el momento de aplicación, la profundidad de la hipocapnia y la duración de aplicación".

Empleo de agentes osmóticos y diuréticos. Los agentes osmóticos se han utilizado durante años, constituyendo, junto con la hiperventilación, los métodos básicos de tratamiento de la hipertensión endocraneana.

Los agentes hiperosmolares tienen dos mecanismos principales de acción. Alrededor de 20 minutos después de la administración, las propiedades osmóticas del manitol producen una reducción en el contenido de agua cerebral y una reducción en la presión del LCR. El manitol también induce una reducción inmediata de la PIC a través de cambios en la dinámica de los fluidos o reología. El mecanismo responsable de estas modificaciones reológicas incluye la optimización de la viscosidad de la sangre y el aumento en la disponibilidad de oxígeno. Estos cambios producen una vasoconstricción cerebral compensatoria similar a la que produce la hiperventilación.

El manitol debe ser administrado con rapidez para lograr el máximo de efecto. El efecto inicial sobre la PIC es independiente de la diuresis obtenida, observándose una mejoría de la *compliance* antes de que se observe un descenso de la PIC.

Se debe citar, dentro de los riesgos potenciales derivados del empleo de los agentes osmóticos, el efecto de rebote de la PIC secundario a la suspensión del mismo. Cuanto más prolongado sea el período de administración, menor será la probabilidad de que el agente sea efectivo y más dificultoso el mantenimiento del equilibrio hidroelectrolítico. El rebote secundario se puede evitar con un reemplazo de fluidos adecuado y con la corrección lenta de la hiperosmolaridad.

La administración muy rápida de estas drogas puede producir hipervolemia y precipitar una insuficiencia cardíaca. La hipervolemia brusca, además, aumenta el flujo sanguíneo cerebral y la presión endocraneana.

La complicación más frecuente derivada de la utilización de los agentes osmóticos es el desequilibrio electrolítico, especialmente los estados hiperosmolales secundarios a la administración crónica. En estos casos puede producirse insuficiencia renal con manifestaciones neurológicas, estado en el que se observan niveles de osmolaridad superiores a 350 mOsm/l. Se admite que si la PIC no puede descenderse eficazmente con niveles de osmolaridad de 320 mOsm/l, se debe recurrir a otras medidas terapéuticas. La tendencia actual es evitar el balance negativo inducido por la diuresis osmótica, ya que el mismo se asocia con hemoconcentración, depleción intravascular, hipotensión, daño renal y efecto rebote a nivel del SNC por disminución de la PPC. Por tanto, si el paciente se encuentra eurolémico, la diuresis inducida por el manitol debe ser reemplazada en forma equimolar.

La administración del manitol se debe realizar en una dosis inicial de 0,75 a 1,00 g/kg en forma rápida, y luego 0,25 a 0,50 g/kg cada tres a cinco horas, dependiendo de la PIC, PPC, osmolaridad sérica y hallazgos clínicos. Recientemente, Cruz y col. evaluaron el efecto de dos dosis diferentes de manitol en pacientes con hemorragia lobar temporal postraumática, comprobando que la dosis de 1,4 g/kg es más efectiva que la de 0,7 g/kg.

El empleo de diuréticos de asa, en particular la furosemida, sólo se justifica en los pacientes sobrehidratados. En ausencia de sobrehidratación y exceso de sodio total del organismo, la furosemida tiene un rol limitado, pudiendo producir depleción de volumen, descenso de la PPC e isquemia cerebral secundaria.

Empleo de solución salina hipertónica. Se ha sugerido como tratamiento primario de la hipertensión endocraneana el empleo de solución salina hipertónica, particularmente cuando los efectos del manitol y de la furosemida han disminuido o cuando se ha producido una azoemia prerrenal. Aproximadamente 50 ml de solución salina al 3% (osmolaridad 462 mOsm/l) administrados en 10 a 15 minutos producen por lo común una reducción significativa de la PIC sin producir diuresis, y mejorar la función renal en pacientes que han recibido grandes dosis de manitol. El objetivo es lograr una presión osmótica que no supere los 320 mOsm/L, lo que corresponde a un nivel de sodio sérico entre 150 y 155 mEq/L.

Los efectos beneficiosos de la solución hipertónica son el resultado de varios mecanismos. En adición a su efecto osmótico sobre el tejido cerebral edematoso, la solución hipertónica ejerce efectos hemodinámicos, vasoregula-

dores, inmunológicos y neuroquímicos. El aumento en la presión arterial media es el resultado de la expansión de volumen, pero también puede ser consecuencia de cambios en los niveles circulantes de hormonas. El vasoespasmo que se produce como consecuencia del TCE puede ser contrabalanceado por la acción vasodilatadora de la solución hipertónica. Las perturbaciones en el sodio extracelular y en la neurotransmisión excitatoria que se producen luego de la injuria pueden ser atenuadas por la solución hipertónica, y la depresión de la adherencia leucocitaria y la marginación de neutrófilos pueden ser protectoras de la acción bacteriana. Vialet y col., recientemente, comprobaron que la solución hipertónica tiene efectos más favorables que el manitol cuando se utiliza en forma comparativa en pacientes con TCE.

Las complicaciones potenciales del empleo de soluciones salinas hipertónicas son: mielinolisis cerebral, encefalopatía, hematomas o sufusiones subdurales, hipotensión transitoria, edema pulmonar con fallo cardiaco, hipocalemia, acidosis hiperclorémica, coagulopatía, hemólisis intravascular, flebitis y edema cerebral de rebote. Para evitar las mismas, se recomienda mantener una osmolaridad sérica por debajo de 320 mOsm/L, y realizar determinaciones de sodio y potasio séricos cada cuatro a seis horas.

En la Tabla 73/4 se indican los elementos comparativos entre el manitol y la solución hipertónica en el tratamiento del aumento de la presión intracraneana.

Empleo de corticoides. Si bien los corticoides han sido utilizados en prácticamente todas las patologías neurológicas, en muy pocas de ellas se ha demostrado con certeza que presentan efectos favorables. Una de estas patologías es el edema cerebral que rodea a los tumores cerebrales. El mismo es primariamente vasogénico, debido a la ruptura de la membrana hematoencefálica, con un menor componente de edema citotóxico. Desde el punto de vista clínico, se observa una respuesta dramática a la administración de corticoides en pacientes con tumores cerebrales, edema y efecto de masa. Debido a su vida media prolongada y su mínimo efecto mineralocorticoide, la dexametasona es el glucocorticoide de elección en estos pacientes. La mayoría de ellos responden a una dosis de 4-8 mg/día, aunque se pueden utilizar dosis mayores. Alrededor del 75% de los pacientes con metástasis cerebrales demuestran una mejoría significativa dentro de las 24-72 horas del inicio del tratamiento, mejorando las

cefaleas y la alteración del estado mental.

En la meningitis bacteriana, se ha confirmado la utilidad del empleo de dexametasona en niños con meningitis producida por *Haemophilus influenza* tipo b y por *Streptococcus pneumoniae*, si el tratamiento es implementado en forma inmediata anterior al inicio del tratamiento antibiótico. En estos casos se ha comprobado una reducción de las secuelas neurológicas. En adultos, en un ensayo prospectivo que involucró 301 pacientes, el tratamiento adyuvante con dexametasona se asoció con una disminución de la mortalidad (7% vs 15%) y una reducción del riesgo de secuelas. Estos beneficios fueron más significativos en pacientes con meningitis neumocócica y en aquellos con enfermedad más grave.

Una patología en la cual el empleo de corticoides ha sido largamente discutido es el traumatismo encefalocraneano. El estudio CRASH, recientemente concluido, evaluó el efecto de la administración de corticoides sobre la mortalidad a los 14 días en 10.008 adultos con trauma encefálico significativo. Los pacientes en la rama de tratamiento recibieron 2 g de metilprednisolona en dosis en bolo en una hora, seguidos por 0,4 g/h por 48 horas en una infusión de 20 ml/h. Comparado con placebo, el riesgo de muerte por todas las causas dentro de las dos semanas fue mayor en el grupo que recibió corticoides (21,1% vs 17,8%). Los resultados a seis meses tampoco mostraron una mejoría en la sobrevida con la terapéutica con metilprednisolona (mortalidad: 25,7%) versus placebo (mortalidad: 22,3%) ni ninguna reducción en el riesgo de muerte o discapacidad severa. De acuerdo a estos resultados, los corticoides no deben ser utilizados en forma rutinaria para tratar el trauma craneoencefálico, cualquiera sea su gravedad.

Empleo de barbitúricos. En estudios experimentales y en humanos se ha documentado que los agentes hipnóticos aumentan la resistencia cerebrovascular y reducen el flujo sanguíneo cerebral y la PIC. Estos efectos son mediados a través de una supresión metabólica del consumo de oxígeno por el cerebro. La supresión metabólica es dosis dependiente hasta que el EEG se hace isoelectrico. Superado este nivel no existe una ulterior supresión del consumo de oxígeno cerebral ni un descenso mayor del flujo sanguíneo cerebral.

La terapéutica con barbitúricos se debe iniciar con una dosis de carga de pentobarbital de 3 a 5 mg/kg administrada en varios minutos. Si la respuesta va a ser favorable, la PIC

Tabla 73/4.- Comparación entre el manitol y la solución hipertónica.

	Manitol	Solución salina hipertónica
Guías de dosaje en bolo	0,25-1,0 g/kg en bolo rápido	Ninguna
Guías de infusión	Ninguna	0,1-1,0 mL/kg/h
Efectividad	Disminuye con la administración reiterada	Efectiva luego de administración repetida; efectiva cuando el manitol es inefectivo
Aumento de la PAM	Moderado	Mayor, más prolongado
Propiedades reológicas	Si	Si
Efectos diuréticos	Diurético osmótico, puede necesitar reemplazo de volemia para evitar la hipovolemia	Diuresis a través de la acción de ANP
Osmolalidad sérica máxima	320 mOsm/L	360 mOsm/L
Efectos adversos	Insuficiencia renal, hipotensión, rebote de HIC	Rebote de HIC, mielinolisis centropontina, anormalidades electrolíticas
Efectos beneficiosos propuestos	Efecto antioxidante	Restauración del potencial de membrana de reposo, inhibición de la inflamación

disminuirá en 10 a 15 minutos. Si existe una buena respuesta a la dosis de carga, el tratamiento deberá ser continuado en dosis de 1,5-2 mg/kg cada 1 a 2 horas. La dosis deberá ajustarse para mantener una PIC por debajo de 20 mm Hg y niveles de barbitúricos en sangre no mayores de 4 mg/dl. Los pacientes con este nivel en sangre requieren habitualmente medicación inotrópica para mantener una presión arterial adecuada. Shapiro y col. han sugerido una prueba con una dosis de tiopental de 1,5-3 mg/kg para establecer la respuesta de la PIC antes de administrar pentobarbital. Si no existe respuesta a esta prueba, es inevitable la muerte cerebral por aumento incontrolable de la PIC.

Los riesgos de la terapéutica con barbitúricos en altas dosis son significativos. El paciente se encuentra anestesiado, con una presión arterial inestable y una función respiratoria espontánea abolida. El riesgo mayor es la depresión miocárdica y la hipotensión arterial, especialmente en los pacientes con hipovolemia secundaria a la terapéutica con diuréticos. Es obvio que se necesita una asistencia en una unidad de cuidados intensivos bien provista, con un equipo médico entrenado y atención permanente. Recientemente se ha sugerido el monitoreo continuo de la actividad eléctrica cerebral, la supresión de dicha actividad provee un *end point* fisiológico para la titulación de dosis.

Los barbitúricos producen miosis pupilar. Cuando las pupilas se dilatan, debe presumirse que existe hipoxia o un aumento de la PIC. Uno de los inconvenientes del tratamiento con altas dosis de barbitúricos es el bloqueo de los reflejos con nivel en el tronco encefálico.

Todavía persisten las dudas referentes a si los barbitúricos en altas dosis mejoran el pronóstico de los pacientes con hipertensión endocraneana. Se admite que el éxito de la terapéutica barbitúrica es directamente proporcional a la calidad del tratamiento convencional inicialmente instituido. En muchos pacientes tratados intensivamente con asistencia ventilatoria, diuresis osmótica, control de PIC, etc., la adición de barbitúricos puede simular un grupo con pronóstico favorable, que hubiera evolucionado igual sin los barbitúricos. Hasta que el valor definitivo de esta técnica sea comprobado, se deberá considerar como una "medida desesperada para un momento desesperado".

Empleo de hipotermia. El empleo de la hipotermia

terapéutica para tratar a pacientes con TEC severo fue descrito hace más de 50 años. En los últimos años, varios ensayos clínicos de tratamiento con hipotermia moderada en pacientes con TEC informaron un efecto beneficioso, cuando se utilizan temperaturas de 32 a 34°C por períodos de hasta 48 horas. En el año 2001, Clifton y col. presentaron un estudio que incluyó 392 pacientes en coma luego de un traumatismo cerrado de cráneo, que fueron asignados al azar para tratamiento con hipotermia a 33°C iniciada dentro de las seis horas de la injuria y mantenida por 48 horas. El *end point* primario fue el estado funcional seis meses después de la injuria. La conclusión final fue que este tratamiento no mejoraba el pronóstico del traumatismo grave de cráneo, por lo que la técnica de hipotermia controlada no es recomendable en estos pacientes. McIntyre y col., por su parte, en una evaluación de todos los ensayos clínicos existentes hasta inicios del 2003, consideran que la hipotermia puede reducir el riesgo de mortalidad y de mal pronóstico en adultos con traumatismo grave de cráneo, pero la evidencia no es suficiente para recomendar el uso rutinario de la misma fuera de estudios de investigación. Polderman, por su parte, ha establecido las siguientes recomendaciones para el uso de hipotermia en presencia de trauma craneoencefálico grave: 1) si se utiliza hipotermia, la misma debe ser de duración prolongada (48 horas o más, preferiblemente guiada por mediciones de la PIC); 2) el recalentamiento debe ser lento, en un periodo de al menos 24 horas; 3) los centros deben tener experiencia en el empleo de la técnica y en el manejo de los efectos colaterales.

Prevención y tratamiento de las convulsiones. Los niños que han tenido un trauma encefalocraneano significativo presentan convulsiones con más frecuencia que los adultos, posiblemente debido a un menor umbral para la convulsión. Los pacientes con un Escore de Glasgow <8 tienen un riesgo aumentado de presentar convulsiones en forma inmediata al trauma. Si el paciente se presenta con actividad convulsiva, se debe iniciar tratamiento con una benzodiacepina (lorazepam) y/o fenitoina, seguido por fenitoina en dosis estándar por dos semanas. La etiología de la convulsión y el estado clínico del paciente determinan la duración del tratamiento antiepiléptico. Se ha comprobado que las drogas antiepilép-

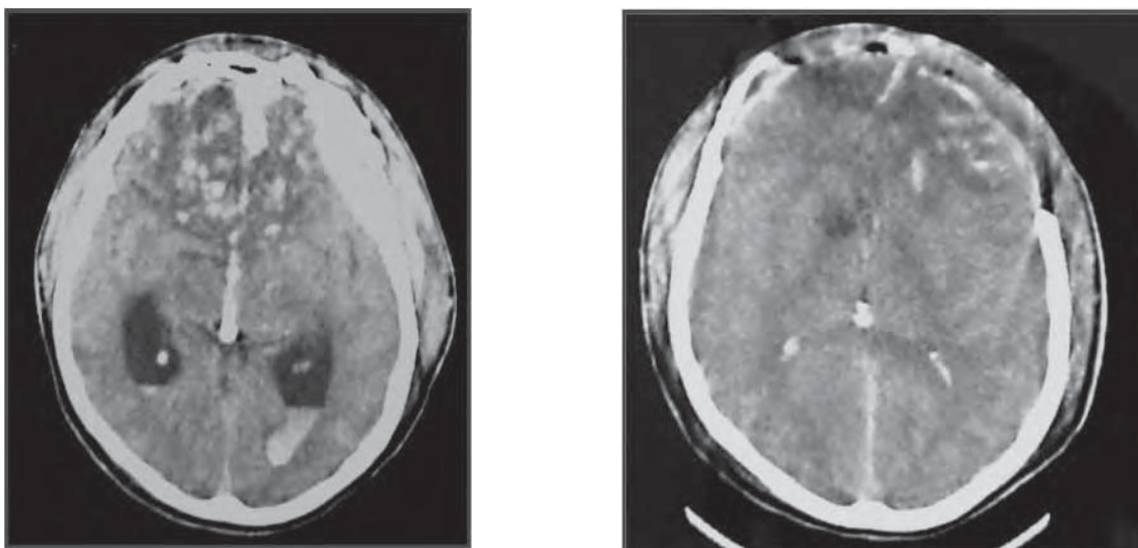


Fig. 73/16.- TAC de cráneo. Traumatismo grave con imágenes de contusión y hemorragia en ambos lóbulos frontales. Craniectomía descompresiva frontal ampliada.

tics para la profilaxis prolongada no mejoran la evolución y sólo son efectivas en la primera semana del traumatismo para disminuir las convulsiones de inicio temprano.

Descompresión quirúrgica. En los últimos años se ha utilizado la craniectomía descompresiva para permitir que “el cerebro edematizado cuente con más espacio” (Fig. 73/16 y 73/17). Se trata de un método para disminuir la PIC que se asocia con resultados favorables en ciertos casos. Se consi-

dera una terapéutica de rescate, indicada especialmente en sujetos jóvenes que deterioran su score de coma y muestran evidencias tomográficas de edema bilateral. Se ha utilizado en pacientes con traumatismos graves de cráneo o con grandes infartos hemisféricos. Las contraindicaciones incluyen la presencia de lesión del tronco encefálico o signos establecidos de herniación, en particular pupilas dilatadas y fijas bilaterales; edad avanzada (>65 años), o escasa probabilidad

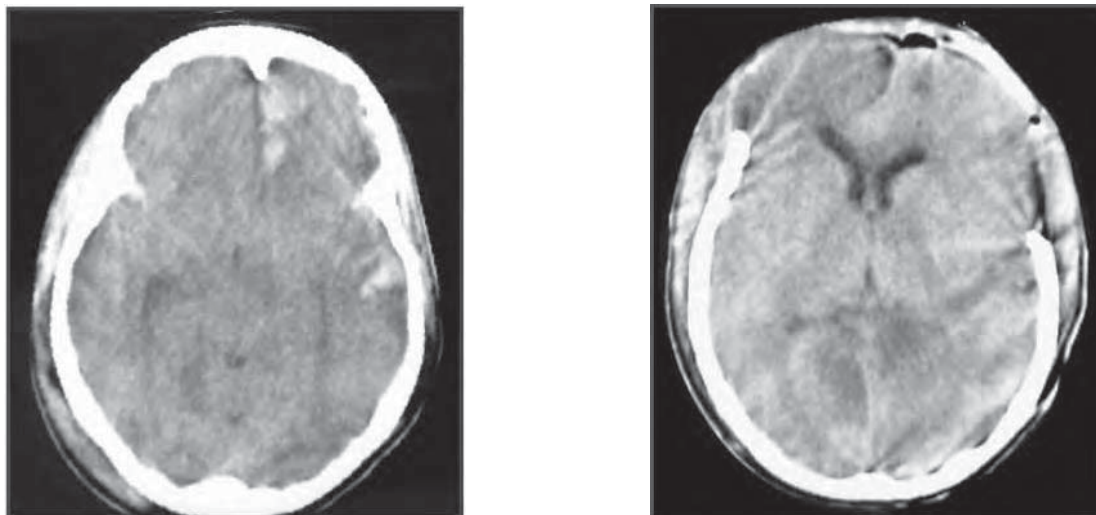


Fig. 73/17.- TAC de cráneo. Mismo caso de Fig. 73/15. Traumatismo de cráneo con lesiones contuso-hemorrágicas en lóbulos frontal y temporal izquierdos con gran edema cerebral. Craniectomía amplia fronto temporal. Desplazamiento anterior de los cuernos anteriores de los ventrículos laterales.

Tabla 73/5.- Algoritmo de manejo de pacientes con hipertensión endocraneana.

Objetivo del tratamiento:

Reducir al mínimo el tiempo en que la PIC está por encima de 20 mm Hg, mientras se mantiene una presión de perfusión mayor de 70 mm Hg.

Nivel 1.- Sedación-parálisis:

Mantener hasta que la PIC < 20 mm Hg durante 12 horas sin terapéutica adicional

Morfina: 4 mg/dosis/hora o perfusión endovenosa; o fentanilo: 0,5 µg/kg/hora

Diazepam: 0,04 a 0,21 mg/kg/hora

Vecuronio: 6-10 mg/dosis/hora o perfusión endovenosa para mantener parálisis

ARM con PaCO₂ 35 ± 2 mm Hg

Nivel 2.- Drenaje de LCR:

Realizar si la PIC excede de 20 mm Hg por 5 minutos. Continuar el tratamiento con drenaje mientras éste sea efectivo.

Nivel 3.- Empleo de manitol o solución hipertónica:

Si la PIC > 20 mm Hg por 5 minutos y no puede ser controlada con drenaje, administrar manitol 50-100 g EV en bolo, y continuar con su administración hasta que la osmolaridad alcance a 320 mOsm/L.

Como alternativa se puede administrar solución salina al 3% hasta un valor de sodio sérico de 150-155 mEq/L. La administración puede ser realizada en bolo, o manteniendo una perfusión continua.

Nivel 4.- Si la PIC persiste por encima de 25 mm por 5 minutos y no puede ser disminuida con manitol, o si la PPC < 50 mm Hg:

A.- Empleo de drogas hipertensoras:

Paciente sin contusión parenquimatosa: administrar vasopresores para mantener PAS > 180 mm Hg

Paciente con contusión parenquimatosa: inducir hipertensión hasta PAS 150-170 mm Hg

B.- Hiperventilación: PaCO₂ ~ 30 mm Hg.

Si no hay respuesta realizar hiperventilación agresiva manteniendo la SvjO₂ por encima de 55%

Si la autorregulación está alterada pasar a nivel 5.

Nivel 5.- Empleo de hipnóticos:

Si la PIC está por encima de 25 mm Hg por más de 5 minutos y la osmolaridad es mayor de 320:

Tiopental en dosis de carga de 5-10 mg/kg, seguido por una infusión continua de 3-5 mg/kg/h. o

Pentobarbital en dosis de carga de 10 mg/kg en 30 minutos, seguido por 5 mg/kg cada hora por

tres dosis. Luego mantener una dosis de mantenimiento de 1-2 mg/kg/hora.

de sobrevida por más de 24 horas.

En la Tabla 73/5, modificada de J.Ward, se indica una secuencia de tratamiento propuesta para pacientes con hipertensión endocraneana.

BIBLIOGRAFÍA

- Andrews P, Citerio G.: Intracranial pressure. Part one: historical overview and basic concepts. *Intensive Care Med* 30:1730-2004
- Asgerisson B., Grande P., Nordstrom G.: A new therapy of post-trauma brain edema based on haemodynamic principles for brain volume regulation. *Intensive Care Med* 20:260-1994
- Bendo A., Luba K.: Recent changes in the management of intracranial hypertension. *Intern Anaesth Clin* 38:69-Fall 2000
- Betz A., Iannotti F., Hoff J.: Brain edema: a classification based on blood-brain barrier integrity. *Cereb Brain Metab Rev* 1:133-1989
- Bhardwaj A., Ulatowski J.: Hypertonic saline solutions in brain injury. *Curr Opin Crit Care* 10:126-2004
- Bingaman W., Frank J.: Malignant cerebral edema and intracranial hypertension. *Neurologic Clin* 13:479-1995
- Citerio G., Andrews P.: Intracranial pressure. Part two: clinical applications and technology. *Intensive Care Med* 30:1882-2004
- Citerio G., Andrews P.: Refractory elevated intracranial pressure: intensivist's role in solving the dilemma of decompressive craniectomy. *Intensive Care Med* 33:45-2007
- Clifton G., Miller E., Choi S.: Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *N Engl J Med* 344:556-2001
- Cohadon F.: Physiopathology of increased ICP in acute brain trauma. En Artigas A.: *Proceeding of the 6th European Congress on Intensive Care Medicine*. Barcelona 1993
- Contant C., Valadka A., Gopinath S.: Adult respiratory distress syndrome: a complication of induced hypertension after severe head injury. *J Neurosurg* 95:560-2001
- Cooper D., Myles P., McDermott F.: Prehospital hypertonic saline resuscitation of patients with hypotension and severe traumatic brain injury. *JAMA* 291:1350-2004
- CRASH trial collaborators: Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10.008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 364:1321-2004
- CRASH trial collaborators: Final results of MRC CRASH, a randomized placebo-controlled trial of intravenous corticosteroid in adults with head injury: outcomes at 6 months. *Lancet* 365:1957-2005
- Cremer O., van Dijk G., van Wensen E.: Effect of intracranial pressure monitoring and targeted intensive care on functional outcome after severe head injury. *Crit Care Med* 33:2207-2005
- Cruz J., Minoja G., Okuchi K.: Major clinical and physiological benefits of early high doses of mannitol for intraparenchymal temporal lobe hemorrhages with abnormal pupillary widening: a randomized trial. *Neurosurgery* 51:628-2002
- Czosnyka M., Pickard J.: Monitoring and interpretation of intracranial pressure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75:813-2004
- DeAngelis L.: Brain tumors. *New Engl J Med* 344:114-2001
- Dunn L.: Raised intracranial pressure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73:(Suppl 1):i23-2002
- Fishman A.: Brain edema. *N Engl J Med* 293:706-1975
- Gomes J., Stevens R., Lewin J.: Glucocorticoid therapy in neurologic critical care. *Crit Care Med* 33:1214-2005
- Grände P.O.: The "Lund Concept" for treatment of severe brain trauma: a physiological approach. En Vincent J.: *Year Book of Intensive Care and Emergency Medicine*. Springer, Berlin 2004
- Grände P.: The "Lund Concept" for the treatment of severe head trauma: physiological principles and clinical application. *Intensive Care Med* 32:1475-2006
- Guerra W., Gaab M., Dietz H.: Surgical decompression for traumatic brain swelling: indications and results. *J Neurosurg* 90:187-1999
- Guohua Xi., Keep R., Hoff J.: Pathophysiology of brain edema formation. *Neurosurg Clin N Am* 13:371-2002
- Henderson W., Dhingra V., Chittock D.: Hypothermia in the management of traumatic brain injury. A systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 29:1637-2003
- Johnson P., Eckard D., Chason D.: Imaging of acquired cerebral herniations. *Neuroimag Clin N Am* 12:217-2002
- Klatzo I.: Neuropathological aspects of brain edema. *J Neuropathol Exp Neurol* 26:1-1967
- Knapp J.: Hyperosmolar therapy in the treatment of severe head injury in children. Mannitol and hypertonic saline. *AACN Clinical Issues* 16:199-2005
- Kumar A., Schmidt E., Hiler M.: Asymmetry of critical closing pressure following head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76:1570-2005
- Marcoux K.: Management of increased intracranial pressure in the critically ill child with an acute neurological injury. *AACN Clinical Issues* 16:212-2005
- Marik P., Varon J., Trask T.: Management of head trauma. *Chest* 122:699-2002
- Marion D., Puccio A., Wisniewski S.: Effect of hyperventilation on extracellular concentrations of glutamate, lactate, pyruvate, and local cerebral blood flow in patients with severe traumatic brain injury. *Crit Care Med* 30:2619-2002
- Mascia L.: Ventilatory setting in severe brain injured patients: does it really matter? *Intensive Care Med* 32:1925-2002
- Mayer S., Chong J.: Critical care management of increased intracranial pressure. *J Intensive Care Med* 17:55-2002
- McIntyre L., Fergusson D., Hebert P.: Prolonged therapeutic hypothermia after traumatic brain injury in adults: a systematic review. *JAMA* 289:2992-2003
- Morley N., Berge E., Cruz Flores S.: Surgical decompression for cerebral edema in acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, CD003435
- Muench E., Bauhuf C., Roth H.: Effects of positive end-expiratory pressure on regional cerebral blood flow, intracranial pressure, and brain tissue oxygenation. *Crit Care Med* 33:2367-2005
- Ogden A., Mayer S., Connolly E.: Hyperosmolar agents in neurosurgical practice: the evolving role of hypertonic saline. *Neurosurgery* 57:207-2005
- Petty T., Andrews P.: Hypertonicity and the treatment of raised intracranial pressure. En Vincent J. (Edit.): *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Springer, Berlin, 2004
- Polderman K., Ely E., Badr A.: Induced hypothermia in traumatic brain injury: considering the conflicting results of meta-analyses and moving forward. *Intensive Care Med* 30:1860-2004
- Polderman K.: Inducing hypothermia in the ICU: practical aspects and cooling methods. En Vincent J. (Edit.): *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Springer, Berlin, 2005
- Rasulo F., Balestreri M., Matta B.: Assessment of cerebral pressure autoregulation. *Curr Opin Anaesthesiol* 15:483-2002
- Robertson C., Valadka A., Hannay J.: Prevention of secondary ischemic insults after severe head injury. *Crit Care Med* 27:2086-1999
- Rose J., Mayer S.: Optimizing blood pressure in neurological emergencies. *Neurocrit Care* 1:287-2004
- Rosner M.: Pathophysiology and management of increased intracranial pressure. En Andrews B. (Edit.) *Neurosurgical Intensive Care*, McGraw Hill, New York 1993
- Rosner M.: Introduction to cerebral perfusion pressure management. *Neurosurg Clin N Am* 6:761-1995
- Sean Kincaid M., Lam A.: Monitoring and managing intracranial pressure. *Critical Care Neurology*. 12:93-2006
- Seder D., Schmidt J., Mayer S.: Multimodality monitoring in patients with elevated intracranial pressure. En Vincent J. (Edit.): *2008 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Springer, Berlin 2008

- Simard M., Kent T., Chen M.: Brain oedema in focal ischaemia: molecular pathophysiology and theoretical implications. *Lancet Neurol* 6:258-2007
- Steiner T., Ringleb P., Hacke W.: Conservative and invasive treatment of space-occupying hemispheric stroke. En Vincent J. (Edit.): *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Springer, Berlín, 2000
- Stifel M., Heuer G., Smith M.: Cerebral oxygenation following decompressive hemicraniectomy for the treatment of refractory intracranial hypertension *J Neurosurg* 101:241-2004
- Stocchetti N., Rossi S., Buzzi F.: Intracranial hypertension in head injury: management and results. *Intensive Care Med* 25:371-1999
- Stocchetti N., Maas A., Chiergato A.: Hyperventilation in head injury: a review. *Chest* 127:1812-2005
- Tommasino C.: Fluids and the neurosurgical patient. *Anesthesiology Clin N Am* 20:329-2002
- Thal S., Engelhard K., Werner C.: New cerebral protection strategies. *Curr Opin Anaesthesiol* 18:490-2005
- Timofeev I., Gupta A.: Monitoring of head injured patients. *Curr Opin Anaesthesiol* 18:477-2005
- Vavilala M., Lee L., Lam A.: Cerebral blood flow and vascular physiology. *Anesthesiology Clin N Am* 20:247-2002
- Vincent J., Berre J.: Primer on medical management of severe brain injury. *Crit Care Med* 33:1392-2005
- Wahlstrom M., Olivecrona M., Koskinen L.: Severe traumatic brain injury in pediatric patients: treatment and outcome using an intracranial pressure targeted therapy: the Lund concept. *Intensive Care Med* 31:832-2005
- Wartenberg K., Mayer S.: Management of large hemispheric infarction. En Vincent J. (Edit.): *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Springer, Berlín, 2005
- Williams M., Hanley D.: Monitoring and interpreting intracranial pressure. En Tobin M. (Edit.): *Principles and practice of Intensive Care monitoring*. McGraw Hill, New York 1998
- Xi G., Keep R., Hoff J.: Pathophysiology of brain edema formation. *Neurosurg Clin N Am* 13:371-2002

en la mujer, y la alta incidencia de ACV en el grupo etario de mayor edad. Existe una marcada dependencia de la edad en cuanto a la incidencia de ACV, con sólo 30 episodios por 100.000 habitantes en los menores de 44 años, mientras que alrededor de 1.230 por 100.000 habitantes por encima de los 75 años sufren al menos un evento isquémico cerebral.

Los datos del European Registries of Stroke Collaboration (EROS) muestran una incidencia de primer ACV de 105,7/100.000 en Alemania, de 86,0/100.000 en el Reino Unido y de 87,8/100.000 en Francia. La estandarización para la población europea de la incidencia de ACV isquémico brinda un valor de 125/100.000 en mujeres y 148/100.000 en hombres.

Recientemente, Lavados y col. informaron datos epidemiológicos sobre la mortalidad por ACV en Latinoamérica, refiriendo para el año 2002 una mortalidad por ACV en Argentina de 52/100.000 habitantes, para Brazil 11/100.000, Chile 63/100.000, Colombia 37/100.000 y Uruguay 61/100.000.

Las cuatro formas principales de ACV son la trombosis cerebral, el embolismo cerebral, la hemorragia intracerebral y la hemorragia subaracnoidea (Fig. 74/1). Los ACV isquémicos tromboembólicos son responsables del 71% de todas las enfermedades cerebrovasculares. Los accidentes hemorrágicos tienen distinta epidemiología, pronóstico y tratamiento que los accidentes isquémicos, por lo que serán analizados en capítulos separados.

Los pacientes que deben ser admitidos a UTI son aquellos con ACV severos, aquellos con complicaciones médicas, los que necesitan intervenciones que requieren monitoreo continuo, y aquellos que presentan ACV como complicación de otra patología mientras se encuentran internados. Los pacientes que no se encuentran en los grupos anteriores pueden ser asistidos en pisos de internación.

La razón para el control de los pacientes con ACV en terapia intensiva es prevenir la progresión del proceso a través del monitoreo y la intervención terapéutica sobre los eventos secundarios. Los pacientes con ACV severos requieren el control de las funciones cardíaca, pulmonar, renal y neurológica, y el rápido tratamiento de las anomalías. Debido a los recientes avances en el empleo de la terapéutica trombolítica, los pacientes que reciben tal tratamiento deben ser controlados en unidades especiales, en particular por el riesgo de complicaciones hemorrágicas.

ETIOLOGÍA

En la Tabla 74/1 se indican las múltiples enfermedades que se pueden asociar con episodios cerebrovasculares isquémicos. En la población general, la causa más frecuente es la aterosclerosis. En los pacientes que ingresan a UTI, también es frecuente que la causa productora sea un fenómeno embólico, disección de las arterias carótidas o vertebrales, y oclusión trombótica de la arteria basilar.

Las causas principales de ACV isquémicos son el embolismo aterosclerótico y la oclusión trombótica en arterias de pequeño diámetro con lipohialinosis. El embolismo, en general de origen cardíaco, es responsable de al menos el 20% de todos los ACV, y puede ser atribuido a una variedad de causas. El embolismo cerebral complica el 2% de todos los infartos agudos de miocardio, y el 5% de aquellos de gran tamaño, en general durante la segunda a cuar-

CAPÍTULO 74

Ataque cerebral o accidente cerebrovascular isquémico

DRES. MIGUEL GARROTE Y CARLOS LOVESIO

EPIDEMIOLOGÍA

El accidente cerebrovascular (ACV) es la tercera causa de muerte en EE.UU., superado sólo por el cáncer y las enfermedades cardíacas, siendo superado en el resto de los países industrializados solamente por las enfermedades cardíacas. En EE.UU., cada año alrededor de 700.000 personas experimentan un ACV, de los cuales 500.000 corresponden a un primer episodio. Cada año alrededor de 40.000 más mujeres que hombres padecen un ACV, lo cual depende del promedio de expectativa de vida mayor

ta semana ulterior al ataque agudo. El 50% de todos los ACV embólicos son causados por una fibrilación auricular de origen no valvular, en la mayoría de los casos al poco tiempo del inicio de este tipo común de arritmia. Más del 90% de todos los émbolos cardiogénicos ocluyen ramas de la arteria cerebral media. Las placas ateroscleróticas en la pared de las arterias carótidas o vertebrobasilar representan otra fuente mayor de émbolos, pero en casos individuales, es difícil establecer el origen de estos émbolos.

Un error común es aceptar que muchos accidentes isquémicos transitorios (AIT) del territorio posterior son causados por mecanismos hemodinámicos. Aunque los cambios hemodinámicos pueden producir síntomas del territorio posterior (síndrome de robo de la subclavia), el embolismo es la causa más común de estos accidentes. Sobre 407 pacientes con ACV o AIT evaluados en el *New England Medical Center Posterior Circulation Registry*, el embolismo se consideró la causa aislada productora en

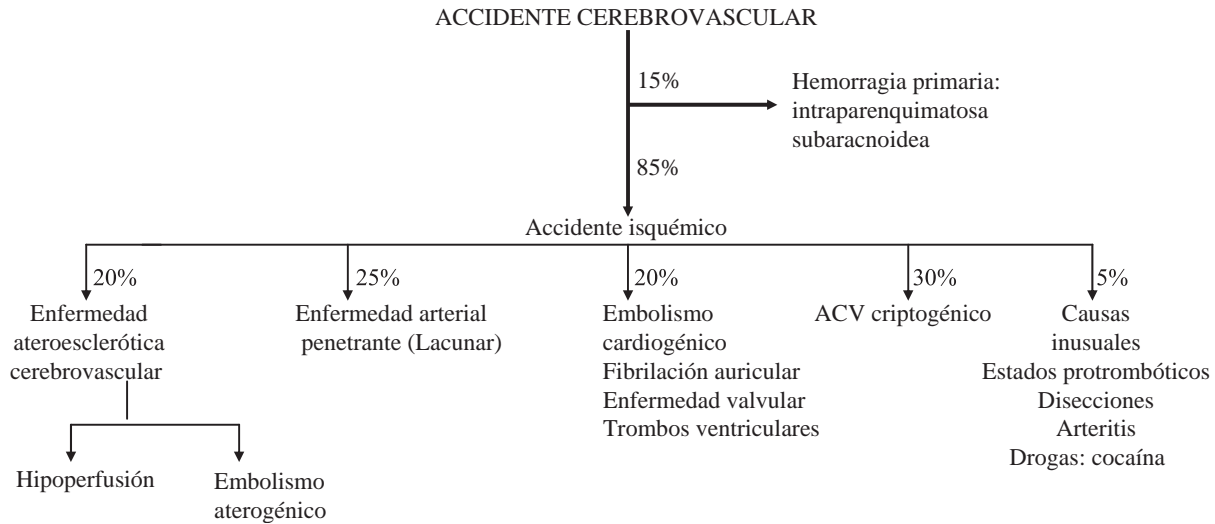


Fig. 74/1. Clasificación de los accidentes cerebrovasculares por su mecanismo, con estimación de la frecuencia de las distintas etiologías.

Tabla 74/1.- Causas de enfermedad oclusiva cerebrovascular (modificado de Stapf y Mohr)

Grupo etiológico	Subtipo	Fuente específica o condición
Embolismo	Arteria-arteria	Arco aórtico (Fig. 74/2), carótida común, carótida interna
	Enfermedad cardíaca	Fibrilación auricular, trombos intracardiacos, enfermedad valvular cardíaca, cardiomiopatía, aneurisma o hipoquinesia ventricular izquierda luego de infarto de miocardio (Fig. 74/3), embolismo paradójico a través de un foramen oval permeable, mixoma auricular (Fig. 74/4), endocarditis, enfermedad de Chagas
Aterosclerosis	Otros émbolos	Embolismo graso, embolismo gaseoso, émbolos tumorales
	Pequeños vasos	Arterioesclerosis, lipohialinosis
	Grandes vasos	Placa aterosclerótica extra o intracraneal (Fig. 74/5)
Vasculopatía	Inflamatoria	Vasculitis primaria del SNC, vasculitis sistémica con compromiso del SNC (arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu, granulomatosis de Wegener, panarteritis nodosa, vasculitis de Churg-Strauss), colagenosis sistémica involucrando el SNC, vasculitis infecciosa (luética, HIV, CMV, HBV, post herpética, TBC, borreliosis)
	Degenerativa-genética	Dolicoectasia, displasia fibromuscular, moya-moya, angiopatía amiloide, síndrome Ehlers-Danlos tipo IV, síndrome de Marfan, síndrome de Fabry, CADASIL, MELAS
	Exógenas	Disección arterial traumática o espontánea, vasculopatía por radiación, vasculitis por drogas (cocaína, crack)
	Maligna	Angioendoteliosis neoplásica
Desórdenes hematológicos	Coagulopatías	Síndrome antifosfolipídico, deficiencia de Proteína C-S, deficiencia de antitrombina III, resistencia a la proteína C, mutación de la protrombina 20210, factor V Leiden, paraneoplásica
	Hemoglobinopatías	Enfermedad de células falciformes, talasemia
Funcional	Síndrome de hiperviscosidad	Poliglobulia, policitemia vera, trombocitosis, trombofilia, síndromes mieloproliferativos, macroglobulinemia, mieloma
	Migraña	
	Vasoespasmo	Ulterior a hemorragia subaracnoidea, abuso de simpaticomiméticos
	Embarazo	Preeclampsia, eclampsia, hipercoagulabilidad

el 40%, comparada con la obstrucción arterioesclerótica o el mecanismo hemodinámico en el 32%.

FACTORES DE RIESGO

Existen una serie de factores de riesgo independientes para el desarrollo de ACV, la mayoría de ellos asociados con la aterosclerosis. Los factores de riesgo no modificables incluyen la edad avanzada, el sexo masculino, la raza no blanca, la presencia de enfermedad coronaria o insuficiencia cardíaca congestiva, y una historia familiar positiva para ACV o accidentes isquémicos transitorios.

La hipercolesterolemia, la diabetes, el hábito de fumar y la hipertensión arterial son los factores de riesgo modificables mayores para los accidentes vasculares trombóticos. De éstos, la hipertensión es con mucho el factor más importante. La presencia de soplos carotídeos es indicadora de enfermedad aterosclerótica, y documenta un riesgo aumentado de enfermedad cardíaca y de ACV.

Si bien se han descrito múltiples causas predisponentes de ACV de origen embólico, la incidencia relativa de ellas es variable, tal se indica en la Tabla 74/2.

El haber experimentado un primer ACV aumenta marcadamente el riesgo de ulteriores eventos, independientemente de la causa de base, aunque en ocasiones dependiendo de la misma. Alrededor del 33% de todos los ACV se considera que son eventos recurrentes. Como consecuencia, la prevención secundaria del ataque cerebral es de la mayor importancia.

Tabla 74/2.- Fuentes de embolias cerebrales.

Riesgo mayor	Riesgo menor o incierto
Fibrilación auricular	Prolapso de la válvula mitral
Estenosis mitral	Calcificación del anillo mitral
Válvulas protésicas mecánicas	Foramen oval permeable
Infarto de miocardio reciente	Aneurisma del septo auricular
Trombos en ventrículo izquierdo	Estenosis aórtica calcificada
Mixoma auricular	Diseción carotídea o vertebral
Endocarditis infecciosa	
Miocardiopatías dilatadas	
Endocarditis marásmica	

RECUERDO ANATÓMICO

La circulación cerebral (Fig. 74/6) es provista por las arterias carótidas internas para el territorio anterior, y el sistema vertebrobasilar para el territorio posterior.

La arteria carótida interna se divide en cuatro segmentos según su localización: cervical, petrosa, cavernosa y supraclinoidea, y termina dando origen a las arterias cerebrales anterior y media, que forman la circulación anterior del cerebro.

El segmento cervical de la carótida interna se extiende desde la bifurcación de la carótida primitiva hasta la base del cráneo y no da ramas. Este segmento puede presentar diversos grados de tortuosidad de origen congénito y curvas en espiral, que se agravan por la aterosclerosis. La arteria penetra en el cráneo por el conducto carotídeo



Fig. 74/2.- Ecocardiograma transesofágico. Trombo móvil en el cayado aórtico sobre una placa de ateroma.



Fig. 74/3.- Ecocardiograma transtorácico. trombo protruyente en el ápex del ventrículo izquierdo. ACV a repetición.

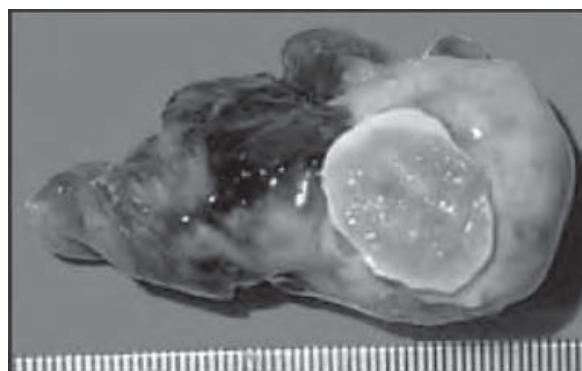
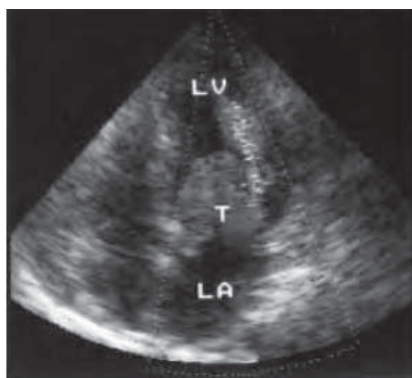


Fig. 74/4.- Gran mixoma de aurícula izquierda que se manifiesta por un ACV. Observe en el ecocardiograma Doppler color, la presencia del flujo transvalvular mitral turbulento por el fenómeno obstructivo que genera el tumor en diástole.

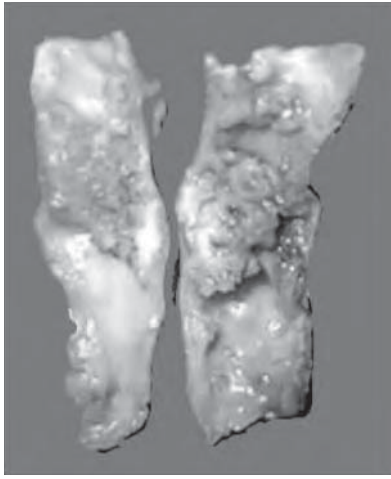


Fig. 74/5.- Ateroma carotídeo.

en la porción petrosa del hueso temporal y da las arterias timpánicas y del canal pterigoideo; asciende luego formando una curva hacia adelante y el medio y penetra en el seno cavernoso en ángulo agudo, formando el sífon carotídeo. Al atravesar la duramadre comienza el segmento supraclinoideo o intracraneal y su primera gran rama es la arteria oftálmica, que penetra en la cavidad orbitaria por el conducto óptico. Después de dar las arterias comunicante anterior y coroidea anterior, la arteria carótida interna se termina dividiendo en las arterias cerebral anterior y cerebral media.

Las arterias cerebrales anteriores están comunicadas entre si en su trayecto inicial por la comunicante anterior; se incurvan alrededor de la parte anterior del cuerpo calloso y continúan su trayecto hacia atrás sobre esta formación, terminando anastomosándose con ramas de las cerebrales posteriores.

La arteria cerebral media (ACM) es la más grande de las ramas de la carótida interna.

Se han utilizado dos métodos para describir la anatomía de la arteria cerebral media (ACM). El criterio segmentario se aplica para propósitos angiográficos y relaciona los segmentos con puntos cerebrales específicos. El primer segmento, M1, describe la arteria desde su origen hasta el *limen insulae*, de esta porción nacen la mayor parte de las arterias lenticuloestriadas. La segunda porción describe las tres ramas que resultan de la bifurcación de la ACM y entra a la cisura de Silvio. M2 es el segmento que transcurre a lo largo de la ínsula, y M3 sigue al opérculo superior de la ínsula. Finalmente, la porción M4 describe ramas de la ACM que irrigan toda la superficie cortical de los hemisferios cerebrales del área frontal y temporal. En la descripción funcional, por su parte, se reconoce un tronco único de 18-26 mm de longitud con un diámetro de aproximadamente 3 mm. Las primeras ramas consisten en 15-17 pequeñas arterias lenticuloestriadas que irrigan el putamen y el pallidum de los núcleos lentiformes, la cápsula interna y el núcleo caudado de los ganglios basales. Luego de las ramas lenticuloestriadas, la ACM generalmente se bifurca, formando las divisiones superior e inferior. Las ramas superiores irrigan la corteza prefrontal y orbitofrontal, y la rama inferior las regiones anterior, media y polar temporal. Las manifestaciones clínicas del infarto de la ACM dependen de la localización del proceso oclusivo, distinguiéndose distintos síndromes clínicos.

La arteria comunicante posterior se origina en la divi-

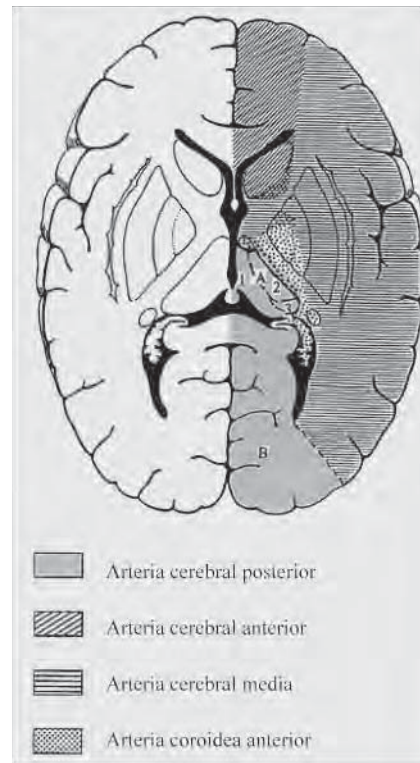


Fig. 74/6.- Circulación cerebral.

sión terminal de la carótida interna y se dirige hacia atrás para anastomosarse con la cerebral posterior.

La circulación posterior del encéfalo está dada por el sistema vertebrobasilar. En la mayoría de los individuos las arterias vertebrales nacen de las arterias subclavias y entran a través del foramen transverso de C6 o C5. Ascenden dentro de los forámenes transversos hasta C2 donde emergen, rodean el arco posterior de C1 y penetran a la duramadre para hacerse intracraneales. Las arterias vertebrales se unen en la unión bulbo protuberancial para formar la arteria basilar. La arteria cerebelosa postero inferior (PICA) es la rama primera y más larga de la arteria vertebral intracraneal y aporta sangre al cerebelo y al bulbo. La arteria cerebelosa anterior e inferior (AICA) nace de la arteria basilar y rodea la protuberancia para dar sangre a la parte posterior de ésta así como al cerebelo. La arteria cerebelosa superior (SCA) nace de la arteria basilar a nivel del mesencéfalo, al cual rodea, y brinda el aporte sanguíneo a la cara superior del cerebelo. Una red de anastomosis interconectan a todas estas arterias para producir una robusta circulación colateral. La arteria basilar termina dividiéndose en las arterias cerebrales posteriores, que irrigan el lóbulo occipital y la parte inferomedial del lóbulo temporal. Arterias perforantes provenientes de la cerebral posterior irrigan el tálamo. La arteria cerebral posterior da origen a la arteria comunicante posterior que participa del polígono de Willis. A través de su trayecto, la arteria basilar da vasos penetrantes que entran al tronco encefálico irrigando la zona de la línea media.

FISIOPATOLOGÍA

La interrupción del flujo sanguíneo a un área cerebral puede ser causada por un descenso de la presión de perfusión, disminución del calibre arterial, paro cardíaco, hipotensión arterial; y en forma secundaria por una hemorragia subaracnoidea o por la oclusión trombótica o em-

bólica de una arteria. Normalmente, la autorregulación mantiene la perfusión cerebral constante entre valores de presión arterial media de 60 a 150 mm Hg. La hipertensión, causa frecuente de enfermedad cardiovascular, se asocia con cambios estructurales en los vasos que predisponen a la trombosis y a la hemorragia. En la hipertensión arterial crónica, la curva de autorregulación está desviada a la derecha, lo que permite una mejor tolerancia a la hipertensión pero una disminuida tolerancia a las reducciones bruscas de la presión arterial. Un episodio de hipertensión puede conducir a un déficit de perfusión con la consiguiente isquemia cerebral focal.

Otro mecanismo mayor de isquemia focal es la presencia de una obstrucción vascular trombótica o embólica, o la reducción significativa del diámetro vascular por vasoespasmio. La obstrucción embólica generalmente ocurre a nivel de una bifurcación, lo que produce hipoxemia y estasis sanguíneo distal a la oclusión. El aumento en la PCO_2 local dilata los vasos vecinos, y generalmente el émbolo se rompe en fragmentos menores que migran distalmente hasta obstruir pequeñas arterias, con lo cual parte del área inicialmente afectada presenta hiperemia y eventualmente hemorragia. Una patente compleja de hipoxia local, hemorragia, vasoespasmio y obstrucción vascular es típica de los episodios isquémicos por obstrucción vascular. Durante la isquemia cerebral focal y la reperfusión, las alteraciones de la reactividad de las células endoteliales, la activación del sistema de coagulación, y las interacciones entre neutrófilos y células endoteliales, afectan la integridad de los vasos. Una cadena de respuestas vasomotoras, cambios en la permeabilidad endotelial, y activación del sistema de coagulación, también

contribuye a la lesión tisular por isquemia-reperfusión.

La magnitud del daño tisular en cada caso dependerá del grado y de la duración de la reducción del flujo sanguíneo (Fig. 74/7).

El flujo sanguíneo cerebral normal (CBF) para el cerebro humano en reposo es de alrededor de 55 ml/100g/min. Cuando se produce una obstrucción vascular, la zona central de necrosis se encuentra rodeada por una zona no funcional pero no necrótica denominada área de penumbra. La zona de penumbra isquémica corresponde a una parte de tejido cerebral en el cual el FSC ha disminuido al punto de producir silencio electrofisiológico, y una pérdida transitoria pero reversible de los potenciales de membrana y del metabolismo energético. La causa precisa de esta depolarización reversible es desconocida, pero podría estar involucrada la liberación del neurotransmisor excitatorio glutamato. Recientemente se ha identificado un tercer tipo de tejido, el cual exhibe un FSC por debajo del rango normal pero por encima del umbral de penumbra, no presenta fallo neuronal y no está en riesgo de infarto. El mismo se denomina área de oligoemia para distinguirlo de verdadero tejido isquémico (Fig. 74/8).

Con flujos cerebrales entre 50 y 30 ml/100g/min, la síntesis proteica y la expresión génica selectiva se alteran. La utilización de glucosa aumenta y luego decrece entre 35 y 25 ml/100 g/min. Por debajo de estos niveles, se produce una liberación progresiva de neurotransmisores excitatorios. Con niveles de 20 a 30 ml/100 g/min, se produce acidosis tisular, y con niveles de menos de 20 ml/100 g/min, se produce depleción del ATP. A este nivel se produce el infarto. Por debajo de 15 ml/100 g/min, el K^+ extracelular aumenta como consecuencia del fallo de la bomba de membrana,

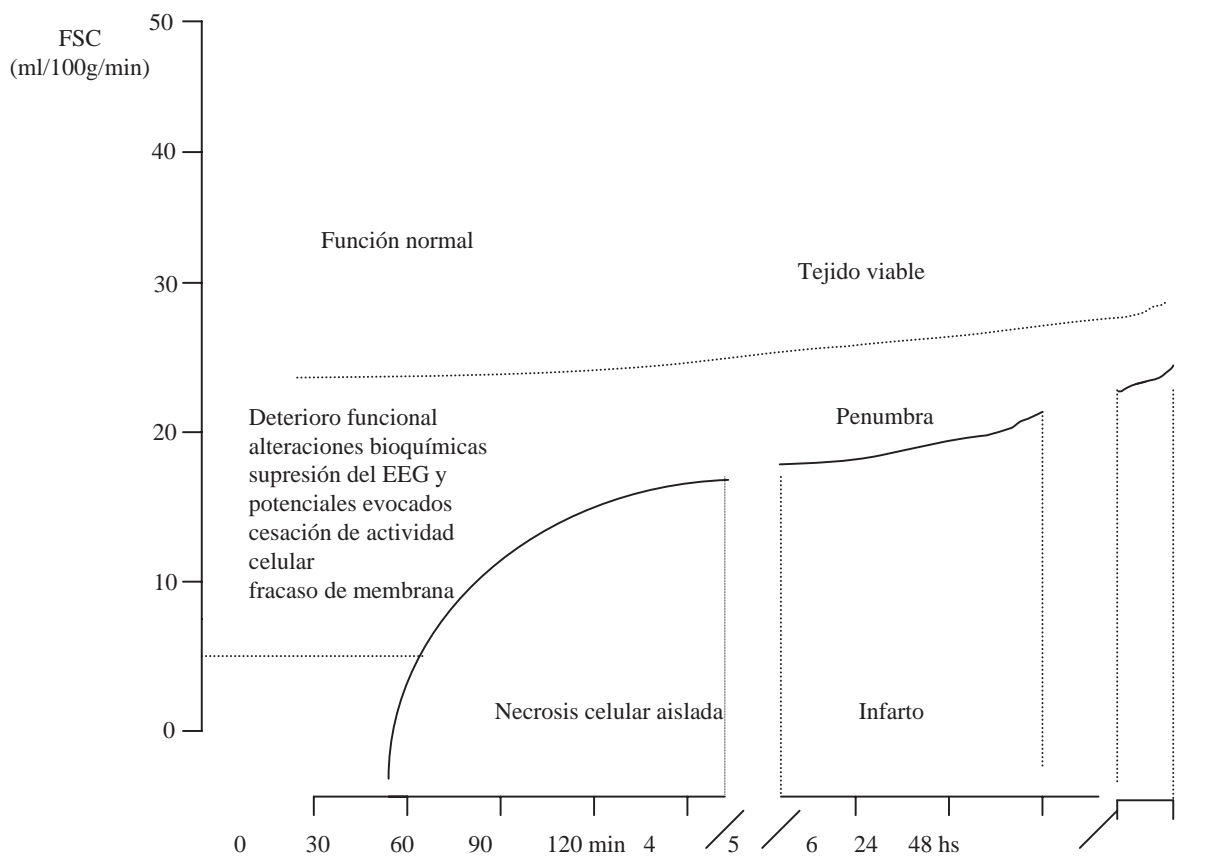


Fig. 74/7.- Diagrama de los umbrales de flujo sanguíneo cerebral (CBF) requeridos para la preservación de la función y de la morfología del tejido cerebral.

y el Ca^{++} gana acceso al interior de la célula, produciendo una cascada de acciones enzimáticas que finalmente conducen a la descomposición celular. Si el flujo sanguíneo no disminuye por debajo de ciertos niveles, y es restaurado rápidamente, el metabolismo celular puede recuperarse en su totalidad a los niveles previos a la isquemia.

El término penumbra isquémica fue aplicado originalmente al tejido cerebral perfundido con valores situados entre los umbrales de lesión funcional y morfológica. El término se ha extendido recientemente para caracterizar al tejido afectado por la isquemia pero aún viable que puede evolucionar al infarto o a la recuperación. El tejido en penumbra tiene un flujo sanguíneo disminuido al punto de causar silencio electrofisiológico y pérdida transitoria y recurrente de los gradientes iónicos de membrana. En tales tejidos, el flujo sanguíneo está disminuido por debajo de la demanda metabólica, pero el metabolismo energético está mantenido a un nivel que permite la preservación morfológica tisular ("perfusión miserable"). Sin embargo, el estrés isquémico continuo y o los episodios de requerimiento energético adicional pueden agotar la capacidad limitada presente y transformar el tejido en penumbra en tejido necrótico.

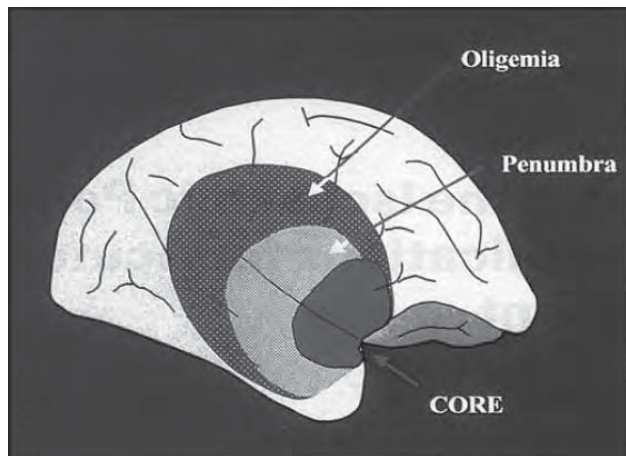


Fig. 74/8.- Áreas de necrosis, isquemia y penumbra consecuentes a la obstrucción arterial.

Los estudios en animales han demostrado una dinámica del desarrollo del infarto muy compleja. Algunos umbrales de viabilidad aumentan con el tiempo de isquemia. En modelos experimentales, se ha comprobado que el daño tisular en la zona periinfarto no sólo está relacionado con la magnitud de la isquemia, sino también con un fenómeno denominado de depolarización periinfarto, el cual es generado en el centro del infarto y se expande a través del área de penumbra. Este proceso puede contribuir a una necrosis tisular que se expande gradualmente desde el centro del infarto hasta la región de penumbra (Fig. 74/9). Por otra parte, los procesos metabólicos que se producen durante el tiempo de restauración del flujo sólo son conocidos parcialmente. Cuando se restaura el aporte de oxígeno molecular en la reperfusión, se produce una formación masiva de radicales libres de oxígeno. La injuria de reperfusión a nivel cerebral aún es un tema controvertido.

Se han acumulado datos que soportan el concepto de que la penumbra isquémica es un proceso dinámico de deterioro de la perfusión y de metabolismo energético inestable, que se propaga eventualmente desde el centro de la isquemia a los tejidos adyacentes, con la potencialidad para la recuperación, pero también con el riesgo de necrosis progresiva y extensión del infarto.

Dos consecuencias importantes han emergido de los estudios de la fisiopatología de la isquemia cerebral focal. Primero, la ventana terapéutica, o sea el periodo durante el cual la iniciación del tratamiento podría disminuir el daño causado por el proceso isquémico, es corta, de sólo tres a seis horas. Segundo, la restauración del flujo sanguíneo a las áreas isquémicas constituye el objetivo más importante de la terapéutica; pero en adición a mejorar el flujo sanguíneo, se deben realizar esfuerzos destinados a disminuir la vulnerabilidad neuronal de la zona periinfarto.

CLASIFICACIÓN CLÍNICA

Los ACV isquémicos han sido clasificados en tres grupos principales: lacunares (microvasculares), territoriales (oclusión de grandes vasos arteriales) y distales (o de las zonas de perfusión límite). Los tres subtipos pueden ser determinados en base a características clínicas, morfológicas y etiológicas.

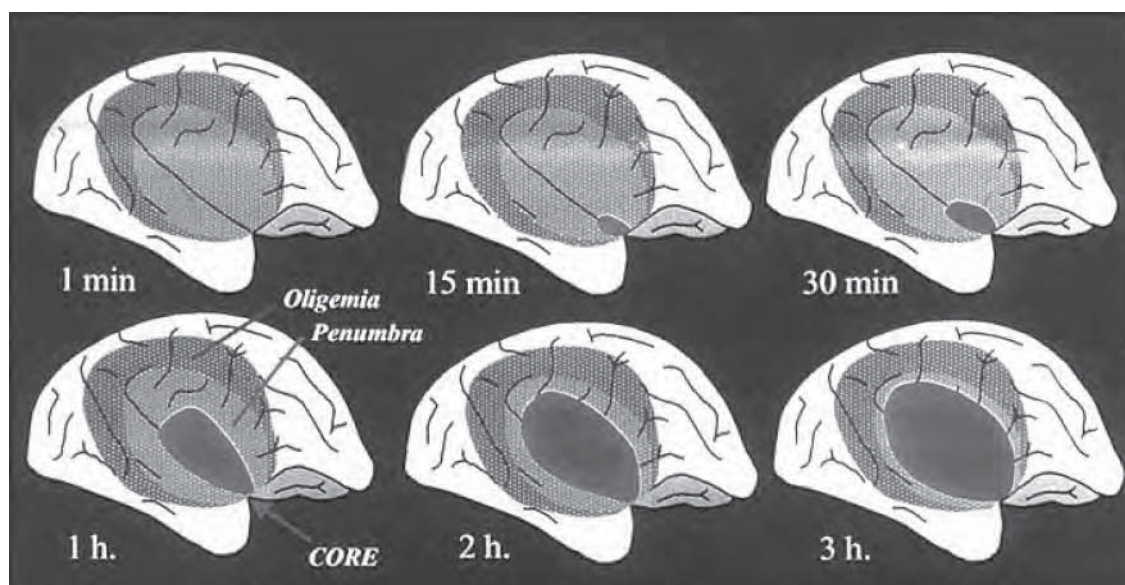


Fig. 74/9.- Progresión del área de infarto en función del tiempo.

Infarto lacunar

El infarto lacunar representa hasta un tercio de todos los ACV isquémicos y se asocia fundamentalmente con una historia de hipertensión arterial o diabetes mellitus. Las lesiones son causadas por oclusiones microvasculares debidas a cambios arterioescleróticos. Las lesiones involucran fundamentalmente las arterias perforantes profundas de los ganglios basales, el tronco encefálico, y menos frecuentemente los vasos profundos del centro semioval. Cuando afectan a la sustancia blanca originan la denominada leukoaraiosis. Los síndromes lacunares clínicos comprenden ACV puramente motores, puramente sensitivos o sensitivomotores, involucrando al menos dos o tres partes del cuerpo (ej.: cara, miembro superior y/o inferior), hemiparesia atáxica, disartria y síndrome de miembro superior, y hemibalismo agudo. Estos síndromes tienen un alto valor predictivo positivo para la presencia de infartos lacunares en la MRI. La morbilidad a largo tiempo y la mortalidad son menores en los infartos lacunares que en otros subtipos de ACV.

Infarto territorial

Aproximadamente dos tercios de todos los ACV isquémicos representan la oclusión de ramas arteriales en el territorio de la carótida o del sistema vertebrobasilar. Las causas incluyen fenómenos embólicos, embolismo arterioarterial, o trombosis local. En un tercio de los casos, sin embargo, la causa de la lesión permanece indeterminada. Para las lesiones supratentoriales, los síndromes clínicos comúnmente incluyen, además de un brusco déficit motor o sensitivo, síntomas corticales tales como afasia, apraxia, negligencia, o trastornos visuales, mientras que las lesiones infratentoriales adicionan signos del tronco encefálicos o del cerebelo (ver más adelante). El pronóstico es progresivamente desfavorable con el tamaño de la lesión y la severidad del síndrome inicial, así como con la edad del paciente y la existencia de comorbilidad.

Infartos distales o de zonas de circulación límite

Los infartos hemodinámicos afectan las zonas límite entre dos o más territorios arteriales adyacentes, y representan sólo un pequeño porcentaje de todos los ACV isquémicos. Los mismos habitualmente son atribuidos a un déficit de perfusión distal a un sitio de severa estenosis u oclusión de un vaso mayor extra o intracranial. Los infartos bilaterales también pueden producirse en los casos de prolongada hipotensión sistémica debido a fallo cardíaco. La presentación clínica incluye una gran cantidad de manifestaciones, desde un TIA típico hasta un síndrome pseudoperiférico u otra patente inusual de compromiso neurológico. El pronóstico es bueno si la causa subyacente del deterioro hemodinámico es rápidamente tratada y corregida, o si se produce un suficiente flujo a través de colaterales piales en la zona de lesión, mientras que los pacientes que persisten con deterioro hemodinámico tienen un mal pronóstico.

CUADRO CLÍNICO

El proceso de oclusión arterial cerebral puede ser trombótico (50%) o embólico (30%). En aproximadamente el 35% de los ACV, el mecanismo es la oclusión trombótica de vasos cerebrales medianos o grandes, mientras que el 15% es producido por la oclusión de pequeños vasos, lo que da lugar a los denominados infartos lacunares.

Independientemente de las diferencias en los mecanismos de producción de los distintos subtipos de infartos, la presentación clínica y los signos físicos permiten un diagnóstico topográfico satisfactorio en la mayoría de los casos, lo cual sugiere el mecanismo patogénico de producción. Los síndromes clínicos se han dividido en correspondientes al territorio carotideo y al territorio vertebrobasilar.

ACV del territorio carotideo

La oclusión de la arteria carótida puede producirse en cualquier parte de su trayecto. Habitualmente la misma se divide en una porción extracranial, que corresponde a la arteria carótida común y su rama interna, y la porción intracranial definida por la entrada de la arteria carótida interna al cráneo y su ulterior división en ramas mayores terminales y colaterales.

Carótida común y carótida interna. La base patológica de la oclusión carotídea generalmente es la progresión de una enfermedad ateromatosa con deposición trombótica aguda. Otros mecanismos incluyen disección, displasia fibromuscular, cardioembolismo, instrumentación y trombosis *in situ* por hipercoagulabilidad. El mecanismo que produce un infarto cerebral distal involucra en la mayoría de los casos un embolismo, y con menor frecuencia una insuficiencia hemodinámica.

Un hallazgo diagnóstico característico es la ocurrencia de episodios transitorios de isquemia (AITs) precediendo a la oclusión vascular durante semanas o meses, lo cual se hace evidente en el 40 al 50% de los pacientes.

Debido a que el compromiso trombótico generalmente es proximal, y existen múltiples variaciones individuales en el flujo colateral, las manifestaciones clínicas de la oclusión de la arteria carótida interna son variables, entre un infarto hemisférico mayor devastador, hasta pequeñas lesiones corticales o incluso un evento totalmente asintomático. La manifestación más frecuente corresponde a un infarto aislado en el territorio de la arteria cerebral media causado por el embolismo originado en el sitio de oclusión. El cuadro en general es dramático de inicio, con mejoría ulterior por migración distal del émbolo con impactación final en una rama cortical pequeña, produciendo un déficit permanente de pequeña cuantía.

La patente más específica pero infrecuente correspondiente a la oclusión proximal es la de un infarto en el área de limitación entre dos territorios, lo cual se produce en el 17% de los pacientes con oclusión carotídea. Las áreas involucradas (corteza frontal y parietal parasagital y porción temporooccipital del territorio distal de la cerebral media) reflejan las zonas vulnerables entre los distintos territorios vasculares. Las manifestaciones clínicas en estos casos dependen de la localización. El compromiso de las regiones parietal inferior - temporal posterior se manifiesta por un déficit ocular cuadrántico o hemianóptico y una afasia transcortical o hemi-inatención, dependiendo de la dominancia hemisférica. El área cortical parasagital superficial produce un déficit proximal sensoriomotor de la extremidad superior contralateral, con compromiso variable del miembro inferior. Hallazgos adicionales incluyen síncope de comienzo y sacudidas focales de los miembros.

La variante retinal del ataque isquémico transitorio (AIT), que produce ceguera transitoria monocular, constituye el 25% de los AIT del territorio carotideo. Mientras que los AIT y los infartos cerebrales comparten mecanismos patogénicos y factores de riesgo, la ceguera mono-

cular es considerada una entidad diferente y se asocia con estenosis ipsilateral de la carótida. La ceguera monocular transitoria tiene un riesgo tres veces menor de subsecuente infarto cerebral ipsilateral en comparación con el AIT hemisférico.

Arteria cerebral media. Los infartos en el territorio de la arteria cerebral media (ACM) son los más frecuentes. El mecanismo principal que produce la oclusión es el embolismo, que puede originarse en el corazón o en un gran vaso; y en menor extensión la aterosclerosis *in situ*. La oclusión del tronco proximal de la ACM es habitualmente embólico. El tamaño y la localización del infarto dependen de la duración total de la oclusión y de la preexistencia de flujo colateral. Las oclusiones del segmento M1 proximales al origen de las arterias lenticuloestriadas pueden asociarse con infarto cortical y profundo de todo el territorio de la arteria, o de la zona limítrofe con otros territorios vasculares. Los infartos que afectan a las arterias lenticuloestriadas se originan en oclusiones a nivel de las ramas que se originan en el segmento M1 de la ACM. El mecanismo de estas oclusiones aisladas es generalmente el fenómeno de lipohialinosis relacionado con la hipertensión arterial o la presencia de microateromas en el origen de las perforantes. Se producen infartos pequeños, o lacunares, que afectan los ganglios basales o la cápsula interna.

Algunos de los hallazgos clínicos característicos de los pacientes con oclusión de la ACM incluyen:

- La oclusión del tronco principal de cualquier lado se asocia con hemiplejía contralateral, desviación de la mirada hacia el sitio de la oclusión, hemianopsia contralateral, y hemianestesia contralateral. La desviación de la mirada y de la cabeza hacia el sitio de la lesión probablemente sea debida al daño del centro de la mirada lateral (área 8 de Brodmann) o puede representar una negligencia clásica, en particular cuando se afecta la ACM derecha.
- La oclusión del tronco que irriga al hemisferio dominante se asocia con afasia global, mientras que el compromiso del hemisferio no dominante se asocia con ausencia de percepción del déficit (anosognosia) resultante del ACV, así como deficiencias más cualitativas del habla.
- Los infartos de la división superior conducen a déficits contralaterales con compromiso significativo de la extremidad superior y de la cara y paresia de los miembros inferiores contralaterales.
- Los infartos de la división inferior del hemisferio dominante conducen a una afasia de Wernicke. Tales infartos de cualquiera de los lados se asocian con cuadrantopsia superior o hemianopsia homónima, dependiendo de la extensión lesional. Los infartos de la rama inferior derecha pueden producir negligencia visual izquierda. Finalmente, el daño resultante del lóbulo temporal puede asociarse con un estado confusional o de agitación.
- Lesiones del hemisferio dominante. El hemisferio cerebral izquierdo es dominante para el habla y el lenguaje en más del 95% de los individuos diestros, por lo que su lesión se asocia con afasia o disfasia. La afasia de Broca, también denominada expresiva o afasia motora, describe la capacidad de comprender el lenguaje escrito y hablado asociado con una incapacidad de expresión en forma escrita o hablada de dicho lenguaje. El infarto responsable de la afasia de Broca se localiza en la ínsula y el opérculo frontoparietal. La afasia de Wernicke, también denominada receptiva o sensorial, es causada por la oclusión de la división inferior de la bifurcación de la ACM o una de

sus ramas, y se caracteriza por la capacidad de vocalizar sin problemas y con expresión, pero utilizando parafrasis o lenguaje con una estructura fonética distorsionada, sustitución de palabras o adición de prefijos y sufijos. El hablar puede ser fluido pero sin palabras comprensibles. El infarto responsable de la afasia de Wernicke incluye el lóbulo temporal posterior dominante, parietal inferior, y región lateral temporo-occipital.

- Lesiones del hemisferio no dominante. Los déficits motores que siguen al infarto del hemisferio no dominante son similares a los descritos previamente para las lesiones del hemisferio dominante. Adicionalmente, las lesiones del hemisferio no dominante pueden asociarse con una variedad de anormalidades conductuales. Estas lesiones pueden afectar la atención, produciendo falta de persistencia y negligencia, entendiéndose por tal la falta de respuesta a los estímulos de un lado del cuerpo, en ausencia de todo déficit sensitivo o motor severo responsable de la falta de percepción. En los casos severos, el paciente ignora los estímulos táctiles, visuales y auditivos del lado izquierdo y está crónicamente dirigido al lado derecho.
- Como el área de infarto es muy pequeña en los síndromes lacunares, las anormalidades resultantes tienden a involucrar sólo las vías motoras o sensitivas. De los síndromes clínicos resultantes, los más frecuentes son la hemiparesia o hemiplejía motora pura, debido a la lesión de la porción posterior del pie posterior de la cápsula interna. Puede existir una marcada disartria. Los síndromes clínicos que producen los infartos lacunares limitados a los ganglios basales son menos conocidos. Se han descrito casos de hemicorea contralateral, hemibalismo transitorio, etc.

Arteria cerebral anterior. Los infartos localizados en el territorio de la arteria cerebral anterior (ACA) son raros, producidos habitualmente por embolismo y más raramente por trombosis *in situ*. También se han descrito asociados con el espasmo vascular producido por una hemorragia subaracnoidea.

La ACA irriga un territorio superficial que incluye la superficie medial de los lóbulos frontal y parietal, extendido 2-3 cm superomedialmente desde la cisura interhemisférica, así como los 5/6 anteriores del cuerpo caloso. El síndrome clínico resultante del infarto en este territorio es múltiple e incluye hemiparesia con algún grado de déficit sensorial, mutismo, afasia y apraxia. Dependiendo de la extensión y combinación del compromiso, la debilidad presente es variable. La patente típica es de un compromiso contralateral, predominantemente distal de la extremidad inferior. En el infarto del territorio dominante, se observa un síndrome de desconexión resultante de la interrupción de la transferencia en el cuerpo caloso de estímulos de comando motor desde el hemisferio dominante a la corteza sensoriomotor contralateral. Otros signos infrecuentes incluyen incontinencia urinaria, reflejo de aprehensión, estado confusional y desviación de los ojos hacia el hemisferio afectado.

En los casos de infarto bilateral del territorio de la ACA, las manifestaciones incluyen debilidad bilateral de las extremidades inferiores y disturbios sensoriales, con severa alteración del sensorio. Esta última generalmente se manifiesta por abulia, que puede llegar al mutismo akinético.

La ACA también irriga un territorio profundo a partir de perforantes originadas en sus segmentos iniciales. Las estructuras involucradas son la porción inferior del pie anterior de la cápsula interna, parte del núcleo caudado, del putamen y del pallidum, zona medial de la comisura

anterior y septum pellucidum. El infarto del territorio de las perforantes compromete al núcleo caudado, y se manifiesta por signos motores, con hemiparesia y disartria moderadas y transitorias. También son frecuentes anomalías de conducta, con abulia o agitación.

Arteria coroidea anterior. El origen de la arteria coroidea anterior es la arteria carótida interna, inmediatamente distal al origen de la comunicante posterior. La arteria irriga en su recorrido múltiples territorios: nivel inferior del pie posterior de la cápsula interna, porción medial del pallidum, núcleo caudado, pedúnculo cerebral, radiaciones ópticas, cuerpo geniculado lateral, y lóbulo temporal.

Las manifestaciones clínicas del infarto del territorio de la coroidea anterior incluyen una hemiparesia moderadamente severa afectando cara y miembros en igual magnitud, y la presencia de disartria. El infarto del tálamo lateral es responsable de un déficit hemisensitivo. Si el infarto es extenso, puede ser seguido del síndrome doloroso talámico. También se han descrito síndromes de ataxia hemiparesia con hipoestesia asociada. Los déficits del campo visual son raros.

ACV del territorio posterior

Ya se ha descrito la compleja irrigación de la fosa posterior, la cual, a partir de la unión de las arterias vertebrales y la formación del tronco basilar, va a suplir al tronco encefálico, el cerebelo y las porciones posteriores de los hemisferios cerebrales. La complejidad de los síndromes clínicos originados en la oclusión de algunos de estos vasos es debida a la combinación de manifestaciones provenientes del tronco encefálico, cerebelo y cerebro, así como de la frecuente variabilidad en la anatomía vascular y en la magnitud de la circulación colateral. En las Tablas 74/3 y 74/4 se indican algunos síndromes característicos de la oclusión de los vasos del territorio posterior.

El ACV que afecta el territorio de la *arteria vertebral extracerebral* (ECVA) tiene como síntoma principal el vértigo. En algunos casos, existen otros síntomas de isquemia del territorio posterior, incluyendo diplopia, debilidad uni o bilateral, o disturbios sensoriales.

El ACV que afecta al territorio de la *arteria cerebral posterior* (ACP) es uno de los menos estudiados. La frecuencia de infartos en este territorio no es mayor del 5 al 10%, lo cual ha hecho que los hallazgos clínicos y la etiología no hayan sido estudiados tan extensamente como en otros territorios vasculares. Corroborando a los cuatro segmentos vasculares de la ACP, se han determinado dos territorios principales de aporte vascular: 1) el proximal o profundo que incluye el tronco paramediano, el tálamo medial y posterolateral; y 2) el distal o superficial que incluye el lóbulo occipital y también áreas variables de los lóbulos parietal y temporal posterior.

El síntoma principal de presentación del infarto de la ACP es la cefalea, más frecuente que en el caso de los infartos del territorio anterior. La cefalea habitualmente es descrita como severa o pulsátil, típica de una etiología vascular. Los hallazgos clínicos dependen de la localización de la oclusión en la ACP y la correspondiente localización y extensión del infarto. Cuando se afecta el segmento distal o superficial los pacientes reconocen una hemianopsia del campo visual contralateral a la lesión, mientras que los pacientes afectados de migraña habitualmente relatan sensaciones de brillo en los objetos al comienzo del ataque. Otros síntomas iniciales incluyen confusión, náuseas y vómitos. Los déficits neurológicos iniciales son predominantemente visuales, seguidos por alteraciones sensitivas. El déficit del campo visual homónimo es una característica prácticamente universal de la isquemia de la ACP. La hemianopsia es en la mayoría de los casos completa, pero también puede tratarse de una

Tabla 74/3.- Síndromes clínicos en infartos en la distribución de las arterias cerebelosas.

Territorio arterial	Estructuras afectadas	Manifestaciones clínicas	Localización del déficit
PICA	Cuerpo restiforme, superficie inferior del hemisferio cerebeloso	Ataxia de los miembros, ataxia de la marcha	Ipsilateral
	Tracto descendente y núcleo del V par	Hipoestesia facial al dolor y a la temperatura	Ipsilateral
	Núcleo ambiguo	Debilidad palatina, disfonía (paresia vocal)	Ipsilateral
	Tracto simpático descendente	Síndrome de Horner	Ipsilateral
	Tracto espinotalámico	Hipoestesia al dolor y a la temperatura de miembros y tronco	Contralateral
AICA	Núcleo vestibular	Vértigo, nistagmus	-
	Protuberancia, superficie inferior del hemisferio cerebeloso	Ataxia de los miembros	Ipsilateral
	Tracto simpático descendente	Síndrome de Horner	Ipsilateral
	Núcleo coclear	Sordera	Ipsilateral
	Curso intrapontino del VII par	Parálisis facial	Ipsilateral
	Núcleo trigeminal	Hipoestesia facial	Ipsilateral
	Tracto espinotalámico	Hipoestesia al dolor y a la temperatura de tronco y miembros	Contralateral
SCA	Núcleo vestibular	Vértigo, nistagmus	-
	Protuberancia, superficie superior del hemisferio cerebeloso incluyendo el vermis	Ataxia de los miembros	Ipsilateral
	Ramo conjuntivo	Diskinesia coreiforme	Ipsilateral
	Tracto simpático descendente	Síndrome de Horner	Ipsilateral
	Tracto espinotalámico	Hipoestesia al dolor y a la temperatura en miembros y tronco	Contralateral
	Tegmentum protuberancial	Parálisis del cuarto par	Contralateral

PICA: arteria cerebelosa postero inferior; AICA: arteria cerebelosa antero inferior; SCA: arteria cerebelosa superior

Tabla 74/4.- Estructuras afectadas y manifestaciones clínicas en el Síndrome del extremo del tronco basilar.

Estructuras afectadas	Hallazgos clínicos
Mesencéfalo rostral (pretectum, comisura posterior, núcleos rojos dorsal y medial)	Ausencia de mirada vertical, <i>skew deviation</i> , desordenes de la convergencia, pseudo-sexto
Mesencéfalo caudal (sustancia gris periacueductal, formación reticular)	Parálisis del III par, ptosis palpebral bilateral, pupilas grandes, no reactivas en posición media, oftalmoplejía internuclear, somnolencia, apatía, halucinosis peduncular
Lóbulos occipital y temporal medio	
Unilateral	Hemianopsia homónima, afasia anómica, alesia sin agrafia, agnosia visual, síndrome amnésico
Bilateral	Ceguera cortical, síndrome de Balint, delirio agitado, prosopagnosia
Tálamo	Hemianestesia o hemihipoestesia (profunda y superficial), alexia, disquinesia coreiforme

cuadrantopsia superior. Signos concomitantes incluyen déficits sensitivos, incluyendo hipoestesis combinadas con parestesias, habitualmente localizadas en cara y manos del mismo lado de la hemianopsia. La presencia de déficits motores en la isquemia del territorio de la ACP es considerada inusual, aunque en los registros actuales se reconoce hasta en el 24% de los casos.

Existen cuatro territorios vasculares talámicos principales, cada uno de los cuales irriga grupos particulares de núcleos. En la nomenclatura actual los mismos son: tuberotalámico, inferolateral, paramediano y coroideo posterior. Todos ellos se originan en la parte proximal (sitios P1 y P2) de la arteria cerebral posterior. Los núcleos talámicos están compuestos de cinco clases funcionales principales: núcleo reticular e intralaminar que participa de la reacción de despertar y de la nocicepción; núcleo sensorial en todos sus dominios principales; núcleo efector relacionado con la función motora y aspectos del lenguaje; núcleo asociativo que participa en las funciones cognitivas de alto nivel; y núcleo límbico relacionado con el humor y la motivación. Las lesiones vasculares destruyen estos núcleos en diferentes combinaciones y producen síndromes sensoriomotores y conductuales dependiendo del núcleo involucrado. Los ACV del territorio tuberotalámico producen alteraciones del despertar y de la orientación, del aprendizaje y de la memoria, de la personalidad y de las funciones ejecutivas y parálisis facial emocional. Los infartos paramedianos producen disminución del despertar, particularmente si la lesión es bilateral, y deterioro del aprendizaje y de la memoria. La alteración de la memoria autobiográfica y el fracaso en las funciones ejecutivas son resultado de lesiones en cualquiera de estos dos territorios vasculares. Los déficits del lenguaje resultan de lesiones del núcleo paramediano izquierdo y de lesiones tuberotalámicas izquierdas que incluyen los núcleos ventrolaterales. Las lesiones talámicas derechas en estos territorios vasculares producen déficits visuales espaciales, incluyendo negligencia del hemiespacio. Los ACV del territorio inferolateral producen pérdida hemisensitiva contralateral, hemiparesia y hemiataxia, y síndromes dolorosos que son más comunes en las lesiones talámicas derechas. Las lesiones coroideas posteriores producen déficits del campo visual, pérdida sensorial variable, debilidad, distonia, temblores, y ocasionalmente amnesia y deterioro del lenguaje. Los síndromes no son específicos de cada núcleo individual debido a que aun pequeñas lesiones isquémicas rara vez están confinadas a un núcleo en particular.

El *drop attack* se define como una súbita pérdida del

tono postural con caída, sin síntomas premonitorios. Si se constata una pérdida de conciencia asociada, el cuadro corresponde a un síncope o a una convulsión. El *drop attack* se ha atribuido en forma inapropiada a una isquemia transitoria de la circulación posterior. La isquemia del tronco encefálico puede afectar a los tractos cortico-espinales con la pérdida asociada del control motor de los miembros, pero cuando esto ocurre, habitualmente produce una pérdida de fuerzas persistente. En ausencia de síntomas o signos que sugieran una disfunción del tronco encefálico o cerebelosa, la isquemia de la circulación posterior rara vez es causa de un *drop attack*.

DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES

Debido a los recientes avances en la terapéutica de emergencia del ACV isquémico, es imprescindible contar con un diagnóstico inmediato. Este diagnóstico inmediato requiere la realización de un método de neuroimagen para excluir la hemorragia cerebral o cualquier otra lesión que pueda contraindicar el tratamiento con drogas fibrinolíticas.

La tomografía axial computada (TAC) de cráneo discrimina en forma adecuada entre los ACV isquémicos y hemorrágicos, constituyendo el estudio diagnóstico inicial más importante. La TAC también contribuye a discriminar las lesiones no vasculares, tales como los tumores cerebrales, que pueden producir síntomas neurológicos focales. Este examen no invasivo está disponible en la mayoría de los centros y puede ser fácilmente realizado e interpretado. No es necesaria la administración de contraste intravenoso. Si bien pueden pasar inadvertidas hemorragias subaracnoideas de escasa magnitud, la exactitud de la TAC temprana en la detección de la hemorragia intracerebral se acerca al 100%. La ausencia de sangre en la TAC se considera una información fundamental para establecer el diagnóstico de ACV isquémico.

Las características tomográficas en el periodo hiperagudo y agudo del ACV son fundamentales para establecer la conducta terapéutica. La evidencia de una oclusión vascular mayor o un edema precoz puede limitar la administración de agentes trombolíticos. La hemorragia es una contraindicación estricta de la administración de trombolíticos. La presencia de edema citotóxico en el área de la ACM es también una indicación de oclusión arterial. El desarrollo de edema dentro del cerebro produce cambios en la densidad y un efecto de masa. Estos cambios edematosos iniciales se caracterizan por una pérdida de la distinción entre la sustancia blanca y la sustancia gris, y se observan mejor como un oscurecimiento en el núcleo

lentiforme (Fig. 74/10). A medida que el insulto isquémico continúa, existe mayor muerte celular, y una mezcla de edema citotóxico y vasogénico. Esto produce áreas de hipoatenuación parenquimatosa en la región de la arteria afectada. Esto es más pronunciado en la distribución de la ACM, pudiendo desarrollarse de una manera más retardada si están involucrados los territorios de la circulación anterior o posterior. Finalmente, a medida que progresa el infarto, se desarrolla un efecto de masa que se evidencia por borramiento de los surcos y compresión ventricular.

El signo de la arteria cerebral media (ACM) hiperdensa o “signo de la cuerda” es un indicador temprano de la oclusión de dicha arteria. En el signo de la ACM, la arteria aparece engrosada y plena, ocasionalmente con un coágulo bien definido (Fig. 74/11).

Luego de 24 horas, el infarto cerebral o de cerebelo se muestra como un área hipodensa involucrando tanto la materia gris como blanca en una distribución vascular típica (Fig. 74/12). El efecto de masa inicialmente aumenta debido al edema y alcanza su máximo tres a cinco días después del infarto. Este efecto habitualmente se resuelve dentro de siete a 10 días. Los infartos isquémicos crónicos se caracterizan por un área de hipodensidad con márgenes bien delimitados.

Se debe tener presente que la TAC puede no detectar pequeños infartos corticales o subcorticales o lesiones en la fosa posterior. Un estudio realizado dentro de las primeras 12 horas que siguen al ACV puede no visualizar una lesión isquémica, incluyendo infartos potencialmente grandes.

Con el advenimiento del tratamiento trombolítico, ha crecido el interés en el empleo de la TAC para identificar signos precoces de isquemia cerebral (signos de infarto temprano) o la oclusión arterial, que puedan afectar las decisiones con respecto al tratamiento. Los signos de isquemia precoz se definen por la presencia de hipoatenuación radiológica, pérdida del límite entre la sustancia gris y la sustancia blanca, que es el resultado de la hipoatenuación de la sustancia gris, y la desaparición o borramiento de los surcos corticales. Se han intentado cuantificar estos cambios con el objeto de establecer los riesgos potenciales del tratamiento trombolítico, sin exis-

tir al respecto resultados definitivos. Algunos autores han intentado diseñar un método de análisis sistemático para evaluar la TAC convencional en el ACV agudo (Alberta Stroke Programme Early CT Scale -ASPECTS-), produciendo un score que consideran útil para establecer el pronóstico. Otros, en cambio no han hallado una relación firme entre los cambios isquémicos precoces en la TAC y la evolución adversa luego del tratamiento con rt-PA. Se admite que existe una tendencia a una reducción de la mortalidad y a obtener mayor beneficio con el tratamiento trombolítico si la tomografía inicial es favorable (ASPECTS >7).

Los avances tecnológicos recientes han permitido el empleo de métodos diagnósticos más sofisticados en el contexto del ACV agudo. La técnica de TAC multimodal incluye la TAC sin contraste, la TAC de perfusión y la angiografía TAC. Dos tipos de técnicas de perfusión se encuentran actualmente disponibles. La técnica de perfusión cerebral total provee un mapa del volumen de sangre cerebral, y se postula que las regiones de hipoatenuación representan el centro (core) isquémico. Aunque esta técnica tiene la ventaja de proveer una cobertura total del cerebro, está limitada por su incapacidad de medir el flujo sanguíneo cerebral o el tiempo de tránsito medio. Alternativamente, la segunda técnica, la TAC de perfusión dinámica, tiene el potencial de brindar una medida absoluta del flujo sanguíneo cerebral, el tiempo medio de tránsito, y el volumen de sangre cerebral. La TAC de perfusión dinámica se limita a dos a cuatro cortes y provee una visualización incompleta de todos los territorios vasculares. Informes recientes demuestran un alto grado de sensibilidad y especificidad para detectar la isquemia cerebral con estas técnicas de perfusión.

La angiografía-TAC helicoidal provee una forma rápida y no invasiva de evaluar la vasculatura, tanto intracranial como extracranial, en el contexto del ACV agudo, subagudo o crónico y provee información importante sobre la presencia de oclusiones o estenosis vasculares. En el ACV agudo, la técnica brinda una adecuada exactitud diagnóstica en la evaluación de las oclusiones de los grandes vasos intracraneales, siendo comparable al ultrasonido y a la angiografía por sustracción digital.

El empleo de la resonancia magnética por imágenes

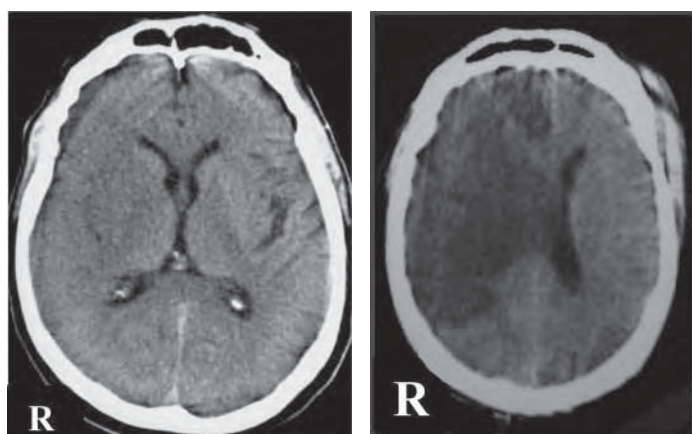


Fig. 74/10.- ACV isquémico del territorio de la arteria silviana derecha. Borramiento de los surcos, desaparición del límite entre sustancia blanca y gris. A las 72 horas se observa el infarto isquémico total con hipoatenuación parenquimatosa y compresión de los ventrículos.

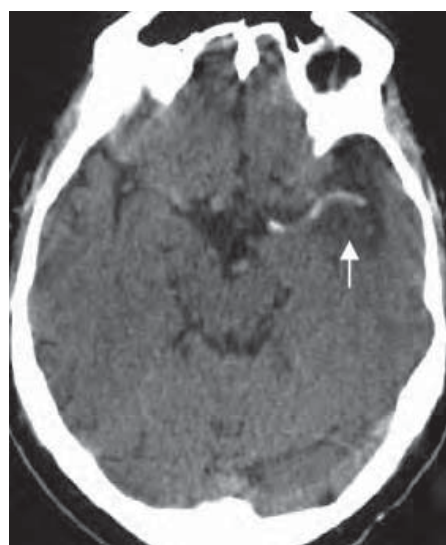


Fig. 74/11.- Signo de la cuerda.

(MRI) como método de evaluación anatómica neurológica se ha incrementado con la mayor disponibilidad de esta técnica. La aproximación de MRI multimodal para la evaluación del ACV agudo incluye las imágenes de difusión (DWI), perfusión (PWI), angioresonancia, gradiente echo, y también secuencia T2 o FLAIR (*fluid-attenuated inversion recovery*). Las secuencias estándar (T1, T2, y densidad protónica), son relativamente insensibles para los cambios de la isquemia aguda. La técnica DWI, en cambio, permite la visualización de las regiones isquémicas en minutos del comienzo de los síntomas, y la identificación temprana del sitio, tamaño y edad de la lesión.

La comparación directa dentro de las primeras 24 horas ha demostrado una detección total del 90% con MRI y del 58% con TAC. Las lesiones profundas y del tronco encefálico se observan en el 60% de los casos con MRI y en el 39% con TAC dentro de las primeras 24 horas (Fig. 74/13, 74/14 y 74/15). Esta mayor frecuencia de detección con la RMI se debe a la mayor sensibilidad para el reconocimiento de los tejidos edematosos con esta técnica.

La capacidad multiplanar de la RMI provee múltiples vistas de una lesión en los planos axial, coronal y sagital, lo cual aumenta la frecuencia de detección y la confiabilidad del diagnóstico. Debido al mayor tiempo de realización y a los mayores costos, la RMI no se considera útil

en la etapa inicial del evento cerebrovascular, en particular si se prevé la realización de tratamiento trombolítico, el cual debe llevarse a cabo antes de las tres horas del inicio de los síntomas.

La angioresonancia tiene el potencial de visualizar la circulación intracraneal en forma simultánea con la circulación de la carótida extracraneal (74/13). Su sensibilidad es similar al del ultrasonido Doppler, pero su especificidad es ligeramente inferior, con sobreestimación del grado de estenosis. A diferencia del Doppler, la angioresonancia convencional tiene poca capacidad de reconocer las úlceras en las placas. Sin embargo, la combinación de la angioresonancia y del ultrasonido carotideo tiene una alta sensibilidad y especificidad.

La imagen de *diffusion-weighted* es una modalidad relativamente nueva de técnica de RMI que detecta la difusión del agua. Cuando se produce una injuria isquémica, el agua intracelular aumenta mientras que su movimiento es restringido (edema citotóxico); la técnica detecta este cambio. La técnica citada tiene varias ventajas sobre las secuencias de RMI convencionales. Puede revelar la isquemia focal dentro de dos o tres horas del comienzo de los síntomas. En pacientes con cambios previos en la sustancia blanca o infartos lacunales, puede distinguir una lesión nueva. En adición a mostrar las lesiones sintomáticas, la técnica puede revelar

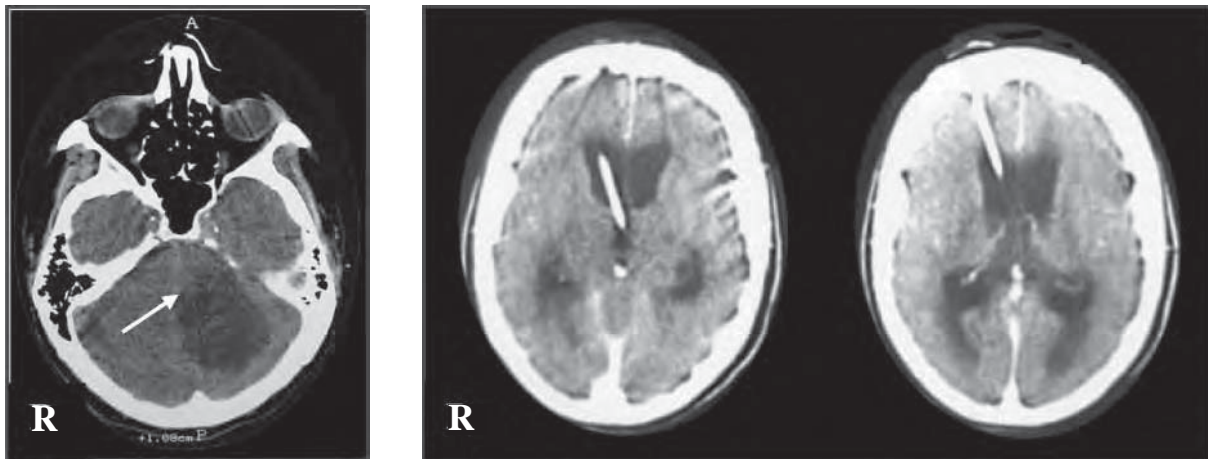


Fig. 74/12.- Infarto de hemisferio cerebeloso izquierdo (deterioro de conciencia, desviación conjugada de la mirada a derecha, Babinski bilateral). Obstrucción del cuarto ventrículo con hidrocefalia aguda. Se observa catéter de drenaje ventricular.

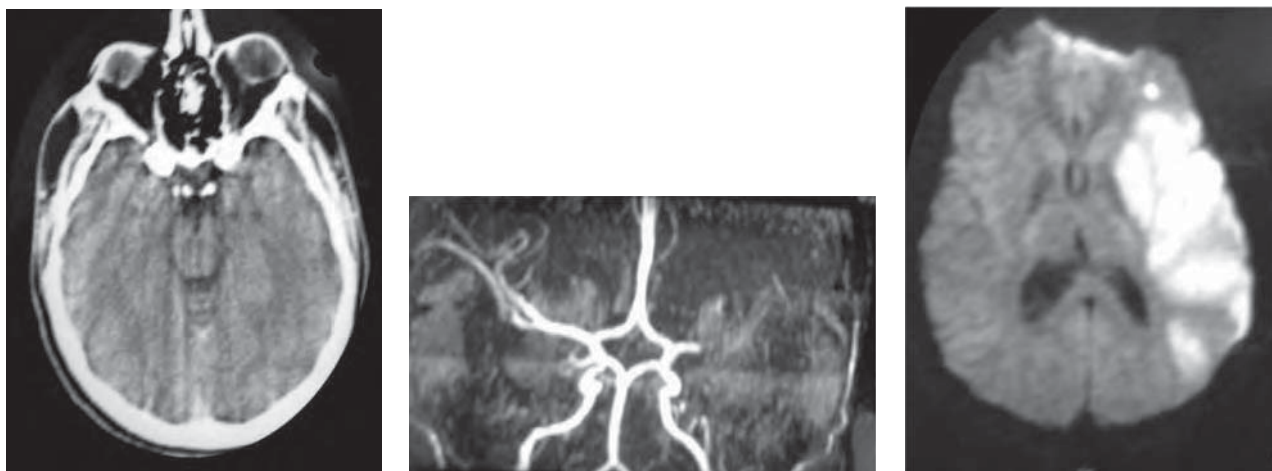


Fig. 74/13.- Angioresonancia cerebral que muestra embolia a nivel de la arteria silviana izquierda. No se observan cambios en la TAC de cráneo, pero se constata una imagen neta de isquemia cerebral en la RMI.

una isquemia silente en múltiples territorios arteriales, brindando información pronóstica.

El uso de las imágenes de difusión conjuntamente con las de perfusión provee información sobre el área de penumbra (Fig. 74/16).

El hallazgo de una gran anomalía en la imagen de perfusión con respecto a la de difusión (tejido isquémico) sugiere qué tejido adicional se encuentra en riesgo debido a la falta de perfusión. La evidencia preliminar sugiere que en pacientes con ACV agudo que presentan volúmenes de lesión de perfusión mayores que los volúmenes de difusión, lo que se denomina *mismatch* difusión-perfusión, tienen regiones isquémicas dentro del área que es más probable que respondan a intervenciones terapéuticas tales como la trombolisis. Varios estudios han demostrado que aproximadamente el 70% de los pacientes con ACV agudo evaluados dentro de las seis horas del inicio del episodio demuestran esta patente de *mismatch* perfusión-difusión, lo cual podría extender la ventana terapéutica para el tratamiento (ver más adelante).

La angiografía cerebral continúa siendo el *gold standard* para la evaluación de la vasculatura cerebral. La misma puede mostrar el grado de estenosis, la extensión de la misma, la presencia de lesiones asociadas, tales como ulceraciones, trombos o disecciones, y el estado de

la circulación colateral (Fig. 74/17). Aunque no es posible medir el flujo con la angiografía, el tiempo de tránsito del medio de contraste es una medida indirecta del flujo sanguíneo cerebral. Se estima que el riesgo de la angiografía, en particular la embolización distal y la disección

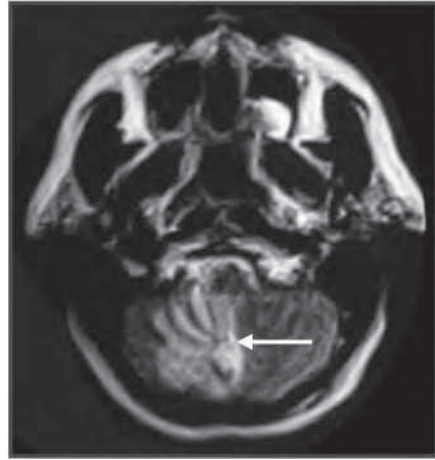


Fig. 74/14.- RMI. En T2 se observan áreas isquémicas en el cerebelo.

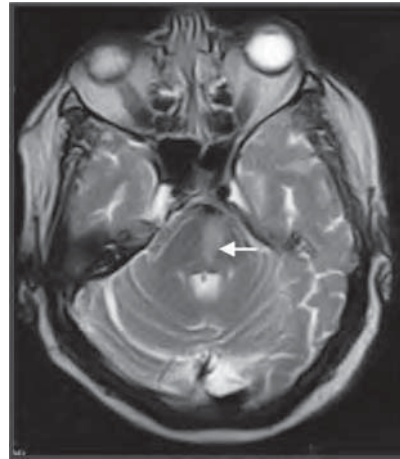


Fig. 74/15.- RMI. En T2 se observa un área isquémica en la parte lateral izquierda de la protuberancia.

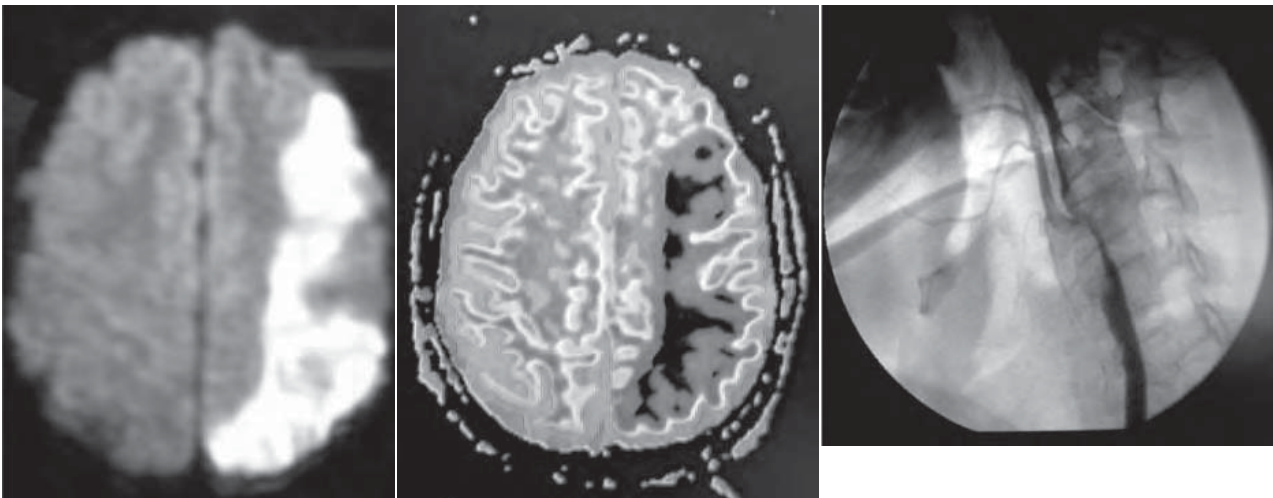


Fig. 74/16.- Mismatch difusión perfusión secundaria a embolia en el territorio de la arteria silviana en paciente con obstrucción carotídea secundaria a trombofilia.

arterial, alcanza al 1%. Un avance importante en los últimos años ha sido el establecer escalas estandarizadas a fin de clasificar la oclusión angiográfica en pacientes que se presentan con un ACV agudo. Cualquier escala debe tomar en consideración no sólo la severidad de la oclusión sino también la localización y la presencia o ausencia de flujo sanguíneo colateral. Qureshi recientemente ha publicado un nuevo esquema de gradación (Tabla 74/5) que toma en cuenta estos conceptos.

ESTUDIOS DINÁMICOS

La sonografía Doppler cervical es considerada por muchos autores como un test de evaluación relevante de las enfermedades cerebrovasculares (Fig. 74/18). La sonografía Doppler transcraneal es una excelente técnica para la evaluación del flujo sanguíneo cerebral de manera no invasiva. La señal detectada y la patente de pulsatilidad son funciones del diámetro vascular. A partir de allí se puede lograr una estimación adecuada de la severidad de las este-

nosis intra o extracraneales, y se puede evaluar el estado de la circulación colateral. La sonografía Doppler también es una herramienta valiosa en la detección del vasoespasmio cerebral secundario a la hemorragia subaracnoidea.

La tomografía computada de emisión de fotón único (SPECT) se utiliza para evaluar el estado de la perfusión cerebral luego de infartos cerebrales completos, y existen técnicas semicuantitativas para evaluar el flujo sanguíneo cerebral.

La reserva hemodinámica cerebrovascular puede ser evaluada con el SPECT Tc-HMPAO, a través de la administración de acetazolamida. Esta droga es un potente inhibidor de la anhidrasa carbónica que actúa creando vasodilatación y un subsecuente aumento en el flujo sanguíneo cerebral. Debido a que los vasos en las áreas isquémicas están totalmente dilatados, los mismos no responden a la acetazolamida. La falta de respuesta implica un agotamiento de la reserva hemodinámica y puede ser utilizada para identificar áreas cerebrales en riesgo de infarto.

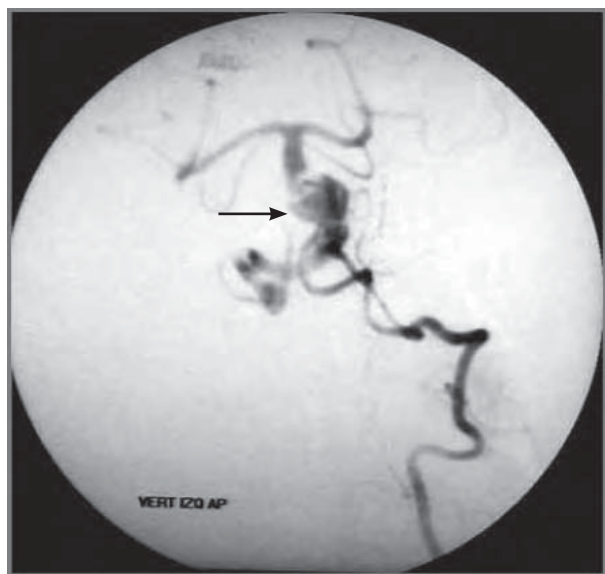
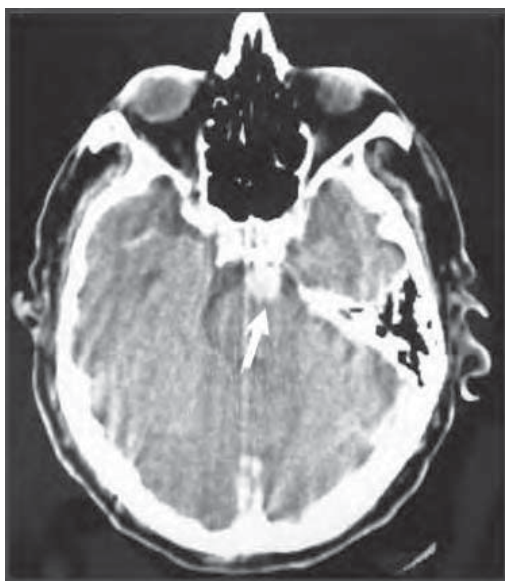


Fig. 74/17.- Paciente que presenta parálisis completa de la mirada lateral en el ojo izquierdo y de la desviación conjugada a izquierda en el ojo derecho (síndrome del 1 y 1/2), parálisis facial izquierda, hemiparesia braquial izquierda, trastorno deglutorio y disartria. En la TAC con contraste se observa una dilatación aneurismática del tronco basilar. En la arteriografía del territorio posterior se observa la dilatación aneurismática de la arteria basilar con trombos en su interior.

Tabla 74/5.- Esquema de gradación para la evaluación angiográfica de la oclusión arterial (Qureshi).

Grado 0		Sin oclusión	
Grado 1	Oclusión de la MCA (segmento M3)	Oclusión de la ACA (A2 o segmentos distales)	Oclusión de un ramo de la BA/VA
Grado 2	Oclusión de la MCA (segmento M2)	Oclusión de la ACA (A2 o segmentos distales)	Oclusión de ≥ 2 ramas
Grado 3		Oclusión de la MCA (segmento M1)	
3A	Arterias lenticuloestriadas y/o colaterales leptomeníngicas visualizadas		
3B	Arterias leptomeníngicas colaterales no visualizadas		
Grado 4	Oclusión de la ICA colaterales presentes	Oclusión de la BA lleno directo parcial o por colaterales	
4A	Colaterales que llenan la MCA	Lleno anterógrado *	
4B	Colaterales que llenan la ACA	Lleno retrógrado *	
Grado 5	Oclusión de la ICA sin colaterales	Oclusión de la BA (completa)	

ACA: arteria cerebral anterior; BA: arteria basilar; ICA: arteria carótida interna; MCA: arteria cerebral media; VA: arteria vertebral; * indica flujo predominante.

La tomografía por emisión de positrones (PET) permite evaluar en forma no invasiva el metabolismo, el flujo sanguíneo y la neuroquímica. El estudio simultáneo del flujo y del metabolismo provee una gran ventaja y permite la evaluación de funciones tales como la extracción de oxígeno en forma regional. El PET no parece tener en la actualidad un rol en la detección del ACV agudo, aunque permite estudiar adecuadamente el comportamiento del área de penumbra, pudiendo convertirse en el futuro en un método adecuado para definir el tiempo de ventana individual de acuerdo a cada intervención terapéutica particular.

En la Fig. 74/19 se indica una secuencia adecuada de métodos de diagnóstico por imágenes para la evaluación de un paciente con enfermedad cerebrovascular oclusiva.

Debido a que un porcentaje significativo de accidentes cerebrovasculares es de origen cardioembólico, el ecocardiograma es un examen importante en estos pacientes. El ecocardiograma transtorácico es un examen de rutina para evaluar el corazón y reconocer la presencia de coágulos, anomalías vasculares, y determinar la función

ventricular izquierda y la presencia de anomalías de la motilidad parietal. El ecocardiograma transesofágico es más sensible para la detección de distintas lesiones cardíacas y aórticas capaces de producir episodios isquémicos cerebrales, incluyendo la presencia de trombos en la aurícula izquierda, masas en las válvulas mitral o aórtica, un foramen oval permeable, aneurismas septales intraatriales, y lesiones aterotrombóticas del arco aórtico. Numerosos estudios han probado la mayor sensibilidad del ecocardiograma transesofágico comparado con el transtorácico en pacientes con ACV isquémicos.

EVOLUCIÓN TEMPORAL

Los accidentes cerebrovasculares causados por isquemia pueden ser clasificados clínicamente en accidente cerebrovascular completo o infarto cerebral, accidente cerebrovascular en evolución, accidente isquémico transitorio y déficit neurológico isquémico reversible. Recientemente se ha incorporado el concepto de infarto silencioso.

El *infarto cerebral* es la pérdida persistente de la función cerebral atribuible a isquemia cerebral por el médico tratante, que se localiza en una porción del cerebro suplida por un sistema vascular, y para el cual no se reconoce otra causa en los estudios por imágenes: TAC o RMI. Los síntomas y signos referidos a la isquemia en el territorio de las arterias carótidas o en el sistema vertebrobasilar (Ver Cuadro clínico) deben persistir por más de 24 horas.

Accidente cerebrovascular en evolución es la denominación clínica utilizada cuando los signos y síntomas de isquemia cerebral progresan en forma ininterrumpida durante la observación del paciente. Esta es la forma menos frecuente.

El *ataque isquémico transitorio* (AIT) es un episodio de pérdida focal de la función cerebral de inicio súbito, atribuido a isquemia, que persiste por menos de 24 horas, se localiza en una porción del cerebro o del ojo suplida por un sistema vascular, no presenta déficit persistente, y no puede ser atribuido a ninguna otra causa. Cuando afecta a la circulación anterior se puede evidenciar por hemiparesia, pérdida sensitiva unilateral, ceguera monocular, afasia o heminegli-

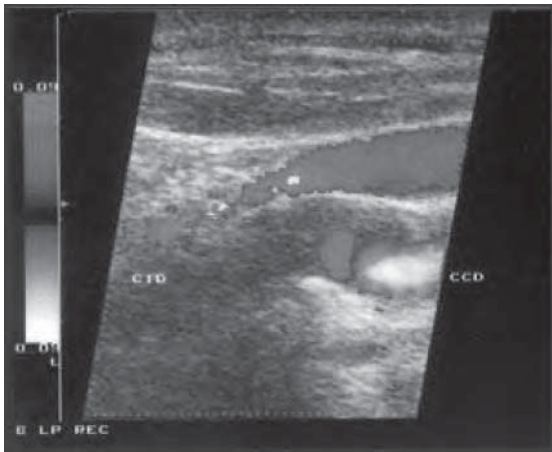


Fig. 74/18.- Ecodoppler de vasos de cuello que muestra una obstrucción completa de la arteria carótida interna.

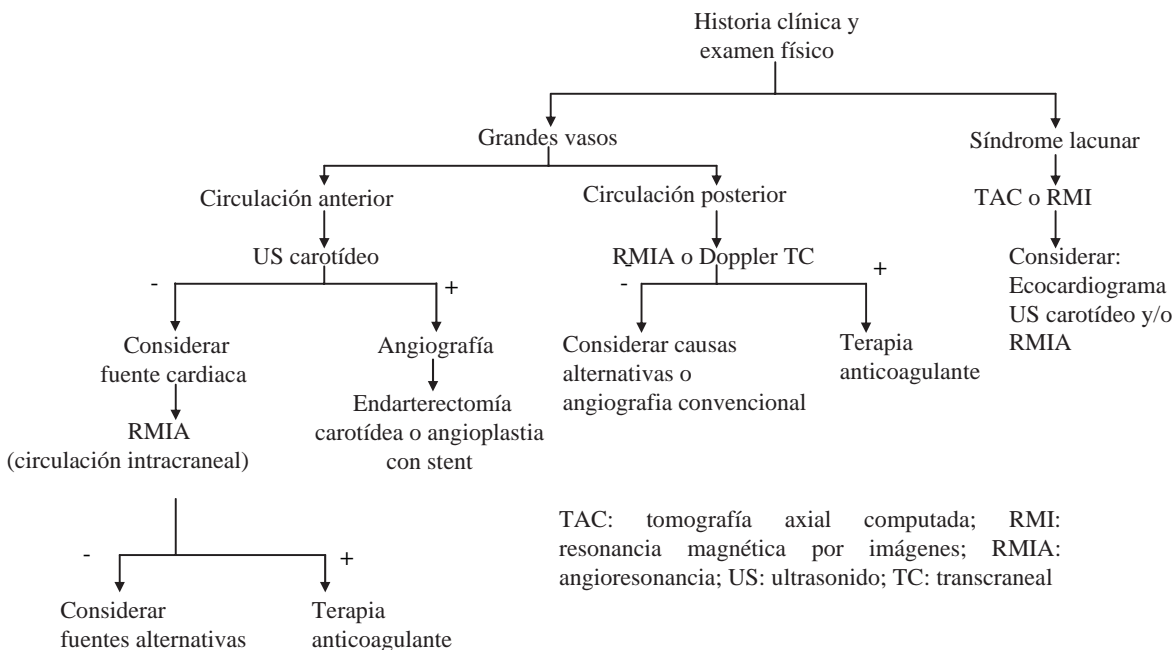


Fig. 74/19.- Aproximación sistémica a la evaluación de un ACV isquémico.

gencia espacial. El compromiso de la circulación posterior se evidencia por hemiparesia, cuadriparesia, pérdida hemisensorial o pérdida sensorial en las cuatro extremidades, déficits cruzados, diplopia, mirada disconjugada, nistagmus, disartria, vértigo, deterioro de conciencia, vómito intratable o ataxia de los miembros. El espectro de alteraciones isquémicas tisulares que da origen a los síntomas clínicos transitorios es variable, incluyendo fallo de la transmisión sináptica, edema citotóxico, y daño tisular permanente, siendo estos procesos identificables por RMI.

El término AIT se ha hecho obsoleto con el advenimiento de secuencias muy sensibles de RMI (*diffusion-weighted imaging* -DWI-), que revelan la presencia de injuria isquémica permanente en más de dos tercios de los pacientes con síndrome clínico de AIT. La RMI realizada en forma precoz, incluyendo secuencias de difusión, se considera el examen diagnóstico preferido para la investigación de pacientes con sospecha de AIT.

Luego de un primer AIT, 10 a 20% de los pacientes presentan un ACV en los próximos 90 días, y en 50% de estos pacientes el ACV se produce en las primeras 24 a 48 horas que siguen al AIT. Los factores que se asocian con un mayor riesgo de ACV luego del AIT incluyen edad avanzada (>65 años), estenosis de la arteria carótida del 70 al 99%, placa ulcerada, fuente embolígena cardiaca, AIT hemisférico, sexo masculino, último AIT en las 24 horas precedentes y presencia de otros factores de riesgo.

En base a los conceptos anteriores, Albers y col. han propuesto redefinir el AIT como "un episodio breve de disfunción neurológica causado por una isquemia focal cerebral o retiniana, con síntomas clínicos que duran menos de una hora, y sin evidencia de infarto agudo".

El *déficit neurológico isquémico reversible* hace referencia a la presencia de alteraciones intermedias entre el infarto cerebral y los ataques de isquemia transitoria. Habitualmente simula un ACV completo, pero la recuperación es más rápida. Los síntomas desaparecen y la función neurológica se recupera en forma total o parcial en dos o tres días o menos.

El *infarto cerebral silente (ICS) o ACV asintomático*, es un hallazgo común en el anciano. El ICS se define por la presencia de lesiones anormales en la TAC o RMI en distribución vascular sin efecto de masa en un adulto neurológicamente normal que no ha tenido una historia de enfermedad cerebrovascular. Se estima que en pacientes de más de 65 años, se pueden detectar infartos silentes hasta en el 28% de los sujetos estudiados. Se admite que el ICS es un factor predisponente para subsecuentes infartos sintomáticos y puede indicar una predisposición a la demencia vascular o a una declinación de las capacidades cognitivas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de ACV isquémico agudo es generalmente sencillo. El comienzo agudo de un déficit neurológico focal en un territorio vascular intracranial reconocible, asociado a manifestaciones clínicas tales como hemiparesia, hemianestesia, parálisis facial o afasia identifica un síndrome clínico de ACV agudo. A pesar de ello, y debido a que existen varias subtipos de ACV, y algunos problemas clínicos no vasculares pueden resultar en cuadros idénticos a los síndromes comunes de ACV, el clínico debe siempre imponerse la posibilidad del establecimiento de

diagnósticos diferenciales (Tabla 74/6).

Es particularmente importante la diferenciación entre ACV isquémico y hemorrágico, debido a la marcada diferencia en el manejo de ambas condiciones. Algunos estudios muestran que los hallazgos de la historia y el examen físico pueden ser utilizados para distinguir los accidentes hemorrágicos de los isquémicos. Por ejemplo, en un estudio se comprobó que la posibilidad de una hemorragia intracraneal es más del doble cuando existe al menos uno de los siguientes hallazgos: coma al ingreso, vómitos, cefalea severa, terapéutica anticoagulante o presión arterial sistólica mayor de 220 mm Hg. Sin embargo, es habitual que el diagnóstico basado exclusivamente en los hallazgos clínicos no sea el correcto. Por ello es mandatoria la realización de una TAC de cráneo para distinguir los episodios isquémicos de los hemorrágicos, así como para establecer el diagnóstico de otras lesiones estructurales que pueden imitar un ACV.

COMPLICACIONES

Las complicaciones neurológicas y médicas son responsables de la muerte en un grupo significativo de pacientes con ACV isquémicos. En adición, estas complicaciones pueden prolongar la hospitalización y retardar la rehabilitación. Con una adecuada prevención, identificación y tratamiento de las complicaciones, los efectos del ACV pueden ser moderados, mejorando la sobrevida y la recuperación.

Complicaciones neurológicas

Déficit neurológico progresivo. En el 26 al 46% de los pacientes, se produce durante la primera semana un deterioro del estado neurológico, incluyendo una disminución del estado de conciencia o la progresión de los déficits neurológicos. En muchos pacientes, la progresión se detiene al cabo de 48 horas del inicio del ACV. La extensión o la transformación hemorrágica del infarto, la presencia de infartos recurrentes y la formación de edema son las causas más comunes de deterioro neurológico. Otras causas incluyen trastornos metabólicos (hipoxia, hipoglucemia, hiponatremia), efectos adversos de drogas, y convulsiones. Los factores de riesgo para la progresión temprana del deterioro incluyen la hipertensión arterial, los niveles elevados de glucosa a la admisión, y la presencia de hipodensidad focal temprana en la TAC. El deterioro

Tabla 74/6.- Diagnóstico diferencial del ACV agudo isquémico.

ACV de naturaleza no isquémica:
ACV hemorrágico
Hemorragia subaranoidea
Trombosis venosa
Problemas metabólicos:
Hipoglucemia o hiperglucemia
Encefalopatía hepática
Problemas neurológicos no vasculares:
Convulsiones/postictal (Parálisis de Todd)
Estado epiléptico no convulsivo
Migraña hemipléjica
Hematoma subdural
Abscesos cerebrales
Tumores cerebrales
Encefalopatía hipertensiva
Esclerosis múltiple
Problemas psiquiátricos

temprano se asocia con mal pronóstico definitivo.

Infarto hemisférico masivo o infarto maligno. La oclusión de los grandes troncos cerebrales, arteria carótida interna o arteria cerebral media (oclusión T u oclusión L), se caracteriza por la aparición de un proceso expansivo hemisférico supratentorial. Su incidencia se estima entre el 2 y el 10% de todos los ACV isquémicos. La etiología del infarto maligno es casi siempre embólica, ya sea a partir de una fuente cardíaca o de una enfermedad carotídea (disección, ateroembolia). Factores anatómicos tales como un círculo de Willis incompleto o la falta de circulación colateral son importantes en la determinación de la extensión del infarto. La extensión del infarto también está determinada por la susceptibilidad del tejido cerebral a la isquemia, habiéndose comprobado que la diabetes aumenta dicha susceptibilidad. La injuria de reperfusión también desempeña un rol importante en la irreversibilidad del cuadro, al facilitar la formación de edema. Estos factores habitualmente resultan en una evolución fatal.

Estos pacientes en general se presentan con hemiplejía flácida, desviación forzada de la cabeza y de la mirada, hemianopsia y afasia o un síndrome de negligencia contralateral. Se produce una declinación progresiva en el nivel de conciencia en forma característica dentro de las 48 horas, y el paciente sucumbe como resultado de una herniación transtentorial dentro de las 48 a 96 horas. En un estudio, la hernia transtentorial fue responsable del 78% de las muertes durante la primera semana luego de un infarto supratentorial y del 27% de las muertes en los primeros 30 días. Si bien el deterioro neurológico de los grandes infartos hemisféricos se ha atribuido al edema cerebral con aumento de la PIC, Frank J., evaluando 19 pacientes con oclusión completa de la arteria cerebral media, comprobó que sólo cinco pacientes presentaban elevaciones globales de la PIC, y la presencia de edema cerebral maligno sólo se constató en dos. La desviación de áreas de parénquima cerebral, con la producción de hernias laterales o uncales; asociadas a aumentos regionales de la PIC, son probablemente responsables del deterioro progresivo de conciencia (Fig. 74/20).

La TAC es de considerable valor para identificar a los pacientes en riesgo de desarrollar edema cerebral isquémico. El deterioro neurológico se correlaciona con el

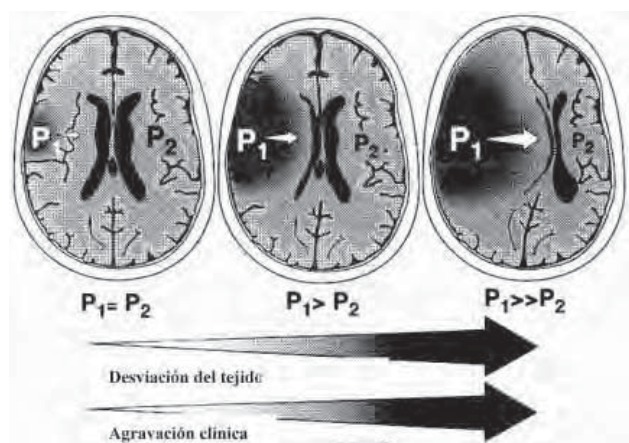


Fig. 74/20.- Diagrama esquemático de la importancia de la desviación tisular y significado hipotético de las diferencias de presión en el agravamiento clínico de un infarto maligno con edema (Frank J.).

desplazamiento lateral del septum anterior y de la glándula pineal en la TAC, más que con una elevación global de la PIC. La presencia de áreas de baja densidad y edema en la TAC que ocupan más del 50% del territorio de la ACM es un predictor adecuado de la formación de edema luego de un gran infarto hemisférico. Von Kummer y col. han comprobado que los cambios precoces (<6 horas) en la TAC de más del 50% de hipodensidad en el territorio de la ACM o edema local (borramiento de los surcos, compresión del ventrículo lateral) se asocian con una mortalidad del 85%. En adición, la transformación hemorrágica de los grandes infartos hemisféricos puede agravar el edema cerebral y la desviación tisular.

No hay trabajos que hayan demostrado la eficacia de reducir la PIC por medio de hiperventilación y la administración de manitol, furseמידa ni corticoides en los pacientes con ACV. El monitoreo de la PIC puede reducir los errores iatrogénicos, pero probablemente no sea útil para guiar el tratamiento. Los factores que aumentan la PIC tales como la hipoxia, hipercarbia e hipertermia deben ser tratados, y la cabeza elevada a 20-30°. Se debe restringir el aporte de agua, y evitar el aumento de la presión intratorácica en los pacientes en ARM. La descompresión quirúrgica por medio de una hemicraniectomía puede ser salvadora y en algunos casos resultar en una evolución favorable.

Transformación hemorrágica. El término transformación hemorrágica hace referencia a una amplia variedad de eventos hemorrágicos, variando entre petequias aisladas a un hematoma franco. La transformación hemorrágica generalmente se produce dentro de las dos semanas del inicio del ACV. En estudios prospectivos, el sangrado en el área de infarto se asocia con deterioro clínico en el 0-11% de los casos, y en general no afecta la evolución final. En estudios de autopsia, y en el seguimiento con RMI, la incidencia es mucho mayor: 30 al 60%. Luego de la trombosis, la hemorragia causa deterioro clínico en hasta el 21% de los pacientes. La transformación hemorrágica se ha informado más frecuentemente en los episodios cardioembólicos que en los infartos ateroscleróticos. El riesgo de hemorragia se asocia con el tamaño del infarto y con la presencia de hipodensidad precoz en la TAC.

En el *International Stroke Trial*, el empleo de heparina a dosis de 12.500 U dos veces por día se asoció con un riesgo significativo de transformación hemorrágica durante los primeros 14 días que siguieron al infarto. La aspirina no tuvo efecto significativo sobre la ocurrencia de hemorragia intracraneal.

Recurrencia del ACV. Los ACV causados por aterosclerosis de los grandes vasos parecen tener el mayor riesgo de agravamiento y recurrencia en el periodo precoz luego de la hospitalización. En el *NINDS Stroke Data Bank*, los ACV de este subgrupo tuvieron un riesgo de agravamiento del 30% durante la hospitalización y un 7% de recurrencia dentro de los 30 días. Las causas de agravamiento y recurrencia en los pacientes con ACV a partir de las grandes arterias incluyen la propagación o progresión de la trombosis, el embolismo distal, o el fracaso de los vasos colaterales para compensar la reducción de la perfusión cerebral. Por estas razones, la anticoagulación ha sido propuesta como racional para estos pacientes sobre la base de consideraciones fisiopatológicas teóricas a pesar de la ausencia de ensayos clínicos que la sustenten. La progresión del ACV, también referida como ACV en

evolución, ha sido frecuentemente considerada como una indicación para la anticoagulación, aunque los ensayos clínicos presentados son escasos.

Para el ACV cardioembólico, los estudios antiguos sugieren un riesgo de recurrencia de aproximadamente 1% por día en los primeros 14 días; sin embargo, estudios más recientes consideran que este riesgo es considerablemente menor. La causa de una recurrencia precoz habitualmente es otro trombo desprendido de la fuente cardíaca, y este riesgo probablemente dependa de la lesión cardíaca de base. En un estudio se ha comprobado una alta incidencia de recurrencia en pacientes con enfermedad valvular reumática, válvulas protésicas o trombos cardíacos documentados. Los anticoagulantes reducen sustancialmente el riesgo de embolismo cardíaco, pero la evidencia que soporta su uso en pacientes con ACV cardioembólico se basa en series clínicas y en un ensayo clínico randomizado de pocos casos.

Los infartos producidos por oclusiones de las pequeñas arterias (ACV lacunar) tienen la menor incidencia de recurrencia y la mejor sobrevida, pero aun así producen una morbilidad funcional significativa. Puede producirse la evolución del infarto, aunque lo habitual es que la lesión inicial presente escasa mejoría con el tiempo.

Un estudio reciente determinó que el riesgo de recurrencia tardía es del 15% a los dos años del ACV original, que corresponde a 15 veces más que el riesgo de un ACV en la población general. El riesgo de recurrencia no difiere significativamente luego de un AIT o de un infarto cerebral. La recurrencia se asocia con una mortalidad doble que el primer evento, y para la recurrencia temprana, dentro de los 30 días, se ha informado una mortalidad del 20 al 32%.

Convulsiones. En estudios recientes, la incidencia de convulsiones en las primeras dos semanas luego de un infarto cerebral varía entre 3,8 y 6,5%. Las convulsiones precoces generalmente son parciales, siendo infrecuente el estado epiléptico. La mayoría ocurren en ACV con compromiso cortical.

La historia natural de las convulsiones tempranas luego del ACV es desconocida, ya que la mayoría de los pacientes son medicados con anticonvulsivantes. En un estudio reciente, sólo el 21% de los pacientes con convulsiones tempranas desarrollaron epilepsia.

En el estado agudo, la administración de anticonvulsivantes previene la recurrencia de las convulsiones. Es debatido si estos pacientes deben recibir tratamiento en forma crónica. El 90% de las convulsiones pueden ser controladas con una medicación única. Las convulsiones parciales parecen responder mejor a la carbamacepina o a la fenitoína. El lorazepam (1 a 2 mg IV) o el diazepam (5 a 10 mg IV) deben ser utilizados para tratar el estado epiléptico.

Confusión. En la primera semana que sigue a un ACV isquémico, el 40 al 50% de los pacientes están confundidos. Los predictores independientes del desarrollo de confusión incluyen paresia severa, estados confusionales agudos previos, lesiones cerebrales izquierdas y edad avanzada.

Complicaciones sistémicas

Complicaciones cardiológicas. Se ha reconocido la presencia de enfermedad arterial coronaria significativa hasta en el 58% de los pacientes con ataques isquémicos transitorios o ACV isquémicos, y su presencia influencia el pronóstico a largo plazo. En un estudio reciente, 29%

de pacientes con ACV monitorizados con ECG continuo tuvieron episodios de depresión del segmento ST, y 35% arritmias ventriculares, dentro de los primeros cinco días del episodio isquémico. Arritmias previamente no diagnosticadas, incluyendo fibrilación auricular, se encontraron en el 50% de los pacientes dentro de los dos días que siguieron a un ACV. Otros cambios electrocardiográficos incluyen: prolongación del intervalo QT, inversión de las ondas T y ondas U prominentes.

Luego del ACV, la mortalidad es substancialmente más elevada en los pacientes con nuevas anomalías ECG. En pacientes portadores de ACV isquémico, es recomendable la realización de ECG, y control de ECG continuo durante las primeras 24 horas que siguen al infarto cerebral.

Hipertensión arterial. En el momento de la admisión por un ACV, la presión arterial se encuentra elevada en la mayoría de los pacientes. La hipertensión se ha atribuido al aumento transitorio de las catecolaminas, reacción de estrés, retención urinaria, dolor y aumento de la PIC. El aumento en la presión arterial puede ser una respuesta fisiológica para mantener o aumentar la perfusión del cerebro isquémico, donde la autorregulación normal del flujo se encuentra alterada. Por tanto, el disminuir la presión en la fase aguda del ACV puede deteriorar la perfusión y aumentar el daño isquémico.

No se ha establecido el manejo óptimo de la hipertensión durante la primera semana luego de un ACV, existiendo diversas propuestas para tal fin (Ver Tratamiento). Recientemente, Castillo y col. comprobaron que tanto la PAS por debajo de 150 mm Hg como por encima de 179 mm Hg, así como un descenso de la presión arterial de más de 20 mm independientemente del valor inicial, se asociaron con mal pronóstico en pacientes con ACV isquémico.

Luego de la terapéutica trombolítica, se debe realizar un manejo estricto de la presión arterial, al menos durante las primeras 24 horas. Si la presión sistólica aumenta por encima de 180 mm Hg o la diastólica por encima de 105 mm Hg, se debe realizar tratamiento con labetalol intravenoso, y en los casos refractarios, con nitroprusiato de sodio.

Hiperglucemia. En las primeras 24 horas que siguen a un ACV, la concentración de glucosa plasmática se encuentra elevada en el 40 al 50% de los pacientes, la mayoría de los cuales no son diabéticos conocidos. Los niveles de glucosa descienden a los niveles previos dentro de los primeros siete días. Varios estudios clínicos han comprobado una asociación positiva entre la hiperglucemia que sigue al ACV y una mala evolución, caracterizada por una mayor mortalidad y una reducida recuperación funcional. Se desconoce en que magnitud la hiperglucemia es una respuesta fisiológica "normal", o como la hiperglucemia *per se* aumenta el daño cerebral en la fase aguda.

Recientemente se ha insistido en la denominada paradoja de la glucosa, entendiéndose por tal el agravamiento del ACV luego del evento isquémico como consecuencia de la preexistencia de hiperglucemia. Ello se ha atribuido a la acumulación de lactato y a la intensificación de la acidosis. Sin embargo, se ha comprobado que el lactato es un excelente sustrato energético en el cerebro, y crucial durante la recuperación de la isquemia. Es por tanto improbable que ejerza un rol detrimental en la isquemia cerebral.

La glucosa, el único sustrato disponible en el cerebro en condiciones normóxicas, se ha comprobado que es el único

que puede mantener la homeostasis iónica, al menos durante un determinado periodo de tiempo durante el episodio isquémico. No obstante ello, cuando se administra inmediatamente (15-60 minutos) antes de la isquemia, se observa una agravación del episodio isquémico. Cuando se administra dos o tres horas antes de la isquemia, sin embargo, y a pesar de la presencia de condiciones de hiperglucemia, no se observa tal agravación. Por lo tanto, la glucosa *per se* es improbable que agrave el insulto isquémico.

Se ha comprobado que la carga de glucosa induce un aumento de corta duración pero significativo en los niveles de corticoides plasmáticos, una hormona de estrés que agrava la evolución de los insultos metabólicos. Se admite por lo tanto, que la liberación de corticoides inducida por glucosa, cuando se produce inmediatamente antes de la isquemia, sería el responsable del fenómeno conocido como paradoja de la glucosa de la isquemia cerebral. Ni el lactato ni la glucosa *per se* tendrían nada que ver con este fenómeno.

Hipoglucemia. Debido a que la hipoglucemia puede producir signos neurológicos focales que simulan un ACV y teniendo presente que la hipoglucemia severa puede por sí misma agravar la injuria cerebral, es conveniente realizar una determinación inmediata de los niveles séricos de glucosa, y realizar una rápida corrección en presencia de hipoglucemia.

Enfermedad tromboembólica. La trombosis venosa profunda es una de las complicaciones más frecuentes del ACV isquémico, habiéndose informado una incidencia superior al 50% en los pacientes no sometidos a profilaxis. Esta complicación es riesgosa por la posibilidad del desarrollo de embolismo pulmonar. En un estudio reciente se constató que en pacientes no tratados con profilaxis, el 6% presentaron embolismo pulmonar, y en otros dos estudios, la mortalidad por TEP fue del 3 y el 15%, respectivamente.

En conjunto, la administración profiláctica de heparina, heparina de bajo peso molecular, o heparinoideos se asoció con una reducción del 81% en la detección de TVP por métodos complementarios. El empleo de heparinas de bajo peso molecular es preferible por el menor riesgo de complicaciones hemorrágicas.

Infecciones. En estudios retrospectivos, las infecciones pulmonares fueron reconocidas en el 12 al 31% de los pacientes hospitalizados luego de un ACV agudo. En un estudio prospectivo, la neumonía fue responsable del 25% de las muertes en el primer mes. El 60% de los casos se desarrollan dentro de las primeras 48 horas de internación, siendo presumiblemente adquiridas en la comunidad en el momento del ACV. El espectro de patógenos es el habitual, incluyendo gérmenes Gram negativos y *Staphylococcus aureus*. La disminución del valor del score de Glasgow en el momento de la admisión, asociado con la presencia de disfgia, es habitual en estos pacientes, lo que sostiene la hipótesis de la aspiración silente en ausencia de reflejos protectores suficientes en la patogénesis de la neumonía. Los pacientes con infartos múltiples o en la localización posterior están más propensos al desarrollo de esta complicación. Se ha constatado un aumento significativo del riesgo de muerte en pacientes que desarrollan neumonía en relación con los que no la presentan. Se ha descrito una mortalidad asociada del 20 al 50% en pacientes que desarrollan una neumonía en el curso de un ACV.

Las infecciones urinarias son más frecuentes en pacientes con catéter a permanencia. La septicemia causó el 4% de las muertes en un estudio prospectivo. Para redu-

cir la incidencia de infecciones, los pacientes deben ser movilizados lo más precozmente posible, se debe prevenir la broncoaspiración, y si es posible, se deben evitar los catéteres urinarios a permanencia.

Fiebre. Entre el 22 y el 44% de los pacientes desarrollan fiebre durante los primeros días que siguen a un ACV. El aumento de la temperatura corporal en el contexto de un ACV agudo se ha asociado con una mala evolución neurológica, debido posiblemente al aumento de las demandas metabólicas, al aumento de la liberación de neurotransmisores, y al aumento de la producción de radicales libres. Un metaanálisis reciente sugiere que la fiebre luego del inicio del ACV se asocia con un marcado aumento en la morbilidad y mortalidad. El origen de la fiebre debe ser adecuadamente pesquisado, y la hipertermia debe ser tratada con agentes antipiréticos. El descenso de la temperatura corporal puede mejorar el pronóstico de los pacientes con eventos graves.

Insuficiencia respiratoria. Si bien no existen datos sobre la incidencia de insuficiencia respiratoria en los pacientes con ACV, varios estudios han demostrado que en los pacientes que requieren intubación endotraqueal y asistencia ventilatoria mecánica, la evolución es muy mala. En la mayoría de los estudios, la mortalidad en estos pacientes alcanza al 90%, y entre los sobrevivientes la recuperación funcional es muy limitada. La mortalidad depende fundamentalmente del deterioro neurológico, en la mayoría de los casos el manejo en UTI no modifica substancialmente la historia natural del ACV. La ARM solo sería beneficiosa en pacientes con deterioro neurológico limitado que requieren de la misma como consecuencia de un estado epiléptico o complicaciones no neurológicas.

Úlceras de decúbito. En un estudio retrospectivo, se detectaron úlceras por decúbito en el 15% de los pacientes hospitalizados por ACV isquémico, siendo más frecuentes en los ancianos. La inmovilización es la causa más importante. Las medidas de prevención incluyen la rotación regular en el lecho, cobertura de las áreas de prominencia ósea, nutrición adecuada y empleo de colchones neumáticos.

Disfgia. La incidencia de dificultades deglutorias en los primeros días luego del ACV es estimada en el 50%, aun cuando se excluyan los pacientes inconscientes. En la mayoría de los pacientes el déficit se resuelve por sí solo al final de la primera semana, y al mes sólo el 2% de los sobrevivientes persisten con problemas deglutorios. Los pacientes con dificultad deglutoria se encuentran en elevado riesgo de broncoaspiración e infecciones pulmonares, deterioro nutricional y deshidratación. La disfgia se asocia con mayor riesgo de muerte y se relaciona en forma inversa con la recuperación funcional al mes y a los seis meses.

En pacientes con disfgia leve, se puede intentar la alimentación con sólidos en posición sentada. En los casos más severos, se recurrirá a la alimentación por sonda nasogástrica o nasoyeyunal. Si la disfgia persiste por más de dos semanas, es recomendable la realización de una gastrostomía.

Hemorragia digestiva. En dos estudios retrospectivos, la incidencia de hemorragia digestiva en el primer mes luego de un ACV fue del 0,1 y 3%, respectivamente. Los pacientes con sangrado digestivo son más viejos y presentan lesiones más graves. La causa del sangrado es una gastritis o úlcera gástrica o duodenal.

Se recomienda el empleo profiláctico de antiácidos o

bloqueantes H₂ en pacientes con ACV agudo, especialmente en aquéllos con una historia de úlcera péptica o en tratamiento con aspirina, anticoagulantes, fibrinolíticos, antiinflamatorios no esteroideos o corticoides.

Los pacientes con hemorragia digestiva luego de un ACV deben ser estudiados endoscópicamente y tratados con antagonistas H₂ u omeprazol. Pueden requerir transfusiones de sangre o fluidos intravenosos.

PRONÓSTICO

Se han desarrollado varias escalas de deterioro para definir la severidad del ACV, monitorizar el curso clínico y predecir el pronóstico. Estas escalas cuantifican la función motora, el habla y el lenguaje, y el nivel de conciencia. La más comúnmente utilizada es la escala del *National Institutes of Health Stroke* (Tabla 74/7). Aproximadamente el 60 a 70% de los pacientes con un ACV isquémico y un score NIHSS < 10 tendrán un pronóstico favorable al año, en comparación con sólo el 4 al 16% de aquellos con un score de > 20. El score NIHSS también ayuda a identificar aquellos pacientes con mayor riesgo de hemorragia intracraneal en asociación con el tratamiento trombolítico. Una escala más simple, utilizada exclusivamente para evaluar la evolución, es la Escala

modificada de Rankin (mRS) (Tabla 74/8).

MORTALIDAD

Como ya se adelantó, existe una amplia variación en la mortalidad de los ACV isquémicos en distintos países del mundo. En estudios recientes en EE.UU, incluyendo uno que se refiere a una comunidad (Brown R.: Rochester), la mortalidad a 30 días del ACV isquémico varió entre 10 y 17%. La mortalidad a los 30 días aumenta con la edad. El deterioro de conciencia a la admisión es un predictor importante de mortalidad temprana. En los primeros 10 días, los pacientes con infarto del territorio posterior tienen peor pronóstico que los que tienen lesión del territorio anterior, pero a los 30 días esta diferencia desaparece.

Alrededor del 40% de los pacientes experimentan un deterioro en el curso clínico en las primeras 48 horas luego de la admisión al hospital. La presencia de presión arterial elevada, hiperglucemia, y compromiso del territorio carotídeo son factores relacionados en forma independiente con dicho deterioro. En el estudio de Davalos, la mortalidad en los pacientes que se deterioraron alcanzó al 35%, comparado con sólo el 8,6% en aquéllos que persistían estables.

Durante la primera semana, la causa más importante

Tabla 74/7.- Escala del National Institutes of Health Stroke.

Definición	Score y respuesta
1a. Nivel de conciencia	0 Alerta - 1 No alerta pero despertable por el estímulo - 2 No alerta; requiere estimulación repetida - 3 Coma
1b. Preguntar mes y edad	0 Respuesta correcta - 1 Responde uno correctamente 2 Responde ambos incorrectamente
1c. Solicitar abrir y cerrar ojos y manos	0 Obedece ambas correctamente - 1 Obedece una correctamente - 2 No obedece a ninguna
2 Movimientos oculares horizontales	0 Normal - 1 Parálisis lateral parcial 2 Desviación forzada de la mirada
3 Evaluar campo visual	0 Campo visual normal - 1 Hemianopsia parcial - 2 Hemianopsia completa - 3 Ceguera cortical
4. Parálisis facial	0 Normal - 1 Parálisis menor - 2 Parálisis facial
5a. Función del miembro superior derecho	0 Normal - 1 Cae - 2 Cierta esfuerzo contra la gravedad 3 Sin esfuerzo contra la gravedad - 4 Sin movimiento 9 No evaluable
5b. Función del miembro superior izquierdo	0 Normal - 1 Cae - 2 Cierta esfuerzo contra la gravedad 3 Sin esfuerzo contra la gravedad - 4 Sin movimiento 9 No evaluable
6a. Función del miembro inferior derecho	0 Normal - 1 Cae - 2 Cierta esfuerzo contra la gravedad 3 Sin esfuerzo contra la gravedad - 4 Sin movimiento 9 No evaluable
6b. Función del miembro inferior izquierdo	0 Normal - 1 Cae - 2 Cierta esfuerzo contra la gravedad 3 Sin esfuerzo contra la gravedad - 4 Sin movimiento 9 No evaluable
7. Ataxia de los miembros	0 Ausente - 1 En un miembro - 2 En dos miembros
8 Pérdida sensorial	0 Normal - 1 Disminución leve 3 Disminución moderada a severa
9 Mejor lenguaje	0 No afasia - 1 Leve a moderada afasia - 2 Severa afasia 3 Mutismo
10. Disartria	0 Normal - 1 Leve a moderado arrastre - 3 Inteligible o imposibilitado de hablar - 4 Intubado
11 Extinción e inatención	0 Normal - 1 Hemi-inatención a una modalidad 2 Inatención a más de una modalidad
0 Ausencia de síntomas - 1 Sin discapacidad significativa a pesar de los síntomas; capaz de llevar a cabo todas las actividades y destrezas - 2 Escasa incapacidad, incapaz de desarrollar todas las actividades previas pero capaz de desempeñarse en distintas actividades sin asistencia - 3 Moderada discapacidad que requiere cierta ayuda, pero capaz de caminar sin asistencia - 4 Moderada a severa incapacidad; incapaz de caminar sin asistencia e incapaz de atender sus propias necesidades corporales sin asistencia - 5 Severa incapacidad; limitado al lecho; incontinencia y requiere constante atención y cuidado de enfermería - 6 Muerte	

Tabla 74/8.- Escala modificada de Rankin (mRS).

0	Ausencia de síntomas
1	Sin discapacidad significativa a pesar de los síntomas; capaz de llevar a cabo todas las actividades y destrezas
2	Escasa incapacidad, incapaz de desarrollar todas las actividades previas pero capaz de desempeñarse en distintas actividades sin asistencia
3	Moderada discapacidad que requiere cierta ayuda, pero capaz de caminar sin asistencia
4	Moderada a severa incapacidad; incapaz de caminar sin asistencia e incapaz de atender sus propias necesidades corporales sin asistencia
5	Severa incapacidad; limitado al lecho; incontinencia y requiere constante atención y cuidado de enfermería
6	Muerte

de muerte es la hernia transtentorial, que tiene su mayor incidencia entre el tercero y el sexto día. A partir de allí, la neumonía, embolismo pulmonar, sepsis y otras complicaciones médicas son responsables de la mayoría de las muertes, en particular en los pacientes con mal estado neurológico. En los pacientes jóvenes, las complicaciones cardíacas y sistémicas son menos comunes; en pacientes con ACV isquémico mayores de 45 años los factores neurológicos son responsables del 86% de las muertes en los primeros 30 días.

En un estudio reciente (Counsell y Dennis) sobre evaluación de modelos pronósticos en pacientes con ACV agudos, se comprobó que las únicas variables que consistentemente mostraron en análisis de multivariación estar independientemente asociadas con la sobrevida en el primer año luego del ACV fueron la presencia de insuficiencia cardíaca y el nivel de conciencia al ingreso, mientras que la edad parece ser más importante en la sobrevida a largo plazo. El deterioro en el nivel de conciencia en el estadio agudo también influencia la evolución funcional así como el grado de debilidad, mientras que la edad joven y la continencia urinaria parecen ser importantes predictores de una vida independiente ulterior. La evolución no parece diferir entre hombres y mujeres, y llamativamente, la presencia de enfermedad vascular previa, de factores de riesgo vascular (hábito de fumar, hipertensión) y el tipo de infarto (isquémico o hemorrágico), parecen tener poco efecto en la evolución final.

Un error común es admitir que el ACV de la circulación posterior se asocia con un grave pronóstico con una elevada mortalidad y morbilidad. En el *New England Medical Center Posterior Circulation Registry* la mortalidad a 30 días fue baja (3,6%) y la incapacidad mayor sólo se presentó en el 18% de los pacientes; no hubo incapacidad en el 28% y el 51% presentaron una incapacidad menor. El compromiso de la arteria basilar, el mecanismo embólico y la lesión que involucra a múltiples territorios se correlaciona con mal pronóstico.

PREVENCIÓN

Hasta hace pocos años, la elección entre aspirina o anticoagulantes orales para la prevención secundaria del ACV isquémico se basaba en datos empíricos. Sin embargo, a medida que se han realizado sucesivos ensayos clínicos sobre la prevención en pacientes con patologías vasculares específicas, han ido surgiendo guías claras para el empleo de estas drogas.

Los anticoagulantes orales se consideran de elección para la prevención secundaria en pacientes que se presen-

tan con ACV mínimos o ataques isquémicos transitorios relacionados con estenosis mitral, fibrilación auricular de origen no valvular, válvulas cardíacas protésicas mecánicas, infarto de miocardio agudo o miocardiopatía.

Varios estudios multicéntricos recientes sugieren que los anticoagulantes orales también son la droga más efectiva para la prevención primaria del ACV en pacientes con fibrilación auricular de origen no valvular. Se recomienda el tratamiento con warfarina en los pacientes mayores de 75 años con o sin factores de riesgo, los pacientes entre 65 y 75 años con factores de riesgo, y aquellos menores de 65 años con factores de riesgo. La dosis de anticoagulantes orales debe ser monitorizada para lograr un INR entre 2 y 3. Los pacientes entre 65 y 75 años de edad sin factores de riesgo pueden ser tratados con warfarina o aspirina; y los menores de 65 años sin factores de riesgo deben ser tratados con aspirina. La dosis de aspirina recomendada es de 325 mg/día. Se consideran factores de riesgo los TIAs previos, embolismo sistémico o ACV, hipertensión arterial y disfunción ventricular izquierda.

En pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, es recomendable la terapéutica con aspirina o warfarina a un INR de 2-3 cuando existen fibrilación auricular, trombos en el ventrículo izquierdo, o una significativa disfunción ventricular izquierda.

En pacientes que presentan bioprótesis valvulares cardíacas, la práctica habitual es el empleo de anticoagulantes orales por tres a seis meses, excepto que el paciente presente fibrilación auricular, en cuyo caso la droga debe continuarse en forma indefinida. En los pacientes con válvulas mecánicas, que tienen un alto riesgo de embolismo cerebral, los anticoagulantes orales deben mantenerse en forma indefinida. En estos casos se recomienda mantener un INR entre 2,5 y 3,5.

Desgraciadamente, la anticoagulación se asocia con un riesgo aumentado de complicaciones hemorrágicas, de las cuales la hemorragia intracranial es la más devastadora. En estos pacientes se han reconocido tres factores de riesgo para hemorragia intracranial que deben ser determinados antes del tratamiento: edad, presencia de leucoaraiosis y de angiopatía amiloide cerebral. Las guías para la reversión inmediata de la anticoagulación en casos de complicaciones hemorrágicas graves incluyen la administración de vitamina K1 y reemplazo de factores con concentrado de factores o plasma fresco congelado. El tratamiento anticoagulante se puede reanudar dentro de los 10 a 20 días de la complicación.

De acuerdo al metaanálisis del *Antithrombotic Trialists Collaboration (ATC)*, el tratamiento antiplaquetario a los tres años de duración se asocia con una reducción significativa ($p < 0,0001$ o 2,5% del riesgo absoluto) del riesgo de recurrencia de los ACV isquémicos o AIT. En la misma cohorte de pacientes con ACV previo o AIT, el riesgo de infarto de miocardio no fatal, muerte vascular o cualquier muerte se redujo en forma significativa con los antiplaquetarios.

La aspirina es efectiva para reducir el riesgo de ACV en pacientes con accidentes isquémicos transitorios o ACV no cardioembólicos. La relación beneficio a riesgo es de aproximadamente 5:2. Todas las dosis estudiadas de aspirina demostraron ser similarmente efectivas, lo que sugiere que las decisiones sobre dosis deben basarse en la tolerancia del paciente. No existen evidencias que sugieran que la aspirina reduzca el riesgo de ACV en pacientes que ya han sufrido un ataque mayor. Los pacientes que

no responden o no toleran la aspirina son candidatos para recibir clopidogrel (75 mg por día).

El clopidogrel ha reemplazado a la ticlopidina como resultado de sus menores efectos adversos y luego que su efectividad en la prevención de eventos vasculares fue probada en un gran estudio randomizado (CAPRIE) que involucró más de 19.000 pacientes. Se debe destacar que el efecto en la prevención secundaria del ACV es escasamente mejor que el de la aspirina, mientras que ambos agentes son similares en términos de seguridad.

La combinación de aspirina, 25 mg, y dipiridamol de acción prolongada 200 mg dos veces por día, es más efectiva que la aspirina sola para la prevención del ACV y, basado en comparaciones indirectas, la combinación de aspirina, 25 mg con dipiridamol de acción prolongada 200 mg dos veces por día es más efectiva que el clopidogrel 75 mg, sin efectos indeseables superiores. De acuerdo al estudio ESPS-2, la combinación de aspirina con dipiridamol de acción prolongada sería dos veces más efectiva que cada droga por separado para la prevención del ACV, indicando un efecto aditivo (reducción del riesgo para aspirina sola: 18%, para dipiridamol solo: 16%, y para la combinación: 37%, cuando se compara con placebo).

En pacientes con ACV asociados con lesiones ateroscleróticas aórticas se recomienda la terapéutica con agentes antiplaquetarios. En pacientes con ACV criptogénico asociado con trombos móviles en el arco aórtico, se puede emplear anticoagulación oral o agentes antiplaquetarios.

No existen estudios prospectivos que comparen la aspirina con los anticoagulantes orales en pacientes con estenosis de alto grado sintomática de una arteria intracraneal mayor. Sin embargo, un estudio retrospectivo sugiere que los anticoagulantes orales pueden reducir el riesgo de ACV, infarto de miocardio o muerte vascular en alrededor del 50% comparado con la aspirina en estos pacientes. Se necesitan nuevos estudios para establecer la utilidad relativa de estas drogas en la prevención del ACV isquémico en pacientes con disección arterial, anticuerpos antifosfolipídicos positivos, *shunts* interauricular D-I, y en pacientes con ACV de causa indeterminada.

Hasta el momento no existe ningún ensayo clínico que evalúe la conducta a seguir en pacientes que presentan episodios recurrentes de isquemia cerebral mientras están recibiendo terapéutica con aspirina. Muchos expertos seleccionan otro agente antiplaquetario, mientras que otros comienzan tratamiento anticoagulante. Aunque algunos adicionan ticlopidina o clopidogrel a la aspirina, los beneficios y riesgos de estas combinaciones no son conocidos.

En años recientes, la presencia de un foramen oval permeable (FOP), especialmente en combinación con un aneurisma del septum auricular, se ha convertido en un foco de interés como causa potencial de embolismo cerebral en sujetos jóvenes sin otra etiología demostrable. En estos pacientes existe un riesgo sustancial de recurrencia. Se necesitan evaluar los riesgos y beneficios de la terapéutica antiplaquetaria o la anticoagulación oral en comparación con opciones más invasivas de prevención secundaria, tales como el cierre percutáneo trascatéter de la FOP o el cierre quirúrgico, antes de emitir una recomendación definitiva.

Ensayos clínicos randomizados han evaluado dos procedimientos quirúrgicos, la endarterectomía carotídea y la anastomosis extracraneal-intracraneal, en la prevención

del ACV en pacientes con enfermedad arterioesclerótica de las carótidas. La angioplastia transluminal se encuentra en estudio en la actualidad.

Los resultados de los estudios *North American Symptomatic Endarterectomy Trial (NASCET)* y *European Carotid Surgery Trial (ECST)* demostraron que la endarterectomía carotídea es eficaz en los pacientes sintomáticos con estenosis carotídea mayor del 70%, demostrada por angiografía. Ambos estudios se basaron en dos asunciones importantes que aseguraron los buenos resultados: a) los pacientes fueron estrictamente seleccionados como de adecuado riesgo quirúrgico; y b) los cirujanos debían tener una experiencia en el procedimiento con una incidencia de morbilidad inferior al 5%. En función de los resultados precedentes, the American Stroke Association (ASA) recomienda que la endarterectomía carotídea sea realizada por cirujanos que tengan una morbi-mortalidad perioperatoria de menos del 6% en pacientes sintomáticos que tienen más de 70% de estenosis. No se ha demostrado beneficio de la cirugía en pacientes con estenosis carotídea menor del 50%. En pacientes con un ACV o un AIT reciente y estenosis carotídea entre 50 y 69%, dependiendo de factores específicos del paciente tales como la edad, sexo, comorbilidades y severidad de los síntomas iniciales, también se recomienda la endarterectomía. Es recomendable el empleo de aspirina en dosis de 81 a 325 mg/día, antes y después de la endarterectomía.

Los estudios randomizados más importantes destinados a evaluar la eficacia de la endarterectomía en pacientes con enfermedad asintomática son el *Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS)* y el *Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST)*. En función de los resultados de estos estudios, el Stroke Council of the American Heart Association recomienda el tratamiento quirúrgico en pacientes con estenosis carotídea asintomática mayor del 60% siempre que se ofrezca un riesgo perioperatorio menor del 3% y exista una expectativa de vida de al menos cinco años.

En los últimos años ha habido un rápido avance en la tecnología requerida para la reparación endovascular de las estenosis carotídeas con angioplastia y empleo de *stents*. En la actualidad se encuentran en marcha varios ensayos comparando las técnicas de endarterectomía y aplicación de *stents* para el tratamiento de esta patología (*The Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial -CREST- en EE.UU.*; *Endarterectomie versus angioplastie chez les patients ayant une stenose carotide symptomatique serre -EVA-3S- en Francia*, *Stent-Protected Percutaneous Angioplasty of the Carotid versus Endarterectomy -SPACE- en Alemania y Austria*, y el *International Carotid Stenting Study -ICSS o CAVATAS-2- en distintos países del mundo*). Los resultados del estudio EVA-3S (Mas y col.) demuestran que en pacientes con estenosis carotídea sintomática del 60% o más, la incidencia de muerte y ACV a uno y seis meses fue menor con la endarterectomía que con el empleo de *stents*.

Un ensayo randomizado que involucró 1.377 pacientes estableció que la anastomosis microvascular entre la arteria temporal superficial y la arteria cerebral media para prevenir el ACV isquémico no es beneficiosa. Por ello, en la actualidad esta no es una opción quirúrgica aprobada para la población de pacientes con estenosis arterial intracraneal.

En las últimas dos décadas, una serie de informes individuales, y dos estudios prospectivos multicéntricos (SSYL-

VIA trial y WINGSPAN trial -Higashida R. y col.-), han analizado el tratamiento con angioplastia intracranial y colocación de *stents* en pacientes con estenosis aterosclerótica intracranial severa que se encontraban en alto riesgo de ACV. De acuerdo con los resultados de estos estudios, se ha recomendado que los pacientes sintomáticos con >50% de estenosis intracranial que no han obtenido resultados favorables con tratamiento médico, deben ser considerados para tratamiento con angioplastia con balón con o sin la colocación de *stents*. No existe evidencia suficiente para establecer recomendaciones de tratamiento endovascular en pacientes asintomáticos con severa aterosclerosis intracranial.

La placa aterosclerótica vulnerable se ha convertido en el foco principal de nuevos ensayos para la prevención y el tratamiento del ACV y de la aterosclerosis coronaria. A la par de los agentes antitrombóticos tradicionales, la terapéutica médica para la estabilización de la placa promueve la reducción del riesgo de trombosis asociado con la aterosclerosis. En este sentido, se han ensayado agentes antiinfecciosos, estatinas, inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (ACE-I) y vitaminas.

La teoría infecciosa de la aterosclerosis se ha basado en la asociación encontrada entre lesiones de placa e infecciones por *C. pneumoniae*, *H. pylori* y CMV. Al momento actual, ningún ensayo con tratamientos antimicrobianos específicos ha demostrado utilidad en la reducción del riesgo de ACV isquémico.

Los inhibidores de la 3-hidroxy-3-metilglutaril-coenzima A reductasa se designan generalmente como estatinas. Las drogas de esta clase son similares a la HMG-CoA, un precursor del colesterol, e inhiben en forma competitiva a la HMG-CoA reductasa, regulando de tal modo la reacción de síntesis del colesterol. Estas drogas actúan subregulando la actividad del receptor LDL y reduciendo la entrada del LDL a la circulación. El *Heart Protection Study*, que incluyó más de 20.000 pacientes, evaluó la simvastatina (40 mg/día) para la prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares en pacientes de alto riesgo, demostrando un efecto preventivo contra el ACV y otros eventos vasculares. En el estudio SPARCL se comprobó que en pacientes con ACV reciente o TIA y sin enfermedad coronaria conocida, la administración de 80 mg por día de atorvastatina reducía la incidencia total de ACV, de eventos cardiovasculares y de procedimientos de revascularización, a pesar de producir un aumento pequeño en la incidencia de ACV hemorrágico. Puesto que la reducción es independiente de la capacidad de estas drogas de reducir el colesterol, las estatinas podrían ejercer un efecto antiarteroesclerótico específico. La reducción del riesgo de ACV es predominante para el ACV no fatal, siendo sus efectos en el ACV fatal menos claros. Estos resultados han llevado a que la FDA en EE.UU. haya aprobado a la pravastatina y a la simvastatina para la prevención del ACV en pacientes con enfermedad coronaria cardiaca. No está claro, sin embargo, si el riesgo en la reducción del ACV está relacionado primariamente con la reducción en la enfermedad cardiaca y subsecuentemente con el riesgo de eventos embólicos o con algún otro mecanismo. Las estatinas han probado ser extremadamente bien toleradas en la mayoría de los pacientes, destacándose como efecto colateral riesgoso el desarrollo de miopatía.

Con respecto a los niveles de colesterol, se sugiere que en pacientes sin manifestaciones clínicas de aterosclerosis o diabetes, el nivel recomendado de colesterol LDL

sea menor de 130 mg/dl, mientras que en individuos con aterosclerosis clínica o diabetes mellitus, el nivel recomendado de colesterol LDL sea menor de 100 mg/dl.

Se ha reconocido que el control de la presión arterial media durante 24 horas sería el predictor independiente mayor de eventos cerebrovasculares en pacientes con hipertensión tanto sistólica como diastólica. Una serie de estudios randomizados controlados han establecido que el descenso de la presión arterial en individuos hipertensos es efectivo en la prevención primaria del ACV, tanto isquémico como hemorrágico. El estudio HOPE, por su parte, ha demostrado que la inhibición de la ACE con ramipril reduce significativamente el riesgo de eventos vasculares mayores o complicaciones relacionadas en pacientes de alto riesgo que no tienen una baja fracción de eyección o fallo cardíaco. El beneficio predominante se observa en la prevención de la recurrencia del infarto de miocardio y del primer ACV en un análisis de subgrupos. El estudio PROGRESS ha demostrado que la combinación de un inhibidor de la ACE y un diurético reduce el riesgo de recurrencia luego de un ACV o un AIT tanto en los pacientes hipertensos como no hipertensos, y esta es la recomendación de tratamiento de muchos autores para la mayoría de los pacientes. Una revisión sistemática de los ensayos con antihipertensivos confirma que cuando mayor sea el descenso de la presión arterial, mayor será el número de ACV prevenidos.

Por último, el empleo de ciertos grupos de vitaminas podría ser útil para la prevención del ACV y de los episodios isquémicos en general en ciertos grupos poblacionales en particular, tales como en los portadores de hiperhomocistinemia. Al momento actual, tres estudios: *the Bergen Vitamin Study*, *Vitamins in Stroke Prevention (VISP)* y *Vitamins to Prevent Stroke Study (VITATOPS)*, están focalizados específicamente en el empleo de vitaminas en la prevención del ACV.

TRATAMIENTO

La Cadena de supervivencia ha sido utilizada para describir la secuencia de acciones necesarias para la recuperación de una muerte súbita cardiaca. Esta cadena incluye el rápido arribo de un servicio de emergencia, la inmediata resucitación cardiopulmonar (RCP), la defibrilación rápida, y la admisión tan pronto como sea posible a un sistema de cuidado avanzado. Esta metodología reconoce el rol crítico tanto de la RCP inmediata como de la desfibrilación rápida para revertir la muerte súbita. Una cadena similar de sobrevivencia y recuperación para el ataque cerebral requiere de un rápido reconocimiento del inicio de los signos y síntomas del ACV, la rápida activación del sistema de emergencias, el inmediato transporte y la intervención prehospitalaria, la prenotificación al servicio al cual va a ser derivado el paciente, y el rápido diagnóstico y tratamiento definitivo, incluyendo el empleo potencial de terapéutica fibrinolítica, en el lugar de recepción. Desgraciadamente, muchas víctimas de ACV no pueden acceder a un cuidado inmediato, de modo que no se pueden beneficiar de las terapéuticas más efectivas, tal el caso de los agentes trombolíticos. El retardo en el inicio del tratamiento elimina cualquier posibilidad de terapéutica innovadora: TIEMPO ES CEREBRO.

Siguiendo los lineamientos de la cadena de sobrevivencia en el área cardiológica y el *National Heart Attack Alert Program*, Hazinski ha delineado una cadena de sobrevivencia y recuperación en ACV que consta de siete ele-

mentos, a saber:

- 1.- Detección del inicio de los signos y síntomas del ataque cerebral;
- 2.- Inmediata activación del sistema de emergencia domiciliar y respuesta rápida;
- 3.- Traslado de la víctima al hospital con facilidades para la asistencia, mientras se realiza una adecuada evaluación prehospitalaria y se notifica del arribo;
- 4.- Evaluación clínica rápida en el departamento de emergencia;

- 5.- Completar evaluación de emergencia, incluyendo tomografía computada de cráneo;
- 6.- Decisión respecto a las terapéuticas potenciales;
- 7.- Tratamiento farmacológico.

En la Fig. 74/21 se formula un algoritmo para pacientes con sospecha de accidente cerebro vascular, siguiendo la cadena de sobrevivencia descrita precedentemente.

Medidas generales

Todo paciente que ingrese con un déficit neurológico agudo,

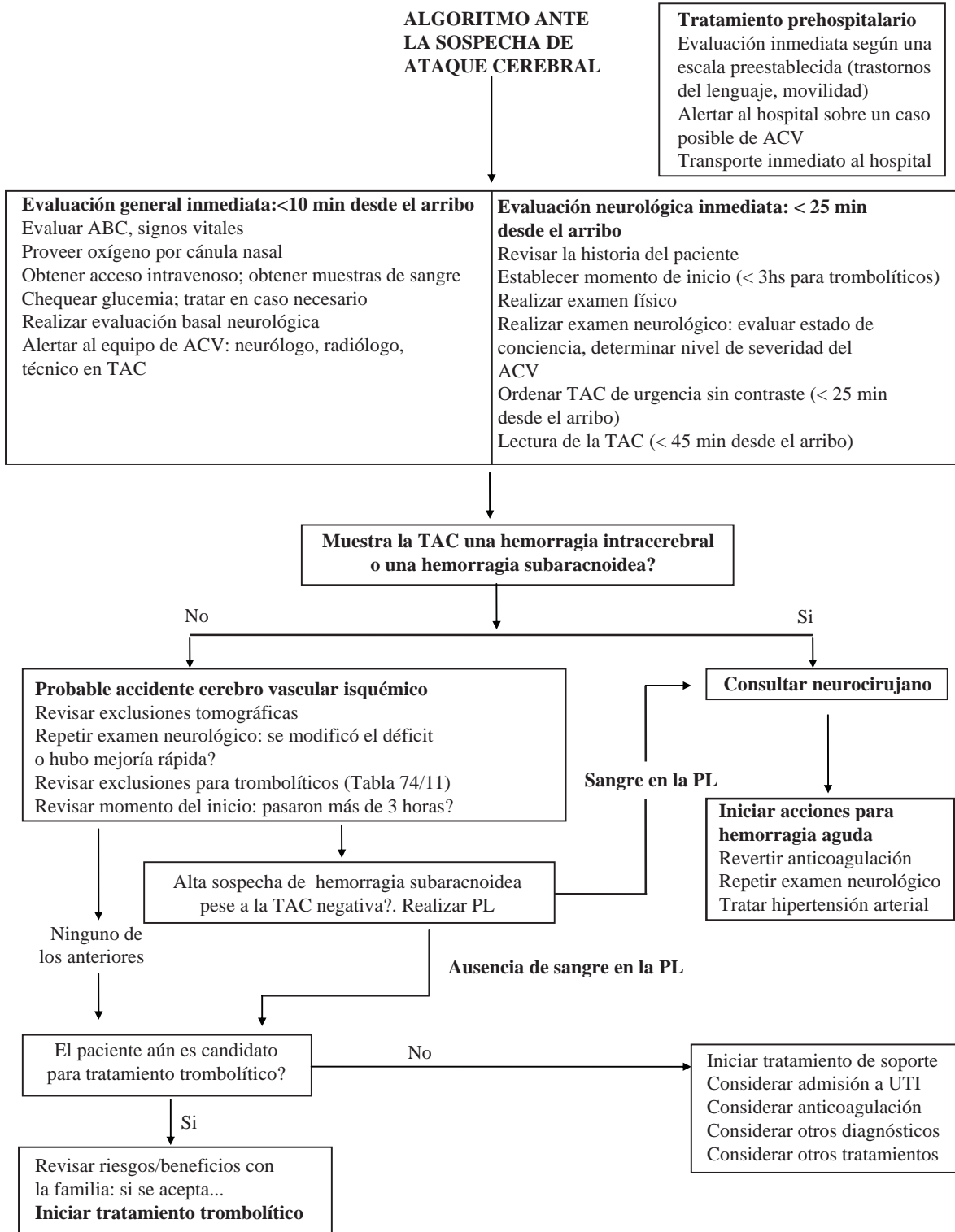


Fig. 74/21.- Algoritmo recomendable ante la sospecha de ataque cerebral.

no convulsivo, de menos de seis horas de evolución, debe ser considerado como una urgencia, y estudiado y tratado como tal. Si bien los accidentes isquémicos transitorios se definen como resueltos antes de las 24 horas, en general duran algunos minutos, por lo que en la mayoría de los casos el paciente se habrá recuperado antes de la consulta, no excluyendo dicha recuperación la necesidad de estudiar y tratar dicho episodio con premura.

En primera instancia se controlarán los signos vitales, la permeabilidad de la vía aérea, los parámetros hemodinámicos y respiratorios. Se obtendrán muestras de sangre arterial y venosa para laboratorio, incluyendo glucemia, uremia, hematocrito, tiempo de protrombina, aPTT y gases en sangre. Se realizará un electrocardiograma. En pacientes sin enfermedad respiratoria ni cardiovascular previa no se considera necesario realizar una radiografía de tórax. Una vez estabilizado el paciente se realizará un minucioso examen neurológico y cardiovascular, interrogando sobre antecedentes, factores de riesgo y el detalle de presentación del cuadro neurológico con cronología de los síntomas. Se solicitará inmediatamente una TAC de cráneo para descartar hemorragia e instituir el tratamiento específico. En caso de encontrarse dentro de las primeras tres horas del episodio, se implementará el protocolo de trombolisis (ver más adelante).

En pacientes mayores con criterios de aterosclerosis, soplos cardiacos u otros factores de riesgo embólico, se realizará un eco Doppler de vasos de cuello y un ecocardiograma. Si se sospecha la presencia de convulsiones se realizará un electroencefalograma, y si se sospecha una hemorragia subaracnoidea y la tomografía de cráneo es normal se realizará una punción lumbar.

Al laboratorio de rutina se agregarán estudios especializados de coagulación, perfil lipídico y VDRL. En pacientes menores de 50 años se solicitarán anticuerpos antifosfolípidicos, sobre todo si existe historia de lupus, abortos espontáneos, ACV anteriores, trombocitopenia, VDRL positiva o aPTT prolongado.

Control respiratorio

El mantenimiento de una adecuada oxigenación tisular es un componente importante del manejo de emergencia. La hipoxia resulta en metabolismo anaerobio y depleción de los depósitos de energía, lo cual puede aumentar la extensión de la injuria cerebral y agravar el pronóstico. Las causas más comunes de hipoxemia son la obstrucción parcial de la vía aérea, hipoventilación, neumonía de aspiración, y atelectasias. La protección de la vía aérea y la asistencia ventilatoria son componentes críticos de la resucitación de los pacientes graves con deterioro de conciencia. En estas circunstancias, se debe colocar un tubo endotraqueal si está comprometida la vía aérea. No hay datos que establezcan el beneficio del aporte de oxígeno suplementario, y no hay razón para administrar rutinariamente esta terapéutica. Sin embargo, si existe evidencia de hipoxia en las determinaciones de gases en sangre o en la oximetría, se debe administrar oxígeno.

Balance fluido

La mayoría de los ACV ocurren en los ancianos, que están más propensos a desarrollar trastornos hidroelectrolíticos. La deshidratación agrava el proceso isquémico, debido al aumento en la viscosidad de la sangre y a la disminución de la presión arterial. La deshidratación también es un importante factor predisponente de cardiembolismo recurrente.

El edema cerebral así como la elevación de la PIC constituyen problemas importantes en la fisiopatología de la isquemia cerebral, conduciendo a la herniación y a la muerte. La sobrehidratación, sobre todo con fluidos hipoosmolares, puede agravar el edema cerebral.

Cuando el ingreso oral es dificultoso, se recomienda administrar 1.500 a 2.000 ml de fluidos por vía intravenosa cada 24 horas, evitando las soluciones hipoosmolares. Se requiere un aporte adicional en pacientes con hipertermia, diarrea, transpiración o vómitos. En pacientes con hiponatremia, se recomienda la restricción hídrica y el aporte de soluciones hiperosmolares.

Apenas sea posible se debe reiniciar la alimentación oral. En pacientes que no pueden hacerlo, es necesario recurrir a la alimentación por sonda nasogástrica o nasoyeyunal.

Tratamiento de la hipertensión arterial

En el momento agudo, hasta el 70% de los pacientes con ACV isquémico presentan hipertensión arterial severa. La terapéutica de la hipertensión arterial influenciará la presión de perfusión cerebral. Si se ha excluido la hemorragia intracerebral por la TAC, el tratamiento de la hipertensión debe ser demorado en la mayoría de los pacientes. El tratamiento antihipertensivo puede dañar el cerebro que rodea al área de infarto (penumbra isquémica), aumentando a su vez el edema cerebral.

Aunque no existen datos definitivos de un ensayo clínico controlado, en ausencia de otra disfunción orgánica que requiera una rápida reducción de la presión arterial, o en el contexto de una terapéutica trombolítica, existe escasa base científica y no se ha probado el beneficio clínico de reducir la presión arterial en los pacientes con ACV agudo. En la mayoría de las circunstancias, la presión arterial no debe ser reducida. Las situaciones que requieren una terapéutica antihipertensiva urgente incluyen la encefalopatía hipertensiva, la disección aórtica, la insuficiencia renal aguda, el edema agudo de pulmón y el infarto agudo de miocardio.

Aunque la hipertensión severa puede ser considerada una indicación de tratamiento, no existen datos para definir el nivel de presión arterial que exige tratamiento. El consenso es que los agentes antihipertensivos deben ser evitados excepto que la presión arterial media supere los 120 mm Hg o la presión arterial sistólica los 220 mm Hg.

En la Tabla 74/9 se indican las recomendaciones para el tratamiento de la hipertensión arterial durante el periodo agudo del ACV isquémico.

La evidencia de un ensayo clínico indica que la iniciación de la terapéutica antihipertensiva dentro de las 24 horas del ACV es relativamente segura. Se admite que la medicación antihipertensiva debe ser reinstalada aproximadamente 24 horas después en pacientes con hipertensión previa, que están neurológicamente estables y que no presentan contraindicaciones para el tratamiento.

Hipotensión arterial

La hipotensión arterial persistente es rara en pacientes con ACV isquémico agudo, pero se asocia con un aumento de la posibilidad de evolución desfavorable. Castillo y col. comprobaron que la incidencia de deterioro neurológico, mala evolución o muerte aumenta cuando la presión arterial sistólica es menor de 100 mm Hg o la diastólica menor de 70 mm Hg. Las causas potenciales de hipotensión incluyen: depleción de volumen, disminución de la función cardiaca por isquemia de miocardio o arritmias o disección aórtica. La corrección de la hipovolemia y

la optimización del volumen minuto cardiaco son prioridades durante las primeras horas que siguen al ACV. El tratamiento incluye reemplazo de volumen con solución salina y corrección de las arritmias cardiacas. Si estas medidas son inefectivas, se deben emplear vasopresores tales como la fenilefrina o la dopamina.

Terapéutica hipertensiva hipervolémica

La terapéutica hipertensiva hipervolémica ha sido recomendada para el tratamiento del vasoespasmo que sigue a la hemorragia subaracnoidea. El mismo concepto terapéutico se ha adoptado para el tratamiento del ACV progresivo que sigue al fallo hemodinámico. Sin embargo, no se ha establecido que las estrategias destinadas a mejorar el flujo sanguíneo cambiando las características reológicas de la sangre o aumentando la presión de perfusión sean útiles. Estas terapéuticas se asocian con un riesgo de complicaciones neurológicas o cardiovasculares graves, por lo que los pacientes requieren un monitoreo muy estrecho. Por ello, el *Stroke Council de la AHA* no recomienda su uso en pacientes con ACV isquémico.

Nivel de glucosa sanguínea

Tanto la hiperglucemia como la hipoglucemia tienen efecto desfavorable sobre la evolución del ACV isquémico. La evidencia indica que la hiperglucemia persistente (>140 mg/dl) durante las primeras 24 horas posteriores al ACV se asocia con mala evolución, admitiéndose que la misma debe ser tratada en forma agresiva. Los umbrales mínimos establecidos en recomendaciones anteriores parecen ser muy elevados, y probablemente se deba intentar mantener un nivel de glucemia en sangre por debajo de 150 mg/dl mediante la administración de insulina. Se debe realizar un monitoreo estricto de dichos niveles para evitar la hipoglucemia.

Tratamiento de la hipertensión endocraneana

El paciente debe ser colocado en una posición semisentado, con la cabeza elevada 25°, y no debe ser colocado de costado en las primeras 24 horas. El nivel de sedación debe ser controlado y ajustado si es necesario para evitar dolor y ansiedad. Rara vez se requiere realizar control directo de la PIC.

El tratamiento conservador del aumento de la PIC en el ACV isquémico incluye la hiperventilación controlada.

Tabla 74/9.- Tratamiento antihipertensivo en el ACV isquémico agudo (Adams y col.: Stroke 38:1655-2007)

Nivel de Presión arterial (mm Hg)	Tratamiento
A. No elegible para terapia trombolítica	
Sistólica < 220 o Diastólica < 120	Observar excepto que exista otro compromiso orgánico (disección de aorta, infarto agudo de miocardio, edema pulmonar, encefalopatía hipertensiva) Tratar otros síntomas del ACV tales como cefaleas, dolor, agitación, náuseas y vómitos Tratar otras complicaciones agudas del ACV, incluyendo hipoxia, aumento de la PIC, convulsiones o hipoglucemia
Sistólica > 220 o Diastólica 120-140	Labetalol 10-20 mg IV en 1-2 minutos Se puede repetir o duplicar cada 10 minutos (máximo 300 mg) o Nicardipina 5 mg/hr en infusión IV como dosis inicial; luego titular para lograr el efecto deseado aumentando 2,5 mg/hr cada 5 minutos hasta un máximo de 15 mg/hr Objetivo: reducir la presión arterial en un 10 a 15%
Diastólica > 140	Nitroprusiato 0,5 µg/kg/min en infusión IV como dosis inicial con monitoreo continuo de la presión arterial Objetivo: reducir la presión arterial en un 10 a 15%
B. Elegible para tratamiento trombolítico	
Pretratamiento	
Sistólica > 185 o Diastólica > 110	Labetalol 10-20 mg IV en 1-2 minutos, puede repetirse x 1 o Nitrodisk 10 mg, o Infusión de nicardipina, 5 mg/h, titular con ascenso de 0,25 mg/h cada 5-15 minutos, dosis máxima 15 mg/h, cuando se obtiene la presión deseada, reducir a 3 mg/h Si la presión arterial no se reduce y se mantiene a los niveles deseados (sistólica < 185 y diastólica < 110) no administrar rtPA
Durante y luego del tratamiento	
Monitorizar la PA	Chequear cada 15 minutos por 2 horas, luego cada 30 minutos por 6 horas, y luego cada hora por 16 horas
Diastólica > 140	Nitroprusiato de sodio 0,5 µg/kg/min en infusión IV como dosis inicial y titular a la presión deseada
Sistólica > 230 o Diastólica 121-140	Labetalol 10 mg IV en 1-2 minutos Puede repetirse cada 10 minutos hasta una dosis máxima de 300 mg o en infusión IV continua de 2-8 mg/min o Nicardipina 5 mg/hr en infusión IV como dosis inicial; luego titular para lograr el efecto deseado aumentando 2,5 mg/hr cada 5 minutos hasta un máximo de 15 mg/hr. Si no se logra el control, considerar nitroprusiato de sodio
Sistólica 180-230 o Diastólica 105-120	Labetalol 10 mg IV en 1-2 minutos Repetir o duplicar el labetalol cada 10 a 20 minutos hasta una dosis máxima de 300 mg o bolo inicial y luego perfusión de 2-8 mg/min

da. La PaCO₂ se debe mantener entre 28 y 33 mm Hg. La tolerancia a la asistencia respiratoria mecánica se logra con una infusión de fentanilo midazolam. Las medicaciones específicas incluyen osmoterapia y barbitúricos. Se debe tener presente que cualquiera de estas medidas puede producir una disminución de la presión arterial, con el consiguiente riesgo del descenso de la presión de perfusión cerebral y extensión del área de infarto. El manitol ha sido utilizado ampliamente para disminuir la PIC en pacientes con ACV graves. Sin embargo, no existen al momento actual estudios definitivos que permitan recomendar o rechazar su empleo en estas circunstancias.

Terapéutica trombolítica

El tratamiento trombolítico con activador tisular del plasminógeno recombinante (t-PA) ha sido evaluado en cuatro ensayos a gran escala utilizando diferentes dosis, ventanas terapéuticas y protocolos de tratamiento: el *NINDS recombinant t-PA study*, el *European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS-1)*, el *ECASS-II*, y el *ATLANTIS rt-PA (Alteplase) Acute Stroke Trial (parte A y B)*. Dos estudios prospectivos en fase IV (*The Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke* y *The Canadian Activase for Stroke Effectiveness Study*) examinaron la evolución con el empleo de rtPA aplicando el protocolo del NINDS restringido a una ventana terapéutica de tres horas. Los resultados de estos dos estudios demostraron una seguridad y evolución clínica comparable al estudio del NINDS, con una tendencia a menor frecuencia de hemorragia intracerebral.

En 1996, la U.S. Food and Drug Administration de EE.UU. aprobó el uso del rt-PA por vía intravenosa para el tratamiento de pacientes seleccionados con ACV isquémico, siempre que el mismo pueda ser administrado dentro de las tres horas del comienzo de los síntomas (Tabla 74/10). La aprobación estuvo basada en dos estudios realizados por The National Institute of Neurological Diseases and Stroke (NINDS), que demostraron una mejora de un 11 a un 13% a los 90 días cuando se compararon con pacientes placebo en varias medidas evolutivas que evaluaban tanto el estado neurológico como funcional. Estos estudios representan el primer tratamiento demostradamente efectivo para el ACV isquémico. El tiempo del tratamiento, dentro de las tres horas del inicio del episodio, es el determinante más importante del éxito terapéutico del rt-PA en el ACV isquémico. El *European Cooperative Acute Stroke Study of t-PA (ECASS-1)* no mostró beneficio y en cambio un aumento del riesgo de complicaciones hemorrágicas con el rt-PA, lo cual se ha atribuido a la distinta selección de pacientes. En este último estudio, los enfermos fueron tratados con dosis de 1,1 mg/kg de alteplase dentro de las seis horas del inicio

de los síntomas, y tenían un daño isquémico mayor en la TAC de inicio. El estudio europeo coordinado por Hacke y col., tampoco pudo demostrar un efecto favorable del tratamiento trombolítico con rtPA en el periodo agudo del accidente cerebrovascular isquémico.

En función de lo precedente, es claro que el éxito terapéutico se basa en considerar al ACV isquémico o ataque cerebral, como una emergencia, equivalente al trauma o al infarto agudo de miocardio. En los dos estudios NINDS, sólo el 3,6% de más de 17.000 pacientes potenciales fueron elegibles para el tratamiento con rt-PA, lo que indica las dificultades operativas que plantea esta alternativa terapéutica. En la Tabla 74/10 se indican las recomendaciones del *National Symposium on Rapid Identification and Treatment of Acute Stroke* (Washington, 1996) sobre los tiempos a emplear en la evaluación y tratamiento de los pacientes con ACV isquémico. A pesar de los beneficios potenciales de esta terapéutica, existen considerables obstáculos para el uso masivo del rtPA. El tratamiento trombolítico del ACV agudo presenta considerables desafíos logísticos que requieren una reingeniería de los sistemas de asistencia de los pacientes con esta patología.

El tratamiento del ACV isquémico con agentes trombolíticos requiere que un médico experimentado en el cuidado de pacientes con enfermedades cerebrovasculares decida que el paciente en cuestión tiene un déficit neurológico significativo debido a un ACV y no a otra causa. El paciente debe cumplir todos los criterios para inclusión y exclusión para el tratamiento con rt-PA establecidos en los estudios NINDS (Tabla 74/11, modificada por Adams y col., 2007). La dosis recomendada de t-PA es de 0,9 mg/kg, no superando un máximo de 90 mg. El 10% inicial de la dosis se administra en bolo intravenoso en un minuto, y el resto se infunde en 60 minutos.

Se requiere una tomografía de cráneo técnicamente adecuada antes de la administración de terapéutica trombolítica para excluir hemorragia cerebral u otro diagnóstico de patología no isquémica. La TAC inicial también es sensible para detectar signos precoces de infarto cerebral. Es común encontrar signos limitados de infarto en la tomografía en las primeras tres horas de evolución del ACV. Estos signos incluyen borramiento de la cápsula interna, pérdida de claridad del núcleo lentiforme, pérdida de la diferenciación entre la sustancia gris cortical y la sustancia blanca subcortical, y borramiento de los surcos. En el estudio del NINDS, la hemorragia es la única contraindicación para la terapéutica trombolítica. En el estudio ECASS, los pacientes son excluidos no sólo debido a la presencia de hemorragia, sino también si existen signos precoces de infarto mayor en la TAC. Estos signos incluyen hallazgos tomográficos moderados o claros de isquemia precoz, tales como edema difuso del hemisfe-

Tabla 74/10.- Guías recomendadas para los tiempos entre el arribo al departamento de emergencia y las distintas conductas diagnósticas y terapéuticas en el ACV isquémico.

Conducta diagnóstica o terapéutica	Tiempo entre el arribo y la finalización del examen
Desde el inicio hasta la evaluación inicial	10 minutos
Desde el inicio hasta completar la evaluación	25 minutos
Desde el inicio hasta la lectura de la TAC	45 minutos
Desde el inicio hasta el tratamiento	60 minutos
Acceso a un neurólogo	25 minutos
Acceso a un neurocirujano	2 horas
Acceso hasta monitoreo intensivo en UTI	3 horas

rio cerebral, hipodensidad parenquimatosa o borramiento de los surcos cerebrales involucrando más de un tercio del territorio de la ACM. En base a los estudios iniciales, estos pacientes son excluidos debido a la asociación con ACV severo, transformación hemorrágica del infarto, y mala evolución general. Por el contrario, el *NINDS rt-PA Stroke Trial* no excluye a los pacientes con cambios isquémicos precoces en la TAC, independientemente del grado de compromiso del territorio de la ACM. Patel y col., revisando las tomografías de los pacientes incluidos en los estudios americanos, comprobó que los cambios precoces no parecen ser críticos en la decisión de tratar a los pacientes elegibles para rt-PA dentro de las tres horas del comienzo del ACV, siempre que los criterios propuestos se cumplan estrictamente.

Marler y col., realizando un análisis conjunto de los resultados de los estudios ATLANTIS, ECASS y NINDS concluyen que "cuanto más precozmente se realice la terapéutica con rt-PA, mayores serán los beneficios, especialmente si el tratamiento se inicia dentro de los 90 minutos. Los resultados sugieren un beneficio potencial iniciando el tratamiento más allá de las tres horas, pero ello también se asocia con un riesgo mayor de hemorragia cerebral".

Los pacientes que son tratados con rt-PA deben ser controlados en una UTI con experiencia y deben tener acceso a un neurocirujano si se produce una complicación

Tabla 74/11.- Características de los pacientes con ACV isquémico que pueden ser tratados con rtPA

Diagnóstico de ACV isquémico que produce un déficit neurológico mensurable
Los signos neurológicos no se resuelven espontáneamente
Los signos neurológicos no son menores y aislados
Se debe ser precavido en el tratamiento de pacientes con déficits mayores
Los síntomas de ACV no deben ser sugestivos de hemorragia subaracnoidea
El comienzo de los síntomas no debe ser mayor de tres horas antes
No debe existir traumatismo de cráneo ni ACV en los tres meses previos
No debe existir infarto de miocardio en los tres meses previos
No debe haber hemorragia gastrointestinal o del tracto urinario en los 21 días previos
No debe haber cirugía mayor en los 14 días previos
No debe existir punción arterial en un sitio no compresible en los siete días previos
No debe existir historia de hemorragia intracranial previa
La presión arterial no debe estar elevada (sistólica <185 mm Hg y diastólica <110 mm Hg)
No debe existir evidencia de sangrado activo o trauma agudo en el examen
No debe existir historia de ingesta de anticoagulantes orales, o en caso de existir, el INR debe ser $\leq 1,5$
Si recibió heparina en las 48 hora previas, el aPTT debe estar en el rango normal
Recuento plaquetario $\geq 100.000 \text{ mm}^3$
Concentración de glucosa en sangre $\geq 50 \text{ mg/dl}$
Ausencia de convulsión con deterioro neurológico residual postictal
La TAC no debe mostrar un infarto multilobar (hipodensidad >1/3 del hemisferio cerebral)
El paciente o un miembro de la familia debe comprender los riesgos y beneficios potenciales del tratamiento

hemorrágica. En la Tabla 74/12 se indican los cuidados que se deben mantener en estas circunstancias.

Los pacientes con un ACV isquémico que son apropiadamente seleccionados y tratados con rt-PA dentro de las tres horas del comienzo de los síntomas, tienen al menos 33% más probabilidades de presentar un examen neurológico normal o casi normal a los tres meses del tratamiento, que los tratados con placebo. El 50% de los pacientes tratados con t-PA en los dos estudios estadounidenses citados presentaron una secuela leve o mayor en los scores de evaluación, a los tres meses del ACV.

El riesgo mayor del rt-PA es la hemorragia intracerebral sintomática, que ocurre en el 6,4% de los pacientes que reciben la droga, en comparación con 0,6% en los que reciben placebo. Dos variables se asocian con un riesgo aumentado de hemorragia intracerebral en los pacientes tratados con rtPA: la severidad del déficit neurológico tal como es medido con el score NIHSS, y el edema o efecto de masa cerebral en la tomografía previa al tratamiento. Es de destacar que a pesar del mayor riesgo de hemorragia, los pacientes con ACV severos es más probable que tengan una evolución favorable si son tratados con rtPA. Los pacientes con edema o con efecto de masa en la TAC también es más probable que tengan una evolución favorable con el rtPA, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. El 75% de los pacientes que presentan una hemorragia intracerebral sintomática están muertos a los tres meses. A pesar de esto, la mortalidad a los tres meses fue insignificamente menor en los pacientes tratados con rt-PA (17%) que en los tratados con placebo (21%).

Los meta-análisis de terapéutica trombolítica en pacientes tratados con rtPA dentro de las tres horas del comienzo de los síntomas muestran una reducción significativa en la incidencia de muerte o dependencia, del 71,6% en el grupo control a 57,7% en el grupo tratado con tPA. La trombolisis con rt-PA reduce el riesgo de muerte e incapacidad, siendo el beneficio equivalente a aproximadamente 55 sobrevivientes independientes extra por cada 1.000 tratados. Existe una tendencia a mayor beneficio para los pacientes tratados dentro de las tres horas del inicio del ACV, asociado con aproximadamente

Tabla 74/12.- Control de los pacientes sometidos a tratamiento con rtPA intravenoso.

Admitir al paciente a una unidad de terapia intensiva para control
Realizar evaluación neurológica cada 15 minutos durante el periodo de infusión y cada 30 minutos durante las próximas seis horas, luego en forma horaria hasta las 24 horas del tratamiento
Si el paciente desarrolla cefalea severa, hipertensión aguda, nauseas o vómitos, discontinuar la infusión si se está administrando y obtener una TAC de cráneo de emergencia
Medir la presión arterial cada 15 minutos durante las primeras dos horas y luego cada 30 minutos durante las próximas seis horas, luego en forma horaria hasta las 24 horas del tratamiento
Aumentar la frecuencia de controles de presión arterial si la presión arterial sistólica es $\geq 180 \text{ mm Hg}$ o si la presión arterial diastólica es $\geq 105 \text{ mm Hg}$; administrar medicación antihipertensiva de acuerdo a lo indicado en la Tabla 74/9.
Demorar la colocación de sonda nasogástrica, catéter vesical o catéter de presión arterial
Obtener una TAC de cráneo de control a las 24 horas, antes de iniciar tratamiento con anticoagulantes o agentes antiplaquetarios.

100 sobrevivientes independientes más por 1.000 tratados. Los pacientes que más se benefician son aquellos con un score NIHSS entre 6 y 20. Aquellos con score menor de 5 tienden a evolucionar bien con o sin tratamiento. Aquellos con score mayor de 22 tienen un alto riesgo de hemorragia.

Un estudio de Katzan ha permitido establecer que el tratamiento con trombolíticos en el ACV agudo dista de ser favorable cuando se realiza en hospitales comunitarios, constatando una mortalidad hospitalaria del 15,5% comparada con el 5,1% en los pacientes que no lo recibieron, y una incidencia de hemorragia intracerebral del 22%. Ello sugiere que el obtener beneficios óptimos con el tratamiento hiperagudo del ACV depende de una estricta selección de los pacientes, de la individualización de la terapéutica de acuerdo a la lesión causal, de la estricta adherencia a las guías de tratamiento y de la administración por médicos con experiencia.

En un estudio del *German Stroke Registers Group* (Heuschmann y col.) se evaluó un total de 13.440 pacientes con ACV isquémicos ingresados en 104 hospitales de Alemania. Sobre esa población, sólo 384 pacientes (2,9%) fueron sometidos a tratamiento con rt-PA, y de aquellos ingresados dentro de las tres horas del comienzo del episodio, 351 (10,4%). La mortalidad hospitalaria de los pacientes tratados con rt-PA fue significativamente mayor que la de los sujetos control (11,7% vs. 7,4%). Un dato importante es que los pacientes tratados en hospitales con experiencia limitada en el uso de rt-PA (≤ 5 tratamientos por año) tuvieron ≈ 3 veces más probabilidades de morir durante la estadía en el hospital que aquellos no tratados con t-PA. El grado de experiencia individual hospitalaria en el uso de rt-PA puede ser afectado por varios factores, a saber, la experiencia en la interpretación de la TAC de cráneo, la forma de clasificar la severidad del ACV, la identificación de los criterios de exclusión, la implementación de programas de entrenamiento para educar a los médicos, o la creación de guías específicas para el tratamiento. Otros estudios sugieren que entre el 31 y el 50% de los pacientes que reciben rtPA en la práctica clínica no son tratados de acuerdo con las guías de tratamiento establecidas para su empleo.

La terapéutica trombolítica intraarterial puede ser administrada ya sea por infusión regional o por infusión local directamente en el trombo utilizando catéteres supra-selectivos. El ensayo *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism (PROACT II)* (Furlan y col.) ha utilizado la r-proUK por vía intraarterial seguida por heparina intravenosa, durante las primeras seis horas del ACV isquémico producido por la oclusión de la arteria cerebral media, comprobando una mejoría significativa en la evolución clínica a los 90 días, cuando se comparó con el empleo exclusivo de heparina. El índice de recanalización, por su parte, fue del 66% para la r-proUK y del 18% para el grupo control. También se ha sugerido el empleo de trombolisis intraarterial con tPA en pacientes con trombosis aguda de la arteria basilar sin signos mayores tomográficos o por RMI de infarto. El empleo intraarterial superselectivo de agentes trombolíticos tiene las ventajas potenciales de aumentar la incidencia de recanalización, mejorar la calidad del diagnóstico, y probablemente ser más seguro debido a la reducción en la dosis total de droga administrada. Las desventajas incluyen la limitada disponibilidad de servicios capaces de realizar esta terapéutica, y el inherente retardo en la administración de la

droga relacionado con la logística de reunir a un grupo apropiado para aplicar el método. Al presente, el empleo de la terapéutica trombolítica intraarterial para el ACV isquémico no ha recibido la aprobación de la FDA y sólo está limitado a ensayos clínicos o a pacientes altamente seleccionados que proveen el consentimiento informado.

El *IMS Study*, por su parte, demostró que el empleo combinado de terapéutica intravenosa (IV) e intraarterial (IA), utilizando rt-PA dentro de las tres horas del inicio del ACV, es posible y puede tener una eficacia comparable a la de la dosis total IV de rt-PA utilizada en los ensayos clínicos. En adición, cuando se compara con sujetos placebo de igual severidad de inicio y edad en el estudio NINDS, los sujetos del IMS presentaron una diferencia significativa en cuanto a la evolución excelente a los tres meses. Basado en estos resultados, se ha propuesto un estudio randomizado controlado de dosis IV estándar de rt-PA en comparación con una técnica combinada IV e IA iniciada dentro de las tres horas del inicio del ACV.

El *Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS)* publicado en el 2005 fue un ensayo de trombolisis en el ACV agudo en base a los resultados de la resonancia magnética por imágenes. Debido a que es más selectivo para la fibrina y más específico que el rt-PA, el desmoteplase tiene las ventajas teóricas de menor riesgo de sangrado y un tiempo más corto de lisis. El agente fue administrado entre tres y nueve horas del comienzo de los síntomas en pacientes con un NIHSS score de 4 a 20 y evidencias en la RMI de un *mismatch* perfusión/difusión. La incidencia de reperfusión utilizando desmoteplase (125 mg/kg) fue del 71,4% en comparación con el 19,2% en placebo, con una evolución favorable de los índices de evolución del ACV en el 52,5% de los pacientes que presentaron reperfusión, versus el 24,6% en aquellos que no presentaron reperfusión. Un aspecto distintivo de este estudio fue el uso de la resonancia magnética para intentar identificar el área de penumbra isquémica y de tejido potencialmente salvable, así como el uso del agente trombolítico hasta las nueve horas del inicio del ACV.

Qureshi, Suri y col. realizaron un estudio para determinar la frecuencia de empleo de trombolíticos en el ACV isquémico en EE.UU. durante el periodo 1999-2001. El resultado fue francamente desalentador. Sobre 1.796.513 admisiones por ACV isquémico, solamente el 0,6% recibieron trombolisis intravenosa y 0,07% trombolisis intraarterial. La incidencia de descarga al domicilio luego de la hospitalización fue significativamente menor en los pacientes tratados con trombolisis intravenosa (19,8%) comparativamente con aquellos no tratados con trombolisis (53,1%). La mortalidad observada fue del 5% para los pacientes no tratados con trombolisis, 13% para los pacientes tratados con trombolisis intravenosa, y 10% para los pacientes tratados con trombolisis intraarterial. Se desconoce si los pacientes tratados con trombolisis presentaban mayor gravedad de daño neurológico u otras comorbilidades comparados con los que no recibieron trombolisis, o si los pacientes tratados con trombolisis no fueron adecuadamente seleccionados y por lo tanto no se beneficiaron del tratamiento.

Una estrategia alternativa al tratamiento farmacológico para la apertura de los vasos intracraniales durante el accidente cerebrovascular es la embolectomía mecánica, especialmente en pacientes en los que fracasa el tratamiento farmacológico o no son elegibles para el mismo. Se debe tener en cuenta que la trombolisis intraarterial

fracasa en aproximadamente el 50% de los pacientes, lo cual se atribuye a la presencia de una enfermedad aterosclerótica con "placas duras". A ello se agrega el tiempo limitado en el cual dicho tratamiento puede ser realizado. Un grupo de investigadores (*The Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia -MERCİ Trials Investigators*, Smith W. y col.-) ha evaluado la seguridad y eficacia de un dispositivo para embolectomía (Merci Retriever -Fig. 74/22-) destinado a abrir los grandes vasos intracraniales dentro de las ocho horas del comienzo de los síntomas. Al momento actual se han realizado dos estudios, el *Merci Retrieval* y el *Multi Merci Retrieval*. En el primero se incluyeron 141 pacientes, obteniéndose una incidencia de recanalización del 48% y una mortalidad del 19%, mientras que en el *Multi Rretrieval* se incluyeron 111 pacientes, la incidencia de recanalización fue del 59%, y la mortalidad del 28%. Se debe recordar que en el estudio PROACT, de recanalización farmacológica por vía arterial, la incidencia de recanalización efectiva fue del 66% para la r-proUK y del 18% para el grupo control. La complicación más frecuente fue la hemorragia relacionada con el procedimiento (9,8%).

El objetivo ideal de la terapéutica de reperfusión es lograr la permeabilización del vaso comprometido de la manera más completa y duradera posible, lo más rápidamente posible, en todos los pacientes en los que se reconozca la presencia de tejido recuperable, y con el mínimo riesgo de transformación hemorrágica. Al momento actual se encuentran en vías de realización más de 50 estudios clínicos en humanos destinados a extender la reperfusión del cerebro isquémico (Molina y Saber). Las áreas de investigación incluyen nuevas clases farmacológicas, nuevos agentes dentro de cada clase, nuevos dispositivos mecánicos, nuevos paradigmas de selección mediante el diagnóstico por imágenes, y nuevas combinaciones de estas técnicas. Si estos estudios tienen éxito, la terapéutica de reperfusión promete emerger como una metodología de remarcable alcance y poder para rescatar pacientes que presentan isquemia cerebral aguda, aplicable dentro

y más allá de la ventana de tiempo de tres horas.

En el momento actual se está llevando a cabo el *Third International Stroke Trial (IST-3)*, que es un ensayo internacional, multicéntrico, randomizado, controlado, en el cual se administra rtPA IV (0,9 mg/kg) en pacientes con ACV isquémico, dentro de las *seis horas* del comienzo de los síntomas, y en el cual la TAC o la RMI han descartado una hemorragia intracranial. La información referente a este ensayo se encuentra en <http://www.ist3.com/>

Pacientes no elegibles para tratamiento con tPA

En los pacientes con ACV agudo que no son elegibles para tratamiento trombolítico, se puede considerar una variedad de agentes antitrombóticos. Se han realizado ensayos clínicos evaluando varios anticoagulantes (heparina, heparinas de bajo peso molecular, heparinoides) y agentes antiplaquetarios. La razón para el empleo de terapéutica antitrombótica para el tratamiento del ACV se basa en dos premisas: 1) reducción del riesgo de progresión del ACV o de recurrencia del tromboembolismo, y 2) prevención de las complicaciones tromboembólicas venosas tales como la trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar. El empleo de antitrombóticos, sin embargo, se complica por la existencia de diversos tipos etiológicos de ACV, cada uno de los cuales con diferente riesgo evolutivo.

Si bien se considera que la anticoagulación con heparina intravenosa puede ser una opción, particularmente en las indicaciones establecidas en la Tabla 74/13, los ensayos clínicos que evaluaron la heparina intravenosa en el tratamiento del ACV no son concluyentes, con resultados heterogéneos. Un gran metaanálisis (Gabitz y col.) demostró que la anticoagulación inmediata de pacientes con ACV no se asociaba con una reducción significativa del riesgo de muerte o dependencia. El uso de la heparina intravenosa se asocia con un riesgo pequeño de hemorragia intracerebral grave, en particular en los pacientes con ACV hemisféricos masivos, por lo que no es aceptado por todos los autores. No es recomendable la administración de un bolo de heparina, y es discutible el momento de inicio de la terapéutica anticoagulante. En la actualidad no se recomienda el empleo rutinario de anticoagulación con el objeto de mejorar la evolución neurológica o prevenir una recurrencia en el ACV agudo. Se requieren más estudios para determinar si algunos de los subgrupos antes citados pueden beneficiarse con esta terapéutica.

En los pacientes con ACV cardioembólico, la anticoagulación precoz es probablemente más beneficiosa en pacientes que tienen un alto riesgo de embolismo recurrente, tales como aquellos con válvulas cardíacas mecánicas, un trombo intracardiaco detectado por ecocardiografía, una fibrilación auricular asociada con una enfermedad valvular significativa, o una insuficiencia cardíaca severa.

Se debe realizar siempre una TAC de cráneo antes de

Tabla 74/13.- Algunas condiciones en las cuales puede utilizarse la heparina intravenosa.

ACV en evolución
ACV cardioembólico pequeño o moderado
Trombosis de la arteria basilar
Disección arterial
Embolia arteria-arteria (pequeña o moderada)
ACV transitorio in crescendo
Ciertos estados hipercoagulables
Trombosis venosa



Fig. 74/22.- Dispositivo Merci Retriever para la embolectomía mecánica en el ACV agudo.

iniciar la anticoagulación aguda para excluir la presencia de una hemorragia y estimar el tamaño del infarto. Es recomendable evitar la anticoagulación cuando existen contraindicaciones potenciales para la misma, tales como un infarto grande, hipertensión incontrolada u otras condiciones hemorrágicas.

En los pacientes con ACV isquémico que no reciben tPA, heparina intravenosa, ni anticoagulantes orales, es recomendable la administración precoz de aspirina, en dosis de 160 a 325 mg por día. La aspirina debe ser iniciada dentro de las 48 horas del ACV y puede ser utilizada sin riesgo en combinación con dosis bajas de heparina subcutánea para la prevención de la trombosis venosa profunda. En un estudio que randomizó 19.435 pacientes, aquellos que recibieron aspirina presentaron una mortalidad menor a los 14 días, una significativa reducción en la recurrencia de los ACV isquémicos, no presentaron un aumento en la incidencia de ACV hemorrágicos, y se verificó una tendencia a la reducción en la muerte o la dependencia a los seis meses. Por cada 1.000 ACV tratados con aspirina, pueden ser prevenidos alrededor de nueve muertes o recurrencias no fatales en las primeras semanas y aproximadamente 13 pacientes más se beneficiarán al cabo de seis meses.

Terapéutica neuroprotectora

Las drogas neuroprotectoras o citoprotectoras protegen al tejido cerebral del daño isquémico. Se han utilizado tres estrategias generales para el empleo de estas drogas: 1) profilaxis en pacientes de alto riesgo; 2) administración rápidamente luego del comienzo del ACV; y 3) restauración de la función.

Las drogas más comúnmente utilizadas son los esteroides, barbitúricos, y bloqueantes de los canales de calcio. A pesar de su empleo generalizado, ninguna de estas drogas ha demostrado ser efectiva, posiblemente debido a que son administradas tardíamente. En el momento actual se están realizando estudios comparativos destinados a evaluar el rol de la albúmina como agente neuroprotector en pacientes con ACV isquémico (*Alias Study*).

Hipotermia terapéutica

En las guías para el tratamiento del ACV agudo, generalmente se recomienda la reducción de la fiebre y la normalización de la temperatura con antipiréticos y antibióticos en casos de infección. Las guías de la *European Stroke Initiative* recomiendan la disminución de la temperatura corporal siempre que la misma supere los 37,5°C. La *American Heart Association* recomienda que la temperatura sea mantenida a niveles normales mediante la administración de paracetamol 650 mg o mantas frías en casos de que exista una hipertermia que supere los 38,5°C en pacientes con hemorragia intracerebral.

La hipotermia parece contrarrestar el daño isquémico cerebral por varios mecanismos: prevención de la disrupción de la barrera hematoencefálica que se produce luego del inicio de la isquemia y que conduce a la formación de edema por extravasación de líquido; disminución de la producción de radicales libres de oxígeno que resulta de la activación de la microglia y otros tipos celulares; disminución de la liberación de neurotransmisores citotóxicos que sobreestimulan a las neuronas isquémicas; disminución del índice metabólico y de la subsecuente depleción energética; y acción antiinflamatoria.

En un estudio recientemente publicado, Schwab y col.

mostraron que la hipotermia moderada en pacientes con ACV isquémico severo podía contribuir a controlar el aumento crítico de la presión intracraneana en casos de edema cerebral masivo luego de trombosis de la arteria cerebral media, lo que podría mejorar la evolución clínica sin efectos colaterales severos. En el estudio *Cooling for Acute Ischaemic Damage Safety and Feasibility (COOL AID)* (Krieger y col.) se comprobó que la hipotermia era segura, aunque era frecuente la aparición de hipotensión y arritmias. No se ha completado ningún estudio randomizado para evaluar el empleo de la hipotermia en pacientes con ACV, aunque se encuentran en realización el CHILI (*Controlled Hypothermia in Large Infarction*), el COOL BRAIN-STROKE, el NOCSS (*Nordic Cooling Stroke Study*) y el NOTHOT (*Normothermia and Stroke Outcome*). La hipotermia en el tratamiento del ACV agudo es experimental, no existiendo evidencias definitivas de su eficacia, y sólo debe ser utilizada en el contexto de ensayos clínicos, en centros con experiencia extensa con el uso de la técnica.

Prevención de la trombosis venosa profunda y del tromboembolismo pulmonar

Como ya se adelantó, la prevalencia de TVP en los pacientes con ACV es una de las más altas de la de los pacientes hospitalizados, variando entre el 20 y el 50%. La profilaxis es la mejor estrategia para reducir y prevenir el desarrollo de trombosis venosa sintomática. Las opciones para disminuir el riesgo incluyen la movilización precoz y el uso de agentes antitrombóticos y dispositivos de compresión externa. En el reciente estudio PREVAIL, se ha demostrado que la enoxaparina es superior a las dosis bajas de heparina no fraccionada para prevenir el fenómeno tromboembólico en pacientes con ACV isquémico (Sherman y col.). La enoxaparina puede ser iniciada en forma inmediata al ingreso en los pacientes que no recibirán rt-PA, y 24 horas después de terminar la infusión de fibrinolíticos en caso de ser utilizadas estas drogas. La profilaxis se continuará durante todo el periodo de internación, y de acuerdo al estudio EXCLAIM (Hull y col.) sería conveniente mantener la anticoagulación con warfarina luego de la externación en los pacientes que no deambulen.

Tratamiento quirúrgico

La endarterectomía carotídea de emergencia no está recomendada en el curso del ACV isquémico agudo. La restauración súbita del flujo sanguíneo puede aumentar el edema cerebral o conducir a la transformación hemorrágica, en particular en pacientes con infartos grandes. En adición, el tiempo requerido para detectar la lesión arterial y movilizar el quirófano limita la utilidad de la cirugía.

El infarto hemisférico con gran efecto de masa, denominado infarto maligno de la arteria cerebral media, tiene una alta mortalidad y morbilidad aún con un óptimo tratamiento conservador. Más del 80% de los pacientes con infarto grande de la ACM fallecen. La descompresión quirúrgica es un método racional de tratamiento de las lesiones intracraniales ocupantes de espacio (Fig. 74/23). Los métodos quirúrgicos para el tratamiento del edema cerebral sintomático están destinados a crear espacio para acomodar el cerebro tumefacto. Esto se puede lograr liberando la restricción de la calota craneana y de la dura, mediante una craniectomía con o sin duroplastia; o mediante la remoción de tejido cerebral no viable o no esencial. Estas estrategias han sido descritas como

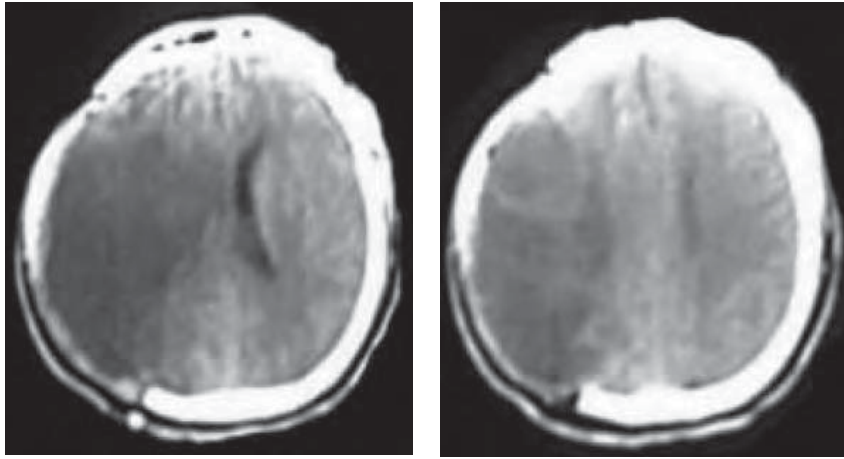


Fig. 74/23.- TAC de cráneo. Cirugía decompresiva en gran infarto hemisférico derecho.

descompresión externa o interna, respectivamente. Con frecuencia se combinan ambas técnicas. A pesar de sus posibles beneficios, las mismas involucran riesgos que incluyen hemorragia cerebral secundaria y hernia cerebral a través del defecto de la craneotomía.

La cirugía decompresiva ha sido estudiada como una forma de eliminar el efecto de masa y la desviación tisular relacionada con las lesiones expansivas. La hemicraniectomía y la durotomía pueden mejorar el proceso generado por el tejido cerebral infartado y edematizado, previniendo la herniación cerebral y la muerte. En casos seleccionados, la hemicraniectomía puede ser salvadora y mejorar la evolución final. Las condiciones favorables para la hemicraniectomía son las lesiones en el hemisferio no dominante, pacientes jóvenes, y déficit neurológico incompleto a la admisión. Recientemente se ha ampliado la indicación al hemisferio dominante, ya que se ha observado que algunos pacientes pueden incluso recuperarse de la afasia luego de la hemicraniectomía. Hacke recomienda este tratamiento en menores de 70 años, con infarto hemisférico derecho, con un Glasgow inicial de 7 o más, que presentan signos clínicos y morfológicos reversibles de severa hipertensión intracraneal y fracaso del tratamiento conservador. Con estas limitaciones, el autor refiere una reducción de la mortalidad y una evolución favorable en alrededor del 40% de los pacientes. En una revisión reciente de la *Cochrane Library* (Morley y col.) se comprobó que no existen estudios completos que respondan a los criterios de medicina basada en la evidencia para sostener esta conducta, pero que los datos existentes sugieren que la cirugía decompresiva en la fase aguda del ACV es realizable, pudiendo mejorar el pronóstico en ciertas categorías específicas de pacientes. Si bien la hemicraniectomía reduce la mortalidad en pacientes con síndrome maligno de la arteria cerebral media, no es claro qué pacientes podrán sobrevivir con una discapacidad menor. La edad sería el factor más importante en la decisión quirúrgica.

El *HeadDFIRST* (*Hemicraniectomy and Durotomy for Deterioration From Infarction Related Swelling Trial*) fue el primer estudio multicéntrico, prospectivo, randomizado que investigó la mortalidad y la recuperación funcional en pacientes sometidos a hemicraniectomía versus tratamiento médico estándar. Lamentablemente sólo se incorporaron 26 pacientes. La mortalidad se redujo del 46 al 27%, pero esta reducción no fue estadísticamente significativa. En febrero del 2007, Hacke y col. presentaron el análisis conjunto de tres nuevos estudios, el *DESTINY* (*Decompressive Surgery for the Treatment*

of Malignant Infarction of the Middle Cerebral Artery), el *HeMMI* (*Hemicraniectomy for Malignant Middle Cerebral Artery Infarcts*) y el *HAMLET* (*Hemicraniectomy After MCA infarction with Life-threatening Edema Trial*). El *endpoint* primario fue el score modificado de Rankin dicotomizado en evolución buena (0-4) y mala (5 o muerte). En total, se incorporaron 93 pacientes de edad entre 18 y 60 años, con una escala NIHSS mayor de 16 y un tiempo hasta la cirugía menor de 36 horas. La mortalidad fue del 22% en el grupo quirúrgico comparado con el 71% en el grupo control; 75% de los pacientes en el grupo quirúrgico presentaron una buena evolución en comparación con el 24% en el grupo no quirúrgico.

Frecuentemente, el infarto en el territorio cerebeloso tiene una buena evolución clínica sin tratamiento quirúrgico. Sin embargo, en algunos casos el edema adyacente al área isquémica produce una hidrocefalia obstructiva o compresión directa del tronco encefálico. Al igual que otros tipos de lesiones con efecto de masa en la fosa posterior, es típico el deterioro rápido de las funciones de tronco, en particular si la TAC revela signos de aumento de la presión en la fosa posterior (hidrocefalia oclusiva, compresión o desviación de la línea media del IV ventrículo). En pacientes comatosos, la cirugía descompresiva de la fosa posterior es muy superior a la ventriculostomía simple.

DISECCIÓN ESPONTÁNEA DE LAS ARTERIAS DEL CUELLO

Concepto

Cuando se produce una efracción en una de las arterias mayores en el cuello y entra sangre en la pared arterial, se produce una separación de las láminas, que resulta en una estenosis o una dilatación aneurismática del vaso. La disección de la carótida o de la vertebral habitualmente se origina en una lesión intimal. La efracción hace que la sangre sometida a la presión arterial entre en la pared vascular y forme un hematoma intramural, creando el denominado falso lumen. La íntima también se puede lesionar por la ruptura de un hematoma intramural primario en la luz arterial, pero este evento es difícil de distinguir de la efracción intimal primaria.

Los segmentos extracraneales de las arterias carótida y vertebral son más susceptibles de experimentar una disección que los segmentos intracraneales o que las arterias extracraneales de tamaño similar, tales como las

arterias coronarias y renales. Esta discrepancia puede ser explicada por la mayor motilidad de las arterias carótida y vertebral extracraneales, y la posibilidad que las mismas sean lesionadas por el contacto con estructuras óseas, tales como las vértebras cervicales o el proceso estiloide del hioides.

Epidemiología

En estudios comunitarios realizados en EE.UU. y Francia, la incidencia anual de disección espontánea de la arteria carótida varía entre 2,5 y 3 por 100.000. La disección espontánea de la carótida o de la vertebral es responsable de sólo el 2% de los accidentes cerebrovasculares isquémicos, pero constituye una causa importante de ACV en los jóvenes y pacientes de mediana edad, siendo responsable del 10 al 2% en tales casos. La disección espontánea de los vasos del cuello afecta a todos los grupos etarios, incluyendo los niños, pero existe un pico en la quinta década de la vida.

Patogénesis

Los pacientes con disección espontánea de las arterias carótida o vertebral pueden presentar un defecto estructural de la pared arterial, aunque el tipo exacto de arteriopatía puede no ser diagnosticable en muchos casos. Dentro de los desordenes hereditarios del tejido conectivo que se asocian con un riesgo aumentado de disección espontánea de los vasos del cuello se encuentran el síndrome de Ehlers-Darlos tipo IV, el síndrome de Marfan, la enfermedad poliquística del riñón de tipo autosómica dominante y la osteogénesis imperfecta tipo I. Estos desordenes se encuentran en el 1 al 5% de los pacientes con disección espontánea de los vasos del cuello.

En alrededor del 15% de los pacientes se reconocen cambios angiográficos compatibles con displasia fibromuscular, siendo la necrosis quística de la media un hallazgo común en los exámenes postmortem.

Frecuentemente se reconoce un evento precipitante menor en pacientes con disección espontánea de los vasos del cuello. Dentro de los efectos precipitantes se citan la hiperextensión o rotación del cuello durante la práctica de deportes o pintura de un techo, tos, vómitos, anestesia, o durante la resucitación. Los movimientos bruscos del cuello pueden lesionar la arteria como resultado de un estiramiento mecánico, habiéndose descrito varios casos asociados con practicas de quiropraxia. También se han descrito casos asociados al parto, ingesta de ergotamina, migraña y posiciones forzadas de la cabeza mantenidas durante un tiempo prolongado. Estos eventos difieren de las causas traumáticas de la disección arterial, tal como se reconoce en los traumatismos graves del cuello y el cráneo.

Cuadro clínico

El cuadro clínico característico de la disección de la arteria carótida interna incluye dolor en un lado del cuello, la cara o el cráneo acompañado por un síndrome de Horner parcial (parálisis oculosimpática) homolateral a la lesión, seguido horas o días después por una isquemia cerebral o retiniana. Esta triada clásica se encuentra en menos de un tercio de los pacientes, pero la presencia de dos de los elementos debe sugerir fuertemente el diagnóstico.

El dolor se desarrolló en un lado del cuello en un cuarto de los pacientes, afectando la región anterolateral superior. En dos tercios de los casos aparece una cefalea unilateral característica, más comúnmente en el área

frontotemporal, pero ocasionalmente involucra todo el hemicráneo o la región occipital. El comienzo de la cefalea es habitualmente gradual, pero también puede ser instantáneo y severo, simulando una hemorragia subaracnoidea. El dolor es habitualmente la manifestación inicial de la disección de la carótida, y el tiempo medio de aparición de los otros síntomas es de cuatro días.

La parálisis oculosimpática, consistente en miosis y ptosis, se ha reconocido como una manifestación típica de la disección carotídea, pero se encuentra en menos de la mitad de los pacientes. No se produce anhidrosis facial debido a que las glándulas sudoríparas faciales están inervadas por el plexo simpático que rodea a la arteria carótida externa.

En alrededor del 12% de los pacientes se presenta parálisis de los nervios craneales, siendo los más comúnmente afectados los pares bajos, en particular el nervio hipogloso, habiéndose descrito también el compromiso de varios nervios al mismo tiempo.

En el 50 al 95% de los pacientes aparecen síntomas y signos de isquemia cerebral o retiniana con la disección espontánea de la carótida, aunque esta frecuencia ha disminuido en los últimos años en la medida en que más pacientes son diagnosticados precozmente. Es habitual que episodios isquémicos transitorios o ceguera monocular transitoria precedan al accidente isquémico, habiéndose atribuido las manifestaciones clínicas a episodios embólicos a repetición. Sólo un quinto de los pacientes presentan un accidente isquémico sin signos premonitorios.

Las manifestaciones características de la disección de la arteria vertebral incluyen dolor en la base del cuello seguido por isquemia en la circulación posterior. Las manifestaciones iniciales de la disección de la arteria vertebral, sin embargo, son menos distintivas que las de la arteria carótida y en general son interpretadas como de naturaleza músculo esquelética. El dolor o la cefalea suelen ser bilaterales. Los síntomas isquémicos afectan a más del 90% de los pacientes en los cuales se diagnostica una disección de la arteria vertebral y pueden involucran el tronco encefálico, en particular el bulbo lateral (síndrome de Wallenberg), así como el tálamo y los hemisferios cerebelar o cerebral. Las manifestaciones clínicas incluyen vértigo, diplopía y disartria. La isquemia aislada de la médula espinal cervical es rara. Se han descrito casos aislados de hemorragia subaracnoidea como forma de presentación de la disección vertebral.

Diagnóstico

La angiografía convencional fue durante mucho tiempo el *gold standard* para el diagnóstico de la disección arterial, puesto que la misma permite reconocer el lumen arterial y las características de la disección de las arterias carótida y vertebral. Los hallazgos patognomónicos de disección, tales como un flap intimal o un doble lumen, se detectan en menos del 10% de los pacientes.

La estenosis de la disección de la arteria carótida es irregular, se inicia dos o tres centímetros distal al bulbo carotídeo, y se extiende por varios centímetros a lo largo de la arteria pero no supera la porción petrosa del hueso temporal, donde la luz se reconstituye en forma abrupta (Fig. 74/24). La oclusión presenta en general un inicio en forma de llama, particularmente en el periodo agudo de la disección. Aunque la dilatación aneurismática puede involucrar cualquier porción de la arteria, el segmento distal subcranial es el más frecuentemente afectado.

En casos de disección de la arteria vertebral (Fig. 74/25), se pueden reconocer lesiones estenóticas o aneurismáticas en el segmento distal de la arteria, a nivel de la primera y segunda vértebra cervical.

La resonancia magnética ha reemplazado a la angiografía convencional como el *gold standard* para el diagnóstico de la disección de las arterias carótida y vertebral, debido a que la resolución del método es similar al de la angiografía convencional, pero además permite reconocer la patología parenquimatosa. La RMI confirma la presencia de un hematoma intramural hiperintenso en T2 a nivel de la disección, el cual es de localización excéntrica. La lesión parenquimatosa, por su parte, puede adoptar distintas características, a saber: a) grandes lesiones isquémicas involucrando uno o más de los territorios vasculares, b) infartos subcorticales en el territorio de las ramas perforantes profundas de la porción distal de la arteria carótida interna o del tronco de la arteria cerebral media, c) infartos territoriales con fragmentación, producidas por embolias múltiples, d) varias lesiones pequeñas diseminadas distribuidas en el territorio distal de la arteria cerebral media y e) infarto en zonas limítrofes, áreas consideradas de riesgo hemodinámico entre los territorios de los vasos cerebrales mayores.

La tomografía computada puede ser útil para evaluar la magnitud del daño isquémico cerebral, aunque no es particularmente útil para reconocer la lesión vascular (Fig. 74/24).

La ultrasonografía es útil para la evaluación inicial de los pacientes en los que se sospecha una disección carotídea. Aunque el sitio de disección habitualmente no se visualiza, se identifica una patente anormal de flujo en más del 90% de los pacientes. Los hallazgos característicos de la disección carotídea en el Doppler incluyen la presencia de ondas de flujo de alta resistencia caracterizadas por disminución de la velocidad de flujo en la arteria carótida común en relación con el lado contralateral, con visualización de un flujo mínimo durante la fase diastólica del ciclo cardíaco. En la arteria carótida interna proximal, no se reconoce ninguno de los hallazgos típicos de la aterosclerosis. Se ha reportado una sensibilidad del 93% para el US dúplex/Doppler en la disección de la carótida interna, con una sensibilidad del 100% en casos de oclusión completa.

La evaluación seriada por imágenes para evaluar el

estado de la disección carotídea es muy importante en todos los pacientes, y la ecografía Doppler es ideal para este objetivo. El ultrasonido puede ser repetido cuantas veces sea necesario, sin morbilidad asociada, para la evaluación continua de la lesión y la identificación de los cambios progresivos y el tiempo de recanalización del vaso, lo que puede afectar la terapéutica.

Pronóstico

El pronóstico del ACV está relacionado con la severidad del insulto isquémico inicial y la extensión de la circulación colateral. El potencial para el desarrollo de circulación colateral puede estar comprometido cuando está diseccionado más de un vaso. La incidencia de mortalidad por la disección de las arterias del cuello es menor del 5%, y alrededor de tres cuartos de los pacientes que desarrollan un ACV presentan una buena recuperación funcional.

La disección de las arterias carótida y vertebral es un proceso dinámico. Los hallazgos radiográficos pueden cambiar dramáticamente en un periodo de días o incluso horas. Aunque el aspecto radiográfico puede agravarse durante la fase aguda de la disección, alrededor del 90% de las estenosis se resuelven, dos tercios de las oclusiones se recanalizan, y un tercio de los aneurismas disminuyen de tamaño. Esta mejoría se produce dentro de los primeros dos o tres meses de la disección.

El riesgo de disección recurrente en una arteria inicialmente no afectada es del 2% durante el primer mes, disminuyendo luego a una incidencia del 1% anual.

Tratamiento

Para prevenir las complicaciones tromboembólicas, se ha recomendado la anticoagulación con heparina intravenosa seguida por warfarina oral para todos los pacientes con disección aguda de la carótida o de la vertebral, independientemente del tipo de síntomas, excepto que existen contraindicaciones tales como la extensión intracraneal de la disección. Los estudios de imagen sugieren que más del 90% de los infartos debidos a disección son eventos tromboembólicos más que hemodinámicos por flujo insuficiente; y el Doppler trascranial muestra una alta frecuencia de microémbolos intracraneales. Es aconsejable mantener una anticoagulación con un INR entre 2 y 3 por tres meses, decidiendo la conducta ulterior en función de

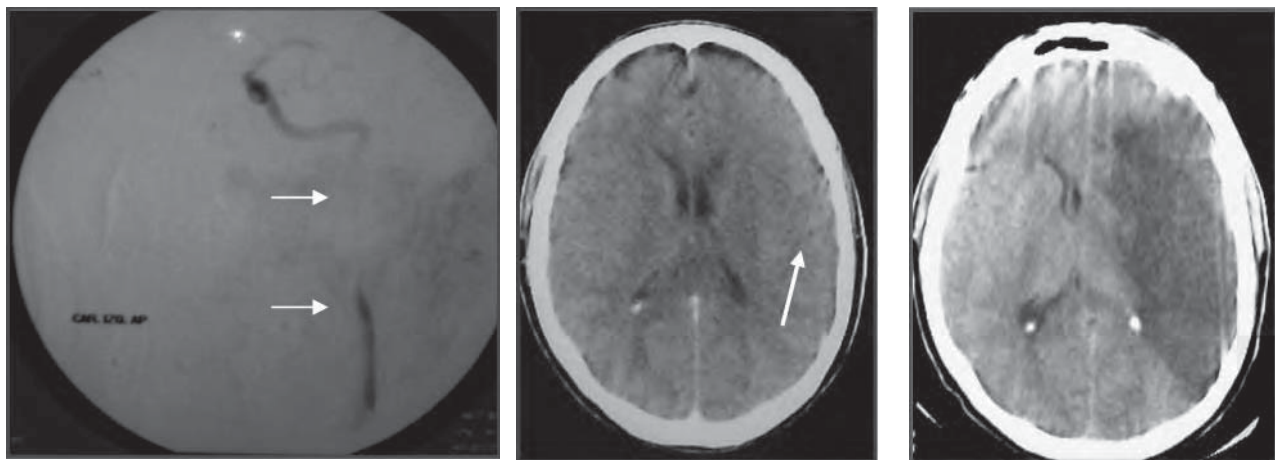


Fig. 74/24.- Paciente de 34 años de edad con dolor en la hemicara izquierda, Horner homolateral y hemiparesia derecha densa. Disección de la carótida izquierda. Área de isquemia incipiente en la TAC de cráneo en el momento del ingreso y área de isquemia evidente a las 72 horas

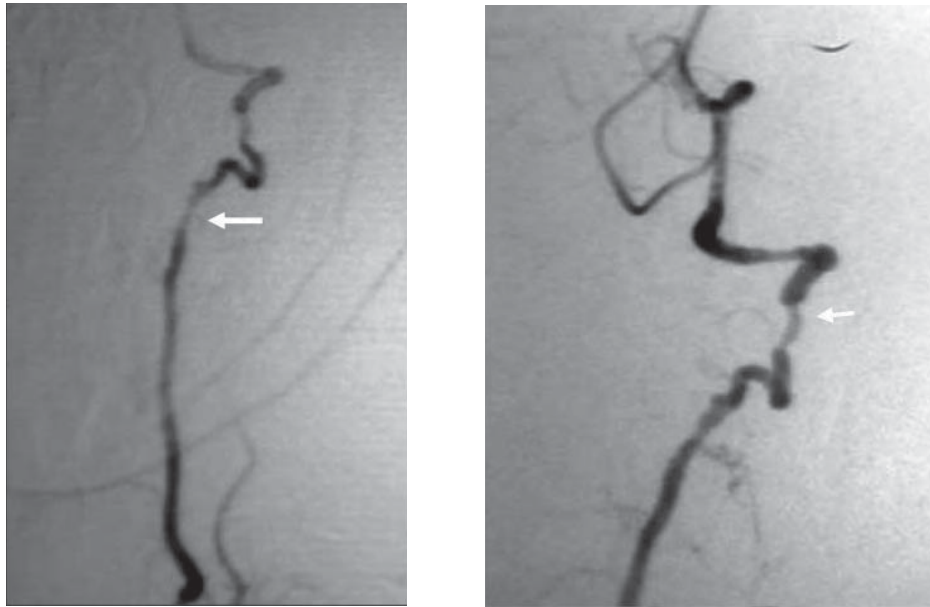


Fig. 74/25.- Paciente de sexo femenino de 43 años de edad, que instala súbita pérdida de conciencia. Se constata disección de la arteria vertebral izquierda.

la imagen vascular.

A pesar de la recomendación precedente, no todos los expertos coinciden con la misma. En una revisión reciente de la *Cochrane Library* (Lyrer P. y col.), que evaluó una serie de estudios comparativos entre agentes antiplaquetarios y heparina para el tratamiento de la disección de los vasos del cuello, no se pudo demostrar ninguna diferencia entre ambas opciones terapéuticas. Si bien no existen estudios que establezcan cual es el mejor método para evitar el ACV en estas circunstancias, se han propuesto una serie de características clínicas y paraclínicas para establecer el tratamiento en pacientes individuales (Engelter y col.). En pacientes con una severidad de ACV según NIHSS ≥ 15 , disección intracranial asociada, síndromes de compresión local sin eventos isquémicos, o enfermedad concomitante con riesgo de sangrado, es preferible el empleo de agentes antiplaquetarios. Por su parte, en pacientes con pseudooclusión de la arteria diseccionada, alta señal de intensidad en estudios de ultrasonido intracranial a pesar de tratamiento antiplaquetario con dos drogas, múltiples eventos isquémicos en la misma circulación, o trombo libre flotante, es preferible realizar anticoagulación inmediata.

Recientemente, Georgiadis y col. han revisado la literatura referente al empleo de fibrinolíticos en pacientes con disección carotídea, no comprobando que su empleo agrave el pronóstico, pero sin poder establecer fehacientemente la utilidad de dicho tratamiento.

La mayoría de las disecciones de la carótida y de la vertebral cicatrizan espontáneamente. El tratamiento quirúrgico y endovascular debe quedar reservado para pacientes que presentan síntomas persistentes de isquemia a pesar de una adecuada anticoagulación. El tratamiento quirúrgico consiste en la ligadura de la arteria, combinada con un bypass *in situ* o extra-intracranial. Este procedimiento se asocia con una elevada morbilidad. El tratamiento endovascular consiste en una angioplastia percutánea con balón seguida por la colocación de *stents* metálicos. Presenta menos riesgos que el tratamiento quirúrgico y en muchos casos ha suplantado a la cirugía para el tratamiento inicial cuando fracasa la terapéutica médica.

TROMBOSIS VENOSA CEREBRAL

Concepto

La trombosis venosa del cerebro puede involucrar los senos venosos mayores, las venas corticales superficiales o el sistema venoso profundo, o dos o más de estas regiones en forma simultánea.

La trombosis de las venas y de los senos cerebrales se ha considerado una enfermedad rara, difícil de diagnosticar y de tratar, y de mal pronóstico. En base a una serie de informes recientes, este concepto debe ser revisado. La trombosis venosa cerebral es más frecuente de lo que se sospecha, aunque continúa siendo rara en comparación con el ACV arterial. El diagnóstico se puede realizar con facilidad y en la mayoría de los casos en forma no invasiva con los nuevos métodos de diagnóstico por imágenes, aunque el paso inicial necesario para ello es pensar en la enfermedad. Muchos pacientes con trombosis venosa se presentan con síntomas neurológicos menores exclusivamente; sin embargo, si no se diagnostica y no se trata, la enfermedad puede progresar a un estado que requiera asistencia en UTI (20% de los casos).

Recuerdo anatómico

El sistema venoso del cerebro está conformado por venas superficiales y profundas. Las venas superficiales drenan desde la superficie y la corteza de los hemisferios cerebrales, mientras que las venas profundas drenan desde la sustancia blanca profunda, los ganglios basales, el diencefalo, el cerebelo y el tronco encefálico. Grandes venas subependimarias se vacían en las venas de la base para formar la gran vena de Galeno, que es parte del sistema venoso profundo. Tanto las venas superficiales como profundas incluyendo la vena de Galeno drenan en los senos venosos duros, los cuales, en adición a recibir sangre del cerebro, también reabsorben el líquido cefalorraquídeo desde los espacios subaracnoideos. Las paredes de las venas cerebrales son muy finas, mientras que las venas de los senos duros son fibrosas. Tanto las venas

como los senos carecen de válvulas. Los senos duros eventualmente drenan en una de las venas yugulares internas. En la mayoría de los individuos, una de las venas yugulares es dominante, habitualmente la derecha.

Los senos venosos mayores son el seno longitudinal superior, el seno longitudinal inferior, el seno sigmoideo, los senos transversos, el seno recto y los senos cavernosos.

El seno longitudinal superior se localiza en el margen superior de la hoz del cerebro y recibe numerosas venas cerebrales superficiales. Cuando la hoz del cerebro se une a la tienda del cerebelo, el seno se dirige lateralmente para volcarse en uno de los senos transversos, habitualmente el derecho. El seno longitudinal inferior se localiza en el borde libre de la hoz del cerebro y se dirige hacia atrás para terminar en el seno recto en el medio de la tienda del cerebelo. El seno recto recibe sangre del seno longitudinal inferior y de la gran vena cerebral que drena las partes profundas del cerebro. El seno recto habitualmente se dirige hacia la izquierda para convertirse en el seno transversal izquierdo.

Los senos transversos se localizan en un surco en forma de S en la parte petrosa del hueso temporal y en el hueso occipital. El surco dirige al seno hacia la parte posterior del orificio yugular, donde se convierte en la vena yugular interna. Los senos cavernosos se localizan a cada lado del esfenoides entre la duramadre y la fosa craneal media; se comunican entre sí en la línea media próximo a la hipófisis donde se unen a la vena oftálmica y la vena central de la retina. A través del foramen oval, estos senos se comunican con los senos petrosos.

Epidemiología

La incidencia y prevalencia exactas de la trombosis venosa cerebral no es conocida. Los estudios de autopsia reportan una incidencia de menos de un caso por cada 10.000 individuos por año. La incidencia estimada anual es de 3 a 4 casos por 1.000.000 y 7 casos por 1.000.000 en niños. Es más frecuente en mujeres jóvenes debido a causas específicas tales como la ingesta de contraceptivos orales, embarazo y parto. Alrededor del 75% de los pacientes adultos son mujeres.

Recientemente se ha estimado que el riesgo de trombosis venosa cerebral en la mujer embarazada alcanza a 11,6 casos por 100.000 partos, siendo los factores predisponentes más comunes la hipertensión previa y la operación cesárea.

Etiopatogenia

El proceso trombotico dentro del sistema venoso cerebral así como los factores de riesgo son esencialmente los mismos que para la trombosis venosa en otras partes del organismo.

Las causas de la trombosis venosa cerebral se agrupan en dos categorías principales: séptica y no séptica (Tabla 74/14). La oclusión de origen séptica es secundaria a una vasculitis inflamatoria, que puede ser causada ya sea por el compromiso directo de las venas cerebrales a partir de infecciones intracraniales tales como la meningitis, encefalitis, o empiema subdural o epidural, o por la diseminación intracranial de infecciones paracraniales a través de venas emisarias o comunicantes a partir de enfermedades inflamatorias de áreas tales como la mastoides, senos paranasales, cuero cabelludo o cara.

Las causas de trombosis venosa aséptica son numerosas, incluyendo el embarazo en los periodos pre y postparto, el uso de contraceptivos orales, deshidratación, policitemia vera, enfermedades hematológicas, leucemia, trombocitopenia, CID, criofibrinogenemia, malnutrición, enfermedades cardíacas congénitas y adquiridas, trauma craneal, diabetes, enfermedades del colágeno, malformaciones vasculares, tumores intracraniales y trastornos de la coagulación. Si existen varios factores de riesgo, la posibilidad de trombosis venosa cerebral aumenta significativamente. A pesar de los múltiples factores conocidos, aproximadamente el 20% de los pacientes con trombosis venosa cerebral no tiene ningún factor de riesgo conocido.

Las consecuencias fisiopatológicas están relacionadas con la particular circulación del cerebro. La alteración del retorno venoso conduce a distintos tipos de sangrado intracranial (intracerebral, subdural, subaracnoideo), a infartos venosos con lesión cerebral irreversible, y a un aumento de la presión intracraneana debido a la reducción de la emergencia venosa, alteración de la reabsorción del LCR y edema cerebral secundario a la necrosis tisular. Esto último es particularmente evidente en los casos de oclusión de los senos venosos mayores.

Otra hallazgo específico es un aumento de la excitabilidad cortical que se asocia con convulsiones en alrededor de un 40% de los casos, con daño cerebral secundario. Las convulsiones en los pacientes con trombosis venosa son seguidas frecuentemente por un deterioro del estado clínico, así como de paresia persistente luego de las mismas (Parálisis de Todd).

En la serie más importante publicada hasta la fecha (Ferro y col., 2004), las causas más frecuentes fueron las trombofilias (34,1%), otras condiciones hematológicas (12%), embarazo y puerperio (20%), infecciones (12,3%) y enfermedades malignas (7,4%). La ingesta de anticonceptivos orales se comprobó en el 54,3% de 381 mujeres de menos de 50 años de edad.

Cuadro clínico

La característica más importante del cuadro clínico de la

Tabla 74/14.- Etiología de la trombosis venosa cerebral.

Causas infecciosas:

Locales: trauma séptico directo, infecciones intracraneales, infecciones regionales

Generales: infecciones sistémicas bacterianas, virales o parasitarias: malaria, triquinosis, aspergilosis

Causas no infecciosas:

Locales: traumatismo, neurocirugía, infarto y hemorragia cerebral, tumores, infusión en la vena yugular

Generales: cirugía, embarazo y parto, ingesta de anticonceptivos (en especial los que contienen gestodene o desogestrel)

Causas médicas: trastornos cardíacos (insuficiencia cardíaca, marcapaso), cáncer, empleo de drogas antineoplásicas, corticoides, trastornos hematológicos (policitemia, anemia poshemorragia, hemoglobinuria paroxística nocturna), trombocitopenia inducida por heparina, trastornos de coagulación (déficit de ATIII, proteína C y S, anticuerpo lúpico, síndrome antifosfolípido, CID), deshidratación severa, cirrosis hepática, enfermedad de Crohn, enfermedades del tejido conectivo (LES, granulomatosis de Wegener, arteritis de la temporal, síndrome de Behcet, etc.) sarcoidosis, terapia androgénica

Idiopática: 20%

trombosis venosa cerebral es la gran variedad de signos y síntomas clínicos y la variabilidad en el modo de comienzo que, en contraste con el ACV arterial, habitualmente es subagudo (2 a 30 días en el 30% de los casos). Puede ocurrir cualquier signo neurológico focal, tal como hemiparesia, hemihipoestesia, distintos tipos de afasia y otros desórdenes de las funciones cognitivas. Los síntomas principales que deben llevar a la sospecha de este diagnóstico son la cefalea (presente en el 90% de los casos), las convulsiones focales con paresia de Todd subsecuente, el curso fluctuante del cuadro clínico en días, y el síndrome clínico de pseudotumor cerebral.

Estos signos pueden agruparse en dos formas principales, que tienen distinto pronóstico y requieren un manejo relativamente diferente:

Trombosis venosa cerebral con signos focales deficitarios y/o convulsiones, que se asocia con una alta incidencia (60%) de secuelas neurológicas.

Trombosis de los senos venosos con hipertensión intracranéica aislada (hipertensión benigna, pseudotumor cerebral) que se asocia con riesgo de ceguera si no se alivia rápidamente el edema de papila.

Se ha comprobado una mayor extensión de la trombosis en los senos duros en los pacientes con hipertensión intracranéica aislada que en los pacientes con signos focales o deficitarios. Ello significa que una trombosis sinusal extensa es más probable que cause disturbios globales de la circulación venosa que una limitada; por otra parte, en las formas limitadas de trombosis venosa se pueden hacer evidentes signos deficitarios o focales. Paradójicamente, debido a estas lesiones, las trombosis menos extendidas producen signos focales de peor pronóstico que las formas extendidas que causan hipertensión endocraneana.

Metodología diagnóstica

La tomografía computada no permite el diagnóstico definitivo, aunque contribuye al mismo y permite el monitoreo del daño cerebral. Los signos directos más importantes de trombosis son el signo delta, el signo del seno denso y el signo de la cuerda. Se debe enfatizar que la mala interpretación de estos signos no es infrecuente, lo que hace que el diagnóstico basado exclusivamente en la TAC sea dificultoso. Los signos indirectos incluyen va-

rios tipos de hemorragia intracranéica (intracerebral, subdural, subaracnoidea) edema cerebral e infarto.

El seno longitudinal superior, que normalmente es demostrable en la TAC como una región homogénea de densidad aumentada, sólo muestra un refuerzo de su margen triangular externo; el área central luminal continúa siendo relativamente hipodensa, dando lugar al llamado "triángulo vacío" o signo delta (Fig. 74/26). Esta apariencia representa la ausencia de contraste en el seno en esta región. El refuerzo externo triangular muestra el refuerzo normal de la pared dural del seno en combinación con la densidad incrementada adicionada por las venas colaterales que se desarrollan en la dura.

Otro signo altamente patognomónico de la trombosis venosa es la visualización de densidades puntiformes dentro de la sustancia blanca del cerebro, que representarían venas dilatadas transcerebrales, que sirven como canales colaterales entre el sistema cortical y profundo.

Frecuentemente se observan infartos venosos con anomalías en la TAC similares a las del infarto arterial, pero habitualmente pueden ser distinguidos. En efecto, los infartos venosos no son confinados, como los infartos arteriales, al territorio de una arteria única o a una zona límite de circulación. El compromiso, habitualmente en la sustancia blanca, se puede extender simétricamente, habitualmente entre los tres territorios arteriales principales. No es infrecuente que se observen varias regiones separadas de infarto venoso.

Las hemorragias también se asocian frecuentemente con los infartos venosos (Fig. 74/27 y Fig. 74/28). Las mismas involucran habitualmente la corteza pero pueden también afectar la sustancia blanca en las porciones central y profunda del infarto. En ocasiones se observan varios infartos hemorrágicos en distintos sectores del cerebro.

La resonancia magnética por imágenes es extremadamente sensible para detectar la trombosis de los senos venosos y las alteraciones parenquimatosas asociadas. La misma puede mostrar el sistema venoso con el mismo detalle que la angiografía. En la mayoría de los casos, la secuencia *spin echo* muestra la trombosis por una falta de flujo en los senos cerebrales, señal de trombosis hipertensa y edema en el parénquima adyacente. Alrededor de los siete días, las secuencias T1 y habitualmente T2 demuestran una señal hiperintensa de los coágulos en los



Fig. 74/26.- TAC de cráneo sin contraste. Signo delta.



Fig. 74/27.- TAC de cráneo Hemorragia cerebral.

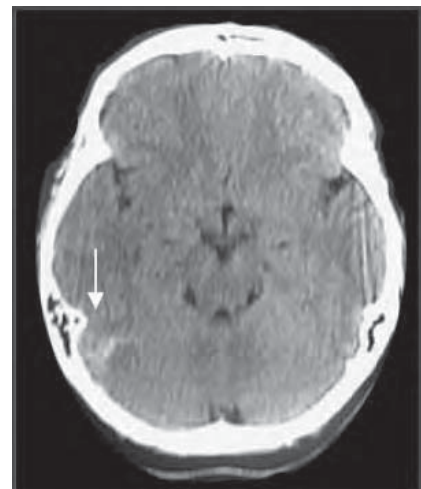


Fig. 74/28.- TAC de cráneo. Hemorragia cerebral.

senos venosos, debido a la formación de metahemoglobina dentro del trombo (Fig. 74/29). Es característica la visualización del signo delta (Fig. 74/30). Los infartos venosos hemorrágicos y no hemorrágicos tanto en la fase aguda como subaguda son bien visualizados con la RMI. En la Fig. 74/31 se observan las distintas características imagenológicas en una paciente de 17 años con trombosis venosa del seno transverso izquierdo.

La angiografía con sustracción digital y la angiografía planar continúan siendo el *gold standard* para el diagnóstico de la trombosis venosa. Las mismas deben ser realizadas en aquellos pacientes con hallazgos dudosos en la angioresonancia, o cuando no se dispone de este método en forma rápida.

El EEG muestra anomalías inespecíficas generalizadas o focales en aproximadamente el 80% de los pacientes.

Los hallazgos del LCR permiten excluir la presencia de procesos inflamatorios. Los hallazgos descritos in-

cluyen: LCR normal (34%), aumento de las proteínas (29%), aumento de la celularidad (26%), aumento de la presión (62%).

Pronóstico

Cuando se instituye tratamiento anticoagulante efectivo en pacientes en buenas condiciones clínicas, el pronóstico es bueno. No se han informado muertes en estos casos. En los pacientes que se presentan con estupor o coma al comienzo del tratamiento, el pronóstico es peor; sin embargo, se han descrito recuperaciones muy buenas aun en tales casos.

En los informes antiguos, se halló que el 41% de los pacientes presentaban una evolución desfavorable, definida como muerte o un índice de Barthel de menos del 15%. Los informes recientes, sin embargo, han mostrado una mortalidad de menos del 10%. La trombosis venosa cerebral en el embarazo y en el puerperio tiene un comienzo más agudo y un pronóstico mejor (9% de mortalidad)

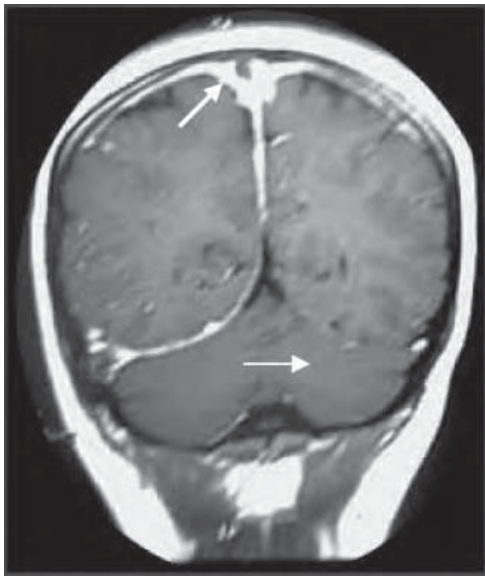


Fig. 74/29.- RMI de cráneo. Trombosis del seno longitudinal superior y del seno transverso izquierdo.

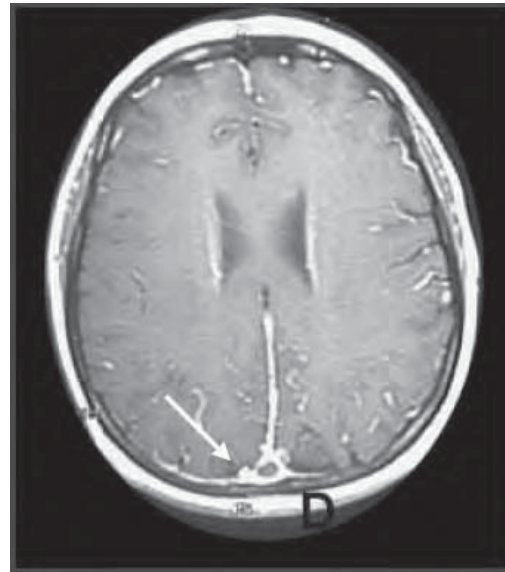


Fig. 74/30.- RMI de cráneo. Signo delta.

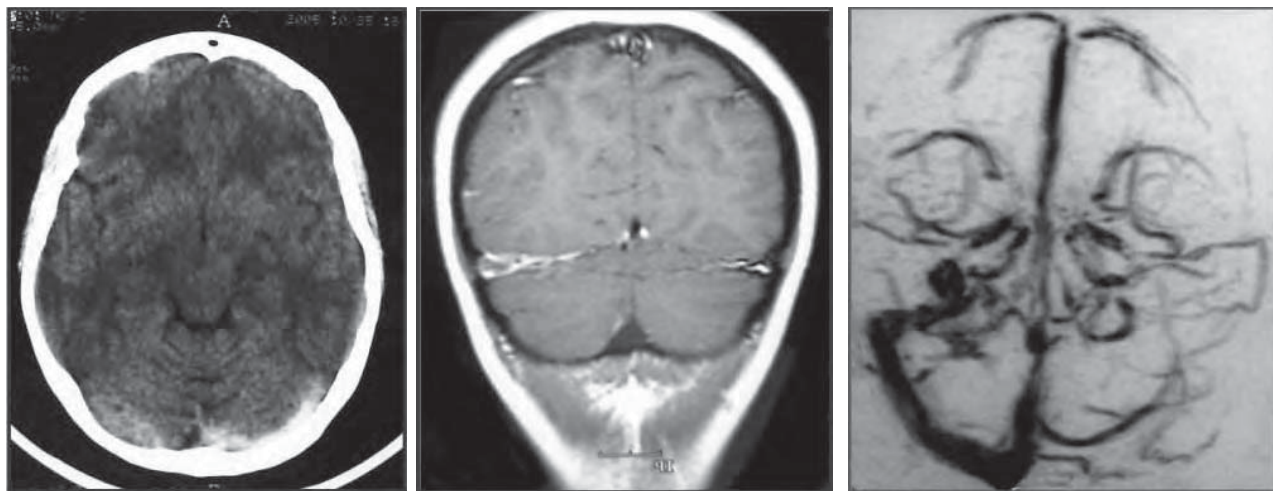


Fig. 74/31.- Trombosis venosa del seno transverso izquierdo. A la izquierda, TAC de cráneo en la que se observa el refuerzo posterior provocado por la trombosis venosa. En el centro, RMI donde se observa la tinción con gadolinio de la vena trombosada. A la izquierda, imagen de sustracción de la angioresonancia donde se observa la ausencia del retorno venoso en el seno transverso izquierdo.

en comparación con la trombosis por otras causas. En el informe reciente del ISCVT (Canhao y col.) que evaluó 624 pacientes con trombosis venosa cerebral, 4,3% de los pacientes murieron durante la fase aguda, y 3,4% dentro de los 30 días del comienzo de los síntomas. Las causas principales de muerte fueron neurológicas, siendo el mecanismo más frecuente la herniación transtentorial, como consecuencia de lesiones hemorrágicas focales o de múltiples lesiones con edema difuso.

Terapéutica

La combinación de un aumento agudo de la presión intracraniana y grandes infartos venosos es riesgosa, y los pacientes pueden morir en horas por herniación cerebral. El deterioro de conciencia y la hemorragia cerebral se asocian con una mala evolución, pero aun pacientes con estas manifestaciones pueden tener una recuperación satisfactoria. La prioridad del tratamiento en la fase aguda es estabilizar la condición del paciente y prevenir o revertir la herniación cerebral. Esto puede requerir la administración de manitol, asistencia respiratoria mecánica, remoción del infarto hemorrágico o una hemicraniectomía descompresiva.

La base de la terapéutica de la trombosis de los senos venosos cerebrales es la heparina intravenosa en dosis ajustada para mantener un aPTT entre 2 y 2,5 veces el valor normal. Aun en pacientes con hemorragia intracranial o con infarto hemorrágico, la heparina es efectiva y está indicada. Se debe continuar el tratamiento con anticoagulantes orales. En aquellos sin ningún desorden de coagulación, la anticoagulación oral se debe mantener por tres a seis meses. Otros autores proponen tratamiento más prolongado, hasta un año si la angiografía a los tres meses aún muestra signos de oclusión venosa.

Recientemente se han utilizado los trombolíticos en el tratamiento de pacientes con trombosis venosa cerebral que se deterioran a pesar del tratamiento anticoagulante. En una revisión de Canhao P. y col. se considera que la terapéutica trombolítica es una alternativa segura para el tratamiento de la trombosis venosa cerebral, pero su eficacia no ha sido comprobada hasta el presente.

Existen varios informes en la literatura del empleo endovascular de terapia trombolítica para el tratamiento de la trombosis de los senos venosos. La infusión local de trombolíticos se realiza por cateterización venosa transfemoral y canulación del sistema venoso cerebral. Un catéter fino se dirige al conducto donde reside el coágulo y allí se infunde el trombolítico. Si bien el régimen exacto de trombolíticos para administrar localmente no se ha definido, la mayoría de los autores recomiendan una dosis inicial de 30 a 50 mg de rtPA a través de un microcatéter en 15 a 20 minutos, con el uso concomitante de heparina intravenosa; el punto angiográfico de resolución es la visualización de flujo anterógrado en el seno dural. El restablecimiento de flujo anterógrado con anticoagulación continua es suficiente para facilitar la mejoría clínica.

Un número considerable de pacientes pueden sufrir de convulsiones durante el curso de la enfermedad. Puesto que tales convulsiones pueden deteriorar la situación metabólica de ciertas regiones cerebrales e inducir necrosis tisular, algunos grupos proponen realizar tratamiento profiláctico con fenitoína.

BIBLIOGRAFÍA

Adams H., Brott T., Crowell R.: Guidelines for the management of

- patients with acute ischemic stroke. *Circulation* 90:1588-1994
- Adams H., Adams R., Brott T.: Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke. A Scientific Statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke* 34:1056-2003
- Adams R., Chimowitz M., Alpert J.: Coronary risk evaluation in patients with transient ischemic attack and ischemic stroke. A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the Stroke Council and the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association/American Stroke Association. *Circulation*. 108:1278-2003
- Adams H., del Zoppo G., Alberts M.: Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke. A Guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. *Stroke* 38:1655-2007
- Adkins A., Zelenock G., Bendick P.: Duplex ultrasound recognition of spontaneous carotid dissection. *Vasc and Endov Surg* 39:455-2004
- Albers G., Bates V., Clark W.: Intravenous tissue type plasminogen activator for treatment of acute stroke: the Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) *JAMA* 283:1145-2000
- Albers G., Caplan L., Easton J.: Transient ischemic attack: proposal for a new definition. *N Engl J Med* 347:1713-2003
- Albers G.: A review of published TIA treatment recommendations. *Neurology* 62 (Suppl 6) S27-2004
- Albers G., Amarencu P., Easton J.: Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 126: (Suppl 3)483S-2004
- Alberts M.: Diagnosis and treatment of ischemic stroke. *Am J Med* 106:211-1999
- Alberts M., Latchaw R., Selman W.: Recommendations for comprehensive stroke centers. *Stroke* 36:1597-2005
- Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative metaanalysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. *Br Med J* 324 (7329):71-2002
- Barrett K., Brott T.: Carotid artery stenting versus carotid endarterectomy: current status. *Neurol Clin* 24:681-2006
- Berezcki D., Mihalka L., Szatmari S.: Mannitol use in acute stroke. Case fatality at 30 days and 1 year. *Stroke* 34:1730-2003
- Biondi A., Katz J., Vallabh J.: Progressive symptomatic carotid dissection treated with multiple stents. *Stroke* 36:e80-2005
- Brandt T., Steinke W., Thie A.: Posterior cerebral artery territory infarcts: Clinical features, infarct topography, causes and outcome. *Cerebrovasc Dis* 10:170-2000
- Bravata D., Kim N., Concato J.: Thrombolysis for acute stroke in routine clinical practice. *Arch Intern Med* 162:1994-2002
- Brown M., Hacke W.: Carotid artery stenting: the need for randomised trials. *Cerebrovasc Dis* 18:57-2004
- Camilo O., Goldstein L.: Seizures and epilepsy after ischemic stroke. *Stroke* 35:1769-2004
- Canhao P., Falcao F., Ferro J.: Thrombolytics for cerebral sinus thrombosis. *Cerebrovasc Dis* 15:159-2003
- Canhao P., Ferro J., Lindgren A.: Causes and predictors of death in cerebral venous thrombosis. *Stroke* 36:1720-2005
- Caplan L., Biousse V.: Cervicocranial arterial dissections. *J Neuro-Ophthalmol* 24:299-2004
- Castillo J., Leira R., Garcia M.: Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome. *Stroke* 35:520-2004
- Castillo P., Miller D., Meschia J.: Choice of neuroimaging in periop-

- ative acute stroke management. *Neurol Clin* 24:807-2006
- Celermajer D.: Clinical trial: evidence and unanswered questions: hypertension. *Cerebrovasc Dis* 16(Suppl3):18-2003
- Chong J., Mohr J.: Anticoagulation and platelet antiaggregation therapy in stroke prevention. *Curr Opin Neurol* 18:53-2005
- Counsell C., Dennis M.: Systematic review of prognostic models in patient with acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 12:159-2001
- del Zoppo G.: Antithrombotic treatments in acute ischemic stroke. *Curr Opin Hematol* 7:309-2000
- del Zoppo G.: TIAs and the pathology of cerebral ischemia. *Neurology* 62 (Suppl 6) S15-2004
- Demchuk A., Hill M., Barber P.: Importance of early ischemic computed tomography changes using ASPECTS in NINDS rtPA stroke study. *Stroke* 36:2110-2005
- deVeber G., Andrew M., Adams C., for the Canadian Pediatric Ischemic Stroke Study Group: Cerebral sinovenous thrombosis in children. *N Engl J Med* 345:417:2001
- Diez Tejedor E., Fuentes B.: Acute care in stroke: the importance of early intervention to achieve better brain protection. *Cerebrovasc Dis* 17:(Suppl 1):S130-2004
- Dringer M., Neurocritical Care Fever Reduction Trial Group: Treatment of fever in the neurologic intensive care unit with a catheter based heat exchange system. *Crit Care Med* 32:559-2004
- Donnan G., Howells D., Markus R.: Can the time window for administration of thrombolytics in stroke be increased? *CNS Drugs* 17:995-2003
- Easton J., Albers G., Caplan L.: Reconsideration of TIA terminology and definitions. *Neurology* 62 (Suppl 6) S29-2004
- Ebrigh J., Pace M., Niazi A.: Septic thrombosis of the Cavernous Sinuses. *Arch Intern Med* 161:2671-2001
- Els T., Klisch J., Orszagh M.: Hyperglycemia in patients with focal cerebral ischemia after intravenous thrombolysis: influence on clinical outcome and infarct size. *Cerebrovasc Dis* 13:89-2002
- Engelter S., Brandt T., DeBette S.: Antiplatelets versus anticoagulation in cervical artery dissection. *Stroke* 38:2605-2007
- Featherstone R., Brown M., Coward L.: International Carotid Stenting Study: protocol for a randomised clinical trial comparing carotid stenting with endarterectomy in symptomatic carotid artery stenosis. *Cerebrovasc Dis* 18:69-2004
- Feinbloom D., Bauer K.: Assessment of hemostatic risk factors in predicting arterial thrombotic events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25:2043-2005
- Ferro J., Lopez M., Rosas M.: Long term prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis. *Cerebrovascular Dis* 13:272-2002
- Ferro J., Canhao P., Stam P.: Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the ISCVT. *Stroke* 35:664-2004
- Fink J., McAuley D.: Cerebral venous sinus thrombosis: a diagnostic challenge. *Intern Med J* 31:384-2001
- Fink J., Caplan L.: Cerebrovascular cases. *Med Clin N Am* 87:755-2003
- Finley Caulfield A., Wijman C.: Critical care of acute ischemic stroke. *Critical Care Clin* 22:581-2006
- Fisher M.: Anterior circulation ischemia. *New Horizons* 5:299-1997
- Fisher M., Schaebitz W.: An overview of acute stroke therapy: past, present, and future. *Arch Intern Med* 160:3196-2000
- Flemming K., Brown R.: Cerebral infarction and transient ischemic attacks. *Postgrad Med* 107:55-2000
- Furlan A., Higashida R., Wechsler L.: Intraarterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *JAMA* 283:2395-2000
- Georgiadis D., Lanczik O., Schwab S.: IV thrombolysis in patients with acute stroke due to spontaneous carotid dissection. *Neurology* 64:1612-2005
- Gilligan P., Khan A., Shepherd M.: SOCRATES 1 (synopsis of Cochrane reviews applicable to emergency services). *Emerg Med J* 21:584-2004
- Glass T., Hennessey P., Pazdera L.: Outcome at 30 days in the New England medical center posterior circulation registry. *Arch Neurol* 59:369-2002
- Glaser J.: Reperfusion therapy for ischemic stroke: an Update. <http://www.freecme.com>. Medscape. Consultado abril 2007
- Gobin Y., Starkman S., Duckwiler G.: MERCI 1: A phase 1 study of mechanical embolus removal in cerebral ischemia. *Stroke* 35:2848-2004
- Gorelick P., Sacco R., Smith D.: Prevention of a first stroke. *JAMA* 281:1112-1999
- Gorelick P.: Stroke prevention therapy beyond antithrombotics: unifying mechanism in ischemic stroke pathogenesis and implications for therapy. *Stroke* 33:862-2002
- Gray C., Hildreth A., Alberti G.: Poststroke hyperglycemia: natural history and immediate management. *Stroke* 35:122-2004
- Griffin J., Zlokovic B, Fernandez J.: Activated Protein C: potential therapy for severe sepsis, thrombosis, and stroke. *Sem Hematol* 39:197-2002
- Gubitz G., Consell G., Sandercock P.: Anticoagulantes for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* CD000024 – 2000
- Gupta R., Connolly S., Mayer S.: Hemicraniectomy for massive middle cerebral artery territory infarction. A systematic review. *Stroke* 35:539-2004
- Hacke W., Kaste M., Olsen T.: Acute treatment of ischemic stroke: European Stroke Initiative (EUSI) recommendations for stroke management. *Cerebrovasc Diseases* 10: Suppl3:S22-2000
- Hacke W., Albers G., Al-Rawi Y.: The desmoteplase in acute ischemic stroke trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke* 36:66-2005
- Hacke W., Karls R., and the investigators of DECIMEL, DESTINY and HAMLET. Early decompressive surgery for malignant MCA-infarction improves both survival and quality of life: results of the pooled analysis of three randomized, controlled trials. Presented at the American Stroke Association International Stroke Conference; Abstract LB7. San Francisco, California, February 9, 2007
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 360:7-2002
- Hemmen T., Lyden P.: Induced hypothermia for acute stroke. *Stroke* 38(part 2):794-2007
- Heuschmann P., Berger K., Misselwitz B., and the German Stroke Registers Study Group and for the Competence Net Stroke. Frequency of thrombolytic therapy in patients with acute ischemic stroke and the risk of in-hospital mortality. *Stroke* 34:1106-2003
- Higashida R., Meyers P., Connors J.: Intracranial angioplasty and stenting for cerebral atherosclerosis: a position statement of the American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology, Society of Interventional Radiology, and the American Society of Neuroradiology. *J Vasc Interv Radiol* 16:1281-2005
- Hill M., Moy C., Palesch Y.; on behalf of the ALIAS Investigators: The albumin in acute stroke trial (ALIAS); design and methodology. *International Journal of Stroke* 2:214-2007
- Hilker R., Poetter C., Findeisen N.: Nosocomial pneumonia after acute stroke. Implications for neurological intensive care medicine. *Stroke* 34:975-2003
- Hobson III R., CREST (Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stent Trial): background, design, and current status. *Semin Vasc Surg* 13:139-2000
- Hsu F., Nesbit G., Kuether T.: Cerebral venous thrombosis: a guide to diagnosis and drug treatment. *CNS Drugs* 14: 425-2000
- Huff J.: Stroke mimics and chameleons. *Emerg Med Clin N Am* 20:583-2002
- Hull R., Schellong D., Tapson V.: Late breaking clinical trial: exten-

- ded-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recent reduced mobility: the EXCLAIM study. XXI Congress of the International Society of Thrombosis and Haemostasis. Geneva, Switzerland; July 6,2007
- Jason Thurman R., Jauch E.: Acute ischemic stroke: emergent evaluation and management. *Emerg Med Clin N Am* 20:609-2002
- Katzan I., Furlan A., Lloyd I.: Use of tissue type plasminogen activator for acute ischemic stroke: the Cleveland area experience. *JAMA* 283:1151-2000
- Keezer M., Yu A., Zhu B.: Blood Pressure and antihypertensive therapy as predictors of early outcome in acute ischemic stroke. *Cerebrovascular Diseases* 25:202-2008
- Kidwell C., Saber J., Carneado J.: Predictors of hemorrhagic transformation in patients receiving intra-arterial thrombolysis. *Stroke* 33:717-2002
- Kidwell C., Warach S.: Acute ischemic cerebrovascular syndrome: diagnostic criteria. *Stroke* 34:2995-2003
- Klausner H., Lewandowski Ch.: Infrequent causes of stroke. *Emerg Med Clin N Am* 20:657-2002
- Koennecke H.: Secondary prevention of stroke: a practical guide to drug treatment. *CNS Drugs* 18:221-2004
- Krieger D., DeGeorgia M., Abou Chebl A.: Cooling for acute ischemic brain damage: an open pilot study of induced hypothermia in acute ischemic stroke. *Stroke* 32:1847-2001
- Lanczik O., Szabo K., Hennerici M.: Multiparametric MRI and ultrasound findings in patients with internal carotid artery dissection. *Neurology* 65:469-2005
- Lanska D., Kryscio R.: Risk factors for peripartum and postpartum stroke and intracranial venous thrombosis. *Stroke* 31:1274-2000
- Lavados P., Hennis A., Fernandes J.: Stroke epidemiology, prevention, and management strategies at a regional level: Latin America and the Caribbean. *Lancet Neurol* 6:362-2007
- Lee S., terBrugge K.: Cerebral venous thrombosis in adults: the role of imaging evaluation and management. *Neuroimag Clin N Am* 13:139-2003
- Lyrer P., Engelter S.: Antithrombotic drugs for carotid artery dissection (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 4; CD000255, 2000
- Lyrer P.: Extracranial arterial dissection. Anticoagulation is the treatment of choice: against. *Stroke* 36:2043-2005
- Madden K.: Optimal timing of thrombolytic therapy in acute ischemic stroke. *CNS Drugs* 16:213-2002
- Marler J., The ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA Study Group Investigators: Association of outcome with early stroke treatment pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 363:768-2004
- Martinez Vila E., Sieira P.: Current status and perspectives of neuroprotection in ischemic stroke treatment. *Cerebrovasc Dis* 11 Suppl 1:60-2001
- Mas J., Chatellier G., Beyssen B., for the EVA-3S Investigators: Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med* 355:1660-2006
- Mauli R.: Imaging viable brain tissue with CT scan during acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 17 (suppl3):28-2004
- Meschia J.: Management of acute ischemic stroke. *Postgr Medicine* 107:N°6-2000
- Mistri A., Robinson T., Potter J.: Pressor therapy in acute ischemic stroke. *Stroke* 37:1565-2006
- Mohr J.: Thrombolytic therapy for ischemic stroke: from clinical trials to clinical practice. *JAMA* 283:1189-2000
- Molina C., Saber J.: Extending reperfusion therapy for acute ischemic stroke. Emerging pharmacological, mechanical, and imaging strategies. *Stroke* 36:2311-2005
- Morley N., Berge E., Cruz-Flores S.: Surgical decompression for cerebral oedema in acute ischaemic stroke (Cochrane Review). *Cochrane Library*, Oxford, Issue 3, 2003
- Mousa S.: Potential role of platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists in cerebrovascular disorders. *CNS Drugs* 13:155-2000
- Mullins M.: Modern emergent stroke imaging: pearls, protocols, and pitfalls. *Radiol Clin N Am* 44:41-2006
- Norris J.: Extracranial arterial dissection. Anticoagulation is the treatment of choice: for. *Stroke* 36:2041-2005
- Olsen T., Weber U., Kammergaard L.: Therapeutic hypothermia for acute stroke. *Lancet Neurology* 2:410-2003
- Paciaroni M., Agnelli G., Micheli S.: Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke. *Stroke* 38:423-2007
- Patel S., Levine S., Tilley B.: Lack of clinical significance of early ischemic changes on computed tomography in acute stroke. *JAMA* 286:2830-2001
- PROGRESS collaborative group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure lowering regimen among 6.105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 358:1033-2001
- Qureshi A.: New grading system for angiographic evaluation of arterial occlusions and recanalization response to intra-arterial thrombolysis in acute ischemic stroke. *Neurosurgery* 50:1405-2002
- Qureshi A., Suri M., Nasar A.: Thrombolysis for ischemic stroke in the United States: data from National Hospital Discharge Survey 1999-2001. *Neurosurgery* 57:647-2005
- Ryvlin P., Montavont A., Nighoghossian N.: Optimizing therapy of seizures in stroke patients. *Neurology* 67(Suppl 4):S3-2006
- Rogalewski A., Schneider A., Ringelstein B.: Toward a multimodal neuroprotective treatment of stroke. *Stroke* 37:1129-2006
- Sá de Camargo E., Koroshetz W.: Neuroimaging of ischemia and infarction. *NeuroRx* 2:265-2005
- Sacco R., Elkind M.: Update on antiplatelet therapy for stroke prevention. *Arch Intern Med* 160:1579-2000
- Sacco R.: Extracranial carotid stenosis. *N Engl J Med* 345:1113-2001
- Salerno S., Landry F., Schick J.: The effect of multiple neuroimaging studies on classification, treatment and outcome of acute ischemic stroke. *Ann Intern Med* 124:21-1996
- Sarkarati D., Reisdorff E.: Emergent CT evaluation of stroke. *Emerg Med Clin N Am* 20:553-2002
- Saber J., Kidwell C.: Neuroimaging in TIAs. *Neurology* 62 (Suppl 6) S22-2004
- Savitz S., Caplan L.: Vertebrobasilar disease. *N Engl J Med* 352:2618-2005
- Sayre M.: Damage control: past, present and future of prehospital stroke management. *Emerg Med Clin N Am* 20:877-2002
- Schellinger P., Fiebach J., Mohr A.: Thrombolytic therapy for ischemic stroke. A review. Part I: Intravenous thrombolysis. *Crit Care Med* 29:1812-2001
- Schellinger P., Fiebach J., Mohr A.: Thrombolytic therapy for ischemic stroke. A review. Part II: Intraarterial thrombolysis, vertebrobasilar stroke, stroke imaging. *Crit Care Med* 29:1819-2001
- Schellinger P., Kaste M., Hacke W.: An update on thrombolytic therapy for acute stroke. *Curr Opin Neurol* 17:69-2004
- Schievink W.: Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries. *N Engl J Med* 344:898-2001
- Schmahmann J.: Vascular syndromes of the thalamus. *Stroke* 34:2264-2003
- Schwab S., Hacke W.: Surgical decompression of patients with large middle cerebral artery infarcts is effective. *Stroke* 34:2304-2003
- Schurr A.: Bench-to-bedside review: A possible resolution of the glucose paradox of cerebral ischemia. *Critical Care* 6:330-2002
- Shah K., Edlow J.: Transient ischemic attack: review for the emergency physician. *Ann Emerg Med* 43:592-2004
- Sherman D.: Preventing venous thromboembolism following an acute ischemic stroke. http://www.medscape.com/viewprogram/7706_pnt accedido octubre 2007
- Sherman D., Albers G., Bladin C.; PREVAIL Investigators. The effi-

- cacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism after acute ischaemic stroke (PREVAIL Study): an open-labour randomised comparison. *Lancet* 369:1347-2007
- Smith W., Sung G., Starkman S.: Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI Trial. *Stroke* 36:1432-2005
- Smith W., Multi MERCI Investigators. Final results of the Multi Merc Trial. Presented at the American Stroke Association International Stroke Conference; Abstract LB5, San Francisco, California. February 9, 2007
- Stam J.: Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. *N Engl J Med* 352:1791-2005
- Stapf C., Mohr J.: Ischemic stroke therapy. *Annu Rev Med* 53:453-2002
- Steiner T., Ringleb P., Hacke W.: Conservative and invasive treatment of space-occupying hemispheric stroke. En Vincent J. (Edit.): *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Springer, Berlin, 2000
- Stoll G., Jander S., Siebler M.: Immunologic aspects of ischaemic stroke. *CNS Drugs* 3:213-2000
- Straus S., Majumdar S., McAlister F.: New evidence for stroke prevention: scientific review. *JAMA* 288:1388-2002
- Subramaniam S., Hill M.: Massive cerebral infarction. *The Neurologist* 11-(3):150-2005
- Suyama J., Crocco T.: Prehospital care of the stroke patient. *Emerg Med Clin N Am* 20:537-2002
- The APASS Investigators: Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA* 291:576-2004
- The IMS Study Investigators: Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: the Interventional Management of Stroke Study. *Stroke* 35:904-2004
- The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators: High dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 355:549-2006
- The 2005 AHA Guidelines for CPR and ECC: Part 9: Adult stroke. *Circulation* 112:IV-111-2005
- Toni D., Lorenzano S., Agnelli G.: Intravenous thrombolysis with rt-PA in acute ischemic stroke patients aged older than 80 years in Italy. *Cerebrovascular Diseases* 25:129-2008
- Treib J., Grower M., Waessner R.: Treatment of stroke on an intensive stroke unit: a novel concept. *Intensive Care Med* 26:1598-2000
- Uhl E., Kreth F., Elias B.: Outcome and prognostic factors of hemicraniectomy for space occupying cerebral infarction. *J Neurol Neurosurg Psych* 75:270-2004
- Urrutia V., Wityk R.: Blood pressure management in acute stroke. *Critical Care Clin* 22:695-2006
- Van den Bergh W., van der Schaaf I., van Gijn J.: The spectrum of presentations of venous infarction caused by deep cerebral vein thrombosis. *Neurology* 65:192-2005
- Vavilala M., Lee L., Lam A.: Cerebral blood flow and vascular physiology. *Anesthesiology Clin N Am* 20:247-2002
- Vezenadaroglu E., Levy E.: Endovascular management of acute symptomatic intracranial arterial occlusion. *Neurosurgery* 59:S3-242-2006
- Wartenberg K., Mayer S.: Management of large hemispheric infarction. En Vincent J. (Edit.): *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Springer, Berlin, 2005
- Wintermark M., Bogousslavsky J.: Imaging of acute ischemic brain injury: the return of computed tomography. *Curr Opin Neurology* 16:59-2003
- Xavier A., Siddiqui A., Kirmani J.: Clinical potential of intra-arterial thrombolytic therapy in patients with acute ischaemic stroke. *CNS Drugs* 17:213-2003
- Yao H., Fujishima M.: Cerebral blood flow and metabolism in silent brain infarction and related cerebrovascular disorders. *Ann Med* 33:98-2001

CAPÍTULO 75

Hemorragia subaracnoidea

DRES. MIGUEL GARROTE Y CARLOS LOVESIO

ETIOLOGÍA

Aproximadamente el 85% de todas las hemorragias espontáneas en el espacio subaracnoideo se produce por la ruptura de un aneurisma sacular en la base del cerebro. Tales aneurismas no son congénitos, desarrollándose durante el curso de la vida. Los aneurismas cerebrales excepcionalmente se reconocen en niños. En el presente capítulo, excepto que se indique lo contrario, se hará referencia en forma específica a la hemorragia subaracnoidea (HSA) producida por la ruptura de un aneurisma sacular.

La hemorragia perimesencefálica constituye alrededor del 10% de todos los episodios de HSA y dos tercios de aquellas en las cuales el angiograma es normal. Esta variedad de HSA se caracteriza porque la sangre extravasada se confina a las cisternas alrededor del tronco encefálico, y el centro de la hemorragia está localizado inmediatamente anterior al cerebro medio. Esta hemorragia excepcionalmente es producida por la ruptura de un aneurisma cerebral, y su pronóstico es favorable.

La disección de las arterias cerebrales, en general de origen traumático, se puede acompañar de una HSA. Los déficits neurológicos que acompañan a la HSA por disección de la arteria vertebral son parálisis del noveno y décimo par craneal, por disección subadventicial, o síndrome de Walleberg. En el 30 al 70% de los casos se asocia con resangrado. La disección de la porción intracranial de la arteria carótida interna excepcionalmente se asocia con HSA.

El sangrado subaracnoideo en la convexidad del cerebro puede ser consecuencia de la ruptura de una malformación arteriovenosa superficial, pero sólo en el 5% de todas las malformaciones rotas la extravasación ocurre exclusivamente en el espacio subaracnoideo, sin hematoma intracerebral.

Las fístulas arteriovenosas dures del tentorio pueden producir una hemorragia basal que es indistinguible en la tomografía de la hemorragia por ruptura aneurismática. Esta anomalía es rara y se puede encontrar desde la adolescencia hasta la edad adulta. El riesgo de hemorragia por una malformación dural depende de la patente de drenaje venoso. Los pacientes con drenaje venoso cortical directo tienen un riesgo relativamente alto, que se incrementa si está presente una ectasia venosa.

Los pacientes con malformaciones arteriovenosas espinales presentan una HSA en el 10% de los casos; en más del 50% de estos pacientes la primera hemorragia se produce antes de la edad de 20 años. Las claves para el diagnóstico del origen cervical de la hemorragia son el comienzo con un dolor súbito y excruciante en la parte baja del cuello, o dolor irradiando desde el cuello a los hombros o miembros superiores. El resangrado es frecuente y en general repetitivo.

Los mixomas cardiacos pueden metastatizar en una

arteria intracraneal, infiltrar la pared y causar un aneurisma, que en caso de ruptura no se diferencia en su sintomatología de un aneurisma sacular común.

Los aneurismas sépticos, mal llamados aneurismas micóticos, producidos en general como complicación de una endocarditis bacteriana, habitualmente si se rompen producen un hematoma intracerebral, pero algunos presentan una patente de hemorragia subaracnoidea similar a la producida por la ruptura de un aneurisma sacular. Los aneurismas sépticos en pacientes con aspergilosis generalmente se localizan en la parte proximal de la arteria carótida o basilar, produciendo su ruptura una HSA masiva en las cisternas basales. Los niños con infección por HIV pueden presentar aneurismas cerebrales secundarios a una arteriopatía generalizada.

En pacientes con HSA relacionada con el uso de cocaína o sustancias similares, más del 70% presentan un aneurisma previo. La patente de hemorragia en la tomografía es comparable a la de la ruptura de un aneurisma sacular.

EPIDEMIOLOGÍA

La hemorragia subaracnoidea no traumática es responsable del 5 al 10% de todos los accidentes cerebrovasculares. Como ya se adelantó, en la mayoría de los casos de hemorragia subaracnoidea no traumática del adulto, la sangre proviene de la rotura de un aneurisma sacular y con menor frecuencia de una malformación arteriovenosa.

La prevalencia total de aneurismas intracraneales en la población general no es conocida, pero a partir de ciertos informes angiográficos y de autopsia, se sabe que entre el 0,2 y el 9,9% de la población presenta aneurismas no complicados, con un promedio del 5%. La etiología de estas lesiones es controvertida, pero probablemente se trate de una combinación de factores congénitos y degenerativos.

La incidencia de ruptura de un aneurisma que no ha sangrado y que tiene menos de 10 mm de diámetro es muy baja: 0,05% por año. En cambio si ha sangrado, el riesgo se incrementa a 0,5% por año. La ruptura de un aneurisma de 10 o más mm. de diámetro es de menos del 1% por año, pero el riesgo en los aneurismas gigantes es del 6% en el primer año ulterior al diagnóstico.

La incidencia de hemorragia subaracnoidea por ruptura de un aneurisma en EE.UU. es de alrededor de 6 a 12 casos por cada 100.000 individuos por año. La región geográfica y los grupos étnicos influyen en la incidencia informada. En este mismo país, entre 21.000 y 33.000 personas por año presentan una hemorragia subaracnoidea, la cual es más frecuente en mujeres que en hombres (3:2), y entre los 40 y los 60 años.

La importancia clínica de la ruptura de un aneurisma ha sido demostrada por Kassell. Aproximadamente 10.000 de los 28.000 afectados/año mueren o desarrollan invalidez permanente después de la primera hemorragia. De los 18.000 restantes que llegan a ser tratados en centros especializados, 8.000 mueren o quedan con invalidez permanente (3.000 por recidiva de hemorragia, 3.000 por isquemia secundaria a vasoespasmos, 1.000 por complicaciones quirúrgicas y 1.000 por complicaciones médicas); quedando por lo tanto 10.000 individuos de la población original que sobreviven sin mayor invalidez. Se debe tener en cuenta, sin embargo, que el 46% de los que sobreviven a una hemorragia subaracnoidea pueden presentar deterioro cognitivo crónico, con afectación del

estado funcional y de la calidad de vida.

La gran oportunidad para mejorar el pronóstico de esta enfermedad es evitar el error o la demora en el diagnóstico, y la consecuente derivación tardía a centros especializados en el tratamiento definitivo.

FACTORES DE RIESGO

Muchos casos de hemorragia subaracnoidea son esporádicos y ocurren dentro de la población presuntamente normal. Sin embargo, existe una serie de factores generales de riesgo de hemorragia subaracnoidea modificables, tal como se indica en la Tabla 75/1, tomada de Becker. Las mujeres, los hipertensos, los bebedores "pesados" y los fumadores se encuentran en riesgo aumentado de formación y crecimiento de aneurismas intracraneales. El hábito de fumar en particular facilita el crecimiento de los aneurismas. Los factores locales que aumentan el riesgo de hemorragia son el tamaño del aneurisma, la presencia de un efecto de masa local y síntomas resultantes del aneurisma, el sangrado previo de otro aneurisma intracraneal, la localización del aneurisma en la circulación posterior, y la presencia de un aneurisma multilobulado.

La agregación familiar de los aneurismas intracraniales se conoce desde hace años, siendo más común de lo que generalmente se aprecia. De acuerdo con varios estudios epidemiológicos, el 7 al 20% de los pacientes con hemorragia subaracnoidea por ruptura aneurismática tienen un familiar relativo en primero o segundo grado con un aneurisma intracranial confirmado. En comparación con los aneurismas esporádicos, los aneurismas familiares se rompen a una edad menor, pueden ser más pequeños cuando se rompen, y es más probable que se sigan de la formación de nuevos aneurismas.

Varias enfermedades hereditarias se asocian con aneurismas intracraneales. Sin embargo, sólo los pacientes con enfermedad poliquística renal (autosómica dominante), síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV, síndrome de Marfan, neurofibromatosis tipo 1, displasia fibromuscular y pseudoxantoma elasticum, se consideran con riesgo aumentado para la formación de aneurismas. El riesgo está bien definido solamente para el caso de la enfermedad poliquística renal, donde se estima que es de alrededor del 10%.

FISIOPATOLOGÍA

La hemorragia subaracnoidea es un evento fisiopatológico complejo que produce una serie de alteraciones sistémicas e intracraneales, incluyendo aumento de la presión intracraneal (PIC), disminución del flujo sanguíneo cerebral (FSC), disminución del aporte de oxígeno a los tejidos, deterioro de la autorregulación o reactividad cerebral al CO₂, y disminución del volumen de sangre

Tabla 75/1. Factores de riesgo modificables de hemorragia subaracnoidea

Factor de riesgo	Nivel de riesgo
Hábito de fumar	↑↑↑
Excesivo uso de alcohol	↑↑↑
Hipertensión arterial	↑↑↑
Empleo de anticonceptivos orales	↑↓
Peso corporal	↑↓
Diabetes	↔
Hipercolesterolemia	↔
Terapia de reemplazo hormonal	↓

total. Estas anomalías son más prevalentes y severas en los pacientes con formas más graves, y generalmente se asocian con isquemia cerebral subsecuente.

Presión intracraneal, presión de perfusión cerebral y detención de la hemorragia. Los estudios experimentales y clínicos demuestran un rápido aumento de la PIC luego de la ruptura aneurismática. La PIC retorna rápidamente a lo normal en los pacientes con formas leves o moderadas, pero aun en estos pacientes el monitoreo continuo demuestra episodios subsecuentes de elevación de la PIC por encima de 20 mm Hg. En contraste, los pacientes con formas graves habitualmente muestran elevaciones sostenidas de la PIC (>30 mm Hg) y frecuentes ondas B que sugieren una disminución de la *compliance* intracraneal. La etiología exacta del aumento de la PIC luego de la ruptura aneurismática no es bien conocida. Se han propuesto varios mecanismos, incluyendo el volumen de la hemorragia en el espacio subaracnoideo, la obstrucción al flujo de LCR, la vasoparálisis difusa y la vasodilatación arteriolar cerebral distal.

En modelos animales y en el humano, la hemorragia subaracnoidea habitualmente se asocia con una disminución de la presión de perfusión cerebral (PPC), particularmente en los pacientes graves. Esto puede producir infarto cerebral, hallazgo común en la autopsia de los pacientes críticos que sobreviven más de un día. Varios factores se han asociado con el infarto cerebral luego de la hemorragia subaracnoidea, incluyendo la cantidad de sangre en el espacio subaracnoideo, la presencia de hemorragia intracerebral, la hidrocefalia y la hipotensión sistémica.

Entre el 30 y el 50% de los pacientes pierden la conciencia luego de la ruptura aneurismática, en parte debido al aumento de la PIC y reducción de la PPC. La PIC puede aumentar hasta el nivel de la presión arterial media, lo cual detiene la perfusión cerebral y determina la detención de la hemorragia. En muchos pacientes, sin embargo, el paro de la hemorragia no se puede explicar por una suspensión de la perfusión. Se admite que el tamaño de la ruptura, y por tanto, el flujo a través de la misma es el determinante de la condición clínica del paciente luego de la hemorragia.

Flujo sanguíneo cerebral, metabolismo y volumen de sangre. Luego de la hemorragia subaracnoidea, el flujo sanguíneo cerebral (FSC) se reduce a valores entre 30 y 40% de lo normal. Este flujo reducido se recupera en las formas leves y moderadas, pero no en las formas severas, correlacionándose con las escalas de gravedad. Muchas causas pueden contribuir a la disminución del FSC, incluyendo la presencia de un hematoma intracerebral, hemorragia intraventricular, hidrocefalia, edema cerebral, vasoespasma, sedación, hipotensión sistémica e índice metabólico. La PIC aumentada y la PPC disminuida pueden ser la causa de la disminución del FSC en algunos pacientes; sin embargo, la vasoconstricción aguda y el aumento de la resistencia también se asocian con una reducción del FSC.

El volumen sanguíneo cerebral generalmente está aumentado luego de la hemorragia subaracnoidea, en parte debido a que la microcirculación distal se vasodilata, posiblemente para compensar la isquemia relativa producida por el espasmo de los vasos proximales. El mecanismo de este fenómeno vasorreactivo no es claro.

Autorregulación y reactividad al CO₂. La circulación cerebral normalmente responde a los cambios en

la PaCO₂ y mantiene un FSC constante en presencia de variaciones en la PPC. Luego de la hemorragia subaracnoidea, generalmente existe una autorregulación anormal, particularmente en los pacientes graves. La curva de autorregulación se desvía a la derecha; consecuentemente, pequeñas reducciones en la presión sanguínea pueden contribuir a la isquemia cerebral. La reactividad al CO₂ también está alterada luego de la ruptura aneurismática, en particular en los pacientes graves.

Cambios bioquímicos. Los estudios de autopsia sugieren que la injuria cerebral luego de la hemorragia subaracnoidea puede depender de la presencia de isquemia. La reducción del flujo sanguíneo cerebral puede explicar algunos de estos cambios isquémicos; sin embargo, la hemorragia también se asocia con una serie de alteraciones bioquímicas tales como acidosis láctica, generación de radicales libres, cambios en el potencial redox intracelular, activación de las vías celulares de apoptosis, alteraciones en la función glial y en la homeostasis iónica, fallo de la utilización y aporte de sustratos, y excitotoxicidad, los cuales pueden tener un impacto en la función cerebral a nivel celular.

Las alteraciones hemostáticas también pueden ser importantes en la fisiopatología de la hemorragia subaracnoidea. Por ejemplo, el daño de la íntima de los vasos cerebrales o del tejido cerebral por la hemorragia puede resultar en la liberación de tromboplastina y aminas biogénicas tales como la norepinefrina. Estos compuestos predisponen a la activación plaquetaria, resultando en estados hipercoagulables que deterioran la microcirculación. En adición, la coagulación sanguínea y el sistema fibrinolítico son activados, resultando en un estado lítico secundario. En general, la severidad de estas anomalías hemostáticas se correlaciona con la gravedad de la hemorragia subaracnoidea. Recientemente se ha comprobado que la concentración de endotelina 1 en plasma se correlaciona con la isquemia cerebral retardada luego de la hemorragia subaracnoidea.

CUADRO CLÍNICO

La hemorragia subaracnoidea es la causa más común de muerte súbita atribuible a un accidente cerebrovascular, y muchos pacientes con hemorragia subaracnoidea mueren antes de llegar al hospital. La mortalidad prehospitalaria oscila entre el 3% y el 26%. Los factores asociados con muerte prehospitalaria incluyen aneurismas de la circulación posterior, hemorragia intraventricular y edema pulmonar. Dependiendo de variaciones en el manejo regional, un número significativo de pacientes que llegan vivos al hospital, pueden morir antes de recibir atención especializada en terapia intensiva o neurocirugía.

Aproximadamente el 33% de los pacientes sufren en el momento de la hemorragia una pérdida de la conciencia, producida por un aumento de la presión intracraneana y una disminución de la perfusión cerebral. Habitualmente la pérdida de conciencia es de corta duración, pero en ocasiones persiste por varios días.

El 45% de los enfermos presentan cefalea intensa, de comienzo súbito, asociada a esfuerzos físicos bruscos o durante el coito, sin pérdida de la conciencia. El dolor cervical y la rigidez de nuca se presentan aproximadamente en un cuarto de los casos.

Muchos pacientes refieren síntomas consistentes con una hemorragia menor precediendo al episodio agudo, referida como hemorragia centinela o babeo de alarma.

Este bacheo se produce entre dos y ocho semanas antes de la hemorragia mayor. La cefalea asociada es habitualmente menos intensa que la descrita para la ruptura mayor, pero también es de comienzo brusco y persiste por varios días, pudiendo estar acompañada de náuseas y vómitos. *Hasta el 25% de los aneurismas cerebrales sintomáticos no son diagnosticados de inicio, con implicancias clínicas y legales significativas.* Aproximadamente la mitad de estos pacientes se deterioran en un segundo tiempo. La evolución de este grupo es peor que la de los pacientes que tienen una presentación similar y son diagnosticados correctamente.

La presencia de signos neurológicos de localización puede contribuir a establecer la arteria afectada por el aneurisma. Los mismos incluyen parálisis del tercer par craneal (aneurismas de la arteria comunicante posterior), parálisis del sexto par craneal (por aumento de la presión intracranial), debilidad de las extremidades inferiores o abulia (aneurismas de la arteria comunicante anterior), y la combinación de hemiparesia y afasia o negligencia visuoespacial (aneurismas de la arteria cerebral media).

Las convulsiones aparecen en el 13-15% de los pacientes, en particular en los que presentan aneurismas de la arteria comunicante anterior.

El aneurisma localizado en la bifurcación de la arteria cerebral media puede producir, al romperse, un hematoma en el lóbulo temporal, frontal o parietal y presentarse clínicamente como un proceso expansivo con déficit focal y ser interpretado como una hemorragia intracerebral primaria.

El examen de fondo de ojo puede ser muy útil. Se producen hemorragias en llama, subhialoideas, o del humor vítreo como consecuencia del aumento agudo de la presión intracranial con obstrucción del flujo venoso desde el ojo, y pueden ser la única manifestación de la causa productora de un estado de inconciencia.

Algunos pacientes presentan síntomas de isquemia cerebral en el territorio distal a un aneurisma que constituyen la manifestación clínica de presentación de un aneurisma que no se ha roto. Esta isquemia se admite que es causada por la embolización de un trombo intraarterial, y debe ser diferenciado de la disección arterial intracranial con la formación secundaria de un aneurisma, que se presenta con síntomas cerebrales.

La documentación clínica del déficit neurológico al ingreso debe ser muy detallada, por la gran importancia que tiene en el cuidado inicial del paciente, así como en el reconocimiento de la aparición y naturaleza de déficits neurológicos secundarios por complicaciones.

Se han aplicado distintas escalas (Botterell, Hunt y Hess [Tabla 75/2], Nishioka) para categorizar el estado

Tabla 75/2. Clasificación de Hunt y Hess

Grado	Manifestación clínica
I	Examen neurológico normal, cefalea moderada, discreta rigidez de nuca
II	Cefalea moderada a severa y rigidez de nuca, ausencia de confusión o déficit neurológico, excepto parálisis de nervios craneales
III	Confusión persistente y/o déficit neurológico focal
IV	Estupor persistente, déficit neurológico moderado a severo, posible rigidez descerebrada
V	Coma con apariencia moribunda, rigidez descerebrada

clínico de los pacientes con hemorragia subaracnoidea. En 1981 la Federación Mundial de Sociedades de Neurocirugía propuso una escala de cinco grados, designando grado 0 al aneurisma intacto; utilizando para la clasificación la escala de coma de Glasgow para graduar el nivel de conciencia, y el déficit focal (disfasia y/o hemiparesia o plejía) para establecer la diferencia entre los grados II y III (Tabla 75/3). Los grados IV y V se consideran de mal pronóstico.

METODOLOGÍA DIAGNÓSTICA

El examen inicial de diagnóstico en un paciente con sospecha de hemorragia subaracnoidea es la tomografía axial computada de cráneo sin contraste. En función de los hallazgos, se definirá un algoritmo diagnóstico tal como el presentado en la Fig. 75/1.

Tomografía axial computada sin contraste

La TAC sin contraste es el examen inicial de elección en todo paciente con cefalea aguda severa sugestiva de hemorragia subaracnoidea. La TAC tiene alta sensibilidad y especificidad, y puede ser realizada en forma rápida y segura, aun en pacientes inconscientes y en asistencia respiratoria mecánica. En pacientes con hemorragia subaracnoidea, la TAC sin contraste demuestra el tamaño ventricular, la presencia de infartos cerebrales y las desviaciones de la línea media, así como la extensión de la hemorragia en el parénquima cerebral y en los espacios subdurales. La patente de hemorragia en las cisternas basales puede orientar en la localización de un aneurisma roto o de una malformación arteriovenosa, y los componentes intraventricular, parenquimatoso o subdural de la sangre pueden ser bien visualizados.

El vasoespasmismo es la complicación aguda más grave de la hemorragia subaracnoidea (ver más adelante). Un importante predictor del desarrollo de vasoespasmismo es la presencia de sangre rodeando la vasculatura cerebral proximal del polígono de Willis. Fisher, tomando en cuenta la localización de la sangre en la TAC, propuso una clasificación (Tabla 75/4). La misma ha demostrado ser útil para predecir la posibilidad de vasoespasmismo. Classen y col., por su parte, demostraron que el mayor riesgo de desarrollo de deterioro clínico o infarto luego de la hemorragia subaracnoidea se produce en pacientes con sangre en las cisternas basales y la presencia de sangre intraventricular en los ventrículos laterales, por lo que modificaron la clasificación original de Fisher (Fig. 75/2 a 75/5).

La sensibilidad de la TAC depende del intervalo de

Tabla 75/3. Clasificación de la Federación Mundial de Sociedades de Neurocirugía

Grado	Escala de Glasgow	Déficit motor
I	15	Conciente con o sin signos meníngeos
II	14-13	Deprimido sin déficits neurológicos significativos
III	14-13	Deprimido con déficits neurológicos evidentes
IV	12-7	Presencia de déficits neurológicos mayores
V	6-3	Moribundo con alteración de los centros vitales y rigidez descerebrada

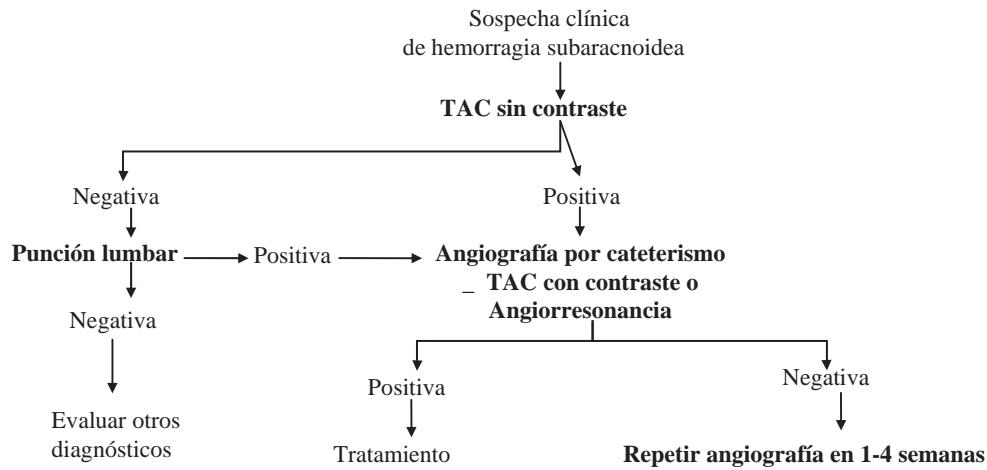


Fig. 75/1. Algoritmo para la evaluación de pacientes con sospecha de hemorragia subaracnoidea.

tiempo desde la producción del episodio, del equipo y de la técnica utilizados, del hematocrito del paciente (la sangre con una concentración de hemoglobina menor de 10 g/dl puede aparecer isodensa) y de la experiencia del encargado de interpretarla. La TAC en el día de la hemorragia tiene la mayor sensibilidad, con el 92% de los estudios demostrando sangre en el espacio subaracnoideo. Al tercer día, el 85% de los estudios muestran sangre, y a la semana, esta incidencia alcanza sólo al 50%. La tomografía tiene baja sensibilidad para el diagnóstico de los aneurismas asintomáticos, no complicados, que habitualmente tienen menos de 10 mm de diámetro. Si la tomografía se realiza dentro de los cuatro días de la hemorragia, existe una alta correlación entre la cantidad de sangre visualizada en las cisternas basales y el desarrollo subsiguiente de vasoespasmo e isquemia cerebral.

Algunos pacientes presentan un tipo particular de sangrado caracterizado por la visualización en la TAC de láminas de sangre en la parte anterior del tronco encefálico. Esto se ha referido como "Hemorragia subaracnoidea perimesencefálica". Los pacientes de este grupo tienden a ser menores, no hipertensos, y más frecuentemente varones. El centro del sangrado se localiza inmediatamente anterior al tronco encefálico, y la sangre no se extiende a las cisternas ni a los ventrículos. El 4% de estos pacientes

presentan como causa del sangrado un aneurisma vertebrobasilar. En el 96% restante, la etiología no es clara, pero podría corresponder a una hemorragia venosa o una disección intramural. El pronóstico habitualmente es bueno, en parte debido a que el resangrado es raro y muy pocos de estos pacientes desarrollan vasoespasmo o hidrocefalia secundarios.

En pacientes con traumatismo de cráneo, la sangre subaracnoidea en la tomografía puede ser de origen traumático; sin embargo, se debe considerar la posibilidad de que un aneurisma roto sea la causa del trauma. En estos casos es importante la localización de la sangre, debido a que la sangre a partir de una hemorragia traumática habitualmente aparece en la convexidad cerebral, mientras que la que se produce a partir de una ruptura aneurismática es más probable que se encuentre en las cisternas basales.

En el curso evolutivo de los aneurismas rotos, la TAC sin contraste puede clarificar la etiología de un cambio neurológico agudo y detectar las complicaciones de la hemorragia subaracnoidea, incluyendo la hidrocefalia, el resangrado o la hemorragia intraparenquimatosa, la isquemia y el infarto.

Angiografía por tomografía computada

Las imágenes angiográficas obtenidas durante la TAC

Tabla 75/4. Clasificación tomográfica de la hemorragia subaracnoidea

Grado	Apariencia TAC	Porcentaje de pacientes	Porcentaje con infarto
Escala de Fisher			
I	Sangre mínima o ausente	18	2
II	Láminas verticales o difusas cuyo espesor no supera un mm	31	8
III	Sangrado localizado y/o lámina vertical igual o mayor de un mm de espesor	25	17
IV	Sangrado intraventricular o intracerebral con o sin hemorragia subaracnoidea difusa	26	20
Escala de Columbia			
0	Sangre mínima o ausente	5	0
1	Láminas finas sin sangrado intraventricular	30	6
2	Hemorragia en láminas finas, con sangrado intraventricular en ambos ventrículos laterales	5	14
3	Hemorragia en láminas gruesas, sin sangre en los ventrículos laterales	43	12
4	Hemorragia en láminas gruesas, con sangre en los ventrículos laterales	17	28

con contraste consisten en finas secciones adquiridas durante la fase arterial de la opacificación. La angiografía puede visualizar aneurismas tan pequeños como de dos a tres milímetros, con una sensibilidad del 77 al 97% y una especificidad del 87 al 100%. El desarrollo de los tomógrafos helicoidales y de multidetectores ha reducido el tiempo de la obtención de las imágenes, así como los artefactos por movilización de los pacientes (Fig. 75/6). En el caso particular de la hemorragia perimesencefálica, Ruigrok y col., hallaron que la angiografía sola es el método más apropiado para descartar un aneurisma, pudiendo omitirse la angiografía en pacientes con esta patología de sangrado y una angiografía negativa.

La angiografía parece ser útil en combinación con la angiografía por cateterización en pacientes seleccionados para definir las relaciones del aneurisma con los reparos óseos, y proveer una medida real del tamaño del aneurisma en los casos con trombosis parcial intraaneurismática.

Punción lumbar

La punción lumbar se realiza excepcionalmente para

diagnosticar una hemorragia subaracnoidea, pero constituye un examen fundamental en el 15-25% de los pacientes con sospecha clínica de hemorragia subaracnoidea y tomografía de cráneo normal. La hemorragia no puede ser excluida hasta tanto la TAC como la punción lumbar sean, ambas, normales. No es recomendable la realización de una punción lumbar como primer examen, debido que hasta el 7% de los pacientes con hemorragia subaracnoidea deterioran su estado neurológico inmediatamente después de la punción.

Luego de la ruptura de un aneurisma, la sangre aparece en el LCR en minutos, en dos a cuatro horas se observa el pigmento en el sobrenadante, y luego aparece la xantocromía, que es representativa de la presencia de bilirrubina en el líquido cefalorraquídeo; requiere al menos 12 horas para su desarrollo y desaparece a las dos semanas de la hemorragia. Luego de dos semanas, la presencia de franca xantocromía debe hacer sospechar un resangrado. Se debe tener en cuenta que en los casos en que la TAC es negativa, la tinción del líquido con sangre o la xantocromía sólo se hacen evidentes 4 a 12 horas después del

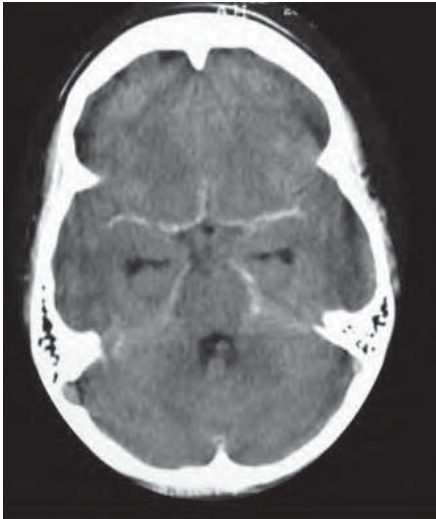


Fig. 75/2. TAC de cráneo. Hemorragia subaracnoidea grado 1 de Claassen.

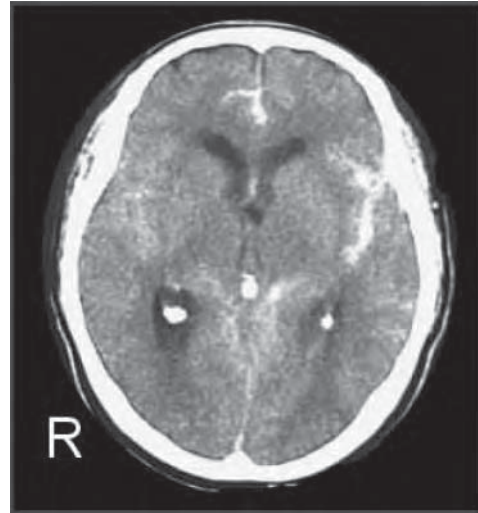


Fig. 75/3. TAC de cráneo. Hemorragia subaracnoidea grado 2 de Claassen.

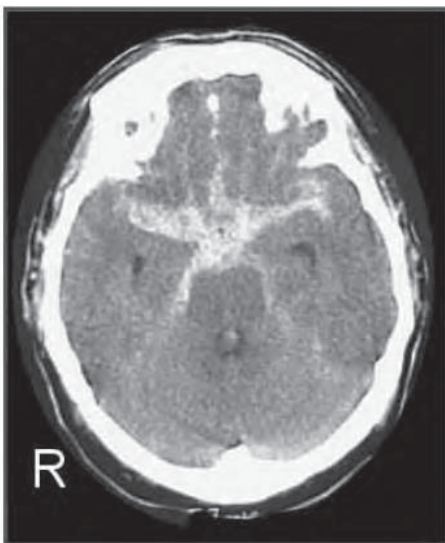


Fig. 75/4. TAC de cráneo. Hemorragia subaracnoidea grado 3 de Claassen.

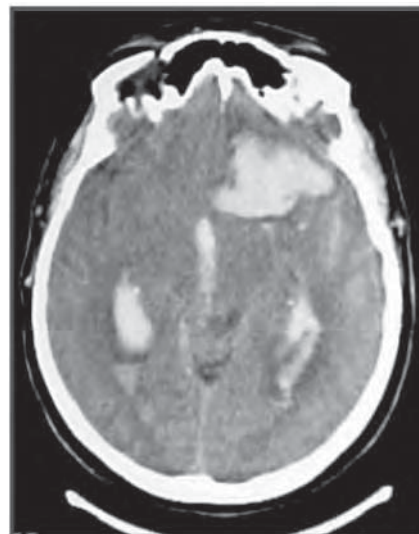


Fig. 75/5. TAC de cráneo. Hemorragia subaracnoidea grado 4 de Claassen.

episodio agudo. La sensibilidad del examen de LCR es superior al 99%.

Arteriografía cerebral

Una vez demostrada la presencia de una hemorragia subaracnoidea por la tomografía o por la punción lumbar, y en aquellos casos dudosos en que ambos exámenes no permiten un diagnóstico definitivo, se debe realizar una angiografía de los cuatro vasos. La angiografía a través de catéter constituye el *gold standard* para la evaluación diagnóstica de los aneurismas cerebrales. Bajo control fluoroscópico, y habitualmente a través de un acceso arterial femoral, se cateterizan en forma selectiva las arterias carótidas internas y vertebrales. Debido a que aproximadamente el 20% de los pacientes tienen múltiples aneurismas, se deben estudiar todos los vasos cerebrales. La angiografía debe demostrar el aneurisma en al menos dos incidencias.

Los aneurismas intracraniales son lesiones adquiridas que se localizan habitualmente en los puntos de división de las arterias mayores que cursan en el espacio subaracnoideo en la base del cerebro (Fig. 75/7), lugar donde el estrés pulsátil es máximo. La mayoría de los aneurismas intracraniales (80 a 85%) se localizan en la circulación anterior, más comúnmente en la unión de la arteria carótida interna y la arteria comunicante posterior, el complejo comunicante anterior, o la trifurcación de la arteria cerebral media. Los aneurismas de la circulación posterior se localizan más frecuentemente en la bifurcación de la arteria basilar o en la unión de la arteria vertebral y la arteria cerebelosa posteroinferior ipsilateral.

En el 20 al 30% de los pacientes se encuentran múltiples aneurismas, y la determinación de cuál es el que ha sangrado puede ser dificultosa. La combinación de una adecuada historia clínica y examen físico, los hallazgos de la TAC y las características angiográficas pueden permitir una correcta identificación. Los hallazgos siguientes se asocian con el aneurisma responsable de la hemorragia: grandes aneurismas (85%), aspecto irregular o multilobular (85%), vasoespasmio localizado (60%), coágulo localizado en la TAC (100%), parálisis del III par (100%), hemiparesia (60%) y disfasia (80%). Aunque

las características angiográficas son válidas, el predictor más útil del aneurisma roto es la localización del coágulo en la tomografía.

Un estudio angiográfico adecuado identifica todos los aneurismas y, en conjunción con la TAC, permite reconocer el aneurisma que ha sangrado cuando están presentes múltiples aneurismas. La angiografía provee una información adicional importante que incluye la localización, el tamaño y la orientación del aneurisma. La angiografía define el cuello del aneurisma y demuestra la anatomía vascular proximal y distal al mismo, incluyendo cualquier anomalía vascular, flujo colateral a través del polígono de Willis, y la presencia de vasos perforantes pequeños adyacentes (Fig. 75/8 y 75/9).

En el Estudio Cooperativo Internacional sobre el tiempo de la cirugía de los aneurismas, el 91,1% de los aneurismas se localizaron en la circulación anterior, y el 7,6% en la circulación posterior. En la circulación anterior, las localizaciones más comunes, en orden decreciente de frecuencia, fueron la región de la arteria comunicante anterior, la región de la arteria comunicante posterior, la bifurcación de la arteria cerebral media, y la bifurcación de la arteria carótida interna. En la circulación posterior, las localizaciones más comunes fueron el ápex de la arteria basilar y la región de la arteria cerebelosa posteroinferior.

Aunque podría suponerse que los riesgos de la angiografía son más elevados en los primeros días que siguen a una hemorragia subaracnoidea, los datos obtenidos por el Estudio Cooperativo de Aneurismas revelan que la morbilidad y la mortalidad son menores cuando los estudios se realizan durante ese lapso. En la actualidad, la mayoría de los expertos coinciden en la realización de la angiografía cerebral dentro de las primeras ocho horas que siguen a la presentación de la hemorragia. Con la moderna tecnología, las complicaciones neurológicas son menores del 1%, y la mortalidad no supera el 0,2%.

La angiografía inicial no revela un aneurisma en el 15 al 20% de los pacientes con hemorragia subaracnoidea. La hemorragia puede haberse producido por la ruptura de una pequeña arteria superficial, el aneurisma puede no ser visualizado por la presencia de vasoespasmio, o puede

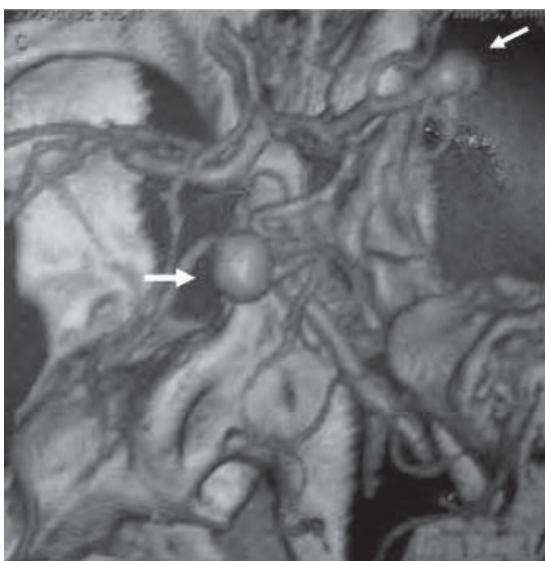


Fig. 75/6. Tomografía multislice. Aneurisma gigante del extremo de la basilar y aneurisma de la cerebral media.

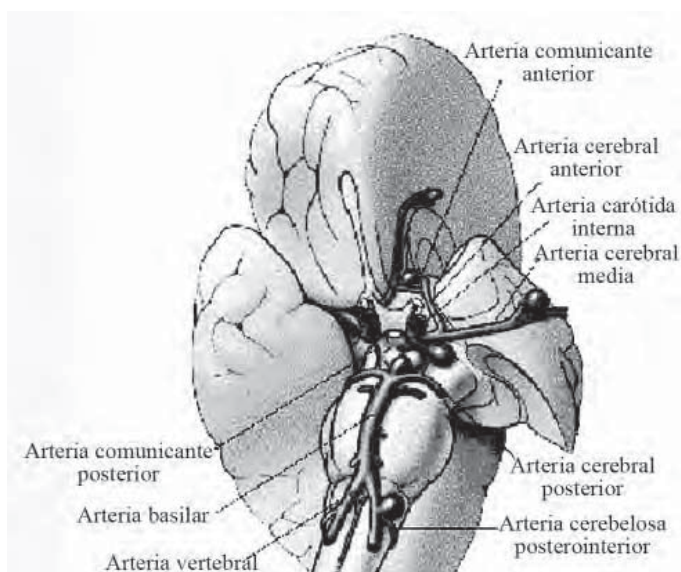


Fig. 75/7.- Localización habitual de los aneurismas cerebrales.



Fig. 75/8.- Angiografía cerebral. Aneurisma en el origen de la arteria comunicante posterior.

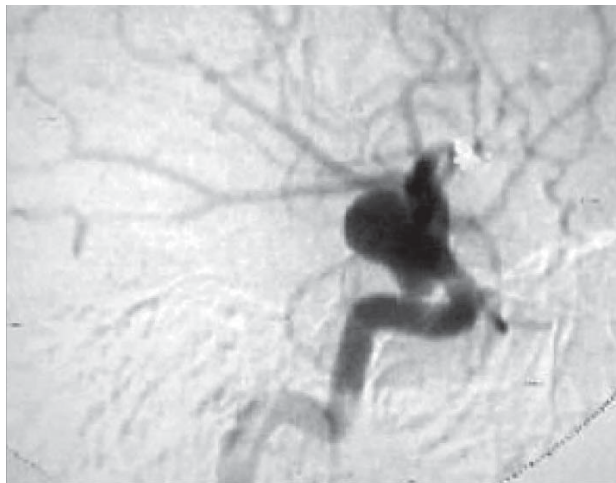


Fig. 75/9. Angiografía cerebral. Aneurisma de la arteria carótida interna.

haberse producido la trombosis luego del sangrado de un aneurisma pequeño. En estos casos se recomienda realizar una cateterización selectiva de ambas arterias carótidas externas, para excluir una fístula arteriovenosa dural que puede ser responsable de la hemorragia.

La realización de una nueva angiografía puede establecer la presencia del aneurisma una vez superado el período de vasoespasma hasta en un 10% de los casos. Si aun con la realización de una nueva angiografía a las tres semanas de la hemorragia no se visualiza la lesión causal, la incidencia de recurrencia de la hemorragia será muy baja. En estos casos, sin embargo, es recomendable realizar una resonancia magnética por imágenes para detectar una posible malformación vascular del cerebro, tronco encefálico o médula espinal.

Resonancia magnética por imágenes

Se desconoce en qué medida la angiografía por RMI reemplazará en el futuro a la angiografía convencional. Aunque es posible la visualización por RMI de pequeños aneurismas (> 3 mm diámetro), este examen es poco práctico para el diagnóstico inicial, debido a que no ha sido resuelto el problema del monitoreo de pacientes con alteraciones de conciencia durante el procedimiento, y tampoco ha sido establecida la utilidad de la detección de aneurismas pequeños y distales.

Evaluación fisiológica por métodos no invasivos

Se pueden utilizar una serie de métodos no invasivos para establecer el perfil neurofisiológico de los pacientes con aneurismas cerebrales y hemorragia subaracnoidea. Muchas de estas técnicas están destinadas a evaluar el estado del flujo sanguíneo cerebral (FSC) y pueden ser utilizadas para detectar la presencia de isquemia. La isquemia se puede producir durante la cirugía o durante procedimientos intervencionistas destinados a reparar los aneurismas, o en el período perioperatorio debido a una variedad de mecanismos, en particular el vasoespasma cerebral. Estas técnicas, destinadas a medir el flujo sanguíneo, la velocidad del flujo sanguíneo cerebral, la saturación de oxígeno en el cerebro o la función neurofisiológica, pueden ser utilizadas para detectar la isquemia cerebral en los pacientes con aneurismas.

Existen dos grandes grupos de técnicas posibles de utilizar en los pacientes con hemorragias subaracnoideas:

1. Técnicas que evalúan el flujo sanguíneo cerebral o la velocidad del flujo, o que reflejan la presencia de isquemia, tales como la ultrasonografía Doppler transcraneal, la tomografía de emisión de positrones (PET), la tomografía computada de emisión de fotón único, los métodos con xenón-133, o la medida de la saturación de oxígeno cerebral o venosa.
2. Técnicas basadas en las propiedades electrofisiológicas del cerebro, tales como los potenciales evocados y la electroencefalografía.

Algunas técnicas están mejor diseñadas para ser utilizadas a la cabecera del paciente, tal el caso de la ultrasonografía con Doppler transcraneal. Otras, tales como el SPECT, xenón 133, o medidas del flujo sanguíneo cerebral, no son móviles pero proveen una mejor resolución espacial de las medidas de flujo. Otras técnicas tales como los potenciales evocados somatosensoriales, reflejan el efecto funcional de los cambios en el flujo sanguíneo cerebral. La técnica no invasiva ideal para evaluar a estos pacientes debe ser portátil, proveer una alta resolución espacial, tener la posibilidad de realizar medidas múltiples o continuas, y ser relativamente simple y poco costosa. Obviamente, no existe una técnica única que reúna todas estas cualidades.

COMPLICACIONES MÉDICAS

Complicaciones hidroelectrolíticas y metabólicas. Las alteraciones del volumen intravascular y de los electrolitos son frecuentes luego de la hemorragia subaracnoidea. Las anomalías más comunes son la hipovolemia y la hiponatremia. La hiponatremia se reconoce en el 10% al 34% de los pacientes luego de una hemorragia subaracnoidea, estando asociados la mayoría de los casos con el síndrome cerebral de pérdida de sal (*cerebral salt wasting syndrome*), que puede resultar de la liberación del factor natriurético atrial o de una sustancia similar-digoxina en respuesta a la activación del sistema nervioso simpático. Estos péptidos producen una pérdida isotónica de volumen por sus efectos renales. Este estado hipovolémico induce la respuesta de hormona antidiurética, produciendo una disminución en el *clearance* de agua libre con la asociada hiponatremia e hipoosmolalidad.

La hiponatremia que sigue a la hemorragia subaracnoidea también se ha atribuido al síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH). En esta condición, la osmolaridad urinaria es inapropiadamen-

te baja en presencia de una osmolaridad sérica baja. La hiponatremia del SIADH se asocia con normovolemia o moderada hipervolemia, debido a la retención de agua libre por el riñón. En contraste, la mayoría de los casos de hiponatremia producidos por el síndrome de pérdida cerebral de sal se asocian con natriuresis e hipovolemia. En la Tabla 75/5 se comparan ambos síndromes.

Qureshi y col. comprobaron que el 19% de los pacientes con HSA presentan hipernatremia. Una elevada proporción de estos desarrollan una hipernatremia precoz, dentro de los tres días del episodio. La hipernatremia se asocia con mal pronóstico a los tres meses, aunque se desconoce si la hipernatremia *per se* contribuye a esta mala evolución o es una manifestación de un daño cerebral severo.

En aproximadamente la mitad de los pacientes, el volumen plasmático está disminuido en más del 10% en los primeros seis días posteriores a la hemorragia. La contracción de volumen es un factor de riesgo para el vasoespasmio y para el aumento de la agregabilidad de las células sanguíneas, resultando en cambios microcirculatorios y deterioro hemodinámico.

La hipomagnesemia es frecuente luego de la hemorragia subaracnoidea y se asocia con la severidad de la misma. La hipomagnesemia que ocurre entre los días 2 y 12 luego de la HSA es predictora del daño isquémico secundario por vasoespasmio.

Es frecuente encontrar una disminución de la concentración de bicarbonato en pacientes con enfermedades agudas severas. Esto se asocia con acidosis metabólica en el contexto de la acidosis láctica debida a infección, insuficiencia renal o empleo de drogas. En una serie pequeña de pacientes con edema pulmonar neurogénico luego de HSA, se demostró la presencia de una acidosis láctica transitoria debida probablemente a un aumento en la resistencia vascular sistémica.

La elevación de los niveles de glucosa a la admisión se ha descrito en el 83 al 100% de los pacientes con HSA, con hiperglucemia severa en alrededor de un quinto de los pacientes. La hiperglucemia en la admisión se asocia con mala evolución funcional. En el estudio de Claassen y col., la hiperglucemia severa se constató en un tercio de los pacientes y se asoció en forma independiente con mal pronóstico. La elevación de la glucemia puede exacerbar el daño isquémico cerebral, aumentar la susceptibilidad a la infección y agravar la miopatía del paciente crítico. Badjatia y col., por su parte, comprobaron que los pacientes con elevados valores de glucosa presentaban un riesgo aumentado de desarrollar vasoespasmio cerebral.

Complicaciones cardíacas. La lesión y la disfunción cardíaca luego de la hemorragia subaracnoidea son fenómenos bien reconocidos. La magnitud de la disfunción cardíaca y pulmonar se ha comprobado que se asocia significativamente con el grado de Hunt y Hess, indicando que cuanto más severo es el daño inicial al cerebro, mayor es la injuria resultante en los órganos extracerebrales.

En pacientes con hemorragia subaracnoidea se han

descrito cambios electrocardiográficos tales como prolongación del intervalo QTc, inversión de la onda T y arritmias tales como taquicardia supraventricular y ventricular, *torsade de pointes*, bloqueos de ramas, arritmias sinusales y ritmos nodales (Fig. 75/10). Estas arritmias serían indicadores potenciales de daño miocárdico. Estudios previos han demostrado que el 17 al 28% de los pacientes con hemorragia subaracnoidea presentan elevación de la troponina cardíaca I. Las elevaciones de las enzimas cardíacas y la evidencia patológica de bandas de contracción en las autopsias cardíacas brindan evidencia del desarrollo de necrosis miocárdica en pacientes con hemorragia subaracnoidea. En aproximadamente el 10% de los pacientes con hemorragia subaracnoidea se ha demostrado la presencia de disfunción sistólica ventricular izquierda. La disfunción sistólica se observa en el ecocardiograma como una reducción en la fracción de eyección y/o la presencia de anomalías de la movilidad parietal del ventrículo izquierdo (Fig. 75/10).

Se admite que la lesión y la disfunción cardíaca son causadas por una excesiva descarga del sistema nervioso simpático, luego de la hemorragia inicial, y por lo tanto no pueden ser modificadas por el tratamiento del aneurisma. Van den Bergh y col. comprobaron recientemente que más de un tercio de los pacientes con HSA presentan hipomagnesemia a la admisión, pudiendo ser esta la causa de los cambios electrocardiográficos.

La hipertensión arterial es frecuente en forma inmediata a la ruptura aneurismática, y no requiere tratamiento en la mayoría de los casos. La hipertensión se asocia con un aumento de la presión intracraneana en ciertos pacientes; la reducción agresiva de la presión puede agravar la isquemia cerebral. No existe evidencia que la reducción de la presión arterial a valores normales proteja contra el resangrado; sin embargo, la hipertensión persistente, con valores de presión arterial sistólica por encima de 200 mm Hg, debe ser descendida suavemente.

Muerte súbita. El 10 al 15% de las hemorragias subaracnoideas por ruptura aneurismática se acompañan de muerte súbita. Todos los pacientes que sufren un paro cardiorespiratorio por ruptura aneurismática se encuentran en el grado V de la clasificación de Hunt y Hess, y presentan una marcada elevación de la presión intracraneana. Las etiologías propuestas para esta muerte súbita incluyen la destrucción neural directa debido a la fuerza de la sangre extravasada, la isquemia cerebral secundaria a la elevación aguda de la presión intracranial, y la muerte súbita atribuida a arritmias ventriculares mediadas por vía simpática. Si estos pacientes son adecuadamente asistidos en el momento del paro, pueden tener una buena recuperación funcional hasta en el 22% de los casos.

Complicaciones pulmonares. Las complicaciones pulmonares, incluyendo neumonía por aspiración, edema pulmonar, embolismo pulmonar, atelectasias y broncoespasmo, se producen en muchos de los pacientes con hemorragia subaracnoidea, incluyendo aquellos con buen

Tabla 75/5. Diagnóstico diferencial de la hiponatremia en pacientes con hemorragia subaracnoidea

	Síndrome cerebral de pérdida de sal	Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética
Etiología	Factor natriurético atrial? Sustancia similar a digoxina?	Disfunción hipotálamo-hipofisaria
Sodio sérico	Bajo	Bajo
Volumen extracelular	Disminuido	Normal o elevado
Tratamiento	Repleción de sodio y fluidos	Restricción hídrica

pronóstico. Kahn y col., en un estudio reciente que incluyó 620 pacientes con hemorragia subaracnoidea, comprobaron que más de un cuarto de ellos reunían criterios de injuria pulmonar aguda (ALI), y que el desarrollo de ALI se asociaba con un aumento del 63% en la posibilidad de muerte y de prolongación de la estadía en UTI en un análisis de multivariación. Los problemas más comunes fueron la aspiración, la infección y el edema pulmonar neurogénico. Los pacientes con grados avanzados de Hunt y Hess están en mayor riesgo, en parte debido al deterioro de la conciencia y la alteración asociada de los mecanismos de protección de la vía aérea.

El edema pulmonar neurogénico (EPN) se presenta en forma precoz en asociación con varios tipos de lesión cerebral, incluyendo hemorragia subaracnoidea, trauma encefalocraneano, convulsiones, hematomas intracraniales y accidentes isquémicos. Se ha propuesto que la injuria cerebral severa produce una descarga simpática masiva, con la consecuente vasoconstricción sistémica y aumento de la presión venosa, y un desvío relativo del volumen intravascular hacia el lecho vascular pulmonar de menor resistencia. Esto produce un aumento transitorio en la presión de la arteria pulmonar y el consecuente edema pulmonar hidrostático. Se han implicado el aumento brusco en la presión intracraneana, la isquemia o trauma del hipotálamo, y la isquemia o efecto de masa sobre el bulbo, en la iniciación de la descarga autonómica masiva que parece ser un prerequisite de la patología pulmonar. Algunos investigadores han postulado que el edema pulmonar es una consecuencia del aumento de la permeabilidad capilar como resultado de un efecto simpático directo sobre el endotelio capilar, mas que un producto del incre-

mento en la presión arterial pulmonar. Aunque tradicionalmente el EPN se ha definido como una anomalía primariamente pulmonar, también se ha explorado el rol de la disfunción cardiaca transitoria como contribuyente al cuadro patológico.

Claassen y col. describieron defectos de oxigenación en la etapa aguda de la HSA en el 43% de los pacientes evaluados, con un gradiente de oxígeno alvéolo-arterial mayor de 125 mm Hg dentro de las 24 horas de la admisión. De las variables fisiológicas analizadas, ésta fue identificada como el predictor más poderoso de muerte o incapacidad severa a los tres meses (ver pronóstico).

En el *International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery*, la trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar complicaron al 2% de los pacientes. Por otra parte, cuando se realiza una evaluación rutinaria con ecodoppler de los pacientes con hemorragia subaracnoidea, la incidencia de trombosis venosa profunda asciende al 18%.

Fiebre. La fiebre afecta aproximadamente al 70% de los pacientes con hemorragia subaracnoidea, y en algunos, la temperatura corporal puede permanecer elevada por días. La termoregulación anormal en pacientes con HSA se ha atribuido al daño hipotalámico o del tronco encefálico resultante de los efectos tóxicos de la sangre adyacente, de la injuria isquémica o de otras causas. Experimentalmente, la fiebre potencia el daño isquémico, mientras que la hipotermia inducida se ha sugerido que es un potente factor de neuroprotección.

La fiebre en los pacientes con HSA pueden tener distintas causas. Algunos autores consideran que la infección nosocomial es responsable del 50 al 70% de los

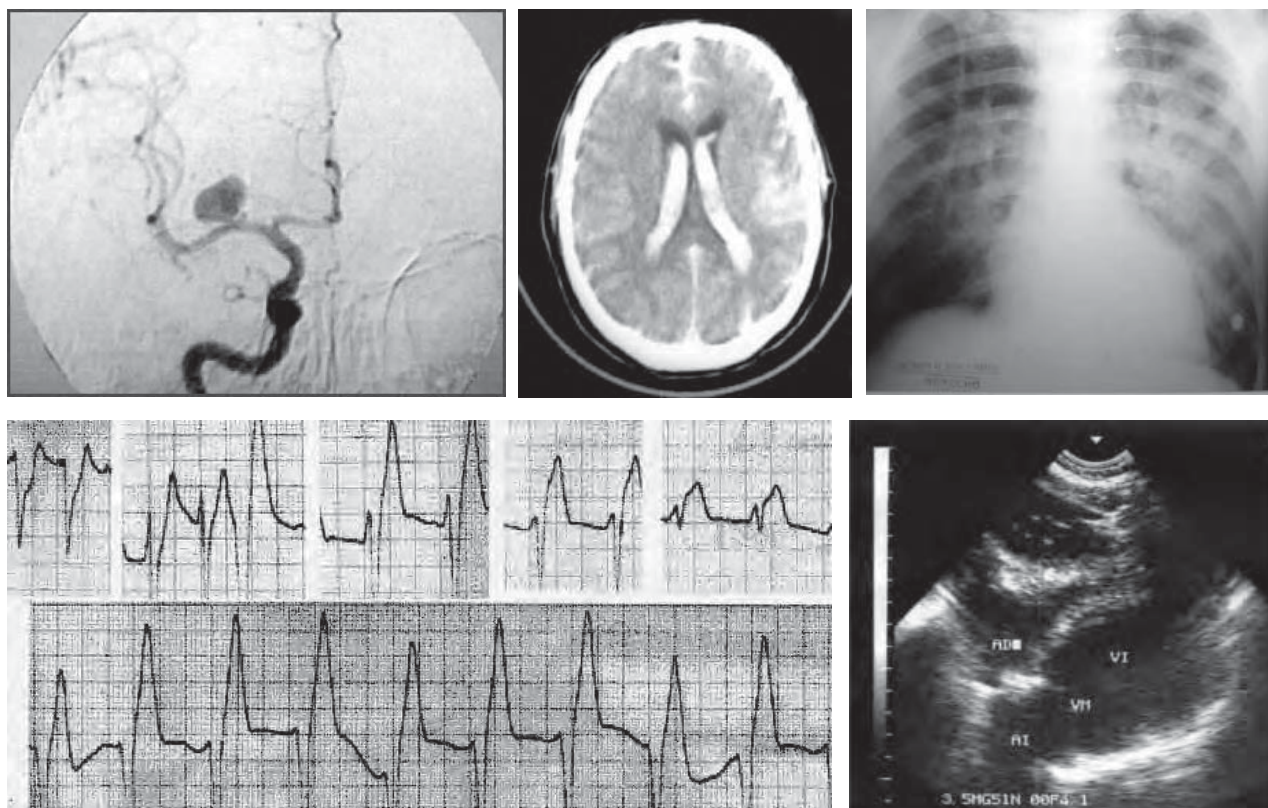


Fig. 75/10.- Paciente con hemorragia subaracnoidea por ruptura de un aneurisma de la arteria cerebral media. Se constata severa depresión de la función ventricular en el ecocardiograma, edema agudo de pulmón en la radiografía de tórax, y trastornos de la repolarización y taquicardia ventricular lenta en el electrocardiograma.

episodios febriles en estos pacientes. Los pacientes con nivel disminuido de conciencia son especialmente susceptibles a las complicaciones infecciosas, aunque sólo la neumonía parece asociarse significativamente con esta complicación. Sin embargo, los pacientes con HSA también pueden desarrollar fiebre de origen no infeccioso.

Las causas secundarias de deterioro neurológico: hernia del tronco encefálico, vasoespasmio sintomático, hidrocefalo e infarto asociado, parecen asociarse más frecuente con fiebre que las infecciones. Oliveira Filho y col. sugieren que el vasoespasmio puede ser una causa de fiebre, o tanto el vasoespasmio como la fiebre tener una patogénesis común. En pacientes con HSA sometidos a autopsia, se ha comprobado la presencia de injuria hipotalámica en el 61% de los casos, sugiriéndose una asociación entre el infarto diencefálico y la fiebre de origen no infeccioso. La fiebre, por otra parte, podría ser inducida por los productos de degradación de la hemoglobina presentes en el LCR.

Fernández y col., en un estudio de 353 pacientes con HSA, comprobaron que la fiebre podía ser precedida por la severidad de la hemorragia inicial mensurada por el grado de Hunt-Hess, la presencia de hemorragia intraventricular, el tamaño del aneurisma y la pérdida de conciencia en el momento del episodio. Estos hallazgos sugieren que la fiebre luego de la HSA se asocia fuertemente con la severidad del evento hemorrágico inicial. También comprobaron una asociación significativa con anemia e hiperglucemia, lo cual podría ser una evidencia de un disturbio generalizado de la capacidad del cerebro para mantener la homeostasis fisiológica.

El hallazgo más importante del estudio de los autores anteriores fue la asociación entre el aumento de la temperatura con la mortalidad, deterioro funcional y deterioro cognitivo. Luego de controlar para otras variables, comprobaron que cada 1°C de aumento de la temperatura máxima producía un incremento en ocho veces de la posibilidad de muerte, y de tres veces en la posibilidad de muerte o severa incapacidad. En los sobrevivientes, el aumento de la temperatura incrementa la posibilidad de deterioro cognitivo o de discapacidad en las actividades instrumentales en aproximadamente 2,5 veces. Cada una de estas asociaciones se hizo más significativa con temperaturas por encima de 38,3°C.

Complicaciones gastrointestinales. La disfunción hepática ha sido reportada en el 24% de los pacientes en las primeras dos semanas luego de la ruptura aneurismática; solo el 2% de los pacientes desarrollan disfunción severa. La mitad de estos pacientes tienen edema pulmonar, sugiriendo que la congestión hepática pasiva puede ser responsable de la disfunción observada.

La hemorragia gastrointestinal, habitualmente a partir de úlceras del tracto gastrointestinal superior, ocurre en menos del 4% de los pacientes con hemorragia subaracnoidea. El riesgo es mayor en pacientes con depresión de la conciencia o elevación de la PIC. Se recomienda la terapéutica profiláctica con bloqueantes H₂ o sucralfato en todos los pacientes. En adición, la alimentación enteral puede disminuir el riesgo de hemorragia digestiva alta.

COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS

Después de la estabilización o mejoría inicial de la hemorragia subaracnoidea, puede producirse un deterioro progresivo que puede depender de complicaciones neurológicas: recurrencia de la hemorragia, hidrocefalia, vasoespasmio

cerebral, convulsiones o daño neurológico secundario.

Resangrado. El resangrado es una causa mayor de morbilidad y mortalidad luego de la hemorragia subaracnoidea, produciendo alrededor del 25 % de las muertes en los 3.521 pacientes incluidos en el *International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery*. El riesgo de resangrado es aproximadamente del 4% en el primer día luego de la hemorragia y luego decrece a 1,5% por día, a partir del segundo día. Existe luego una declinación en la tendencia de resangrado hasta una meseta del 2% al 4% por año luego de los seis meses. Entre el 7% y el 19% de los pacientes resangran dentro de los 30 días de su hemorragia inicial, y el 65% de estos pacientes mueren.

Esta complicación es más frecuente en pacientes con grados altos de HSA, en mujeres y en aquéllos con presión arterial sistólica por encima de 170 mm Hg.

El resangrado se presenta habitualmente como un deterioro clínico rápido variando desde un compromiso neurológico marcado hasta el inicio de un nuevo episodio de severa cefalea. La repetición de la TAC de cráneo habitualmente confirma el diagnóstico clínico (Fig. 75/11). El único tratamiento definitivo para prevenir el resangrado es la oclusión del aneurisma roto.

Edema cerebral e hipertensión intracraneal. El edema cerebral se produce como consecuencia del aumento del contenido de agua cerebral y puede ser vasogénico, citotóxico, intersticial u oncótico. La hemorragia subaracnoidea puede producir edema cerebral a través de todos estos mecanismos. El edema global precoz que sigue a la hemorragia subaracnoidea refleja la lesión isquémica difusa debida a un paro circulatorio ictal transitorio, a los efectos inflamatorios o neurotóxicos de la sangre y sus productos de degradación en el tejido cerebral, o a la autorregulación anormal debida al daño microvascular o a la disfunción de los centros vasomotores en el tronco cerebral. El edema global se reconoció en el 6% de los pacientes evaluados en el *Internacional Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery*. En el estudio de Claassen y col., la evidencia tomográfica de edema cerebral global fue un predictor independiente de mortalidad y mala evolución funcional luego de la hemorragia subaracnoidea; estos pacientes tienden a morir antes y como consecuencia directa de la hemorragia.

Luego del aumento inicial de la PIC asociado con la ruptura aneurismática, entre el 12 y el 33% de los pacientes desarrollan ulteriores elevaciones de la PIC, habitualmente alrededor del sexto día. El edema cerebral tardío puede estar relacionado con 1) progresión de las anormalidades relacionadas con el paro circulatorio ictal, 2) espasmo microvascular difuso con la isquemia asociada, 3) pérdida de la autorregulación en el contexto de la hipertensión, 4) inflamación cerebral inducida por los productos de la sangre, o 5) pasaje de agua al compartimiento intracelular debido a la hiponatremia. La elevación de la PIC puede comprometer la perfusión cerebral determinando isquemia cerebral y herniación. Los pacientes que están bien al ingreso pueden agravarse y mostrar aumento de la cefalea o desarrollar somnolencia. En los pacientes graves, el aumento de la PIC se asocia con posturas de descerebración o alteraciones cardiorrespiratorias, incluyendo hipertensión arterial, taquicardia o bradicardia y taquipnea.

Convulsiones. Las convulsiones son una complicación infrecuente de la hemorragia subaracnoidea, y se

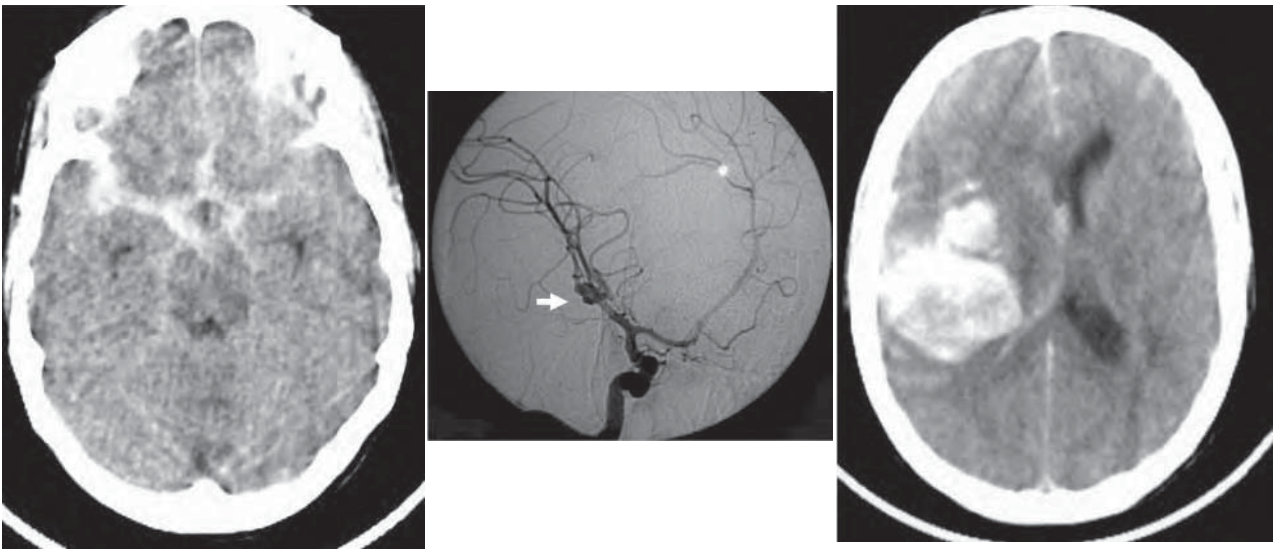


Fig. 75/11. Ruptura de un aneurisma de la arteria cerebral media con hemorragia subaracnoidea grado II de Fisher. A las 12 horas, deterioro neurológico agudo por resangrado con formación de hematoma temporal.

pueden clasificar en aquéllas que se producen inmediatamente luego de la presentación (convulsiones iniciales), las que aparecen dentro de las dos semanas (convulsiones precoces) y las que aparecen tardíamente (convulsiones tardías). Luego de una hemorragia subaracnoidea, aparecen convulsiones iniciales en el 4 al 25% de los pacientes, convulsiones precoces en 1,5 a 5%, y convulsiones tardías en el 3%. En los pacientes sometidos a cirugía del aneurisma, el 1 al 3% desarrollarán una epilepsia. La presencia de convulsiones precoces en el posoperatorio no predice la evolución ulterior ni tiene una relación causal con la epilepsia crónica.

Varios factores aumentan las posibilidades de desarrollo de convulsiones luego del sangrado subaracnoideo, incluyendo la hemorragia intracerebral, el resangrado, vasoespasmos con déficit isquémico tardío y la localización del aneurisma en la arteria cerebral media.

Vasoespasmos cerebrales. Existen dos manifestaciones del vasoespasmos cerebral: angiográfica y sintomática. El vasoespasmos angiográfico es un estrechamiento de la columna del medio de contraste en las arterias cerebrales mayores. El vasoespasmos angiográfico habitualmente se inicia en los días tres a cinco de la HSA, exhibe el máximo estrechamiento de la luz entre los días 5 y 14, y se resuelve lentamente en dos a cuatro semanas. El vasoespasmos angiográfico se identifica en el 50 al 70% de las arteriografías realizadas cerca del séptimo día luego de la HSA. El vasoespasmos sintomático es un síndrome isquémico a consecuencia del estrechamiento de las arterias cerebrales y se caracteriza por el comienzo insidioso de confusión y disminución del nivel de conciencia, seguido por deterioro focal motor o del habla. El curso en el tiempo del vasoespasmos sintomático sigue al del vasoespasmos angiográfico, pero mientras el 70% de los pacientes pueden desarrollar estrechamiento arterial, sólo el 20 al 30% manifiestan déficits neurológicos o mueren a pesar de una terapéutica adecuada.

La isquemia cerebral tardía (DCI: *delayed cerebral ischemia*) con infarto subsecuente es la causa principal de muerte o secuela en los pacientes que sobreviven a la hospitalización luego de una hemorragia subaracnoidea. La causa más común de isquemia tardía es el vasoespasmos de las arterias cerebrales. Los pacientes que presentan

vasoespasmos es más probable que mueran o evolucionen con secuelas, y los pacientes que mueren de hemorragia subaracnoidea es más probable que tengan vasoespasmos más severo que aquéllos que sobreviven. Sin tratamiento, la evolución del espasmo cerebral es devastadora: mortalidad en el 30% e incapacidad permanente en el 34% de los casos. Por estas razones, la prevención y el tratamiento del vasoespasmos se han constituido en objetivos mayores del manejo de los pacientes con ruptura de aneurismos intracraneeos.

Fisiopatología. En los pacientes con vasoespasmos se produce una reducción global en el flujo sanguíneo cerebral (FSC), con una reducción mayor en las áreas del cerebro responsables de los déficits neurológicos. Una vez que el FSC disminuye por debajo de un umbral crítico, se produce isquemia con déficits neurológicos asociados, determinada en parte por el territorio neuronal suplido por los vasos afectados. Se han hallado valores de FSC menores de 20 ml/100 g/min. medidos por tomografía de emisión de positrones en los territorios afectados en individuos con vasoespasmos sintomático; valores menores de 12 ml/100 g/min. se asocian con déficits irreversibles. La autorregulación del flujo se encuentra alterada, y el grado de anormalidad se correlaciona con la severidad del espasmo. La pérdida de la autorregulación produce una dependencia del flujo de la presión de perfusión, lo cual explica la utilidad de la terapéutica hipertensiva para revertir el déficit isquémico.

La fisiopatología del vasoespasmos luego de la HSA no se ha aclarado en forma definitiva. Las teorías actuales para explicarlo incluyen la presencia de una contracción arterial prolongada, la presencia de productos de degradación de la sangre, la aparición de cambios estructurales en las paredes arteriales, y la inducción de una respuesta inflamatoria.

Actualmente se acepta que la presencia de oxihemoglobina en el espacio subaracnoideo es la causa principal del vasoespasmos, a través de su interacción con el endotelio vascular. *In vitro*, la oxihemoglobina estimula la secreción de endotelina (ET-1) que es un poderoso vasoconstrictor, inhibe al vasodilatador óxido nítrico y produce especies activas de oxígeno. Estos radicales libres podrían desempeñar un rol en la peroxidación de la membrana lipídica, median-do posiblemente los cambios estructurales en la pared vas-

cular. Un factor importante en la localización y severidad del estrechamiento vascular es la cantidad de coágulos subaracnoideos evidenciables por TAC en las cisternas basales. Numerosos productos de la sangre han sido implicados en la producción de esta verdadera vasculitis. Recientemente se ha informado que la activación de la rhokinasa y la fosforilación de la cadena liviana de miosina y la subunidad de unión a miosina ocurren simultáneamente durante el vasoespasmo inducido por la hemorragia subaracnoidea. Este hallazgo ha permitido desarrollar nuevas opciones para el tratamiento del mismo.

Estudios realizados en monos, con hemorragia unilateral, muestran a los siete días cambios histológicos de proliferación endotelial y oclusión de la luz, mientras que en el lado no lesionado no se reconocen cambios. Estudios de autopsia revelan agregación plaquetaria y de glóbulos blancos, con formación de trombos intraluminales, aumento de la actividad pinocítica endotelial y cambios endoteliales, incluyendo tumefacción intimal, proliferación, degeneración y descamación celular y apertura de las uniones intercelulares. A nivel muscular se observa proliferación, migración y necrosis, con infiltración linfoplasmocitaria. Con técnicas histoquímicas se comprueba la presencia de depósitos de complemento y de inmunoglobulina. Estas lesiones morfológicas son tardías y consideradas en el momento actual como respuestas secundarias al vasoespasmo.

Una teoría final sugiere que la patogénesis del vasoespasmo cerebral está relacionada con una respuesta inflamatoria que se produce luego de la HSA. Se han sugerido dos tipos de inflamación. El primero consiste en un fenómeno inflamatorio clásico resultante de la infección, trauma, o respuesta inmune; el segundo en una inflamación neurogénica producida por una excesiva liberación de péptidos tales como la sustancia P y el péptido relacionado genéticamente con la calcitonina de las terminales de los nervios sensoriales. Ambos tipos de inflamación y su posible rol en la patogénesis del vasoespasmo cerebral son objeto de intenso estudio. Se han evaluado una serie de agentes antiinflamatorios para prevenir el vasoespasmo en modelos animales, pero la eficacia de los mismos no se ha podido reproducir en ensayos en humanos.

Predictores. La identificación de marcadores y factores de riesgo podría mejorar la predicción clínica y permitir una prevención más efectiva del vasoespasmo luego de la HSA. Los predictores analizados incluyen, pero no están limitados a factores de riesgo relacionados con el paciente, parámetros provenientes del diagnóstico por imágenes, datos del monitoreo neurológico, y marcadores patológicos.

Todos los pacientes que tienen una hemorragia subaracnoidea secundaria a la ruptura de un aneurisma intracraneal se encuentran en riesgo de desarrollar vasoespasmo. Existen algunos hallazgos clínicos específicos que se correlacionan en forma positiva con la frecuencia de ocurrencia de vasoespasmo cerebral.

Un predictor clínico importante de vasoespasmo es el grado clínico de HSA en la admisión al hospital. La frecuencia y severidad del vasoespasmo aumenta con la severidad del grado clínico inicial, evaluado por las escalas habituales (Hunt y Hess, World Federation). El momento en que se realiza la evaluación de gravedad es un importante factor en la predicción.

Un segundo predictor clínico de la ocurrencia, severidad y distribución del vasoespasmo es la extensión de

la hemorragia subaracnoidea o la presencia de grandes coágulos en las cisternas subaracnoideas, tal como se evidencia en la TAC de cráneo. Existe una alta correlación entre el desarrollo de vasoespasmo severo y la presencia de un gran volumen de sangre o coágulos. En adición al volumen de sangre, el número y la severidad de los episodios de sangrado se ha correlacionado con la incidencia y magnitud del vasoespasmo. Está bien documentado que los pacientes que presentan episodios de resangrado están más severamente afectados y presentan una mortalidad mayor que los pacientes con una hemorragia aislada.

Un tercer factor potencial que influencia la ocurrencia de vasoespasmo es el lugar y tamaño del aneurisma. El efecto de la edad sobre la ocurrencia de vasoespasmo está controvertido. Lanzino y col. informaron que el vasoespasmo sintomático es más frecuente en los ancianos, pero sus hallazgos no fueron certificados por otros autores. Se ha comprobado que el hábito de fumar se asocia con un aumento de la incidencia de vasoespasmo confirmado clínicamente, así como la presencia de hipertensión arterial previa.

Clínica. Las manifestaciones del vasoespasmo clínico incluyen alteraciones de la conciencia tales como excitación y desorientación, y déficits neurológicos focales transitorios. Los déficits neurológicos dependen en parte de la localización del espasmo y del estado de la circulación colateral. Por ejemplo, el espasmo bilateral de las arterias cerebrales anteriores produce akinesia, mutismo y diplejía. El espasmo de la arteria cerebral media en el hemisferio dominante se asocia con hemiparesia y afasia. El espasmo involucrando las estructuras de la fosa posterior puede producir anomalías respiratorias y hemodinámicas. El vasoespasmo clínico se puede acompañar de aumento de la cefalea y del meningismo, fiebre y taquicardia. En el 80% de los pacientes con vasoespasmo se reconocen cambios electrocardiográficos: depresión del segmento ST, ondas T patológicas, ondas U y arritmias.

El tiempo de aparición del vasoespasmo clínico es característico, ya que raramente ocurre dentro de los tres días que siguen a la ruptura aneurismática, alcanza su pico en 7 a 10 días, y característicamente se resuelve entre 10 y 14 días.

El deterioro neurológico tardío luego de la ruptura de un aneurisma cerebral puede ser causado por resangrado, edema, hidrocefalia, convulsiones, hiponatremia u otras complicaciones, en adición al vasoespasmo. La TAC, si bien no permite diagnosticar el vasoespasmo, es una importante herramienta para reconocer otras anomalías intracraneales. El deterioro neurológico se debe investigar con una tomografía para descartar el hidrocéfalo, hematoma subdural y resangrado.

El Doppler transcaneal seriado se ha utilizado con éxito variable como método seguro, repetible y no invasivo para identificar y cuantificar el vasoespasmo. El diagnóstico de vasoespasmo con técnica de ecodoppler se basa en el principio hemodinámico que la velocidad del flujo sanguíneo en una arteria está inversamente relacionado con el área de la luz del vaso. Una velocidad de flujo de más de 120 cm/seg. en la arteria cerebral media se considera indicativa de estrechamiento vascular. Los datos angiográficos sugieren que las velocidades mayores de 120 cm/seg. representan un estrechamiento del 25 al 50%, y las velocidades de más de 200 cm/seg. son representativas de un estrechamiento mayor del 50%, y generalmente se asocian con lesión parenquimatosa. Al-

gunos pacientes, sin embargo, persisten asintomáticos a pesar de tener velocidades superiores a 200 cm/s., lo que se ha atribuido a un estado de hiperemia con aumento del flujo sanguíneo cerebral en estos casos en particular.

El aumento en las velocidades en el ecodoppler también puede reflejar un aumento en el flujo sanguíneo total. En un intento para diferenciar los incrementos de flujo de los estrechamientos vasculares, Lindegaard y col. propusieron que las velocidades en la cerebral media se compararan con las mayores velocidades halladas en la carótida interna extracraneana. Relaciones mayores de 3:1 son indicativas de espasmo moderado. Los valores mayores de 6:1 indican vasoespasmo severo. La predicción de deterioro neurológico por Ecodoppler, sin embargo, es problemática.

Estudios recientes revelan limitaciones significativas en el poder predictivo del Ecodoppler, debido a que la velocidad de flujo puede ser dependiente del operador o ser afectada directamente por cambios en los parámetros hemodinámicos. Un estudio reciente sugiere que el poder predictivo positivo del método sólo es elevado cuando las velocidades de flujo en la cerebral media son mayores de 200 cm/s. El valor predictivo negativo es similarmente elevado a velocidades de flujo menores de 120 cm/s. Esto corresponde aproximadamente a la mitad de los pacientes. En los casos en que existe vasoespasmo proximal y distal, no se observa un aumento compensatorio de la velocidad, lo que justifica los resultados falso-negativos (Vora y colaboradores).

Lysakowski y col., en un metaanálisis reciente, compararon al Doppler transcranial con la angiografía en pacientes con vasoespasmo debido a una hemorragia subaracnoidea. Las conclusiones del estudio fueron: 1) si el Doppler transcranial de la arteria cerebral media en un paciente que presenta un espasmo de dicha arteria es indicativo de la presencia de espasmo, es muy probable que el paciente tenga efectivamente un espasmo; 2) si en el mismo paciente, el Doppler no sugiere la presencia de un espasmo de esta arteria, no existe seguridad de que realmente no lo haya; 3) no existe evidencia de utilidad del Doppler como herramienta diagnóstica del espasmo en las otras arterias cerebrales. Basado en la evidencia anterior, los autores no recomiendan al Doppler transcranial como método de descarte en pacientes con posible vasoespasmo cerebral debido a la ruptura de un aneurisma.

En un informe del *Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology* (Sloan M. y col.) que evalúa la utilidad de la ultrasonografía Doppler transcranial en neurología, se establece que la misma es útil para la detección y el monitoreo del vasoespasmo angiográfico en los segmentos basales de las arterias intracraneales, especialmente en la arteria cerebral media y en la arteria basilar, luego de la HSA espontánea (evidencia tipo A, grados I y II). Sin embargo, se necesitan más datos para establecer si el Doppler transcranial afecta la evolución clínica en este contexto.

La oxigenación cerebral puede ser valorada indirectamente mediante la colocación de catéteres oximétricos en el golfo de la vena yugular, o mediante la espectroscopía cercana al infrarrojo. En los registros de saturación venosa en el golfo de la yugular (SjvO₂), los estudios realizados coinciden en señalar un aumento de la extracción cerebral de oxígeno, caracterizado por una disminución de la SjvO₂, coincidente con la aparición del vasoespasmo. En presencia de vasoespasmo, en la espectrometría

se producen cambios bruscos en el registro, con aumento y descenso de la saturación cortical que se estabilizan con las diferentes intervenciones terapéuticas.

La angiografía constituye el *gold standard* para el diagnóstico del vasoespasmo cerebral. El mismo se reconoce en el 70% de las angiografías, contra una clínica positiva sólo en el 30 al 40% de los casos. Esta diferencia puede ser debida en parte a la respuesta autorregulatoria de los vasos distales al espasmo, a la presencia de circulación colateral o a los cambios de viscosidad inducidos por el contraste. Los dos tipos de espasmo tienen, sin embargo, el mismo curso temporal, estando presentes entre el 5° y el 14° día que sigue a la hemorragia. Un tercer tipo de vasoespasmo, el de la microcirculación, puede no ser detectado por la angiografía. Este último explicaría el deterioro clínico con angiografía negativa. La característica angiográfica del vasoespasmo es típica, y se manifiesta por el estrechamiento de las arterias involucradas que puede estar confinado al área de ruptura del aneurisma, a áreas remotas del cerebro o ser difuso (Fig. 75/12). La angiografía también tiene valor terapéutico, ya que puede ser utilizada para la perfusión *in situ* de drogas vasoactivas, o para practicar la angioplastia del vaso estrechado.

Recientemente se ha utilizado la angiografía por tomografía (CTA) como modalidad diagnóstica para reconocer el vasoespasmo cerebral. La CTA puede ser combinada con la tomografía computada por perfusión (CT), permitiendo la caracterización de la anatomía vascular y de las anomalías cerebrales de perfusión. Utilizando la CTA, se informó un valor predictivo positivo del 100% para el vasoespasmo angiográfico en una serie pequeña. Otros grupos notaron una excelente concordancia entre la severidad del vasoespasmo determinado por CTA y por angiografía convencional tanto en segmentos arteriales proximales y distales. Se debe hacer notar, sin embargo, que ninguno de los estudios incluye más de 20 pacientes.

Estudios utilizando RMI han revelado que las lesiones isquémicas tardías luego de la hemorragia subaracnoidea habitualmente son bilaterales y multifocales, generalmente involucrando los lóbulos frontales, y con frecuencia son asintomáticas. Se ha postulado que la falta de correlación de algunas de estas lesiones con el estrechamiento arterial documentado por angiografía puede ser debida a que la angiografía no tiene la sensibilidad adecuada para visualizar el espasmo de los pequeños vasos. El espasmo de los pequeños vasos también puede explicar la disociación entre la evidencia de vasoespasmo por Doppler o angiografía y la presencia de deterioro cognitivo luego de la hemorragia. En efecto, las lesiones isquémicas, pero no el vasoespasmo sintomático, son predictivas de la disfunción cognitiva en estos pacientes. Por otra parte, el microembolismo puede ser una explicación alternativa para la producción de cambios isquémicos cerebrales en ausencia de vasoespasmo.

En pacientes con sospecha de vasoespasmo, el flujo sanguíneo cerebral (FSC) puede ser evaluado mediante la técnica de tomografía computada de emisión de fotón único (SPECT), así como también por otros métodos tales como la TAC con xenón, la tomografía de emisión de positrones (PET) y medidores de flujo por laser-Doppler cortical.

La microdiálisis intracerebral es una técnica sensitiva para monitorizar los cambios metabólicos en las áreas cerebrales que se consideran en riesgo de injuria isquémica secundaria. Se ha propuesto el monitoreo con microdiál-

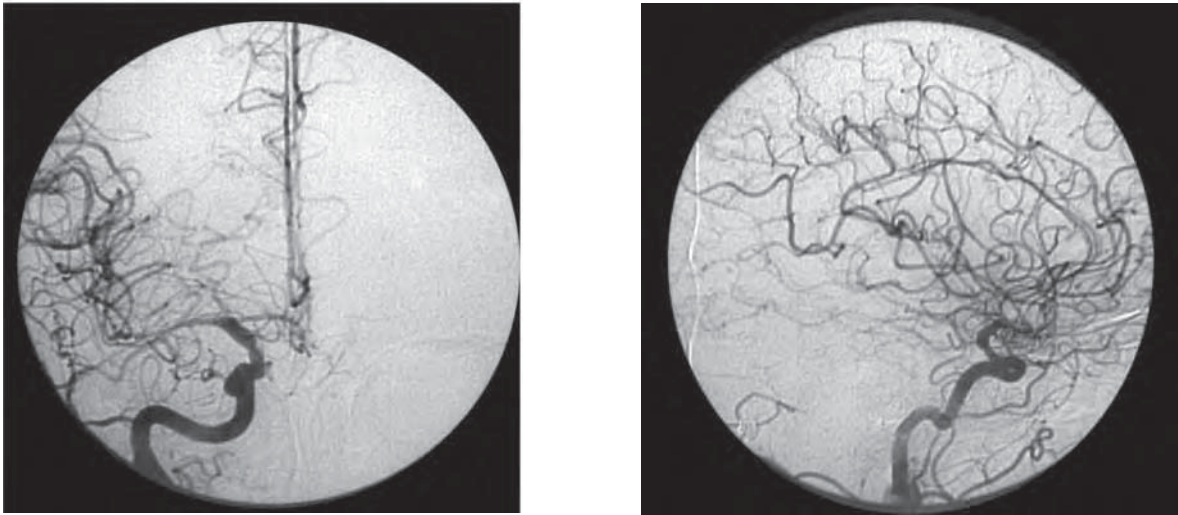


Fig. 75/12. Severo vasoespasmo de las arterias cerebral anterior y cerebral media en paciente con hemorragia subaracnoidea por ruptura de aneurisma de la arteria comunicante anterior.

lisis de los pacientes con HSA como una herramienta útil para evaluar la isquemia cortical regional. Esta técnica puede ser realizada a la cabecera de la cama y tiene el potencial de lograr un reconocimiento precoz de la isquemia cerebral tardía manifestada por el aumento en las concentraciones de glucosa, lactato, glutamato y glicerol que se correlacionan con el estado clínico. Necesita ser definida la relación temporal exacta entre los hallazgos de la microdiálisis, los cambios en la velocidad de flujo obtenidos por Ecodoppler y el comienzo de los síntomas, siendo el glutamato un candidato adecuado para evaluar los cambios precoces del flujo sanguíneo cerebral.

En función de los cambios en distintas variables, Newel y col. han propuesto una clasificación del vasoespasmo tal como se indica en la Tabla 75/6.

Vasoespasmo precoz. Baldwin y col., evaluando los datos de 3.552 pacientes enrolados en cuatro estudios randomizados, doble ciego, para analizar un agente farmacológico, comprobaron una incidencia de vasoespasmo precoz del 10%; definiendo al mismo como la presencia de estrechamiento arterial en la angiografía diagnóstica realizada dentro de las primeras 48 horas que siguen a una ruptura aneurismática. Este fenómeno es bien conocido en modelos animales de hemorragia subaracnoidea, pero su importancia en humanos continúa estando mal definida. Los autores comprobaron que el vasoespasmo precoz es más frecuente en pacientes con historia de hipertensión, hemorragia subaracnoidea previa, mal grado neurológico, aneurisma de gran tamaño, hemorragia intracerebral o intraventricular, o coágulos subaracnoi-

deos gruesos. El vasoespasmo precoz se asocia significativamente con deterioro neurológico, infarto cerebral y evolución desfavorable a los tres meses. En adición, las complicaciones del deterioro neurológico tienden a ser más significativas a medida que aumenta la severidad del vasoespasmo.

No se ha comprobado una asociación entre el espasmo precoz y el vasoespasmo tardío, sugiriendo que la etiología de los dos fenómenos es diferente. Se ha sugerido que el vasoespasmo precoz se acompaña de anomalías de la microcirculación, sobre las que actuarían sustancias vasoconstrictoras liberadas por el coágulo subaracnoideo.

Hidrocefalia. La hidrocefalia es común luego de la hemorragia subaracnoidea y se puede presentar en forma aguda o insidiosa a través de días, semanas o meses. La hidrocefalia que sigue a la hemorragia subaracnoidea puede tomar dos formas: 1) hidrocefalia comunicante por el bloqueo por sangre o subproductos o esclerosis de los espacios subaracnoideos; o 2) obstructiva causada por la obstrucción intraventricular directa a nivel de los orificios de Monro, Luschka o Magendie. En su forma aguda, la hidrocefalia se evidencia por un deterioro gradual del estado de alerta, en ocasiones acompañado por una lenta respuesta pupilar a la luz y una desviación hacia abajo de la mirada. En el período agudo postsangrado, la hidrocefalia puede ser tratada por drenaje ventricular.

La hidrocefalia crónica complica entre el 6% y el 67% de los casos de hemorragia subaracnoidea. Esta variación es debida, en parte, a diferencias en la definición, criterios de diagnóstico y tiempo de evaluación. El desarrollo

Tabla 75/6. Cambios en el estrechamiento vascular, velocidad de Doppler, FSC y déficit neurológico de acuerdo a los estadios progresivos del vasoespasmo

Estadio del vasoespasmo	Estrechamiento vascular	Velocidad DTC	Flujo sanguíneo cerebral (FSC)	Déficit neurológico isquémico
Estadio I	↑	↑	↔	No
Estadio II	↑↑	↑↑	↔	No
			Autorregulación Compensación	
Estadio III	↑↑↑	↑↑↑	↓↓	No
			Aumento de la extracción de O ₂	
Estadio IV	↑↑↑↑	↑↑↑ o ↑↑↑↑	↓↓↓	Si

de hidrocefalia tiene un impacto negativo en la evolución, incluso en los pacientes admitidos con buen estado clínico. Los factores asociados con el desarrollo de hidrocefalia clínica incluyen hemorragia intraventricular, hidrocefalia en la TAC de ingreso, edad avanzada, nivel disminuido de conciencia a la admisión, y una historia de hipertensión anterior a la hemorragia.

Hematoma intracerebral y hematoma subdural agudo. La hemorragia subaracnoidea se asocia en un 30% de los casos con el desarrollo de un hematoma intraparenquimatoso (Fig. 75/11). En estos casos, el pronóstico es peor que en los pacientes con sangrado subaracnoideo exclusivamente. Cuando un gran hematoma es la causa más probable de la mala condición a la admisión, debe ser considerada la evacuación inmediata del mismo.

El hematoma subdural agudo, si bien habitualmente se asocia con el resangrado de un aneurisma, también se puede producir con la hemorragia inicial, y puede comprometer la vida; en estos casos, la evacuación inmediata es imprescindible.

Insulto cerebral secundario. Existen paralelos entre la hemorragia subaracnoidea y el traumatismo craneano; en ambos, el cerebro está sujeto a un insulto agudo y es vulnerable a una injuria secundaria. Luego de la hemorragia subaracnoidea, el cerebro está susceptible a un insulto secundario, incluyendo hipotensión, hipoxemia, hiperglucemia y aumento de la PIC. La hipoxia y la hipertermia inducen vasodilatación de los vasos cerebrales, resultando en un aumento del FSC, aumento de la PIC, y potencialmente herniación cerebral. Debido a que la autorregulación está deteriorada, la hipotensión sistémica puede producir hipoperfusión cerebral. La hiperglucemia puede exacerbar la isquemia cerebral luego de la hemorragia, al igual que ocurre en el paro cardíaco y en el ACV isquémico.

Varios estudios han demostrado que la mortalidad se incrementa significativamente si existe un segundo insulto tal como la hipoxia o la hipotensión. El tratamiento destinado a prevenir estos agravios secundarios, incluyendo la adecuada resucitación inicial, se asocia con una reducción de la mortalidad.

PRONÓSTICO

Para analizar el pronóstico de la hemorragia subaracnoidea, conviene establecer primeramente el riesgo de sangrado de los aneurismas, a través del análisis de: a) riesgo actuarial de ruptura, b) tamaño del aneurisma, c) localización del aneurisma, y d) número de aneurismas.

Riesgo actuarial de ruptura. Dos estudios recientes han establecido el riesgo de ruptura de los aneurismas cerebrales. El estudio finlandés estableció que dicho riesgo es de 1,4% por año, con una incidencia acumulativa de ruptura del 10% a los 10 años, 26% a los 20 años y 32% a los 30 años; mientras que en el estudio japonés, el riesgo de ruptura fue de 2,3% por año, con un riesgo acumulativo del 20% a los 10 años y del 35% a los 15 años.

El International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators (1998) comprobó que en los pacientes con aneurismas de menos de 10 mm de diámetro que no habían sangrado, el riesgo de sangrado era mínimo: 0,05% por año. En los pacientes con aneurismas menores de 10 mm de diámetro y sangrado, el riesgo de resangrado aumentaba a 0,5% por año. La frecuencia de ruptura en los aneurismas de 10 mm o más de diámetro, en ambos grupos, era menor del 1% por año. Los aneurismas gigantes tienen un riesgo de

sangrado de 6% por año.

Tamaño y localización del aneurisma. La relación del tamaño de un aneurisma con el riesgo de hemorragia ha sido controvertida, pero en la actualidad se acepta que los aneurismas pequeños tienen un riesgo de ruptura muy limitado, lo cual hace necesario un análisis estricto antes de indicar el tratamiento quirúrgico en aneurismas de menos de 7 mm de diámetro (ver más adelante).

Aneurismas múltiples. Los aneurismas múltiples se asocian con un riesgo aumentado de ruptura, ya que éste es independiente para cada aneurisma, de modo que el riesgo de todos los aneurismas parece ser al menos aditivo.

La evolución de los pacientes con HSA resultante de la ruptura de un aneurisma intracraneal está influenciada por factores relacionados con el paciente, las condiciones patológicas y el tratamiento instituido. Estos factores pueden ser clínicos, bioquímicos o radiológicos y pueden estar relacionados con maniobras médicas y/o quirúrgicas. Los análisis de multivariación de datos provenientes de grandes poblaciones de pacientes con hemorragia subaracnoidea son escasos en número, pero demuestran que los factores que ejercen el mayor efecto sobre la evolución son la edad del paciente, el grado neurológico al ingreso, la cantidad de sangre presente en la TAC, la presencia de hemorragia intracerebral o intraventricular, el tamaño y el lugar del aneurisma, y la historia de hipertensión o vasoespasmos.

Una vez que se ha producido la hemorragia subaracnoidea, el predictor aislado más importante de la evolución es el nivel de conciencia del paciente al arribo al hospital. El nivel de conciencia refleja la suma de la mayoría de los otros factores pronósticos asociados con la hemorragia, tales como la magnitud de la hemorragia, la injuria del parénquima cerebral, el tamaño y la localización del aneurisma roto, la edad del paciente y el estado de salud general, entre otros.

La edad del paciente es un factor pronóstico mayor, habiéndose comprobado una fuerte relación entre el aumento de la edad y la mortalidad.

El tamaño y la localización del aneurisma son factores pronósticos importantes. En el Estudio Cooperativo Internacional sobre el tiempo de tratamiento del aneurisma, el tamaño del mismo se relacionó claramente con una mayor mortalidad. La localización del aneurisma también es una variable importante. Los aneurismas de la carótida interna y de la cerebral media tienen mejor pronóstico que los de la cerebral anterior o del territorio vertebrobasilar.

El vasoespasmos crónico es la mayor causa de morbilidad y mortalidad luego de la hemorragia subaracnoidea, siendo su presencia un predictor independiente de peso para mal pronóstico.

Las características de la hemorragia como se observan en la TAC de cráneo, tienen significado pronóstico. Luego de la ruptura del aneurisma, la localización del hematoma y la magnitud de la sangre en las cisternas es de importancia. La extensión de la hemorragia intraparenquimatoso o intraventricular se asocia con mal pronóstico.

Aunque es frecuente que los pacientes con HSA presenten un deterioro fisiológico agudo, el mismo no ha sido estudiado en detalle. Recientemente, Claassen y col., realizaron un estudio destinado a determinar los efectos del deterioro fisiológico agudo sobre la evolución y la mortalidad en pacientes con HSA. En el mismo comprobaron que la hipoxemia ($DA-a O_2 >125$ mm

Hg), la acidosis metabólica (bicarbonato <20 mEq/L), hiperglucemia (glucosa >180 mg/dl) e inestabilidad cardiovascular (PAM <70 o >130 mm Hg) dentro de las 24 horas de la admisión se asociaban en forma independiente con la muerte o con severa incapacidad luego de la HSA. Estas anormalidades pueden exacerbar la injuria cerebral aguda que constituye la causa principal de muerte en esta enfermedad en el periodo inmediato al sangrado. A partir de estos datos, los autores construyeron un score fisiológico de deterioro en la HSA (Tabla 75/7), que permite adicionar un poder independiente a un modelo de multivariancia clínico y radiológico de predicción de mala evolución (edad, grado de Hunt-Hess, pérdida de conciencia, tamaño del aneurisma, hemorragia intraventricular y resangrado). Siguiendo una línea similar de evaluación, Jan Schuiling y col. han comprobado que el SAPS II (Simplified Acute Physiology Score) es un predictor útil y adecuado en pacientes con hemorragia subaracnoidea, en particular en cuanto a la predicción evolutiva aguda y al desarrollo de vasoespasmo.

Un factor importante relacionado con el pronóstico de la hemorragia subaracnoidea es el tiempo de realización de la cirugía o de la embolización. En la actualidad, muchos cirujanos consideran que la cirugía precoz es la norma para la mayoría de los pacientes con aneurismas. Con esta metodología, se han informado mejores resultados en los pacientes con aneurismas de bajo grado, y en estudios muy recientes también se ha informado un pronóstico aceptable en pacientes con grados más avanzados de la escala de Hunt y Hess. Así, Bailes y col. informan un porcentaje del 54,5% de buena evolución en pacientes con grado IV y de 21,9% en pacientes con grado V.

Recientemente, Rosengart y col., analizando la evolución de 3.567 pacientes con hemorragia subaracnoidea en un análisis de multivariancia, comprobaron que el pronóstico desfavorable se asociaba con mayor edad, nivel mayor de deterioro neurológico, aneurismas de la circulación posterior, aneurismas de gran tamaño, presencia de sangre abundante en la TAC de ingreso, presencia de hematoma intracerebral o hemorragia intraventricular, presión arterial sistólica elevada en la admisión, y diagnóstico previo de hipertensión, infarto de miocardio, enfermedad hepática o hemorragia subaracnoidea. Las variables presentes durante la hospitalización asociadas con mala evolución eran una temperatura mayor de 38°C ocho días después de la hemorragia, empleo de anticonvulsivantes, vasoespasmo sintomático e infarto cerebral.

MORTALIDAD

Los pacientes que presentan una hemorragia subaracnoidea presentan una serie de procesos neurológicos y extraneurológicos durante su curso clínico que pueden afectar adversamente la evolución. Aproximadamen-

te el 10 al 15% de todos los pacientes con hemorragia subaracnoidea secundaria a la ruptura de un aneurisma cerebral mueren antes de llegar al hospital. Las etiologías propuestas para esta mortalidad aguda incluyen destrucción neural directa a partir de la fuerza de la sangre extravasada, isquemia cerebral secundaria a la elevación aguda de la presión intracraneana, y muerte súbita atribuida a arritmias ventriculares mediadas por vía simpática. Independientemente de la etiología, esta mortalidad inicial ha permanecido constante en las últimas décadas, y sólo se podrá mejorar si se avanza en los mecanismos de transferencia inmediata a centros médicos terciarios.

Entre los pacientes que alcanzan a llegar a un centro médico calificado, el 25% muere en las dos semanas sucesivas. La mortalidad en este grupo se produce primariamente por el déficit inicial residual, el resangrado, y el desarrollo de isquemia secundaria al vasoespasmo cerebral. El riesgo inmediato para el paciente que sobrevive al episodio inicial de sangrado es el resangrado. Un estudio cooperativo internacional que evaluó el tiempo de cirugía en función del riesgo de resangrado comprobó que dicho riesgo es del 4% en las primeras 24 horas, 20% dentro de las dos semanas, y 50% dentro del mes, con una mortalidad global estimada para los pacientes que resangran, del 70%. Aun si el aneurisma es reparado antes del sangrado, el 15% de los pacientes que sobreviven a la hemorragia inicial desarrollarán un episodio isquémico o morirán como consecuencia del desarrollo de vasoespasmo.

TRATAMIENTO MÉDICO

Existen múltiples causas de deterioro luego de la hemorragia subaracnoidea, incluyendo resangrado, edema cerebral, hidrocefalia, hematoma, infarto, convulsiones, hipotensión, hipoxia, hiponatremia, meningitis y otras complicaciones médicas que ya se han detallado. Se ha comprobado la existencia de una asociación entre las complicaciones médicas y el deterioro secundario en la evolución de los pacientes con hemorragia subaracnoidea. Estos hallazgos sugieren que el monitoreo en Unidades de Terapia Intensiva especializadas y el tratamiento preventivo para evitar complicaciones podría contribuir a mejorar el pronóstico. Basado en estos hechos, la recomendación actual es que todos los pacientes con hemorragia subaracnoidea sean manejados en UTI con monitoreo hemodinámico, neurológico y eventualmente neuroinvasivo. Muchos pacientes requieren permanecer en la Unidad durante el período de máximo riesgo para vasoespasmo, habitualmente entre 10 y 14 días después de la ruptura aneurismática.

En los pacientes que ingresan en coma, una vez evaluada la profundidad del mismo según la Escala de coma de Glasgow, se procederá a la intubación traqueal y a la asistencia respiratoria mecánica, a fin de proteger las vías aéreas, asegurar una oxigenación tisular satisfactoria y controlar la presión intracraneana con una hiperventila-

Tabla 75/7.- Datos fisiológicos a la admisión que predicen muerte o severa incapacidad luego de la hemorragia subaracnoidea.

	Coefficiente de multivariancia	Score de deterioro fisiológico
Gradiente A-a O_2 >125 mm Hg	0,3544	3
Bicarbonato <20 mEq/L	0,2594	2
Glucosa >180 mg/dl	0,2529	2
PAM <70 o >130 mm Hg	0,1334	1
Score máximo		8

ción moderada. En los pacientes en coma es recomendable la medición directa de la presión intracraneana. La colocación de un catéter intraventricular permite no solamente el monitoreo, sino también el drenaje eventual de líquido cefalorraquídeo. El drenaje debe ser realizado con prudencia, ya que la disminución brusca de la PIC puede favorecer el resangrado.

El estado de la volemia debe ser meticulosamente monitorizado en todos los pacientes, con balances diarios estrictos. La colocación de una línea arterial permite el control continuo de la presión arterial y el acceso para la obtención de muestras de sangre para estudio de gases. La oxigenación debe ser mantenida, guiada por el control de oximetría de pulso en pacientes de buen grado clínico, y gases en sangre en los pacientes en asistencia respiratoria mecánica. La temperatura corporal debe ser controlada, evitando los episodios de hipertermia. En pacientes con mal grado clínico de hemorragia es recomendable el control hemodinámico invasivo con cateterización de la arteria pulmonar. Se debe realizar monitoreo hemodinámico en los pacientes sometidos a terapia de hipervolemia, ya que hasta un tercio de estos pacientes pueden sufrir complicaciones cardiopulmonares, incluyendo isquemia miocárdica y edema agudo de pulmón.

En aproximadamente la mitad de los pacientes, la volemia disminuye más de un 10% en los primeros seis días posteriores a la hemorragia subaracnoidea. La contracción de volumen es un factor de riesgo para vasoespasmo e incrementa la agregabilidad de los glóbulos rojos, resultando en cambios microcirculatorios y depresión hemodinámica. La resucitación con fluidos es importante cuando se prepara a estos pacientes para la cirugía y para prevenir el desarrollo de déficits isquémicos secundarios. La repleción de volumen puede restaurar el volumen intravascular, mientras que la restricción fluida puede convertir el vasoespasmo asintomático en un infarto cerebral.

En pacientes con bajo riesgo para vasoespasmo, tal como aquellos con buen grado clínico con escasa sangre visible en la TAC, es preferible la normovolemia combinada con tratamiento con nimodipina. Esto es suficiente para prevenir el desarrollo de isquemia cerebral secundaria.

Estos pacientes deben ser monitorizados frecuentemente, utilizando ecodoppler transcraneal, y se debe introducir la técnica de la triple H (hipervolemia, hipertensión, hemodilución) cuando las velocidades de flujo se incrementan rápidamente o cuando se identifican defectos de perfusión. La normovolemia se puede lograr administrando volúmenes alternantes de albúmina al 5% y solución salina normal. La solución de Ringer lactato debe ser evitada ya que es hipotónica, y la de dextrosa no debe ser utilizada, debido a que aún moderadas hiperglucemias e hiponatremias pueden agravar la isquemia cerebral y la evolución luego de la hemorragia.

En pacientes de alto riesgo, tales como aquellos con mal grado clínico o los que presentan sangre evidente en la tomografía, es preferible la instalación de hipervolemia desde el principio. Cuando se desarrolla vasoespasmo sintomático se debe inducir hipertensión. La hipervolemia se obtiene con albúmina y soluciones cristaloides, manteniendo una presión capilar pulmonar entre 16 y 18 mm Hg y un volumen minuto cardíaco de 6 a 8 litros/min. El hematocrito debe mantenerse entre 30 y 35%. Si el volumen minuto cardíaco disminuye, se deben utilizar agonistas β -adrenérgicos tales como la norepinefrina o la dopamina a fin de mantener valores elevados del mismo.

En presencia de hipertensión arterial significativa, con valores de presión sistólica sostenidos por encima de 200 mm Hg, se debe intentar un descenso cuidadoso de los mismos. Para ello se iniciará el tratamiento con sedación, y en casos graves, parálisis y asistencia respiratoria mecánica. Si estos métodos no son suficientes, es recomendable el empleo de un agente de corta acción tal como el nitroprusiato o el labetalol, con control continuo de los valores tensionales y de la presión de perfusión cerebral.

La nimodipina es un bloqueante de los canales de calcio que ha demostrado tener un efecto positivo en la disminución de la morbimortalidad secundaria al vasoespasmo. Un gran estudio controlado, el *British aneurysm oral nimodipine trial*, mostró una significativa reducción en la incidencia de infarto cerebral y mala evolución a tres meses en comparación con placebo (Pickard y col.). El mecanismo por el cual actúa no está completamente dilucidado, postulándose un efecto hemodinámico y otro neuroprotector. El mecanismo hemodinámico estaría relacionado con la vasodilatación de la microcirculación de los vasos piales, no visibles en la angiografía.

El mecanismo neuroprotector se llevaría a cabo a través del aumento del pH intracelular y por la inhibición de las descargas neuronales, lo que reduciría el consumo metabólico de oxígeno. El tratamiento con nimodipina debe iniciarse durante los primeros cuatro días de producida la hemorragia. La dosis es de 60 mg cada 4 horas por vía oral durante 21 días; si se produce hipotensión, la dosis debe ser cambiada a 30 mg cada 2 horas o debe ser discontinuada. La vía oral parece ser tan efectiva como la vía intravenosa, y de utilización más sencilla. La vía intraarterial se debe reservar para el tratamiento superselectivo durante la angiografía. La sustancia activa es fotosensible y debe controlarse al paciente por los efectos secundarios, incluyendo hipotensión arterial, taquicardia, flebitis en el lugar de la administración, cefaleas, aumento de transaminasas y fosfatasa.

Otro bloqueante cálcico neuroselectivo, la nicardipina, también ha demostrado ser efectivo en la prevención de las secuelas del vasoespasmo, aunque su empleo no está tan difundido como el de la nimodipina. Los efectos colaterales tales como hipotensión, edema pulmonar e insuficiencia renal son más comunes en el grupo de nicardipina.

El 21-aminoesteroide lazaroido o trilazid, actúa inhibiendo la formación de radicales libres y la lipoperoxidación y estabilizando la membrana neuronal. Un estudio cooperativo australiano-europeo demostró una reducción del vasoespasmo hasta un 12%. El compuesto se ha demostrado efectivo solamente en hombres con una dosis de 6 mg/kg/día, probablemente debido a que es más rápidamente metabolizado por la mujer.

Los antagonistas del N Metil-D-Aspartato se encuentran en estos momentos en fase III de estudio. Desde el punto de vista fisiopatológico, la inhibición de las exitotoxinas podría reducir sustancialmente la generación de vasoespasmo. En esta patología no está probada la utilidad del único antagonista comercialmente disponible, el GMI.

El fasudil HCl es un novedoso y potente vasodilatador. El fasudil inhibe la fosforilación de la subunidad de unión a la miosina mediada por la rhoquinasa, la supresión de la fosfatasa de la miosina, y el aumento de la fosforilación de la cadena liviana de miosina. La droga tiene un efecto vasodilatador sobre las arterias cerebrales. La infusión intravenosa e intraarterial de fasudil revierte el desarrollo

de espasmo arterial durante el estadio crónico del vasoespasmo cerebral en dos modelos de hemorragia en el perro. Se ha informado que el fasudil administrado con un sistema de liberación lenta en el espacio subaracnoideo es seguro y efectivo para la prevención del vasoespasmo en la hemorragia subaracnoidea experimental. Un estudio doble ciego ha sugerido que la profilaxis intravenosa con fasudil (30 mg tres veces por día durante 14 días) reduce la incidencia de vasoespasmo sintomático del 50% en el grupo placebo al 35% en el grupo de tratamiento, la incidencia correspondiente de vasoespasmo identificado por angiografía del 61% al 38%, y la ocurrencia de lesiones de baja densidad detectables por TAC del 38 al 16%.

Es controvertido si se deben utilizar en forma rutinaria anticonvulsivantes como profilácticos de las crisis convulsivas. En base a una serie de hallazgos recientes, Baker recomienda el empleo de anticonvulsivantes en los primeros siete días que siguen al sangrado en los pacientes de bajo riesgo. En los pacientes de alto riesgo, tales como aquéllos con mal grado clínico, con hipertensión endocraneana o con convulsiones preoperatorias, la medicación anticonvulsivante se debe continuar por un año. Otros autores recomiendan el empleo de fenitoína profiláctica durante las primeras dos semanas de riesgo de vasoespasmo, luego de la ruptura aneurismática. Aunque la profilaxis empírica de las convulsiones luego de la hemorragia subaracnoidea parece razonable, los beneficios de la administración preventiva de anticonvulsivantes aún no han sido demostrados en un ensayo prospectivo. Por otra parte, una evaluación retrospectiva de 527 pacientes con hemorragia subaracnoidea (Naidech y col.) indica una fuerte asociación entre la exposición a fenitoína y el deterioro funcional y cognitivo. El empleo indiscriminado de esta droga en pacientes con hemorragia subaracnoidea puede estar relacionado con esta evolución desfavorable.

El manejo de la hipertensión endocraneana luego de la hemorragia subaracnoidea debe estar dirigido en función de la etiología. Es necesario asegurar una buena ventilación y oxigenación, debiendo corregirse rápidamente la hipoxia, hipercarbía e hipotensión. El control del dolor y la sedación adecuada son útiles. Los pacientes con un aumento inexplicable y reciente de la PIC deben ser sometidos a una tomografía de urgencia para establecer la presencia de resangrado, hematoma intracerebral o hidrocefalia. La hidrocefalia requiere la colocación de un drenaje ventricular, mientras que en presencia de un hematoma con efecto de masa se debe recurrir a la evacuación quirúrgica con clipaje del aneurisma en el mismo acto.

La terapéutica médica del aumento de la presión intracraneana no difiere de la indicada para otras patologías, debiendo tenerse particular precaución en no producir hipotensión arterial por deshidratación, a fin de evitar el agravamiento del vasoespasmo.

El manejo de los estados hipoosmolares depende fundamentalmente de la velocidad de su desarrollo. La hipoosmolalidad que se produce rápidamente, en horas, produce edema neuronal y se asocia con elevaciones de la PIC y convulsiones, por lo que se debe corregir rápidamente. La hipoosmolalidad de desarrollo lento, a través de días, se acompaña de la salida de solutos desde las neuronas, por lo que la corrección debe ser lenta, para evitar el síndrome de mielinolisis centropontina.

La profilaxis de la trombosis venosa profunda y del tromboembolismo pulmonar en la etapa previa al clipado del aneurisma se debe realizar con dispositivos de

compresión neumática intermitente de los miembros inferiores. Luego de la cirugía, es aconsejable el empleo de heparinas de bajo peso molecular. El tratamiento de la embolia pulmonar en el período inmediato a la cirugía hace necesaria la colocación de un filtro de vena cava inferior, mientras que a partir de la semana de la cirugía, la heparinización es segura y eficaz.

Aunque la práctica estándar de cuidado intensivo enfatiza la institución precoz de soporte nutricional para mantener la masa muscular y la integridad intestinal, la importancia del soporte nutricional en la HSA no ha sido probada. En vista de los efectos deletéreos de la hiperglucemia descritos en la evolución de los episodios isquémicos cerebrales, cualquier método de asistencia nutricional debe incluir un estricto control de la glucemia.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

A pesar de los riesgos que entraña, la forma ideal de tratamiento de los aneurismas cerebrales fue durante años la obliteración directa a nivel del cuello. Como resultado de los estudios que evalúan el tratamiento inmediato contra el tratamiento retardado de los aneurismas, recientemente la mayoría de los neurocirujanos se inclinan por el tratamiento precoz, para prevenir el resangrado luego de la hemorragia subaracnoidea inicial.

La recomendación de demorar el tratamiento quirúrgico ha sido seriamente cuestionada en el caso de los pacientes sin deterioro neurológico (Grados I y II). En estos casos, la cirugía durante las primeras 48 horas elimina el riesgo de resangrado, permite la eliminación de la sangre y los coágulos espasmogénicos de las cisternas y brinda la posibilidad del tratamiento agresivo con hemodilución hipervolémica en el caso de vasoespasmo posoperatorio. Por el contrario, el cirujano que decida operar precozmente a pacientes con déficit neurológico instalado, deberá asumir una alta morbimortalidad, particularmente por el desarrollo o agravación del vasoespasmo.

En una reciente revisión de Solomon y col. sobre el manejo de los pacientes que se presentan dentro de los siete días de la hemorragia subaracnoidea, todos fueron operados dentro de las 24 horas de la presentación y se instituyó terapéutica con HHH (hemodilución, hipervolemia, hipertensión). Sólo el 2,7% de los pacientes presentaron una evolución desfavorable secundaria al vasoespasmo, la que fue significativamente menor que los valores de 13,5% reportados por el Estudio Cooperativo sobre el tiempo de cirugía de los aneurismas. Este estudio muestra que con el manejo actual no existe razón para demorar la cirugía de los aneurismas, ya que la cirugía precoz es segura y no predispone al vasoespasmo condicionante de isquemia.

El tratamiento precoz, en los primeros tres días de ocurrida la hemorragia subaracnoidea, debe ser considerado en los pacientes con buen estado clínico y que sean portadores de una lesión técnicamente operable. La mayoría de los neurocirujanos excluyen de esta indicación a los aneurismas grandes o gigantes de la arteria comunicante anterior, de la bifurcación carotídea y del sector posterior; así como a los pacientes con gravedad inicial (grados de Hunt y Hess IV-V). Los pacientes con riesgos mayores deben ser considerados candidatos para el tratamiento endovascular.

En el año 1990, se introdujo en el uso clínico un dispositivo de platino que se podía introducir a través de un catéter a nivel del aneurisma, conocido como coil de Gu-

gliemi (Fig. 75/13). El dispositivo permite la oclusión por vía endovascular del aneurisma, lo cual reduce el riesgo de futura ruptura sin la necesidad de una craniotomía. La frecuencia de empleo de esta técnica varía en distintas instituciones. En el año 2002, el *International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group* publicó los resultados de un estudio comparativo de clipado neuroquirúrgico versus tratamiento endovascular en 2.143 pacientes con aneurismas intracraneales rotos. En aquellos pacientes en los cuales ambas opciones son posibles, el tratamiento endovascular se asoció con una mayor probabilidad de sobrevida libre de incapacidad un año después del sangrado. El ISAT provee una significativa evidencia de soporte para el tratamiento endovascular de los aneurismas rotos; cuando es posible la colocación de *coils* en función de la localización y de la anatomía, este debe ser el tratamiento de primera elección.

La oclusión completa se obtiene menos frecuentemente en los aneurismas grandes, y generalmente se requieren nuevas embolizaciones en el futuro. Todos los pacientes cuyo aneurisma han sido tratados por embolización deben realizar una angiografía de control uno a seis meses luego del tratamiento inicial. Este estudio debe realizarse más precozmente en pacientes cuyos aneurismas no han sido completamente ocluidos.

En la Tabla 75/8, modificada de N. Martin, se muestran las indicaciones para las distintas modalidades terapéuticas propuestas. En el periodo posterior a la intervención, estos pacientes deben ser controlados en una unidad de terapia intensiva.

Una serie de innovaciones tecnológicas incorporan permanentemente modificaciones y avances en los dispositivos intravasculares para solucionar los problemas de la recanalización y el tratamiento de los aneurismas de cuello ancho. Se han diseñado *coils* capaces de liberar radiación beta,

materiales bioactivos tales como factores de crecimiento de fibroblastos y polímeros bioabsorbibles para promover trombosis dentro del aneurisma, dispositivos de asistencia con balón para la embolización de aneurismas de cuello ancho y *stents* para colocación previa a la embolización. Es fundamental establecer que el tratamiento de los aneurismas debe ser realizado por un grupo interdisciplinario en centros donde un grupo experimentado de neurocirujanos, neurorradiólogos intervencionistas, neurólogos e intensivistas colaboren en forma estrecha para obtener el máximo beneficio para los pacientes.

Una serie de estudios recientes describen una menor incidencia de vasoespasma cerebral en pacientes tratados con *coils* endovasculares en comparación con aquellos sometidos al clipado quirúrgico de los aneurismas intracraneales rotos. Sin embargo, existen algunas dificultades metodológicas en estos estudios, y en otros, tales como el de Hot y col. y de Gruber y col., la incidencia de vasoespasma fue similar con ambas técnicas terapéuticas.

Un informe reciente del grupo ISAT (Molyneux y col.) provee nueva información respecto a la evolución a largo tiempo. En un seguimiento a cuatro años, el riesgo de recurrencia de hemorragia fue mayor en pacientes sometidos a tratamiento endovascular (7 pacientes) comparado con el clipado quirúrgico (2 pacientes), pero la mortalidad relacionada con sangrado recurrente fue la misma en ambos grupos. En el grupo quirúrgico se observó una mayor incidencia de convulsiones y una evolución cognitiva más pobre, y la mortalidad acumulativa a siete años mostró más muertes en el grupo quirúrgico comparado con el de tratamiento endovascular. El aumento en el resangrado en el grupo de tratamiento endovascular no parece revertir los beneficios iniciales observados con esta modalidad.

El manejo de los aneurismas intracraneales que no han presentado ruptura depende de la historia natural de estas

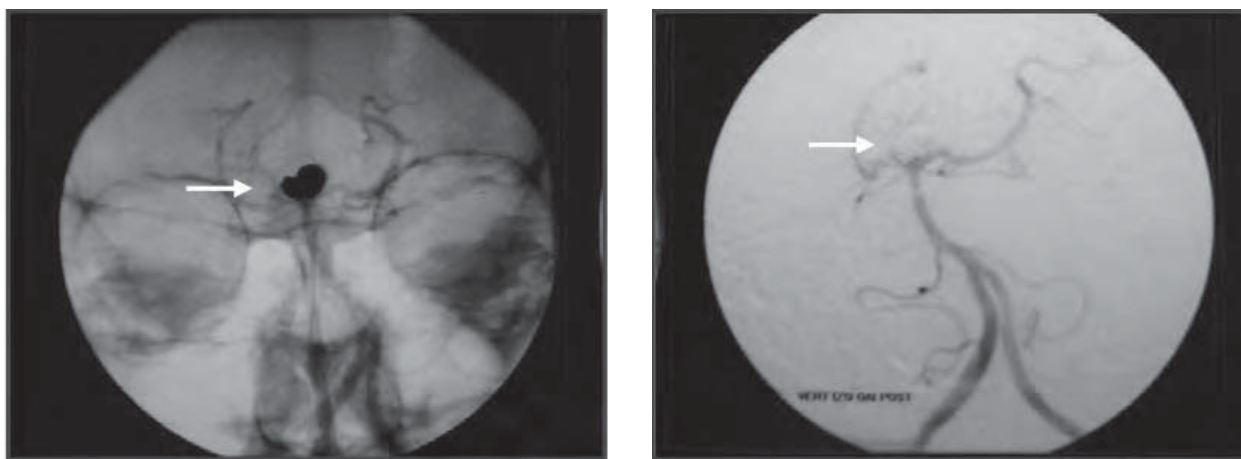


Fig. 75/13.- Aneurisma del apex de la arteria basilar. Embolización. Angiografía de la arteria vertebral izquierda.

Tabla 75/8.- Indicaciones para las distintas modalidades terapéuticas

Indicaciones para embolización	Indicaciones para cirugía
Paciente inestable médicamente	Aneurismas grandes, gigantes o fusiformes
Mal grado neurológico	Inadecuada relación cuello/domo
Aneurisma de cuello pequeño en la fosa posterior	Hematoma o efecto de masa asociado con el aneurisma
Vasoespasma precoz	Aneurisma recurrente luego de la embolización
Múltiples aneurismas en diferentes territorios arteriales	Ramas arteriales incorporadas en el domo
	Aneurismas pseudo-traumáticos

lesiones y de la morbilidad y mortalidad asociadas con la reparación. El *International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators* (ISUIA), reveló que la incidencia acumulativa de ruptura a cinco años para pacientes que 1) no han presentado historia de hemorragia subaracnoidea y 2) presentan aneurismas localizados en la arteria carótida interna, arteria cerebral anterior o arteria cerebral media es de 0%, 2,6%, 14,5% y 40% para aneurismas que tienen menos de 7 mm, 7 a 12 mm, 13 a 24 mm y 25 mm o más, respectivamente. Esta incidencia se compara con valores de 2,5%, 14,5%, 18,4% y 50%, respectivamente, para la misma categoría de tamaño cuando el vaso involucrado corresponde a la circulación posterior o a las arterias comunicantes posteriores. Este estudio generó muchas críticas, principalmente debido a que en la experiencia habitual se observa que la gran mayoría de los aneurismas rotos son menores de 7 mm de diámetro. Se requieren mayores datos sobre la morbilidad y mortalidad asociadas con el tratamiento de acuerdo al tamaño y localización del aneurisma y los síntomas específicos; para determinar si la terapéutica quirúrgica o las intervenciones endovasculares pueden ser recomendables en distintos subgrupos de pacientes con aneurismas no complicados, incluyendo aquellos con aneurismas con sintomatología aguda pero no rotos. Aunque los procedimientos endovasculares parecen estar asociados con un menor riesgo inmediato, el riesgo a largo tiempo y la durabilidad del tratamiento no son conocidos, por lo que se necesitan datos relativos al seguimiento a largo tiempo de los pacientes tratados.

El riesgo de hemorragia en las malformaciones arteriovenosas cerebrales persiste hasta que la lesión es completamente obliterada. Por lo tanto, el objetivo del tratamiento es lograr la obliteración completa con el mínimo riesgo neurológico y complicaciones. Existen tres modalidades de tratamiento establecidas para las malformaciones arteriovenosas cerebrales: microcirugía, embolización endovascular y radiocirugía. Todas desempeñan un rol en pacientes específicos. El plan más apropiado para cada paciente individual debe tener en cuenta muchos factores, incluyendo los factores de riesgo clínicos, los hallazgos angiográficos, la edad y el estado neurológico previo.

TRATAMIENTO POSOPERATORIO

Los objetivos del manejo postoperatorio de los pacientes que han sido sometidos a una cirugía de reparación de un aneurisma cerebral incluyen:

- a. Mantenimiento de una adecuada presión de perfusión cerebral.
- b. Prevención, reconocimiento precoz y tratamiento del vasoespasmo cerebral, del edema cerebral, de las convulsiones, de los trastornos electrolíticos y de los disturbios de la circulación del LCR.
- c. Administración de fluidos para mantener una adecuada volemia y osmolaridad.
- d. Reconocimiento precoz de las complicaciones directamente relacionadas con la cirugía, en particular el resangrado.
- e. Profilaxis, reconocimiento y terapéutica de la trombosis venosa profunda y del tromboembolismo pulmonar.
- f. Profilaxis, reconocimiento y terapéutica de las complicaciones infecciosas.

El mantenimiento de una adecuada presión de perfusión cerebral es de vital importancia en el manejo posoperatorio de los pacientes luego de la cirugía de los aneu-

rismas. Puesto que los parámetros fisiológicos tales como la presión arterial, el estado de la volemia, la PaCO₂ y la PIC están interrelacionados y en última instancia definen la presión de perfusión cerebral, el monitoreo continuo de los mismos es esencial, en especial durante la primera semana del posoperatorio.

El principal problema en el posoperatorio de los aneurismas cerebrales es el desarrollo de vasoespasmo. El vasoespasmo cerebral está directamente relacionado con la severidad de la hemorragia subaracnoidea y es el principal factor patogénico de la morbimortalidad posoperatoria, aceptándose que entre el 5 y el 17% de los pacientes operados pueden presentar déficits neurológicos severos o morir como consecuencia de la isquemia inducida por el vasoespasmo (Fig. 75/14).

En la Fig. 75/15 se indica una propuesta diagnóstico-terapéutica para el seguimiento de pacientes con hemorragia subaracnoidea, destinada a prevenir la isquemia por vasoespasmo.

El vasoespasmo hace que el cerebro sea más vulnerable al aumento del metabolismo o a la disminución del flujo sanguíneo cerebral, por agotamiento de la reserva vascular. Debido a que la injuria isquémica por vasoespasmo puede ser una causa previsible de las consecuencias devastadoras de la hemorragia subaracnoidea, es que se han propuesto terapéuticas agresivas destinadas a prevenir o tratar dicho vasoespasmo. Las modalidades investigadas en la actualidad para el manejo de esta situación incluyen la administración intracisternal de agentes trombolíticos, la infusión intraarterial de papaverina, la angioplastia con balón, el empleo de bloqueantes de canales cálcicos y el aumento de los parámetros hemodinámicos mediante hipertensión, hipervolemia, hemodilución o combinación de los mismos.

La terapéutica denominada de triple "H", en la cual las H representan hipertensión, hipervolemia y hemodilución, se basa en las siguientes premisas: 1) el déficit isquémico inducido por vasoespasmo puede ser prevenido o revertido mediante la optimización del flujo sanguíneo cerebral, 2) esta terapéutica probablemente aumente el

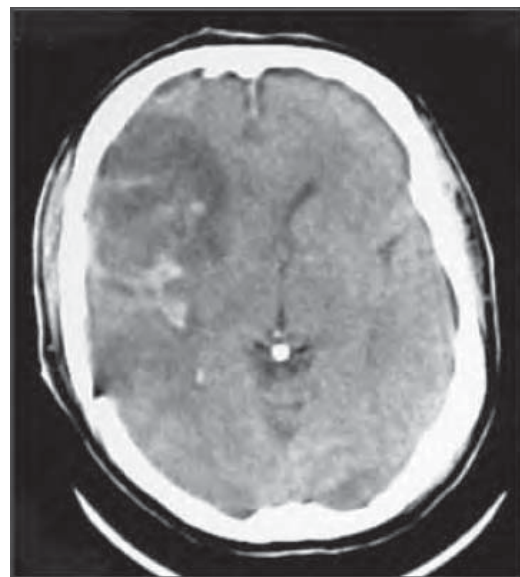


Fig. 75/14.- Area de necrosis cerebral secundaria a severo vasoespasmo luego de clipado de aneurisma cerebral (mismo caso de Fig. 75/12)

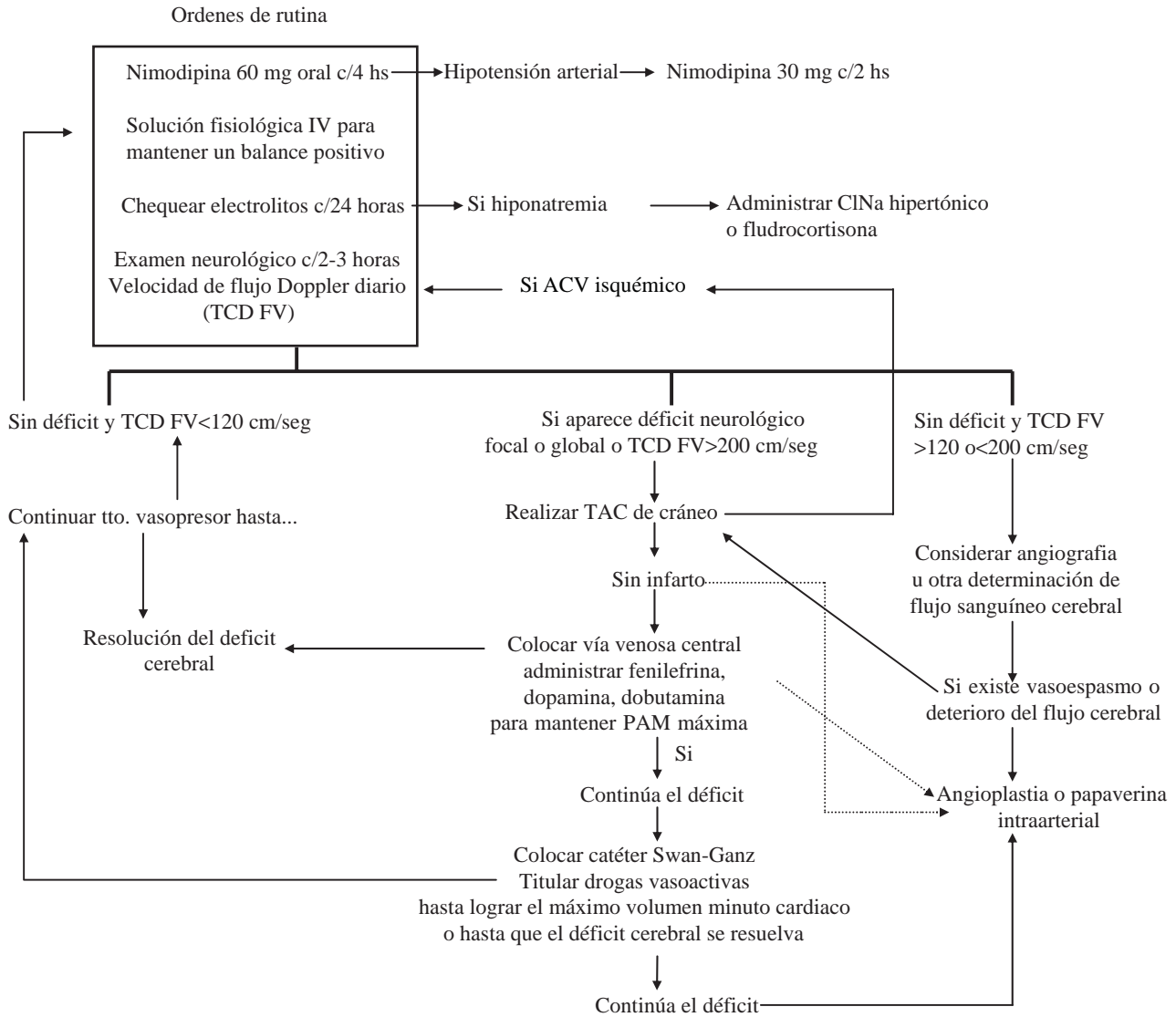


Fig. 75/15. Algoritmo propuesto para la evaluación y tratamiento de la hemorragia subaracnoidea, destinado a prevenir y tratar la isquemia por vasoespasmio (E.M.Manno).

flujo sanguíneo cerebral mediante la elevación de la presión arterial media y la presión de perfusión cerebral, el aumento del volumen minuto cardíaco, o la disminución de la viscosidad, o por la combinación de estos factores, y 3) estas manipulaciones hemodinámicas mejoran el pronóstico neurológico y reducen la morbilidad y la mortalidad. Si bien no existe un estudio multicéntrico, randomizado y doble ciego que avale esta terapéutica, la mayoría de los centros neuroquirúrgicos coinciden en su aplicación.

Se han propuesto diversos regímenes de tratamiento, consistentes en la utilización de coloides y cristaloides, y que difieren sólo en el manejo inotrópico y en los niveles de hipertensión propuestos. En nuestro medio hemos adoptado la siguiente sistemática:

a) Hidratación basal: 62,5 ml/hora de solución fisiológica con 100 g de dextrosa, más 63,5 ml/hora de dextran 40 o poligelina, a lo cual se agregan las pérdidas insensibles. El control de esta hipervolemia se realiza monitorizando la presión venosa central en los pacientes menores de 50 años sin patología pulmonar previa, o a través de un catéter de arteria pulmonar, midiendo presión capilar pulmonar y volumen minuto cardíaco, en los mayores

de 50 años y en los que presentan antecedentes de patología cardíaca o pulmonar. Otro esquema (Columbia-Presbyterian Med. Center) propone el empleo de solución salina: 100-150 ml/h, con albúmina al 5%: 250 ml/día, manteniendo una presión de enclavamiento pulmonar de alrededor de 14 mm Hg. La técnica de triple HHH presenta riesgos. Uno de ellos es el desarrollo de edema agudo de pulmón por sobrecarga cardíaca, lo que hace necesario un monitoreo adecuado por cateterismo pulmonar o ecocardiografía; por otra parte, presenta un riesgo cerebral directo, ya que si el aneurisma no ha sido todavía clipado en el momento de la institución del tratamiento se puede producir un resangrado. Muench y col., por su parte, han comprobado que la terapia hipervolémica tiene beneficios cuestionables sobre el flujo sanguíneo cerebral regional y consecuencias negativas sobre la oxigenación tisular cerebral, por lo que no aconsejan su empleo.

Los pacientes con evidencias tomográficas de infarto luego del inicio del déficit isquémico secundario se encuentran en riesgo aumentado de infarto hemorrágico y edema cerebral. Es importante asegurar que no exista un infarto antes de implementar la terapéutica de la triple H,

que se encuentra contraindicada en esta circunstancia.

- b) La nimodipina debe ser administrada por vía oral en una dosis de 60 mg cada 4 horas y mantenida durante tres semanas, siendo habitualmente bien tolerada. El tratamiento con nimodipina del vasoespasmio sintomático se ha demostrado que disminuye la mortalidad relacionada con la isquemia tardía y mejora la evolución neurológica (reducción del riesgo del 82%) en la misma magnitud que el tratamiento hipervolémico-hipertensivo.
- c) En los casos en que a pesar del tratamiento anterior se evidencie un síndrome de déficit isquémico tardío o en el Doppler transcraneano se constate un aumento de la Vm o disminución del IP o se produzca un agravamiento del déficit motor, se agrega fenilefrina o metaraminol o noradrenalina hasta una dosis máxima de 1 µg/kg/min, asociado a dopamina en dosis de 5 µg/kg/min.
- d) En caso de falta de mejoría o progresión clínica del déficit o empeoramiento de los valores del Doppler, está indicada la realización de una angiografía digital. La misma debe ser de los cuatro vasos intra y extracraneanos, ya que puede haber espasmo de varios territorios simultáneamente.

Una vez confirmado el diagnóstico, la conducta en los casos de vasoespasmio difuso es la angioplastia química con papaverina en dosis de 10 mg/min hasta un máximo de 300 mg o nimodipina 0,007 mg/kg/min hasta un máximo de 10 mg, con estricto control de los niveles de tensión arterial. En muchos centros, el uso de la papaverina se ha relegado debido a sus efectos colaterales, que incluyen hipotensión, convulsiones, midriasis y ceguera unilateral, déficit neurológico transitorio, arritmias y paro respiratorio.

En los casos de vasoespasmio proximal está indicada la angioplastia trasluminal percutánea con balones de silicona insuflables, de tres a cinco atmósferas, bajo heparinización completa y neuroleptoanalgesia.

El empleo de fasudil intraarterial para el tratamiento del vasoespasmio sintomático se ha descrito en un número pequeño de pacientes. En el estudio de Tanaka y col., se observó mejoría angiográfica en 34 pacientes tratados, con dilatación completa en el 11,8% e incompleta en el 88,2%. En este aspecto, el fasudil parece ser tan efectivo como la papaverina. Se observó mejoría neurológica inmediata en el 44,1% de todas las ocasiones, y el seguimiento a tres meses demostró buena recuperación o moderada discapacidad en el 65,2% de los pacientes. Como complicación del tratamiento intraarterial, seis pacientes presentaron disminución de la presión arterial sistémica, y dos pacientes presentaron disturbios transitorios de conciencia.

- e) El tratamiento con agentes fibrinolíticos en forma local ha sido investigado en trabajos recientes (Varela P. y col.). El mismo debe ser instalado en forma precoz, luego del clipado del aneurisma. Tiene por objeto acelerar la disolución de los coágulos con la consiguiente hemólisis de los glóbulos rojos, previniendo de este modo la liberación de oxihemoglobina, que sería el principal factor desencadenante del vasoespasmio. Es posible acelerar la fibrinólisis del coágulo por la administración intracisternal de agentes fibrinolíticos tales como el activador tisular del plasminógeno recombinante. Al momento actual, se necesitan estudios complementarios para precisar las indicaciones de la fibrinólisis intracisternal, la posología más adecuada y las modalidades óptimas de administración de las drogas.
- f) En base a datos experimentales que mostraron mejoría del vasoespasmio y neuroprotección, se han publicado tres series

pequeñas en las cuales, en adición al tratamiento usual, se administró magnesio intravenoso en bolo seguido por una infusión continua como para aumentar el magnesio sérico al doble de lo normal. Los resultados iniciales parecen ser favorables, y a la dosis administrada el magnesio no presenta efectos adversos. Schmid Elsaesser y col., por su parte, compararon en forma randomizada los efectos del magnesio intravenoso con la nimodipina en pacientes con hemorragia subaracnoidea, comprobando que ambas drogas tienen efectos similares para prevenir el deterioro isquémico retardado en estas circunstancias. Un estudio mayor controlado (van der Bergh y col.), sin embargo, no obtuvo resultados concluyentes respecto a los efectos del magnesio sobre el déficit neurológico retardado y la evolución final en pacientes con HSA.

Los modos de acción del magnesio incluyen la inhibición de la liberación de aminoácidos excitatorios y el bloqueo de los receptores de N-metil-D-aspartato-glutamato. El magnesio también es un antagonista no competitivo de los canales de calcio voltaje-dependientes y tiene un efecto dilatador sobre las arterias cerebrales.

- g) Dorhout Mees y col. han observado que las drogas antiplaquetarias reducen el riesgo de isquemia cerebral retardada luego de la hemorragia subaracnoidea, postulando que en la fisiopatología de la misma podría intervenir la obstrucción microvascular desencadenada por la agregación plaquetaria.
- h) Se ha comprobado que los pacientes que presentan una hemorragia subaracnoidea mientras se encuentran en tratamiento con estatinas presentan una mejoría significativa en la evolución inmediata, una menor incidencia de isquemia cerebral, así como una reducción de los episodios de vasoespasmio. Teniendo en cuenta estas observaciones, Tseng y col. evaluaron los efectos del tratamiento agudo con pravastatina (40 mg por vía oral) durante 14 días en pacientes con HSA. La droga produjo mejoría en el vasoespasmio cerebral, mejoró la autorregulación cerebral y redujo los fenómenos isquémicos relacionados con el vasoespasmio. Esta es la primera demostración de beneficios clínicos con la terapia inmediata con estatinas en un trastorno agudo cerebrovascular. Lynch y col., por su parte, utilizando simvastatina (80 mg por vía oral) durante 14 días, lograron una atenuación del vasoespasmio y la isquemia cerebral tardía en pacientes con hemorragia subaracnoidea.
- i) Un estudio en fase IIa utilizó el clazosentan, un antagonista de la endotelina ET_A, demostrando una reducción en la incidencia y severidad del vasoespasmio angiográfico. En otro estudio similar se utilizó el TAK-044, un antagonista ET_{A/B}, comprobando una reducción en los déficits isquémicos tardíos en relación con el empleo de placebo. Más recientemente, el clazosentan fue evaluado en un estudio controlado que enroló 413 pacientes con hemorragia subaracnoidea (Macdonald y col.). Si bien se redujo la incidencia de vasoespasmio angiográfico, no se comprobaron efectos sobre la evolución final.
- j) Luego de resultados promisorios en un estudio piloto que utilizó hipotermia intraoperatoria (temperatura 33°C) durante la cirugía de aneurismas, se investigó el efecto de la hipotermia en la evolución neurológica en un ensayo multicéntrico (*Intraoperative Hypothermia for Aneurysm Surgery Trial, IHASt*) (Todd y col.). El uso de la hipotermia intraoperatoria moderada, sin embargo, no presentó efectos beneficiosos sobre la evolución neurológica luego de la craniotomía en pacientes con hemorragia subaracnoidea

de origen aneurismático con buen grado al ingreso.

- j) Un grupo de pacientes con HSA presentan una hemorragia intracerebral voluminosa ipsilateral, que produce un efecto de masa significativo y compresión del tronco encefálico. Este proceso puede causar una elevación significativa de la presión intracraneal y representa una causa potencialmente tratable de deterioro neurológico. Recientemente se ha propuesto la hemicraniectomía decompresiva como una estrategia terapéutica potencialmente beneficiosa en esta población de pacientes. Su empleo, sin embargo, si bien se asocia con una menor mortalidad, expone a los sobrevivientes a una mala calidad de vida, reclusos en cama, severamente deprimidos, o devastados neurológicamente. Buschmann y col. proponen la hemicraniectomía en pacientes con edema cerebral progresivo sin signos radiológicos de infarto y en aquellos con hematoma y aumento consecutivo de la presión intracraneana. Por su parte, los pacientes con infarto severo en la tomografía deben ser excluidos de esta opción terapéutica agresiva, por la secuela implícita en la lesión inicial.

BIBLIOGRAFÍA

- Badjatia N., Topcuoglu M., Buonanno F.: Relationship between hyperglycemia and symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 33:1603-2005
- Baldwin M., MacDonald L., Huo D.: Early vasospasm on admission angiography in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage is a predictor for in-hospital complications and poor outcome. *Stroke* 35:2506-2004
- Banki N., Kopelnik A., Tung P.: Prospective analysis of prevalence, distribution, and rate of recovery of left ventricular systolic dysfunction in patients with subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 105:15-2006
- Buschmann U., Yonekawa Y., Fortunati M.: Decompressive hemicraniectomy in patients with subarachnoid hemorrhage and intractable intracranial hypertension. *Acta Neurochir (Wien)* 149:59-2007
- Claassen J., Bernardini G., Kreiter K.: Effect of cisternal and ventricular blood on risk of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: the Fisher scale revisited. *Stroke* 32:2012-2001
- Claassen J., Carhuapoma R., Kreiter K.: Global cerebral edema after subarachnoid hemorrhage: frequency, predictors, and impact on outcome. *Stroke* 33:1225-2002
- Claassen J., Vu A., Kreiter K.: Effect of acute physiologic derangements on outcome after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 32:832-2004
- Claiborne Johnston S., Higashida R., Barrow D.: Recommendations for the endovascular treatment of intracranial aneurysms. *Stroke* 33:2536-2002
- D'Ambrosio A., Sughrue M., Yorgason J.: Decompressive hemicraniectomy for poor grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients with associated intracerebral hemorrhage: clinical outcome and quality of life assessment. *Neurosurgery* 56:12-2005
- Deibert E., Barzilai B., Braverman A.: Clinical significance of elevated troponin I levels in patients with nontraumatic subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 98:741-2003
- Dimopoulou J., Kouyialis A., Tzanella M.: High incidence of neuroendocrine dysfunction in long term survivors of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 35:2884-2004
- Diringer M.: To clip or to coil acutely ruptured intracranial aneurysms: update on the debate. *Curr Opin Crit Care* 11:121-2005
- Doerfler A., Becker W., Wanke I.: Endovascular treatment of cerebrovascular disease. *Curr Opin Neurol* 17:481-2004
- Dorhout Mees S., Rinkel G., Hop J.: Antiplatelet therapy in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Stroke* 34:2285-2003
- Dorsch N.: Therapeutic approaches to vasospasm in subarachnoid hemorrhage. *Curr Opin Crit Care* 8:128-2002
- Edlow J., Caplan I.: Primary Care: Avoiding pitfalls in the diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* 342:29-2000
- Edlow J.: Diagnosis of subarachnoid hemorrhage in the emergency department. *Emerg Med Clin N Am* 21:73-2003
- EGge A., Sjöholm H., Waterloo K.: Serial single photon emission computed tomographic and transcranial doppler measurements for evaluation of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 57:237-2005
- Ellegala D., Day A.: Ruptured cerebral aneurysms. *N Engl J Med* 352:121-2005
- Feigin V., Findlay M.: Advances in subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 37:305-2006
- Ferguson S., Loch Macdonald R.: Predictors of cerebral infarction in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 60:658-2007
- Fernandez A., Schmidt J., Claassen J.: Fever after subarachnoid hemorrhage. Risk factors and impact on outcome. *Neurology* 68:1013-2007
- Fountas K., Zapsalaki E., Parish D.: Intraventricular administration of rt-PA in patients with intraventricular hemorrhage. *South Med J* 98:767-2005
- Fraser J., Riina H., Mitra N.: Treatment of ruptured intracranial aneurysms: looking to the past to register the future. *Neurosurgery* 59:1157-2006
- Friedman J., Pichelmann M., Piepgras D.: Pulmonary complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 52:1025-2003
- Harrod C., Bendok B., Batjer H.: Prediction of cerebral vasospasm in patients presenting with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a review. *Neurosurgery* 56:633-2005
- Ohkuma H., Tsurutani H., Suzuki S.: Incidence and significance of early aneurysmal rebleeding before neurosurgical or neurological management. *Stroke* 32:1176-2001
- Hot B., Topcuoglu M., Singhal A.: Effect of clipping, craniotomy, or intravascular coiling on cerebral vasospasm and patient outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 55:779-2004
- Janjua N., Mayer S.: Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Curr Opin Crit Care* 9:113-2003
- Jan Schuiling W., de Weerd A., Dennesen P.: The Simplified Acute Physiology Score to predict outcome in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 57:230-2005
- Juvela S.: Plasma endothelin concentrations after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 92:390-2000
- Juvela S.: Natural history of unruptured intracranial aneurysms: probability of and risk factors for aneurysm rupture. *J Neurosurg* 93:379-2000
- Juvela S.: Prehemorrhage risk factors for fatal intracranial aneurysm rupture. *Stroke* 34:1852-2003
- Kahn J., Caldwell E., Deem S.: Acute lung injury in patients with subarachnoid hemorrhage: Incidence, risk factors, and outcome. *Crit Care Med* 34:196-2006
- Keyrouz S., Diringer M.: Prevention and therapy of vasospasm in subarachnoid hemorrhage. *Critical Care* 11:220 (doi:10.1186/cc5958)-2007
- Lanterni L., Tredici G., Dimitrov B.: Treatment of unruptured cerebral aneurysms by embolization with Guglielmi detachable coils. *Neurosurgery* 55:767-2004
- Lee C., Young W.: Management of brain arteriovenous malformations. *Curr Opin Anaesthesiol* 18:484-2005
- Lennihan L., Mayer S., Fink M.: Effect of hypervolemic therapy on cerebral blood flow after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 31:383-2000
- Linfante I., Wakhloo A.: Brain aneurysms and arteriovenous malformations. Advancements and emerging treatments in endovascular embolization. *Stroke* 38:1411-2007
- Lynch J., Wang H., McGirt M.: Simvastatin reduces vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: results of a pilot randomi-

- zed clinical trial. *Stroke* 36:2024-2005
- Lysakowski C., Walder B., Costanza M.: Transcranial Doppler versus angiography in patients with vasospasm due to a ruptured cerebral aneurysm. *Stroke* 32:2292-2001
- Macdonald R., Kassell N., Mayer S.: Randomized trial of clazosentan for prevention of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. En *International Stroke Conference; San Francisco, CA, Feb 7-9-2007*
- Manno E.: Subarachnoid hemorrhage. *Neurol Clin N Am* 22:347-2004
- Mark D., Pines J.: The detection of nontraumatic subarachnoid hemorrhage: still a diagnostic challenge. *Amer J Emerg Med* 24:859-2006
- McGirt M., Blessing R., Alexander M.: Risk of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage reduced by statin therapy: a multivariate analysis of an institutional experience. *J Neurosurg* 105:671-2006
- Miss J., Kopelnik A., Fisher L.: Cardiac injury after subarachnoid hemorrhage is independent of the type of aneurysm therapy. *Neurosurgery* 55:1244-2004
- Mocco J., Zacharia B., Komotar R.: A review of current and future medical therapies for cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Focus* 21:(3):E9-2006
- Molyneux A., Kerr R., Stratton I., and the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group: International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet* 360:1267-2002
- Molyneux A., Kerr R., Ly-Mee Y.: A randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet* 366:809-2005
- Muench E., Horn P., Bauhuf C.: Effects of hypervolemia and hypertension on regional cerebral blood flow, intracranial pressure, and brain tissue oxygenation after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 35:1844-2007
- Naidech A., Kreiter K., Janjua N.: Phenytoin exposure in associated with functional and cognitive disability after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 36:585-2005
- Naval N., Stevens R., Mirski M.: Controversies in the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 34:511-2006
- Niskanen M., Koivisto T., Rinne J.: Complications and postoperative care in patients undergoing treatment for unruptured intracranial aneurysms. *J Neurosurg Anesthesiol* 17:100-2005
- Oliveira-Filho J., Ezzeddine M., Segal Z.: Fever in subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 56:1299-2001
- Origitano T.: Current options in clipping versus coiling of intracranial aneurysms: to clip, to coil, to wait and watch. *Neurol Clin* 24:765-2006
- Parra A., Kreiter K., Williams S.: Effect of prior statin use on functional outcome and delayed vasospasm after acute aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a matched controlled cohort study. *Neurosurgery* 56:476-2005
- Qureshi A., Suri F., Sung G.: Prognostic significance of hypernatremia and hyponatremia among patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 50:439-2002
- Qureshi A., Janardhan V., Hanel R.: Comparison of endovascular and surgical treatments for intracranial aneurysms: an evidence-based review. *Lancet Neurol* 6:816-2007
- Rabinstein A., Friedman J., Weigand S.: Predictors of cerebral infarction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 35:1862-2004
- Rosen D., MacDonald R.: Grading of subarachnoid hemorrhage: modification of the World Federation of Neurosurgical Societies Scale on the basis of data for a large series of patients. *Neurosurgery* 54:566-2004
- Rosengart A., Schultheiss K., Tolentino J.: Prognostic factors for outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* doi:10.1161/STROKEAHA.107.484360-2007
- Rothoerl R., Woertgen C., Brawanski A.: Hyperemia following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: incidence, diagnosis, clinical features, and outcome. *Intensive Care Med* 30:1298-2004
- Ruigrok Y., Rinkel G., Buskens E.: Perimesencephalic hemorrhage and CT angiography. *Stroke* 31:2976-2000
- Ruigrok Y., Buskens E., Rinkel G.: Attributable risk of common and rare determinants of subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 32:1173-2001
- Sakowitz O., Raabe A., Vucak D.: Contemporary management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Germany: results of a survey among 100 neurosurgical departments. *Neurosurgery* 58:137-2006
- Saqqur M., Zygun D., Demchuk A.: Role of transcranial Doppler in neurocritical care. *Crit Care Med* 35(Suppl):S216-2007
- Schaaf I., Algra A., Wermer M.: Endovascular coiling versus neurosurgical clipping for patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 19 Oct (4): CD003085-2005
- Schirmer C., Hoit D., Malek A.: Decompressive hemicraniectomy for the treatment of intractable intracranial hypertension after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 38:987-2007
- Schmid Elsaesser R., Kunz M., Zausinger S.: Intravenous magnesium versus nimodipine in the treatment of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A randomized study. *Neurosurgery* 58:1054-2006
- Sloan M., Alexandrov A., Tegeler C.: Assessment: transcranial Doppler ultrasonography. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 62:1468-2004
- Soehle M., Chatfield D., Czosnyka M.: Predictive value of initial clinical status, intracranial pressure and transcranial Doppler pulsatility after subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 149:575-2007
- Stippler M., Crago E., Levy E.: Magnesium infusion for vasospasm prophylaxis after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 105:723-2006
- Suarez J., Tarra R., Selman W.: Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* 354:387-2006
- Suzuki S., Jahan R., Duckwiler G.: Contribution of endovascular therapy to the management of poor grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage: clinical and angiographic outcomes. *J Neurosurg* 105:664-2006
- Tanaka K.: Treatment of cerebral vasospasm with intra-arterial fasudil hydrochloride. *Neurosurgery* 56:214-2005
- Thal S., Engelhard K., Werner C.: New cerebral protection strategies. *Curr Opin Anaesthesiol* 18:490-2005
- Thomas J., Armonda R., Ronsewasser R.: Endosaccular thrombosis of cerebral aneurysms. *Neurosurgery Clin North Amer* 11:101-2000
- Todd M., Hindman B., Clarke W.: Mild intraoperative hypothermia during surgery for intracranial aneurysm. *N Engl J Med* 352:135-2005
- Treggiari Venzi M., Suter P., Romand J.: Medical prevention of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a problem of neurointensive care. *Neurosurgery* 48:262-2001
- Tseng M., Al Rawi P., Pickard J.: Effect of hypertonic saline on cerebral blood flow in poor grade patients with subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 34:1389-2003
- Tseng M., Czosnyka M., Richards H.: Effects of acute treatment with pravastatin on cerebral vasospasm, autoregulation, and delayed ischemic deficits after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 36:1627-2005
- Tung P., Kopelnik A., Banki N.: Predictors of neurocardiogenic injury after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 35:548-2004
- Van den Bergh W., Algra A., Rinkel G.: Electrocardiographic abnormalities and serum magnesium in patients with subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 35:644-2004
- Van den Bergh W: on behalf of the MASH Study Group: Magnesium sulfate in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized

- controlled trial. *Stroke* 36:1011-2005
- Van Gijn J., Rinkel G.: Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain* 124:249-2001
- Varelas P., Rickert K., Cusick J.: Intraventricular hemorrhage after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: pilot study of treatment with intraventricular tissue plasminogen activator. *Neurosurgery* 56:205-2005
- Vermeulen M., Schull M.: Missed diagnosis of subarachnoid hemorrhage in the emergency department. *Stroke* 38:1216-2007
- Wartenberg K., Schmidt M., Claassen J.: Impact of medical complications on outcome after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 34:617-2006
- Wartenberg K., Mayer S.: Medical complications after subarachnoid hemorrhage: new strategies for prevention and management. *Curr Opin Crit Care* 12:78-2006
- Wermer M., van der Schaaf I., Algra A.: Risk of rupture of unruptured intracranial aneurysms in relation to patient and aneurysm characteristics. *Stroke* 38:1404-2007
- Wiebers D., Whisnant J., Huston J., and the International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators: Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet* 362:103-2003
- Wijdicks E., Kallmes D., Manno E.: Subarachnoid hemorrhage: neuro-intensive care and aneurysm repair. *Mayo Clin Proc* 80:550-2005
- Wong G., Chan M., Boet R.: Intravenous magnesium sulfate after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective randomized pilot study. *J Neurosurg Anesthesiol* 18:142-2006
- Zygun D., Doig C., Gupta A.: Non-neurological organ dysfunction in neurocritical care. *J Crit Care* 18:238-2003

CAPÍTULO 76

Hemorragia intraencefálica no traumática

DRES. MIGUEL GARROTE Y CARLOS LOVESIO

Los accidentes cerebrovasculares se han clasificado en isquémicos y hemorrágicos. Un tipo de accidente cerebrovascular hemorrágico es el hematoma intracerebral espontáneo (HICE), en el cual se produce un sangrado dentro del parénquima cerebral. El HICE se caracteriza por el comienzo abrupto de una cefalea severa, con alteración del nivel de conciencia, y/o un déficit neurológico focal, producidos por la presencia de una colección localizada de sangre dentro del parénquima cerebral, y que no es causado por un trauma o por una conversión hemorrágica de un infarto cerebral.

La hemorragia intracerebral puede ser dividida en primaria (78 a 88%) o secundaria en base a la etiología. El HICE primario consiste en una hemorragia espontánea que resulta de hipertensión o una angiopatía amiloide. Las causas comunes de HICE secundario son el empleo de anticoagulantes o trombolíticos, otras drogas, neoplasmas, ruptura de aneurismas o malformaciones vasculares.

INCIDENCIA

Aunque la incidencia del accidente cerebrovascular ha disminuido, continúa siendo un importante problema de

salud pública, ocupando el tercer lugar como causa de muerte en los países industrializados. Aproximadamente el 12 al 15% de los accidentes cerebrovasculares son HICE, y del 14 al 20% de las muertes por ACV son debidas a hemorragias intraparenquimatosas. En el año 2002, se estima que 67.000 pacientes sufrieron en EE.UU. una hemorragia cerebral. La incidencia anual es de 7 a 17 casos por 100.000 habitantes, la que corresponde al doble de la descrita para la hemorragia subaracnoidea. Esta incidencia aumenta con la edad, siendo más elevada en el hombre que en la mujer.

ETIOLOGÍA

La hipertensión arterial es con mucho el factor de riesgo más importante y prevalente, siendo responsable de alrededor del 60-70% de los casos de HICE. La hipertensión crónica produce degeneración, fragmentación y necrosis fibrinoide de las pequeñas arterias penetrantes del cerebro, lo que eventualmente resulta en la ruptura espontánea. Algunos individuos presentan pequeños microaneurismas arteriolares (aneurismas de Charcot-Bouchard) en el lugar de la ruptura vascular. Estos cambios degenerativos son más comunes en las porciones distales de las arteriolas de mediano y pequeño tamaño. El HICE hipertensivo se localiza en forma característica en los ganglios basales (putamen, tálamo o núcleo caudado), protuberancia, cerebelo y parte profunda de los hemisferios cerebrales. El rol de la hipertensión en el HICE ha determinado que la American Heart Association recomiende como medida preventiva primaria del HICE el control de la presión arterial. Como resultado del mejor tratamiento, la proporción de hemorragias cerebrales debida a la hipertensión arterial ha disminuido.

Hasta en un 50% de las hemorragias intracerebrales no existe evidencia de hipertensión arterial. Estas hemorragias pueden producirse en cualquier lugar del cerebro, pero frecuentemente localizan en la sustancia blanca subcortical de uno de los lóbulos, constituyendo el denominado hematoma lobar.

La angiopatía cerebral amiloide (ACA) es la deposición de material congófilico en la media y adventicia de los vasos corticales y meningeos, lo que conduce a la necrosis de la pared vascular y a la hemorragia. Las hemorragias resultantes de una ACA se localizan en las regiones cortical y cortical-subcortical del cerebro. Estas hemorragias relacionadas con una ACA pueden variar en tamaño desde microscópicas hasta más de 100 mililitros.

La ACA es una enfermedad progresiva común en el anciano. La prevalencia de al menos cierto grado de ACA se ha hallado en el 4,7 al 9% de los individuos de edad comprendida entre 60 y 69 años, pero aumenta al 43 y 58% en aquellos mayores de 90 años. Aunque la ACA por sí es común, aún no se conoce con certeza la proporción de hemorragias lobares en el anciano que se relacionan con esta patología. Una consecuencia importante del curso progresivo de la ACA es el riesgo de HICE recurrente entre los sobrevivientes de un episodio relacionado con esta patología.

Los pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales tienen 6 a 11 veces mayor posibilidad de presentar una hemorragia intracerebral que los no anticoagulados con los mismos factores de riesgo. En un estudio que incluyó los ensayos randomizados de pacientes que recibieron anticoagulantes orales con TEP venoso, la incidencia de HIC fue de 1,48% durante los primeros tres meses, pero sólo 0,65x100

/pacientes/año a posteriori. Los factores de riesgo para HICE en estos pacientes incluyen un INR errático, edad avanzada, cáncer, abuso de alcohol, hemorragia previa, ACV previo, ingesta de aspirina y alto riesgo de caídas.

Se ha postulado que el empleo de anticoagulantes orales sólo pone en evidencia sangrados intracerebrales que por otra parte permanecerían asintomáticos, especialmente en pacientes con hipertensión arterial de base o enfermedad cerebrovascular. Tanto la edad avanzada como la angiopatía amiloide son factores de riesgo importantes en pacientes que se encuentran recibiendo anticoagulantes orales, sugiriendo que en muchos casos, tanto la hemorragia espontánea como la asociada con anticoagulantes presentan la misma causa de base. Estas consideraciones explican porque la distribución de la localización en el cerebro de las hemorragias intracerebrales asociadas a anticoagulantes no difiere de la observada en pacientes con hemorragia espontánea.

El tratamiento del infarto agudo de miocardio con tPA intravenoso se complicó con HICE comprobable por TAC o RMI en el 0,88% de los pacientes en el estudio *National Registry of Myocardial Infarction II* (Gurwitz J., y col., 1998). Los pacientes que presentaron HICE tuvieron una mortalidad mayor (53%) y una incidencia del 25,5% de déficit neurológico residual. Sobel analizó los datos de nueve ensayos mayores de pacientes tratados con tPA y heparina intravenosa y comprobó una incidencia de HICE del 0,5%. La mayoría de las hemorragias producidas en estos pacientes son grandes, lobares, solitarias, confluentes e intraparenquimatosas, con un nivel fluido de sangre y con escaso edema. Los factores asociados con HICE en la terapia trombolítica incluyen la edad avanzada, el sexo femenino, la presión arterial sistólica mayor de 140 mm Hg y diastólica mayor de 100 mm Hg, historia de ACV, dosis de tPA mayor de 1,5 mg/kg, y bajo peso corporal.

Tomando como base los resultados favorables del tratamiento trombolítico en el infarto agudo de miocardio, se inició hace años el tratamiento trombolítico del ACV isquémico. La terapia trombolítica en estos pacientes ejemplifica claramente el delicado balance que existe entre riesgo y beneficio. El riesgo mayor de esta terapéutica es la hemorragia intracerebral sintomática, que se produjo en el 6,4% de los pacientes tratados en el estudio del NINDS, en el 8,8% en el ECASS II, y en el 7,2% en el ATLANTIS, en relación con el 0,6% de los pacientes controles. Los mayores factores predictores de HICE sintomática en pacientes que reciben tratamiento fibrinolítico son la severidad del ACV, lo que evidencia el volumen de cerebro isquémico en riesgo de transformación hemorrágica; la edad avanzada del paciente; el empleo de dosis de fibrinolíticos más elevadas; y el tiempo retardado de revascularización. A pesar de este inconveniente, la evolución de los pacientes tratados con tPA es mejor que la de los tratados con placebo.

En un estudio reciente, Fritsch y col. evaluaron 213 pacientes con HICE, de los cuales 35 estaban en tratamiento con drogas anticoagulantes (15,9%): 14 con fibrinolíticos, la mayoría por infarto agudo de miocardio, y 21 con derivados cumarínicos. La mortalidad por causas cerebrales fue del 42,8% en el grupo de fibrinolíticos y de 47,6% en el grupo de cumarínicos, evidentemente más alta que en pacientes con hemorragia cerebral de otra etiología. Un revision de Hart y col. informa que los anticoagulantes orales aumentan el riesgo de HICE en 7 a 10 veces, con una frecuencia absoluta de aproximadamente

1% por año. Factores del paciente y el nivel de anticoagulación influyen la incidencia de HICE. Los factores ligados a esta patología incluyen la edad avanzada, el nivel de anticoagulación, el ACV previo y la hipertensión arterial.

Dos metaanálisis han informado un aumento del riesgo de HICE en pacientes que ingieren aspirina, aunque un estudio multicéntrico no confirmó el aumento del riesgo de hemorragia cerebral con terapéutica antiplaquetaria. El empleo de aspirina, sin embargo, es un factor predictivo de deterioro agudo dentro de los primeros dos días de pacientes con HICE, atribuible a un aumento del tamaño del hematoma.

La HICE es poco frecuente en los pacientes con trombocitopenia. El riesgo aumenta cuando el descenso de plaquetas es por debajo de 20.000. El HICE es más frecuente en el recién nacido con trombocitopenia debido a que existe el estrés asociado con el parto vaginal y el desconocimiento del diagnóstico de plaquetopenia.

En la hemofilia la lesión puede ocurrir espontáneamente o en forma secundaria a un traumatismo craneal trivial. En la enfermedad de von Willebrand la complicación hemorrágica es poco frecuente. El traumatismo de cráneo debe ser tratado rápida e intensamente en pacientes con coagulopatías congénitas. Los hemofílicos deben recibir en forma inmediata una cantidad suficiente de concentrado del factor deficiente como para llevar el nivel plasmático por encima de 100 U/dL.

El uso excesivo de alcohol aumenta el riesgo de HICE alterando la coagulación y afectando en forma directa la integridad de los vasos cerebrales. El alcohol puede aumentar el riesgo de HICE por aumento agudo de la presión arterial durante la ingesta o supresión del mismo.

El hábito de fumar se ha considerado un factor de riesgo importante en el ACV isquémico y en la hemorragia subaracnoidea. Estudios recientes han demostrado que el hábito de fumar también aumenta el riesgo de HICE en el hombre y en la mujer. El riesgo parece aumentar con el número de cigarrillos consumidos.

Las drogas simpaticomiméticas: anfetaminas, fenilpropanolol y otras aminas son las más comúnmente asociadas con ACV hemorrágico. El empleo de drogas ilícitas es una causa de HICE, particularmente en los jóvenes. La cocaína es una de las drogas de uso más frecuente, y está claramente asociada con un aumento del riesgo de HICE. Actuando como un inhibidor de la recaptación postsináptica, la cocaína prolonga los efectos de la norepinefrina y posiblemente de la serotonina, que son potentes agentes simpaticomiméticos. Más del 90% de los HICE inducidos por la cocaína se producen inmediatamente después de su uso. Un aumento brusco de la presión arterial es probablemente el mecanismo más importante por el cual la cocaína produce hemorragia intracraneal. Por otra parte, hasta el 50% de los HICE relacionados con la cocaína presentan una lesión de base, tal como un aneurisma o una malformación arteriovenosa. La inducción por parte de la cocaína de una vasculitis es un tema controvertido, aunque algunos autores proponen la producción de una angitis necrotizante.

Varios estudios han demostrado que la hipocolesterolemia con valores por debajo de 160 mg/dL es un factor de riesgo para el HICE en comparación con los niveles normales de colesterol. La importancia de este factor podría variar con los hábitos de vida, el sexo y la localización de la hemorragia. La asociación de hipocolesterole-

mia y HICE es particularmente significativa en Francia y en Japón.

Las hemorragias que se producen en el contexto de una masa cerebral o una lesión vascular se denominan secundarias. Las lesiones más comunes son las malformaciones arteriovenosas (MAV) y los hemangiomas cavernosos.

Las malformaciones vasculares que producen HICE se pueden clasificar en cuatro tipos patológicos: malformación arteriovenosa (MAV), angioma cavernoso, telangiectasia capilar, y angioma venoso. De éstas, sólo las dos primeras tienen un riesgo significativo de sangrado. Las malformaciones vasculares representan aproximadamente el 4,5% de las HICE en las series de autopsias, pero su frecuencia en las series clínicas es mayor, alcanzando hasta el 30% de las hemorragias lobares intraparenquimatosas, siendo frecuentemente no fatales. La ruptura de una malformación arteriovenosa es la causa principal de HICE en individuos menores de 45 años, grupo en el cual este mecanismo puede justificar hasta el 40% de las hemorragias cuyo mecanismo se documenta.

La malformación arteriovenosa está compuesta de una masa de vasos sanguíneos anormales en la cual canales arteriales y venosos están conectados sin un lecho capilar. Es característico que exista tejido cerebral normal y anormal entre estos vasos. En contraste, los angiomas cavernosos consisten en un gran canal sinusoidal sin tejido cerebral. Los angiomas venosos consisten en numerosos canales dilatados con tejido normal entre ellos, que se vacían en un gran canal venoso que está conectado con uno de los senos duros. Las telangiectasias consisten en vasos capilares que carecen de elementos elásticos o musculares y están separados por parénquima cerebral normal.

En una serie prospectiva de autopsia, se reconocieron malformaciones vasculares en el 4% de todos los cerebros, siendo el 63% angiomas venosos. Esto contrasta con las lesiones que causan hemorragia, tal se reconoce en las autopsias (Tabla 76/1). Las lesiones que sangran con más frecuencia son las malformaciones arteriovenosas.

La ruptura de un aneurisma intracranial habitualmente se presenta con una hemorragia en el espacio subaracnoideo. Sin embargo, las hemorragias originadas en la arteria comunicante anterior o en la arteria cerebral media se pueden presentar con un HIC acompañante o aun con un HIC sin hemorragia subaracnoidea. Algunas características clínicas distintivas permiten diferenciar la HIC de la ruptura aneurismática de la HIC primaria. La hemorragia subaracnoidea debe ser considerada cuando el hematoma se localiza radiográficamente en la región presilviana o cerca de la cisura interhemisférica. El diagnóstico definitivo se logra con una angiografía o con una angiografía por sustracción digital.

El infarto isquémico cerebral tiene un riesgo de 5 a

22 veces mayor de desarrollar una HICE que los pacientes sin dicha patología. El ACV isquémico se puede presentar como un infarto hemorrágico, habitualmente en el contexto de un evento embólico, con una apariencia clínica y radiológica característica. Clínicamente, los pacientes se presentan con síntomas máximos desde el inicio y pueden no presentar signos ni síntomas de aumento de la presión intracraneana. Más comúnmente, es el resultado de la transformación hemorrágica, que radiográficamente aparece sin un efecto de masa significativo y con una apariencia heterogénea limitada a un territorio vascular limitado.

La hemorragia intracerebral producida por la trombosis venosa cerebral tiene características específicas, incluyendo la presencia de signos focales neurológicos a la presentación, convulsiones, signos y síntomas de aumento de la presión intracraneana y oftalmoplejia dolorosa. La hemorragia se localiza a lo largo de la superficie cortical o en las estructuras talámicas profundas. La presencia de una hemorragia talámica bilateral debe ser considerada como de origen trombótico venoso hasta que se demuestre lo contrario.

El 5% de los tumores cerebrales primarios y el 10% de los tumores metastáticos pueden presentar cierto tipo de sangrado. La hemorragia es responsable de la presentación clínica inicial en un tercio de estos pacientes. Las metástasis del carcinoma broncogénico son los tumores más frecuentemente encontrados, aunque las metástasis del coriocarcinoma, melanoma y tumor renal tienen una mayor tendencia al sangrado. El glioblastoma multiforme es el tumor primario más frecuentemente asociado con hemorragia.

En cualquier procedimiento invasivo se asume el riesgo de una hemorragia intraoperatoria o postoperatoria. En conjunto, el riesgo de una hemorragia clínicamente significativa en este contexto es bajo. Fukamachi y col. evaluaron con tomografía computada pre y postoperatoria a 1.074 pacientes sometidos a craniotomía, y hallaron que el 10,8% de estos pacientes tenían una HICE. El 64% de las mismas eran pequeñas (<3 cm), existiendo una hemorragia de más de 3 cm en el 3,9% de las craniotomías. Ciertos factores de riesgo perioperatorios, tales como los defectos en la hemostasia, plaquetopenia, hipertensión arterial y craniotomía por trauma, se han asociado con un riesgo aumentado en el postoperatorio. El riesgo de hemorragia en la cirugía estereotáxica es bajo, y en una serie de 184 casos, se informó una sola hemorragia fatal.

La hemorragia intracraneal es una complicación poco frecuente pero grave durante el embarazo. Varias series han estimado su incidencia entre 1 y 5 por 10.000 embarazos. Una elevada mortalidad, del 30 al 40%, convierte a esta patología en causa de un importante porcentaje de muertes maternas durante el embarazo. La mayoría de las hemorragias son subaracnoideas; y de los HICE, la mayoría son atribuibles a un desorden hipertensivo relacionado con el embarazo.

FISIOPATOLOGÍA

El análisis fisiopatológico del HIC permite reconocer dos procesos: el proceso primario que en última instancia resulta en la hemorragia, y el secundario que es la lesión que se produce como resultado de la hemorragia. Conociendo la biología de producción de la HIC, se pueden diseñar estrategias de prevención. Las estrategias destinadas a reducir la morbilidad y mortalidad asociada con

Tabla 76/1.- Comparación de la frecuencia de malformaciones vasculares en las series de autopsia en relación con las series de pacientes con hemorragia cerebral sintomática.

	Autopsias en población general	Autopsias en pacientes con HICE
Angiomas venosos	105 (63%)	2 (1,3%)
Telangiectasias	28 (17%)	1 (0,6%)
Malformación arteriovenosa	24 (14%)	159 (88%)
Angiomas cavernosos	16 (10%)	6 (3%)

el HIC necesitan estar focalizadas en el conocimiento de los mecanismos que desencadenan una injuria secundaria una vez que el vaso principal se ha roto.

Los mecanismos fisiológicos exactos que conducen al desarrollo de una HICE permanecen oscuros. La hipertensión arterial crónica produce una vasculopatía que afecta a las arterias perforantes cerebrales de diámetro 100 a 400 μm . Estas arterias se originan en ángulo recto desde sus vasos de origen. Debido a que son arterias terminales sin colaterales, reciben el estrés hemodinámico total de las elevaciones de la presión arterial. Charcot y Bouchard fueron los primeros en describir la formación de microaneurismas en los vasos en los cuales con frecuencia se produce un HICE. La lipohialinosis, una colección subintimal de lípidos y material proteináceo que se produce en las mismas, podría contribuir a la ruptura y a la formación de HICE. Comúnmente son afectadas las arterias lenticuloestriadas, perforantes talámicas, ramas paramedianas de la arteria basilar, y ramas de las arterias cerebelosa superior y cerebelosa posteroinferior, siendo las áreas parenquimatosas abastecidas por estos vasos sitios característicos de hemorragias hipertensivas.

El principal hallazgo patológico en la angiopatía cerebral amiloide (ACA) es la deposición de proteína amiloide en la capa media y adventicia de las arterias leptomeníngicas, arteriolas, capilares y menos frecuentemente, venas. La causa probable de HICE en pacientes con ACA es la destrucción de los elementos vasculares normales por tal deposición. La ACA ocurre casi exclusivamente en regiones lobares del cerebro. La naturaleza recurrente y multifocal de los HICE provocados por ACA es un hecho que los diferencia de los de origen hipertensivo. Varios estudios han comprobado la presencia de un genotipo apolipoproteína E $\epsilon 2$ y apolipoproteína E $\epsilon 4$ en asociación con la ACA. Se admite que el 30% de los casos de HICE lobares pueden atribuirse a los efectos de la ApoE2 o ApoE4. La presencia de los alelos de las apolipoproteínas citadas se asocia con un aumento de la deposición de la proteína amiloide y con cambios degenerativos en la pared vascular.

La disfunción neurológica secundaria a la HICE es debida a la hemorragia inicial con su efecto de masa asociada y la destrucción tisular, el agrandamiento del hematoma y el ulterior deterioro debido al edema cerebral. En el estudio de Zazulia y col., se comprobó que el curso en el tiempo de la progresión del efecto de masa en las HICE no sigue la misma patente que en los ACV isquémicos. La progresión del efecto de masa fue infrecuente, y se produjo en dos momentos distintivos: dentro de los primeros dos días y durante la segunda y tercera semana luego del inicio de los síntomas. Todos los casos con progresión inmediata se asociaron con aumento del tamaño del hematoma, y todos los casos con progresión tardía se asociaron con el desarrollo de edema cerebral. La importancia clínica del agrandamiento del hematoma está bien establecida, pero el significado del desarrollo tardío de un efecto de masa por edema requiere nuevos estudios.

En el pasado, se admitía que el sangrado en los pacientes hipertensos se detenía luego de algunos minutos. Actualmente se acepta que la HICE es un proceso dinámico. En la HICE, la expansión del hematoma se produce por sangrado persistente o resangrado a partir de un sitio único de ruptura arterial o por el sangrado secundario en el tejido perilesional (Fig. 76/1). La expansión del hematoma se produce en cerca del 40% de los pacientes con HICE en las horas que siguen al inicio del proceso, y la extravasación del medio de contraste dentro del hematoma, un posible indicador de sangrado en curso, se ha detectado en el 46% de los casos de HICE. Se admite que el agrandamiento del hematoma guardaría relación con la presencia de un aumento de la presión arterial sistólica, aunque los autores no están de acuerdo sobre cual sería la presión crítica en estas circunstancias.

A medida que el hematoma se expande, la presión tisular en la zona adyacente aumenta y en última instancia detiene el sangrado. En estudios experimentales se ha constatado la presencia de un área de penumbra alrededor del hematoma. Se produce una elevación global de la presión intracraneal que disminuye el flujo sanguíneo cerebral. Es probable que se liberen sustancias vasoactivas

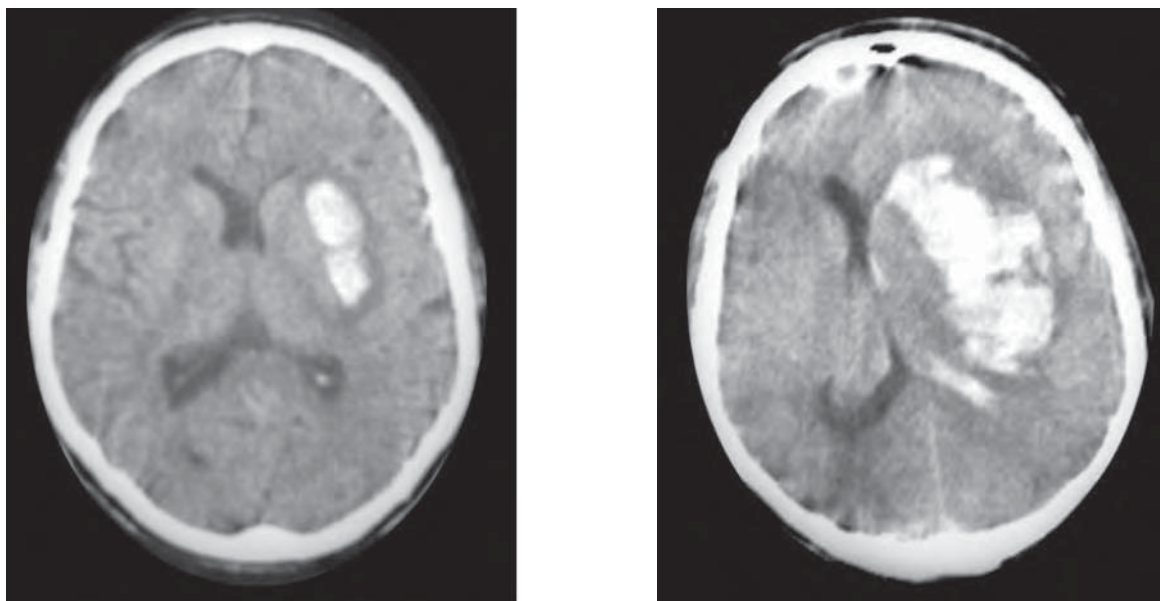


Fig. 76/1.- Crecimiento de un hematoma cerebral en paciente hipertenso en tratamiento con anticoagulantes orales (hora 4 y 10 después del inicio de los síntomas).

a partir del coágulo, y que ello agrave la isquemia.

Es característico que el edema cerebral se desarrolle después de las 24 a 96 horas del inicio del sangrado. El mecanismo de este edema es multifactorial, considerándose en la actualidad que corresponde a un proceso inflamatorio local. Basado en estudios en animales, se admite que el edema inicial se desarrolla por acción de las proteínas plasmáticas, que se acumulan en el espacio extravascular. Una serie de evidencias indican que la trombina, producida durante la formación del coágulo, está involucrada en el edema cerebral y los déficits neurológicos inducidos por las HICE. El hierro liberado por la hemoglobina a través de la acción de la hem-oxigenasa también está involucrado en la injuria cerebral, así como el influjo de neutrófilos, la activación de la microglia y la activación del complemento. La activación de la coagulación y del sistema de complemento es responsable del edema que se observa a las 24-72 horas. La lisis de glóbulos rojos con la toxicidad de la hemoglobina y la formación de radicales libres probablemente causa el edema tardío, que persiste por semanas luego de la hemorragia inicial. Aunque el edema no parece causar un deterioro fisiológico ni clínico significativo en los periodos iniciales, el mismo podría contribuir a la disminución tardía del flujo sanguíneo cerebral. Es controvertido si el edema puede ser la causa del deterioro clínico luego de los primeros días de una HICE.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Las manifestaciones clínicas de las HICE están determinadas por la localización, tamaño y velocidad de formación. Una pequeña hemorragia puede disecar a través de la sustancia blanca, respetando la mayoría de los axones, de modo que luego de la reabsorción del coágulo quede escaso déficit neurológico. Una hemorragia grande destruye mayor cantidad de tejido cerebral y puede producir aumento de la presión intracraneana y hernia. El coágulo puede romperse en el sistema ventricular, produciendo una hidrocefalia obstructiva. Esto ocurre más comúnmente con la hemorragia en el núcleo caudado y en el tálamo. La muerte puede ser el resultado de una compresión del tronco encefálico o por la extensión directa del coágulo en el tronco. Los hematomas de los ganglios basales de más de 85 ml o más del 6% del volumen cerebral tienen mal pronóstico.

Hallazgos clínicos generales

Los síntomas de las HICE que reflejan los efectos del aumento de la PIC incluyen cefaleas, vómitos, y una disminución en el nivel de conciencia. Aunque existe cierta variación en su frecuencia, dependiendo de la localización del hematoma, estos síntomas ocurren con suficiente frecuencia como para que su presencia oriente el diagnóstico diferencial con el ACV isquémico. La cefalea se produce en el inicio de las HICE en el 40% de los casos, y su localización puede reflejar en parte el sitio del hematoma. En el 50% de los pacientes aparecen vómitos al inicio de las HICE, ocurriendo más frecuentemente en los hematomas de la fosa posterior que en los localizados en la región supratentorial. El deterioro del nivel de conciencia es un signo de efecto de masa intracraneal y de elevación de la PIC, y está estrechamente relacionado con el tamaño del hematoma.

Otro hallazgo que caracteriza a las HICE es la tendencia hacia la progresión gradual de los signos deficitarios focales luego del inicio, en un periodo de minutos

a horas. En el 50 al 60% de los pacientes con HICE que inicialmente presentan síntomas mínimos, se produce un deterioro gradual del nivel de conciencia en las primeras 24 horas que siguen a la hemorragia. En comparación, sólo el 5 al 20% de los pacientes con ACV isquémico presentan una progresión gradual de los síntomas.

Las convulsiones son infrecuentes en el inicio de las HICE, habiéndose descrito en el 6 al 7% de los casos. La mayor frecuencia de convulsiones, ya sea parciales o generalizadas, en el hematoma lobar, se correlaciona con la extensión de la hemorragia hacia la corteza cerebral.

La hipertensión arterial es un hallazgo común en el periodo precoz luego de una HICE. En los pacientes admitidos en las primeras horas que siguen al episodio, la presión arterial sistólica y la presión arterial diastólica se aproximan a 190 mmHg y 100 mmHg, respectivamente. Aunque las definiciones para hipertensión varían en los distintos estudios, la misma está presente en la mayoría de los pacientes en la fase aguda que sigue a una HICE. La presencia de presión arterial elevada es habitual en hipertensos previos, y en las horas que siguen a la hemorragia. El aumento de la presión arterial, sin embargo, puede ser secundario al aumento de la presión intracraneal y el resultante reflejo de Cushing. En un estudio, sólo el 45% de los pacientes con hemorragia aguda tuvieron una historia de hipertensión. Es importante evaluar la edad del paciente y la historia previa en relación con los hallazgos de la TAC antes de establecer un diagnóstico presuntivo de HICE hipertensivo. En efecto, el pronóstico y las opciones terapéuticas pueden variar marcadamente según la etiología.

La historia natural de la hipertensión es una disminución progresiva en un periodo de siete a 10 días, con su mayor descenso en las primeras 24 horas.

Hallazgos clínicos en relación a la localización anatómica

Los sitios de distribución preferencial de las HICE en las distintas áreas cerebrales son relativamente uniformes en las distintas series clínicas, favoreciendo en general a los núcleos hemisféricos profundos y a las porciones subcorticales de los lóbulos cerebrales. La hemorragia en estas áreas presenta características clínicas distintivas que permiten el diagnóstico clínico. En la Tabla 76/2 se indica la distribución de la hemorragia de origen hipertensivo (Kaufman H.). En la Tabla 76/3, por su parte, se indican los síndromes clínicos en relación a la localización de la hemorragia.

La hemorragia putaminal se origina en la parte posterior del putamen, desde donde se puede extender al lóbulo temporal, núcleo semioval, cápsula interna y sistema ventricular, dependiendo del tamaño. La severidad del cuadro clínico inicial depende del tamaño del hematoma. El espectro clínico incluye desde pacientes con hemiparesia motora pura hasta aquéllos con hemiplejía densa, pérdida hemisensorial, afasia, hemianopsia y desviación

Tabla 76/2.- Distribución de la hemorragia de origen hipertensivo.

Sitio	Porcentaje %
Putamen	35-50
Lobar	20-30
Cerebelo	8-16
Tálamo	10-15
Protuberancia	3-13
Núcleo caudado	5-8

Tabla 76/3.- Síndromes clínicos en relación a la localización de la hemorragia cerebral.

Localización	Síndrome
Putaminal	Hemiparesia al inicio. Puede progresar y producir pérdida hemisensitiva, hemianopsia, y afasia (hemisferio dominante) o negligencia (hemisferio no dominante); en general asociada con desviación conjugada ocular. El síndrome puede progresar al coma y a la muerte
Lobar	
Occipital	Dolor alrededor del ojo y hemianopsia densa
Temporal	Dolor moderado por delante de la oreja, afasia (posterior), defecto parcial del campo visual
Frontal	Comienza con severa debilidad del miembro superior, mínimo compromiso de cara y miembro inferior, y cefalea frontal. Cambios de carácter, incluyendo abulia
Parietal	Cefalea temporal anterior, déficit hemisensorial; puede también haber anomalías cognoscitivas y de conducta en relación con negligencia del campo visual
Talámica	Déficit inicial de hemisensibilidad, luego hemiparesia. Con aumento del tamaño, existe parálisis de la mirada vertical, nistagmus de retracción, <i>skew deviation</i> , pérdida de la convergencia, ptosis y miosis, anisocoria, o pupilas no reactivas. Si el hematoma es grande, el coma se presenta desde el inicio. La compresión de las vías de drenaje del LCR puede producir hidrocefalia
Cerebelo	Comienzo súbito de náuseas, vómitos, e incapacidad de caminar. Existe cefaleas, vértigo, alteraciones de la conciencia, ataxia, parálisis facial y parálisis de la mirada ipsilateral, nistagmus
Protuberancia	Comienzo rápido de cuadriplejía, postura descerebrada, pupilas puntiformes, disturbios oculomotores (parálisis bilateral de la mirada horizontal), fiebre y coma
Núcleo caudado	Cefaleas, vómitos, disminución de la atención, rigidez de nuca, debido a la extensión intraventricular
Intraventricular	Meningismo y disminución del nivel de conciencia

conjugada forzada de los ojos y de la cabeza hacia el sitio del hematoma, en general en asociación con una marcada depresión del nivel de conciencia.

La hemorragia del cuerpo caudado es rara, y casi siempre se abre en forma inmediata en el cuerno frontal del ventrículo lateral. Esto es responsable de su presentación clínica con cefaleas de inicio brusco, vómitos, depresión del estado de conciencia, y escasos signos neurológicos de foco, simulando una hemorragia subaracnoidea.

La hemorragia talámica habitualmente compromete la cápsula interna adyacente, produciendo en forma precoz hemiparesia y hemianestesia contralateral y severa limitación de los movimientos de los ojos, que incluyen imposibilidad de elevar la mirada, tendencia a la desviación hacia abajo y adentro, pupilas pequeñas y no reactivas, desviación conjugada hacia el sitio de la lesión o menos frecuentemente, hacia el lado opuesto o *skew deviation*. La pérdida sensorial generalmente afecta a todas las modalidades, siendo afectado todo el hemicuerpo, incluyendo miembros, tronco y cara. Dada su proximidad con el sistema ventricular, es posible la extensión en el tercer ventrículo con la producción de hidrocefalia.

La hemorragia protuberancial es la de peor pronóstico. El paciente en general se presenta con hallazgos que reflejan una destrucción bilateral de la base y del tegmento pontino. Los signos incluyen coma, cuadriplejía, postura descerebrada, oftalmoplejía horizontal bilateral, pupilas puntiformes reactivas, anomalías del ritmo respiratorio e hipertermia. En las formas menos severas, cuando el hematoma es pequeño y se localiza lateralmente, se puede constatar un síndrome de compromiso de nervios craneales ipsilateral y ataxia, con hemiparesia y hemipérdida sensorial del lado opuesto.

La hemorragia cerebelosa tiene un inicio característico con vértigo brusco, cefaleas, vómitos, y una incapacidad para mantenerse de pie y caminar, en ausencia de hemiparesia o hemiplejía. Estos hallazgos reflejan el sangrado en el área del núcleo dentado del hemisferio cerebeloso, con compromiso ipsilateral de los tractos de salida, junto con la posibilidad de la compresión del techo de la protu-

berancia. Los hallazgos clínicos que sugieren este diagnóstico incluyen ataxia ipsilateral de los miembros, parálisis de la mirada horizontal, y parálisis facial, en ocasiones con pérdida sensitiva trigeminal ipsilateral, pero sin debilidad de los miembros. El cuadro clínico es menos definido en las lesiones de la línea media con extensión al cuarto ventrículo, en el cual faltan los hallazgos de lateralización, y el paciente se presenta con un síndrome que es indistinguible del de la hemorragia protuberancial. El deterioro neurológico es producido inicialmente por la compresión del tronco encefálico, y en forma secundaria por la hidrocefalia obstructiva. La evolución clínica de estos pacientes está relacionada directamente con el nivel de conciencia al ingreso. Los pacientes en coma es posible que fallezcan o que queden con secuelas graves, mientras que los que ingresan alertas o somnolientos, en general tienen una evolución favorable. Se debe tener en cuenta, sin embargo, que aunque el estado inicial del paciente no demuestre gravedad, el mismo puede evolucionar rápidamente al coma con pupilas puntiformes y postura de descerebración.

Las manifestaciones clínicas de las hemorragias lobares dependen del tamaño y de la localización. Ropper y Davis evaluaron la sintomatología clínica en 26 pacientes que presentaron una hemorragia intracerebral localizada en los hemisferios cerebrales. La localización en lóbulo occipital se asoció con dolor intenso en el ojo del mismo lado y hemianopsia densa; la localización temporal izquierda con dolor moderado en región preauricular, disfasia y pobre comprensión auditiva. La hemorragia frontal produce cefalea frontal y hemiparesia contralateral, con franco predominio braquial. La localización parietal se caracterizó por dolor temporal anterior y déficit sensitivo contralateral. El 31% de los pacientes con hemorragia lobar eran hipertensos crónicos, y la mayoría de las hemorragias asociadas con malformaciones arteriovenosas y tumores se localizaron en los hemisferios cerebrales.

Las situaciones más comunes en las cuales se produce una hemorragia intraventricular (HIV) importante son los HICE, en particular los de localización talámica, y la ruptu-

ra de un aneurisma cerebral. La HIV se produce en aproximadamente el 40% de las HICE de origen hipertensivo. En la hemorragia subaracnoidea por ruptura aneurismática, la incidencia oscila entre el 10 y el 28%, siendo la localización aneurismática más frecuente la de la arteria comunicante anterior. Menos frecuentemente, la causa de una hemorragia intraventricular es la ruptura de una malformación arteriovenosa periventricular, el trauma craneoencefálico o el sangrado de tumores. Los efectos detrimentales de la HIV son mediados por el deterioro de la circulación de LCR, que produce aumento del tamaño ventricular, hidrocéfalo y aumento de la presión intracraniana. Los coágulos pueden expandir en forma directa el sistema ventricular. También se producen efectos patológicos de la hemorragia sobre el tejido cerebral periventricular, que indudablemente contribuyen al daño cerebral asociado con la HIV. Los hallazgos clínicos varían en función de la gravedad de la HIV y el HICE o la hemorragia subaracnoidea asociados. Con hemorragias moderadas, existen cefaleas, náuseas y vómitos con o sin confusión o desorientación. Con HIV más severas y el desarrollo de hidrocéfalo, se produce obnubilación progresiva, coma, postura de descerebración, hipertermia y anormalidades pupilares. En pacientes con HIV secundaria a HICE es frecuente la aparición de signos de lateralización. El diagnóstico de la HIV se confirma con la TAC de cráneo; los pacientes que presentan sangre ventricular en la TAC inicial tienen grandes posibilidades de experimentar un aumento de la hemorragia en el tiempo. La presencia de una hemorragia intraventricular se asocia con un aumento en la morbilidad y en la mortalidad tanto en los pacientes con una HICE como con una hemorragia subaracnoidea.

EVALUACIÓN RADIOLÓGICA

Las modernas técnicas de diagnóstico por imágenes han permitido una rápida y eficiente respuesta diagnóstica ante los padecimientos vasculares del encéfalo. La TAC continúa siendo el método diagnóstico de elección en el HICE debido a su exquisita sensibilidad ante la hemorragia aguda, el corto tiempo de realización, el bajo costo, la amplia disponibilidad y la facilidad técnica de obtener una tomografía en el paciente crítico.

La tomografía permite demostrar la topografía de la

hemorragia y la extensión ventricular, subaracnoidea o subdural de la misma (Fig. 76/2 a 76/11). Sus características pueden sugerir la etiología; y si existen dudas, se debe realizar una TAC con contraste, para evaluar la posibilidad de que la causa sea un aneurisma, una malformación arteriovenosa o un tumor. Cuando la hemorragia es producida por la ruptura de un aneurisma, se puede evidenciar como un hematoma lobar temporal o frontal, o localizado en la cisura de Silvio. En estos casos es habitual que el hematoma intraparenquimatoso se asocie con una hemorragia subaracnoidea.

La hemorragia aguda se observa como un aumento de la atenuación en la TAC. Este aumento está relacionado con la alta densidad electrónica del componente globina de la molécula de la hemoglobina. El valor de atenuación de la sangre no coagulada con un hematocrito del 45% es de 56 U Hounsfield (HU), y el de la corteza cerebral de 37 a 40 HU. Pocas horas después de la hemorragia aguda, el hematocrito alcanza a 90% como resultado de la retracción del coágulo, que continúa produciéndose en los primeros días, aumentando los valores de atenuación del hematoma hasta el día tres. En este momento, el valor alcanza a 80 a 86 HU. Existe habitualmente un halo de atenuación disminuida alrededor del hematoma agudo, producto de una combinación de edema y suero liberado.

Se ha establecido que el volumen del hematoma es un fuerte predictor de la evolución a 30 días. Kothari y col. describen una manera sencilla de calcular el volumen del hematoma derivado de la ecuación de una elipse. La fórmula es $(A \times B \times C)/2$, en la cual A es el diámetro mayor de la hemorragia visualizada en la TAC, B es el diámetro 90° sobre A, y C es el número aproximado de cortes de tomografía con hemorragia multiplicado por el espesor del corte.

En los pacientes con hematoma agudo que tienen una coagulopatía se observa una atenuación relativamente menor y la presencia de un nivel líquido/líquido, debidos a la dificultad de la retracción del coágulo. Otro factor que puede afectar la atenuación de un hematoma es el hematocrito del paciente. La hemorragia en una lesión preexistente también puede resultar en dilución de los productos de la sangre. La presencia de un nivel fluido



Fig. 76/2.- TAC de cráneo. Gran hematoma cerebral occipital izquierdo con edema perilesional y efecto de masa.

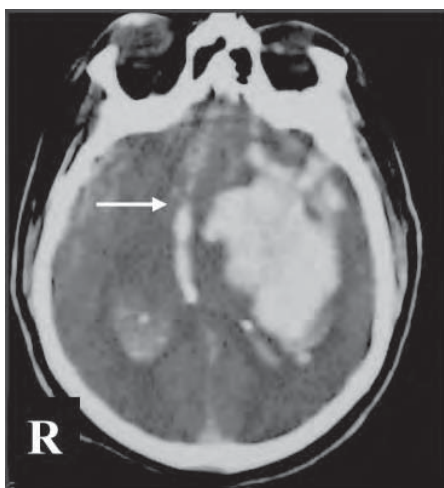


Fig. 76/3.- TAC de cráneo. Gran hematoma lobar izquierdo con vuelco ventricular y herniación subfalcial.

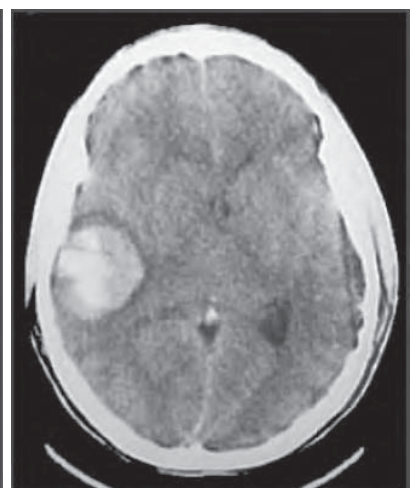


Fig. 76/4.- TAC de cráneo. Hematoma lobar sin edema perilesional ni efecto de masa.

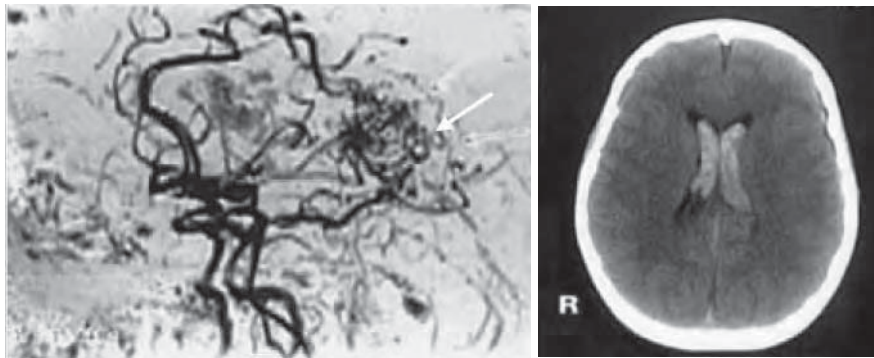


Fig. 76/5.- Hemorragia intraventricular producida por la ruptura de una MAV.

en el hematoma sugiere una coagulopatía de base o una hemorragia en una cavidad preexistente.

En los días que siguen, la atenuación del hematoma disminuye a un ritmo de 1,5 HU por día. En el estadio subagudo, se observa un discreto margen. Aproximadamente tres semanas después del ictus, un hematoma intraparenquimatoso es similar en atenuación al cerebro normal adyacente.

En el estadio crónico precoz, un hematoma aparece como un área mal definida de baja atenuación. Un área de atenuación similar a la del LCR con pérdida local de volumen se observa en la fase crónica. Debido a la ausencia de productos de la sangre en el estadio crónico, el diagnóstico de hemorragia sólo es retrospectivo.

Las características de la hemorragia producida por una coagulopatía generalmente son diferentes de las observadas con otras causas de HICE. El HICE asociado con una coagulopatía resulta en hematomas más grandes y habitualmente de localización lobar. Existe menos edema alrededor del hematoma. El compromiso de diferentes compartimentos intracraneales al mismo tiempo, la localización inusual del hematoma, y la presencia de múltiples hematomas deben llevar a una investigación de una coagulopatía de base. La presencia de un nivel fluido en el hematoma es un signo específico de una coagulopatía.

La angiografía es el examen diagnóstico para las causas vasculares de HIC secundaria, tales como malformaciones arteriovenosas, fístulas arteriovenosas durales, trombosis venosas corticales o vasculitis. Las indicaciones de arteriografía son: a) pacientes con hemorragia primariamente intraventricular, b) pacientes no hipertensos con hemorragia lobar; c) pacientes menores de 45 años independientemente de la presencia o no de hipertensión; d) pacientes cuyo único factor de riesgo sea el uso de cocaína o drogas simpaticomiméticas. La angiografía convencional también debe ser considerada en los pacientes con hemorragia subaracnoidea asociada con un coágulo parenquimatoso y en pacientes con hemorragias recurrentes. El momento de realización de la angiografía depende de la condición clínica del paciente y de la urgencia de la cirugía. Cuando se diagnostica una malformación arteriovenosa, no existe una urgencia particular para cirugía o embolización, debido a que el riesgo de resangrado mayor es muy bajo (4% por año).

La RMI se considera menos sensible y específica para la hemorragia hiperaguda; sin embargo, muchos informes recientes han demostrado una alta sensibilidad que se acerca al 100% (Fig. 76/12), siendo particularmente útil para reconocer microsangrados en áreas de infarto isquémico cerebral.

La RMI es una herramienta importante para el diag-

nóstico de la hemorragia subaguda y crónica, debido a su mayor sensibilidad y especificidad para el reconocimiento de los productos de degradación de la hemoglobina, y por extensión, para estimar la edad de un hematoma.

La resonancia magnética por imágenes ha ampliado el campo de detección diagnóstica de las HICE. La técnica permite no sólo detectar hematomas pequeños en áreas de difícil visualización tomográfica, como el tronco encefálico y el cerebelo, sino que también permite establecer con certeza el tiempo de evolución de la hemorragia, en función de los varios estadios de degradación de la molécula de hemoglobina (Tabla 76/4). Esto permite distinguir entre las formas hiperaguda (primeras horas), aguda (días a una semana), subaguda precoz (semanas), subaguda tardía (semanas a meses), o crónicas (meses a años) de los HICE. La RMI es un instrumento importante para la identificación de pacientes con hemorragia previa.

EVOLUCIÓN Y COMPLICACIONES

El curso de las HICE en las primeras horas es impredecible. El deterioro inicial en minutos habitualmente es atribuido al sangrado activo. Como ya se adelantó, el 26% de los pacientes presentan un crecimiento significativo del volumen de la hemorragia entre el inicio y la primera hora. Un adicional 12% de pacientes presentan un crecimiento sustancial entre la primera y la 20ª hora en la TAC de cráneo. El crecimiento en el volumen de la hemorragia se asocia con deterioro clínico medido por la Escala de Coma de Glasgow o por la Escala del National Institutes of Health Stroke.

Es importante el reconocimiento de los cambios en el

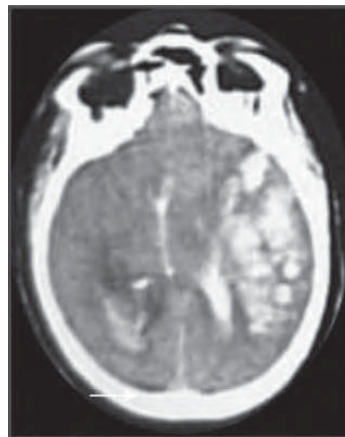


Fig. 76/6.- TAC de cráneo. Hemorragia intracerebral en paciente en tratamiento con drogas fibrinolíticas.

Tabla 76/4.- Evaluación del tiempo de la hemorragia por RMI.

Fase de la HIC	Tiempo	RMI T1WI	RMI T2WI	Estado de la Hb
Hiperaguda	0-12 hs	Mínima hipointensidad	Mínima hiperintensidad	Oxihemoglobina IC
Aguda	12-72 hs	Hallazgos mínimos	Hipointensidad visible	Deoxihemoglobina IC
Subaguda	3-7 días	Hiperintensidad	Hipointensidad	Metahemoglobina IC
Crónica	>7 días	Hiperintensidad	Hiperintensidad con margen negro	Hemosiderina IC

T1WI: T1-weighted image; T2WI: T2-weighted image

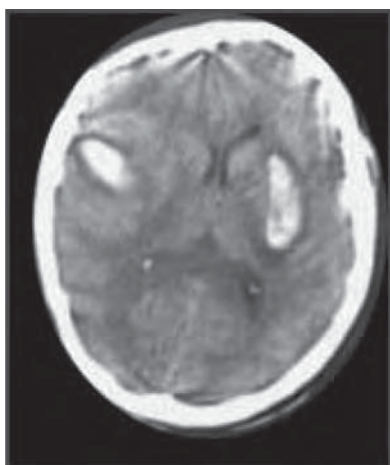


Fig. 76/7.- TAC de cráneo. Hematomas cerebrales múltiples post-parto.



Fig. 76/8.- TAC de cráneo. Hematoma talámico con vuelco ventricular.

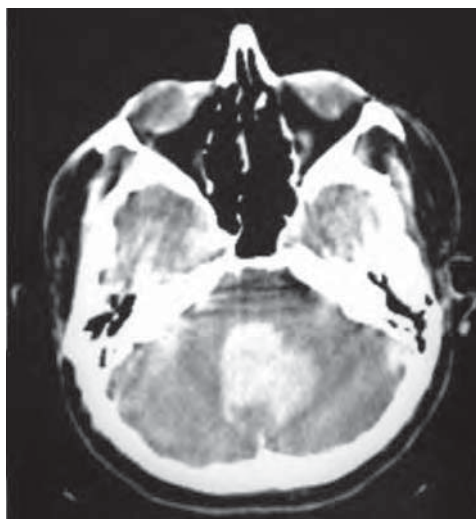


Fig. 76/9.- Hematoma de cerebelo. Síndrome de hipertensión endocraneana con hidrocefalia aguda.

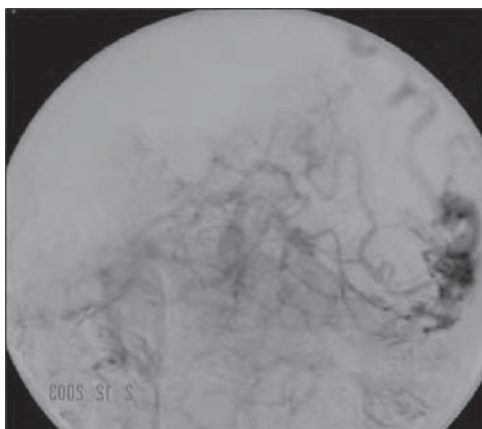
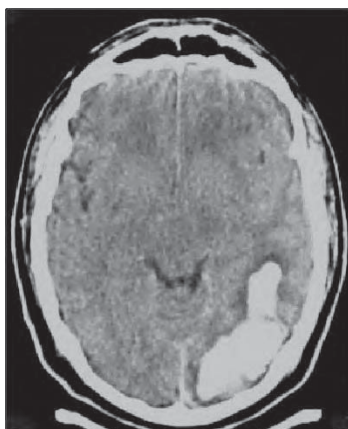
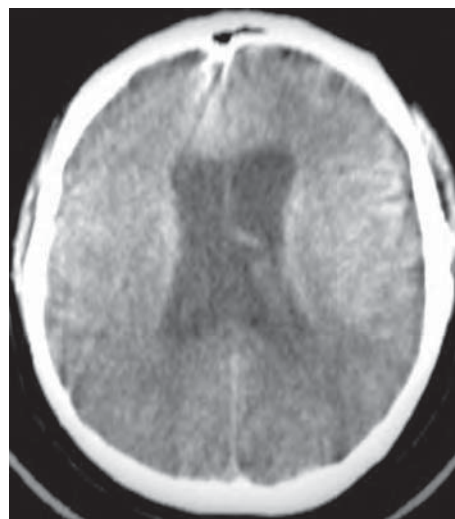


Fig. 76/10.- Hematoma lobar occipital izquierdo producido por la ruptura de una MAV.

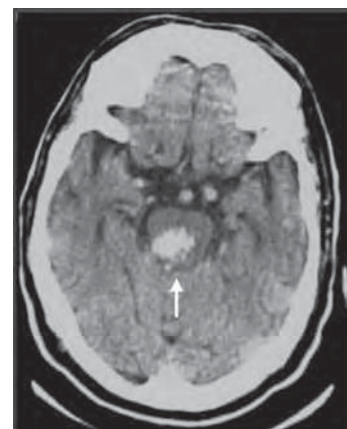


Fig. 76/11.- TAC de cráneo. Hematoma de tronco encefálico.

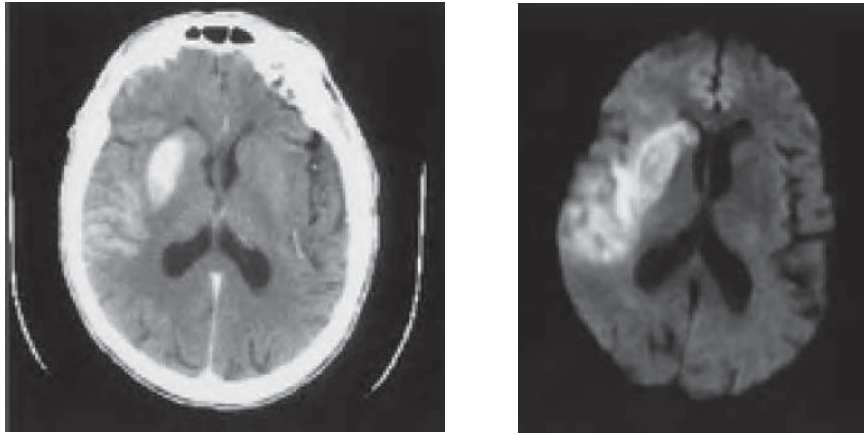


Fig. 76/12.- TAC de cráneo y RMI en paciente con hemorragia intracranial secundaria a tratamiento fibrinolítico de ACV isquémico. Obsérvese la elevada resolución de la RMI.

estado clínico de los pacientes con HICE, en particular el deterioro. Este puede ser señal de un nuevo sangrado o de una complicación médica secundaria potencialmente tratable. El deterioro clínico se manifiesta habitualmente como un agravamiento del síndrome original. La mejor guía para el pronóstico es la presencia de cambios en el estado de conciencia.

Las series clínicas han documentado que cuando el déficit clínico asociado con una HICE se estabiliza, el agravamiento y el resangrado son infrecuentes. Si ello ocurre, se profundiza el déficit original, disminuye el nivel de conciencia, y puede aparecer anisocoria.

El curso clínico de las HICE luego de las primeras horas o días está influenciado por la lesión secundaria causada por la masa del hematoma, edema o hidrocefalia. La desviación de la línea media por los efectos combinados de la masa del coágulo y el edema puede producir la disrupción mecánica del cerebro, la compresión de nervios craneales, la obstrucción del sistema ventricular, el estiramiento de pequeños vasos con sangrado adicional, o la compresión de vasos con isquemia secundaria.

Cuando se produce un deterioro tardío, también se deben descartar complicaciones médicas, tal como las indicadas en la Tabla 76/5.

PRONÓSTICO

El pronóstico de las HICE varía de acuerdo con el nivel de conciencia al ingreso, el tamaño del hematoma y la localización del mismo. Cuando se consideran todos los tipos en conjunto, varias series basadas en diagnóstico por tomografía han informado una mortalidad a los seis meses entre el 26 y el 56%. Estas disparidades se deben en parte al uso de diferentes periodos de tiempo desde el inicio para estimar la mortalidad y de criterios de exclusión en algunos ensayos terapéuticos. Así, en el estudio de Mayer y col., que excluye pacientes con Es-

cala de Glasgow de 3 a 5 (coma profundo), en el grupo de tratamiento con placebo la mortalidad fue del 29%. Se debe tener en cuenta que la mitad de las muertes se produce en los primeros dos días que siguen al accidente hemorrágico.

Existe poca información respecto al pronóstico a largo tiempo de las HICE. Varias series han documentado una mortalidad relativamente elevada en el periodo agudo, pero una evolución a largo tiempo generalmente satisfactoria en los sobrevivientes. El pronóstico funcional de los sobrevivientes no parece ser diferente del de los individuos que padecen ACV isquémicos.

Dentro de los predictores precoces de la evolución aguda se considera como el más confiable el nivel de conciencia al ingreso, establecido por la escala de Glasgow. El mismo se relaciona directamente con el tamaño del hematoma, lo cual tiene un alto valor predictivo para la mortalidad. Otros factores que están relacionados con el hematoma en sí, como la extensión intraventricular, son indicadores pronósticos menos consistentes.

Hardemark y col. comprobaron que el score de Glasgow al ingreso, el volumen del hematoma, la localización del hematoma (lobar o de los ganglios basales) y la edad del paciente fueron los factores que mejor se relacionaron con la evolución funcional a los seis meses y en el seguimiento a tres años luego de la admisión; y en los pacientes en los cuales pudo ser calculada la desviación de la línea media, este factor tuvo el mismo valor predictivo que el volumen del hematoma para predecir la evolución. Broderick y col., por su parte, comprobaron que la mortalidad a un mes fue predecible por la determinación del score inicial de la escala de Glasgow y el volumen inicial del hematoma. En su estudio, los pacientes con un score inicial de menos de 9 en la Escala de Coma de Glasgow y un volumen de hematoma mayor de 60 ml tuvieron una mortalidad del 90% al mes, mientras que los pacientes

Tabla 76/5.- Complicaciones médicas de la hemorragia intracerebral (Brass L.).

Complicación	Frecuencia	Complicación	Frecuencia
Neumonía	16 %	Infecciones varias	5 %
Infección urinaria	15 %	Hemorragia digestiva	4 %
Arritmias	8 %	Hidrocefalia	4 %
Convulsiones	8 %	Paro respiratorio	4 %
Septicemia	7 %	Insuficiencia renal	2 %
Hipotensión	7 %	Tromboflebitis	2 %

con un score de 9 o más y un volumen de hematoma menor de 30 ml tuvieron una mortalidad del 17%.

Uno de los problemas principales para establecer estudios comparativos de la evolución de los pacientes con HICE es la comparación de los grupos de pacientes. En este sentido, Hemphill y col. han diseñado recientemente una escala de estratificación de riesgo para poder incluir a todos los pacientes con HICE (Tabla 76/6). Se determinaron cinco características como predictores independientes de mortalidad a 30 días, asignándose un puntaje a cada una de ellas en función de la magnitud de su asociación con la evolución. El score ICH total es la suma de los puntajes de las distintas características. La Tabla 76/6 indica el puntaje específico utilizado para calcular el Score ICH. Debido a que el score de la escala de coma de Glasgow es el factor más intensamente asociado con la evolución, se le asignó el mayor peso en la escala.

El factor pronóstico más importante en la hemorragia cerebelosa es el estado de conciencia en el momento de la presentación o durante la hospitalización. Los pacientes con estupor o coma a la presentación, o como consecuencia de un deterioro, no tienen chance de recuperación si no se interviene quirúrgicamente, en cuyo caso la chance de recuperación con secuela moderada es del 50%. Los pacientes que están alertas o somnolientos en el momento de la cirugía, en cambio, tienen una mortalidad de sólo el 17%.

La mortalidad en la hemorragia intraventricular se relaciona con la cantidad de sangre presente en los ventrículos. La hemorragia que se extiende a todas las cavidades ventriculares presenta una mortalidad del 60 al 91%. Aun una extensión parcial de la hemorragia dentro de los ventrículos se asocia con una mortalidad del 32 al 44%.

La dificultad en el empleo de los modelos predictivos en la HICE ha sido la heterogeneidad en el cuidado provisto en el periodo agudo. En efecto, la causa principal de muerte en el HIC agudo es en la actualidad la suspensión del tratamiento, el cual probablemente ocurra, en parte, en relación con los signos clínicos y radiográficos observados a la admisión. Existe una gran variación institucional en lo que se debe considerar como injuria no letal e injuria letal, en particular en el momento en que se

establece el mal pronóstico y se propone la suspensión de tratamiento. Becker y col. demostraron que en la HIC supratentorial, la variable pronóstica más importante para determinar la evolución luego del HIC es el nivel de soporte médico provisto.

TRATAMIENTO

Los objetivos principales del manejo inicial de los pacientes con hemorragias intraencefálicas son la identificación, localización y definición de la extensión de la hemorragia en el neuroeje; y la prevención del daño neurológico secundario por hipoxia, hipertensión endocraneana o recidiva del sangrado. Debido a que un número importante de estos pacientes se presentan luego de una caída sin presencia de testigos y con un tiempo incierto de depresión del nivel de conciencia, se debe prestar particular atención a cualquier signo de trauma. Los hallazgos habituales incluyen laceraciones en la cara, fracturas esqueléticas y síndromes compartimentales.

La historia clínica y la correcta evaluación del comienzo y evolución de los síntomas y signos, brindan la posibilidad de determinar la localización de la hemorragia. Lo más importante del examen neurológico inicial es la evaluación del nivel de conciencia, dado que su evolución, en particular el deterioro del mismo, determina el pronóstico y la conducta de tratamiento. Los pacientes que ingresan al hospital en coma o evolucionan al coma antes de la instalación del tratamiento definitivo tienen una elevada mortalidad, superior al 50%.

Las investigaciones en el departamento de emergencia se deben focalizar en obtener exámenes para determinar la existencia de factores que compliquen la evolución, tales como los desordenes de coagulación, isquemia miocárdica o abuso de sustancias ilícitas. Adicionalmente, se deben determinar los niveles de glucosa en sangre, enzimas cardíacas, electrolitos, urea y creatinina, debido a que las anormalidades en estos elementos pueden impactar significativamente en el curso clínico. Los exámenes radiográficos deben focalizarse en la obtención del diagnóstico de HIC por una tomografía de cráneo. Se deben realizar estudios adicionales tales como radiografía de tórax para determinar complicaciones pulmonares (edema o aspiración) y, si está indicada, una radiografía de la columna cervical.

Al mismo tiempo que se realiza la evaluación clínica se deberán brindar los cuidados intensivos para prevenir el daño neurológico secundario.

Los pacientes con dificultades respiratorias o con un valor de Escala de Coma de Glasgow de 8 o menos deben ser intubados y sometidos a asistencia respiratoria mecánica, para mantener una PaCO₂ entre 30 y 35 mm Hg y una PaO₂ superior a 90 mm Hg. Aproximadamente el 30% de los pacientes con HIC supratentorial y casi todos aquellos que presentan una hemorragia infratentorial requerirán intubación. El retardo en el control de la vía aérea puede llevar a una injuria secundaria por hipoxia, hipercapnia o aspiración. La intubación endotraqueal debe ser practicada por un experto, para no producir una recidiva de la hemorragia. Se recomienda realizarla con la administración previa de un anestésico de acción corta, a los fines de evitar el aumento de la presión intracraneana. Se utiliza para ello el pentobarbital (50-100 mg IV) o el propofol por vía intravenosa. Otra posibilidad es la realización de anestesia tópica de la región orofaríngea. En los pacientes con deterioro de conciencia se colocará

Tabla 76/6.- Determinación del Score ICH.

Componente	Puntaje del Score ICH
Score de la Escala de Coma de Glasgow	
3-4	2
5-12	1
13-15	0
Volumen del hematoma, cm ³	
≥30	1
<30	0
Hemorragia intraventricular	
Si	1
No	0
Hematoma infratentorial	
Si	1
No	0
Edad, años	
≥80	1
<80	0
Total del Score ICH	0 a 6

una sonda nasogástrica para evitar la distensión gástrica, el vómito y el riesgo de broncoaspiración.

La administración intravenosa de fluidos se debe llevar a cabo con solución salina isotónica (alrededor de 1 mL/kg/h). La administración de solución de dextrosa al 5% puede exacerbar el edema cerebral y aumentar la presión intracraneana. Las soluciones conteniendo dextrosa deben ser evitadas excepto que exista hipoglucemia, debido a que la hiperglucemia puede tener efectos desfavorables en un cerebro lesionado. La hipoosmolalidad sistémica debe ser agresivamente tratada con manitol o solución salina hipertónica. Se debe mantener un estado de euvolemia, evaluado por la presión venosa central y el peso corporal. Si persiste la hipotensión arterial a pesar del reemplazo de fluidos, se puede utilizar dopamina, en dosis de 2 a 20 µg/kg/min o norepinefrina en dosis de 0,05 µg/kg/min.

Es muy debatido el tratamiento de la hipertensión arterial asociada al sangrado intraencefálico. En general se recomienda mantener valores próximos a 160 mm Hg de presión sistólica en los pacientes sin deterioro del estado de conciencia y a 180 mm Hg en los pacientes con compromiso del sensorio. En la Tabla 76/7 se establecen las recomendaciones actuales de la American Heart Association para el manejo de la HICE. Es muy importante no inducir hipotensión, debido al riesgo que involucra el descenso de la presión de perfusión cerebral en pacientes con potencial aumento de la presión endocraneana. Qureshi y col., en un estudio retrospectivo, comprobaron que la disminución rápida de la presión arterial dentro de las 24 horas de la presentación se asocia con un aumento de la mortalidad en pacientes con HICE. En caso de hipertensión severa, se aconseja una reducción de la presión en un 20% por debajo de los valores basales. Inicialmente, esto se puede obtener con bolos de un agente de acción corta; sin embargo, el control más estable se logra titulando la presión arterial con una infusión continua de un agente antihipertensivo (Tabla 76/8). La mayoría de los autores desaconsejan el empleo de nitroprusiato en estos pacientes, por su rol potencial en el aumento de la

presión intracraneana.

Si la presión arterial sistólica es >180 mm Hg o la presión arterial media es >130 mm Hg y no hay evidencia o sospecha de elevación de la PIC, considerar una reducción modesta de la presión arterial (ej. presión arterial media de 110 mm Hg o valores de 160/90 mm Hg) utilizando medicación intravenosa intermitente o continua para controlar la presión arterial, y reexaminar clínicamente al paciente cada 15 minutos.

El riesgo de convulsiones en los primeros 30 días posteriores a una HICE es de alrededor del 8%. En el 1 al 2% de los pacientes se puede producir un *status epilepticus*, y el riesgo de epilepsia es de 5 al 20%. La localización lobar es un predictor independiente de convulsiones precoces. Las convulsiones agudas deben ser tratadas con lorazepam intravenoso (0,05 a 0,10 mg/kg) seguido por una infusión intravenosa de carga de fenitoína (15-20 mg/kg) o ácido valproico (15-45 mg/kg), o fenobarbital (15-20 mg/kg). Los pacientes con HICE pueden beneficiarse de tratamiento profiláctico, y la American Heart Association recomienda el tratamiento antiepiléptico en pacientes seleccionados por lo menos durante un mes, luego de lo cual el mismo debe ser discontinuado si no se produjeron convulsiones.

En la etapa aguda de una HICE, en adición a los efectos del hematoma por sí, existen una serie de factores posibles que contribuyen al aumento de la presión intracraneana. Los mismos deben ser tratados agresivamente, ya que cualquier aumento en la PIC determina una disminución de la presión de perfusión cerebral, con el resultante agravamiento de la función neurológica. Los factores a corregir incluyen la hipoxia, hipercapnia, hipertermia, convulsiones y elevaciones de la presión intratorácica. En la Tabla 76/9 se indican las medidas específicas que se consideran útiles para el tratamiento de la hipertensión endocraneana en pacientes con HICE.

El HICE se consideró como un evento monofásico que se detenía en forma espontánea e inmediata como resultado de la coagulación y el taponamiento por el tejido cerebral adyacente. Recientemente, y como ya se destacó, se demostró que se produce el crecimiento del hematoma en muchos pacientes entre la primera y la 20ª hora del inicio del evento, aun en ausencia de una coagulopatía. En base a estas observaciones, es posible que una terapéutica hemostática administrada en forma inmediata al inicio del episodio pueda limitar el volumen del hematoma y mejorar el pronóstico. Algunos autores consideran que el tratamiento más efectivo es la reducción de la presión arterial sistólica por debajo de 200 mm Hg (Qureshi y col.), manteniendo dicho descenso por al menos 24 horas.

Mayer y col. evaluaron el valor de diferentes dosis de rFVIIa (factor VII recombinante activado -NovoSeven®; Novo Nordisk-) para evitar el agrandamiento precoz del hematoma, comparando este efecto con la evolución clí-

Tabla 76/7.- Recomendaciones sugeridas para el tratamiento de la hipertensión arterial en el HICE.

1. Si la presión arterial sistólica es >200 mm Hg o la presión arterial media es >150 mm Hg, considerar la reducción agresiva de la presión arterial con una infusión intravenosa continua, con control de la presión arterial cada cinco minutos
2. Si la presión arterial sistólica es >180 mm Hg o la presión arterial media es >130 mm Hg y hay evidencia o sospecha de elevación de la presión intracraneana, considerar monitorear la PIC y reducir la presión arterial utilizando medicación intravenosa continua o intermitente para obtener una presión de perfusión cerebral entre 60 y 80 mm Hg.

Tabla 76/8. Agentes antihipertensivos intravenosos utilizados en el manejo de la HICE.

Droga	Dosis en bolo IV	Velocidad de infusión continua
Labetalol	5 a 20 mg cada 15 min	2-8 mg/min (máximo 300 mg/día)
Nicardipina	No indicada	5 a 15 mg/h
Esmolol	250 µg/kg dosis de carga	25 a 300 µg/kg/min
Enalapril	Dosis inicial 0,625 mg, luego 1,25 a 5 mg cada 6 horas	No indicada
Hidralazina	5 a 20 mg cada 30 min	1,5 a 5 µg/kg/min
Nitroprusiato	No indicado	0,1 a 10 µg/kg/min
Nitroglicerina	No indicada	20 a 400 µg/min

nica secundaria medida a los 90 días. Los resultados fueron halagadores, debido que cualquiera de las tres dosis de rFVIIa (40, 80, 160 µg/kg) administrada dentro de las cuatro horas del inicio de los síntomas fue seguida por una reducción de la expansión del hematoma en comparación con placebo; el incremento medio relativo en el volumen del hematoma intracerebral fue del 11% con la dosis más elevada, lo que fue significativamente menor que el 29% observado en el grupo placebo, mientras que las dosis intermedias también mostraron una tendencia hacia menores incrementos del volumen (16% y 14%, respectivamente). Estos efectos beneficiosos en el crecimiento precoz del hematoma se correlacionaron con la supervivencia y con una evolución clínica favorable evaluada por distintos índices. La mortalidad para los tres grupos combinados fue del 18%, en comparación con el 29% para el grupo placebo. En forma similar, la muerte y la incapacidad severa combinadas ocurrieron en el 69% de los pacientes en el grupo placebo y en el 53% en aquellos tratados con rFVIIa, una reducción absoluta del riesgo del 16%. Estos efectos clínicos trasladados a números hacen que se necesiten tratar aproximadamente seis pacientes para prevenir una evolución desfavorable. Un riesgo potencial del tratamiento es el desarrollo de trombosis, en particular en territorios arteriales. Los resultados favorables obtenidos en el ensayo precedente han llevado a desarrollar un gran estudio en fase III sobre la utilidad del producto (FAST trial: Factor Seven for Acute Hemorrhagic Stroke Treatment).

La hemorragia intracranial que se produce en pacientes que están recibiendo anticoagulantes orales es una emergencia médica. En estos casos es imprescindible normalizar el INR por debajo de 1,4, para evitar el aumento del tamaño del hematoma. Los pacientes con HIC que reciben anticoagulantes orales deben ser revertidos en forma inmediata con plasma fresco o concentrado de complejo protrombínico y vitamina K (Tabla 76/10). El tratamiento no debe ser retardado esperando los resultados de los exámenes de coagulación. La normalización del INR con esta metodología requiere varias horas en

la mayoría de los pacientes, y los resultados clínicos habitualmente son malos. Freeman y col., recientemente, han utilizado para la reversión del efecto anticoagulante en pacientes con hematomas cerebrales el factor VIIa recombinante. En siete enfermos evaluados, si bien la droga se demostró efectiva para normalizar en forma rápida el INR, la evolución fue desfavorable: dos pacientes fallecieron y los cinco restantes fueron dados de alta con severas secuelas neurológicas.

El momento de reiniciar la terapéutica anticoagulante en pacientes con alto riesgo de eventos embólicos es poco conocido. Lo habitual es que se trate de pacientes con fibrilación auricular o válvulas artificiales que estaban anticoagulados en el momento de la hemorragia y que requieren continuar con la anticoagulación. El paso inicial es, como se adelantó, revertir la anticoagulación, para reducir la expansión del hematoma y el resangrado. Una vez que se ha logrado este objetivo, y la expansión del hematoma ya no es un problema, se debe considerar reiniciar la anticoagulación. Las recomendaciones recientes (Broderick y col.) establecen que para pacientes con un riesgo comparativamente bajo de infarto cerebral (ej. fibrilación auricular sin ACV isquémico previo) y un riesgo elevado de angiopatía amiloide (ej. pacientes ancianos con HICE lobar) o con una función neurológica muy deteriorada, la mejor elección sería un agente antiplaquetario. En pacientes con un riesgo alto de tromboembolismo en los cuales se considera la reinstalación de anticoagulantes orales, la warfarina puede ser reiniciada a los 7 a 10 días del inicio del HICE original (*Clase IIb, Nivel de Evidencia B*).

Los pacientes con HICE durante o luego del tratamiento con fibrinolíticos plantean una difícil decisión. En estos casos, una vez documentada la hemorragia, se deben administrar 10 U de crioprecipitado, con lo que se eleva el nivel de fibrinógeno en alrededor de 0,70 g/l y el factor VIII en alrededor del 30% en un adulto. Se deben administrar además 2 U de plasma fresco congelado, que aporta factor V y VIII y actúa como expansor de volemia.

Tabla 76/9.- Terapéuticas mayores para los aumentos agudos de la PIC.

Tratamiento	Dosis	Ventajas	Limitaciones
Hiperventilación	PaCO ₂ 25-33 mm Hg	Inicio inmediato, bien tolerada	Hipotensión, corta duración
Osmótico	Manitol: 0,5-1 g/kg	Inicio rápido (30 min), titulable, predecible	Hipotensión, hipocalemia, duración corta
	ClNa: 30 ml sol. 23,4%	Inicio rápido, duración de 15 horas o más	Hipernatremia, sobrecarga hídrica
Barbitúricos	Pentobarbital: 3 a 7 mg/kg y luego infusión de 1 a 5 mg/kg/hora	Estabiliza la presión arterial y las fluctuaciones respiratorias	Hipotensión, pupilas fijas, duración prolongada, depresión respiratoria
Hipotermia (32-33°C)			
Descompresión quirúrgica			

Tabla 76/10.- Tratamiento de emergencia de pacientes con HIC y tratamiento con anticoagulantes orales.

Agente	Dosis	Comentario
Plasma fresco congelado	15 ml/kg	Se requieren de 4 a 6 U de 200 ml cada una
Concentrado de complejo protrombínico	15-30 U/kg	Actúa más rápido que el plasma fresco, pero tiene riesgo de CID
Vitamina K intravenosa	10 mg	Requiere hasta 24 horas para normalizar el INR
Factor VIIa recombinante	20-80 µg/kg	Riesgo de fenómenos trombóticos. Alto costo

En pacientes que han recibido heparina, se administrará además 1 mg de protamina por cada 100 U de heparina recibidas en las últimas cuatro horas. Si el tiempo de sangría es mayor de nueve minutos se administrarán 10 U de plaquetas. En algunos casos puede ser conveniente administrar un agente antifibrinolítico del tipo del ácido ϵ -aminocaproico. Algunos autores recomiendan repetir la TAC de cráneo en una a tres horas, y si se comprueba una progresión del hematoma con desplazamiento de la línea media, considerar la evacuación quirúrgica.

Se admite que el empleo de aspirina se asocia con un exceso de aproximadamente un HICE por cada 1.000 pacientes tratados, mientras que la incidencia de HIC con otras drogas antiplaquetarias es desconocida. No existen terapéuticas probadas para ser utilizadas en pacientes con HICE en tratamiento con drogas antiplaquetarias; sin embargo, en aquellos con disfunción plaquetaria documentada, hay un rol potencial para la transfusión de plaquetas y el empleo de acetato de desmopresina.

La trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar son causas comunes y prevenibles de morbilidad y mortalidad en los pacientes con HICE. El problema estriba en como prevenir y tratar estos eventos tromboembólicos sin aumentar el riesgo de resangrado intracranial. En la actualidad se recomienda que los pacientes con HICE y hemiparesia o hemiplejía reciban compresión neumática intermitente en miembros inferiores para la prevención del tromboembolismo venoso. Luego de la documentación o cesación del sangrado, se puede considerar el empleo de heparinas de bajo peso molecular o heparina no fraccionada por vía subcutánea en pacientes con hemiplejía luego de tres o cuatro días desde el inicio del episodio. Los pacientes con HICE que desarrollan una trombosis venosa proximal aguda, en particular aquellos con embolismo pulmonar clínico o subclínico, deben ser considerados para la colocación de un filtro de vena cava.

Tratamiento quirúrgico

Una decisión difícil es establecer en que casos y en que momento se debe realizar la evacuación quirúrgica del hematoma. Los objetivos de la evacuación quirúrgica de una HICE son la reducción del efecto de masa con el subsiguiente control de la hipertensión intracraneal y la reducción del daño tisular en áreas que rodean al coágulo y que causa una lesión secundaria. Si bien el primer objetivo es fácil de lograr, el segundo es más dificultoso, debido a que los procedimientos quirúrgicos abiertos frecuentemente se asocian con daño tisular cerebral adicional.

Recientemente se ha completado el *International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage* (STICH) (Mendelow A., y col.), un ensayo randomizado, multicéntrico, internacional, que incluyó 1.033 pacientes, para comparar los resultados de la cirugía precoz con el tratamiento conservador inicial en pacientes con hemorragia intracerebral. De 468 pacientes seleccionados para cirugía precoz (<72 horas del inicio de los síntomas), 122 (26%) presentaron una evolución favorable, comparado con 118 (24%) de 496 seleccionados para tratamiento conservador inicial. Es evidente que el tratamiento quirúrgico precoz no tiene ventajas evidentes sobre el tratamiento conservador, pero se deben tener en cuenta algunas consideraciones, a saber:

a. El 26% de los pacientes randomizados para tratamiento

conservador fueron sometidos a cirugía luego de un periodo inicial de observación. La causa principal de la cirugía en estos casos fue el deterioro neurológico progresivo.

- b. Los pacientes con hematomas localizados hasta 1 cm. de la superficie cortical es más probable que presenten una evolución favorable si son sometidos a cirugía precoz que aquellos con hematomas profundos, presentando un beneficio relativo del 29% con la cirugía precoz.
- c. El resultado más claro y decepcionante es la evolución uniformemente mala en pacientes que se presentan con un hematoma intracerebral en coma. Todos los pacientes con un Escore de coma de Glasgow al ingreso de ≤ 8 presentaron una evolución desfavorable independientemente de la terapéutica instituida.

Las hemorragias talámicas pequeñas, con déficit neurológico leve o moderado, generalmente requieren un cuidadoso monitoreo clínico y eventual tratamiento específico destinado a controlar el edema cerebral. En las hemorragias mayores de 3 cm, o con inundación ventricular, es recomendable realizar una ventriculostomía para monitoreo de la PIC y eventual drenaje de LCR. Los hematomas mayores de 3 cm en esta localización habitualmente son fatales. Kagawa recientemente recomendó la evacuación quirúrgica de los hematomas talámicos que presentaban extensión al subtálamo y a la cápsula interna, cuando existen evidencias de aumento de la PIC o deterioro del estado de conciencia.

Los pacientes con hemorragia putaminal o talámica que se operan no presentan una mejoría significativa en la mortalidad ni en la evolución neurológica cuando se comparan con aquellos sometidos a tratamiento médico exclusivamente. Las excepciones son los pacientes relativamente jóvenes sin otras comorbilidades que presentan un deterioro neurológico rápido en las horas que siguen a la admisión. Si tales pacientes presentan una hemorragia putaminal en el hemisferio no dominante, no presentan mayor extensión ventricular, y muestran un efecto de masa significativo en la TAC, es razonable considerar la craniotomía.

En el caso particular de los hematomas lobares, la decisión terapéutica deberá tomarse en función de la etiología, la localización y el tamaño estimado. En estos casos, la posición superficial y quirúrgicamente accesible del hematoma hace que con frecuencia se considere la opción quirúrgica. La misma se aplica particularmente en pacientes con hemorragias de tamaño mediano, con volúmenes en el rango de 20-40 cm³, que tienen mejor evolución luego de la evacuación quirúrgica, en particular si se produce una depresión progresiva en el nivel de conciencia y un aumento en el tamaño del hematoma en la TAC. Los pacientes con hematomas muy pequeños (volumen <20 cm³) o muy grandes (volumen >40 cm³) generalmente no deben ser intervenidos quirúrgicamente, puesto que los primeros evolucionan uniformemente bien con tratamiento médico, y los segundos tienen mal pronóstico independientemente de la modalidad terapéutica implementada. Los hematomas del anciano, originados en una probable angiopatía amiloide, pueden ser evacuados de acuerdo a su localización y tamaño, sin mayor riesgo de hemorragia secundaria.

Para prevenir el proceso patológico secundario y limitar el daño neural y el riesgo de sangrado recurrente asociado con la craniotomía abierta, actualmente se han desarrollado ensayos destinados a la evacuación quirúrgica precoz con el uso de métodos estereotáxicos y endoscópicos. Los mismos permiten la evacuación del hematoma

causando un daño mínimo al tejido normal adyacente, y la posibilidad de acceder a hematomas profundos, como el putaminal y el talámico. Los métodos evaluados incluyen la aspiración esteroatáxica, la aspiración ultrasónica, la irrigación fluida a alta presión, la aspiración endoscópica, el empleo de un nucleótomo modificado y la aspiración con inyección de estreptoquinasa o rtPA (Fig. 76/13). Las técnicas mini-invasivas se han propuesto para la evacuación inmediata de las HICE. El concepto de remoción inmediata está basado en la presencia de sangrado recurrente o continuado que se produce en las primeras horas que siguen al episodio agudo. Este sangrado lleva a un aumento en el volumen del hematoma con el consiguiente deterioro clínico y agravamiento pronóstico.

Las hemorragias secundarias a ruptura de un aneurisma deben ser tratadas precozmente si el estado del paciente lo permite; y las originadas en una malformación arteriovenosa deben recibir tratamiento intensivo para prevenir la hipertensión endocraneana. Si la MAV es operable, se recomienda postergar dos a tres semanas el tratamiento quirúrgico, siendo éste el periodo de tiempo en el cual se licúa el hematoma. Si el paciente se deteriora por hipertensión endocraneana, se debe evacuar el hematoma, posponiendo el tratamiento definitivo de la malformación hasta que se resuelva el edema cerebral.

Para el tratamiento de los hematomas de cerebelo las variables más importantes a considerar son el tamaño del mismo y el estado de conciencia del paciente. Otras variables a tener en cuenta son la edad y la condición clínica previa, y el tiempo transcurrido desde la producción del accidente hemorrágico. En la Tabla 76/11 se indica la propuesta de Elkind y Mohr para el tratamiento de los pacientes con hematoma cerebeloso. En estos casos, el drenaje ventricular externo es útil para controlar la hidrocefalia obstructiva secundaria, pero no mejora la compresión primaria del tronco encefálico. Por ello no debe ser indicado como terapéutica única. Es recomendable la colocación del drenaje ventricular externo durante el procedimiento de evacuación del hematoma, para la extracción de LCR y para monitoraje de la presión intracraneana.

Las hemorragias en el tronco encefálico localizan preponderantemente en la protuberancia. En esta localización, pequeñas hemorragias producen déficits neurológicos devastadores, teniendo los hematomas de más de un centímetro muy mal pronóstico. El manejo médico de estas lesiones involucra un estricto control hemodinámico y de la función respiratoria, y en caso de existir una hidrocefalia aguda, la realización de un drenaje ventricular

externo para descompresión. El tratamiento quirúrgico es controvertido, siendo recomendable en casos de hemorragias producidas por malformaciones vasculares.

La hemorragia intraventricular complica aproximadamente el 40% de los HICE y continúa estando asociada con una alta morbilidad y mortalidad. La hidrocefalia obstructiva, que es la complicación más grave de la hemorragia intraventricular, se debe tratar con drenaje ventricular externo a través de un catéter temporario. El drenaje se mantiene habitualmente hasta que los coágulos que ocluyen el drenaje de líquido cefalorraquídeo se reabsorben. La persistencia de sangre intraventricular prolonga la duración del drenaje y aumenta el riesgo de ventriculitis. Desgraciadamente, en presencia de sangre intraventricular, el drenaje con frecuencia se ocluye, lo que interrumpe la salida y conduce a la persistencia de la hidrocefalia obstructiva y al desarrollo eventual de hipertensión endocraneana. Adams y col. revisaron 24 pacientes con HICE supratentorial que fueron tratados con drenaje ventricular externo versus un grupo tratado con terapia médica y hallaron que el drenaje ventricular externo no mejoraba la evolución. En forma adicional, los cambios en el volumen ventricular no se correlacionaron con cambios en el nivel de conciencia.

Un método diferente destinado a maximizar la efectividad de la aspiración del hematoma involucra la instilación de agentes fibrinolíticos en la cavidad del coágulo. Utilizando distintos protocolos, se coloca un catéter por método estereotáxico en la cavidad del coágulo, y se instila el agente fibrinolítico varias veces por varios días. La técnica más común utiliza urokinasa, en dosis de 5.000 a 6.000 UI dos veces por día a través de un catéter, con subsiguiente drenaje y aspiración (Fig. 76/13).

Una serie de estudios han demostrado una mejoría en la evolución de estos pacientes, con una media de resanado de 4%. En un estudio reciente europeo se evaluó la eficacia de la evacuación por estereotaxia de la HICE con la subsiguiente instilación de urokinasa. El grupo quirúrgico presentó una disminución de la mortalidad del 40%. Loch Macdonald, por su parte, revisó los estudios existentes sobre tratamiento conservador, drenaje ventricular externo o drenaje ventricular más fibrinolíticos en pacientes adultos con hemorragia intraventricular. Evaluó 12 trabajos con 619 pacientes tratados en forma conservadora, 13 trabajos con 421 pacientes tratados con drenaje ventricular externo, y 13 estudios con 137 pacientes tratados con instilación intraventricular de fibrinolíticos. La mortalidad fue del 56% en el grupo tratado conserva-

Tabla 76/11.- Algoritmo sugerido para el manejo de pacientes con hematoma cerebeloso espontáneo basado en la presentación clínica inicial.

Estado clínico	Alerta y despierto, sin signos de compresión de tronco				Estuporoso o comatoso o con signos de compresión de tronco	
	<3 cm		>3 cm		Cualquier tamaño	
Hidrocefalia	No	Si	No	Si	No	Si
Manejo	Control en UTI	Control en UTI considerar DVE	Control en UTI Considerar evacuación del coágulo	Evacuación del coágulo	Evacuación del coágulo	DVE y evacuación del coágulo

DVE: drenaje ventricular externo

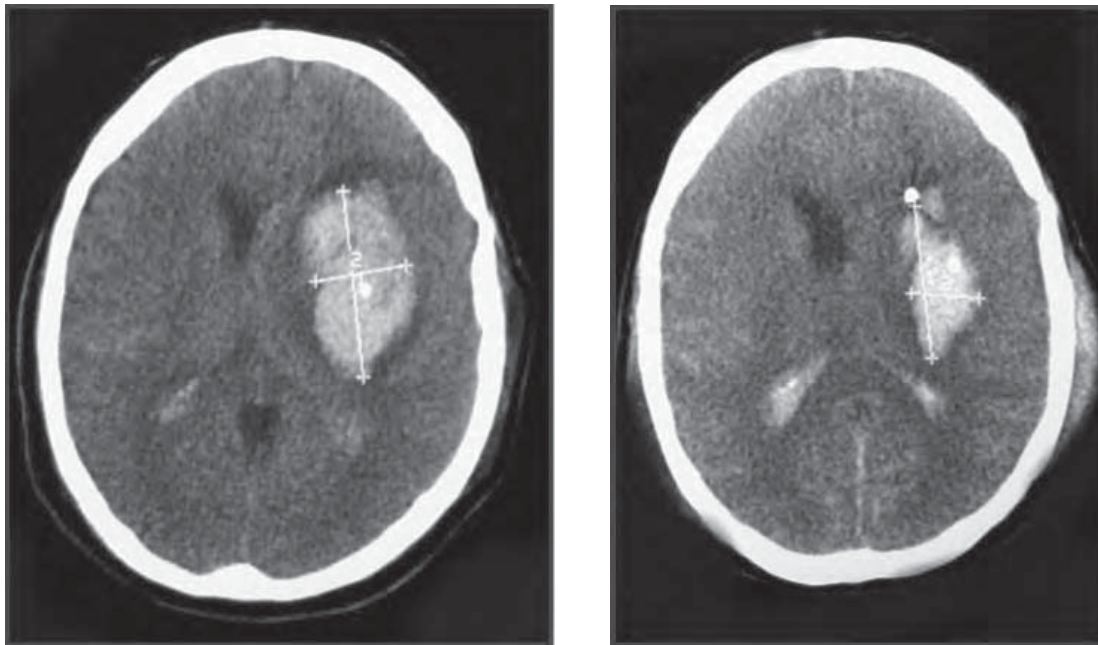


Fig. 76/13.- Hematoma intracerebral espontáneo, pre y postratamiento con rt-PA intralesional (Gentileza Dr. N. Andaluz).

doramente, 62% en el grupo tratado con drenaje ventricular externo y 14% en el grupo tratado con fibrinolíticos. Observó una mejoría similar en la evolución en el estudio de subpoblaciones en función del escore de la Glasgow Outcome Scale.

En función de los resultados precedentes se encuentra en marcha el estudio *Minimally Invasive Surgery Plus rt-PA for Intracerebral Hemorrhage Evacuation (MISTIE)*. En el mismo se investiga el rol de la cirugía mínimamente invasiva asociada al rt-PA en comparación con la mejor terapéutica médica en el tratamiento del HIC. El procedimiento quirúrgico involucra la realización de un orificio de trépano seguido por la colocación de un catéter por vía estereotáxica (TAC o MRI) en el hematoma intracerebral con la aspiración en un tiempo seguida por la administración de rt-PA durante las próximas 72 horas (<http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00224770>)

La craniotomía decompresiva se ha utilizado con resultados favorables en una serie de condiciones, incluyendo el accidente cerebrovascular maligno y la hemorragia intracerebral asociada con hemorragia subaracnoidea por ruptura aneurismática. La cirugía puede disminuir la presión intracraneana pero reduce el riesgo de muerte a expensas de un nivel inaceptable de morbilidad e incapacidad. Hasta el momento actual, sólo una serie de 12 pacientes consecutivos con HICE hipertensiva fueron tratados con hemicraniectomía decompresiva. Once pacientes sobrevivieron al alta, y seis de ellos tuvieron una adecuada evolución funcional (Murthy y colaboradores).

BIBLIOGRAFÍA

Adams R., Powers W.: Management of hypertension in acute intracerebral hemorrhage. *Crit Care Clin* 13:131-1997
 Adams R., Diringer M.: Responde to external ventricular drainage in spontaneous intracerebral hemorrhage with hydrocephalus. *Neurology* 50:519-1998
 Aygun N., Masaryk T.: Diagnostic imaging for intracerebral hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am* 13:313-2002
 Badjatia N., Rosand J.: Intracerebral hemorrhage. *The Neurologist* 11:311-2005

Barnes B., Cawley M., Barrow D.: Intracerebral hemorrhage secondary to vascular lesions. *Neurosurg Clin N Am* 13:289-2002
 Becker J., Baxter A., Cohen W.: Withdrawal of support in intracerebral hemorrhage may lead to self-fulfilling prophecies. *Neurology* 56:766-2001
 Bolander H., Kourtopoulos H.: Treatment of spontaneous intracerebral hemorrhage. A retrospective analysis of 74 consecutive cases with special reference to computer tomographic data. *Acta Neurochir (Wien)* 67:19-1983
 Brass L.: Clinical syndromes of intracerebral hemorrhage. En Feldman E. (Edit). *Intracerebral hemorrhage*. Futura Publishing Comp, Armonk, NY 1994
 Broderick J., Connolly S., Feldmann E.: Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults. 2007 update. *Stroke* 38:2001-2007
 Brott T., Thaling K.: Hypertension as a risk factor for spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 17:1078-1986
 Brott T., Broderick J., Kothari R.: Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke* 28:1-1997
 Broderick J., Brott T., Duldner J.: Volume of intracerebral hemorrhage: a powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality. *Stroke* 24:987-1993
 Broderick J., Adams J., Barsan W.: Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 30:905-1999
 Castellanos M., Leira R., Tejada J.: Predictors of good outcome in medium to large spontaneous supratentorial intracerebral haemorrhages. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76:691-2005
 Chen S., Chen S.: Progression of hypertensive intracerebral hemorrhage. *Neurology* 39:1509-1989
 Curling O., Kelly D.: An analysis of the natural history of cavernous angiomas. *J Neurosurg* 75:702-1991
 De Jaegere P., Arnold A., Balk A.: Intracranial hemorrhage in association with thrombolytic therapy: incidence and clinical predictive factors. *J Am Coll Cardiol* 19:289-1992
 Elkind M., Mohr J.: Cerebellar hemorrhage. *New Horizons* 5:352-1997
 Fernandes H., Gregson B., Siddique S.: Surgery in intracerebral hemorrhage. The uncertainty continues. *Stroke* 31:2511-2000
 Flaherty M., Kissela B., Woo D.: The increasing incidence of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Neurology* 68:116-2007

- Franke C., De Jonge J.: Intracerebral hematomas during anticoagulant treatment. *Stroke* 21:726-1990
- Freeman W., Brott T., Barrett K.: Recombinant factor VIIa for rapid reversal of warfarin anticoagulation in acute intracranial hemorrhage. *Mayo Clin Proc* 79:1495-2004
- Fritsch G., Barth H., Weinert D.: The spontaneous intracerebral hematoma as a complication under therapy with coumarin and fibrinolytic agents. En Mutz N., Koller W., Benzer H. (Edit.): *Proceeding of the 7th European Congress on Intensive Care Medicine*. Monduzzi Edit. Milan, 1994
- Fukumachi A., Koisumi H., Nukui H.: Postoperative intracerebral hemorrhage: a survey of computed tomographic findings after 1074 intracranial operations. *Surg Neurol* 23:575-1985
- Gilbert J., Vinters V.: Cerebral amyloid angiopathy: Incidence and complications in the aging brain. *Stroke* 14:915-1983
- Greer D., Koroshetz W., Cullen S.: Magnetic Resonance Imaging improves detection of intracerebral hemorrhage over computed tomography after intra-arterial thrombolysis. *Stroke* 35:491-2004
- Gurwitz J., Gore J., Goldberg R.: Risk for intracranial hemorrhage after tissue plasminogen activator treatment for acute myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction II. *Ann Intern Med* 129:597-1998
- Hardemark H., Wesslen N., Persson L.: Influence of clinical factors, CT findings and early management on outcome in supratentorial intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 9:10-1999
- Helweg Larsen S., Sommer W., Strange P.: Prognosis for patients treated conservatively for spontaneous intracerebral hematomas. *Stroke* 15:1045-1984
- Hemphill J., Bonovich D., Besmertis L.: The ICH Score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke* 32:891-2001
- Hsieh P., Awad I., Getch C.: Current updates in perioperative management of intracerebral hemorrhage. *Neurol Clin* 24:745-2006
- Huttner H., Schellinger P., Hartmann M.: Hematoma growth and outcome in treated neurocritical care patients with intracerebral hemorrhage related to oral anticoagulant therapy. *Stroke* 37:1465-2006
- Jellinger K.: Pathology and etiology of ICH. En Pia H. (Ed.): *Spontaneous intracerebral haematomas*. Springer Verlag, Berlin 1980
- Kaneko M., Tanaka M.: Long term evaluation of ultra early operation for hypertensive intracerebral hemorrhage in 100 cases. *J Neurosurg* 58:83-1983
- Kase C.: Intracerebral hemorrhage: non hypertensive causes. *Stroke* 17:590-1986
- Kase C.: Hemostatic treatment in the early stage of intracerebral hemorrhage: the recombinant Factor VIIa experience. *Stroke* 36:2321-2005
- Keep R., Xi G., Hua Y.: The deleterious or beneficial effects of different agents in intracerebral hemorrhage. *Stroke* 36:1594-2005
- Kelley R.: *Medical Therapy*. En Feldmann E. (Edit.) *Intracerebral hemorrhage*. Futura Publishing Company, Armonk, NY 1994
- Khatri P., Wechsler L., Broderick J.: Intracranial hemorrhage associated with revascularization therapies. *Stroke* 38:431-2007
- Kidwell C., Chalela J., Saver J.: Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA* 292:1823-2004
- Klonoff D., Andrews B., Obana W.: Stroke associated with cocaine use. *Arch Neurol* 46:989-1989
- Lacut K., Bressollete L., Le Gal G.: Prevention of venous thrombosis in patients with acute intracerebral hemorrhage. *Neurology* 65:865-2005
- Lapsiwala S., Mofitakhar R., Badie B.: Drug induced iatrogenic intraparenchymal hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am* 13:299-2002
- Levi M., Peters M., Buller H.: Efficacy and safety of recombinant factor VIIa for treatment of severe bleeding: a systematic review. *Crit Care Med* 33:883-2005
- Little K., Alexander M.: Medical versus surgical therapy for spontaneous intracranial hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am* 13:339-2002
- Loch Macdonald R.: Thrombolysis for intraventricular hemorrhage. *Neurosurg Q* 15:211-2005
- Mayer S.: Ultra-early hemostatic therapy for intracerebral hemorrhage. *Stroke* 34:224-2003
- Mayer S., Brun N., Begtrup K.: Recombinant activated Factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 352:777-2005
- Mayer S., Brun N., Broderick J.: Safety and feasibility of recombinant Factor VIIa for acute intracerebral hemorrhage. *Stroke* 36:74-2005
- Mayer S., Rincon F.: Treatment of intracerebral haemorrhage. *Lancet Neurol* 4:662-2005
- Mayer S.: Recombinant activated Factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *Stroke* 38 (part 2):763-2007
- McDonald C., Carter B.: Medical management of increased intracranial pressure after spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am* 13:335-2002
- Mendelow A.: International surgical trial in intracerebral hemorrhage: 668 patients randomized. *J Neurosurg* 96:186A-2002
- Mendelow A., Gregson B., Fernandes H., for the STICH Investigators: Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *Lancet* 365:387-2005
- Mohr J., Caplan L.: The Harvard Cooperative Stroke Registry: A prospective registry. *Neurology* 28:754-1978
- Murthy J., Chowdary G., Murthy T.: Decompressive craniectomy with clot evacuation in large hemispheric hypertensive intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care* 2:258-2005
- Naff N., Tuhirim S.: Intraventricular hemorrhage in adults: complications and treatment. *New Horizons* 5:359-1997
- Nail-Tolani S., Oropello J., Benjamin E.: Neurologic complications in the Intensive Care Unit. *Clin Chest Med* 20:423-1999
- NINDS ICH Workshop Participants: Priorities for clinical research in intracerebral hemorrhage. *Stroke* 36:e23-2005
- Obana W., Andrews B.: The intensive care management of nontraumatic intracerebral hemorrhage. En Andrews B. (Ed.): *Neurosurgical intensive care*. McGraw Hill, New York 1993
- Ondra S., Troupp H.: The natural history of symptomatic arteriovenous malformations of the brain. *J Neurosurg* 73:387-1990
- Panagos P., Jauch E., Broderick J.: Intracerebral hemorrhage. *Emerg Med Clin N Am* 20:631-2002
- Quinones Hinojosa A., Gulati M., Singh V.: Spontaneous intracerebral hemorrhage due to coagulation disorders. *Neurosurg Focus* 15(4)-2003
- Qureshi A., Bliwise D., Bliwise N.: Rate of 24-hour blood pressure decline and mortality after spontaneous intracerebral hemorrhage: a retrospective analysis with a random effects regression model. *Crit Care Med* 27:480-1999
- Qureshi A., Tuhirim S., Broderick J.: Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 344:1450-2001
- Qureshi A., Harris Lane P., Kirmani J.: Treatment of acute hypertension in patients with intracerebral hemorrhage using American Heart Association guidelines. *Crit Care Med* 34:April 2006
- Rooper A., Davis K.: Lobar cerebral hemorrhages: acute clinical syndrome in 26 cases. *Ann Neurol* 82:141-1980
- Rooper A., Schutz H.: Spontaneous intracerebral hemorrhage. En Hacke W. (Edit.) *Neurocritical Care*. Springer Verlag, Berlin 1994
- Skidmore C., Andrefsky J.: Spontaneous intracerebral hemorrhage: epidemiology, pathophysiology, and medical management. *Neurosurg Clin N Am* 13:281-2002
- Sobel B.: Intracranial bleeding, fibrinolysis and anticoagulation. Causal connections and clinical implications. *Circulation* 90:2147-1994
- Steiner T., Rosand J., Diringer M.: Intracerebral hemorrhage associated with oral anticoagulant therapy. Current practices and unresolved questions. *Stroke* 37:256-2006
- Steiner T., Diringer M., Schneider D.: Dynamics of intraventricular hemorrhage in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: risk factors, clinical impact, and effect of hemostatic therapy with recombinant activated factor VII. *Neurosurgery* 59:767-2006

- Teernstra O., Franke C., Leffers P.: Stereotactic treatment of intracerebral hematoma by means of a plasminogen activator, a multicenter randomized controlled trial. *Cerebrovasc Dis* 11(Suppl 4):S127-2001
- Toyoda K., Okada Y., Minematsu K.: Antiplatelet therapy contributes to acute deterioration of intracerebral hemorrhage. *Stroke* 65:1000-2005
- Tsementzis S.: Surgical management of intracerebral hematomas. *Neurosurgery* 16:562-1985
- Vinters H.: Cerebral amyloid angiopathy. A critical review. *Stroke* 18:311-1987
- Voelker J., Kaufman H.: Intraparenchymal hemorrhage. *New Horizons* 5:342-1997
- Wilterdink J., Feldmann E.: Cerebral hemorrhage. En Devinsky O., Feldmann E., Hainline B.: *Neurological complications of pregnancy*. Raven Press, Ltd, New York 1994
- Woo D., Broderick J.: Spontaneous intracerebral hemorrhage: epidemiology and clinical presentation. *Neurosurg Clin N Am* 13:265-2002
- Zazulia A., Diringer M., Derdeyn C.: Progression of mass effect after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 30:1167-1999
- Zuccarello M., Andaluz N., Wagner K.: Minimally invasive therapy for intracerebral hematomas. *Neurosurg Clin N Am* 13:349-2002

CAPÍTULO 77

Status epilepticus

DRES. ALEJANDRO GUTIÉRREZ Y MARÍA TABOADA

DEFINICIONES

Para la correcta comprensión del presente capítulo es necesario conocer una serie de términos de distinto significado que se utilizan en forma habitual, y que tienen implicancias diagnósticas y terapéuticas diferentes para cada caso en particular.

La epilepsia se define como “las manifestaciones clínicas paroxísticas y recurrentes producidas por una descarga o sucesión de descargas sincrónicas neuronales, que pueden originarse en múltiples estructuras encefálicas y responden a situaciones condicionantes y causales muy diversas”. La epilepsia es un desorden o grupo de desordenes crónicos, caracterizada por convulsiones que habitualmente se repiten en forma impredecible en ausencia de factores provocadores definidos.

La crisis convulsiva, por su parte, se debe considerar como un episodio aislado en la vida de un individuo, resultante de una respuesta inespecífica del SNC ante diversos tipos de agresiones. Esto la diferencia de la crisis epiléptica, que ocurre como un hecho paroxístico en un paciente epiléptico. Una convulsión puede ser el resultado de un proceso agudo, en cuyo caso se refiere como una “convulsión sintomática aguda”; o puede ser el resultado de un insulto intracranial antiguo tal como un accidente cerebrovascular, un trauma o anoxia, en cuyo caso se define como una “convulsión sintomática remota”. La crisis convulsiva, como fenómeno inespecífico, es frecuente en terapia intensiva,

mientras que la crisis epiléptica no lo es tanto.

Crisis en serie o en *clusters* son aquellas que recurren a intervalos frecuentes con recuperación completa de la conciencia entre los ataques. En algunos pacientes ocurren como forma de presentación habitual, tal es el caso de las crisis perimenstruales.

El Estado de mal o *status epilepticus* es definido por la OMS como “la situación en que la crisis epiléptica es tan prolongada o repetida en intervalos de tiempo suficientemente breves como para ocasionar un disturbio epiléptico fijo y duradero”. Esta definición es poco concreta y precisa en cuanto a duración de las crisis e intervalo intercrítico, habiendo sufrido cambios en el tiempo de acuerdo al criterio y experiencia médica. Una definición aceptada establece que se está ante la presencia de un *status epilepticus* cuando las crisis duran desde 10 a 30 minutos, o cuando la repetición de las mismas es tan frecuente que no permite la recuperación de la conciencia entre ellas.

La duración de una crisis convulsiva generalizada es habitualmente de alrededor de un minuto. Si se asiste a un paciente con una crisis que a los treinta segundos tiene una segunda que vuelve a durar un minuto, y luego de treinta segundos tiene una tercera y así sucesivamente, desde un punto de vista práctico se trata de un *status epilepticus*, debiendo actuarse en consecuencia aunque sólo hayan transcurrido cinco minutos. Este concepto es importante ya que está demostrado que el pronóstico del *status epilepticus* depende en gran parte del intervalo transcurrido hasta el inicio de la terapia y de la eficacia del tratamiento. La definición operacional del *status epilepticus* propuesta por Lowenstein, Bleck y Macdonald es un estado convulsivo continuo, generalizado, que dura más de cinco minutos (en un adulto o en un niño mayor de cinco años) o dos o más convulsiones durante las cuales el paciente no retorna a su estado de conciencia habitual. En los niños se puede aceptar un tiempo de hasta 12 minutos. La racionalidad de esta definición revisada se basa en el hecho que una típica convulsión generalizada tónico-clónica, rara vez dura más de cinco minutos, que la terminación espontánea es menos probable en convulsiones que duran más de cinco minutos, y que cuando más tiempo continúa la crisis, más difícil será su control con drogas antiepilépticas y mayor el grado de daño neuronal. Esta definición es consistente con la práctica clínica habitual en la cual es poco razonable esperar 30 minutos para iniciar el tratamiento con drogas antiepilépticas.

El *status epilepticus* refractario se define como una convulsión que persiste más de dos horas, o convulsiones que recurren a una frecuencia de dos o más episodios por hora sin recuperación entre las crisis, a pesar del tratamiento con drogas antiepilépticas convencionales. Desde una perspectiva clínica, es preferible considerar como en *status epilepticus* refractario a todo paciente que no responde a una terapéutica de primera línea. Se admite que entre el 30 y el 50% de todos los casos de *status* son refractarios a una primera línea de anticonvulsivantes. Holtkamp y col. comprobaron, en una serie de 131 pacientes que presentaron 140 episodios de *status epilepticus*, que el 43% de los mismos fueron refractarios a una primera línea de anticonvulsivantes; que la encefalitis es el mayor factor de riesgo para un *status epilepticus* refractario; que el *status epilepticus* dependiente de un nivel insuficiente de anticonvulsivantes habitualmente no es refractario; y que más frecuentemente se desarrolla una epilepsia sinto-

mática luego de un *status epilepticus* refractario.

CLASIFICACIÓN

Se han descrito múltiples tipos de convulsiones epilépticas, y por lo tanto, múltiples tipos de *status epilepticus*. Esto ha llevado a una compleja clasificación del *status epilepticus*. Sin embargo, utilizando los hallazgos electroclínicos, el *status epilepticus* puede ser clasificado en forma simple por la presencia de convulsiones motoras (*status epilepticus convulsivo*) o por su ausencia (*status epilepticus no convulsivo*). Existe una ulterior división en *status epilepticus* que afecta el cerebro total (*status epilepticus generalizado*) o sólo parte del cerebro (*status epilepticus parcial*). En este capítulo se analizará en forma predominante el *status epilepticus convulsivo*, que es la forma habitual observada en las Unidades de Terapia Intensiva.

El *status epilepticus* ha sido clasificado de acuerdo al tipo de crisis, tal como se indica en la Tabla 77/1.

Convulsiones generalizadas. Una convulsión generalizada se produce cuando el EEG muestra el compromiso simultáneo de ambos hemisferios cerebrales. El término convulsión generalizada implica que la misma no tiene un inicio focal; sin embargo, algunos tipos son multifocales o tienen un inicio parcial y ulteriormente se generalizan. Este grupo se ha dividido en dos categorías mayores: 1) convulsión generalizada inhibitoria, que produce predominantemente fenómenos negativos e incluye el estado de petit mal y las convulsiones atónicas; y 2) convulsión generalizada excitatoria, que produce fenómenos positivos e incluye convulsiones mioclónicas, clónicas y tónicas.

Convulsiones parciales. Una convulsión parcial es aquella que tiene un inicio local o focal dentro del cerebro. El primer tipo de convulsión parcial clínicamente relevante es la convulsión parcial simple. El término simple implica que no existen alteraciones detectables de la conciencia durante el ataque. Desde el punto de vista electroencefalográfico, estas convulsiones tienen una

distribución limitada en el cerebro, consistente con la noción de que se requiere un compromiso cortical bilateral o del sistema reticular activador ascendente para comprometer la conciencia. Las convulsiones parciales simples frecuentemente se denominan auras. Cuando las convulsiones se inician en múltiples áreas del cerebro y alteran la conciencia, se clasifican como convulsiones parciales complejas, también denominadas convulsiones psicomotoras o del lóbulo temporal. Las mismas incluyen la presencia de automatismos, diferentes grados de falta de respuesta, y son seguidas de amnesia. El último tipo de convulsiones en esta categoría son las convulsiones de inicio parcial con ulterior generalización.

Pseudoconvulsiones. Las pseudoconvulsiones pueden simular cualquiera de las formas anteriormente descritas. La diferenciación con los estados anteriores es importante, por cuanto el tratamiento es totalmente distinto. Se admite que hasta el 17% de los pacientes que son admitidos a una unidad de epilepsia presentan pseudoconvulsiones.

Convulsiones no epilépticas. Las convulsiones no epilépticas pueden ser causadas por la supresión del alcohol o por otros tóxicos exógenas, y habitualmente se caracterizan por aparecer como convulsiones generalizadas tónicas o clónicas. Puede ocurrir un *status epilepticus* de variadas características en individuos que no tienen epilepsia.

INCIDENCIA

En este capítulo es importante reconocer la incidencia de convulsiones en los pacientes críticos, y la incidencia de un verdadero *status epilepticus*.

Las convulsiones son un fenómeno no infrecuente en las unidades de terapia intensiva. Su incidencia varía entre 3,3% y 34%, dependiendo de la población y del método de detección. En una revisión de Bleck y col., se demostró que el 3,3% de la población de pacientes en UTI desarrollan convulsiones como complicación neurológica. Debido a que las convulsiones también pueden con-

Tabla 77/1. Clasificación del status epilepticus (SE) (Bleck T., 2005)

Tipo de <i>status epilepticus</i> (SE)	Abreviación	Características clínicas	Características EEG
SE convulsivo generalizado	GCSE	Convulsiones continuas, o convulsiones que recurren sin recuperación de la conciencia	Convulsiones generalizadas recurrentes, en ocasiones continuas, bajando y subiendo en frecuencia, y eventualmente con pérdidas periódicas de amplitud
SE parcial continuo	SPSE	Fenómeno persistente motor o sensitivo que persiste confinado a un área del cuerpo	Actividad epileptiforme localizada que persiste confinada; algunos focos pueden no ser visibles en el EEG de superficie
SE mioclónicas		Sacudidas mioclónicas repetitivas, focalizadas o generalizadas	Descargas periódicas
SE parcial complejo	CPSE	Ataques parciales complejos prolongados sin convulsiones	Actividad rítmica involucrando las cortezas temporal u órbita-frontal con subidas y bajadas
SE con ausencias		Periodos de ausencia, en ocasiones con respuestas parciales	Patente de onda y espiga de 2,5-3 Hz
SE no convulsivo	NCSE	Respuesta disminuida o ausente, en general en asociación con otras enfermedades	Cualquiera de las anteriores

tribuir a la alteración del estado mental y presentarse sin movimientos anormales, se debe estar atento a esta posibilidad y evaluar a los pacientes con alteración del estado mental con un electroencefalograma. Por ejemplo, el 8% de los pacientes comatosos en UTI pueden presentar un estado convulsivo sin convulsiones. El método de detección es importante, debido a que un EEG simple puede no capturar estos fenómenos paroxísticos y subestimar la incidencia de estado convulsivo. En un estudio reciente se detectaron convulsiones en el 19% de los pacientes en terapia intensiva, y el 92% de las mismas correspondieron exclusivamente a formas no convulsivas. Predictores independientes de convulsiones electrográficas sin manifestaciones motoras fueron la presencia de coma, edad menor de 18 años, historia de epilepsia, y epilepsia convulsiva durante la admisión. Finalmente, otro factor a considerar es que la incidencia de convulsiones puede ser mucho mayor en subpoblaciones específicas de pacientes con injuria del sistema nervioso central.

De acuerdo con estudios previos el *status epilepticus* afecta anualmente entre 50.000 y 60.000 personas en EE.UU., incidencia que se calcula más elevada en las nuevas estadísticas, y aún más en los países subdesarrollados. La incidencia del *status epilepticus* es mucho mayor en los niños y en los casos en que se asocia una patología cerebral estructural. Alrededor del 50% o más de los casos de *status epilepticus* constituyen la primera crisis del paciente.

El 5% de los adultos con epilepsia tienen al menos un episodio de *status epilepticus*, elevándose este porcentaje al 10-25% en los niños. Se admite que hasta el 28% de los pacientes epilépticos requieren tratamiento en los departamentos de emergencia anualmente.

ETIOLOGÍA Y FACTORES PRECIPITANTES

Las causas varían en frecuencia según los centros, la edad del paciente y el hecho de que se trate de un paciente epiléptico o no. Como ya se adelantó, a UTI ingresan dos tipos de pacientes con convulsiones: los epilépticos con sus crisis, y aquéllos que presentan crisis sobreimpuestas a un proceso agudo, inicialmente neurológico o no.

El epiléptico ingresa en la UTI con crisis convulsivas repetitivas, en estado de mal epiléptico o en coma posictal. En este último caso lo hará en forma transitoria y por un tiempo breve. En la Tabla 77/2 se indican las etiologías comunes de convulsiones en terapia intensiva (Varelas, Mirski).

En general en los epilépticos adultos los factores precipitantes más comunes son la disminución o supresión

de la medicación y el empleo de alcohol, mientras que en los niños este último es substituido por la presencia de una enfermedad febril. En el *status de novo* son más frecuentes las causas sintomáticas, como ser tumores, traumatismos o infecciones.

El *status epilepticus* puede ocurrir en un paciente no epiléptico, y en estos casos prácticamente siempre se trata de una respuesta cerebral ante una grave enfermedad infecciosa, tóxica, metabólica, etc., y al tratamiento sintomático deberá asociarse con premura el de la causa productora.

Aunque alrededor del 2% de todas las convulsiones parecen ser desencadenadas por drogas, es difícil determinar en una situación particular cual es la contribución de la o las drogas en la inducción de convulsiones en pacientes que por otra parte presentan otras causas posibles productoras de las mismas.

FISIOPATOLOGÍA

Es probable que el reclutamiento inefectivo de las neuronas inhibitorias, en conjunto con una excesiva excitación neuronal, desempeñe un rol en la iniciación y propagación del disturbio eléctrico que ocurre en el *status epilepticus*. El ácido γ -aminobutírico (GABA) es el mayor neurotransmisor inhibitorio en el SNC. Es liberado por la neuronas GABAérgicas, y se une a varios tipos de receptores GABA. Los receptores GABA son proteínas macromoleculares que forman un complejo canal de ion cloruro y contienen sitios específicos de unión para el GABA y una serie de reguladores alostéricos, incluyendo los barbitúricos, las benzodiazepinas y una serie de agentes anestésicos. La inhibición mediada por el receptor GABA puede ser responsable de la terminación normal de una convulsión. En adición, se requiere la activación del receptor de N-metil-D aspartato (NMDA) por el neurotransmisor excitatorio glutamato para la propagación de la actividad convulsiva. La activación del receptor NMDA resulta en un aumento de los niveles de calcio intracelular, que puede ser responsable de la injuria neuronal observada en pacientes en *status epilepticus*. Un grupo creciente de observaciones experimentales y clínicas soportan el concepto que el *status epilepticus* es más difícil de controlar a medida que su duración se prolonga. Se ha propuesto que esto ocurre debido a una desviación de una transmisión inhibitoria mediada por el receptor GABAérgico a una excesiva transmisión excitatoria mediada por el receptor NMDA.

En humanos y en animales de experimentación, las convulsiones sostenidas producen una pérdida neuronal

Tabla 77/2.- Factores precipitantes de crisis convulsivas.

Patología neurológica	Complicaciones de patologías críticas
Neurovascular: ACV isquémico, ACV hemorrágico, trombosis de los senos venosos, síndrome de hiperperfusión	Hipoxia/isquemia
Tumores: primarios, metastásicos	Toxicidad por drogas o sustancias: antibióticos, agentes antivirales, antidepresivos, antipsicóticos, broncodilatadores, anestésicos locales, inmunosupresores, cocaína, anfetaminas
Infecciones del SNC: abscesos, meningitis, encefalitis	Supresión de drogas: barbitúricos, benzodiazepinas, opioides, alcohol
Enfermedades inflamatorias: vasculitis, encefalomiелitis diseminada aguda	Convulsiones febriles
Traumatismo craneoencefálico: contusión, hematoma subdural, hematoma epidural	Anormalidades metabólicas: hipofosfatemia, hiponatremia, hipoglucemia, disfunción hepática o renal
Injuria quirúrgica	
Epilepsia primaria	
Disturbio metabólico primario del SNC	

selectiva en regiones vulnerables tales como el hipocampo, amígdalas, corteza y tálamo. El grado de lesión neuronal está estrechamente relacionado con la duración de la convulsión, destacando la importancia del rápido control del *status epilepticus*. Se ha demostrado que aun sin la presencia de hipoxia, acidosis, hipertermia o hipogluceemia, las convulsiones sostenidas en animales de experimentación producen muerte neuronal. La enolasa, un marcador no específico de lesión neuronal, se encuentra aumentado en pacientes con *status epilepticus* no convulsivo que no presentan una lesión coexistente del SNC.

El *status epilepticus* puede producir secuelas neurológicas adversas. Los factores que contribuyen a la producción de estas secuelas incluyen la edad juvenil, la duración del ataque y las enfermedades neurológicas condicionantes. Las secuelas descritas incluyen retardo mental en niños, alteración de la función intelectual en jóvenes y convulsiones recurrentes. En algunos individuos se constata atrofia cerebral.

Los tipos de *status epilepticus* que presentan menor riesgo neuropatológico son los tónicos o clónicos relacionados con los estados febriles en la niñez y los no convulsivos.

EFFECTOS FISIOLÓGICOS DEL STATUS EPILEPTICUS

Los cambios fisiológicos que ocurren durante el *status epilepticus* son consecuencia de la excesiva actividad motora y de la descarga neuronal anormal (Tabla 77/3). Estos cambios pueden ser divididos en dos fases temporales, precoz y tardía.

Período precoz (0 a 30 minutos). Al comienzo del *Status epilepticus* el metabolismo cerebral aumenta marcadamente, lo cual se compensa inicialmente por los cambios en los mecanismos fisiológicos. Hay un aumento marcado del flujo sanguíneo cerebral y de la liberación de glucosa, lo cual mantiene la actividad del tejido cerebral. Los niveles de lactato cerebral y sistémico aumentan, pudiendo desarrollarse una profunda acidosis láctica, con valores de pH por debajo de 7,00. Estudios recientes en ratas han sugerido que la acidosis es un factor de protección neuronal durante las crisis convulsivas.

Los cambios endocrinos se caracterizan por la presencia de una hipergluceemia inicial. Hay un aumento de la presión arterial y una elevación de la frecuencia cardiaca atribuibles al aumento de la actividad simpática. La actividad autonómica incrementada produce sudoración, hi-

perpirexia, secreciones bronquiales, salivación, vómitos y liberación de adrenalina y noradrenalina.

Período tardío (más de 30 minutos). Los 30 minutos son el tiempo en el cual los mecanismos de autoregulación central comienzan a claudicar como consecuencia de la actividad crítica continua. Las demandas fisiológicas superan la capacidad de los mecanismos cerebrales de compensación, resultando en hipoxia, fallo metabólico celular e injuria neuronal, agravados por la pérdida de la autorregulación cerebral. El *status epilepticus* incontrolado puede conducir al desarrollo de focos adicionales de convulsiones en el cerebro.

La hipotensión, que en etapas terminales puede ser muy severa, se desarrolla como consecuencia de los cambios autonómicos y cardiorespiratorios. Esto produce un descenso del flujo sanguíneo cerebral y del metabolismo cerebral. La alta demanda metabólica del tejido cerebral epiléptico no puede ser satisfecha, resultando en una isquemia o daño metabólico.

Otros problemas comunes son la hipoxia y las arritmias cardiacas. La presión intracraneana puede aumentar dramáticamente en etapas tardías. Los efectos combinados de la hipoxia sistémica y la hipertensión intracraneana pueden producir un compromiso de la circulación cerebral con el consecuente edema cerebral.

También pueden ocurrir hipertensión y edema pulmonar, provocando alteraciones en los capilares pulmonares, con el consiguiente aumento en el flujo transcapilar del pulmón, pudiendo presentar el paciente desde imágenes radiológicas sin expresión clínica hasta un edema pulmonar florido.

Entre los disturbios metabólicos y endocrinos más comunes e importantes cabe mencionar la acidosis, la hipogluceemia, la hipo o hipercalcemia y la hiponatremia. Otras complicaciones metabólicas potencialmente fatales incluyen la necrosis tubular aguda, la falla renal y hepática y la coagulación intravascular diseminada. La rabdomiólisis resultante de los movimientos convulsivos persistentes puede precipitar la falla renal. Esto puede ser prevenido utilizando ventilación artificial y parálisis muscular.

La mayoría de los cambios fisiológicos citados no aumentan la magnitud de la lesión neuronal inducida por las convulsiones, con la probable excepción de la hipertermia. La elevación de la temperatura es de regla en el estado epiléptico, o aún luego de una convulsión aislada. La hipertermia marcada puede lesionar al sistema nervioso

Tabla 77/3.- Efectos fisiológicos del status epilepticus.

Parámetro	Período precoz (0 a 30 minutos)	Período tardío (más de 30 minutos)	Complicaciones
Presión arterial	Aumenta	Disminuye	Shock
Flujo sanguíneo cerebral	Aumenta	Aumenta	Hemorragia
VO ₂ cerebral	Aumenta	Aumenta	Muerte neuronal
Pa O ₂	Disminuye	Disminuye	Hipoxia
Pa CO ₂	Disminuye	Variable	Aumento PIC
pH sérico	Disminuye	Variable	Acidosis
Potasio sérico	Aumenta	Aumenta	Arritmias
Temperatura	Aumenta	Aumenta	Daño neuronal
Actividad autonómica	Aumenta	Aumenta	Arritmias
Fluido pulmonar	Aumenta	Aumenta	Hipoxia
CPK-mioglobina	-----	Aumenta	Insuficiencia renal
Glucosa	Aumenta	Normal	-----

en forma directa, y por tanto, debe ser reconocida y apropiadamente tratada. La mayoría de los pacientes persisten febriles por 12 a 24 horas luego de las convulsiones.

FORMAS CLÍNICAS

A pesar de la heterogeneidad de los distintos tipos de *status epilepticus*, cada uno de ellos con sus rasgos característicos, se pueden identificar principios comunes de iniciación y curso del proceso.

En la evolución clínica del *status* en general existe una etapa premonitoria de varias horas de duración en las cuales la actividad epiléptica se incrementa en frecuencia y severidad en relación a su forma habitual, luego los ataques se hacen intermitentes, después continuos hasta que se tornan menos pronunciados y finalmente cesan gradualmente permaneciendo el paciente en estado de inconciencia superficial.

También se producen cambios eléctricos progresivos reconocibles en el EEG, primero con iguales características a las halladas en las crisis aisladas, para luego hacerse las descargas más frecuentes e irregulares. Todo ello se acompaña de cambios autonómicos que incluyen: aumento de la temperatura, taquicardia, arritmias cardíacas, cambios de la presión arterial, apnea, sudoración, hipersecreción y liberación masiva de adrenalina y noradrenalina.

Status epilepticus convulsivos

En el *status epilepticus* parcial continuo, existen crisis focales repetidas, siendo ello característico de las epilepsias parciales sintomáticas.

Un aspecto que debe tenerse en cuenta es que pueden aparecer déficits focales transitorios (parálisis postictal de Todd) como resultado de lesiones focales antiguas o de una enfermedad evolutiva presente, con implicancias diagnósticas muy distintas.

Es importante destacar que las crisis parciales pierden en gran parte su valor localizador de patología cerebral cuando aparecen en un paciente que está sufriendo crisis repetidas o cuando una crisis es secundaria a alteraciones metabólicas. En ambas circunstancias es posible observar crisis parciales, lateralizadas, aun alternando a uno y otro lado, sin existir una lesión focal circunscrita responsable. Lo que sigue teniendo valor localizador, incluso tras crisis sucesivas, son los déficits postictales antes mencionados.

El *status epilepticus* generalizado es la forma más común y lesionante. Se caracteriza por la presencia de una actividad motora paroxística o continua tónica y/o clónica, simétrica o asimétrica, que puede comenzar siendo focal y generalizarse en forma secundaria.

El *status epilepticus* convulsivo sutil puede ser una forma de comienzo del *status* o la continuación de un *status epilepticus* que no responde satisfactoriamente al tratamiento instituido. En este caso las crisis tónico-clónicas cesan siendo reemplazadas por convulsiones motoras leves y/o descargas ictales sólo identificables en el electroencefalograma (EEG). Los movimientos motores continuos y sutiles pueden estar limitados a los párpados, músculos faciales o mandíbula, movimientos nistagmóides de los ojos o sacudidas leves del tronco o extremidades. Los pacientes se presentan profundamente estuporosos o en coma.

Status epilepticus no convulsivos

El *status epilepticus* puede no ser considerado en pacien-

tes que han progresado a una fase no convulsiva del *status* y se presentan en coma. Todos los pacientes comatosos deben ser examinados detenidamente para evidenciar pequeños temblores, que pueden involucrar la cara, manos o pies, o que pueden presentarse como movimientos nistagmoideos de los ojos. Towne y col. evaluaron 236 pacientes en coma sin actividad convulsiva evidente. El 8% de los pacientes en este estudio presentaban un *status epilepticus* no convulsivo, determinado por el monitoreo EEG. Por lo tanto, es esencial que se realice un EEG urgente en pacientes con coma no explicable.

Las crisis continuas o repetidas pueden no tener una manifestación clínica clara y por lo tanto es indispensable realizar monitoreos electroencefalográficos continuos o registros seriados para poder determinar si están ocurriendo crisis o no. Existen estados confusionales prolongados que pueden ser confundidos con un estado epiléptico parcial complejo (SEPC), y a la inversa interpretar como confusión postictal lo que en realidad es un SEPC.

El *status epilepticus* no convulsivo (NCSE) es definido como una condición de actividad epiléptica clínica continua o intermitente sin convulsiones, por al menos 30 minutos, con evidencia electroencefalográfica de descargas. Sin el correlato EEG, el diagnóstico es probable, mientras que cuando existe el correlato EEG el mismo debe ser considerado como definitivo. El NCSE se ha reconocido recientemente como una emergencia neurológica, y el análisis de este fenómeno se complica por diferencias en la terminología. La secuencia de eventos fisiopatológicos en el NCSE no es bien conocida, pero la morbilidad y la mortalidad son elevadas.

El *status epilepticus* no convulsivo puede ser clasificado en dos formas clínicas; el SE no convulsivo parcial complejo, focal o lateralizado (SEPC) y el *status epilepticus* de ausencias (ASE) o *status epilepticus* no convulsivo generalizado (GNSE). Meierkard y Holtkamp, por su parte, describen cuatro tipos mayores de NCSE: *status epilepticus* de ausencias, *status epilepticus* parcial simple sin hallazgos motores, *status epilepticus* parcial complejo y *status epilepticus* en coma.

La presentación más típica del *status epilepticus* no convulsivo parcial complejo es alternando en forma cíclica episodios recurrentes de mirada fija, automatismos, irritabilidad, agresión, imposibilidad de hablar por afasia, con períodos en los que el paciente dirige la mirada y responde, pero presenta amnesia con respecto al momento en que no responde, y luego se reinstala la crisis con fijeza de la mirada, imposibilidad de hablar, etc. En otras oportunidades se presenta como una crisis prolongada de fijeza de la mirada, automatismos, trastorno del lenguaje, que puede durar horas, días, semanas o incluso meses.

El *status epilepticus* no convulsivo generalizado (GNSE) incluye varios grupos clínicos distinguibles: 1) pacientes con una historia previa de ausencias en la infancia caracterizada por descargas de ondas/espigas a una frecuencia de tres por segundo (SEA); 2) pacientes con inicio en la infancia de una epilepsia generalizada secundaria, en general con retardo mental, obnubilación profunda, y mioclonos que también presentan períodos de ausencia; y 3) pacientes adultos que se presentan de novo en un estado estupefacto con actividad epiléptica generalizada en el EEG, generalmente en el contexto de una atrofia cerebral, una disfunción metabólica como la insuficiencia renal, una infección intercurrente, o una medicación neuroléptica. Algunos pacientes entran en

un estado no convulsivo luego de una convulsión tónico-clónica o en forma súbita luego de suspender la ingesta crónica de benzodiazepinas. El cuarto tipo consiste en un estado de GNSE observado en el EEG en el contexto de una epilepsia focal previa.

Las clásicas "fugas" descritas en epilépticos muy probablemente representen SEA. El paciente se halla desorientado, en ocasiones letárgico, pero nunca en coma. Con el lenguaje y la espontaneidad reducidos, pero capaz de comer, beber, caminar y con un comportamiento automático que hasta puede presentar cierta respuesta al medio. En forma característica existe amnesia del episodio. Dura de 30 minutos a varios días si no es tratado, pudiendo recurrir. Ocasionalmente puede existir como factor desencadenante la administración de carbamazepina a un paciente que tiene ausencias típicas, pero muchas veces el SEA se presenta en sujetos que están tomando bien la medicación, con buen control de sus crisis hasta el momento en que se desencadena el *status epilepticus*.

El diagnóstico del NCSE en los pacientes en coma es un problema notorio. Ello es debido a que los hallazgos clínicos del *status epilepticus* en los pacientes comatosos siempre están contaminados y usualmente oscurecidos por las causas de base y por las drogas que el paciente recibe, tales como anestésicos, relajantes musculares y drogas anticonvulsivantes. El *status epilepticus* electroencefalográfico puro sin evidencia clínica de convulsiones, se ha descrito en el 38% de los pacientes. Problemas adicionales de diagnóstico surgen por el hecho de que no existen cambios EEG patognomónicos que permitan el diagnóstico de *status epilepticus* sin dudas. En efecto, aun la presencia de una actividad en espigas generalizadas prominente puede indicar la expresión de una encefalopatía severa, habitualmente causada por anoxia mas que un NCSE. Por ello, es que algunos autores sostienen que el diagnóstico de NCSE en los pacientes en coma probablemente se sobrediagnostique, en la medida en que se base exclusivamente en las alteraciones electroencefalográficas.

Complicaciones médicas del *status epilepticus*

En la asistencia del paciente con *status epilepticus*, no solamente se deben reconocer las características propias del padecimiento, sino estar atento a la aparición de diversas complicaciones (Tabla 77/4) que pueden signar el pronóstico definitivo de la enfermedad.

Tabla 77/4.- Complicaciones médicas del *status epilepticus*.

Coma intercrítico con disturbios autonómicos
Anoxia acumulativa, sistémica y cerebral
Complicaciones cardiovasculares: taquicardia, bradicardia, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, arritmias, hipotensión, hipertensión
Complicaciones respiratorias: apnea, trastornos del ritmo, edema pulmonar neurogénico, neumonía por aspiración, episodios de hipoxemia severa (Fig. 77/1)
Complicaciones renales: oliguria, insuficiencia renal aguda, rabdomiólisis, mioglobinuria
Complicaciones metabólicas: acidosis, hiperazoemia, aumento del potasio, hiponatremia, hipoglucemia, insuficiencia hepática.
Complicaciones infecciosas: pulmonares, renales, epidérmicas

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

Simultáneamente con las medidas de cuidados generales iniciales, uno de los miembros del equipo tratante deberá realizar una cuidadosa anamnesis en lo referente al manejo agudo del caso. La historia, sin ser detallada, deberá efectuarse con el tiempo y la tranquilidad suficientes como para recabar todos los datos necesarios.

Se debe destacar que muchas veces la etiología es múltiple o bien que, existiendo una causa principal, otros factores actúan como desencadenantes o coadyuvantes. Es por lo tanto esencial que todos los pacientes sean estudiados, aún cuando la causa probable sea obvia.

Exámenes de laboratorio. La historia y el examen físico pueden predecir la mayoría de los pacientes que presentarán anomalías de laboratorio. Los pacientes con alteración del estado mental, fiebre o un nuevo foco deficitario neurológico requieren una evaluación más completa. La cuestión más controvertida es que exámenes de laboratorio están indicados en un sujeto adulto, por otra parte sano, que se presenta al departamento de emergencia con una primera convulsión y se encuentra alerta, orientado y no presenta hallazgos clínicos neurológicos. Es común la presencia de leucocitosis luego de una convulsión o de un estado epiléptico, pudiendo alcanzar valores de hasta 30.000 leucocitos/mm³. Es importante tener en cuenta que estas reacciones leucemoides no se acompañan de una desviación a la izquierda de la fórmula, lo cual permite diferenciarlas de la respuesta a la infección. Las anomalías de la glucosa y la hiponatremia son las alteraciones más frecuentes, y habitualmente pueden ser predecibles por la historia y el examen físico.

La misma muestra se utiliza también para efectuar el dosaje de anticonvulsivantes en sangre en los pacientes en que este dato pueda ser de utilidad para el manejo inicial. El mismo interesa principalmente en el epiléptico conocido, para tener un dato objetivo en relación con la supresión o mala toma de la medicación; o lo que se definió como supresión interna, determinada por interacciones farmacológicas o alteraciones en la absorción de la droga.

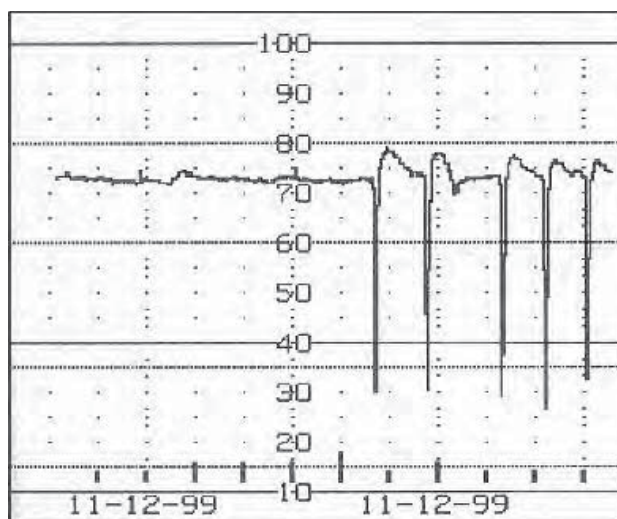


Fig. 77/1.- Saturación venosa de oxígeno en arteria pulmonar. Se observan varios episodios de severa desaturación coincidiendo con crisis convulsivas generalizadas.

El empleo de drogas con efectos proconvulsivantes es una causa creciente de convulsiones sintomáticas, debiendo evaluarse muestras de sangre y orina en la búsqueda sistemática de drogas recetadas o ilícitas.

Una vez instituida la medicación de carga inicial, el dosaje permite saber si se tiene un nivel terapéutico útil en sangre, aunque en estos casos la guía fundamental es la respuesta clínica y electroencefalográfica del paciente.

Punción lumbar. El estudio del LCR se deberá realizar en los pacientes con convulsiones de origen desconocido y particularmente en niños, ancianos e inmunodeprimidos, en quienes las enfermedades infecciosas del SNC cursan con cuadros atípicos o poco sintomáticos. Las patologías principales a descartar son los abscesos cerebrales, las meningitis bacterianas y la encefalitis herpética. No existen estudios prospectivos que soporten la realización de una punción lumbar como parte de la evaluación diagnóstica en pacientes que están alertas, orientados, afebriles y no son inmunocomprometidos.

Se deberá tener precaución ante la posible existencia de hipertensión endocraneana, caso en el cual una punción intempestiva puede provocar una hernia cerebral. Ante la duda, se postergará la punción hasta tanto se proceda a un estudio neuroradiológico que descarte un proceso expansivo.

Es necesario determinar la glucemia simultáneamente con la extracción de LCR en aquellos pacientes a los que se administró suero glucosado.

Electroencefalograma. El EEG continúa desempeñando un rol central en el diagnóstico y manejo de los pacientes con desordenes convulsivos, debido a su conveniente, fácil y no costosa capacidad de demostrar las manifestaciones fisiológicas de la excitabilidad cortical anormal que subyace a la epilepsia (Fig. 77/2 a 77/5).

En el tratamiento de los *status epilepticus* convulsivos es de fundamental importancia el monitoreo EEG continuo para verificar la respuesta al tratamiento instituido, especialmente si persisten manifestaciones clínicas "sutiles".

Se debe insistir en que en los *status epilepticus* no convulsivos el EEG tiene una indicación primaria, "de urgencia", para establecer si se está en presencia de un *status epilepticus* en un paciente que tiene un cuadro clínico no muy específico, como es habitualmente el caso.

La segunda utilidad que brinda es la de distinguir entre SEPC y SEA. Este último presenta un patrón de descargas generalizadas en forma de punta onda a tres ciclos por segundo en las formas típicas. En el SEPC se observan descargas focales recurrentes coincidentemente con el período de fijeza de la mirada y trastorno del lenguaje. Estas crisis secundariamente se pueden generalizar, siendo en este momento difícil la distinción entre ambas formas de *status epilepticus* no convulsivo en base únicamente al EEG. Como la implicancia terapéutica es importante, ya que en un caso se está ante una epilepsia esencial y en el otro ante una manifestación de una lesión evolutiva, en la duda se deberán efectuar los estudios de punción lumbar,

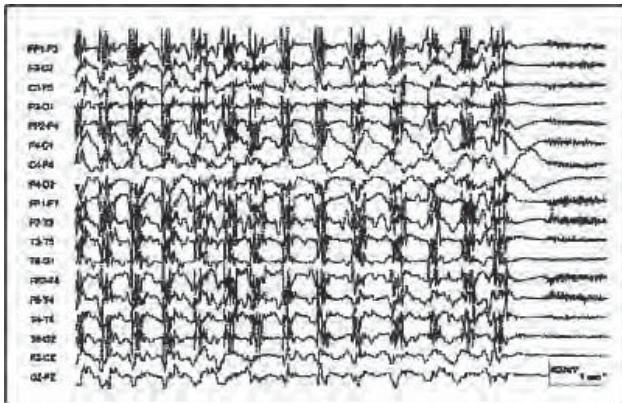


Fig. 77/2.- Crisis generalizada de espiga y onda, con artefacto por actividad muscular durante la fase clónica, seguida por una supresión postictal.

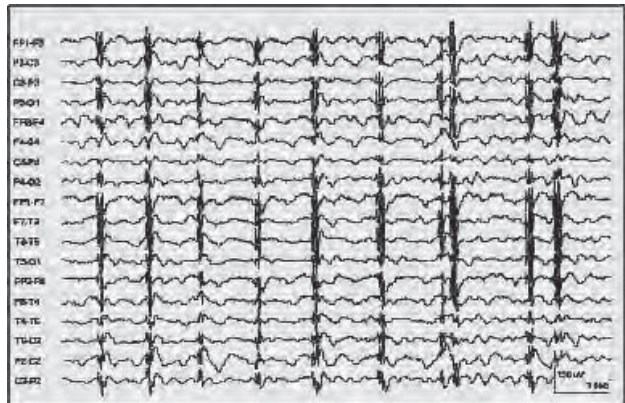


Fig. 77/3.- Status epilepticus mioclónico en paciente con un episodio anóxico 48 horas antes. Se observan poliespigas aproximadamente cada segundo.

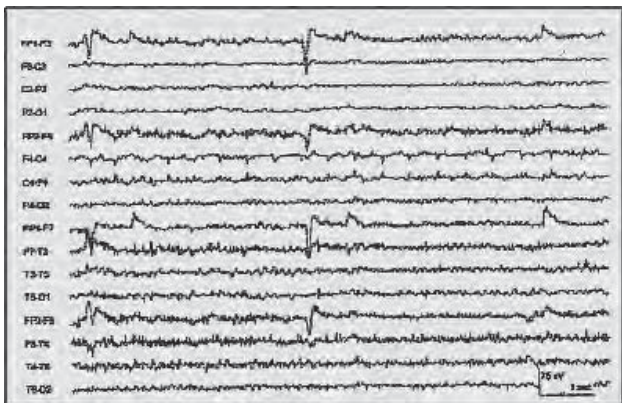


Fig. 77/4.- Status epilepticus parcial simple en una paciente que presentó un hematoma subdural derecho evacuado tres días antes del EEG.

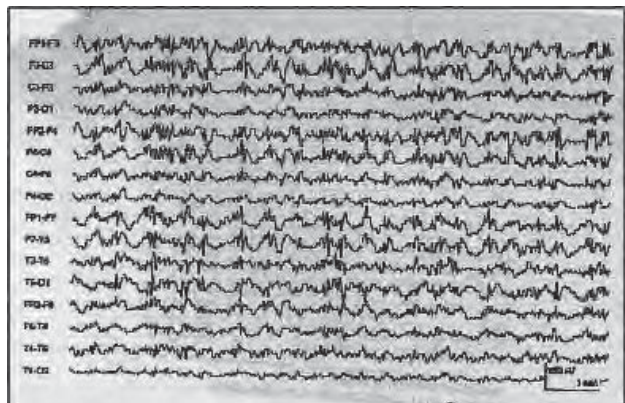


Fig. 77/5.- EEG de un paciente confuso con una historia de ausencias desde la infancia.

neuroimágenes u otros que se consideren necesarios.

Estudios neuroradiológicos. La tomografía de cráneo y la resonancia magnética por imágenes tienen un lugar importante en el estudio de estos pacientes, ya que si se admite que las convulsiones son respuestas inespecíficas a una noxa cerebral, será de fundamental importancia establecer el sustrato anatómico de aquella, y en consecuencia si el tratamiento además del sintomático realizado, deberá ser el de la causa (tumor, hematoma, malformación vascular, etcétera).

Si se trata de una epilepsia focal el SPECT durante la crisis puede ser de gran utilidad. Es frecuente que estos *status epilepticus* sean prolongados como para dar tiempo a la realización del SPECT intracrítico, especialmente indicado en aquellos pacientes cuyos antecedentes, clínica y EEG no permitan distinguir entre SEPC y SEA.

MORBIMORTALIDAD

Los factores más importantes que determinan la evolución final del *status epilepticus* son la edad del paciente, el estado de conciencia en el momento del ingreso, la historia previa de convulsiones, la etiología del episodio, y la duración del estado convulsivo. De estos factores, la duración del episodio convulsivo es el único que puede ser influenciado por las intervenciones terapéuticas.

La morbilidad luego del *status epilepticus* puede resultar de déficits neurológicos causados por las convulsiones por sí (resultando en hipoxia cerebral); la enfermedad cerebral de base (el ACV o el tumor que produce las convulsiones) o de las complicaciones médicas secundarias (Tabla 77/4) y la hospitalización prolongada.

Está correctamente establecido que las crisis convulsivas repetidas determinan: a) daño neuronal selectivo (hipocampo, tálamo); b) epileptogénesis (presencia del antecedente de *status epilepticus* durante convulsiones febriles en pacientes con epilepsia temporal); y c) alteraciones de la memoria.

La mortalidad global del *status epilepticus* es de alrededor del 8% en los niños y del 30% en los adultos, calculándose que la mortalidad asociada con el propio *status* es del 3% y 10% respectivamente. La mortalidad del *status epilepticus* refractario, por su parte, es extremadamente elevada, alcanzando al 50%, y sólo un tercio de los pacientes retornan a su estado funcional premórbido. La morbilidad, incluyendo déficits focales neurológicos severos, deterioro cognitivo y desarrollo de epilepsia, se observa en el 3 al 13% de los casos. La morbilidad está relacionada con la presencia de complicaciones sistémicas (hipoxia, hipoglucemia, acidosis láctica e hiperpirexia) y con el daño neuronal progresivo que ocurre durante el episodio.

Desde antiguo se reconoció que los *status epilepticus* parciales eran benignos y no dejaban secuelas aunque fueran prolongados y/o repetidos. Sin embargo, Delgado Escueta y otros han alertado sobre estados amnésicos crónicos, en ocasiones permanentes, como secuela de SEPC prolongados.

Algunos han sugerido que el *status epilepticus* no convulsivo es una condición benigna que no requiere una terapéutica agresiva. Sin embargo, el pronóstico del *status epilepticus* no convulsivo depende de la etiología y del nivel de conciencia. Shneker y Fountain revisaron la experiencia en 100 casos de *status epilepticus* no convulsivo, observando que el mismo se asocia con una elevada mortalidad (18%) y significativa morbilidad (39%),

estando la mortalidad correlacionada con la etiología de base, el grado de deterioro de conciencia, y el desarrollo de complicaciones agudas. La incidencia de mortalidad del 18% en pacientes con *status epilepticus* no convulsivo criptogénico evidencia las graves secuelas de las convulsiones no reconocidas.

Un área de reciente interés es la injuria celular inducida por excitotoxicidad, una causa importante de daño neuronal. El daño a las neuronas se basa en una compleja interacción de múltiples factores. Significativos para este proceso son la inhibición del ácido γ -aminobutírico (un neurotransmisor inhibitorio), y la excesiva acción del glutamato (un neurotransmisor excitatorio). Adicionalmente, la apoptosis es probable que desempeñe un rol en la muerte celular durante el *status epilepticus*. Dada la probabilidad de injuria cerebral, es imperativo reconocer y tratar en forma expeditiva el *status epilepticus*.

TRATAMIENTO

El objetivo terapéutico en los pacientes con *status epilepticus* es detener la despolarización celular repetitiva del cerebro antes de que se produzcan cambios estructurales irreversibles. La irreversibilidad de los cambios estructurales en los animales de experimentación se produce luego de 1,5-2 horas de actividad epiléptica. La extrapolación al humano sugiere un tiempo de tolerancia similar. Si el estado convulsivo continúa por más de 60 minutos a pesar del tratamiento anticonvulsivante, el paciente debe ser sometido a anestesia general. Se debe asegurar una adecuada función cardiorrespiratoria y oxigenación cerebral. Cuando estén presentes, las complicaciones metabólicas secundarias, tales como hipoglucemia, desbalance electrolítico, acidosis láctica, deshidratación e hiperpirexia, deben ser corregidas.

Cuidados generales

1. Asegurar una buena ventilación pulmonar, para lo cual se deberá prevenir la broncoaspiración con una correcta posición del paciente en decúbito lateral y se le aspirarán secreciones o vómitos, si los hubiera. Cuando se está frente a un verdadero estado de mal en el que el intercambio respiratorio se encuentra alterado en forma permanente, se deberá recurrir a la asistencia respiratoria mecánica mediante la intubación endotraqueal. No existen datos definitivos sobre los agentes farmacológicos de preferencia para realizar la intubación endotraqueal. Como estos pacientes están en general en coma y han recibido terapéutica con lorazepam, habitualmente no se requiere un agente hipnótico. Sin embargo, una dosis de inducción anestésica de propofol o midazolam puede terminar la actividad convulsiva y facilitar la intubación. Si se requiere un agente bloqueante neuromuscular, la droga preferida es el rocuronio (1 mg/kg) agente relajante no depolarizante de corta acción, que no presenta efectos hemodinámicos significativos y no aumenta la presión intracraneal. Se debe evitar en lo posible la succinilcolina, debido al riesgo de hiperpotasemia.
2. Establecer una vía adecuada para la administración de líquidos intravenosos y drogas.
3. Extraer sangre para exámenes de rutina y dosaje de anti-convulsivantes, cuando se lo considere necesario.
4. Corrección de alteraciones metabólicas y de medio interno.
 - a) Administración de tiamina endovenosa cuando no se conoce la historia o cuando ésta sugiera alcoholismo, ya que de otro modo la administración de glucosa puede generar un Wernicke agudo.

- b) Inyección endovenosa rápida de suero glucosado hipertónico si no se dispone de una historia clara o ésta sugiera que pueda tratarse de una hipoglucemia.
- c) Administración de cloruro de sodio. Existen datos clínicos y experimentales que demuestran las propiedades proconvulsivantes de la hiponatremia. En pacientes con convulsiones secundarias a hiponatremia (habitualmente con niveles inferiores a 120 mEq/l) se deberá administrar cloruro de sodio hipertónico por goteo endovenoso lento. De otra manera estos pacientes presentarán resistencia a la medicación anticonvulsivante convencional. En todos los casos se debe balancear el riesgo implícito de la hiponatremia con el riesgo de las secuelas neurológicas secundarias a la reposición rápida de sodio.
- d) Administración de calcio. Como en los casos anteriores, en pacientes con etiología desconocida y en los que exista una fuerte presunción de que pueda tratarse de una hipocalcemia (QT prolongado en el ECG o antecedentes de cirugía tiroidea o paratiroidea), se deberá administrar cloruro de calcio, aún antes de contar con los resultados de laboratorio.
- e) La actividad convulsiva continua puede producir destrucción muscular, con la liberación de mioglobina, sustancia capaz de inducir insuficiencia renal. Se debe considerar la administración de solución salina y alcalinizar la orina en presencia de mioglobinuria o de una elevación significativa de la CPK en sangre.
- f) En pacientes que se presentan con convulsiones por primera vez, se debe considerar la realización de una TAC o RMI de cráneo así como una punción lumbar, una vez que se ha controlado la actividad convulsiva. Es importante enfatizar que la primera prioridad es controlar las convulsiones. Los estudios por imágenes deben ser realizados sólo luego de que la actividad convulsiva ha sido controlada. No se debe someter al paciente a una intubación endotraqueal y parálisis neuromuscular con el único objeto de realizar un estudio por imágenes, ya que ello aumenta la morbilidad.

Administración de anticonvulsivantes

Una vez instituidas las medidas generales descritas se comenzará la administración de anticonvulsivantes. De acuerdo con la evidencia obtenida de múltiples estudios, el lorazepam es la droga de primera elección para el tratamiento del *status epilepticus*, con una incidencia de éxito del 65%. Si bien la terapéutica de segunda línea no ha sido evaluada en forma prospectiva, la fenitoína y la fosfenoína son las drogas más frecuentemente recomendadas. Si el paciente no responde a dos drogas anticonvulsivantes, la actividad convulsiva será extremadamente difícil de controlar. En el estudio de Treiman y col., 38% de pacientes con *status epilepticus* evidente y 82% de los pacientes con un *status epilepticus* sutil continuaron convulsando luego de recibir dos drogas anticonvulsivantes, y sólo el 2 al 5%, respectivamente, detuvieron sus convulsiones con una tercera droga. Cuanto más pronto se administren los anticonvulsivantes, más fácil será el control del *status epilepticus*.

La razón para la escasa actividad de drogas empleadas como de segunda o tercera línea cuando las mismas son útiles cuando se utilizan como agentes de primera línea sólo empieza a conocerse. Una observación importante es el cambio rápido en la afinidad de los receptores para las benzodiazepinas. En forma coincidente, los antagonistas de los aminoácidos excitatorios se han demostrado útiles en estos casos. Para superar este problema, se recomienda la combinación de drogas con diferentes mecanismos de acción.

Lorazepam. Es la droga de elección en las etapas tempranas del *status epilepticus* en forma de bolo intravenoso. Una sola inyección es ampliamente efectiva y tiene una duración de acción más larga y menor riesgo de depresión cardiorespiratoria que el diazepam. Tiene también un bajo riesgo de acumulación y de hipotensión. La desventaja del lorazepam es su mayor tendencia a desarrollar tolerancia, siendo usualmente efectivo alrededor de 12 horas solamente. Esto la hace útil en las etapas iniciales y a largo término sólo como terapia adyuvante. Existe una amplia experiencia clínica en adultos, niños y recién nacidos y ha sido probada su eficacia en *status epilepticus* tónico clónico y parcial. Es un compuesto estable, con pocas probabilidades de precipitar en solución. La dosis usual en adultos es de 0,1 mg/kg, repetida después de 10 minutos si es necesario. En niños se recomiendan bolos de 0,1 mg/kg.

El *Veeterans Affairs Cooperative Trial* (Treiman y col., 1998) randomizó 384 pacientes con *status epilepticus* en cuatro ramas de tratamiento: lorazepam, 0,1 mg/kg; diazepam, 0,15 mg/kg, seguido por 18 mg/kg de fenitoina; fenitoina 18 mg/kg; y fenobarbital, 15 mg/kg. El *status epilepticus* terminó en el 64,9% de los pacientes asignados a lorazepam, 58,2% de los pacientes asignados a fenobarbital, 55,8% de los pacientes asignados a diazepam y fenitoina, y 43,6% de los pacientes asignados a fenitoina.

El *San Francisco Emergency Medical Services Study* (Allredge y col.) fue un estudio destinado a evaluar la administración de benzodiazepinas en el tratamiento de pacientes con *status epilepticus* fuera del hospital. Los pacientes asignados a lorazepam habían concluido su convulsión al arribo al hospital en el 59,1% de los casos, los pacientes asignados a diazepam en el 42,6%, y los pacientes tratados con placebo en el 21,1%. La duración del *status epilepticus* fue menor en el grupo asignado a lorazepam.

Basado en los datos precedentes, el lorazepam en una dosis de 0,1 mg/kg es recomendado como primera línea de terapéutica para el control del *status epilepticus*.

Fenitoina o hidantoína. Su indicación más precisa no es en el momento inicial, sino en el periodo de estabilización. Con la administración endovenosa se pretende conseguir un buen nivel en sangre en forma más o menos rápida, y mantener al mismo tiempo un efecto prolongado. Ello hará posible a su vez un pasaje más rápido a la vía oral cuando las condiciones del paciente lo permitan.

La otra indicación de la hidantoína son aquellos pacientes que no responden al lorazepam. Tiene la ventaja sobre éste de no producir depresión respiratoria y de facilitar el mejor control del nivel de conciencia, lo cual en ciertos casos puede ser muy importante.

Se debe usar una dosis de carga de 15 a 18 mg/kg en solución de cloruro de sodio, pasando no más de 50 mg/min. Como alguna vez se ha observado cristalización, se

recomienda colocar un filtro en la línea de administración. La dosis de mantenimiento se comienza con 4 a 7 mg/kg/día, ajustándola luego de acuerdo con las mediciones del nivel de anticonvulsivante en sangre, y en función de la respuesta clínica. La droga deberá administrarse bajo monitoreo cardiovascular, sobre todo en ancianos o en portadores de cardiopatía.

En la Tabla 77/5 se indican los distintos métodos de hidantoinización.

La mayoría de los laboratorios informan como “niveles terapéuticos” en suero de fenitoina valores entre 10 y 20 mg/L. El término nivel sérico terapéutico de fenitoina es inadecuado debido a que muchos pacientes permanecen libres de convulsiones con niveles por debajo de 10 mg/L, mientras que otros requieren niveles por encima de 20 mg/L para controlar sus convulsiones.

Independientemente de la ruta de administración, los efectos adversos relacionados con la dosis asociados con la fenitoina y la fosfenitoina incluyen ataxia, nistagmus, temblor y somnolencia. Otros efectos adversos locales y sistémicos relacionados con la fenitoina incluyen flebitis, necrosis tisular, deterioro de la contractilidad miocárdica, disritmias, hipotensión y paro cardíaco.

Midazolam. Es una benzodiazepina alternativa del lorazepam, la cual puede ser usada en etapas premonitorias o tempranas del *status epilepticus*. Tiene una vida media de cuatro a seis horas. La dosis de carga es de 0,2 mg/kg seguida por 0,1 a 0,4 mg/kg/h en infusión continua, hasta detener la actividad convulsiva en el EEG. Tiene una ventaja sobre el diazepam que es su rápida absorción por vía intramuscular, siendo de este modo útil en situaciones en las cuales la administración intravenosa es dificultosa. La administración bucal o intranasal de midazolam (0,3 mg/kg) ha surgido como una forma útil y bien tolerada de tratamiento prehospitalario.

Ocasionalmente puede ocurrir severa depresión cardiorespiratoria después de la administración intramuscular, incluyéndose entre otros efectos adversos hipotensión, apnea, sedación y tromboflebitis. En forma semejante al diazepam, esta droga es de corta acción, existiendo una tendencia a la repetición de las crisis después del control inicial. Aunque la mayoría de los pacientes con un *status* no convulsivo refractario responden inicialmente al midazolam, la mitad desarrollan subsecuentemente convulsiones, lo que puede predecir un fracaso del tratamiento sólo detectable mediante el control electroencefalográfico. Una de las mayores desventajas del midazolam es la taquifilaxia, ya que luego de 24 a 48 horas la dosis de la droga generalmente debe ser aumentada significativamente para mantener el control de las convulsiones.

Propofol. Es un anestésico de acción ultracorta con excelentes propiedades farmacocinéticas. En el *status epilepticus* tiene un rápido comienzo de acción y se asocia

con una rápida recuperación. Posee pocos efectos adversos hemodinámicos y ha sido útil en todas las edades. Sin embargo existe muy poca experiencia publicada en *status epilepticus* así como en infusiones prolongadas. Es metabolizado en el hígado, estando afectada su degradación en la insuficiencia hepática severa. Puede causar movimientos involuntarios sin cambios en el EEG, lo cual no debe ser confundido con actividad epiléptica. La dosis usual es de 3 a 5 mg/kg en bolo, repetida si es necesario, seguida luego por una infusión continua de 5 a 10 mg/kg/hora inicialmente, reduciéndola luego a 1-3 mg/kg/hora. La droga debe ser utilizada con extremo cuidado en niños, por el riesgo potencial de desarrollar el “síndrome por infusión de propofol”, caracterizado por acidosis metabólica severa, rhabdomiólisis y colapso cardiovascular que con frecuencia lleva a la muerte. En caso de ser requerido su empleo en niños con *status epilepticus* refractario, se deberá hacer por un corto periodo de tiempo, y la infusión no debe exceder de 67 µg/kg/min.

Barbitúricos. El fenobarbital por vía endovenosa o intramuscular tiene su indicación de elección en los pacientes que entran en estado de mal epiléptico por supresión de barbitúricos. En otros casos es la droga que se utiliza después de la hidantoína, y algunos la prefieren a ésta en los niños. En ellos se utilizará por vía intravenosa en dosis inicial de 5 a 10 mg/kg, y a razón de 100 mg/min en los adultos. La dosis puede ser repetida cada 15 minutos, hasta un máximo de 20 mg/kg y de 1000-1200 mg, respectivamente. La droga debe administrarse en forma lenta, en varios minutos, y solamente cuando se disponga de los medios para realizar una intubación de urgencia si el caso lo requiere.

Los barbitúricos de acción corta son excelentes para detener el *status epilepticus* cuando fracasan otras medidas. En general se inicia el tratamiento con una dosis inicial de carga de un barbitúrico de acción corta, seguido por la infusión continua hasta que se detiene la actividad convulsiva. El pentobarbital es el preferido debido a su vida media relativamente corta. Debido al riesgo de depresión respiratoria e hipotensión, el coma inducido por barbitúricos debe ser realizado en terapia intensiva, con el paciente intubado, en asistencia respiratoria, y con monitoreo continuo de presión arterial y de EEG.

Acido valproico. Limdi y col. han informado recientemente sobre la utilidad del ácido valproico intravenoso en pacientes con *status epilepticus*. Los autores administraron una dosis de carga de hasta 45 mg/kg (6 mg/kg/min hasta 500 mg/min, aunque la dosis aprobada es de 10-15 mg/kg a 1,5-3 mg/kg/min) en pacientes con *status epilepticus* refractario, constatando una eficacia del 66 al 100%, aun en pacientes que no habían respondido a varias drogas anticonvulsivantes. Atribuyen esta mejoría al efecto sinérgico entre el ácido valproico y los anticon-

Tabla 77/5. Métodos de hidantoinización.

Tiempo	Velocidad de administración	Vía
20 minutos	Niños: 10 a 15 mg/kg/min	EV
	Adultos: 50 mg/min hasta un total de 1000 mg	EV
4-6 horas	Niños: 15 mg/kg, luego 5 mg/kg/día	Oral
	Adultos: 1000 mg luego 300 mg/día	Oral
24-30 horas	Niños: 5 mg/kg/8horas (3 dosis) luego 5 mg/kg/día	Oral
	Adultos: 300 mg/8 hs (3 dosis) luego 300 mg/día	Oral
5-15 días	Niños: 5 mg/kg/día	Oral
	Adultos: 300 mg/día	Oral

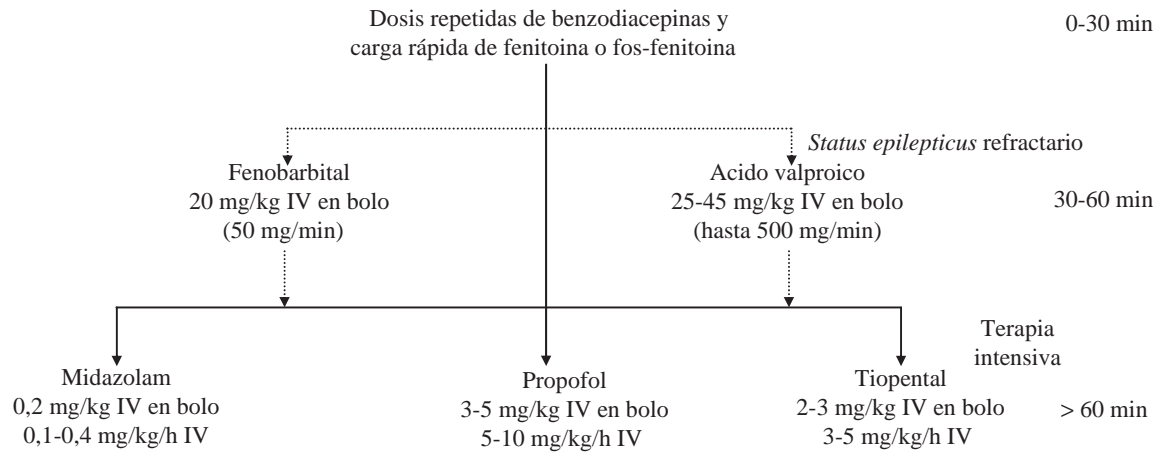


Fig. 77/6.- Tratamiento farmacológico luego del fracaso de anticonvulsivantes de primera y segunda línea.

vulsivantes a los cuales los pacientes se habían mostrado refractarios. La droga parece particularmente útil en pacientes con *status epilepticus* con mioclonus. Se requiere un control estricto de la función hepática en pacientes tratados con valproato. La droga está relativamente contraindicada en cirrosis y falla hepática, casos en los cuales se puede acumular y producir mayor daño hepático.

Topiramato. Towne y col. reportaron la eficacia del topiramato por vía digestiva, administrado por sonda nasogástrica, en seis pacientes con *status epilepticus* refractario que no respondieron a otras drogas, incluso coma barbitúrico. La dosis fue de 300 a 1.600 mg/día. El único efecto colateral descrito fue la presencia de somnolencia en el periodo de recuperación.

Una vez que las crisis han sido detenidas y el paciente ha recuperado la conciencia plena, se comenzará la transición hacia la medicación oral, la que puede adelantarse, sobre todo si se está frente a un período postictal prolongado, mediante la administración de anticonvulsivantes orales por sonda nasogástrica.

Tratamiento del *status epilepticus* refractario

El *status epilepticus* refractario se define como la persistencia de convulsiones a pesar del empleo de dos agentes de primera línea, habitualmente una benzodiazepina más fenitoina o fenobarbital. La terapéutica definitiva generalmente requiere dosis de medicamentos que causan supresión respiratoria o hipotensión, de modo que los pacientes deben ser intubados y asistidos en una UTI. Treiman y col. demostraron que la supresión respiratoria que requiere asistencia respiratoria mecánica se produce en el 18,9% de los casos, y se requiere soporte hemodinámico en el 32,5% de los pacientes tratados por un *status epilepticus*. Los pacientes en esta situación requieren un monitoreo EEG continuo, puesto que el examen físico queda anulado por los agentes paralizantes utilizados para la intubación y la potencial disociación electromecánica existente.

El objetivo tradicional de la terapéutica es la supresión de la patente de descarga en el EEG por 12 a 24 horas antes de intentar suspender la medicación. Se han recomendado una variedad de agentes para el tratamiento del *status epilepticus* refractario, incluyendo el midazolam, propofol, altas dosis de pentobarbital, valproato intravenoso, topiramato, isoflurane y lidocaina intravenosa. Es difícil formular guías de tratamiento debido a que no existen estudios clínicos prospectivos. La *Epilepsy Foun-*

dation of America's Working Group on Status Epilepticus recomienda, sobre la base de un consenso, que se administren hasta 30 mg/kg de fenitoina antes de utilizar otra droga antiepiléptica. Habitualmente se utiliza una infusión intravenosa de midazolam o propofol con monitoreo EEG continuo. En caso de requerirse el empleo de barbitúricos, se debe tener en cuenta que su uso se asocia con inestabilidad hemodinámica y parálisis inmunológica. Se recomienda en estos casos utilizar pentobarbital en una dosis de 10 a 15 mg/kg/h seguida por una dosis de 0,5 a 1,0 mg/kg/h. En la Fig. 77/6 se indica un algoritmo de tratamiento para el *status epilepticus* refractario (Holtkamp M.).

BIBLIOGRAFÍA

- Abarbanell N.: Prehospital seizure management. *Am J Emerg Med* 11:210-1993
- Abou Khaled K., Hirsch L.: Advances in the management of seizures and status epilepticus in critically ill patients. *Crit Care Clin* 22:637-2006
- ACEP Clinical Policies Committee and Clinical Policies Subcommittee on Seizures: Clinical Policy: Critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting to the emergency department with seizures. *Ann Emerg Med* 43:605-2004
- Allredge B., Gelb A., Isaacs S.: A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med* 345:631-2001
- Bassin S., Smith T, Bleck T.: Clinical review: status epilepticus. *Critical Care* 6:137-2002
- Bauer J., Elger Ch.: Management of status epilepticus in adults. *CNS Drugs* 1:26-1994
- Bebin M., Bleck T.: New anticonvulsant drugs. *Drugs* 48:153-1994
- Bleck T.: Management approaches to prolonged seizures and status epilepticus. *Epilepsia* 40(Suppl 1):S49-1999
- Bleck T.: Refractory status epilepticus. *Curr Opin Crit Care* 11:117-2005
- Brenner R.: EEG in convulsive and nonconvulsive status epilepticus. *J Clin Neurophysiol* 21:319-2004
- Brust J.: Seizures and substance abuse. Treatment considerations. *Neurology* 67(Suppl 4):S45-2006
- Chang B., Lowenstein D.: Mechanisms of disease: Epilepsy. *N Engl J Med* 349:1257-2003
- Claassen J., Hirsch L., Emerson R.: Continuous EEG monitoring and midazolam infusion for refractory nonconvulsive status epilepticus. *Neurology* 57:1036-2001
- Claassen J., Hirsch L., Mayer S.: Critical care management of refractory status epilepticus. En Vincent J.: *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Springer, Berlin 2002
- Cloy J.: Status epilepticus. The role of intravenous phenytoin. *JAMA*

244:1479-1980

Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy: Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 30:389-1989

Delgado Escueta A., Westerlain C.: Management of status epilepticus. *N Engl J Med* 306:1336-1982

Elwes R., Johnson A.: The prognosis for seizure control in newly diagnosed epilepsy. *N Engl J Med* 311:944-1984

Fisher R: Emergency treatment of status epilepticus. *J Crit Illness* 2:27, April 1987

Glaser G.: Medical complications of status epilepticus. *Adv Neurol* 34:395-1983

Hauser W., Anderson V.: Seizure recurrence after a first provoked seizure. *N Engl J Med* 307:522-1982

Holtkamp M., Othman J., Buchheim K.: Predictors and prognosis of refractory status epilepticus treated in a neurological intensive care unit. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76:534-2005

Holtkamp M.: The anaesthetic and intensive care of status epilepticus. *Curr Opin Neurol* 20:188-2007

Kaplan P.: The clinical features, diagnosis and prognosis of nonconvulsive status epilepticus. *The Neurologist* 11:348-2005

Limdi N., Shimpi A., Faught E.: Efficacy of rapid IV administration of valproic acid for status epilepticus. *Neurology* 64:353-2005

Lowenstein D., Alldredge B.: Status epilepticus. *N Engl J Med* 338:970-1998

Lowenstein D., Bleck T., Macdonald R.: It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia* 40:120-1999

Marik P., Varon J.: The management of status epilepticus. *Chest* 126:582-2004

Meierkord H., Holtkamp M.: Non-convulsive status epilepticus in adults: clinical forms and treatment. *Lancet Neurol* 6:329-2007

Messing R., Closson R.: Drug induced seizures: a 10 year experience. *Neurology* 34:1582-1984

Michelucci R.: Optimizing therapy of seizures in neurosurgery. *Neurology* 67(Suppl 4):S14-2006

Miller J., Hallembek J.: Pharmacologic approach to acute seizures. En Chernow B.: The pharmacologic approach to the critically ill patient. III Edit. Williams and Wilkins. Baltimore 1993

Mirski M., Varelas P.: Diagnosis and treatment of seizures in the adult intensive care unit. *Contemp Crit Care* 1:1-2003

Mirski M., Varelas P.: Status epilepticus. *Critical Care Neurology* 12:70-2006

Moore P.: Acute care management of seizure. En *Critical Care State of the Art Vol 14*. SCCM 1993

Nadkarni S., LaJoie J., Devinsky O.: Current treatments of epilepsy. *Neurology* 64:(Suppl 3):S2-2005

Parent J., Lowenstein D.: Treatment of refractory generalized status epilepticus with continuous infusion of midazolam. *Neurology* 44:1837-1994

Pitt-Miller P., Elcock B., Maharaj M.: The management of status epilepticus with a continuous propofol infusion. *Anesth Analg* 78:1193-1994

Prasad A., Worrall B., Bertram E.: Propofol and midazolam in the treatment of refractory status epilepticus. *Epilepsia* 42:380-2001

Rawal K., De Souza B.: Status epilepticus. *Crit Care Clin* 1:339-1985

Rossetti A., Logroscino G., Bromfield E.: A clinical score for prognosis of status epilepticus in adults. *Neurology* 66:1736-2006

Ryvlin P., Montavont A., Nighoghossian N.: Optimizing therapy of seizures in stroke patients. *Neurology* 67(Suppl 4):S3-2006

Scheuer M., Pedley T.: The evaluation and treatment of seizures. *N Engl J Med* 323:1468-1990

Schor N., Riviello J.: Treatment with propofol. The new status quo for status epilepticus? *Neurology* 65:506-2005

Shneker B., Fountain N.: Assessment of acute morbidity and mortality in nonconvulsive status epilepticus. *Neurology* 61:1066-2003

Simon R.: Seizures, Cerebrovascular accidents and other neurologic ICU emergencies. Combined Critical Care Course, ACCP-SCCM, Orlando, 1999

Smith S.: EEG in the diagnosis, classification and management of patients with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76:(Suppl II): ii2-2005

Tassinari C., Daniele O.: Benzodiazepines. Efficacy in status epilepticus. *Adv Neurol* 34:465-1983

Towne A., Garnett L., Waterhouse E.: The use of topiramate in refractory status epilepticus. *Neurology* 60:332-2003

Treiman D., Meyers P., Walton N.: A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. *N Engl J Med* 339:792-1998

Treiman D.: Therapy of status epilepticus in adults and children. *Curr Opin Neurol* 14:203-2001

Van Gestel J., van Oud-Alblas H., Malingre M.: Propofol and thiopental for refractory status epilepticus in children. *Neurology* 65:591-2005

Varelas P., Mirski M.: Seizures in the adult intensive care unit. *J Neurosurg Anesthesiol* 13:163-2001

Varelas P., Spanaki M.: Management of seizures in the critically ill. *The Neurologist* 12:127-2006

Vespa P.: Treatment of status epilepticus. Bolts of Neurocritical Care. Society of Critical Care Medicine. Orlando, Florida, 2007

Walker M.: Status epilepticus: an evidence based guide. *BMJ* 331:673-2005

Wieser H.: PET and SPECT in epilepsy. *Europ Neurol* 34 (Suppl1):58-1994

Wijdicks E.: Seizures in the intensive care unit. En Wijdicks E. (Edit.) *Neurology of critical illness*. F.A.Davis Co., Philadelphia, 1994

Young C., Prielipp R.: Benzodiazepines in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 17:843-2001

CAPÍTULO 78

Meningitis bacteriana

DRES. ROBERTO L. GONZÁLEZ, OSCAR A. VILLAR,
HECTOR M. PERELMUTTER Y JORGE A. SAN JUAN

INTRODUCCIÓN

La meningitis bacteriana es una emergencia médica que compromete la vida. El pronto diagnóstico y tratamiento constituye un verdadero desafío para el médico. A pesar de la eficacia de los antimicrobianos desarrollados en los últimos 20 años para el tratamiento de las infecciones del sistema nervioso central, la mortalidad de la meningitis bacteriana ha experimentado pocas modificaciones, encontrándose entre el 5 y el 40%, según las series. A ello se debe agregar que el 30% de los pacientes curados presentan secuelas tales como retardo mental, pérdida de la audición y déficits en el aprendizaje. Como consecuencia de los programas de vacunación utilizados en los países desarrollados, la incidencia de meningitis bacteriana ha disminuido en los niños, aumentando la fracción de pacientes que son adultos.

ETIOLOGÍA

El *Hemophilus influenzae*, la *Neisseria meningitidis* y el

Streptococcus pneumoniae son responsables de más del 80% de las meningitis bacterianas de los niños y los adultos; los primeros dos son comunes en los niños pequeños y el tercero en los adultos.

La frecuencia relativa de bacterias asociadas con meningitis depende de la edad del paciente, de la existencia de determinados factores predisponentes, y de la localización geográfica. El *S. pneumoniae* es responsable del 30 al 50% de los casos en adultos, seguido en orden de frecuencia por la *N. meningitidis* (10 a 15%) y el estafilococo (5 a 15%). En niños menores de cinco años, el *H. influenzae* fue responsable del 70% de los casos, seguido en incidencia por *N. meningitidis* (20%) y *S. pneumoniae* (10 a 15%). La incidencia de infección por *H. influenzae* ha declinado considerablemente en los últimos años por la vacunación de los niños dentro de los dos primeros meses de vida. Los bacilos Gram negativos y el *H. influenzae*, que son los patógenos más comunes en los neonatos y en los niños, respectivamente, sólo aparecen por excepción en la meningitis de los adultos.

En el estudio de Durand y col. sobre 493 episodios de meningitis en adultos, el *S. pneumoniae* fue el agente patógeno más común, responsable del 24% de los casos. Los gérmenes Gram negativos, excluyendo el *H. influenzae* causaron el 17% de los episodios, mientras que *N. meningitidis*, *S. aureus* y *L. monocytogenes* produjeron 7 a 8% cada uno. En el 15% de los casos no se identificó ningún patógeno.

En la División de Terapia Intensiva del Hospital Muñiz de Buenos Aires, por su parte, se evaluaron entre el 7/1993 y el 4/1997, un total de 347 pacientes con diagnóstico de meningitis bacteriana. La edad promedio de la serie fue 39 años (14-86), con predominio del sexo masculino (183/164). El diagnóstico etiológico se realizó en 247 pacientes (71%). El agente etiológico más frecuente fue *Neisseria meningitidis* (145/347 = 42%), seguido por *Streptococcus pneumoniae* (107/347 = 31%), *Staphylococcus aureus* (10/347 = 3%), *Listeria monocytogenes* (5/347 = 1,4%), *Hemophilus influenzae* B, *E. coli*, *S. viridans*, enterococo, *Aeromonas sp.*, *Streptococcus* β hemolítico. Se debe tener presente que en esta serie no se incluyen niños menores de 14 años.

Ciertas condiciones congénitas o adquiridas que afectan la función fagocítica (diabetes o alcoholismo crónico), deficiencias o disfunciones de los anticuerpos (niños o ancianos o inmunodeficiencias congénitas o adquiridas), la disfunción esplénica congénita o adquirida, o la deficiencia o disfunción del complemento aumentan el riesgo de infecciones meníngeas, en particular las causadas por patógenos encapsulados. En los pacientes con alteraciones de las defensas inmunológicas se reconoce un espectro etiológico particular. Las bacterias encapsuladas *H. influenzae*, *N. meningitidis* y *S. pneumoniae* se asocian con defectos de la inmunidad mediados por anticuerpos, como timoma, agammaglobulinemia, esplenectomía y mieloma. *Listeria monocytogenes*, *M. tuberculosis* y *C. neoformans* se asocian a enfermedades con defectos de inmunidad mediados por células T, tales como linfomas, enfermedad de Hodgkin, lupus sistémico, y pacientes con trasplante de órganos.

Los defectos anatómicos con comunicación directa del espacio subaracnoideo al exterior presentan un riesgo elevado de meningitis bacteriana. Estos defectos pueden ser congénitos, como la espina bífida o el meningocele; o adquiridos, como consecuencia de un traumatismo acci-

dental o quirúrgico. Los patógenos responsables de meningitis en estos pacientes son los de la flora normal de la piel (*S. aureus* y *S. epidermidis*) o del tracto respiratorio superior (neumococo, *Hemophilus*). El agente etiológico habitual de la infección de los *shunts* ventriculares es el estafilococo coagulasa negativo.

Se ha identificado un número considerable de bacterias en la producción de la meningitis del neonato; los gérmenes predominantes, sin embargo, son el *Streptococcus agalactiae*, *Listeria monocytogenes* y *E. coli*.

La meningitis producida por gérmenes Gram negativos puede ser clasificada en dos categorías: la que resulta de procedimientos neuroquirúrgicos o trauma (infección directa de las meninges) y la que se produce como consecuencia de la diseminación hematogena de estos organismos desde sitios distantes de infección, tales como el tracto urinario y el abdomen. Los ancianos parecen tener meningitis por gérmenes Gram negativos más frecuentemente que los otros grupos etarios.

FISIOPATOLOGÍA

El SNC está protegido contra la invasión bacteriana por una efectiva barrera hematoencefálica y por la cobertura exterior de la leptomeninges y de la calota craneana. Por ello, para que se produzca una infección, es necesario que exista una alteración en la barrera externa (Ej.: mastoiditis purulenta, ruptura de la duramadre postraumática o luego de una cirugía) o que el agente causal alcance al SNC luego de superar una serie de barreras biológicas de defensa. La invasión efectiva del SNC depende de múltiples interacciones entre el patógeno y el huésped que en forma secuencial resultan en: 1) fijación a las células epiteliales de la nasofaringe y a la mucosa orofaríngea; 2) pasaje a través de la barrera mucosa; 3) sobrevida en el torrente circulatorio, evitando las células fagocitarias y la actividad bacteriolítica; 4) entrada en el espacio subaracnoideo; 5) sobrevida en el LCR; y 6) producción de enfermedad en las meninges y el cerebro.

Colonización de la nasofaringe

Un prerequisite para el desarrollo de una meningitis bacteriana es la adherencia a la mucosa y la colonización de la nasofaringe por un microorganismo. Todos los patógenos que producen infección meníngea expresan una serie de proteínas de superficie que facilitan la interacción entre el patógeno y las células del huésped. Se estima que el neumococo posee más de 500 proteínas de superficie.

Estudios previos muestran que el *S. pneumoniae* inicialmente se une a carbohidratos presentes en las células epiteliales tales como el GalNAc (β 1-3)Gal, GalNAc(β 1-4)Gal, y el ácido siálico. Una estructura clave de la superficie del neumococo parece ser la fosforilcolina. Existen dos formas químicas distintas de esta molécula. La Cbp A, la más abundante de ellas, es un importante factor de adherencia del *S. pneumoniae*. En un modelo de rata infante, las mutantes que carecen de esta proteína no colonizan la nasofaringe. Otros miembros de la familia Cbp (Cbp D y Cbp E) también parecen estar involucrados en la adherencia. La colonización de la nasofaringe está soportada por otras proteínas del neumococo tales como la neuraminidasa Nan A y la proteasa IgA1. La Nan A parece facilitar la colonización disminuyendo la viscosidad del mucus o mediante la expresión de receptores de superficie en el neumococo. La proteasa IgA1 inactiva la IgA humana, que constituye el efector

más importante del sistema inmune de mucosas.

Invasión del espacio intravascular

Luego de la adherencia y colonización, es necesaria la invasión de la mucosa para la diseminación bacteriémica. La capacidad de invadir se correlaciona con la presencia de un receptor polimérico inmunoglobulina (pIgR) en la superficie de las células humanas y un receptor CbpA en el neumococo. El pIgR es importante en la defensa del huésped, transportando anticuerpos a través de las células epiteliales mucosas. Estudios recientes han demostrado que utilizando el CbpA que se une directamente al pIgR, el *S. pneumoniae* puede utilizar los mecanismos de transcitosis del pIgR para atravesar la barrera mucosa. El hialuronato-lisante del neumococo puede contribuir a la invasión bacteriana, catalizando la degradación del hialuronato, un constituyente importante de la matriz extracelular del tejido conectivo.

Supervivencia en el torrente circulatorio

Luego de iniciar la bacteriemia, el patógeno debe superar a los mecanismos de defensa del huésped para sobrevivir en el torrente intravascular y facilitar su penetración en el espacio subaracnoideo. El polisacárido capsular es considerado el factor de virulencia más importante capaz de permitir al germen sobrevivir en la sangre. Todos los aislamientos frescos provenientes de pacientes con infecciones neumocócicas son encapsulados.

La cápsula de polisacárido posee importantes propiedades antifagocíticas en huéspedes no inmunizados. Actúa como un escudo inerte, previniendo la activación de la vía alternativa del complemento, y también evita la interacción entre el C3b y las proteínas de superficie y receptores de las células fagocíticas. En adición a la cápsula de polisacáridos, otras proteínas participan de la virulencia del *S. pneumoniae*. Dos de estos factores son las proteínas de superficie del neumococo (Psp) A y C, miembros de la familia Cbp. Estas proteínas están involucradas en la resistencia del neumococo a la activación del complemento y a la opsonofagocitosis dependiente de complemento, que constituyen parte esencial de las defensas del huésped contra el patógeno.

La toxina tiol-activada neumolisina también parece desempeñar un rol en aumentar la sobrevivencia de la bacteria *in vivo*. La neumolisina es una toxina bifuncional, y en adición a sus propiedades citotóxicas, es capaz de activar la vía clásica del complemento en ausencia de anticuerpos específicos, con una concomitante reducción en la actividad opsonica del suero.

Entrada en el SNC

La bacteriemia sostenida y de alto grado es necesaria, aunque no suficiente, para la entrada de los microbios al espacio subaracnoideo. Para invadir las meninges, el patógeno debe cruzar la barrera fisiológica entre el torrente circulatorio y el SNC. Dos estructuras diferentes separan el torrente circulatorio del SNC: la barrera hematoencefálica y la barrera sangre-LCR.

La barrera hematoencefálica, interponiéndose entre el sistema circulatorio y el SNC, está formada por células endoteliales cerebromicrovasculares. Estas células difieren de sus contraparte periféricas en tres importantes aspectos: 1) las uniones estrechas tienen una resistencia eléctrica extremadamente alta, que limita la cantidad de flujo paracelular, 2) escasa actividad pinocítica, lo que

limita la cantidad de flujo transcelular y 3) presencia de transportadores específicos y sistemas de transporte. En combinación, estas características restringen el transporte inespecífico de iones, proteínas, células y patógenos hacia el micro ambiente del SNC. La permeabilidad de la barrera hematoencefálica en condiciones fisiológicas es regulada, al menos en parte, por factores derivados de los astrocitos que controlan tanto las propiedades de transporte como la organización de las uniones estrechas.

La barrera entre la sangre y el LCR está situada a nivel de los plexos coroideos y la membrana aracnoidea, y separa la dura del fluido subaracnoideo. Los plexos coroideos, con su relativamente gran superficie, constituyen la mayor interface entre la sangre y el LCR. Los plexos contienen capilares fenestrados y vénulas.

Para la mayoría de los patógenos meníngeos, el sitio preciso de entrada al LCR es incierto. En el caso del *H. influenzae*, los datos experimentales sugieren que la bacteria entra a nivel de los plexos coroideos. Una serie de estudios parecen demostrar que el endotelio cerebral, pero no los plexos coroideos, constituye el sitio primario de entrada del neumococo en el LCR.

Para cruzar la monolamina de células endoteliales y epiteliales, los patógenos pueden utilizar varias estrategias, a saber: 1) pasaje paracelular por disrupción de las uniones estrechas o lesión endotelial/epitelial; 2) transporte transcelular por transcitosis activa o pasiva; y 3) pasaje de la barrera junto o dentro de los leucocitos. La ruta preferencial por la cual el *S. pneumoniae* atraviesa la barrera hematoencefálica es a través de las células endoteliales más que entre ellas.

La invasión requiere la adherencia previa del patógeno a la superficie endotelial. La invasión y trasmigración neumocócica es promocionada por la activación de las células endoteliales, que aumentan la expresión del receptor de superficie del factor activador de plaquetas (PAF), el cual a su vez se une a la fosforilcolina de la pared celular del neumococo. El receptor del PAF se sabe que es rápidamente internalizado luego de la interacción con su ligando natural. De acuerdo a ello, el neumococo parece invadir las células endoteliales en una vacuola conjuntamente con el receptor PAF.

Supervivencia dentro del espacio subaracnoideo

Una vez que el patógeno alcanza al LCR, es probable que sobreviva debido a que las defensas del huésped en el espacio subaracnoideo parecen ser inefectivas contra los patógenos encapsulados tales como el *S. pneumoniae*. Antes de la infección, los mecanismos de defensa dominantes incluyen los leucocitos polimorfonucleares, los componentes del complemento y las inmunoglobulinas, que están virtualmente ausentes en el LCR. Con la multiplicación bacteriana y/o la presencia de componentes bacterianos, se produce la trasmigración de leucocitos en el LCR. Sin embargo, los leucocitos no son eficaces para fagocitar y matar a los gérmenes en el LCR. Las razones para este déficit funcional se han clarificado sólo en parte. Una es la falta de suficiente concentración de complemento como para lograr actividad opsonica. Las concentraciones de las otras opsoninas bacterianas y anticuerpos específicos también son bajas en el LCR normal, con una relación de IgG entre sangre y LCR de alrededor de 800 a 1. Por ende, el LCR debe ser considerado como un área localizada de inmunodeficiencia, que facilita la proliferación incontrolada de los gérmenes, que si no son

tratados adecuadamente, supera las defensas del huésped hasta llegar a la muerte.

Mecanismos de activación inmune

Los productos de la pared celular bacteriana son inductores de la respuesta inflamatoria del huésped. Aunque los mecanismos exactos de la activación inmune por los productos de la pared bacteriana del neumococo permanecen desconocidos, estudios recientes *in vitro* proveen ciertas claves. El primer paso en la activación inmune es a través de la unión del peptidoglicano y/o del ácido lipoteicoico al receptor de reconocimiento de membrana CD14 (mCD14). Sin embargo, el mCD14 no es una molécula de transmembrana, por lo cual no puede transmitir por sí mismo una señal de activación al interior de la célula. Para ello es necesario un segundo paso de activación que consiste en la transmisión de la señal de activación desde el receptor hacia la célula, que ocurre potencialmente a través del *Toll-like receptor 2* (TLR2). En algunos estudios recientes se ha comprobado que el *S. pneumoniae* estimula tanto una vía dependiente del TLR2 como una independiente de este receptor. Además, otros mecanismos de unión de los productos de la membrana celular neumocócica parecen ser importantes en la inducción de la respuesta inmune del huésped durante la meningitis neumocócica. Se ha sugerido que la activación inmune independiente del TLR2 es en parte mediada por la toxina neumolisina. *In vitro*, la neumolisina puede estimular la producción de mediadores inflamatorios, incluyendo el factor de necrosis tumoral α , la interleukina 1 β y la IL6. *In vitro*, la neumolisina también actúa como inductor/activador de enzimas involucradas en la respuesta inflamatoria, tales como la fosfolipasa A, la ciclo oxigenasa 2, y la óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS).

La liberación de ADN bacteriano durante la autólisis bacteriana parece ser otro desencadenante de la activación inmune durante la meningitis aguda. El ADN tendría efecto estimulador inmune sobre las células B, natural killer, células dendríticas y monocitos/macrófagos.

Vías de transducción de señales intracelulares, cascada de mediadores inflamatorios y migración leucocitaria

El cuarteto de transductores de señales para estímulos inflamatorios tales como los lipopolisacáridos y los peptidoglicanos son la I- κ B kinasa NF- κ B y tres protein-quinasas activadas por mitógenos (MAPK): ERK 1 y 2, c-Jun N-kinasa (JNK) y la p38. Estas vías de señalización activan varios factores de transcripción que incluyen el NF- κ B y la proteína activadora 1, que coordinan la inducción de muchos genes que codifican mediadores inflamatorios, en particular citoquinas. Las citoquinas tienen un importante rol regulatorio en la iniciación, mantenimiento y terminación de las reacciones inflamatorias. El TNF α , la IL1 β y la IL6 son consideradas como las citoquinas más importantes en la respuesta temprana, desencadenando, generalmente en forma sinérgica, una cascada de mediadores inflamatorios, incluyendo otras citoquinas, quemoquinas, metabolitos del ácido araquidónico, nitrógeno reactivo e intermediarios de oxígeno. Las tres citoquinas pueden ser producidas por varios tipos celulares dentro del SNC, incluyendo las células endoteliales cerebrovasculares, los astrocitos y las células de la microglia. Se han encontrado niveles elevados de las tres citoquinas en muestras de LCR de pacientes con meningitis aguda, y las concentraciones de IL1 β pero no de IL6 y TNF α

se correlacionaron en forma significativa con la evolución desfavorable y o la severidad de la enfermedad. La IL6, por su parte, parece estar involucrada en el control de la extensión de la respuesta inflamatoria por la subregulación de la expresión de quemoquinas y o citoquinas proinflamatorias.

Las quemoquinas tienen una potente actividad como quemoattractantes. En un ensayo de quimiotaxis, el LCR de pacientes con meningitis bacteriana fue quemoattractivo para neutrófilos y leucocitos mononucleares. Las quemoquinas parecen desempeñar un rol crítico en el reclutamiento de leucocitos en el LCR durante la meningitis aguda bacteriana.

La migración de leucocitos desde el espacio vascular se produce como un proceso en varias etapas, dictadas por la activación secuencial de receptores de adhesión y sus ligandos tanto en los leucocitos como en las células endoteliales. Luego de una fuerte adhesión al endotelio, los leucocitos migran en los tejidos y al espacio subaracnoideo a través de un gradiente quimiotáctico, dependiente fundamentalmente de las quemoquinas. La inhibición de los mecanismos de migración leucocitaria se asocia con una significativa reducción en las complicaciones intracraniales de la meningitis tales como la formación de edema cerebral, lo que sugiere que los leucocitos son un poderoso inductor del daño tisular en la meningitis bacteriana.

Mediadores del daño cerebral (Fig. 78/1)

Los leucocitos activados liberan una gran variedad de agentes potencialmente destructores de los tejidos incluyendo oxidantes reactivos y enzimas proteolíticas. De las múltiples enzimas proteolíticas secretadas por los leucocitos activados, sólo las metaloproteinasas de la matriz (MMPs) han sido investigadas en modelos animales de meningitis bacteriana y en pacientes con la enfermedad.

Las MMPs son una familia de endopeptidasas dependientes de zinc cuya función principal es la remodelación tisular a través de la degradación de los componentes de la matriz extracelular. Las proteínas de la matriz extracelular tales como el colágeno IV y la fibronectina son componentes cruciales de la lámina basal subendotelial de los vasos cerebrales y contribuyen a la integridad de la barrera hematoencefálica. La inyección intracerebral de MMPs se asocia con una disrupción de la barrera hematoencefálica. Se ha especulado que los neutrófilos utilizan las MMPs para digerir la matriz subendotelial y poder de esta forma migrar desde el torrente circulatorio. La concentración de MMP9 está considerablemente aumentada en pacientes que desarrollan déficit neurológico en relación con los que se recuperan totalmente, sugiriendo que los niveles elevados de esta enzima son un factor de riesgo potencial para la evolución adversa de la meningitis bacteriana.

Además de las enzimas proteolíticas, las especies reactivas del oxígeno (ROS), tales como el superóxido, y los intermediarios reactivos del nitrógeno (RNI), tales como el óxido nítrico, son moléculas efectoras mayores del arsenal de los fagocitos. En la última década, estudios en animales han provisto evidencias sustanciales del rol central de los ROS en la patogénesis de la meningitis aguda bacteriana. Más recientemente, los RNI se han implicado como mediadores en la fisiopatología de la meningitis bacteriana. En pacientes con meningitis bacteriana se han detectado concentraciones aumentadas de nitrito/nitrato, metabolitos estables del óxido nítrico,

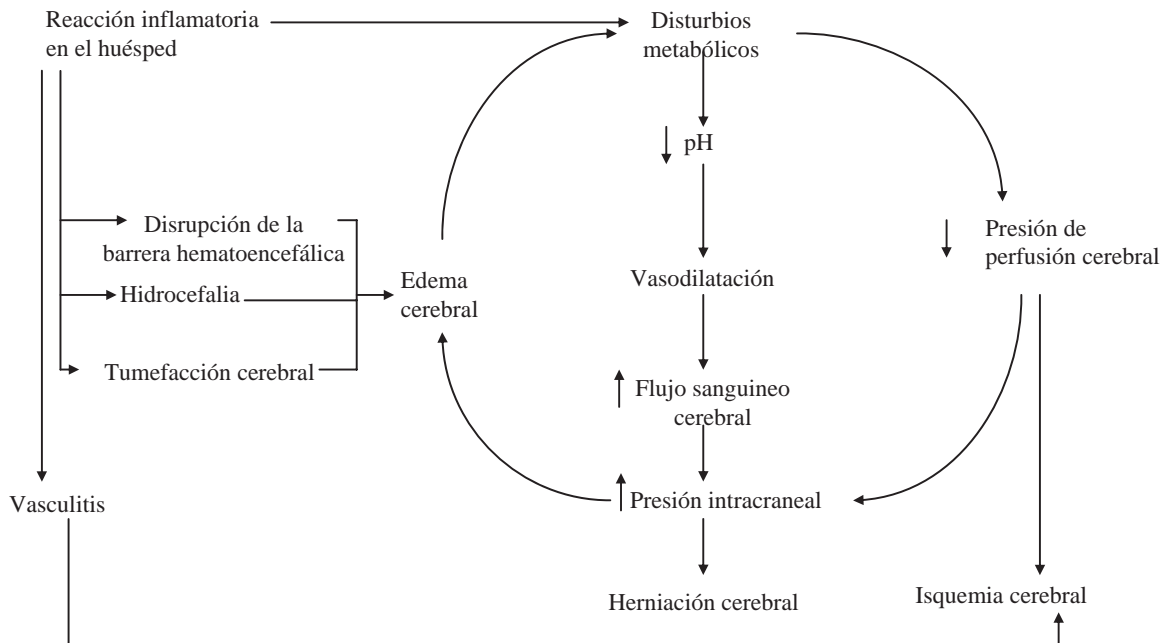


Fig. 78/1.- Círculo vicioso de alteraciones fisiopatológicas que conducen a la injuria neuronal durante la meningitis bacteriana.

en el LCR. Fueron informados aumentos consistentes en la producción de NO en modelos animales de meningitis bacteriana. Sin embargo, se han obtenido resultados contradictorios luego de la administración de inhibidores de las NOS en la meningitis experimental, variando entre la mejoría y el deterioro de las manifestaciones neurológicas y del daño cerebral.

Estudios actuales han sugerido que los oxidantes fuertes, tales como el peroxinitrito, desempeñan un rol fundamental como mediadores centrales de las alteraciones fisiopatológicas en la meningitis bacteriana. Estos productos podrían actuar a través de varios mecanismos independientes. Uno de ellos involucra el ataque de los ácidos grasos poliinsaturados, iniciando la peroxidación lipídica, que en última instancia conduce a la pérdida de la integridad y de la función de la membrana celular. Una vía alternativa involucra la modificación del ADN y la subsiguiente activación de la enzima poli (ADP ribosa) polimerasa (PARP), que inicia un ciclo de consumo de energía intracelular que en última instancia conduce a la depleción energética celular y a la muerte (hipoxia citotóxica). La inhibición farmacológica de la PARP mejoraría el curso clínico de la meningitis neumocócica.

Ambos mecanismos, la peroxidación lipídica y la activación de la PARP, contribuyen sustancialmente a la injuria de las células endoteliales durante la meningitis bacteriana. La disfunción endotelial produce: 1) pérdida de la autorregulación cerebrovascular, 2) pérdida de la reactividad al CO_2 de los vasos cerebrales, y 3) pérdida de la integridad de la barrera hematoencefálica. La apertura de la barrera hematoencefálica conduce a que los constituyentes del plasma escapen hacia el cerebro, resultando en edema cerebral vasogénico y la subsiguiente elevación de la presión intracraneana. Otros elementos que conducen al aumento de la presión intracraneal en la meningitis son el edema citotóxico, el edema intersticial, y el aumento del volumen sanguíneo en el cerebro. El edema citotóxico resulta de un aumento en el agua intracelular luego de las alteraciones de la membrana y la pérdida de la homeostasis celular, inducida por bacterias y/o factores del huésped, así como por la isquemia

cerebral. El edema intersticial ocurre por un aumento del volumen de LCR, predominantemente debido al bloqueo de la reabsorción del mismo a través de los villi aracnoideos inflamados del seno sagital. Finalmente, el aumento del volumen sanguíneo puede resultar de hiperemia o de congestión venosa, causada por la oclusión trombótica de las venas como resultado del compromiso inflamatorio. Un aumento marcado de la presión intracraneal puede ser perjudicial en los pacientes con meningitis bacteriana, ya sea por causar herniación cerebral o por reducción de la perfusión cerebral, que en última instancia conducen al daño parenquimatoso. El aumento de la presión intracraneal con herniación cerebral es la causa más importante de muerte en estos pacientes.

La inflamación meníngea puede producir una arteritis asociada, que determina infarto isquémico del cerebro. El compromiso de grandes arterias en la base del cerebro puede producir complicaciones neurológicas severas y permanentes, tales como hemiparesias y cuadriparesias, que aparecen tres a cinco días después del comienzo de la enfermedad. La tromboflebitis séptica de las grandes venas de drenaje o de los senos duros puede producir trombosis, infarto cerebral secundario, defectos neurológicos focales o actividad convulsiva.

CUADRO CLÍNICO

“La infección meníngea debe ser sospechada en todos los pacientes con una historia de infección del tracto respiratorio superior, interrumpida por uno de los síntomas meníngeos (vómitos, cefaleas, letargia, confusión o rigidez de nuca). Cuando son vistos por primera vez, muchos pacientes presentan un cuadro inespecífico caracterizado por fiebre moderada, cefaleas o vómitos ocasionales. En estos casos, debe ser considerada la posibilidad de una infección meníngea“ (Carpenter y Petersdorf -1962-).

Las manifestaciones clínicas iniciales más comunes de la meningitis bacteriana son fiebre, alteración del estado mental, cefaleas y rigidez de nuca. En el estudio de Durand y col., se comprobó que la tríada clásica de fiebre, rigidez de nuca y alteraciones del estado mental se presentó en sólo la tercera parte de los adultos. La fiebre fue

el hallazgo más común, presente en el 95% de los pacientes, y al menos un elemento de la tríada se encontró en todos los pacientes con meningitis.

En la forma aguda de la enfermedad, que será la analizada en el presente capítulo, la duración de los síntomas sistémicos, como fiebre, escalofríos, cefaleas y vómitos, es habitualmente corta, de 24 a 48 horas. Los cambios del estado de conciencia que oscilan entre la letargia, la confusión y el coma, pueden progresar rápidamente y pueden ayudar a distinguir una meningitis bacteriana de una meningitis viral; en ésta la progresión al coma es excepcional. La alteración del estado mental implica cierto proceso distinto de la inflamación exclusiva de las meninges, como un aumento de la presión intracraneana, una trombosis de vasos corticales o una encefalitis.

Si bien durante más de 100 años se ha insistido sobre el valor de los signos de irritación meníngea (rigidez de nuca, signos de Kernig y de Brudzinski) para el diagnóstico de la meningitis aguda, Thomas y col. han comprobado que los mismos carecen de exactitud, al punto que en un estudio que incluyó casi 300 pacientes, la rigidez de nuca presentó una sensibilidad del 30% y los signos de Kernig y de Brudzinski de sólo el 5%, admitiéndose que se requieren otros exámenes diagnósticos para evaluar esta patología.

Los signos neurológicos de foco, tales como parálisis de los pares craneanos con anomalías de la motilidad ocular, hemiparesias, trastornos del campo visual y ataxia, pueden aparecer en forma precoz o tardía. Las lesiones precoces corresponden a un aumento de la presión endocraneana, cerebritis o arteritis, mientras que las manifestaciones tardías pueden corresponder a una efusión subdural o a un absceso. En la serie de van de Beek y col., el 33% de los pacientes fueron admitidos con déficits neurológicos focales, incluyendo una elevada prevalencia de afasia. Estos signos y síntomas pueden estar ausentes en los neonatos y en los ancianos, y pueden ser difíciles de evaluar en pacientes con alteración del estado de conciencia.

En el examen físico, los pacientes aparecen habitualmente febriles, con signos de irritación meníngea. Se debe practicar un examen del fondo de ojo para detectar la presencia de hipertensión endocraneana por el hallazgo de edema de papila. Es necesario un adecuado examen físico general y de las estructuras parameníngeas en busca de sitios extraneurológicos de infección.

El síndrome de Waterhouse-Friderichsen es un diagnóstico clínico patológico basado en la evidencia de autopsia de hemorragia suprarrenal bilateral en un paciente con septicemia meningocócica fulminante. Los niños previamente sanos que sufren comienzo súbito de una enfermedad febril grave, hemorragias petequiales de la piel y las mucosas, colapso cardiovascular y coagulación intravascular diseminada deben ser rotulados como portadores de una sepsis meningocócica. Se han descrito, por otra parte, casos aislados de síndrome de Waterhouse-Friderichsen en niños y adultos, causados por *H. influenzae* y *E. coli*.

En la serie de Flores Cordero y col., sobre 64 episodios de meningitis aguda comunitaria en adultos asistidos en terapia intensiva, el 95,3% presentaron fiebre, el 85,9% cefaleas, el 84,3% rigidez de nuca, el 57,8% vómitos, el 95,3% alteración del estado de conciencia, el 12,5% convulsiones, el 9,3% signos neurológicos focales y el 16,9% rash petequial.

Es importante tener presente que la infección del SNC en el neonato rara vez se manifiesta por síntomas y signos neurológicos, y que las manifestaciones habituales son las de la infección sistémica. Los síntomas pueden incluir elevada temperatura, rechazo al alimento, vómitos, letargia e irritabilidad. Los signos clínicos incluyen protrusión de la fontanela, fiebre, apneas, convulsiones y rash purpúrico. En niños mayores se pueden reconocer rigidez de nuca, cefaleas y fotofobia.

Puesto que la respuesta febril está generalmente atenuada o ausente en los ancianos, no es sorprendente que la fiebre no sea un síntoma universal, variando en su ocurrencia entre el 59% y el 100% según los estudios. En forma similar, la cefalea y la rigidez de nuca se han notado en sólo alrededor del 50% de los ancianos con meningitis, y las alteraciones del nivel de conciencia tales como el estupor o el coma son frecuentes pero no constantes. Un problema clínico común en los ancianos es distinguir entre la meningitis bacteriana y la infección en otro sitio como causa de fiebre y depresión aguda de las funciones mentales.

En los pacientes sospechosos de padecer una meningitis bacteriana se puede obtener una información importante a partir de la evaluación del medio epidemiológico. La información relativa a la edad, estación del año, enfermedades familiares, medicaciones o viajes recientes puede ser útil para detectar exposiciones específicas o riesgos característicos para algunas etiologías en particular.

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

Ante la sospecha de una meningitis bacteriana, se deben tomar muestras de sangre para cultivos y se debe realizar en forma inmediata una punción lumbar para determinar si el líquido obtenido es consistente con el diagnóstico clínico. En algunos pacientes, aun ante la sospecha de meningitis aguda, puede ser conveniente realizar previamente una tomografía computada de cráneo para descartar una lesión con efecto de masa u otra causa de aumento de la presión intracraneana. En los pacientes en los cuales la punción lumbar debe ser demorada hasta obtener la TAC, puede existir un intervalo significativo entre la sospecha diagnóstica y el inicio de la terapéutica apropiada. En estos casos, se deben obtener hemocultivos y se debe iniciar una terapéutica antimicrobiana apropiada antes de la punción lumbar y antes de ser derivado el paciente para realizar la TAC. El retraso en el inicio de la terapéutica introduce el riesgo potencial de aumento de la morbilidad y mortalidad, en caso de que el paciente tenga una meningitis bacteriana. La elección de la terapéutica antimicrobiana empírica en esta situación debe ser guiada por la edad del paciente y las distintas condiciones que pueden predisponer al mismo a la meningitis (Ver tratamiento).

El examen del LCR es la prueba de laboratorio más importante en pacientes con sospecha de meningitis bacteriana (Tabla 78/1). El LCR debe ser obtenido por punción lumbar ante la menor sospecha de meningitis, y se lo debe evaluar en forma completa e inmediata. Si el LCR no es analizado rápidamente, los glóbulos rojos y los leucocitos se lisan; si el contenido de proteínas es elevado se produce coagulación; y muchos gérmenes no podrán ser aislados excepto que se coloque el líquido en forma inmediata en un medio de cultivo adecuado.

Los estudios que se deben realizar en el LCR incluyen:

Tabla 78/1.- Hallazgos indicativos de meningitis en el LCR.

Variable	LCR normal	M. bacteriana	M. viral	M. tuberculosa
Presión	6-20 cm H ₂ O	Elevada	Normal	Elevada
Leucocitos/mm ³	0-5 (85% linfocitos)	Varios miles hasta 60.000 (predominio PMN)	5 a varios cientos. Predominio linfocitario, pero en el inicio puede haber >80% PMN	Habitualmente 25-100, rara vez >500. Predominio linfocitario, excepto en el inicio
Proteínas mg/dl	18-45	100-500, ocasionalmente >1.000	Normal, en ocasiones elevada no más de 100	Elevada, entre 100 y 300. Más elevada en caso de bloqueo dinámico
Glucosa mg/dl	45-80, o 0,6 x glucosa sérica	5-40 o <0,3 x glucosa sérica	Normal pero puede estar baja en HSV 2	Reducida; <45 en el 75% de los casos
Varios	En LCR traumático: adicionar 1 glóbulo blanco y 1 mg/dl de proteínas por cada 1.000 glóbulos rojos	Tinción de Gram positiva en 60-80 % de los casos	Empleo de PCR para detección de agentes causales, en particular HVS.	Tinción AAR positiva en <25% de los casos, cultivo positivo en >2/3 de los casos (4 a 8 semanas). La sensibilidad de la PCR es del 56%.

- Aspecto macroscópico y presión.
- Presencia de glóbulos rojos y leucocitos.
- Determinación de glucosa, con determinación simultánea de los valores de glucosa en sangre. La glucosa entra al LCR por transporte facilitado a través de los plexos coroideos y de los capilares que rodean al espacio subaracnoideo. La concentración de glucosa en el LCR es de <40 mg/dl en aproximadamente el 50-60% de los pacientes con meningitis aguda; una relación de glucosa LCR/glucosa sérica de ≤0,4 es 80% sensible y 98% específica para el diagnóstico de meningitis bacteriana. Aunque el consumo de glucosa por los glóbulos blancos y por las bacterias puede contribuir al descenso de la glucosa en el LCR, el mecanismo más importante para el descenso es la alteración del transporte hacia el LCR determinado por la inflamación aguda o por la infiltración de las meninges por células malignas.
- Determinación de proteínas. Es característico el aumento de las proteínas en el LCR de los pacientes con meningitis. Los agentes antimicrobianos con alta tasa de unión a las proteínas pueden ver disminuida su actividad en presencia de altas concentraciones de proteínas en el LCR, debido al resultante decremento de la concentración de droga libre disponible para inducir la muerte bacteriana.
- Tinción de Gram y para bacilos ácido alcohol resistentes. En casos indicados, tinción de tinta china.
- Cultivos en medios adecuados.

El examen citoquímico del LCR es útil pero no absolutamente diagnóstico de meningitis bacteriana ya que existe cierto grado de superposición de valores en distintas formas de lesión meníngea. Por ejemplo, se puede constatar un predominio de linfocitos en el 10% de las meningitis bacterianas. Sin embargo, si la fórmula es marcadamente anormal hacia el perfil purulento, con más de 1.000 polimorfonucleares, una concentración de proteínas de más de 100 mg % y una glucosa de menos de 40 mg/dl, el diagnóstico de meningitis bacteriana se impone. Se debe tener presente que si la punción lumbar se realiza muy precozmente, se puede reconocer una linfocitosis, pero esta condición habitualmente se asocia a una meningoencefalitis por *Listeria*. Straus y col. consideran que una relación glucosa en LCR-sangre de 0,4 o menos; un recuento de células sanguíneas de 500/μL o más; y un lactato en LCR de 32,53 mg/dL o más, abona fuertemente

hacia el diagnóstico de meningitis bacteriana.

Se debe tener presente que existen al menos cuatro entidades clínicas en las cuales los pacientes tienen fiebre, coma y rigidez de nuca pero el análisis del LCR puede ser normal: 1) meningitis bacteriana en el inicio; b) meningitis criptocócica; c) foco parameningeo; y d) encefalitis por herpes simplex.

El estudio microbiológico del LCR es de importancia absoluta. La tinción de Gram, luego del centrifugado del líquido, permite la observación de la morfología bacteriana con un rédito positivo entre el 80 y el 90% en los pacientes no tratados, y del 50% en los pacientes tratados previamente con antibióticos. La visualización de bacterias con la tinción de Gram se correlaciona con la concentración de las mismas en el LCR: las concentraciones de >10⁵ ufc/ml se asocian con un resultado positivo en la microscopía del 97%. La positividad también depende del patógeno causal: el 90% de los casos causados por *S. pneumoniae*, 85% de los casos producidos por *H. influenzae*, 75% de los casos causados por *N. meningitidis*, 50% de los casos producidos por bacilos Gram negativos, y un tercio de los casos de meningitis producida por *L. monocytogenes* presentan resultados positivos en la tinción de Gram. El cultivo ulterior permite la identificación del germen y la posibilidad de obtener los valores de susceptibilidad a los antimicrobianos, así como también establecer el poder bactericida del LCR y la curva de muerte bacteriana.

Además de las técnicas precedentes, actualmente se pueden detectar antígenos bacterianos específicos por contraímmunoelectroforesis (CIE) y con técnicas de aglutinación del látex. En las series publicadas, la prueba de aglutinación del látex presenta una sensibilidad del 10 al 70% en la detección de *N. meningitidis*, 50 a 70% en la detección de *S. pneumoniae* y 80 a 100% en la detección de *H. influenzae* tipo b en LCR. En estos estudios la especificidad varió entre el 80 y el 100%. La sensibilidad de la CIE es del 50% para *N. meningitidis*, 50% para *S. pneumoniae* y 67% para *H. influenzae* tipo b. Considerando que estas técnicas no parecen modificar la decisión de administrar terapéutica antimicrobiana y que se han informado resultados falsos positivos, las últimas Guías de Tratamiento no recomiendan su empleo rutinario para la determinación rápida de la etiología bacteriana de la meningitis, aunque algunos recomiendan su empleo en

pacientes con un examen negativo en la tinción del Gram en el LCR. El test de aglutinación del látex podría ser más útil en pacientes que han recibido tratamiento con antimicrobianos y cuya tinción de Gram y cultivo de LCR resultan negativos.

La elevación del lactato en el LCR puede ser útil para diferenciar la meningitis bacteriana de la no bacteriana en pacientes que no han recibido terapéutica antimicrobiana previa. En un estudio de 78 pacientes con meningitis aguda en el cual la concentración de lactato fue mayor de 4,2 mmol/L, este valor fue considerado un factor discriminativo positivo para meningitis bacteriana. A pesar de la elevada sensibilidad y valor predictivo positivo del lactato en el LCR para el diagnóstico de meningitis bacteriana, los resultados son generalmente inespecíficos y brindan escasa información diagnóstica adicional.

En los pacientes neuroquirúrgicos puede plantearse una dificultad diagnóstica para distinguir entre la meningitis química y la infección bacteriana. El perfil del LCR en ambas es similar. Se admite que la presencia de más de 7.500 glóbulos blancos por ml y un nivel de glucosa menor de 10 mg/dl son patognomónicos de una meningitis bacteriana. En la meningitis química, por su parte, no se observan coma, hallazgos neurológicos focales ni convulsiones, y rara vez la temperatura supera los 39,4°C. En estos pacientes se debe considerar el iniciar una terapéutica antimicrobiana empírica si la concentración de lactato en el LCR es mayor de 4,0 mmol/L, hasta que se obtengan estudios adicionales. Una estrategia potencial para el manejo de pacientes con meningitis posoperatoria es tratar a todos los pacientes con pleocitosis del LCR por dos o tres días hasta disponer de los resultados de los cultivos, y discontinuar el tratamiento si estos resultados son negativos.

Las complicaciones asociadas con la punción lumbar son variables, oscilando entre cefaleas moderadas y una hernia cerebral que compromete la vida, lo cual puede ocurrir en pacientes con aumento de la presión intracraneana. La incidencia de esta complicación es desconocida, aunque la mayoría de los estudios sugieren que no supera al 1%, debiendo reconocerse además, que la "herniación *luego* de la punción lumbar no necesariamente es indicativa de que la misma fue *causada* por la punción lumbar".

En un estudio reciente que involucró 301 adultos con meningitis bacteriana (Hasbun y col.), los hallazgos clínicos de base que se asociaron con hallazgos anormales en la TAC de cráneo fueron una edad mayor de 60 años, una historia de enfermedad neurológica (Ej., lesiones expansivas, ACV o infección focal), un estado de inmunocompromiso (Ej., infección VIH o SIDA, terapéutica inmunosupresora, o trasplante), una historia de convulsiones

≤1 semana previa a la presentación, y ciertos hallazgos neurológicos (Ej., nivel alterado de conciencia, parálisis ocular, alteraciones del campo visual, signos focales o afasia). Sobre la base de estos hallazgos, se han hecho una serie de recomendaciones para la realización de una TAC previa a la punción lumbar (Tabla 78/2). En adición, algunos autores recomiendan demorar la punción lumbar por 30 minutos en pacientes con una convulsión aislada de corta duración, o no realizarla en aquellos pacientes con convulsiones prolongadas, debido a que las mismas se pueden asociar con un aumento transitorio de la presión intracraneana. Esto no es recomendable en niños, que presentan convulsiones hasta en el 30% de los casos de meningitis bacteriana antes de la admisión.

Otros exámenes complementarios que se deben realizar en pacientes con meningitis son hemograma completo, análisis bioquímicos de rutina, radiografía de tórax, mastoides y senos para identificar un sitio original de infección, y ante la presencia de edema de papila o signos neurológicos focales, una tomografía axial computada de cráneo.

Una vez que se ha establecido la terapéutica antibiótica, el diagnóstico de complicaciones intracraniales dependerá de los métodos imagenológicos. La TAC de cráneo es adecuada para la mayor parte de las complicaciones (hidrocéfalo, abscesos, empiema, infarto cerebral, hemorragia, ventriculitis). La resonancia magnética por imágenes permite una adecuada visualización de las meninges inflamadas y de complicaciones potenciales como áreas de isquemia por vasculitis o abscesos (Fig. 78/2). En casos de sospecha de tromboflebitis cerebral, el examen de elección es la resonancia magnética por imágenes con gadolinio.

MORBIMORTALIDAD

Múltiples factores influyen en la evolución de los pacientes con meningitis bacteriana, incluyendo la edad, enfermedad médica de base, microorganismo específico responsable de la enfermedad, densidad de gérmenes en el LCR en el momento del diagnóstico y duración de la enfermedad antes del inicio de la terapéutica. Las secuelas informadas en los pacientes que sobreviven a un episodio de meningitis bacteriana son retardo mental, anomalías de los pares craneales, en particular sordera, parálisis, ataxia, convulsiones e hidrocefalia.

Aronin y col. diseñaron un modelo de predicción de riesgo de morbimortalidad en pacientes con meningitis aguda, utilizando tres variables predictivas independientes: presencia de hipotensión, alteración del estado mental y convulsiones al ingreso. Los pacientes fueron estratificados en de bajo, intermedio y alto riesgo según que tuvieran 0, 1 o 2 de los factores de riesgo. En el gru-

Tabla 78/2.- Recomendaciones para la realización de TAC de cráneo en pacientes adultos con sospecha de meningitis bacteriana.

Criterio	Comentario
Edad mayor de 60 años	
Estado de inmunocompromiso	Infección VIH o SIDA, terapia inmunosupresora, trasplante
Historia de enfermedad neurológica	Lesión expansiva, ACV, infección focal
Convulsión reciente	Dentro de una semana de presentación
Edema de papila	Presencia de pulso venoso sugiere ausencia de aumento de la presión intracraneana
Signos focales neurológicos	Alteraciones de conciencia, pupila dilatada no reactiva, alteración motilidad ocular, parálisis facial, paresia de miembros, afasia

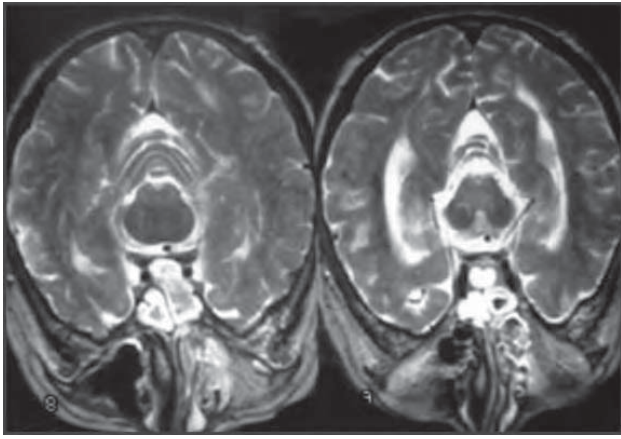


Fig. 78/2.- RMI de paciente con meningitis meningocócica de evolución tórpida. Se reconoce el aumento de la señal en las zonas meníngeas y en los ventrículos laterales.

po estudiado, la proporción observada de pacientes con evolución clínica adversa fue del 5% en el estadio I (bajo riesgo); del 37% en el estadio II (riesgo intermedio), y del 63% en el estadio III (alto riesgo). Una observación interesante del estudio fue que los pacientes que arribaban al departamento de emergencia en estadio I o II pero avanzaban al estadio III al momento del tratamiento antibiótico inicial presentaban una evolución clínica más desfavorable que aquellos que permanecían en el mismo estadio, lo que justificaría la indicación de la administración inmediata de antibióticos ante la sospecha del diagnóstico de meningitis bacteriana.

En la serie de van de Beek y col., por su parte, se encontró una alta incidencia de evolución desfavorable en adultos (34%). En el modelo de multivariación utilizado, se identificaron como factores predictivos de mal pronóstico los signos de compromiso sistémico, un deterioro de conciencia al ingreso, un recuento bajo de glóbulos blancos en el LCR, y factores predictivos de infección por neumococo (edad avanzada, presencia de otitis o sinusitis, neumonía, compromiso inmunológico y ausencia de rash).

En un estudio prospectivo de 124 niños con meningitis bacteriana, el 38,7% presentaron cierto déficit neurológico en el momento del alta. Sin embargo, dos años después sólo el 9,1% presentaban un déficit residual. En todos los estudios se constató que la proporción de niños con defectos residuales variaba con el agente causal de la meningitis. Así, el 31% de los niños con meningitis neumocócica presentaron defectos persistentes, en comparación con 6 a 10% de niños con meningitis por *H. influenzae* o meningococo.

En la serie del Hospital Muñiz, que incluye exclusivamente pacientes adultos, se constataron complicaciones particulares propias de los gérmenes involucrados. La infección por *Neisseria meningitidis* se presentó clínicamente como sepsis sistémica, caracterizada por la existencia de exantema purpúrico con hemocultivo y cultivo en LCR positivo, o reconocimiento de antígeno bacteriano en suero, en el 63% de los casos; como sepsis meningocócica fulminante (sepsis más shock con Glasgow < 8) en el 16,5% de los casos; y como meningitis aislada en el 18%. La mortalidad específica fue del 14 %, siendo la causa de muerte el síndrome de fallo multiorgánico en el 90,4% de los casos. Los pacientes con meningitis por *S. pneumoniae* presentaron síndrome convulsivo en el 33% de los casos, un Score de Glasgow entre 8 y 12 en el 48%

y < 8 en el 28%, déficit focal en el 73%. La mortalidad fue del 29%, siendo la causa de muerte el deterioro rostro caudal en el 71% de los casos.

La mortalidad de la enfermedad es variable según las series, oscilando entre el 13% (Lindvall y col.) y el 27% (Aronin y col.) a pesar de un tratamiento adecuado. En conjunto, las mayores tasas de mortalidad por meningitis bacteriana se producen en neonatos y en ancianos, y en casos de enfermedad causada por los patógenos menos frecuentes. En la serie de Durand, tres factores se asociaron con mayor mortalidad en la meningitis comunitaria del adulto: la edad por encima de 60 años, la presencia de trastornos de conciencia al ingreso, y la presencia de convulsiones dentro de las 24 horas de la admisión. En la serie de Auburtin y col., por su parte, tres características, la necesidad de asistencia respiratoria mecánica, la trombocitopenia, y la alcalosis, se asociaron en forma independiente con la mortalidad. Las primeras dos variables, especialmente el requerimiento de ventilación mecánica, representan características de enfermedad severa en el momento del ingreso. La trombocitopenia es un marcador de sepsis severa.

Por fin, en el reciente estudio PNEUMOREA (Auburtin y col.) que evaluó 156 pacientes adultos consecutivos hospitalizados por meningitis neumocócica, se comprobó que independientemente de la severidad en el momento de admisión a la UTI, el aislamiento de cepas de neumococo no susceptibles a la penicilina y un retardo en el inicio del tratamiento antibiótico de más de tres horas luego de la admisión fueron predictores de mortalidad en los pacientes con meningitis neumocócica. La morbimortalidad del grupo fue elevada, con una mortalidad a los tres meses del 33%, y con sólo un 44% de los sobrevivientes sin secuelas neurológicas.

TRATAMIENTO

Empleo de antimicrobianos

Tratamiento empírico inicial

La elección del agente antimicrobiano para el tratamiento inicial de la meningitis bacteriana adquirida en la comunidad debe basarse en las características epidemiológicas, sitio de infección, edad del paciente y presencia de factores predisponentes. Un hecho de particular importancia es el reconocimiento de los datos epidemiológicos y microbiológicos relacionados con la infección, ya que de ello surgirán el germen causal probable y la susceptibilidad antimicrobiana del mismo.

Los resultados demuestran que un retardo en el inicio de la terapéutica antimicrobiana luego del ingreso del paciente se asocia con una evolución clínica adversa, por lo que el tratamiento debe ser iniciado tan pronto como sea posible cuando se establece la posibilidad diagnóstica.

El objetivo primario en el tratamiento de la meningitis bacteriana es la esterilización rápida del LCR. Para ello, es fundamental reconocer la actividad lítica que alcanza el antibiótico utilizado en el LCR. En 1967, Chobbert estableció que para el tratamiento de la meningitis bacteriana, el antibiótico debe ser seleccionado sobre la base de su capacidad de alcanzar una concentración en el LCR que exceda la concentración inhibitoria mínima (CIM) del patógeno causal. Armengaud y col. destacaron el principio precedente estableciendo que la selección del

antibiótico debe basarse en su capacidad de exceder en el LCR la concentración bactericida mínima (CBM) del patógeno. Las concentraciones de antibióticos levemente superiores a la CBM son bacteriostáticas o bactericidas mínimas. Las concentraciones entre 10 y 100 veces superiores a la CBM para la bacteria, se asocian con velocidades de esterilización máximas del LCR, lo cual influye en forma directa en el pronóstico de la enfermedad y en el desarrollo de secuelas ulteriores. En definitiva, en la elección del agente antimicrobiano deben tomarse en cuenta el patógeno probable y su sensibilidad antibiótica, y las características farmacodinámicas del antibiótico en relación con la localización selectiva de la infección en el espacio subaracnoideo.

Para el tratamiento empírico de una meningitis presuntamente bacteriana, la elección del antibiótico se debe guiar por la prevalencia de resistencia local del neumococo. En áreas de alta prevalencia, la combinación de ceftriaxona más vancomicina debería ser el tratamiento frente a la sospecha en la coloración de Gram de infección por este germen, debiendo continuarse con el mismo esquema hasta la finalización del tratamiento si la CIM de penicilina es $> 0,1 \mu\text{g/ml}$ y la CIM de ceftriaxona es $> 0,5 \mu\text{g/ml}$. Los pacientes mayores de 50 años deben recibir además ampicilina, para la cobertura de la *Listeria monocytogenes*, que tiene alta incidencia en este grupo etario. En los adultos que reciben dexametasona, es recomendable adicionar rifampicina. En caso de que los hallazgos del LCR sean compatibles con meningitis bacteriana, pero el examen del Gram y el cultivo sean negativos, es recomendable emplear una combinación de vancomicina, ampicilina y ceftriaxona o cefotaxima. En la Tabla 78/3 se indican las recomendaciones para el tratamiento empírico de la meningitis purulenta basado en la edad del paciente y la presencia de condiciones predisponentes específicas.

Tratamiento según el agente etiológico

En la meningitis bacteriana producida por el *S. pneumo-*

niae, la penicilina G y la ampicilina fueron eficaces. En el pasado, el neumococo era uniformemente susceptible a la penicilina *in vitro* con una CIM menor o igual a $0,06 \mu\text{g/ml}$. Recientemente se ha documentado la presencia de neumococo con resistencia relativa (CIM de 0,1 a $1,0 \mu\text{g/ml}$) o absoluta (CIM $>2 \mu\text{g/ml}$) a la penicilina, por lo que la penicilina nunca debe ser recomendada como tratamiento empírico en pacientes con sospecha de meningitis neumocócica. En la serie comentada del Hospital Muñiz, se evaluaron con CIM para penicilina 53 cepas de *S. pneumoniae*, de las cuales 81% resultaron sensibles, 15% presentaron una CIM entre 0,1 y $1 \mu\text{g/ml}$, y 4% presentaron una CIM entre 1 y $2 \mu\text{g/ml}$. El mecanismo responsable de tal resistencia depende de una alteración en la estructura y tamaño molecular de las PBP. Si el microorganismo es relativamente resistente a la penicilina, se debe utilizar una cefalosporina de tercera generación (cefotaxima o ceftriaxona) o de cuarta (cefepime). En las cepas con alta resistencia (CIM $>2 \mu\text{g/ml}$) el tratamiento de elección es la asociación de vancomicina con una cefalosporina de tercera generación (ceftriaxona o cefotaxima). En los últimos años se han comenzado a describir cepas resistentes a ceftriaxona (CIM $\geq 1,0 \mu\text{g/ml}$). En estos casos es necesario realizar tratamiento con vancomicina asociada a una cefalosporina de tercera generación o una fluoroquinolona (gatifloxacina o moxifloxacina). Al momento actual es imperativo realizar un test de susceptibilidad a penicilina y a ceftriaxona de todos los aislamientos de neumococo del LCR.

La penicilina y la ampicilina son efectivas para el tratamiento de la meningitis producida por la *N. meningitidis*. Se han reportado casos aislados de cepas de meningococo productoras de β lactamasas con resistencia absoluta a penicilina, y cepas con resistencia relativa, en particular en España. Debido a que la mayoría de los pacientes portadores de estas cepas se recuperaron con terapéutica habitual con penicilina, se desconoce el significado clínico de tal resistencia, aunque en las guías más recientes se aconseja utilizar en estos casos

Tabla 78/3.- Recomendaciones para el tratamiento antimicrobiano empírico de la meningitis purulenta en base a la edad del paciente y las condiciones predisponentes específicas.

Factor predisponente	Patógeno bacteriano común	Terapéutica antimicrobiana
Edad		
<1 mes	<i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Klebsiella species</i>	Ampicilina más cefotaxima o ampicilina más un aminoglicósido
1-23 meses	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>S. agalactiae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>E.coli</i>	Vancomicina más cefalosporina de tercera generación
2-50 años	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i>	Vancomicina más cefalosporina de tercera generación
>50 años	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N.meningitidis</i> , <i>L.monocytogenes</i> , bacilos aerobios Gram negativos	Vancomicina más ampicilina más cefalosporina de tercera generación
Traumatismo de cráneo		
Fracturas de la base	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , estreptococo β hemolítico grupo A	Vancomicina más cefalosporina de tercera generación
Trauma penetrante	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , bacilos Gram negativos incluyendo <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Vancomicina más cefepime, vancomicina más ceftazidima, o vancomicina más meropenem
Postneurocirugía	Bacilos Gram negativos incluyendo <i>P.aeruginosa</i> ; <i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i>	Vancomicina más cefepime, vancomicina más ceftazidima o vancomicina más meropenem
Shunt SNC	Estafilococo coagulasa negativo, <i>S. aureus</i> , bacilos Gram negativos incluyendo <i>P.aeruginosa</i> , <i>Propionibacterium acnes</i>	Vancomicina más cefepime, vancomicina más ceftazidima, o vancomicina más meropenem

una cefalosporina de tercera generación.

La terapéutica de la meningitis por *H. influenzae* tipo b se ha complicado por el aumento de la prevalencia de cepas productoras de βlactamasas, que en el estudio de 1986 en EE.UU. alcanzó al 33% de las cepas estudiadas. Basado en esta patente de resistencia, se recomienda iniciar la terapéutica empírica de la meningitis en el niño con una cefalosporina de tercera generación (cefotaxima o ceftriaxona). Si se comprueba que la bacteria es βlactamasa negativa, se puede continuar con ampicilina.

La meningitis por *Listeria monocytogenes* debe ser tratada con ampicilina o amoxicilina con gentamicina, debido a que se ha documentado una sinergia *in vitro* pero sin conocerse si existe una mayor eficacia clínica utilizando tal combinación. Una alternativa es el trimetoprim-sulfametoxazol (960 mg cada 12 horas), que es el único agente no βlactámico con actividad bactericida *in vitro* contra *L. monocytogenes*.

Los pacientes con meningitis por *S. aureus*, habitualmente secundaria a trauma o procedimientos neuroquirúrgicos, deben ser tratados con vancomicina. El estafilococo coagulasa negativo es el agente causal habitual de las infecciones de los *shunts*. La terapéutica inicial en esta situación debe ser la vancomicina con estrecho monitoreo de la concentración en el líquido cefalorraquídeo durante la terapéutica. Si el paciente no mejora se debe agregar rifampicina. Como droga alternativa se ha propuesto el linezolid. En general es necesaria la remoción del *shunt* para una terapéutica efectiva.

El tratamiento de la meningitis por gérmenes Gram negativos en adultos ha sido totalmente cambiado por el desarrollo de las cefalosporinas de tercera generación. Con estos agentes se obtienen cifras de curación del 78 al 90%. Cuando en un paciente no hospitalizado que presenta una meningitis se reconoce un germen Gram negativo en el extendido, este puede ser *E. coli*, *Klebsiella* o *H. influenzae*. Todos ellos son susceptibles a las cefalosporinas de tercera generación, y la terapéutica se debe iniciar con cefotaxima o ceftriaxona.

Si la meningitis es adquirida en el hospital o después de un trauma de cráneo o de una operación, a los gérmenes anteriores se deben agregar como patógenos potenciales *P.aeruginosa* y *Acinetobacter calcoaceticus* o *baumanii*. La terapéutica en estos casos debe asociar a la cefalosporina un aminoglucósido, habitualmente tobramicina endovenosa e intratecal. El régimen antibiótico se modificará cuando el agente patógeno sea identificado. Si se trata de un bacilo entérico susceptible a la cefalosporina, se podrá suspender el aminoglucósido. Si el microorganismo es *Pseudomonas aeruginosa*, la cefalosporina a utilizar será la ceftazidima. Si el germen es *Acinetobacter*, la cefalosporina de elección es la ceftazidima, pudiendo utilizarse también una ureidopenicilina o trimetoprim-sulfametoxazol, según la sensibilidad. Como drogas alternativas se han propuesto el aztreonam, la ciprofloxacina, el meropenem y la colistina.

En la meningitis producida por especies de *Enterobacter*, las cefalosporinas tienen una alta incidencia de fracasos terapéuticos, aunque el germen en el examen inicial muestre susceptibilidad y una CBM baja. En el curso del tratamiento se desarrolla a menudo resistencia bacteriana, por lo cual estos pacientes deben ser sometidos a tratamientos alternativos que incluyen el empleo de aminoglucósidos parenterales e intratecales o trimetoprim-sulfametoxazol o aminopenicilina-sulbactam.

Las meningitis producidas por especies *Enterococcus* requieren distintos esquemas antimicrobianos en función de la susceptibilidad. Las cepas susceptibles a la ampicilina se tratarán con ampicilina más gentamicina, las cepas resistentes a la ampicilina con vancomicina más gentamicina, y las especies resistentes a ampicilina y vancomicina con linezolid.

Ocasionalmente es necesaria la administración directa de un agente antimicrobiano en los ventrículos a través de una ventriculostomía externa o de un reservorio de *shunt* en pacientes con infecciones por derivaciones o que presentan una ventriculitis obstructiva. Las dosis se han establecido en forma empírica, y el ajuste de dosis y los intervalos se han basado en la capacidad del agente de alcanzar una concentración adecuada en el LCR. Las dosis diarias recomendadas de agentes antimicrobianos para administrar por vía intraventricular son: vancomicina 5-20 mg, gentamicina 1-8 mg, tobramicina 5-20 mg, amikacina 5-50 mg, colistin 10 mg, teicoplanina 5-40 mg.

En la Tabla 78/4 se indican las dosis recomendadas de antimicrobianos en pacientes con meningitis bacteriana. Las dosis para neonatos se deben ajustar en función de los días de vida del infante y del peso corporal.

Es recomendable tratar la meningitis por *H. influenzae* y por *N. meningitidis* por 7-10 días, requiriéndose periodos más largos para otros patógenos: 10 a 14 días para *S. pneumoniae*; 14-28 días para *L. monocytogenes* y estreptococo grupo B; y 21 días para gérmenes Gram negativos, excepto *H. influenzae*. En la meningitis estafilocócica asociada a neurocirugía o a *shunt*, se recomiendan cuatro semanas de tratamiento, mientras que en la forma bacteriémica se deben realizar seis semanas de tratamiento.

Tratamiento de la meningitis postoperatoria

La meningitis es una complicación rara pero grave de la cirugía intracranial o de la colocación de dispositivos intracraneales. Los factores de riesgo que se han identi-

Tabla 78/4.- Dosis de agentes antimicrobianos en el tratamiento de la meningitis bacteriana (se indica la dosis diaria total, entre paréntesis el intervalo de dosis en horas).

Agente antimicrobiano	Infantes y niños	Adultos
Amikacina	20-30 mg/kg (8)	15 mg/kg (8)
Ampicilina	300 mg/kg (6)	12 g (4)
Aztreonam		6-8 g (6-8)
Cefepime	150 mg/kg (8)	6 g (8)
Cefotaxima	225-300 mg/kg (6-8)	8-12 g (4-6)
Ceftaxidima	150 mg/kg (8)	6 h (8)
Ceftriaxona	80-100 mg/kg (12-24)	4 g (12-24)
Ciprofloxacina		800-1200 mg (8-12)
Gatifloxacina		400 mg (24)
Gentamicina	7,5 mg/kg (8)	5 mg/kg (8)
Meropenem	120 mg/kg (8)	6 g (8)
Moxifloxacina		400 mg (24)
Penicilina G	0,3 mU/kg (4-6)	24 mU (4)
Rifampicina	10-20 mg/kg (6-12)	600 mg (24)
Tobramicina	7,5 mg/kg (8)	5 mg/kg (8)
TMP-SMZ	10-20 mg/kg (6-12)	10-20 mg/kg (6-12)
Vancomicina (nivel sérico: 15-20 µg/ml)	60 mg/kg (6)	30-45 mg/kg (8-12)

ficado incluyen la pérdida de líquido cefalorraquídeo en el postoperatorio, la presencia de *shunts*, una ruta quirúrgica infectada y la cirugía de emergencia. El diagnóstico es dificultoso, debido a que las manifestaciones clínicas pueden ser moderadas, y el examen del LCR es totalmente inespecífico, ya que el recuento de células, la hipoglicorraquia y la hiperproteinorraquia son totalmente superponibles entre la meningitis bacteriana y la meningitis aséptica. En tales condiciones, el único examen específico es el bacteriológico. Por ello, la British Society of Antimicrobial Chemotherapy recomienda realizar tratamiento antibiótico empírico, en base a la ecología bacteriana local, a todos los pacientes con signos de meningitis postoperatoria, suspendiendo el tratamiento luego de 48 a 72 horas si el cultivo del LCR resulta negativo.

Tratamiento del aumento de la presión intracraneana

Los pacientes con meningitis grave con trastornos del estado de conciencia presentan aumento de la presión intracraneana, lo cual se puede demostrar con el empleo de un dispositivo de determinación de PIC, o por medio de una TAC de cráneo. La causa más importante de muerte en los pacientes con meningitis aguda es el aumento de la presión intracraniana con hernia del tronco encefálico. La herniación cerebral se ha constatado en el 30% de los niños que mueren por meningitis bacteriana.

Los pacientes con presunción de hipertensión endocraneana deben ser adecuadamente colocados en la cama. La elevación de la cabeza en 20° reduce la PIC, pero debe evitarse la disminución concomitante de la presión arterial.

Se debe prestar una cuidadosa atención a la administración de fluidos. La osmolaridad sérica no debe disminuir de 285 mOsm/l. Los pacientes con meningitis deben recibir fluidos en cantidad suficiente para mantener una adecuada hidratación. Deben ser medidas diariamente la concentración de sodio sérico, y si es posible, la osmolaridad. Si la concentración de sodio disminuye de 125 mEq/l, se debe realizar en forma inmediata restricción hídrica, ante la presunción diagnóstica de un síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética.

La fiebre aumenta las demandas metabólicas cerebrales, y por tanto, el flujo sanguíneo cerebral. Las temperaturas mayores de 38° deben reducirse con agentes antipiréticos y con compresas frías.

La hiperventilación, a través del descenso de la PaCO₂, produce vasoconstricción cerebral y subsecuente disminución de la PIC por reducción del volumen sanguíneo cerebral. La PaCO₂ debe mantenerse entre 30 y 34 mm Hg. Recientemente se ha limitado su empleo debido al riesgo de isquemia cerebral dependiente de la vasoconstricción.

Los agentes hiperosmolales tales como el manitol reducen la PIC por varios mecanismos. El efecto de este agente es máximo a los 20 minutos de su administración y dura alrededor de tres horas, debiendo administrarse nuevamente al cabo de este tiempo para evitar el efecto de rebote. La dosis recomendada es de 1 g/kg como dosis inicial y 500 mg/kg cada 3-4 horas como dosis de mantenimiento.

La presencia de hidrocefalia se asocia con deterioro del estado de conciencia y herniación cerebral. La misma debe ser diagnosticada por tomografía y tratada rápidamente mediante ventriculostomía.

Tratamiento antiinflamatorio

Se admite hoy día que la injuria del SNC se produce por

la respuesta inflamatoria del huésped, y que esta respuesta es más intensa durante el inicio de la terapéutica antimicrobiana, en el momento de la desintegración bacteriana. Por ende, la respuesta inflamatoria y no la bacteria por sí parece constituir el blanco para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. A partir de ello, surge el concepto de terapéutica adyuvante al tratamiento antibiótico de la meningitis, dirigida a modular la respuesta del huésped a los componentes tóxicos liberados durante la bacteriolisis.

En la meningitis experimental, los corticoides se han demostrado efectivos para reducir el edema cerebral, la PIC y la respuesta inflamatoria, y para aumentar la reabsorción del LCR. En cuatro series prospectivas randomizadas, controladas contra placebo, en niños de más de dos meses de edad portadores de meningitis por *H. influenzae*, se comprobó que el uso de dexametasona redujo el número de secuelas auditivas y neurológicas. La dosis recomendada es de 0,6 mg/kg durante cuatro días.

En adultos, de Gans y van de Beek realizaron un estudio comparativo de dexametasona (10 mg cada seis horas durante cuatro días) versus placebo en pacientes con meningitis bacteriana, comprobando que el empleo de la droga mejora la evolución en adultos con meningitis bacteriana aguda, en particular de etiología neumocócica, en la que se ha constatado una reducción de la mortalidad del 34 al 14%, sin aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinal. A partir de este estudio se ha recomendado el empleo de dexametasona (0,15 mg/kg cada 6 horas durante dos a cuatro días, con la primera dosis administrada 10 a 20 minutos antes, o al menos en forma concomitante con la primera dosis de antimicrobianos) en adultos con meningitis de posible origen neumocócico. Algunos expertos sugieren que su empleo debe quedar reservado a pacientes con enfermedad moderada a severa (Escala de coma de Glasgow ≤11). La dexametasona debe ser continuada solamente si el estudio del Gram del LCR revela diplococos Gram positivos, o si el cultivo de sangre o de LCR es positivo para *S. pneumoniae*. En pacientes que ya han recibido antibióticos no se justifica la administración de dexametasona, ya que en estas circunstancias es improbable que mejore el pronóstico. Al momento actual no existe información adecuada para recomendar el empleo de dexametasona en pacientes adultos con meningitis causada por otros patógenos bacterianos, aunque algunas autoridades inician siempre el tratamiento con dexametasona, debido a que la etiología de la meningitis no es posible de establecer en la evaluación inicial.

El uso de dexametasona en modelos animales ha demostrado una reducción de la penetración de ciertos antibióticos, incluidos los βlactámicos y la vancomicina, en el LCR, hasta un 30%. Esto puede crear un problema para el tratamiento con ciertos antibióticos con relativa poca difusión en las meninges en caso de infección con neumococo penicilino-resistente. En pacientes con sospecha de meningitis neumocócica que reciben dexametasona, es razonable la adición de rifampicina a la combinación empírica de vancomicina más una cefalosporina de tercera generación hasta obtener la susceptibilidad del germen. Otro efecto desfavorable de la dexametasona se ha reconocido en modelos animales, en cuanto a la producción de muerte celular apoptótica en el hipocampo, un área cerebral con importancia en el aprendizaje y la memoria.

Control de las convulsiones

La presencia de actividad convulsiva recurrente y de estado epiléptico puede producir daño permanente por anoxia isquémica en ciertas áreas del lóbulo temporal, cerebelo y tálamo. La actividad convulsiva debe ser tratada en forma rápida y agresiva. Para la rápida terminación de las convulsiones, se recomienda el empleo de diazepam en dosis de 0,25 a 0,50 mg/kg a un ritmo de 1-2 mg/min, hasta un máximo de 10 mg cada 10 minutos, hasta terminar la crisis. Se debe administrar un anticonvulsivante de acción prolongada en forma inmediata al diazepam. Para ello se puede utilizar la difenilhidantoína o el fenobarbital.

Una causa rara de deterioro de conciencia en la meningitis es la presencia de un *status epilepticus* no convulsivo. Si se han producido convulsiones y el paciente no despierta o presenta oscilaciones de la conciencia, está indicado realizar un electroencefalograma.

Repetición de la punción lumbar

Se debe repetir el análisis del líquido cefalorraquídeo sólo en pacientes cuya condición clínica no mejora luego de 48 horas de una terapéutica antimicrobiana apropiada. La repetición de la punción lumbar es especialmente necesaria en el tratamiento de pacientes con meningitis neumocócica causada por cepas resistentes a la penicilina o a las cefalosporinas, y que reciben terapéutica con dexametasona y vancomicina. La dexametasona reduce la inflamación de las meninges y por lo tanto determinados agentes antimicrobianos presentan una penetración limitada al espacio subaracnoideo. Se han informado fracasos de tratamiento en pacientes adultos que reciben vancomicina y dexametasona. Si se repite la punción lumbar, la tinción de Gram y el cultivo del LCR deben ser negativos luego de 24 horas de tratamiento antimicrobiano adecuado.

PROFILAXIS

La vacunación para prevenir la infección con agentes específicos es muy útil para disminuir la incidencia de meningitis bacteriana. En el caso del *H. influenzae* tipo b, la disponibilidad de una vacuna conjugada ha disminuido el número de casos por este agente en más del 90%, cuando los esquemas de vacunación se cumplen adecuadamente. La vacunación es recomendada en pacientes en riesgo de adquirir una meningitis por neumococo. Es discutible para pacientes mayores de 65 años o en niños menores de dos años, ya que se ha demostrado una escasa respuesta a la vacunación en estos casos. La vacunación antineumocócica no está aprobada en la mujer embarazada. Se debe realizar un refuerzo cada cinco años o menos en pacientes inmunocomprometidos. Es recomendable la vacunación con la vacuna antimeningocócica A+C, comenzando a la edad de tres meses para los casos de meningococo A y a partir del año en casos de meningococo C.

No está indicada la quimioprofilaxis para los contactos de pacientes con meningitis por neumococo. En casos de detección de un caso de meningitis por *N. meningitis*, se debe realizar profilaxis en los contactos próximos. La quimioprofilaxis se puede realizar con rifampicina por boca durante dos días, en adultos se administrarán 600 mg dos veces por día; en niños de un mes a 12 años, 10 mg/kg tres veces por día; y en niños menores de un mes 5 mg/kg dos veces por día. Otra posibilidad es la admi-

nistración de ceftriazona 250 mg en adultos y 125 mg en niños menores de 12 años por vía intramuscular en una dosis única. Por último, también se ha propuesto la administración de ciprofloxacina 500 mg por vía oral en dosis única en adultos y niños mayores de 12 años.

En casos de meningitis por *H. influenzae* es recomendable la quimioprofilaxis en niños mayores de cuatro años conviviendo en el mismo domicilio de un caso índice. La profilaxis se realiza con rifampicina (20 mg/kg por día) por cuatro días a partir del mes de edad. La vacunación con vacuna conjugada contra el *H. influenzae* tipo b es protectora e inmonogénica en los niños, y su administración ha modificado considerablemente la epidemiología de la meningitis en países donde la vacuna se ha utilizada en gran escala.

BIBLIOGRAFÍA

- Auburtin M., Porcher R., Bruneel F.: Pneumococcal meningitis in the intensive care unit. Prognostic factors of clinical outcome in a series of 80 cases. *Am J Respir Crit Care Med* 165:713-2002
- Auburtin M., Wolf M., Charpentier J.: Detrimental role of delayed antibiotic administration and penicillin-nonsusceptible strains in adult intensive care unit patients with pneumococcal meningitis: The PNEUMOREA prospective multicenter study. *Crit Care Med* 34:2758-2006
- Bashir H., Laundry M., Booy R.: Diagnosis and treatment of bacterial meningitis. *Arch Dis Child* 88:615-2003
- Brouwer M., van de Beek D., Heckenberg S.: Hyponatraemia in adults with community-acquired bacterial meningitis. *Qjm* 100:37-2007
- Cabellos C., Viladrich P., Ariza J.: Community-acquired bacterial meningitis in cirrhotic patients. *Clin Microb Infect* 14:35- 2008
- Choi C.: Bacterial meningitis in aging adults. *Clin Infect Dis* 33:1380-2001
- de Gans J., van de Beek D.: Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 347:1549-2002
- Dubos F., De la Rocque F., Levy C., Bacterial Meningitis Study Group: Sensitivity of the bacterial meningitis score in 889 children with bacterial meningitis. *J Pediatr* 152:378- 2008
- Fitch M., van de Beek D.: Emergency diagnosis and treatment of adult meningitis. *Lancet Infect Dis* 7:191-2007
- Flores Cordero J., Amaya Villar R., Rincón Ferrari M.: Acute community acquired bacterial meningitis in adults admitted to the intensive care unit: clinical manifestations, management and prognostic factors. *Intensive Care Med* 29:1967-2003
- Forgacs P., Geyer C., Freidberg S.: Characterization of chemical meningitis after neurological surgery. *Clin Infect Dis* 32:179-2001
- Gomes J., Stevens R., Lewin J.: Glucocorticoid therapy in neurologic critical care. *Crit Care Med* 33:1214-2005
- Grandgirard D., Leib S.: Strategies to prevent neuronal damage in pediatric bacterial meningitis. *Curr Opin Pediatr* 18:112-2006
- Hasbun R., Abrahams J., Jekel J.: Computed tomography of the head before lumbar puncture in adults with suspected meningitis. *N Engl J Med* 345:1727-2001
- Huynh C., Rajagopalan S., Scheld W.: Bacterial meningitis in adults. *Top Emerg Med* 25:101-2003
- Koedel U., Schel W., Pfister H.: Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis. *Lancet Infect Dis* 2:721-2002
- Korinek A., Baugnon T., Golmard J.: Risk factors for adult nosocomial meningitis after craniotomy: role of antibiotic prophylaxis. *Neurosurgery* 59:126-2006
- Kourbeti I., Jacobs A., Koslow M.: Risk factors associated with postcraniotomy meningitis. *Neurosurgery* 60:317-2007
- Lee B., Davies H.: Aseptic meningitis. *Curr Opin Infect Dis* 20:272-2007
- Lindvall P., Ahlm C., Ericsson M.: Reducing intracranial pressure may

- increase survival among patients with bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 38:384-2004
- McDaniel L., Swiatlo E.: Pneumococcal disease: pathogenesis, treatment and prevention. *Infect Dis Clin Pract* 12:93-2004
- Meli D., Christen S., Leib S.: Current concepts in the pathogenesis of meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae*. *Curr Opin Infect Dis* 15:253-2002
- Nigrovic L., Kuppermann N., Macias Ch.; Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics: Clinical prediction rule for identifying children with cerebrospinal fluid pleocytosis at very low risk of bacterial meningitis. *JAMA* 297:52-2007
- Nelson R.: Bacterial meningitis and inflammation. *Curr Opin Neurol* 19:369-2006
- Overturf G.: Indications for the immunological evaluation of patients with meningitis. *Clin Infect Dis* 36:189-2003
- Overturf G.: Defining bacterial meningitis and other infections of the central nervous system. *Pediatr Crit Care Med* 6:(Suppl):S14-2005
- Ray P., Badarou G., Viallon A.: Accuracy of the cerebrospinal fluid results to differentiate bacterial from non bacterial meningitis, in case of negative gram-stained smear. *Amer J Emerg Med* 25:179-2007
- Sinner S., Tunkel A.: Antimicrobial agents in the treatment of bacterial meningitis. *Infect Dis Clin N Am* 18:581-2004
- Spellberg B.: Is computed tomography of the head useful before lumbar puncture? *Clin Infect Dis* 40:1061-2005
- Stephens D., Greenwood B., Brandtzoeg P.: Epidemic meningitis, meningococcaemia, and *Neisseria meningitidis*. *Lancet* 369:2196-2007
- Straus S., Thorpe K., Leduc J.: How do I perform a lumbar puncture and analyze the results to diagnose bacterial meningitis? *JAMA* 296:2012-2006
- Swartz M.: Bacterial meningitis: a view of the past 90 years. *N Engl J Med* 351:1826-2004
- Thomas K., Hasbun R., Jekel J.: The diagnostic accuracy of Kernig's sign, Brudzinski's sign, and nuchal rigidity in adults with suspected meningitis. *Clin Infect Dis* 35:46-2002
- Tunkel A., Hartman B., Kaplan S.: Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 39:1267-2004
- Tunkel A.: Approach to meningitis. September, 2006. En www.anti-microbe.org Consultado abril 2007
- van de Beek D., de Gans J., McIntyre P.: Corticosteroids in acute bacterial meningitis. *Cochrane Database System Rev*, Issue 2. Art. No.: CD004405. Doi: 10.1002/14651858. CD004405. 2003
- van de Beek D., de Gans J., McIntyre P.: Steroids in adults with acute bacterial meningitis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 4:139-2004
- van de Beek D., de Gans J.: Dexamethasone and pneumococcal meningitis. *Ann Intern Med* 141:327-2004
- van de Beek D., de Gans J., Spanjaard L.: Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 351:1849-2004
- van de Beek D., de Gans J., Tunkel A.: Community-acquired bacterial meningitis in adults. *N Engl J Med* 354:44-2006
- Weisfelt M., van de Beek D., de Haan R.: Dexamethasone and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *J Neurol* 253:570-2006
- Welinder-Olsson C., Dotevall L., Hogevik H.: Comparison of broad-range bacterial PCR and culture of cerebrospinal fluid for diagnosis of community-acquired bacterial meningitis. *Clin Microb Infect* 13:879-2007
- William P., Johnson D., Davis E.: Nervous system infections. En *Infectious disease in emergency medicine*. Lipincott Raven, Philadelphia, 1998
- Zarrouk V., Vassor I., Bert E.: Evaluation of the management of postoperative aseptic meningitis. *Clin Infect Dis* 44:1555-2007
- Ziai W., Lewin J.: Advances in the management of central nervous system infections in the ICU. *Crit Care Clin* 22:661-2006

CAPÍTULO 79

Colecciones supuradas del sistema nervioso central

DRES. ROBERTO L. GONZÁLEZ, OSCAR A. VILLAR,
HÉCTOR M. PERELMUTTER Y JORGE A. SAN JUAN

INTRODUCCIÓN

La infección del sistema nervioso central (SNC), constituye un importante capítulo de la infectología, por la diversidad de agentes que la producen y por los diferentes aspectos que la misma adquiere, pudiendo presentarse como una enfermedad común o rara, aguda o crónica, como una patología trivial o en última instancia mortal. Algunas de estas infecciones son autolimitadas, otras responden adecuadamente al tratamiento específico instituido, algunas son lentamente progresivas a pesar del tratamiento y finalmente otras carecen de tratamiento.

Desde el punto de vista patogénico, la mayor parte de las infecciones del SNC no son primitivas, y el microorganismo causal para alcanzar el tejido nervioso debe superar una serie de barreras anatómicas y funcionales, ya sea desde el exterior o desde un foco infeccioso lejano. Por otra parte el SNC, considerado desde el punto de vista inmunológico, es un tejido que posee un escaso potencial defensivo, con niveles bajos o indetectables de complemento e inmunoglobulinas, lo que se asocia con una inadecuada opsonización y fagocitosis de los microorganismos que han atravesado la barrera hematoencefálica, lo que facilita su multiplicación.

La infección por sí y/o la respuesta inflamatoria no sólo provocan un daño en la neurona sino también en los capilares cerebrales, produciendo como consecuencia un pasaje de líquido plasmático desde el interior de los vasos hacia el intersticio, lo que genera un edema focal o difuso, el cual determina en parte, la gravedad y pronóstico de estas infecciones.

La afectación concomitante de los vasos sanguíneos de mayor tamaño y de las estructuras de drenaje del LCR, puede producir fenómenos isquémicos o hemorrágicos e hidrocefalia, los cuales pueden potenciar la hipertensión endocraneana. Aunque el sistema nervioso puede deformarse en forma significativa ante la presencia de una compresión gradual, tanto la médula espinal como las estructuras encefálicas, tienen una pobre complacencia frente a procesos de instalación rápida, produciéndose hernias cerebrales con deterioro rostro caudal y eventualmente la muerte.

La infección del SNC se asocia con una alta mortalidad. Por otra parte, muchos de los pacientes que sobreviven presentan secuelas que varían entre un leve déficit sensorial o motor y una grave e invalidante anomalía neurológica. Por ello es absolutamente imprescindible efectuar un diagnóstico precoz e instaurar una terapéutica empírica adecuada lo más rápido posible a fin de disminuir al máximo el riesgo de tales secuelas.

Por todo lo expuesto se considera que las infecciones del sistema nervioso central constituyen situaciones de emergencia, debiendo el enfermo ser asistido en una unidad de cuidados intensivos, por un equipo multidisciplinario integrado por terapeuta, infectólogo, neurólogo, neurocirujano y especialista en diagnóstico por imágenes.

ABSCESO CEREBRAL

Definición

El absceso cerebral es un proceso supurativo focal dentro del parénquima cerebral. El retardo en el diagnóstico y el efecto de masa de la lesión pueden conducir a un daño cerebral irreversible. No obstante la mejoría en las técnicas de diagnóstico por imágenes y los adecuados regímenes antimicrobianos, la morbimortalidad del absceso cerebral continúa siendo elevada.

Epidemiología

Se estima que el absceso cerebral tiene una incidencia de presentación de un paciente por cada 10.000 internaciones en un hospital general. En centros de referencia de patologías neuroquirúrgicas en países industrializados, la internación alcanza a 4 a 10 pacientes por año; mientras que en los países subdesarrollados como los del sur africano, la incidencia de abscesos cerebrales es significativamente más alta, debido a la dificultad para realizar un diagnóstico y tratamiento correctos del foco primario. El empleo amplio de la terapéutica antibiótica ha producido una disminución de la incidencia de abscesos cerebrales bacterianos, pero ello se ha balanceado por un aumento de los abscesos micóticos en pacientes inmunodeprimidos y con Síndrome de inmunodeficiencia adquirida, y de los relacionados con procedimientos neuroquirúrgicos.

La edad promedio de los pacientes con abscesos cerebrales oscila entre 30 y 40 años. En los niños portadores de cardiopatía congénita o sin ella, la frecuencia máxima de abscesos cerebrales se evidencia entre los cuatro y los siete años. Es más frecuente en hombres que en mujeres con una relación 2:1 a 3:1.

Bacteriología

Con el avance en las técnicas de aislamiento y cultivo, tanto para bacterias aerobias como anaerobias; y la cre-

ciente posibilidad de obtener material purulento intracraneano debido al desarrollo de las técnicas de abordaje, en particular el método estereotáxico, en la actualidad es posible tener datos concretos de la bacteriología del absceso cerebral. Antes de esto, era frecuente que casi un 60% de los líquidos obtenidos de colecciones supuradas del cerebro fueran informados como estériles. En la serie reciente de Roche y col. que evaluó 163 pacientes con abscesos cerebrales, se obtuvieron cultivos positivos en el 73%, a pesar de que muchos pacientes se encontraban en tratamiento antibiótico antes de la cirugía.

La enfermedad primaria relacionada con el absceso, así como su localización anatómica son elementos importantes para determinar la bacteria posible involucrada (Tabla 79/1). A partir de ello surgen las bases para la administración de los tratamientos empíricos iniciales.

Aunque el *Staphylococcus* fue el agente causal principal de abscesos cerebrales en el pasado, en las últimas décadas los gérmenes predominantes son las bacterias Gram negativas y los anaerobios. Los *Streptococcus*, especialmente las cepas microaerófilas, constituyen en la actualidad el aislamiento más común. Por otra parte, se ha reconocido la prominencia de las infecciones polimicrobianas. Estas habitualmente contienen especies anaerobias tales como el *Enterobacter* y *Bacteroides*. La dificultad para el cultivo de los anaerobios hizo que existiera una incidencia significativa de abscesos estériles en el pasado. En la actualidad son reconocidos como acompañantes importantes de los abscesos cerebrales. La terapéutica antibiótica previa constituye en la actualidad la causa principal de resultados bacteriológicos negativos.

En los pacientes inmunocomprometidos los abscesos pueden ser producidos por los mismos agentes productores que en el huésped normal, pero también deben tenerse en cuenta microorganismos poco frecuentes y no convencionales, tales como la *Nocardia asteroides*, *Cryptococcus neoformans*, *Mucoraceae*, *Aspergillus*

Tabla 79/1.- Características bacteriológicas de los abscesos cerebrales en relación con la enfermedad de base.

Enfermedad de base	Sitio del absceso	Gérmenes
Otitis media, mastoiditis	Lóbulo temporal, cerebelo	Estreptococo, aerobio y anaerobio. <i>Bacteroides fragilis</i> . Enterobacterias. <i>Pseudomonas</i>
Sinusitis frontoetmoidal	Lóbulo frontal	Estreptococo microaerófilo (<i>S. milleri</i>). <i>Bacteroides</i> , <i>Fusobacterium</i> . Enterobacterias. <i>Staphylococcus aureus</i> . <i>Hemophilus spp</i>
Sinusitis esfenoidal, sepsis dental	Lóbulo frontal o temporal Lóbulo frontal	<i>Fusobacterium</i> . <i>Bacteroides</i> . Estreptococo spp
Foco distante, enfermedad cardíaca	Cavidades múltiple en el territorio de la cerebral media	Estreptococo viridans. Anaerobios. <i>S. microaerófilo</i> . <i>Hemophilus spp</i>
Traumatismo craneo encefálico, procedimiento neuroquirúrgico	Referida a la zona de la herida	<i>Staphylococcus aureus</i> meticilino-sensible y meticilino-resistente, estreptococo, enterobacterias
Absceso de pulmón, empiema, bronquiectasias	Similar a enfermedad cardíaca congénita	<i>Fusobacterium</i> . <i>Actinomyces</i> , <i>Bacteroides spp</i> . Estreptococo. <i>Nocardia asteroides</i>
Endocarditis bacteriana	Similar a enfermedad cardíaca congénita	<i>Staphylococcus aureus</i> . Estreptococo
Huésped inmunocomprometido	Cualquiera, único o múltiple	<i>Staphylococcus aureus</i> . <i>Toxoplasma gondii</i> . Hongos (<i>Aspergillus</i> , <i>Candida</i>). <i>Nocardia</i> . Enterobacterias.
Cetoacidosis diabética	Lóbulo frontal	Mucormicosis
Trasplante renal	Cualquiera	<i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Toxoplasma gondii</i>

y *Candida*. El *Strongiloides stercoralis* es causa de microabscesos cerebrales múltiples, en pacientes inmunocomprometidos, sobre todo cuando han recibido corticoides en forma prolongada. Las amebas patógenas *Acanthamoeba* y *Naegleria* pueden causar meningitis, infarto y en ocasiones abscesos cerebrales adquiridos desde la vía respiratoria en pacientes inmunocomprometidos que practican natación. La *Listeria monocytogenes* puede producir abscesos en pacientes sometidos a trasplante renal. El *Toxoplasma gondii*, un parásito intracelular, se ha considerado como el agente etiológico que más frecuentemente produce lesiones focales en el SNC en pacientes con SIDA. En la actualidad, se admite que la incidencia relativa de toxoplasmosis en esta población está disminuyendo.

Vías de infección

El absceso cerebral puede desarrollarse en cuatro situaciones clínicas: 1) después de un traumatismo (fractura expuesta de cráneo con exposición de la duramadre, neurocirugía); 2) en asociación con una estructura contigua infectada; 3) por diseminación hematológica con punto de partida en un foco distante de infección (cardiaco, pulmonar, abdominal o pelviano); y 4) en forma criptogénica, en la cual no se reconoce el foco de origen.

La forma más frecuente de origen del absceso cerebral era a partir de un foco contiguo de infección, pero luego de la introducción de los antibióticos, este es un fenómeno infrecuente. Estos focos se localizan habitualmente en el oído medio, la mastoides o los senos paranasales. La presencia de un colesteatoma aumenta el riesgo. La infección puede extenderse desde el oído medio o los senos paranasales al cerebro, ya sea por pasaje directo a través del hueso y la duramadre, o siguiendo conductos vasculares a través de una tromboflebitis séptica o una arteritis. La zona cerebral involucrada habitualmente se encuentra adyacente al área de infección primaria. La sinusitis etmoidal produce por lo común un absceso del lóbulo frontal. La sinusitis frontal puede extenderse al lóbulo frontal o producir un empiema subdural. La infección del oído medio o de la mastoides puede originar un absceso del lóbulo temporal o del cerebelo, siendo cuatro veces más frecuentes los de localización temporal. La localización cerebelosa es frecuente en los niños.

También puede ser consecutivo a la extensión directa desde una fractura craneal contaminada u otra lesión penetrante del cráneo, de una osteomielitis craneofacial, una sepsis dental o la implantación de una prótesis o la inserción de una tracción cefálica. Las injurias penetrantes del cráneo, en especial cuando son atravesadas las cavidades paranasales, son una causa creciente de abscesos cerebrales, siendo la retención de cuerpos extraños la principal responsables.

La meningitis que no es secundaria a un foco contiguo de infección rara vez se acompaña por el desarrollo de un absceso cerebral, excepto en infantes. En los neonatos, la meningitis por *Proteus*, *Serratia*, *Salmonella* y *Citrobacter* comúnmente se complica con un absceso cerebral, con una incidencia tan alta como el 77%.

La enfermedad infecciosa pleuropulmonar es la causa más común de absceso cerebral metastásico en el adulto, y en la mitad de los pacientes existe más de un absceso. En estos casos es probable que la causa sea una enfermedad sinusal no reconocida. Las infecciones pulmonares primarias suelen ser abscesos y bronquiectasias in-

fectadas. Una causa frecuente de abscesos mal llamados criptogénicos es la presencia de fístulas arteriovenosas pulmonares. En la mitad de los casos, la condición es una enfermedad genética autosómica dominante, la telangiectasia hemorrágica hereditaria o Síndrome de Osler-Weber-Rendu.

La diseminación hematológica es la causa habitual de abscesos cerebrales en los niños con enfermedad cardíaca congénita cianótica. La tetralogía de Fallot es la enfermedad más habitual, y se estima que el 2% de los infantes con cardiopatía congénita cianótica desarrollan un absceso cerebral. La presencia de defectos septales cardíacos no reconocidos, tales como el foramen oval permeable, puede justificar algunos de los casos criptogénicos. La endocarditis bacteriana rara vez se asocia con abscesos cerebrales, pudiendo dar origen a múltiples abscesos cerebrales a partir de embolias sépticas.

La bacteriemia con punto de partida en un foco abdominal o pelviano puede ser responsable en ocasiones de un absceso cerebral. Los abscesos de origen hematológico generalmente presentan las siguientes características: a) un foco distante de infección, más frecuentemente en el tórax; b) localización en la distribución de la arteria cerebral media; c) localización inicial en la unión de la sustancia gris y la sustancia blanca; d) mala encapsulación; y e) alta mortalidad. Estos abscesos son más frecuentemente múltiples y multiloculados, en comparación con aquéllos que tienen su origen en un foco contiguo de infección.

El absceso cerebral es una complicación importante en los pacientes inmunodeprimidos, como los que sufren leucemias, linfomas, cáncer, administración crónica de esteroides, trasplante de órganos, enfermedad hepática crónica, diabetes mal controlada y defectos congénitos o adquiridos de la inmunidad, entre los que se destaca el SIDA. Los agentes productores predominantes son hongos y parásitos.

Patología

El parénquima cerebral intacto es muy resistente a la infección. Para el desarrollo de un absceso cerebral se requiere un área focal de isquemia o necrosis causada por una lesión vascular. Tal lesión puede ser producida por la trombosis policitémica o por la hipoxia en las enfermedades cardíacas congénitas, por embolias sépticas en la endocarditis, o por una vasculitis supurativa a partir de una infección sinusal u ótica. El tejido cerebral isquémico o necrótico crea un medio microaerófilo especialmente susceptible para el crecimiento de microorganismos anaerobios.

Los abscesos tienden a producirse en la sustancia blanca, que está menos vascularizada que la sustancia gris, o en la unión de ambas, área de circulación límite.

Basado en una evaluación histológica detallada a partir de abscesos experimentales, se han descrito cuatro estadios en su evolución. Esta clasificación, aunque arbitraria, podría tener cierta correlación con los estudios de tomografía computada, y ayudar a definir estadios de tratamiento médico y quirúrgico.

Los estudios de Britt y col. caracterizan la evolución de un absceso en función de los hallazgos histológicos de sus distintas áreas: Zona 1: centro necrótico; zona 2: borde inflamatorio; zona 3: cápsula de colágeno; zona 4: área de cerebritis y neovascularización; zona 5: área de gliosis reactiva y edema cerebral.

En su inicio, o de cerebritis temprana, en los días 1 a 3, los hallazgos incluyen un exudado perivascular importante con células inflamatorias rodeando el área de necrosis en curso, y un marcado edema cerebral. La cerebritis tardía, en los días 4 a 9, muestra los primeros elementos de formación de la cápsula con la presencia de fibroblastos. El centro necrótico se agranda en su tamaño y la neovascularización aumenta rápidamente en las márgenes del absceso. La etapa de formación inicial de la cápsula (días 10 a 13) se caracteriza por la consolidación del cerebro necrótico y un número creciente de macrófagos y fibroblastos formando una cápsula, habitualmente menos desarrollada en el sitio ventricular de la lesión. La cerebritis comienza a resolverse. El estadio de formación tardía de la cápsula (día 14 en adelante) muestra un centro necrótico bien formado con una zona periférica de células inflamatorias, macrófagos y fibroblastos, una cápsula densa de colágeno, una zona de neovascularización asociada con la cerebritis en resolución y un área reactiva de gliosis y edema cerebral externo a la cápsula.

El edema cerebral asociado con el absceso crea un aumento de la presión endocraneana, que puede interferir con el flujo sanguíneo en un área parcialmente desvitalizada. Además, los productos del metabolismo bacteriano también pueden aumentar la presión intracraneana. La interferencia con el flujo sanguíneo que se crea puede impedir la adecuada difusión de los antimicrobianos.

En las infecciones micóticas, la trombosis vascular cerebral producida por el compromiso directo de los vasos sanguíneos por el patógeno produce un curso más agresivo de la enfermedad. Se asocian áreas de infarto hemorrágico cerebral con la formación de abscesos. En estos casos se requiere la escisión quirúrgica de la lesión más que la simple aspiración de su contenido.

Cuadro clínico

Los síntomas clínicos dependen de la conjunción de varios factores, incluyendo virulencia del microorganismo infectante, estado inmunológico previo, localización del absceso, número de lesiones y presencia de meningitis concomitante o de penetración ventricular por ruptura del absceso. Se debe tener presente que los síntomas dominantes son dependientes de la masa expansiva intraparenquimatosa, y en segundo término del proceso infeccioso. La mayoría de los pacientes tienen síntomas de menos de dos semanas, aunque ocasionalmente la enfermedad es más indolente.

Los síntomas más frecuentes incluyen: a) cefalalgia intensa, en más de la tercera parte de los pacientes, b) alteración del sensorio, en un 50% de los casos (letargia, confusión, irritabilidad y coma), c) náuseas y vómitos, en el 50% de los casos, d) convulsiones en el 25 al 45% de los enfermos, más frecuentes en los abscesos frontales, e) síndrome meníngeo en el 25% de los pacientes, f) fiebre elevada en el 50%, más frecuente en los niños.

La sintomatología de los abscesos supratentoriales depende más del proceso expansivo que de la infección. En el 75% de los casos dominan los síntomas de foco, dependiendo de la localización del absceso, siendo común la hemiplejía. En un 30% de los casos se acompaña de convulsiones focales o generalizadas. La presencia de rigidez de nuca se observa en un 25% de los casos.

Los abscesos cerebelosos representan el 10 al 20% de los abscesos intracraneales. Aunque los abscesos cerebelosos se presentan más comúnmente durante la infancia

y la juventud, algunos investigadores han observado un segundo pico en la sexta década de la vida. Las manifestaciones de esta localización incluyen ataxia, vómitos, disartria y nistagmus, siendo mucho más prominentes que en los supratentoriales. Muchos pacientes, sin embargo, se pueden presentar con síntomas inespecíficos de náuseas, vómitos y cefaleas.

Los abscesos de la silla turca son raros, el síntoma dominante está vinculado a la alteración del quiasma óptico con hemianopsia y trastornos del campo visual. Si hay compromiso de la hipófisis, es común la presencia de alteraciones endocrinas, en particular diabetes insípida.

Los abscesos del tronco encefálico son raros y se han asociado con una alta mortalidad hasta recientemente. Los pacientes en general están afebriles, y los síntomas y signos neurológicos pueden ser sugestivos de un tumor o de un proceso desmielinizante. Los hallazgos clásicos de un síndrome de tronco frecuentemente están ausentes debido a que el absceso es más probable que se extienda longitudinalmente entre los tractos fibrosos del tronco encefálico más que expandirse en forma transversal. Los gérmenes son variables, habiéndose descrito casos producidos por *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis* y *Nocardia asteroides*.

Las manifestaciones de la toxoplasmosis cerebral en los pacientes con SIDA son subagudas, desarrollándose en varias semanas. Los signos y síntomas habitualmente están limitados al sistema nervioso central e incluyen cefaleas (50% de los pacientes), fiebre (40-45%), cambios psicomotores o conductuales (35 al 40%), confusión, letargia, hemiparesia, convulsiones, ataxia y parálisis de los nervios craneales. Hasta el 10% de los pacientes se pueden presentar con una encefalitis difusa sin ninguna lesión focal visible.

Diagnóstico

Los exámenes de rutina en orina y sangre, no son de ayuda en el diagnóstico. Suele haber leucocitosis entre 15.000 y 20.000/mm³ pero en un 40% de los pacientes las cifras suelen ser normales. Los hemocultivos habitualmente son negativos. Puede haber hiponatremia consecutiva a una secreción inadecuada de hormona anti-diurética. La punción lumbar está contraindicada en estos pacientes por el síndrome de hipertensión endocraneana, con una posibilidad de hasta un 20% de complicaciones por herniación y lesiones troncales. Por otra parte, el 10 al 15% de los pacientes con absceso cerebral presentan un LCR normal. El cultivo de éste suele ser negativo en el 90% de los casos de allí que el aporte de su estudio es insignificante en relación con el riesgo de enclavamiento. En los pacientes con síndrome febril y foco neurológico en donde existe una elevada sospecha de absceso cerebral, la punción lumbar se debe postergar hasta obtener un diagnóstico por imagen, ya sea tomografía o resonancia, de las estructuras intracraneales.

La radiografía de cráneo no aporta datos importantes en los abscesos cerebrales. Excepcionalmente se pueden reconocer burbujas aéreas que son indicativas de una colección intracerebral provocada por bacterias anaerobias productoras de gas, en pacientes que no fueron sometidos a procedimientos neuroquirúrgicos ni presentan fracturas de cráneo.

La tomografía de cráneo ha demostrado ser el principal examen para establecer el diagnóstico de absceso cerebral, en virtud de su exactitud para determinar las

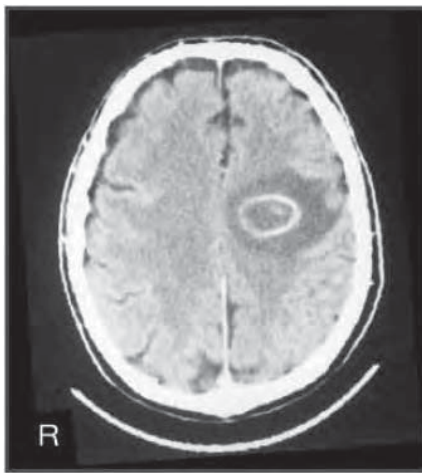


Fig. 79/1.- Aspecto característico de un absceso cerebral, con un área lucente central, un anillo de refuerzo y el área de edema periférico.

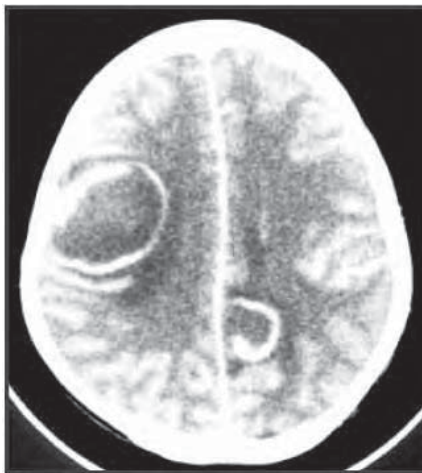


Fig. 79/2.- TAC de cráneo. Abscesos cerebrales múltiples en paciente diabético. Staphylococcus aureus.

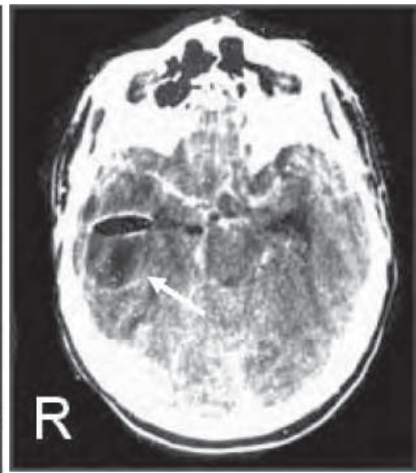


Fig. 79/3.- TAC de cráneo. Absceso cerebral con nivel aire-líquido. Germen causal: Bacteroides spp.

características y localización de cada lesión. Los estudios de Britt y col., por su parte, han demostrado que se puede realizar una adecuada estadificación en cerebritis y estadio encapsulado, mediante la realización de cortes tomográficos una hora después de la infusión de sustancia de contraste.

Diagnóstico de absceso cerebral por TAC. El aspecto más característico de un absceso cerebral en la TAC es el de un área lucente rodeada por un halo moderadamente denso, con otro área lucente, representativa del edema perilesional, por fuera del halo denso (Fig. 79/1). Después de la administración endovenosa de contraste, todo el halo periférico refuerza, definiendo por lo tanto dos áreas lucentes: el centro necrótico y el edema periférico (Fig. 79/2, 79/3, 79/4 y 79/5).

En algunos casos se puede observar un refuerzo a nivel del epéndimo tras la administración de sustancia de contraste, indicativo de una ventriculitis asociada. Cuando existe, esta ventriculitis es muy útil ya que brinda más especificidad al diagnóstico. La proximidad del absceso al sistema ventricular con signos de refuerzo subependimario, especialmente en la región parieto-occipital, predice la inminente y potencial ruptura fatal dentro del sistema ventricular y demanda un tratamiento agresivo.

Si bien las características antedichas son habituales en el absceso cerebral, no son específicas de éste. En efecto, los gliomas, las metástasis y los infartos pueden aparecer como lesiones radiolúcidas con un anillo de refuerzo. En general, el halo de refuerzo del absceso es uniforme, mientras que el de los tumores es irregular y nodular. Es importante correlacionar el hallazgo tomográfico con la presentación clínica y los datos de laboratorio.

Otros hallazgos tomográficos sugestivos de absceso cerebral son la presencia de multiloculación y multiplicidad y una localización preferente en la unión cortico-medular. El hallazgo de gas en una lesión en ausencia de traumatismo o cirugía reciente es indicativo de la presencia de microorganismos formadores de gas (Fig. 79/3).

Los cambios típicos en la TAC y en la RMI en pacientes con toxoplasmosis cerebral son dos o más lesiones en anillo que refuerzan, con edema circundante (Fig. 79/6). Sin embargo, los cambios radiográficos pueden variar: hasta el 40% de los pacientes presentan una lesión única en el estudio de imágenes (Fig. 79/7).

Estadificación del absceso cerebral con TAC seriada. Con la TAC, los estadios de cerebritis y encapsulación pueden ser diferenciados utilizando dos criterios: la patente de refuerzo con el contraste y la curva de densidad/

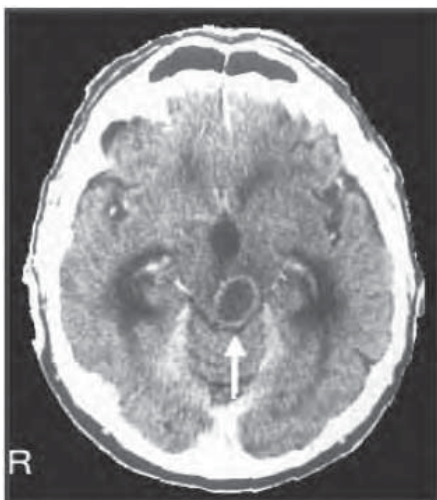


Fig. 79/4.- TAC de cráneo. Absceso de tronco encefálico.

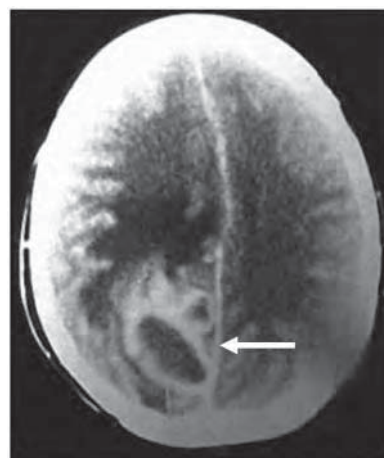


Fig. 79/5.- TAC de cráneo. Absceso cerebral único. Se observan el área de necrosis y el edema perilesional.

tiempo del refuerzo. Estas características permiten establecer la conducta terapéutica, en cuanto a la necesidad o no de realizar tratamiento quirúrgico.

En la TAC, la cerebritis precoz aparece como un área focal de edema (hipodensidad) que refuerza luego de la inyección de material de contraste intravenoso. La evolución ulterior del proceso se caracteriza por la aparición de la clásica lesión anular que refuerza, asociada con un absceso cerebral maduro. Aunque esta patente sugiere el desarrollo de una cápsula periférica, se debe tener la precaución de no sobrestimar la TAC, ya que esta patente también puede producirse en el estadio de cerebritis, antes de que se desarrolle una colección significativa de pus. En casos de sospecha de cerebritis, una nueva tomografía obtenida 30 a 60 minutos luego de la inyección del contraste muestra el llenado del área hipodensa central. Este hallazgo sugiere que la lesión aun se encuentra en estadio de cerebritis, no habiéndose desarrollado un centro necrótico.

Es importante reconocer que los esteroides pueden determinar una significativa reducción en el grado de refuerzo observado en los cortes tomográficos de pacientes

con absceso cerebral. Los estudios experimentales han demostrado que las lesiones en el estadio de cerebritis muestran una significativa reducción en el refuerzo por contraste si se han administrado corticoides durante las 48 horas que preceden a la realización de la TAC. Los abscesos en el periodo de encapsulación temprana muestran una reducción moderada en el refuerzo, pero los abscesos bien encapsulados no presentan reducción significativa en el refuerzo con relación a los estudios realizados antes de la administración de esteroides.

Resonancia magnética por imágenes. Una serie de características hacen particularmente útil el empleo de la Resonancia magnética por imágenes (RMI) para el diagnóstico de los abscesos cerebrales: imágenes en múltiples planos, posibilidad de definir con alta precisión las sustancias gris y blanca, carencia de artefactos óseos, y variedad de técnicas imagenológicas disponibles para delimitar los cambios patológicos (Fig. 79/8, 79/9, 79/10, 79/11 y 79/12). La RMI es más sensible que la TAC en la detección precoz de la cerebritis así como en la detección del edema cerebral en el tejido adyacente. Además, la RMI es más exacta para diferenciar la necrosis licuefacti-

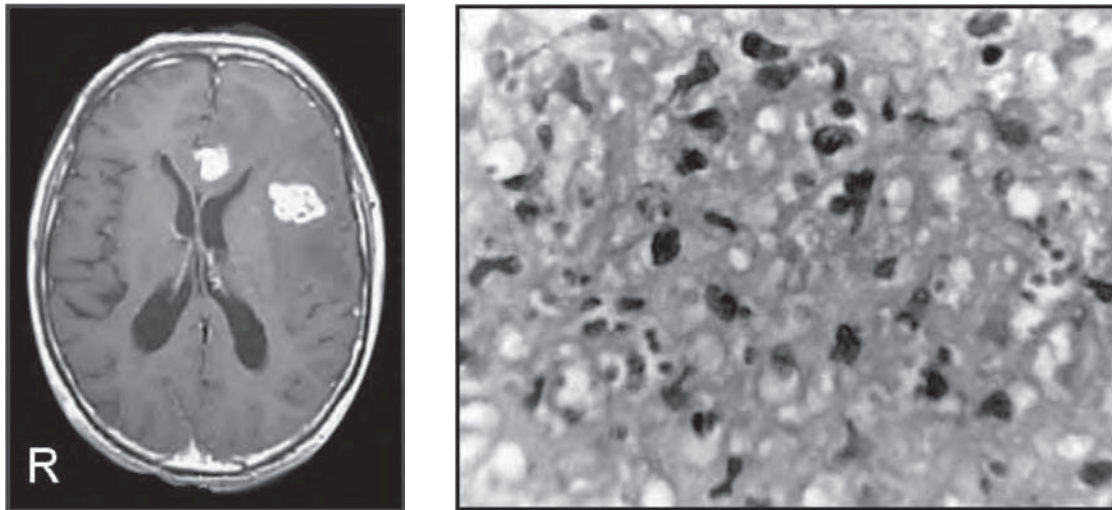


Fig. 79/6.- Abscesos cerebrales múltiples por *Toxoplasma gondii* en paciente con trasplante renal.

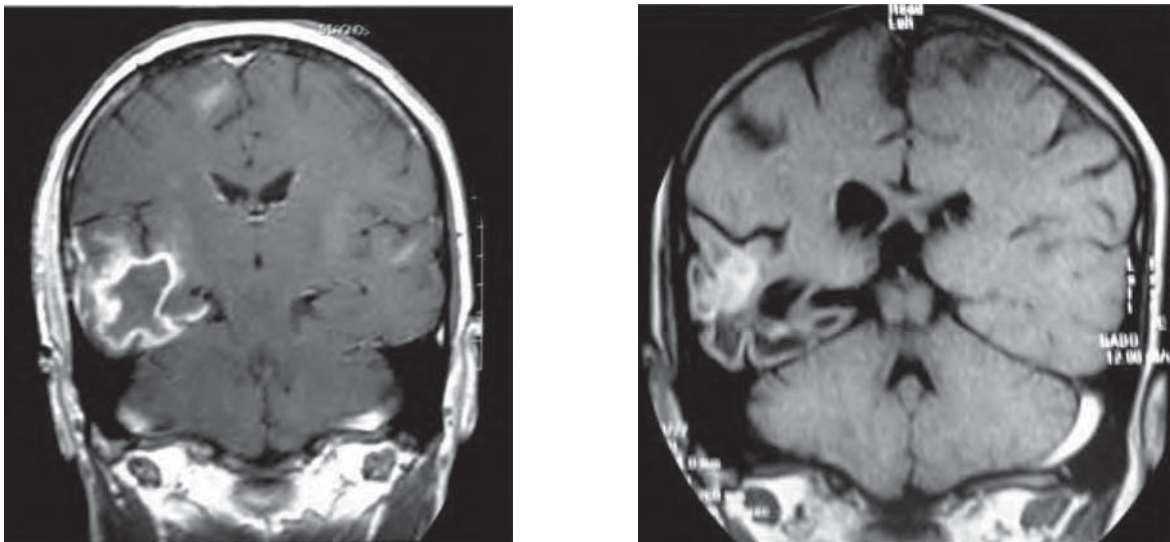


Fig. 79/7.- RMI de cráneo. Toxoplasmosis cerebral con lesión única en paciente con trasplante renal. Evolución a la curación luego de dos meses de tratamiento.

va central de los abscesos cerebrales de otras colecciones líquidas. La extensión intraventricular de los abscesos puede ser mejor establecida por la RMI que por la TAC. Finalmente, la RMI parece ser superior en la evaluación de la respuesta a la terapéutica. Se debe tener presente, sin embargo, que en la mayoría de los casos, cuando el paciente se presenta a la consulta con un absceso cerebral, ya presenta una lesión claramente definible por la tomografía, siendo éste el primer y generalmente único estudio imagenológico necesario para el diagnóstico.

A continuación se describen los aspectos característicos de las imágenes de resonancia en las distintas etapas del absceso cerebral.

Fase de cerebritis temprana. Las imágenes de resonancia tienen una mayor sensibilidad para la detección de las lesiones que la TAC y muestran una lesión hiperintensa en T2 y en FLAIR indistinguible del edema, y una señal isointensa o hipointensa en T1. En la cerebritis no hay fluido purulento y la secuencia diagnóstica más adecuada es la DWI (imagen de difusión). En esta secuencia existe una marcada restricción a la difusión, a pesar de la alta señal, lo que puede ser atribuido a la hiper celularidad por la abundante infiltración de células inflamatorias, isquemia cerebral o edema citotóxico. El refuerzo con contraste es mínimo o esta ausente.

Fase de cerebritis tardía. Esta fase se desarrolla en la segunda semana. En la RMI se observa una imagen central más hipodensa, debido a la necrosis, en T1, pero la periferia puede demostrar un anillo isointenso o li-

geramente hiperintenso. En T2 el anillo es isointenso o hipointenso y el área central es hiperintensa, periféricamente al anillo se encuentra un área hiperintensa por el edema vasogénico. El área central de necrosis tiene una restringida difusión de agua. Luego de la administración de contraste, el refuerzo es difuso o nodular, progresando a un anillo irregular de refuerzo de acuerdo con la evolución de la necrosis central.

Fase de absceso temprana. En relación con la etapa de cerebritis tardía, la RMI demuestra márgenes más definidos que son marcadamente hipointensos en T2, probablemente debido al colágeno o a los radicales libres paramagnéticos dentro de los macrófagos. La cápsula del absceso en esta etapa puede estar menos desarrollado en su lado ventricular que en el lado cortical, en relación a diferencias de perfusión entre ambas áreas. La zona de edema se reduce en relación con la fase de cerebritis y persiste la restricción a la difusión del agua. Las imágenes luego del contraste revelan un refuerzo intenso y bien definido de la cápsula. En esta fase aparecen los abscesos hijos.

Fase de absceso tardío. Esta fase se desarrolla luego de la segunda semana y persiste por meses. La cavidad necrótica central disminuye de tamaño y la cápsula pierde la hipointensidad en T2, excepto que se produzcan calcificaciones. El refuerzo puede persistir, pero progresivamente disminuye. Los remanentes hipointensos de la cápsula pueden persistir por años luego de la resolución de la infección.

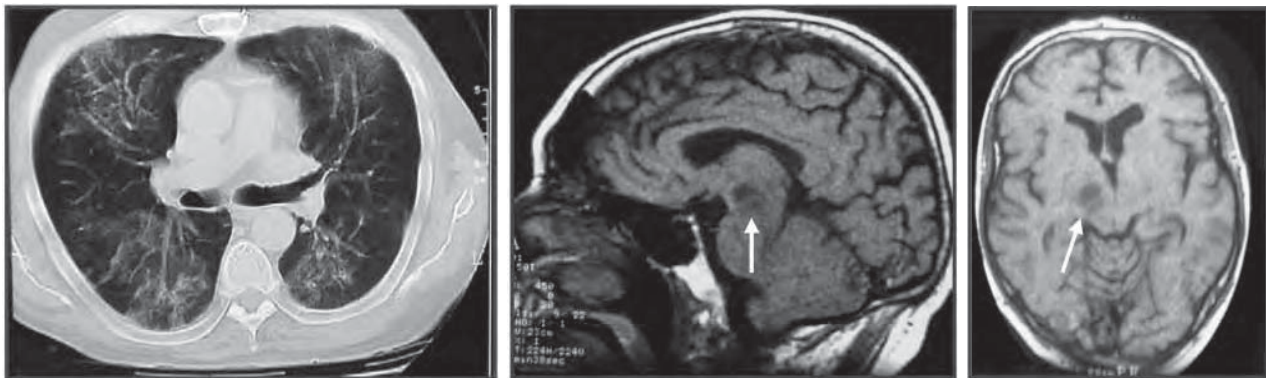


Fig. 79/8.- RMI: absceso de mesencéfalo producido por *Nocardia asteroides* en paciente con nocardiosis pulmonar.

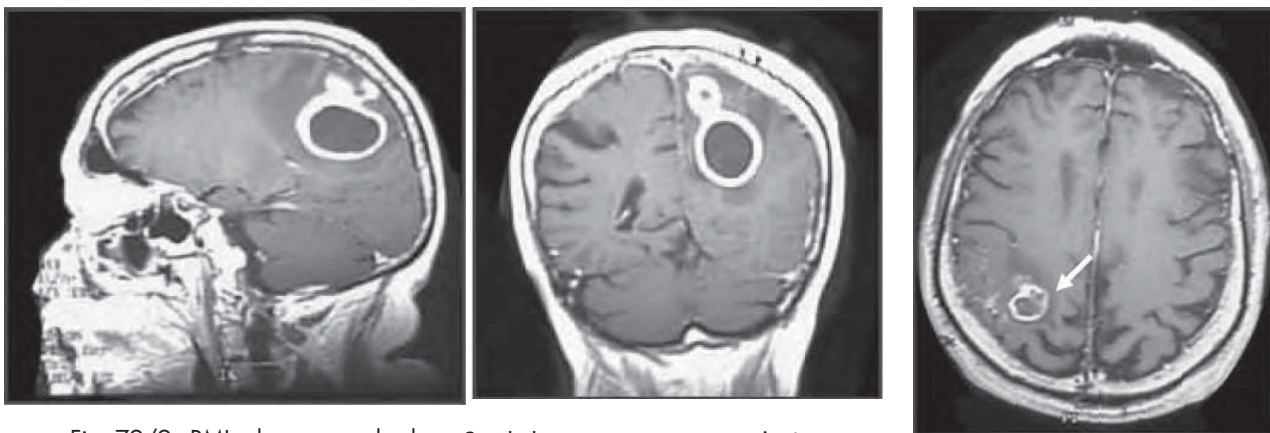


Fig. 79/9.- RMI: absceso cerebral por *Staphylococcus aureus* en paciente inmunocomprometida portadora de miastenia gravis en tratamiento con esteroides que presento lesión cutánea como puerta de entrada

Fig. 79/10.- RMI. Absceso cerebral por *S. aureus* en paciente portador de endocarditis bacteriana aguda.

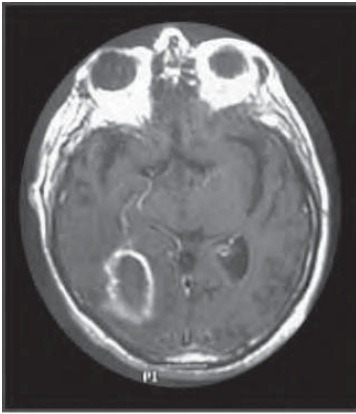


Fig. 79/11.- RMI. Absceso cerebral criptogénico.

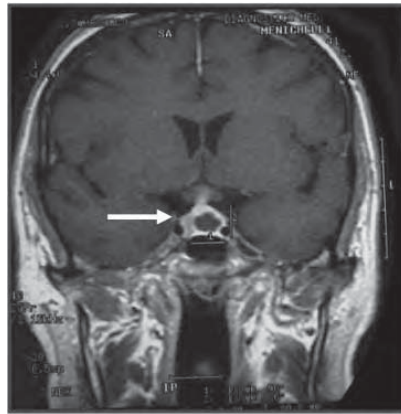


Fig. 79/12.- RMI de cráneo. Absceso de hipófisis en mujer, con extensión supraselar, localizado sobre un adenoma no funcionante. Se observa extensión al hipotálamo.

Las imágenes en T1 postcontraste son más sensibles que las tomográficas para demostrar el refuerzo meníngeo, reconociéndose este hallazgo en aproximadamente el 55 al 70% de los pacientes con meningitis clínicamente comprobada. La literatura es controvertida sobre si las imágenes de T1 postcontraste son más efectivas que las secuencias FLAIR (*Fluid Attenuated Inversion Recovery*) con o sin material de contraste para el diagnóstico de la enfermedad meníngea. Muchos autores han descrito que las secuencias FLAIR son muy sensibles para detectar la enfermedad leptomeníngea. Esto se explica por la elevación de los niveles de proteínas en el espacio subaracnoideo, produciendo una disminución en el tiempo de relajación T1, resultando en hiperintensidad. A pesar de la alta sensibilidad de las imágenes FLAIR para detectar la hiperintensidad en el espacio subaracnoideo, este hallazgo no es específico de meningitis y se puede encontrar en varias enfermedades y aun en condiciones normales.

Los abscesos cerebelosos son mal visualizados en la TAC debido a la presencia de artefactos óseos producidos por las estructuras temporales; la RMI es más adecuada y debe ser realizada en todos los pacientes con una sospecha de lesión en la fosa posterior. La RMI, por su parte, es esencial para el diagnóstico de los abscesos del tronco encefálico.

Diagnóstico diferencial

Se debe efectuar un análisis minucioso de la sintomatología del paciente y de los hallazgos de los métodos imagenológicos a fin de descartar otros procesos neurológicos, que incluyen:

Procesos infecciosos: encefalitis viral, tuberculosis, absceso extradural, empiema subdural, osteomielitis craneal, meningitis bacteriana o viral.

Tumores: primarios o metastáticos.

Enfermedades vasculares: migraña, infarto cerebral, hemorragia subaracnoidea, hemorragia intraparenquimatosa, trombosis venosa central, aneurisma micótico.

Otros: esclerosis múltiple, colesteatoma, contusión cerebral.

Complicaciones

Las complicaciones más frecuentes de los abscesos cerebrales son la recurrencia en la misma localización o en zonas adyacentes, y la ruptura dentro del ventrículo o del espacio subaracnoideo.

La ruptura del absceso, una condición que se consideró casi uniformemente fatal en el pasado, actualmente puede ser adecuadamente tratada con drenaje ventricular

y administración de antibióticos por vía intraventricular y sistémica. Continúa siendo una grave complicación, pero con un pronto tratamiento, algunos pacientes curan sin secuelas.

Pronóstico

La incidencia de secuelas neurológicas en los pacientes con abscesos cerebrales oscila entre el 30 y el 55%. Muchas secuelas son leves, pero hasta el 17% de los pacientes quedan incapacitados, dependiendo la severidad de la secuela más del estado neurológico al ingreso que de la forma de tratamiento utilizado. En los niños, es frecuente el deterioro intelectual.

El pronóstico de vida del absceso cerebral ha mejorado considerablemente en la última década. A pesar de la disponibilidad de muchos agentes antimicrobianos, la mortalidad por esta enfermedad continuaba siendo elevada, con valores del 40 al 60%, y no muy diferente de la de la era preantibiótica. En los últimos 20 años, sin embargo, la mortalidad se redujo a un 12 a 14%. Esta mejoría se ha atribuido a los progresos en el diagnóstico y en el manejo terapéutico, en particular el diagnóstico más temprano y una mejor localización por el desarrollo y empleo de la TAC, que permite una detección más rápida, una aceptable estadificación y una mejor aproximación terapéutica; y por la mejoría en los métodos de identificación bacteriológica, seguido de un empleo más racional de la terapéutica antimicrobiana.

Los adelantos precedentes han permitido, sin duda, disminuir la mortalidad de los abscesos cerebrales. Pero un nuevo desafío surge en este terreno. En el momento actual se constata un aumento en el número de abscesos cerebrales producidos por gérmenes oportunistas en pacientes con depresión inmunológica. Estas infecciones se asocian con una elevada incidencia de mortalidad, a causa de la imposibilidad de realizar un diagnóstico temprano por el hecho de que la presentación clínica es generalmente insidiosa, por la incapacidad del SNC de contener el proceso infeccioso, y por la falta de agentes efectivos para erradicar a algunos de estos patógenos.

Tratamiento

Tradicionalmente, la terapéutica efectiva de los abscesos cerebrales se basaba en una combinación de agentes antimicrobianos apropiados con la extirpación quirúrgica del foco. En el momento actual se considera de importancia crítica establecer el estadio evolutivo del absceso, cerebritis frente a absceso encapsulado; para determinar, a

partir de ello, el tipo de terapéutica que se ha de implementar. Idealmente, se deben establecer criterios precisos que separen ambos estadios. Clínicamente, el primer paso es un tratamiento con antibióticos adecuados. Si no se tiene una presunción etiológica, se debe considerar seriamente la aspiración de la lesión, bajo guía estereotáctica, a fin de obtener material para cultivo. Esto es particularmente necesario en el huésped comprometido, ya que los agentes productores pueden ser bacterias, hongos o protozoarios.

Sobre la base de los estudios de Britt y col. se sugiere el uso de estudios retardados en la TAC, al menos después de 30 minutos de la infusión del contraste, para establecer el grado de difusión de la sustancia hacia el centro lucente de la lesión. Si el material de contraste se difunde completamente en el centro necrótico, se presume que la lesión está en estadio de cerebritis y se puede intentar tratamiento exclusivo con antibióticos, siempre que el paciente no presente signos de hipertensión endocraneana. Si el material de contraste no se difunde hacia el centro, probablemente se trate de una lesión encapsulada. Los pacientes con lesiones encapsuladas, a pesar de tener niveles bactericidas de antibióticos en el fluido del absceso, se continúan deteriorando y requieren tratamiento quirúrgico.

La conducta terapéutica también dependerá del tamaño de la lesión y del estado clínico del paciente. Dos estudios han demostrado que las lesiones mayores de 3 cm de diámetro requieren descompresión quirúrgica, mientras que las lesiones de menos de 2 cm pueden responder al tratamiento médico. Es probable que ciertas lesiones que se encuentran en estadio de cerebritis requieran descompresión quirúrgica a causa del deterioro clínico rápido del paciente.

Tratamiento antimicrobiano. Los regímenes antimicrobianos comúnmente recomendados para la terapéutica del absceso cerebral son totalmente empíricos y reflejan las consideraciones sobre penetración de los antibióticos en el tejido cerebral, así como de los patógenos que habitualmente intervienen. En la Tabla 79/2 se indica el tratamiento antibacteriano empírico inicial sugerido para el tratamiento de los abscesos cerebrales en función del foco primario y de la posible etiología.

La duración total de la terapéutica antimicrobiana en los abscesos cerebrales debe ser de cuatro a ocho semanas, utilizando la vía parenteral por lo menos durante las primeras cuatro semanas.

Empleo de corticoides. Una complicación frecuente de los abscesos cerebrales es el aumento progresivo y difuso del agua cerebral, con el consiguiente edema cerebral y aumento de la presión intracraneana. El aumento de la PIC y la herniación brusca constituyen las principales causas de morbilidad y mortalidad. El control de los cambios bruscos de la PIC es una de las bases del manejo de los abscesos cerebrales.

Los esteroides han sido considerados como una de las medidas farmacológicas útiles para controlar el aumento de la PIC. Estos agentes parecen disminuir la permeabilidad endotelial de los vasos relacionada con la reacción inflamatoria periabsceso, y pueden reducir la magnitud de los cambios en el agua cerebral. Este efecto sobre la inflamación, sin embargo, puede también determinar una disminución en la difusión de los antibióticos hacia el foco infectivo, como ha sido demostrado en casos de meningitis en resolución. Ya se mencionó que los esteroides también modifican las características tomográficas de los abscesos cerebrales. Por otra parte, pueden demorar la encapsulación del proceso infeccioso, facilitando que se produzca un daño cerebral mayor. En función de las consideraciones anteriores, el empleo de estas drogas aún permanece controvertido.

En caso de utilizar corticoides para reducir el edema cerebral, deben ser utilizados durante el menor tiempo posible. El régimen de dosis apropiado, el tiempo de inicio y de suspensión, y el impacto total del empleo de los esteroides sobre el curso de la enfermedad aún no han sido dilucidados.

Tratamiento quirúrgico. Los objetivos en el tratamiento de los abscesos cerebrales son combatir la infección y disminuir el efecto de masa ocupante. El abordaje neuroquirúrgico de estas lesiones permite satisfacer ambos objetivos, ya que con la evacuación del pus se obtiene material para los exámenes bacteriológicos y se disminuye el volumen de la lesión.

El tratamiento quirúrgico de los abscesos estableci-

Tabla 79/2.- Tratamiento antibacteriano empírico inicial del absceso cerebral.

Foco primario	Microorganismo	Tratamiento empírico
Otitis media, mastoiditis	<i>Streptococcus</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp., Bacilos Gram negativos, Anaerobios	Ceftriaxona o cefotaxima más metronidazol o meropenem o piperacilina-tazobactam
Sinusitis frontoetmoidal o esfenoidal	<i>Streptococcus viridans</i> , <i>Enterococcus</i> spp, estafilococo <i>aureus</i> , <i>Haemophilus</i> spp	Ceftriaxona o cefotaxima más metronidazol o piperacilina-tazobactam. Si se sospecha <i>Staphylococcus aureus</i> : vancomicina ± rifampicina
Odontógeno	<i>Streptococcus viridans</i> , <i>Enterococcus</i> spp, anaerobios	Cefotaxima o ceftriaxona más metronidazol
Traumatismo cráneo encefálico, infección quirúrgica	<i>Staphylococcus aureus</i> , estafilococo coagulasa negativo, enterobacterias no fermentadoras	Ceftriaxona o cefotaxima o cefepime más amikacina más vancomicina, o meropenem más vancomicina y/ o rifampicina
Enfermedad cardíaca congénita	<i>Streptococcus viridans</i> , <i>Peptostreptococcus</i>	Penicilina más gentamicina
Endocarditis infecciosa	<i>Staphylococcus aureus</i>	Cefalotina más gentamicina o vancomicina más rifampicina
Endocarditis infecciosa	<i>Streptococcus viridans</i>	Penicilina o vancomicina más gentamicina
Foco pulmonar	Bacilos Gram negativos, anaerobios, Actinomices, <i>Nocardia</i> , <i>Peptoestreptococcus</i> sp	Meropenem, penicilina, cefalosporinas de tercera generación <i>Nocardia</i> : TMS ± imipenem

dos consiste en el drenaje por aspiración del pus o en la escisión del absceso en su totalidad. Existen controversias sobre cual de estos métodos deben utilizarse en cada situación en particular.

La punción se realiza a través de un agujero de trepanación, en ocasiones con anestesia local, a mano alzada en los abscesos grandes de fácil localización, o utilizando diversos métodos estereotáxicos con reparo de la tomografía computada o de la ecografía en los pequeños y/o profundos. Las lesiones múltiples, pequeñas y/o profundas, al igual que los abscesos del tronco cerebral (diencéfalo, mesencéfalo, protuberancia) son de recuso exclusivo de la estereotaxia con tomografía computada. Los abscesos que se encuentran próximos al sistema ventricular, aunque sean pequeños, deben ser aspirados para evitar el peligro de la ruptura intraventricular. Algunos neurocirujanos lavan la cavidad e instilan antibióticos, dejando un pequeño drenaje que se retira a los pocos días. El paciente debe ser sometido a TAC de control en forma semanal. Los abscesos que crecen pese a la terapéutica médica o que no reducen su tamaño luego de tres o cuatro semanas pueden ser sometidos a una nueva aspiración. Los factores que se han asociado con fracasos del tratamiento por aspiración incluyen la inadecuada aspiración por la presencia de múltiples loculaciones, la falta de drenaje adecuado en abscesos mayores de 3 cm, la inmunosupresión crónica y la inadecuada terapéutica antimicrobiana.

En ciertas circunstancias es más apropiada la escisión quirúrgica. Un absceso grande periférico que produce herniación cerebral o que no responde a la terapéutica por aspiración debe ser extirpado. La presencia de un cuerpo extraño en conexión con espacios extracerebrales infectados es mejor manejado a través de una craniotomía. La presencia de gas dentro de un absceso también se ha considerado como una indicación para el drenaje quirúrgico abierto. En la mayoría de las infecciones producidas por hongos se requiere la escisión quirúrgica, debido a que la aspiración no conduce a la cura.

Los abscesos que se producen luego de la cirugía cerebral habitualmente se relacionan con la contaminación intraoperatoria del cerebro o de la placa ósea. El periodo de latencia para la formación del absceso es similar al que sigue a una injuria penetrante. Habitualmente se requiere la remoción de la plaqueta ósea y el debridamiento tisular para resolver la infección.

El manejo apropiado de los abscesos de cerebelo es controvertido. Los autores de estudios antiguos recomendaban una craniotomía amplia de la fosa posterior con la excisión total del absceso. En estudios más recientes, se ha sugerido que la aspiración con aguja combinada con antibióticos parenterales es efectiva en la mayoría de los casos. La decisión depende de los síntomas y la velocidad de progresión. El pequeño volumen de la fosa posterior crea el riesgo de la compresión de tronco; en pacientes comatosos o con signos o síntomas sugestivos de compresión central se debe realizar una cirugía de descompresión inmediata.

A pesar de las discusiones técnicas, se acepta que los abscesos cerebrales son una urgencia neuroquirúrgica y si no se adopta inicialmente una conducta quirúrgica, el paciente tiene que estar en un ambiente quirúrgico y se debe establecer una estrecha vigilancia clínica y tomográfica. Esta vigilancia también es necesaria en los abscesos tratados quirúrgicamente, ya que la curación completa lleva a veces mucho tiempo.

EMPIEMA SUBDURAL

Definición

El empiema subdural es una colección purulenta localizada entre la superficie externa de la aracnoides y la interna de la duramadre. Si esta colección se aloja en la cavidad craneal recibe el nombre de empiema subdural craneal, en tanto que si se ubica entre las membranas de la médula espinal, recibe la denominación de empiema subdural espinal.

El espacio subdural craneal, situado entre las dos hojas meningeas, está limitado por estructuras anatómicas que lo cierran por abajo, incluyendo la tienda del cerebelo, la base del cerebro, el agujero occipital y el conducto espinal anterior; de allí que la mayor parte de las colecciones se localicen en la convexidad del cerebro (70-80%) o en la hoz del cerebro (10-20%). El empiema subdural espinal es una patología extremadamente infrecuente, habiéndose descrito alrededor de 50 casos en la literatura mundial.

El empiema subdural constituye el 15 al 18% de todas las patologías supuradas del sistema nervioso central. Si no se diagnostica en forma precoz, el empiema subdural es fatal, por lo que su reconocimiento temprano es crítico.

Bacteriología

La etiología de los empiemas subdurales se establece con la tinción de Gram y el cultivo del pus evacuado desde el espacio subdural. Se admite que hasta el 30% de los cultivos son estériles, probablemente debido a que la mayoría de los pacientes han recibido tratamiento antibiótico previo. Los cultivos de sangre pueden proveer información diagnóstica adicional en casos en los cuales el fluido del empiema es estéril.

Los agentes bacterianos más frecuentemente aislados en el adulto son los estreptococos aerobios y microaerófilos (30-50%) en especial el *S. milleri*, estafilococos (15-25%) y anaerobios (5-10%). En las infecciones postquirúrgicas o postraumáticas, se encuentra habitualmente el *S. aureus*, *S. epidermidis* y *Pseudomonas aeruginosa*. En los lactantes las especies bacterianas frecuentemente aisladas son el *H. Influenzae*, *S. pneumoniae*, Enterobacteriaceas, *N. meningitidis* y Estreptococos del grupo B.

Patogenia

En lactantes y niños de la primera infancia, el empiema subdural suele ser una complicación de una meningitis bacteriana. Los agentes bacterianos que la producen son los mismos que los de las meningitis a esta edad, incluyendo bacilos entéricos Gram negativos, *H. influenzae* y *S. pneumoniae*.

Entre los 15 y 30 años de edad, se encuentra el grupo de mayor frecuencia de esta patología. Es tres veces más frecuente en los hombres que en las mujeres.

En los adultos, los focos primarios de infección son varios. En el 45 a 50% de los casos se trata de una infección secundaria a una sinusitis frontal, seguida de osteítis o tromboflebitis retrógrada de los senos venosos. El segundo foco en importancia es una otomastoiditis crónica, cuyas vías de extensión son las infecciones del hueso o la tromboflebitis del seno, la cual se infecta y trombosa en forma retrógrada desde un seno paranasal. Como tercer foco se debe mencionar la neurocirugía, traumatismos craneoencefálicos, heridas penetrantes o

por la infección de un hematoma subdural previo. La progresión desde un absceso cerebral o de una tromboflebitis del seno venoso son otras de las vías de acceso al espacio subdural.

En una serie reciente, Hlavin y col., comprobaron una modificación sustancial en el origen de las supuraciones intracraneales, incluyendo el empiema subdural y el absceso epidural. En efecto, sólo el 29% de 41 pacientes analizados tuvieron como causa una sinusitis u otitis media, mientras que en el 66% de ellos se había realizado previamente una craniotomía, siendo éste el factor de riesgo más común. En este grupo de pacientes se describieron una serie de hallazgos particulares: edad más avanzada, ausencia de fiebre, evidencia de infección de la herida, frecuentes hallazgos negativos en la TAC y un alto porcentaje de gérmenes Gram negativos o flora de la piel.

Cuadro clínico

Los pacientes con empiema subdural se presentan con un cuadro clínico dramático. La clásica triada del empiema (sinusitis, fiebre y déficit neurológico) es relativamente frecuente. Es habitual que el paciente presente temperatura por encima de 38°C. Las alteraciones en el estado mental son obvias y progresan rápidamente dentro de las primeras 24 a 48 horas, constituyendo una de las condiciones más urgentes dentro de las infecciones intracraneales. Ello es resultado de la inflamación cerebral local (cerebritis), vasculitis y trombosis séptica venosa que produce edema focal e infarto venoso, lo que se asocia con mayor edema cerebral. Si no se diagnostica rápidamente, esta condición se propaga conduciendo al deterioro neurológico y al coma.

Los síntomas y signos del empiema subdural pueden agruparse en función de su mecanismo de producción, a saber:

1. Síntomas que dependen del aumento de la presión intracraneana, incluyendo cefaleas, vómitos, trastornos de conciencia o signos de deterioro rostro caudal.
2. Síntomas dependientes de la irritación meníngea, tales como cefaleas con rigidez de nuca.
3. Síntomas dependientes de la localización de la colección. Los abscesos de la convexidad pueden presentarse con hemiparesia contralateral, afasia, déficit sensitivo, convulsiones, síndrome meníngeo y alteraciones de la conciencia. El absceso interhemisférico se caracteriza por la presencia de parálisis distal que comienza por los miembros inferiores, asciende a los superiores pero respeta el rostro. La conciencia está menos comprometida, y el curso clínico es más tórpido.
4. Síntomas dependientes del foco primario de infección, que puede ser sinusal, traumático o postquirúrgico. Entre el 60 a 90% de los casos presentan síntomas dependientes de dicho foco.

Diagnóstico

La evaluación diagnóstica de los pacientes con empiema subdural se ha modificado substancialmente desde el advenimiento de la tomografía computada y la resonancia magnética por imágenes.

La tomografía computada permite un diagnóstico precoz y adecuado del proceso inflamatorio intracraneal, una evaluación de las áreas craneofaciales adyacentes eventualmente causales, y un seguimiento de la respuesta a la terapéutica.

La tomografía sin contraste muestra una colección hipodensa en forma de creciente sobre una o ambas convexidades cerebrales y/o alrededor del tejido interhemisférico. La tomografía con contraste aumenta la visualización de estas colecciones, las cuales constituyen un proceso inflamatorio activo a nivel de la leptomeninges o en la corteza cerebral subyacente. Con frecuencia existe un efecto de masa extenso en el hemisferio cerebral ipsilateral que está fuera de proporción con el pequeño tamaño de la colección, y que se evidencia por compresión ventricular, desviación de la línea media y desaparición de los surcos.

En la tomografía es importante examinar los senos paranasales, la cavidad del oído medio y las órbitas para detectar procesos inflamatorios, que pueden contribuir a establecer el origen de las alteraciones intracraneales.

La resonancia magnética por imágenes es más sensible y específica en la evaluación de pacientes con empiemas extraaxiales; y en aquellos lugares en que se dispone de la misma, se considera el método de elección para la detección y el seguimiento clínico de esta patología. La RMI demuestra colecciones en la convexidad o interhemisféricas que presentan una baja señal en las imágenes de T1 y una relativa alta señal en las imágenes de T2. El edema cerebral relacionado aparece hiperintenso en las imágenes de T1.

Pronóstico

La precocidad del diagnóstico y la resolución médicoquirúrgica de la colección permiten que las secuelas sean menos graves y frecuentes. Si las etapas diagnóstica y terapéutica se demoran, pueden aparecer secuelas residuales, incluyendo convulsiones (34%), hemiparesia (17%) y disfasia (6%).

Varios parámetros se han considerado importantes en la predicción de la mortalidad, incluyendo la edad del paciente, el origen de la infección, el germen causal, el tiempo desde la presentación hasta la cirugía, el manejo de la fuente primaria de infección, el nivel de conciencia al ingreso y la técnica quirúrgica. En la mayoría de los estudios, sólo los dos últimos factores se han correlacionado en forma constante con la mortalidad. Los pacientes que ingresan despiertos y alertas tienen la mayor chance de sobrevivir, mientras que aquéllos que se presentan en coma o con escasa respuesta a los estímulos nociceptivos, es muy improbable que sobrevivan.

La mortalidad antes del advenimiento de la tomografía axial computada era muy elevada, entre el 30 y el 50%, a pesar de una terapéutica antimicrobiana efectiva y una adecuada técnica neuroquirúrgica. Actualmente, el diagnóstico precoz y la localización de la colección mediante tomografía han permitido disminuir tal mortalidad al 14 al 28%. En la serie de Hlavin, que incluye pacientes con supuraciones intracraneales predominantemente posoperatorias, la mortalidad alcanzó al 18,5%, y el retardo en el tratamiento se asoció con mal pronóstico.

Tratamiento

La sospecha clínica de un empiema subdural hace necesaria la institución inmediata de terapéutica antimicrobiana parenteral. Los antibióticos deben ser elegidos en base a la fuente probable de infección y a los organismos conocidos como productores habituales de la misma. En las series recientes se recomienda el empleo de vancomicina, metronidazol y una cefalosporina de tercera generación.

El tratamiento del empiema epidural espinal está dirigido al *S. aureus* y al estreptococo e incluye cefalotina o vancomicina. Aunque no existe un criterio unánime, algunos autores recomiendan la irrigación del espacio subdural con antibióticos. El tiempo propuesto de tratamiento oscila entre cuatro y seis semanas luego del drenaje.

El drenaje quirúrgico del espacio subdural es imperativo, ya que los pacientes excepcionalmente se curan con tratamiento antimicrobiano exclusivo. Muchos grupos proponen la craniotomía como método de elección, ya que permite una evacuación amplia y segura de toda el área de infección. El tratamiento del foco primario de inflamación que condujo al desarrollo del empiema debe ser parte del tratamiento quirúrgico inicial. En general, las infecciones de origen otogénico no requieren drenaje mastoideo, pero las infecciones sinusales requieren el drenaje de los senos.

El periodo posoperatorio es crítico. El paciente con frecuencia está obnubilado o en coma y rara vez mejora en forma inmediata después de la cirugía. El edema cerebral con frecuencia es importante, y la PIC puede estar elevada a despecho de la craniotomía. En estos casos no es conveniente utilizar una terapéutica agresiva con hiperventilación y diuréticos, a los fines de evitar la agravación de la isquemia.

El control respiratorio exige una atención especial, siendo necesario en algunos casos ventilar a estos pacientes en forma mecánica durante varios días.

Las convulsiones son un problema frecuente, y pueden ser difíciles de controlar. Los agentes preferidos son la difenilhidantoína y los barbitúricos.

Es recomendable repetir la tomografía a las 24 horas del posoperatorio y en forma periódica una vez por semana durante el curso de tratamiento antimicrobiano; y en todos los casos en que se constate un deterioro clínico.

Las colecciones recurrentes con frecuencia requieren una reoperación con reapertura total del sitio explorado inicialmente.

ABSCESO EPIDURAL ESPINAL

Concepto

Los abscesos epidurales son procesos supurativos localizados en el espacio epidural. Este espacio rodea tanto a la médula espinal como al cerebro, y se localiza entre la duramadre y el hueso. Debido a caracteres propios de la disposición anatómica, se han diferenciado dos tipos de abscesos epidurales, el espinal y el intracraneal.

El absceso epidural espinal constituye una emergencia médica quirúrgica, requiriendo un pronto y adecuado diagnóstico y tratamiento para evitar la disfunción espinal irreversible, la parálisis o la muerte. A pesar del aumento de la eficacia de los métodos diagnósticos y terapéuticos, esta patología continúa teniendo una elevada morbimortalidad, debido primariamente al retraso en el diagnóstico.

Epidemiología

El absceso epidural espinal no es frecuente, aunque se ha constatado un aumento reciente en la frecuencia, que en algunas series alcanza a 2,8 casos por 10.000 admisiones hospitalarias. La mayor frecuencia de esta patología se presenta en edades entre los 35 y los 50 años. Los adictos a drogas por vía intravenosa constituyen una población

de riesgo para esta enfermedad.

Patogenia

En la médula espinal, por fuera de la duramadre y entre ésta y el hueso, existe un espacio real que está ocupado por grasa y vasos emisarios espinales. Debido a las características anatómicas del espacio epidural, la mayor parte de los abscesos epidurales espinales (entre el 50 y el 70%) se localizan posteriormente; con una mayor incidencia en las regiones torácica (44%) y lumbar (35%), que en la región cervical (21%). En esta última localización Nussbaum ha descrito abscesos en adictos a drogas intravenosas, admitiéndose que la vía de infección es a partir del drenaje linfático y venoso del miembro superior. Debido a las características circulatorias, por otra parte, el absceso tiende a extenderse en forma longitudinal y a afectar múltiples segmentos espinales adyacentes.

La infección epidural puede lesionar la médula espinal ya sea en forma directa por compresión mecánica o en forma indirecta como resultado de la oclusión vascular causada por una tromboflebitis séptica. Aunque en modelos animales se ha demostrado el rol primario de la compresión mecánica, se admite que la isquemia puede tener efectos adversos aditivos sobre la función neurológica. La recuperación significativa que experimentan algunos pacientes luego de la cirugía decompresiva apoya la hipótesis mecánica, pero también se observan niveles con trombosis en algunos exámenes *postmortem*. Se admite que el mecanismo primario del daño medular causado por el absceso epidural espinal permanece incierto y puede diferir en distintos pacientes.

Vías de infección

La infección se puede introducir en el espacio epidural por extensión directa a partir de un foco contiguo de infección, o por diseminación hematogena o linfática. La infección contigua se produce en relación con osteomielitis vertebral, constituyendo la forma más frecuente en el adulto; abscesos retrofaringeos, perinefríticos o del psoas, úlceras de decúbito o senos dérmicos persistentes. Recientemente se ha descrito un aumento en la incidencia de infecciones iatrogénicas a partir de cirugías o de la cateterización epidural, incluyendo la punción lumbar. En el 10 al 30% puede existir un traumatismo penetrante como antecedente inmediato.

El origen hematógeno es el más frecuente en los niños, pudiendo ser secundario a cualquier infección con bacteriemia, en particular las que tienen puerta de entrada en la piel o tejidos blandos. En el 20 al 40% no se reconoce ninguna puerta de entrada.

Factores predisponentes

La mayoría de los pacientes tienen alguna enfermedad o factor predisponente. Es habitual reconocer una infección previa que ha servido como fuente para la diseminación hematogena de la bacteria y una anomalía o traumatismo de la columna. Es frecuente hallar como antecedente diabetes mellitus, alcoholismo o cirrosis. La lesión traumática medular produce problemas generales y locales que predisponen a la infección. No es raro hallar patología vertebral previa o procedimientos quirúrgicos sobre la zona. En la actualidad se ha reconocido el absceso epidural en adictos intravenosos que presentan episodios de bacteriemias.

Varias condiciones pueden actuar en el mismo sujeto,

y no es infrecuente la coexistencia de una enfermedad sistémica de base, tal como la diabetes mellitus, con una infección documentada tal como un forúnculo o una infección urinaria, y un factor predisponente local como un trauma no penetrante precediendo al comienzo de los síntomas.

Bacteriología

Cuando los abscesos son producidos por *Staphylococcus aureus*, los cultivos de sangre son positivos en el 65% de los casos. El método de aislamiento más efectivo, sin embargo, es el cultivo del material obtenido del absceso, pero éste puede ser negativo si el paciente ha recibido antibióticos por más de una semana previo a la obtención del material. Los cultivos de LCR son habitualmente negativos.

En todas las series, el *Staphylococcus aureus* es el agente etiológico más frecuente productor del absceso epidural espinal en los niños y adultos, siendo responsable del 50 al 90% de los abscesos bacterianos. Aunque el *S. aureus* meticilino resistente (SAMR) era responsable de sólo el 15% de las infecciones epidurales producidas por estafilococo hace algunos años atrás, la proporción de abscesos causados por SAMR ha aumentado rápidamente (hasta el 40% en algunas series). El riesgo de infección por SAMR es particularmente elevado en pacientes con dispositivos espinales o vasculares implantables. En estos pacientes el absceso se desarrolla algunas semanas después de la cirugía. Agentes menos comunes incluyen estafilococos coagulasa negativos, tales como *S. epidermidis*, característicamente en asociación con procedimientos medulares, incluyendo la colocación de catéteres para analgesia, inyección de glucocorticoides o cirugía; y bacterias Gram negativas, en particular *Escherichia coli*, subsecuente a infección urinaria, y *Pseudomonas aeruginosa*, especialmente en drogadictos intravenosos. El absceso epidural espinal rara vez es causado por bacterias anaerobias, agentes como actinomicosis o nocardosis, micobacterias, hongos o parásitos.

Manifestaciones clínicas

Los signos iniciales del absceso epidural espinal pueden ser solapados. Característicamente incluyen fiebre, dolor de espalda y mal estado general. La duración de los síntomas es variable, desde algunos días hasta varios meses. Estos síntomas no son característicos, siendo muy escaso el número de pacientes que se internan con diagnóstico presuntivo de absceso epidural. En muchas oportunidades estos pacientes se encuentran recibiendo antibióticos por el cuadro febril, lo cual dificulta significativamente el diagnóstico. Davis y col., evaluando una importante serie de pacientes con absceso espinal epidural, comprobaron que la mayoría de ellos había realizado más de una consulta al departamento de emergencia previo a la sospecha diagnóstica.

Raukin y Flothow establecieron la progresión clínica del absceso espinal en cuatro etapas, a saber: 1) dolor y contractura en la espalda; 2) dolor neurítico por radiculopatía, con cambios en los reflejos profundos o compromiso neurogénico de la vejiga o del intestino; 3) paresia motora y déficits sensoriales; y 4) parálisis. Si bien las primeras etapas pueden durar días o semanas, entre la tercera y la cuarta etapa pueden transcurrir sólo horas, pasando de la disfunción medular a la parálisis completa, independientemente de la cronicidad previa del proceso.

Los signos neurológicos específicos dependen del ni-

vel de compromiso espinal, y pueden influenciar el diagnóstico diferencial en el momento de la presentación. En la serie de Darouiche y col., los síntomas de presentación incluyeron dolor de espalda (72%), dolor radicular (47%), debilidad de una extremidad (35%), déficit sensorial (23%), disfunción del intestino o de la vejiga (30%), y parálisis franca (21%). El absceso epidural espinal fue el diagnóstico presuntivo en sólo el 40% de los casos, en los restantes se sospecharon otras infecciones, tumores, enfermedades neurológicas y procesos degenerativos, con el consiguiente retardo en el diagnóstico y la agravación del deterioro neurológico.

Debido a que los abscesos es más probable que se desarrollen en los espacios mayores que contienen grasa, son más comunes en la zona anterior que posterior y en las áreas toracolumbar que cervical. El empleo cada vez más frecuente de intervenciones para el manejo del dolor ha conducido a un aumento desproporcionado en la ocurrencia de infección epidural lumbar. Los abscesos epidurales espinales generalmente se extienden sobre tres o cuatro espacios vertebrales, pero en raros casos involucran toda la médula, produciendo la llamada infección panespinal.

La evolución del absceso epidural espinal se ha descrito como aguda, con síntomas de menos de dos semanas de evolución en el momento de la presentación; o crónica, en caso en que dichos síntomas presenten más de dos semanas, confundiendo en general con patología traumática u osteoarticular. La forma de progresión es sugerente de la ruta de infección. Las formas agudas siguen a la diseminación hematogena con rápida expansión de la masa inflamatoria; mientras que la presentación crónica en general es subsecuente a un proceso contiguo de infección.

Metodología diagnóstica

Los exámenes de laboratorio habitualmente demuestran leucocitosis con neutrofilia y aumento de la velocidad de eritrosedimentación y de la proteína C reactiva. El examen del LCR en general es consistente con la presencia de un foco parameningeo de infección, presentando proteinorraquia y aumento en el número de leucocitos, que en general no superan los 150 elementos por mm³, pudiendo ser linfocitos o neutrófilos. La presencia de un número muy elevado de leucocitos es indicativa de que la aguja de punción ha penetrado en un absceso epidural espinal de localización lumbar. El nivel de glucosa en el líquido es normal, excepto que exista una meningitis asociada. El cultivo de LCR habitualmente es negativo. Se debe tener en cuenta que si se sospecha un absceso epidural espinal, no se debe realizar una punción lumbar, debido a que la aguja puede transportar gérmenes al interior del espacio subaracnoideo, produciendo una meningitis.

Si bien es frecuente que estos pacientes sean sometidos a distintos estudios radiológicos de la columna, incluyendo radiografías simples y mielografías previa al diagnóstico, sin duda los métodos más efectivos para la visualización de la lesión son la tomografía axial computada y la resonancia magnética por imágenes.

En la TAC sin contraste el absceso epidural espinal se observa como una masa de tejido blando isodensa o hipodensa en relación con la musculatura adyacente. Los signos asociados incluyen obliteración de la grasa epidural que rodea al saco dural y un efecto de masa sobre los elementos neurales. Con frecuencia se observa un componente de tejido blando paravertebral.

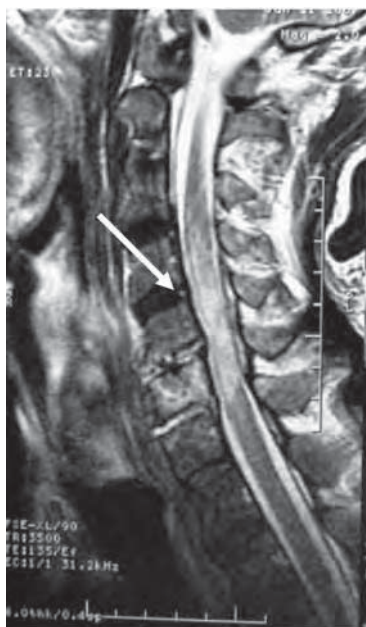


Fig. 79/13. Resonancia magnética por imágenes. Empiema epidural en localización C5-C7. Se observa una lesión ósea C5 y la necrosis medular por probable proceso de vasculitis.



Fig. 79/14.- Resonancia magnética por imágenes. Empiema epidural en localización L4-L5. Discitis y osteomielitis y expansión al espacio epidural.

La resonancia magnética con refuerzo con gadolinio es superior a la TAC para la evaluación de pacientes con sospecha de absceso epidural espinal (Fig. 79/13 y 79/14). Las ventajas de esta técnica incluyen: la posibilidad de ver largos segmentos del canal espinal en múltiples planos, pudiendo delimitar las distintas localizaciones del proceso inflamatorio; la posibilidad de visualizar todos los compartimentos alrededor del canal espinal en los cuales puede extenderse un proceso inflamatorio; la posibilidad de delimitar los elementos neurales sin necesidad de contraste; y su carácter de no invasiva. El absceso epidural en general aparece como una masa claramente definida que es isointensa con la médula en imágenes T1 y tiene una señal intensa en T2. Con contraste, el absceso epidural puede ser claramente definido. La mayoría contrastan, generalmente de modo no homogéneo. El gadolinio separa el absceso de las estructuras neurales adyacentes. En presencia de una discitis asociada, el hallazgo característico en la RMI es una señal anormal de alta intensidad en el disco en las imágenes en T2.

En aquellos casos en que no se disponga de RMI, la misma esté contraindicada o no sea posible su realización por el estado del paciente, o no permita un adecuado diagnóstico; la mielografía seguida de una tomografía computada constituye una alternativa diagnóstica muy eficaz.

Diagnóstico diferencial

En la Tabla 79/3 se indican los múltiples diagnósticos que se deben descartar ante la sospecha de un absceso epidural espinal.

Pronóstico

El pronóstico de los abscesos epidurales espinales está relacionado fundamentalmente con el estado neurológico en el momento de la institución de la terapéutica. Cuando el diagnóstico se realiza precozmente en el curso de la enfermedad, y antes del desarrollo de cualquier síntoma neurológico, el paciente evoluciona favorablemente. La recuperación com-

pleta es más probable en pacientes sin déficits neurológicos en el momento del diagnóstico y tratamiento, o cuando los signos neurológicos presentan menos de 24 horas de evolución. Las posibilidades de recuperación completa disminuyen cuando existen manifestaciones neurológicas de más de 36-48 hs de evolución.

Alrededor del 5% de los pacientes con absceso epidural espinal fallecen, habitualmente por sepsis no controlable, evolución de meningitis, o enfermedad de base. El pronóstico neurológico final y la capacidad funcional deben ser evaluados al menos un año después del tratamiento, debido que hasta ese momento los pacientes pueden continuar recuperando cierta función neurológica y beneficiándose de la rehabilitación.

Tratamiento

El tratamiento del absceso epidural espinal se debe realizar con antibióticos para erradicar la infección, asociados a la cirugía para eliminar el componente expansivo que puede conducir al déficit neurológico. Los antibióticos deben ser seleccionados en forma empírica para tratar los organismos más frecuentemente involucrados. Dada la alta frecuencia del *Staphylococcus aureus* como agente causal, la recomendación es el empleo de vancomicina asociada a una cefalosporina de tercera o cuarta genera-

Tabla 79/3.- Diagnósticos diferenciales del absceso epidural espinal

Traumatismo de columna	Mielitis transversa
Hernia de disco	Síndrome de Guillain Barré
Artritis reumatoidea	Tumor espinal o hematoma
Osteomielitis (TBC, espinal)	Abdomen agudo
Meningitis	Accidente cerebrovascular
Infección renal	Fiebre por drogas
Endocarditis bacteriana	Polineuritis infecciosa
Herpes zoster cutáneo	Neuropatías periféricas en SIDA
	Metástasis tumorales, linfomas
	Poliomielitis

ción (ceftazidima o cefepime), cuando por el origen de la infección se sospeche la presencia de un germen Gram negativo. Si se sospecha infección por gérmenes anaerobios se deberá utilizar metronidazol. La duración del tratamiento es de cuatro semanas, debiendo extenderse a seis a ocho semanas si se asocia una osteomielitis.

Puesto que la progresión de la enfermedad es impredecible y el deterioro neurológico puede ser irreversible una vez instalado, muchos autores recomiendan la cirugía de urgencia una vez establecido el diagnóstico, independientemente del grado de disfunción neurológica. En ausencia de disfunción neurológica significativa, el objetivo de la cirugía es descomprimir la masa expansiva removiendo el material purulento y el tejido inflamatorio; y establecer un diagnóstico microbiológico para guiar la terapéutica antimicrobiana. En presencia de disfunción neurológica es imperativo realizar una laminectomía con descompresión y drenaje. En todos los casos se recomienda colocar un sistema de lavaje continuo para eliminar por arraste los restos de pus no accesibles a la cirugía.

En los últimos años algunos autores han descrito casos en los cuales los pacientes menos graves con examen neurológico normal han sido tratados exclusivamente con antibióticos, sin acceso quirúrgico al foco de infección, aunque por el riesgo que involucra la posibilidad del deterioro rápido, esta conducta es muy controvertida entre los neurocirujanos.

ABSCESO EPIDURAL INTRACRANEAL

Definición

El absceso epidural intracraneal es una colección supurada localizada en el espacio epidural intracraneal, por fuera de la cara externa de la duramadre y por dentro de la cara interna de los huesos del cráneo.

Epidemiología

El absceso epidural intracraneal es la tercera localización de las supuraciones cerebrales intracraneales, siguiendo en frecuencia al absceso cerebral y al empiema subdural. El absceso epidural intracraneal representa alrededor del 10% de todos los abscesos epidurales.

La edad promedio de presentación era alrededor de los 60 años, con edades que van desde los 12 a los 70 años. En la última década han aumentado los abscesos epidurales asociados con la cirugía, por lo que la edad media de presentación ha disminuido, oscilando entre los 20 y los 30 años. La incidencia de aparición de un absceso epidural luego de una intervención neuroquirúrgica es de alrededor del 2%.

Patogenia

La infección del espacio epidural intracraneal es el resultado de la extensión de infecciones contiguas: sinusitis paranasal, sinusitis frontal, mastoiditis, celulitis orbitaria, mucormicosis; o de un defecto craneal producido por una fractura de cráneo, un procedimiento neuroquirúrgico o una técnica de control de PIC. El pasaje de la infección desde los senos frontales al interior del cráneo se produce habitualmente por la tromboflebitis progresiva de las venas diploicas. Otro mecanismo posible incluye la extensión directa a través de la osteomielitis de la calota, o entre el cráneo y el seno frontal cuando existe un defecto postraumático, quirúrgico o congénito.

El absceso se expande a medida que la presión gene-

rada por la masa inflamatoria creciente diseca la dura, siendo habitualmente de lento crecimiento.

Bacteriología

Los organismos responsables del absceso epidural intracraneal son los asociados con el proceso primario: distintas variedades de estreptococos, de los cuales el más frecuente es el *S. mulleri*, asociado a otros organismos (*E. anaerobios*, *Bacteroides*, *K.pneumoniae*, *S. epidermidis*), cuando la infección es secundaria a la progresión de una lesión sinusal; *Staphylococcus aureus* y *S. epidermidis*, *Propionibacterium* y peptococo, cuando el proceso sigue a lesiones traumáticas o aparece en huéspedes inmunodeprimidos.

Cuadro clínico

El crecimiento lento del absceso epidural intracraneal se asocia con síntomas inespecíficos, incluyendo fiebre, malestar cefálico localizado, cefaleas gravativas, náuseas, vómitos y letargia. Cuando existe una osteomielitis asociada, se puede presentar edema y celulitis de la cara. Los síntomas pueden persistir por semanas o meses antes del diagnóstico. En muchos casos los síntomas del foco primario de infección (sinusitis, celulitis, fractura de cráneo, neurocirugía reciente, cirugía otorrinolaringológica) ocultan el cuadro clínico del absceso epidural.

Dependiendo de la localización del absceso, se pueden desarrollar signos neurológicos focales como consecuencia de la expansión continua de la masa inflamatoria. Es característico el síndrome de Gradenigo, caracterizado por dolor facial unilateral y déficit en el recto lateral, por compromiso del peñasco con afectación de los pares craneales V y VI.

Debido a que los abscesos epidurales crecen muy lentamente, es frecuente que la primera manifestación del proceso intracraneano evidencie una complicación: convulsiones, meningismo, alteración del estado mental o coma. En otros casos el absceso epidural se complica con un empiema subdural, por compromiso de las venas emisarias que discurren entre el hueso y las meninges, o bien por penetración directa desde el espacio extradural al subdural por necrosis de la duramadre.

Metodología diagnóstica

El diagnóstico se establece con un método de imágenes, ya sea la tomografía axial computada (Fig. 79/15) o la resonancia magnética. Se debe tener en cuenta que la TAC puede no reconocer la lesión, por lo que un estudio negativo no descarta el diagnóstico de un absceso epidural. En la RMI, el absceso epidural se visualiza como una colección focal lentiforme hipodensa extraaxial (Fig. 79/16). El tejido cerebral que está en contacto con el absceso rara vez está comprometido, siendo solamente desplazado. Es frecuente reconocer la presencia de una osteomielitis en la zona lindante al absceso. Los cambios de la sinusitis y de la mastoiditis pueden ser reconocidos en radiografías simples.

Tratamiento

La terapéutica del absceso epidural intracraneal, como la del absceso epidural espinal, consiste en una adecuada cobertura antibiótica combinada con el drenaje y la descompresión quirúrgica. Se debe realizar una craniotomía para la identificación y erradicación de la enfermedad primaria. Se debe evitar lesionar la duramadre, debido al riesgo de producir un empiema subdural.

Este tratamiento combinado generalmente produce la curación de la enfermedad, y en las series recientes se ha

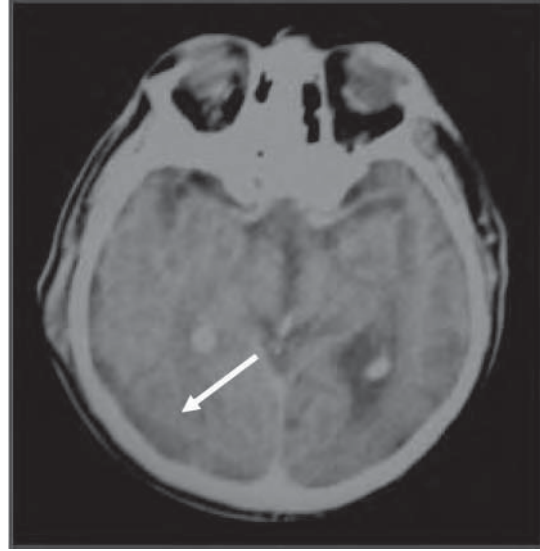
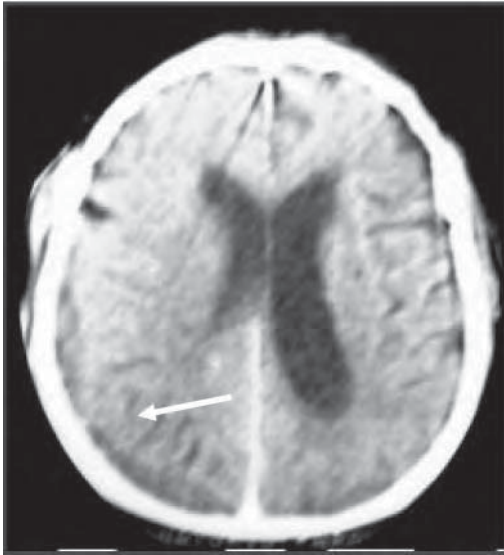


Fig. 79/15.- TAC de cráneo. Empiema epidural secundario a evacuación de hematoma subdural.

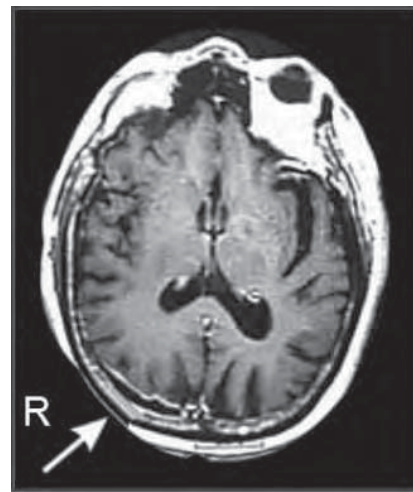
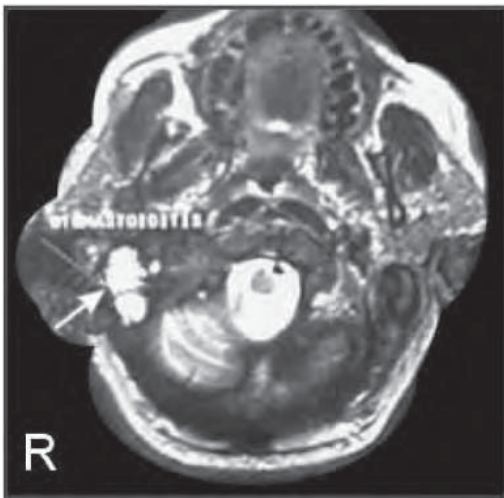


Fig. 79/16.- RMI de cráneo. Absceso epidural en región occipital derecha secundario a cirugía por tumor del ángulo pontocerebeloso (neurinoma del VIII par).

informado una escasa morbilidad y una mortalidad nula. El drenaje de los senos sólo es útil si existe una conexión con la colección extradural.

TROMBOFLEBITIS SÉPTICA INTRACRANEAL

Concepto

La trombosis de las venas corticales se puede producir como una complicación de la meningitis, y se asocia con déficits neurológicos progresivos, incluyendo hemiparesia, debilidad bilateral o afasia.

La trombosis séptica de los senos venosos intracraneales clásicamente sigue a las infecciones de los senos paranasales, oído medio, mastoides, cara u orofaringe, aunque el proceso puede ser metastásico a partir del pulmón.

Pueden estar involucrados numerosos sitios anatómicos, originando distintas presentaciones clínicas. La trombosis del seno longitudinal superior resulta en debilidad bilateral de los miembros inferiores o en hidrocefalia comunicante. La trombosis del seno lateral produce dolor sobre el oído y la mastoides, con posible edema en la mastoides. La trombosis del seno petroso superior produce dolor ipsilateral, déficit sensorial o convulsiones del lóbulo temporal. La trombosis del seno petroso inferior

puede producir el síndrome de Gradenico. La trombosis séptica del seno cavernoso es la infección más frecuente de los senos venosos craneales, y a ella se hará referencia en particular en este apartado.

Etiología

El agente causal más frecuente de la trombosis séptica del seno cavernoso es el *Staphylococcus aureus*, que se aísla en el 70% de los casos. Otros agentes productores son los estreptococos, en particular el *S. pneumoniae*, bacilos Gram negativos y bacterias anaerobias.

Patogenia

Las infecciones de la cara pueden migrar al seno cavernoso a través de la vena facial y producir su trombosis (70% de los casos). Otra puerta de entrada frecuente es el seno esfenoidal (30%), donde a partir de una sinusitis crónica se puede producir la tromboflebitis del seno. Las infecciones dentarias pueden a su vez acceder al seno cavernoso por vía del plexo pterigoideo (10%). Se ha descrito como causa predisponente de la trombosis del seno cavernoso la diabetes.

La trombosis de los senos venosos en los niños afecta principalmente a los neonatos, siendo en el 20-25% de

los casos de origen infecciosa.

Cuadro clínico

Un síntoma característico de la trombosis del seno cavernoso es el dolor, que puede localizar en la región oftálmica, frontal o maxilar. También es frecuente el dolor retroorbitario, propagado desde el frontal hacia el occipital, que puede ser confundido con una migraña ocular. La fiebre es frecuente. En el 50% de los casos existe el antecedente de un proceso infeccioso facial, habitualmente una forunculosis del ala de la nariz o del labio superior. Los pacientes portadores de sinusitis esfenoidal por lo general tienen una pansinusitis, con rinoresaca o drenaje purulento nasal o retrofaringeo.

Los síntomas y signos oculares incluyen diplopía, fotofobia, ptosis palpebral, proptosis, quemosis, parálisis de los músculos oculares, edema periorbitario (Fig. 79/17). Existen déficits visuales y ceguera unilateral en el 15% de los casos.

Los pares craneales que transcurren próximos al seno cavernoso pueden estar afectados. Se han reconocido parálisis del motor ocular común, evidenciada por compromiso de los músculos recto superior, recto inferior, recto medio, oblicuo inferior del ojo, elevador del párpado superior, y de las fibras simpáticas que inervan a los músculos del iris; del patético, que inerva el oblicuo superior; del motor ocular externo, que afecta al recto externo. Las lesiones de estos tres nervios producen una oftalmoplejía total, midriasis y ptosis palpebral. Cuando se afecta el nervio trigémino, en particular las ramas oftálmica y maxilar, se producen parestesias o hipoestésias en la zona cutánea de la cara inervada por dichas ramas.

En el fondo de ojo es habitual encontrar papiledema, venas retinianas congestivas o trombosadas, y neuropatía isquémica por compromiso vascular.

Si el cuadro progresa sin tratamiento adecuado, pueden aparecer alteraciones del estado mental, en el 50% de los casos; y convulsiones y hemiparesias, cuando se produce isquemia cerebral secundaria a la trombosis de la porción intracavernosa de la arteria carótida interna. Si bien los síntomas y signos son generalmente unilaterales, la progresión de la trombosis a los senos contralaterales puede dar lugar a manifestaciones bilaterales.



Fig. 79/17.- Paciente con trombosis del seno cavernoso secundaria a sinusitis etmoidal. Se observa la ptosis palpebral, el grosero edema y la inflamación nasopalpebral

La trombosis del seno sigmoideo que sigue a la mastoiditis es una condición rara pero de grave pronóstico. Afecta principalmente a niños. Los hallazgos clínicos habituales son los del aumento de la presión intracraneal, incluyendo convulsiones, cefaleas, vómitos, alteración del estado de conciencia y signos neurológicos focales. El diagnóstico precoz es dificultoso debido a que los hallazgos clínicos son inespecíficos.

Diagnóstico

El análisis del LCR muestra, en el 50% de los casos, hallazgos característicos de una infección de vecindad: glucosa normal, discreta pleocitosis con predominio variable, proteínas normales o levemente elevadas. En un tercio de los casos el LCR tiene las características de una meningitis purulenta, en cuyo caso el cultivo suele ser positivo.

El diagnóstico de la trombosis séptica del seno cavernoso se puede realizar con la tomografía computada o más adecuadamente con la resonancia magnética. En la tomografía computada de alta resolución con fase venosa precoz durante la administración de contraste se pueden observar áreas de irregularidades en el seno cavernoso, con zonas heterogéneas en su interior, constituidas por los trombos.

En la resonancia magnética se observan en la trombosis aguda en el tiempo T2 áreas de hipointensidad, en tanto que a los dos o tres días de la enfermedad, la señal es hiperintensa tanto en T1 como en T2.

La investigación radiológica es de importancia diagnóstica en pacientes con trombosis del seno sigmoideo asociada con la mastoiditis. La TAC de cráneo y hueso temporal es importante para demostrar la enfermedad en la mastoides y en partes adyacentes de la cavidad craneal. Sin embargo, la RMI es más sensible para la detección de la trombosis venosa. Particularmente en los niños, la RMI debe ser considerada como la investigación de primera elección.

Diagnóstico diferencial

Múltiples patologías deben ser diferenciadas de la trombosis séptica del seno esfenoidal, incluyendo la celulitis retroorbitaria, el absceso intraorbitario, el aneurisma de la carótida intracavernosa complicado, las enfermedades granulomatosas de la órbita o de vecindad, el síndrome de Tolosa Hunt, tumores retrofaringeos, traumatismos de cara u ojo, blefaritis alérgica, fístula arteriovenosa, periarteritis nudosa con trombosis del seno (Síndrome de Cogan), meningioma.

Pronóstico

La mortalidad en la era preantibiótica alcanzaba al 30%, mientras que en la actualidad varía entre el 7 y el 10%. El 40% de los pacientes con diagnóstico precoz se recuperan totalmente, mientras que cuando el diagnóstico es tardío se deben esperar secuelas, que incluyen pérdida de la visión, hemiparesia e insuficiencia hipofisaria.

Tratamiento

El tratamiento empírico inicial debe orientarse según la puerta de entrada. Si se trata de una lesión primaria de la cara, el agente causal habitual es el estafilococo aureus, pudiendo utilizarse cefalosporinas de primera generación o vancomicina. Si la puerta de entrada es una sinusitis, se recomienda el empleo de cefalosporinas de tercera generación asociadas a metronidazol. La anticoagulación está indicada cuando se sospecha una progresión del cuadro trombótico en forma homo o contralateral, debiendo utilizarse para ello heparina en las dosis convencionales.

En los pacientes con lesión demostrable del seno esfenoidal, con destrucción de las paredes del mismo por el proceso infeccioso, y en aquellos pacientes diabéticos con infecciones por agentes del grupo Mucor, el debridamiento quirúrgico es imprescindible, asociado en el último caso a la administración de anfotericina B.

BIBLIOGRAFÍA

- Agrawal A., Timothy J., Pandit L.: A review of subdural empyema and its management. *Infect Dis Clin Pract* 15:149-2007
- Agarwal A., Garg R., Simon M.: Ring enhancing lesion on CT scan: metastases or a brain abscess?. *Emerg Med J* 24:706-2007
- Alderson D., Stron A., Ingham H.: Fifteen year review of the mortality of brain abscess. *Neurosurgery* 8:1-1981
- Allman F., Giola F.R. Cerebellar abscess. *N Engl J Med* 304:1111-1981
- Ariza J., Casanova P., Fernandez V.: Etiological agent and primary source of infection in 42 cases of focal intracranial suppuration. *J.Clin. Microbiol.* 24:899-1986
- Bannister G., Willams B., Smith S.: Treatment of subdural empyema. *J Neurosurg* 55:83-1981
- Bashir E., Taha Z.: Challenges in the management of intracranial subdural empyema. *Neurosurgery Quarterly* 13:198-2003
- Bento R., de Brito R., Carvalho Ribas G.: Surgical management of intracranial complications of otogenic infection. *Ear, Nose & Throat J* 85:36-2006
- Berg B., Franklin G., Cuneo R.: Nonsurgical cure of brain abscess: Early diagnosis and follow-up with computerized tomography. *Ann Neurol* 3:474-1978
- Boom H., Tuazon C.: Successful treatment of multiple brain abscesses with antibiotics alone. *Rev Infect Dis* 7:189-1985
- Botterell E., Drake C.: Localized encefalitis, brain abscess and subdural empyema. *J Neurosurg* 9:348-1952
- Britt R., Enzmann D.: Neuropathological and computerized tomographic findings in experimental brain abscess. *J Neurosurg* 55:590-1981
- Britt R., Enzmann D.: Clinical stages of human brain abscess on serial CT scans after contrast infusion. *J Neurosurg* 59:972-1983
- Dacey N., Winn H.: Brain abscess and parameningeal infection. En Stein J. Cline M., Daly W. (Edit) *Internal Medicine*. Boston. Little Brown. 1983
- Darouiche R., Hamill R.: Bacterial spinal epidural abscess. Review of 43 cases and literature survey. *Medicine* 71:369-1992
- Darouiche R.: Spinal epidural abscess. *N Engl J Med* 355:2012-2006
- Davis D., Wold R., Patel R.: The clinical presentation and impact of diagnostic delays on emergency department patients with spinal epidural abscess. *J Emerg Med* 26:286-2004
- De Veber G., Andrew M., Adams C.: Cerebral sinovenous thrombosis in children. *N Engl J Med* 345:417-2001
- Diaz J., Slagle D.: "Stroke-like" onset of hemiparesis due to bacterial brain abscess. *Neurology* 44:569-1994
- Dill S., Cobbs C., McDonald C.: Subdural empyema: Analysis of 32 cases and review. *Clin Infect Dis* 20:372-1995
- Dobben G., Raofi B., Mafee M.: Otogenic intracranial inflammations: role of magnetic resonance imaging. *Topics in Magn Res Imaging* 11:76-2000
- Fitzpatrick M., Gan P.: Contrast enhanced computed tomography in the early diagnosis of cerebral abscess. *Brit Med J* 319:239-1999
- Fleetwood I., Embil J., Ross I.: Nocardia asteroides cerebral abscess in immunocompetent hosts: report of three cases and review of surgical recommendations. *Surg Neurol* 53:605-2000
- Fortes Ferreira N., Miyazaki Otta G., Faria de Amaral L.: Imaging aspects of pyogenic infections of the central nervous system. *Top Magn Reson Imaging* 16:145-2005
- Fountas K., Duwayri Y., Kapsalaki E.: Epidural intracranial abscess as a complication of frontal sinusitis: case report and review of the literature. *South Med J* 97:279-2004
- Garfield J.: Management of the supratentorial intracranial abscess. *Br Med J* 2:7-1969
- Gellin B., Weingarten K.: Epidural abscess. En Scheld W., Whittley R., Durack D.: *Infections of the central nervous system*. Raven Press, New York 1991
- Hasdemir M., Ebeling V.: CT guided stereotactic aspiration and treatment of brain abscesses. *Acta Neurochir (Wien)* 125:58-1993
- Hellgott D., Weingarten K.: Subdural empyema. En Scheld W., Whittley R., Durack D.: *Infections of the central nervous system*. Raven Press, New York 1991
- Heineman H., Braude A., Osterholm J.: Intracranial suppurative disease. Early presumptive diagnosis and successful treatment without surgery. *JAMA* 218:1542-1971
- Hlavin M., Kaminski H., Frenstermaker R.: Intracranial supuration: A modern decade of postoperative subdural empyema and epidural abscess. *Neurosurgery* 34:974-1994
- Jones N., Walker J., Bassi S.: The intracranial complications of rhinosinusitis: can they be prevented? *The Laryngoscope* 112:59-2002
- Kagawa M., Takeshita M., Yato S.: Brain abscess in congenital cyanotic heart disease. *J.Neurosurg.* 58:913-1983
- Kala M.: Aspiration or extirpation in cerebral abscess surgery? *Neurosurg Rev* 16:121-1995
- Karan G.: Nervous system infections. En Albert R., Dries D. (Edit.): *ACCP/SCCM Combined Critical Care Course*. Orlando, 1999
- Karlin N., Robinson W.: Septic cavernous sinus thrombosis. *Ann Emerg Med* 13: 449-1984
- Kaufman D., Litman N., Miller M.: Sinusitis-induced subdural empyema. *Neurology.* 33:123-1993
- Krauss W., McCormick P.: Infections of the dural spaces. *Neurosurg Clin North Amer* 3:421-1992
- Kubik C., and Adams R.: Subdural empyema. *Brain* 66:18-1973
- Kutlay M., Colak A., Yildiz S.: Stereotactic aspiration and antibiotic treatment combined with hyperbaric oxygen therapy in the management of bacterial brain abscesses. *Neurosurgery* 57:1140-2005
- Lange M., Tiecks F.: Diagnosis and results of different treatment regimens in patients with spinal abscesses. *Acta Neurochir (Wien)* 125:105-1993
- Lew P., Southwick F., Montgomery W.: Sphenoid sinusitis: e review of 30 cases. *N Engl J Med* 309:1149-1983
- Massie J., Heller J.: Postoperative posterior spinal wound infections. *Clin Orthop Relat Research* 284:99-1992
- McAllen P., and Shaw R.: Cavernous sinus thrombophlebitis. *Br.J. Surg.* 40:49-1952
- Mamelak A., Mampalam T.: Improved management of multiple brain abscesses: a combined surgical and medical approach. *Neurosurgery* 36:76-1995
- Mathisen G., Johnson J.: Brain abscess. *Clin Infect Dis* 25:763-1997
- Morgan H, Wood M, Murphy F.: Experience with 88 cases of brain abscess. *J. Neurosurg* 38:698-1973
- Net A., Quintana E.: *Infecciones en el Paciente Crítico. Infecciones Graves del Sistema Nervioso Central*. Editores: Springer-Verlag Ibérica, Barcelona 1997
- New P., Davis K., Ballantine H.: Computed tomography in cerebral abscess. *Radiology* 121:641-1976
- Nussbaum E., Rigamonti D.: Spinal epidural abscess: a report of 40 cases and review. *Surg Neurol* 38:225-1992
- Ozdemir D., Cakmakci H., Ikiz A.: Sigmoid sinus thrombosis following mastoiditis. *Pediat Emerg Care* 21:606-2005
- Rappaport Z., Vajda J.: Intracranial abscess: current concepts in management. *Neurosurgery Quarterly* 12:238-2002
- Roche M., Humphreys H., Smyth E.: A twelve-year review of central nervous system bacterial abscesses; presentation and aetiology. *Clin Microbiol Infect* 9:803-2003
- Rodriguez A.H.: Infecciones de la Columna Vertebral. En Bullich S., Palacios y Carbajal J., Palacios E. (Edit.): *Infecciones Osteoarticu-*

- lares. Diagnóstico y Tratamiento Médico-Quirúrgico. Cabezas Editorial Médica Jims S.L. 1° edición 1998
- Samuel J., Fernandez C.M., Steimber J.R.: Intracranial otogenic complications: A persistent problem. *Laryngoscope*. 96:272-1978
- Scheld W., Whitley J., Durack D.: Surgical management of CNS infection. *Infections of the Central Nervous System 2da. Ed.* Lippincott-Raven Publ, Philadelphia. 1997
- Selby R., Ramirez C., Singh R.: Brain abscess in solid organ transplant recipients receiving cyclosporine-based immunosuppression. *Arch Surg* 132:304-1997
- Seydoux C., Francioli P.: Bacterial brain abscesses: factors influencing mortality and sequelae. *Clin Infect Dis* 15:394-1992
- Shu-Yuan: Brain abscess associated with congenital heart disease. *Surg Neurol* 31: 129-1989
- Silverg A., Di Nubile M.: Subdural empyema and cranial epidural abscess. *Med Clin N Am* 69:375-1985
- Skiest D.: Focal neurological disease in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 34:103-2002
- Southwick F., Richardson E., Swartz M.: Septic thrombosis of the dural venous sinuses. *Medicine* 65:82-1986
- Southwick F.: Septic thrombophlebitis of major dural venous sinuses. En Remington J. and Swartz M. (Edit.): *Concurrent Clinical Topics in Infectious Diseases*. Blackwell Science. Nueva York 1998
- Tunkel A., Pradhan S.: Central nervous system infections in injection drug users. *Infect Dis Clin N Am* 16:589-2002
- Tyler K.: Localized infection of the central nervous system. En Kass E. H., Platt R. and Gold. R. (Edit.): *Concurrent Therapy in Infectious Disease*. B.C.Decker Inc. Toronto, 1986
- Wheeler D., Keiser P., Rigamonti D.: Medical management of spinal epidural abscesses: case report and review. *Clin Infect Dis* 15:22-1992
- Wolf J., Curtis N.: Brain Abscess Secondary to Dental Braces. *Pediatr Infect Disease J* 27:84-2008
- Yang S.: Brain abscess: a review of 400 cases. *J Neurosurg* 55:794-1981
- Yang K., Chang W., Ho J.: Postneurosurgical nosocomial bacterial brain abscess in adults. *Infection* 34:247-2006
- Yilmaz N., Kiyimaz N., Yilmaz C.: Surgical treatment outcome of subdural empyema: a clinical study. *Pediatr Neurosurg* 42:293-2006
- Yoshikawa T., Quin W.: The aching head. Intracranial suppuration due to head and neck infections. *Infect Dis Clin North Am* 2:265-1988
- Younis R., Anand V., Davidson B.: The role of computed tomography and magnetic resonance imaging in patients with sinusitis with complications. *Laryngoscope* 112:224-2002
- Ziai W., Lewin J.: Advances in the management of central nervous system infections in the ICU. *Crit Care Clin* 22:661-2006

cerebro. La encefalitis aguda de causa viral incluye dos entidades clínico patológicas distintas. Una, conocida como *encefalitis viral aguda*, comprende la infección directa de las células neurales con inflamación perivascular, destrucción neuronal, neuronofagia y necrosis tisular, localizando esta patología primariamente en la sustancia gris. La otra, denominada *encefalomielitis postinfecciosa (encefalomielitis diseminada aguda -EDEM-)*, es una enfermedad que sigue a una variedad de infecciones virales y algunas bacterianas, en la que no hay evidencia de infección directa de las células neurales, pero hay una inflamación perivenular ampliamente diseminada y una desmielinización localizada en la sustancia blanca del cerebro y eventualmente de la médula, atribuible a una respuesta inmune anormal. La forma más grave de esta última entidad es la leucoencefalitis aguda hemorrágica (AHLE), aunque algunos autores las consideran dos entidades distintas.

Desde el punto de vista clínico la distinción es a menudo difícil, a menos que la enfermedad desmielinizante complique a una enfermedad exantemática. Históricamente, aproximadamente dos tercios de los casos fatales de encefalitis eran encefalitis virales agudas, y un tercio, encefalomielitis. El número de casos de encefalomielitis posinfecciosa ha disminuido considerablemente, debido a la eliminación de la vacuna para la prevención de la viruela y a la institución de la inmunización contra el sarampión, paperas y rubéola.

A pesar de que más de 100 agentes diferentes han sido asociados con encefalitis, los causales más importantes de infección neuronal y glial aguda que amenazan la vida son el virus herpes simplex y los arbovirus. Por su parte, las enfermedades respiratorias no específicas son en la actualidad las que más frecuentemente se relacionan con las encefalomielitis postinfecciosas.

LAS ENCEFALITIS AGUDAS

ETIOLOGÍA

Además de los arbovirus y del virus del herpes simplex, varios otros virus son capaces de provocar encefalitis viral aguda. En la Tabla 80/1 se indican los agentes reconocidos en un orden aproximado de severidad.

EPIDEMIOLOGÍA

Existen dos patrones epidemiológicos distintos en las encefalitis virales. Uno involucra la transmisión oral o respiratoria persona a persona como sucede con el virus del sarampión, paperas, los enterovirus, y los herpesvirus, incluyendo el virus varicella-zoster. El otro patrón es típico de los arbovirus, y requiere la inoculación del virus en el torrente sanguíneo del hombre a través de la mordedura o picadura de un insecto infectado, usualmente el mosquito (para los virus de las familias *Flaviviridae*, *Togaviridae* y *Bunyaviridae*), o la garrapata. En el caso de la rabia o el herpesvirus B de los monos, la inoculación directa en el tejido neural por la mordedura de animales infectados es la manera de transmisión.

Se ha estimado que la encefalitis por virus herpes simplex (HSE), la encefalitis viral tratable más importante, tiene una incidencia de alrededor de un caso por millón por año. Alrededor del 90% de los casos de HSE son causados por el HSV-1, y el 10% son debidos al HSV-2, este último habitualmente afectando a individuos inmuno-

CAPÍTULO 80

Encefalitis virales

DRES. ROBERTO L. GONZÁLEZ, OSCAR A. VILLAR,
HECTOR M. PERELMUTTER Y JORGE A. SAN JUAN

CONCEPTO

El término encefalitis hace referencia a un proceso inflamatorio agudo, habitualmente difuso, que afecta al

Tabla 80/1.- Virus que causan encefalitis viral aguda, en orden creciente de severidad.

Virus	Comentario
Coxsackie y echovirus	< 3% de encefalitis, rara, fatal en neonatos
Herpesvirus humano 6, agente del exantema	Encefalitis leve en niños
HIV	Encefalitis aguda, rara en la infección primaria
Adenovirus	Encefalitis grave ocasional en niños
Virus Epstein Barr*	Encefalitis ocasional con mononucleosis infecciosa
Citomegalovirus	Encefalitis ocasional, síndrome similar mononucleosis
Virus de la paperas*	Encefalitis habitualmente leve; la muerte es rara
Virus de la coriomeningitis linfocitaria	Encefalitis habitualmente leve; la muerte es rara
Arbovirus	1-50% de casos son fatales*, dependiendo del virus
Virus herpes simplex	70% de casos fatales sin tratamiento
Virus de los monos B	Encefalitis difusa, alta mortalidad
Virus de la rabia	99 % de casos fatales

*Algunos casos fatales tienen la patología de la encefalomiелitis posinfecciosa. Algunos virus pueden causar encefalitis aguda y encefalomiелitis posinfecciosa.

*La encefalitis de California es fatal en < del 1% de los niños; la encefalitis equina del oeste, en 10% de los infantes; la de St.Louis en 20% de los ancianos; la equina del este, en 50% de los individuos de todas las edades.

comprometidos y neonatos en los cuales puede producir una enfermedad diseminada. Los análisis moleculares de sitios apareados oral/labial y cerebral han indicado que la HSE puede ser el resultado de una infección primaria, una reactivación de un HSV latente, o una reinfección por un segundo HSV. Recientemente se han descrito episodios de reactivación del virus en el cerebro en pacientes sometidos a neurocirugía o luego de un traumatismo encefalocraneano.

Un estudio reciente en Finlandia (Koskiniemi y col.) utilizó PCR para detectar varios virus en el líquido cefalorraquídeo de alrededor de 3.000 pacientes que presentaban infecciones varias del SNC. Se comprobó, sorpresivamente, que el virus de la varicela-zoster (VZV) era el más detectado (29%), mientras que el HSV y los enterovirus eran responsables del 11% de los casos, y el virus de la influenza A del 7%. Se debe tener en cuenta, sin embargo, que la detección del HSV en la encefalitis viral es crítica debido a que existe un tratamiento efectivo para esta enfermedad.

Mientras que el virus HIV no se ha considerado como una causa habitual de encefalitis aguda, es importante destacar que el mismo produce una inmunosupresión que predispone al individuo a encefalitis virales por otros agentes, HSV-1, HSV-2, VZV, y citomegalovirus.

La epidemiología de las encefalitis arbovirales es extremadamente compleja y representa una adaptación altamente especializada del virus para su replicación en una especie dada de mosquito o garrapata (vector) y depende de la disponibilidad de la fuente de alimento sanguíneo (huésped intermediario) y de la estación del año de mayor actividad para el insecto (mosquito o garrapata), que generalmente comprende desde el fin de la primavera, hasta el fin del verano. Los huéspedes animales intermediarios son usualmente pájaros y caballos. Los seres humanos son huéspedes accidentales de la infección y representan para el ciclo su vía final. Por estas razones, las infecciones por arbovirus tienen una localización geográfica dependiente de la presencia del insecto vector y del reservorio animal. Un ejemplo característico de este tipo de encefalitis es la conocida como encefalitis del Oeste del Nilo (*West Nile encephalitis*), producida por un miembro del género *flavivirus*, familia *Flaviviridae*. Se trata de una enfermedad enzoótica en Africa, Europa y Asia. Su reservorio típico incluye una amplia variedad de

pájaros domésticos y salvajes, y los vectores son mosquitos de la especie *Culex pipiens* y *C. restuans*. Recientemente se han descrito brotes de esta enfermedad en distintos lugares de EE.UU. La encefalitis de Nipah, por su parte, ha resultado de la penetración de un nuevo virus del grupo de los paramixovirus a través de una barrera de especie desde el murciélago al cerdo, y representa la primera encefalitis epizootica de gran escala que involucra una transmisión directa del animal al humano.

La encefalitis producida por el virus de St. Louis, que es causada por un arbovirus transmitido por los mosquitos, afecta a individuos en el este y el medio oeste de EE.UU., pero no de Inglaterra. En los últimos años se han detectado una serie de casos producidos por este virus en la provincia de Córdoba, Argentina.

En la Tabla 80/2 se detalla la distribución geográfica de las principales encefalitis virales y en la Tabla 80/3 las características epidemiológicas de las mismas.

La incidencia de las encefalitis posinfecciosas es desconocida, pero algunos autores calculan que podría ser del 10-15 % del total de las encefalitis. En el pasado, el virus de la vacuna y el del sarampión eran las causas más comunes de esta infección; el primero fue eliminado por la falta de necesidad de una vacuna y la desaparición de la enfermedad. La frecuencia de la encefalomiелitis post-sarampionosa (1:1.000) será disminuida o eliminada de acuerdo al grado de inmunización de la población con la vacuna contra el virus. La frecuencia de enfermedad en los portadores del virus varicela zoster alcanza a 1:4.000; la producida por el virus de la rubéola (<1:20.000) puede llegarse a reducir extensamente con el uso regular de la vacuna; la producida por el virus del Epstein Barr es rara, del mismo modo que las producidas por los virus de la paperas (invasión directa por el virus?), de la influenza y las enfermedades respiratorias no específicas.

PATOGÉNESIS

Los agentes infecciosos pueden invadir el sistema nervioso central por varias vías. La más común es la vía sanguínea. La puerta de entrada de un patógeno y el sitio primario de proliferación puede ser el tracto respiratorio (sarampión, paperas, influenza y el virus varicela zoster), el tracto gastrointestinal (Coxsackie y echovirus), o tejidos subcutáneos (arbovirus).

En ciertas infecciones virales, la entrada al sistema

nervioso central se produce a través de los nervios periféricos. Los sistemas de transporte dentro de los axones motores o sensoriales transportan sustancias desde el cuerpo celular a la periferia (transporte anterógrado) o desde la periferia a la célula (transporte retrógrado). La ruta neural es importante para la entrada del virus de la rabia. Los virus herpes simplex y varicella-zoster invaden mediante el transporte retrógrado desde la piel o mucosas hacia los ganglios sensoriales en el momento de la infección primaria, y por medio del transporte anterógrado los virus reactivados viajan desde el ganglio a la periferia durante las exacerbaciones. En ocasiones los virus reactivados pueden ser transportados por vía retrógrada al sistema nervioso central, caso del virus del herpes simplex, que sigue los tractos trigeminal y olfatorio.

La entrada al sistema nervioso central por vía de los nervios olfatorios desde la mucosa nasal ha sido demos-

trada en animales de experimentación, pero sólo es de importancia en la entrada de amebas de vida libre en los lóbulos olfatorio y frontal por medio de la mucosa nasal y a través de la lámina cribiforme.

Una vez que el agente causal llega al sistema nervioso central, se producen las alteraciones anatomopatológicas descritas precedentemente.

En las encefalomyelitis se produce una enfermedad aguda desmielinizante que habitualmente complica los exantemas virales o las infecciones virales respiratorias o gastrointestinales y en ellas no se conoce con certeza si la invasión al sistema nervioso central es un requisito para la producción de la enfermedad. Se cree que el mecanismo del daño al tejido nervioso está relacionado con la sensibilización del individuo a la mielina del sistema nervioso central. Este mecanismo es análogo al producido por las vacunas de la rabia preparadas a partir de tejido neurológico.

Tabla 80/2. Distribución geográfica de las principales encefalitis virales

Virus	Distribución geográfica
Encefalitis japonesa	Este de Asia, India
Encefalitis de Saint Louis	Estados Unidos, Caribe, Argentina (Córdoba)
Encefalitis de California	Estados Unidos
Encefalitis equina del Este	Costa del Atlántico en Estados Unidos, Caribe, Sudamérica
Encefalitis equina del Oeste	Oeste de Estados Unidos y Canadá, América Central y Sudamérica
Encefalitis equina venezolana	Texas, Florida, América Central y Sudamérica
Encefalitis del valle de Murray	Australia, Nueva Guinea
Rocío	Brasil
Complejo de encefalitis transmitidas por garrapatas	Mundial
Coriomeningitis linfocítica	Mundial
Paperas	Mundial
Sarampión	Mundial
Rabia	Mundial (excepto Reino Unido, Nueva Zelanda y Japón)
Encefalitis por herpes simple	Mundial
Encefalitis Epstein Barr	Mundial
Encefalitis Varicela Zoster	Mundial
HIV	Mundial
West Nile encephalitis	Africa, Europa y Asia. Episódica en EE.UU.
Encefalitis por virus Nipah (paramyxovirus)	Malasia

Tabla 80/3. Características epidemiológicas de las principales encefalitis virales

Virus	Edad/Sexo	Estación	Transmisión
Grupo Alfavirus			
Equina del Este	<10>55 años	Verano	Mosquito
Equina del Oeste	Infancia, vejez	Verano	Mosquito
Equina venezolana	Cualquiera	Meses lluviosos	Mosquito
Grupo Flavivirus			
St. Louis	>50 años	Verano	Mosquito
Japonesa	<10>65 años	Primavera, verano	Mosquito
Producida por garrapata	Cualquiera	Verano	Garrapata
Bunyavirus			
California	Niños M>F	Primavera, verano	Mosquito
Ortomixovirus			
Paperas	Infancia	Invierno, primavera	Respiratoria
Sarampión	Infancia	Invierno	Respiratoria
Rabdovirus			
Rabia	Cualquiera	Todo el año	Mordedura de animales
Herpesvirus			
Herpes simple 1 y 2	Cualquiera	Todo el año	Desconocida
Epstein Barr	Adultos	Todo el año	Respiratoria/oral
Varicella-zoster	Cualquiera	Todo el año	Respiratoria/latente
B de los monos	Cualquiera	Todo el año	Mordedura de monos (macaca)
Paramyxoviridae			
Virus Nipah	Adultos	Todo el año	Cerdos infectados

CUADRO CLÍNICO

Las características distintivas de la encefalitis aguda son la fiebre con el comienzo abrupto de cefaleas y obnubilación mental. Así, la encefalitis difiere de la meningitis, en la cual los pacientes se presentan con rigidez de nuca prominente y cefaleas, siendo la obnubilación mental generalmente menos significativa.

A medida que la enfermedad progresa, los cambios mentales incluyen delirio, estupor y a veces coma. El edema de papila no es común al ingreso, pero se puede hacer evidente al final del curso clínico. Se pueden producir convulsiones localizadas o generalizadas. Puede haber signos de foco neurológico, pero no son comunes. En la Tabla 80/4 se describen los signos y síntomas más frecuentes de las encefalitis.

La encefalitis es una enfermedad notablemente epileptogénica, y se han descrito series de casos de *status epilepticus* refractario que requieren tratamiento por largo tiempo con anestésicos, incluso por varias semanas.

Es de destacar que cuando está involucrado el eje hipotalámico-hipofisario, se observan hipotermia y poiquiloteremia, diabetes insípida y secreción inapropiada de hormona antidiurética. Además, si hay compromiso de la médula se hace presente una parálisis flácida con abolición de reflejos tendinosos y alteraciones esfinterianas vesicales e intestinales.

Es interesante destacar que no hay rasgos patognómicos de encefalitis que permitan determinar la etiología a partir de los signos y síntomas. Así, la encefalitis por herpes simplex no puede ser distinguida de las otras causas de encefalitis, en base exclusivamente a los datos clínicos. A pesar de ello, algunas encefalitis presentan rasgos tan distintivos que su diagnóstico se hace evidente si existe la sospecha clínica.

La rabia se adquiere por la mordedura de un animal infectado. Recientemente se ha descrito la transmisión del virus de la rabia por un donante de órganos a cuatro recipientes, todos los cuales fallecieron (Srinivasan y col.). En la actualidad se considera frecuente la adquisición por aun pequeñas lesiones, como en el caso de la transmisión a partir del murciélago. El periodo de incubación varía de 10 días a un año (promedio 20 a 60 días). Los pacientes infectados desarrollan pródromos dos a 10 días después de la exposición, que persisten por varios días, incluyendo fiebre, dolores, hidrofobia y una sensación quemante o parestesia alrededor del sitio de la herida original. La mayoría de los pacientes desarrollan la rabia "furiosa", que se caracteriza por agitación, confusión, movimientos motores excesivos, espasmos musculares, parálisis de las cuerdas vocales, convulsiones, parálisis focales de

los miembros y coma. Temprano en el curso de la enfermedad, los pacientes pueden experimentar períodos de agitación y confusión alternando con breves períodos de lucidez. Las anomalías del sistema nervioso autónomo son comunes e incluyen pupilas irregulares dilatadas, aumento de la secreción salival y lagrimal y sudoración difusa. El 20% de los pacientes experimentan la rabia "muda". Estos pacientes se presentan con parálisis motora ascendente que simula un síndrome de Guillain-Barré. Al cabo de siete a diez días del inicio del síndrome neurológico agudo, el paciente entra en coma, con episodios de apnea prolongada, convulsiones, y por último colapso vascular y respiratorio. La muerte se produce en pocos días, y la recuperación es excepcional.

Las infecciones por arbovirus en los humanos habitualmente son leves y autolimitadas. Los pacientes se presentan con síntomas inespecíficos de tipo coriza: fiebre, cefaleas, dolor retroocular, mal estado general, mialgias y rasch cutáneo. Algunos arbovirus invaden el SNC y producen meningitis, encefalitis o mielitis. En los casos severos, los pacientes pueden presentar meningismo, cambios en el estado mental, coma, hemiparesia, afasia, ataxia, signos piramidales, déficits de los pares craneales, temblor o convulsiones. La infección fulminante habitualmente produce daño neurológico permanente o muerte.

El dengue es una infección diseminada en todo el hemisferio sur, siendo la infección por arbovirus que más afecta a los viajeros. El virus del dengue es un flavivirus transmitido por la picadura de los mosquitos *Aedes aegypti* o *A. albopictus*. Los síntomas habitualmente aparecen cuatro a siete días después de la picadura del mosquito. Muchos casos se presentan con fiebre, cefaleas, dolor retrobulbar y mialgias. Una enfermedad más severa se produce sólo en individuos previamente infectados con el dengue. Las manifestaciones incluyen diátesis hemorrágica, trombocitopenia, y aumento de la permeabilidad vascular, produciendo una grave complicación llamada Síndrome de shock por dengue. Independiente de las presentaciones clínicas precedentes, la infección por dengue también se puede presentar con tres entidades neurológicas particulares: a) síntomas neurológicos agudos no específicos, b) encefalitis aguda o síntomas neurológicos focales, y c) complicaciones neurológicas postinfecciosas.

La encefalitis aguda por dengue se produce en el 5% de los individuos infectados y puede manifestarse como paraparesia espástica, síndrome de Guillain-Barré, parálisis facial, mono o polineuropatía o convulsiones. La encefalitis se produce especialmente en niños residentes en Asia. Las complicaciones postinfecciosas son más comunes en adultos y pueden incluir mielitis transversa, parálisis de nervios craneales o periféricos.

La encefalitis del Oeste del Nilo (WNE), producida por un virus ARN de la familia *Flaviviridae*, se presenta como una meningitis viral aséptica, una meningoencefalitis o una encefalitis. Cada una de estas presentaciones clínicas puede o no acompañarse de una parálisis flácida. La edad por encima de los 70 años parece ser el principal factor de riesgo para el desarrollo de una meningoencefalitis grave y mortal. La WNE puede afectar las neuronas del asta anterior de la médula produciendo un síndrome similar a la poliomielitis. En estos casos es relativamente simple la sospecha diagnóstica en un paciente con encefalitis que luego desarrolla parálisis flácida. La real dificultad se presenta en la detección de la WNE en pacientes con meningitis aséptica, meningoencefalitis o encefalitis sin parálisis flácida.

Tabla 80/4. Signos y síntomas de encefalitis aguda

Signos y síntomas comunes

Fiebre

Cefaleas

Náuseas, vómitos

Cambios mentales: confusión, delirio, letargia, estupor y coma

Convulsiones: generalizadas o localizadas

Hiperreflexia, signo de Babinski, debilidad

Rigidez de nuca leve

Signos y síntomas menos comunes

Temblor de miembros y cara, disartria, hemiparesia, parálisis de nervios craneales, afasia, ataxia, ceguera

La encefalomiелitis diseminada aguda (ADEM) se caracteriza por signos neurológicos focales y un curso rápidamente progresivo en un paciente habitualmente apirético, en general con una historia de enfermedad febril o inmunización precediendo al síndrome neurológico por días o semanas. El ADEM debe ser distinguido de la encefalitis infecciosa por la edad menor de los pacientes, la historia prodrómica de vacunación o infección, la ausencia de fiebre al comienzo de los síntomas, y la presencia de signos neurológicos multifocales afectado los nervios ópticos, el cerebro, la médula, y los nervios periféricos. No es infrecuente que los pacientes progresen rápidamente al coma y a la insuficiencia respiratoria aguda. En los niños se ha descrito una forma meningoencefalítica, con ataxia aguda.

DIAGNÓSTICO

Es necesario realizar una historia detallada a partir de los familiares, puesto que un paciente con encefalitis es probable que se encuentre confuso, desorientado, delirante o comatoso. Tanto la distribución geográfica como la ocurrencia estacional pueden ofrecer claves importantes. Ocasionalmente, la asociación con animales puede indicar el riesgo posible de una encefalitis viral en la comunidad, debido a que los animales actúan como reservorios de ciertos tipos de virus que producen encefalitis en los humanos. En este sentido, es muy conocida la epidemia del año 1999 en Nueva York con el virus de la encefalitis del Oeste del Nilo, que fue precedida por la muerte de la mayor parte de los gorriones de la ciudad, y cuyo diagnóstico etiológico se realizó a partir del aislamiento del virus de un flamenco chileno muerto en el zoológico de la ciudad.

Ante un paciente con signosintomatología compatible con una encefalitis, los objetivos principales son, por un lado, descartar enfermedades no virales que requieran tratamiento urgente y por otro, identificar apropiadamente los casos debidos al virus del herpes simplex, ya que la morbimortalidad puede, en este caso, ser considerablemente reducida con la terapéutica antiviral específica.

En primer lugar deben considerarse los datos de la historia clínica y los hallazgos físicos que sugieran la causa de la encefalitis. En la Tabla 80/5 se destacan los más importantes para la etiología infecciosa viral y no viral. En la Tabla 80/6, por su parte, se indican las características de las infecciones del SNC asociadas con los virus del grupo herpes. Los signos neurológicos en la encefalitis aguda no contribuyen a identificar la etiología de base, a pesar de la tendencia de ciertos virus neurotrópicos a afectar áreas focales específicas del sistema nervioso central. Las anormalidades focales más comúnmente citadas incluyen hemiparesia, afasia, ataxia, signos piramidales, déficits de los nervios craneales, movimientos involuntarios y convulsiones parciales. Una constelación de signos frontotemporales con afasia, cambios de personalidad, y convulsiones focales es característica de la encefalitis por virus herpes simplex. En un análisis clinicopatológico de Whitley y col. de 46 casos de encefalitis por herpes simplex, los síntomas a la admisión incluyeron una enfermedad similar influenza previa en el 48% de los casos, el comienzo brusco de cefaleas, confusión o alteración del nivel de conciencia (52%), meningismo (65%), afasia o mutismo (46%), coma profundo (35%), aumento de la presión intracraneana (33%), signos neurológicos focales (89%), y convulsiones en el 61% en el curso de la enfermedad.

Las investigaciones de laboratorio de rutina no son ge-

neralmente de ayuda. La cifra de glóbulos blancos está aumentada, en la mayoría de los casos, con una linfocitosis relativa.

El examen del líquido cefalorraquídeo revelará una pleocitosis leve a moderada (25 a 250 células/ml). A pesar de que tempranamente pueden predominar los polimorfonucleares, al segundo o tercer día de los síntomas la mayoría de las células son mononucleares. El nivel de proteínas puede estar ligeramente elevado y la concentración de glucosa es usualmente normal. Se puede detectar una hipoglicorraquia cuando la etiología es el virus de la paperas o el de la coriomeningitis linfocítica. Sin embargo, la presencia de una pleocitosis linfocítica asociada a hipoglicorraquia es altamente sospechosa de meningoencefalitis tuberculosa. La presencia de 100 a 200 eritrocitos por ml es más común en la encefalitis por herpesvirus que en otras encefalitis. Esencialmente estos son los hallazgos encontrados en la meningitis aséptica, y al igual que en esta entidad deberán excluirse las causas tratables antes de asumir que se está frente a una encefalitis viral. La presencia de un líquido cefalorraquídeo normal no descarta el diagnóstico de encefalitis, pero se deberán descartar las encefalopatías tóxicas y metabólicas.

La confirmación diagnóstica se realiza por la determi-

Tabla 80/5.- Datos de la historia y hallazgos físicos que sugieren la causa de una encefalitis aguda

VARIABLE	VIRUS*
<i>Datos de la historia</i>	
Estación	Arbovirus en la estación de actividad de mosquitos y garrapatas; paperas en primavera; coriomeningitis linfocítica en invierno (<i>Borrelia burgdorferi</i> en verano)
Viajes	Otros arbovirus, virus exóticos (bacterias regionales, hongos y parásitos)
Enfermedades familiares	Enterovirus que causan brotes variados de enfermedad (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>)
Actividad recreacional	Virus de la encefalitis de California en bosques (<i>Leptospira</i> en lagos de granja; <i>Naegleria</i> en agua de canteras)
Exposición a animales	Virus de la coriomeningitis linfocítica transportados por ratones, hamsters; virus de la rabia transmitido por mordedura de murciélagos, carnívoros salvajes, perros o gatos
Inmunización y drogas	
<i>Hallazgos físicos sistémicos</i>	
Rash	Virus que causan exantemas en los niños, enterovirus, herpesvirus humanos 6 (<i>Rickettsia rickettsii</i> , <i>B. burgdorferi</i>)
Herpangina	Coxsackievirus
Adenopatías	HIV, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, (agentes de la enfermedad por arañazo de gato, <i>Brucella</i>)
Parotiditis y/u orquitis	Virus de la paperas, virus de la coriomeningitis linfocítica
Neumonitis	Adenovirus, virus de la coriomeningitis linfocítica, (<i>Mycoplasma</i>)
Debilidad muscular	West Nile encephalitis

*Los agentes no virales figuran entre paréntesis

Tabla 80/6. Herpes virus humanos y sus infecciones asociadas.

Virus	Infección primaria	Localización en el SNC en huésped inmunocompetente	Localización en el SNC en huésped inmunodeprimido
HSV-1	Herpes oral	Encefalitis herpética, forma clásica y atípica	Encefalitis (focal, ventriculoencefalitis, mielitis)
HSV-2	Herpes genitalis	Meningitis aséptica, meningitis recurrente (enfermedad de Mollaret), encefalitis neonatal	Encefalitis (focal, ventriculoencefalitis, mielitis)
VZH	Varicela	Complicaciones de la varicela: (Ataxia cerebelosa, meningitis, encefalitis, mielitis, poliradiculomielitis). Complicaciones del zoster: (meningitis, encefalitis, mielitis, vasculitis)	Complicaciones de la varicela (encefalitis). Complicaciones del zoster: (meningitis, encefalitis, mielitis, vasculitis)
CMV	Monucleosis like	Meningitis, encefalitis	Encefalitis, poliradiculoneuritis
EBS	Mononucleosis	Meningitis, encefalitis, mielitis	Enfermedad linfoproliferativa, linfoma primario del SNC
HHV-6	Exantema subitum	Encefalitis límbica (pérdida de la memoria, convulsiones límbicas y alteraciones súbitas del estado mental)	Encefalitis
HHV-7	Exantema subitum	Convulsiones febriles, encefalitis	Facilita la infección por CMV
HHV-8	Sarcoma de Kaposi?	Desconocida	Desconocida

nación de IgM específica en líquido cefalorraquídeo para la mayoría de las encefalitis producidas por arbovirus; el aislamiento del virus para el herpesvirus B de los monos; la determinación del virus por reacción de polimerasa en cadena (PCR) en el líquido cefalorraquídeo y la biopsia de cerebro para la encefalitis por herpes simplex; y la determinación de anticuerpos en etapa aguda y convaleciente para el resto.

El diagnóstico de la rabia está basado en la identificación serológica durante la infección aguda, la identificación del antígeno por anticuerpos fluorescentes en una muestra de impronta corneana, biopsia de piel o tejido cerebral; la identificación de cuerpos de Negri en tejido cerebral; o el aislamiento del virus de saliva, líquido cefalorraquídeo o cerebro. En pacientes no inmunizados los anticuerpos neutralizantes son detectados a los 7-10 días del comienzo clínico por la técnica de hemaglutinación por inmunoadherencia. Los anticuerpos se elevan al cuádruple en una semana. En pacientes inmunizados, el título de anticuerpos en líquido cefalorraquídeo es bajo (<1:64), mientras que los pacientes con encefalitis rábica presentan títulos de 1:2.000 o mayores.

Una serie de exámenes de laboratorio permiten establecer el diagnóstico de infección reciente con el virus West Nile: el aislamiento por cultivo del virus o la amplificación por RT-PCR del RNA viral de especímenes tisulares humanos; la demostración de anticuerpos IgM contra el virus en LCR por un ELISA de captura; un aumento por 4 en los títulos de anticuerpos específicos para el virus; o la detección en un único espécimen de suero de anticuerpos IgM e IgG contra el virus.

Es de particular importancia el diagnóstico de la encefalitis herpética, por cuanto en la misma es posible realizar tratamiento específico (Tabla 80/7). La técnica de PCR permite detectar el ADN viral desde el inicio de la enfermedad y hasta tres semanas después de instalada la encefalitis, tiene gran sensibilidad y especificidad, lo que permite un diagnóstico precoz y rápido. En la actualidad es el método de laboratorio de elección para el diagnóstico de la encefalitis por HSV. El virus se encuentra raramente en el LCR. El diagnóstico de certeza de encefalitis

herpética se obtiene mediante los estudios histoquímicos y de cultivo de tejido cerebral obtenido por biopsia. Este procedimiento cruento solamente está indicado en los casos de duda diagnóstica (absceso, tumor) o cuando falla el tratamiento empírico con aciclovir. El virus se puede cultivar del LCR en sólo el 4% de los casos. La biopsia cerebral aumenta la eficacia diagnóstica por recuperación del virus en cultivo celular en alrededor del 45% de los casos, y el procedimiento provee el diagnóstico de otras condiciones tratables en aproximadamente el 7 al 16% de los casos. Se han descrito resultados falsos negativos debido a la naturaleza focal de la enfermedad.

Recientemente se han descrito casos atípicos de encefalitis por herpes simplex. Estos casos son leves, se presentan con un síndrome de encefalopatía febril en ausencia de hallazgos neurológicos focales, no hay pleocitosis en el LCR ni cambios en la tomografía. Estos casos pueden ser producidos por los virus HSV-1 o HSV-2, en general se asocian con un estado de inmunodepresión o con una infección asimétrica que afecta predominantemente los lóbulos temporales del hemisferio no dominante. Se estima que las formas atípicas contribuyen al 20% de todos los casos de HSE. Estos casos enfatizan la importancia de realizar una PCR específica en todos los pacientes que se presentan con una encefalopatía febril aun en ausencia de pleocitosis en el LCR o de hallazgos neurológicos focales.

El electroencefalograma usualmente revela anomalías con enlentecimiento difuso de las ondas cerebrales. En la encefalitis por herpes simple, además de lo anterior, con frecuencia existen descargas periódicas uni o bilaterales en el lóbulo temporal que sugieren localización. En algunos pacientes se observan complejos de ondas lentas característicos a intervalos regulares de 2 o 3 por segundo.

En la etapa inicial de la infección, los cambios tomográficos son escasos o están ausentes. En un estudio de niños con una variedad de tipos de encefalitis, sólo dos de diez mostraron cambios en la tomografía en los primeros seis días luego del inicio de los síntomas. Cuando se presentan en la tomografía sin contraste, los cambios precoces pueden incluir una disminución leve de la atenuación

Tabla 80/7.- Técnicas de laboratorio para el diagnóstico específico de las infecciones del SNC por virus del herpes simplex (Yi-Wei Tang y col.)

Test	Facilidad de realización	Tiempo de realización	Interpretación de resultados	Ventajas	Desventajas
Detección de antígenos	1	1-3 hs	Puede indicar infección si se correlaciona con los síntomas	Rápido	Poca sensibilidad y especificidad
Cultivo celular	2-3	2-7 días	Indica infección activa	Posibilidad de realizar test de susceptibilidad a antivíricos	Muy poca sensibilidad; el tiempo de recolección del espécimen es crítico
Serología	2	4-6 hs	Indirecto; probablemente indique infección activa	Potencial de automatización	Resultados generalmente retrospectivos
PCR	3-4	1-2 días	Indica infección activa	Alta sensibilidad y especificidad	Requiere facilidades de laboratorio; posibles falsos positivos y falsos negativos

La facilidad de realización está establecida por niveles progresivos de complejidad

de uno o ambos lóbulos temporales y de la ínsula, borramiento de los surcos del lóbulo temporal, y estrechamiento de la cisura de Silvio. En los estadios avanzados, las regiones afectadas muestran una mayor disminución de la atenuación, y se evidencia edema cerebral. En este momento, las lesiones pueden ser más extensas y en ocasiones presentar conversión hemorrágica.

La resonancia magnética por imágenes es el estudio más sensible para el diagnóstico precoz y para definir la distribución de las lesiones cerebrales en la encefalitis por herpes simplex (Fig. 80/1, 80/2 y 80/3). La RMI muestra en forma característica cambios tempranos de edema focal en los aspectos mediales de los lóbulos temporales, en la superficie orbital de los lóbulos frontales, en el cortex insular y en el gyrus cingulato. La RMI es el método de elección ante la sospecha de encefalitis herpética y debe ser idealmente el primer paso diagnóstico luego del examen clínico inicial. Más avanzado el curso clínico, la

tomografía y la resonancia pueden demostrar áreas de necrosis cerebral y hemorragia. La resonancia magnética con contraste demuestra lesiones en forma más temprana y es superior a la tomografía para localizar estas lesiones en los lóbulos frontal y temporal. Es útil para diferenciar las encefalitis postinfecciosas de las encefalitis virales, ya que en el primer caso existe un fuerte refuerzo de las lesiones multifocales de la sustancia blanca. Recientemente se ha comprobado que las imágenes DW (*diffusion-weighted*) son más sensibles que las secuencias convencionales de RMI para reconocer la extensión de las lesiones.

El valor de la tomografía de emisión de fotón único (PET) utilizando tecnecio 99m hexametilpropileneamina oximina (HMPAO) para evaluar la encefalitis herpética es limitado. Los resultados demuestran que la encefalitis reproduce la distribución de la hiperintensidad en las imágenes T2 de la RMI, con aumento de la captación del radioisótopo en el estadio agudo (Fig. 80/4). Las secuelas

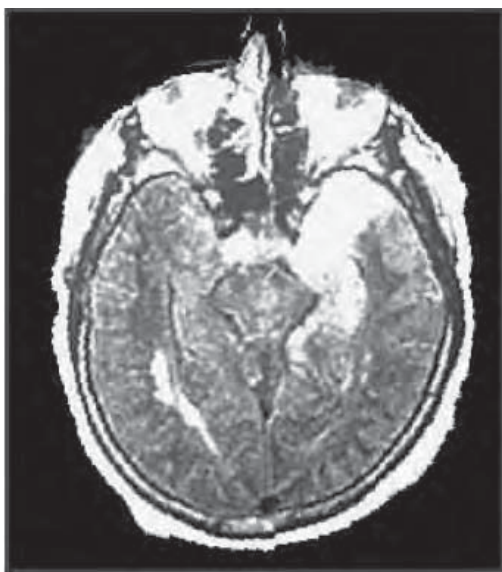


Fig. 80/1.- Resonancia magnética por imágenes. Localización temporal izquierda en encefalitis herpética.

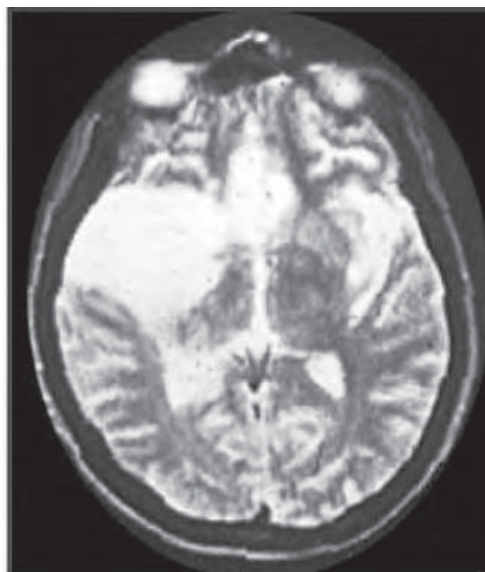


Fig. 80/2.- Resonancia magnética por imágenes. Localización bitemporal en encefalitis herpética.

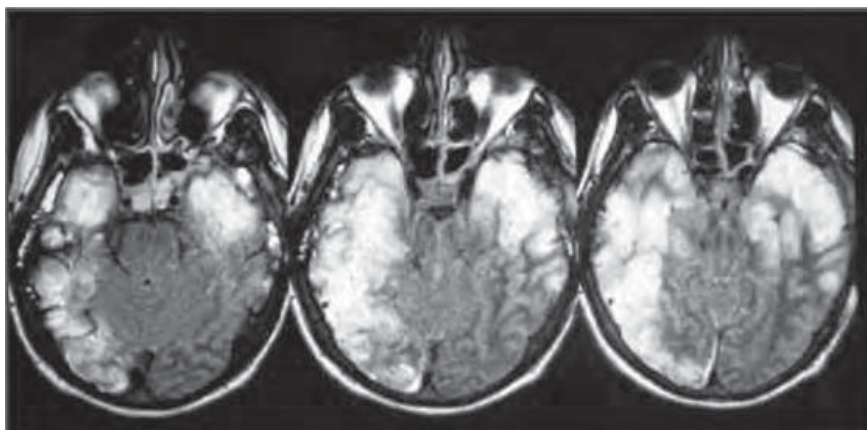


Fig. 80/3.- Resonancia magnética por imágenes. Paciente con grave traumatismo de cráneo que en el periodo de convalecencia presenta nuevo deterioro de conciencia. La RMI muestra imágenes de compromiso en lóbulo temporal izquierdo y en los lóbulos temporal y parietal derecho. La PCR de LCR fue positiva para herpes simplex 1.

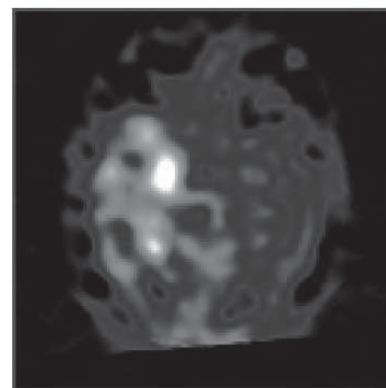


Fig. 80/4.- Imagen de PET con HMPAO Tc 99 en paciente con encefalitis por virus herpes simplex. Localización temporal derecha.

tardías se caracterizan por la disminución de la captación y por la reducción posnecrótica de los cuernos temporales.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En la Tabla 80/8 se describen las enfermedades infecciosas y en la Tabla 80/9 las no infecciosas, que pueden simular una infección viral del sistema nervioso central.

Existen múltiples condiciones médicas que pueden producir una enfermedad encefalopática que puede simular una encefalitis viral. Dentro de las mismas son prominentes las infecciones sistémicas, que pueden parecerse a una encefalitis en su presentación. En pacientes que retornan de países en riesgo, se debe prestar atención a la posibilidad de una malaria cerebral, que puede ser rápidamente fatal si no se trata. Una serie de condiciones metabólicas incluyendo las fallas renal y hepática y las complicaciones de la diabetes también pueden producir confusión. El rol posible del alcohol y de la ingesta de drogas siempre debe

ser considerado. En la Tabla 80/10 se indican algunos elementos que permiten diferenciar una encefalitis de otras patologías neurológicas y extraneurológicas.

El ADEM, también conocido como encefalomiелitis postinfecciosa, habitualmente sigue a una vacunación dentro de las cuatro semanas precedentes, o a una infección que puede ser una exantemática tal como sarampión, rubéola o varicela, o incluso una infección sistémica que afecta al aparato respiratorio o gastrointestinal. Existen evidencias que sugieren una patogénesis inmune de este desorden, con una reacción inmune anormal dirigida contra la mielina cerebral.

Es importante distinguir el ADEM de la encefalitis aguda infecciosa, de las encefalitis no infecciosas, y de las encefalopatías tóxicas o metabólicas. Si bien el diagnóstico puede no ser inmediatamente obvio, existen numerosos elementos de la historia, el examen y el perfil de investigación que pueden asistir en la distinción entre el ADEM

Tabla 80/8. Enfermedades infecciosas que pueden simular una infección viral del sistema nervioso

Bacterianas	Espiroquetas: (sífilis, leptospirosis, enfermedad de Lyme) Infección por <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , fiebre por arañazo de gato, listeriosis, brucelosis, tuberculosis, fiebre tifoidea Enfermedad de Whipple Infecciones parameníngeas, meningitis parcialmente tratada Endocarditis bacteriana subaguda
Fúngicas	Criptococosis, coccidioidomicosis, histoplasmosis, candidiasis, blastomicosis, aspergilosis
Rickettsias	Fiebre moteada de las montañas rocosas, tifus, fiebre Q
Parasitarias	Toxoplasmosis, cisticercosis, equinococosis, triquinosis, tripanosomiasis, malaria, amebiasis (<i>Naegleria</i> y <i>Acanthamoeba</i>)

Tabla 80/9. Enfermedades no infecciosas que pueden simular infecciones virales del sistema nervioso central

Toxinas y drogas	Metales pesados, salicilatos, barbitúricos, cocaína
Enfermedades metabólicas	Desequilibrios hidroelectrolíticos, hiperglucemia, hipoglucemia, porfiria aguda, feocromocitoma
Enfermedades sistémicas	Sarcoidosis, colagenopatías, neoplasias, vasculitis, granulomatosis, Síndrome de Reye
Enfermedades neoplásicas	Carcinomatosis meníngea
Otros	Hematoma subdural, infarto cerebral, enfermedades desmielinizantes, psicosis aguda, síndromes oculocefálicos, leucodistrofia adrenal, síndrome neuroléptico maligno, CADASIL (<i>cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy</i>)

Tabla 80/10. Elementos diferenciales entre encefalopatías y encefalitis.

	Encefalopatía	Encefalitis
<i>Hallazgos clínicos</i>		
Fiebre	Infrecuente	Frecuente
Cefaleas	Infrecuente	Frecuente
Depresión del estado mental	Deterioro gradual	Puede fluctuar
Signos neurológicos focales	Infrecuentes	Frecuentes
Tipos de convulsiones	Generalizadas	Localizadas o generalizadas
<i>Hallazgos de laboratorio</i>		
Sangre	Leucocitosis infrecuente	Leucocitosis común
LCR	Pleocitosis infrecuente	Pleocitosis frecuente
EEG	Enlentecimiento difuso	Enlentecimiento difuso y anormalidades focales
RMI	En general normal	Anormalidades focales

y la encefalitis infecciosa. El cuadro clínico característico es el de una persona joven con una historia de vacunación o infección que se presenta bruscamente sin fiebre al inicio de los síntomas, y con signos neurológicos multifocales que afectan tanto al SNC como posiblemente a los nervios periféricos. Se debe tener en cuenta que el ADEM también se puede presentar con signos neurológicos característicos tales como una mielitis trasversa, una neuritis óptica, o una ataxia cerebelosa, siendo muy dificultosa la diferenciación con la esclerosis múltiple aguda.

La leucoencefalitis aguda hemorrágica (AHLE) es una encefalomielitis postinfecciosa en la cual el paciente se presenta con un comienzo hiperagudo de déficits neurológicos y se deteriora rápidamente. Las convulsiones y el coma pueden ocurrir en horas, y el paciente generalmente fallece dentro de la semana. La morbilidad es elevada en los sobrevivientes. Esta enfermedad se presenta una a tres semanas después de una infección del tracto respiratorio superior o de una vacunación. Muchos investigadores consideran que es una variante severa de la ADEM, aunque ambas enfermedades presentan características clínicas, de laboratorio y patológicas distintivas. En ocasiones, puede simular una encefalitis herpética particularmente grave.

El CADASIL (*cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy*) debe ser considerado en el diagnóstico diferencial de toda enfermedad encefalopática aguda. Las claves del diagnóstico incluyen una historia de migraña con aura, una historia familiar de accidentes cerebrovasculares o demencia, y anormalidades de la sustancia blanca en la resonancia magnética por imágenes, en particular en los polos anteriores de los lóbulos temporales. La encefalopatía es autolimitada pero puede recurrir.

PRONÓSTICO

La encefalitis herpética ha modificado significativamente su pronóstico desde la introducción del tratamiento con aciclovir. Es necesario recordar que el tratamiento tiene el máximo de efectividad cuando se inicia dentro de los cinco días de iniciada la sintomatología. La mortalidad se ha reducido desde la introducción de la droga del 70% en los pacientes sin tratamiento, al 19%. En los pacientes con tratamiento la mortalidad depende de la edad y del estado neurológico al ingreso. Cuando los pacientes tienen menos de 30 años y un score de Glasgow mayor de 6, la mortalidad y las secuelas son menores.

En un estudio multicéntrico reciente (Raschilas y col.) a pesar del empleo de procedimientos diagnósticos rá-

pidos y una adecuada terapéutica antiviral, la encefalitis herpética se asoció con una significativa mortalidad y morbilidad. En efecto, el estudio de morbilidad a los seis meses reveló que sólo el 37% de los pacientes retornaron a condiciones de vida similares a las previas a la enfermedad; 14% se recuperaron totalmente y 23% tenían impedimentos mínimos. Dos factores pronósticos independientes se asociaron con una pobre evolución a los seis meses en pacientes adultos con encefalitis herpética: un SAPS II mayor de 27 a la admisión y un retardo de más de dos días entre la admisión y la iniciación de tratamiento con aciclovir.

En los últimos años se han descrito distintas formas de reactivación o progresión de la enfermedad herpética en el SNC. Una entidad se caracteriza clínicamente por el desarrollo de una coreoatetosis en los primeros meses que siguen al episodio inicial de HSE. En estos pacientes, los síntomas extrapiramidales teóricamente están relacionados con una infección localizada en los ganglios basales. Es improbable que se produzca una replicación viral, debido a que no se observan nuevas lesiones necróticas-hemorrágicas. El aciclovir no mejora ni previene los desórdenes del movimiento, que persisten por semanas o meses. Estas observaciones sugieren que este tipo de deterioro neurológico puede estar relacionado con un mecanismo inmunoinflamatorio postinfeccioso.

La segunda entidad neurológica se caracteriza por la presencia de fiebre y varios síntomas neurológicos con ausencia de movimientos extrapiramidales. La primera manifestación puede ser el desarrollo de una *status epilepticus*, que es difícil de distinguir de una epilepsia secundaria. En esta forma, se sospecha la presencia de replicación viral debido a que las imágenes cerebrales muestran nuevas lesiones necróticas hemorrágicas en todos los pacientes. Se detectan antígenos virales, y se comprueba una marcada mejoría clínica con aciclovir. Estos episodios se producen desde algunos días después de la suspensión del tratamiento hasta varios años luego del episodio inicial. Se trata de una verdadera recaída de la encefalitis aguda.

Otra forma descrita es la del deterioro neurológico progresivo, atribuible a la persistencia del virus en el cerebro. No es inusual comprobar un proceso inflamatorio persistente por meses o años. En niños, se ha descrito un deterioro mental progresivo y una alteración conductual, continuando por años luego de la encefalitis por herpes simplex. Muchos de los pacientes desarrollan convulsiones intratables, hemiparesia lenta y progresiva, y declinación intelectual algunos años después de contraer la enfermedad. Los estudios neuropatológicos demuestran

una encefalitis activa crónica, con infiltración meníngea y perivascular de linfocitos con severa gliosis y mineralización. Se ha demostrado la presencia de ADN viral específico por PCR.

TRATAMIENTO

La encefalitis aguda constituye una emergencia neurológica y es imperativo que sea instituido un tratamiento apropiado tan pronto como sea posible en base al diagnóstico clínico más probable.

El tratamiento de las encefalitis es de apoyo, mediante el mantenimiento del balance hidroelectrolítico, la administración de anticonvulsivantes si existen convulsiones, y la realización de ventilación mecánica ante el fallo respiratorio. Serán vigilados atentamente el tracto respiratorio, el tracto urinario, los catéteres intravenosos y la piel para descubrir evidencias de infección. Se realizará la profilaxis para la trombosis de las venas profundas y la úlcera gastrointestinal. En presencia de edema cerebral, se utilizarán las medidas convencionales de tratamiento, que incluyen posición en el lecho a 30°, hiperventilación, administración de manitol y eventualmente de corticoides.

Como ya se adelantó, la encefalitis es una enfermedad notablemente epileptogénica, y se han descrito series de casos de *status epilepticus* refractario que requieren tratamiento por largo tiempo con anestésicos, incluso por varias semanas.

En un paciente con sintomatología clínica de localización en el lóbulo temporal, que incluye cambios de personalidad, que pueden preceder hasta en una semana la aparición de otros síntomas; episodios de terror, alucinaciones, o presencia de signos compatibles con un proceso psiquiátrico; en el cual existen además modificaciones electroencefalográficas y de imágenes referidas a los lóbulos orbitofrontal y temporal uni o bilateral; se iniciará tratamiento con aciclovir 10 mg/kg en forma endovenosa cada ocho horas, el cual se mantendrá por 14 a 21 días. Teniendo en cuenta la incidencia creciente de episodios de recaídas en los pacientes tratados por encefalitis herpética, que alcanza hasta un 26% en una serie pediátrica reciente, se ha propuesto realizar, al cuarto día del tratamiento con dosis convencionales de aciclovir, una nueva PCR en LCR. Si la misma continúa siendo positiva, se aumenta la dosis a 15 mg/kg/8hs., y se prolonga el tratamiento por tres semanas. En la actualidad se encuentra en desarrollo un protocolo de tratamiento en el cual se adjunta, al tratamiento antes citado, valaciclovir por vía oral durante tres meses (T.Bleck).

La encefalitis por varicela zoster se trata con aciclovir en dosis de 10-15 mg/kg por vía intravenosa cada ocho horas durante 14 a 21 días.

La encefalitis por citomegalovirus se trata con ganciclovir en dosis de 5 mg/kg por vía intravenosa cada 12 horas por 14 a 21 días asociado o no a foscarnet en dosis de 60 mg/kg cada ocho horas o 90 mg/kg cada 12 horas por 14-21 días. El cidofovir es una alternativa posible.

En los pacientes infectados con el virus de la rabia se debe administrar inmunoglobulina antirrábica humana, en una dosis única de 20 unidades por kg, más cinco dosis de 1 ml de vacuna celular diploide humana. Luego de la dosis inicial, las cuatro dosis subsecuentes se deben administrar los días 3, 7, 14 y 28. Existen pocas reacciones adversas a la vacuna diploide humana debido a que contiene pocas proteínas extrañas. El dolor y el edema local afecta a la mitad de los recipientes.

No existe un tratamiento establecido para las encefalitis producidas por los flavivirus. El interferon- α es activo *in vitro*, y se han reportado algunos resultados positivos en el tratamiento de la encefalitis por virus de St. Louis. La inmunoglobulina y la ribavirina también se han administrado en ensayos abiertos, pero se requieren estudios más definitivos para determinar su eficacia.

El tratamiento precoz del ADEM con dosis elevadas de esteroides (metilprednisolona por vía intravenosa en dosis de 500 mg durante cinco a siete días en los adultos) probablemente mejore la evolución de las formas severas, aunque no existen estudios controlados que avalen esta conducta.

No existe un tratamiento definido para la AHLE, aunque se han descrito casos individuales de evolución favorable con tratamiento inmunosupresor con corticoides, ciclofosfamida y plasmáferesis, en forma individual o en combinación, en adición a un control agresivo de la presión intracraniana.

BIBLIOGRAFÍA

- Arribas J., Storch G., Clifford B.: Cytomegalovirus encephalitis. *Ann Intern Med* 125:554-1996
- Baringer J.: Herpes simplex virus infection of nervous tissue in animals and man. *Prog Med Vir* 20:1-1975
- Barnett E., Perlman S.: The olfactory nerve and not the trigeminal nerve is the major site of CNS entry for mouse hepatitis virus, strain JHM. *Virology* 194:185-1993
- Baum S.: Acute viral meningitis and encephalitis. En: Gorbach S., Bartlett J., Blacklow N.: *Infectious Diseases 2nd Edition* W.B. Saunders Company, 1998
- Bleck T.: Treatable viral infections. *Issues in infectious diseases*. 29th Educational and Scientific Symposium. Society of Critical Care Medicine, Orlando 2000
- Chaudhuri A., Kennedy P.: Diagnosis and treatment of viral encephalitis. *Postgrad Med J* 78:575-2002
- Cinque P., Lazzarin A.: Management strategies for herpes virus infections of the CNS: immunocompetent and immunocompromised patients. *CNS Drugs* 14:95-2000
- Cunha B.: Differential diagnosis of West Nile encephalitis. *Curr Opin Infect Dis* 17:413-2004
- Davies N., Brown L., Gande J.: Factors influencing PCR detection of viruses in cerebrospinal fluid of patients with suspected CNS infections. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76:82-2005
- Gea Banacloche J.: West Nile Virus: pathogenesis and therapeutic options. *Ann Intern Med* 140:545-2004
- Gibbs W., Kreidie M., Kim R.: Acute hemorrhagic leukoencephalitis. Neuroimaging features and neuropathologic diagnosis. *J Comput Assist Tomogr* 29:689-2005
- Gilden D.: Brain imaging abnormalities in CNS virus infections. *Neurology* 70:84-2008 Srinivasan A., Burton E., Kuehnert M.: Transmission of rabies virus from an organ donor to four transplant recipients. *N Engl J Med* 352:1103-2006
- Glaser C., Honarmand S., Anderson L.: Beyond viruses: clinical profiles and etiologies associated with encephalitis. *Clin Infect Dis* 43:1565-2006
- Gutierrez K., Prober G.: Encephalitis: Identifying the specific cause is key to effective management. *Postgraduate Med Online* 103:Vol 3-1998
- Han M., Zunt J.: Neurologic aspects of infections in international travelers. *The Neurologist* 11:30-2005
- Hankins D., Rosekrans J.: Overview, prevention, and treatment of rabies. *Mayo Clin Proc* 79:671-2004
- Hanley D., Glass J., McArthur J.: Viral encephalitis and related conditions. En: *Atlas of infectious diseases*. Vol III, Chap. 3. 1995
- Hemachudha T., Griffin D., Giffels J.: Myelin basic protein as an en-

- cephalogen in encefalomieltis and polyneuritis following rabies vaccination. *N Engl J Med* 316: 369-1987
- Hinson V., Tyor W.: Update on viral encephalitis. *Curr Opin Neurol* 14:369-2001
- Johnson R.: Acute encephalitis. *Clin Infect Dis* 23:219-1996
- Johnson R.: *Viral infections of the Nervous System*. New York: Raven Press;1982
- Johnson R., Griffin D., Hirsch R.: Measles encefalomieltis. Clinical and immunologic studies. *N Engl J Med*. 310: 137-1984
- Karan G.: Nervous system infections. En: Albert R., Dries D.: ACCP/SCCM Combined Critical Care Course. Orlando 1999
- Kataoka H., Inoue M., Shinkai T.: Early Dynamic SPECT Imaging in Acute Viral Encephalitis. *J Neuroimaging* 17:304-2007
- Kennard C., Swash M.: Acute viral encephalitis, its diagnostic and outcome. *Brain* 104: 129-1981
- Kennedy P.: Neurovirological methods and their applications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:1016-2003
- Kennedy P.: Viral encephalitis: causes, differential diagnosis, and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75:(Suppl 1):i10-i15-2004
- Koskiniemi M., Rantalaiho T., Piiparinen H.: Infections of the central nervous system of suspected viral origin: a collaborative study from Finland. *J Neurovirol* 7:400-2001
- Lee K., Umapathi T., Tan H.: The neurological manifestations of Nipah virus encephalitis, a novel paramyxovirus. *Ann Neurol* 46:428-1999
- Ma P., Visvesvara G., Martínez A.: *Naegleria* and *acanthamoeba* infections. *Rev Rev Infect Dis* 12:490-1990
- Marchioni E., Ravaglia S., Piccolo G.: Postinfectious inflammatory disorders: subgroups based on prospective follow-up. *Neurology* 65:1057-2005
- Maschke M., Kastrop O., Forsting M.: Update on neuroimaging in infectious central nervous system disease. *Curr Opin Neurol* 17:475-2004
- McCabe K., Tyler K., Tanabe J.: Diffusion-weighted MRI abnormalities as a clue to the diagnosis of herpes simplex encephalitis. *Neurology* 61: 1015-2003
- Mims C.: *The pathogenesis of infectious diseases*. 3rd Edit. Academic Press, New York.1987
- Miller A, Nathanson N.: Rabies: recent advances in pathogenesis and control. *Ann Neurol* 12: 511-1977
- Monath T., Cropp C., Harrison A.: Mode of entry of a neurotropic arbovirus into the central nervous system. Reinvestigation of an old controversy. *Lab Invest* 48: 399-1983
- Nash D., Mostashari F., Fine A.: The outbreak of West Nile virus infection in the New York City area in 1999. *N Engl J Med* 344:1807-2001
- Petersen L., Marfin A.: West Nile Virus: a primer for the clinician. *Ann Intern Med* 137:173-2002
- Provenzale J.: CT and MR imaging of nontraumatic neurologic emergencies. *AJR* 174:289-2000
- Raschilas F., Wolff M., Delatour F.: Outcome of and prognostic factors for herpes simplex encephalitis in adult patients: results of a multicenter study. *Clin Infect Dis* 35:254-2002
- Reed W., Reed Johnson D., Davis L.: Nervous system infections. En: Brillman J., Quenzer R., *Infectious Disease in Emergency Medicine* 2nd Edit. Lippincott-Raven Publishers. New York 1997
- Rennels MB.: Arthropod-borne virus infection of the central nervous system. *Neurol Clin*; 2:241-1984
- Riel Romero R.: Neurologic manifestations of human herpesvirus-6 infection. *Infect Dis Clin Pract* 13:48-2005
- Schon E., martin R., Prevett M.: "CADASIL coma": an underdiagnosed acute encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:249-2003
- Solom T.: Exotic and emerging viral encephalitis. *Curr Opin Neurol* 16:411-2003
- Solomon T., Hart I., Beeching N.: Viral encephalitis: a clinician's guide. *Pract Neurol* 7:288-2007
- Tebas P., Nease R., Storch G.: Use of the PCR in the diagnosis of herpes simplex encephalitis: a decision analysis model. *Amer J Med* 105:287-1998
- Tiege X., Rozenberg F., des Portes V.: Herpes simplex encephalitis relapses in children. Differentiation of two neurologic entities. *Neurology* 61:241-2003
- Tsiang H.: Pathophysiology of rabies virus infection of the nervous system. *Adv Virus Res* 42:375-1993
- Warrell D., Warrell M.: Human rabies and its prevention: An overview. *Rev Infect Dis* 10: S726-1988
- Whitley R.: Adenine arabinoside therapy of biopsy-proved herpes simplex encephalitis. *N Engl J Med* 297: 289-1977
- Whitley R.: Herpes simplex encephalitis: Clinical assessment. *JAMA* 247: 317-1982
- Whitley R., Gnann J.: Viral encephalitis: familiar infections and emerging pathogens. *Lancet* 359:507-2002
- Wolinsky J.: Herpes simplex encephalitis. *Johns Hopkins Med J* 147: 157-1980
- Yamada S., Kameyama T., Nagaya S.: Relapsing herpes simplex encephalitis: pathological confirmation of viral reactivation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:262-2003
- Yi-Wei Tang, Mitchell S., Espy M.: Molecular diagnosis of herpes simplex virus infections in the central nervous system. *J Clin Microbiology* 37:2127-1999
- Ziai W., Lewin J.: Advances in the management of central nervous system infections in the ICU. *Crit Care Clin* 22:661-2006

CAPÍTULO 81

Encefalopatías metabólicas

DR. CARLOS LOVESIO

DEFINICIÓN

Se utiliza el término encefalopatía metabólica para describir a cualquier proceso que afecte en forma global la actividad a cualquier proceso que afecte en forma global la actividad a cualquier proceso que afecte en forma global la actividad a cualquier proceso que afecte en forma global la función bioquímica del cerebro. Las encefalopatías metabólicas se caracterizan por no presentar anomalías estructurales primarias. Se debe tener en cuenta, sin embargo, que algunas encefalopatías, tales como la hipóxica-isquémica o la encefalopatía de Wernicke, pueden producir daño estructural.

Las encefalopatías metabólicas son consecuencia principalmente de desordenes sistémicos y producen una disfunción neurológica global. Habitualmente está afectado el sistema reticular activador ascendente, especialmente en su componente tálamo-cortical.

ETIOLOGÍA

La etiología de las encefalopatías metabólicas es diversa (Tabla 81/1), y múltiples factores pueden coexistir. Muchas de las causas son reversibles, por lo que es importante su reconocimiento y pronto tratamiento.

Aunque algunas encefalopatías metabólicas son consecuencia de errores congénitos del metabolismo, en el

Tabla 81/1.- Causas de encefalopatías en los pacientes en terapia intensiva.

<i>Anormalidades metabólicas</i>	<i>Infecciones del SNC</i>
Sepsis	Meningitis
Encefalopatía hepática	Encefalitis
Insuficiencia renal y síndrome postdialítico	Abscesos cerebrales
Anormalidades electrolíticas: sodio, calcio, magnesio, fosfato, equilibrio ácido base	Tromboflebitis séptica
Encefalopatía hipóxica-isquémica	<i>Lesiones estructurales cerebrales</i>
Hipo e hiperglucemia	Accidente cerebrovascular (ACV)
Encefalopatía hipertensiva	Vasculitis primaria o sistémica
Deficiencia de vitaminas	Hematoma subdural
Trastornos endocrinos: hipertiroidismo, hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal	Trauma encefalocraneano
<i>Drogas (incluyendo supresión): alcohol, sedantes, analgésicos, psicotrópicos</i>	Tumores cerebrales
	<i>Estados convulsivos</i>
	<i>Encefalopatía aguda de terapia intensiva</i>

presente capítulo se hará referencia a los desordenes sistémicos más frecuentemente encontrados en las Unidades de Cuidados Intensivos. Las encefalopatías metabólicas de mayor significación son analizadas en capítulos individuales de la obra, por lo que para su estudio se remite al lector a los mismos.

EPIDEMIOLOGÍA

Las complicaciones neurológicas son frecuentes en UTI, pero habitualmente pasan desapercibidas debido a que los pacientes están intubados, sedados o recibiendo drogas bloqueantes neuromusculares. En 1989, Isensee y col. presentaron un informe sobre 100 pacientes consecutivos admitidos a una UTI médica. El 33% de los pacientes ingresados por problemas no neurológicos desarrollaron un desorden neurológico agudo. La encefalopatía metabólica fue responsable del 59% de los casos, seguida por la hipóxia-isquemia (19%), la sobredosis de drogas (15%), ACV (4%) y convulsiones (4%). La sepsis fue la condición de base que más frecuentemente produjo trastornos neurológicos. En 1993, por su parte, Bleck y col. informaron que el 12,3% de 1.758 pacientes admitidos a una UTI médica en un periodo de dos años desarrollaron complicaciones neurológicas, siendo las más frecuentes las encefalopatías metabólicas, la encefalopatía hipóxica-isquémica y los ACV. También en este caso la sepsis se asoció con la mayor incidencia de complicaciones neurológicas.

Los pacientes con mayor riesgo de desarrollar una encefalopatía metabólica son aquellos con fallos orgánicos múltiples, los ancianos por encima de los 60 años, aquellos que reciben drogas con toxicidad potencial sobre el sistema nervioso central, y aquellos con severas deficiencias nutricionales tales como los pacientes neoplásicos o alcohólicos.

La disminución del nivel de conciencia es un factor mayor que requiere asistencia ventilatoria mecánica por más de 48 horas. Los pacientes con encefalopatías tienen una mortalidad mayor, y una estadía más prolongada en la UTI y en el hospital que los pacientes sin encefalopatía. Las encefalopatías pueden ser la primera manifestación de una enfermedad sistémica, aceptándose que su reconocimiento precoz y pronto tratamiento puede mejorar el pronóstico.

CUADRO CLÍNICO

Las encefalopatías metabólicas pueden adoptar, de acuerdo a su etiología, diversas formas clínicas. A pesar de ello, existen ciertos caracteres clínicos y electroencefa-

lográficos que pueden ser considerados como constantes o al menos particularmente frecuentes en el curso de las encefalopatías metabólicas de cualquier origen.

Las encefalopatías metabólicas pueden presentar cuatro tipos de manifestaciones: trastornos psíquicos, convulsiones, trastornos de la conciencia, y trastornos sensoriales, sensitivos, motores o reflejos.

Los trastornos psíquicos se constatan en las encefalopatías metabólicas agudas, moderadas o graves, sobre todo en el inicio de las mismas, antes de que se haga evidente el deterioro de conciencia. Es habitual que estos pacientes presenten confusión mental, delirio confuso onírico, desorientación temporoespacial, pérdida de memoria y trastornos del comportamiento. Con frecuencia alternan periodos de agitación o agresividad con alucinaciones o somnolencia profunda.

Las crisis convulsivas se pueden producir en las encefalopatías metabólicas agudas, en ocasiones como primera manifestación clínica. Son características de la uremia, hipoglucemia, insuficiencia pancreática, y varios tipos de acidosis metabólica (ej. etilenglicol, salicilatos, etc). Rara vez aisladas, las convulsiones en general se asocian a los trastornos psíquicos o a los trastornos de conciencia. Se puede tratar de crisis de epilepsia generalizadas absolutamente típicas, aisladas o repetidas, creando un estado de mal convulsivo. En otras ocasiones se trata de cuadros atípicos, confinados a una mano, a un hemisferio, o a los miembros superiores o inferiores. El tratamiento de las convulsiones es inefectivo hasta que se corrige la causa que las producen. La presencia de un foco persistente de actividad epiléptica, sin embargo, requerirá una investigación ulterior y terapéutica anticonvulsivante.

Los trastornos de conciencia son particularmente frecuentes en las encefalopatías metabólicas agudas. La alteración del estado mental puede iniciarse como una confusión leve con desorientación intermitente con respecto a las personas, el tiempo o el lugar, y con dificultad para atender a las preguntas u órdenes. El estado de somnolencia es fluctuante, y finalmente progresa a la letargia, en la cual la persona es difícil de despertar pese a la estimulación vigorosa, pudiendo terminar en el estupor o el coma. Las fluctuaciones en el nivel de conciencia en el tiempo favorecen el diagnóstico de encefalopatías metabólicas o tóxicas.

Los trastornos sensoriales son frecuentes, pudiendo ser auditivos, con acufenos; o visuales: discromías, escotoma central, fosfenos, disminución de la agudeza visual. Los trastornos sensitivos pueden ser marcados, en particular las parestesias y más raramente los cambios

en la sensibilidad objetiva. Los trastornos motores incluyen hemiplejías o monoplejías, cambios en el tono motor, asterixis, mioclonías e hipertonia de tipo extrapiramidal. En los casos graves se pueden observar posturas en rigidez de decorticación y de descerebración. Los trastornos de los reflejos incluyen arreflexia tendinosa generalizada, presencia de reflejo cutáneo plantar o hiperreflexia generalizada.

El examen de los nervios craneales se debe focalizar en las respuestas pupilares y la motilidad oculomotora, así como en la patente respiratoria. Como regla, las pupilas son pequeñas, simétricas, y con respuesta a la luz. Se cita como excepción a estas características la intoxicación con anticolinérgicos, tales como la atropina y la escopolamina, en que se pueden observar pupilas dilatadas. Los movimientos oculares no están afectados en el inicio, estando los ojos en posición media y con respuesta de tipo ojos de muñeca ante la movilización de la cabeza. Cuando la encefalopatía progresa al coma, esta respuesta puede desaparecer totalmente, en particular con la sobredosis de sedantes.

Los cambios en la patente respiratoria incluyen una respiración de tipo Cheyne-Stokes, o la aparición de una hipernea central. En presencia de sobredosis de drogas depresoras, insuficiencia respiratoria crónica y alcalosis metabólica, se puede constatar hipoventilación central.

Las respuestas autonómicas anormales en las encefalopatías metabólicas pueden demandar intervenciones urgentes, ya que se asocian con una elevada morbimortalidad. La hipotensión, con falta de respuesta a la expansión de volumen, es característica de la intoxicación por barbitúricos, el mixedema o la crisis addisoniana. Una situación similar se puede presentar en pacientes con sepsis oculta como causa de la encefalopatía, la que puede ser la primera manifestación de aquélla.

DIAGNÓSTICO

En adición a las lesiones estructurales, las infecciones del sistema nervioso central tales como la meningitis, encefalitis, abscesos cerebrales, empiema subdural y tromboflebitis venosa deben ser descartadas en pacientes con encefalopatías. Otras condiciones que deben ser consideradas son la intoxicación con drogas o los síndromes supresivos, la presencia de enfermedades hematológicas o autoinmunes, y el embolismo graso.

Las investigaciones de laboratorio dependen de los diagnósticos diferenciales considerados. En la mayoría de

los pacientes se debe realizar un hemograma completo, exámenes de coagulación, determinación de electrolitos, glucosa, urea, creatinina, calcio, magnesio, fosfato, bilirrubina, albúmina, enzimas hepáticas, amoniemia, gases en sangre y electrocardiograma. Si existe la posibilidad de una intoxicación se requerirá una evaluación toxicológica. Ante la sospecha de una patología infecciosa se realizarán cultivos de sangre, orina, y líquido cefalorraquídeo. En pacientes con trastornos endocrinos o desnutrición se solicitarán determinaciones de hormonas tiroideas y cortisol plasmático, y dosaje de Vitamina B12.

Si se sospecha que la encefalopatía es secundaria a la acumulación de benzodiazepinas u opiáceos, se debe administrar flumazenil o naloxona por vía intravenosa. Se debe tener presente que muchas encefalopatías metabólicas pueden mostrar una mejoría transitoria y parcial con la administración de estas drogas, independiente de la presencia de un compuesto exógeno.

La punción lumbar está indicada cuando existe un comienzo rápido de la encefalopatía, especialmente si se asocia con fiebre, cefaleas o meningismo. La hemorragia subaracnoidea, la infección o el aumento de la presión intracraneana pueden estar presentes aun en ausencia de otros signos y síntomas definitivos.

Desde hace muchos años se han correlacionado los niveles de coma con patentes electroencefalográficas particulares. Si se reconoce la etiología, el EEG puede ofrecer una adecuada predicción de la evolución. El EEG tiene escasa especificidad para la etiología, pero algunas patentes pueden favorecer diagnósticos particulares; por ejemplo, las ondas trifásicas se observan frecuentemente en la insuficiencia renal y hepática en adultos jóvenes, las patentes de *spindle coma* (actividad de 11 Hz a 14 Hz predominantemente paroxística, agrupada y sinérgica sobre una base delta) indican disfunción a nivel del tronco encefálico, específicamente en la unión pontomesencefálica, por debajo del tálamo.

Amodio y col. han provisto una clasificación cualitativa de las alteraciones electroencefalográficas en la encefalopatía hepática (Tabla 81/2), pero la misma puede ser aplicada a otras encefalopatías.

Los exámenes de neuroimagen (TAC de cráneo o resonancia magnética por imágenes) están indicados cuando el paciente presenta signos focales. Una lesión característica descrita en pacientes con encefalopatía metabólica es la mielínolisis centropontina, evidenciada en la RMI de cráneo como un área de desmielinización

Tabla 81/2.- Clasificación cualitativa de las alteraciones EEG (Amodio y col.)

Score	Descripción
0: EEG normal	EEG bien estructurado con ritmo básico estable y simétrico posterior >8 Hz y <13 Hz dominando en las regiones posteriores. Esta actividad tiene una amplitud media (30-50 μ V) y es reactiva a la apertura ocular. No se presenta actividad lenta ni signos irritativos.
1: EEG dentro de límites normales	Ritmo alfa inestable o suprimido, reemplazado frecuentemente por alta prevalencia de ritmo beta difuso.
2: Signos menores de encefalopatía	Ritmo alfa de baja frecuencia (8 Hz) alterado por ondas al azar en el rango theta sobre ambos hemisferios.
3: Signos característicos de encefalopatía	Actividad de base en el rango theta, difusa sobre ambos hemisferios. Aparición al azar de ondas altas en el rango delta.
4: Signos de severa encefalopatía	Desorganización severa de la actividad EEG sin ningún elemento normal. Asincronía difusa, ondas theta y delta sobre ambos hemisferios con o sin ondas trifásicas.

difusa o localizada a nivel protuberancial. Esta lesión se ha observado en pacientes sometidos a correcciones súbitas de una hiponatremia y en pacientes trasplantados con encefalopatía.

PRONÓSTICO

Las encefalopatías metabólicas son habitualmente reversibles, aunque la encefalopatía hipóxico-isquémica es una importante excepción. Es fundamental el cuidado de soporte que incluye el balance hidroelectrolítico, la nutrición y la suplementación de vitaminas. La agitación puede requerir sedación. Las benzodiazepinas de acción corta (midazolam, loracepam) y el haloperidol son las drogas de elección. El tratamiento del dolor puede reducir la agitación.

Las complicaciones neurológicas en los pacientes críticos se asocian con un aumento de la mortalidad. En el estudio de Isensee y col., el 59% de los pacientes con complicaciones neurológicas murieron, en comparación con el 20% de los que no las tuvieron. En forma similar, Bleck y col. informaron una mortalidad del 55,5% en los pacientes con complicaciones neurológicas contra un 28,5% en los que no tuvieron. Los pacientes con complicaciones neurológicas también tuvieron una estadía más prolongada en UTI y en el hospital.

ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO-ISQUÉMICA

Epidemiología. En los pacientes en UTI son frecuentes los episodios de hipovolemia, hipotensión, anemia, hipoxemia y reducción del volumen minuto cardiaco. La isquemia cerebral puede resultar de la reducción crítica en el flujo sanguíneo cerebral o en el contenido de oxígeno que llega al cerebro. La hipoxemia con una PaO₂ menor de 40 mm Hg produce confusión, obnubilación y eventualmente coma. A partir de estudios experimentales se ha demostrado que la isquemia es el componente esencial responsable de la muerte neuronal en el paro cardiaco. La hipoxia sola, aun con PaO₂ <25 mm Hg, no produce muerte neuronal

De los intentos de resucitación cardiopulmonar en UTI, sólo el 5 al 10% son exitosos, en el sentido de la sobrevida de los pacientes, pero pocos de ellos dejan la unidad con un nivel neurológico aceptable. Chen y col. informaron que el 79% de 34 pacientes admitidos a UTI con coma anóxico luego de un paro cardiaco nunca recuperaron la conciencia.

La situación es diferente cuando se trata de la recuperación luego de un paro cardiaco fuera del hospital. En esta situación, el factor pronóstico principal es el tiempo transcurrido hasta la implementación de maniobras de reanimación satisfactorias. Como ejemplo se puede citar que en la ciudad de Rochester, tras implementar una metodología de rápida desfibrilación en la comunidad, sobre 200 pacientes que presentaron un paro cardiaco por fibrilación ventricular fuera del hospital, el 72% sobrevivió para llegar al hospital, y el 40% obtuvo una recuperación neurológica ad-integrum en el momento de la descarga. La sobrevida a cinco años fue idéntica para los controles apareados por edad, sexo y enfermedad (Jared Bunch J. y col.).

Patogénesis. El cerebro funciona sólo por segundos y sobrevive escasos minutos luego de la isquemia-anoxia. El hipocampo, en particular las células piramidales de la región CA1, las células de Purkinje del cerebelo y las

lámimas corticales son especialmente vulnerables a la anoxia. Esto está relacionado con la alta densidad de receptores de glutamato. Los pacientes con anoxia prolongada tienen cambios isquémicos diseminados en la corteza (especialmente en las l mimas tercera y quinta), los ganglios basales, cerebelo, núcleos de la base y médula espinal. El paro cardiaco o la hipotensión pueden producir infartos en las zonas de circulación marginal. Si el insulto es suficientemente severo, todas las neuronas pueden morir, produciendo la muerte cerebral. La localización y el grado de daño son impredecibles, y las autopsias muy tempranas pueden no documentar lesión en las áreas precitadas.

El mecanismo celular de injuria neuronal consiste en un fenómeno de excitotoxicidad mediado por el glutamato. El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio del cerebro, y sus interacciones con receptores específicos de membrana son responsables de muchas funciones neurológicas, incluyendo el conocimiento, la memoria, los movimientos y las sensaciones. En adición, los neurotransmisores excitatorios son importantes para establecer la plasticidad del desarrollo de las conexiones sin pticas en el sistema nervioso. En varias encefalopatías metabólicas, desordenes neurodegenerativos y episodios isquémicos, la excesiva activación de los receptores de glutamato puede mediar la injuria o la muerte neuronal. Olney acu n  el término excitotoxicidad para esta condición, que puede constituir una vía final común de daño neuronal de enfermedades con diversas características fisiopatológicas. Esta forma de injuria parece ser mediada predominantemente por el excesivo influxo de calcio al interior de las neuronas a través de los canales iónicos, activados por los receptores de glutamato. Otros factores que pueden participar son la producción de peroxinitrilo, el fallo en el *clearance* de iones hidrógeno, y la producción de lactato y radicales libres durante la reperfusión.

Hallazgos clínicos. La magnitud del deterioro neurológico producido luego del paro cardiaco o de la hipoxia de cualquier origen depende de la duración y severidad del déficit de oxigenación cerebral. La respuesta pupilar y la respuesta motora a los estímulos dolorosos se asocian con la evolución. Un periodo breve de anoxia, menor de cinco minutos, es tolerado y el paciente despierta rápidamente. Episodios más prolongados de anoxia producen una encefalopatía metabólica reversible. El paciente permanece en coma por menos de 12 horas, presentando confusión o amnesia por las próximas horas o días. La recuperación es habitualmente completa, aunque algunos pacientes presentan un deterioro en el nivel intelectual. Algunos pueden presentar un síndrome amnésico profundo que puede persistir por meses. La amnesia transitoria puede representar un insulto bilateral reversible del hipocampo.

Es excepcional el deterioro progresivo a partir del día siguiente del episodio. Ginsberg describió un síndrome raro de deterioro neurológico tardío comenzando días o semanas luego de una recuperación aparentemente normal. Plum y col. documentaron en estos casos una desmielinización hemisférica extensa de la sustancia blanca sin evidencias de edema. Se admite que un deterioro metabólico secundario, tal como el inducido por la hipoglucemia, hiponatremia, marcada hipoxemia, o hipotensión arterial, actuando sobre un cerebro vulnerable, sería el responsable de esta modalidad evolutiva.

Los pacientes que persisten en coma por más de 12 horas pueden presentar déficits focales o deterioro intelectual severo. Las manifestaciones focales incluyen ceguera cortical, paresia o parálisis bibráquial o cuadriparesia. Se han observado convulsiones, ataxia cerebelar, rigidez akinética postanóxica y síndromes distónicos. La recuperación de estos síndromes es variable. Algunos pacientes son capaces de vivir en forma independiente, mientras que otros permanecen severamente afectados y requieren asistencia institucional.

La presencia de un estado mioclónico es de valor pronóstico. Las mioclonías generalmente involucran los miembros así como los músculos del tronco. Estas sacudidas rápidas y breves también pueden afectar a la musculatura facial, y pueden desencadenarse por un estímulo doloroso, la aspiración traqueal o la movilización. El estado mioclónico indica un daño cortical anóxico severo. Un estudio patológico reciente demostró en estos casos marcado daño isquémico en la neocorteza y en el núcleo dentado del hipocampo, y extenso daño de la sustancia gris central de la médula espinal. La presencia de un estado mioclónico en sobrevivientes comatosos debe considerarse como un fenómeno agónico.

El tiempo medio para despertar, definido como la capacidad de seguir órdenes o hablar en forma comprensible, es de tres días en los estudios mayores que analizan primariamente este aspecto. Los pacientes con anoxia prolongada, que persisten en coma más allá de este tiempo, habitualmente presentan daño global del sistema nervioso central. Muchos mueren en coma o permanecen en estado vegetativo persistente.

Los pacientes que sobreviven en estado vegetativo persistente no tienen ninguna respuesta reconocible emocional ni motora a los estímulos dolorosos. Los cuatro miembros están flácidos y en ocasiones pueden presentar alguna respuesta flexora o extensora, pero no se obtiene ninguna respuesta localizadora. Es común la paratonía generalizada. La función de los músculos oculares es normal, y se pueden observar algunas respuestas tales como palmo-mentoniana, corneo-mandibular, etc., a partir de algunos días del episodio causal.

Exámenes complementarios. El EEG es útil para determinar la severidad de la encefalopatía. El EEG realizado luego del primer día del paro puede mostrar patentes de deterioro asociadas con una evolución fatal. Esto está soportado por los modelos experimentales, en los cuales se ha comprobado que el fenómeno de "muerte neuronal retardada" puede tomar más de 24 horas en desarrollarse. Las siguientes patentes EEG halladas luego del paro cardíaco se asocian con una mala evolución neurológica: supresión generalizada; supresión generalizada de la actividad *burst*, patentes periódicas generalizadas, especialmente con actividad epileptiforme; y patentes de coma alpha o alpha-theta.

Los potenciales evocados somatosensitivos tienen la ventaja sobre el EEG de ser independientes de los efectos de los sedantes y de las encefalopatías metabólicas. Los resultados de los mismos se correlacionan con la evolución. Todos los pacientes en coma anóxico con ausencia bilateral de los potenciales somatosensitivos corticales mueren en coma o permanecen en estado vegetativo persistente.

Los exámenes neuroradiológicos generalmente son normales en la etapa inmediata a una encefalopatía hipóxica. En los pacientes severamente afectados, sin

embargo, se observan luego de dos o tres días áreas de edema e infarto en las zonas limitantes de la circulación, seguidos por atrofia difusa o focal.

Estudios recientes han demostrado que la medición de la CPK-BB en el líquido cefalorraquídeo tiene un valor predictivo del 93% para un coma persistente. Se ha comprobado una asociación entre el incremento en la enzima en el LCR y la presencia de daño histológico en la autopsia.

Pronóstico. La evolución neurológica es el determinante más importante de la evolución a largo plazo. La persistencia del coma por más de tres días se asocia con un 90% de evolución desfavorable. Los hallazgos favorables en el examen clínico (reflejos de los nervios craneales intactos, buena respuesta motora), un EEG benigno y potenciales evocados normales generalmente tienen alta sensibilidad pero baja especificidad y bajo poder predictivo positivo para predecir una buena evolución. Por otra parte, los predictores desfavorables (ausencia de respuesta de nervios motores, inadecuada respuesta motora, EEG maligno, amplitud baja o ausente de los potenciales evocados) tienen baja sensibilidad pero alta especificidad y un alto valor predictivo positivo para predecir una mala evolución.

Zandbergen y col., a través de una revisión reciente de la literatura, identificaron cuatro variables que permiten predecir con considerable exactitud la mala evolución en pacientes con coma anóxico-isquémico: la ausencia de reacción pupilar a la luz en el tercer día, la ausencia de respuestas motoras al dolor en el tercer día, la ausencia bilateral de respuestas corticales precoces a la estimulación del nervio mediano detectadas por potenciales evocados dentro de la primera semana, y una patente de supresión brusca o patente isoeléctrica en el EEG dentro de la primera semana. De estas variables, los potenciales evocados son los que tienen el mayor índice de confianza, y a su vez son los menos susceptibles a los cambios metabólicos o farmacológicos. Para las otras variables, tanto sus índices de confianza como su susceptibilidad a los cambios metabólicos o farmacológicos las hacen no confiables para establecer decisiones de no-tratar basadas exclusivamente en las mismas.

En el estudio reciente *Prognosis in Post-Anoxic Coma* (PROPAC), el EEG fue una de las variables clínicas examinadas conjuntamente con los hallazgos del examen físico, variables bioquímicas y potenciales evocados somatosensitivos para predecir la evolución en 407 pacientes que estaban comatosos luego de un paro cardíaco. El EEG fue un predictor modesto de mala evolución, caracterizada por muerte o inconsciencia persistente al mes. Si el EEG no tiene una actividad mayor de 20 μ V a las 72 horas del paro, la posibilidad de una mala evolución fue elevada, sin falsos positivos. Los marcadores serológicos que se han propuesto para establecer pronóstico incluyen la proteína básica de la mielina, el antígeno del factor von Willebrand, la molécula de adhesión soluble intracelular, la enolasa específica de neurona y la proteína S-100 β , siendo las dos últimas las más promisorias.

La respuesta cortical N20 a la estimulación del nervio mediano es el test pronóstico más próximo a lo ideal. La ausencia de una respuesta N20 a la estimulación del nervio mediano es específica pero no es especialmente sensible para el pronóstico desfavorable. La falta de esta respuesta tiene una especificidad próxima al 100% para una evolución no mejor de un estado vegetativo persis-

tente, pero el 50% de los pacientes con una respuesta N20 preservada mueren sin recuperación de la conciencia.

En la Tabla 81/3 se indica una secuencia de evaluación para establecer el pronóstico en pacientes comatosos.

Tratamiento. Los pacientes resucitados de un paro cardíaco requieren un cuidado de terapia intensiva inmediato y de alta calidad. Además del cuidado general, es importante minimizar el daño cerebral consecuente a través de las siguientes medidas:

- Prevenir la hiperglucemia y la hipertermia.
- Mantener una presión arterial adecuada, debido a que la falta de autorregulación puede producir mayor isquemia cerebral en presencia de hipotensión, y la hipertensión arterial puede producir edema cerebral
- Lograr una concentración adecuada de oxígeno y de dióxido de carbono. El aumento de la PaO₂ puede contribuir al aumento del daño por radicales libres; la hipocapnia reduce la perfusión cerebral y la hipercapnia aumenta la presión intracraneana.
- Evitar la actividad convulsiva y las mioclonias, mediante el empleo de anticonvulsivantes específicos y relajantes musculares.
- Los resultados de varios estudios randomizados han mostrado que el descenso de la temperatura corporal a 32-34°C por 12 a 24 horas en pacientes comatosos sobrevivientes de un paro cardíaco se asocia con una significativa mejoría en la evolución neurológica. En este sentido, las recomendaciones del ILCOR (Notan y col.) incluyen: "Los pacientes adultos inconscientes con circulación espontánea luego de un paro cardíaco fuera del hospital deben ser enfriados a 32-34°C por 12-24 horas cuando el ritmo inicial fue una fibrilación ventricular. Este enfriamiento también puede ser beneficioso para otros ritmos o para el paro cardíaco intrahospitalario".

DELIRIO EN EL PACIENTE CRÍTICO

El delirio es uno de los síndromes más complejos en el campo de la medicina y de la psiquiatría. Involucra una alteración transitoria de la capacidad de atención y orientación así como una distorsión de las capacidades cognitivas. Muchas de las dificultades con el diagnóstico y tratamiento del delirio se centran alrededor de la naturaleza cambiante del síndrome y en las diferentes formas motoras que el mismo presenta. Aunque la literatura informa que el delirio se reconoce en el 14 al 56% de los pacientes internados, se ha sugerido que el 32 al 67% de los pacientes delirantes no son reconocidos y por lo tanto

no tratados. Ely y col. han informado una incidencia de delirio en terapia intensiva del 80%, pero recientemente Ouimet y col., separando los enfermos con efectos farmacológicos atribuibles a drogas sedantes, encontraron una incidencia del 31,8%.

Definición. En el ambiente de terapia intensiva, los pacientes críticos con frecuencia desarrollan un síndrome de alteración de las funciones cerebrales integradas, que se manifiesta por delirio y agitación física.

Los hallazgos esenciales del diagnóstico (DSM-IV) son los disturbios en la conciencia y en el conocimiento que no son atribuibles a un proceso demencial preexistente o en desarrollo. Los dos elementos clave que discriminan el delirio de la demencia son el inicio temporal, agudo mas que crónico, y la fluctuación de los síntomas.

Fisiopatología. El delirio está relacionado con el desbalance en la síntesis, liberación e inactivación de sistemas de neurotransmisores que modulan el control de la función cognitiva, la conducta y el sueño. Los neurotransmisores involucrados en la fisiopatología del delirio son la dopamina, el ácido gama-aminobutírico (GABA) y la acetilcolina. Mientras que la dopamina aumenta la excitabilidad de las neuronas, el GABA y la acetilcolina disminuyen dicha excitabilidad. Un desbalance de uno o múltiples de estos neurotransmisores determina una inestabilidad neuronal y una neurotransmisión impredecible. En general, los problemas fisiológicos mayores en relación con el delirio son un exceso de dopamina y una depleción de acetilcolina. En adición a estos sistemas de neurotransmisión, existen otros involucrados en el desarrollo del delirio, tales como la serotonina, la hiperfunción de endorfinas y el aumento de la actividad noradrenérgica central.

Una serie de factores causales producen un desbalance de neurotransmisión, incluyendo la reducción en el metabolismo cerebral, la presencia de enfermedades sistémicas, infecciones secundarias del sistema nervioso central, agentes tóxicos exógenos, abstinencia o abuso de sustancias tales como el alcohol o los sedantes, hipoxemia, disturbios metabólicos, y la administración de medicamentos psicoactivos tales como las benzodiazepinas y los narcóticos. Múltiples drogas con efectos anticolinérgicos también se han involucrado en la génesis del delirio.

Si el delirio asociado con las enfermedades críticas fuera debido exclusivamente a cambios metabólicos o al efecto de drogas, el mismo probablemente debería resolverse totalmente cuando el proceso causal ha desaparecido. Sin embargo, un porcentaje significativo de individuos que

Tabla 81/3. Pronóstico en el paciente en coma.

Evaluación primaria	Probabilidad de mala evolución
Escala de coma de Glasgow <8?	
Sin respuesta al medio ambiente?	Paciente en coma
A las 24 horas:	
Examen clínico	
Ausencia de respuesta pupilar	97%
Ausencia de respuesta motora	97%
Potenciales evocados somatosensitivos, ausencia de señal N20 bilateral	100%
Enolasa específica neuronal en el suero $\geq 33 \mu\text{g/l}$	100%
A las 72 horas:	
Examen clínico	
Ausencia de respuesta motora	97%
Potenciales evocados somatosensitivos, ausencia de señal N20 bilateral	100%
Enolasa específica neuronal en el suero $\geq 33 \mu\text{g/l}$	100%
EEG: isoelectrico o <i>burst-suppression</i>	100%

Probabilidad de mala evolución: muerte o coma persistente un mes después del episodio

desarrollan delirio en el hospital continúan con síntomas de afectación cerebral luego del alta. Estos pacientes presentan disminución de la actividad cerebral y aumento del deterioro cognitivo, y es más probable que desarrollen demencia que los pacientes sin delirio. Estas observaciones plantean la posibilidad que en estos pacientes se produzca cierto grado de injuria cerebral difusa oculta, como consecuencia de hipoxia local, hipoperfusión, inflamación mediada por citoquinas y trombosis microvascular. Tomando en cuenta que cualquier otro sistema orgánico puede ser dañado por estos factores, es poco probable que el cerebro permanezca indemne a los mismos.

Factores predisponentes. El delirio es habitual en el periodo postoperatorio, apareciendo en el 14 al 56% de los pacientes hospitalizados. El desarrollo de delirio se asocia con un aumento en el tiempo de estadía hospitalaria, aumento de los requerimientos de institucionalización, y aumento de los costos de asistencia.

Woods y col., evaluando la "agitación severa" en pacientes ventilados en una unidad de terapia intensiva médica, comprobaron que esta patología afectaba al 16% de los pacientes ventilados; en general afectaba a sujetos jóvenes, transferidos desde otro hospital, en acidemia y con hipoxemia; y que la ocurrencia de agitación severa se asociaba con una evolución adversa caracterizada por una estadía más prolongada en terapia intensiva, una mayor duración de la asistencia respiratoria mecánica y una mayor incidencia de auto-extubación, pero no se asociaba con una mayor mortalidad.

El delirio habitualmente es causado por múltiples factores: el paciente comúnmente tiene uno o más factores de riesgo y la agresión que implica la hospitalización culmina con la aparición del delirio. En términos prácticos, los factores de riesgo pueden ser divididos en tres categorías (Tabla 81/4): 1) factores del huésped; 2) la enfermedad aguda por sí misma; y 3) factores iatrogénicos o del medio ambiente (Ely E.).

El factor de riesgo más habitualmente reconocido para la evolución a un estado delirante es la supresión o dependencia a drogas y/o alcohol. El delirio relacionado con la supresión de alcohol o drogas sedantes adopta una forma agitada hiperactiva/hiperalerta (ver más adelante). Si bien en general se presenta entre las 48 y 72 horas de la cesación del uso del alcohol o droga, puede aparecer hasta siete días después. Recientemente, la supresión de nicotina en los pacientes en terapia intensiva también se ha implicado como causa de delirio.

Las drogas psicoactivas son la principal causa iatrogénica de delirio. La benzodiacepinas, narcóticos, y otras drogas psicoactivas se asocian con un incremento relativo del riesgo de desarrollo de delirio de 3 a 11 veces. Las benzodiacepinas modifican su actividad en los ancianos,

y constituyen las drogas que con más frecuencia se asocian con delirio en esta población. La dexmedetomidina, en cambio, no parece asociarse con un aumento de la incidencia de delirio.

Durante años se ha reconocido que las drogas anticolinérgicas son capaces de producir disfunción cognitiva tanto aguda como crónica. El mecanismo depende de una reducción directa en la actividad colinérgica central, produciendo un exceso relativo de dopamina en el SNC. Los antipsicóticos tales como el haloperidol, que antagonizan los receptores dopaminérgicos centrales, pueden contrarrestar los efectos de las medicaciones anticolinérgicas.

Las drogas con potentes efectos anticolinérgicos centrales, tales como los antidepresivos tricíclicos y los antihistamínicos, son particularmente propensas a producir delirio. Otras medicaciones, de uso habitual en UTI, y que generalmente no se consideran anticolinérgicas, tales como los bloqueantes H₂, opiáceos, furosemida, digoxina, glucocorticoides y benzodiacepinas, recientemente se ha comprobado que tienen efectos anticolinérgicos centrales. Los anestésicos volátiles tales como el sevoflurane, y el propofol, también tienen efectos anticolinérgicos y pueden ser responsables no sólo del delirio postoperatorio sino también de un fenómeno más complejo de disfunción cognitiva postoperatoria. Las enfermedades agudas por sí pueden producir sustancias endógenas con actividad anticolinérgica. En un estudio, 8 de 10 pacientes ancianos presentaban actividad anticolinérgica detectable en el suero, sin haber utilizado ninguna medicación que justificara tal actividad.

Otros agentes farmacológicos que han sido implicados en el desarrollo de delirio en la población internada incluyen litio, neurolépticos, antihipertensivos (bloqueantes de los canales de calcio) drogas antiepilépticas (ácido valproico) y bloqueantes H₂ (cimetidina).

El DSM-IV, publicado en 1994, incluye cinco categorías diagnósticas de delirio en función de los factores condicionantes: delirio debido a una condición médica general, delirio por intoxicación con alguna sustancia, delirio por supresión de alguna sustancia, delirio debido a múltiples etiologías, y delirio sin causa reconocible.

Cuadro clínico. El fenómeno de fallo cerebral se caracteriza por la pérdida en la claridad del pensamiento. Las funciones cognoscitivas tales como la percepción, razonamiento deductivo, memoria, atención y orientación están alteradas. El paciente no puede integrar un pensamiento y deducir una información coherente a partir del mismo. La entrevista con el enfermo revela periodos de atención muy cortos, escasa retención de la información, y desorientación con respecto a las personas, lugar y tiempo.

El delirio es la expresión clínica más avanzada de la

Tabla 81/4.- Factores de riesgo para el desarrollo de delirio en terapia intensiva.

Factores del huésped	Enfermedad aguda	Iatrogénicos o ambientales
Edad avanzada	Sepsis severa	Empleo de analgésicos y sedantes
Comorbilidades de base (insuficiencia hepática, renal, cardíaca, diabetes, hipertensión)	Síndrome de dificultad respiratoria aguda	Inmovilización
Incapacidad de ver u oír	Nivel de APACHE	Nutrición parenteral total
Deterioro cognitivo previo	Empleo de drogas ilícitas	Deprivación del sueño
Alcoholismo o hábito de fumar	Síndrome de fallo orgánico múltiple	Malnutrición
Enfermedad neurológica (ACV o convulsiones)	Infección nosocomial	Anemia
	Disturbio metabólico	

disrupción neurohumoral y de la falla cerebral. El mismo se caracteriza por un pensamiento desorganizado y déficits de memoria, resultando en un razonamiento incoherente y una alteración de la palabra que puede o no acompañarse de periodos de agitación o excitación. La percepción está alterada, produciendo fenómenos de ilusiones y alucinaciones. En la forma severa, el conocimiento es fragmentado y disarmónico, y el paciente es incapaz de percibir la realidad. Cuando esto ocurre, es habitual que se presenten alucinaciones visuales, táctiles o cinestésicas. Aunque el delirio se caracteriza por ilusiones y alucinaciones mal organizadas, la presencia de intervalos lúcidos también es común. Pueden estar preservadas ciertas islas de memoria al azar en un terreno general de amnesia.

El delirio se asocia con niveles fluctuantes de vigilia durante el día, asociados con alteraciones de los ciclos sueño-vigilia e inversión del ciclo día-noche. La agitación psicomotriz generalmente se produce en horas de la noche. El paciente tiende a dormir superficialmente, con interrupciones frecuentes, durante el día; y permanece despierto y excitado durante la noche.

Se han reconocido diversos tipos de delirio en base a la conducta motora presente. Estos incluyen la forma hiperactiva/hiperalerta, la forma hipoactiva/hipoalerta, y una variante mixta. Aunque los pacientes con la forma hiperactiva/hiperalerta son más fácilmente reconocibles, las evidencias recientes sugieren que el pronóstico puede estar relacionado con el subtipo motor del cual sufre el paciente, sugiriendo que es necesario un diagnóstico específico. Un estudio particular halló que el 14% de los pacientes delirantes deben ser clasificados como hipoactivo/hipoalerta, 31% como hiperactivo/hiperalerta, y más

del 50% presenta una variante mixta. El subtipo hipoactivo es significativamente más común en ancianos que en sujetos jóvenes.

Los pacientes con la forma hiperactiva/hiperalerta de delirio tienden a estar hipervigilantes y a presentar agitación psicomotriz. Exhiben una significativa hiperactividad del sistema nervioso simpático y pueden presentar alucinaciones y delusiones más frecuentemente que los pacientes con la forma hipoactiva/hipoalerta. Los pacientes con infarto del lóbulo temporal tienden a presentar más frecuentemente la forma hiperactiva. Resultados de estudios retrospectivos demuestran que los pacientes con esta forma de delirio tienen la mayor incidencia de recuperación completa.

Los pacientes con la forma hipoactiva/hipoalerta se presentan con una reducción del contacto con el medio y una disminuida actividad psicomotriz. Estos pacientes son sometidos a consulta psiquiátrica por depresión o fallo en recuperarse.

Los pacientes con el subtipo mixto de delirio pueden variar en su presentación durante el día o durante todo el curso hospitalario. Pueden ser reconocidos como delirantes sólo en el periodo de agitación. Estos pacientes presentan el peor pronóstico y la mayor incidencia de mortalidad.

Aunque se han diseñado distintos instrumentos diagnósticos para facilitar el reconocimiento y diagnóstico del delirio, los mismos habitualmente excluyen a los pacientes en terapia intensiva por su dificultad en la comunicación. Recientemente se diseñó una escala denominada *Confusión Assessment Method for the ICU (CAM-ICU)*, que se muestra en la Tabla 81/5. Las enfermeras de UTI pueden completar esta planilla en algunos minutos con

Tabla 81/5.- Método de evaluación de la confusión para pacientes en terapia intensiva (CAM-ICU).

Hallazgos y descripción	Ausente	Presente
I. Comienzo agudo o curso fluctuante		
a. Existe evidencia de un cambio agudo en el estado mental desde el ingreso?		
b. O, si existe conducta anormal, la misma fluctuó durante las últimas 24 horas, tendiendo a aumentar o disminuir en severidad de acuerdo a la Escala de Agitación-Sedación de Richmond (RASS) o la escala de Coma de Glasgow?		
II. Falta de atención		
Tiene el paciente dificultad en focalizar la atención (utilizar una escala de reconocimiento y recuerdo visual)?		
III. Pensamiento desorganizado		
Existen evidencias de un pensamiento desorganizado o incoherente: respuestas incorrectas a tres o cuatro preguntas e incapacidad para seguir las órdenes?		
Preguntas:		
1. Puede una piedra flotar en el agua?		
2. Existen peces en el mar?		
3. Pesa un kg. más que dos kg.?		
4. Puede utilizar un cuchillo para cortarse las uñas?		
Órdenes:		
1. Tome mi mano		
2. Levante sus piernas		
IV. Nivel alterado de conciencia		
Si el nivel de conciencia del paciente no es totalmente alerta, evaluar si está vigilante o letárgico, estuporoso o en coma.		
<i>Alerta:</i> reconocimiento completo del ambiente e interacción apropiada con el mismo		
<i>Vigilante:</i> hiperalerta		
<i>Letárgico:</i> adormilado pero fácil de despertar, dificultad para interactuar con el interlocutor, puede estar totalmente alerta luego de algunos minutos de estimulación		
<i>Estuporoso:</i> difícil de despertar, incapacidad de reconocer los elementos del medio ambiente y de interactuar espontáneamente con el interlocutor; despierta incompletamente con estímulos intensos. Cuando estos estímulos se suspenden, el paciente vuelve a un estado de falta de respuesta		
<i>Coma:</i> imposible de despertar, falta de interacción con todos los elementos del medio e incapacidad de interactuar con el interlocutor de modo que la relación es imposible aun con estimulación máxima		
Evaluación máxima CAM-ICU (Hallazgos de I y II y algunos de III y IV): Si----- No-----		

una exactitud del 98%, permitiendo establecer el diagnóstico del delirio y las características del mismo. La incorporación de este instrumento en la práctica clínica puede conducir a un conocimiento más preciso de la incidencia, predictores y consecuencias del delirio en los pacientes críticos.

Pronóstico. El deterioro cognoscitivo que ocurre con el delirio en muchos casos puede persistir en forma crónica luego del evento inicial, produciendo una declinación intelectual permanente, disminución de la capacidad funcional, prolongación de la hospitalización y aumento de la incidencia de institucionalización. La mortalidad hospitalaria aumenta con un episodio de delirio, habiendo estimado distintos autores una incidencia de muerte del 10 al 65% mayor en pacientes con delirio que en aquellos con diagnósticos similares que no desarrollan delirio.

En pacientes en terapia intensiva, Ely y col. han comprobado que el delirio es un predictor de mortalidad. En efecto, el desarrollo de delirio se asocia con un aumento de tres veces en el riesgo de muerte luego de controlar para las comorbilidades preexistentes, severidad de la enfermedad, coma, y el empleo de sedantes y analgésicos. Por otra parte, tres estudios prospectivos recientes hallaron que el delirio se asocia con un aumento del riesgo de demencia en los próximos dos a tres años.

Tratamiento. La selección de medicaciones para tratar el delirio y sus fenómenos asociados en los pacientes críticos debe ser muy cuidadosa. Los efectos colaterales generados por un tratamiento inadecuado pueden ser significativos, ya que oscurecen los signos y síntomas clínicos, aumentan la estadía en UTI, el número de exámenes solicitados y las consultas. Si no existe una causa evidente de dolor, no se deben administrar analgésicos, ya que estos pueden generar efectos hemodinámicos y ventilatorios desfavorables.

El tratamiento del delirio involucra el empleo de drogas antipsicóticas y benzodiazepinas. La droga de elección, en base a múltiples estudios sobre su uso en el delirio, es el haloperidol. El haloperidol es un antipsicótico potente con escasos o nulos efectos anticolinérgicos, mínima actividad cardiovascular, escasa actividad depresora del centro respiratorio, y ausencia de metabolitos activos. La droga puede utilizarse por vía oral, intramuscular o intravenosa. La dosis recomendada es variable, debiendo adaptarse a cada situación en particular. La administración intravenosa presenta menos efectos extrapiramidales que la dosis oral. Las complicaciones potenciales, infrecuentes con el empleo intravenoso del haloperidol, incluyen anormalidades de la conducción cardíaca, síndrome neuroléptico maligno y desordenes de movimientos. Estos incluyen parkinsonismo, distonía aguda o tardía, diskinesia y akatisia.

En los últimos años se han introducido nuevos agentes para el tratamiento del delirio, incluyendo la risperidona y la olanzapina. Las mismas tendrían efectos similares al haloperidol con menos efectos colaterales, en cuanto a la reducción del riesgo de la aparición de movimientos anormales. La risperidona se ha recomendado para pacientes ancianos, agitados y demenciados.

Existe una gran controversia respecto al empleo de benzodiazepinas en el tratamiento del delirio. Excepto para el tratamiento del *delirium tremens* o del síndrome de supresión de sedantes o hipnóticos, las benzodiazepinas se consideran como relativamente contraindicadas para el tratamiento del delirio. Las benzodiazepinas se

han asociado con el inicio del delirio, desinhibición de la conducta, amnesia, ataxia, depresión respiratoria, y una serie de efectos colaterales que pueden agravar el estado de la población crítica. Si bien se ha notado que una combinación de un antipsicótico y una benzodiazepina puede ser superior a cada droga por separado en el tratamiento de la agitación severa; esto sólo debe ser considerado como una intervención aguda, y no como una estrategia para controlar el delirio.

En la actualidad se están utilizando una serie de técnicas destinadas a prevenir el desarrollo de delirio en los pacientes hospitalizados, en particular en la población de edad avanzada. Las intervenciones incluyen el adecuado conocimiento previo del personal que lo va a asistir, la discusión permanente de los eventos corrientes, el empleo de ejercicios de relajación, la disminución del ruido en el ambiente, el uso de radio y televisión, y el contacto frecuente con miembros de la familia.

ENCEFALOPATÍA SÉPTICA

Definición. La encefalopatía séptica puede ser definida como una disfunción cerebral difusa o multifocal asociada con una infección sistémica, sin evidencias de infección intracraneal, y que no puede ser atribuida a otros factores tales como efectos farmacológicos o disturbios metabólicos.

La encefalopatía de la sepsis puede ser clasificada como *encefalopatía séptica o precoz*, que se presenta antes de que se produzca la disfunción orgánica múltiple, o *encefalopatía tardía*, que es acompañada por fallo orgánico múltiple, hipotensión y otros fenómenos sistémicos. La encefalopatía séptica probablemente se origine por la acción de mediadores inflamatorios en el cerebro o por una respuesta citotóxica de las células cerebrales a estos mediadores.

Los efectos de la sepsis sobre el cerebro son detectables en cerebros previamente sanos, pero son amplificados en casos con lesión cerebral concomitante, como luego de la injuria traumática o la hemorragia subaracnoidea. Las injurias previas, en efecto, aumentan la vulnerabilidad cerebral a la compleja cascada de eventos reunidos en el término encefalopatía séptica.

Epidemiología. La encefalopatía séptica es la causa más común de encefalopatía en los pacientes con enfermedades médicas críticas, habiendo sido descrita en el 9 al 71% de todos los pacientes críticos que sufren sepsis. Sprung y col. informaron que el 23% de 1.333 pacientes sépticos presentaron encefalopatía séptica, con un 29% adicional de pacientes que presentaban alteraciones preexistentes del estado mental que fueron agravadas por la sepsis.

La encefalopatía séptica probablemente sea subdiagnosticada debido a que muchos pacientes críticos reciben tratamientos tales como sedación, asistencia mecánica ventilatoria o bloqueantes neuromusculares que enmascaran los signos de disfunción neuronal. Los pacientes sépticos también pueden tener insuficiencia renal o hepática, SDRA, disturbios electrolíticos y del balance ácido base, hipo o hiperglucemia, hipoxemia, hipo o hipertermia o anormalidades endocrinas. Estas condiciones asociadas hacen difícil aislar los efectos de la sepsis sobre el cerebro de las otras alteraciones. Sin embargo, el inicio de la encefalopatía con frecuencia precede a las otras anormalidades, sugiriendo que la misma no es causada por dichas anormalidades.

Patogénesis. La fisiopatología de la encefalopatía séptica es probable que sea multifactorial, involucrando una reducción del flujo sanguíneo cerebral y de la extracción de oxígeno por el cerebro, edema cerebral y disrupción de la barrera hematoencefálica a partir de la acción de mediadores inflamatorios sobre el endotelio vascular, anormal composición de neurotransmisores actuando sobre el sistema reticular activador ascendente, deterioro de la función de los astrocitos y degeneración neuronal.

En los casos fatales, se han reconocido varias lesiones anatómicas, tales como la proliferación de astrocitos y microglia en la corteza, infartos cerebrales, infartos de los ganglios basales, púrpura cerebral, múltiples hemorragias en la sustancia blanca, mielínolisis centro pontina o microabscesos diseminados. En los sobrevivientes, por el contrario, se demuestran cambios reversibles tales como la reducción en el flujo sanguíneo cerebral, síndrome de pérdida capilar, y disfunción de la barrera hematoencefálica.

Se han postulado múltiples mecanismos para explicar la patogénesis de la encefalopatía séptica. Las alteraciones de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica producidas por las endotoxinas y citoquinas pueden aumentar los efectos de estas últimas sobre el cerebro. Las alteraciones de los perfiles de aminoácidos y de amonio sérico y el transporte incrementado de los aminoácidos a través de la barrera hematoencefálica pueden ser responsables de los cambios encefalopáticos como resultado de los niveles anormales de neurotransmisores y hormonas. La encefalopatía séptica también puede ser secundaria a la disfunción hepática inducida por la sepsis, con la acumulación de citoquinas, aminoácidos, y alteraciones de los flujos regionales causados por la generación de radicales libres y óxido nítrico. La hipotensión severa en los pacientes sépticos se ha asociado con el desarrollo de encefalopatía. Por último, la infección directa del encéfalo en forma de meningitis o microabscesos también puede ser responsable de los cambios neurológicos.

Diagnóstico. El diagnóstico de encefalopatía séptica requiere la evidencia de una infección extracranial y una alteración del estado mental. La infección extracranial puede ser aparente por la historia y el examen físico, pero los cultivos de sangre son positivos en menos del 50% de los pacientes sépticos, y el foco de infección puede ser difícil de reconocer.

Las alteraciones en el estado mental son comunes. Los pacientes con encefalopatía leve tienen confusión, conducta inapropiada, falta de atención; todos ellos fluctuantes en el tiempo. Es habitual la presencia de taquipnea e hiperventilación. La encefalopatía severa se manifiesta por delirio, estado confusional agitado o coma.

El signo motor más común es la rigidez paratónica, una resistencia al movimiento pasivo de los miembros que es dependiente de la velocidad; la resistencia que aparece cuando se realiza un movimiento a una velocidad normal desaparece cuando el miembro es movido lentamente. Son relativamente infrecuentes la asterixis, las mioclonías multifocales, las convulsiones y el temblor. La función de los nervios craneales generalmente está conservada.

En el 70% de los pacientes encefalopáticos se constata en forma asociada una polineuropatía del paciente crítico. La neuropatía es axonal y tarda varios meses en resolverse. Aparece más tarde que la encefalopatía y es mucho más lenta en resolverse que la disfunción cerebral.

Se deben excluir la hipoxemia, hipotensión, el fallo orgánico periférico y la presencia de drogas. La meningitis, encefalitis, abscesos cerebrales y empiema subdural son importantes entidades que se deben descartar utilizando la TAC, RMI o punción lumbar. El EEG es sensible. Los hallazgos predominantes incluyen, en orden de severidad: actividad theta excesiva, actividad delta excesiva, ondas trifásicas o supresión. El grado de anormalidad EEG se correlaciona con la severidad de la encefalopatía.

Recientemente se ha destacado el valor de los potenciales evocados sensoriales (PES) de corta y larga latencia en la detección y cuantificación de la disfunción del sistema nervioso central causada por varios procesos orgánicos y metabólicos. La determinación de la latencia pico de los PES es una técnica satisfactoria para estimar la severidad de la encefalopatía metabólica en la sepsis, aunque no permite el diagnóstico diferencial de la misma.

Estudios en accidentes cerebrovasculares, trauma y bypass cardiopulmonar han demostrado que en pacientes con injuria cerebral se pueden reconocer ciertos marcadores séricos de injuria, que se correlacionan adecuadamente con la magnitud del daño neurológico. Tres marcadores que pueden ser utilizados en este sentido son la proteína S 100 β , la enolasa específica neuronal (NSE) y la proteína básica de la mielina (MBP). Todos estos marcadores recién se están comenzando a evaluar.

Nuevos desarrollos en neuroimágenes, tales como la resonancia magnética por imágenes funcional y la tomografía de emisión de positrones, podrían brindar en el futuro nuevos hallazgos en las encefalopatías metabólicas en general y en la sepsis en particular.

Pronóstico. El pronóstico se correlaciona con la severidad de la encefalopatía, con una mortalidad de alrededor del 50% en pacientes con encefalopatía severa, comparado con un 0-26% en pacientes sin encefalopatía. Sin embargo, aun los pacientes con severa encefalopatía pueden presentar recuperación total. La severidad de la sepsis más que la magnitud de la encefalopatía es lo que determina el pronóstico. La encefalopatía séptica es potencialmente reversible, y la muerte habitualmente se produce por falla pluriparenquimatosa.

Tratamiento. Corresponde al de la sepsis y al de la falla pluriparenquimatosa.

ENCEFALOPATÍA URÉMICA

Epidemiología. La insuficiencia renal, que con frecuencia requiere tratamiento dialítico, es muy común en terapia intensiva, constituyendo una causa relativamente frecuente de encefalopatía.

Patogénesis. Las toxinas responsables de la encefalopatía urémica no han sido identificadas en forma definitiva, pero probablemente sean de origen hemático y dializables. La urea y la creatinina no parecen desempeñar un rol importante en la producción de la encefalopatía, aunque la urea se ha involucrado en el origen de las mioclonias. Se han propuesto como agentes causales la hormona paratiroidea, desbalances en los aminoácidos cerebrales con modificación de los neurotransmisores, y una serie de neurotoxinas tales como la metilguanidina y las moléculas de tamaño medio.

Cuadro clínico. La encefalopatía urémica es un síndrome orgánico cerebral que se produce en pacientes con insuficiencia renal sin tratamiento o en ocasión de la diálisis. La encefalopatía generalmente es más severa y progresa más rápidamente en pacientes con un deterioro

agudo de la función renal. El cuadro clínico se caracteriza por su variabilidad de día en día, o incluso de hora en hora. Los síntomas iniciales pueden ser leves, incluyendo fatiga, apatía y deterioro de la concentración.

A medida que la encefalopatía progresa, el paciente se hace emocionalmente lábil, presenta errores perceptuales, y desarrolla una inversión del sueño. Se manifiestan síntomas frontales, con deterioro del pensamiento abstracto y cambios conductuales. Aparecen paratonías, grasping y reflejo palmo-mentoniano.

En los estadios avanzados de la encefalopatía el paciente puede presentar delirio, con alucinaciones visuales, desorientación, y agitación que evoluciona al sopor, coma preterminal y convulsiones. Estas últimas generalmente son tónico-clónicas. También se presenta un mioclonus multifocal y asterixis.

Las imágenes cerebrales con TAC o RMI habitualmente no son de ayuda, aunque pueden excluir otras causas de confusión, tales como el hematoma subdural o el hidrocéfalo. La insuficiencia renal crónica se puede asociar con atrofia cerebral. Se han descrito en la RMI cambios reversibles a nivel de los ganglios basales, sustancia blanca periventricular y cápsula interna. Las lesiones desaparecen después de la diálisis.

Exámenes complementarios. El EEG refleja la severidad de la encefalopatía. Los cambios más comunes son la desaparición de las frecuencias rápidas y la prominencia de las ondas lentas. Es frecuente la presencia de un ritmo theta frontal intermitente, y de actividad paroxística. Las ondas trifásicas, características de la encefalopatía hepática y urémica en sujetos jóvenes, son relativamente raras, y se asocian con deterioro del nivel de conciencia.

Los exámenes de neuroimagen se deben solicitar para descartar otros diagnósticos, como abscesos o hematomas subdurales.

Tratamiento. La encefalopatía urémica aguda es reversible con la diálisis. El tiempo de mejoría varía entre horas o dos o tres días. La ausencia de mejoría debe alertar sobre otros diagnósticos, incluyendo la encefalopatía hipóxico-isquémica o la presencia de enfermedades sistémicas.

SÍNDROME DE DESEQUILIBRIO DIALÍTICO

Hallazgos clínicos. El síndrome de desequilibrio dialítico se produce durante o inmediatamente después de la diálisis. Los síntomas menores son cefaleas, náuseas, vómitos, calambres musculares y vértigo. Los casos moderados muestran mioclonias, asterixis, somnolencia y desorientación. Los casos graves son raros y se caracterizan por la presencia de convulsiones, psicosis, estupor o coma. En los casos fatales se constata severo edema cerebral.

Los factores de riesgo para el desarrollo del síndrome son las edades extremas de la vida, la primera diálisis, la presencia de altos niveles de urea, la diálisis rápida, la hipoosmolalidad y la hiperfosfatemia.

Una rara condición que se puede presentar simulando un síndrome de desequilibrio dialítico es el síndrome de agua pesada. Las causas predominantes son la hipercalcemia y la hipermagnesemia por inadecuado tratamiento del agua en localidades con alto contenido de calcio y magnesio en la misma. Se caracteriza por letargia, cefaleas, disartria, convulsiones, alucinaciones, y sensación quemante de la piel.

Patogenia. El síndrome de desequilibrio probable-

mente se produzca como consecuencia del rápido decremento en la osmolaridad plasmática en comparación con la osmolaridad cerebral durante la diálisis, resultando en un pasaje de agua desde el plasma a las células cerebrales. La acidosis del LCR y de las células cerebrales también puede contribuir al edema cerebral.

Tratamiento. El síndrome puede ser prevenido utilizando un flujo lento de diálisis, o aumentando la osmolaridad del dializado con el agregado de urea, manitol o glicerol. La hemofiltración tiene una incidencia menor de desequilibrio que la hemodiálisis. En la mayoría de los casos la recuperación neurológica es completa, aunque los casos severos con coma y postura en extensión pueden ser fatales.

ENCEFALOPATÍA POSTRASPLANTE DE ÓRGANOS

El trasplante de órganos se ha convertido en una opción terapéutica frecuente, y los receptores pueden presentar una serie de alteraciones neurológicas que hacen necesario su ingreso a UTI. Las complicaciones neurológicas pueden estar relacionadas con el procedimiento quirúrgico, la presencia de infecciones oportunistas o la terapéutica inmunosupresora. En este capítulo se considerarán las complicaciones de la terapéutica inmunosupresora, que con frecuencia se hacen evidentes como una encefalopatía metabólica. Las medicaciones que se analizarán son la ciclosporina, el FK 506, el OKT3 y los corticoides.

Ciclosporina

Epidemiología. La ciclosporina es el fármaco más utilizado para evitar el rechazo, siendo sus complicaciones más comunes la hipertensión, la toxicidad renal y hepática. La neurotoxicidad se hace evidente en el 15 al 40% de los pacientes. Los factores de riesgo para la aparición de manifestaciones neurológicas incluyen los altos niveles séricos de la droga, la hipocolesterolemia, la hipomagnesemia, la insuficiencia renal, el empleo concomitante de antibióticos β lactámicos o altas dosis de esteroides, y la radiación craneal.

Hallazgos clínicos. Las cefaleas son comunes, el temblor ocurre hasta en el 40% de los pacientes y las convulsiones generalizadas en 2-6% de los pacientes que reciben ciclosporina. La encefalopatía afecta hasta el 5% de los pacientes. Se han descrito algunos síndromes característicos. Uno de ellos se caracteriza por ceguera cortical y alucinaciones visuales. Otro incluye ataxia y temblor cerebeloso. Ambos síndromes se asocian con alteración del estado mental y déficits motores tales como hemiparesia o cuadriparesia por leucoencefalopatía o mielopatía. La ciclosporina también aumenta el riesgo de mielínolisis centropontina en transplantados de hígado y riñón. Un cuadro específico es el mutismo reversible.

Recientemente se ha descrito un síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible en un grupo heterogéneo de pacientes, incluyendo aquellos con trasplante renal, hepático o de médula ósea y con tratamiento inmunosupresor con tacrolimus o ciclosporina. La causa principal es un aumento brusco de la presión arterial, presentándose el paciente con cefaleas, vómitos, confusión, convulsiones, ceguera cortical y otras anomalías visuales. La RMI confirma una anomalía extensa bilateral de la sustancia blanca posterior sugiriendo edema. Con un tratamiento antihipertensivo adecuado, asociado a la reducción o retiro de los agentes inmunosupresores, la evo-

lución es excelente.

Cuando la toxicidad no es reconocida, los pacientes pueden evolucionar al coma o presentar síntomas cerebrales o de médula espinal. Se han descrito casos de severa espasticidad con reflejos vivos y respuesta de Babinski, que se resuelven con la discontinuación de la droga. En ocasiones se observan episodios de severa diskinesia orofacial.

Exámenes complementarios. La RMI es sensible para la detección de la toxicidad por ciclosporina, mostrando una señal elevada en la sustancia blanca en las imágenes en T2, con predilección por los lóbulos occipitales. El EEG revela enlentecimiento difuso del trazado.

Pronóstico. La neurotoxicidad por ciclosporina es generalmente reversible, con resolución de las manifestaciones clínicas y radiológicas luego de la reducción de la dosis o de la suspensión de la droga. En pacientes con cefaleas, la administración de propranolol puede permitir una mejor tolerancia de la ciclosporina.

FK 506

La droga inmunosupresora FK 506 puede producir manifestaciones de neurotoxicidad que se correlacionan con hallazgos neuropatológicos. La mayoría de las manifestaciones de neurotoxicidad son similares a las de la ciclosporina. Muchos pacientes presentan temblor en las manos, que pueden impedirles escribir. También se han descrito disestesia en miembros, apraxia de la palabra y mutismo. Todos estos signos disminuyen o desaparecen cuando se reducen los niveles de droga en sangre.

Anticuerpo monoclonal OKT3

La complicación neurológica más frecuente del OKT3 es la meningitis aséptica, que se produce en 2-14% de los pacientes tratados, comenzando uno a tres días después de la terapéutica y resolviéndose en uno a cinco días. La encefalopatía se produce en 1 a 10% de los pacientes. Dentro de los cuatro días del tratamiento, los pacientes desarrollan letargia, confusión, obnubilación y psicosis. Pueden aparecer convulsiones, mioclonias y otros movimientos involuntarios. Estos síntomas tardan una a dos semanas en desaparecer cuando se discontinúa la droga.

Corticoides

La encefalopatía inducida por esteroides (psicosis por esteroides) puede aparecer a los pocos días del inicio de la administración de altas dosis de esteroides. Los síntomas son ansiedad, insomnio y cambios del humor, de la depresión a la manía. Pueden producirse síntomas psicopáticos graves.

Las opciones terapéuticas incluyen la supresión o reducción de la dosis de esteroides, o el reemplazo por dexametasona, que es la droga que menos frecuentemente produce encefalopatía.

BIBLIOGRAFÍA

Amodio P, Marchetti P, Del Piccolo F: Spectral versus visual EEG analysis in mild hepatic encephalopathy. *Clin Neurophysiol* 110:1334-1999

Arieff A., Griggs R.: *Metabolic brain dysfunction in systemic disorders.* Little, Brown and Co., Boston 1992

Bernard S., Gray T., Buist M.: Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 346:557-2002

Bleck T., Smith M., Pierre Louis S.: Neurologic complications of critical medical illness. *Crit Care Med* 21:98-1993

Burn D., Bates D.: Neurology and the kidney. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65:810-1998

Butterworth R.: The neurobiology of hepatic encephalopathy. *Semin*

Liver Dis 16:235-1996

Chen R., Bryan Young G.: Metabolic encephalopathies. *Bailliere's Clin Neurol* 5:577-1996

Chen R., Bolton C., Young B.: Prediction of outcome in patients with anoxic coma: A clinical and electrophysiologic study. *Crit Care Med* 24:672-1996

Clary G., Krishnan K: Delirium: diagnosis, neuropathogenesis and treatment. *J Psychiatric Practice* 7:310-2001

Crippen D.: Pharmacologic treatment of brain failure and delirium. *Crit Care Clin* 10:733-1994

Doriath V., Paesmans M., Catteau G.: Acute confusion in patients with systemic cancer. *J Neuro-Oncol* 83:285-2007

Edgren E., Hedstrand U., Kelsey S.: Assessment of neurologic prognosis in comatose survivors of cardiac arrest. *Lancet* 343:1055-1994

Eicher T., Avery E.: Toxic encephalopathies. *Neurol Clin* 23:353-2005

Eidelman L., Putterman D., Putterman C.: The spectrum of septic encephalopathy. Definitions, etiologies, and mortalities. *JAMA* 275:470-1996

Ely E., Shintani A., Truman B.: Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA* 291:1753-2004

Ely E.: Delirium in the Intensive Care Unit. En Vincent J. (Edit.): *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*, Springer, Berlín 2005

Finelli P., Uphoff D.: Magnetic resonance imaging abnormalities with septic encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75:1189-2004

Hanson M., Galvez-Jimenez N.: Management of dementia and acute confusional states in the perioperative period. *Neurol Clin N Am* 22:413-2004

Inouye S., Charpentier P.: Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons. *JAMA* 275:852-1996

Inouye S., Bogardus S., Charpentier P.: A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med* 340:669-1999

Isensee L., Weiner L., Hart B.: Neurologic disorders in a medical intensive care unit. *J Crit Care* 4:208-1989

Jared Bunch T., White R., Gersh B.: Long term outcomes of out-of-hospital cardiac arrest after successful early defibrillation. *N Engl J Med* 348:2626-2003

Kaplan P.: The EEG in metabolic encephalopathy and coma. *J Clin Neurophysiol* 21:307-2004

Kelly B., Matthay M.: Prevalence and severity of neurologic dysfunction in critically ill patients: influence on need for continued mechanical ventilation. *Chest* 104:1818-1993

Leonard J.: Acute metabolic encephalopathy: An introduction. *J Inherited Metab Dis* 28:403-2005

Lipton S., Rosenberg P.: Excitatory aminoacids as a final common pathway for neurologic disorders. *N Engl J Med* 330:613-1994

Marcantonio E., Juarez G., Goldman L.: The relationship of postoperative delirium with psychoactive medications. *JAMA* 272:1518-1994

Meyer N., Hall J.: Brain dysfunction in critically ill patients: the intensive care unit and beyond. *Critical Care* 10:223 (doi:10.1186/cc4980)-2006

Milbrandt E., Angus D.: Critical illness-associated cognitive dysfunction: mechanisms, markers, and emerging therapeutics. *Critical Care* 10:238 (doi:10.1186/cc5078) 2006

Moe S., Sprage S.: Uremic encephalopathy. *Clin Nephrol* 42:251-1994

Naik Tolani S., Oropello J., Benjamin E.: Neurologic complications in the Intensive Care Unit. *Clin Chest Med* 20:423-1999

Nicolas F., Dixneuf B.: Les encephalopathies metaboliques. *Anesth Analg Rean* 28:21-1971

Nolan J., Morley P., Hoek V.: Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. An advisory statement by the Advanced Life Support Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Resuscitation* 57:231-2003

- Ouimet S., Kavanagh B., Gottfried S.: Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive Care Med* 33:66-2007
- Pandharipande P., Ely W.: Sedative and analgesic medications: risk factors for delirium and sleep disturbances in the critically ill. *Crit Care Clin* 22:313-2006
- Papadopoulos M., Davies C., Moss R.: Pathophysiology of septic encephalopathy: a review. *Crit Care Med* 28:3019-2000
- Peeterston M., Geist L., Schwartz D.: Outcome after cardiopulmonary resuscitation in a medical intensive care unit. *Chest* 100:168-1991
- Pisani M., Araujo K., van Ness P.: A research algorithm to improve detection of delirium in the intensive care unit. *Critical Care* 10:R121 (doi:10.1186/cc5027)-2006
- Ravin P.: Metabolic encephalopathy. En Irwin R., Cerra F., Rippe J. (Edit): *Intensive Care Medicine*, Vol 2. 4ª. Edit. Lippincott Raven, New York 1998
- Rummans T., Evans J., Krahn L.: Delirium in elderly patients: evaluation and management. *Mayo Clin Proc* 70:990-1995
- Smith S.: EEG in neurological conditions other than epilepsy: when does it help, what does it add? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76:(Suppl II):ii8-2005
- Stocchetti N.: Brain and sepsis: functional impairment, structural damage, and markers. *Anesth Analg* 101:1463-2005
- The Hypothermia After Cardiac Arrest Study Group: Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 346:549-2002
- Trompeo A., Vidi Y., Ranieri V.: Sleep and delirium in the critically ill: cause or effect? En Vincent J. (Edit.) *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*, Springer, Berlin, 2006
- Vanholder R., de Smet R., Hsu C.: Uremic toxicity: the middle molecule hypothesis revisited. *Semin Nephrology* 14:205-1994
- Watanabe A.: Cerebral changes in hepatic encephalopathy. *J Gastroent and Hepatol* 13:752-1998
- Wesley Ely E., Siegel M., Inouye S.: Delirium in the Intensive Care Unit: an under-recognized syndrome of organ dysfunction. *Sem Resp and Crit Care Med* 22:116-2001
- Wijdicks E.: *Neurology of critical illness*. F.A.Davis Comp., Philadelphia 1995
- Wiles C.: Neurological complications of severe illness and prolonged mechanical ventilation. *Thorax* 51:(Suppl 2):40S-1996
- Woods J., Mion L., Connor J.: Severe agitation among ventilated medical intensive care unit patients: frequency, characteristics and outcomes. *Intensive Care Med* 30:1066-2004
- Young G.: The brain in post-anoxic coma: predicting outcome. En Vincent J. (Edit): *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Springer, Berlin, 2002
- Young G.: Septic encephalopathy. En Vincent J. (Edit): *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Springer, Berlin, 2002
- Young G., Wang J., Connolly J.: Prognostic determination in anoxic-ischemic and traumatic encephalopathies. *J Clin Neurophysiol* 21:379-2004
- Young G.: Continuous EEG Monitoring in comatose intensive care patients: epileptiform activity in etiologically distinct groups. *Neurocritical Care* 2:5-2005
- Zandbergen E., Haan R., Stoutenbeek C.: Systematic review of early prediction of poor outcome in anoxic ischaemic coma. *Lancet* 352:1808-1998
- Zandbergen E., Hijdra A., Koelman J.: Prediction of poor outcome within the first 3 days of postanoxic coma. *Neurology* 66:62-2006
- Zauner C., Gendo A., Kramer L.: Metabolic encephalopathy in critically ill patients suffering from septic or nonseptic multiple organ failure. *Crit Care Med* 28:1310-2000
- Zauner C., Gendo A., Kramer L.: Impaired subcortical and cortical sensory evoked potential pathways in septic patients. *Crit Care Med* 30:1136-2002

CAPÍTULO 82

Analgesia, sedación y relajación en el paciente crítico

DRES. CARLOS LOVESIO Y HUGO MÉCOLI

INTRODUCCIÓN

A pesar de los esfuerzos destinados a proveer un ambiente humanizado para los pacientes críticos, hasta el 75% de los mismos presentan episodios de agitación durante su estadía en Terapia Intensiva, y un porcentaje semejante refiere recuerdos no placenteros de su experiencia en UTI, incluyendo dolor, privación de sueño, ansiedad, pesadillas y alucinaciones. Todas estas experiencias se asocian con el desarrollo del Síndrome de estrés posttraumático. En adición, la agitación se asocia con frecuencia con la remoción inadvertida de tubos endotraqueales o de sondas y catéteres, y se asocia con aumento de la morbilidad. El delirio, un contribuyente frecuente de la agitación en UTI, es común y difícil de diagnosticar en los pacientes críticos. Su incidencia varía desde el 30% luego de la cirugía cardíaca hasta el 87% en los pacientes en unidades de terapia intensiva médicas.

Los agentes sedantes y analgésicos se encuentran entre las drogas más comúnmente utilizadas en medicina intensiva. El objetivo principal de su empleo consiste en lograr una mejoría o desaparición del dolor y de la ansiedad y en la obtención de sueño. Los sedantes y analgésicos tienen otra serie de efectos beneficiosos, además de los derivados de su indicación primaria (Tabla 82/1). Los mismos pueden producir amnesia de los eventos displacenteros. Pueden ser utilizados para controlar el delirio de UTI y para proteger al paciente de la autoagresión, de la agresión al equipo médico y a los equipamientos, así como del retiro involuntario de tubos o curaciones. El control farmacológico de la mecánica respiratoria puede mejorar la tolerancia al ventilador y disminuir la actividad muscular inadecuada del paciente, además de permitir la tolerancia a la hipercapnia permisiva. También permite evaluar la mecánica respiratoria. Los analgésicos y sedantes pueden disminuir la presión intracraneana elevada reduciendo la agitación y el estímulo simpático. Pueden reducir la hipertensión, y el empleo adecuado de los mismos contribuye a reducir la inestabilidad circulatoria. La reducción en el consumo de oxígeno puede disminuir los requerimientos cardíacos en pacientes con síndrome de bajo gasto. Algunos de estos beneficios secundarios, en particular los efectos sobre el aparato respiratorio y la presión intracraneana, pueden ser incrementados si el paciente es tratado con relajantes musculares.

Los agentes sedantes, analgésicos, y bloqueantes neuromusculares tienen una serie de efectos indeseables (Tabla 82/1), especialmente si se utilizan en altas dosis o por tiempos prolongados. Estos efectos incluyen la depresión circulatoria, tanto por vasodilatación como por depresión miocárdica, la depresión no deseada del estímulo respiratorio, la inactividad y la atrofia muscular, la miopatía necrotizante, el íleo paralítico con constipación o pseudoobstrucción intestinal, múltiples alteraciones endocrinas e inmunes, problemas surgidos de la inactividad tales como las úlceras por decúbito, la retención de secreciones y la trombosis venosa, y problemas de acumulación

Tabla 82/1.- Efectos beneficiosos e indeseables comunes a las drogas analgésicas, sedantes y bloqueantes neuromusculares.

Efectos beneficiosos	Efectos desfavorables
Confort, analgesia y ansiolisis	Depresión respiratoria
Amnesia	Depresión circulatoria
Recuperación de la patente sueño-vigilia	Inactividad y atrofia muscular
Mejoría de la sincronía paciente-ventilador	Miopatía paralítica
Mejoría de la oxigenación	Ileo paralítico y constipación
Tolerancia a la hipercapnia permisiva	Supresión endocrina
Reducción de la VCO ₂	Inmunosupresión
Reducción de la presión intracraneana	Ulceras por decúbito y trombosis venosa
Reducción de la hipertensión y la inestabilidad circulatoria	Retención de secreciones respiratorias
Permiten evaluar la mecánica respiratoria	Acumulación, dependencia y abstinencia

de drogas y sus metabolitos, con signos de tolerancia, dependencia o abstinencia.

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS

El dolor es una sensación displacentera asociada a un daño tisular actual o potencial, o descrita en términos relacionados con tal daño. En definitiva, el dolor es una percepción subjetiva compleja de un estímulo nocivo, real o imaginario. Debido a que se trata de un fenómeno subjetivo, el dolor no es cuantificable, y por lo tanto difícil de apreciar para aquellos entrenados en los análisis concretos.

Para los fines del presente capítulo solamente se hará referencia al dolor agudo, definido como “la compleja constelación de experiencias displacenteras sensoriales, perceptivas y emocionales y las respuestas asociadas de tipo autonómico, fisiológico y de conducta, provocada por la injuria, enfermedad aguda o disfunción orgánica con o sin daño morfológico” (Bonica J.). En forma característica, el dolor agudo presenta síntomas precisos y bien localizados. En los pacientes críticos, el dolor es causado por una serie de estímulos nocivos incluyendo trauma, cirugía, inflamación, o dispositivos de control o procedimientos terapéuticos necesarios para el cuidado (tubos de tórax, aspiración endotraqueal, colocación de vías). El dolor agudo habitualmente es autolimitado, o desaparece en días o semanas con tratamiento adecuado.

Un hecho de particular importancia es la repercusión fisiológica del dolor. El dolor agudo severo se encuentra asociado en forma característica con una respuesta del sistema nervioso simpático. La misma se manifiesta por un aumento de la presión arterial diastólica y sistólica, de la frecuencia cardíaca, del volumen minuto cardíaco y por vasoconstricción periférica. La tensión del músculo esquelético aumenta, mientras que la movilidad del músculo liso del aparato digestivo disminuye. Se produce una disminución de la capacidad vital y de la capacidad residual funcional, con un aumento del *shunteo* pulmonar e hipoxemia, lo cual, asociado al aumento de los requerimientos metabólicos tisulares genera una situación de deuda de oxígeno. La pupila se dilata y se observa sudoración y piloerección. Obviamente, este estado aumenta las demandas metabólicas, cardíacas y respiratorias, siendo necesaria su supresión para evitar mayor deterioro fisiológico en un paciente crítico.

El manejo inadecuado del dolor agudo puede producir un complejo sintomático característico. Se desarrolla un círculo vicioso de dolor, ansiedad, angustia, hostilidad, insomnio y falta de descanso emocional que puede dar

origen al denominado “síndrome de terapia intensiva o psicosis de terapia intensiva”. El paciente presenta un severo deterioro psicológico que lo invalida para cooperar en su recuperación.

Para comprender los distintos mecanismos involucrados en la producción de analgesia, es necesario tener un conocimiento de las vías fisiológicas del dolor. Las sensaciones dolorosas se originan en las terminales nerviosas nociceptivas de los nervios sensitivos. La lesión tisular, ya sea isquémica o traumática, libera mediadores inflamatorios celulares que producen edema local y estimulación neuronal. Los mediadores involucrados son la bradiquinina, la sustancia P, la histamina, la 5-hidroxitriptamina y las prostaglandinas.

El potencial de acción originado en las terminales nerviosas se dirige a través de los axones sensitivos hacia la médula espinal. La mayoría de las sensaciones dolorosas viajan a través de axones mielinizados finos (A α) que transmiten los impulsos con rapidez, registrando un dolor intenso, inmediato y localizado. También se encuentran involucrados en la transmisión del dolor muchos axones pequeños no mielinizados (C), que debido a su lenta velocidad de conducción, producen una sensación difusa y más duradera.

Antes de entrar a la médula, las fibras asociadas con la nocicepción se bifurcan, alcanzan al ganglio dorsal, y penetran a la médula a través del asta posterior en la zona del tracto de Lissauer. Las neuronas sensitivas tienen sus cuerpos celulares en las astas posteriores y son bipolares. Dentro de la médula espinal se originan los tractos ascendentes, luego de múltiples sinapsis con interneuronas en las láminas próximas a la zona de entrada de los nervios. Otras fibras ascienden sin realizar sinapsis locales. Los tractos sensitivos se entrecruzan y llegan hasta el tálamo y la corteza, donde las señales transmitidas desde la médula son analizadas para establecer el área y las características del dolor.

El estímulo doloroso es reconocido en el cerebro cuando los niveles de estimulación excitatorios a nivel del asta posterior medular superan a los niveles inhibitorios. La sensación procesada en la médula espinal está muy modulada por las interneuronas, la mayoría de las cuales están bajo control cerebral directo. En efecto, a nivel del área gris periacueductal se localizan una serie de núcleos que dan origen a fibras descendentes que actúan como inhibitorias a nivel de las zonas medulares de multisínapsis. Dentro de las sustancias químicas neurotransmisoras inhibitorias se encuentran las encefalinas, que se unen a los receptores kappa y mu opioideos y producen

una analgesia de nivel espinal. Otras aminas inhibitorias son la serotonina, el GABA y la norepinefrina. Aunque se consideró que los sistemas moduladores descendentes eran exclusivamente inhibidores a nivel espinal, estudios recientes han demostrado que la estimulación de sitios supraespinales también pueden facilitar la transmisión nociceptiva espinal.

El procesamiento consciente del estímulo doloroso involucra la integración de la información temporal y espacial proveniente de la corteza sensorial con la respuesta afectiva motivacional transmitida desde los lóbulos frontales y el sistema límbico. En el cerebro se integran varios eventos relacionados con la experiencia de dolor: a) percepción de la sensación consciente de un estímulo nocivo; b) el despertar debido a una sensación dolorosa; c) la respuesta emocional tal como el miedo al dolor; d) la decisión de como reaccionar al dolor; y e) la decisión de ignorar el dolor. La percepción nociceptiva también produce una respuesta neuroendocrina, cuyos efectos ya fueron descritos.

EVALUACIÓN DEL DOLOR

Existe poca literatura destinada específicamente a la evaluación del dolor en los pacientes internados en terapia intensiva. El indicador más adecuado de la magnitud del dolor es la propia expresión del paciente. Deben ser evaluados la localización, características, factores agravantes y productores de alivio, y la intensidad del dolor. La evaluación de la intensidad del dolor puede ser realizada con herramientas unidimensionales, tales como la escala de evaluación verbal, la escala visual analógica y la escala de evaluación numérica (Fig. 82/1). La escala visual analógica comprende una línea horizontal de 10 cm. con frases descriptivas en cada extremo, tales como "ausencia de dolor" hasta "dolor severo" o "dolor intolerable". Las variaciones incluyen divisiones verticales o marcas numéricas. Aunque no ha sido específicamente evaluada en UTI, esta escala es utilizada con frecuencia en este ambiente. Los pacientes ancianos pueden tener dificultades con esta escala. La escala de evaluación numérica es una escala puntual de uno a diez y el paciente elige un número para describir el dolor, siendo el diez el valor de máximo dolor. Debido a que los pacientes pueden entender mejor esta escala, es que se utiliza con más frecuencia en los pacientes críticos.

Aunque el indicador más confiable de la intensidad del dolor es la propia información brindada por el paciente, los pacientes graves pueden ser incapaces de comunicar su nivel de dolor porque están sedados, anestesiados, o en ARM y recibiendo relajantes musculares. Los pacientes que no se

pueden comunicar pueden ser evaluados a través de observaciones subjetivas de conductas relacionadas con el dolor (movimientos, expresión facial y postura) e indicadores fisiológicos (frecuencia cardiaca, presión arterial y frecuencia respiratoria) y los cambios en estos parámetros luego de la administración de analgésicos.

EVALUACIÓN DEL NIVEL DE SEDACIÓN

Una medición objetiva del nivel de sedación resulta sumamente útil para evitar la administración inadecuada o excesiva de drogas sedantes en los pacientes críticos. La sedación prolongada luego de la discontinuación de estas drogas generalmente plantea problemas diagnósticos, y en ocasiones hace necesario el uso de métodos complementarios costosos que pueden ser innecesarios. La amplia variabilidad farmacocinética que existe en la población de pacientes, hace difícil el empleo de una metodología basada en la aplicación de dosis fijas de drogas. La única aproximación racional al problema de la administración de drogas analgésicas y sedantes en UTI es la estrategia de obtener una titulación dosis-efecto basada en una evaluación objetiva de los requerimientos de cada paciente en particular. El nivel de sedación ideal es aquel que provee un grado de sueño tal que el paciente pueda ser fácilmente despertado.

El nivel de conciencia es evaluado en forma rutinaria como parte del examen físico de los pacientes críticos. En un intento de proveer un medio más consistente y objetivo de evaluar el nivel de sedación, se han desarrollado varias escalas clínicas.

La escala de Ramsay (Tabla 82/2) fue desarrollado específicamente como un sistema para medir la sedación inducida por drogas. La escala provee una manera de medir el nivel de respuesta y de sueño de los pacientes en UTI. También se ha utilizado para la evaluación de los pacientes en el período postanestésico. Desafortunadamente, la agitación y la sobredosificación no son fácilmente evaluables con esta escala. Se considera como nivel deseable de sedación un nivel 2 a 3, o sea aquel en el cual el paciente está confortable y responde a los comandos. Manteniendo este nivel de sedación se minimiza la posibilidad de sedación prolongada o de depresión respiratoria luego de suspender la terapéutica. Durante los períodos de estimulación intensa (fisioterapia, aspiración de secreciones), este nivel de sedación puede ser insuficiente. Esta escala no resulta de utilidad en pacientes que reciben relajantes musculares. Para compensar esta deficiencia, se han desarrollado escalas que incorporan un escore separado para individuos que reciben estas drogas.

La escala de sedación-agitación de Riker provee una

Escala visual analógica



Escala de descripción verbal



Escala de relación numérica

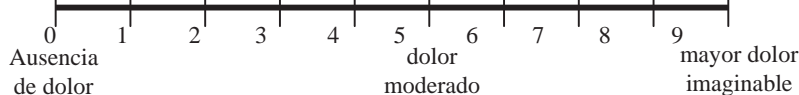


Fig. 82/1.- Escalas de evaluación del dolor.

Tabla 82/2.- Escala de sedación de Ramsay

Nivel	Descripción
Despierto	
1	Ansioso y o agitado
2	Cooperativo, orientado y tranquilo
3	Responde a comandos
Dormido	
4	Quieto, pero con respuesta satisfactoria a estímulo auditivo suave
5	Paciente quieto, sin respuesta al estímulo auditivo pero con respuesta al estímulo doloroso. Esto se considera sedación superficial. El paciente puede quedar con un control u observación relativos
6	Sin respuesta al estímulo doloroso. Esto es sedación profunda. Se debe controlar estrictamente la mecánica respiratoria. El paciente puede pasar en segundos a un estado de depresión respiratoria severa

aproximación a la conducta de los pacientes con tres niveles de severidad para la sedación, tres niveles para la agitación y un nivel para el paciente calmo y despierto (Tabla 82/3). La validez de la escala de Riker fue confirmada con otras escalas subjetivas y con un índice biospectral. También es la primera escala subjetiva que permite detectar cambios en el estado de sedación a través del tiempo.

La escala de observación de alerta sedación (*Observer's Assessment of Alertness/Sedation* -OAA/S-) (Tabla 82/4) se introdujo para realizar estudios farmacológicos con benzodiazepinas. La misma mide el nivel de alerta de sujetos sedados basado en la evaluación de cuatro categorías: respuesta, lenguaje, expresión facial y apariencia ocular. Se asigna un score separado para cada una de las categorías, y un nivel compuesto por el máximo nivel en

Tabla 82/3.- Escala de sedación-agitación de Riker

7	Agitación peligrosa	Intento de retiro del tubo endotraqueal o remoción de catéteres, agresión al personal, movimientos riesgosos, intentos de levantarse del lecho
6	Muy agitado	No se calma a pesar de frecuentes intentos verbales de fijar límites, requiere restricción física, muerde el tubo endotraqueal
5	Agitado	Ansioso o moderadamente agitado, intentos de sentarse, calma con la conversación
4	Calmo y cooperativo	Calmo, fácil de despertar, responde a los comandos
3	Sedado	Difícil de despertar, despierta con estímulos verbales intensos o dolorosos, sigue comandos simples
2	Muy sedado	Se despierta con el estímulo doloroso pero no se comunica ni sigue los comandos, se puede mover espontáneamente
1	No despertable	Ausencia de respuesta o respuesta mínima a los estímulos dolorosos, no se comunica ni sigue los comandos

cada una de las mismas. La escala OAA/S provee una evaluación más comprensiva y un alto nivel discriminatorio para los diferentes niveles de sedación.

La escala de agitación/sedación de Richmond (RASS), fue desarrollada por un grupo multidisciplinario en la Universidad de Richmond. La misma es una escala de 10 puntos que se puede obtener fácilmente con pasos bien definidos y que brinda una evaluación adecuada de los niveles de agitación o sedación. Los valores incluidos en la escala RASS de 10 puntos varían desde el valor más alto de 4 (combatiendo) al más bajo de -5 (coma profundo). En el sistema RASS, los pacientes que están espontáneamente alertas, calmos y no agitados se consideran con score 0 (zona neutral). Los pacientes ansiosos o agitados reciben un rango de valor dependiendo de su nivel de ansiedad: 1 para el ansioso, 2 para el agitado (combatiendo con el respirador), 3 para el muy agitado (remoción de catéteres o sondas), y 4 para el combatiendo (violento y con riesgo para si mismo o para el personal de asistencia). Los scores -1 a -5 se asignan a pacientes con varios grados de sedación basados en su capacidad de mantener el contacto visual: -1 por más de 10 segundos, -2 para menos de 10 segundos, y -3 para la apertura ocular pero sin contacto visual. Si se requiere un estímulo físico para la apertura ocular, se asigna un valor de -4, y -5 si no hay respuesta al estímulo físico o doloroso.

Estas escalas son fáciles de utilizar, pero los cambios bruscos en el nivel de sedación pueden ser pasados por alto, y el uso de las mismas no es posible cuando se administran agentes bloqueantes neuromusculares.

El empleo de técnicas neurofisiológicas para monitorizar el nivel de sedación se basa en la premisa de que la actividad eléctrica cerebral es un indicador sensible de su función. La ventaja principal del empleo del EEG es que se trata de una medición no invasiva, objetiva y continua de la función cerebral. La interpretación del mismo puede ser simplificada definiendo variables específicas que pueden ser recogidas en forma continua y utilizadas para monitorizar el nivel de sedación. En la actualidad se está trabajando con una técnica denominada "Índice biospectral". La misma consiste en convertir el EEG continuo en un número de 0 a 100, a través de la digitalización de la señal. El método permite reconocer y rechazar los artefactos. El índice biospectral final es el resultado de la combinación de cuatro componentes: hallazgos de baja frecuencia, asociados con efectos anestésicos profundos; hallazgos de alta frecuencia, asociados con efectos anestésicos ligeros y activación beta; grado de EEG suprimido; y grado de quasi-supresión. Los valores que permiten analizar la magnitud de la sedación son: 100: despierto, muy leve a moderada sedación; 70: estado hipnótico superficial; 60: estado hipnótico moderado; 0 a 40: estado hipnótico profundo.

DROGAS ANALGÉSICAS

Los agentes analgésicos utilizados para el alivio del dolor en los pacientes críticos pueden ser clasificados en cuatro grupos: analgésicos opioideos o narcóticos, analgésicos no opioideos, anestésicos locales y anestésicos inhalantes. Solo se hará referencia a los dos primeros grupos.

Analgésicos opioideos. El término opioideo se utiliza para referirse en sentido genérico a todos los compuestos naturales o sintéticos, con acciones similares a las de la morfina.

Los analgésicos opioideos continúan siendo las drogas

Tabla 82/4.- Escala OAA/S.

Respuesta	Lenguaje	Expresión facial	Ojos	Score
Respuesta rápida al nombre en tono normal	Normal	Normal	Claros, no ptosis	1
Respuesta al nombre en tono normal	Lento o arrastrado	Relajación leve	Entreabiertos o ptosis leve	2
Respuesta al nombre con voz intensa o repetida	Lento o arrastrado (prominente)	Caída de la mandíbula	Casi cerrados	3
Respuesta sólo ante la sacudida o estímulo doloroso	Pocas palabras reconocibles	-	-	4
Sin respuesta	-	-	-	5

más utilizadas para el alivio del dolor agudo en los pacientes críticos. Estas drogas son fáciles de administrar, la mayoría de bajo costo, y su empleo produce cierta sensación de euforia asociada a la analgesia.

Clasificación. Los opioideos pueden ser clasificados en agonistas, que simulan a la morfina en la mayoría de sus acciones; agonistas parciales, cuyo empleo se tiende a discontinuar debido a que producen mucha sedación y escasa analgesia; y antagonistas puros, que carecen de acción agonista en cualquier receptor (Tabla 82/5).

Mecanismo de acción. En la actualidad se acepta que los agentes opioideos ejercen su efecto analgésico por unión selectiva a receptores específicos situados en diferentes regiones del sistema nervioso. La evidencia neuroquímica indica que los receptores están asociados con sinapsis del SNC, y funcionan como sitios blanco de neurotransmisores específicos. Para explicar las acciones de los opioideos se han postulado diferentes clases o subtipos de receptores. Sobre la base de estudios en perros, se han identificado cinco tipos de receptores (μ , κ , σ , β y ϵ).

Farmacocinética. La morfina es el prototipo de los analgésicos narcóticos de efecto agonista puro, todos los cuales tienen acciones cualitativamente similares sobre el SNC. Las diferencias entre estas drogas están relacionadas habitualmente con su comienzo de acción, duración de actividad en función del perfil farmacocinético, efectos colaterales y acciones euforizantes.

Los opiáceos se absorben fácilmente del tracto gastrointestinal, también se absorben de la mucosa nasal y del pulmón, y por la inyección subcutánea o intramuscular. Con la mayoría de los opiáceos, el efecto de una dosis es menor por administración oral que parenteral, debido a un significativo metabolismo en el primer pasaje por el hígado.

Tabla 82/5.- Clasificación de las drogas opioideos.

Droga	Receptor μ	Receptor κ
Agonistas opioideos		
Morfina	Ag	Ag
Hidromorfona	Ag	Ag
Meperidina, fentanilo y análogos	Ag	Ag
Congéneres de la metadona	Ag	Ag
Agonistas-antagonistas opioideos		
Pentazocina	Ant	Ag
Nalbufina	Ant	Ag
Buprenorfina	pAg	
Antagonistas opioideos		
Naloxona	Ant	Ant
Naltrexona	Ant	Ant

Ag: agonistas; Ant: antagonistas competitivos; pAg: agonistas parciales

La farmacocinética de la morfina depende de la vía de administración. Con la administración intravenosa, la morfina provee un efecto pico analgésico dentro de los 20 minutos, en comparación con 30 a 60 minutos cuando se utiliza la vía intramuscular. El metabolismo se produce a través de la conjugación en el hígado, y la excreción se produce a través del riñón. El metabolito predominante, el 6-glucurónido de morfina, es un agente analgésico activo y se puede acumular en pacientes con fallo renal. Este metabolito es varias veces más potente que la propia morfina.

Reacciones adversas. Los opioideos presentan una serie de efectos adversos que limitan su empleo: depresión respiratoria, náuseas, vómitos, constipación, deterioro hemodinámico, con hipotensión y bradicardia, y aumento de la presión endocraneana. Otras reacciones incluyen miosis, espasmo de los tractos urinario y biliar, y rara vez fenómenos de hipersensibilidad. La morfina estimula la liberación de histamina, que puede resultar en reacciones de vasodilatación que inducen inestabilidad cardiovascular. Los antihistamínicos, especialmente los antagonistas de los receptores H_1 y H_2 , eliminan los efectos vasodilatadores de la morfina.

La depresión respiratoria es la reacción aguda más peligrosa producida por los analgésicos opioideos, aunque la misma rara vez es grave con las dosis habituales. Su efecto depresor se produce a nivel de las neuronas del centro respiratorio en el bulbo, generando disminución de la frecuencia respiratoria, del volumen corriente, de la ventilación minuto y aumentando la $PaCO_2$. La hipoventilación severa y la apnea son más frecuentes en ancianos debilitados y en aquellos pacientes con patología respiratoria caracterizada por hipoxemia crónica. Los opioideos deben ser utilizados con cuidado en pacientes con secreciones respiratorias excesivas, debido a que los mismos disminuyen la actividad ciliar, reducen el reflejo tusígeno y aumentan el tono broncomotor.

Los opioideos son riesgosos en pacientes hipovolémicos, por cuanto pueden agravar la hipotensión arterial debido a su efecto vasodilatador arterial y venoso. La morfina, por su parte, puede ser utilizada con seguridad en pacientes con depresión miocárdica, por cuanto no agrava el deterioro existente.

Los opioideos deben ser utilizados con precaución en pacientes con procesos patológicos que aumenten la presión intracraneana, por cuanto pueden agravar la misma y producir apnea. La dosis de analgésicos narcóticos debe ser reducida en pacientes con mixedema, hipotiroidismo o hipoadrenalismo.

Todos los opioideos estimulan los receptores μ intestinales, lo que produce constipación. El esfínter de Oddi es muy afectado por los opioideos puros, tales como el fentanilo y la morfina, y en menor grado por la meperidina.

Los espasmos del esfínter de Oddi potencialmente pueden contribuir a producir dolor cólico biliar en pacientes con desordenes obstructivos biliares o pancreatitis, estando contraindicados en presencia de estas patologías.

La asociación de coma, pupilas puntiformes y depresión respiratoria debe inducir al diagnóstico de intoxicación por opioideos, en particular si existen antecedentes de ingesta o administración de drogas. En pacientes con intoxicación grave por opioideos se debe utilizar como tratamiento el antagonista fisiológico naloxona. La droga es efectiva para revertir la depresión respiratoria, produciendo rápidamente un aumento de la frecuencia respiratoria y del volumen corriente. Se debe tener presente que la naloxona revierte todos los efectos de los opioideos, incluyendo el efecto analgésico. La dosis recomendada de naloxona para la depresión respiratoria inducida por opioideos es de 2 mg en bolo intravenoso. En intoxicaciones con propoxifeno, pentazocina o sobredosis masiva de otros analgésicos, pueden requerirse dosis de hasta 20 veces la citada. La droga puede administrarse en estos casos por perfusión intravenosa. La naloxona no es recomendable luego de la analgesia prolongada, debido a que puede inducir un síndrome de abstinencia y producir náuseas, estrés cardíaco y arritmias.

Los antagonistas opiáceos como la nalorfina y el levorfanol, que también tienen acciones agonistas, deben utilizarse con cuidado en pacientes intoxicados, por cuanto pueden agravar la depresión respiratoria inducida por el alcohol, los barbitúricos y otros depresores no opioideos del SNC. Tampoco son recomendables luego del empleo prolongado de opioideos, ya que pueden producir síntomas de abstinencia.

Vías de administración y dosis. La analgesia efectiva sólo puede ser cuantificada mediante el análisis de la respuesta total al dolor y su alivio concomitante. Puesto que la sensibilidad de cada paciente a una dosis determinada de un narcótico varía, la cantidad requerida debe ser adecuadamente titulada sobre una base individual.

Otros analgésicos opioideos. El *fentanilo* es un agonista opioideo sintético 75 a 125 veces más potente que la morfina, que tiene un comienzo de acción inmediato, a los 30 segundos, cuando se administra por vía intravenosa. Tiene una corta duración de acción, probablemente por redistribución en la grasa, músculo y tejido pulmonar. La saturación de estos tejidos puede prolongar la analgesia y la depresión respiratoria. El fentanilo se metaboliza en el hígado, siendo eliminado el 75% de la dosis administrada por orina en forma de metabolitos, y el 10% como droga inalterada. El fentanilo se utiliza en dosis bajas (1 a 2 µg/kg) para analgesia, en dosis moderadas (2 a 10 µg/kg) para anestesia balanceada, y en dosis altas (20 a 50 µg/kg) para cirugía. La dosis de mantenimiento deberá ser individualizada para cada caso en particular. La droga puede utilizarse en infusión endovenosa, en dosis de 50 a 150 µg (1 a 3 ml) por hora; y por vía peridural en dosis de 1,5 µg/kg. La infusión intravenosa continua sólo se debe utilizar en pacientes que están intubados y ventilados. Es un fármaco recomendable en pacientes con insuficiencia renal, y al no liberar histamina como la morfina, es útil en pacientes inestables hemodinámicamente o con hiperreactividad de la vía aérea. Los efectos colaterales principales del fentanilo son depresión respiratoria, rigidez muscular y bradicardia. Otros efectos descritos son hipotensión, mareos, visión borrosa, náuseas, vómitos y espasmo de glotis. También se ha descrito la aparición de

tolerancia a las pocas horas de su administración continua, y un probable aumento de la PIC en pacientes con hipertensión endocraneana.

El *sulfentanilo* es un análogo sintético del fentanilo 5 a 10 veces más potente que éste, con un comienzo de acción inmediato y una corta duración de acción.

El *alfentanilo* es aproximadamente 25 veces más potente que la morfina. Tiene una menor vida media debido a su menor volumen de distribución y al mayor clearance hepático. No tiene metabolitos activos. Estas características pueden estar modificadas en pacientes con enfermedades hepáticas cuando se administra en forma prolongada. Es droga de elección cuando se requiere un efecto rápido y de breve duración, como en la maniobra de intubación o para la colocación de vías vasculares. Su alto costo limita su empleo.

El *remifentanilo* (Ultiva®) es un agonista selectivo del receptor µopioideo, que tiene un rápido comienzo de acción (alrededor de un minuto) y que rápidamente alcanza un estado estable. El remifentanilo exhibe un metabolismo rápido y previsible por estererasas específicas en la sangre y en los tejidos, y tiene una vida media constante de 2-3 minutos, que es independiente de la duración de la infusión. Ello hace que sea fácil titular sus efectos, pudiendo además ser utilizado por largos periodos sin riesgo de acumulación; en efecto, la farmacocinética del remifentanilo no se altera de manera clínicamente significativa en pacientes en terapia intensiva con deterioro renal moderado o severo o con insuficiencia hepática que reciben la droga hasta por 72 horas. Ello lo hace particularmente atractivo para su uso en terapia intensiva, donde es común la presencia de disfunción orgánica múltiple.

Para proveer efectos continuos, el remifentanilo debe ser administrado en una infusión continua, alcanzándose un estado estable en el plasma luego de 10 minutos de iniciar una infusión constante.

El remifentanilo puede ser inicialmente administrado solo en pacientes ventilados en UTI. Se debe iniciar una infusión a un ritmo de 0,1-0,15 µg/kg/min (6 a 9 µg/kg/h) e ir incrementar la dosis a razón de 0,025 µg/kg/min cada 5 minutos hasta alcanzar el nivel requerido de analgesia y sedación. Si no se logra una sedación adecuada con una infusión de 0,2 µg/kg/min (12 µg/kg/h), es recomendable adicionar un agente sedante puro, tal como el propofol o el midazolán. Si se requiere la supresión del centro respiratorio para realizar asistencia respiratoria controlada, se requieren dosis más elevadas, observándose en estos casos mayores efectos colaterales, en particular hipotensión y bradicardia.

Antes de la extubación, la infusión de remifentanilo debe ser gradualmente disminuida hasta 0,1 µg/kg/min (6 µg/kg/h). Luego de la extubación, el remifentanilo debe ser disminuido en un 25% en intervalos de 10 minutos hasta la discontinuación de la infusión. Se debe planear la transición a una analgesia alternativa antes de la discontinuación de la droga.

La *buprenorfina* presenta una latencia de efecto de 30 minutos, y una duración más prolongada que la de la morfina, entre seis y ocho horas luego de la administración intramuscular, lo que la convierte en muy adecuada para el tratamiento del dolor postoperatorio. La dosis clínica suele oscilar entre 0,20 y 0,60 mg en los adultos. La potencia analgésica con respecto a la morfina es de 30:1. Los efectos secundarios incluyen náuseas, vómitos y depresión respiratoria. Presenta muy escasa acción sobre el

aparato circulatorio.

La *nalbupina* (Nubaina®) es un analgésico agonista-antagonista sintético con una potencia similar a la de la morfina cuando se utiliza por vía intramuscular o endovenosa. Por vía intramuscular tiene un comienzo de acción similar a la morfina con una duración de acción de tres a seis horas. Los efectos colaterales son similares a los de la morfina. La nalbupina puede ser utilizada para revertir los efectos depresores respiratorios de los agonistas puros sin perder el efecto analgésico.

Analgésicos no narcóticos. El más común de los analgésicos no narcóticos utilizados para el tratamiento del dolor en los pacientes críticos es la *ketamina*. La droga es un agente inductor anestésico que produce un estado cataléptico disociativo con mínima sedación. La ketamina tiene efectos antiarrítmicos y es un potente broncodilatador. Aumenta el flujo sanguíneo cerebral y la presión intracraneana, por lo que no es recomendable su empleo en pacientes con problemas neuroquirúrgicos. Su mayor ventaja es su rápido comienzo de acción, su corta duración de efecto (8 a 12 minutos) y su escaso efecto sobre la respiración, aún en dosis elevadas. La droga habitualmente produce aumento de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca, y una alta incidencia de pesadillas. El 50 al 80% de los pacientes tienen alucinaciones que pueden persistir luego de su supresión. Se han descrito episodios transitorios de delirio o excitación. Estos efectos pueden disminuirse con el empleo conjunto con benzodiazepinas o propofol.

Para procedimientos cortos, como cambios de curaciones en quemados, y debridamiento de heridas, la dosis de 1 a 2 mg/kg/EV produce 5 a 15 minutos de intensa analgesia. Se pueden utilizar dosis repetidas de 0,5 a 1 mg en procedimientos que duran más de 15 minutos.

Antiinflamatorios no esteroideos. La disponibilidad de agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINES) en formulación inyectable ha permitido su empleo en pacientes luego de cirugía ortopédica mayor y torácica. Los AINES son eficaces contra el dolor de origen somático, y su acción sinérgica con los opioides permite reducir la dosis de estos últimos. Este beneficio es particularmente importante en individuos con riesgo de depresión respiratoria, tales como los ancianos y los que tienen síndrome de apnea de sueño. Se admite que existe menos ileo paralítico luego del empleo de AINES en la cirugía abdominal mayor.

La potencia de estos productos como inhibidores de la ciclooxigenasa hace que sean particularmente tóxicos en los pacientes críticos. El uso de AINES se puede asociar con un estado hiporreninémico hiperkalémico, y además con la retención de sodio y agua, y disminución de la eficacia de los agentes antihipertensivos. La disminución que producen en el flujo sanguíneo renal es especialmente marcada en presencia de disfunción renal, pudiendo agravar el deterioro renal y producir insuficiencia renal aguda a través de un mecanismo isquémico. El daño renal puede aparecer a las 24 horas del empleo en los sujetos susceptibles. Si bien es reversible con la suspensión de la droga, si ésta se continúa se puede producir una necrosis tubular aguda.

La inhibición de la síntesis a nivel gástrico de prostaglandinas puede producir gastritis erosiva y úlceras pépticas, y predispone a la perforación a través de varios mecanismos. Las complicaciones de los AINES a nivel digestivo son particularmente frecuentes en pacientes an-

cianos y en aquéllos que reciben corticosteroides.

ANALGESIA REGIONAL

La forma más útil y ampliamente aplicada de analgesia regional es el bloqueo epidural. La misma se utiliza para tratar el dolor derivado de la cirugía torácica, del trauma torácico bajo, y de la cirugía abdominal. La técnica implica la aplicación de opiáceos con o sin anestésicos locales en el espacio epidural.

Los opioides espinales ejercen sus efectos analgésicos reduciendo la liberación de neurotransmisores a nivel presináptico, y a través de la hiperpolarización de la membrana de las neuronas del asta dorsal a nivel postsináptico. Los opioides epidurales tienen la ventaja de producir analgesia sin bloqueo motor o simpático. Se han comprobado diferencias entre los opioides más frecuentemente utilizados con estos fines. El comienzo de la analgesia es más rápido con los opioides altamente liposolubles. Opuestamente los opioides menos liposolubles, tales como la morfina, son retenidos en el LCR proporcionando un aporte más lento a la médula, y consecuentemente presentan una mayor duración de la analgesia tras la administración de una dosis única.

Las drogas con efectos analgésicos peridurales pueden ser administradas por bolos intermitentes o por infusión continua. Con bolos intermitentes se obtiene una excelente analgesia, pero su duración es variable, por lo cual se pueden requerir administraciones frecuentes, ocasionando una mayor demanda de personal y de trabajo de enfermería, y un aumento de los efectos secundarios. La infusión continua logra niveles constantes de medicación, evitando los picos y valles en la analgesia y produciendo menos efectos secundarios.

La experiencia clínica ha demostrado que la técnica de analgesia epidural tiene beneficios significativos cuando se la compara con la administración parenteral de opioides para el tratamiento del dolor agudo, incluyendo:

- La calidad de la analgesia es superior y los efectos secundarios son menores;
- Produce disminución de la magnitud de la respuesta neuroendocrina y metabólica al estrés quirúrgico;
- La estimulación simpática y la liberación de catecolaminas disminuyen, el trabajo cardíaco y el consumo de oxígeno son menores, lo que favorece a los pacientes con enfermedades cardíacas;
- Varios estudios han demostrado que la analgesia peridural continua se asocia con menor disfunción pulmonar después de la cirugía torácica o abdominal. Se conserva mejor el reflejo de la tos y la eliminación de las secreciones bronquiales, lo cual es particularmente beneficioso en pacientes con enfermedad pulmonar crónica;
- El tiempo de hospitalización disminuye en pacientes que reciben analgesia peridural. En el caso de los pacientes que requieren asistencia respiratoria en el posoperatorio, esta técnica podría disminuir el tiempo de la misma.

En la Tabla 82/6 se indica la técnica de administración de morfina en el espacio epidural.

Las complicaciones descritas para la analgesia peridural continua incluyen depresión respiratoria, que es la más riesgosa, y que puede atribuirse al empleo de dosis elevadas en bolo, edad avanzada, empleo en pacientes debilitados, o empleo en combinación con opioides o sedantes parenterales; retención urinaria; prurito; sedación; náuseas y vómitos; hipotensión arterial; y compromiso neurológico por malposición del catéter. La depresión

Tabla 82/6.- Administración de morfina por infusión continua epidural.

- a. Colocar el catéter próximo al segmento espinal que inerva el área comprometida. Se recomienda a nivel de D₆₋₇ para cirugía torácica, y D₁₀₋₁₁ para cirugía abdominal.
- b. Preparar una solución de morfina al 0,01% diluyendo 15 mg de morfina sin conservantes con 250 ml de suero salino (dilución 0,1 mg/ml).
- c. Comenzar la infusión en la cirugía, una o dos horas antes de terminar, a razón de 5 a 8 ml/hora. Continuar en el posoperatorio con la misma velocidad. Administrar dosis de rescate con 0,2 a 0,3 mg de morfina cada 10-15 min, o con morfina IV 2-4 mg cada dos horas.
- d. Si la analgesia es inadecuada luego de una hora, incrementar la dosis de rescate de a 0,1 mg por vez. Si la analgesia sigue siendo inadecuada tras una hora adicional, disminuir el intervalo entre las dosis de rescate.

respiratoria puede ser revertida con el empleo de naloxona IV en dosis de 0,1 a 0,4 mg, con incremento de la dosis hasta obtener una respuesta adecuada.

DROGAS HIPNOSEDANTES

En adición al dolor, la ansiedad y el insomnio son eventos comunes en los pacientes críticos. Si bien el manejo efectivo del dolor disminuye la necesidad del empleo de drogas para el tratamiento de la ansiedad y el insomnio, no elimina totalmente la farmacoterapéutica de estos problemas. El tratamiento inefectivo de estas situaciones, por su parte, crea miedo e incluso psicosis. Se debe tener presente, por otra parte, que muchos sedantes aumentan la sensibilidad de los pacientes al dolor, teniendo un efecto antianalgésico, por lo que es imprescindible evaluar la posibilidad de la presencia de dolor para administrar en forma conjunta analgésicos.

Benzodiazepinas. Las benzodiazepinas son tranquilizantes menores que se clasifican en tres grupos de acuerdo a su estructura y actividad: compuestos pronordiazepam (diazepam y flurozepam), compuestos nitro (clorazepam y nitroazepam) y compuestos de acción corta (lorazepam, oxazepam y midazolam).

Las benzodiazepinas son sedantes con propiedades ansiolíticas y amnésicas. Los mismos disminuyen el consumo de oxígeno por el cerebro con una reducción consecuente en los requerimientos de flujo sanguíneo cerebral. Tienen potente actividad anticonvulsivante. En pacientes agitados, pueden mejorar la estabilidad hemodinámica, en general en dosis elevadas, las que pueden promover una moderada depresión respiratoria y cardiaca, especialmente cuando las benzodiazepinas se combinan con opiáceos u otros analgésicos. La administración a largo tiempo puede asociarse con tolerancia y requerimiento de aumento de la dosis.

Las benzodiazepinas interfieren con la transmisión interneuronal a nivel de la médula espinal. Este hecho probablemente explique su acción relajante muscular en pacientes con espasmos musculares. A nivel supraespinal, interfieren con el sistema facilitador reticular y deprimen todas las estructuras límbicas, incluyendo el hipocampo, amígdala, tálamo y girus angularis. Probablemente esta acción sobre las estructuras límbicas sea la responsable del efecto anticonvulsivante.

Las benzodiazepinas actúan interaccionando con un

receptor específico en el SNC. El receptor es una subunidad moduladora del receptor GABA-A. El GABA es el neurotransmisor inhibitorio más importante que regula el flujo de iones cloro en la membrana neuronal post-sináptica. Las benzodiazepinas, al ocupar el receptor alteran el flujo iónico mediado por el GABA aumentando los efectos de cantidades mínimas de éste a nivel de la sinapsis.

Administradas solas, las benzodiazepinas producen pocos cambios en las funciones bulbares de respiración y circulación. Sin embargo, cuando se ingieren en dosis elevadas con fines suicidas o cuando se combinan con otros sedantes endovenosos, hipnóticos o analgésicos pueden producir severa depresión respiratoria y circulatoria.

El *midazolam* es la única benzodiazepina soluble en agua, por lo cual es fácil su administración por infusión continua. Si bien se trata de un agente hipnótico sedante, también tiene potentes efectos ansiolíticos y amnésicos, lo cual la hace particularmente útil en terapia intensiva. Luego de una inyección intravenosa en bolo de midazolam en sujetos sanos, el tiempo de sedación pico es de cinco a 10 minutos, y la duración del efecto varía entre 30 y 120 minutos. La corta duración de efecto observada con dosis única de midazolam es debida fundamentalmente a su rápida redistribución en los tejidos periféricos; la vida media bajo estas condiciones se estima en aproximadamente cuatro horas. El metabolito activo tiene una potencia del 10% de la droga base. Este metabolito es excretado por el riñón con una vida media de una hora. Cuando el midazolam se administra para sedación en infusión continua por más de 24 horas, la duración de efecto es mucho más larga, lo cual se ha atribuido a diferencias en la farmacocinética de la droga cuando se administra en distintos tiempos ("Farmacocinética basada en el contexto"). Durante la exposición por largo tiempo, el midazolam se acumula en gran parte en los tejidos periféricos. Luego de la discontinuación, la droga acumulada comienza a pasar a la circulación, por lo que su vida media en estas circunstancias puede alcanzar hasta 48 horas. Para evitar esta prolongación de efectos, se recomienda titular periódicamente la infusión para mantener el nivel deseado de sedación con la mínima cantidad de droga.

Los efectos colaterales del midazolam incluyen disminución de la presión arterial por efecto vasodilatador y depresor cardiaco, depresión respiratoria que puede llegar a la apnea, en especial en ancianos; y disminución del flujo sanguíneo cerebral. No se han reportado alteraciones renales ni hepáticas. Se ha descrito tolerancia creciente ante el empleo continuo de la droga y síndrome de privación al suspender su administración.

El *lorazepam* es una benzodiazepina de acción prolongada. Tiene un comienzo de acción mucho más lento que el midazolam debido a su escasa solubilidad en lípidos, mientras que la duración de efectos es mayor debido a su pequeño volumen de distribución, con menor redistribución en los tejidos periféricos. El tiempo pico de acción luego de la inyección intravenosa es de 30 minutos, y la duración de la sedación de 10 a 20 horas. Luego de la infusión intravenosa por períodos prolongados de tiempo, el efecto sedante residual puede persistir por más de tres días luego de la discontinuación de la infusión. Se recomienda disminuir progresivamente las dosis de infusión a medida que se prevé la discontinuación de la misma. En un estudio realizado en pacientes en una UTI médica, el lorazepam probó ser una alternativa útil del midazolam

para la sedación prolongada, alcanzando un manejo aceptable del nivel de sedación a un décimo del costo.

El *diazepam* tiene dos metabolitos activos (oxazepam y desmetil diazepam), y el tiempo de eliminación es más largo, especialmente en enfermedades hepáticas, en las cuales la vida media puede superar los dos días. La tendencia a precipitar y bloquear las tubuladuras cuando entra en contacto con otras medicaciones, y su larga vida media no lo hacen práctico para el empleo en infusión. Su bajo costo hace que el empleo en bolo durante la ventilación mecánica pueda ser una buena forma de utilización.

Actualmente se dispone de un antagonista específico de las benzodiazepinas, el *flumazenilo*. El mismo bloquea en forma competitiva los efectos de aquéllas en los receptores GABAérgicos que median la inhibición en el SNC. La droga actúa a nivel de los receptores centrales pero no en los receptores periféricos de las benzodiazepinas.

El flumazenilo previene los efectos amnésicos, cognitivos, psicomotores y subjetivos de las benzodiazepinas. Tiene una vida media corta, de 30 a 90 minutos, se une en un 50% a las proteínas, se metaboliza en el hígado y no tiene metabolitos activos, aunque estas características no están completamente definidas en el paciente crítico. No antagoniza los efectos de las drogas que no actúan sobre los receptores de las benzodiazepinas, tales como narcóticos, barbitúricos, antidepresivos cíclicos y etanol. La dosis inicial recomendada de flumazenilo para revertir los efectos sedativos de las benzodiazepinas es 0,2 mg administrado en 15 segundos. Algunos autores recomiendan una reversión más lenta, a través de la infusión continua de una dosis de 0,05 mg/h con observación constante. En este caso se produce un despertar lento y tranquilo, seguido por una progresiva instalación de la quietud cuando se suspende la infusión. Esto evita el despertar brusco, con eventual excitación e hipertensión, que sigue a la administración en bolo de la droga. Se han descrito dosis acumulativas de hasta 300 mg sin efectos adversos. Si el estado de conciencia del paciente y su función respiratoria no presentan una mejoría significativa después de la administración de dosis repetidas de flumazenilo, se debe descartar la intoxicación por benzodiazepinas. La droga es útil para el diagnóstico diferencial del coma, para la evaluación puntual y transitoria del nivel de conciencia de pacientes críticos sometidos a sedación continua con benzodiazepinas, para facilitar la retirada de la ventilación mecánica, y tiene cierto efecto despertador sobre los pacientes con encefalopatía hepática. Se debe tener presente que también revierte el efecto anticonvulsivante de las benzodiazepinas, pudiendo desencadenar convulsiones en pacientes predisuestos.

Propofol. El propofol (Diprivan®) es un compuesto muy poco soluble en agua, que se provee como emulsión lipídica. El propofol es un agente sedante-hipnótico sin acción analgésica. Tiene efectos sedativos, hipnóticos y ansiolíticos. Otros efectos del propofol son la broncodilatación, supresión de convulsiones, relajación muscular, y posiblemente efectos antiinflamatorios y antiplaquetarios. El propofol mantiene o disminuye la presión intracraneana en pacientes con trauma encefalocraneano, manteniendo la presión de perfusión cerebral.

Por sus características anestésicas, suavidad de inducción y rápido despertar sin efectos residuales, se ha convertido en fármaco de elección para anestias cortas y ambulatorias. El mismo perfil lo hace útil como parte de regímenes anestésicos balanceados y para su empleo

en pacientes críticos sometidos a asistencia respiratoria mecánica. Aunque el mecanismo de acción del propofol no es completamente conocido, la droga parece activar el receptor GABA-A dentro del sistema nervioso central.

La droga tiene un comienzo de acción rápido y corta duración, presentando una potencia hipnótica doble a la del tiopental. El comienzo de la acción sedante se produce dentro de los 1-2 minutos de la iniciación de la infusión, aún en ausencia de una dosis de carga. Luego de la discontinuación de la infusión, el efecto sedante residual se resuelve dentro de los 30 minutos, aún luego de semanas de administración. Este efecto puede ser prolongado en presencia de opioideos. La profundidad de la sedación aumenta de una manera dosis-dependiente. Al igual que las benzodiazepinas, el propofol no tiene efecto analgésico intrínseco a las dosis sedantes. Por ello, es necesario utilizarlo asociado a analgésicos en pacientes con dolor.

La suspensión del propofol permite una valoración neurológica adecuada dentro de los primeros 15 minutos, lo que puede ser de gran utilidad para el seguimiento de pacientes con deterioro neurológico sometidos a asistencia respiratoria mecánica y sedación. A diferencia de las benzodiazepinas, no desarrolla tolerancia, adicción, ni efectos de supresión al ser suspendido.

Varios estudios han comparado la infusión de midazolam con la de propofol para la sedación en pacientes médicos, quirúrgicos y coronarios en UTI. Ambas drogas son en general seguras y efectivas en el periodo postoperatorio inmediato. Los pacientes sedados con infusión de propofol se recuperan más rápidamente, con menos variabilidad en el tiempo de recuperación, en comparación con los pacientes sedados con midazolam. No existen diferencias en la calidad de la sedación. En los pacientes tratados con propofol, especialmente cuando se utiliza una dosis de carga, se observa una incidencia aumentada de hipotensión en comparación con el midazolam, por lo que no se recomienda la dosis en bolo. En la mayoría de los estudios el tiempo de retiro de respirador fue significativamente más corto en los pacientes que recibieron propofol.

Para producir sedación en los pacientes en asistencia respiratoria mecánica, el propofol debe ser administrado por infusión continua. La infusión inicial debe ser lenta, para minimizar la hipotensión, y se debe titular hasta lograr los efectos deseados. La dosis inicial recomendada es de 0,3 mg/kg./h, con aumentos de 0,3-0,6 mg/kg./h a intervalos de cinco minutos. Una dosis entre 1 y 3 mg/kg./h habitualmente es suficiente para lograr una sedación satisfactoria. Los pacientes que han recibido o reciben opioideos o narcóticos, así como los mayores de 55 años de edad, requieren una infusión menor de propofol.

El propofol es un depresor respiratorio potente, por lo que los pacientes que reciben infusión continua de la droga deben ser estrechamente controlados. Es recomendable que estos pacientes se encuentren intubados y en asistencia respiratoria mecánica. El propofol tiene efectos depresores sobre el miocardio y produce disminución de la resistencia periférica, lo cual hace necesario su empleo en forma controlada en pacientes con deterioro hemodinámico, hipovolemia o ancianos. En estos casos se debe evitar la administración en bolo intravenoso. Debido a su solvente lipídico deben ajustarse las dosis en pacientes sometidos a nutrición parenteral con soluciones lipídicas. También debe controlarse la concentración sérica de triglicéridos en pacientes que reciben infusión

de propofol por más de siete días. Este mismo hecho hace que el producto sea fácilmente contaminable, por lo que deberá manipularse con las máximas condiciones de asepsia. En la actualidad se ha adicionado EDTA al producto original, lo que ha disminuido considerablemente la incidencia de contaminación del mismo. Es un fármaco seguro en pacientes con antecedentes de porfiria y de hipertermia maligna.

El síndrome por infusión de propofol (PRIS) es un síndrome raro y generalmente fatal descrito inicialmente en niños graves que recibieron dosis elevadas por largo tiempo de propofol. Recientemente también se ha descrito en adultos. Las manifestaciones principales del síndrome incluyen fallo cardiaco (bradicardia resistente al tratamiento con progresión a la asistolia), rabdomiólisis o mioglobinuria, hepatomegalia por infiltración grasa, presencia de lipemia y acidosis metabólica severa e insuficiencia renal. Los pacientes presentan enfermedad neurológica aguda o enfermedad inflamatoria aguda complicada por infecciones severas o sepsis, que reciben catecolaminas o esteroides en adición al propofol. El síndrome puede ser fatal, sugiriéndose tomar precauciones cuando se administra propofol por más de 48 horas en dosis superiores a 4 mg/kg/h, en particular en pacientes con enfermedad neurológica aguda o inflamatoria. El tratamiento es inespecífico, debiendo suspenderse inmediatamente la administración de propofol e instaurar medidas de estabilización hemodinámica. La bradicardia habitualmente es resistente a las catecolaminas y al marcapaseo externo. Se han descrito casos aislados de evolución favorable utilizando oxigenación extracorpórea.

Agonistas de los receptores adrenérgicos α_2 . Los agonistas de los receptores adrenérgicos α_2 se clasifican de acuerdo a su estructura en feniletílenos, oxaloacepinas e imidazolininas. Las imidazolininas son los compuestos más utilizados para la sedación. La medetomidina es extremadamente potente, siendo activa a concentraciones nanomolares. El enantiómero D, dexmedetomidina, es el compuesto más activo y ha sido desarrollado para el empleo clínico en humanos.

La dexmedetomidina actúa en dos sitios adrenérgicos. Por un lado, la droga actúa produciendo activación presináptica del α_2 adrenoreceptor, inhibiendo de este modo la liberación de norepinefrina y terminando la propagación de la señal de dolor. Por otro lado, produce la activación postsináptica de este receptor en el sistema nervioso central, inhibiendo la actividad simpática con la resultante disminución de la presión arterial y de la frecuencia cardiaca. En conjunto, estos dos efectos pueden producir sedación, ansiólisis, simpatolisis y analgesia.

Una serie de estudios han demostrado la eficacia y seguridad de la dexmedetomidina en el periodo perioperatorio, así como adjuvante para la anestesia, con reducción de los requerimientos de anestésicos intravenosos y volátiles. Por sus efectos sedantes, ansiolíticos y posiblemente analgésicos, su empleo ha sido investigado para sedar enfermos en pacientes ventilados en UTI. La falta de depresión ventilatoria en voluntarios humanos puede ser ventajosa en estas circunstancias, particularmente durante periodos de retiro de la asistencia respiratoria mecánica y de la extubación. La extubación predispone a disturbios hemodinámicos y potencial isquemia miocárdica, lo cual puede ser reducido manteniendo la sedación. Los riesgos de depresión respiratoria con otros agentes sedantes generalmente requieren de la discontinuación de

la sedación en este momento, mientras que la infusión de dexmedetomidina puede ser mantenida sin riesgos en pacientes extubados y con respiración espontánea.

El producto disponible (Precedex®) se presenta en ampollas conteniendo 100 μ g de dexmedetomidina por mililitro. La droga debe disolverse en solución salina, administrando una dosis de carga de 1 μ g/kg en 10 a 20 minutos, seguida por una dosis de mantenimiento de 0,2 a 0,7 μ g/kg/hora. Los riesgos de la infusión incluyen bradicardia e hipotensión, que generalmente se resuelven con el aporte de líquidos y disminución de la dosis. Debido a que la eliminación es primariamente hepática, la dosis debe ser reducida en pacientes con disfunción hepática.

Barbitúricos. La acción de los barbitúricos es mediada por su unión a un receptor específico a nivel del complejo GABA modulador del intercambio de cloro. A diferencia de las benzodiazepinas, los barbitúricos pueden activar directamente los canales de cloro. Los barbitúricos tienen efectos sobre el sistema nervioso central, corazón, y pulmones que son cualitativamente similares a los de la benzodiazepinas, pero más exagerados en magnitud. Los agentes más utilizados con este propósito son el fenobarbital y el tiopental.

Los barbitúricos fueron utilizados ampliamente en el pasado por sus efectos sedantes e inductores del sueño, pero la alta incidencia de efectos adversos ha llevado a una indicación mucho más restrictiva en los pacientes críticos. Los barbitúricos son potentes depresores circulatorios, produciendo hipotensión sistémica y síndrome de bajo gasto. También pueden producir depresión del centro respiratorio e hipotermia. Rápidamente inducen tolerancia y dependencia. Su empleo en los pacientes críticos está limitado a tres indicaciones:

1. Hipnosis para una rápida secuencia de intubación y ocasionalmente para otros procedimientos.
2. Control de las convulsiones refractarias. Aunque no es un agente de primera línea, el fenobarbital en forma intermitente puede utilizarse en dosis no hipnóticas para controlar las convulsiones que son refractarias a otros agentes. Los barbitúricos también pueden ser agentes de segunda o tercera línea para el control del estado epiléptico cuando se utilizan en infusión.
3. Reducción de la presión intracraneana en presencia de hipertensión intracraneana refractaria.

Los barbitúricos son relativamente solubles en lípidos y tienen un comienzo de acción rápido cuando se administran por vía intravenosa. Mientras que la terminación inicial de su efecto luego de la administración en bolo es debida a redistribución, dependen de la metabolización hepática para su eliminación definitiva.

Ketamina. La ketamina es un agente de acción ultra corta con propiedades únicas, que puede ser utilizado en pacientes críticos y ventilados mecánicamente. La droga induce una hipnosis rápida y profunda. Sus propiedades incluyen: es un buen analgésico; no produce depresión circulatoria y puede incluso producir una pequeña elevación en la presión arterial; produce mínima depresión respiratoria y por lo tanto es útil en pacientes con respiración espontánea, y presenta propiedades broncodilatadoras que lo harían útil en pacientes asmáticos.

Elección del sedante en el paciente crítico. De acuerdo a lo resuelto en una reunión de consenso en EE.UU., el propofol y el midazolam son las drogas preferidas para la sedación de corta duración en los pacientes críticos. Varios estudios han comparado estos dos agentes con res-

pecto a la velocidad del comienzo de acción, eficiencia, reemergencia de la sedación, efectos colaterales y costo beneficio.

Ambos agentes pueden ser utilizados en pacientes ventilados mecánicamente, pero su empleo no debe ser excluyente, pudiendo intercambiarse en distintos periodos de la enfermedad. El propofol es el agente más útil para procedimientos que requieren un rápido comienzo de acción, un rápido retorno de la conciencia para poder reevaluar el estado neurológico, para una sedación posoperatoria antes de la extubación, y durante el periodo de 24 horas que se presume precede a la extubación.

Una serie de estudios recientes han demostrado la utilidad, seguridad y tolerancia de la infusión prolongada de dexmedetomidina para la sedación de pacientes en el postoperatorio de cirugía de revascularización coronaria. Al momento actual, la droga se encuentra en evaluación en otras situaciones, en particular en pacientes con asistencia respiratoria prolongada o sometidos a intervenciones neuroquirúrgicas. En un estudio de Shehabi y col., la dexmedetomidina fue utilizada en infusión continua por periodos prolongados de tiempo (35-168 hs) en un grupo de pacientes de terapia intensiva con variadas patologías, lográndose un efecto sedante y analgésico efectivo sin evidencias de efectos desfavorables.

En las Tablas 82/7 y 82/8 se indican las dosis de los distintos sedantes y analgésicos, para su empleo en bolo intravenoso y por perfusión continua en los pacientes críticos en asistencia respiratoria mecánica.

En muchas unidades de terapia intensiva, los sedantes son infundidos en perfusión continua. En comparación con la infusión intermitente en bolo, esta metodología provee un nivel más constante de sedación y puede aumentar el confort del paciente. Sin embargo, la administración de sedantes por infusión continua se ha identificado como un predictor independiente de una duración más prolongada de la ventilación mecánica así como con de una estadía más prolongada en la UTI y en el hospital. La infusión continua de sedantes tiene otras desventajas. La extensión de la sedación puede limitar la capacidad del médico para interpretar el examen físico. Puede ser difícil distinguir los cambios en el estado mental que son debidos a la acción de los sedantes de aquellos debidos a la injuria neurológica.

La interrupción diaria de la infusión de sedantes para permitir que el paciente se despierte puede mejorar la situación permitiendo al clínico limitar la administración mientras asegura un confort óptimo para el paciente. En pacientes que están recibiendo ventilación mecánica, la interrupción diaria de la infusión de sedantes disminuye la duración de la ventilación mecánica y el tiempo de estadía en la unidad (Kress y colaboradores.).

DROGAS BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES

Las drogas bloqueantes neuromusculares (DBNM) pueden ser requeridas en el área de terapia intensiva para el tratamiento de pacientes con diferentes formas de deterioro de la función respiratoria sometidos a asistencia respiratoria mecánica; para la intubación en pacientes que requieren asistencia respiratoria; y en circunstancias menos comunes como son el estado epiléptico, el tétanos y el botulismo.

Es necesario el conocimiento de la fisiología de la transmisión neuromuscular para comprender los mecanismos de acción de las DBNM y sus agentes de reversión. La transmisión neuromuscular normal depende de la estimulación por la acetilcolina del receptor nicotínico postsináptico, la cual desencadena la depolarización y ulterior contracción del músculo. El receptor nicotínico es un canal de transmisión activado por ligandos. Este canal especializado convierte la señal química (unión de dos moléculas de acetilcolina) en una señal eléctrica (cambio transitorio de la permeabilidad y depolarización de la membrana postsináptica en el músculo estriado). Cuando es estimulado simultáneamente por dos moléculas de acetilcolina, el canal experimenta un cambio de conformación y se abre durante 1 mseg, permitiendo el pasaje no selectivo de iones Na, K y Ca. Se produce el acoplamiento de la excitación con la contracción y se contrae el músculo. Subsecuentemente, el receptor se cierra para reciclarse a sí mismo para el próximo impulso nervioso.

Se han descrito dos mecanismos básicos de bloqueo neuromuscular. Uno es la inhibición competitiva de la placa motora terminal con agentes que compiten con la acetilcolina por el receptor específico en la superficie muscular. Esto inhibe la actividad muscular, y debido a la naturaleza del proceso, el fenómeno se denomina bloqueo neuromuscular competitivo. Debido a que no existe

Tabla 82/7.- Infusión continua de sedantes y analgésicos en pacientes en asistencia ventilatoria.

Agente	Dosis de carga	Dosis de infusión (mcg/kg/min)
Midazolam	0,5-1 mg IV cada 5-30 min	0,25-1
Propofol	5 mcg/kg/min por 5 min (sedación)	25-100
Morfina	5-20 mg IM cada 4 horas 2-10 mg IV cada 4 horas	
Fentanilo	12,5-50 mcg IV cada 20-30 min	0,01-0,03 y aumentar cada 15-30 min hasta 50-100 mcg/hora
Remifentanilo	0,5-1 mcg/kg IV en bolo	0,05-0,2

Tabla 82/8.- Dosis intermitentes de sedantes y analgésicos en pacientes en asistencia ventilatoria.

Agente	Dosis	Comienzo de acción	Efecto pico	Duración de acción
Midazolam	20-100 µg/kg	1-5 min	<15 min	1-6 horas
Lorazepam	0,25-2 mg	5-15 min	15-20 min	6-8 horas
Morfina	0,05-0,1 mg/kg	< 1min	20 min	2-4 horas
Fentanilo	0,7-2 µg/kg	30 seg	5-15 min	1-2 horas
Sulfentanilo	0,1-0,6 µg/kg	< 1 min	1-3 min	20-45 min

un prebloqueo de la actividad muscular, los agentes que actúan de esta manera se denominan relajantes musculares no despolarizantes. La droga tipo de este grupo es la succinilcolina. Debido a su mecanismo de acción competitivo, los efectos de estas drogas pueden ser revertidos con un inhibidor de la acetilcolinesterasa.

El otro tipo de bloqueo se caracteriza porque el agente utilizado simula la acción inicial de la acetilcolina en la placa motora terminal. Esto produce la despolarización del músculo, y la actividad muscular subsecuente se evidencia por fasciculaciones. A diferencia de la acetilcolina, sin embargo, estos agentes no son desactivados por la acetilcolinesterasa y permanecen en el área por un período prolongado. La despolarización inicial es reforzada por estímulos múltiples y continuos y las fasciculaciones se convierten en una parálisis flácida. En otros términos, la mayor diferencia entre la acción de la acetilcolina y estos relajantes musculares es el grado y la rapidez de su *clearance* desde el espacio sináptico. En contraste con los relajantes no despolarizantes, los agentes de este grupo producen actividad muscular antes del comienzo del bloqueo.

En la Tabla 82/9 se indican las características de los relajantes musculares más utilizados.

La *succinilcolina* (d-tubocurarina) fue el primer bloqueante neuromuscular no despolarizante aceptado y utilizado en UTI. Este agente de acción prolongada es rara vez utilizado en la actualidad debido a que induce liberación de histamina y bloqueo de los ganglios autonómicos. La hipotensión es rara, sin embargo, cuando la droga se administra lentamente en dosis apropiada (0,1 a 0,2 mg/kg.). La metabolización y eliminación son afectadas por la disfunción renal y hepática, y su administración es riesgosa en ciertas circunstancias por la posibilidad de inducción de hiperkalemia.

El *pancuronio* es el agente relajante no despolarizante más utilizado en nuestro medio. La droga tiene una vida media prolongada, de 89 a 161 minutos, un volumen de distribución de 250 ml/kg y un *clearance* plasmático de 1,1 a 1,9 ml/kg.min. El pancuronio es excretado primariamente por el riñón, recuperándose el 40% de la dosis total administrada en la orina. La dosis debe ser ajustada en pacientes con insuficiencia renal y o hepática.

Debido a su vida media prolongada, el pancuronio es útil para el mantenimiento de la relajación muscular en pacientes en asistencia respiratoria mecánica. Para la intubación endotraqueal, el pancuronio debe ser administrado en una dosis en bolo de 0,06 a 0,15 mg/kg. Luego de esta dosis, la relajación adecuada se obtiene en

aproximadamente cinco minutos, y el paciente permanece relajado por 45 a 60 minutos. Las dosis subsecuentes deben ser de 0,01 a 0,05 mg/kg aproximadamente cada hora. Para el tratamiento prolongado en terapia intensiva de Coul y col. proponen administrar un bolo inicial de 4 mg seguido por una infusión endovenosa de 1 mg/hora. El efecto colateral más importante del pancuronio es la taquicardia, que puede ser significativa. Concomitantemente se produce un aumento de la presión arterial y del volumen minuto cardiaco.

La mayor desventaja de la administración prolongada es la persistencia del bloqueo neuromuscular, lo cual crea una dependencia de la asistencia respiratoria mecánica. Una serie de estudios recientes han comprobado que hasta el 70% de los pacientes graves que reúnen ciertas características permanecen con debilidad muscular moderada o severa semanas después de la administración prolongada de pancuronio o vecuronio. Se han descrito dos grupos de pacientes de disfunción neuromuscular. El primero es un bloqueo persistente de la unión neuromuscular, observado más frecuentemente en pacientes con insuficiencia renal o que reciben drogas que actúan sinérgicamente con los bloqueantes (aminoglucósidos, tetraciclina, colistina), y que aparentemente es causado por la acumulación de la droga o por persistencia de metabolitos activos. La segunda patente corresponde a una neuromiopatía aguda que se hace aparente a medida que la transmisión a nivel de la unión neuromuscular retorna a lo normal. El examen neurológico de estos pacientes revela una paresia o parálisis flácida de la musculatura de los miembros, con compromiso diafragmático asociado. Una serie de evidencias indirectas sugieren que la mayoría de los casos se producen en pacientes que reciben en forma concomitante corticoides, habiéndose descrito en particular en asmáticos que permanecen cuadruparéticos por días o semanas luego del tratamiento simultáneo con corticoides, relajantes musculares y asistencia respiratoria por insuficiencia respiratoria aguda. Algunos autores recomiendan utilizar en estos pacientes el atracurio como droga BNM y realizar dosajes diarios de la enzima CPK durante su empleo. Por otra parte, Hoyt recomienda el monitoreo con un neuroestimulador periférico en todo paciente en terapia intensiva que recibe DBNM. Si se mantienen varias contracciones con la estimulación TOI, el autor sostiene que no existen riesgos de parálisis persistente.

El *vecuronio* es el relajante muscular más utilizado en las unidades de cuidados intensivos de los Estados Unidos. La droga tiene un comienzo de acción rápido (3 a 5 minutos) con una duración de efecto de 20 a 35 minu-

Tabla 82/9.- Relajantes musculares de uso habitual en terapia intensiva.

Droga	Dosis inicial (mg/kg)	Duración (min)	Ventajas	Complicaciones
Pancuronio	0,07-0,1	60-120	Bajo costo	Taquicardia, metabolitos activos
Doxacurio	0,04-0,07	60-120	Estabilidad CV	Ninguna
Vecuronio	0,1	30-45	Estabilidad CV	Metabolitos activos
Atracurio	0,05	30-45	Recuperación predecible	Liberación de histamina
Rocuronio	0,6-1,2	30-90	Rápido inicio de acción	Ninguna
Cisatracurio	0,1-0,2	30-90	Recuperación predecible	Comienzo lento, metabolitos activos
Mivacurio	0,2	10-20	Corta duración	Liberación histamina
Succinilcolina	1-2	5-10	Inicio inmediato, recuperación rápida	Hiperkalemia, arritmias

tos. La eliminación renal es de alrededor del 35%, por lo que los pacientes con insuficiencia renal tienen menor requerimiento de la droga. En forma similar, debido a que el 50% de la dosis inyectada es excretada por la bilis, los pacientes con insuficiencia hepática tienen menores requerimientos. Los metabolitos activos retienen acción bloqueante, y a ello se han atribuido los casos de curarización prolongada luego de la suspensión de la droga en pacientes con insuficiencia renal, embarazadas, y ancianos. La ventaja fundamental de la droga es la ausencia de efectos cardiodepresores. En los pacientes en asistencia respiratoria mecánica el vecuronio se puede administrar en una dosis en bolo (0,06 a 0,10 mg/kg) o por perfusión endovenosa en dosis de 0,8 a 1,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min.}$, ajustando la dosis en función del grado de bloqueo requerido.

El *rocuronio* (Esmeron®) es un relajante muscular no despolarizante cuya mayor ventaja es su rápido comienzo de acción, que permite realizar una intubación endotraqueal a los 1-2 minutos de la administración; con una duración de acción intermedia. La dosis para intubación es de 0,6 mg/kg. La duración de acción es proporcional a la dosis administrada y similar a la de una dosis equivalente de vecuronio.

El *atracurio* (Tracrium®) es un relajante muscular no despolarizante con una duración de acción de aproximadamente la mitad a un tercio del pancuronio a dosis equivalentes. La droga es particularmente útil en ancianos y en pacientes con insuficiencia renal o hepática, debido a que se degrada por descomposición no enzimática espontánea (eliminación de Hofmann). Los efectos cardiovasculares son mínimos cuando se utiliza en dosis adecuada. Las dosis recomendadas son de 0,4 a 0,5 mg/kg como dosis inicial y 0,1 a 0,2 mg/kg como dosis ulteriores. Se puede mantener una perfusión continua de 0,3 a 0,6 mg/hora, aunque se deben tener en cuenta variaciones individuales.

La mayoría de los efectos adversos asociados con el atracurio parecen ser causados por la liberación de histamina, e incluyen urticaria, rash, broncoespasmo e hipotensión arterial. Un metabolito del atracurio, el laudanosido, produce convulsiones en animales.

El *cisatracurio* es un isómero del atracurio, de acción intermediaria, que se utiliza en lugar del atracurio, ya que tiene menos efectos cardiovasculares y menor tendencia a producir fenómenos histaminérgicos. La dosis en bolo de 0,1 a 0,2 mg/kg produce parálisis a los 2,5 minutos, con recuperación a los 25 minutos; la infusión de mantenimiento debe ser iniciada a 2,5-3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min.}$

El *doxacurio* es el más potente de los bloqueantes neuromusculares, siendo su comienzo de acción relativamente lento. La dosis inicial recomendada de doxacurio es de 0,05 a 0,1 mg/kg, y las dosis de mantenimiento de 0,3 a 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min.}$, ajustadas al grado de bloqueo deseado. Es metabolizado escasamente, siendo excretado sin cambios por vía renal. Sus efectos no son acumulativos cuando se administra en dosis repetidas en pacientes normales. No se han descrito complicaciones ni modificaciones cardiovasculares con su empleo.

En la Tabla 82/10 se indican los empleos más comunes de las DBNM en los pacientes graves.

La indicación más frecuente la constituye la adaptación de los pacientes a la asistencia respiratoria mecánica. En estos casos, la relajación muscular provee beneficios disminuyendo el trabajo respiratorio y el consiguiente consumo de oxígeno, mejora la relación V/Q en casos seleccionados y minimiza la presión pico de insuflación en

pacientes con pulmones rígidos. Se debe tener en cuenta que la parálisis puede enmascarar muchos síntomas, y la prescripción de un relajante muscular debe ir precedida de una evaluación clínica completa. La conducta con respecto al empleo de relajantes musculares en esta situación ha cambiado considerablemente en los últimos años. Así, en Gran Bretaña, un estudio realizado en el año 1981 demostró que en el 67% de las unidades se prefería tener a los pacientes profundamente sedados, utilizando el 90% de las unidades relajantes musculares. Pocos años después, la situación ha cambiado. En el año 1987, el nivel preferido de sedación era superficial, y sólo en el 16% de las unidades se utilizaban relajantes musculares en forma frecuente.

En la Fig. 82/2, modificada de Truwit y Rochester, se indica un esquema para el empleo de drogas bloqueantes neuromusculares en pacientes en asistencia respiratoria mecánica.

Un concepto fundamental es que los relajantes musculares no poseen actividad sedante ni analgésica. Por lo tanto, el apropiado tratamiento de pacientes relajados exige la inclusión de agentes analgésicos y sedantes para disminuir el dolor y la ansiedad. El objetivo de la administración de drogas sedantes e hipnóticas en pacientes relajados es proveer adecuados niveles de analgesia e hipnosis para minimizar el discomfort del paciente mientras se preservan o mejoran las funciones respiratoria y hemodinámica. Las benzodiazepinas, asociadas a compuestos narcóticos, se utilizan frecuentemente con este objetivo, obteniendo en la mayoría de los casos una adaptación adecuada sin necesidad del empleo de relajantes musculares.

Las drogas relajantes musculares deberán ser tituladas en dosis que produzcan relajación muscular más que parálisis, de modo que el paciente pueda retener la capacidad de indicar discomfort de modo convencional, y poder de tal modo realizar un seguimiento rutinario de las condiciones fisiológicas que requieran control farmacológico. Para lograr esto es recomendable controlar el grado de bloqueo neuromuscular mediante un electroestimulador, a los fines de no administrar sobredosis innecesarias. La técnica consiste en estimular el nervio ulnar y evaluar la contracción del adductor pollicis en la mano. Se aplican cuatro estímulos de 0,2 mseg de duración con una diferencia de 0,5 seg (técnica TOF). En condiciones normales, se producen cuatro movimientos iguales. Cuando se emplean DBNM en terapia intensiva se recomienda mantener una o dos contracciones en el ciclo de cuatro estímulos. Esto indica que el 70 al 90% de los receptores

Tabla 82/10.- Empleos comunes de las DBNM en los pacientes críticos.

Indicaciones frecuentes
• Adaptación a la asistencia respiratoria mecánica
• Pacientes seleccionados con hipertensión endocraneana
• Eliminación de escalofríos
• Disminución del consumo de oxígeno
• Control de la agresividad
• Facilitación de estudios o procedimientos diagnósticos o terapéuticos
Indicaciones menos frecuentes
• Tratamiento de soporte del tétanos o del síndrome de hipertermia maligna
• Pacientes seleccionados con inestabilidad cardiovascular
• Pacientes seleccionados que deben permanecer inmóviles

MANEJO DEL PACIENTE EXCITADO

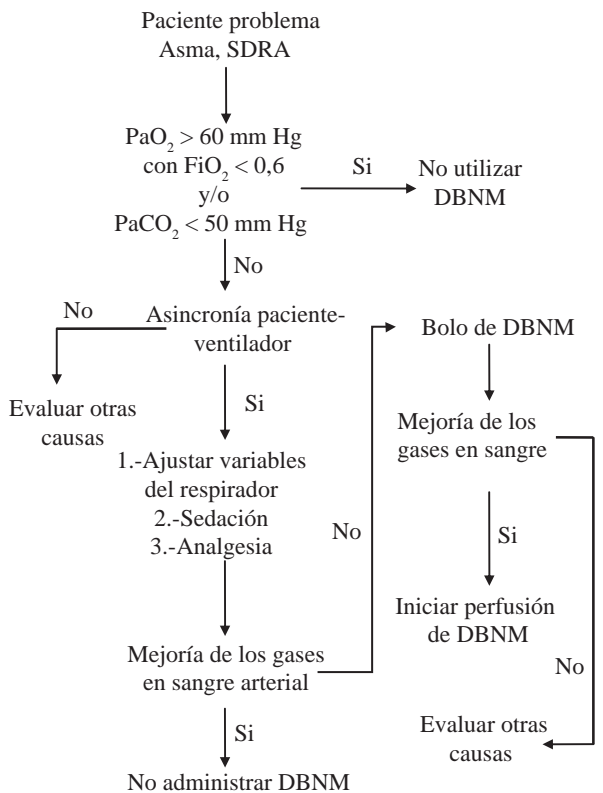


Fig. 82/2.- Algoritmo para la adaptación de pacientes a la ARM.

neuromusculares están bloqueados pero no existe una sobredosis de medicación.

Teniendo en cuenta las posibles complicaciones asociadas con el empleo de los DBNM, se han propuesto una serie de recomendaciones para su uso (Tabla 82/11).

Antes del retiro de un paciente de asistencia respiratoria mecánica, se debe documentar la restauración adecuada de la transmisión neuromuscular. El retorno a una transmisión normal depende de varios factores, incluyendo una dosis efectiva de antagonista, la presencia de un pH normal, la presencia de una función renal adecuada en caso de haberse utilizado drogas de excreción renal, y la ausencia de drogas con potenciales efectos sinérgicos de bloqueo neuromuscular, incluyendo antibióticos aminoglucósidos, barbitúricos, etanol, anestésicos locales y bloqueantes cálcicos.

Hasta el 80% de los pacientes en terapia intensiva presentan episodios de excitación, en ocasiones de tipo delirio, caracterizados por cambios agudos o fluctuantes del estado mental, falta de atención, pensamiento desorganizado, y una alteración del nivel de conciencia que puede o no estar acompañada de agitación. El delirio habitualmente se caracteriza por fluctuación del nivel de alerta durante el día, asociado con disrupción de los ciclos de sueño-vigilia, en general con reversión del ciclo día-noche. El delirio se asocia con confusión y diferentes subtipos de actividad motora: hipoactividad, hiperactividad o mixto. El delirio hipoactivo, que se asocia con mal pronóstico, se caracteriza por un enlentecimiento psicomotor manifestado por una apariencia calma, falta de atención, disminución de la movilidad y obnubilación en los casos extremos. El delirio hiperactivo es fácil de reconocer por la presencia de agitación, conducta combativa, falta de orientación y confusión progresiva cuando se administran sedantes.

Aunque se han diseñado distintos instrumentos diagnósticos para facilitar el reconocimiento y diagnóstico del delirio, los mismos habitualmente excluyen a los pacientes en terapia intensiva por su dificultad en la comunicación. Recientemente se diseñó una escala denominada *Confusion Assessment Method for the ICU (CAM-ICU)* (Ver Capítulo 81). Las enfermeras de UTI pueden completar esta planilla en algunos minutos con una exactitud del 98%, permitiendo establecer el diagnóstico del delirio y las características del mismo. La incorporación de este instrumento en la práctica clínica puede conducir a un conocimiento más preciso de la incidencia, predictores y consecuencias del delirio en los pacientes críticos.

Generalmente se puede lograr el control farmacológico de la confusión, desorientación y excitación moderada con la administración de una benzodiacepina o una droga neuroléptica por vía oral. Sin embargo, cuando la excitación es intensa o explosiva, es preferible la administración parenteral de uno o más de estos agentes. La administración intramuscular puede agravar el desasosiego de estos pacientes, no siempre asegura una absorción adecuada y produce elevación de la CPK, lo cual puede complicar la evaluación del dolor torácico. La administración intravenosa evita estos problemas, y es de fácil realización en el área de terapia intensiva, donde se dispone de accesos venosos y monitoreo constante de las funciones vitales.

Tabla 82/11.- Recomendaciones para el uso de DBNM en Terapia Intensiva.

1. Utilizar DBNM sólo luego de optimizar otras terapéuticas tales como sedación y analgesia
2. Tener extrema precaución cuando se utilizan DBNM conjuntamente con corticoides sistémicos
3. Establecer una aproximación estandarizada para administrar y monitorizar las DBNM. Anticipar y prevenir las posibles complicaciones de su uso
4. Establecer las indicaciones y los *end-points* clínicos para las DBNM al inicio y reevaluar al menos diariamente
5. Seleccionar el mejor DBNM en base a las características del paciente y al costo
6. Administrar medicaciones sedantes y/o analgésicas, tratando de reducir periódicamente la dosis de DBNM
7. Minimizar la duración de la terapéutica con DBNM, tratando de que no excedan las 48 horas
8. Evitar en lo posible utilizar medicaciones que afecten a las DBNM
9. Ajustar la dosis de DBNM en función de los efectos deseados
10. Utilizar el control de la respuesta TOF cada 4-8 horas para evitar la sobredosis
11. Medir la CPK diariamente si se administran corticoides con DBNM. Intentar discontinuar las DBNM si se observa un aumento de la CPK
12. Evaluar las complicaciones posibles, en particular la miopatía cuadriléptica aguda, utilizando un examen neurológico, EMG y estudios de conducción nerviosa si existe una debilidad persistente luego de la normalización del TOF

Para fines prácticos, las drogas más frecuentemente utilizadas para el tratamiento de estos pacientes son los neurolepticos y las benzodiazepinas.

Existe abundante experiencia que avala el empleo del haloperidol, neuroleptico de la serie de las butirofenonas, en este contexto. La droga actúa antagonizando la neurotransmisión mediada por dopamina. El haloperidol produce moderada sedación sin analgesia ni amnesia. Disminuye el umbral de convulsión a todas las dosis. Su comienzo de acción, 10 a 30 minutos, es relativamente lento cuando se compara con el de los morfínicos, las benzodiazepinas y los barbitúricos, pero tiene la ventaja sobre estos de su menor efecto sobre las variables hemodinámicas y sobre la respiración. La dosis inicial de haloperidol por vía intravenosa estará determinada por el grado de excitación presente. Se sugiere comenzar con una dosis de 5 mg y duplicarla cada 20 minutos hasta lograr el efecto deseado. En ocasiones se requieren dosis extremadamente elevadas (>300 mg) de haloperidol para controlar un delirio severo. Una vez que el efecto calmante ha sido logrado, la dosis y los intervalos subsecuentes dependen de la respuesta del individuo.

Los efectos colaterales del haloperidol no son frecuentes con el empleo intravenoso. No es un depresor respiratorio y no tiene acción sinérgica con los opioideos para causar depresión respiratoria. En general, la aparición de hipotensión es debida a la presencia de factores concomitantes que disminuyen la resistencia vascular (sepsis, empleo de vasodilatadores, hipovolemia). El empleo concurrente de haloperidol y propranolol se asocia con hipotensión y eventual paro cardiorespiratorio. El riesgo potencial mayor del empleo de altas dosis de haloperidol es el desarrollo de *torsades de pointes*, y este agente debe ser minimizado en pacientes con intervalo QT prolongado. Recientemente, la FDA en EE.UU. ha alertado sobre el empleo intravenoso del haloperidol, habiendo informado de al menos 28 casos de prolongación del QT y aparición de *torsades de pointes*, algunos con evolución fatal, al punto que la droga no se encuentra aprobada para el empleo intravenoso. La producción de akatisia y otros síntomas extrapiramidales tales como hipertonia, temblor muscular y distonía laríngea es frecuente con el empleo oral e intramuscular de haloperidol, pero es muy rara con el empleo intravenoso, aun a dosis elevadas.

El síndrome neuroleptico maligno es un trastorno raro que puede ocurrir luego de 24 a 72 horas del empleo de haloperidol, y que puede persistir por 10 días luego de la discontinuación de la droga. El mismo probablemente sea causado por una disautonomía relacionada con el antagonismo de la dopamina por el haloperidol u otros neurolepticos. Las manifestaciones del síndrome incluyen distintas alteraciones de la conciencia con extrema ansiedad, taquicardia, taquipnea, diaforesis, hipertermia, rigidez muscular, aumento de la CPK, granulocitosis e hiperglucemia. El tratamiento incluye la discontinuación de la droga, cuidados de soporte, y administración de dantrolene o bromocriptina. Presenta una elevada mortalidad, del 20 al 30%.

La clorpromacina se utiliza escasamente en terapia intensiva debido a sus efectos anticolinérgicos, y su tendencia a inducir hipotensión y arritmias cardiacas. Sin embargo, si la agitación es refractaria al tratamiento convencional con haloperidol solo o en combinación con una benzodiazepina, puede ser utilizada. Aunque la clorpromacina se puede emplear por vía intravenosa, la

probabilidad de efectos colaterales graves, en particular hipotensión arterial, es menor cuando se administra por vía oral o intramuscular.

El midazolam es una benzodiazepina para empleo intravenoso, de acción inmediata y corta duración de acción. Se ha convertido en una droga de empleo habitual en terapia intensiva, por su efecto potente y su fácil manejo. Como ya se adelantó, sus efectos pueden ser rápidamente revertidos en caso necesario con flumazenilo.

En los últimos años se han introducido nuevos agentes para el tratamiento del delirio, incluyendo la risperidona y la olanzapina.

La *risperidona* es un agente antipsicótico perteneciente al grupo de derivados bencisoxazólicos. Se trata de un antagonista monoaminérgico con gran afinidad por los receptores serotoninérgicos 5-HT₂ y dopaminérgicos D2. No posee afinidad por los receptores colinérgicos. La droga se administra por vía oral, en comprimidos o en solución. La dosis recomendada es de 2 mg por día al inicio, pudiendo incrementarse a 4 mg o más, en una o dos dosis diarias. La dosis máxima recomendada es de 10 mg por día. Los efectos colaterales más frecuentes son insomnio, agitación, ansiedad y cefaleas. Posee menos propensión a inducir síntomas extrapiramidales que los neurolepticos clásicos.

La *olanzapina* es un antipsicótico con un rango variable de afinidades para los receptores serotoninérgicos, dopaminérgicos, muscarínicos colinérgicos, adrenérgicos alfa e histaminérgicos. La droga se administra por vía oral, siendo la dosis inicial recomendada de 10 mg/día, administrada en una sola toma independiente de las comidas. La posología diaria puede ser ajustada posteriormente. Los efectos adversos descritos son somnolencia, aumento de peso, mareos, acatisia, hipotensión ortostática. Como con otros antipsicóticos, la droga se debe suspender si se sospecha un síndrome neuroleptico maligno.

El empleo combinado de un agente neuroleptico y de una benzodiazepina ha sido utilizado para controlar los disturbios severos de conducta. Adams y col. sugieren un régimen combinado de haloperidol en dosis no mayores de 10 mg/hora, alternando con lorazepam intravenoso en dosis elevadas. Otros autores recomiendan la adición de lorazepam en dosis bajas al haloperidol para producir un efecto sedante rápido. También se han utilizado combinaciones de risperidona con benzodiazepinas.

En la experiencia general, una vez que los factores que precipitan la excitación, tales como delirio, dolor, incomodidad psicofísica, asistencia respiratoria mecánica, etc., se han resuelto o eliminado, los requerimientos para tranquilizantes disminuyen rápidamente y estas drogas pueden ser discontinuadas sin efectos adversos.

Empleo de medidas de restricción

Una terapéutica restrictiva es un tratamiento destinado a mejorar la condición clínica (por ejemplo, la hipoxemia) o prevenir complicaciones mediante la limitación de los movimientos del paciente o el acceso a determinadas partes de su propio cuerpo. Tales terapéuticas pueden ser físicas o farmacológicas. Las restricciones físicas se aplican mediante dispositivos mecánicos que limitan los movimientos de los pacientes. Los habituales incluyen agarraderas de muñecas y tobillos y cinchas de tórax. Las medidas farmacológicas incluyen el empleo de medicaciones destinadas a controlar la agitación o en ciertos casos a inducir depresión del estado de conciencia o pa-

rálisis. En el presente apartado se hará referencia exclusivamente a las medidas físicas de restricción.

El empleo de medidas de restricción es utilizado en UTI para mantener determinadas conductas terapéuticas cuando el paciente es incapaz de entender la necesidad de tales terapéuticas. Existen muchas circunstancias en las que el paciente puede lesionarse a sí mismo si no es restringido. Siempre se deben buscar alternativas al empleo de medidas físicas de restricción, conociendo las cuestiones éticas que surgen cuando se decide aplicar tales restricciones.

El mayor factor que lleva al uso de medidas de restricción en la UTI es la confusión y agitación que experimentan muchos pacientes críticos. Como ya se adelantó, más del 70% de los pacientes en UTI puede presentar cierto grado de agitación durante su estadía en la unidad. Los cambios mentales hacen que estos pacientes sean incapaces de comprender los propósitos de las terapéuticas que forman parte de su cuidado. La agitación puede tener consecuencias deletéreas, incluyendo la interferencia con la ventilación mecánica, el estrés miocárdico agudo, la isquemia cerebral, la remoción o disrupción de dispositivos utilizados para el diagnóstico, tratamiento o control fisiológico del paciente.

El objetivo primario del empleo de terapias restrictivas en UTI es garantizar la seguridad del paciente. La indicación más común es disminuir el riesgo de remoción deliberada o inadvertida de un dispositivo médico esencial. Estos incluyen dispositivos de asistencia circulatoria, tubos endotraqueales, catéteres intracraneales, sondas nasogástricas, catéteres venosos o arteriales, tubos de tórax, drenajes quirúrgicos o catéteres urinarios. Las terapéuticas de restricción también pueden ser necesarias para limitar los movimientos del paciente si los mismos pueden producir o exacerbar lesiones existentes. Las terapéuticas de restricción también facilitan la realización de procedimientos en pacientes que no cooperan, tales como la colocación de vías centrales, catéteres arteriales, sondas, etc. Otro uso de terapias restrictivas es en pacientes con desordenes psiquiátricos primarios que requieren la asistencia en UTI por otra condición médica crítica. Debido a su psicopatología de base, estos pacientes tienen el potencial de lesionarse a sí mismos o a otros.

Recientemente, un grupo de tareas del American College of Critical Care Medicine (Maccioli y col.) han establecido una serie de recomendaciones para el mantenimiento de la seguridad física de los pacientes en terapia intensiva mediante el empleo de medidas restrictivas, que se citan a continuación:

1. Las instituciones y los médicos deben estar dispuestos a crear el ambiente menos restrictivo pero seguro para pacientes que requieren el empleo de medidas restrictivas. Esto está en relación con el objetivo de mantener la dignidad y el confort de los pacientes mientras se provee excelencia en el cuidado médico.
2. Las terapéuticas de restricción sólo deben ser utilizadas en situaciones clínicas apropiadas y no como un componente rutinario de la terapéutica. Cuando se utilizan medidas restrictivas, los riesgos de la interferencia con el tratamiento de la conducta del paciente deben ser mayores que los riesgos físicos, psicológicos y éticos relacionados con el empleo de las medidas restrictivas.
3. Los pacientes deben ser evaluados para determinar en que medida el tratamiento de un problema existente (por ejemplo una retención urinaria inadvertida) puede obviar

la necesidad del empleo de medidas restrictivas. Deben ser consideradas las alternativas a las terapéuticas de restricción para minimizar su necesidad y limitar su empleo en el tiempo.

4. La elección de una terapéutica restrictiva debe ser la opción menos invasiva capaz de optimizar la seguridad, confort y dignidad del paciente.
5. La razón para el empleo de medidas restrictivas debe ser documentado en la historia clínica. Las órdenes para el empleo de medidas de restricción deben estar limitadas en su duración a un periodo de 12 a 24 horas. Deben ser indicadas nuevas órdenes si se debe continuar con dichas terapéuticas. La posibilidad de discontinuar o reducir las medidas restrictivas debe ser considerada al menos cada ocho horas.
6. Se debe monitorizar el eventual desarrollo de complicaciones de la terapéutica de restricción al menos cada cuatro horas, más frecuentemente si el paciente está agitado.
7. Los pacientes y sus familiares deben ser informados sobre la necesidad y naturaleza de las medidas de restricción.
8. Se debe evaluar el empleo de analgésicos, sedantes y neurolépticos para el tratamiento del dolor, la ansiedad o los disturbios psiquiátricos, a los fines de disminuir el empleo de medidas físicas de restricción.

BIBLIOGRAFÍA

- Angelini G., Ketzler J., Coursin D.: Use of propofol and other non-benzodiazepine sedatives in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 17:863-2001
- Battaglia J.: Pharmacological management of acute agitation. *Drugs* 65:1207-2005
- Battershill A., Keating G.: Remifentanyl: a review of its analgesic and sedative use in the intensive care unit. *Drugs* 66:365-2006
- Blanchard A.: Sedation and analgesia in intensive care. *Postgrad Medicine* 111:59-2002
- Breen D., Wilmer A., Bodenham A.: Offset of pharmacodynamic effects and safety of remifentanyl in intensive care unit patients with various degrees of renal impairment. *Critical Care* 8:R21-2004
- Cohen I.: The management of the agitated ICU patient. *Crit Care Med* 30 (Suppl 1):S97-2002
- Ely W.E., Siegel M., Inouye S.: Delirium in the Intensive Care Unit: an under-recognized syndrome of organ dysfunction. *Sem Resp and Crit Care Med* 22:115-2001
- Ely W.E., Inouye S., Bernard G.: Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *JAMA* 286:2703-2001
- Ely W.E., Truman B., Shintani A.: Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale. *JAMA* 289:2983-2003
- Ely E., Shintani A., Truman B.: Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA* 291:1753-2004
- Ely E.: Delirium in the Intensive Care Unit. En Vincent J. (Edit.): *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*, Springer, Berlin 2005
- Fraser G., Riker R.: Monitoring sedation, agitation, analgesia, and delirium in critically ill adult patients. *Crit Care Clin* 17:967-2001
- Fudickar A., Bein B., Tonner P.: Propofol infusion syndrome in anaesthesia and intensive care medicine. *Curr Opin Anaesthesiol* 19:404-2006
- Hall L., Oyen L., Murray M.: Analgesic agents: pharmacology and application in critical care. *Crit Care Clin* 17:899-2001
- Hogarth D., Hall J.: Management of sedation in mechanically ventilated patients. *Curr Opin Crit Care* 10:40-2004
- Jacobi J., Fraser G., Coursin D.: Clinical practice guidelines for the

- sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 30:119-2002
- Lombard L., Zafonte R.: Agitation after traumatic brain injury: considerations and treatment options. *Am J Phys Med Rehabil* 84:797-2005
- Maccioli G., Dorman T., Brown B.: Clinical practice guidelines for the maintenance of patient physical safety in the intensive care unit: Use of restraining therapies. American College of Critical Care Medicine Task Force 2001-2002. *Crit Care Med* 31:2665-2003
- Maze M., Scarfini C., Cavalieri F.: New agents for sedation in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 17:881-2001
- McKeage K., Perry C.: Propofol: a review of its use in intensive care sedation of adults. *CNS Drugs* 17:235-2003
- Mehta S.: Sedation strategies in the critically ill. En Vincent J. (Edit.): *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*, Springer, Berlin 2005
- Mirski M., Lewin J.: Sedation and analgesia for the critically ill patient. *Contemporary Crit Care* 4:N°8-January 2007
- Munir M., Enany N., Zhang J.: Nonopioid analgesics. *Med Clin N Am* 91:97-2007
- Murray M., Cowen J., DeBlock H.: Clinical practice guidelines for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient. *Crit Care Med* 30:143-2002
- Nasraway S.: Use of sedative medications in the Intensive Care Unit. *Sem Respir Crit Care Med* 22:165-2001
- Pandharipande P., Jackson J., Wesley Ely E.: Delirium: acute cognitive dysfunction in the critically ill. *Curr Opin Crit Care* 11:360-2005
- Parthasarathy S., Tobin M.: Sleep in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 30:197-2004
- Sanders K., McArdle P., Lang J.: Pain in the Intensive Care Unit: recognition, measurement, management. *Sem Respir Crit Care Med* 22:127-2001
- Sessler C., Gosnell M., Grap M.: The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care patients. *Am J Respir Crit Care Med* 166:1338-2002
- Shehabi Y., Ruettimann U., Adamson H.: Dexmedetomidine infusion for more than 24 hours in critically ill patients: sedative and cardiovascular effects. *Intensive Care Med* 30:2188-2004
- Skrobik Y., Bergeron N., Dumont M.: Olanzapine vs haloperidol: treating delirium in a critical care setting. *Intensive Care Med* 30:444-2004
- Tonner P., Weiler N., Paris A.: Sedation and analgesia in the intensive care unit. *Curr Opin Anaesthesiol* 16:113-2003
- Vasile B., Rasulo F., Candiani A.: The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple name for a complex syndrome. *Intensive Care Med* 29:1417-2003
- Woods J., Mion L., Connor J.: Severe agitation among ventilated medical intensive care unit patients: frequency, characteristics and outcomes. *Intensive Care Med* 30:1066-2004

ADDENDA

Síndrome de abstinencia alcohólica en el paciente crítico

Dr. Estuardo Salgado Yépez

GENERALIDADES

La incidencia de alcoholismo, con sus cuadros agudos y crónicos relacionados, constituye un problema de salud pública mundial en permanente incremento, inclusive en edades extremas como la adolescencia temprana y la

tercera edad, determinando una alta mortalidad propia y relacionada.

En EE.UU. se estima que existen alrededor de 111 millones de usuarios de alcohol y a partir de los 12 años de edad, 72 millones de alcohólicos. La incidencia de Síndrome de abstinencia alcohólica severa (SAAS) alcanza a 1.000.000 de pacientes por año. En Ontario-Canadá, según datos recientes, existe una prevalencia de consumo de alcohol cercana al 78% en la población general, con una incidencia de riesgo alto de ingesta del 16%. España, por su parte, en los últimos años ostenta el segundo lugar de alcoholismo a nivel mundial. México reporta una incidencia de dependencia alcohólica del 12,5% en varones y 0,6% en mujeres, con evidente incremento en el grupo etario de 18 a 20 años.

En Argentina, hasta 1.991 se registraron 2,5 millones de alcohólicos y una prevalencia del 12%, el 7% consume en exceso y un 5% tiene dependencia, con un inicio temprano entre los 11 y 12 años de edad.

El *abuso alcohólico* corresponde a la ingesta alcohólica que altera el estado de salud y medio social de una persona. El Instituto Nacional sobre Alcohol y Abuso alcohólico (INAAA) define al paciente en riesgo de desarrollar problemas relacionados al alcohol cuando ingiere más de 12 tragos por semana, en promedio dos por día. Un "trago" contiene 0,5 onzas de alcohol (1 onza = 28 gr. de alcohol, 1 gramo de alcohol = 7 Kcal.).

La *dependencia alcohólica* es un término adoptado desde 1.977 cuando la OMS eliminó el término de alcoholismo. Corresponde a la enfermedad compleja y crónica determinada por la ingesta alcohólica regular o frecuente y actualmente definida por el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder* (DSM – IV) por la presencia de uno o más de los siguientes criterios: pérdida de control de la ingesta alcohólica, negligencia e imposibilidad de cumplir tareas, sacrificio de tareas sociales y laborales por la bebida, necesidad de continuar ingiriendo alcohol a pesar de tener problemas con dicha ingesta y persistente deseo de cortar el uso alcohólico.

DEFINICIÓN

El *Síndrome de Abstinencia Alcohólica* (SDAA) es el cuadro clínico desencadenado por la disminución o suspensión brusca de la ingesta alcohólica en el paciente etilista crónico y que se manifiesta después de pocas horas o días de la última bebida (Fig. 82/3).

La severidad está relacionada con la cronicidad e intensidad de la dependencia alcohólica, antecedentes de eventos anteriores de SDAA y antecedentes de comorbilidad. Puede fluctuar entre los cuadros leves con remisión espontánea y los severos como el Síndrome convulsivo o el *Delirium tremens*.

La mortalidad está relacionada con la falta de diagnóstico y tratamiento, y se debe a las complicaciones producidas por la descarga adrenérgica masiva que puede desencadenar cuadros de agitación severa, taquiarritmias, hipertensión arterial con incremento del doble producto (FC x TA), síndromes isquémicos agudos como isquemia miocárdica e infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardiaca, insuficiencia respiratoria, rabdomiólisis, fallo renal, etcétera.

FISIOPATOLOGÍA

El efecto crónico del alcohol etílico sobre el sistema nervioso central determina un estado de neuro-adaptabilidad en la actividad de varios receptores y neurotransmisores, entre los

Tabla 82/12. Etapas del Síndrome de abstinencia alcohólica.

Fase	Inicio	Cuadro clínico
I (SAA menor)	6-8 hs	<i>Síntomas:</i> náuseas, temblores, ansiedad, agitación, insomnio, diaforesis, anorexia, palpitaciones <i>Signos:</i> taquicardia, hipertensión arterial, hiperreflexia, fiebre
II (Alucinaciones)	6-24 hs	Alucinaciones auditivas, visuales, táctiles o mixtas
III (Síndrome convulsivo)	7-48 hs	Convulsiones (3-5% de pacientes no tratados en fases previas) y 30-40% progresan a la fase IV
IV (<i>Delirium tremens</i>)	3-5 días o más	Hiperreactividad autonómica, confusión, <i>delirium tremens</i>

que se destacan el sistema del ácido-gamma-amino-butírico (GABA), glutamato, norepinefrina y serotonina.

El alcohol estimula los receptores GABA, depresores del SNC, por lo que potencia la actividad inhibitoria de éstos receptores, específicamente de los GABA_A y de la subunidad α -1, efecto que con el tiempo disminuye su número y actividad, determinando un estado de *tolerancia*, requiriendo el paciente una mayor ingesta alcohólica para el control de los estados de ansiedad.

Por otro lado el alcohol etílico también inhibe la actividad del glutamato, un neurotransmisor excitatorio del SNC que actúa sobre diferentes receptores, entre los que se destaca el N-metil-D-aspartato (NMDA).

La hiperactividad del SNC característica del SDAA está determinada básicamente por el desbalance entre estos dos tipos de receptores, la falta de actividad GABA depresora y la incrementada actividad glutamato-excitatoria en el SNC; a lo que se agrega el incremento de los niveles de norepinefrina por disminución de la inhibición de su liberación presináptica mediada por los receptores α -2, además del incremento de los canales de calcio, y finalmente la existencia de un estado de hipoactividad dopaminérgica responsable de los cuadros de delirio.

FACTORES DE RIESGO

El factor de riesgo más importante es el antecedente de episodios previos de SDAA, y para el síndrome convulsivo, la presencia de traumatismo encefalocraneano, historia previa de convulsiones o presencia de trastornos hidro-electrolíticos. Otros factores descritos son: sexo femenino, edad por encima de 60 años, severa y prolongada dependencia alcohólica, SDAA previo y/o tratamien-

to de destoxicación, hiper-alcoholemia, enfermedades preexistentes, uso de drogas agregadas y mal estado nutricional.

CUADRO CLÍNICO

Al SDAA generalmente se lo diferencia en cuatro fases evolutivas, aunque no siempre se puede observar esta secuencia ya que muchos cuadros leves pueden pasar inadvertidos o pueden progresar hasta cuadros graves caracterizados por convulsiones o delirio (*delirium tremens*) o debutar con cualquiera de éstos últimos (Tabla 82/12).

El cuadro inicial habitualmente corresponde a la presencia de náuseas, vómitos, cefaleas (Fase I). El mismo puede remitir espontáneamente, sin tratamiento, a las 12 a 24 horas, o progresar hasta estados alucinatorios (Fase II) a las 24 horas (tardíamente al sexto u octavo día) o hasta producir eventos convulsivos tipo gran mal (Fase III). Un 30 a 40% progresan desde la fase III a un estado de extrema gravedad con hiperactividad, agitación y estado confusional severos, denominado *delirium tremens* (Fase IV) usualmente al tercer o quinto día y menos comúnmente después de los 12 a 14 días, con una mortalidad, actualmente, del 1 al 5%.

La Sociedad Americana de Medicina de Adicción (SAMA) divide al SDAA en tres niveles o grados de severidad de acuerdo a las manifestaciones sistémicas y del SNC. En ellos se puede advertir la presencia de componentes de la Respuesta Inflamatoria Sistémica (Tabla 82/13).

Se debe tener en cuenta que en los pacientes críticos, el SDAA puede ser un factor agregado a su patología de base, debiendo prestarse particular atención a una serie de manifestaciones que pueden complicar la estadía del paciente en UTI y ser imputables a este síndrome. Se debe sospechar la presencia del SDAA en el paciente crítico, ante las siguientes manifestaciones:

- Disconfort persistente
- Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica sin causa explicable
- Alucinaciones y delirio
- Agravamiento de cuadros respiratorios y/o hemodinámicos,

Tabla 82/13.- Clasificación del Síndrome de abstinencia alcohólica.

SAA leve

- Temblores, agitación, taquicardia (>100 min), hipertensión arterial (>150-90), temperatura (>37,7°C)

SAA moderado

- Aparecen alucinaciones con preservación de la conciencia
- Taquicardia (110-140), hipertensión arterial (PAS 150-200, PAD 100-140), temperatura (37,7 a 38,3°C)

SAA grave

- Se agregan alucinaciones con deterioro de conciencia
- Taquicardia (> 140), hipertensión arterial (>200-140), temperatura (>38,3°C)

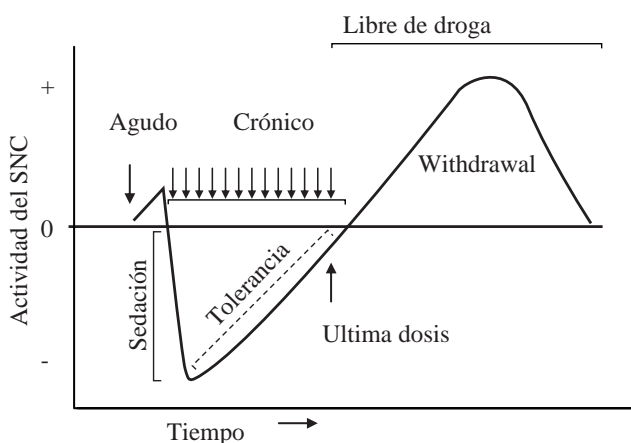


Figura 82/3. Eventos relacionados a los efectos del alcohol etílico sobre el SNC y luego de la suspensión (Sedación del SNC en el etilismo agudo, tolerancia en los estados crónicos y SDAA -alcohol withdrawal- luego de la suspensión) (Metten y Crabbe 1996)

- por estados de hiperactividad.
- Síndrome convulsivo refractario a anticonvulsivantes
- Asincronía y dificultad de adaptación a la ventilación mecánica aun con dosis altas de sedantes
- Dificultad de destete
- Presencia de los siguientes signos físicos: temblores generalizados, convulsiones, hipertensión arterial, taquicardia, hiperactividad autonómica, agitación.

CRITERIOS DE INGRESO A TERAPIA INTENSIVA

Ante la sospecha de un cuadro de SDAA, el paciente debe ser sometido a monitoreo y tratamiento inmediato, generalmente en Unidades específicas para el efecto o en la Unidad de Cuidados Intensivos.

El CIWA-Ar (*Clinical Institute Withdrawal Assessment-Alcohol*-revisado) es uno de los scores más utilizado para el diagnóstico y evaluación de la gravedad del SDAA, así como para su evolución. Inicialmente incluyó 30 categorías de signos y síntomas con diferentes grados de puntuación. La versión revisada (CIWA-Ar) es muy práctica y consta de 10 ítems y un máximo de 67 puntos. Es de fácil y amplia aplicación por lo que las publicaciones actuales sobre SDAA se basan en el mismo.

El CIWA-Ar permite clasificar al SDAA alcohólica en leve: hasta 15 puntos, moderado: de 16 a 20 puntos, y severo de 20 o más puntos (Tabla 82/14).

Se considera que todos los paciente con un CIWA-Ar mayor de 20, o aquellos con scores menores y factores de riesgo o enfermedad aguda grave deben ingresar a la UTI. Por otra parte, los pacientes con CIWA-Ar menor de 20 y presencia de alguna de las entidades siguientes, también deben ser internados y manejados en la UCI: pacientes mayores de 40 años de edad, enfermedad cardíaca (insuficiencia cardíaca, arritmias, angor, IAM actual o previo), inestabilidad hemodinámica, trastornos ácido base, alteraciones hidro-electrolíticas, insuficiencia respiratoria, sepsis, enfermedades gastrointestinales agudas (pancreatitis, sangrado digestivo alto), hipertermia, rabiomólisis, shock, insuficiencia renal, antecedentes de episodios previos de SDAA o convulsiones, mala respuesta al manejo inicial.

COMPLICACIONES

Tres complicaciones graves pueden afectar a los pacientes con un síndrome de abstinencia alcohólica en terapia intensiva: el *delirium tremens*, la presencia de un SDAA refractario, y el desarrollo de un estado convulsivo.

El *Delirium tremens* es la forma más grave del SDAA; se presenta en un 5% de los pacientes con dependencia alcohólica y tiene una mortalidad del 15% cuando no se aplica un tratamiento adecuado. Entre sus manifestaciones se destacan: alucinaciones, desorientación, taquicardia, hipertensión arterial, fiebre, agitación, diaforesis. Aparece a las 48 a 96 horas y tardíamente al quinto día. Los factores de riesgo incluyen ingesta alcohólica prolongada, historia previa de delirio, edad mayor de 45 años, enfermedades intercurrentes y retraso en el tratamiento del SDAA.

Es característica la presencia de alteraciones hidro-electrolíticas debido a diaforesis, taquipnea y fiebre, incluyendo hipokalemia por pérdidas renales, hipomagnesemia que predispone a convulsiones, e hipofosfatemia por malnutrición. La mortalidad, que alcanza al 5%, se puede producir por arritmias, neumonía o presencia de comorbilidades.

El SDAA refractario se caracteriza por la presencia

de agitación extrema, de difícil control y que constituye una emergencia clínica con alta mortalidad si no es resuelta temprana y agresivamente. Fisiopatológicamente responde a la falta de respuesta y tolerancia cruzada de los receptores GABA con los benzodiacepínicos. El SDAA-R, puede producir múltiples complicaciones, incluyendo desarrollo de angor e insuficiencia cardíaca, arritmias, mioglobulinuria, acidosis metabólica, insuficiencia renal, rabiomólisis y fallo respiratorio.

El estado de mal convulsivo se caracteriza por la presencia de convulsiones tónico-clónicas generalizadas. El status convulsivo es poco frecuente. Puede aparecer tempranamente o a las 48 horas del inicio del SDAA. Se presenta en un 3% de pacientes con SDAA en tratamiento y en un 15% en aquellos que no reciben tratamiento adecuado. Se trata de episodios autolimitados y usualmente sólo requiere tratamiento de soporte general. La evidencia demuestra que para el manejo de estos pacientes, sobre todo aquellos sin antecedentes de SDAA, las benzodiacepinas son los agentes de elección y suficientes.

La deficiencia de vitaminas es común en los alcoholistas crónicos. La deficiencia de tiamina se puede hacer evidente clínicamente, ya que la misma está involucrada en el metabolismo energético, y la deficiencia prolongada puede conducir a la encefalopatía de Wernicke, caracterizada por confusión, ataxia, nistagmus y oftalmoplejía. Un episodio agudo de encefalopatía en última instancia puede conducir a la psicosis de Korsakoff, en la cual es común la amnesia para los eventos pasados y la incapacidad de asumir nuevas experiencias de memoria. La confabulación, la fabricación de eventos ficticios para llenar los lapsos de memoria, habitualmente es utilizada para compensar la amnesia.

Tabla 82/14.- CIWA-Ar (Clinical Institute Withdrawal Assessment-Alcohol-revisado) con sus diferentes componentes

<i>Nauseas y vómitos</i>	0-7 puntos (0: ausente, 4: intermitentes, 7: constantes)
<i>Temblor (brazos y manos, observar)</i>	0-7 puntos (0: ausentes, 4: moderado con manos extendidas; 7: constante aun sin manos extendidas)
<i>Sudoración profusa</i>	0-7 puntos (0: ausente, 4: evidente en la frente, 7: empapado)
<i>Ansiedad (preguntar y observar)</i>	0-7 puntos (0: ausente, 4: moderado, 7: estado de pánico agudo/esquizofrenia)
<i>Agitación (observar)</i>	0-7 puntos (0: ausente, 4: nervioso, 7: severa)
<i>Alucinaciones táctiles</i>	0-7 puntos (0: ausentes, 4: moderadas; 7 constantes)
<i>Alucinaciones visuales</i>	0-7 puntos (0: ausentes, 4: moderadas; 7 constantes)
<i>Alucinaciones auditivas</i>	0-7 puntos (0: ausentes, 4: moderadas; 7 constantes)
<i>Cefaleas</i>	0-7 puntos (0: ausente, 4: moderadamente severa, 7: severa)
<i>Orientación/alteración del sensorio</i>	0-4 puntos (0: normal; 1: levemente desorientado, 2: desorientado en tiempo, 3: desorientado en tiempo y espacio, 4: desorientado en tiempo, espacio y persona)
CLASIFICACION FINAL: LEVE: 15 O MENOS, MODERADO: 16 A 20; SEVERO: MAS DE 20 PUNTOS	

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento del SDAA incluye el control inmediato de los síntomas, la identificación y manejo de los trastornos metabólicos o electrolíticos asociados, además del tratamiento de la patología de base que motivó la internación en terapia intensiva. Es imprescindible la administración de tiamina, en dosis de 100 mg IV o IM, a todos los pacientes, especialmente cuando se utilizan soluciones glucosadas, para evitar precipitar la encefalopatía de Wernicke o el síndrome de Korsakoff.

Para el tratamiento de las manifestaciones clínicas del SDAA se deben utilizar las drogas con propiedades sedantes. En la actualidad se aconsejan los nuevos agentes de rápido inicio de acción y fácil titulación como el midazolam, con mayor seguridad en pacientes con disfunción hepática o renal. Desde el punto de vista fisiopatológico, el agente de elección sería el propofol, ya que a diferencia de las benzodiacepinas que actúan solamente sobre los receptores GABA, éste lo hace sobre éstos y sobre los receptores NMDA. De acuerdo a la dosis utilizada, produce ansiolisis, sedación, anestesia y puede evitar muchas veces la necesidad del uso de relajantes musculares para el control de la agitación severa.

Existen varios estudios recientes que demuestran la efectividad del propofol en el manejo del SDAA-R, entre los que se destacan el de McCowan y el de Christopher. El primero reporta una serie de pacientes con SDAA-R, sin respuesta al manejo con altas dosis de lorazepam o midazolam (30 y 80 mg/h), en los que se reemplazó por propofol a razón de 40 – 80 mcg/Kg/min. Con este agente el control fue satisfactorio y la mayoría de los pacientes pudieron ser retirados de la asistencia respiratoria mecánica, después del cuarto o sexto día. No se reconocieron complicaciones con este régimen de tratamiento. El segundo estudio es un análisis retrospectivo de 62 pacientes, 28 sometidos a sedación convencional y 34 a tratamiento con propofol. El propofol no se asoció con complicaciones tales como inestabilidad hemodinámica o respiratoria, y ningún paciente requirió intubación orotraqueal ni asistencia respiratoria mecánica.

La dexmedetomidina es un agente promisorio en el manejo del SDAA y en los casos refractarios, su acción es particular y diferente a la de las benzodiacepinas y el propofol. Su papel en el manejo del SDAA se basa en sus dos acciones fundamentales: sedante y simpaticolítico. La sedación la ejerce por su acción sobre los receptores α_2 adrenérgicos, localizados en el *nucleus ceruleus* del tronco cerebral, y el control adrenérgico mediante la estimulación presináptica de éstos receptores que inhibe la liberación de norepinefrina. Además tiene efectos analgésicos. Por sus características, la dexmedetomidina se considera un agente novedoso para el manejo del SDAA y SDAA-R, aunque no como monodroga.

El haloperidol puede ser necesario como coadyuvante, para el manejo de pacientes severamente agitados, siendo ampliamente utilizado con esta indicación. Puede producir prolongación del intervalo QT y *torsades de pointes*, y raramente síndrome neuroléptico maligno o extrapiramidalismo. Los efectos clínicos se observan a los 30 a 60 minutos con una duración de 4 a 8 horas.

Las drogas β bloqueantes reducen las manifestaciones autonómicas del síndrome de abstinencia. La mayoría de las arritmias que sufren estos pacientes responden al tratamiento con β bloqueantes. El atenolol se utiliza en dosis

de 50 a 100 mg en una dosis diaria. Estas drogas tienen escasos efectos sobre el sistema nervioso central, mitigando las complicaciones cardiovasculares pero no los efectos nerviosos de la supresión alcohólica, por lo que deben ser utilizadas en conjunción con otros sedantes.

En casos excepcionales, estos pacientes requerirán el empleo de agentes relajantes neuromusculares y asistencia respiratoria mecánica, no difiriendo su uso de lo relatado anteriormente en este mismo capítulo.

BIBLIOGRAFÍA

- Addolorato G., Caputo F., Capristo E.: Rapid supresion of alcohol withdrawal syndrome by baclofen. *Am J Med* 112:226-2002
- Akhondzadeh S., Ahmadi-Abhari S., Assadi S.: Double-blind randomized controlled trial of baclofen vs clonidine in the treatment of withdrawal alcohol. *J Clin Pharm Ther* 25:347-2000
- Battaglia J.: Pharmacological management of acute agitation. *Drugs* 65:1207-2005
- Chang P., Steinberg M.: Alcohol withdrawal. *Med Clin N Am* 85:1191-2001
- Christopher L., Polen D., Crippen D.: Propofol is safe and requires less tritration compared to conventional therapy in delirium tremens. *Journal topic* 21:55-2002
- Enoch M., Goldman D.: Problem drinking and alcoholism: Diagnosis and treatment. *The Amer Fam Physician* 65(3):441-2002
- Fellin D., Reid M.: Screening for alcohol problems in primary care: a systematic review. *Arch Intern Med* 160:1977-2000
- Miller N., Gold M.: Management of withdrawal syndromes and relapse prevention in drug and alcohol dependence. *Am Fam Physician* 62:1240-2000
- Prater C., Miller K., Zylstra R.: Outpatient dextoxification of the addicted or alcoholic patient. *Am Fam Physician* 60:1175-1999
- Rinaldi S., Consales G., de Gaudio A.: Sedation monitoring in ICU. *Curr Anaesth and Crit Care* 17:303-2006
- Rosenbloom A.: Optimizing drug treatment of alcohol withdrawal. *Am J Med* 81:901-1986
- Rothstein L.: Prevention of alcohol withdrawal seizures: the roles of diphenylhydantoin and chlorodiazepoxide. *Am J Psychiatry* 130:1381-1973
- Sanchez-Izquierdo P., Riera J., Caballero-Cubero R.: Propofol versus midazolam. Safety and efficacy for sedating the severe trauma patients. *Anesth Analg* 86:1219-1998
- Saitz R., Mayo-Smith M., Roberts M.: Individualized treatment for alcohol withdrawal. A randomized double-blind controlled trial. *JAMA* 212:519-1994
- Saitz R., Omalley S.: Pharmacotherapies for alcohol abuse. Withdrawal treatment. *Med Clin N Am* 81:881-1997
- Saitz R.: Introduction to alcohol withdrawal. *Alcoh Health and Research World* 22:5-1998
- Secretary of Health and Human Services: 10th special report to the US. Congress on alcohol and health: highlights from current research from the 429:30;NIH Publication 00-1583-2000
- Sullivan J., Skykora K., Schneiderman J.: Assessment of alcohol withdrawal: The revised Clinical Institute Withdrawal Assesmente for alcohol Scale (CIWA-Ar). *Br J Addict* 84:1353-1998
- Thomas M., Lohr R., Pankratz S.: Symptom-triggered therapy for alcohol withdrawal syndrome in medical patients. *Mayo Clin Proc* 76:695-2001
- Trevisan L., Boustros N.: Pathophysiology insights. *Alcohol Health and Research World* 22:6168-1998
- Venn R., Ground R.: Comparison between dexmedetomidine and propofol for sedation in the intensive care unit:patient and clinician perceptions. *Br J Anaesth* 87:684-2001
- Yam I., Forbes A., Kox W.: Clonidine in the treatment of alcohol withdrawal in the intensive care unit. *Br J Anaesth* 68:106-1992

PATOLOGÍA ENDOCRINOMETABÓLICA

CAPÍTULO 83

Metabolismo del agua, del sodio y de la osmolalidad

DR. CARLOS LOVESIO

DISTRIBUCIÓN DEL AGUA EN EL ORGANISMO

Utilizando técnicas de dilución se estableció que el total de agua corporal, en los adultos, representa entre el 40 y el 60% del peso corporal. Esta amplia variación se debe principalmente a la relación recíproca que existe entre el agua corporal y el agua que contiene la grasa, ya que en las grasas neutras no existe virtualmente agua. Por lo tanto, una persona obesa tiene menos agua en relación con su peso que una delgada. Del mismo modo, se observa una significativa diferencia entre varones y mujeres, como consecuencia, principalmente, del distinto contenido de grasa en uno y otro sexo (Tabla 83/1).

Como resultado del crecimiento y del envejecimiento, se produce una disminución en la proporción del agua corporal total, en particular en el compartimento extracelular (Tabla 83/2).

El total del agua corporal se distribuye en dos compartimentos principales: el líquido extracelular y el líquido intracelular. Por definición, el líquido extracelular comprende toda el agua que se encuentra fuera de las células, pudiendo ser dividido en los siguientes compartimentos:

- Plasma
- Líquido intersticial y linfa:
 - En rápido intercambio con el plasma
 - En lento intercambio con el plasma (tejido conjuntivo y cartílago)
- Agua ósea inaccesible.
- Líquidos transcelulares (líquidos de las glándulas salivales, páncreas, hígado y árbol biliar, tiroides, gonadas, piel, mucosas del aparato respiratorio y digestivo, LCR, líquido intraluminal del aparato digestivo).

En la Fig. 83/1 se propone la distribución del agua en el organismo. Los valores son aproximados y están sujetos a inexactitudes que dependen de las dificultades inherentes a las técnicas de determinación.

Los compartimentos líquidos del cuerpo no son, por supuesto, espacios hídricos fijos de idéntica composición en el tiempo. Están en constante intercambio unos con otros, y a causa de las distintas propiedades de la estruc-

tura y la función celulares difieren en su composición de modo importante.

Balance de agua

El balance medio diario de un adulto normal se representa en la Tabla 83/3. Incluso en condiciones de máxima reabsorción de agua, el organismo es incapaz de evitar la pérdida insensible y continua de fluidos a través de la piel, pulmones y tracto gastrointestinal. Para reemplazar estas pérdidas extrarenales debe disponer de una ingesta adecuada de agua.

Un adulto normal requiere 35 ml de agua por kg y por día; un niño, 50 a 60 ml/kg/día y un lactante, 150 ml/kg/día.

El agua que ingresa en el organismo puede provenir del exterior (agua exógena) o del metabolismo celular (agua endógena). El agua endógena es el producto de la contracción celular, la destrucción celular y la oxidación de hidratos de carbono, grasas y proteínas. El agua que se desprende por contracción y destrucción celulares alcanza a 750 ml/kg de músculo magro y se la denomina agua libre.

El agua endógena tiene poca importancia en el individuo sano, pero adquiere significación en los estados de inanición. En condiciones de inanición de descanso se puede producir un total de 1.000 ml de agua endógena, a partir del catabolismo de 500 gr. de proteínas y 500 gr. de grasas. En inanición total se producen 2.000 ml de agua endógena, por el catabolismo de 1.000 gr. de proteínas y 1.000 gr. de grasa.

Un adulto sano en buen estado de salud y con función renal satisfactoria puede excretar, con 400 a 600 ml de orina en 24 horas, todos los productos finales del metabolismo que requieren eliminación renal. Si la función renal está alterada, esa cifra se puede duplicar o triplicar de acuerdo con el grado de disfunción renal. Los pulmones eliminan entre 500 y 700 ml de agua diarios en forma de vapor. En pacientes taquipneicos, esta pérdida puede alcanzar a 1.000-2.000 ml. La pérdida de agua a través de la piel en forma de perspiración imperceptible llega a 200 ml por día, en pacientes febriles se pueden perder hasta 1.500 ml por día. Por vía digestiva se pierden entre 100 y 200 ml de agua por día.

Las pérdidas antes citadas se han definido clásica-

Tabla 83/2.- Distribución del agua corporal durante la vida, expresada en porcentaje del peso corporal.

Edad	Agua corporal total (%)		Agua extracelular (%)
	Varón	Mujer	
0-11 días	76,4		41,6
11-180 días	72,8		34,9
½-2 años	62,2		27,5
2-7 años	65,5		25,6
7-14 años	64,2		17,5
23-54 años	54,3	48,6	23,4
>60 años	50,8	43,4	25,4

Tabla 83/1.- Valores medios del total de agua del organismo en personas normales (en porcentaje del peso corporal).

Edad (años)	Varones	Mujeres
10-16	58,9	57,3
17-39	60,6	50,2
40-59	54,7	47,7
>60	51,5	45,5

mente como obligatorias, pues el organismo no puede prescindir de ellas, ya que son necesarias para la eliminación de los productos tóxicos del metabolismo y para mantener la termoregulación. Aparte de las precedentes, existen pérdidas facultativas que son sumamente variables y comprenden las producidas por vómitos, diarreas, excedentes de agua en orina y otros.

DISTRIBUCIÓN DEL SODIO EN EL ORGANISMO

La cantidad total de sodio en el organismo oscila entre 4.200 y 5.600 mEq. Sólo de 5 a 15 mEq de sodio por litro se hallan en el interior de las células. Las sales de sodio constituyen el 90% o más del total de solutos que contiene el líquido extracelular. Su concentración normal en el suero y en el líquido intersticial oscila entre 140 y 145 mEq/l, con un total de 2.400 mEq para el líquido extracelular.

En el líquido extracelular se encuentra aproximadamente la mitad del sodio total del organismo. Gran parte del sodio restante se halla en forma poco susceptible al intercambio, ligado a la estructura cristalina del hueso. El sodio óseo se divide en tres fases: sodio extracelular en el hueso, sodio intercambiable y sodio no intercambiable. El sodio extracelular en el hueso está vinculado con el cloro del líquido extracelular óseo y representa de 25 a 30 mEq por litro de hueso húmedo. El sodio óseo intercambiable se encuentra ligado al cloro y a sales solubles orgánicas e inorgánicas dentro de la sustancia intercelular del hueso. Se intercambia fácilmente con el sodio del líquido extracelular y asciende a 100 mEq/l de hueso húmedo. El sodio óseo no intercambiable está fijo a compuestos orgánicos insolubles en el hueso y llega a 200 mEq/l de hueso húmedo (Fig. 83/2).

Balance de sodio

Una persona cuyo peso permanece invariable ingiere dia-

riamente entre 90 y 100 mEq de sodio y excreta un valor equivalente. La excreción urinaria puede variar en el adulto de 2 a 400 mEq por día, normalmente en respuesta a cambios en la ingesta. La transpiración excesiva provoca pérdidas de sodio del orden de los 100 a 200 mEq por litro.

En el tubo digestivo se produce la absorción del sodio proveniente de la dieta. Existe una estrecha relación entre el sodio de la dieta, el volumen de fluido extracelular y la presión arterial media. En el estado estable, la excreción urinaria de sodio es esencialmente idéntica a la ingesta dietaria de sodio. El volumen de líquido extracelular, por su parte, aumenta en forma lineal con el aumento del sodio de la dieta. El aumento de la ingesta de sodio de un valor muy bajo a un nivel normal conduce a un aumento del 18% del volumen de líquido extracelular, aunque ello sólo se traduce en un aumento de la presión arterial del 1%.

La eliminación del sodio se lleva a cabo fundamentalmente por el riñón. El determinante primario de la excreción de sodio, o primer factor, es el *clearance* de filtración glomerular. Cualquier cambio en éste puede condicionar un cambio en la excreción de sodio. Existe normalmente un balance entre el *clearance* de filtración y la reabsorción proximal de sodio, que permite amortiguar un amplio rango de cambios de la filtración glomerular. La aldosterona o segundo factor ejerce su acción más manifiesta en el túbulo contorneado distal. El tercer factor está constituido por los denominados péptidos natriuréticos. Esta familia incluye tres péptidos: el péptido natriurético atrial, el péptido natriurético cerebral y el péptido natriurético tipo C.

OSMOLALIDAD

Concepto

La osmolalidad es la medida del número total de partí-

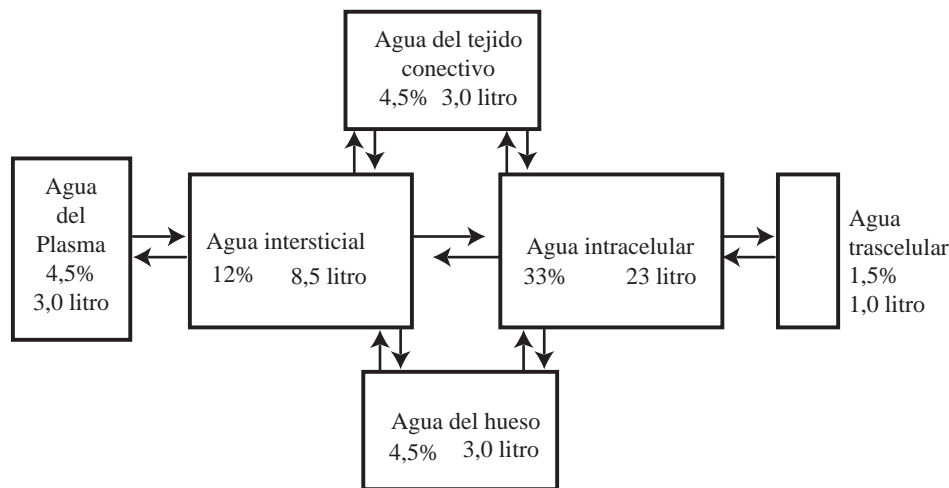


Fig. 83/1.- Compartimentos hídricos del organismo en un hombre normal de 70 kg, expresados en porcentaje del peso corporal y en litros.

Tabla 83/3.- Balance diario de agua.

Procedencia del agua	Ingresos		Egresos	
	Obligatorios	Facultativos	Obligatorios	Facultativos
Bebidas	650	1.000	Orina	700
Alimentos	750		Piel	500
Oxidación celular	350		Pulmón	400
Subtotales	1.750	1.000		1.750
				1.000

culas de soluto en relación a una masa determinada de solvente, habitualmente agua, y refleja el poder osmótico de la solución. La osmolalidad de un solvente puro es cero debido a que no contiene solutos. La adición de un mol de partículas no electrolíticas osmóticamente activas a un kilogramo de solvente determina la formación de una solución osmolal, o sea que contiene 1 osm/Kg H₂O. En teoría, esta solución contiene el número de Avogadro (6,023 x 10²³) de partículas de soluto. La adición de un mol de un soluto electrolítico determinará una concentración osmolal proporcional al número total de partículas disociadas y no disociadas del soluto. Por ejemplo, la disolución completa de un mol de ClNa en un kg. de agua produce una solución que contiene 1 osm/kg H₂O de iones de sodio y 1 osm/kg H₂O de iones cloruro, y una concentración osmolal total de 2 osm/kg H₂O.

La adición de solutos altera ciertas características físicas de la solución, incluyendo su descenso crioscópico, su presión de vapor y su presión osmótica. El grado de cambios en estas características es dependiente sólo de la concentración de soluto adicionado, pero es independiente de la naturaleza química del soluto. Tales cambios, conocidos como propiedades coligativas, son por lo tanto proporcionales a la osmolalidad. El número de partículas de soluto en una solución no puede ser medido directamente, pero la osmolalidad puede ser cuantificada determinando alguna de estas propiedades físicas y comparando la misma con las del solvente puro. Por ejemplo, el descenso crioscópico de 1 kg. de agua es de 1,86°C para cada mol de soluto adicionado. Si al enfriar una solución se constata que la misma alcanza un punto de congelación a -0,186°C, se debe concluir que la solución tiene una osmolalidad de 0,1 osm/kg H₂O o 100 mOsm/Kg H₂O.

Anatomía osmolal

Osmolalidad sérica. La osmolalidad sérica normal oscila entre 280 y 292 mOsm/kg de agua con un promedio de 285 mOsm. El sodio y sus sales y otros electrolitos contribuyen con alrededor de 275 mOsm/kg de agua. La glucosa y los compuestos nitrogenados no proteicos generan alrededor de 10 mOsm/kg. Las proteínas son compuestos polivalentes y contribuyen muy poco a la osmolalidad. La contribución aniónica, por su parte, es menor que la participación catiónica en la osmolalidad sérica.

El cálculo de la osmolalidad sérica o plasmática brinda una relación entre la suma de solutos intracelulares y extracelulares osmóticamente activos y el volumen total de agua del organismo. La concentración de sodio plasmático refleja la relación entre la cantidad de soluto y de agua presente, es decir, la osmolalidad del plasma, siendo la concentración de sodio el principal determinante de dicha osmolalidad.

La concentración de sodio plasmático no indica necesariamente la presencia de un déficit o de un exceso de sodio, ni la distribución del sodio entre los espacios del organismo. Como ya se adelantó, la concentración de sodio es una medida de concentración y no de volumen, no existiendo tampoco una correlación entre concentración de sodio y el volumen de fluido extracelular.

Osmolalidad urinaria. La excreción osmolal urinaria varía ampliamente con la dieta. Holmes halló que el hombre normal excreta entre 767 y 1.628 mOsm/24 horas, mientras que la mujer normal elimina entre 433 y 1.146 mOsm/24 horas.

La cuantificación de la excreción de agua puede ser facilitada por el concepto de que el flujo de orina se puede dividir en dos componentes. Uno de los componentes

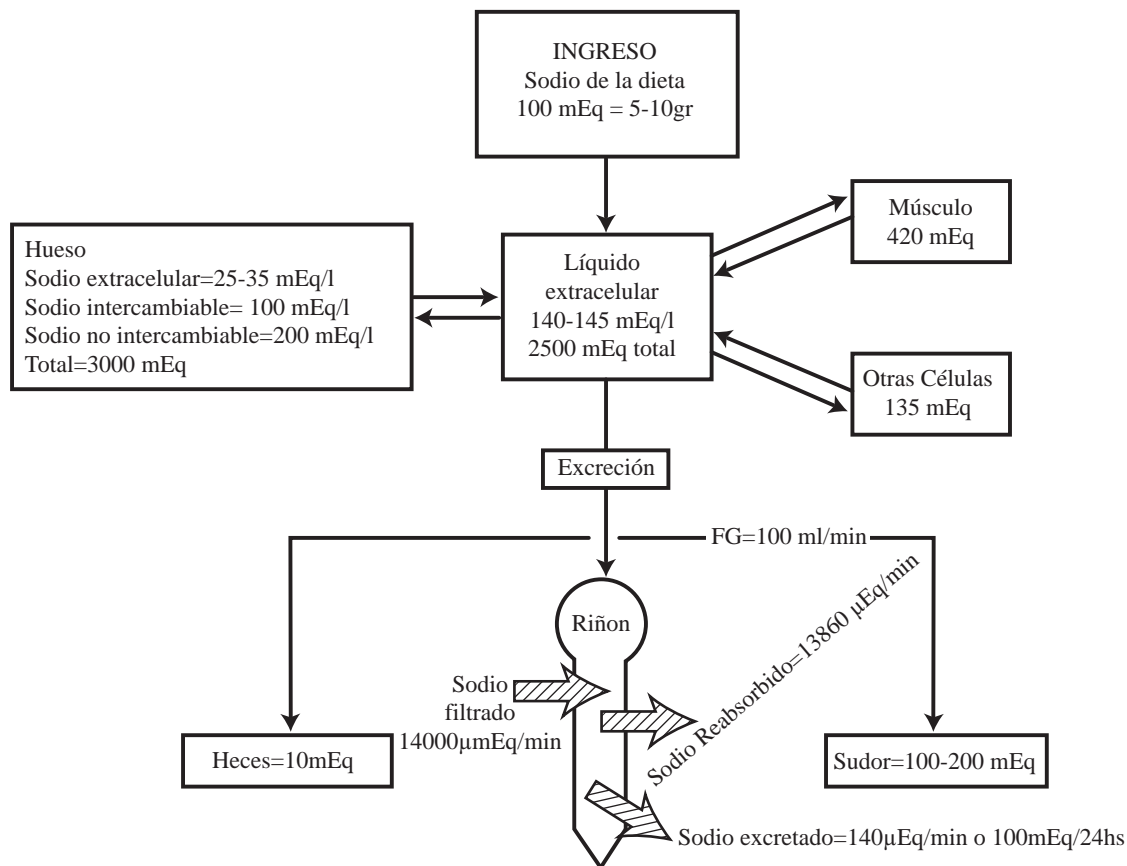


Fig. 83/2. Balance de sodio en el organismo.

es el volumen de orina (V) necesario para excretar los solutos a la concentración de los mismos en el plasma. Este componente isotónico ha sido denominado *clearance* osmolar (Cosm). El otro es el agua libre, o *clearance* de agua libre de solutos (cH₂O).

$$V = cH_2O + Cosm$$

$$cH_2O = V - Cosm$$

Puesto que $Cosm = \frac{\text{osmolaridad urinaria (Uosm)} \times \text{Flujo de orina (V)}}{\text{Osmolaridad plasmática (Posm)}}$

$$cH_2O = V - \frac{Uosm \times V}{Posm} \quad \text{ó} \quad cH_2O = V (1 - Uosm/Posm)$$

El análisis de estas relaciones revela que si la Uosm es menor que la Posm, el agua libre es positiva; cuando la Uosm = Posm el V = Cosm y el *clearance* de agua libre es cero; y si la Uosm es mayor que la Posm, no se excreta agua libre, y por el contrario, ésta es retenida, produciendo un *clearance* de agua libre negativo.

Puesto que un componente considerable de la Uosm es la urea, un soluto que por virtud de su alta permeabilidad en las células no es un determinante de la osmolalidad efectiva (ver más adelante), el concepto de *clearance* de agua libre se ha adaptado para la consideración exclusiva del agua libre de electrolitos. Es la capacidad o no de excretar agua libre de electrolitos la que alterará la concentración de sodio en el suero. En este concepto, la Uosm es reemplazada por la suma de sodio (U_{Na}) y potasio (U_K) urinario, y la Posm por el sodio plasmático (P_{Na}), por lo que la fórmula queda:

$$cH_2O \text{ electrolitos} = V (1 - \frac{U_{Na} + U_K}{P_{Na}})$$

por lo que solamente se excretará agua libre cuando $U_{Na} + U_K < P_{Na}$.

Determinación de la osmolalidad y gap osmolal

La osmolalidad de los líquidos biológicos puede obtenerse en forma rápida, simple y segura mediante el empleo de un osmómetro. Sin embargo, en caso de no disponerse

de este instrumento, se puede aplicar la siguiente fórmula para obtener una predicción bastante adecuada de la osmolalidad plasmática:

$$\text{Osmolalidad plasma mOsm/l} = 2(\text{Na mEq/l}) + \frac{\text{glucosa mg \%}}{20} + \frac{\text{urea mg\%}}{3}$$

La fórmula precedente determina la osmolalidad total del plasma. Si se desea obtener la osmolalidad efectiva o tonicidad, debe restarse la contribución de la urea, que atraviesa las membranas celulares y por ende, no ejerce efecto osmótico en los compartimentos del organismo.

El gap osmolal es una cuantificación de la diferencia existente entre la osmolalidad medida (osm.med.) y la osmolalidad calculada (osm.cal); o sea Gap osmolal = osm.med. - osm.cal.

El gap osmolal normal depende de la fórmula particular que se utilice para calcular la osmolalidad. Cuando se utiliza la ecuación precedente, el límite mayor de la diferencia es de 10 a 20 mosm/kg H₂O.

Una desviación mayor de 20 mOsm/kg entre ambas depende de una gran modificación del contenido del agua del suero o de la adición de un soluto que no se encuentra en la fórmula de osmolalidad calculada. La primera eventualidad corresponde a la presencia de una marcada hiperlipemia o hiperproteïnemia, que disminuye el contenido de agua del suero. Glasser y col., por su parte comprobaron que entre los solutos que podían aumentar la osmolalidad sérica se hallaban el etanol, metanol, isopropanol, etileter, acetona y etilenglicol. Una situación particular en la cual la determinación de la osmolalidad plasmática y del gap osmolal es de interés clínico, es durante la osmoterapia con manitol para el tratamiento de la hipertensión endocraneana.

Distribución de solutos y osmolalidad

Aunque la distribución cualitativa de solutos entre el fluido intracelular y el fluido extracelular difiere significativamente (Fig. 83/3), prevalece un principio fisiológico fundamental: las concentraciones totales de solutos tienden a ser iguales en ambos compartimentos. Los movimientos de agua a través de membranas semipermeables disipan rápidamente cualquier intento patológico de crear un gradiente de concentración transcelular. Por tanto, cuando un soluto tal como el sodio se acumula selectivamente en el fluido extracelular, una cantidad de agua libre se moverá desde el líquido intracelular hacia el extracelular, disminuyendo el gradiente de concentración. El movimiento neto de agua continúa hasta que se iguala

Agua corporal total (60% peso corporal = 42 L)		
INTRACELULAR (40 % peso corporal = 28 L)	EXTRACELULAR (20 % peso corporal = 14 L)	
<p><i>Cationes</i></p> <p>Na⁺ 12 mEq/L Ca²⁺4,0 mEq/L</p> <p>K⁺ 150 mEq/L Mg²⁺34 mEq/L</p> <p><i>Aniones</i></p> <p>Cloruros 4,0 mEq/L Proteínas 5,4 mEq/L</p> <p>HCO₃H- 12 mEq/L Otros 90 mEq/L</p> <p>HPO₄⁻, H₂PO₄ - 40 mEq/L</p>	<p><i>Cationes</i></p> <p>Na⁺142 mEq/L</p> <p>K⁺4,5 mEq/L</p> <p><i>Aniones</i></p> <p>Cloruros 104 mEq/L</p> <p>HCO₃H-24 mEq/L</p> <p>HPO₄⁻, H₂PO₄-2,0 mEq/L</p>	<p>Ca²⁺2 mEq/L</p> <p>Mg²⁺1,1 mEq/L</p> <p>Proteínas 14 mEq/L</p> <p>Otros 5,9 mEq</p>
	INTERSTICIAL (11,5 L)	PLASMA (2,5 L)

Fig. 83/3.- Distribución del agua y de los electrolitos en un hombre joven de 70 kg.

nuevamente la concentración de solutos a través de las membranas. La contracción del espacio intracelular y la expansión del extracelular son consecuencias necesarias de la acumulación asimétrica de solutos. A la inversa, cuando la concentración de sodio y otros solutos extracelulares se reduce, la preservación del equilibrio osmótico requiere de la tumefacción celular.

REGULACIÓN DEL BALANCE HÍDRICO Y DE LA OSMOLALIDAD

En los sujetos sanos, la presión osmótica de los fluidos orgánicos se mantiene dentro de un rango marcadamente estrecho. Aun en presencia de cambios significativos en la dieta, el medio ambiente y la actividad, la osmolalidad del plasma rara vez se desvía de su valor basal de 285 mOsm/kg. Esta constancia se logra fundamentalmente por el ajuste rápido en el ingreso o egreso de agua, que contrarresta los cambios en la concentración de solutos. El elemento principal en este sistema homeostático es un grupo de neuronas osmosensibles localizado en el hipotálamo, adyacente al cuerpo celular de la neurohipófisis. Estos osmoreceptores son capaces de detectar pequeños cambios en la concentración plasmática de sodio y otros solutos y convertir esta información en señales nerviosas que influyen sobre la sed y la secreción de hormona antidiurética (Fig. 83/4).

Regulación de la sed

La sensación que impulsa a beber, la sed, desempeña un papel esencial en la regulación del volumen y la tonicidad de los líquidos corporales. La sensación de sed depende de la excitación de centros corticales. Aunque la sed es una sensación cortical y consciente, se ha demostrado que existen centros nucleares hipotalámicos esenciales para integrar las diversas señales que condicionan la ingestión de agua. Los estudios de Andersson han demostrado que estos centros se encuentran en las áreas ventromedial y anterior del hipotálamo. Su destrucción produce una significativa hipodipsia o adipsia, mientras que su estimulación eléctrica genera una polidipsia extrema, que culmina con una intoxicación acuosa grave.

Los impulsos estimuladores o inhibidores que se originan en los núcleos hipotalámicos se transmiten al cerebro y se hacen conscientes, transformándose de tal modo la sensación de sed o la carencia de ésta en la conducta

apropiada del individuo. Estos impulsos corticales o de origen voluntario pueden condicionar la sensación de sed y determinan lo que se denomina apetito de la sed o hábito voluntario de beber.

Los centros de la sed están situados próximos a los núcleos hipotalámicos que regulan la producción y liberación de hormona antidiurética. Estos dos centros deben hallarse integrados fisiológicamente para mantener normal el agua total del cuerpo. Por consiguiente, no es de extrañar que una mayor sensación de sed produzca, a su vez, un aumento de la liberación de hormona antidiurética HAD, que determina una mayor conservación renal de agua. Los estímulos que inhiben la sensación de sed inhiben asimismo la liberación de HAD e inician la reacción de depleción acuosa.

En la Tabla 83/4 se indican los estimulantes y los inhibidores de la sed, que son similares a los que condicionan la liberación o el bloqueo de la liberación de hormona antidiurética.

El mayor estímulo fisiológico de la sed es un descenso del 1 al 2% en el valor del agua corporal total, con un aumento proporcional de la osmolalidad de los líquidos corporales y una pequeña deshidratación celular. De la misma manera, la sed puede originarse, a pesar de un aumento en el agua corporal total o en el volumen del líquido intersticial, en aquellas circunstancias que condicionan un descenso del volumen efectivo de sangre circulante, o cuando existe un descenso de la tensión arterial o del gasto cardiaco. En estas circunstancias, se considera que el incremento de la sed está correlacionado con un aumento de los niveles de angiotensina, mas que con la acción de baroreceptores cardiovasculares o receptores de volumen.

Regulación renal de la excreción de agua

El riñón produce aproximadamente 150 litros de filtrado glomerular isotónico por día. En el túbulo proximal, aproximadamente el 66% de este filtrado es reabsorbido en forma isotónica, aumentando tal reabsorción a más del 80% en condiciones de depleción de volumen. En los segmentos más distales del nefrón, el agua y los electrolitos son reabsorbidos en forma independiente (Fig. 83/5).

En el segmento descendente del asa de Henle, el agua es reabsorbida mientras los solutos son retenidos, alcanzando una osmolalidad en la parte terminal del túbulo

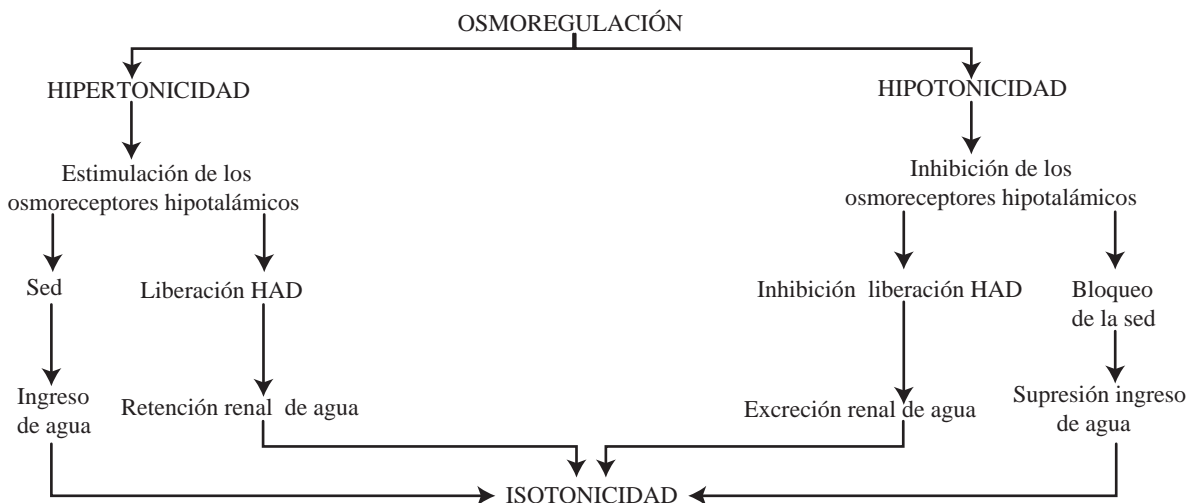


Fig. 83/4.- Resumen del balance osmolal.

Tabla 83/4.- Estimulantes e inhibidores de la sed.

Estimulantes:

1.- Osmóticos:

Contracción del volumen intracelular secundaria a hiperosmolalidad de los líquidos extracelulares (pérdida de agua, infusión de manitol o solución salina hipertónica)

2.- No osmóticos:

- a.- Descenso de la presión arterial en los baroreceptores carotídeos y aórticos secundario a hipovolemia o descenso del volumen minuto cardíaco
- b.- Disminución en la tensión de la pared auricular izquierda, secundaria a reducción en el volumen intratorácico de sangre (hipovolemia, ortostatismo, PEEP)
- c.- Estrés emocional o dolor
- d.- Agentes colinérgicos y beta adrenérgicos
- e.- Drogas: morfina, barbitúricos, nicotina

Inhibidores:

1.- Osmóticos:

Expansión del volumen intracelular secundaria a hipoosmolalidad de los líquidos extracelulares (ingesta de agua, infusión de soluciones hipotónicas)

2.- No osmóticos:

- a.- Aumento de la presión arterial en los baroreceptores aórtico y carotídeos, secundario a expansión del LEC con aumento del volumen minuto cardíaco.
- b.- Aumento de la tensión de la pared de la aurícula izquierda secundario a un aumento del volumen de sangre intratorácico (hipervolemia, decúbito, respiración con presión negativa)
- c.- Ocasionalmente el estrés emocional
- d.- Drogas: alcohol, difenilhidantoina, atropina y agentes alfa adrenérgicos

de aproximadamente 1.200 mmol/kg. El segmento ascendente del asa de Henle y el túbulo distal son relativamente impermeables al agua. En estos segmentos, definidos en conjunto como los segmentos de dilución, los electrolitos son reabsorbidos, diluyendo en forma progresiva el fluido tubular hasta una osmolalidad mínima de menos de 50 mmol/kg. En el conducto colector, la reabsorción del agua es modulada por la HAD. En respuesta a la hipotonicidad, la secreción de HAD es suprimida, la permeabi-

lidad al agua del conducto colector es baja, y se excreta una orina diluida. Durante la hipertonicidad, la secreción de HAD es estimulada, aumenta la permeabilidad del ducto al agua, y en última instancia resulta la excreción de una orina concentrada. Debido a que la reabsorción de agua varía como una función continua de los niveles de HAD circulantes, la osmolalidad urinaria puede ser regulada en forma precisa, variando de menos de 100 mmol/kg a 800 a 1.200 mmol/kg.

Conceptualmente, el manejo renal del agua puede ser separado en tres procesos interrelacionados: 1) la liberación de fluido a los segmentos diluyentes del nefrón; 2) la separación de los solutos del agua en el segmento de dilución; y 3) la reabsorción variable de agua en el conducto colector. Los primeros dos procesos ocurren independientemente de la osmolalidad de los fluidos orgánicos y de la composición y volumen definitivos de la orina. Por el contrario, la reabsorción de agua en el colector está finamente regulada en función de la osmolalidad sérica, y es el determinante final de la composición y del volumen de la orina.

La dilución máxima de la orina requiere: 1) del aporte de un volumen adecuado de fluido a los segmentos diluyentes del nefrón; 2) de la generación de un fluido máximamente hipotónico en los segmentos de dilución, y 3) del mantenimiento de la impermeabilidad al agua en los conductos colectores.

La liberación de fluido al segmento de dilución es influenciada tanto por la filtración glomerular como por la función de los túbulos proximales. La reducción en la filtración glomerular y los estados asociados con un aumento de la reabsorción proximal (depleción de volumen, insuficiencia cardíaca, cirrosis) disminuyen el aporte de fluidos y limitan la generación de agua libre en los segmentos de dilución. La alteración del transporte de electrolitos en los segmentos de dilución, como ocurre en la enfermedad intersticial renal o como resultado del empleo de diuréticos, aumentan el nivel mínimo loggable de osmolalidad en el fluido tubular, y también limitan la generación de agua libre. El mantenimiento de la impermeabilidad al agua en el túbulo colector requiere la supresión de la secreción de HAD.

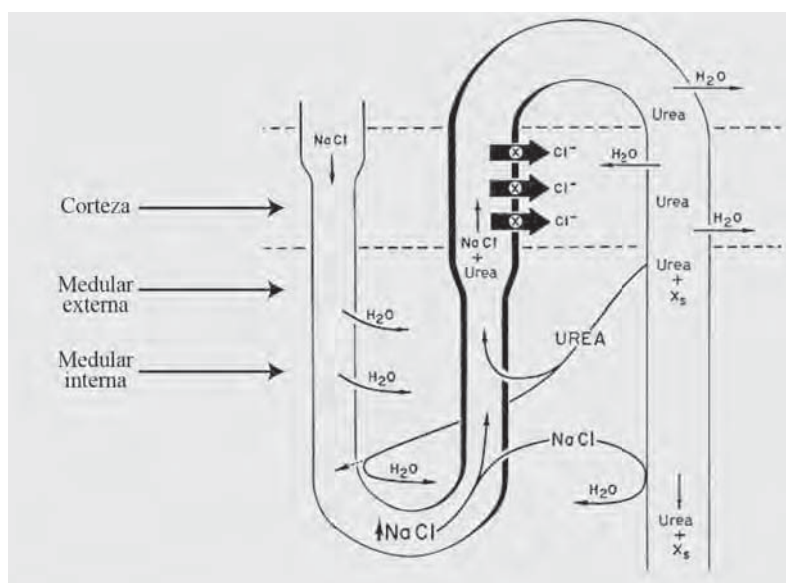


Fig. 83/5.- Representación esquemática del mecanismo de concentración de la orina (Modelo de Kokko y Rector).

La producción de una concentración urinaria máxima requiere la generación y el mantenimiento de un gradiente de concentración intersticial corticopapilar y la utilización de este gradiente para la reabsorción de agua desde el conducto colector. El gradiente de concentración intersticial, que aumenta desde la isotonicidad en la unión corticomedular hasta casi 1.200 mmol/kg en la punta de las papilas, es generado por el efecto multiplicador de contracorriente del asa de Henle. El funcionamiento normal de este multiplicador depende de una adecuada disposición de fluido en la rama fina ascendente del asa de Henle y de la acumulación de solutos en el intersticio medular. El soluto acumulado en mayor volumen es el cloruro de sodio, que es activamente transportado hacia el intersticio desde el asa ascendente, y la urea, que es reabsorbida desde el conducto colector medular. El mantenimiento del gradiente de concentración requiere que el agua reabsorbida desde el tubo colector retorne a la circulación sistémica, mientras que los solutos permanecen atrapados en el intersticio medular. Esto se logra a través de la organización de la circulación de la médula, donde se localizan los vasa recta, que actúan como intercambiadores de contracorriente. Cualquier proceso que lesione la generación o el mantenimiento del gradiente intersticial deteriorará la capacidad de concentración urinaria. Esto incluye la enfermedad intersticial renal, el empleo de diuréticos de asa, la malnutrición proteica, que disminuye la generación de urea, los estados de diuresis osmótica, y otros estados de alto flujo urinario.

El funcionamiento del gradiente de concentración osmótica intersticial es dependiente de la acción de la HAD en el ducto colector. En respuesta a esta hormona, la permeabilidad al agua del conducto colector aumenta, permitiendo la extracción progresiva del agua hasta que, a nivel de la papila, el fluido tubular alcanza un equilibrio osmótico con el intersticio papilar (1.000 a 1.200 mosm/kg). Por tanto, para lograr una máxima concentración urinaria, tanto la secreción de HAD como la respuesta del túbulo colector a ésta deben ser normales.

Acción de la hormona antidiurética

Mediante su acción sobre el túbulo renal, la hormona antidiurética (HAD) o arginina-vasopresina ejerce un rol fundamental en la regulación homeostática del volumen y de la osmolalidad de los fluidos corporales. La arginina-vasopresina es codificada por un gen de 2,5 kb localizado en la región cromosómica 20p13.

La vasopresina es un nonapéptido con un puente disulfuro entre dos aminoácidos cisteína. La vasopresina es sintetizada como una protohormona en las neuronas magnocelulares localizadas en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo. La hormona y la neurohipofisina, una proteína de transporte, migran a través del tracto supraóptico hipofisario hacia las terminales axonales de las neuronas magnocelulares, localizadas en la *pars nervosa* de la hipófisis posterior, donde la vasopresina es almacenada en gránulos. La vasopresina es liberada desde las terminales axonales a un ritmo que aumenta en función del aumento de la frecuencia de los potenciales de acción que estimulan estas neuronas. Sólo el 10 al 20% del *pool* total de hormona dentro de la posterohipófisis puede ser liberado. Cuando esta cantidad es descargada a la circulación, la vasopresina continúa siendo secretada en respuesta a un estímulo apropiado, pero a una intensidad mucho menor. El proceso total de síntesis, transporte

y almacenamiento de la vasopresina en la neurohipófisis toma entre una y dos horas.

La regulación de la liberación de vasopresina es compleja y está determinada por estímulos osmóticos y no osmóticos. Como resultado, la liberación de vasopresina es influenciada por estímulos del sistema nervioso central, hipotalámicos directos, y por otras hormonas y mediadores circulantes. El aumento de la osmolalidad del plasma (regulación osmótica) y la hipovolemia severa y la hipotensión (regulación hipovolémica) son los estímulos más potentes para la liberación de vasopresina. El dolor, las náuseas, la hipoxia y el estímulo faringeo, así como estímulos químicos exógenos y endógenos también aumentan la liberación de vasopresina. Estos últimos pueden producir una liberación relativamente inapropiada de vasopresina resultando en un exceso en la retención de agua e hiponatremia; este síndrome es conocido como síndrome de secreción inapropiada de HAD.

La hiperosmolalidad es un poderoso estímulo para la liberación de vasopresina. En los mamíferos se han desarrollado conductas apropiadas (sed y apetito) y respuestas fisiológicas (vasopresina y hormona natriurética) para mantener la osmolalidad del fluido extracelular. La regulación osmótica de la producción y liberación de vasopresina es controlada por osmoreceptores localizados en forma periférica y central. Los osmoreceptores periféricos están localizados en la región de la vena porta, lo que permite la detección inmediata del impacto osmótico de los alimentos ingeridos. La vía ascendente aferente se dirige a través del nervio vago hacia el núcleo en el cerebro, el que se proyecta a las neuronas magnocelulares del hipotálamo. Los cambios en la osmolalidad sistémica también son detectados centralmente en regiones del cerebro excluidas de la barrera hematoencefálica. Finalmente, las neuronas magnocelulares del hipotálamo son depolarizadas en forma directa por condiciones de hipertonicidad (liberando más vasopresina) y son hiperpolarizadas por condiciones hipotónicas (liberando menos vasopresina). El umbral osmótico para la liberación de HAD es de aproximadamente 280 mOsm/kg H₂O. Por debajo de este umbral no existen niveles detectables de HAD. El control osmótico de la HAD es tan sensible que un cambio del 1-2% en la osmolalidad plasmática es suficiente para provocar un cambio detectable en la hormona.

La hipotensión y la disminución del volumen intravascular son potentes estímulos no osmóticos que aumentan en forma exponencial los niveles de vasopresina. Es interesante que el aumento en los niveles de vasopresina no altera la osmoregulación normal, debido a que la hipotensión aumenta la relación osmolalidad plasmática-vasopresina, de modo que se requieren mayores niveles de vasopresina plasmática para mantener la osmolalidad normal. La hipovolemia desvía la relación osmolalidad-vasopresina hacia arriba y a la izquierda cambiando el umbral para la liberación de vasopresina sin cambiar la sensibilidad de la relación.

Los estímulos de volumen y presión modifican la liberación de vasopresina. En forma inespecífica, impulsos aferentes de receptores de la aurícula izquierda, arco aórtico y seno carotideo transportados por el nervio vago inhiben la secreción de vasopresina; a la inversa, la reducción en la intensidad de la descarga aumenta la liberación de vasopresina. La expansión de volumen y los grandes aumentos en la presión arterial inhiben en forma transitoria la liberación de vasopresina, debido más a la

acción de receptores auriculares de distensión que de baroreceptores arteriales.

Otros estímulos no osmóticos que son relevantes en la enfermedad crítica y en el shock séptico incluyen mediadores y hormonas que estimulan en forma directa la liberación de vasopresina, tales como la acetilcolina, histamina, nicotina, dopamina, prostaglandinas, angiotensina II y otras catecolaminas. En los pacientes críticos, la PaCO₂ elevada o la PaO₂ baja estimulan los quimiorreceptores del cuerpo carotideo y aumentan los niveles de vasopresina. Dentro de los inhibidores de la liberación de vasopresina se incluyen los opioides, el ácido aminobutírico y el péptido natriurético atrial. La inhibición neurohumoral de la liberación de vasopresina es mediada por el óxido nítrico a través de la guanosina monofosfato. La norepinefrina tiene efectos complejos sobre la liberación de vasopresina.

Los niveles plasmáticos de vasopresina son menores de 4 pg/ml en el paciente normalmente hidratado en ayunas. El mecanismo renal de osmoreceptores-vasopresina es exquisitamente sensible. Como resultado, pequeños aumentos de la osmolalidad plasmática son rápidamente sentidos, se libera vasopresina, y la osmolalidad urinaria aumenta, corrigiendo el aumento en la osmolalidad plasmática. La privación de agua aumenta la osmolalidad plasmática y eleva los niveles de vasopresina a 10 pg/ml. El aumento máximo de la osmolalidad urinaria requiere niveles de vasopresina cercanos a 20 pg/ml. La vasopresina es rápidamente metabolizada por vasopresinasas del hígado y del riñón, teniendo una vida media de 10 a 35 minutos. Una reducción del 75% en la filtración glomerular reduce el *clearance* de vasopresina al 30% en perros, y el hígado y los intestinos comparten el *clearance* esplácnico de la vasopresina por igual.

Los efectos renales de la vasopresina son complejos y requieren el conocimiento de la interrelación entre el balance osmoregulador y renovascular para interpretar los efectos de la hormona en la función renal y en el volumen minuto urinario. La vasopresina regula la osmolalidad urinaria aumentando la permeabilidad al agua de la membrana luminal del conducto colector cortical y medular, activando los receptores V2. Estos receptores están localizados en la membrana basolateral de las células principales del epitelio tubular de los conductos colectores. La activación del receptor V2 resulta en la generación de AMP cíclico y la activación de la proteína-quinasa A. La proteína-quinasa A por su parte, estimula la inserción de un canal de agua denominado acuaporina 2 (AQP2) en la membrana apical de los conductos colectores a través de vías que aun no han sido dilucidadas. Una vez que la AQP2 se inserta en la membrana apical, las moléculas de agua pueden entrar a las células principales. El agua sale de estas células en la membrana basolateral hacia el lado sanguíneo a través de canales de acuaporinas 3 y 4 (AQP3 y AQP4), resultando en la reabsorción transcelular de agua. Cuando el estímulo para la reabsorción de agua termina, la AQP2 es removida de la membrana apical por endocitosis.

La vasopresina contribuye además a la concentración de la orina aumentando el gradiente de concentración medular activando distintos transportadores de urea. La vasopresina también induce una disminución selectiva en el flujo sanguíneo de la medular interna sin alterar el flujo sanguíneo cortical, lo que contribuye a crear una capacidad máxima de concentración en el riñón.

Mientras que los solutos sufren reabsorción activa a nivel del túbulo distal, la magnitud de la reabsorción de agua en este segmento depende fundamentalmente de la presencia de HAD. En su ausencia se produce un transporte mínimo de agua hacia los capilares circundantes, y el líquido hipotónico que proviene del asa de Henle se hace progresivamente más hipotónico como consecuencia de la reabsorción activa de solutos. De tal modo, cuando la HAD se halla ausente, el contenido de solutos en la porción más distal del túbulo contorneado distal alcanza los valores más bajos que pueden observarse a lo largo de todo el nefrón, posiblemente del orden de 15 a 30 mOsm/kg. Esto es lo que ocurre durante la diuresis acuosa, en la diabetes insípida o en cualquier situación que impida actuar a la HAD. Cuando la cantidad de HAD presente es máxima, el túbulo contorneado distal es completamente permeable al agua, facilitando una reabsorción máxima de la misma, y a medida que se reabsorban solutos por mecanismos activos, el contenido tubular en este segmento se aproximará a la isotonicidad. Si la cantidad de HAD de que se dispone es inferior al máximo, la permeabilidad tubular al agua en este nivel se encontrará proporcionalmente disminuida, será menor la cantidad de agua que difundirá siguiendo a los solutos y el contenido tubular será hipotónico. La máxima concentración de orina que se alcanza en el hombre moderadamente hidropéxico es de alrededor de 1.000 a 1.100 mOsm/kg, y puede llegar en circunstancias extremas a 1.400 mOsm/kg. En resumen, cuando los niveles plasmáticos de HAD son indetectables (< 1 pmol/l) el riñón excreta más de 10 litros de orina muy diluida por día. A la inversa, cuando el nivel plasmático alcanza a 5 pmol/l o más, el riñón excreta una orina muy concentrada en un volumen de aproximadamente 500-1.000 ml/día. La sensibilidad del sistema es tan alta que un cambio en la osmolalidad plasmática de 1 mOsm/kg es suficiente para aumentar la concentración de la orina en 100 mOsm/kg.

Paradójicamente, las dosis bajas de vasopresina inducen diuresis en humanos con síndrome hepatorenal e insuficiencia cardiaca congestiva, en pacientes en shock séptico, y en pacientes con hipotensión inducida por milrinona. El mecanismo de este efecto diurético de la vasopresina no ha sido totalmente explicado. Probablemente se produzca una subregulación de los receptores V2.

Regulación de la excreción renal de sodio

En la Tabla 83/5 se indican los distintos factores que aseguran el control de la excreción de sodio de modo de mantener un volumen de líquido extracelular prácticamente constante.

Aproximadamente 25 mEq de sodio en 180 litros de fluido son liberados diariamente en el filtrado glomerular de una persona normal. Alrededor del 60% de esta carga es reabsorbida a lo largo del túbulo contorneado proximal, alrededor del 25% a lo largo del asa de Henle, incluyendo la rama fina ascendente; alrededor del 5 al 7% a lo largo del túbulo contorneado distal, y el 3 al 5% a lo largo del sistema colector. Todas las células transportadoras de sodio a lo largo del nefrón expresan la bomba de Na-K ATPasa, inhibible por ouabaina, en su superficie basolateral, en contacto con la sangre. En la membrana luminal, por su parte, se expresan una serie de vías que permiten que el sodio entre a las células.

Ante los cambios en el volumen de fluido extracelular, se producen una serie de respuestas integradas en el riñón

Tabla 83/5.- Factores involucrados en el control de la excreción de sodio

- 1.- Cambios en el volumen de líquido extracelular:
 - Expansión: aumento de la excreción de sodio
 - Contracción: disminución de la excreción de sodio
- 2.- Modificaciones en el aporte de sodio de la dieta:
 - Reducción: disminución de la excreción de sodio
 - Aumento: aumento de la excreción de sodio
- 3.- Cambios en el *clearance* de filtración glomerular.
- 4.- Cambios en la reabsorción tubular:
 - Aldosterona
 - Péptidos natriuréticos
 - Ocitocina
 - Cambios hemodinámicos: presión arterial

(Fig. 83/6). Los mayores sistemas antinatriuréticos son el eje renina-angiotensina-aldosterona y el aumento de la actividad nerviosa eferente simpática renal. El mecanismo natriurético más importante es la natriuresis por presión, debido a que el nivel de perfusión renal determina la magnitud de respuesta de todos los otros sistemas natriuréticos. Los péptidos natriuréticos atriales constituyen el mayor sistema natriurético hormonal.

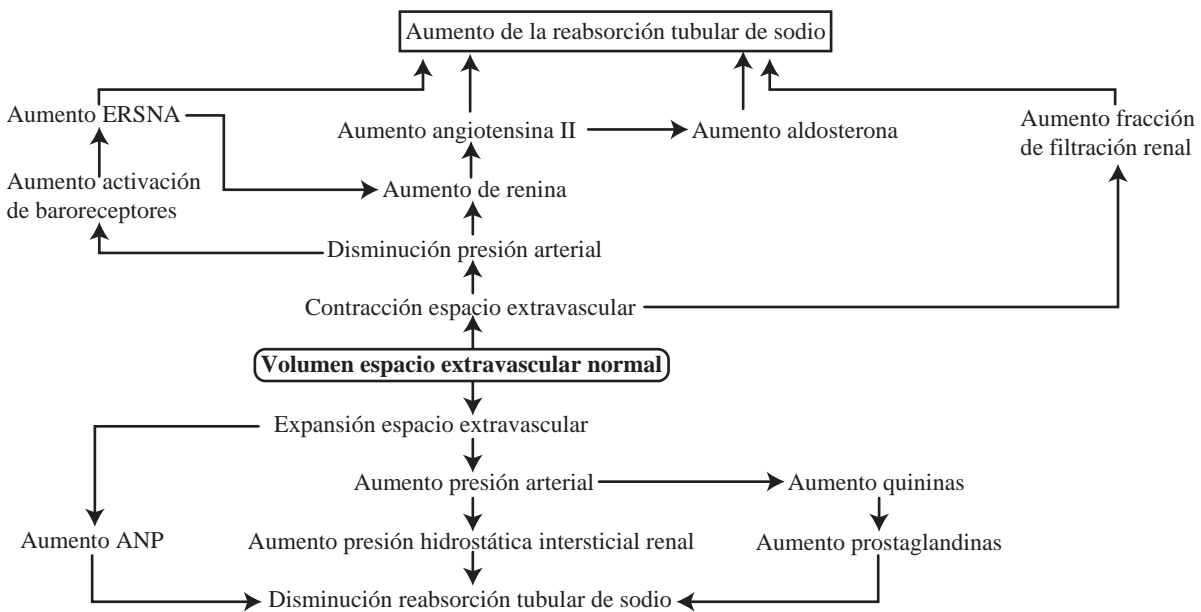
La angiotensina es una glicoproteína de 56 kD producida y secretada por el hígado. La renina es producida por el aparato yuxtaglomerular del riñón. La renina cliva el aminoácido 10 N-terminal del antiotensinógeno. Este decapeptido (angiotensina I), es clivado a su vez por la enzima de conversión de angiotensina (ACE). El producto resultante, angiotensina II, aumenta la resistencia vascular sistémica, estimula la secreción de aldosterona de las glándulas suprarrenales, y aumenta la reabsorción de sodio por los tubulos renales. Estos efectos disminuyen el sodio urinario y la excreción de cloruro.

La aldosterona, hormona mineralocorticoide por excelencia, entra al nefrón distal a través de la membrana plasmática e interacciona con su receptor, denominado receptor Tipo I. Esta interacción inicia la inducción de nue-

vas proteínas que, por mecanismos aun no dilucidados, aumentan el número de canales de sodio y de bombas Na-K ATPasa en la superficie celular. Esto aumenta el transporte trasepitelial de sodio y de potasio.

La familia de los péptidos natriuréticos está constituida por el péptido natriurético atrial (ANP), el péptido natriurético cerebral (BNP) y el péptido natriurético tipo C. El ANP es secretado fundamentalmente por las cámaras del corazón, en particular las aurículas, en respuesta al estiramiento auricular, resultante del aumento de la presión atrial por elevación del volumen intravascular o por la insuficiencia cardíaca sistólica, así como por la acción de diversas drogas habitualmente utilizadas en terapia intensiva, como agentes presores y anestésicos, y por los cambios inducidos por la asistencia respiratoria con presión positiva. El BNP se encuentra tanto en el cerebro como en los ventrículos cardíacos. Los niveles están particularmente elevados en pacientes con hipertrofia cardíaca e insuficiencia cardíaca congestiva. El péptido natriurético induce vasodilatación y promueve el pasaje de líquido desde el espacio intravascular al compartimento extravascular, produciendo una disminución de la presión arterial. Los efectos natriuréticos de esta familia son el resultado tanto de efectos hemodinámicos como de señales directas. El ANP aumenta la filtración glomerular a través de la dilatación de la arteriola aferente y la constricción de la arteriola eferente. El ANP también afecta en forma directa al nefrón, inhibiendo el transporte de sodio y de agua en el túbulo contorneado proximal, antagonizando a la HAD en el ducto colector, y bloqueando la reabsorción de sodio en el conducto colector en la médula central. A través de estas señales, estos péptidos promueven en forma directa natriuresis y reducen los niveles de sodio en el plasma.

Estudios recientes han explorado las relaciones aparentemente contraregulatorias entre la HAD y los péptidos natriuréticos. Se ha comprobado que la HAD estimula directamente la expresión del ARNm del ANP a través de receptores V1 en las neuronas del diencefalo. Alternativamente, la estimulación de receptores natriuréticos en el hipotálamo inhibiría la secreción de HAD. Es claro que



ERSNA: actividad nerviosa simpática eferente renal; ANP: péptido natriurético atrial

Fig. 83/6.- Respuesta integrada del riñón ante los cambios en el volumen de líquido extracelular.

los péptidos natriuréticos y la HAD desempeñan un rol vital en el balance de sodio, y es importante su comprensión para entender la fisiopatología de la hiponatremia en diversos contextos clínicos.

PATOLOGIA DE LA OSMOLALIDAD

En condiciones normales, la osmolalidad sérica es mantenida en límites estrechos y oscila entre 285 y 295 mOsm/Kg H₂O. Las modificaciones no compensadas de solutos o de solvente originan cambios en más o en menos de la osmolalidad, es decir, los denominados estados hiperosmolales o hipoosmolales.

ESTADOS HIPEROSMOLALES

Los estados hiperosmolales pueden definirse como aquellos en que la osmolalidad efectiva de los líquidos corporales se halla por encima de los valores normales. Esto generalmente obedece a una pérdida de agua corporal en mayor proporción que la eliminación concomitante de cloruro de sodio, con eliminación de orina hipotónica, o bien a la adición de un soluto que no es capaz de penetrar libremente en las células, como el manitol o la glucosa hipertónica (Tabla 83/6).

Se analizarán a continuación las situaciones clínicas que con mayor frecuencia cursan con hiperosmolalidad.

SÍNDROME DE HIPERNATREMIA

Definición. Se agrupan bajo esta denominación las situaciones clínicas en las cuales el sodio sérico aumenta por encima de 150 mEq/L.

Como el sodio tiene un acceso muy limitado al interior de las células, su aumento en el espacio extracelular condicionará una inmediata salida del agua intracelular, con objeto de mantener el equilibrio osmótico. De este modo se genera una pérdida neta de agua intracelular y una deshidratación intracelular verdadera.

Etiología. En prácticamente todos los casos la causa de la hipernatremia es una pérdida de agua que excede a la pérdida de sodio, y el estado hipernatremico refleja, en definitiva, un ingreso inadecuado de agua (Tabla 83/7). La existencia

de un mecanismo de sed normal reviste gran importancia fisiológica en estas circunstancias, ya que es virtualmente imposible una hipernatremia acentuada en un sujeto con un sistema nervioso central intacto y con libre acceso al agua.

Epidemiología. Palevsky y col. han descrito dos poblaciones distintas de pacientes con hipernatremia. La primera, compuesta de pacientes con sodio sérico elevado al ingreso al hospital, representa el 0,2% de todas las admisiones. Estos pacientes son ancianos, y más del 60% son transferidos desde guarderías. Estos pacientes en general son portadores de infecciones graves.

El segundo grupo desarrolla la hipernatremia durante la internación, con una incidencia total del 1%. Se trata de pacientes de edad media, no difiriendo en tal sentido de la población hospitalaria general.

La hipernatremia adquirida en el hospital resulta de la inadecuada prescripción de fluidos en pacientes que tienen pérdidas de agua aumentadas y una incapacidad para aumentar su ingreso oral de agua libre en respuesta a la hipertonicidad. El aumento de la pérdida hídrica es causada por una alteración de la capacidad de concentración renal en el 89% de los pacientes, así como por un aumento de las pérdidas extrarenales: pérdida enteral 40%; pérdidas insensibles 56%.

Fisiopatología. Se realizará el análisis fisiopatológico del síndrome de hipernatremia tomando como base la clasificación etiológica descrita en la Tabla 83/7.

1.- Síndrome hipernatremico por sobrecarga sódica

a.- *Exceso de aporte de sodio.* Una ingesta muy elevada de sal sin un volumen adecuado de agua puede dar lugar a una hipernatremia grave, tal como ocurrió en el Binghampton General Hospital en 1962, en que por error se prepararon biberones con sal en lugar de azúcar, y fallecieron seis de los 14 lactantes expuestos. Una situación análoga se comprueba en los naufragos que ingieren agua de mar con un elevado contenido de cloruro de sodio.

La administración de soluciones endovenosas hiperosmolales en pacientes incapaces de referir sensación de sed es otra causa de hipernatremia por exceso de aporte. Un aporte de 300 mEq de bicarbonato de sodio, situación frecuente en el tratamiento del paro cardíaco, elevará la concentración de sodio sérico en 7 mEq y la osmolalidad en 14 mOsm/Kg. La expansión del espacio intracelular,

Tabla 83/6.- Diagnóstico diferencial de la hipertonicidad.

Categoría	LEC	Sodio plasmático	Agua	Fisiopatología	Ejemplos
Deficiencia aislada de agua	Normal	↑	↓	Ingreso de agua < que la pérdida (ingreso disminuido)	Hipodipsia Carencia de agua
	↓	↑	↓	Ingreso de agua < que la pérdida (aumento de la pérdida)	Hipertermia Hiperventilación Diabetes insípida
Deficiencia neta de fluido hipotónico	↓	↑	↓↓	Pérdida de agua > pérdida de sodio	Quemaduras Vómitos, diarreas
	N	↑	N ó ↓	Pérdida isotónica con ingreso de agua < que la pérdida	Obstrucción intestinal
	↓	↑	↓	Ingreso de agua < que la pérdida	Diuréticos
Exceso de fluidos hipertónicos	N ó ↑	↑	N ó ↑	Acumulación de solutos efectivos	Hiperglucemia, manitol, CO ₃ HNa

Tabla 83/7.- Principales causas de hipernatremia.

1.- Sobrecarga sódica:
a.- Exceso de aporte de sodio:
<ul style="list-style-type: none"> • Por boca: error en la preparación de biberones, ingesta de agua de mar • Por vía endovenosa: empleo de soluciones salinas hiperosmolales, empleo de bicarbonato de sodio en reanimación • Enemas salinas hipertónicas
b.- Retención de sodio:
<ul style="list-style-type: none"> • Hiperaldosteronismo primario, síndrome de Cushing
2.- Deshidratación:
a.- Defecto de aporte de agua:
<ul style="list-style-type: none"> • Adipsia, coma, disminución de la conciencia
b.- Pérdidas de agua superiores a las pérdidas de sal:
<ul style="list-style-type: none"> • Por vía renal: diabetes insípida (central o nefrogénica), diuresis osmótica, empleo de diuréticos • Por vía extrarenal: digestiva, cutánea, respiratoria
3.- Hipernatremia esencial o neurogénica

por su parte, será de sólo 250 ml.

2.- Síndrome hipernatrémico por deshidratación

La deshidratación puede definirse como un estado clínico de deficiencia de agua, en el cual se ha perdido un 6% o más del peso corporal en forma de agua. Para la situación particular que nos ocupa, el déficit de agua es mayor que el déficit concomitante de sodio, y ello determinará un estado hipernatrémico hiperosmolal.

a.- Defecto de aporte de agua. Es característico del paciente con trastornos de la conciencia incapaz de referir sensación de sed y de beber normalmente. Por lo general, se agregan hipertermia y pérdidas extrarenales que agravan la deshidratación.

b.- Pérdidas de agua superiores a las pérdidas de sal. La situación creada por la diabetes insípida será tratada por separado.

Es de particular interés la deshidratación con hipernatremia que se produce como consecuencia de la diuresis osmótica. Un ejemplo típico es el del paciente comatoso alimentado por sonda nasogástrica con una dieta rica en proteicas y escasa en agua. La mayor parte de las proteínas no se utilizan y se transforman en urea, cuya excreción determina una diuresis osmótica persistente. Esto, al igual que los otros tipos de diuresis osmótica, producirá un volumen grande de orina que será hipotónica con respecto al plasma. El flujo urinario relativamente alto produce la falsa impresión de que el paciente recibe un aporte hídrico adecuado, cuando en realidad se está estableciendo una contracción progresiva del volumen de agua corporal total.

Ha sido descrito un cuadro característico de contracción hiperosmolal e hipernatremia en relación con el empleo de diálisis peritoneal hipertónica.

El inadecuado reemplazo de las pérdidas de agua es la base fisiológica de la hipernatremia que ocurre en los grandes quemados, donde varían sin embargo los mecanismos de pérdida de agua. En este sentido, se han definido como factores causales el inadecuado reemplazo de las pérdidas por evaporación, la diuresis osmótica causada por un incremento de solutos en el filtrado glomerular, el déficit en la regulación osmolal y el probable rol de la sepsis.

La hipernatremia ha sido observada durante el período de recuperación de la insuficiencia renal aguda parenquimatosa y después de la resolución de la azoemia prerrenal. En

ambas condiciones, la formación de orina con un exceso de agua en relación con su contenido isoosmótico de sodio ha sido imputada como mecanismo productor del aumento del sodio sérico. La hipernatremia fue también descrita como complicación potencial inmediata al trasplante renal.

Los pacientes diabéticos descompensados presentan habitualmente un estado hiperosmolar. A pesar del reemplazo cuidadoso de agua y electrolitos, la hiperosmolalidad y la hipernatremia son condiciones frecuentes en los pacientes hipercatabólicos.

El catabolismo del glucógeno y de las grasas produce agua metabólica y calorías. Los osmoles generados habitualmente se transforman en dióxido de carbono, que se elimina por el pulmón. La combustión de estos dos substratos tiende a disminuir la osmolalidad de los líquidos orgánicos. La degradación proteica, por el contrario, involucra la formación de un exceso de sustancias osmóticamente activas, que tienden a aumentar la osmolalidad del organismo. Por tanto, la degradación metabólica de los carbohidratos produce agua libre, mientras que el catabolismo proteico produce osmoles libres.

3. Hipernatremia esencial o neurogénica

Se denomina hipernatremia esencial o neurogénica al cuadro clínico que aparece en pacientes aparentemente normohidratados, oligodipsicos o adipsicos, que presentan una hipernatremia permanente sin hemoconcentración. Este proceso se ha descrito en relación con afecciones de la región hipotalámica anterior, de naturaleza tumoral, inflamatoria, degenerativa o traumática: pinealoma ectópico, craneofaringioma, adenoma cromóforo, glioma del quiasma, teratomas, aneurisma de la arteria cerebral anterior, traumatismo de cráneo, hidrocefalia, microcefalia, inflamaciones inespecíficas, etcétera.

Las exploraciones hidroelectrolíticas realizadas en estos pacientes ponen de manifiesto que la hipernatremia neurogénica está vinculada con un trastorno de la hidratación, consecuencia a su vez de un defecto del aporte de agua por adipsia y de un exceso de eliminación por insuficiencia de HAD. La constitución progresiva de este desequilibrio permite la adaptación por la aparición de mecanismos compensadores.

4. Hipernatremia en UTI

En los pacientes críticos en UTI, varios factores se combinan para ponerlos en riesgo de hipernatremia. Muchos pacientes están intubados, y la mayoría tiene una alteración temporal o definitiva de la conciencia. Estos pacientes son incapaces de compensar la pérdida excesiva de fluidos. En adición, muchos de ellos es probable que presenten enfermedades de base que producen un aumento en la pérdida de agua y o un impedimento a la conservación renal de agua. Por último, los pacientes en UTI generalmente requieren infusiones de grandes volúmenes de fluidos debido a la naturaleza de la enfermedad de base (sepsis, hipovolemia). Estos fluidos son habitualmente isotónicos o discretamente hipertónicos. Si estos pacientes no reciben un aporte adecuado de agua libre de sodio, es probable que desarrollen hipernatremia.

Polderman y col. comprobaron, en un estudio de un año en una UTI polivalente, una incidencia de hipernatremia a la admisión del 8,9%, y el desarrollo de hipernatremia durante la estadía en UTI en el 5,7% de los pacientes. La mortalidad asociada con la hipernatremia a la admisión fue del 20,3%, mientras que aquellos pacientes que desarrollaron hipernatremia en UTI presentaron una mortalidad más elevada, del 32%. En general, la corrección de la hipernatremia adqui-

rida en UTI resultó más dificultosa y en general más tardía que en el caso de la hipernatremia al ingreso.

Análisis fisiológico. Las consecuencias fisiológicas de la pérdida pura de agua son fácilmente deducibles. Existe una reducción proporcional del agua en los espacios intracelular y extracelular. Esta pérdida proporcional se distribuye de acuerdo con la distribución de solutos; por lo tanto, dos tercios de la pérdida derivan del espacio intracelular y un tercio del extracelular. Por ejemplo, si se pierden seis litros de agua en un individuo normal de 70 Kg, el agua corporal total disminuirá de 42 (60% de 70 Kg) a 36 litros. El nuevo valor de sodio puede ser calculado según:

$$\frac{[\text{Na normal (mEq/l)}] \times [\text{Agua corporal total normal}]}{[\text{Na presente (mEq/l)}] \times [\text{Agua corporal presente}]} =$$

$$\frac{[\text{Na normal (mEq/l)}] \times [\text{Agua corporal total}]}{[\text{Na presente (mEq/l)}] \times [\text{Agua corporal presente}]}$$

Para el ejemplo, el sodio presente será:

$$[\text{Na presente}] = (140) \times (42)/(36) = 163 \text{ mEq/l}$$

Puesto que el compartimento intravascular representa 1/12 del agua corporal total, sólo 80 ml de cada 1.000 ml de pérdida hídrica provendrán de este compartimento, en consecuencia, en el ejemplo precedente, el compartimento intravascular habrá perdido 480 ml. Para depletar el compartimento intravascular en forma suficiente como para inducir hipotensión, o sea, más de 1.000 ml, se requerirá una pérdida total de agua mayor de 12 litros, lo cual elevaría el sodio sérico por encima de 190 mEq/l. Obviamente, la pérdida exclusiva de agua no podría inducir hipotensión. Excepto que el sodio se encuentre considerablemente elevado, por encima de 170 mEq/l, la presencia de hipotensión debe sugerir una pérdida concomitante de sodio o vasodilatación, ambas situaciones comunes en los pacientes críticos.

Cuadro clínico. La deshidratación es el síntoma dominante que afecta a la vez los compartimentos intracelular y extracelular. Esta deshidratación puede entrañar una pérdida de peso considerable, y el paciente referirá sensación de sed siempre que su estado de conciencia lo permita. La febrícula acompaña ocasionalmente a la hipernatremia, y desaparece cuando una hidratación adecuada revierte la situación.

Los síntomas y signos más importantes asociados con la hipernatremia están referidos al sistema nervioso central. Los trastornos neurológicos que determina la hipernatremia pueden ser atribuidos a la alteración de la concentración de electrolitos en los líquidos intra y extracelular del cerebro, con cambios en el volumen celular. Las células del cerebro son singulares por la capacidad que tienen de preservarse de la deshidratación, mediante la generación de nuevos solutos intracelulares, tales como la betaina, mioinositol y la glicerofosocolina. Los nuevos solutos intracelulares atraen agua y mantienen el volumen celular. Los cambios osmolares también pueden determinar un daño lesional directo de las estructuras vasculares del cerebro.

En la hipernatremia aguda y grave, el desplazamiento osmótico del agua desde el interior de las células conduce a una abrupta deshidratación del cerebro, pudiendo pro-

ducir ruptura vascular, hemorragia cerebral, hemorragia subaracnoidea y daño neurológico permanente o muerte. La brusca contracción cerebral es contrarrestada por una respuesta adaptativa que se inicia rápidamente y consiste en la ganancia de solutos por el cerebro que tiende a restaurar la pérdida de agua. Esta respuesta conduce a la normalización del volumen cerebral y justifica la escasa sintomatología de la hipernatremia que se desarrolla lentamente. Sin embargo, la normalización del volumen cerebral no corrige la hiperosmolaridad en el cerebro. En pacientes con hiperosmolaridad prolongada, el tratamiento agresivo con fluidos hipotónicos puede producir edema cerebral que puede conducir al coma, convulsiones y muerte.

El efecto primario de la hipernatremia y de la hiperosmolaridad es habitualmente la depresión del sensorio, con letargo que progresa al coma. En los niños son comunes los signos de irritabilidad y un chillido audible. Puede aparecer rigidez muscular con espasticidad. Se han descrito temblores y ataques epilépticos. Las alucinaciones son frecuentes. En pacientes con hipernatremia neurológica de larga evolución puede predominar la debilidad muscular, acompañada en ocasiones de pseudoparálisis.

En los niños, la hipernatremia grave y prolongada puede generar lesión cerebral permanente, con espasticidad y retardo del crecimiento y del desarrollo intelectual.

Los síntomas pulmonares son muy frecuentes y consisten en taquipnea que agrava la deshidratación, pausas apnéicas e infecciones agudas. Los efectos cardiovasculares de la hipernatremia están relacionados principalmente con el descenso de la volemia por deshidratación. No hay cambios electrocardiográficos característicos de la hipernatremia.

Laboratorio. La natremia es elevada y suele oscilar entre 150 y 180 mEq/l. La cloremia se eleva concomitantemente con la natremia, y la potasemia es variable. La acidosis metabólica es frecuente. La osmolaridad plasmática está siempre aumentada, en general por encima de 340 mOsm/kg H₂O. La uremia está moderadamente aumentada, por insuficiencia renal funcional. La eliminación urinaria de sodio es comúnmente baja.

Diagnóstico. La evaluación inicial de un paciente con hipernatremia involucra el reconocimiento del estado de la volemia (Fig. 83/7). Los pacientes con hipernatremia hipovolémica pierden tanto sodio como agua, pero relativamente más agua. En el examen físico, exhiben signos de hipovolemia. Las causas principales son las pérdidas hipotónicas de agua desde el riñón o desde el tracto gastrointestinal. La hipernatremia euvolémica refleja pérdidas de agua acompañadas por una ingesta inadecuada. Puesto que esta hipodipsia es infrecuente, la hipernatremia habitualmente aparece en personas que no tiene acceso al agua o que presentan trastornos neurológicos que distorsionan la percepción de la sed, tratándose en particular de niños y ancianos. Las pérdidas extrarenales de agua se producen desde la piel o el tracto respiratorio, en pacientes febriles o con otros estados hipermetabólicos. La presencia de una osmolaridad urinaria muy alta refleja una respuesta intacta de los osmoreceptores, la hormona antidiurética y el riñón. El valor de sodio urinario (U_{Na}) varía con la ingesta de sodio. Las pérdidas renales de agua que conducen a la hipernatremia euvolémica son consecuencia de un defecto en la producción o liberación de vasopresina (diabetes insípida central) o un trastorno en la respuesta del conducto colector a la hormona (dia-

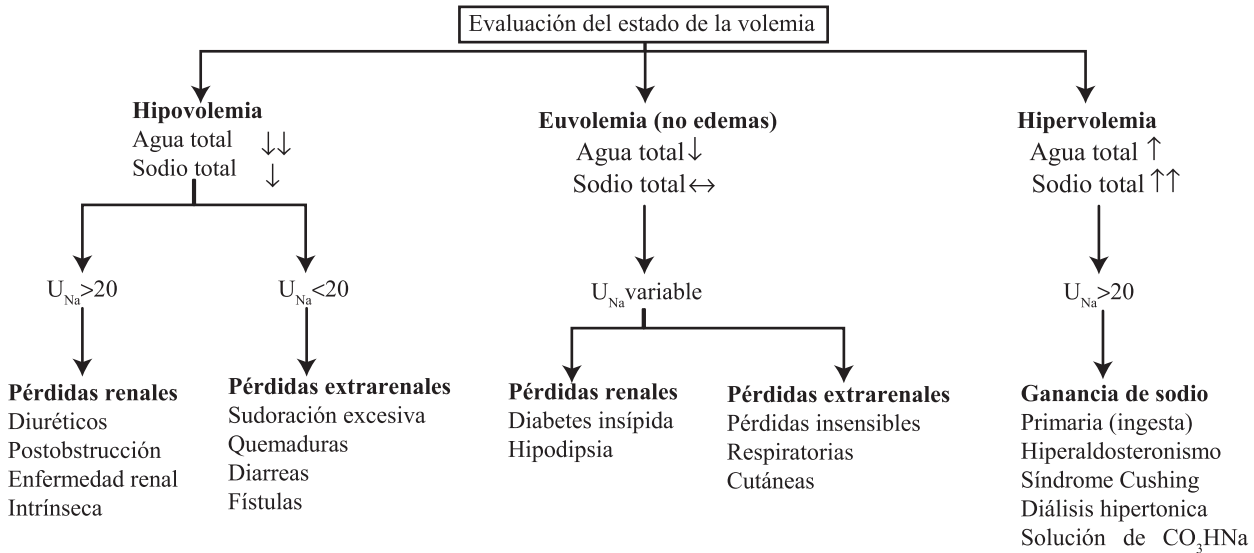


Fig. 83/7.- Algoritmo diagnóstico para la hipernatremia

betes insípida nefrogénica).

Pronóstico. La mortalidad de los estados hiperosmolales crónicos es elevada. En un grupo de pacientes ancianos hospitalizados con hipernatremia ($\text{Na} > 148$) la mortalidad fue del 42%, siete veces más que la correspondiente a pacientes de igual grupo de edades sin aumento del sodio.

Tratamiento. El manejo de los estados hipernatremicos requiere, aparte de la resolución de las causas específicas que los condicionan, la administración de solvente.

El tratamiento de la hipernatremia tiene como objetivo restaurar a la normalidad la osmolalidad y el volumen. La velocidad de corrección depende de la velocidad de desarrollo del síndrome y de los síntomas asociados. La hipernatremia crónica es bien tolerada, y la corrección rápida no ofrece ventajas y puede ser riesgosa por cuanto produce edema cerebral. La velocidad de corrección de la hipernatremia crónica (de más de dos días de evolución) no debe exceder de 0,7 mEq/l/hora o alrededor del 16% de la natremia sérica por día. La hipernatremia aguda debe ser tratada rápidamente. Cuando la hipernatremia se acompaña de alteraciones hemodinámicas debido a depleción de volumen, la solución inicial debe ser la salina isotónica, el propósito es restaurar el volumen rápidamente sin reducir en forma concomitante y brusca el sodio sérico.

Una valoración aproximada del balance negativo de agua de un paciente hipernatremico, suponiendo que la pérdida de agua no ha sido acompañada por una pérdida de sodio concomitante, se obtiene con la siguiente fórmula:

$$\text{Déficit de agua libre} = 0,6 \times \text{peso corporal (kg)} \times [(\text{sodio plasmático}/140) - 1]$$

Este cálculo asume condiciones de estado estable en el momento de la determinación del sodio sérico. La mitad de la pérdida puede ser reemplazada en las primeras 12 horas y el resto en un período de 24 a 36 horas. Las pérdidas concomitantes, insensibles y renales, que ocurren durante el período de rehidratación, también deben ser reemplazadas. Las pérdidas de agua pueden ser reemplazadas utilizando una solución de dextrosa al 5% o una solución de agua destilada por vía digestiva.

En pacientes con hipernatremia secundaria a la administración de solutos, la misma es aguda y debe ser corregida rápidamente. Estos pacientes habitualmente están sobrecargados de volumen y requieren la administración de agua y la remoción de solutos, lo cual se puede lograr con el empleo de un diurético de asa que facilita la excreción de sodio. En pacientes con sobrecarga volumétrica masiva o insuficiencia renal, puede ser necesario el empleo de diálisis.

En la hipernatremia neurogénica, se han recomendado la rehidratación, la restricción sódica y el empleo de vasopresina.

DIABETES INSÍPIDA

Concepto. La diabetes insípida central es el síndrome resultante de la insuficiencia de producción o liberación de hormona antidiurética en el sistema neurohipofisario, en cantidades suficientes como para asegurar la conservación renal de agua libre necesaria para el equilibrio homeostático. Se requiere la pérdida de aproximadamente el 75% de las neuronas secretoras de ADH para que se desarrolle una poliuria clínicamente importante. Muchos pacientes tienen una diabetes insípida incompleta, y por tanto, retienen una capacidad limitada para concentrar la orina y conservar agua libre en la etapa de estimulación osmótica o hemodinámica importante. En presencia de una diabetes insípida completa, se produce una pérdida de grandes volúmenes de orina hipotónica (osmolalidad < 300 mOsm/L y densidad < 1.010) y contracción hiperosmolal si no se reemplaza suficiente volumen de agua.

La diabetes insípida nefrogénica (DIN), que puede ser congénita o adquirida, resulta del fallo del riñón para responder a la vasopresina. Muchos adultos con DIN tienen una anomalía adquirida.

Etiología. Las causas principales de diabetes insípida central, por orden de frecuencia, son: 1) idiopática: aproximadamente el 25%, puede ser congénita y familiar; 2) poshipofisectomía; 3) fracturas de la base del cráneo; 4) tumores supraselares e intraselares; 5) histiocitosis y enfermedades de Schuller-Christian; 6) enfermedades granulomatosas; 7) lesiones vasculares; 8) encefalitis o meningitis. Los pacientes con muerte cerebral generalmente desarrollan una diabetes insípida severa, y esto es

particularmente relevante en el manejo de potenciales donantes de órganos.

Todas las lesiones clinicopatológicas asociadas con diabetes insípida afectan la zona de los núcleos supraópticos o la mayor parte del tallo hipofisario. La lesión aislada de la hipófisis no produce diabetes insípida permanente.

Como ya se destacó, la diabetes insípida nefrogénica puede ser congénita o adquirida. Las formas congénitas presentan en el 90% de los casos una patente de herencia ligada al X; las restantes tienen una patente autosómica recesiva o dominante. La DIN congénita es atribuible a mutaciones en el receptor V2 de la AQP2. Las formas adquiridas son las más frecuentes en el adulto, siendo las causas más comunes la terapéutica con litio, la hipercalcemia, la hipokalemia, la malnutrición proteica y la liberación de una obstrucción ureteral.

Cuadro clínico. La diabetes insípida puede ocurrir a cualquier edad y no existe preponderancia de sexo. Casi todos los casos de diabetes insípida verdadera comienzan de forma súbita. La sed persistente constituye un síntoma clásico de la enfermedad y el paciente muestra predilección por el agua helada. El volumen urinario puede variar entre 3.000 y 15.000 ml, y es casi constante la nicturia.

En forma característica, la suspensión de la ingesta hídrica en un paciente con diabetes insípida grave determina una pérdida de peso extremadamente rápida, sed muy intensa y aparición de contracción hiperosmolal.

La diabetes insípida no se asocia con ninguna anomalía bioquímica, aparte de la alteración del sistema de concentración urinaria.

La diabetes insípida que aparece en los traumatismos de cráneo o en la cirugía sobre el área hipotálamo-hipofisaria puede seguir una variedad de patentes en su desarrollo y ser permanente o transitoria.

Las características clínicas de la diabetes insípida nefrogénica congénita incluyen hipernatremia, hipertermia, retardo mental, y repetidos episodios de deshidratación en pacientes que no pueden obtener una ingesta adecuada de agua.

Diagnóstico diferencial. La diabetes insípida debe diferenciarse de todos los síndromes poliúricos (Tabla 83/8).

En presencia de una poliuria con orinas hipoosmolales

(osmolalidad urinaria menor de 300 mOsm/kg) existen tres diagnósticos posibles: 1) diabetes insípida central o neurogénica; 2) ausencia de respuesta renal a la HAD o diabetes insípida nefrogénica; y 3) aumento de la ingesta de agua o polidipsia primaria.

En individuos sanos, la privación de agua aumenta la osmolalidad plasmática, lo que estimula la secreción de vasopresina por la posterohipófisis. Esta actúa sobre el riñón para aumentar la osmolalidad urinaria a 1.000 a 1.200 mOsm/kg y restaurar la osmolalidad plasmática a valores normales. La administración de vasopresina exógena no aumenta más la osmolalidad urinaria debido a que existe una respuesta máxima a la liberación endógena individual de vasopresina. En pacientes con diabetes insípida central completa, la privación de agua aumenta la osmolalidad plasmática pero la osmolalidad de la orina permanece por debajo de 290 mmol/kg y no aumenta. En aquellos con diabetes insípida central completa, la osmolalidad puede aumentar en aproximadamente 200 mOsm/kg en respuesta a la vasopresina exógena. En contraste, la vasopresina no puede aumentar la osmolalidad urinaria en pacientes con DIN completa. Los pacientes con diabetes insípida parcial pueden tener cierto aumento de la osmolalidad urinaria a 400 a 500 mmol/kg durante la privación de agua, niveles muy por debajo de aquellos en los individuos normales. La administración de vasopresina exógena puede aumentar la osmolalidad de la orina en aproximadamente 200 mOsm/kg en pacientes con diabetes insípida central parcial, pero no en pacientes con DIN parcial. Un test de privación de agua no distinguirá entre pacientes con DIN parcial y aquellos con polidipsia psicogénica. La medición del volumen de orina durante un test de privación de agua no es de utilidad.

Es útil medir los niveles de vasopresina plasmática en el diagnóstico diferencial de la poliuria. Los pacientes con diabetes insípida central o parcial tienen niveles de vasopresina plasmática que son subnormales con respecto a la osmolalidad plasmática. En contraste, los pacientes con DIN parcial o completa o aquellos con polidipsia psicogénica tienen niveles elevados de vasopresina plasmática.

Tratamiento. La poliuria y polidipsia características de la diabetes insípida son molestas pero no graves, siempre que el mecanismo de la sed esté intacto y el paciente

Tabla 83/8.- Causas de poliuria.

Causas	Ejemplos
Expansión del volumen extracelular por ingesta de agua libre	Ingesta compulsiva de agua Bebedor compulsivo de cerveza
Excesiva carga de solutos urinarios	Carga de glucosa: diabetes mellitus Carga de manitol Carga de sodio por excesiva ingesta (ahogamiento)
Natriuresis intensa acompañada de diuresis de urea	Fase poliúrica de la insuficiencia renal aguda Eliminación de una obstrucción urinaria Insuficiencia renal crónica Tratamiento con urea del SSIHAD
Deterioro de la hipertonicidad del intersticio medular	Ingesta compulsiva de agua Terapia con diuréticos de asa Nefritis tubulointersticial aguda y crónica
Carencia parcial o completa de vasopresina Falta de respuesta tubular a la vasopresina (diabetes insípida nefrogénica)	Diabetes insípida parcial o completa Congénita: ligada al cromosoma X o autosómica Adquirida: drogas (demetilclortetraciclina, litio, anfotericina), alteraciones electrolíticas (hipocalemia, hipercalcemia), enfermedad intersticial renal

esté lúcido y sea capaz de ingerir suficiente cantidad de agua como para mantener una osmolalidad adecuada. En pacientes que no ingieren una cantidad conveniente de agua, rápidamente se desarrolla hipernatremia e hiperosmolalidad. En estos casos, se debe administrar solución de dextrosa en agua para corregir la hiperosmolalidad. La administración de solución salina para reemplazar la pérdida de volumen es riesgosa, ya que brinda una carga osmótica adicional al riñón, pudiendo agravar la deshidratación. La metodología del reemplazo hídrico no difiere de la indicada en Síndrome de hipernatremia.

Los pacientes con deficiencia completa de HAD habitualmente requieren reemplazo hormonal.

Desmopresina. La desmopresina (dDAVP) es un análogo sintético de la HAD. La misma actúa en forma rápida y efectiva sin producir un aumento indeseable de la presión arterial. La formulación oral es efectiva y debe ser considerada el tratamiento de primera línea. Se debe administrar una dosis inicial de 0,1 mg por vía oral, la cual es habitualmente efectiva para controlar la diabetes insípida en el postoperatorio. La dosis subcutánea es de 0,5 a 1 ml (2 a 4 µg) dividida en dos dosis. Las ventajas de la dDAVP son su efecto prolongado, la facilidad de administración y la falta de efectos colaterales.

Lisinavasopresina. Es una solución intranasal, con una vida media de 4 a 6 horas, y se administra en spray 4 a 5 veces por día.

Arginina vasopresina. Sólo se utiliza en situaciones agudas. La preparación se formula como 20 U presoras/ml. La dosis usual es de 2 a 5 U SC o IM cada 4-6 horas. La terapéutica debe ser acompañada de un control del ingreso de fluidos, volumen minuto urinario, osmolalidad plasmática y de orina, sodio sérico y peso corporal. En terapia intensiva es práctico el empleo de vasopresina en perfusión endovenosa continua, empezando con 2,5 U/h y titulando luego la dosis hasta obtener una diuresis horaria de aproximadamente 100 ml/hora.

Tanato de pitresin. Solución oleosa de efecto prolongado (24 a 72 horas). La dosis es de 2 a 5 U SC cada 12-24 horas.

Clorpropamida. Solo es útil en pacientes con diabetes insípida central que tienen cierta capacidad residual para producir HAD. La dosis usual es de 100 a 500 mg/día.

Diuréticos tiazídicos y dieta hiposódica. Se utiliza hidroclorotiazida en dosis de 50 mg por día asociada a suplemento de potasio o amiloride. Es útil en la diabetes insípida nefrogénica.

Carbamazepina. 200 a 600 mg por día. Se puede utilizar en pacientes con diabetes insípida parcial y convulsiones asociadas.

Clofibrate. 500 mg cada 6 horas. Util en pacientes con diabetes insípida parcial.

En terapia intensiva, la situación más frecuente es la

observada en pacientes con diabetes insípida aguda postquirúrgica o por traumatismos. En estos casos, la hipernatremia se puede desarrollar rápidamente, puede ser severa, y requiere terapéutica con solución de dextrosa en agua intravenosa, según los cálculos indicados previamente. Para reducir el flujo urinario y simplificar el manejo de fluidos se puede utilizar arginina vasopresina parenteral en una dosis de 5 U subcutánea o desmopresina en dosis de 1 a 2 µg SC. Los intervalos entre las dosis se determinan a través del monitoreo frecuente del volumen urinario y la composición electrolítica de sangre y orina. Luego de la fase aguda, la diabetes insípida en estos casos se resuelve en forma completa, o puede persistir y requerir tratamiento de reemplazo hormonal.

ESTADOS HIPOSMOLALES

La hiposmolalidad debe ser definida como una disminución en la osmolalidad plasmática y en el sodio sérico por debajo de 270 mOsm/kg y 135 mEq/l, respectivamente. En la práctica siempre es indicativa de algún defecto en la excreción de agua. El aumento de la ingesta hídrica puede contribuir al problema, pero por excepción es un factor suficiente si la función excretora del riñón es normal.

Las anomalías en la excreción de agua pueden depender de alteraciones en la secreción de HAD o en la función renal (Tabla 83/9).

SÍNDROME DE HIPONATREMIA

Concepto. El término síndrome hiponatémico se debe utilizar para designar las situaciones clínicas o experimentales en las cuales existe una reducción en la concentración del sodio sérico por debajo de 135 mEq/l. La hiponatremia ocurre en muchos estados patológicos, siendo el trastorno electrolítico más frecuentemente observado en la población hospitalaria.

La hiponatremia es una anomalía electrolítica común y de particular importancia en los pacientes neurológicos y neuroquirúrgicos. Muchos desordenes del sistema nervioso central y procedimientos neuroquirúrgicos, especialmente la hemorragia subaracnoidea, el trauma encefalocraneano y la cirugía sobre la hipófisis pueden causar y ser complicados por el desarrollo de hiponatremia. La hiponatremia también puede ser producida por drogas que actúan sobre el sistema nervioso, incluyendo fenotiacinas, anticonvulsivantes y antidepresivos, y por agentes utilizados para tratar el edema cerebral, tales como el manitol, corticoides y diuréticos. Independientemente de la causa, los síntomas y signos de la hiponatremia son primariamente neurológicos. Si no se corrige, la hiponatremia severa puede producir complicaciones neurológicas graves, pero la corrección rápida también puede generar trastornos neurológicos fatales.

Tabla 83/9.- Clasificación patogénica de los síndromes hiposmolales.

Disminución de la excreción de agua:

HAD dependiente

Primaria: Síndrome de secreción inapropiada de HAD

Secundaria: hipoaldosteronismo, abuso de diuréticos, diarrea, hemorragia, hipocortisolismo

HAD independiente

Primaria: enfermedad renal generalizada

Secundaria: insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática, edema idiopático

Ingreso excesivo de agua:

Polidipsia psicógena o compulsiva

Incidencia y prevalencia. La frecuencia de hiponatremia varía ampliamente, dependiendo de la circunstancia clínica. Hawkins, analizando una base de datos de más de 300.000 muestras de sodio, comprobó que en el grupo de hospital de agudos, la hiponatremia se observó en el 42,6% de los pacientes. Valores de <126 mEq/l y <116 mEq/l se observaron en el 6,2% y el 1,2% de los pacientes, respectivamente. Chung y col., por su parte, comprobaron que en pacientes en el periodo postoperatorio, la frecuencia de hiponatremia fue del 4,4% en la semana que seguía a la operación. Baran y Hutchinson comprobaron a su vez, que el 67% de los pacientes hospitalizados con hiponatremia adquirían este desorden durante el curso de su hospitalización. En los pacientes críticos en terapia intensiva, la hiponatremia puede observarse en el 30% de los mismos. Por fin, Hawkins observó que el aumento de la edad, por encima de los 30 años, se asocia en forma independiente con el desarrollo de hiponatremia.

Clasificación. Una aproximación útil para el diagnóstico diferencial de la hiponatremia comienza con una evaluación de la osmolalidad sérica (Fig. 83/8).

La hiponatremia habitualmente, pero no siempre, refleja una hipoosmolalidad del espacio extracelular. Todos los pacientes con osmolalidad plasmática baja medida directamente por descenso del punto crioscópico están hiponatremicos, debido a que un descenso significativo de la osmolalidad plasmática no se puede producir sin un descenso concomitante de la concentración de sodio, que es el catión principal del líquido extracelular. Sin embargo, no todos los pacientes con sodio sérico bajo tienen una osmolalidad baja (Fig. 83/8).

El sodio está confinado a la fase acuosa del suero, y una excesiva cantidad de lípidos o proteínas en el suero

disminuye la proporción de agua en el mismo. En estos casos, la medición con fotometría de llama, que mide la concentración de sodio en el volumen de la muestra pero no realiza una corrección para el descenso de la fase acuosa, subestimarán su verdadero valor, dando origen a las denominadas pseudohiponatremias, en las cuales el sodio está aparentemente disminuido pero la osmolalidad está conservada. En estos casos se trata de una hiponatremia isotónica.

Por otra parte, en pacientes con una excesiva concentración sérica de moléculas de bajo peso molecular y osmóticamente activas, como la glucosa, maltosa y manitol, puede existir una disminución dilucional del sodio medido, produciendo la paradoja de la presencia de hiponatremia con hiperosmolalidad. La glucosa en los estados insulinoпрivos no es permeable a través de las membranas celulares, y por su presencia en el líquido extracelular atrae agua desde las células al intersticio, produciendo deshidratación celular y disminución del sodio sérico. Esta hiponatremia se considera como translocacional, puesto que el descenso de la natremia refleja no un cambio en el agua corporal total, sino un movimiento desde el líquido intracelular al extracelular. Un aumento de 100 mg/dl (5,6 mmol/L) en la concentración sérica de glucosa disminuye el sodio sérico en aproximadamente 1,7 mmol/L, con un aumento concomitante de la osmolalidad sérica de aproximadamente 2,0 mOsm/kg de agua. La hipertonicidad resultante puede ser agravada por la diuresis osmótica.

Una clasificación adecuada del síndrome hiponatremico asociado con hipoosmolalidad sérica es la que se basa en el estado de la volemia y del capital sódico total del organismo. De este modo, se pueden clasificar las hipo-

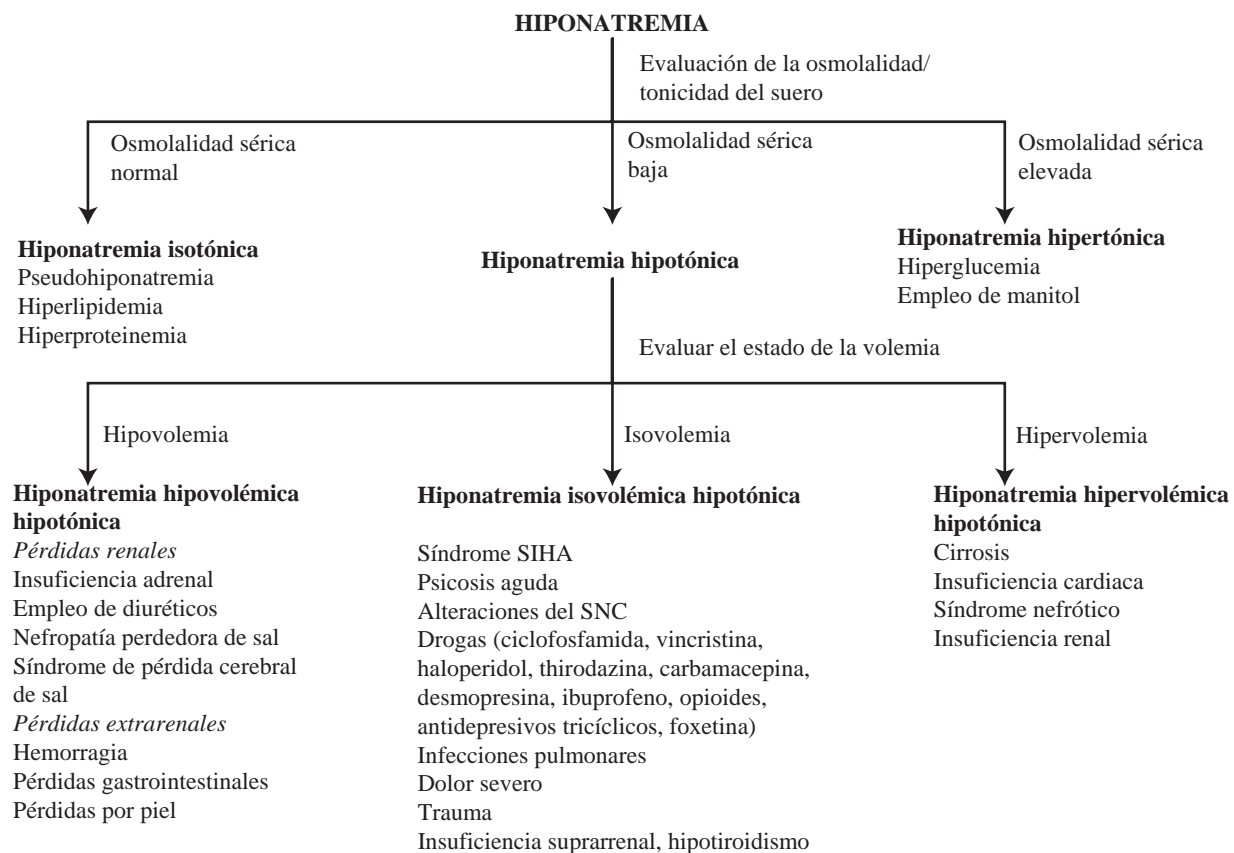


Fig. 83/8.- Clasificación y etiologías comunes de la hiponatremia

natremias como sigue:

- a) Hiponatremias por depleción sódica: existe una disminución del capital sódico.
- b) Hiponatremias por dilución: se trata de pacientes con capital sódico normal.
- c) Hiponatremias con incremento de la reserva de sodio: son los pacientes portadores de edemas.

Etiología. En función de la clasificación antes citada, se pueden establecer los distintos factores etiológicos responsables de un cuadro de hiponatremia (Fig. 83/8 y Tabla 83/10).

Fisiopatología. Se realizará el análisis fisiopatológico del síndrome hiponatremico, tomando como base la clasificación etiológica descrita en la Tabla 83/10.

1.- Síndrome hiponatremico con depleción de la reserva de sodio:

La hiponatremia con contracción de volumen se produce en pacientes que tienen un déficit tanto del volumen total de sodio como del volumen total de agua, siempre que el déficit de sodio exceda al déficit de agua. La concentración urinaria de sodio será baja, excepto que el riñón sea el lugar de la pérdida inapropiada de fluidos (empleo de diuréticos o pérdida renal de sodio), o que una alcalosis metabólica severa con bicarbonaturia obligue a la pérdida renal de sodio.

a) *Pérdidas digestivas.* Los vómitos, la dilatación gástrica aguda, la succión nasogástrica y el drenaje por gastrostomía ocasionan pérdidas de agua, electrolitos y ácido clorhídrico. El efecto inmediato de tales pérdidas consiste en deshidratación isotónica y alcalosis metabólica. En un principio, las pérdidas de iones hidrógeno y cloro dominan el cuadro clínico; posteriormente, la pérdida de iones sodio llega a ser la característica manifiesta y, en última instancia, la pérdida de iones potasio es la que produce la alteración grave del balance electrolítico.

La hiponatremia en el síndrome de pérdida gástrica se produce por los vómitos, el paso de iones de sodio a las células, la dilución de los electrolitos extracelulares por el agua endógena y la excreción de algunos iones de sodio en la orina en forma de bicarbonato o fosfato de sodio.

La diarrea severa puede ser de origen infeccioso, producida por abuso de laxantes o por tumores intestinales. Las pérdidas de jugos digestivos siempre son hipotónicas

Tabla 83/10.- Clasificación etiológica de los síndromes de hiponatremia

Disminución de la reserva de sodio (factores de depleción sódica)

Pérdidas digestivas: vómitos, diarreas, laxantes

Pérdidas cutáneas: transpiración profusa

Pérdidas renales:

Con riñón sano: empleo de diuréticos, insuficiencia suprarrenal

Con riñón enfermo: insuficiencia renal crónica, nefritis perdedora de sal, lesiones tubulares, tóxicos (anfotericina), hipercalcemia, hipopotasemia

Mucoviscidosis

Reserva intacta de sodio (factores de retención hídrica)

Insuficiencia renal aguda

Síndrome de secreción inapropiada de HAD

Mixedema

Incremento de la reserva de sodio

Cirrosis

Descompensación cardiaca

Insuficiencia renal

Hipoproteinemia: síndrome nefrótico

con respecto al plasma, y deberían cursar con hipernatremia. En muchas situaciones, sin embargo, las pérdidas son sustituidas con soluciones hipotónicas, incluyendo agua, té o solución glucosada, en cuyo caso el resultado final será la contracción de volumen con hiponatremia.

b) *Pérdidas cutáneas.* La pérdida de sodio por transpiraciones profusas es menor que la pérdida concomitante de agua, ya que el sudor es una solución hipotónica con respecto al plasma. Por ende, su pérdida aislada ordinariamente genera hipernatremia, excepto por el hecho de que muchos pacientes ingieren agua pura como reemplazo. En estas circunstancias, el riñón normal responde disminuyendo la excreción renal de sodio a cantidades no mensurables. La osmolalidad urinaria se incrementa a causa de la contracción de volumen.

c) *Insuficiencia renal crónica.* Aunque el volumen de filtración se halla disminuido en los pacientes con insuficiencia renal crónica, hasta el punto de que las pérdidas de sodio son mínimas y el sodio orgánico total puede estar realmente aumentado, ello no descarta la existencia de una hiponatremia. En estas circunstancias, su probable origen se debe, en parte, al efecto ejercido por el grave trastorno metabólico, secundario al escaso rendimiento de la bomba energética, a expensas de la cual se mantiene la concentración extracelular de sodio dentro de límites normales. No es infrecuente, por otro lado, que una dieta hiposódica estricta lleve a una depleción verdadera de la reserva de sodio del organismo. En ocasiones, en pacientes con insuficiencia renal crónica e hipertensión, la hiponatremia puede precipitarse como consecuencia de una restricción incontrolada de la ingesta de sal, mal indicada, con el fin de tratar la hipertensión.

La hiponatremia tiene gran significación en la insuficiencia renal crónica, ya que mientras en las personas normales se precisa una fuerte depleción de sodio para que disminuya la filtración glomerular, en los portadores de insuficiencia renal es suficiente con una depleción de sodio discreta para que se produzca una caída del volumen de filtración y de esta forma, se precipite o intensifique la retención nitrogenada.

d) *Enfermedad de Addison.* La pérdida de sodio por los túbulos renales es la característica más saliente de la insuficiencia suprarrenal. La falla en la reabsorción se produce en los túbulos contorneados distales, y el origen del defecto estriba en la disminución de la producción de aldosterona. Cabe recordar que el 85% de la reabsorción de sodio se verifica en los túbulos proximales y que este segmento tubular no es controlado por la corteza suprarrenal. En cambio, ésta interviene en el intercambio de sodio por potasio en los túbulos distales.

e) *Nefritis perdedora de sal.* Aparece en pacientes con una insuficiencia renal crónica y glándulas suprarrenales normales. Este patrón de respuesta es bastante común en la enfermedad quística medular. El síndrome se caracteriza por hipocloremia, hiponatremia, hipopotasemia, acidosis, uremia, deshidratación extracelular hipotónica y colapso circulatorio. En estos pacientes la pérdida urinaria de sodio supera los 20 mEq/L.

f) *Empleo de diuréticos.* En un estudio realizado por Sonnenblick y col., se demostró la participación preponderante de los diuréticos como causales de pérdida de sodio. La hiponatremia se desarrolla dentro de los 14 días en la mayoría de los pacientes que reciben tiacidas, pero no en aquéllos que reciben diuréticos de asa, quienes presentan hiponatremia más raramente y en forma más

tardía. La hiponatremia inducida por diuréticos es cuatro veces más frecuente en la mujer que en el hombre.

El mecanismo por el cual los diuréticos condicionan la hiponatremia es complejo. La causa principal de la hiponatremia inducida por las tiazidas parece ser la interferencia con el mecanismo de dilución de la orina atribuible a un bloqueo del cotransporte de Na^+ y Cl^- en el túbulo contorneado proximal. La pérdida crónica de sodio sin el reemplazo adecuado sería una causa contribuyente, así como la hipopotasemia asociada al efecto kaliurético de los diuréticos. Por otra parte, se ha señalado la posibilidad de una secreción incrementada de hormona antidiurética en respuesta a una reducción de la volemia.

2.- Síndrome hiponatrémico con reserva de sodio intacta:

Los pacientes en esta categoría están euvolémicos por el examen físico pero comúnmente tienen un aumento del agua corporal total sin un aumento marcado en el sodio corporal total. Esto explica la falta de edemas. Estos individuos tienen la forma pura de hiponatremia dilucional.

a) *Insuficiencia renal aguda.* En la IRA, la hiponatremia no indica necesariamente que existan pérdidas de sodio. En estos casos, la hiponatremia responde a dos causas: administración excesiva de líquidos libres de sodio y formación excesiva de agua endógena. En estas circunstancias, la hipotonía puede inducir el desarrollo de hiperhidratación celular, con signos y síntomas propios de la intoxicación acuosa.

b) *Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SSIHAD).* En 1957, Schwartz y Bartter describieron un síndrome clínico asociado al cáncer de pulmón, caracterizado por hiponatremia, suero hipoosmolal, pérdida renal de sodio y orina hiperosmolal con relación al plasma, sin señales de enfermedad renal o suprarrenal,

y consideraron que el síndrome provenía de la secreción inadecuada de hormona antidiurética. En efecto, el SSIADH es un estado de retención primaria de agua inducido por un nivel excesivamente elevado de HAD en relación al nivel concomitante de osmolalidad plasmática.

En la Tabla 83/11 se indican los criterios para establecer el diagnóstico de síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética.

En la Tabla 83/12 se indican las distintas etiologías reconocidas del síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética.

La fisiopatología de las anormalidades hidroelectrolíticas que se producen en el SSIHAD son básicamente las mismas para todas sus formas. Se debe destacar que la alteración en la función de dilución de la orina en sí no determina ninguna anormalidad clínicamente reconocible, excepto que el ingreso de agua sea mayor que lo normal. En este caso, el agua extra es retenida y se produce dilución y expansión de los fluidos orgánicos. Esto conduce a una excreción aumentada de sodio, respuesta fisiológica normal que mejora la hipervolemia, pero que exacerba la hipoosmolalidad. Es importante destacar que la gravedad de estas anormalidades está determinada fundamentalmente por la magnitud del ingreso hídrico y no por el grado de alteración en la secreción de HAD.

Recientemente se han descrito dos síndromes relacionados con el SSIHAD: el *reset osmostat* y el *cerebral salt wasting syndrome*.

En el *reset osmostat* existe hiponatremia y un descenso del umbral al cual el osmoreceptor central inicia la liberación de hormona antidiurética. Es habitual que se superpongan episodios de severa hiponatremia sobre una hiponatremia crónica. Al menos tres criterios son necesarios para establecer el diagnóstico: a) excreción normal cualitativa y cuantitativa de una carga estándar de agua de 20 ml/kg con excreción de más del 80% dentro de las cuatro horas, y mantenimiento de la osmolalidad urinaria próxima a 100 mOsm/kg durante la diuresis acuosa; b) mantenimiento de un balance normal de sodio sin corrección de la hiponatremia durante la carga de sodio, y c) capacidad de concentrar la orina cuando la tonicidad sérica aumenta por encima del nivel de descarga del osmostato. El mecanismo de producción de este síndrome es desconocido, aunque es posible que la hiponatremia recurrente pueda afectar los solutos de las células cerebrales

Tabla 83/11.- Criterios para el diagnóstico de síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética.

Esenciales

1. Disminución de la osmolalidad efectiva del fluido extracelular ($\text{Posm} < 275 \text{ mmol/kg H}_2\text{O}$).
2. Concentración inapropiada de la orina ($\text{Uosm} > 100 \text{ mmol/kg H}_2\text{O}$ con función renal normal) para el nivel existente de hipoosmolalidad.
3. Euvolemia clínica, definida por la ausencia de signos de hipovolemia (ortostatismo, taquicardia, sequedad de piel y mucosas) o hipervolemia (edema, ascitis).
4. Aumento de la excreción urinaria de sodio ante un ingreso normal de sal y agua ($> 20 \text{ mOsm/kg}$).
5. Ausencia de otras causas potenciales de hipoosmolalidad y euvolemia: hipotiroidismo, enfermedad de Addison; o empleo de diuréticos.

Suplementarios

1. Test de carga de agua anormal: incapacidad de excretar al menos el 90% de un aporte de 20 ml/kg de agua en cuatro horas y o incapacidad de diluir la U_{osm} a $< 100 \text{ mOsm/kg H}_2\text{O}$.
2. Niveles inapropiados de HAD en relación a la osmolalidad plasmática. En presencia de una osmolalidad plasmática baja, los niveles de HAD deben ser indetectables, excepto que esté presente un estímulo no osmótico, tal como ocurre en el SSIHAD.
3. Ausencia de corrección de los niveles de sodio plasmático con la expansión de volumen, pero mejoría con la restricción hídrica.
4. Acido úrico plasmático $< 4 \text{ mg/dl}$; BUN $< 10 \text{ mg/dl}$; excreción fraccional de sodio $> 1\%$

Tabla 83/12.- Causas del síndrome de secreción inapropiada de HAD.

Tumores: carcinoma broncogénico, cáncer de páncreas, duodeno, próstata, linfoma, timoma, sarcoma
 Procesos intratorácicos: TBC cavitada, neumonías, enfisema, asistencia respiratoria, EPOC, aspergilosis, comisurotomía mitral
 Lesiones del SNC: traumatismos, meningitis, encefalitis, S. Guillain-Barré, *delirium tremens*, psicosis, hemorragia subaracnoidea, ACV, tumores
 Porfiria aguda
 Drogas: ciclofosfamida, clorpropamida, vincristina, clofibrato, hidroclorotiacida, tolbutamida, furseimida, carbamacepina, lemotrigina, morfina, metoxifluorano, inhibidores de la recaptación de serotonina (fluoxetina, sertralina, paroxetina), ectasis
 SIDA: neumonía por *P.jirovici*, linfomas, infecciones del SNC

que determinan la liberación osmótica de hormona anti-diurética. La mayoría de los pacientes sufren enfermedades debilitantes crónicas con marcada pérdida de peso, y habitualmente ingieren grandes volúmenes de fluidos, en particular pacientes con polidipsia psicogénica, alcoholismo crónico y lesiones medulares, en los cuales se estimula la ingesta de agua para prevenir el desarrollo de litiasis renal.

El síndrome de *cerebral salt wasting* (síndrome de derrame cerebral de sal) es una condición poco conocida. Los pacientes habitualmente presentan lesiones cerebrales: meningitis, tumores, accidentes cerebro vasculares, o cursan el posoperatorio de enfermedades neurológicas. Se debe tener presente que en los pacientes neuroquirúrgicos este síndrome es el causante más frecuente de hiponatremia. El mecanismo responsable de la pérdida renal de sal no es totalmente conocido, pero el lugar más probable de alteración de la reabsorción de sodio es el nefrón distal. Dos procesos han sido propuestos para explicar esta alteración; una disminución de la estimulación simpática al riñón y la presencia de factores natriuréticos circulares, particularmente los factores ANP y BNP.

La diferencia fundamental con el SSIHAD (Tabla 83/13) es que existe una contracción de volumen con deshidratación y un balance negativo de sodio, por lo que el tratamiento se debe realizar administrando una solución salina en cantidad suficiente para corregir las pérdidas. En estos casos, la restricción hídrica, en contraposición a lo que ocurre con el SSIHAD, agrava el padecimiento.

c) *Hiponatremia adquirida en el hospital.* El factor principal que contribuye al desarrollo de hiponatremia adquirida en el hospital es el empleo rutinario de fluidos hipotónicos en pacientes en los cuales la excreción de agua libre, que es retenida en respuesta a un exceso de arginina vasopresina, puede estar dificultada. Virtualmente toda la morbilidad neurológica resultante de la hiponatremia adquirida en el hospital se asocia con la administración de fluidos hipotónicos. Los pacientes con mayor riesgo de desarrollo de encefalopatía hiponatrémica luego de la administración de fluidos hipotónicos son los niños, las mujeres premenopáusicas, los pacientes en el posoperatorio, y aquellos con lesión neurológica o infección, enfermedad pulmonar o hipoxemia.

En un estudio de Chung, se comprobó que el 4,5% de 1.000 pacientes desarrollaron hiponatremia en el posoperatorio, con valores de sodio sérico inferiores a 130 mEq/l. En su mayoría estaban normovolémicos. La fisiopatología aceptada en estas condiciones es el aporte de fluidos hipotónicos en presencia de una secreción no regulada osmóticamente de hormona anti-diurética. En tal

Tabla 83/13.- Diagnóstico diferencial del Síndrome de derrame cerebral de sal con el Síndrome de secreción inapropiada de hormona anti-diurética.

	Síndrome de derrame cerebral de sal	Síndrome de secreción inapropiada de hormona anti-diurética
Volumen plasmático	↓	↑
Balance de sal	Negativo	Variable
Balance de agua	Negativo	↑ o sin cambios
Signos y síntomas de deshidratación	Presentes	Ausentes
Peso	↓	↑ o sin cambios
Presión capilar pulmonar	↓	↑ o normal
Presión venosa central	↓	↑ o normal
Hematocrito	↑	↓ o sin cambios
Osmolalidad	↑ o normal	↓
Relación urea:creatinina	↑	Normal
Concentración de proteínas	↑	Normal
Concentración de sodio urinario	↑↑	↑
Concentración de potasio sérico	↑ o sin cambios	↓ o sin cambios
Concentración de ácido úrico	Normal	↓

situación se produce una retención de agua y una pérdida mantenida de solutos por la orina que es responsable de la hiponatremia.

En la Tabla 83/14 se indican las distintas causas de hiponatremia en los pacientes quirúrgicos.

En un estudio de Arieff se comprobó que el 88% de 75 pacientes con hiponatremia postoperatoria eran mujeres premenopáusicas, las cuales además tienen una mayor susceptibilidad a presentar secuelas neurológicas o evolución fatal. Los estudios experimentales sugieren que la adaptación cerebral a la hiponatremia puede ser más eficiente en hombres que en mujeres, determinando un grado menor de edema cerebral.

Halperin y col. han descrito el síndrome de desalinación renal de la solución salina. El mismo se produce como consecuencia de la generación de agua libre de electrolitos por el riñón en presencia de hormona anti-

Tabla 83/14.- Etiologías de la hiponatremia en los pacientes quirúrgicos

Preoperatorio	Intraoperatorio	Posoperatorio
Depleción de volumen: diuréticos, ayuno Excesiva ingesta de agua	Depleción de volumen: Tercer espacio, poliuria Anestesia	Depleción de volumen: <i>Salt wasting syndrome</i> , pérdidas digestivas Insuficiencia renal
Drogas: sulfonilureas, carbamacepina, antidepresivos	Hipotensión Irrigación vesical	Liberación de HAD por dolor, vómitos, hipotensión, cirugía transesfenoidal
Reducción del volumen sanguíneo efectivo: insuficiencia cardíaca, síndrome nefrótico, cirrosis	Fluidos endovenosos hipotónicos	
SSIHAD: cáncer, lesiones SNC		
Deficiencia de esteroides		
Hipotiroidismo		

diurética. Si se administran 2.000 ml de solución fisiológica de ClNa, con un contenido de 150 mmol/l de sodio, y el riñón elimina 1.000 ml de orina con un contenido de 300 mmol de sodio, es obvio que se habrán generado 1.000 ml de agua libre, que quedarán en el organismo y producirán una hiponatremia. Esta condición se da en presencia de hormona antidiurética y de una orina de alta osmolalidad.

El síndrome de la resección trasuretral de próstata (RTUV) es una forma aguda de hiponatremia causada por la absorción de las soluciones de irrigación libres de electrolitos que se utilizan durante el procedimiento. Estas soluciones entran en contacto con la superficie mucosa traumatizada a presiones que superan las de los capilares y las venas. Por ello, es inevitable que se produzca cierta absorción de fluidos, cuya magnitud depende del área expuesta y de la duración del procedimiento. Los síntomas resultan de la intoxicación con el soluto absorbido, de la sobrecarga de volumen y de los trastornos subsiguientes en la osmolalidad plasmática.

Luego de la cirugía en la región de la silla turca son frecuentes los trastornos de la osmoregulación. En un tercio de los casos se presenta una poliuria inicial. Esta fase es seguida frecuentemente por una interfase oligúrica debida a la liberación de la HAD preformada. Durante esta etapa de oliguria se puede producir una hiponatremia severa, especialmente cuando el ingreso de agua se mantiene elevado.

d) *Hiponatremia psicogénica.* Entre el 6,6 y el 17,5% de los pacientes psiquiátricos presentan cierto grado de polidipsia, y en algunas series hasta el 50% de estos pacientes desarrollan síntomas de intoxicación acuosa. La mayoría de los pacientes polidípsicos tienen esquizofrenia, y la incidencia de polidipsia en este grupo se ha estimado en el rango del 20 al 60%.

Se debe tener presente que ciertas drogas psicotrópicas pueden predisponer a la hiponatremia, aunque su rol causal no ha sido firmemente establecido y sus efectos probablemente sean de tipo idiosincrásico. Dentro de las mismas se incluyen los anticonvulsivantes (carbamacepina, oxacarbazepina), antipsicóticos (clorpromacina, tioridazina, flupenazina, haloperidol, clozapina), antidepresivos (amitriptilina, imipramina, amoxapina, trazodone, fluoxetina, sertralina) y ansiolíticos (lorazepam).

e) *Hiponatremia dilucional por drogas.* Varias drogas han demostrado ser activas para retener agua. En un principio, esta acción antidiurética fue utilizada con ventajas en el tratamiento de la diabetes insípida. Sin embargo, posteriormente, numerosos informes dieron cuenta de graves retenciones hídricas con hiponatremia e hipoosmolalidad plasmática por efecto de las mismas. El mecanismo de acción es variable, aunque en su mayoría actúan mediante el incremento de la actividad de la hormona antidiurética. Las drogas más frecuentemente asociadas con la producción de hiponatremia son la clorpropamida, tolbutamina, biguanidas, vincristina, ciclofosfamida, clofibrato, diuréticos, diazóxido y carbamacepina.

3.- *Síndrome hiponatrémico con incremento de la reserva de sodio:*

A este grupo pertenecen los pacientes que presentan un *pool* de sodio elevado, en presencia de un nivel de sodio sérico bajo, lo cual da como resultado una hiponatremia dilucional crónica. Los estados edematosos asociados con disminución del sodio sérico incluyen la insuficiencia cardíaca congestiva, la cirrosis hepática con ascitis, el síndrome nefrótico y la insuficiencia renal crónica.

En estos casos existe una cantidad considerable de fluido adicional bajo forma de edemas, ascitis o presencia de un tercer espacio hídrico (ileo, peritonitis). Los pacientes presentan la paradoja fisiológica de un volumen fluido extracelular masivamente expandido, con incapacidad concomitante para eliminar agua y sodio en forma normal. En estos estadios dilucionales, el volumen de plasma circulante puede estar disminuido aunque el agua corporal total y el sodio total estén incrementados. El hallazgo de sodio urinario bajo, menor de 5 mEq/l, a pesar del aumento evidente del sodio total, confirma el diagnóstico clínico.

Adaptación cerebral a la hipotonicidad. La necesidad de un mecanismo de adaptación de volumen ante la hiponatremia es muy importante en el cerebro, donde la presencia de un continente rígido limita el grado de expansión tisular; siendo un aumento del contenido de agua del cerebro de más de un 10% incompatible con la vida. La barrera hematoencefálica resiste la permeación de la mayoría de los solutos osmóticamente activos, pero es permeable al agua. Por tanto, cuando la concentración sérica de sodio disminuye, se genera un gradiente osmótico transitorio entre el sistema sanguíneo capilar y el cerebro, determinando que el agua fluya rápidamente a través de la barrera hacia las células cerebrales, con lo que se restaura el equilibrio osmótico, a expensas de un aumento del volumen cerebral. Si el cerebro se comportara como un osmómetro perfecto, aumentando su volumen en proporción al cambio de la tonicidad, una reducción del sodio sérico de 140 a 127 mEq/L (un cambio del 10%), sería todo lo que podría tolerar. El hecho de que los humanos puedan sobrevivir sin problemas con valores séricos de sodio próximos a 100 mEq/l (lo cual tendría que producir un aumento en el volumen cerebral del 40%) es un testimonio de la resistencia del cerebro a la tumefacción osmótica.

El volumen cerebral total está determinado fundamentalmente por el volumen de sus dos compartimentos fluidos principales, el fluido intersticial y el fluido intracelular. Cambios adaptativos en el volumen de ambos compartimentos limitan el grado de edema cerebral en la hipotonicidad. Cuando se incorpora agua por fuerzas osmóticas a través de la barrera hematoencefálica, la presión hidrostática del espacio intersticial aumenta, forzando fluido en sentido inverso hacia el líquido cefalorraquídeo y a través de él a la circulación general, lo que limita la tumefacción cerebral a alrededor de la mitad de lo que se podría prever si siguiera una conducta osmótica ideal.

La reducción del contenido de sodio cerebral, producido primariamente por la salida de fluido intersticial isotónico, comienza en minutos del comienzo de la hiponatremia. La respuesta de regulación de volumen por las células cerebrales requiere más tiempo. La pérdida celular de potasio comienza luego de algunas horas de hipotonicidad sostenida, y dentro de las 24 horas esta respuesta adaptativa es máxima. Debido a que la cantidad de potasio que puede ser extruida es limitada, otros solutos intracelulares también deben ser sacados de la célula para obtener la mayor respuesta adaptativa ante la hiponatremia severa.

El citoplasma de las células cerebrales normalmente contiene una alta concentración de varios aminoácidos (taurina, glutamina y glutamato), metilaminas (fosfocreatina y betaina) y el alcohol polihídrico mioinositol. La concentración de estos osmolitos orgánicos conocidos

como osmoles idiogénicos, aumenta en la hipernatremia y disminuye en respuesta a la hiponatremia. El tiempo requerido para esta adaptación es incierto, pero en los animales requiere entre uno y dos días. A pesar de la normalización del volumen cerebral, persiste la baja osmolalidad. Simultáneamente, durante la corrección de la hiponatremia, la recaptación de osmolitos orgánicos es más lenta que la recaptación de electrolitos por las células cerebrales.

Debido a que el ajuste en el contenido de solutos celulares toma tiempo para su desarrollo completo, el cerebro se lesiona con los cambios osmóticos súbitos. La hiponatremia aguda puede ser fatal a concentraciones séricas de sodio bien toleradas crónicamente. Las adaptaciones que defienden contra el edema cerebral en la hiponatremia crónica también predisponen a la injuria cerebral cuando el disturbio electrolítico es corregido rápidamente.

Cuadro clínico

Hiponatremia aguda. La hiponatremia aguda se define como aquella que se desarrolla en menos de 48 horas, con una velocidad de descenso del sodio mayor de 0,5 mEq/l/hora, y que determina un valor de sodio sérico por debajo de 120 mEq/l.

Cuando la hiponatremia se desarrolla más rápido que el tiempo que el cerebro demora para adaptarse al disturbio, el edema cerebral se acompaña de un síndrome conocido como intoxicación acuosa. Los síntomas más frecuentes de la hiponatremia sintomática son cefaleas, náuseas, vómitos y debilidad, la presencia de al menos uno de ellos define la encefalopatía. En la Tabla 83/15 se indica la progresión sintomatológica en función de la gravedad del compromiso neurológico. La tomografía de cráneo puede mostrar estrechamiento del III ventrículo y de los ventrículos laterales, representando un edema cerebral difuso que se resuelve luego del tratamiento. En ocasiones, sin embargo, el edema cerebral puede ser tan severo como para causar hernia transtentorial, una complicación que lleva al paro respiratorio y a la muerte.

Los casos de edema cerebral fatal se producen cuando la hiponatremia es severa y se desarrolla en menos de 48 horas, con un nivel de descenso de más de 1 mEq/l/hora. La mayoría de los casos se han descrito en mujeres jóvenes, lo que ha llevado a concluir que la mujer en edad reproductora es menos tolerante a la hiponatremia. Otros pacientes predispuestos son los niños, las mujeres ancianas en tratamiento con tiacidas, los pacientes con polidipsia psicógena y los hipoxémicos. Recientemente se ha descrito un cuadro particular en corredores de competencia, que afecta especialmente a mujeres en edad fértil, asociado con frecuencia a la ingesta de antiinflamatorios no esteroideos, y caracterizado por el desarrollo de hiponatremia, edema cerebral y edema pulmonar no cardiogénico, en forma inmediata al desarrollo del ejercicio.

Si bien los informes en casos particulares pueden reflejar una alta mortalidad, se admite que en conjunto la misma no superaría al 5%.

Hiponatremia crónica. En general, los síntomas de la hiponatremia crónica son más solapados e inespecíficos que los de la forma aguda, y tienden a aparecer con niveles de sodio más bajos. Inicialmente, estos síntomas incluyen anorexia, náuseas, vómitos, debilidad muscular y calambres. Los pacientes pueden estar irritables y presentar cambios de personalidad, confusión y hostilidad. Con niveles extremadamente bajos de sodio pueden aparecer trastornos de conciencia y convulsiones. Si bien estos pacientes no presentan signos de edema cerebral en la TAC, pueden presentar graves complicaciones si la hiponatremia se corrige rápidamente.

Los hallazgos clínicos característicos del SSIHAD son: a) hiponatremia asociada con hipoosmolalidad del suero y del fluido extracelular; b) orina hipertónica con respecto al plasma o por lo menos, sin capacidad de dilución máxima; c) excreción continuada de sodio con la orina a pesar de la hiponatremia (este hallazgo no es necesario para el diagnóstico si el paciente está sometido a una ingesta restringida de sodio); d) ausencia de enfermedad renal o suprarrenal; e) ausencia de hipotensión, deshidratación o azoemia; f) ausencia de edemas clínicos; g) mejoría de la hiponatremia y de la pérdida urinaria de sodio por restricción de la ingesta hídrica.

Pronóstico. El pronóstico del síndrome hiponatémico está, en buena medida, determinado por la enfermedad de origen. De cualquier modo, en algunas circunstancias se convierte en factor decisivo en la evolución del paciente, y si se resuelve en forma adecuada, evoluciona sin secuelas aparentes. Cuando la hiponatremia no es convenientemente tratada, puede llegar a producir daño cerebral irreversible, independientemente de la causa que la desencadene.

Prácticamente toda la morbilidad asociada con la hiponatremia es debida al daño cerebral, y estudios recientes han demostrado que la edad y el sexo del paciente son los determinantes mayores de tal daño. La incidencia de hiponatremia sintomática es similar en hombres y mujeres, pero la mayoría de los pacientes que desarrollan lesión cerebral permanente son niños y mujeres en edad menstrual. Las hormonas sexuales femeninas actúan inhibiendo la bomba de $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPasa, que desempeña un rol importante en la extrusión de sodio desde las células cerebrales durante el desarrollo de la hiponatremia, lo cual resulta en edema cerebral y aumento de la presión endocraneana. Por otra parte, también parece que aumentan los niveles circulantes de HAD, que es responsable de la retención acuosa asociada con la hiponatremia.

Síndrome de desmielinización osmótica. Cuando la concentración de sodio sérico vuelve a lo normal, los solutos perdidos en la adaptación a la hiponatremia pueden

Tabla 83/15.- Signos y síntomas de la hiponatremia

Encefalopatía precoz	Encefalopatía avanzada	Encefalopatía grave
Cefaleas y Anorexia	Inadecuada respuesta al estímulo verbal y/o doloroso	Postura en decorticación o descerebración
Náuseas	Conducta bizarra	Falta de respuesta a los estímulos
Vómitos	Alucinaciones visuales y auditivas	Bradicardia e hipertensión
Debilidad	Obnubilación	Hipotermia o hipertermia
Calambres	Incontinencia de orina y heces	Pupilas dilatadas
	Hipoventilación	Insuficiencia respiratoria o paro
		Coma

ser recuperados por el cerebro. Excepto que el proceso se realice en forma equilibrada con lento aumento de la concentración de sodio sérico, se puede producir una deshidratación e injuria cerebral. Por razones que se desconocen, las manifestaciones clínicas de esta lesión aparecen luego de un período asintomático, evolucionando en forma característica en uno o varios días luego del tratamiento, y constituyendo lo que se ha denominado Síndrome de desmielinización osmótica. Cuando éste afecta a la protuberancia, se define como mielinolisis centropontina, y cuando afecta otras áreas del sistema nervioso central, mielinolisis extrapontina.

La mielinolisis centropontina se caracteriza desde el punto de vista anatomopatológico por su particular localización, partiendo de la zona central de la protuberancia cercana al rafe medio y diseminándose hacia la base de la protuberancia. La lesión se puede extender al mesencéfalo, pero rara vez desciende al bulbo. Desde el punto de vista microscópico la lesión muestra degeneración y pérdida de los oligodendrocitos con preservación de los axones, excepto que la lesión sea muy avanzada.

El curso de la desmielinización osmótica en general es bifásico. Primero se evidencian los signos de una encefalopatía generalizada, causados por la hiponatremia. Estos en general mejoran con la elevación de los niveles de sodio sérico. Luego se produce el síndrome neurológico causado por la mielinolisis, que en forma característica aparece dos o tres días después de la corrección de la hiponatremia.

Los síntomas iniciales de la mielinolisis son el mutismo y la disartria. La letargia y los cambios afectivos también son comunes, y pueden simular un cuadro psiquiátrico. Los síntomas clásicos de la mielinolisis protuberancial: cuadriparesia espástica, parálisis pseudobulbar y cambios en el nivel de conciencia, reflejan el daño en los tractos corticoespinal y corticobulbar en la base de la protuberancia. Estos síntomas ocurren en más del 90% de los pacientes. Si la lesión se extiende a otros sectores del encéfalo (mielinolisis extrapontina), pueden aparecer akinesia, ataxia, catatonía, coreoatetosis, distonía, síntomas extrapiramidales, labilidad emocional, disturbios de la marcha, desordenes de los movimientos, mutismo, mioclonos, miokimias, parkinsonismo, rigidez y temblores. Las formas más graves pueden resultar en un síndrome de enclaustramiento, coma o muerte.

El diagnóstico se establece por el hallazgo de signos de desmielinización en la RMI o en la TAC de cráneo, con una patente particular cuando afecta a la protuberancia, produciendo el cuadro de mielinolisis centropontina (Fig. 83/9). El tiempo de realización de la RMI es importante, debido a que la misma puede ser normal en la fase inicial, haciéndose aparentes las lesiones al cabo de una a dos semanas. Las lesiones de desmielinización son simétricas e hipointensas en las imágenes de RMI en T1; durante el estadio subagudo se hacen hiperintensas en T2 probablemente debido a la presencia de lesiones endoteliales con microhemorragias.

Los pacientes con riesgo elevado de desarrollo del síndrome de desmielinización osmótica son aquellos que han permanecido hiponatremicos por más de dos días, habitualmente con niveles muy bajos de sodio (<105 mEq/l). En general la corrección ha excedido los 12 mEq/l en un período de 24 horas, y muchos pacientes con enfermedad fatal han presentado correcciones de más de 20 mEq/l en uno a dos días. El alcoholismo (39% de los casos), la en-

fermedad hepática severa, las grandes quemaduras, la hipokalemia, los síndromes hiperglucémicos y otras enfermedades debilitantes pueden aumentar la susceptibilidad a la desmielinización osmótica. Recientemente se ha descrito como complicación asociada al trasplante hepático. La hiponatremia aguda puede ser corregida rápidamente sin secuelas, pero aun en este contexto pueden encontrarse casos ocasionales de mielinolisis centropontina.

El primer paso en el tratamiento del Síndrome de desmielinización es la identificación de aquellos pacientes en riesgo. Una vez reconocida la presencia de la alteración osmótica, una estimación de la duración del problema es fundamental para determinar el tratamiento adecuado. Mas adelante se establecerán las reglas para el tratamiento de la hiponatremia, evitando siempre aumentar más de 0,5-1 mmol/l/h y no superando una corrección diaria total de 8 a 12 mmol/l. Una vez producidos los síntomas de la mielinolisis, aun se pueden realizar tratamientos destinados a disminuir la morbilidad, incluyendo la plasmáferesis, la administración de corticoides dentro de las primeras tres a seis horas del inicio de los síntomas, o incluso de hormona liberadora de tiroxina.

Como las manifestaciones de la mielinolisis parecen estar relacionadas con el nivel de aumento diario del sodio sérico, una vez reconocido que se ha producido un aumento exagerado del mismo, es recomendable administrar vasopresina y agua libre para descender rápidamente su nivel sérico.

El pronóstico de la mielinolisis centropontina se ha considerado uniformemente malo, con una mortalidad tan alta como el 50% en las primeras dos semanas de la presentación y 90% a los seis meses. Cuando los pacientes sobreviven, presentan déficits neurológicos significativos. En los últimos años, sin embargo, varios trabajos han informado sobre un mejor pronóstico, con considerable mejoría clínica e incluso recuperación a lo normal.

Tratamiento. La velocidad y el método de tratamiento de la hiponatremia dependen de la severidad de los sín-

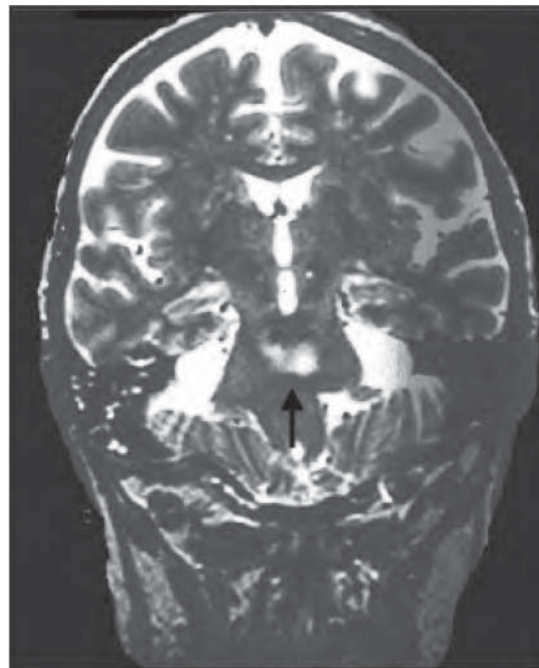


Fig. 83/9.- Resonancia magnética por imágenes. Mielinolisis centropontina.

tomas y del estado del volumen extracelular. Los pacientes con hiponatremia acompañada de grave depleción del volumen habitualmente presentan mayores riesgos por la hipovolemia que por la hiponatremia.

Debido a que el tratamiento de la hiponatremia puede ser al menos tan riesgoso como el trastorno por sí, se deben tomar precauciones para evitar que la corrección sea más agresiva de lo necesario. Se debe lograr un equilibrio entre la necesidad de elevar el sodio sérico en forma rápida y el riesgo de elevarlo demasiado en un corto período de tiempo.

Los pacientes con hiponatremia aguda, definida arbitrariamente como de menos de 48 horas de duración, en general están sintomáticos cuando el valor de sodio sérico es < 120 mEq/l. Estos pacientes están en riesgo de complicaciones neurológicas por edema cerebral causado por el movimiento del agua dentro del cerebro. La hiponatremia aguda debe ser rápidamente corregida con una corrección inicial de 1 a 2 mEq/l/h, o aun hasta 3 a 5 mEq/l/h en pacientes comatosos o con convulsiones que se encuentran en riesgo de herniación tentorial eminente y paro respiratorio. A pesar de la necesidad de una corrección rápida de la hiponatremia aguda sintomática, el aumento total del sodio sérico no debe superar los 12 mEq/l en las primeras 24 horas.

Se pueden observar complicaciones de la terapéutica, bajo la forma de desmielinización osmótica, cuando la hiponatremia se corrige en más de 12 mEq/l en 24 horas o más de 18 mEq/l en 48 horas. En pacientes asintomáticos con hiponatremia de larga data, el riesgo del trastorno electrolítico por sí es mínimo, de modo que la corrección puede ser incluso menor que la propuesta. En el otro extremo, los pacientes con síntomas severos de hiponatremia aguda pueden requerir una corrección de 6 a 12 mEq/l en las primeras horas para evitar la injuria por convulsiones o edema cerebral. Sin embargo, aún cuando sean necesarias estas correcciones rápidas, nunca hay necesidad de aumentar la concentración sérica de sodio en más de 12 mEq/l en las primeras 24 horas.

En la Tabla 83/16, modificada de Arieff, se indica la metodología de tratamiento de la hiponatremia.

Adrogú y Madias, por su parte, han propuesto formulas para manejar la hiponatremia, y las características de las soluciones de infusión utilizables (Tabla 83/17). La magnitud del cambio en los niveles de sodio sérico debe ser controlada cada dos o tres horas, y la infusión debe ser ajustada según necesidad.

En los últimos años se han evaluado una serie de antagonistas no peptídicos del receptor de vasopresina V_2 y del receptor V_{1A}/V_2 para el tratamiento de la hiponatremia de distintas causas (Tabla 83/18). La unión de estas drogas al receptor V_2 en los túbulos colectores del riñón produce acuarenesis, o sea la excreción de agua libre de electrolitos. En contraste, la mayoría de los diuréticos convencionales son natriuréticos, lo que significa que promueven la excreción tanto de agua como de sodio. El significado clínico de los antagonistas del receptor V_{1A} se encuentra en investigación, pero los resultados preclínicos sugieren que su empleo podría mitigar la vasoconstricción y la hipertrofia cardiaca.

La eficacia y tolerabilidad de estas drogas se han evaluado en pacientes con hiponatremia secundaria a cirrosis, insuficiencia cardiaca congestiva y SIADH. El antagonista lixivaptan fue evaluado en un estudio de 60 pacientes con hiponatremia dilucional secundaria a cirro-

sis. La eficacia del tolvaptan fue evaluada en dos grandes estudios en pacientes con congestión sistémica secundaria a insuficiencia cardiaca. En ambos, el tratamiento con tolvaptan se asoció con una pérdida rápida de peso y una reducción de los edemas, sin cambios significativos en la frecuencia cardiaca, presión arterial, potasio sérico o función renal. El conivaptan es el primer antagonista del receptor AVP aprobado en EE.UU. para el tratamiento de la hiponatremia eurolémica en pacientes hospitalizados.

Los riesgos potenciales de las drogas antagonistas del receptor AVP son: 1) demielinización osmótica debida a la corrección excesivamente rápida del sodio sérico, y 2) contracción severa de volumen, que puede ocurrir cuando el agente es administrado en pacientes con hiponatremia hipovolémica, tales como los portadores del síndrome de pérdida de sal. Se requiere un control muy estricto de la concentración de sodio sérico en todos los pacientes durante las etapas iniciales del tratamiento.

El tratamiento de la hiponatremia varía en gran parte con la causa que condiciona el síndrome y está en relación con el tipo fisiopatológico.

a.- *Síndrome hiponatrémico por depleción sódica.* Se trata de pacientes con colapso vascular grave que requieren una reposición rápida del capital sódico. Si el paciente está comatoso o presenta crisis convulsivas, hay que administrar solución salina, dentro de los límites fijados anteriormente.

b.- *Hiponatremias por dilución.* En estos casos es necesaria la restricción del ingreso de agua y la administración eventual de diuréticos, tales como el manitol,

Tabla 83/16.- Tratamiento de la hiponatremia sintomática (Arieff y col. 1993)

1. La administración de solución salina hipertónica de cloruro de sodio sólo es necesaria en presencia de hiponatremia aguda sintomática.
2. Fijar como objetivo un valor de sodio sérico de alrededor de 130 mEq/l, pero la corrección no debe superar los 12 mEq en las primeras 24 horas, ni los 25 mEq en 48 horas, ni 1 mEq/l/hora en la hiponatremia aguda con convulsiones o coma, ni 0,5 mEq/l/hora en la hiponatremia crónica.
3. Determinar el agua corporal total en función del peso corporal (40 a 50% en mujeres y 50 a 60% en varones adultos).
4. Sustraer el valor de la concentración de sodio del paciente de 130. La diferencia es la corrección necesaria de la concentración de sodio sérico en mEq/l.
5. Multiplicar el volumen de agua corporal total en litros por el valor de corrección por litro obtenido en 4. El valor obtenido corresponde a la cantidad de sodio total a ser administrada para corregir la deficiencia existente.
6. Dividir el valor obtenido en 5 por el número de horas en el cual se desea lograr la corrección, teniendo en cuenta los límites fijados en el punto 2.
7. Indicar la perfusión a administrar en función de la concentración utilizada. Tener presente que la solución fisiológica contiene 14,5 mEq/Na por cada 100 ml y el suero hipertónico en ampollas al 20% 341 mEq/Na por cada 100 ml.
8. En pacientes con deterioro hemodinámico o hipervolemia, se debe administrar en forma concomitante furosemida, la cual, al aumentar el *clearance* de agua libre, disminuye la volemia sin provocar un mayor déficit de sodio.
9. Tener en cuenta las pérdidas que ocurren a partir del momento del inicio de la corrección, para adjuntarlas al programa de reposición.

Tabla 83/17.- Fórmulas para el manejo de la hiponatremia y características de las infusiones utilizables.

$$\text{Paso 1. } \Delta(\text{Na}) \text{ sérico (con un litro)} = \frac{\text{Na de la infusión} - \text{Na sérico}}{\text{agua total del organismo} + 1}$$

$$\text{Paso 2. Volumen (litros)} = \frac{\Delta(\text{Na}) \text{ sérico deseado}}{\Delta(\text{Na}) \text{ sérico (con un litro)}}$$

El agua total del organismo (en litros) se estima como una fracción del peso corporal total

Infusión	Sodio infundido (mmol/L)	Distribución en el fluido extracelular (%)
0,9% cloruro de sodio en agua	154	100
3% cloruro de sodio en agua	513	100 *
Solución de Ringer lactato	130	97
5% dextrosa en agua	0	40

* además produce remoción de agua intracelular

Tabla 83/18.- Antagonistas del receptor AVP no peptídicos

	Conivaptan	Lixivaptan	Satavaptan	Tolvaptan
Receptor	V _{1A} /V ₂	V ₂	V ₂	V ₂
Ruta de administración	IV	Oral	Oral	Oral
Volumen urinario	↑	↑	↑	↑
Osmolalidad urinaria	↓	↓	↓	↓
Excreción Na ⁺ /24 hs	↔	↑ dosis alta ↔ dosis baja	↔	↔
Dosis	20-40 mg/día	100-200 mg	12,5-50 mg	15-60 mg/día

capaces de aumentar el Tc de agua libre. Cuando la causa es un déficit de potasio con redistribución del agua del organismo, se debe restituir potasio.

Si la causa del síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética es una enfermedad neoplásica, aquel puede revertir cuando se realiza una terapéutica efectiva del tumor. La administración de cloruro de sodio hipertónico no es recomendable en estos casos, por cuanto sólo contribuiría a incrementar aun más la pérdida urinaria de sodio.

Como ya se adelantó, en el *cerebral salt wasting syndrome* es necesario el reemplazo de fluidos iso o hipertónicos para cubrir el exceso de pérdidas. En general se recomienda administrar solución salina al 0,9% en primera instancia, aunque en casos de hiponatremia aguda sintomática se puede administrar solución hipertónica, con el adjunto de furosemida en casos de hipervolemia. En casos refractarios al tratamiento con soluciones salinas, la fludrocortisona puede limitar el balance negativo de sodio luego de la hemorragia subaracnoidea aumentando la reabsorción de sodio por el túbulo renal. Se recomienda administrar fludrocortisona por vía oral en dosis de 0,1 a 0,4 mg por día.

El tratamiento apropiado del síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética es la restricción de fluidos, inicialmente a un litro por día. Ello resulta en un lento aumento del sodio de 1,5 mEq/L/día. Si se requiere un suplemento adicional de fluidos, se debe utilizar solución salina al 0,9%. Algunas drogas utilizadas han sido el litio y la demeclociclina. Ya se destacó el rol potencial de los antagonistas del receptor de AVP.

c.- Hiponatremias con edemas. Se debe realizar tratamiento etiológico de las causas condicionantes del edema. En estos casos existen varias técnicas para facilitar la corrección gradual de la hiponatremia. A través de la modificación de la capacidad de concentración urinaria, la furosemida y otros diuréticos de asa

aumentan la excreción de agua libre. Es un error común asumir que la "superdiuresis" inducida por los diuréticos es responsable de la hiponatremia en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva; de hecho, el disturbio electrolítico habitualmente refleja la oliguria por resistencia a los diuréticos. Las dosis adecuadas de diuréticos de asa aumentan la excreción de agua libre y mejoran la hiponatremia, particularmente si se libera la ingesta de sal en la dieta hasta lograr un adecuado volumen urinario.

BIBLIOGRAFÍA

- Abbott R., Silber E., Felber J.: Osmotic demyelination syndrome. *Brit Med J* 331:829-2005
- Adrogue H., Madias N.: Aiding fluid prescription for the dysnatremias. *Intensive Care Med* 23:309-1997
- Adrogue H., Madias N.: Hyponatremia. *N Engl J Med* 342:1493-2000
- Adrogue H., Madias N.: Hyponatremia. *N Engl J Med* 342:1581-2000
- Arief A.: Hyponatremia, convulsions, respiratory arrest and permanent brain damage after elective surgery in healthy women. *N Engl J Med* 314:1529-1986
- Arief A., Ayus C.: Pathogenesis of hyponatremic encephalopathy. *Chest* 103:607-1993
- Arief A.: Management of hyponatraemia. *Brit Med J* 307:305-1993
- Ayus J., Varon J., Arief A.: Hyponatremia, cerebral edema, and non-cardiogenic pulmonary edema in marathon runners. *Ann Intern Med* 132:711-2000
- Barsoum N., Levine B.: Current prescriptions for the correction of hyponatraemia and hypernatraemia: are they too simple? *Nephrol Dial Transplant* 17:1176-2002
- Berl T.: Treating hyponatraemia: damned if we do and damned if we don't. *Kidney Intern* 37:1006-1990
- Bichet D.: Nephrogenic diabetes insipidus. *Seminars in Nephrology* 14:349-1994
- Brennan S., Ayus C.: Systemic disorders and cerebral demyelinating

- lesions. En Arieff A., Griggs R., (Edit) *Metabolic brain dysfunction in systemic disorders*. Little, Brown and Co, Boston, 1992
- Brown W.: Osmotic demyelination disorders: central pontine and extrapontine myelinolysis. *Curr Opin Neurol* 13:691-2000
- Buonocore C., Robinson A.: The diagnosis and management of diabetes insipidus during medical emergencies. *Endocrin Metabol Clin N Am* 22:411-1993
- Davis E.: Disorders of sodium balance. En Schrier R.: *Atlas of diseases of the kidney*. On line edition. . <http://cnserv0.nkf.med.ualberta.ca/cn/Schrier/Default6.htm> Consultado febrero 2006
- DeVita M., Gardenswartz M.: Incidence and etiology of hyponatraemia in an intensive care unit. *Clin Nephrology* 34:163-1990
- Douglas I., Mayer S., Multz A.: Hyponatremia in the critical care setting. Society of Critical Care Medicine, Orlando, Florida, February 2007
- Ellison D., Berl T.: The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 356:2064-2007
- Engquist A.: From plasma Na⁺ to diagnosis and treatment. *Acta Anaesthesiol Scand* 39:S107, 273-1995
- Fraser C., Arieff A.: Epidemiology, pathophysiology, and management of hyponatremic encephalopathy. *Amer J Med* 102:67-1997
- Fraser J., Stieg P.: Hyponatremia in the neurosurgical patient: epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and management. *Neurosurgery* 59:222-2006
- Fried L., Palevsky P.: Hyponatraemia and hypernatremia. *Med Clin N Am* 81:585-1997
- Fulop M.: Algorithms of diagnosing some electrolyte disorders. *Am J Emerg Med* 16:76-1998
- Gutierrez O., Lin H.: Refractory hyponatremia. *Kidney Intern* 71:79-2007
- Gross P., Reimann D., Neidel J.: The treatment of severe hyponatremia. *Kidney Intern* 53, Supp 64, S-6-1998
- Gross P., Reimann D., Henschkowski J.: Treatment of severe hyponatremia: conventional and novel aspects. *J Am Soc Nephrol* 12:S10-2001
- Halperin M., Bohn D.: Clinical approach to disorders of salt and water balance. Emphasis on integrative physiology. *Crit Care Clin* 18:249-2002
- Harrigan M.: Cerebral salt wasting syndrome: a review. *Neurosurgery* 38:152-1996
- Harrigan M.: Cerebral salt wasting syndrome. *Crit Care Clin* 17:125-2001
- Hawkins R.: Age and gender as risk factors for hyponatremia and hypernatremia. *Clin Chim Acta* 337:169-2003
- Hendy G., Bichet D.: Diabetes mellitus. *Bailliere' Clin Endocr Metab* 9:509-1995
- Holmes C., Patel B., Russell J.: Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock. *Chest* 120:989-2001
- Jacowsky A.: Disordered sodium and water in neurosurgery. *British J Neurosurg* 6:173-1992
- Janicic N., Verbalis J.: Evaluation and management of hypo-osmolality in hospitalized patients. *Endocrinol Metab Clin N Am* 32:459-2003
- Kahn T.: Reset osmostat and salt and water retention in the course of severe hyponatremia. *Medicine* 82:170-2003
- Kamel K., Bear R.: Treatment of hyponatraemia: a quantitative analysis. *Amer J Kidney Dis* 21:439-1993
- Karp B., Laureno R.: Pontine and extrapontine myelinolysis: a neurologic disorder following rapid correction of hyponatraemia. *Medicine* 72:359-1993
- Kirchner K., Stern J.: Sodium metabolism. En Narins R.: *Maxwell and Kleeman's Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism* (5^o Edit.) McGraw Hill, New York, 1994
- Kleeman C.: Metabolic coma. *Kidney International* 36:1142-1989
- Kleinschmidt-deMasters B., Rojiani A., Filley C.: Central and extrapontine myelinolysis: then...and now. *J Neuropathol Exp Neurol* 65:1-2006
- Kraft M., Btaiche I., Sacks G.: Treatment of electrolyte disorders in adult patients in the intensive care unit. *Am J Health-Syst Pharm* 62:1663-2005
- Kroll M., Juhler M., Lindholm J.: Hyponatraemia in acute brain disease. *J Intern Med* 232:291-1992
- Kruse J., Cadnapaphornchai P.: The serum osmolal gap. *J Crit Care* 9:185-1994
- Kruse J.: Electrolyte abnormalities. En Zimmerman J.: *Critical Care Refresher Course N° 2*. Society of Critical Care Medicine, 1998
- Kucharczyk J., Fraser C.: Central nervous system manifestations of hyponatraemia En Arieff A., Griggs R., (Edit) *Metabolic brain dysfunction in systemic disorders*. Little, Brown and Co, Boston, 1992
- Kumar S., Berl T.: Sodium. *Lancet* 352:220-1998
- Kumar S., Berl T.: Diseases of water metabolism. En Schrier R.: *Atlas of diseases of the kidney*. On line edition. <http://cnserv0.nkf.med.ualberta.ca/cn/Schrier/Default6.htm> Consultado febrero 2006
- Laureano R., Karp B.: Myelinolysis after correction of hyponatraemia. *Ann Intern Med* 126:57-1997
- Levin E., Gardner D., Sampson W.: Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 339:321-1998
- Lohr J.: Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatraemia: association with hypokalemia. *Amer J Med* 96:408-1994
- Madias N.: Effects of tolvaptan, an oral vasopressin V2 receptor antagonist, in hyponatremia. *Amer J Kidney Dis* 50:184-2007
- Martin R.: Central pontine and extrapontine myelinolysis: the osmotic demyelination syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75:(Suppl III):iii22-2004
- Moritz M., Ayus J.: Hospital acquired hyponatremia: why are hypotonic parenteral fluids still being used? *Nat Clin Pract Nephrol* 3:374-2007
- Morrison R., Singer I.: Hyperosmolal states. En Narins R.: *Maxwell and Kleeman's Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism* (5^o Edit.) McGraw Hill, New York, 1994
- Morrison R.: Edema and principles of diuretic use. *Med Clin N Am* 81:689-1997
- Mulloy A., Caruana R.: Hyponatremic emergencies. *Med Clin N Am* 79:155-1995
- Murase T., Sugimura Y., Takefuji S.: Mechanisms and therapy of osmotic demyelination. *Amer J Med* 119 (7A), S69-2006
- Myers Adler S., Verbalis J.: Disorders of body water homeostasis in critical illness. *Endocrinol Metab Clin N Am* 35:873-2006
- Nebelkopf Elgart H.: Assessment of fluids and electrolytes. *AACN Clinical issues*. 15:607-2004
- Nemergut E., Dumont A., Barry U.: Perioperative management of patients undergoing transsphenoidal pituitary surgery. *Anesth Analg* 101:1170-2005
- Nora N., Hedger R., Batlle D.: Severe acute peripartum hypernatremia. *Amer J Kidney Dis* 19:385-1992
- Ober K.: Diabetes insipidus. *Crit Care Clin* 7:109-1991
- Oster J., Singer I., Thatte L.: The polyuria of solute diuresis. *Arch Intern Med* 157:721-1997
- Palevsky P., Bhagrath R.: Hypernatremia in hospitalized patients. *Ann Intern Med* 124:197-1996
- Palm C., Pistrosch F., herbrig K.: Vasopressin antagonists as aquaretic agents for the treatment of hyponatremia. *Amer J Med* 119 (7A), S87-2006
- Pasantes Morales H., Lezama R., Ramos Mandujano G.: Mechanisms of cell volume regulation in hypo-osmolality. *Amer J Med* 119 (7A), S4-2006
- Polderman K., Schreuder W., Strack J.: Hypernatremia in the intensive care unit: an indicator of quality of care?. *Crit Care Med* 27:1105-1999
- Potter L., Abbey Hosch S., Dickey D.: Natriuretic peptides, their receptors, and cyclic guanosine monophosphate dependent signaling functions. *Endocrine Reviews* 27:47-2006

- Robertson G.: Regulation of arginine vasopressin in the syndrome of inappropriate antidiuresis. *Amer J Med* 119 (7A), S360-2006
- Robinson A.: Disorders of antidiuretic hormone secretion. *Clin Endocrinol Metab* 14:55-1985
- Rabinstein A., Wijdicks E.: Hyponatremia in critically ill neurological patients. *The Neurologist* 9:290-2003
- Rabinstein A.: Vasopressin antagonism: potential impact on neurologic disease. *Clin Neuropharmacol* 29:87-2006
- Sagnella G., MacGregor G.: Atrial natriuretic peptides. *Quarterly J Med* 77:1001-1990
- Sands J., Bichet D.: Nephrogenic diabetes insipidus. *Ann Intern Med* 144:186-2006
- Schrier R., Gross P., Gheorghide M.: Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 355:2099-2006
- Singer I., Oster J., Fishman L.: The management of diabetes insipidus in adults. *Arch Intern Med* 157:1293-1997
- Snyder N., Arief A.: Neurologic manifestations of hypernatremia. En Arief A., Griggs R.: *Metabolic brain dysfunction in systemic disorders*. Little Brown and Co., Boston, 1992
- Sonnenblick M., Friedlander Y.: Diuretic inducen severe hyponatremia. *Chest* 103:601-1993
- Soupart A.: Optimal management of severe hyponatraemia: a therapeutic dilemma. *Acta Clínica Belg* 46:277-1991
- Star R.: Hyperosmolar states. *Amer J Med Sci* 300:402-1990
- Steele A., Gownshanbar A.: Postoperative hyponatraemia despite near isotonic saline infusion. *Ann Intern Med* 126:26-1997
- Sterns R.: The treatment of hyponatraemia: first, do no harm. *Amer J Med* 88:557-1990
- Sterns R.: The management of symptomatic hyponatraemia. *Seminars in Nephrology* 10:503-1990
- Sterns R., Narins R.: Hyponatremia and hyponatraemia: pathophysiology, diagnosis, and therapy. En Adrogue H (Edit): *Acid-base and electrolyte disorders*. Churchill Livingstone Pub. New York 1991
- Sterns R.: Severe hyponatraemia: the case for conservative management. *Crit Care Med* 20:534-1992
- Sterns R., Ocdal H.: Hyponatraemia: pathophysiology, diagnosis and therapy. En Narins R.: *Maxwell and Kleeman's Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism* (5° Edit.) McGraw Hill, New York, 1994
- Strange K.: Cellular volume homeostasis. *Adv Physiol Educ* 28:155-2004
- Thomas A., Verbalis J.: Hyponatraemia and the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion associated with drug therapy in psychiatric patients. *CNS Drugs* 4:357-1995
- Tien R., Arief A.: Hyponatremic encephalopathy: is central pontine myelinolysis a component? *Amer J Med* 92:513-1992
- Tisdall M., Crocker M., Watkiss J.: Disturbances of sodium in critically ill adult neurologic patients. A clinical review. *J Neurosurg Anesthesiol* 18:57-2006
- Upadhyay A., Jaber B., Madias N.: Incidence and prevalence of hyponatremia. *Amer J Med* 119 (7A), S30-2006
- Vialet R., Leone M., Albanese J.: Calculated serum osmolality can lead to a systematic bias compared to direct measurement. *J Neurosurg Anesthesiol* 17:106-2005
- Yeates K., Singer M., Ross Morton A.: Salt and water: a simple approach to hyponatremia. *Canad Med Assoc J* 170:365-2004
- Zarinetchi F., Berl T.: Evaluation and management of severe hyponatraemia. *Advances in Internal Med* 41:251-1996
- Zeeuw D., Janssen W., De Jong P.: Atrial natriuretic factor: its pathophysiological significance in humans. *Kidney Intern* 41: 1115-1992
- Zerbe R., Robertson G.: Osmotic and nonosmotic regulation of thirst and vasopressin secretion. En Narins R.: *Maxwell and Kleeman's Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism* (5° Edit.) McGraw Hill, New York, 1994

CAPÍTULO 84

Metabolismo del potasio

DR. CARLOS LOVESIO

DISTRIBUCIÓN EN EL ORGANISMO

El potasio es el catión más importante de la célula y su metabolismo mantiene estrecha relación con la actividad celular. La principal función fisiológica del potasio es la conservación de la excitabilidad de algunas células, siendo los trastornos en el tejido excitable los que suelen crear problemas clínicos agudos.

En el líquido extracelular la concentración normal de potasio oscila entre 3,5 y 5 mEq/l, lo cual representa, para un adulto de 70 Kg, alrededor de 56 mEq del catión. La concentración normal de potasio en el plasma varía entre 3,5 y 4,0 mEq/l y es aproximadamente 0,5 mEq/l más baja que la del suero, en el cual la liberación de potasio desde las células durante la formación del coágulo aumenta su concentración. La concentración en el líquido intracelular es de alrededor de 150 mEq/l. El potasio corporal total alcanza, en promedio, los 3.500 mEq en el varón y los 2.500 mEq en la mujer. Solo el 2% del total aproximadamente es extracelular (Fig. 84/1). A causa de este hecho existe confusión cuando se habla de deficiencia o exceso de potasio sobre la base de la concentración sérica del catión, ya que en ciertas circunstancias esa concentración puede no reflejar adecuadamente el potasio corporal total.

El exceso o depleción de potasio, en realidad, debe ser definido en términos de cambios en el potasio corporal total en relación con un aceptable punto de referencia. Este punto de referencia es necesario puesto que los cambios en el potasio corporal total tienen en sí escasa significación. Por ejemplo, en pacientes con desnutrición grave existe una pérdida de grandes cantidades de potasio, pero no una depleción de éste, ya que también disminuye la cantidad de aceptores de potasio (proteínas y glucógeno).

Este punto de referencia aceptable es difícil de conseguir. Parámetros tales como el peso o la superficie corporal no son satisfactorios. Sin embargo, se ha propuesto una definición conveniente, que se denomina capacidad total de potasio y que es la suma de todos los aniones y otros grupos químicos no pertenecientes al espacio extracelular capaces de fijar o aceptar iones potasio. Esta capacidad total tiene muchos componentes: músculo, hígado, células hemáticas, etcétera.

Aunque la naturaleza química exacta de la capacidad total de potasio permanece oscura y su magnitud no ha podido ser determinada aun por métodos directos, es posible hacer un estudio detallado acerca de los cambios en su magnitud, y esto constituye una parte esencial de la definición de la depleción o exceso de potasio, situación que ha sido puntualizada en términos de la relación o razón entre el contenido de potasio del organismo y su capacidad total, la cual se representa por Kr.

1.- La deficiencia de potasio implica una disminución de Kr, o en otras palabras, un decremento en el contenido de potasio del organismo en relación con su capacidad. La deficiencia de potasio depende comúnmente de pérdidas gastrointestinales o renales del catión sin una ade-

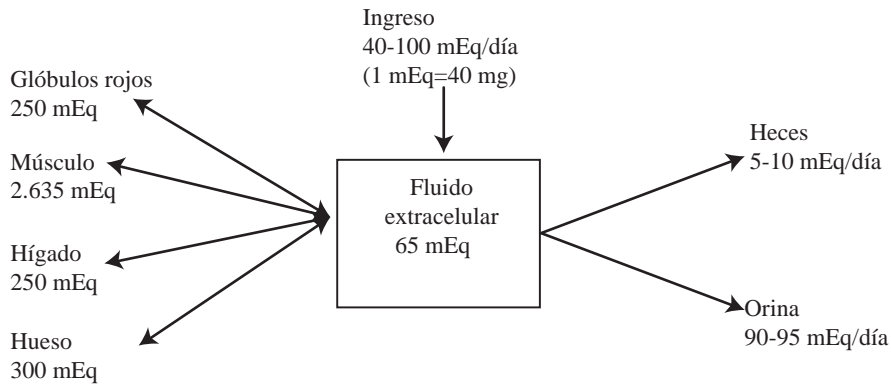


Fig. 84/1.- Distribución del potasio en el organismo.

cuada reposición.

2.- Una capacidad reducida de potasio puede ser causada por una alteración en el metabolismo celular que impide que las células incorporen la cantidad apropiada del ión. El término depleción de potasio se reserva para este estado. El nivel de potasio sérico no refleja el déficit intracelular. Una causa habitual es la insuficiencia cardiaca congestiva.

3.- El exceso de potasio se define como un incremento en la relación contenido/capacidad. El caso habitual es la insuficiencia renal aguda.

4.- La caquexia constituye una situación muy particular, ya que existe pérdida de potasio pero no depleción, puesto que disminuye conjuntamente el contenido y la capacidad del catión, y por tanto no varía Kr. Este estado no involucra un trastorno verdadero del metabolismo del potasio.

ROL FISIOLÓGICO DEL POTASIO

La mayoría de los cambios que se producen en la función de las células musculares cardíacas y esqueléticas durante la hipo o hiperpotasemia pueden ser explicados por los cambios en el potencial de membrana de reposo. El descenso del potasio sérico (hipokalemia) produce un aumento en la diferencia de concentración transmembrana de potasio, lo cual favorece su salida desde la célula. En consecuencia, el interior de la célula se hace más electronegativo y aumenta el potencial de membrana de reposo. Esto determina la hiperpolarización y la disminución de la excitabilidad celular. En contraste, la hiperkalemia disminuye el potencial de membrana de reposo, efecto que determina una despolarización y un aumento de la excitabilidad celular. A medida que la célula se despolariza, salen iones sodio del mioplasma y activan la bomba sodio-potasio. Esto parece aumentar la capacidad de la célula para incorporar potasio, con lo cual la hiperpotasemia se atenúa.

Aunque se ha establecido desde hace tiempo que el mantenimiento de un nivel sérico de potasio normal es esencial para reducir el riesgo de arritmias cardíacas graves, en la actualidad una serie de evidencias sugieren que el aumento en el ingreso de potasio también puede disminuir la presión arterial y reducir el riesgo de accidente cerebrovascular.

Una serie de estudios epidemiológicos y clínicos han implicado a la depleción de potasio en la patogénesis y el mantenimiento de la hipertensión esencial. El aumento en el ingreso de potasio parece tener efectos antihipertensivos que son mediados por mecanismos que aumentan la natriuresis, mejoran la sensibilidad barorefleja, producen vasodilatación directa, y disminuyen la reactividad cardiovascular a la norepinefrina o a la angiotensina II.

En la Tabla 84/1 se indican los efectos de la hipo y de la hiperkalemia sobre las propiedades electrofisiológicas del corazón.

REGULACIÓN DE LA HOMEOSTASIS INTERNA DEL POTASIO

El elemento limitante de la entrada de potasio en las células es la bomba de ATP sodio-potasio que mantiene un alto nivel de potasio intracelular. Varios factores afectan la actividad de esta bomba, incluyendo la insulina, glucagon, catecolaminas, aldosterona, estado ácido base, osmolalidad plasmática y nivel de potasio intracelular. Los pacientes críticos en terapia intensiva generalmente presentan anomalías en uno o más de estos mediadores o condiciones.

1.- Cambios en el potasio corporal total

Se ha estimado que la disminución de 1 mEq en el potasio sérico involucra un déficit del potasio corporal total de 100 a 200 mEq, siempre que el valor sérico no disminuya de 3 mEq/l. Cuando el déficit de potasio es tan pronunciado que sus niveles hemáticos son menores de 3 mEq/l, por cada mEq de descenso sérico existe un déficit estimado de 200 a 400 mEq. Por el contrario, aumentos moderados en el potasio corporal total se pueden acompañar de un incremento significativo en el potasio plasmático (Fig. 84/2).

2.- Cambios en el pH extracelular

Por muchos años se ha aceptado que la acidosis se asocia con hiperpotasemia y la alcalosis con hipopotasemia. Si bien esto es válido en sentido genérico, se debe tener presente que en esta relación influyen múltiples factores, de modo que es difícil obtener un paralelismo entre las modificaciones del pH y del potasio sérico. Es importante

Tabla 84/1.- Efectos del potasio sobre las propiedades electrofisiológicas del corazón.

	Hiperkalemia	Hipokalemia
Potencial de membrana en reposo	↓	↑
Velocidad de despolarización	↓	↑ o 0
Duración del potencial de acción	↓	↑↑
Período refractario	↓	↑
Potencial umbral	0	↑
Automatismo	↓	↑
Velocidad de conducción	↓↔↑	↓

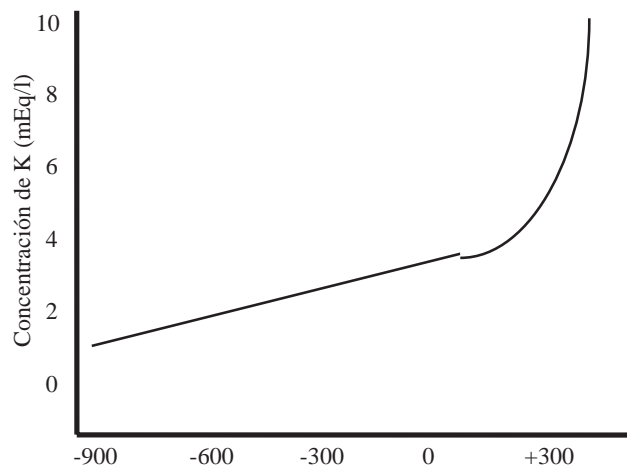


Fig. 84/2.- Relación aproximada entre el potasio total del organismo y la concentración sérica. Notar el brusco ascenso de la potasemia cuando se produce un exceso del potasio corporal total.

destacar que los cambios en el nivel sérico de potasio no se asocian con una alteración simultánea en el potasio corporal total.

Dentro de estos factores se pueden citar: cambios en el potasio total, cambios en la concentración de glucógeno, magnitud de la compensación intracelular del pH según que el trastorno tenga un origen metabólico o respiratorio, etc. Estas consideraciones explican el amplio rango de cambios observados en el potasio sérico en las situaciones clínicas. De tal modo se admite que 0,10 unidad de cambio en el pH extracelular se asocia con una oscilación de 0,4 a 1,5 mEq en el potasio, en el sentido del descenso para la alcalosis y del ascenso para la acidosis.

Los intentos para calcular la magnitud de las modificaciones de la concentración plasmática de potasio ocasionados por un cambio de pH del líquido extracelular no tienen validez, ya que no existe una clara relación estequiométrica entre los cambios del pH sanguíneo y los cambios en la concentración plasmática de potasio. Al evaluar la concentración anormal de potasio plasmático en un paciente con un trastorno ácido base, se debe prestar particular atención a una serie de factores, como la naturaleza exacta y la duración de aquél, el efecto del cambio sobre la excreción renal de potasio, los depósitos preexistentes de potasio en el organismo y la presencia de otros factores que potencialmente pueden influir sobre la homeostasis del potasio. Por ejemplo, cuando la función renal es normal, la acidosis metabólica crónica se suele asociar con una pérdida renal de potasio y con una depleción del potasio corporal total. Sin embargo, al producirse una redistribución del potasio hacia el exterior de la célula, su concentración plasmática puede estar aumentada, como en la acidosis diabética; ser normal, como en la acidosis láctica o la cetoacidosis alcohólica; o hallarse disminuida como en la acidosis tubular renal. Del mismo modo, la presencia de hipopotasemia o normopotasemia en un paciente con cetoacidosis diabética indica en general una profunda depleción de potasio por la diuresis osmótica y la necesidad de un reemplazo precoz y vigoroso del mismo.

En los desordenes ácido base de origen respiratorio, la situación es diferente. Tanto la alcalosis respiratoria aguda como la crónica sólo tienen efectos mínimos en

el balance de potasio, y muestran una leve tendencia a la hipokalemia. A la inversa en la acidosis respiratoria crónica, los altos valores de PaCO₂ y el aumento de la reabsorción de bicarbonato se acompañan de una excesiva pérdida de potasio por la orina e hipokalemia.

3.- Administración de glucosa e insulina

La administración de glucosa e insulina aumenta los depósitos de glucógeno, lo cual significa aumentar la capacidad de potasio. Si no se restituye el catión, se produce una disminución de la constante Kr que se traduce por una disminución del potasio extracelular.

En la diabetes mellitus, por el contrario, la deficiencia de insulina produce una inhibición de la captación intracelular de potasio, con aumento de la tendencia a la hiperkalemia. Esta tendencia, sin embargo, generalmente es contrarrestada por la diuresis osmótica y la resultante kaliuresis.

4.- Relación potasio-nitrógeno

La mayor parte de las proteínas y del potasio del organismo se halla localizada en las células. Existe una relación bien definida entre el potasio intracelular y las proteínas, la cual se expresa como relación K/N, cuyo valor es 3:1. Significa que por cada gramo de nitrógeno tisular excretado se pierden 3 mEq de potasio. En los estados de catabolismo celular aumentado, el potasio y el nitrógeno son excretados por los túbulos renales en grandes cantidades. Por el contrario, la síntesis de tejidos o la restitución de proteínas requiere mayores cantidades de potasio y nitrógeno, circunstancia en la cual aumenta la capacidad de potasio.

5.- Hiperosmolaridad

En presencia de un aumento de la osmolaridad plasmática efectiva se produce hiperkalemia. Ello es debido a que la difusión de agua fuera de la célula y el resultante aumento de la concentración intracelular de potasio favorece su difusión al espacio extracelular. Este efecto hiperkalemizante es particularmente importante en pacientes con diabetes mellitus, que desarrollan hipertonicidad secundaria a la hiperglucemia.

6.- Efectos de las catecolaminas

Los estudios de De Fronzo y col. han destacado la importancia de las catecolaminas en la regulación normal del metabolismo extrarenal del potasio en los humanos. Cuando se administra epinefrina con cloruro de potasio, el aumento de la concentración de potasio se atenúa marcadamente. Este efecto de la epinefrina sobre el metabolismo del potasio puede ser completamente bloqueado por la infusión simultánea de propranolol, lo que indica que la acción de la misma es mediada a través del receptor β_2 . Estos efectos de las catecolaminas se han utilizado en terapéutica para el tratamiento de la hiperpotasemia.

BALANCE DE POTASIO

En un adulto normal con una dieta media, el ingreso de potasio es equivalente a su eliminación y suele ser de 50 a 100 mEq (2.000 a 4.000 mg) por día. Los infantes requieren 2 a 3 mEq por kilo de peso corporal y por día. Muchos ancianos, en particular aquellos que viven solos o que están incapacitados pueden no ingerir suficiente cantidad de potasio en su dieta. Los individuos que in-

gieren gran cantidad de frutas y vegetales tienden a tener una elevada ingesta de potasio de aproximadamente 200 a 250 mEq (8.000 a 11.000 mg) por día.

El ingreso de potasio depende del potasio ingerido y administrado, y del potasio liberado de las células por desintegración celular.

La cantidad de potasio perdida por el sudor, la descamación de la piel y las heces es mínima, del orden de 5 a 10 mEq/día. Por lo tanto, el riñón es la vía principal de excreción y a través de él se eliminan entre 40 y 75 mEq por día.

El potasio es filtrado libremente a nivel del glomérulo renal, de una manera similar a lo que ocurre con la inulina. La concentración de potasio en el líquido de filtrado no difiere de la del plasma, de lo cual se deduce que su *clearance* glomerular es idéntico al de la inulina. Cuando disminuye la filtración glomerular, se produce una respuesta adaptativa renal que normalmente previene el desarrollo de hiperpotasemia, y que se evidencia por un aumento de la excreción fraccional de potasio. Esta respuesta puede verse superada en caso de un aporte exógeno elevado de potasio o cuando la filtración glomerular se reduce significativamente, habitualmente por debajo de 10 mL/min.

Alrededor del 70% del potasio filtrado es reabsorbido en la parte inicial del túbulo contorneado proximal mediante un sistema de transporte activo.

En la parte más distal del túbulo proximal, la presencia de un potencial luminal positivo puede facilitar la reabsorción pasiva del catión. Los cambios en el volumen del líquido extracelular parecen influir en la reabsorción proximal de potasio, no así las modificaciones del equilibrio ácido base.

En la rama ascendente del asa de Henle, el potasio es reabsorbido pasivamente como resultado del potencial electrogénico establecido por el transporte activo de cloro. Al igual que en el túbulo contorneado proximal, no parece existir ninguna relación fija entre la reabsorción de potasio y la reabsorción de sodio y de hidrógeno en el asa de Henle.

El potencial negativo intraluminal del túbulo contorneado distal en su porción cortical favorece la entrada pasiva de potasio en la orina. Sin embargo, en estudios destinados a determinar la relación entre potencial trascelular y transporte de potasio, se demostró que la concentración de potasio intraluminal es menor de lo previsible, lo cual sugiere la existencia de una reabsorción activa del catión. En el análisis final surge que el transporte neto de potasio en este segmento es el resultado de un balance entre la secreción pasiva y la reabsorción activa, con predominio de la secreción en la mayoría de las situaciones fisiológicas. La naturaleza y localización celular de los mecanismos de transporte de potasio en el túbulo contorneado distal aun no están claramente definidas. En este segmento del nefrón existe una relación entre la secreción de potasio y la reabsorción de sodio.

La secreción de potasio en el túbulo colector es regulada y varía de acuerdo a las necesidades fisiológicas. Los dos determinantes fisiológicos más importantes de la excreción de potasio son la concentración de aldosterona sérica y el aporte de sodio al nefrón distal.

La secreción de aldosterona es influenciada por el sistema renina-angiotensina y por la concentración plasmática de potasio. La renina es secretada por las células yuxtglomerulares en la arteriola aferente cuando la presión de perfusión renal es baja, como en los estados de

hipovolemia o en sus equivalentes funcionales como la insuficiencia cardiaca congestiva o la cirrosis. La renina actúa sobre el angiotensinógeno para formar angiotensina I, que luego es convertida en angiotensina II por la enzima de conversión. La angiotensina II estimula la liberación de aldosterona por la zona glomerulosa de la glándula adrenal. El potasio plasmático también tiene un efecto estimulante directo sobre la secreción de aldosterona.

La aldosterona se une a un receptor citosólico en las células principales del túbulo colector y estimula la reabsorción de sodio a nivel de la membrana luminal a través de un canal de sodio bien definido. A medida que el sodio es reabsorbido, la electronegatividad de la luz aumenta, brindando un medio más favorable para la secreción de potasio a través de un canal de potasio localizado en el lado apical de la célula tubular. Algunas enfermedades o drogas que interfieren en cualquier punto de este sistema pueden dificultar la secreción de potasio y aumentar el riesgo de hiperkalemia.

El riñón normal es extraordinariamente eficaz para conservar sodio en pacientes privados del ingreso de este ión, pero la conservación de potasio después de la supresión de su aporte es relativamente ineficiente. No obstante, existe una limitada excreción de potasio en pacientes sometidos a esta situación. Se admite por otra parte, que la determinación de la excreción urinaria de potasio puede ser un índice útil para evaluar la gravedad y la duración de su depleción. De tal manera, si la excreción es menor de 10 mEq/24 horas, se puede admitir que existe una depleción crónica del catión, aun cuando la concentración sérica no esté muy descendida. El hallazgo de una baja excreción urinaria de potasio con volumen de orina normal también es útil, porque prácticamente excluye una incapacidad renal de conservación como causa de la depleción.

HIPOPOTASEMIA

Se define como hipopotasemia o hipokalemia el cuadro bioquímico clínico que aparece cuando el potasio sérico desciende a 3,5 mEq/l o menos. La hipokalemia sintomática generalmente se produce cuando el potasio alcanza valores de 2,5 mEq/l, pero se debe tener en cuenta que puede existir una depleción severa del potasio corporal total con niveles de potasio sérico próximos a lo normal.

Es muy difícil en clínica humana apreciar con certeza la existencia y la magnitud de una depleción de potasio; la multiplicidad de criterios generalmente utilizados indica su ineficacia cuando son empleados en forma aislada. No es necesario insistir sobre la insuficiencia de la potasemia como dato aislado. El seguimiento de ésta en función del aporte de potasio permite conclusiones válidas, pero a posteriori. La existencia reconocida de una causa de depleción de potasio no es un criterio fiel, por lo difícil que resulta en muchas circunstancias su comprobación precisa. El método más exacto es la determinación del potasio intercambiable por dilución isotópica con K^{42} , pero no es un método de uso corriente ni de fácil reiteración.

Etiología

En la Tabla 84/2 se indican las causas potenciales de hipopotasemia.

Tabla 84/2.- Causas de hipopotasemia.

I.- Ingreso insuficiente:
Líquidos parenterales desprovistos de potasio
Alcoholismo severo
Desnutrición
II.- Pérdidas de potasio por el tubo digestivo:
Vómitos, succión gástrica, síndrome pilórico
Diarreas, empleo crónico de laxantes
Síndrome de malabsorción
Bypass yeyunoileal
Fístula biliar o intestinal
Adenoma vellosos de rectosigmoide
Ureterosigmoidostomía
III.- Pérdidas renales:
a.- Con patología renal:
Fase de recuperación de la insuficiencia renal aguda
Hipopotasemia crónica familiar con hiperpotasuria
Acidosis tubular renal tipo I y II
Síndrome de Toni-Fanconi
b.- Sin patología renal:
Empleo de diuréticos
Antibióticos: penicilinas, anfotericina, gentamicina, polimixina B, rifampicina
Otras drogas: litio, talio, L-dopa, cisplatino, albuterol, teofilina
Síndrome de Cushing
Hiperaldosteronismo primario o secundario
Hipomagnesemia
Síndrome de Bartter
IV.- Desplazamiento de potasio hacia el interior de la célula:
Corrección de la cetoacidosis diabética
Alcalosis metabólica o respiratoria
Parálisis periódica familiar hipokalémica
Agentes simpaticomiméticos
Intoxicación por bario
Hipotermia prolongada
Tirotoxicosis
V.- Empleo de nutrición parenteral
VI.- Trauma

Estados clínicos asociados con hipopotasemia

I.- Alcalosis. La hipokalemia es una consecuencia casi invariable de la alcalosis metabólica. En la forma más común de esta alteración, inducida por la pérdida selectiva de cloro debido a vómitos o succión nasogástrica, la hipokalemia se desarrolla durante la inducción de la alcalosis como resultado del aumento de la pérdida renal de potasio. En la forma sensible al cloro de la alcalosis metabólica, la administración de cloro corrige la alcalosis y permite la repleción de los depósitos de potasio si la ingesta del catión es adecuada.

Mas raramente, la alcalosis metabólica se produce independientemente de la depleción de cloro, como resultado de anomalías sistémicas o intrarenales que aumentan la reabsorción de sodio en el nefrón distal. La forma más común de esta anomalía es el hiperaldosteronismo primario, un desorden caracterizado por hipokalemia severa. La hipokalemia también se puede presentar en pacientes con síndrome de Cushing, pero es habitualmente más leve que en pacientes con hiperaldosteronismo.

Una serie de anomalías genéticas que influyen en la actividad de transportadores iónicos a nivel renal son causas raras de alcalosis metabólica e hipokalemia. Algunos de estos desordenes son el síndrome de Liddle, la deficiencia de 11 hidroxisteroide dehidrogenasa, el sín-

drome de Bartter y el síndrome de Gitelman.

2.- Acidosis. Cuando existe acidosis sin insuficiencia renal, se puede esperar una disminución del potasio total del organismo. En la acidosis diabética, por ejemplo, hay un exceso de ácidos por eliminar, que lo hacen en unión con los cationes fijos del organismo, entre ellos el potasio. Es importante destacar, no obstante, que en presencia de acidosis se produce un intercambio iónico intracelular-extracelular, con salida de potasio e ingreso de hidrógeno a la célula. Este hecho justifica el hallazgo de un potasio normal o incluso elevado, a pesar de que el potasio total se encuentre disminuido. La acidosis diabética, en la cual la depleción de potasio puede estar asociada con deshidratación intensa y azoemia, es el ejemplo clásico de esta situación. Si con la terapéutica adecuada se corrige la deshidratación, la acidosis y el trastorno del metabolismo hidrocarbonado, puede producirse una disminución de la concentración de potasio sérico a niveles riesgosos.

La hipokalemia es un hallazgo característico de la acidosis tubular renal distal clásica o de tipo I. El grado de hipokalemia en este desorden no se correlaciona directamente con la magnitud de la acidosis sino que refleja el ingreso de sodio y potasio en la dieta y la concentración de aldosterona.

3.- Pérdidas gastrointestinales. Como consecuencia de los vómitos y de la excreción renal de iones de potasio, tiene lugar un déficit del potasio total del organismo. Los niveles de potasio total y de potasio sérico descienden en forma considerable y ese estado de hipopotasemia agrava aun más la alcalosis metabólica existente.

La diarrea por infección o por síndrome de malabsorción también conduce a la pérdida de líquido pancreático o intestinal alcalinos, con considerable cantidad de potasio. El adenoma vellosos del recto es una causa infrecuente de pérdida de potasio con las heces.

4.- Hiperactividad adrenocortical. La hiperactividad adrenocortical o el empleo de corticoides produce un cuadro de alcalosis hipopotasémica muy resistente a la terapéutica. El incremento de la excreción de potasio es dependiente de un aumento de la reabsorción renal de sodio, y está relacionado con un intercambio de iones sodio y potasio entre la célula tubular y el fluido intraluminal. La restricción de la ingesta sódica previene la pérdida de potasio, presumiblemente porque los túbulos quedan privados de sodio para intercambiar.

5.- Empleo de diuréticos. La alcalosis con depleción de potasio es relativamente frecuente durante el tratamiento de los estados edematosos con diuréticos potentes. Se sabe que el edema que acompaña a la insuficiencia cardíaca, a la nefrosis y a la cirrosis se asocia con una incrementada secreción de aldosterona. Cuando la acción de un diurético potente inhibe la reabsorción proximal de sodio, llega mayor cantidad de este ión al túbulo distal, donde es reabsorbido en intercambio por potasio e hidrógeno. El resultado de este intercambio es la eliminación de una orina rica en potasio e hidrógeno, lo cual genera una hipopotasemia con alcalosis. Durante la terapéutica prolongada con diuréticos, sin embargo, la pérdida de potasio se limita en cierto modo por dos mecanismos: 1) la disminución del nivel de potasio sérico tiende a reducir su excreción, y 2) la contracción del volumen plasmático incrementa la reabsorción proximal de sodio; por lo tanto, llega menos sodio al túbulo distal para intercambiar con potasio.

Como resultado de esta tendencia a la depleción de potasio durante la terapéutica con diuréticos, es esencial

asegurar un elevado ingreso de potasio, particularmente en pacientes en los cuales la hipopotasemia es riesgosa, tales como cirróticos o digitalizados. También es útil la administración de diuréticos ahorradores de potasio.

6.- *Pérdidas renales.* Existe una amplia variedad de enfermedades renales y extrarenales que conducen a la hipokalemia por aumento de la excreción renal del catión. La pérdida renal de potasio puede asociarse con una presión arterial normal o elevada y con una actividad de renina plasmática baja, normal o elevada. Los niveles de presión arterial y de actividad renina-aldosterona son sugerentes de desordenes específicos que pueden ser responsables de la pérdida de potasio y constituyen una manera conveniente de clasificar dichos desordenes (Tabla 84/3).

7. *Depleción de magnesio.* La depleción de magnesio, inducida ya sea por una restricción en la dieta o por pérdidas anormales, reduce la concentración intracelular de potasio y produce una disminución del potasio total. La depleción de los depósitos intracelulares parece ser debida a una alteración de la actividad de la ATPasa Na^+/K^+ de la membrana celular, pero el mecanismo por el cual la depleción de magnesio produce pérdida renal de potasio no es claro. La depleción de magnesio en ocasiones coexiste con la depleción de potasio como resultado del efecto de drogas (diuréticos y anfotericina B) o de procesos patológicos (hiperaldosteronismo y diarreas) que producen pérdidas de ambos iones.

8.- *Parálisis hipokalémica periódica familiar.* Esta condición se caracteriza por episodios intermitentes de comienzo súbito de severa debilidad muscular, que progresa a la parálisis de las extremidades inferiores o de las cuatro extremidades. Estos episodios se acompañan de severa hipokalemia, que es debida a una anomalía en la homeostasis interna del potasio, causando un rápido pasaje del catión desde el espacio extracelular al espacio intracelular. La parálisis periódica es una condición familiar asociada a un gen autosómico dominante que codifica al receptor de dihidropiridina, un canal de calcio dependiente de voltaje. Los episodios de parálisis pueden ser precipitados por la ingesta de carbohidratos, insulina, empleo de drogas β agonistas, o ansiedad o actividad física. Los antagonistas de la aldosterona pueden mejorar la hipokalemia y los episodios de parálisis.

Cuadro clínico

La disminución de los niveles de potasio produce tras-

Tabla 84/3.- Causas renales de hipokalemia.

Asociadas con presión arterial normal:

Estados no edematosos: diuréticos, síndrome de Bartter, deficiencia de magnesio, contracción del volumen extracelular, vómitos

Estados edematosos: insuficiencia hepática, insuficiencia cardíaca, síndrome nefrótico

Asociadas con presión arterial elevada:

Estados de renina baja, aldosterona elevada:

Adenomas hiperaldosteronémicos, hiperplasia adrenal bilateral, carcinoma suprarrenal

Estados de renina baja, aldosterona baja:

Exceso de deoxycorticosterona, exceso de glucocorticoides (síndrome de Cushing), síndrome de Liddle

Estados de renina alta, aldosterona alta:

Hipertensión maligna, estenosis de la arteria renal, hidronefrosis, tumor secretor de renina.

tornos de los tejidos excitables, fundamentalmente en el tejido muscular. Se observan debilidad y pérdida de los reflejos tendinosos profundos, que pueden evolucionar hacia la parálisis flácida e incluso se han referido casos de tetraplejía. Si son afectados los músculos de la respiración, el paciente puede morir por paro respiratorio. Con niveles plasmáticos de potasio menores de 3,0 mEq/l se producen fatiga muscular, debilidad y calambres. Las concentraciones menores de 2 mEq/l se asocian con isquemia muscular, evidenciada por aumento de la CPK, aldolasa y transaminasas, y rara vez por rhabdomiólisis con mioglobinuria e insuficiencia renal aguda.

La participación de la musculatura lisa se puede evidenciar por la presencia de ileo paralítico.

La depleción crónica de potasio causa un deterioro variable de la función renal. En la hipokalemia crónica, tanto la capacidad de dilución como de concentración de la orina se encuentran alteradas. Se han descrito albuminuria, cilindria, isostenuria y poliuria por diabetes insípida nefrogénica en pacientes con déficit de potasio. Desde el punto de vista histopatológico es clásica la descripción de la vacuolización de las células tubulares.

Los cambios en la homeostasis del potasio influyen el balance ácido base sistémico. Los efectos de la depleción de potasio sobre el pH varían entre las especies, siendo el trastorno característico en el hombre la alcalosis metabólica.

La manifestación de la hipopotasemia más riesgosa para la vida está condicionada por su acción sobre el aparato cardiovascular. En efecto, el potasio por sí mismo afecta la excitabilidad, la conducción y el automatismo cardíacos. En la hipopotasemia puede existir un aumento de la presión diferencial por disminución de la presión diastólica y arritmias, incluso con evolución al paro cardíaco.

En el electrocardiograma se observa disminución hasta inversión de la onda T, depresión del segmento ST y aparición de la onda U. Mientras la onda T y la onda U estén separadas, la duración del QT no se modificará. En los estadios más avanzados, ambas ondas se fusionan y el espacio QT no es mensurable (Fig. 84/3). En la hipopotasemia acentuada el QRS puede estar alargado. Smawics sostiene que el diagnóstico electrocardiográfico de hipopotasemia basado en los trastornos de la repolarización ventricular debe establecerse con los siguientes hallazgos:

a.- Depresión del segmento ST de 0,5 mm o más.

b.- Amplitud de la onda U mayor de 1 mm.

c.- Amplitud de la onda U mayor que la de la onda T en la misma derivación.

La hipokalemia crónica severa o incluso la forma aguda moderada, aumentan el riesgo de disritmias ventriculares. Holland y col. hallaron un aumento de la incidencia de contracciones ventriculares ectópicas en la depleción de potasio inducida por diuréticos, la cual se resuelve con la administración de potasio. Las extrasístoles ventriculares ocurren con valores de potasio por debajo de 3 mEq/l, pero en algunos pacientes se requiere la normalización del potasio sérico para eliminar la tendencia a la ectopia ventricular. La deficiencia de potasio produce una prolongación de la repolarización, factor patológico en la génesis de las *torsades de pointes*. El efecto de la hipokalemia sobre la repolarización se magnifica en ciertos estados patológicos, incluyendo la hipertrofia ventricular izquierda, la insuficiencia cardíaca congestiva, la isque-



Fig. 84/3.- Electrocardiograma de hipokalemia (las flechas indican la onda U).

mia miocárdica y el infarto de miocardio. La hipokalemia aumenta el potencial arritmogénico de la digital.

La confirmación del diagnóstico de hipopotasemia se realiza por la determinación de los valores séricos del catión.

Diagnóstico

En todos los casos de hipokalemia se debe realizar una historia completa de ingesta de drogas. Se debe descartar la ingesta de diuréticos o laxantes, y la presencia de diarreas, vómitos o alcoholismo. En caso de hipokalemia asociada con acidosis metabólica hiperclorémica, se debe chequear el pH urinario a la mañana, y si está por encima de 6, se debe formular el diagnóstico de acidosis tubular renal tipo I. Se deben descartar la nefrolitiasis mediante ecografía abdominal, y se debe realizar dosaje de calcio urinario para establecer la presencia de hipercalciuria. En los pacientes hipertensos, se debe determinar la actividad de renina plasmática y los niveles de aldosterona para establecer si la hipokalemia es debida a un hiperaldosteronismo primario o secundario. Si la causa de la hipokalemia no es clara, se deben investigar situaciones menos frecuentes como el Síndrome de Bartter, el Síndrome de Liddle, el empleo subrepticio de diuréticos o de eméticos.

Tratamiento

En la mayor parte de los casos la hipopotasemia no es una urgencia y es suficiente la terapéutica oral. En ocasiones, alcanza con la ingesta de alimentos ricos en potasio. Si no es así, está indicada la terapéutica con compuestos que contienen potasio. Las sales de potasio incluyen el cloruro de potasio, el fosfato de potasio y el bicarbonato de potasio. El fosfato de potasio se encuentra principalmente en los alimentos, y el bicarbonato de potasio es recomendable cuando la depleción de potasio se asocia con acidosis metabólica. En todas las otras circunstancias, se debe utilizar el cloruro de potasio debido a que es efectivo en la mayoría de las causas de depleción de potasio.

El cloruro de potasio está disponible como formulaciones líquidas o en tabletas que son fácilmente absorbibles; y en forma de solución para administración intravenosa.

La terapéutica oral con potasio debe ser controlada mediante el dosaje diario del catión. Generalmente, el potasio sérico comienza a aumentar a las 72 horas o antes. Si el potasio no aumenta en forma significativa en 96 horas, se debe descartar una depleción concomitante de magnesio. Si el nivel de magnesio sérico es inferior a 1 mEq/l, se debe realizar reemplazo.

Si existe un déficit grave, con niveles séricos menores de 2,5 mEq/l, el potasio debe administrarse por vía intravenosa en solución, a una velocidad de 20 a 40 mEq por hora, lo cual no se asocia con riesgo de hiperpotasemia. Cuando la deficiencia es muy acentuada, con vigilancia constante del electrocardiograma y análisis de sangre pueden administrarse hasta 60 mEq por hora. En pacientes con deterioro de la función renal no se deben administrar más del 50% de las dosis iniciales recomendadas de potasio. El potasio nunca debe ser administrado como infusión rápida debido al riesgo de arritmias graves o fatales. En lactantes, excepcionalmente será necesario superar la dosis de 3 mEq/kg/24 hs.

La concentración de potasio en las soluciones para infusión continua por una vena periférica debe ser limitada a 80 mEq/l. Las concentraciones de potasio superiores a 120 mEq/l deben ser administradas por infusión en una vena central, debido al riesgo de flebitis química. La administración de potasio se debe realizar preferentemente en solución salina, ya que la solución de dextrosa puede estimular la liberación de insulina y derivar potasio al interior de las células, agravando la hipopotasemia.

Recientemente se ha insistido en la necesidad del empleo conjunto de cloro para la corrección de los estados hipopotasémicos asociados con alcalosis.

El magnesio es importante en la regulación del potasio intracelular. La hipomagnesemia puede producir una

hipokalemia refractaria, debido a la pérdida acelerada de potasio por el riñón o por deterioro de la actividad de la bomba sodio-potasio. Cuando coexisten hipokalemia e hipomagnesemia, la deficiencia de magnesio debe ser corregida para facilitar la corrección de la hipokalemia.

En pacientes con hipofosfatemia, parte del fluido debe administrarse como fosfato de potasio. En estos casos deben ser controlados los niveles séricos de fosfato y de calcio. Como ya se adelantó, en presencia de hipomagnesemia se deberá reemplazar este catión.

En pacientes que requieren tratamiento diurético intenso, se recomienda utilizar drogas ahorradoras de potasio. Estas incluyen la espirolactona, triamtirene y amiloride. Todas ellas actúan en los túbulos colectores e inhiben la secreción de potasio. La espirolactona actúa inhibiendo la unión de la aldosterona a sus receptores, mientras que las otras son efectivas independientemente de la presencia de aldosterona. Para emplear estas drogas, se debe tener la certeza de que la función renal es normal, ya que en presencia de insuficiencia renal con frecuencia producen hiperkalemia.

Tabla 84/4.- Causas de hiperpotasemia.

I.- Disminución de la excreción renal de potasio:	
Con reducción marcada en el <i>clearance</i> de filtración glomerular:	
Insuficiencia renal crónica (CIFG < 15-20 mL/min)	
Insuficiencia renal aguda	
II.- Alteración del eje renina-aldosterona:	
Falta absoluta o relativa de mineralocorticoides: enfermedad de Addison	
Déficits enzimáticos con hipoaldosteronismo (21 hidroxilasa, 11 hidroxilasa)	
Hipoaldosteronismo hiporeninémico	
Drogas que producen hipoaldosteronismo funcional: inhibidores de la síntesis de prostaglandinas (DAINES), antagonistas beta adrenérgicos, ciclosporina A, somatostatina, inhibidores de la enzima de conversión (ACE), bloqueantes del receptor de angiotensina, heparina, espirolactona	
III.- Defectos en la secreción tubular de potasio:	
Uropatía obstructiva, trasplante renal, amiloidosis, LES, nefropatías tubulointersticiales, acidosis tubular renal distal con hiperpotasemia	
Defecto selectivo de aldosterona	
Inhibición de la secreción tubular: espirolactona, triamtirene, amiloride, ciclosporina A	
Pseudohipoaldosteronismo I, II y III	
IV.- Traslocación de potasio celular:	
Acidosis metabólica: insuficiencia renal, diabetes	
Acidosis respiratoria aguda	
Infusión de soluciones hipertónicas	
Drogas: succinilcolina, intoxicación digitalica aguda, arginina, metoclopramida, antagonistas adrenérgicos, heparina	
Parálisis periódica hiperpotasémica familiar	
V.- Ingreso elevado de potasio:	
Suplementación oral de potasio en pacientes con insuficiencia renal o cardíaca	
Administración endovenosa de potasio	
Transfusión de sangre de banco	
Fuentes endógenas de potasio: rhabdomiólisis, hemólisis intravascular, hematomas, quemaduras, quimioterapia de linfomas, leucemia, mielomas	
VI.- Desviación urinaria:	
Anastomosis urinario yeyunal	

HIPERPOTASEMIA

La hiperpotasemia es un estado clínico en el cual el nivel de potasio en el suero es de 5,5 mEq/l o más. En general, los estados clínicos asociados con disminución de la excreción renal de potasio explican la mayoría de los casos de hiperpotasemia, y dentro de estos merecen especial atención la insuficiencia renal aguda oligoanúrica y las formas oligúricas de insuficiencia renal crónica.

Etiología

En la Tabla 84/4 se indican las causas habituales de hiperpotasemia.

Cuadro clínico

Antes de establecer el diagnóstico de hiperkalemia se deben descartar las pseudohiperkalemias. La causa más común de estas es la hemólisis *in vitro*. También se puede obtener un valor falsamente elevado de potasio sérico si se realiza una aplicación prolongada de un torniquete en el miembro previo a la extracción o si se hace realizar una maniobra de cierre y apertura de la mano muy prolongada y enérgica. La hiperplaquetosis (>1.000.000/mm³) y la hiperleucocitosis (>50.000/mm³) pueden asociarse con un aumento del potasio sérico por liberación del mismo durante el proceso de separación del suero. En estos casos es necesario realizar una determinación conjunta de potasio sérico y plasmático.

En la Tabla 84/5 se indican los efectos clínicos más comunes producidos por la hiperpotasemia.

La hiperpotasemia causa debilidad muscular, pérdida de los reflejos tendinosos profundos, parestesias y raramente síntomas mentales.

La repercusión fisiológica de la hiperpotasemia sobre el corazón constituye una emergencia médica. A medida que aumenta la concentración sérica de potasio, se produce una distorsión en la relación de Ki/Ke. La disminución de esta relación determina una disminución en el potencial de membrana de reposo. Como consecuencia de la hiperpotasemia se produce un acortamiento en la duración del potencial de acción en todos los tejidos cardíacos, el cual es un reflejo del aumento de la permeabilidad de membrana al potasio.

Con hiperpotasemias moderadas (entre 5 y 7 mEq/L) se puede demostrar una aceleración transitoria y mínima de la conducción cardíaca, pero con niveles superiores a 7 mEq/l se comprueba una profunda y rápida depresión de la conducción y de la excitabilidad miocárdica.

Con valores de potasio sérico de hasta 6,5 mEq/l, los

Tabla 84/5.- Signos y síntomas de la hiperpotasemia.

Sistema afectado	Presentación
Neuromuscular	Parálisis ascendente
	Parálisis flácida
	Disartria, disfagia
Respiratorio	Paro respiratorio
Circulatorio	Hipotensión
	Arritmias
	Paro cardiocirculatorio
Gastrointestinal	Ileo
	Nauseas, vómitos
	Dolor abdominal
Nervioso central	Síncope
Endocrino	Parálisis en enfermedad de Addison
	Addison
Urinario	Síndrome urémico

cambios electrocardiográficos son mínimos. Entre 6,5 y 8 mEq/l aparece la agudización notable de la onda T, el aplanamiento hasta desaparición de la onda P y la depresión del segmento ST. Con valores de 8 o más mEq/l se observa ensanchamiento del QRS, bloqueo cardiaco, arritmias variables, ritmo idioventricular y paro cardiaco por asistolia (Fig. 84/4). El ECG es un método poco sensible para detectar la hiperkalemia. La especificidad es buena, pero el tratamiento empírico de la hiperkalemia basado exclusivamente en el ECG lleva a no tratar al menos a un 15% de pacientes. Se debe tener presente que las manifestaciones descritas son evidenciables en pacientes con electrocardiograma previamente normal, ya que la existencia de anomalías anteriores hace muy difícil la evaluación de los cambios ocasionados por las modificaciones electrolíticas.

Diagnóstico

Para establecer la causa productora de la hiperkalemia se debe descartar la ingesta de sustitutos de la sal, suplementos de potasio, agentes ahorradores de potasio, drogas β bloqueantes o inhibidores de la ACE, o inhibidores de la síntesis de prostaglandinas. En pacientes con hiperkalemia moderada, en especial si se asocia hiponatremia e hipotensión arterial, se debe realizar un dosaje de cortisol plasmático matinal. Si el valor es bajo, se debe realizar un test de estimulación. Si no se produce un ascenso al menos a 10 ug/dl, se debe establecer el diagnóstico de enfermedad de Addison. En pacientes con historia de diabetes mellitus o algún tipo de enfermedad renal tubulointerstitial, se deben valorar los niveles de renina plasmática y de aldosterona.

Tratamiento

En los pacientes en los cuales existe una causa capaz de provocar hiperpotasemia, deben arbitrarse las medidas tendientes a evitar, en primer término, y a tratar si es necesario, dicho trastorno electrolítico (Tablas 84/6 y 84/7).

Las medidas destinadas a evitar el ascenso del potasio sérico son la eliminación del potasio de la dieta, el control de fuentes inadvertidas de potasio exógeno (sangre de banco, penicilina potásica, substitutivos salinos bajo la forma de sales de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, heparina, β bloqueantes), la incisión precoz de hematomas y abscesos, y la resección de tejidos mortificados.

La hiperpotasemia grave constituye una emergencia médica debido al riesgo de paro cardiaco. El nivel de potasio sérico y la presencia o ausencia de modificaciones del electrocardiograma deben determinar la agresividad del tratamiento.

Administración de calcio. El calcio antagoniza directamente los efectos de la hiperpotasemia a nivel de la actividad de membrana celular, limitando la despolarización causada por los elevados niveles de potasio extracelular; y debe utilizarse inmediatamente si existe toxicidad cardiaca grave. Se administran por vía endovenosa 10 a 30 ml de la solución de cloruro de calcio, con vigilancia ECG permanente. El efecto suele ser transitorio si no se trata la hiperpotasemia con otras medidas.

Administración de glucosa e insulina. Esta solución actúa desplazando el potasio extracelular al interior de la célula para su utilización en la síntesis de glucógeno. Se deben administrar de 200 a 500 ml de glucosa al 10% con

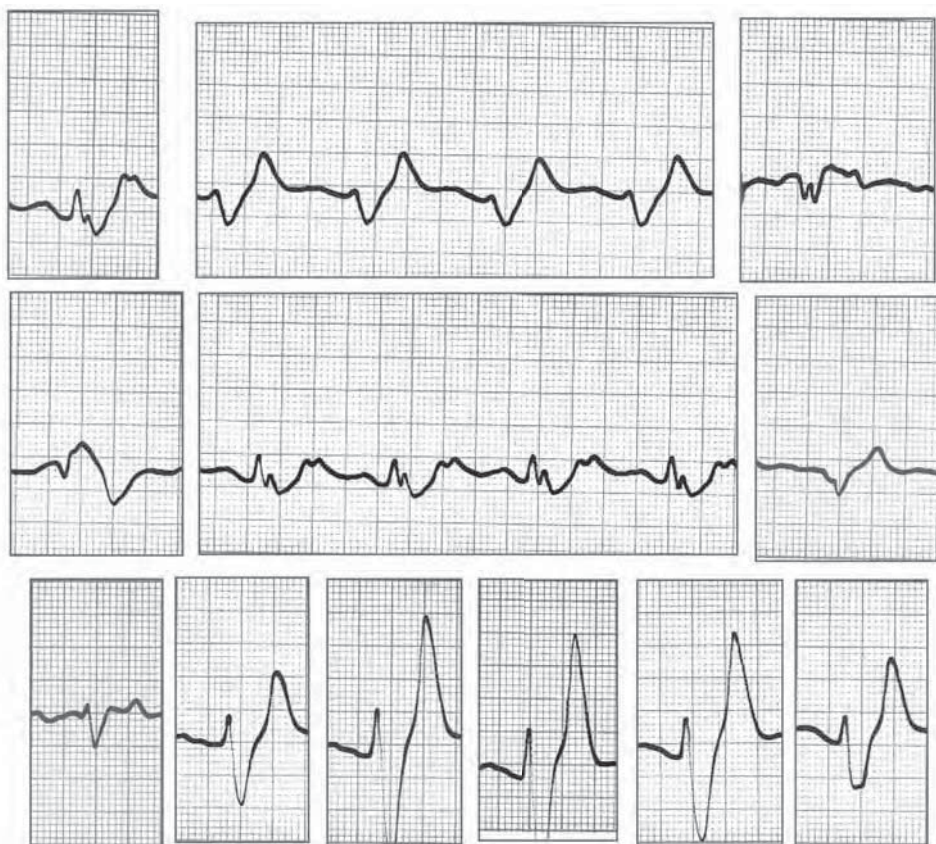


Fig. 84/4.- Paciente insuficiente renal crónica que recibe espirolactona. Hiperpotasemia (potasio sérico = 8,9 mEq/L). Se observan las aberrancias de conducción del complejo QRS y la onda T alta y simétrica.

Tabla 84/6.- Tratamiento de la hiperpotasemia.

Supresión de las fuentes de potasio:
Ingreso oral o endovenoso
Drogas conteniendo potasio
Remoción de tejidos necróticos o traumatizados
Infusión de calcio: antagonista fisiológico del potasio
Infusión de bicarbonato: corrección de la acidosis
Infusión de solución salina hipertónica
Infusión de glucosa e insulina
Administración de drogas β -agonistas
Remoción del potasio:
Administración de resinas de intercambio y sorbitol
Diálisis
Expansión de volumen y diuréticos en pacientes sin oligoanuria
Empleo de marcapaso cardiaco en presencia de arritmias

10 UI de insulina corriente, por vía endovenosa en una o dos horas. El efecto de esta infusión persiste por algunas horas y puede ser repetida sin riesgos.

Alcalinización del medio extracelular. La alcalinización del medio extracelular con bicarbonato de sodio provoca desplazamiento del potasio, que penetra en la célula. Según la urgencia de la situación y el pH del paciente, se pueden administrar de 50 a 200 mEq de bicarbonato. La alcalinización es particularmente eficaz en presencia de acidosis metabólica.

Resinas de intercambio catiónico. La más utilizada en nuestro medio es el Poliestiren sulfonato de calcio (R.I.C. Calcio®), que elimina aproximadamente 1 mEq de potasio en recambio por calcio por cada gramo de resina. Si el paciente coopera, se administra por boca, a razón de 15 a 30 g tres veces por día.

Empleo de drogas β estimulantes. La administración de salbutamol (10 mg) o de albuterol (10-20 mg) en forma de nebulizaciones reiteradas disminuye el potasio en forma rápida, mientras se disponen otras medidas de acción más prolongada. Una dosis estándar de albuterol nebulizado reduce el potasio sérico en 0,2 a 0,4 mEq/l. Una segunda dosis administrada dentro de una hora reduce el valor en aproximadamente 1 mEq/l. La estimulación de los receptores β_2 en el músculo y en el hígado aumenta la entrada de potasio al interior de las células a través de un mecanismo que involucra el sistema de AMP cíclico y que es independiente de la insulina y de la aldosterona. Con su empleo se han descrito episodios de arritmias en pacientes cardíopatas.

Diálisis. La diálisis debe utilizarse tempranamente en el tratamiento de la insuficiencia renal aguda, antes de que sobrevengan alteraciones graves del medio interno. En presencia de hiperpotasemia, la diálisis debe ser considerada como medida de urgencia de tratamiento.

Tabla 84/7.- Tratamiento agudo de la hiperkalemia (De Fronzo y col.)

Terapéutica	Mecanismo	Dosis	Comienzo acción	Duración acción
Gluconato de calcio 1-2 g(4,56-9,12 mEq)	Antagoniza las anomalías cardíacas de conducción	10-20 ml IV en 5-10 minutos	1-3 min	10-30 min
Bicarbonato de sodio	Aumenta el pH sérico; redistribuye el potasio	50-100 mEq en 2 a 5 minutos	30 min	2-6 horas
Cloruro de sodio	Excreción renal	50-100 mEq	5-10 min	2 horas
Insulina-glucosa	Redistribuye el potasio al interior de las células	40 gr. de glucosa + 10 U insulina	30 min	2-6 horas
Albuterol	Estimula la bomba Na-K, redistribuye el potasio al interior celular	Aerosol: 10-20 mg IV: 0.5 mg	30 min	2-4 horas
Poliestiren sulfonato de calcio	Incrementa la excreción fecal de potasio	15-30 g/3 veces por día vía oral	1-2 horas	4-6 horas
Hemodiálisis	Remoción del potasio del plasma		Al iniciar	Variable
Furseimida	Excreción renal de potasio	40 mg EV	5-10 minutos	4-6 horas

BIBLIOGRAFÍA

- Battle D., Salem M.: More on therapy for hyperkalemia in renal insufficiency. *New Eng J Med* 320:1496-1989
- Beigelman P.: Potassium in severe diabetic ketoacidosis. *Amer J Med* 54:419-1973
- Brown R.: Extrarenal potassium homeostasis. *Kidney Int* 30:116-1986
- Cohn J., Kowey P., Whelton P.: New guidelines for potassium replacement in clinical practice: a contemporary review by the National Council on Potassium in Clinical Practice. *Arch Intern Med* 160:2429-2000
- Cox M.: Disorders of potassium homeostasis in critically ill patients. *Crit Care Clin* 3:835-1987
- De Fronzo R., Douglas Smith J.: Clinical disorders of hyperkalemia. En Narins R.: Maxwell and Kleeman's Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism (5ª Edit) McGraw Hill. New York, 1994
- Field J., Giebisch G.: Hormonal control of renal potassium excretion. *Kidney Int* 27:379-1985
- Field M., Berliner R.: Regulation of renal potassium metabolism. En Narins R.: Maxwell and Kleeman's Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism (5ª Edit) McGraw Hill. New York 1994
- Gennari F.: Hypokalemia. *N Engl J Med* 339:451-1998
- Gopal Krishna G.: Hypokalemic states: current clinical issues. *Semin in Nephrology* 6:515-1990
- Gopal Krishna G.: Hypokalemic states. En Narins R.: Maxwell and Kleeman's Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism (5ª Edit) McGraw Hill. New York 1994
- Hamill R., Robinson L.: Efficacy and safety of potassium infusion therapy in hypokalemic critically ill patients. *Crit Care Med* 19:694-1991
- Harrington L.: Potassium protocols. *Clin Nurse Specialist* 19:137-2005

- Holland O., Nixon J.: Diuretic induced ventricular ectopic activity. *Amer J Med* 70:762-1981
- Kraft M., Btaiche I., Sacks G.: Treatment of electrolyte disorders in adult patients in the intensive care unit. *Am J Health Syst Pharm* 62:1663-2005
- Lutarewych M., Batlle D.: Disorders of potassium balance. En Adrogue H.: Acid base and electrolyte disorders. Contemporary management in critical care. Churchill Livingstone. New York 1991
- Muther R.: Electrolyte disorders. Disorders of serum sodium, calcium, magnesium and potassium. Albert R., Dries D. (Edit.): SCCM/ACCP Combined Critical Care Course. Orlando, 1999
- Palmer B.: Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system. *N Engl J Med* 351:585-2004
- Perrone R., Alexander A.: Regulation of extrarenal potassium metabolism. En Narins R.: Maxwell and Kleeman's Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism (5ª Edit) McGraw Hill. New York 1994
- Rastegar A., Soleimani M.: Hypokalaemia and hyperkalaemia. *Postgrad Med J* 77:759-2001
- Sterns R., Spital A.: Disorders of internal potassium balance. *Semin Nephrol* 7:206-1987
- Tannen R.: Potassium disorders. En Kokko J., Tannen R.: Fluids and electrolytes. WB Saunders. Philadelphia 1986
- Tawil R., Griggs R.: Hypokalemic periodic paralysis. En Lane R.: Handbook of muscle diseases. Marcel Dekker. New York 1996
- Wong K., Schafer P., Schultz J.: Hypokalemia and anesthetic implications. *Anesth Analg* 77:1238-1993

Tabla 85/1.- Distribución del calcio en el organismo (adulto de 70 Kg)

Organo	Calcio/gramos	% del total
Hueso	1.300	99
Dientes	7	0,6
Tejidos blandos	7	0,6
Fluido extravascular	0,35	0,06
Plasma	0,35	0,03
Total	1.315	

dl en mmol/l es 0,5, lo que hace que los valores séricos correspondan a 2,2 a 2,7 mmol/l.

Existen dos niveles de regulación del calcio extracelular: fisicoquímico y hormonal. Dentro de la circulación, la regulación fisicoquímica desempeña el rol más importante, a través de la interacción del calcio con el pH y con los niveles de albúmina.

Múltiples estudios han demostrado una escasa correlación entre los niveles de calcio sérico total y de calcio ionizado. Aún cuando se corrija para los niveles de pH y proteínas circulantes, esta correlación continúa siendo escasa (Fig. 85/1). En definitiva, aunque se utilice la corrección, el nivel de calcio iónico en los pacientes críticos sólo se puede conocer correctamente a través de la determinación directa con un electrodo específico.

La causa más común de disminución del calcio total es la hipoalbuminemia. En este caso, sin embargo, el calcio iónico permanece normal. El valor de calcio corregido en función del valor de albúmina se puede estimar con la fórmula:

$$\text{Calcio total corregido (mg/dl)} = \text{calcio medido (mg/dl)} + 0,8 [4 - \text{albúmina sérica (g/dl)}]$$

La concentración de calcio iónico se modifica con el pH, el cual altera la unión del calcio a los grupos carboxilo de las proteínas. La acidosis aguda disminuye la unión a proteínas y aumenta el nivel de calcio ionizado, mientras que la alcalosis aguda aumenta la unión del calcio a las proteínas, con lo cual disminuye el calcio ionizado. Por cada 0,1 de disminución en el pH, se produce un aumento de alrededor de 0,05 mmol/l en el calcio ionizado. Por otra parte, una hiperventilación suficiente como para aumentar el pH de la sangre en 0,1-0,2 unidades, produce una reducción del 10-15% en la concentración de calcio iónico.

HOMEOSTASIS DEL CALCIO

La regulación del calcio es crítica para el normal fun-

CAPÍTULO 85

Metabolismo del calcio

DR. CARLOS LOVESIO

DISTRIBUCIÓN EN EL ORGANISMO

El organismo de un adulto contiene aproximadamente 25 mg de calcio por kilo de peso seco. La mayor parte se encuentra en el esqueleto como fosfato, el 2-3% en los tejidos blandos y el 1% en el líquido extracelular (Tabla 85/1).

El calcio plasmático representa el 0,03% del calcio total del organismo, y puede ser dividido en tres fracciones: a) unida a las proteínas y no filtrable por el riñón (40%); b) difusible pero no ionizada, formando quelatos con los aniones séricos: bicarbonato, fosfato, lactato, sulfato y citrato (13%); y c) ionizada (47%). La fracción ionizada es la única fisiológicamente activa y regulada homeostáticamente.

Determinación del calcio sérico

El nivel de calcio extracelular total se mantiene en valores de 8,7-10,4 mg/dl. El nivel de calcio plasmático ionizado varía dentro de un rango muy limitado, entre 4,4 y 5,3 mg/dl. El factor de corrección para expresar los mg/

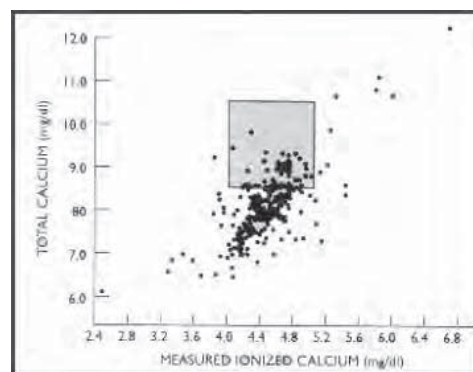


Fig. 85/1.- Relación Ca total/Ca iónico.

cionamiento celular, la transmisión neural, la estabilidad de la membrana celular, la estructura del hueso, la coagulación de la sangre y el procesamiento de señales intracelulares. Las múltiples funciones esenciales de este catión bivalente se continúan estudiando, particularmente en cuanto a sus efectos cardiopulmonares, procesos de muerte celular y apoptosis y en el fenómeno patológico de isquemia-reperusión.

El ingreso recomendado de calcio en la dieta para un adulto oscila entre 800 y 1.200 mg/día. Los alimentos ricos en calcio incluyen la leche, carne, pescado, ostras y muchos vegetales de hoja (repollo y espinaca). Aunque los niveles de calcio sérico pueden ser mantenidos en el rango normal por la reabsorción ósea, el ingreso con la dieta es la única fuente por la cual se pueden recuperar los depósitos de calcio en el hueso. El calcio es absorbido casi exclusivamente en el duodeno, yeyuno e ileon. Cada uno de estos segmentos intestinales tiene una alta capacidad absorbente para el calcio. Del calcio ingerido se absorben aproximadamente 400 mg por el intestino; la pérdida de calcio por las secreciones intestinales alcanza a 200 mg/día. Por lo tanto, la absorción neta de calcio alcanza a 200 mg/día. Cuando la dieta es escasa en calcio se produce una mayor absorción. La 1,25 dihidroxivitamina D₃ es una hormona reguladora extremadamente importante para asegurar la absorción intestinal de calcio.

Hay pocas evidencias de que el bajo suministro de calcio sea perjudicial para los adultos sanos. La situación es diferente durante el crecimiento, la lactancia y la gestación, en que por un aumento de los requerimientos la dieta debe ser rica en este mineral.

El calcio es filtrado en el glomérulo. Sólo es filtrado el calcio ionizado y el complejo con fosfatos y citratos. En el túbulo contorneado proximal y en la zona proximal del asa de Henle se produce una reabsorción isoosmótica de calcio, de modo que al final de este sector el 60 al 70% del calcio filtrado ha sido reabsorbido. La reabsorción pasiva paracelular es responsable de alrededor del 80% de la reabsorción en este segmento del nefrón, con el resto dependiente de un movimiento transcelular activo. No se produce reabsorción de calcio en el segmento fino del asa de Henle. El calcio es reabsorbido en pequeña cantidad dentro del segmento medular del asa ascendente de Henle; la calcitonina estimula la reabsorción en este lugar. El segmento cortical reabsorbe alrededor del 20% de la cantidad filtrada inicial. En condiciones normales, la mayor parte del calcio reabsorbido en los segmentos corticales es pasiva y paracelular, a través de un gradiente electroquímico favorable. El transporte transcelular activo puede ser estimulado tanto por la hormona paratiroidea (PTH) como por la vitamina D. En la parte inicial del túbulo contorneado distal, se produce un transporte activado por tiacidas. El túbulo contorneado distal (TCD) es el sitio primario del nefrón en el cual la reabsorción de calcio es regulada por la PTH y la 1,25(OH)₂D₃. Alrededor del 10% del calcio filtrado es reabsorbido en el TCD, con otro 3 a 10% en el túbulo colector final, por un mecanismo similar al del TCD.

Los síndromes clínicos caracterizados por una alteración del calcio iónico se deben generalmente a modificaciones en la absorción de calcio intestinal o en el metabolismo óseo del catión, de magnitud suficiente como para superar los mecanismos compensatorios normales del riñón. En clínica se pueden comprobar hipercalcemias, hipocalcemias y alteraciones del metabolismo del calcio asociadas

con osteomalacia o raquitismo, osteoporosis, osteodistrofias renales, enfermedad de Paget y nefrolitiasis.

REGULACIÓN DEL CALCIO SÉRICO

Las concentraciones de calcio circulante son mantenidas dentro de límites normales a través de los efectos combinados del calcio por sí mismo, a través de un receptor propio descrito en 1993, y de la hormona paratiroidea (PTH) y de la vitamina D (Fig. 85/2). Otras hormonas: calcitonina, hormona tiroidea, catecolaminas, corticoides, afectan las concentraciones de calcio, aunque no son reguladoras mayores de la homeostasis del catión.

La vitamina D entra al organismo con la dieta o es producida en la piel bajo la influencia de la luz ultravioleta. La absorción gastrointestinal de esta vitamina liposoluble requiere de sales biliares, enzimas pancreáticas y una mucosa del intestino delgado normal. La vitamina D entra a la circulación y es hidroxilada en el hígado a 25-hidroxivitamina D. Posteriormente es hidroxilada nuevamente en el riñón a 1,25 dihidroxivitamina D (calcitriol), que es la forma activa de la vitamina. El calcitriol estimula la movilización del calcio desde el hueso, la reabsorción desde los túbulos renales y la absorción desde el intestino. La síntesis de calcitriol es estimulada por la hipocalcemia y por la PTH. Es inhibida por la hipercalcemia, hiperfosfatemia y los niveles de calcitriol, en una retroalimentación negativa.

La hormona paratiroidea es almacenada y secreta como un péptido de 84 aminoácidos. Un fragmento sintético, la hormona paratiroidea (1-34), es totalmente activo; las modificaciones en el terminal amino, particularmente en los primeros dos residuos, pueden abolir su actividad biológica. Los efectos de la hormona paratiroidea sobre el metabolismo mineral se inician por la unión a un receptor hormonal paratiroideo tipo 1 en los tejidos sensibles. De este modo la hormona regula los flujos de calcio a través del hueso, riñones e intestino. El nivel de la droga en plasma, medida por electroquimioluminiscencia, como PTH intacta, es de 15 a 65 pg/ml.

La PTH estimula la reabsorción de calcio desde el hueso y la reabsorción desde los túbulos renales, y la conversión de la 25-hidroxivitamina D a calcitriol en el riñón, además de la absorción intestinal de calcio y fosfatos. La secreción de PTH es estimulada por la hipocalcemia y por la hipomagnesemia. En conjunto, estos procesos aumentan la concentración sérica de calcio. El recientemente clonado receptor de sensor de calcio en las glándulas paratiroides detecta los cambios en la concentración de calcio, lo que produce un mecanismo de retroalimentación negativa que disminuye la producción de PTH. La hipomagnesemia severa también inhibe la acción de la PTH y de la vitamina D sobre el hueso.

Los efectos coordinados de la PTH y de la 1,25-(OH)₂D₃ determinan los flujos netos de calcio entre los principales órganos. Aunque sólo pequeñas cantidades de calcio entran y salen del organismo cada día, los flujos unidireccionales entre los depósitos internos son relativamente grandes, lo cual provee la posibilidad de efectos hormonales significativos. En ausencia de PTH, el nivel de calcio en plasma se mantiene en el rango de 5 a 6 mg/dl, por la combinación de una reabsorción tubular renal casi completa asociada al equilibrio con los grandes depósitos del hueso.

Una disminución en la concentración de calcio iónico sérico rápidamente estimula la secreción de PTH. El calcio urinario disminuye como consecuencia de la reducción de la carga filtrada y de un aumento en la re-

absorción tubular, con el consiguiente aumento de la excreción de fosfatos. Al cabo de 12 a 24 horas, se produce un aumento de la concentración de $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$. Si la hipocalcemia persiste por más de 24-48 horas, la respuesta esquelética se hace progresivamente mayor a medida que más osteoclastos son reclutados por la acción combinada de la PTH y la $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$. Esta última, por su parte, aumenta la absorción de calcio en el intestino, lo cual actúa como mecanismo de retroalimentación para limitar la producción de PTH. Esta acción también determina que la responsabilidad principal de mantener la concentración de calcio sérico pase del hueso al intestino. Otra consecuencia del aumento de la PTH es el aumento en el *clearance* de fosfato. La consecuencia final de estos efectos hormonales coordinados es la mantención de una concentración de calcio iónico sérico adecuada, pero se produce una disminución del fosfato sérico.

La respuesta fisiológica normal a la hipercalcemia es una inhibición de la síntesis de paratohormona y de $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$, con la resultante disminución tanto de la movilización del calcio del hueso, como de la absorción desde el intestino y la reabsorción por el túbulo renal. La calcitonina es una proteína de 32 aminoácidos secretada por las células parafoliculares de la glándula tiroides en respuesta a la hipercalcemia. Su acción se opone a la de la PTH. La calcitonina rápidamente inhibe la reabsorción ósea, produciendo una disminución transitoria de la concentración de calcio en el suero.

HIPOCALCEMIA

Etiología

La hipocalcemia es el resultado de un trastorno en la disponibilidad de PTH o de vitamina D o de la presencia de

quelantes de calcio circulantes. No es una manifestación del déficit dietético de calcio, puesto que la PTH y la vitamina D son suficientes para mantener un nivel sérico normal de calcio iónico.

La causa más común de déficit de PTH es iatrogénica, después de una operación en el cuello. Otras causas son traumatismo cervical, infiltración glandular por neoplasia o amiloide, o presencia de una enfermedad autoinmune.

En estudios en terapia intensiva, las causas más frecuentes de hipocalcemia fueron la hipomagnesemia, la sepsis y el empleo de drogas (Tabla 85/2).

Fisiopatología

La hipocalcemia estimula tanto la síntesis como la liberación de la hormona paratiroidea. La hipocalcemia por sí y la PTH aumentan la actividad de la enzima 1α -hidroxilasa en el túbulo contorneado proximal del nefrón, lo que aumenta la síntesis de $1,25\text{(OH)}_2\text{D}_3$. La PTH aumenta la reabsorción de hueso por los osteoclastos. La PTH y la $1,25\text{(OH)}_2\text{D}_3$ aumentan la absorción fraccional de calcio de la dieta por el tracto digestivo. Todos estos mecanismos contribuyen al retorno del calcio sérico a lo normal.

Cuadro clínico

La severidad de las manifestaciones de la hipocalcemia depende no solamente del nivel de calcio sérico, sino de la velocidad con la cual se produce el descenso desde el valor normal. Un descenso relativamente pequeño pero abrupto del calcio iónico puede producir síntomas, mientras que la hipocalcemia crónica moderada generalmente es bien tolerada.

El signo característico de la hipocalcemia es el aumento de la irritabilidad de la membrana neuronal con el desarrollo de tetania. La tetania evidente puede variar entre el espasmo muscular y las convulsiones. La tetania

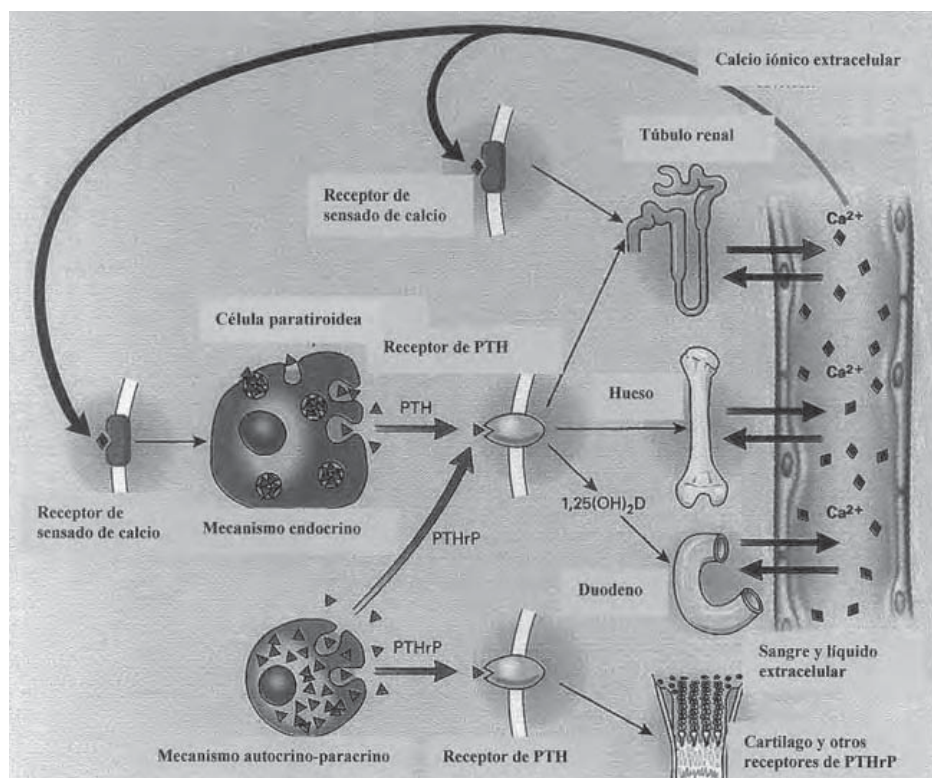


Fig. 85/2.- Control hormonal del calcio sérico.

Tabla 85/2.- Causas de hipocalcemia

<i>Deficiencia de hormona paratiroidea:</i>	<i>Unión a aniones quelantes:</i>
Congénita:	Citrato: transfusiones, contraste radiográfico
Aplasia paratiroidea, Síndrome de DiGeorge	Bicarbonato
Quirúrgica:	Fosfatos: exógenos (oral, rectal, intravenosos)
Transitoria: postoperatorio adenoma paratiroideo	endógenos: insuficiencia renal, rabdomiólisis,
Permanente: postparatiroidectomía total	síndrome de lisis tumoral
Infiltración:	Acidos grasos libres: pancreatitis
Sarcoidosis, hemocromatosis, carcinoma metastásico	<i>Inhibición de la reabsorción ósea:</i>
Supresión:	Estrógenos, calcitonina, bifosfonatos, mitramicina
Hipomagnesemia (pancreatitis, aminoglucósidos, pentamidina, diuréticos de asa, cisplatino, anfotericina B)	<i>Rápida formación ósea:</i>
Hipermagnesemia	Síndrome de hueso hambriento
Drogas: aluminio, asparaginasa, desoxirubina, cimetidina	Síndrome de tumor hambriento
Enfermedades críticas	<i>Deficiencia de vitamina D:</i>
Idiopática:	Falta de absorción: nutricional, síndrome de intestino corto, insuficiencia pancreática, colestiramina, anticonvulsivantes
Comienzo precoz: síndrome autoinmune poliglandular tipo I	Falta de metabolismo: enfermedad hepática, enfermedad renal, raquitismo dependiente de vitamina D.
Comienzo tardío: esporádica, síndrome de Kenny	<i>Resistencia a la vitamina D:</i>
<i>Resistencia a la hormona paratiroidea:</i>	Raquitismo por resistencia a vitamina D
Pseudohipoparatiroidismo tipo Ia, Ib, Ic, II	<i>Aumento de calcitonina:</i>
<i>Aumento de la unión a proteínas:</i>	Síndrome de shock tóxico
Alcalosis	
Elevación de ácidos grasos libres	

latente puede ser demostrada por los signos de Chvostek y Trousseau. Los pacientes con hipocalcemia frecuentemente se quejan de calambres musculares y parestesias. La contracción de los músculos respiratorios puede producir laringoespasmio, broncoespasmio y paro respiratorio. Estas manifestaciones pueden ser particularmente críticas en el posoperatorio de la cirugía cervical.

El signo de Chvostek se obtiene mediante la percusión del nervio facial dos centímetros por delante del lóbulo de la oreja. Dependiendo del nivel de calcio se obtiene una respuesta graduada: contractura del ángulo de la boca, seguida por el ala de la nariz, párpado y todos los músculos faciales. El signo de Trousseau se logra insuflando el manguito de presión arterial 20 mm por encima de la presión arterial sistólica, lo cual produce una isquemia de los nervios distales. En presencia de hipocalcemia se evidencia un espasmo del carpo.

La hipocalcemia aguda disminuye la función cardíaca por enlentecimiento de la fase 2 del potencial de acción cardíaco, que resulta en prolongación del segmento ST y del intervalo QT en el electrocardiograma (Fig. 85/3). La prolongación del intervalo QT es un factor de riesgo inde-

pendiente para el desarrollo de arritmias y muerte cardíaca. En pacientes con enfermedad cardíaca que se encuentran en tratamiento con β bloqueantes, la hipocalcemia puede precipitar una insuficiencia cardíaca severa.

En la Tabla 85/3 se citan las distintas manifestaciones de la hipocalcemia.

Diagnóstico diferencial

Si se constata un descenso del calcio sérico total, es necesario certificar la presencia de un descenso del calcio iónico a través de la determinación directa del mismo. Una revisión de la historia clínica, examen físico y tratamientos recibidos puede sugerir la etiología inicial (drogas, cirugía). Las causas renales se descartan con la determinación de urea y creatinina séricas. Se deben determinar los niveles de fosfato y magnesio.

Si los exámenes precedentes no permiten el diagnóstico, se debe realizar una determinación de paratohormona sérica y de vitamina D y comenzar suplemento de calcio hasta obtener los resultados. Un nivel bajo de paratohormona sugiere hipoparatiroidismo, un nivel alto indica una respuesta apropiada de las glándulas paratiroides a

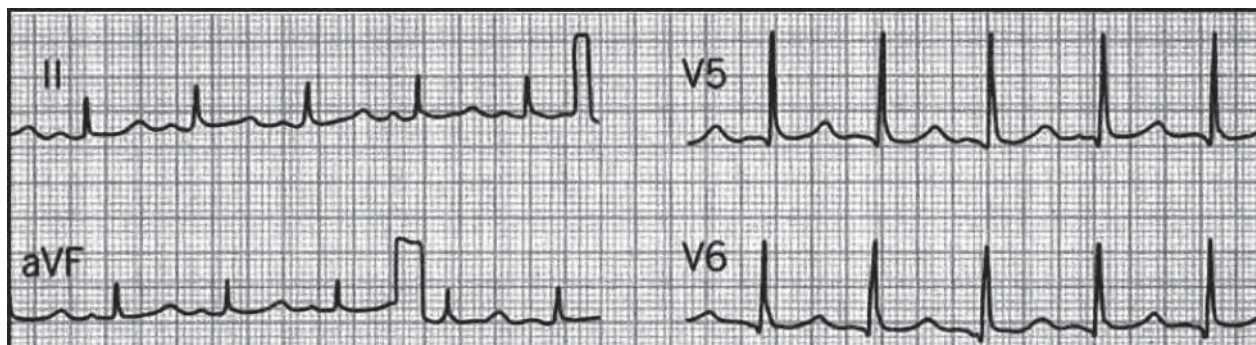


Fig. 85/3.- ECG en paciente con hipocalcemia. Se observa la prolongación del segmento ST.

Tabla 85/3.- Manifestaciones clínicas de la hipocalcemia.

Generales: fatiga, debilidad
Neurológicas: tetania, signos de Chvostek y Trousseau, movimientos extrapiramidales, espasmo muscular, parestesias, convulsiones
Psiquiátricas: ansiedad, demencia, depresión, irritabilidad, psicosis
Respiratorias: apnea, broncoespasmo, espasmo laríngeo
Cardiovasculares: síncope, arritmias, prolongación del QT y ST en el ECG, insuficiencia cardiaca, hipotensión, fracaso de la digitalización
Embarazo: parto pretérmino
Otros: cataratas, dolor abdominal, osteomalacia, eccema, piel seca, psoriasis

la hipocalcemia de otro origen (Fig.85/4).

Tratamiento

La hipocalcemia por deficiencia de magnesio o exceso de fosfato debe ser tratada con la repleción de magnesio y la eliminación de fosfato, respectivamente.

La hipocalcemia se trata con la administración de calcio y/o suplemento de vitamina D. En una situación de emergencia en la cual se sospecha una hipocalcemia por la presencia de convulsiones, tetania, hipotensión grave, o arritmias cardíacas, se debe administrar calcio intravenoso antes de obtener los resultados de laboratorio. Se deben administrar 100 a 300 mg (10 a 30 ml de gluconato de calcio al 10%) diluidos en 150 ml de solución dextrosa, en 10 minutos. Esto aumenta el calcio iónico en 0,5 a 1,5 mmol/l. Debido a que los efectos de una dosis única de calcio intravenoso persisten durante 120 minutos, se debe administrar una infusión continua. La dosis recomendada varía entre 0,5 y 2,0 mg de calcio elemental por kg y por hora. La adecuación del tratamiento se puede seguir con los signos de Chvostek y Trousseau, pero siempre es conveniente realizar el dosaje seriado del catión en sangre cada dos a cuatro horas.

Una vez que se ha determinado la causa precipitante, se debe realizar una terapéutica específica. Los pacientes

con hipomagnesemia e hipermagnesemia son resistentes a la administración de calcio hasta que no se normalizan los valores de magnesio. Los pacientes hiperfosfatémicos son mejor tratados con medidas destinadas a reducir el fósforo sérico.

La terapéutica crónica, consistente en calcio oral y vitamina D, está indicada en muchos casos de hipocalcemia, excepto que los niveles de calcio sérico se normalicen inmediatamente después del tratamiento de la causa productora. En general es suficiente con la administración de 1 a 3 g/día de calcio en dosis divididas. La suplementación de vitamina D depende del costo de la medicación y la causa de la hipocalcemia. En la Tabla 85/4 se resumen las características de los agentes más comunes. El Calcitriol es el compuesto hormonal más activo de la vitamina D, aunque también es el más caro. Tiene el comienzo de acción más rápido, lo cual es útil en las situaciones agudas, y la duración más corta, lo cual evita el desarrollo de toxicidad.

Una situación particular plantea el tratamiento de la hipocalcemia en el postoperatorio inmediato de la paratiroidectomía. Los pacientes deben salir del quirófano con una vía central colocada para reposición de líquidos y calcio. Dicha vía será mantenida con 500 ml de solución fisiológica o dextrosa 5% con 900 mg de gluconato de calcio (10 ampollas de 10 ml de gluconato de calcio al 10%). Se deberán realizar mediciones periódicas de la calcemia, cada hora o dos horas, y posteriormente cada seis horas, especialmente en los primeros dos días que siguen a la intervención. En la Tabla 85/5 se indican las normas de tratamiento en función de los niveles de calcemia total. Una vez que el paciente se ha estabilizado, la reposición del calcio se hará de acuerdo a los niveles de calcemia que serán medidos cada seis horas o más. En la medida que el paciente pueda ingerir, se sugiere comenzar la reposición oral con calcio base y calcitriol. Las dosis indicadas son estimativas, quedando a criterio del médico tratante según la situación clínica.

Cuando se requiere una corrección rápida de los niveles de calcio sérico se utilizan el gluconato de calcio o el

Tabla 85/4.- Tratamiento de la hipocalcemia.

	Volumen	Contenido	Dosaje
<i>Preparado de calcio endovenoso</i>			
Gluconato de calcio 10%	10 ml	93 mg Ca	10 ml en 10 min
Cloruro de calcio 10%	10 ml	272 mg Ca	3 ml en 10 min
Glucoheptato de calcio	5-10 ml	80 mg/ml o 220 mg/ml	2,5 ml
<i>Preparado de calcio oral</i>			
Gluconato de calcio	1000 mg	92 mg Ca	2-4 g/día
<i>Preparado de Vitamina D</i>			
Ergocalciferol (Vit D ₂)			1-10 mg/día
Calcitriol: 1,25(OH) ₂ D			0,75-3,0 µg/día

Tabla 85/5.- Tratamiento de la hipocalcemia luego de la paratiroidectomía.

Calcemia total mg/%	Microgotas/min	Nº ampollas/24 hs	mg gluconato de calcio/24 hs	mg gluconato de calcio/hora
6	40 o +	20 o +	1.800 o +	75 o + (hasta 180 mg/hs)
6 a 7	30	15	1.350	56
7 a 8	20	10	900	37,5
8 a 9	10	5	450	18,75
9 a 10	4	2	180	7,5
10	Suspender	0	0	0

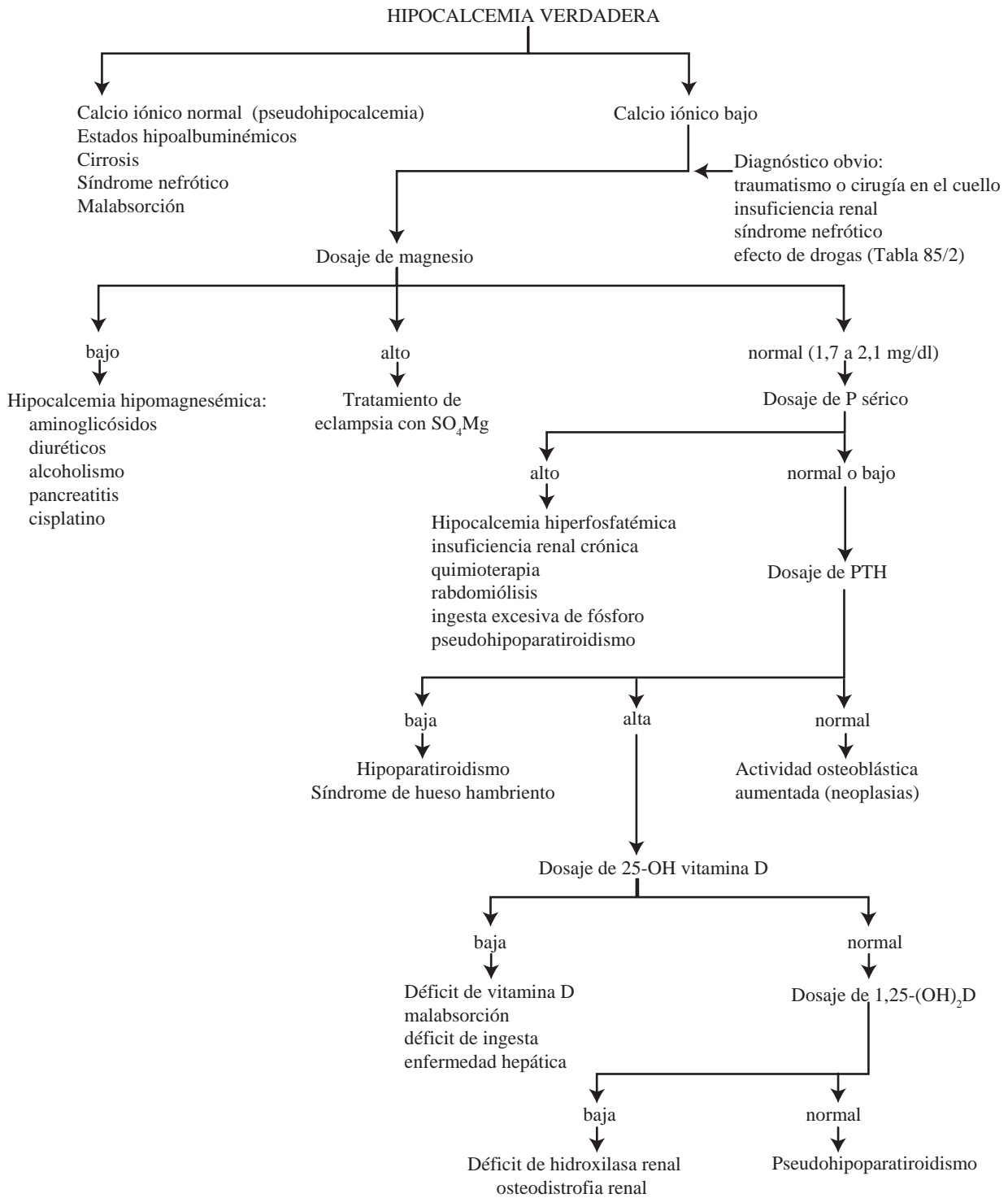


Fig. 85/4.- Investigación de la hipocalcemia.

cloruro de calcio por vía intravenosa. El cloruro de calcio provee tres veces más calcio elemental que una cantidad equivalente de gluconato de calcio. Recientemente se han descrito errores en el dosaje y la administración de calcio debido a la confusión entre estas dos sales. Es preferible utilizar el gluconato de calcio para la suplementación y mantenimiento de rutina, reservando el cloruro de calcio para las situaciones de urgencia. En este sentido, se recomienda siempre ordenar el calcio con el nombre de la sal, y la cantidad a administrar, nunca bajo la forma de “una ampolla de calcio”.

HIPERCALCEMIA

Etiología

La hipercalcemia se produce cuando el ingreso de calcio al espacio extracelular excede la capacidad de los riñones para excretarlo; por lo tanto, la hipercalcemia puede ser atribuida a un aumento en el ingreso de calcio o a una disminución en la excreción. Las etiologías más comunes en los pacientes críticos son las enfermedades malignas, la administración de calcio exógeno, la inmovilización y

Tabla 85/6.- Causas de hipercalcemia.

Hipercalcemia asociada con procesos malignos (Ver Tabla 85/7)
Hiperparatiroidismo:
Hiperplasia (familiar, neoplasia endocrina múltiple)
Adenoma
Hiperparatiroidismo terciario
Hipercalcemia hipocalciúrica familiar
Trastornos endocrinos:
Hipertiroidismo
Feocromocitoma
Insuficiencia suprarrenal
Acromegalia
Procesos granulomatosos:
Sarcoidosis: producción de 1,25(OH) ₂ D ₃
Tuberculosis
Histoplasmosis, coccidioidomicosis
Inmovilización
Hipervitaminosis D y A
Síndrome de leche y álcali
Administración de diuréticos tiacídicos
Administración de litio
Insuficiencia renal crónica en diálisis
Recuperación de la insuficiencia renal aguda
Postransplante renal
Enfermedad de Paget

el hiperparatiroidismo (Tabla 85/6). En una investigación reciente, sin embargo, la insuficiencia renal ha emergido como un importante factor causal de hipercalcemia.

Si bien el hiperparatiroidismo primario se consideró como el mecanismo más frecuente de hipercalcemia, en la actualidad ha sido superado por las enfermedades malignas y la insuficiencia renal. Generalmente se trata de mujeres adultas en las cuales se reconoce un adenoma benigno en una glándula paratiroides, en el 5% de los casos se afectan dos glándulas. La hiperplasia paratiroidea afecta a todas las glándulas y es la causa de hiperparatiroidismo primario en el 10% de los casos. Se puede asociar con el síndrome de neoplasia endocrina múltiple (NEM) tipos I y IIa. El NEM I incluye hiperparatiroidismo, prolactinoma y tumores pancreáticos (insulinomas o gastrinomas) el NEM IIa incluye hiperparatiroidismo, carcinoma medular de tiroides y feocromocitoma. El carcinoma paratiroideo es una causa rara de hiperparatiroidismo primario.

El hiperparatiroidismo secundario resulta de un estímulo que supera el mecanismo normal de retroalimentación. Por ejemplo, los pacientes con insuficiencia renal presentan una disminución de la conversión de la vitamina D a su forma activa, resultando en una menor

absorción de calcio. En adición, estos pacientes tienen hiperfosfatemia. El efecto acumulativo resulta en hipercalcemia, con una respuesta exagerada de PTH. Aproximadamente el 90% de los pacientes con insuficiencia renal tienen hiperparatiroidismo, que puede ser controlado con tratamiento médico. El hiperparatiroidismo terciario se produce cuando estos pacientes presentan una hiperactividad paratiroidea que no puede ser controlada, generando calcifilaxis, por lo que las glándulas paratiroides deben ser extirpadas.

La hipercalcemia asociada a las enfermedades malignas es la causa más frecuente de hipercalcemia en los pacientes hospitalizados, y una de las complicaciones más comunes de la patología cancerosa. Se ha informado que afecta alrededor del 10 al 20% de todos los pacientes con cáncer en algún momento de su evolución. La posibilidad de desarrollar hipercalcemia en un paciente con una enfermedad maligna está influenciada por la duración de la enfermedad, el tipo de cáncer, y la presencia de metástasis. Dentro de los tumores sólidos, los que más frecuentemente se complican con hipercalcemia son los de pulmón y mama, epiteloma de cabeza y cuello y colangiocarcinoma. Dentro de los desórdenes hematológicos, los linfomas y el mieloma múltiple con frecuencia se asocian con hipercalcemia. La hipercalcemia se relaciona con una mala expectativa de vida en los pacientes con enfermedades malignas, independientemente de la respuesta del trastorno metabólico a la terapéutica.

La hipercalcemia asociada con cáncer puede ser clasificada en cuatro tipos (Tabla 85/7). En pacientes con hipercalcemia osteolítica local, la hipercalcemia resulta de un aumento marcado de la reabsorción ósea osteoclástica en áreas que rodean a las células malignas dentro del espacio medular. La condición conocida como hipercalcemia humoral de las enfermedades malignas (HHM) es producida por la secreción sistémica de una proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP) por los tumores malignos. La PTHrP produce aumento de la reabsorción ósea y aumenta la retención renal de calcio. Los tumores que más comúnmente producen HHM se citan en la Tabla 85/7, pero esencialmente cualquier tumor puede causar este síndrome. Algunos linfomas secretan la forma activa de la vitamina D, 1,25-dihidroxitamina D(1,25-(OH)₂D), produciendo hipercalcemia como resultado de la combinación de una reabsorción ósea osteoclástica aumentada y un aumento de la absorción intestinal de calcio. Finalmente, la secreción ectópica de una PTH auténtica es una causa rara de hipercalcemia, habiendo sido documentada en sólo ocho pacientes hasta la fecha.

Tabla 85/7.- Tipos de hipercalcemia asociadas con cáncer.

Tipo	Frecuencia (%)	Metástasis óseas	Agente causal	Tumores frecuentes
Hipercalcemia osteolítica local	20	Común, extensas	Citoquinas, quemoquinas, PTHrP	Cáncer de mama, mieloma múltiple, linfomas
Hipercalcemia humoral de las enfermedades malignas (HHM)	80	Mínimas o ausentes	PTHrP	Tumores escamosos (cabeza y cuello, esófago, cervix, pulmonar), cáncer renal, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, linfomas, cáncer de mama
Linfomas secretores de 1,25(OH) ₂ D	1	Variable	1,25(OH) ₂ D	Linfoma de cualquier tipo
Hiperparatiroidismo ectópico	1	Variable	PTH	Variable

En la serie de Lee se demuestra que la uremia es una causa común de hipercalcemia en el departamento de emergencia. Debido a que estos pacientes reciben tratamiento de reemplazo (hemodiálisis o diálisis peritoneal), se encuentran en riesgo de enfermedades cardiovasculares, enfermedades infecciosas y disturbios electrolíticos, en particular hiperkalemia e hipercalcemia. Los pacientes urémicos están predispuestos a desarrollar osteodistrofia renal. En adición a las anormalidades en la homeostasis del calcio y de los fosfatos, frecuentemente desarrollan hiperparatiroidismo secundario. Las terapéuticas principales para mantener la homeostasis del calcio en estos pacientes son el aumento del calcio en el dializado, la administración de calcio exógeno y de vitamina D₃. Por otra parte, los agentes que contienen aluminio que se usan para reducir la absorción intestinal de fosfato se pueden acumular en el organismo y producir sobrecarga de aluminio. Todos los regímenes precedentes pueden producir hipercalcemia. Se debe tener presente que tanto la hipercalcemia como la hiperfosfatemia se consideran predictores independientes de morbilidad y mortalidad en los pacientes dializados.

La asociación entre hipercalcemia y enfermedades granulomatosas tales como la sarcoidosis es conocida desde antiguo. La hipercalcemia es secundaria al aumento de la producción de 1,25(OH)₂D que es independiente del mecanismo normal de contrarregulación.

Fisiopatología

Existen tres mecanismos fisiopatológicos productores de hipercalcemia. El más importante es el aumento de la reabsorción ósea, que es responsable de la mayoría de los casos de hipercalcemia. La hipercalcemia también puede ser producida por un aumento de la absorción gastrointestinal de calcio y por una disminución de la excreción renal del catión. Cuando el aumento de la absorción de calcio produce hipercalcemia, el agente mediador habitualmente es la vitamina D, en particular por el aumento en la producción de 1,25 dihidroxivitamina D, un mecanismo molecular habitualmente observado en los linfomas y en las enfermedades granulomatosas. La disminución de la excreción renal de calcio es una causa rara de hipercalcemia. La misma puede ser causada por drogas que afectan el manejo renal del calcio, tales como el litio y los diuréticos, y se observa en ciertos defectos congénitos de los receptores del calcio, ejemplificado por la hipercalcemia hipocalciúrica familiar.

La hipersecreción de PTH a partir de la glándula paratiroides produce un tipo de hipercalcemia que se encuentra sometido al mismo fino control homeostático que en los sujetos normales. Por razones que son poco conocidas, el punto de corte al cual la glándula paratiroides reconoce una disminución en el calcio iónico se altera hacia arriba, por lo que se produce una secreción inapropiada de PTH. Todos los otros aspectos del eje PTH-Vit D-calcio permanecen intactos, por lo que a esta situación se la denomina *hipercalcemia en equilibrio*.

En contraste, si la causa de la hipercalcemia está fuera de la glándula paratiroides, existe una ruptura del sistema homeostático, de tal modo que el control del calcio sérico se altera, produciendo una *hipercalcemia en desequilibrio*.

El aumento de la reabsorción ósea que produce hipercalcemia es mediado en la mayoría de los casos por el osteoclasto. El osteoclasto es una célula altamente diferenciada, que se origina en los precursores de la médula

ósea bajo la influencia de hormonas, factores de crecimiento y citoquinas, incluyendo la PTH, PTHrP, metabolitos de la vitamina D, calcitonina, esteroides y prostaglandinas. El osteoclasto tiene la estructura molecular necesaria para reabsorber hueso, tanto de la fase mineral constituido primariamente por hidroxapatita, como de la fase orgánica, compuesta primariamente por colágeno. La reabsorción ósea mediada por los osteoclastos inicia un ciclo molecular que conduce a la osteolisis. A medida que el osteoclasto reabsorbe la matriz ósea, se liberan factores de crecimiento que residen en dicha matriz y que estimulan aún más la reabsorción. El factor de crecimiento beta (TGF-β) desempeña un rol clave en este círculo vicioso de progresiva osteolisis ósea. En adición a estimular a los osteoclastos en forma directa, el TGF-β también promueve la producción de PTHrP, que mantiene el ciclo reabsortivo estimulando todavía más la osteolisis osteoclástica.

Un aumento primario de la reabsorción ósea, por cualquier razón, tiende a aumentar el calcio sérico. Esto, por su parte, aumenta la carga de calcio filtrada a nivel del nefrón, con el resultante aumento de la excreción urinaria de calcio. Por otra parte, a medida que el nivel de calcio sérico aumenta, la secreción de PTH tiende a disminuir. El decremento de la PTH disminuye la reabsorción tubular de calcio, aumentando más aún el calcio urinario. En la medida en que este mecanismo pueda manejar la mayor carga filtrada de calcio, el aumento en el calcio sérico será imperceptible. Una compensación adicional se produce en el intestino, ya que el disminuido nivel de PTH decrece la producción renal de calcitriol, lo cual se asocia con una disminución de la absorción intestinal de calcio. El nivel de calcio sérico permanece controlado hasta que el sistema homeostático es superado.

El aumento continuado de la excreción de calcio por la orina resulta en una diuresis osmótica con una tendencia a la depleción de volumen y a una disminución en la filtración glomerular. Si esto no se corrige, el riñón se hace progresivamente insuficiente para manejar la aumentada carga de calcio filtrado, y se desarrolla la hipercalcemia. Cualquier aumento ulterior en la reabsorción ósea agrava la situación. El aumento de la calcemia contribuye a un mayor decremento de la filtración glomerular y a una mayor hipercalcemia. En este momento el paciente desarrolla síntomas gastrointestinales con náuseas y vómitos, los cuales contribuyen a la contracción de volumen, con mayor agravación de la situación renal. Un nuevo aumento del calcio sérico se asocia con síntomas encefalopáticos, y comienza a fracasar el mecanismo de la sed, contribuyendo a una mayor deshidratación, disminución de la filtración glomerular y aumento del calcio sérico, momento en el cual se evidencia la crisis hipercalcémica.

Cuadro clínico

En la Tabla 85/8 se indican las manifestaciones clínicas de la hipercalcemia. Los síntomas de la hipercalcemia están relacionados con los efectos del calcio extracelular en la función de muchos tejidos, incluyendo el cerebro, nervios periféricos, músculo liso visceral, músculo cardíaco y riñones. Los síntomas principales son letargia, dificultad en la ideación, confusión, anorexia, náuseas, vómitos, constipación, poliuria y polidipsia. Los síntomas se correlacionan en general con la severidad y la duración de la hipercalcemia, y habitualmente responden al tratamiento efectivo.

Tabla 85/8.- Signos y síntomas asociados con hipercalcemia.

Generales:
Anorexia, náuseas y vómitos
Confusión y letargo
Poliuria
Constipación
Manifestaciones renales:
Hipercalcemia aguda:
Insuficiencia renal aguda, alteración de la capacidad de concentrar la orina
Hipercalcemia crónica:
Azoemia prerrenal
Nefropatía hipercalcémica
Defectos de transporte tubular (hipercalciuria, natriuresis, fosfaturia, pérdida de magnesio y potasio)
Manifestaciones cardiovasculares:
Anomalías de la conducción: retardo AV, bloqueo AV
Cambios electrocardiográficos: acortamiento QT, ST-T plano
Hipotensión
Potenciación del efecto digitálico
Manifestaciones gastrointestinales:
Úlcera péptica
Pancreatitis
Manifestaciones neuromusculares:
Depresión
Deterioro mental
Debilidad de los músculos proximales
Manifestaciones esqueléticas y articulares:
Condrocalcinosis
Pseudogota
Osteítis fibrosa quística
Osteoporosis (fracturas por aplastamiento)
Calcificaciones metastásicas:
Nefrocalcinosis
Condrocalcinosis
Queratopatía en banda
Prurito
Calcinosis pulmonar
Crisis hipercalcémica

La crisis hipercalcémica es difícil de definir debido a que los criterios diagnósticos no han sido bien establecidos. Los criterios más aceptados incluyen un nivel de calcio sérico considerablemente elevado (habitualmente >14 mg/dl) asociado con síntomas y signos agudos que revierten con la corrección de la hipercalcemia. Los hallazgos clínicos siempre incluyen evidencias de depleción de volumen, encefalopatía metabólica y síntomas gastrointestinales. Existen también cambios renales y cardiovasculares independientes de la contracción de volumen.

Una serie de otros hallazgos dependen de la severidad de la hipercalcemia y de la rapidez del aumento en el calcio sérico. Anorexia, náuseas, vómitos y obnubilación son todos signos habituales de la crisis hipercalcémica. La deshidratación que siempre está presente puede producir hipotensión, pero la hipercalcemia aumenta el tono vascular, de modo que la presión arterial no puede ser tomada como un indicador de la severidad de la contracción de volumen.

La hipercalcemia tiene efectos profundos sobre la función cardíaca, con diversas manifestaciones clínicas. Bradiarritmias, bloqueos de rama, bloqueo cardíaco completo, y aún paro cardíaco son complicaciones documentadas de la hipercalcemia aguda. En la hipercalcemia severa se puede observar la onda J u onda de Osborn al final

del complejo QRS en el ECG. La hipercalcemia potencia la acción de la digoxina sobre el corazón, de tal modo que los efectos tóxicos de esta droga pueden hacerse evidentes durante la crisis hipercalcémica.

Diagnóstico diferencial

La magnitud de la evaluación que se requiere depende del grado de hipercalcemia. Cuando el calcio sérico está levemente elevado es importante asegurarse de que se está ante una verdadera hipercalcemia, y conviene efectuar el dosaje del calcio ionizado. El calcio sérico total puede modificarse en pacientes que reciben tiacidas, fosfato, difenilhidantoína, estrógenos o antiácidos que fijan fosfatos. Siempre que sea posible, hay que suspender su administración en forma temporaria y volver a determinar el calcio sérico.

En presencia de una hipercalcemia pronunciada se necesitan mayores evaluaciones (Fig. 85/5). Se recomienda la determinación de la PTH inmunoreactiva, el calcio urinario de 24 horas y una investigación que incluya el fósforo, la creatinina, el cloro y el pH sanguíneo. Se debe descartar una neoplasia cuando la hipercalcemia supera los 14 mg/dl. En ausencia de lesiones osteolíticas, deben sospecharse causas hormonales de una hipercalcemia oncogénica.

Si la hipercalcemia es leve o moderada, se debe insistir en la búsqueda de un hiperparatiroidismo primario. La determinación de la PTH circulante en el suero es la medida más directa y sensible de la función paratiroidea. El rango normal es de 2 a 6 mol/L. Un nivel de PTH no suprimido en presencia de hipercalcemia orienta el diagnóstico hacia un hiperparatiroidismo primario. Si el nivel de PTH está suprimido en presencia de un nivel de calcio elevado, el hiperparatiroidismo es improbable.

Pronóstico

El pronóstico de la hipercalcemia asociada con enfermedades malignas es malo; la supervivencia a un año es del 10 al 30%. En un estudio, el 50% de los pacientes fallecieron dentro del mes de comenzar el tratamiento, y el 75% estaban muertos a los tres meses. La hipercalcemia relacionada con el hiperparatiroidismo y otras etiologías tiene un buen pronóstico si se trata la causa productora.

Tratamiento

La hipercalcemia debe ser tratada en función de los tres mecanismos fisiopatológicos que la producen. El aumento de la reabsorción ósea por los osteoclastos es el mecanismo más común de hipercalcemia, pero el aumento de la absorción gastrointestinal de calcio y la disminución de la excreción renal del catión también la pueden causar. La severidad de la hipercalcemia y la urgencia de su tratamiento deben ser establecidas por los síntomas del paciente, la presencia de complicaciones, y el grado y rapidez de la elevación del calcio sérico. El umbral de hipercalcemia sintomático es variable, pero en general los síntomas aparecen con valores superiores a 12 mg/dl, y las complicaciones graves, con niveles superiores a 14-15 mg/dl (Tabla 85/9).

Las medidas generales incluyen hidratación para diluir el calcio sérico y promover la excreción renal, bloqueo de la movilización ósea, restricción del calcio de la dieta y suspensión de las drogas hipercalcemiantes.

Los pacientes con hipercalcemia asociada con cáncer están sustancialmente deshidratados como consecuencia

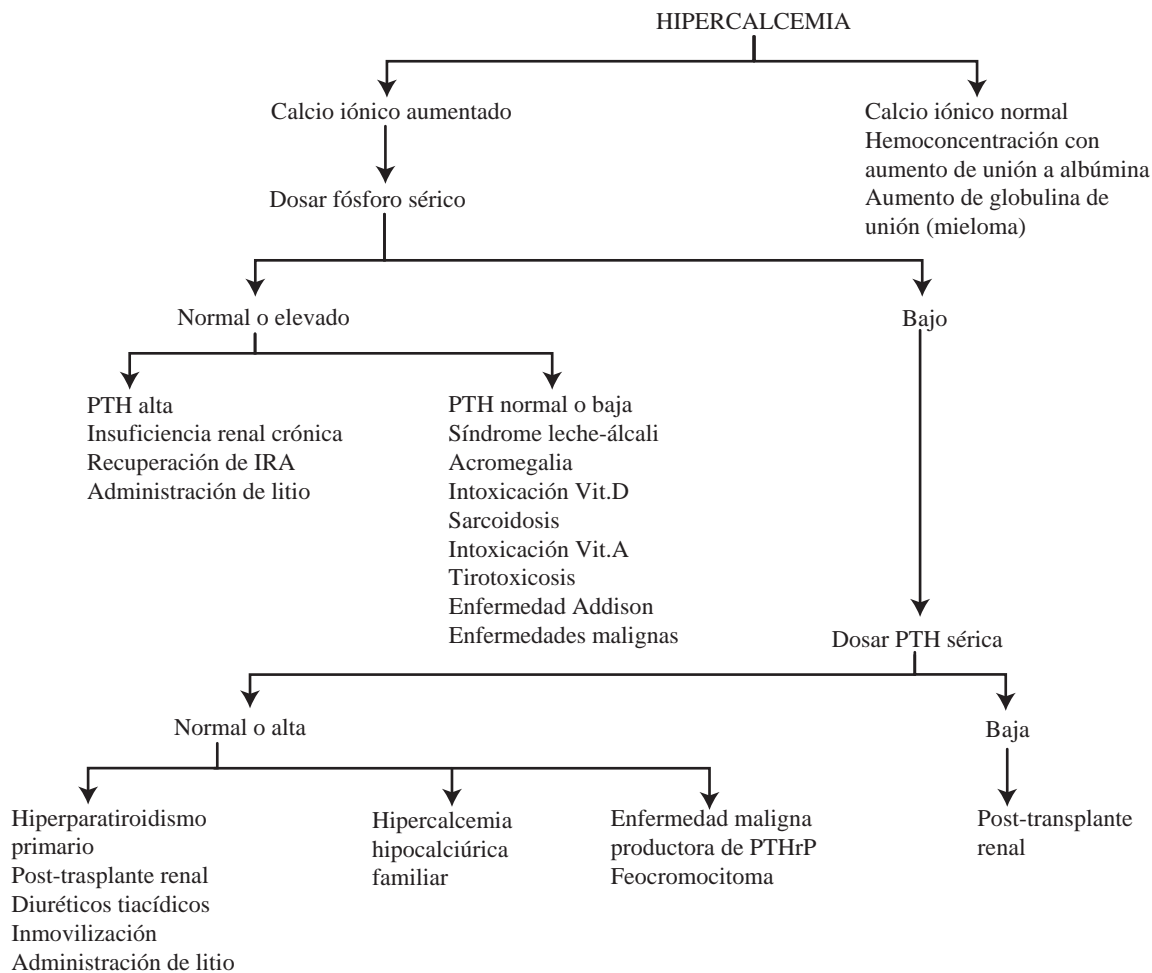


Fig. 85/5.- Etapas diagnósticas en la evaluación de la hipercalcemia.

de un defecto en la capacidad renal de concentración (diabetes insípida nefrogénica) inducido por la hipercalcemia y por la disminución de la hidratación oral resultante de la anorexia y de los vómitos. La deshidratación produce una reducción de la filtración glomerular que reduce más aún la capacidad del riñón de excretar el exceso de calcio sérico. Por ello es que la primera medida terapéutica debe ser la administración de solución salina. Aunque no existen guías definitivas para esta terapéutica, es práctica general administrar solución salina a una velocidad de 200 a 500 ml por hora, dependiendo de los niveles basales de deshidratación y la función renal, el estado cardiovascular del paciente, el grado de deterioro mental y la severidad de la hipercalcemia. El objetivo del tratamiento es aumentar la filtración glomerular, para poder aumentar la carga filtrada de calcio y de ese modo aumentar la excre-

ción renal del catión.

La furosemida facilita la calciuresis disminuyendo la reabsorción tubular de sodio y calcio, siempre que no se active el mecanismo renal de conservación de sodio. La droga no debe utilizarse mientras persista la depleción de volumen. La dosis inicial de furosemida es 10 a 40 mg cada dos horas por vía intravenosa. A medida que el calcio disminuye, la dosis de furosemida se reducirá.

La combinación de solución salina y furosemida produce una excreción de calcio de 2.000-4.000 mg/24 horas. Para que ello ocurra, se requieren altos volúmenes urinarios, que en el caso de las hipercalcemias graves deben alcanzar a los 400-500 ml/hora. Se debe recomponer el medio interno administrando 20 mEq de potasio y 2 mEq de magnesio por hora.

La terapéutica precedente es inefectiva en pacientes

Tabla 85/9.- Tratamiento de la hipercalcemia.

Droga	Dosis	Comienzo de acción	Respuesta	Seguridad
Solución salina	2.000-3.000 ml en 3 a 6 hs	Inmediato	80%	+++
Furosemida	20-40 mg/2 hs, 80-160 mg/24 hs	Inmediato	90%	++
Calcitonina	4-8 MRCU/Kg SC cada 6-12 hs	1-2 hs	75%	+++
Mitramicina	25 µg/Kg EV cada 2-7 días	12-24 hs	89%	+
Hidrocortisona	200-300 mg/día EV durante 3-5 días	1-5 días	50%	++
Etidronato	7,5 mg/Kg/día EV tres días seguidos		80%	++
Pamidronato	30, 60 o 90 mg en 24 hs	24-48 horas	88%	+++
Clodronato	300 mg/día EV durante cinco días	2 a 3 días	70%	+
Zoledronato	4 mg/IV en 5 minutos	2 a 3 días	90%	+++
Diálisis		Inmediato	100%	++

con insuficiencia renal no dependiente exclusivamente de deshidratación. En estos casos, la terapéutica inicial debe incluir la diálisis contra un dializado con baja o nula concentración de calcio.

Una vez que se ha instituido la terapéutica inicial precedente, la conducta siguiente es intentar inhibir la reabsorción ósea. Esta metodología es más lenta en el comienzo de acción que la expansión de volumen, pero la duración de su eficiencia es más sostenida.

Una serie de drogas disminuyen la reabsorción de sodio desde el hueso. La calcitonina inhibe la reabsorción osteoclástica del hueso y aumenta el *clearance* renal de calcio. Es la droga con comienzo de acción más rápido de todos los agentes anticálcemicos. Es útil en los estados de hiperreabsorción: neoplasias, inmovilización, enfermedad de Paget. El 75-90% de los pacientes con hipercalcemia por neoplasias responden bien a la calcitonina. A una dosis de cuatro a ocho unidades/Kg cada seis a 12 horas, se constata cierto grado de disminución del calcio en aproximadamente el 75% de los pacientes. La droga desarrolla resistencia al cabo de 48 horas de empleo, como resultado de una subregulación. Su efecto puede ser mantenido por cinco a seis días con la administración de corticoides. Los efectos colaterales de la calcitonina consisten en náuseas, vómitos, anorexia, enrojecimiento facial, calambres, diarreas y prurito.

La mitramicina inhibe la reabsorción ósea y la reabsorción tubular de calcio, mediante la inhibición de la síntesis del ARN de los osteoclastos. La droga se administra por infusión intravenosa en cuatro a seis horas en una dosis de 25 µg/kg/día. La misma puede repetirse a las 24 a 48 horas, dependiendo de la respuesta. El calcio sérico comienza a disminuir a las 12 horas y la respuesta máxima se obtiene en dos a tres días. Esta respuesta no se mantiene por largos períodos de tiempo, habitualmente sólo siete a 10 días. Una vez obtenida la respuesta deseada, la droga debe suspenderse, y se puede volver a administrar cuando la cifra de calcio llega a un nuevo nadir, para evitar la hipocalcemia. Los efectos tóxicos de la mitramicina son más evidentes en pacientes con insuficiencia renal e incluyen trombocitopenia, nefrotoxicidad y hepatotoxicidad.

Los glucocorticoides disminuyen la reabsorción osteoclástica del hueso, inhiben la OAF, bloquean la síntesis de prostaglandinas, inhiben los efectos de la vitamina D sobre la absorción intestinal de calcio, y pueden ser citotóxicos en neoplasias hematológicas. La dosis recomendada es de 200 a 300 mg de hidrocortisona por vía intravenosa diariamente, durante tres a cinco días. Son útiles en el tratamiento de la hipercalcemia de la sarcoidosis, hipervitaminosis A y D, mieloma múltiple, cáncer de mama y rara vez en el hiperparatiroidismo. Los glucocorticoides no deben ser utilizados como agentes únicos en el tratamiento de la hipercalcemia grave.

Los fosfatos orales o endovenosos disminuyen los niveles de calcio en todas las formas de hipercalcemia, aparentemente precipitando el calcio. Su empleo ha sido suplantado por los compuestos de bifosfonato recientemente incorporados.

Los bifosfonatos son un grupo de drogas que inhiben en forma directa la función de los osteoclastos, por unión a los cristales de hidroxapatita, inhibiendo su disolución. También bloquean la mineralización y la formación de hueso por inhibición del crecimiento de la hidroxapatita. La droga de primera línea para el tratamiento de la crisis

hipercalcémica es el pamidronato. El etidronato, el ibandronato, el clodronato y el zoledronato también han sido aprobados para este fin en distintos países. Debido a que estas drogas son mal absorbidas desde el intestino, en el manejo de la crisis hipercalcémica deben ser utilizados por vía intravenosa. Cuando se administran con un apropiado volumen de fluidos, los bifosfonatos reducen el nivel de calcio sérico a valores normales en la mayoría de los pacientes con hipercalcemia por enfermedad maligna. Se ha comprobado que el uso sistemático o aun profiláctico de los bifosfonatos en pacientes con mieloma y cáncer de mama no solamente disminuye la incidencia de hipercalcemia, sino que contribuye a aliviar el dolor y mejorar la calidad de vida.

La dosis aprobada de etidronato para el tratamiento de la hipercalcemia maligna con o sin lesiones osteolíticas es de 7,5 mg/kg IV diluido en 250 ml de solución fisiológica o dextrosa administrado en un período de cuatro horas por tres a siete días consecutivos. El pamidronato es más potente y menos tóxico que el etidronato. La dosis es de 30, 60 o 90 mg administrados en perfusión intravenosa en un período de 24 horas. La droga se expende en ampollas de 15 mg y en cápsulas de 100 mg. En algunos centros se administra en períodos de dos a tres horas. Los efectos colaterales incluyen hipertermia, trastornos gastrointestinales e hipopotasemia, hipofosfatemia e hipomagnesemia de grado leve. En comparación con el pamidronato, el zoledronato tiene la ventaja de una administración más rápida y simple, en 15 minutos por infusión, mientras que el pamidronato es menos costoso. Aunque no existe una comparación directa entre ambas drogas, algunos ensayos muestran una mayor eficacia del zoledronato, aunque la diferencia en el control de la calcemia es escasa.

El nitrato de galio tiene una acción similar a la de los otros agentes anticálcicos, pero su comienzo de acción es más lento. El mayor problema con el uso de este agente es la nefrotoxicidad. El estado de hidratación del paciente debe ser controlado estrechamente. La droga se administra en infusión de 200 mg/m² durante cinco días. Esta contraindicada en presencia de insuficiencia renal.

La hipercalcemia asociada con el hipertiroidismo y la insuficiencia renal puede responder al tratamiento con propranolol y corticoides, respectivamente.

Recientemente se ha tratado a un grupo de pacientes con hiperparatiroidismo primario con un esquema de corto tiempo del agonista del receptor de calcio R-568. El agonista produce una inhibición dosis dependiente de la secreción paratiroidea, y en las dosis utilizadas, disminución del calcio sérico ionizado. El producto R-568 ha sido suplantado por el Cinacalcet HCl, un ligando de segunda generación, que en el año 2004 ha sido aceptado por la FDA para el tratamiento de la hipercalcemia en pacientes con cáncer paratiroideo o pacientes en diálisis, pero no ha sido aprobado para el tratamiento del hiperparatiroidismo primario.

Tanto la hemodiálisis como la diálisis peritoneal pueden ser utilizadas para disminuir los niveles de calcio sérico en pacientes con profunda hipercalcemia, que presentan insuficiencia renal, que no responden a otras modalidades terapéuticas o que presentan riesgo de vida.

En presencia de hiperparatiroidismo, el tratamiento se orienta en función de las manifestaciones clínicas y de ciertos exámenes de laboratorio. Todos los pacientes sintomáticos deben ser sometidos a una paratiroidectomía, la cual debe ser realizada por un cirujano con experiencia

Tabla 85/10.- Indicaciones para la cirugía en el hiperparatiroidismo primario asintomático.

Determinación	Umbral para la intervención quirúrgica
Calcio sérico	1,0 mg/dl por encima del rango normal aceptado
Calcio urinario de 24 horas	>400 mg
Clearance de creatinina	Reducción de >30% comparado con controles de la misma edad
Densidad ósea	Reducción <2,5 desvío estándar por debajo del escore <i>t</i>
Edad	<50 años con hiperparatiroidismo primario
Examen físico	Presencia de síntomas (nefrolitiasis, fracturas patológicas, pancreatitis)

en este tipo particular de cirugía. El diagnóstico preoperatorio por imágenes permite localizar la glándula patológica, permitiendo una resección localizada. El centellograma con Sestamibi ^{99m}Tc, que difunde en las células y se concentra en las mitocondrias, permite un adecuado reconocimiento preoperatorio.

En la Tabla 85/10 se establecen las indicaciones específicas para cirugía en los pacientes asintomáticos con hiperparatiroidismo primario. En los pacientes que no serán sometidos a cirugía, el nivel de calcio sérico debe ser evaluado cada seis meses, no siendo necesario monitorizar la excreción urinaria de calcio en forma regular. La densitometría ósea debe ser repetida en forma anual en la zona lumbar, la cadera y la parte distal del radio. Los pacientes deben ser instruidos para mantener una adecuada hidratación y evitar la inmovilización y los diuréticos tiacídicos.

BIBLIOGRAFÍA

- Ariyan C., Sosa J.: Assessment and management of patients with abnormal calcium. *Crit Care Med* 34: (Suppl 4)S146-2004
- Barri J., Knoche J.: Hypercalcemia and electrolyte disturbances in malignancy. *Hemat Oncol Clin N Am* 10:775-1996
- Barzel U.: Acid-base balance in disorders of calcium metabolism. *New York State J Med* 76:234-1976
- Belezikian J., Potts J., Fuleiban G.: Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. *J Clin Endocrinol* 87:5353-2002
- Benabe J., Martinez Maldonado M.: Disorders of calcium metabolism. En Narins R.: Maxwell and Klemman's Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism (5^a. Editi) Mc Graw Hill, New York 1994
- Bilezikian J.: Management of hypercalcemia. *N Engl J Med* 326:1196-1992
- Bilezikian J., Rubin M., Silverberg S.: Primary hyperparathyroidism: diagnosis, evaluation and treatment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 11:345-2004
- Boden S., Kaplan F.: Calcium homeostasis. *Orthop Clin N Am* 21:31-1990
- Bushinsky D., Monk R.: Calcium. *Lancet* 352:306-1998
- Butterworth J., Zaloga G.: Calcium and magnesium as vasoactive drugs. *Bailliere's Clin Anaesth* 8:109-1994
- Chernow B., Zaloga G.: SCCM: Ions for society members: sulfate, chloride, calcium and magnesium. En *Critical Care State of the Art, SCCM Vol 5*, 1984
- Cheung C., Rotstein L., Asa S.: Parathyroid pathology: a practical approach. *Pathol Case Rev* 8:34-2003
- Chien-Te Lee, Chih-Chao Y., King-Kwan L.: Hypercalcemia in the emergency department. *Am J Med Sci* 331(3):119-2006
- Cumming A.: The role of calcium in intravenous fluid therapy. *Arch Emergen Med* 10:265-1993
- Defetos L.: Hypercalcemia in malignant and inflammatory diseases. *Endocrinol Metab Clin N Am* 31:141-2002
- Desai T., Carlson R., Geheb M.: Hypocalcemia and hypophosphatemia in acutely ill patients. *Crit Care Clin* 3: 927-1987
- Desai T., Carlson R., Geheb M.: Prevalence and clinical implications of hypocalcemia in acutely ill patients in a medical intensive care setting. *Amer J Med* 84:209-1988
- Edelson G., Kleerekoper.: Hypercalcemic crisis. *Med Clin N Am* 79:79-1995
- Edmondson S., Almquist T.: Iatrogenic hypocalcemic tetany. *Ann Emerg Med* 19:938-1990
- Frenning D.: Hypercalcemia in neoplastic disease. *Minnesota Med* 62:541-1979
- Germano T.: The parathyroid gland and calcium-related emergencies. *Top Emerg Med* 23:51-2001
- Hosking D.: Treatment of severe hypercalcemia with calcitonin. *Metab Bone Dis* 2:207-1980
- Jacobs T., Bilezikian J.: Rare causes of hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 90:6316-2005
- Kinirons M.: Newer agents for the treatment of malignant hypercalcemia. *Amer J Med Sci* 305:403-1993
- Kraft M., Btaiche I., Sacks G.: Treatment of electrolyte disorders in adult patients in the intensive care unit. *Am J Health Syst Pharm* 62:1663-2005
- Lamy O., Jenzer Closuit A., Burckhardt P.: Hypercalcaemia of malignancy: an undiagnosed and undertreated disease. *J Intern Med* 250:73-2001
- Lee C., Yang C., Lam K.: Hypercalcemia in the emergency department. *Amer J Med Sci* 331:119-2006
- Mallette L., Bilezikian J.: Primary hyperparathyroidism: clinical and biochemical features. *Medicine* 53:127-1974
- Marx S.: Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. *N Engl J Med* 343:1863-2000
- O'Dorisio T.: Hypercalcemic crisis. *Heart and Lung* 7:425-1978
- Paterson C.: Drugs for the treatment of hypercalcemia. *Postgrad Med J* 50:158-1974
- Reber P., Heath H.: Hypocalcemic emergencies. *Med Clin N Am* 79:93-1995
- Rizzoli R., Bonjour J.: Management of disorders of calcium homeostasis. *Bailliere's Clin Endocr Metab* 6:129-1992
- Root A.: Recent advances in calcium metabolism. II: Disorders of calcium homeostasis. *J Pediatrics* 88:177-1976
- Salmon W.: The problem of hypercalcemia. *South Med J* 66:85-1973
- Shepard M., Smith J.: Hypercalcemia. *Amer J Medical Sciences* 334:381-2007
- Stentrom G., Heedman P.: Clinical findings in patients with hypercalcemia. *Acta Med Scand* 195:473-1974
- Stewart A.: Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med* 352:373-2005
- Tomlinson S.: The investigation of hypercalcemia. *Metab Bone Dis* 2:161-1980
- Vincent J., Jankowski S.: Why should ionized calcium be determined in acutely ill patients? *Acta Anaesthesiol Scand* 39: Suppl 107, 281-1995
- Watters J., Gerrard D., Dodwell D.: The management of malignant hypercalcaemia. *Drugs* 52:837-1996
- Wysolmerski J., Broadus A.: Hypercalcemia of malignancy. *Annu Rev Med* 45:189-1994
- Zaloga G., Wilkens R., Tourville J.: A simple method for determining physiologically active calcium and magnesium concentrations in critically ill patients. *Crit Care Med* 15:813-1987

CAPÍTULO 86

Metabolismo del fósforo

DR. CARLOS LOVESIO

DISTRIBUCIÓN EN EL ORGANISMO

Un hombre normal de 70 Kg. contiene aproximadamente 712 gramos o 23.000 mmol de fósforo. El 80% de éste se encuentra en el hueso y el 9% en el músculo esquelético.

La mayor parte del fósforo en el músculo esquelético y en las vísceras es intracelular, y su concentración promedio en el agua celular es de 100 mmol/l. Mientras el potasio es el principal catión intracelular, el fósforo es el anión más importante. El fósforo intracelular se encuentra predominantemente en forma orgánica, como compuesto intermedio de carbohidratos, lípidos y proteínas. Una pequeña fracción es inorgánica, pero tiene trascendencia biológica por cuanto es la fuente de resíntesis del ATP.

El fosfato se encuentra en el plasma en dos formas, como compuesto ultrafiltrable y unido a las proteínas (Fig. 86/1). Aproximadamente el 20% del total está ligado a las proteínas. El resto, o fósforo inorgánico (Pi) se encuentra como ortofosfatos, compuestos derivados de la ionización secuencial del ácido fosfórico: $\text{H}_3\text{PO}_4 \rightarrow \text{H}^+ + \text{H}_2\text{PO}_4^- \rightarrow \text{H}^+ + \text{HPO}_4^{2-} \rightarrow \text{H}^+ + \text{PO}_4^{3-}$.

En los fluidos biológicos, el Pi se halla en dos formas iónicas: el fosfato bivalente y el fosfato monovalente, y el pK de este par buffer es de 6,8. Al pH normal del plasma, el 80% se encuentra en la forma bivalente.

Al pH neutro, 1 mmol/l de Pi equivale a 3,1 mg/dl y a 1,8 mEq/l. En los niños, la concentración de fósforo inorgánico sérico, que es el que habitualmente se determina

con los métodos de laboratorio estándar, varía entre 4,0 y 7,1 mg/dl (1,3 a 2,3 mmol/l). En adultos, la concentración sérica varía entre 2,8 y 4,5 mg/dl (0,9 a 1,5 mmol/l). En las personas normales la concentración sérica de fósforo es regulada dentro de un rango muy estrecho, aunque existen variaciones diurnas y estacionales.

METABOLISMO

El fósforo es un elemento crítico para el desarrollo esquelético, la mineralización ósea, la composición de la membrana celular, la estructura de los nucleótidos y los mecanismos de señales celulares. De forma similar al calcio, el nivel de fósforo sérico es mantenido dentro de un rango estrecho a través de un complejo interjuego entre la absorción intestinal, el intercambio con los depósitos intracelulares y óseos, y la reabsorción tubular renal. El órgano principal que regula la homeostasis del fósforo es el riñón. La hipofosfatemia estimula la síntesis de $1,25(\text{OH})_2\text{-D}$ (calcitriol) a través de la hidroxilasa respectiva en el riñón, permitiendo el aumento de la absorción del calcio y del fósforo en el intestino y aumentando la movilización de calcio y fósforo desde el hueso. En adición, la hipofosfatemia es un estímulo potente para aumentar la reabsorción tubular de fosfato. El aumento resultante en el calcio sérico inhibe la secreción de PTH con el subsiguiente aumento en la excreción urinaria de calcio y el aumento en la reabsorción tubular de fosfato. De este modo, se mantiene el nivel normal de calcio sérico y el fosfato sérico retorna a la normalidad. La PTH regula la reabsorción de fosfato, pero su función principal es mantener la homeostasis del calcio. La PTH aumenta la excreción urinaria de fosfato a través de la reducción de la expresión del trasportador Na-Pi.

El adulto normal ingiere aproximadamente 800 a 1.600 mg de fósforo por día con la dieta, aunque esta cantidad varía ampliamente. De la cantidad ingerida, un tercio es eliminado por la materia fecal y los dos tercios

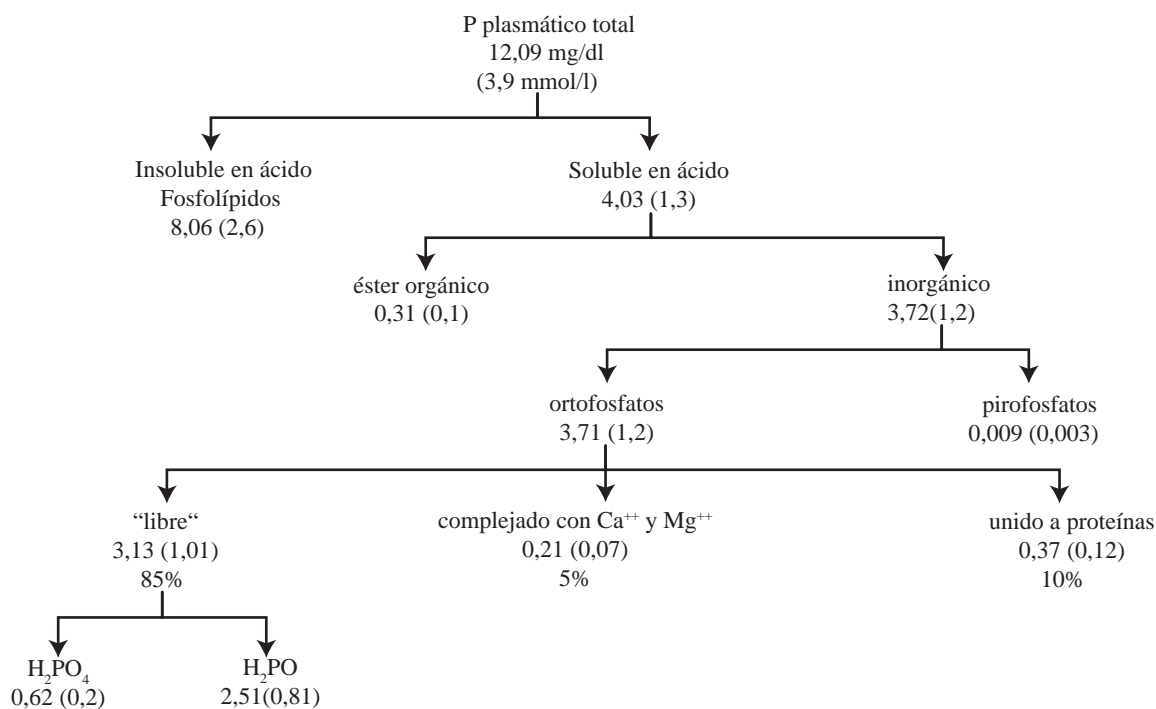


Fig. 86/1.- Distribución del fósforo en el plasma.

restantes por el riñón. Entre el 50 y el 65% del fósforo de la dieta es absorbido, en su mayor parte en el yeyuno. La absorción intestinal de fósforo depende del gradiente de concentración transmembrana del anión libre, y se produce exclusivamente por difusión pasiva. También se ha descrito una absorción intestinal activa por mecanismos dependientes de calcitriol, pero ésta ocurre en muy escasa medida en condiciones normales, siendo importante en situaciones de privación dietética o de deficiencia de fósforo. La absorción de fosfato puede disminuir con la ingesta elevada de calcio o con la ingesta de antiácidos con hidróxido de aluminio, que se unen al fósforo en el intestino, o por la administración de corticoides.

El fósforo es filtrado libremente en el glomérulo. Dentro de los niveles fisiológicos de fósforo sérico y durante una ingesta normal de fósforo, aproximadamente 6 a 7 g/día de fósforo son filtrados por el riñón. Más del 80% de la carga filtrada es reabsorbida en el túbulo proximal y una pequeña cantidad en el túbulo distal. El resto es eliminado en la orina. La forma más conveniente de evaluar el transporte renal de fosfato es calculando la reabsorción tubular máxima de fosfato en relación a la filtración glomerular (TMP/GFR). En el adulto normal este valor varía entre 2,5 y 4,2 mg/dl.

La reabsorción proximal se produce por transporte pasivo acoplado al sodio (cotransporte Na-P). En el riñón humano se han descrito dos sistemas distintos de cotransporte Na-Pi. El principal responsable de la homeostasis del Pi es el cotrasportador tipo 2, cuya familia incluye el NPT2a, NPT2b y NPT2c. La expresión del transportador NPT2a está restringida a la zona apical de la célula tubular renal proximal y a la zona basolateral de los osteoclastos. Un defecto en la proteína NPT2a es responsable de un aumento en la excreción fraccional de Pi en la orina, resultando en hipofosfatemia. Esta anomalía se asocia con defectos en la mineralización ósea y nefrolitiasis. La abundancia de NPT2a en el borde libre de las células tubulares renales es controlada por hormonas, de las cuales las mejor caracterizadas son la PTH y el factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF-23), aunque también depende de factores no hormonales.

La excreción urinaria de fosfato depende en gran medida de la ingesta oral del producto. El aumento del fosfato de la dieta se asocia con excreción urinaria total y fraccional aumentada. La depleción de fosfato provocada por dietas pobres en esta sustancia, o por pérdidas intestinales, se asocia habitualmente con una excreción disminuida. Se debe tener en cuenta que existe un máximo de capacidad reabsortiva de fosfato por el riñón (T_{mp}) que está en relación con la carga aportada y con el *clearance* de filtración glomerular.

La reabsorción tubular de fosfato es regulada fundamentalmente por la paratohormona (PTH). No obstante los múltiples factores que pueden regular la excreción renal de fosfato (Tabla 86/1), el nivel de actividad de PTH en el plasma es probablemente el factor más importante de tal control. La PTH induce fosfatemia por disminución del transportador NPT2a. El efecto se ejerce principalmente en el túbulo proximal. Los metabolitos de la vitamina D, por su parte, estimulan la reabsorción tubular de fosfato, y este efecto ocurre en parte en el túbulo proximal.

El eje clásico PTH/vitamina D no explica en forma completa la complejidad de la homeostasis del fosfato. Por ejemplo, los pacientes con raquitismo hereditario y adquirido hipofosfatémico presentan una pérdida profunda de fosfato

por el riñón y disrupción del aumento compensatorio del calcitriol pero mantienen niveles normales de PTH sérica y de calcio. Avances recientes en la comprensión de estos síndromes han implicado el reconocimiento de nuevos reguladores de la homeostasis del fosfato que pueden actuar en forma conjunta o independiente del control del metabolismo del calcio. A través del estudio de síndromes raros de disregulación de la homeostasis del fosfato, se han reconocido factores tales como el factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF-23) y el factor inductor tumoral de osteomalacia (TIO) como elementos activos en la regulación del metabolismo del fosfato.

HIPOFOSFATEMIA

Clasificación e incidencia

La hipofosfatemia no necesariamente indica una depleción de fósforo. En contraste, puede existir una depleción importante de fósforo en presencia de una concentración sérica de fósforo inorgánico normal o incluso elevada. El fósforo es tan abundante en la naturaleza que su déficit prácticamente nunca ocurre en individuos que se alimentan normalmente.

La hipofosfatemia se ha clasificado en moderada o severa de acuerdo con los niveles séricos de fósforo. Así, una hipofosfatemia moderada implica niveles séricos de fósforo de 1,0 a 2,5 mg/dl. En la hipofosfatemia severa, por su parte, los niveles de fósforo se encuentran por debajo de 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l).

La hipofosfatemia en los pacientes internados es una anomalía química común, hallada en aproximadamente 2 a 3% de las admisiones. El número de pacientes que eventualmente desarrollan hipofosfatemia durante la hospitalización aumenta significativamente, teniendo como causa las múltiples medicaciones y complicaciones de la enfermedad de base que pueden disminuir la concentración sérica de fósforo.

Etiología

Existen tres mecanismos básicos por los cuales se puede producir hipofosfatemia o una depleción de fosfatos:

1. Disminución de la absorción gastrointestinal de fósforo, debido a la ausencia de fósforo en la dieta o a una disminución en la absorción.
2. Existencia de un flujo neto de fosfato hacia sitios no extracelulares.
3. Pérdida renal de fósforo inorgánico o pérdida a través de diálisis extracorpórea.

En la Tabla 86/2 se indican las condiciones clínicas asociadas con hipofosfatemia.

Tabla 86/1.- Factores que modifican la reabsorción tubular de fosfatos

Factores	Aumentan	Disminuyen
Fósforo en la dieta	Dieta restringida en fósforo	Dieta rica en fósforo
Hormonas	Insulina, epinefrina, hormona de crecimiento, hormona tiroidea, calcitriol?, estrógenos?	Glucocorticoides, calcitonina
Trastornos ácido base	Alcalosis respiratoria	Acidosis metabólica, acidosis respiratoria

Tabla 86/2.- Causas de hipofosfatemia

Redistribución interna

Alcalosis respiratoria: dolor, ansiedad, ataque de pánico, intoxicación por salicilatos, sepsis, golpe de calor

Recuperación de malnutrición: infusión de carbohidratos

Recuperación de cetoacidosis diabética

Hormonas: insulina, glucagón, epinefrina, cortisol, calcitonina

Crisis blástica en leucemia

Síndrome de hueso hambriento

Aumento de la excreción urinaria

Hiperparatiroidismo primario o secundario

Desordenes del metabolismo de la vitamina D: deficiencia, raquitismo

Transplante renal

Expansión de volumen

Síndrome de Fanconi, Síndrome de Dent

Defectos tubulares renales congénitos

Abuso de alcohol

Acidosis respiratoria o metabólica

Empleo de diuréticos

Disminución de la absorción intestinal

Severa restricción de fósforo en la dieta

Abuso de antiácidos

Deficiencia de vitamina D

Diarrea crónica

Esteatorrea

Patogenia

La redistribución interna es la causa más frecuente de hipofosfatemia. Las condiciones clínicas asociadas son la alcalosis respiratoria aguda, el aumento de la insulina durante la administración de glucosa, la recuperación de la cetoacidosis diabética, y la realimentación de pacientes malnutridos. Estas condiciones estimulan la glicólisis, conduciendo a la formación de compuestos de glucosa fosforilada y a un pasaje intracelular de fósforo.

En pacientes con cetoacidosis diabética, el comienzo de la hipofosfatemia es habitualmente temprano, aparece en las primeras 24 horas y alcanza su máximo entre las 24 y 36 horas. Los pacientes diabéticos que desarrollan glucosuria, cetonuria y poliuria pierden excesiva cantidad de fosfato con la orina. La acidosis metabólica, por su parte, aumenta la pérdida urinaria de fosfato. Cuando el paciente es tratado con insulina y fluidos y se corrige la cetoacidosis, el fósforo sérico disminuye abruptamente y cesa la fosfatemia.

Una serie de factores pueden ser responsables de la depleción de fósforo en el alcohólico. La hipofosfatemia aparece en el 50% de los pacientes alcohólicos hospitalizados. Los factores que se han involucrado en la génesis de la hipofosfatemia del alcohólico son la disminuida absorción intestinal de fosfatos (escasa ingesta de fosfatos o vitamina D, empleo de quelantes de fosfatos para tratar la gastritis recurrente, diarrea crónica), el aumento de la excreción urinaria de fosfato (lesión tubular proximal inducida por alcohol, hiperparatiroidismo secundario por deficiencia de vitamina D), y el movimiento del fosfato al interior de las células (alcalosis respiratoria aguda, sepsis, síndrome de realimentación en pacientes malnutridos).

Se ha denominado Síndrome de realimentación al cuadro clínico que aparece en pacientes desnutridos que son realimentados después de una significativa pérdida de peso. Marik y col. han comprobado que una situación similar se presenta en pacientes ingresados en terapia

intensiva, incluso después de cortos períodos de ayuno, en particular si presentan cuadros hipercatabólicos y son sometidos a asistencia ventilatoria mecánica.

Las alteraciones en el metabolismo del fosfato son fundamentales en el Síndrome de realimentación. En los individuos en ayuno, el catabolismo de las grasas y músculos conduce a una pérdida de masa muscular seca, agua y minerales. A pesar de una reducción en el contenido del fosfato corporal total, la concentración sérica generalmente permanece en el rango de referencia normal debido al ajuste en la excreción renal. Con el aporte de carbohidratos como fuente energética durante la realimentación, se estimula la liberación de insulina. La repleción de carbohidratos y la liberación de insulina aumentan la captación celular de glucosa, fósforo y potasio. La combinación de una depleción de los depósitos de fósforo y el incrementado flujo del anión hacia el espacio intracelular conduce a una severa hipofosfatemia extracelular. Los niveles bajos de potasio sérico se asocian con depleción de los depósitos de alta energía y del ATP, alterando el metabolismo celular.

En el síndrome de hueso hambriento que sigue a la paratiroidectomía para la corrección del hiperparatiroidismo, se produce una deposición masiva de fósforo y calcio en el hueso, resultando en hipocalcemia e hipofosfatemia.

Cuadro clínico

Existen al menos cinco consecuencias comprobadas de la hipofosfatemia grave (Tabla 86/3): 1) disfunción hematológica; 2) disfunción cardíaca; 3) disfunción hepática; 4) alteraciones del sistema nervioso; y 5) insuficiencia respiratoria.

Se admite que la hemólisis ocurre sólo cuando la concentración de fósforo sérico es menor de 0,5 mg/dl, y probablemente en presencia de influencias adicionales tales como la acidosis grave. En pacientes sometidos a nutrición parenteral se ha comprobado una depresión de la actividad quimiotáctica, fagocítica y bactericida de los granulocitos, que coincide con la presencia de hipofosfatemia. El mecanismo propuesto para explicar la alteración inducida por la hipofosfatemia ha sido la disminución en la síntesis del ATP. Los efectos de la hipofosfatemia sobre la función plaquetaria no han sido definitivamente establecidos. Sobre las plaquetas, se ha descrito un defecto en la retracción del coágulo y la presencia de plaquetopenia.

La disfunción eritrocitaria está bien documentada y se relaciona directamente con los efectos de la hipofosfatemia sobre la vía glucolítica eritrocitaria. La relación entre hipofosfatemia y disminución del 2-3 DPG eritrocitario es especialmente importante en tejidos donde el oxígeno es necesario para la producción de energía. Ese compuesto tiene un papel importante en el cerebro, donde la oxidación de la glucosa a través del ciclo de Krebs es necesaria para la síntesis de ATP.

En el contexto de la hipofosfatemia se ha descrito una cardiomiopatía, en particular en pacientes alcohólicos, sometidos a nutrición parenteral, o internados en terapia intensiva. La depresión funcional es reversible con el aporte de fósforo. También se han reconocido arritmias en asociación con la hipofosfatemia.

Los efectos de la hipofosfatemia sobre el SNC fueron caracterizados sintomatológicamente pero no pudieron ser definidos desde el punto de vista fisiopatológico. En pacientes con hipofosfatemia significativa aparecen sig-

Tabla 86/3.- Manifestaciones de la hipofosfatemia.

Sistémicas	Musculoesqueléticas
Letargia, malestar general	Debilidad, mialgia, rabdomiólisis, osteomalacia
Hepáticas	Cardiacas
Disfunción hepática, en particular en pacientes con cirrosis previa	Alteración de la función miocárdica, arritmias, insuficiencia cardiaca congestiva, muerte súbita
Hematológicas	Pulmonares
Glóbulos rojos: anemia hemolítica	Insuficiencia respiratoria aguda por debilidad muscular
Glóbulos blancos: disminución de la quimiotaxis	Renales
Plaquetas: trombocitopenia, disminución de la función	Aumento de la síntesis de calcitriol
Sistema nervioso central	Aumento excreción de calcio, magnesio, glucosa
Parálisis arrefléxica aguda, confusión, coma, parálisis de nervios craneales, pérdida sensitiva, letargia, parestesias, convulsiones	Disminución de la síntesis de amonio
	Endocrinas
	Resistencia insulínica

nos compatibles con una encefalopatía metabólica, como irritabilidad, aprensión, calambres musculares, parestesias, disartria, síndrome de Guillain-Barré, obnubilación, crisis convulsivas y coma. Este síndrome ha sido observado en pacientes sin otras causas aparentes de encefalopatía tratados con alimentación parenteral y también en pacientes con supresión alcohólica.

Observaciones clínicas y un número de estudios experimentales han demostrado que la deficiencia de fosfato puede causar disfunción del músculo esquelético. En pacientes con alcoholismo crónico puede aparecer hipofosfatemia extrema, en particular cuando son hospitalizados y sometidos a un aporte masivo de carbohidratos. En estos pacientes se observa que, cuando el fósforo sérico desciende por debajo de 1 mg %, se produce un súbito aumento de la CPK, asociado con mioglobulinuria, lo cual se ha atribuido a una rabdomiólisis aguda. También se han descrito casos de rabdomiólisis durante la nutrición parenteral, la cetoacidosis diabética y el coma hiperosmolar. Las manifestaciones pueden variar desde pacientes asintomáticos hasta la presencia de debilidad, edema muscular, dolor y parálisis. Los hallazgos de laboratorio incluyen mioglobulinuria, aumento del potasio, del ácido úrico, del calcio, de la urea, de la creatinina y de la CPK.

La insuficiencia respiratoria y el fracaso en el retiro del paciente de la asistencia respiratoria mecánica se producen en la hipofosfatemia como consecuencia de la debilidad diafragmática, y se ha comprobado en pacientes que reciben nutrición parenteral prolongada y en alcohólicos.

Tratamiento

El tratamiento de la hipofosfatemia está justificado cuando se sospecha tal deficiencia. El objetivo es mantener un Pi sérico entre 2 y 3 mg/dl, lo cual requiere una individualización del dosaje así como la determinación frecuente de los niveles séricos de fósforo y de calcio. Las sustancias disponibles para el tratamiento son: la leche en pacientes que toleran la ingesta oral; el fosfato de sodio, que puede ser utilizado por vía oral en dosis de 15 a 30 ml tres veces por día (contiene 1,63 mmol de fósforo/ml), y el fosfato de sodio o potasio para empleo endovenoso, que contiene 3 mmol/ml de fósforo inorgánico. Se recomienda administrar una infusión de fosfato a una velocidad de 0,02 a 0,03 mmol/kg por hora (0,6 a 0,9 mg/kg por hora), con control de los niveles séricos cada seis horas. En muchos casos, estos pacientes también presentan hipopotasemia e hipomagnesemia. Las soluciones de fosfato deben ser utilizadas con mucha precaución en pacientes con insuficiencia renal.

La mejor terapéutica de la hipofosfatemia es su prevención. En pacientes sometidos a nutrición parenteral,

se recomienda administrar 11 a 14 mmol de fósforo por cada 1.000 calorías. Los pacientes hiperglucémicos que requieren insulina durante la nutrición parenteral, o con historia de pérdida crónica de peso, alcoholismo, o terapia crónica con diuréticos, pueden requerir mayor suplementación de fósforo. Como profilaxis de la hipofosfatemia en la cetoacidosis diabética, se deben administrar 20 mmol/l de fosfato de potasio. Rudman y col. recomiendan administrar 0,018 g/kg/día de fósforo si no existen pérdidas extrarenales o estados hipermetabólicos.

Las contraindicaciones para el empleo de sales de fósforo son la hipocalcemia de cualquier origen, la hipofosfatemia, la oliguria y la presencia de grandes áreas de necrosis tisular.

Las complicaciones potenciales del empleo de sales de fosfato son la hipocalcemia, la hipomagnesemia, el desarrollo de hiperfosfatemia, la deposición metastásica de fosfato de calcio, la hiperpotasemia y la diuresis osmótica con deshidratación e hipernatremia.

HIPERFOSFATEMIA

La hiperfosfatemia es rara en las áreas de medicina intensiva, debiendo descartarse causas iatrogénicas. La concentración exacta de fosfato requerida para formular el diagnóstico de hiperfosfatemia no ha sido establecida. En pacientes con insuficiencia renal crónica, un nivel aceptable prediálisis de fosfato sería de 3,5 a 5,5 mg/dl (idealmente entre 3,5 y 4,5 mg/dl). La National Kidney Foundation recomienda mantener un nivel de fosfato sérico por debajo de 4,6 mg/dl.

Etiología

La hiperfosfatemia puede producirse por varios mecanismos (Tabla 86/4)

- Aumento en el aporte de fosfato, ya sea por la dieta o en soluciones parenterales;
- Disminución en la excreción debido a un descenso del *clearance* de filtración glomerular;
- Aumento en el umbral renal de fósforo, o TmP/GFR;
- Aumento del turnover interno, por lisis celular masiva.

Se pueden producir combinaciones variadas de estos factores, y también se deben descartar las pseudohiperfosfatemias, que pueden ocurrir en presencia de hiperglobulinemias o hiperlipidemias.

En la insuficiencia renal, la hiperfosfatemia es más frecuente que la hipofosfatemia. El fosfato sérico comienza a aumentar cuando la filtración glomerular disminuye a menos de 60 mL/min La ingesta en la dieta debe

Tabla 86/4.- Causas de hiperfosfatemia.

<i>Aumento de la carga exógena</i>
Infusión intravenosa
Suplementación oral
Intoxicación con vitamina D
Enemas de fosfato
Intoxicación aguda con fósforo
<i>Aumento de la carga endógena</i>
Síndrome de lisis tumoral
Rabdomiólisis
Infarto de intestino
Hipertermia maligna
Hemólisis
Trastornos ácido base: acidosis láctica, cetoacidosis diabética, acidosis respiratoria
<i>Reducción de la excreción urinaria</i>
Insuficiencia renal
Hipoparatiroidismo
Acromegalia
Calcinosis tumoral
Intoxicación con vitamina D
Terapia con bisfosfonatos
Deficiencia de magnesio
<i>Pseudohiperfosfatemia</i>
Mieloma múltiple
Hemólisis <i>in vitro</i>
Hipertrigliceridemia

restringirse en este momento. Es habitual que cuando la filtración glomerular es menor de 30 mL/min el fosfato sérico se encuentre aumentado. En pacientes críticos que presentan insuficiencia renal aguda o crónica, este aumento se hace más evidente, especialmente debido a que el fosfato es influenciado por distintos factores, incluyendo los cambios en el balance ácido base y el aporte de soluciones parenterales.

Durante la lisis celular masiva (rabdomiólisis, hemólisis severa, lisis tumoral), los metabolitos liberados entran rápidamente a la circulación; la eliminación renal es insuficiente en parte debido a deshidratación o deterioro renal asociado, y los niveles de fosfato, ácido úrico y potasio aumentan. El síndrome de lisis tumoral, que resulta de la muerte celular masiva, se puede observar en linfomas de alto grado y en leucemias con gran número de leucocitos, cuando se produce una destrucción rápida por quimioterapia.

Cuadro clínico

Cuando la hiperfosfatemia se desarrolla rápidamente, en horas o días, produce un síndrome de "exceso de fósforo" (Tabla 86/5). Los síntomas y signos son debidos a la hipocalcemia inducida (con concentraciones de calcio sérico menores de 3,5 mEq/l) y/o la deposición rápida de sales de fosfato de calcio en órganos y tejidos. La hi-

Tabla 86/5.- Efectos de la hiperfosfatemia.

Organo o tejido	Síntomas y signos
Corazón	Trastornos de conducción, arritmias, shock
Riñón	Oliguria, anuria y azoemia progresiva
Aparato digestivo	Anorexia, nauseas, vómitos, ileo paralítico
Pulmón	Disnea, trastornos de la difusión de oxígeno
Cornea y conjuntiva	Inflamación aguda, dolor, ojo rojo
Piel	Erupciones papulares, necrosis isquémica

pocalcemia y la tetania pueden producirse rápidamente cuando aumenta el fosfato en el plasma. Un aumento en el producto calcio por fósforo sérico por encima de 70 resulta en la deposición de calcio en los tejidos blandos, con disminución de los niveles de calcio sérico.

En la Figura 86/2 se indica un algoritmo para establecer la causa probable de la hiperfosfatemia.

Prevención y tratamiento

La prevención incluye la eliminación de fuentes endógenas y exógenas de fosfatos en pacientes con insuficiencia renal. En pacientes con síndrome de lisis tumoral, la prevención de la nefropatía por uratos puede evitar el desarrollo de hiperfosfatemia en muchos casos a pesar del aumento de la carga de fósforo producido por la destrucción celular.

En pacientes con hiperfosfatemia severa, está indicada la remoción del fósforo del organismo. La diálisis en combinación con el empleo de altas dosis de quelantes intestinales del fósforo reducen los niveles de fósforo sérico en 12 a 36 horas.

El control de los niveles de fosfato continúa siendo un problema en pacientes con insuficiencia renal terminal. La hiperfosfatemia aumenta en forma significativa el riesgo de morbimortalidad en esta población. La diálisis y la restricción de los fosfatos en la dieta no permiten un control adecuado del fosfato sérico en la mayoría de los pacientes con insuficiencia renal terminal. Una manera adecuada de tratar a estos pacientes es con el empleo de quelantes del fosfato por vía oral (Tabla 86/6 -Schucker y Ward-), pero estas drogas tienen el riesgo potencial de producir efectos adversos, tanto agudos como crónicos. El objetivo del tratamiento de la hiperfosfatemia es balancear los efectos adversos de estas drogas contra los riesgos asociados al desequilibrio electrolítico.

En pacientes con insuficiencia renal crónica terminal e hiperfosfatemia severa intratable, la paratiroidectomía puede estar indicada para reducir los efectos liberadores de fósforo de la paratohormona a nivel óseo.

Tabla 86/6.- Quelantes del fosfato utilizados en el tratamiento de la hiperfosfatemia.

Droga	Dosis inicial diaria	Capacidad de unión a fósforo	Comentario
Hidróxido de aluminio	5,7 g	22,3 mg fosforo/5 ml	Riesgo de osteomalacia y encefalopatía, utilizar sólo cuando el fosfato sérico >7 mg/dl
Carbonato de calcio	5 g	43 mg fósforo/1 g calcio elemental	Riesgo de hipercalcemia
Acetato de calcio	4002 mg	106 mg fósforo/1 g calcio elemental	Contiene menos calcio elemental que el carbonato de calcio
Sevelamer (Renagel®)	2400 mg	80 mg fósforo/1 g sevelamer	Máxima acción a pH 7
Lanthanum (Fosrenol®)	750 mg		Unión en amplio pH

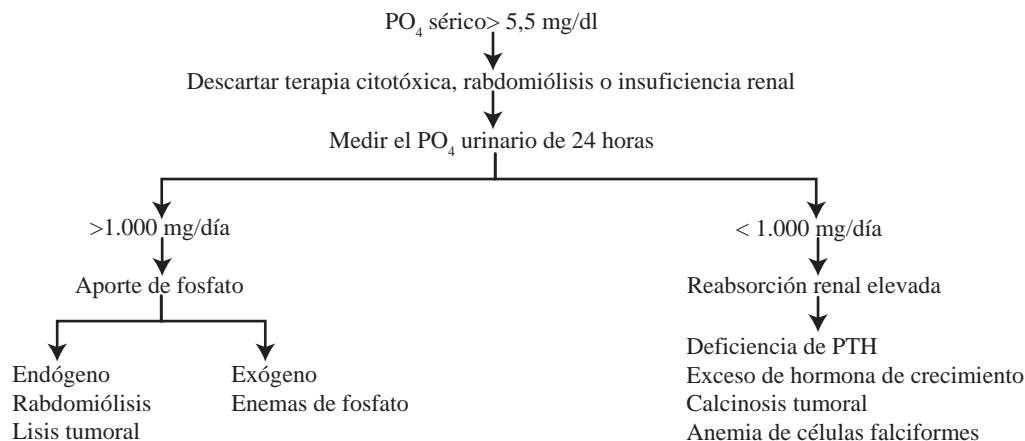


Fig. 86/2.- Diagnóstico de la hiperfosfatemia.

BIBLIOGRAFÍA

- Blumsohn A.: What have we learnt about the regulation of phosphate metabolism? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 13:397-2004
- Desai T., Carlson R., Geheb M.: Hypocalcemia and hypophosphatemia in acutely ill patients. *Crit Care Clinics* 3:927-1987
- DiMeglio L., White K., Econs M.: Disorders of phosphate metabolism. *Endoc Metab Clin N Am* 29:591-2000
- Ghanekar H., Welch B., Moe O.: Post renal transplantation hypophosphatemia: a review and novel insights. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 15:97-2006
- Gravelyn T., Brophy N., Siegert C.: Hypophosphatemia associated respiratory muscle weakness in a general inpatient population. *Amer J Med* 84:870-1988
- Havely J., Bulvik S.: Severe hypophosphatemia in hospitalized patients. *Arch Intern Med* 148:153-1988
- Jan de Beur S.: Tumoral calcinosis: a look into the metabolic mirror of phosphate homeostasis. *J Clin Endocrinol Met* 90:2469-2005
- Juan D.: The causes and consequences of hypophosphatemia. *Surg Gynec Obst* 153:589-1981
- Knochel J.: The pathophysiology and clinical characteristics of severe hypophosphatemia. *Arch Intern Med* 137:203-1977
- Knochel J.: The clinical status of hypophosphatemia. *N Engl J Med* 313:447-1985
- Knochel J., Agarwal R.: Hypophosphatemia and hyperphosphatemia. En Brenner B. (Edit.): *The kidney*. Saunders, Philadelphia, 1996
- Lafrance J., Leblanc M.: Metabolic, electrolytes, and nutritional concerns in critical illness. *Crit Care Clin* 21:305-2005
- Lauts N.: Management of the patient with refeeding syndrome. *J Infusion Nursing* 28:337-2005
- Levi M., Popovtzer M.: Disorders of phosphate balance. En Schrier R.: *Atlas of diseases of the kidney*. On line edition. <http://cnserv0.nkf.med.ualberta.ca/cn/Schrier/Default6.htm> Consultado marzo 2006
- Levine B., Kleeman Ch.: Hypophosphatemia and hyperphosphatemia. En Narins R. (Maxwell y Kleeman's): *Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism* (Fifth Ed.) Mc Graw Hill. New York 1994
- Marik P., Bedigian M.: Refeeding hypophosphatemia in critically ill patients in an intensive care unit. *Arch Surg* 131:1043-1996
- Prie D., Beck L., Urena P.: Recent findings in phosphate homeostasis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 14:318-2005
- Ritz E.: Acute hypophosphatemia. *Kidney Int* 22:84-1982
- Rosen G., Boullata J.: Intravenous phosphate repletion regimen for critically ill patients with moderate hypophosphatemia. *Crit Care Med* 23:1204-1995
- Rubin M., Narins R.: Hypophosphatemia: Pathophysiological and practical aspects of its therapy. *Semin Nephrol* 10:536-1990
- Schucker J., Ward K.: Hyperphosphatemia and phosphate binders. *Am J Health-Syst Pharm* 62:2355-2005

- Solomon S., Kirby D.: The refeeding syndrome: a review. *J Parent Enteral Nutr* 14:90-1990
- Subramanian R., Khardori R.: Severe hypophosphatemia: pathophysiologic implications, clinical presentations and treatment. *Medicine* 79:1-2000
- Weisinger J., Bellorin-Font E.: Magnesium and phosphorus. *Lancet* 352-391-1998
- Yanagawa N., Nakhaul F.: Physiology of phosphorus metabolism. En Narins R. (Maxwell y Kleeman's): *Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism* (Fifth Ed.) Mc Graw Hill. New York 1994
- Zaloga G., Chernow B.: Divalent ions: calcium, magnesium and phosphorus. En Chernow B. (Edit). *The pharmacologic approach to the critically ill patient*. 3er. Edit. Williams and Wilkins, Baltimore, 1994

CAPÍTULO 87

Metabolismo del magnesio

DR. CARLOS LOVESIO

DISTRIBUCIÓN EN EL ORGANISMO

El magnesio es uno de los elementos más abundantes en el organismo y ocupa el cuarto lugar entre los cationes, superado por el calcio, sodio y potasio. El adulto normal posee de 20 a 28 g (2.000 mEq o 1.000 mmol) en total. La mayor parte del magnesio se localiza en el interior de las células (99%). Es el segundo catión intracelular, después del potasio.

La concentración de magnesio en plasma es mantenida constante en el adulto, entre 0,75 a 1,25 mmol/l (1,5 a 2,5 mEq/l; 1,7 a 2,2 mg/dl). Se debe tener presente que 1 mmol de magnesio equivale a 2 mEq y a 24 mg. Por análisis de emisión espectroscópica se han hallado las mayores concentraciones de magnesio en el hueso (55%) y en el músculo (25% del total). El contenido total de magnesio del organismo es de 1.000 mmol o 24.000 mg.

METABOLISMO

La ingesta dietética normal de magnesio del adulto es de 300 a 360 mg/día. Es necesario un ingreso de magnesio de alrededor de 3,6 mg/kg/día para mantener el balance del catión. Los alimentos con alto contenido de magnesio incluyen las verduras de hojas, legumbres, peces y carnes. El ingreso por la dieta es la única fuente por la cual el organismo puede repleccionar sus depósitos de magnesio. Los requerimientos pueden aumentar durante el embarazo, la lactancia y la adolescencia. La absorción intestinal tiene lugar predominantemente en la región proximal, en particular el duodeno y el yeyuno alto. Con una dieta normal, un tercio del magnesio pasa la barrera enteral y los dos tercios restantes son excretados con las heces. Con dietas pobres en magnesio, se absorbe hasta el 80%, mientras que sólo se absorbe el 25% cuando el ingreso de magnesio es elevado. La absorción de magnesio se produce por un sistema de transporte saturable y difusión pasiva.

A pH fisiológico la distribución del magnesio plasmático es similar a la del calcio: ionizado 55%, unido a proteínas 32%, fosfato de magnesio 3%, citrato de magnesio 4%, no determinado 6% (Fig. 87/1). Sin embargo, los nuevos métodos de electrodo selectivo de Mg, espectroscopía de absorción atómica y ultrafiltración indican que el Mg sérico está ionizado en un 67%, unido a las proteínas en un 19%, y complejado en un 14%. Las determinaciones clínicas estándar de Mg sérico total reflejan las tres formas. El Mg complejado y el unido a las proteínas no está disponible para la mayoría de los procesos bioquímicos. Se debe tener en cuenta que los niveles de Mg sérico total no se correlacionan con el Mg^{2+} en los pacientes críticos debido a las variaciones asociadas en la concentración de proteínas plasmáticas, balance ácido base, trastornos metabólicos y drogas que afectan el balance de Mg. Por otra parte, puesto que el suero contiene sólo el 0,3% del magnesio total del organismo, es obvio que la medición del Mg total del suero refleja muy escasamente el estado del magnesio corporal total, aunque aún continúa siendo utilizada como el estándar para definir la

hipomagnesemia en los pacientes críticos.

Las pérdidas normales con el sudor son de 15 mg/día, y aproximadamente la tercera parte del magnesio aportado con la dieta es excretado con la orina. El riñón se considera como el órgano fundamental en la homeostasis definitiva del magnesio. Se ha demostrado que el hombre excreta sólo el 3% del magnesio filtrado, y que la excreción puede aumentar hasta el 25% de la cantidad filtrada en condiciones de aporte elevado de magnesio. Se admite que el 77% del magnesio filtrado por el glomérulo, que representa el 20 al 30% es reabsorbido en el túbulo proximal, y el 65% se reabsorbe en la parte gruesa cortical de la porción ascendente del asa de Henle. Puesto que no se produce secreción tubular de magnesio, los cambios en la excreción están determinados por diferentes influencias que modifican el grado de reabsorción. La conservación de Mg por el riñón normal durante la deprivación del catión puede disminuir la excreción fraccional a menos del 0,5%. A la inversa, el riñón aumenta la excreción de Mg a niveles aproximados a la carga filtrada durante el aumento del ingreso o la administración excesiva de Mg. Durante la insuficiencia renal la excreción fraccional de Mg aumenta progresivamente, y el nivel de Mg sérico total es mantenido en rangos normales hasta los estadios finales, cuando aparece la hipermagnesemia.

Múltiples factores afectan la distribución del magnesio ionizado y las concentraciones en el plasma y en las células del catión (Tabla 87/1).

ROL FISIOLÓGICO DEL MAGNESIO

Como cofactor metabólico, el magnesio desempeña un rol en más de 300 reacciones enzimáticas y está involucrado en el metabolismo energético, la utilización de la glucosa, la síntesis proteica, la síntesis y degradación de los ácidos grasos, la contracción muscular, y en todas las funciones de la ATPasa y en virtualmente todas las reacciones hormonales. El magnesio está estrechamente involucrado en el mantenimiento del balance iónico celular a través de su asociación con el sodio, potasio y calcio.

El magnesio es importante en los procesos fisiológicos

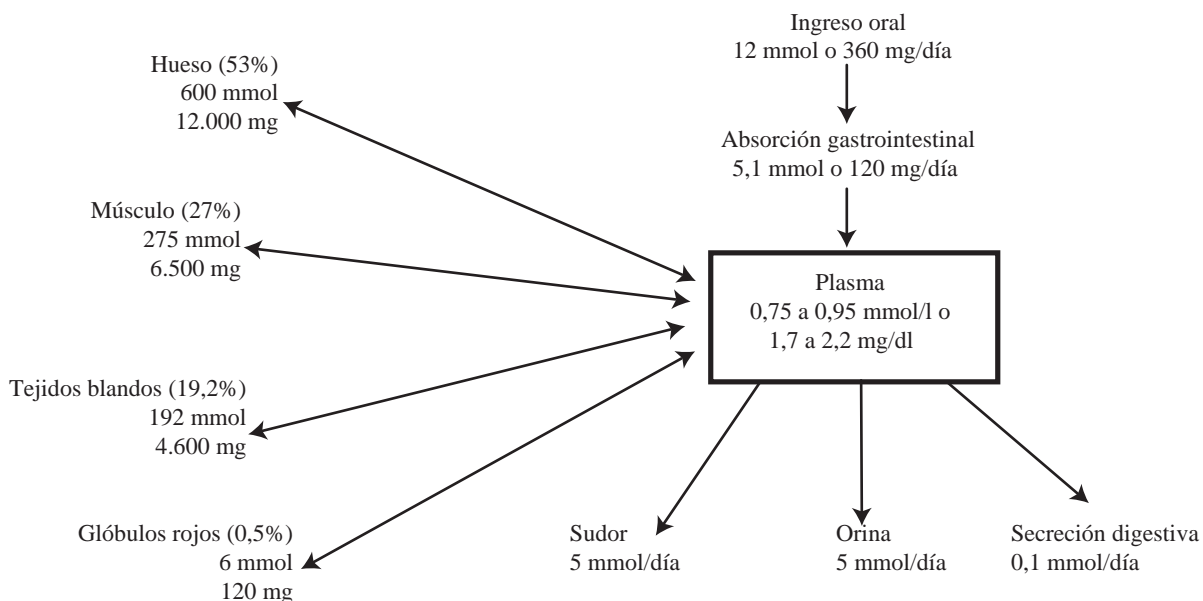


Fig. 87/1.- Distribución del magnesio en el organismo.

Tabla 87/1.- Factores que influyen el balance de magnesio.

<i>Factores que aumentan la retención de magnesio</i>	<i>Drogas que disminuyen la retención de magnesio</i>	<i>Factores que disminuyen la retención de magnesio</i>
Hormona paratiroidea	Diuréticos	Expansión de volumen
Hipocalcemia	Digoxina	Acidosis metabólica
Vitamina D	Aminoglucósidos	Insuficiencia renal
Alcalosis metabólica	Ciclosporina	Hipercalemia
Depleción de volumen	Cisplatino	Depleción de fósforo
Depleción de magnesio	Anfotericina B	Hipermagnesemia
	Catecolaminas	Diarrea crónica o vómitos
	Agentes antineoplásicos	Diabetes
	Laxantes	Pancreatitis
	Alcohol	

que involucran el almacenamiento, transferencia y utilización de la energía. El Mg complejo con el ATP es un sustrato para las enzimas que actúan en la transducción de señales, incluyendo fosfatasa y fosfoquinasas en la membrana plasmática y dentro del compartimento intracelular. Las reacciones enzimáticas que involucran al ATP requieren Mg^{2+} , que neutraliza la carga negativa del ATP para facilitar la unión a enzimas y asistir en la hidrólisis de las uniones PO_4^{2-} terminales.

El Mg^{2+} intracelular regula el metabolismo intermedio activando enzimas glicolíticas y del ciclo del ácido tricarboxílico. El Mg afecta indirectamente la síntesis proteica por cuatro mecanismos: a) facilitando la polimerización del ácido nucleico, b) facilitando la unión de los ribosomas al mRNA, c) acelerando la síntesis y degradación del ADN y d) regulando la interacción proteína:ADN y por tanto la actividad transcripcional. La adenilciclase también requiere del Mg^{2+} para generar el segundo mensajero intracelular cAMP.

El Mg^{2+} intracelular afecta significativamente el metabolismo del calcio y del potasio. Como catión bivalente el magnesio compite con el calcio por sitios de unión a la membrana y modula la unión y liberación del calcio del retículo sarcoplásmico. Efectos colaterales incluyen el mantenimiento de niveles bajos de reposo de Ca^{2+} intracelular, modulando la contracción muscular. El metabolismo del calcio es controlado fundamentalmente por la paratohormona, existiendo evidencias que el Mg^{2+} modula el balance del calcio por sus acciones sobre esta hormona.

El Mg^{2+} regula el transporte de potasio por vía del sistema $Na^+-K^+-ATPasa$ como un cofactor. Esta acción influye en los flujos de sodio y de potasio, lo que determina el potencial eléctrico a través de la membrana celular.

En resumen, la deficiencia de magnesio puede dificultar la fosforilación oxidativa, el metabolismo proteico, y el flujo de electrolitos transmembrana en los tejidos cardíaco y nervioso.

HIPOMAGNESEMIA

El déficit de magnesio es común, produciéndose en el 11% de los pacientes hospitalizados y en el 20 al 60% de los pacientes en las unidades de cuidado intensivo. A despecho de esta frecuencia y de la gravedad del problema, el déficit de magnesio generalmente es subestimado.

La homeostasis del magnesio involucra la interacción entre tres sistemas orgánicos: riñones, intestino delgado y hueso. La deprivación aguda de Mg aumenta la reabsorción tubular y la absorción intestinal. El mecanismo de estas alteraciones compensatorias en el transporte de

Mg no es totalmente conocido. Varios informes indican una falta de correlación de estas alteraciones con la concentración total de Mg sérico. En ratas deficientes en Mg la excreción de Mg por la orina disminuye antes de que se produzcan cambios en la concentración plasmática del catión. Esta adaptación es rápida, dentro de las cinco horas, y específica, no estando asociada con cambios en la reabsorción de sodio o de calcio. Si la deprivación de Mg continúa, el intercambio del Mg del hueso contribuye a mantener los niveles de Mg extracelular. Hasta un 30% del Mg del hueso es rápidamente intercambiable.

Etiología

El balance de magnesio es dependiente de la absorción intestinal y de la excreción urinaria. Como resultado, la depleción del mismo es producida habitualmente por disturbios a nivel gastrointestinal o a nivel renal.

La causa más común de hipomagnesemia es el alcoholismo agudo o crónico. El etanol aumenta la pérdida urinaria inhibiendo la reabsorción; el aldosteronismo secundario asociado con el alcoholismo también favorece la excreción renal. Existen pruebas de que los ácidos grasos que se liberan en el síndrome de abstinencia se unen al magnesio y disminuyen su nivel sérico. Otras enfermedades frecuentes que llevan a la hipomagnesemia son los trastornos gastrointestinales, las afecciones que provocan pérdida renal y las enfermedades endocrinas y metabólicas (Tabla 87/2).

En los pacientes ingresados a terapia intensiva, varios factores pueden asociarse con el déficit de magnesio, incluyendo el exceso de pérdidas, la terapéutica intravenosa prolongada sin reemplazo del catión, el empleo de diuréticos, la malnutrición, la hiperglucemia, la circulación extracorpórea en la cirugía cardíaca y las transfusiones de sangre.

Los depósitos corporales totales y los niveles séricos están pobremente relacionados; los niveles séricos pueden ser normales en presencia de una baja concentración intracelular. Por ejemplo, se ha comprobado que en pacientes con acidosis, el magnesio pasa desde el espacio intracelular hacia el espacio extracelular, mientras que en la alcalosis se produce un intercambio inverso. Por lo tanto, los pacientes alcalóticos pueden tener niveles séricos de magnesio bajos sin deficiencia del magnesio total, mientras que los pacientes acidóticos pueden tener valores séricos normales a pesar de un déficit en los depósitos intracelulares.

Cuadro clínico

La mayoría de los síntomas de la hipomagnesemia modera-

Tabla 87/2.- Causas de hipomagnesemia.

<i>Disminución de aporte</i>
Malnutrición calórico-proteica
Ayuno
Alimentación parenteral prolongada sin aporte de magnesio
<i>Disminución de la absorción intestinal</i>
Síndromes de malabsorción, enfermedad celíaca, Whipple
Resección de intestino delgado
Daño de la mucosa intestinal por radiación
<i>Excesivas pérdidas digestivas</i>
Succión nasogástrica prolongada
Exceso de laxantes
Fístulas digestivas y biliares
Diarrea intensa y prolongada
Neoplasia de colon
<i>Excesivas pérdidas urinarias</i>
Diuresis osmótica
Terapia con diuréticos
Alcoholismo crónico y abstinencia alcohólica
Hipercalcemia
Desordenes tubulares primarios: síndrome de Welt, síndrome de Bartter, acidosis tubular renal, fase diurética de la IRA, diuresis postobstructiva, postrasplante renal
Cetoacidosis diabética
Terapia con gentamicina, tobramicina, carbenicilina, anfotericina B, pentamidina, foscarnet
Terapia con digitálicos, cisplatino, y ciclosporina
Pérdida renal familiar y esporádica
<i>Causas endocrinas</i>
Hiperaldosteronismo
Hiperparatiroidismo
Hipertiroidismo
Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética
Cetoacidosis diabética
Cetoacidosis alcohólica
<i>Misceláneas</i>
Hipomagnesemia idiopática
Pancreatitis aguda
Transfusiones múltiples
Circulación extracorpórea
Embarazo
Acidosis metabólica aguda
Alcalosis respiratoria aguda
Síndrome de "hueso hambriento"

da a severa son inespecíficos, debiendo tenerse presente que la depleción sintomática de magnesio habitualmente se asocia con hipocalcemia, hipokalemia y alcalosis metabólica.

La mayoría de las hipomagnesemias en los pacientes críticos son asintomáticas. En teoría, los síntomas y signos ocurren cuando la concentración total de Mg sérico disminuye por debajo de 1,2 mg/dl. Sin embargo, las manifestaciones de la hipomagnesemia dependen más de la velocidad del desarrollo de la deficiencia; del Mg ionizado más que del magnesio total; y de los déficits tisulares más que de los niveles circulantes. Como consecuencia, los síntomas y signos adscritos a la deficiencia de magnesio pueden estar ausentes aun con hipomagnesemias severas, con niveles por debajo de 0,8 mg/dl.

Las primeras manifestaciones de la hipomagnesemia son anorexia, náuseas, vómitos, diarreas y trastornos mentales que van desde la apatía hasta la psicosis. Cuando el déficit se hace más profundo, se presentan manifestaciones de hiperirritabilidad neuronal: fibrilación muscular, temblores, hiperreflexia, debilidad, movimientos

atetoides, nistagmo vertical y disfagia. Pueden aparecer asimismo espasmos musculares espontáneos o inducidos (signos de Chvostek y de Trousseau) y ocasionalmente convulsiones. La excitabilidad o irritabilidad neuromuscular producidas por los desordenes del magnesio son el resultado de la alteración de los gradientes de sodio-potasio y de los potenciales de membrana (Tabla 87/3). Las manifestaciones neuromusculares de la hipomagnesemia podrían depender más de la hipocalcemia concomitante, aunque se han atribuido tetanias verdaderas a la presencia exclusiva de hipomagnesemia, independientemente de los niveles de calcio iónico sérico.

Aun no se ha dilucidado el papel del magnesio en las convulsiones. Mientras algunos investigadores consideran que la deficiencia de magnesio desempeña una importante función en el origen de las convulsiones, otros opinan que son el resultado de procesos subyacentes y de otras alteraciones metabólicas. Lo evidente es que el magnesio aumenta el umbral de las convulsiones y que tiene un efecto sedante.

Si bien existe correlación entre la hipomagnesemia, el síndrome de abstinencia de alcohol y el *delirium tremens*, estos procesos no mejoran con la administración de magnesio.

La deficiencia de magnesio se asocia con anomalías cardiovasculares, incluyendo hipertensión, infarto agudo de miocardio, arritmias, dislipidemia, y enfermedad arterial coronaria; y se considera el puente entre diversos factores de riesgo cardiovascular y la aterosclerosis.

La hipomagnesemia produce cambios en el ECG, los que generalmente son enmascarados por los que ocasionan otras enfermedades y anomalías metabólicas. Cualquier cambio ECG es compatible con hipocalcemia e hipomagnesemia. Los pacientes hipomagnesémicos son particularmente susceptibles al desarrollo de arritmias relacionadas con el empleo de digitálicos. El déficit intracelular de magnesio y el exceso de digoxina actúan en forma aditiva para modificar la función de la bomba de sodio-potasio. Las manifestaciones neurológicas y cardíacas pueden deberse a la hipomagnesemia o a la asociación de ésta con hipocalcemia e hipopotasemia.

La hipocalcemia es característica en la hipomagnesemia severa, y su magnitud parece estar relacionada con la severidad de la depleción de magnesio, apareciendo habitualmente con una concentración de magnesio sérico por debajo de 0,50 mmol/l. La hipokalemia también es un hallazgo frecuente en la deficiencia de magnesio. Los mecanismos de producción suelen ser multifactoriales,

Tabla 87/3.- Manifestaciones clínicas de la depleción de magnesio.

<i>Neuromuscular</i>	<i>Cardiovascular</i>
Signos de Chvostek y Trousseau	Ensanchamiento del QRS,
Espasmo carpopedal (tetania)	prolongación del PR
Convulsiones	Inversión de la onda T,
Vértigo, nistagmus y ataxia	ondas U
Debilidad muscular	Arritmias ventriculares
Depresión, psicosis	graves
<i>Metabólicos</i>	Sensibilidad a los
Intolerancia a los carbohidratos	glucósidos cardíacos
Hiperinsulinismo	<i>Torsades de pointes</i>
<i>Disturbios electrolíticos</i>	<i>Hueso</i>
Hipokalemia, hipocalcemia	Osteoporosis y
	osteomalacia

incluyendo una etiología común, como el empleo de diuréticos; la modificación de los flujos intra-extracelulares de iones; la producción de defectos tubulares y cambios en la paratohormona. La deficiencia de magnesio debe ser considerada cuando se presenta un paciente con hipokalemia severa o no controlable.

Una serie de datos recientes sugieren que la reducción en el Mg circulante e intracelular podría tener consecuencias inmunomoduladoras durante la sepsis severa. Aumentando la generación de especies reactivas de oxígeno y la síntesis de citoquinas, la hipomagnesemia podría promover una injuria tisular inflamatoria. Altura y col. han propuesto que el Mg^{2+} libre actúa como antagonista natural del Ca^{2+} , y que de tal forma modularía la entrada letal de calcio a la célula durante el shock. Los datos que postulan una relación entre los efectos bioquímicos, fisiológicos e inmunomoduladoras de la deficiencia de Mg durante la sepsis y el shock, sugieren que la suplementación del catión podría modificar la evolución. Se requieren nuevos datos experimentales y clínicos para confirmar esta posibilidad.

Los niveles bajos de magnesio se asocian con un aumento de la coagulabilidad y de la agregación plaquetaria. El magnesio tiene un efecto antiplaquetario que reduce la coagulación a través de la disminución de la síntesis del tromboxano B_2 . También suprime la formación del trombo. Este efecto antiplaquetario puede ser responsable parcialmente de los beneficios del magnesio en otras condiciones cardiovasculares.

Tratamiento

Es importante tener presente el estado de la función renal previamente a la administración de magnesio, ya que siendo el riñón la ruta principal de excreción del catión, se puede producir una hipermagnesemia grave en el contexto de un deterioro de la función renal.

En situaciones de hipomagnesemia severa se recomienda administrar 50 mEq de sulfato de magnesio en 1.000 ml de dextrosa al 5% durante tres horas y luego 80 mEq en 2.000 ml de dextrosa al 5% en el resto del día. Se debe administrar un aporte adicional de 50 mEq por día durante los tres días siguientes. En pacientes en emergencia, caracterizada por aumento de la excitabilidad neuromuscular, taquiarritmias ventriculares o convulsiones, se deben administrar 15 a 30 mEq de sulfato de magnesio en 20 a 100 ml de dextrosa por vía endovenosa en 10 a 15 minutos y luego continuar con el régimen precedente. Las ampollas de sulfato de magnesio contienen una solución al 25% de la sal, con un contenido de 2 mEq/mL. La infusión continua evita la elevada excreción fraccional urinaria de magnesio observada con la administración intermitente. Los pacientes con deficiencia moderada del catión pueden ser tratados con magnesio oral de forma igualmente eficaz.

La prevención de la depleción de magnesio en los pacientes en grupos de riesgo evita la aparición de este trastorno. Los grupos de riesgo incluyen: 1) pacientes que reciben nutrición parenteral; 2) pacientes con trastornos diarreicos crónicos y pérdidas intestinales de magnesio; 3) pacientes con pérdidas renales de magnesio, ya sea primaria o inducida por drogas; 4) mujeres durante la lactancia o niños en edad de crecimiento; 5) pacientes sometidos a cirugía con circulación extracorpórea y 6) pacientes con hipocalcemia e hipopotasemia. En pacientes en nutrición parenteral se recomienda administrar 10

a 30 mEq por día de magnesio para prevenir la depleción del catión y optimizar la retención de nitrógeno.

Además de ser empleado para el tratamiento de la hipomagnesemia, el magnesio se utiliza en forma terapéutica en la eclampsia, la isquemia de miocardio, ciertas arritmias (*torsades de pointes*), la urolitiasis y en el asma grave.

El empleo del magnesio para prevenir las arritmias y para mejorar la sobrevida en pacientes con infarto agudo de miocardio es controvertido. No se recomienda de rutina. Sin embargo, en pacientes de alto riesgo, la administración de 16 mEq de magnesio por vía intravenosa 5 a 15 minutos antes de la reperfusión por trombolisis o angioplastia, con 128 mEq más durante las siguientes 24 horas, parece disminuir la incidencia de arritmias y de disfunción ventricular izquierda, y mejorar la mortalidad. Está contraindicado en pacientes con bloqueo AV de alto grado o bradicardia, ya que retarda la conducción auriculoventricular.

Las manifestaciones neurológicas y gastrointestinales de los pacientes con hipomagnesemia, hipopotasemia e hipocalcemia pueden mejorar con el aporte de magnesio; si bien la administración de calcio y potasio modifican temporariamente las manifestaciones de la deficiencia, la resolución permanente requiere corregir el déficit de magnesio.

Además de instituir la suplementación de magnesio cuando sea apropiado, se deben identificar y corregir las causas de base de la deficiencia. Todas las drogas que contribuyen al déficit de magnesio deben ser evaluadas para su discontinuación. Un agente ahorrador de potasio y magnesio, tal como la espirolactona, puede ser una buena elección para algunos pacientes que requieren terapéutica diurética.

HIPERMAGNESEMIA

Etiología

Las causas más frecuentes de hipermagnesemia (magnesio sérico mayor de 0,95 mmol/l) son la insuficiencia renal aguda y el aporte exógeno en el tratamiento de la preeclampsia-eclampsia (Tabla 87/4).

En presencia de función renal normal, la retención de magnesio y la hipermagnesemia son muy infrecuentes. La hipermagnesemia inhibe la reabsorción de magnesio tanto en el túbulo proximal como en el asa de Henle. Esta inhibición de la reabsorción produce un aumento en la excreción de magnesio y previene el desarrollo de niveles elevados del catión, aun en presencia de una ingesta aumentada. Sin embargo, en la hipercalcemia hipocalciúrica familiar, parece existir una anomalía de la rama ascendente del asa de Henle que impide la excreción de calcio. Esta anomalía también se extiende al magnesio, existiendo en este caso una hipermagnesemia que no se asocia con un aumento en la excreción renal de magnesio.

Cuadro clínico

La hipermagnesemia debe sospecharse en pacientes con hipotensión y acidosis. Se expresa por una alteración de la transmisión neuromuscular, como consecuencia de los efectos simpaticolíticos del magnesio, probablemente por inhibición de la liberación de noradrenalina; y por disminución de la respuesta postsináptica. No tiene efectos centrales porque sólo una pequeña parte atraviesa la

Tabla 87/4.- Causas de hipermagnesemia

<i>Comunes</i>	
Insuficiencia renal aguda	
Insuficiencia renal crónica con aporte exógeno	
Tratamiento de la preeclampsia-eclampsia	
<i>Infrecuentes</i>	
Insuficiencia renal crónica sin aporte exógeno	
Administración rectal de soluciones con magnesio	
<i>Excepcionales</i>	
Terapia con litio	
Hipotiroidismo	
Neoplasias con metástasis óseas	
Hepatitis viral	
Enanismo hipofisario	
Acidosis diabética	
Enfermedad de Addison	

Tabla 87/5.- Hallazgos clínicos de la hipermagnesemia.

<i>Cardiovasculares</i>	<i>Desordenes neuromusculares</i>
Bradicardia (2.5-5.0 mMoles)	Disminución de los reflejos (2.5-5 mMoles)
Hipotensión	Depresión respiratoria y paro (2.5-5.0 mMoles)
Bloqueo cardíaco (>5mMoles)	Parálisis (2.5-5 mMoles)
Asistolia	<i>Neurológicas</i>
<i>Metabólicas</i>	Letargia (1.5-2.5 mMoles)
Hipocalcemia	Coma (> 5 mMoles)
<i>Hemostasia</i>	<i>Gastrointestinales</i>
Disminución de la trombina	Nauseas y vómitos (1.5-2.5 mMoles)
Disminución de la adhesión plaquetaria	<i>Dermatológicas</i>
	Sensación de calor (1.5-2.5 mMoles)

Tabla 87/6.- Progresión de las manifestaciones clínicas de la hipermagnesemia en función de los niveles plasmáticos.

	mEq/l	mMol/l	mg/dl
Disminución de los reflejos profundos	4	2	5
Cambios ECG: prolongación PR, QRS ancho	5	2.5	6
Somnolencia	7	3.5	8.5
Insuficiencia respiratoria progresiva	10	5	12
Ausencia de reflejos tendinosos	10	5	12
Bloqueo cardíaco	15	7.5	18
Parálisis respiratoria	15	7.5	18
Paro cardíaco	20	10	24
Nivel sérico normal	1,7-2,5	0,8-1,3	2-3
Rango terapéutico en la eclampsia	4-6	2-3	5-7,5

barrera hematoencefálica.

En el ECG se observa prolongación del PR, QRS ancho y ondas T de más amplitud. La hipotensión es frecuente.

Los efectos tóxicos dependen de la concentración sérica. Con 3 a 4 mEq se presentan vasodilatación cutánea, náuseas, vómitos, hipotensión y bradicardia. Con 5 mEq disminuyen los reflejos tendinosos profundos y se observan sedación, efectos sobre la actividad muscular y cambios ECG. Con 10 mEq/l se producen parálisis muscular, depresión respiratoria y narcosis, que puede simular los efectos de la anestesia profunda. Se producen trastornos de la conducción cardíaca capaces de ocasionar disritmias

severas. Con 14 mEq/l puede sobrevenir el paro cardíaco.

En las Tablas 87/5 y 87/6 se indican las manifestaciones clínicas de la hipermagnesemia en función de los niveles séricos del catión.

Tratamiento

En los pacientes renales se debe controlar el nivel de magnesio sérico, limitar su ingesta o utilizar drogas que estimulen su excreción. La hipermagnesemia de más de 5 mEq/l y con síntomas, o la magnesemia superior a 8 mEq/l sin síntomas, debe ser tratada. El bloqueo neuromuscular y la parálisis respiratoria pueden ser antagonizados por el calcio endovenoso (5-10 mEq de calcio como cloruro o gluconato). Si después del tratamiento con cloruro de calcio continúan los síntomas, se debe repetir la dosis. La administración intravenosa de solución salina y furosemida permite aumentar la excreción renal del catión. Cuando los síntomas persisten, o la magnesemia supera los 8 mEq/l, se debe considerar el empleo de técnicas dialíticas.

BIBLIOGRAFÍA

- Al Ghamdi S., Cameron E., Sutton R.: Magnesium deficiency: pathophysiologic and clinical overview. *Am J Kidney Dis* 24:737-1994
- Buckley J., Clark V.: Hypomagnesemia after cisplatin combination chemotherapy. *Arch Intern Med* 144:2347-1984
- Chutkow J.: Clinical chemical correlations in the encephalopathy of magnesium deficiency. *Mayo Clin Proc* 49:244-1974
- Dacey M.: Hypomagnesemic disorders. *Crit Care Clin* 17:155-2001
- De Pablo Davila F., Taberner Romo J.: Fisiopatología del magnesio. *Medicina Clínica (Barcelona)* 69:163-1977
- Dyckner T.: Serum magnesium in acute myocardial infarction. *Acta Med Scand* 207:59-1980
- Dyckner T., Wester P.: Magnesium deficiency: guidelines for diagnosis and substitution therapy. *Acta Med Scand. Suppl* 661:37-1982
- Escuela M., Guerra M., Añon J.: Total and ionized serum magnesium in critically ill patients. *Intensive Care Med* 31:151-2005
- Flink E.: Magnesium deficiency. *Rocky Mount Med J* 71:390-1974
- Flink E.: Magnesium deficiency: etiology and clinical spectrum. *Acta Med Scand. Suppl.* 647:125-1980
- Guerin C., Cousin C., Mignot F.: Serum and erythrocyte magnesium in critically ill patients. *Intensive Care Med* 22:724-1996
- Gums J.: Magnesium in cardiovascular and other disorders. *Am J Health Syst Pharm* 61:1569-2004
- Heidland A., Hennemann H., Rockel S.: The role of magnesium and substances promoting the transport of electrolytes. *Acta Cardiologica Supp* 27, 52-1973
- Kingston M., Badawi M., Skooge W.: Clinical manifestations of hypomagnesemia. *Crit Care Med* 14:950-1986
- Kobrin S., Goldfarb S.: Magnesium deficiency. *Semin in Nephrology* 10: 525-1990
- McLean R.: Magnesium and its therapeutic uses. *Amer J Med* 96:63-1994
- Muther R.: Electrolyte disorders: Disorders of serum sodium, calcium, magnesium and potassium. En Albert R., Dries D. (Edit.): ACCP/SCCM Combined Critical Care Course. Orlando, 1999
- Noronha J., Matuschak G.: Magnesium in critical illness: metabolism, assessment, and treatment. *Intensive Care Med* 28:667-2002
- Rizzo M., Fisher M., Lock P.: Hypermagnesemic pseudocoma. *Arch Intern Med* 153:1130-1993
- Rubeitz G., Thill Baharozian M., Hardie D.: Association of hypomagnesemia and mortality in acutely ill medical patients. *Crit Care Med* 11:203-1983
- Shirey T.: Ionized Mg: clinical importance and measurement. *Nova Biomedical* 1996
- Weisinger J., Bellorin-Font E.: Magnesium and phosphorus. *Lancet* 352:391-1998

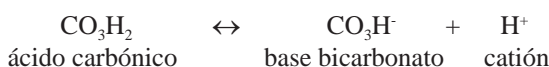
CAPÍTULO 88

Equilibrio ácido base

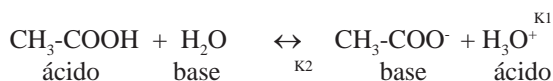
DR. CARLOS LOVESIO

EL IÓN HIDRÓGENO

Bronsted y Lowry, en forma independiente, definieron a los ácidos como las especies químicas capaces de liberar protones (dadores de protones), siendo las bases las especies químicas capaces de captar protones (aceptores de protones). El ión hidrógeno (H^+) es un protón, o sea, un átomo de hidrógeno desprovisto de su electrón periférico. La concentración de iones hidrógeno de una solución es la que determina su grado de acidez.



La reacción del ácido acético con el agua permite un ejemplo. El agua actúa como una base aceptando el protón del ácido acético y se forma el ión hidronio, que es el ácido conjugado de la base agua. La base conjugada del ácido acético es el ión acetato. Importa conocer que esta teoría no está limitada a los sistemas acuosos.



El agua puede actuar como base y como ácido indistintamente, es decir, como dadora y como aceptora de protones. Este tipo de compuestos se denominan anfóteros.

Una solución se define como neutra cuando tiene la misma cantidad de iones hidrógeno que de iones oxhidrilo. Una solución tal es el agua pura, donde la concentración de iones hidrógeno y oxhidrilo es igual, pero en cantidades extremadamente pequeñas, una diez millonésima de iones H^+ y de iones OH^- (10^{-7}) por litro de agua. Una solución se define como ácida cuando contiene mayor cantidad de iones hidrógeno que de iones oxhidrilo y como alcalina en el caso inverso. De cualquier manera, el producto de las concentraciones de iones H^+ y OH^- es constante y siempre igual a 10^{-14} .

$$(H^+) \times (OH^-) = 10^{-14}$$

Si se adiciona una base al agua pura y se aumenta la concentración de iones OH^- a 10^{-5} , automáticamente la concentración de iones H^+ disminuirá a 10^{-9} . Es suficiente conocer una de las concentraciones para deducir la otra.

Dadas las dificultades de interpretación que crea el empleo de notaciones a potencias negativas, Sørensen introdujo la notación de pH, que por definición es el logaritmo de base 10 de la inversa de la concentración de iones hidrógeno.

$$pH = -\log_{10} (H^+)$$

El pH será por lo tanto más bajo cuanto mayor sea

la concentración de hidrogeniones, es decir, cuanto más ácida sea la solución. El pH se extiende desde cero (solución normal de un ácido fuerte) hasta 14 (solución normal de una base fuerte), y el valor 7, que equivale a 10^{-7} de hidrógeno, corresponde a la neutralidad. Sin embargo, para el medio extracelular del hombre, el valor normal y denominado neutro es 7,40.

Decir que el pH plasmático normal es 7,40 equivale a decir que la concentración de iones H^+ del plasma es de $10^{-7.40}$, o lo que es lo mismo, de $10^{-8} \times 10^{0.6}$. Siendo $10^{0.6}$ el \log_{10} de 4, surge que:

$$(H^+) = 10^{-8} \times 4 = 10^{-9} \times 40$$

Como 1 nanoequivalente es igual a 10^{-9} equivalente, se deduce que el pH normal de 7,40 involucra la existencia de 40 nanoequivalentes de hidrógeno. Si el pH es de 7,00, la concentración de hidrógeno será de 1×10^{-7} o de $100 \times 10^{-9} = 100$ nanoequivalentes.

Los rangos normales de (H^+) y de pH son 36 nEq/l y 44 nEq/l, y 7,44 y 7,36, respectivamente. Es destacable que la concentración de hidrógeno se mantenga dentro del rango de los nanoequivalentes/litro; mientras que la mayoría de los otros iones son regulados en el rango de los miliequivalentes/litro. A efectos exclusivamente informativos, el pH es la medida logarítmica del volumen requerido para contener un equivalente de H^+ . En el plasma a pH 7,4, este volumen sería de aproximadamente 25 millones de litros.

En los rangos de pH comúnmente encontrados, o sea entre 7,50 y 7,20, la concentración de hidrógeno cambia en aproximadamente 10 nEq/l por cada 0,1 cambio de unidad de pH. Así, cuando el pH se acidifica en 0,1 unidad (desciende de 7,40 a 7,30), la concentración de hidrógeno aumenta en 10 nEq, de 40 a 50 nEq/l. A la inversa, si el pH se alcaliniza en 0,1 unidad (aumenta de 7,40 a 7,50), la concentración de hidrógeno descende en aproximadamente 10 nEq/l, de 40 a 32 nEq/l. Una clave de la relación matemática indica que la concentración de hidrógeno se duplica por cada 0,3 unidades de descenso de pH. En el lado alcalino, la concentración de hidrógeno descende a la mitad por cada 0,3 unidades de aumento de pH. El antilogaritmo de 0,3 es 2, lo cual explica los cambios observados.

La concentración de iones hidrógeno en el medio intracelular, por su parte, oscila entre 100 y 120 nanoequivalentes.

En los líquidos corporales, los iones hidrógeno pueden encontrarse de dos maneras:

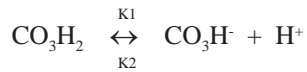
- Ligados a aniones fijos o no volátiles, tales como el sulfato, fosfato y lactato.
- Ligados a aniones volátiles, es decir, esencialmente al ion bicarbonato, para formar el ácido carbónico, el cual se descompone en dióxido de carbono y agua, eliminados por el pulmón y el riñón, respectivamente.

ECUACIÓN DE HENDERSON-HASSELBACH

Se entiende por ácido fuerte un ácido totalmente disociado, como el caso del ácido clorhídrico ($H^+ + Cl^-$). De modo similar se definen las bases fuertes, ejemplificadas por el hidróxido de sodio ($OH^- + Na^+$). Por el contrario, un ácido débil es un ácido poco disociado, como el ácido carbónico (CO_3H_2).

Cada sustancia posee una constante de disociación K. Para mayor comodidad se utiliza el logaritmo de base 10 de su inversa, que se denomina pK. De acuerdo con la ley de acción de las masas, cuando un ácido se disocia, la

velocidad de la reacción es proporcional al producto de las concentraciones molares de sus constituyentes. Por ejemplo, en la relación reversible:



la velocidad de la reacción 1 es proporcional a $\text{K}_1 \times (\text{CO}_3\text{H}_2)$, y la de la reacción 2 es proporcional a $\text{K}_2 \times (\text{CO}_3\text{H}^-) \times (\text{H}^+)$. Cuando la reacción llega al punto de equilibrio, las velocidades 1 y 2 son iguales. El resultado final será:

$$(\text{H}^+) = \text{K} \times \frac{\text{CO}_3\text{H}_2}{\text{CO}_3\text{H}^-}$$

K es la constante de disociación del ácido carbónico. Por comodidad, se pueden utilizar los logaritmos negativos, lo que da lugar a la conocida Ecuación de Herderson-Hasselbalch:

$$\frac{1}{(\text{H}^+)} = \frac{1 \times \text{CO}_3\text{H}^-}{\text{K} \times (\text{CO}_3\text{H}_2)}$$

$$\text{pH} = \text{pK} + \log \cdot \frac{\text{CO}_3\text{H}^-}{\text{CO}_3\text{H}_2}$$

El pK es el valor de pH al cual un determinado buffer se encuentra en equilibrio entre sus formas disociada y no disociada.

Cada ácido tiene un pK determinado, que es tanto más pequeño cuanto más disociable es aquél: 6,80 para el ácido fosfórico, 6,10 para el ácido carbónico, 3,90 para el ácido láctico.

BALANCE ÁCIDO BASE

INGRESO DE IONES HIDRÓGENO

El aparato digestivo presenta un turnover activo de ácidos y álcalis (Tabla 88/1). El transporte ácido base a nivel gastrointestinal no responde al balance ácido base, pero la magnitud de la excreción de bicarbonato en las heces varía con la dieta. En ausencia de enfermedad gastrointestinal y con una dieta habitual, existe una pérdida de álcali por heces de alrededor de 30 mEq por día, pudiendo aumentar en personas con dietas alcalinas o durante episodios de diarrea. Debido a la secreción constante de ácidos y álcalis en varios lugares del aparato digestivo, las enfermedades que lo afectan habitualmente se acompañan de desordenes ácido base significativos.

En condiciones fisiológicas, ni el metabolismo de los glúcidos ni el de los lípidos genera iones hidrógeno. En efecto, estos dos tipos de compuestos se transforman totalmente en sustancias neutras ($\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$). Los fosfolípidos y las proteínas, por su parte, aportan 1,5 a 2,0 mEq/Kg por día en los niños y 1,0 a 1,5 mEq/kg/día en los adultos de ácidos fijos.

Los aminoácidos azufrados constituyen la mayor fuente de iones hidrógeno. Hunt ha demostrado que en el curso de la ingestión de diferentes regímenes, la relación entre iones hidrógeno y sulfatos excretados es relativamente estable: 0,6 a 0,9 mEq de sulfato por cada mEq de hidrógeno. Las fosfoproteínas son otra fuente potencial de iones hidrógeno.

El papel de los fosfoaminolípidos en la acidogénesis se puede deducir de su composición. Los fosfoaminolípidos en que el radical fosfórico está ligado a una base nitrogenada liberan el ácido fosfórico (PO_4H_3) a razón de 1,8 mEq de hidrógeno por cada mMol de fosfoaminolípidos. Cuando el radical fosfórico está ligado a un catión mineral, se libera una sal diácida del ácido fosfórico (PO_4H_2^-) en una proporción de 0,8 mEq de hidrógeno por cada mMol de fosfolípido.

El único ácido volátil que se produce en condiciones normales es el ácido carbónico. El mismo deriva de la hidratación catalizada del dióxido de carbono producido en la combustión completa de los materiales orgánicos: carbohidratos, grasas y esqueletos carbonados de las proteínas. Aproximadamente 13.000 a 15.000 mmoles de ácido carbónico se producen diariamente. El *clearance* pulmonar eficiente de este ácido volátil mantiene su concentración en la sangre y los tejidos dentro de límites normales.

LOS SISTEMAS BUFFER

Entre el momento en que los iones hidrógeno son ingeridos o liberados por el metabolismo de los alimentos y aquél en que se excretan en la orina, sufren una neutralización por los sistemas buffers o tampones, lo cual explica que su concentración libre varíe escasamente alrededor de su valor normal de 40 nanoequivalentes por litro.

Si se agregan 100 mEq de ácido clorhídrico a un litro de agua pura, el pH de la solución baja rápidamente de 7 a 1. Si, en cambio, se agrega al agua una mezcla de bicarbonato de sodio-ácido carbónico, el pH descenderá solamente en una unidad. En efecto, el ácido fuerte HCl reacciona con la sal bicarbonato de sodio para producir otra sal (ClNa), y un ácido débil, poco disociado, el ácido carbónico.

Una mezcla que amortigua las variaciones de pH de una solución a la cual se le agrega un ácido o un álcali, se denomina sustancia tampón o buffer. Esta sustancia está constituida por dos partes: un ácido débil y su sal alcalina

Tabla 88/1.- Fisiología ácido base del aparato digestivo

Sitio	Transporte mayor	Magnitud	Control
Estómago	Secreción ácida	400 mEq/día	Gastrina, dieta
Tracto biliar	Secreción de bicarbonato	Pequeñas cantidades	Colecistoquinina
Páncreas	Secreción de bicarbonato	200-250 mEq/día	Secretina, VIP, vago, dieta, colecistoquinina
Duodeno	Secreción de bicarbonato	2.5 mEq/hora	pH fluido, gastrina, prostaglandina
Yeyuno	Absorción de bicarbonato	Se desconoce	Se desconoce
Ileo	Secreción de bicarbonato	80 mEq/día	Catecolaminas, bicarbonato sanguíneo
Colon	Secreción de bicarbonato	250 mEq/día	Bicarbonato sanguíneo

de una base fuerte; o una base débil y su sal ácida de un ácido fuerte. En el momento en que el tampón se encuentra disociado en el 50%, o sea, cuando su pK es igual al pH de la solución, su efectividad es máxima.

En el organismo existen cuatro tampones principales:

a.- El sistema bicarbonato-ácido carbónico. Cuatro razones justifican la importancia de este sistema, teniendo presente que sus características fisicoquímicas implicarían una eficacia mediocre en los medios biológicos, ya que su pK (6,1) está bastante alejado del pH de los líquidos extracelulares. Esas razones son:

- 1.- La masa de $\text{CO}_3\text{H}_2/\text{CO}_3\text{H}^-$ es muy considerable. Doce litros de líquido extracelular contienen 323 mMoles de bicarbonato.
 - 2.- Esta razón está ligada a una característica biológica única de los sistemas tampones. En estos, el descenso de la concentración de la forma alcalina genera obligatoriamente un ascenso de la forma ácida, y a la inversa, de modo que la masa total del tampón permanece constante. En el sistema bicarbonato-ácido carbónico, en cambio, la masa total del tampón puede variar en intervalos breves gracias a la eliminación aguda o a la retención de dióxido de carbono, consecutiva a un aumento o disminución de la ventilación alveolar. Esta particularidad hace que las concentraciones respectivas de las dos formas del tampón puedan variar en el mismo sentido.
 - 3.- La tercera razón es de orden metabólico. En el curso de la acidosis metabólica, el riñón no excreta bicarbonato y, por otra parte, recupera el bicarbonato que ha servido para tamponar los ácidos, excretando el exceso de ion hidrógeno bajo forma de acidez titulable y de amonio (ver más adelante).
 - 4.- La cuarta es la existencia de un depósito de bicarbonato como tal y como carbonato en el hueso. El pool de buffer esquelético puede ser utilizado en la acidosis aguda y crónica. El riesgo de su empleo a largo tiempo es la desmineralización y osteopenia; el costo a corto tiempo es la hipercalcemia.
- b.- El sistema fosfato disódico-fosfato monosódico: tiene una escasa concentración plasmática, pero su pK de 6,8 próximo al pH del plasma, lo hace sumamente eficaz como tampón. Se trata además de un excelente buffer urinario.
- c.- El sistema proteinato-proteína: estas sustancias actúan como buffer puesto que poseen en su molécula gran cantidad de grupos ácidos y alcalinos. Dentro de los grupos ácidos se encuentran los carboxilos terminales (-COOH) de los aminoácidos, y dentro de los grupos básicos, los grupo amino (-NH₃) y guanidínicos (-NH-CHN-NH₃).
- d.- En el glóbulo rojo, la hemoglobina y la oxihemoglobina son dos importantes sistemas buffers. La hemoglobina, en los valores fisiológicos de pH entre 7,00 y 7,80, realiza la mayor parte de la amortiguación por los grupos imidazólicos de la histidina.

Según Winters y Dell, la proporción en que cada buffer cubre los requerimientos orgánicos es la siguiente: Bicarbonato: 53% (Plasmático:35%, Globular: 18%); Proteinato: 7%; Hemoglobina: 35%; Fosfatos:5%.

Mecanismo buffer intracelular

Una forma mayor de controlar el estado ácido base es a través del pasaje del ácido o base adicionado al espacio intracelular. Hasta el 50% de una carga de ácido mineral puede ser controlado por el intercambio de los protones extracelulares por sodio y potasio intracelular, y por el intercambio del bicarbonato celular por los aniones ácidos extracelula-

res. El rol de este pasaje iónico ha sido recientemente discutido debido a que se ha establecido que la importancia del pasaje transmembrana de los iones es dependiente del anión ácido agregado. Mientras que la carga de ácido clorhídrico, sulfúrico y nítrico es contrarrestada por el intercambio cloro-bicarbonato, sodio-protón, y potasio-protón; los ácidos orgánicos adicionados al espacio extracelular entran espontáneamente a las células por la permeación directa de la membrana a los ácidos no disociados.

ELIMINACIÓN DEL ÁCIDO CARBÓNICO

El aparato respiratorio desempeña un papel tan fundamental e inmediato como el de los sistemas tampones en la estabilización del estado ácido base. Basta tener presente la ecuación de Henderson- Hasselbalch para comprobar que el pH es función directa de la relación bicarbonato-ácido carbónico, donde el valor del ácido carbónico es equivalente al del dióxido de carbono. Normalmente, la relación precitada es de 20 a 1.

El dióxido de carbono difunde desde las áreas celulares de alta presión parcial a las zonas extracelulares de baja presión parcial. El gas pasa libremente a través de la membrana del glóbulo rojo y dentro del mismo contacta con la enzima anhidrasa carbónica, la cual cataliza la hidratación del CO_2 , formando CO_3H_2 , el cual inmediatamente ioniza en H^+ y CO_3H^- . La hemoglobina absorbe el protón, mientras que el bicarbonato sale del glóbulo rojo en intercambio por cloruro. Este intercambio produce en forma simultánea hipocloremia e hiperbicarbonatemia de la sangre venosa. El aumento en la concentración de álcali fijo contrarresta parcialmente el efecto acidificante de la hipercapnia venosa. El 90% del CO_2 transportado desde los tejidos periféricos por la sangre alcanza al pulmón bajo forma de bicarbonato.

La sangre venosa que penetra al pulmón es expuesta al aire alveolar, que tiene una baja presión parcial de CO_2 , permitiendo la libre difusión del mismo desde la sangre venosa por un gradiente de presión hacia el alvéolo. La disminución en la presión parcial de CO_2 a nivel del capilar pulmonar revierte el proceso iniciado a nivel de los tejidos, produciendo una reentrada de cloro al líquido extracelular y de bicarbonato al glóbulo rojo. La sangre que sale del pulmón ha eliminado su excedente de dióxido de carbono y ha reducido su concentración de bicarbonato. La conclusión es que la sangre venosa es ligeramente más ácida que la sangre arterial a consecuencia de su más elevada concentración de ácido carbónico.

REGULACIÓN RENAL DEL EQUILIBRIO ÁCIDO BASE

El riñón excreta alrededor de 70 mEq/día de iones hidrógeno, que se generan en el metabolismo celular. Si esta cantidad de hidrógeno fuera excretada en dos litros de agua, el pH de la solución sería de 1,5. Esto requeriría un alto gasto energético para la secreción del catión contra un gran gradiente químico. El problema se evita mediante la excreción de una gran cantidad de buffer en la orina. En este sentido, 70 mEq de hidrógeno pueden ser excretados simplemente disminuyendo el pH urinario aproximadamente a 6 y titulando 70 mEq de hidrógeno con buffers. Los dos sistemas buffer más importantes de la orina son la acidez titulable y el amonio.

Si bien el riñón no actúa en forma inmediata a la instalación de un trastorno ácido base, su participación asegura la eliminación definitiva de la carga ácida o alcalina aportada.

Tabla 88/2.- Fisiología ácido base renal

Sitio	Actividad	Mecanismo	Control
Glomérulo	Filtración	Fuerzas de Starling	Resistencia pre y post capilar glomerular
Túbulo proximal	Reabsorción CO_3H^-	Intercambio Na^+-H^+ , H^+-ATPasa	Factores físicos, CO_3H^- plasmático, pH, PTH, carga ácida, K^+ , otros
Asa de Henle	Reabsorción CO_3H^-	Intercambio Na^+-H^+ H^+-ATPasa asa	Balance ácido base sistémico
Túbulo distal	Secreción ácida, secreción de CO_3H^-	H^+-ATPasa , intercambio $\text{Cl}^--\text{CO}_3\text{H}^-$	Balance ácido base, aldosterona, aporte de Cl^- , flujo sanguíneo
Conducto colector cortical	Secreción ácida, secreción CO_3H^-	$\text{ATPasa H}^+-\text{K}^+$, $\text{ATPasa Cl}^--\text{CO}_3\text{H}^-$	Balance ácido base, aldosterona, balance K^+
Conducto colector medular	Secreción ácida	ATPasa H^+ , $\text{ATPasa H}^+-\text{K}^+$	Aldosterona, balance K^+

En la Tabla 88/2 se indica la participación de los distintos segmentos del nefrón en la regulación del equilibrio ácido base.

Mecanismos de acidificación urinaria

La excreción tubular de hidrógeno puede explicarse por la excreción de acidez titulable y de amonio, y por la reabsorción de bicarbonato por las siguientes vías:

- 1.- Conversión de las sales buffers alcalinas en su forma ácida y el incremento concomitante de la acidez titulable.
- 2.- Excreción combinada de amonio con cloruro (ver más adelante).
- 3.- Interacción del hidrógeno excretado con el bicarbonato urinario y formación de ácido carbónico en la luz tubular, deshidratación del ácido carbónico y difusión del CO_2 dentro de la célula tubular.

Acidez titulable (Fig. 88/1). Se obtiene mediante la titulación de la orina con una solución alcalina décimo normal, hasta llevar su pH al valor de la sangre: 7,40. Normalmente involucra 20 a 30 mEq/día, y está representada sobre todo por los fosfatos disódicos, que intercambian un ión sodio por un ión hidrógeno liberado por la célula tubular. Por cada fosfato monoácido (o disódico) del filtrado glomerular transformado en fosfato diáci-

do (o monosódico) a lo largo de la luz tubular se excreta un ión hidrógeno, que corresponde a la reabsorción de un anión bicarbonato.

La tasa de acidez titulable depende de cuatro factores principales: el número de nefrones funcionantes, la tasa de tampones filtrados, el pK de estos tampones y el pH de la sangre. En la acidosis metabólica, la excreción de acidez titulable aumenta.

El intercambio entre un ión sodio y un ión hidrógeno se asocia con la reabsorción de bicarbonato, que reconstituye la reserva cotidianamente utilizada por la generación fisiológica de iones hidrógeno. En condiciones normales, este intercambio se lleva a cabo en toda la longitud del nefrón, pero la acidez titulable correspondiente a los fosfatos se forma principalmente en el túbulo distal.

Excreción de amonio y amoniaco (Fig. 88/2). Entre 30 y 50 mEq de amonio son excretados por día por el riñón. En la acidosis crónica esta cifra puede incrementarse diez veces. La mayor cantidad de hidrógeno es excretada como amonio. Nash y Benedict descubrieron que el amonio es sintetizado por el riñón. Presumiblemente, se forma en la célula tubular renal por la desaminación de α -aminoácidos, en especial la glutamina.

Durante la acidosis metabólica, la excreción de amonio aumenta gradualmente, en un período de días, al parecer en forma secundaria a un incremento de la síntesis

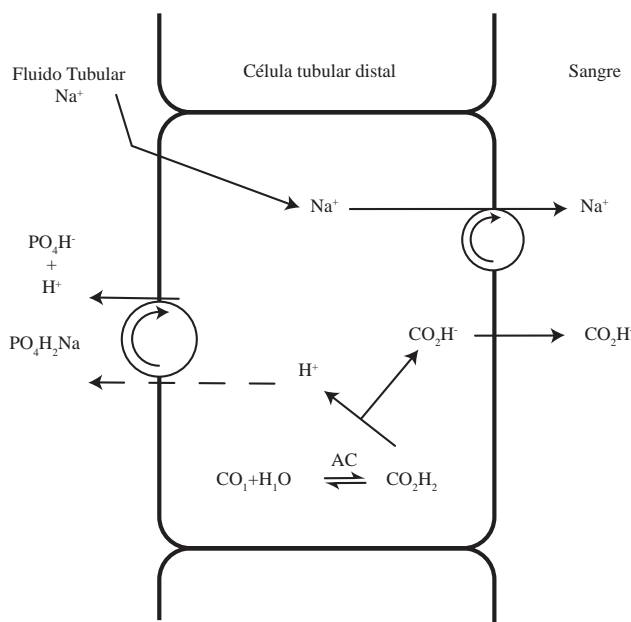


Fig. 88/1.- Excreción de acidez titulable.

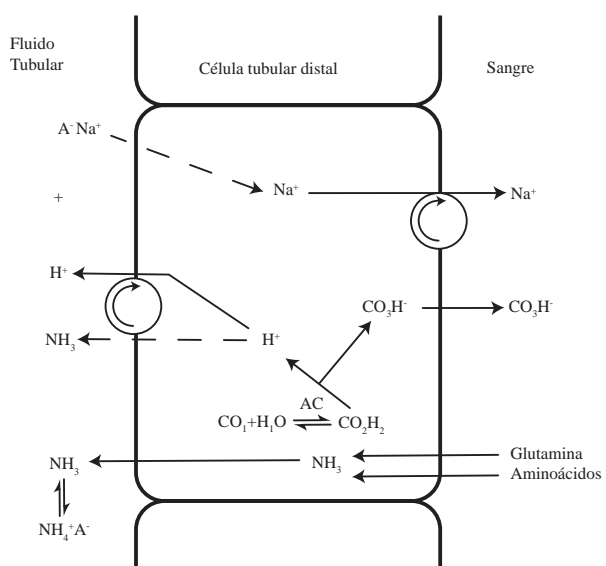


Fig. 88/2.- Excreción de amonio.

de amoníaco. La producción de amoníaco sería modulada por la posibilidad de acceso de la glutamina a la glutaminasa y a la deshidrogenasa glutámica. Estas enzimas son mitocondriales, y la acidosis podría favorecer el acceso de la glutamina a las mitocondrias por una modificación del medio intra mitocondrial.

Se acepta en general que la reabsorción de amonio es prácticamente total en el túbulo contorneado proximal, y que el amonio de la orina proviene del túbulo distal y del colector. La concentración de amonio suele ser mayor a medida que se progresa en los túbulos. El amonio es una base relativamente fuerte, con un pK aproximado de 9,3. A un pH intracelular de 6,3, el 99 % se encuentra en la forma iónica de amonio (NH_3). Sin embargo, también puede ser excretado con la orina en forma libre de base (NH_4^+).

Reabsorción de bicarbonato (Fig. 88/3). La carga de bicarbonato filtrada diariamente es aproximadamente igual a la concentración de bicarbonato plasmático multiplicada por la filtración glomerular. Por ende, si se multiplican 150 litros de filtrado/día por 25 mEq $\text{CO}_3\text{H}^-/1$, se obtiene una filtración diaria de alrededor de 3.750 mEq de bicarbonato, cantidad que es reabsorbida casi en su totalidad.

La reabsorción de bicarbonato en el túbulo proximal es mediada por la secreción de protones. La secreción de protones se lleva a cabo por dos mecanismos distintos. Dos tercios de la secreción es mediada por el antiporter del protón sodio localizado en el borde rugoso de la membrana de las células del túbulo proximal (Fig. 88/3a). La energía para la excreción de protones es provista por el gradiente entre la concentración de sodio en el fluido luminal en el túbulo y la existente en el interior de las células. Una baja concentración de sodio intracelular es mantenida por la actividad de la ATPasa Na-K de la membrana basolateral. La energía para la mayor parte de la secreción de protones y la reabsorción de bicarbonato es derivada de la acción de esta ATPasa Na-K. Los protones secretados por las células del túbulo proximal reaccionan con el bicarbonato, generando ácido carbónico. El ácido carbónico se deshidrata espontáneamente a CO_2 y agua lentamente, excepto que la reacción sea catalizada por la anhidrasa carbónica. En presencia de esta enzima en la

luz tubular, la reacción es extremadamente rápida, y el CO_2 resultante difunde libremente al interior de la célula.

La anhidrasa carbónica celular cataliza la reacción entre el CO_2 y el agua para formar dióxido de carbono, y también cataliza la reacción entre el CO_2 y el hidroxilo para formar bicarbonato. El resultado es que el CO_2 y el agua son consumidos, se secretan protones en la membrana apical, y es regenerado bicarbonato intracelular. El bicarbonato sale de la célula por un cotrasporte electrogénico sodio bicarbonato, y pasa a la circulación.

El segundo mecanismo involucra la absorción directa de bicarbonato (Fig. 88/3b). A medida que la concentración de bicarbonato disminuye, el ácido carbónico se disocia para formar bicarbonato e hidrógeno, acidificando el lumen. La concentración de ácido carbónico se mantiene por la difusión de CO_2 hacia la luz y su hidratación con el agua. Por ende, la secreción de protón genera ácido carbónico (Fig. 88/3a), mientras que la reabsorción directa de bicarbonato consume ácido carbónico (Fig. 88/3b).

Se debe puntualizar que el riñón tiene un límite de reabsorción de bicarbonato, que alcanza a 28 mEq/l, y que se denomina T_m (CO_3H^-). Por encima de esta cifra contenida en la luz tubular, el riñón comienza a eliminar bicarbonato en la orina. Con orina de pH 6,00 se puede aceptar que todo el bicarbonato se ha reabsorbido. Por encima de 6, y siempre que no exista una infección de las vías urinarias, se admitirá que el riñón está eliminando bicarbonato.

De los tres factores citados, acidez titulable, amoniuria y reabsorción de bicarbonato, sólo la salida de iones correspondiente a los dos primeros equivale a una neoformación de bicarbonato con excreción real de iones hidrógeno que pueden ser considerados como perdidos por el organismo. Por el contrario, la salida de iones hidrógeno intercambiados con los iones sodio del bicarbonato intratubular no es más que la recuperación del bicarbonato filtrado sin pérdida de ácido por el organismo. Si la tasa de bicarbonato es excesiva, no es reabsorbido en su totalidad, y una parte se elimina en la orina. Esta fracción corresponde a una pérdida de iones oxhidrilos o, lo que es lo mismo, a una ganancia de iones hidrógeno. De tal

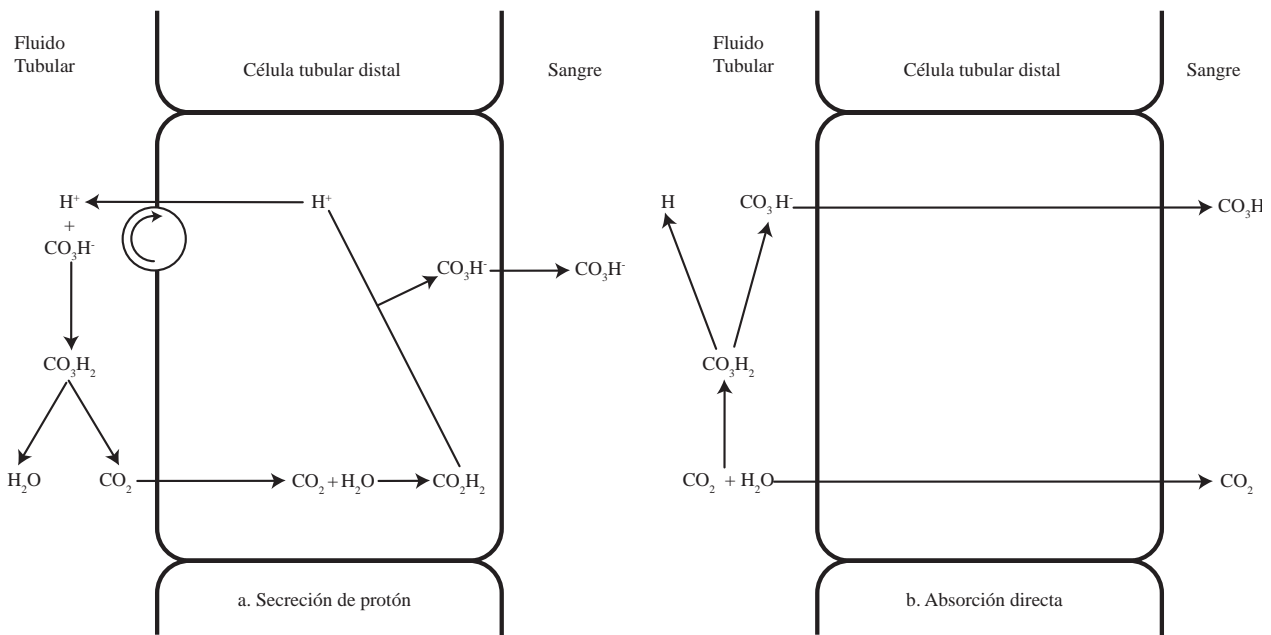


Fig. 88/3.- Reabsorción de bicarbonato.

modo, se puede decir que el débito de iones hidrógeno eliminados por el riñón es:

$$\text{Débito H}^+ = \text{Acidez titulable} + \text{amoniuria} - \text{bicarbonato excretado}$$

Una serie de factores afectan la acidificación de la orina, pudiendo actuar tanto a nivel del nefrón proximal como distal, tal se indica en la Tabla 88/3.

NOMENCLATURA

Los términos utilizados para describir el pH sanguíneo son acidemia y alcalemia. El sufijo -emia hace referencia al pH de la sangre. La alcalemia refiere una situación en la cual la concentración de hidrógeno es menor de 36 nEq/l, lo que corresponde a un valor de pH por encima de 7,44. La acidemia, por su parte, hace referencia a un valor de hidrógeno por encima de 44 nEq/l, correspondiente a un pH por debajo de 7,36.

Las definiciones precedentes contrastan con los términos acidosis y alcalosis. El sufijo -osis se refiere a los procesos patológicos que actúan para causar una acumulación de ácidos o de álcalis en los fluidos biológicos. La acidosis se asocia con la generación de ácidos fijos o con una disminución en el clearance pulmonar de ácidos volátiles, en particular ácido carbónico. La alcalosis se produce por la acumulación de bases fijas o por el aumento del clearance pulmonar de ácido carbónico.

Dos aspectos relacionados con los términos acidosis y alcalosis requieren ser enfatizados. Primero, estos términos no implican nada con respecto al pH de la sangre. En efecto, es posible que exista una acidosis o una alcalosis sin que se acidifique o alcalinice la sangre; tal el caso de una acidosis sin acidemia o una alcalosis sin alcalemia. Segundo, la combinación de procesos patológicos en forma simultánea puede contrarrestar sus efectos respectivos sobre el pH sanguíneo. Así, puede existir una acidosis que determina la acumulación de ácidos fijos en la sangre pero al mismo tiempo un cambio pulmonar que aumenta la eliminación de dióxido de carbono. La combinación de procesos patológicos que actúan en sentido contrario

pueden mantener el pH normal. Por último, los términos acidosis y alcalosis se refieren a los procesos patológicos y no a la compensación fisiológica apropiada que normalmente acompaña al disturbio ácido base primario.

Los disturbios ácido base se clasifican de acuerdo a que el mecanismo causal inicial involucrado sea de origen metabólico o respiratorio. Si el disturbio es causado por la ganancia o pérdida neta de CO₂ (equivalente al ácido carbónico), el paciente se considera portador de una acidosis o alcalosis respiratoria, respectivamente. Las condiciones que resultan en ganancia o pérdida primaria de bicarbonato o ácidos distintos al carbónico se denominan disturbios metabólicos. Por tanto, hay cuatro formas cardinales de disturbios ácido base: acidosis metabólica, alcalosis metabólica, acidosis respiratoria y alcalosis respiratoria.

No es infrecuente, en particular en las áreas de cuidados críticos, encontrar pacientes que tienen más de uno de los trastornos precedentes en forma simultánea, lo que se conoce como trastornos mixtos. El término trastorno simple del equilibrio ácido base, por otra parte, hace referencia a casos en los cuales se presenta sólo uno de los disturbios primarios.

INTERPRETACIÓN DEL ESTADO ÁCIDO BASE

La parte más simple de la interpretación del estado ácido base son el pH y la PCO₂. Si el pH arterial es mayor de 7,45, el paciente está alcalémico; y si está por debajo de 7,35, está acidémico; asumiendo que los mecanismos compensatorios son insuficientes para corregirlo a lo normal. Si la PCO₂ está significativamente por encima o por debajo de 45-35 mm Hg, respectivamente, existirá un componente respiratorio del disturbio ácido base, ya sea primario o como fenómeno de compensación.

Los problemas fundamentales en la interpretación del equilibrio ácido base son: a) la cuantificación del componente de iones "fuertes", es decir, establecer si existe un componente metabólico en el disturbio, y b) decidir si este ión "fuerte" o componente metabólico representa uno o más disturbios primarios con o sin compensación.

Para evaluar los cambios en el balance ácido base, existen tres aproximaciones fisiológicas posibles que utilizan variables aparentemente diferentes (Fig. 88/4). Estas metodologías incluyen variables descriptivas, semicuantitativas y cuantitativas.

Cada una de estas variables puede ser derivada de un conjunto de ecuaciones maestras, pero es obvio que debe existir una paridad completa en todas las aproximaciones al estado ácido base. Ello es debido a que el balance ácido base en el plasma se basa sobre ecuaciones de equilibrio termodinámico. La concentración total de sitios aceptores de protones en una solución (C_B) se obtiene a partir de la siguiente ecuación:

$$C_B = C + \sum C_i e_i - D$$

Donde C es la concentración total de sitios aceptores de protones carbonatos en mmol/l, C_i es la concentración de especies buffer no carbonatos i (en mmol/l), e_i es el promedio de sitios aceptores de protones por moléculas de la especie i, y D es la función diferencial Ricci [D = (H⁺) - (OH⁻)]. La ecuación precitada puede ser considerada como la ecuación maestra de la cual se pueden derivar todas las otras fórmulas ácido base.

Tabla 88/3.- Factores que afectan la acidificación urinaria.

Acidificación proximal

- Volumen de líquido extracelular
- Carga filtrada de bicarbonato
- Concentración plasmática de potasio
- pH sanguíneo peritubular
- Índice de flujo tubular proximal
- Concentración tubular media de bicarbonato
- PCO₂ peritubular
- Actividad de la anhidrasa carbónica
- Hormona paratiroidea
- Concentración plasmática de calcio

Acidificación distal

- Sodio libre
- Actividad de hormona mineralocorticoidea
- Liberación de anión no reabsorbible
- Potasio plasmático
- Nivel de PCO₂ sanguíneo transepitelial
- Gradiente de ión hidrógeno transepitelial
- Diferencia de potencial transepitelial
- Disponibilidad de buffer luminal
- pH sanguíneo peritubular

Descriptiva	Semi-cuantitativa	Cuantitativa	
Henderson- Hasselbach	Exceso de bases	Físico-química	Afectadores
pCO ₂ , "ácidos fijos"	pCO ₂ , Base buffer	pCO ₂ , SID, A _{TOT}	
HCO ₃ ⁻ , Anión gap	EBS	SIG	Variables marcadoras y derivadas

A_{TOT}: total de ácidos débiles; PCO₂: tensión parcial de dióxido de carbono; EBS: exceso de base estándar; SID: diferencia de iones fuertes; SIG: gap de iones fuertes

Fig. 88/4.- Modelos para el análisis y la comprensión de los trastornos ácido base.

No es sorprendente, en términos de la descripción de las anomalías del equilibrio ácido base y de su clasificación en varios grupos, que los tres métodos aceptados provean resultados comparables. Es importante tener presente que cada aproximación difiere sólo en su evaluación del componente metabólico, ya que las tres consideran a la presión parcial de dióxido de carbono (PCO₂) como el componente respiratorio. Estos tres métodos cuantifican el componente metabólico utilizando la relación entre el bicarbonato y la PCO₂ (método 1), el exceso de base estándar -SBE- (el método 2), o la diferencia de iones fuertes -SID- y la cantidad total de ácidos débiles -A_{TOT}- (método 3). Los tres métodos proveen resultados virtualmente idénticos cuando se utilizan para cuantificar el estado ácido base de una determinada muestra de sangre (Fig. 88/5 y 88/6).

En la química ácido base cuantitativa (método 3) se brinda un conjunto completo de reglas en la forma de ecuaciones de equilibrio, de modo que es fácilmente utilizable con una computadora manual o con una interfase gráfica. La dificultad con esta metodología es que requiere de varias variables, y cuando alguna de ellas está ausente y se asume que es normal, el método es indistinguible de los métodos descriptivos más tradicionales. Por otra parte, todos los métodos predicen exactamente los mismos cambios en todas las variables relevantes, y debido a que estos cambios ocurren en forma prácticamente instantánea, determinar cual es la variable causal es extremadamente dificultoso. En última instancia, todas las aproximaciones al análisis del estado ácido base son nada más que herramientas. Su utilidad es adecuadamente evaluada examinando las predicciones que se pueden realizar a partir de las mismas, y de que manera se correlacionan con los datos experimentales.

ANÁLISIS DESCRIPTIVO

En 1948, Singer y Hasting definieron la concentración de base buffer en el plasma y sangre entera como el componente metabólico o no respiratorio del equilibrio ácido base. Astrup, por su parte, propuso el bicarbonato estándar como medida de tal componente, mientras que Siggaard Andersen introdujo el concepto de exceso de base con el mismo objeto. Narins, por último, insistió en el valor del anión restante (anión gap) para facilitar el diagnóstico de los trastornos mixtos del equilibrio ácido base.

Concentración de base buffer. Se define como la suma de las concentraciones de los aniones con capacidad buffer, es decir, los aniones de ácidos débiles. La base buffer del plasma está representada por la suma de las concentraciones de bicarbonato y proteinato.

En el plasma normal, centrifugado en condiciones anaerobias, con pH de 7,40 y PaCO₂ de 40 mm Hg, el valor de tal suma es:

$$\text{Base buffer normal plasma} = (\text{CO}_3\text{H}^-) + (\text{proteinato}) = 41,7 \text{ mEq/L}$$

Por su parte, la base buffer presente en los eritrocitos (bicarbonato, fosfato, hemoglobinato y oxihemoglobinato) alcanza a 55,7 mEq/L. La concentración de base buffer normal en la sangre entera depende del valor de la hemoglobina, según la siguiente fórmula:

$$\text{Base buffer normal de sangre} = 41,7 + 0,42 (\text{Hb})$$

Los valores antedichos, que corresponden a los informes originales de Singer y Hasting, no concuerdan con los publicados ulteriormente por otros investigadores.

La base buffer de la sangre no constituye un parámetro fisicoquímico debido a que no pueden establecerse

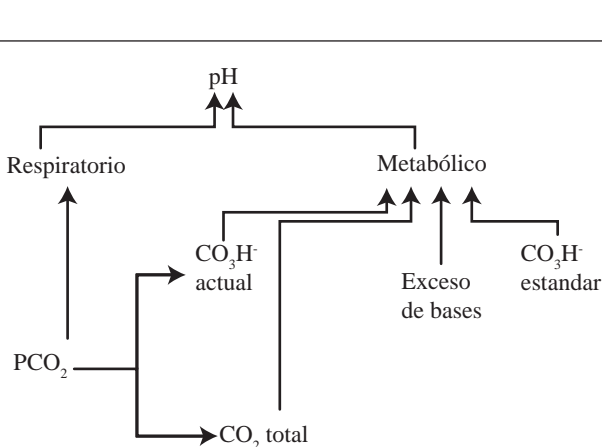


Fig. 88/5.- Determinantes del pH plasmático, según la ecuación de Henderson-Hasselbach.

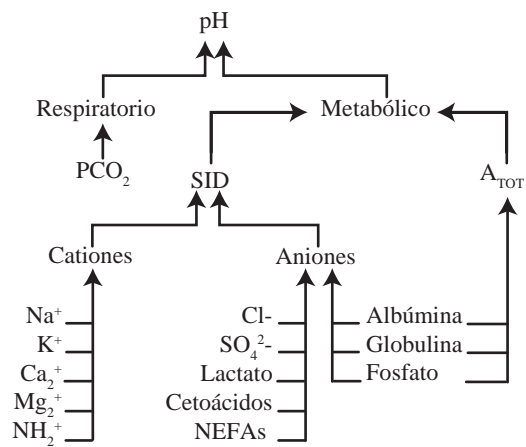


Fig. 88/6.- Representación esquemática de las variables independientes según la teoría de Stewart.

las condiciones finales de la titulación. A medida que se agrega ácido o base fuerte, el pH disminuye o aumenta, y algunos aniones, que dentro de los límites de pH sanguíneos compatibles con la vida no tienen capacidad buffer, actúan como tales en las circunstancias experimentales.

Bicarbonato estándar. Astrup propuso como medida del componente no respiratorio o metabólico del estado ácido base la concentración de bicarbonato estándar.

El bicarbonato estándar es la concentración de bicarbonato presente en el plasma cuando la sangre ha sido sometida a la oxigenación completa de la hemoglobina y cuando la PaCO₂ se ha estabilizado a 40 mm Hg y la temperatura a 37°C.

Para cada valor de pH existe una concentración única de bicarbonato estándar. Además, este valor no es influido por las modificaciones de la PaCO₂ *in vitro*, pero sí *in vivo*.

Los valores normales de bicarbonato estándar en el plasma humano están comprendidos entre 20 y 25 mEq/L.

Exceso de base. Fue definido por Siggaard Andersen como la cantidad de ácido o base fuerte, en miliequivalentes por litro, que debe agregarse a una muestra de sangre total *in vitro* para alcanzar el pH 7,40 a 37°C cuando la PaCO₂ es de 40 mm Hg. En condiciones normales, el exceso de base oscila entre +2,3 y -2,3 mEq/L. Los valores negativos de exceso de base indican el número de miliequivalentes de protones en exceso por litro de plasma o sangre entera; los valores positivos definen el déficit de protones, también en mEq/L.

La fórmula más utilizada para calcular el exceso de bases es la ecuación de Van Slyke:

$$BE = (\text{HCO}_3^- - 24,4 + [2,3 \times \text{Hb} + 7,7]) \times [\text{pH} - 7,4] \times (1 - 0,023 \times \text{Hb})$$

Donde HCO₃⁻ y la hemoglobina (Hb) se expresan en mmol/l. Sin embargo, existe una gran variabilidad en las ecuaciones utilizadas para obtener el exceso de bases. Por ejemplo, una máquina comercial disponible para la evaluación de gases en sangre utiliza una ecuación de 14 variables. El término exceso de base estándar (SBE) se obtiene a partir de estas variables, lo que permite cuantificar mejor los cambios metabólicos del estado ácido base *in vivo*. En este sentido también existen múltiples ecuaciones, incluyendo la siguiente:

$$\text{SBE} = 0,9287 \times (\text{HCO}_3^- - 24,4 + 14,83 \times [\text{pH} - 7,4])$$

Esta ecuación, no obstante, brinda resultados que son discretamente variables en función de los cambios en la PCO₂. Este efecto se debe a que existe una equilibración a través de todo el espacio de fluido extracelular (sangre total + fluido intersticial). Cuando la ecuación de exceso de base es modificada para analizar el espacio extracelular total, se utiliza un valor promedio de hemoglobina de 5 g/dl, y esto define el exceso de base estándar. Se debe reconocer que este valor no representa el verdadero contenido de hemoglobina suspendido en el volumen total de sangre y fluido intersticial, sino una estimación empírica que mejora la exactitud del exceso de base.

Por otra parte, la ecuación asume un A_{TOT} (albúmina + fosfato inorgánico) normal. Cuando la albúmina o el fosfato

están disminuidos, escenario común en los pacientes críticos, la ecuación es aún más inestable. Recientemente se desarrolló un modelo multicompartmental utilizando técnicas cuantitativas y se sugiere una corrección para el SBE que resulta en la fórmula siguiente, aplicable a humanos:

$$\text{SBE corregido} = (\text{HCO}_3^- - 24,4) + ([8,3 \times \text{albúmina} \times 0,15] + [0,29 \times \text{fosfato} \times 0,32]) \times (\text{pH} - 7,4)$$

El exceso de base en sí no informa que ácido o base fija es la responsable de determinado desequilibrio; por otra parte, puede ser normal en caso de una acumulación simultánea de ácidos y bases fijas.

Por último, se debe tener en cuenta que el exceso de base no resuelve otro problema asociado con el empleo de la ecuación de Henderson-Hasselbach exclusivamente. En efecto, el organismo no regula el exceso de base. Este no es una sustancia que puede ser excretada en las heces o reabsorbida por el túbulo proximal. En forma similar, el HCO₃⁻ no es un ácido o una base fuerte y su adición o remoción del plasma no puede ser trasladado en cambios en el exceso de base, sino a través de la modificación de los diferentes buffers existentes. Estos problemas han tratado de ser resueltos por Stewart a través del análisis de las propiedades físico-químicas de las soluciones involucradas en el control del estado ácido base en el organismo (ver más adelante).

Nomograma de alineamiento

Mediante el conocimiento del pH y de la PaCO₂, datos que se pueden obtener mediante electrodos específicos, se pueden obtener los restantes valores necesarios para definir un trastorno ácido base, a través de su integración en el nomograma de alineamiento de Siggaard-Andersen (Fig. 88/7).

Espacio de bicarbonato

La mayoría de los textos sugieren que el espacio de bicarbonato aparente es de aproximadamente el 50% del peso corporal, o alrededor de 35 litros en un hombre de 70 Kg. Esto significa que el contenido total de bicarbonato del organismo cuando el nivel sérico es de 25 mEq/l es de 875 mEq (25 mEq/l x 35 l). El contenido de bicarbonato total obtenido por medición directa, y conocido como espacio verdadero de bicarbonato, sin embargo, es substancialmente menor que el calculado a partir del espacio aparente. El contenido de bicarbonato del espacio extracelular es función del producto de su concentración (25 mEq/l) y del volumen del mismo (20% del peso corporal o 14 litros en un sujeto de 70 Kg). Por tanto, la cantidad existente en el líquido extracelular es de 350 mEq. La estimación de la concentración de bicarbonato en el fluido intracelular indica que su valor es de aproximadamente 8 mEq/l, con un espacio intracelular de aproximadamente 28 litros. Adicionando los 224 mEq de bicarbonato intracelulares a los 350 extracelulares, se establece que el contenido total es de sólo 574 mEq, o sea 300 mEq menos que los precedidos por el espacio aparente.

Se admite que la aproximación obtenida con la determinación del espacio aparente, en particular a través de la administración de buffers exógenos para compensar los defectos de bicarbonato, es debida a la accesibilidad del bicarbonato administrado a los buffers celulares y otros

buffers no mensurados. Una fracción del álcali infundido es tomado por las células y otra porción es titulada y des-

truida por los buffers no bicarbonato. El resto de álcali queda libre y se distribuye en el espacio de bicarbonato

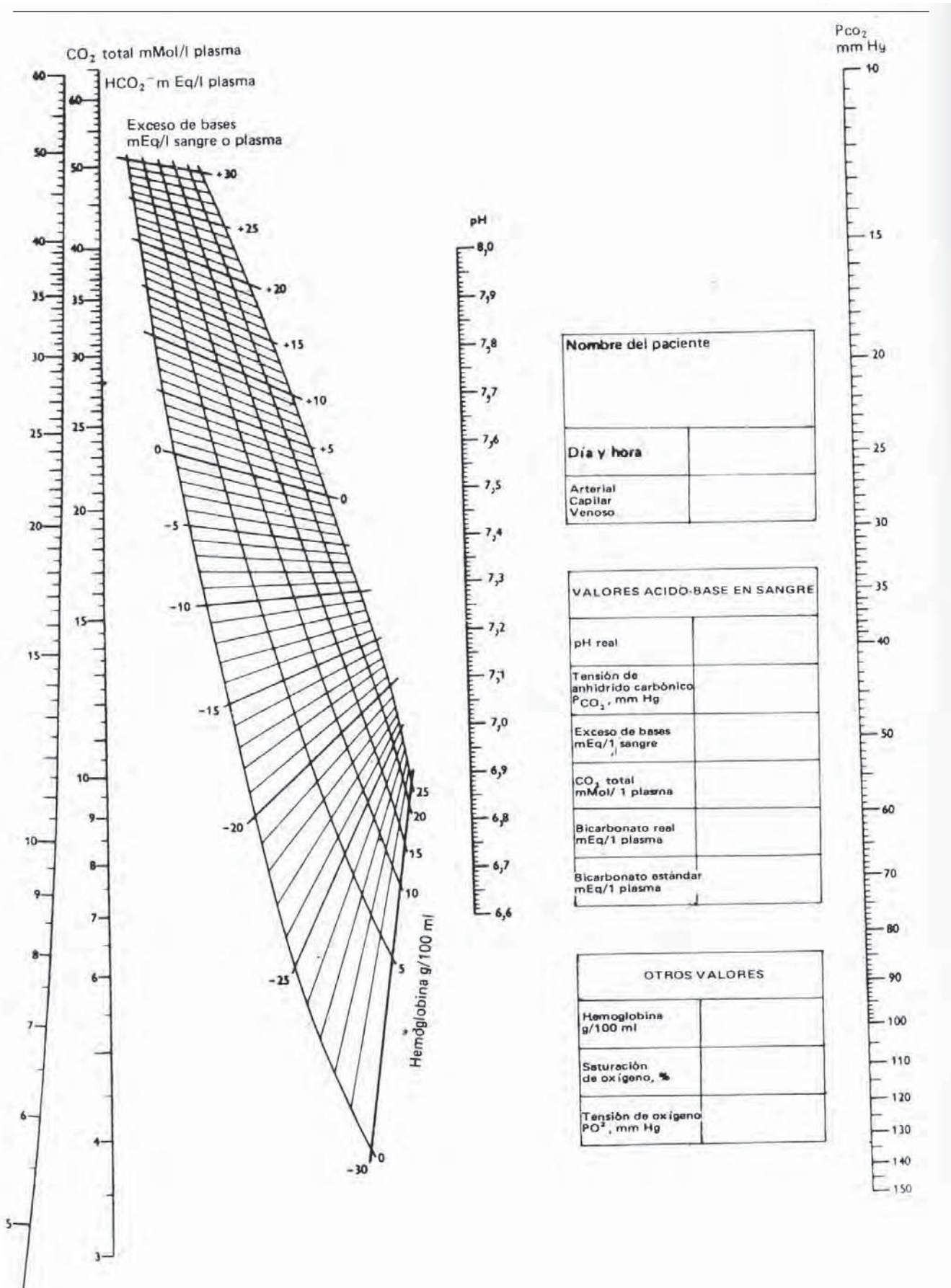


Fig. 88/7.- Nomograma de alineamiento de Siggaard Andersen.

verdadero y aumenta su concentración.

El espacio de bicarbonato aparente sobrestima el contenido real de bicarbonato del organismo en una cantidad igual a la disipación del álcali administrado por la captación celular y por la de otros buffers no bicarbonato. El mismo provee, de tal forma, una estimación simple aunque indirecta, de la cantidad de ácido o álcali requerida para modificar la concentración de bicarbonato en una determinada cantidad.

Anión gap o anión restante

Concepto. Seleccionando la natremia y la potasemia dentro de los cationes, y la cloremia y el bicarbonato dentro de los aniones, el ionograma corriente no reconoce a los otros iones, denominados no mensurados o no dosados, que completarían a los precedentes sobre el ionograma teórico, permitiendo el exacto balance entre cargas positivas catiónicas y cargas negativas aniónicas, necesario para el mantenimiento de la electroneutralidad, y que son: cationes no dosados: calcio (5 mEq/l) y magnesio (1,5 mEq/l; y aniones no dosados: proteínatos (16 mEq/l), fosfatos (2 mEq/l), sulfatos (1 mEq/l) y ácidos orgánicos (5 mEq/l) con un total aproximado de 24 mEq/l.

El cálculo del anión gap o anión restante se ha propuesto para remediar esta insuficiencia de dosajes. El principio es que los iones no dosados manifiestan su presencia en negativo sobre el ionograma corriente y que su valor puede conocerse confrontando los iones dosados. La fórmula utilizada parte de la diferencia entre la suma de los cationes dosados sodio y potasio, y la suma de los aniones dosados cloro y bicarbonato, que definen el anión restante.

El anión restante puede estimarse del siguiente modo:

$$\text{Anión restante} = \text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{CO}_3\text{H}^-)$$

$$\text{o Anión restante} = (\text{Na}^+ + \text{K}^+) - (\text{Cl}^- + \text{CO}_3\text{H}^-)$$

Como la concentración de potasio sérico es baja y por lo general constante, más comúnmente se utiliza la primera de las ecuaciones para estimar el anión restante; esta ecuación permite establecer un valor normal de alrededor de 12 ± 2 mEq/l. La introducción reciente de electrodos específicos para los distintos iones ha permitido establecer como rango normal del anión gap el de 6 ± 3 mEq/L. El anión restante en realidad, mide la diferencia entre los aniones no mensurados y los cationes no mensurados (Tabla 88/4 y Fig. 88/8). La presencia de hipoalbuminemia puede alterar la determinación del anión restante, por lo que se ha recomendado ajustar el anión gap al nivel de albúmina (AG_{corregido}), según la fórmula:

$$\text{AG}_{\text{corregido}} (\text{mmol/L}) = \text{AG}_{\text{observado}} + 0,25 \times (\text{albúmina normal} - \text{albúmina observada})(\text{en g/L})$$

Anormalidades en el anión restante

De lo citado anteriormente se desprende que un cambio

Tabla 88/4.- Concentraciones normales de cationes y de aniones no mensurados.

Cationes no mensurados		Aniones no mensurados	
Potasio	4,5	Proteínas	15
Calcio	5	Fosfatos	2
Magnesio	1,5	Sulfatos	1
		Acidos orgánicos	5
Total	11		23

en el anión restante puede involucrar un cambio en los cationes o en los aniones no mensurados, excepto que medie un error de laboratorio en la determinación de sodio, cloro o bicarbonato.

Aumento del anión restante. El anión restante puede incrementarse por uno de tres mecanismos: disminución de los cationes no mensurados, aumento de los aniones no mensurados o error de laboratorio (Tabla 88/5).

Un aumento en el anión restante por una disminución de los cationes no mensurados (potasio, calcio o magnesio) es de rara observación en la clínica, ya que sus concentraciones son habitualmente bajas en relación con la del sodio, y un decremento significativo de ellas es incompatible con la vida.

Es más frecuente que el aumento del anión restante se deba a un incremento en la concentración de aniones no mensurados. El aumento de los aniones no mensurados puede responder a una acumulación de ácidos fijos, como ocurre en la acidosis láctica o en la cetoacidosis, o a la elevación de los aniones de ácidos inorgánicos (sulfato, fosfato), como en la acidosis urémica. La acumulación de aniones exógenos (salicilatos, metanol) también puede conducir a un aumento del anión restante. El anión restante se utiliza con frecuencia para establecer el diagnóstico diferencial entre los distintos tipos de acidosis.

En una acidosis con anión restante aumentado no complicada, por cada mEq de aumento en el anión restante, debe existir una disminución concomitante de 1 mEq/l en la concentración de bicarbonato. Cualquier desviación significativa de esta regla implica la existencia de un desorden mixto del equilibrio ácido base.

Disminución del anión restante. Intervienen los siguientes mecanismos: aumento de los cationes no mensurados, disminución de los aniones no mensurados, o error de laboratorio en la determinación de sodio, cloro o bicarbonato (Tabla 88/6).

La disminución del anión restante atribuible a un aumento en la concentración de cationes no mensurados puede ocurrir en la hiperpotasemia, hipermagnesemia o hipercalcemia, o cuando se acumulan cationes anormales: gamma globulina en el mieloma, litio o THAM.

La disminución del anión restante por un decremento en la concentración de los aniones no mensurados se constata en la hipoalbuminemia, que es probablemente la causa más frecuente de descenso del anión restante.

Una desventaja conceptual del anión gap reside en que la acidosis metabólica se puede presentar con un anión

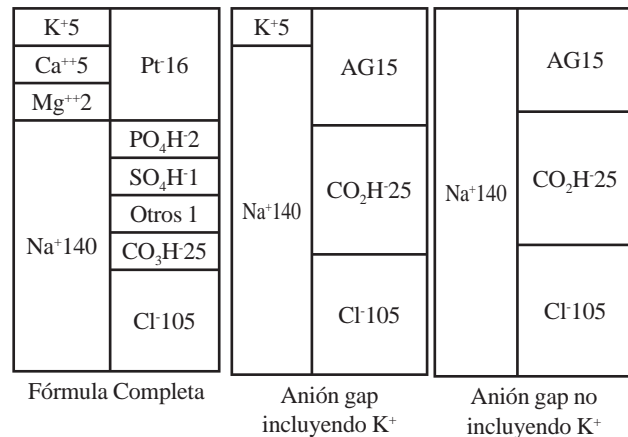


Fig. 88/8.- Cálculo del anión restante.

Tabla 88/5.- Causas de aumento del anión restante.

Disminución de los cationes no mensurados:
Hipopotasemia, hipomagnesemia, hipocalcemia
Aumento de los aniones no mensurados:
Aniones orgánicos: lactato, cuerpos cetónicos
Aniones inorgánicos: fosfato, sulfato
Proteínas: hiperalbuminemia
Aniones exógenos: salicilatos, nitrato, penicilina
No identificados: paraldehído, etilenglicol, metanol, urea
Error de laboratorio:
Incremento falso del sodio sérico
Disminución falsa del cloro o bicarbonato sérico

gap normal, en particular cuando la misma es consecuencia de una retención anormal del anión cloro. Otro problema es que el límite normal inferior del anión restante es tan bajo que no puede ser utilizado para detectar la alcalosis metabólica. Otro problema es que requiere la medición correcta de cuatro iones. Recientemente se ha concluido que el anión restante debe ser utilizado como un test auxiliar y no como un test primario en la evaluación de los trastornos ácido base.

ANÁLISIS CUANTITATIVO

En el año 1983, Peter Stewart publicó un análisis físico-químico de la fisiología ácido base totalmente revolucionario. Según su trabajo, los iones hidrógeno y bicarbonato no son las variables independientes del equilibrio ácido base sino que están determinadas por otros factores. Los cambios en el pH no son de este modo el resultado de la generación o de la remoción de estos iones *per se*, sino que son la consecuencia de los cambios en otras variables. A continuación se establecen los principios de este análisis.

Virtualmente todas las soluciones en los seres vivos son soluciones acuosas que proveen una fuente inagotable de H^+ . Como ya se describió, en estas soluciones la concentración de H^+ está determinada por la disociación del agua en iones H^+ y OH^- . Dicho de otro modo, los cambios en la concentración de H^+ ocurren no como resultado de cuanto H^+ es adicionado o removido, sino como consecuencia de la disociación del agua. Los factores que determinan la disociación del agua son las leyes de la físico-química. Dos en particular se aplican en este contexto: la de electroneutralidad, que establece que en las soluciones acuosas la suma de todos los iones cargados positivamente debe ser igual a la suma de todos los iones cargados negativamente; y la de conservación de masas, que establece que la cantidad de sustancia permanece constante excepto que se adicione o genere, o se remueva o destruya. En el agua pura, de acuerdo al principio de electroneutralidad, la concentración de H^+ debe ser igual a la concentración de OH^- . En las soluciones más complejas, se deben considerar otros determinantes. En el plasma, los determinantes de la concentración de H^+ se reducen a tres. Si se conocen los valores de estos tres determinantes, la concentración de H^+ puede ser predicha en cualquier condición. Estos tres determinantes son la presión parcial de CO_2 (pCO_2), la diferencia de iones fuertes (SID) y la concentración total de ácidos débiles (A_{TOT}).

El dióxido de carbono. El dióxido de carbono (CO_2) es un determinante independiente del pH y es producido por el metabolismo celular o por titulación del HCO_3^- por los ácidos metabólicos. Normalmente, la ventilación alveolar se ajusta para mantener la pCO_2 arterial entre 35

Tabla 88/6.- Causas de descenso del anión restante.

Aumento de cationes no mensurados:
Hiperpotasemia, hipermagnesemia, hipercalcemia
Retención de cationes anormales: gamma globulina, litio, THAM
Disminución de aniones no mensurados
Hipoalbuminemia
Error de laboratorio
Pseudohiponatremia (hiperlipidemia, hiperviscosidad)
Hipercloremia por intoxicación con bromuro

y 45 mm Hg. Cuando la ventilación alveolar se aumenta o disminuye fuera de proporción con la producción de CO_2 , se produce un desorden ácido base respiratorio. La producción de CO_2 por el organismo (220 mL/min) es igual a 15.000 mol/día de ácido carbónico. Esto se debe comparar con menos de 500 mmol/día de producción de todos los ácidos no respiratorios. El centro respiratorio, en respuesta a señales provenientes de la pCO_2 , pH y pO_2 , así como de otros elementos como el ejercicio, la ansiedad, etc., controla la ventilación alveolar. Una correlación precisa entre la ventilación alveolar y la producción metabólica de CO_2 mantiene la pCO_2 arterial en 40 mm Hg. La pCO_2 arterial es ajustada por el centro respiratorio en respuesta a una alteración del pH producida por la acidosis o la alcalosis metabólicas en forma predecible.

Cuando la eliminación de CO_2 es inadecuada en forma relativa a la producción tisular, la pCO_2 aumentará a un nuevo estado estable que está determinado por la nueva relación entre la ventilación alveolar y la producción de CO_2 . En forma aguda, este aumento en la pCO_2 aumentará tanto la H^+ como de HCO_3^- , de acuerdo con la ecuación de Henderson-Hasselbach. Por lo tanto, este cambio en la concentración de HCO_3^- es mediado por el equilibrio químico, no por una adaptación sistémica. En forma similar, el incremento en la concentración de HCO_3^- no actúa como buffer de la concentración de H^+ . No se produce un cambio en el exceso de base estándar (SBE). La acidosis tisular es habitual en la acidosis respiratoria, debido a que el CO_2 difunde en los tejidos. Si la pCO_2 continúa aumentando el organismo puede intentar compensarla alterando otro determinante independiente del pH, en particular la SID.

La diferencia de iones fuertes. El plasma contiene numerosos iones. Estos iones pueden clasificarse tanto por la carga: cationes positivos y aniones negativos; así como por su tendencia a disociarse en las soluciones acuosas. Algunos iones están completamente disociados en el agua, por ejemplo el Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} y Cl^- . Estos iones se conocen como iones fuertes para distinguirlos de los iones débiles (albúmina, fosfato y HCO_3^-), que pueden estar cargados (disociados) o no. Algunos iones como el lactato están casi completamente disociados en las condiciones fisiológicas, de modo que pueden ser considerados iones fuertes. En una solución salina normal conteniendo sólo agua y NaCl, la suma de los cationes fuertes (Na^+) menos la suma de los aniones fuertes (Cl^-) es cero ($Na^+ = Cl^-$). En el plasma, sin embargo, los cationes fuertes, principalmente el Na^+ , superan a los aniones fuertes, principalmente el Cl^- . La diferencia entre la suma de todos los cationes fuertes y de todos los aniones fuertes [$(Na^+ + K^+ + Ca^{2+} + Mg^{2+}) - (Cl^- + lactato)$] es conocida como diferencia de iones fuertes (SID). Esta es referida habitualmente como la SID aparente (SIDa), entendiendo que también pueden estar presentes algunos iones no men-

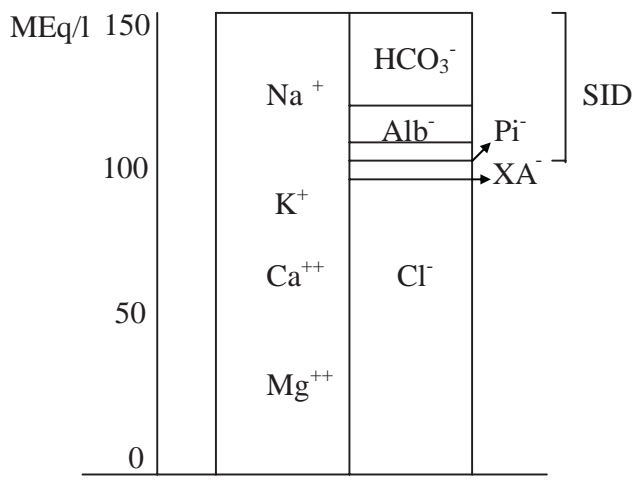


Fig. 88/9.- Electroneutralidad en el plasma: la suma de las cargas positivas es igual a la suma de las cargas negativas.

surados, referidos como XA^- . La SID tiene un poderoso efecto electromecánico sobre la disociación del agua, y por ende sobre la concentración de H^+ . En la medida en que la SID se hace más positiva, la concentración de H^+ , un catión débil, disminuye, y por lo tanto el pH aumenta, a fin de mantener la electroneutralidad (Fig. 88/9).

En los humanos sanos, la SIDa plasmática se encuentra entre 40 y 42 mmol/l, variando en los pacientes críticos. De acuerdo al principio de electroneutralidad, el plasma no puede estar cargado, de modo que la carga negativa remanente que debe balancear la SID derivará del CO_2 y de los ácidos débiles (A^-), y en mucha menor medida, del OH^- . A pH fisiológico, la contribución del OH^- es tan pequeña que puede ser ignorada. La concentración total de ácidos débiles (fundamentalmente fosfatos y albúmina) debe ser considerada en conjunto y por conveniencia se abrevia A_{TOT} . El mantenimiento de la electroneutralidad en el plasma hace que la SID deba ser igual a la suma del bicarbonato más las cargas eléctricas negativas provistas por la albúmina y por los fosfatos inorgánicos: $SID = (HCO_3^-) + (Alb^-) + (Pi^-)$.

El producto de todos los aniones mensurables que contribuyen a las cargas negativas se refiere como SID efectiva (SIDE).

La diferencia entre la SIDa y la SIDE, denominada "strong ion gap" (SIG), en el humano sano es de menos de 2 mEq/L. En pacientes con insuficiencia renal la SIG es discretamente más alta: 5 ± 3 mEq/L.

El cálculo del SIG es complicado de realizar a la cabecera de la cama, pudiendo simplificarse esta técnica en base a normalizar el gap aniónico para la albúmina, como se indicó anteriormente ($AG_{\text{corregido}}$). Sustituyendo el anión gap corregido en el lugar de la SIG, se encuentra una estrecha correlación entre ambos. Dubin y col., en nuestro país, han comprobado que si bien el método de Stewart permite el diagnóstico de un desorden ácido base metabólico en el 14% de pacientes con bicarbonato y exceso de base normales a la admisión a UTI, cuando se incluye el $AG_{\text{corregido}}$ en el análisis, ambos métodos son clínicamente intercambiables.

Control de la SID. Para alterar la SID, el organismo debe producir un cambio en las concentraciones relativas de cationes fuertes y aniones fuertes. El riñón es el órgano primario encargado de producir este cambio. El riñón puede excretar sólo una pequeña cantidad de iones

fuertes en la orina cada minuto, por lo que se requieren minutos u horas para impactar en forma significativa la SID. El manejo de los iones fuertes por el riñón es extremadamente importante, debido a que cada ión Cl^- que es filtrado, pero no reabsorbido, disminuye la SID. Debido a que la dieta de los humanos contiene cantidades similares de cationes fuertes y aniones fuertes, esta excreción de Cl^- es responsable de la mayor parte de la regulación renal del equilibrio ácido base. Esto es particularmente aparente cuando se considera que el manejo del sodio y del potasio por el riñón está influenciado por otras prioridades, tales como el volumen intravascular y la homeostasis del potasio. En función de ello, el "manejo de los ácidos" por el riñón generalmente es mediado a través del balance de cloro. Es importante reconocer de que modo el riñón maneja el cloro. La aproximación tradicional a este problema, descrita precedentemente, se focaliza en la excreción de hidrógeno y enfatiza la importancia del NH_3 y su catión agregado, NH_4^+ . La excreción de hidrógeno, sin embargo, es irrelevante debido a que el agua provee una cantidad esencialmente infinita de H^+ . El riñón no excreta H^+ en mayor medida como NH_4^+ que como H_2O . El propósito de la amoniogénesis renal es permitir la excreción de Cl^- sin Na^+ o K^+ . Esto se logra proveyendo un catión débil (NH_4^+) para excretar con Cl^- .

En definitiva, el NH_4^+ no es importante para el mantenimiento del balance ácido base sistémico por su capacidad de transporte de H^+ o por su acción directa en el plasma (la concentración plasmática normal de NH_4^+ es de 0,01 mEq/l), sino por su "coexcreción" con Cl^- . El NH_4^+ no es producido solamente por el riñón. La amoniogénesis hepática, y la glutaminogénesis, son importantes para el balance ácido base sistémico, y como es de esperar son finamente controladas por mecanismos que son sensibles al pH plasmático. Esta reinterpretación del rol del NH_4^+ en el balance ácido base es soportada por la evidencia que la glutaminogénesis hepática es estimulada por la acidosis.

Los ácidos débiles. Los ácidos débiles presentan una carga neta negativa y existen en la forma disociada (A^-) y unida a hidrógeno o no disociada (AH). La combinación de la forma unida y no unida se denomina en forma colectiva A_{TOT} . La contribución neta de estas sustancias al balance electroquímico es relativamente pequeña en comparación con la SID, y depende de la cantidad presente de proteínas, en particular albúmina, y de fosfatos.

Con el objeto de simplificar la aproximación de Stewart al estado ácido base, se admite que el componente exclusivo del SID es la albúmina. Para calcular el efecto de la albúmina sobre el exceso de bases, se admite que a un pH de 7,40, el coeficiente de corrección sería de 0,25 ($42 - [albúmina]$ g/l), considerando que el valor normal de albuminemia es 42 g/l. En un paciente con una concentración de albúmina de 24 g/l, el efecto sobre el exceso de base sería: $0,25 \times (42 - 24) = 4,5$ mEq/l.

Los pacientes críticos frecuentemente tienen hipoalbuminemia y su A_{TOT} se encuentra reducida, produciendo por ello una alcalemia. Estos pacientes sin embargo no están generalmente alcalémicos ya que su SID también está reducida. Cuando estos pacientes tienen un pH normal y una base buffer y una concentración de CO_3H^- normales, es más apropiado considerar a esto como una compensación fisiológica de una A_{TOT} disminuida que clasificarlo como un desorden ácido base complejo, tal

como una acidosis metabólica asociada a una alcalosis hipoalbuminémica. Desde el punto de vista práctico, esto significa que la hipoalbuminemia no se debe considerar un trastorno del equilibrio ácido base.

En la Tabla 88/7 se muestra una clasificación de los disturbios ácido base basada en los conceptos precedentes. En esta formulación, los disturbios ácido base metabólicos pueden ser causados por dos tipos de anomalías: una SID anormal o una concentración anormal de ácidos débiles no volátiles.

TRASTORNOS PRIMARIOS Y MECANISMOS DE COMPENSACIÓN

Como ya se adelantó, los cambios primarios en el equilibrio ácido base pueden ser originados por procesos respiratorios o metabólicos. A su vez, cada trastorno puede dar origen a un cambio inverso en el sistema no afectado, generando un mecanismo de compensación (Tabla 88/8).

La compensación respiratoria de los trastornos metabólicos del equilibrio ácido base es altamente predecible, es decir, que la PCO₂ que es apropiada para cada cambio en la concentración de bicarbonato sérico puede ser estimada en forma precisa. La incapacidad de la respiración para adaptarse adecuadamente a la hipo o hiperbicarbonatemia indica que otro proceso patológico primario puede estar actuando sobre el sistema respiratorio, violando la compensación normal.

Una PCO₂ que es muy alta o muy baja para un cambio determinado en la concentración de bicarbonato identifica la presencia de otro proceso patológico primario: acidosis respiratoria si la PCO₂ es muy alta o alcalosis respiratoria si es muy baja.

Existen dos conceptos a retener. Aunque la compensación respiratoria comienza en minutos del descenso del nivel de bicarbonato, la misma toma muchas horas para

que la PCO₂ alcance su nuevo estado estable. Las fórmulas predictivas para establecer el valor de PCO₂ son aplicables sólo al alcanzar este estado estable. Su aplicación prematura, cuando tanto la PCO₂ como el bicarbonato se encuentran variando, puede llevar al diagnóstico erróneo de un trastorno mixto del equilibrio ácido base. En general, el estado estable se logra en 24 a 36 horas. El otro concepto es que el evento compensador no normaliza el pH, sino simplemente disminuye su desviación de lo normal. En efecto, es precisamente el pH anormal el que mantiene la respuesta pulmonar.

Los disturbios primarios de la PCO₂ son lo que caracterizan los desordenes respiratorios del equilibrio ácido base. La PCO₂ anormal y el disturbio asociado en el pH desencadenan los cambios metabólicos compensatorios que alteran la concentración de bicarbonato para acercar el pH a los valores normales. La alteración de la PCO₂ provoca cambios en los buffers tisulares y circulantes para modificar discretamente la concentración de bicarbonato, y en horas o días, los cambios renales en la excreción de ácidos permiten un retorno del pH próximo a lo normal. Esta actividad buffer aguda y crónica retorna la relación CO₃H⁻/CO₂ próximo a lo normal.

En la Tabla 88/9 se indican los distintos rangos de compensación predecibles para los distintos trastornos ácido base.

En la Fig. 88/10, por su parte, se indica un mapa ácido base realizado a partir de las ecuaciones precedentes, relacionando el pH y el exceso de base para establecer un tipo particular de trastorno ácido base.

Los valores de gases arteriales que salen fuera de las bandas de compensación específicas para los desordenes simples, sugieren que existe un disturbio mixto. Sin embargo, cuando los valores se encuentran dentro de una banda de confianza particular, no se debe asumir que esto necesariamente indique que está presente el distur-

Tabla 88/7.- Clasificación de los disturbios ácido base primarios.

	Acidosis	Alcalosis
I. Respiratoria	↑PCO ₂	↓PCO ₂
II. No respiratoria (metabólica)		
1.- SID anormal		
a. Exceso/deficit de agua	↓SID, ↓(Na ⁺)	↑SID, ↑(Na ⁺)
b. Imbalance de aniones fuertes		
i. Exceso/deficit de cloro	↓SID, ↑(Cl ⁻)	↑SID, ↓(Cl ⁻)
ii. Exceso de aniones no identificados	↓SID, ↑(XA ⁻)	---
2.- Ácidos débiles no volátiles		
a. Albúmina sérica	↑ (Alb)	↓ (Alb)
b. Fosfatos inorgánicos	↑ (Pi)	↓ (Pi)

Tabla 88/8.- Los cuatro disturbios ácido base simples.

Trastorno	Cambio primario	Respuesta secundaria	Mecanismo de la respuesta secundaria
Acidosis metabólica	Disminución del CO ₃ H ⁻	Disminución de la PaCO ₂	Hiperventilación
Alcalosis metabólica	Aumento del CO ₃ H ⁻	Aumento de la PaCO ₂	Hipoventilación
Acidosis respiratoria	Aumento de la PaCO ₂	Aumento del CO ₃ H ⁻	Titulación ácida de los buffers tisulares, aumento transitorio en la excreción de ácidos y aumento sostenido de la reabsorción de bicarbonato por el riñón
Alcalosis respiratoria	Disminución de la PaCO ₂	Disminución del CO ₃ H ⁻	Titulación alcalina de los buffers tisulares; disminución transitoria de la excreción de ácidos y disminución sostenida de la reabsorción de bicarbonato por el riñón

Tabla 88/9.- Límites de compensación en los trastornos ácido base.

Acidosis metabólica aguda: $PCO_2 = 1,5 \times (CO_3H) + 8$	Nivel máximo de respuesta: 10 mmHg
Alcalosis metabólica aguda: $PCO_2 = 0,9 \times (CO_3H) + 15$	Nivel máximo de respuesta: 65 mmHg
Alcalosis respiratoria aguda: $(CO_3H) = 24 + (40 - PCO_2) \times 0,2$	Nivel máximo de respuesta: 10-18 mEq
Alcalosis respiratoria crónica: $(CO_3H) = 24 + (40 - PCO_2) \times 0,4$	Nivel máximo de respuesta: 12-15 mEq
Acidosis respiratoria aguda: $(CO_3H) = 24 + (PCO_2 - 40) \times 0,1$	Nivel máximo de respuesta: 30 mEq
Acidosis respiratoria crónica $(CO_3H) = 24 + (PCO_2 - 40) \times 0,35$	Nivel máximo de respuesta: 45 mEq
Para convertir mm Hg en kPa multiplicar el valor obtenido por 0,1333	

bio simple reconocido. Por ejemplo, un paciente con alcalosis metabólica más acidosis respiratoria aguda puede tener gases en sangre que entren dentro de la banda de confianza de la acidosis respiratoria crónica. Por tanto, cuando los valores se encuentran dentro de las bandas de confianza de un desorden particular, solo indican que el resultado es consistente con el desorden. También es posible la presencia de un disturbio mixto. Sólo la adecuada evaluación clínica permitirá el diagnóstico definitivo.

APROXIMACIÓN SISTEMÁTICA AL ANÁLISIS DE LOS PROBLEMAS ÁCIDO BASE

El análisis adecuado de los problemas ácido base requiere una aproximación sistemática tal como se indica en la Tabla 88/10. Es importante recordar que un conjunto de parámetros ácido base nunca son diagnósticos de un desorden particular, sino que son consistentes con un rango de anomalías ácido base. Lo que en apariencia parece ser un desorden simple, en la realidad puede representar el interjuego de varios disturbios ácido base coexistiendo.

Tabla 88/10.- Aproximación sistemática al análisis de los problemas ácido base (Madias N.).

1. Establecer la consistencia interna de los datos ácido base, lo que significa que respondan a la ecuación matemática de Henderson-Hasselbach.
2. Obtener información clínica, incluyendo la historia y el examen físico, para reconocer claves de un trastorno ácido base particular.
3. Calcular el anión restante.
4. Identificar el desorden ácido base primario o dominante y reconocer si existe un trastorno simple o un desorden mixto.
5. Examinar los electrolitos séricos y otros datos de laboratorio útiles.
6. Si está presente una alcalosis metabólica, medir el cloro urinario y el pH urinario.
7. Si existe una acidosis metabólica con anión restante normal, medir el pH urinario y los electrolitos urinarios para establecer el anión restante urinario: $(Na^+) + (K^+) - (Cl^-)$

BIBLIOGRAFÍA

Adams B., Bonzani T., Hunter C.: The anion gap does not accurately screen for lactic acidosis in emergency department patients. *Emerg Med J* 23:179-2006

Adrogué H., Madias N.: Management of life-threatening acid-base disorders. First of two parts. *N Engl J Med* 338:26-1998

Adrogué H., Madias N.: Management of life-threatening acid-base disorders. Second of two parts. *N Engl J Med* 338:107-1998

Adrogué H., Madias N.: Disorders of acid-base balance. En Schrier R.: Atlas of diseases of the kidney. On line edition. <http://cnserv0.nkf.med.ualberta.ca/cn/Schrier/Default6.htm> Consultado febrero 2006

Constable P.: Iatrogenic hyperchloaemic acidosis due to large volume fluid administration. *Intern J Intens Care* 12:111-2005

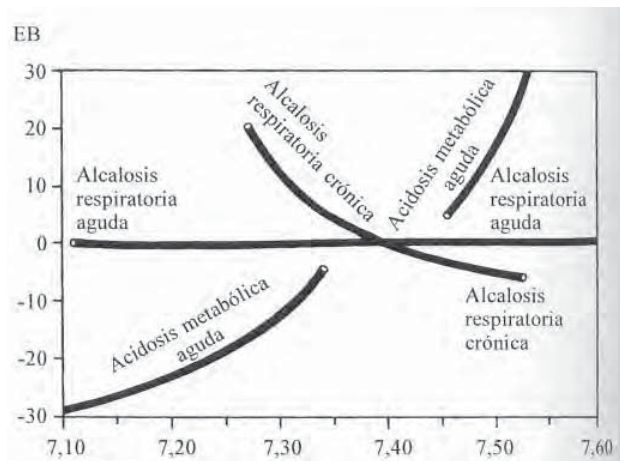


Fig. 88/10.- Mapa de trastornos simples del estado ácido base.

Corey H.: Fundamental principles of acid-base physiology. *Critical Care* 9:184-2005

Dubin A., Meneses M., Masevicius F.: Comparison of three different methods of evaluation of metabolic acid-base disorders. *Crit Care Med* 35:1264-2007

Fencel V., Jabor A., Kazda A.: Diagnosis of metabolic acid-base disturbances in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 162:2246-2000

Forni L., McKinnon W., Hilton P.: Unmeasured anions in metabolic acidosis: unravelling the mystery. *Critical Care* 10:220 (doi:10.1186/cc4954)-2006

Gehlbach B., Schmidt G.: Treating acid-base abnormalities in the intensive care unit: the role of buffers. *Critical Care* 8:259-2004

Gennari F.: Acid-base disorders in renal failure. En Adrogué H.: Acid-base and electrolyte disorders. Churchill Livingstone Publ., New York, 1991

Gladden L., Bruce A.: "Lactatic" Perspective on Metabolism. *Med & Science Sports Exercise*. 40:477-2008

Gladden L., Bruce A.: Current Trends in Lactate Metabolism: Introduction. *Med & Science Sports Exercise*. 40:475-2008

Gunnerson K., Kellum J.: Acid-base and electrolyte analysis in critically ill patients: are we ready for the new millennium? *Curr Opin Crit Care* 9:468-2003

Gunnerson K.: The meaning of acid-base abnormalities in the intensive care unit: epidemiology. *Critical Care* 9:508-2005

Gunnerson K., Saul M., He S.: Lactate versus non-lactate metabolic acidosis: a retrospective outcome evaluation of critically ill patients. *Critical Care* 10:R22 (DOI: 10.1186/cc3987)-2006

Hood V., Tannen R.: Protection of acid-base balance by pH regulation of acid production. *N Engl J Med* 339:819-1998

Kaplan L., Frangos S.: Acid-base abnormalities in the intensive care unit. *Critical Care* 9:198-2005

Kaplan L.: Acid-base balance analysis: A little off target. *Crit Care Med* 35:1418-2007

Kellum J.: New insights in acid-base physiology applied to critical care. *Curr Opin Crit Care* 3:414-1997

Kellum J.: Recent advances in acid-base physiology applied to critical

- care. En Vincent J. (Edit.) Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Springer, Heidelberg, 1998
- Kellum J.: Acid-base physiology in the post-Copernican era. *Curr Opin Crit Care* 5:429-1999
- Kellum J.: Determinants of blood pH in health and disease. *Crit Care* 4:6-2000
- Kellum J.: Determinants of plasma acid-base balance. *Crit Care Clin* 21:329-2005
- Kellum J.: Reunification of acid-base physiology. *Critical Care* 9:500-507 (DOI 10.1186/cc3789) 2005
- Kellum J.: Disorders of acid-base balance. *Crit Care Med* 35: 2630-2007
- Keyes J.: Basic mechanisms involved in acid base homeostasis. *Heart and Lung* 5:239-1976
- Keyes J.: Blood gas analysis and the assessment of acid-base status. *Heart and Lung* 5:247-1976
- Kim Ji Young M., Lee D., Lee Kyung Ch.: Stewart's Physicochemical Approach in Neurosurgical Patients With Hyperchloremic Metabolic Acidosis During Propofol Anesthesia. *J Neurosurgical Anesth* 20:1-2008
- Kruse J.: Acid base interpretations. En *Critical Care State of the Art Vol 14 SCCM, Anaheim* 1993
- Kruse J.: Use of the anión gap in intensive care and emergency medicine. En Vincent J.: Year book of intensive care and emergency medicine. Springer Verlag, Berlin, 1994
- Laski M., Kurtzman N.: Acid-base disorders in medicine. *Disease of the Month*. February 1996
- Madias N.: Acid-Base problems. En Albert R., Dries D. (Edit.): SCCM/ACCP Combined Critical Care Course. Orlando, 1999
- Moe O., Rector F.: Renal regulation of acid base metabolism. En Narins R.: Maxwell and Kleeman's Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism. 5ª. Edit. Mc Graw Hill, New York, 1994
- Morgan T.: The meaning of acid-base abnormalities in the intensive care unit: effects of fluid administration. *Critical Care* 9:204-2005
- Narins R.: Acid base disorders: definitions and introductory concepts. En Narins R.: Maxwell and Kleeman's Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism. 5ª. Edit. Mc Graw Hill, New York, 1994
- Oh M., Carrol H.: The anion gap. *N Engl J Med* 297:814-1977
- Powner D., Kellum J., Darby J.: Concepts of the strong ion difference applied to large volume resuscitation. *J Intensive Care Med* 16:169-2001
- Riley L., Ilson B., Narins R.: Acute metabolic acid base disorders. *Crit Care Clin* 3:699-1987
- Rinaldi S., de Gaudio A.: Strong ion difference and strong anion gap: the Stewart approach to acid base disturbances. *Curr Anaesth & Crit Care* 16:395-2005
- Roberts D., Buckley Nick A.: Pharmacokinetic Considerations in Clinical Toxicology: Clinical Applications. *Clin Pharmacokinetics* 46:897-2007
- Rocktaseschel J., Morimatsu H., Uchino S.: Unmeasured anions in critically ill patients: can they predict mortality? *Crit Care Med* 31:2131-2003
- Schlichtig R.: Base excess: a powerful clinical tool in the ICU. *Critical Care Symposium*. Society Critical Care Medicine, 1996
- Siggaard Andersen O.: The acid-base status of the blood. Munksgaard, Int. Booksellers Lt., Denmark, 1971
- Stewart P.: Modern quantitative acid-base chemistry. *Can J Physiol Pharmacol* 61:1444-1983
- Story D., Poustie S., Bellomo R.: Quantitative physical chemistry analysis of acid-base disorders in critically ill patients. *Anaesthesia* 56:530-2001
- Story D., Kellum J.: New aspects of acid-base balance in intensive care. *Curr Opin Anaesthesiol* 17:119-2004
- Story D.: The Fencl-Stewart acid-base concept: a clinical guide. *Intern J Intens Care* 13:19-2006
- Wagner C.: Metabolic acidosis: new insights from mouse models. *Curr Opinion Nephrol & Hypert* 16:471-2007

CAPÍTULO 89

Acidosis metabólica

DR. CARLOS LOVESIO

DEFINICIÓN

La acidosis metabólica se define como un proceso fisiopatológico anormal en el que primariamente tiene lugar una ganancia de ácido fuerte o una pérdida de bicarbonato del fluido extracelular. La acidosis metabólica se produce por una disminución en la diferencia de iones fuertes (SID), que produce una fuerza electroquímica que resulta en un aumento de la concentración de H^+ libre.

Una persona normal experimenta diariamente una ganancia de ácidos fuertes de 50 a 80 mEq, producidos por el catabolismo proteico, y una pérdida de ácidos por vía renal, cuantitativamente igual a la ganancia. Como la ganancia de bicarbonato es despreciable y su pérdida no tiene lugar en el individuo normal, el balance de hidrógeno metabólico es igual a cero.

La acidosis metabólica simple se caracteriza químicamente por la acumulación de ácidos fijos, con la resultante disminución de la concentración de bicarbonato, y por un aumento secundario de la ventilación, con el resultante descenso de la $PaCO_2$. El pH final será función de la disminución primaria de la concentración de bicarbonato, que es contrarrestada por la respuesta respiratoria normal. El grado de acidemia será función de la severidad de la acidosis metabólica, del grado de la compensación, y de la existencia o no de otro trastorno asociado del equilibrio ácido base.

En términos de la ecuación de Henderson-Hasselbach, el bicarbonato sérico está disminuido en relación con el ácido carbónico. La relación normal CO_3H^-/CO_3H_2 disminuye y el pH también. Desde el punto de vista del laboratorio, la acidosis metabólica se caracteriza por un pH sanguíneo inferior a 7,35, una tasa de bicarbonato plasmático inferior a 21 mmol/l, una $PaCO_2$ por debajo de 35 mm Hg y un exceso de base negativo.

PATOGENIA

La patogénesis de la acidosis metabólica es una extensión directa de la dinámica del metabolismo normal de los ácidos fijos. Por lo tanto, la acidosis metabólica se puede producir cuando existe una sobreproducción patológica de ácidos fijos, una pérdida del buffer bicarbonato del espacio extracelular, o una falla en los mecanismos normales de excreción renal de ácidos.

Los iones hidrógeno e hidroxilo no son iones fuertes debido a que normalmente no permanecen disociados en el plasma, reasociándose rápidamente para formar agua o combinándose con numerosas moléculas dentro del plasma (proteínas, ácidos débiles). Los mismos no están incluidos en la ecuación de SID pero continúan siendo fundamentales en el proceso de mantener la neutralidad electroquímica. La concentración de iones hidrógeno presentes, más aquellos producidos por la disociación del agua, además de preservar la neutralidad electroquímica, determina el pH del plasma.

Como ya se adelantó, existen sólo tres determinantes

independientes de la concentración de iones hidrógeno en la sangre y por lo tanto determinantes del pH: PaCO_2 , A_{TOT} y SID. Cualquier cambio en el pH resulta de un cambio en una o más de estas variables, además de los cambios secundarios en los iones hidrógeno creados o removidos a través de la disociación o formación de moléculas de agua dentro del espacio acuoso del plasma. Puesto que A_{TOT} habitualmente no cambia rápidamente, las variables más dinámicas son la PaCO_2 y la SID.

Los cambios en la SID se producen por la adición o remoción de cationes o aniones fuertes. Cuando un anión fuerte o su metabolito (cloruro, lactato, cuerpos cetónicos, salicilatos, etilen glicol, metanol) se adiciona a la solución plasmática, la SID (cationes fuertes - aniones fuertes) disminuye. A los fines de preservar la neutralidad electroquímica, se produce la disociación del agua y aumenta la concentración de H^+ , aumentando la acidez del plasma y disminuyendo el pH. A la inversa, cuando se adiciona un catión fuerte (Na^+ , K^+ , Mg^{++} , Ca^{++}), la SID aumenta. Para mantener la neutralidad electroquímica, se retiran iones H^+ de la solución por reasociación con el OH^- para formar agua. Esta reducción en iones hidrógeno reduce la acidez del plasma, o sea que promueve una alcalosis.

Los iones fuertes generalmente no son adicionados ni eliminados en forma individual del espacio plasmático. Sin embargo, se producen cambios en las cantidades relativas e influyen la SID. Un claro ejemplo de esto se produce cuando se administra en forma rápida una cantidad importante de solución salina normal. Aunque se adicionan Cl^- y Na^+ en igual cantidad, la concentración sérica de Cl^- cambia más debido a su concentración menor inicial en el plasma. El efecto del aumento del cloro es una disminución de la SID, produciendo una acidosis hiperclorémica en la medida en que se produce la disociación del agua para proveer el catión necesario, H^+ , para mantener la neutralidad electroquímica.

Los iones hidroxilo producidos por la disociación del agua no interactúan como iones fuertes y permanecen disponibles para la reasociación con el hidrógeno. Como el pH es definido sólo por la concentración de iones hidrógeno, no es alterado por la presencia de estos iones OH^- .

La respuesta bioquímica primaria inmediata dentro del plasma se acompaña de un mecanismo compensatorio secundario más lento. La manipulación del sodio y del cloro en el riñón es esencial para regular la SID, y por lo tanto, para compensar los cambios en el pH.

CLASIFICACIÓN

El cálculo del anión gap del suero permite separar a las causas de acidosis metabólica en dos tipos mayores (Tabla 89/1 y Fig. 89/1). El primer tipo se caracteriza por un anión gap normal (acidosis con anión gap normal o acidosis metabólica hiperclorémica), mientras que el segundo tipo muestra un anión gap elevado (acidosis con anión gap elevado o acidosis metabólica normoclorémica).

La acidosis metabólica con un anión gap normal refleja la pérdida de bicarbonato como tal, el fracaso en la repleción de los depósitos de álcalis por la depleción producida por la carga endógena diaria de ácidos fijos, la adición de HCl o sus precursores, o una expansión del volumen extracelular con soluciones que no contienen bicarbonato, produciendo una acidosis dilucional.

Dos mecanismos fundamentales explican el desarrollo de la acidosis metabólica con anión gap elevado. Primero, el aporte de una carga excesiva de ácidos no HCl, endógenos o exógenos, que superan la capacidad normal del organismo de procesarlos y excretarlos. Segundo, una disminuida capacidad del riñón para excretar la carga normal de ácidos fijos endógenos, la que es responsable de la acidosis urémica.

SISTEMAS DE COMPENSACIÓN

Mecanismos buffer extracelulares

El ingreso de ácidos fuertes en el líquido extracelular provoca la disminución de los aniones buffer y determina el descenso del bicarbonato y de los buffers no bicarbonato. El consumo del buffer bicarbonato no modifica los valores de PaCO_2 , ya que el sistema aire alveolar-sangre permite su reajuste inmediato.

Mecanismo buffer intracelular

Pitts ha demostrado la importancia de los tampones intracelulares mediante experiencias de sobrecarga ácida aguda en cerdos nefrectomizados. Es así como en la acidosis metabólica aguda, sobre 100% de iones hidrógeno administrados, 43% son amortiguados en el medio extracelular, fundamentalmente por el bicarbonato, y el 57% restante en el interior de las células, a través del intercambio de iones hidrógeno por iones sodio y potasio liberados por los fosfatos o las proteínas celulares.

El incremento en la concentración de iones hidrógeno

Tabla 89/1.- Causas de acidosis metabólica.

Con anión gap elevado	Con anión gap normal e hiperclorémia
Cetoacidosis	<i>Con potasio normal o alto</i>
Diabética	Hipoaldosteronismo, enfermedad de Addison
Alcohólica	Acidosis urémica precoz
Ayuno	Hiperalimentación
Errores congénitos del metabolismo	Posthipocapnia
Acidosis láctica	Acidosis dilucional
Tipo A: Hipoperfusión tisular	Ingestión de productos con cloruro
Tipo B	Acidosis tubular renal tipo IV
Insuficiencia renal crónica o aguda tardía	<i>Con potasio bajo</i>
Tóxicos: salicilatos, metanol, paraldehído, etilenglicol	Trastornos gastrointestinales: diarrea, fístulas biliares o pancreáticas
	Ureterosigmoidostomía, vejiga ileal
	Inhibidores de la anhidrasa carbónica
	Acidosis tubular renal tipo I y II

extracelulares determina un reajuste de los flujos de hidrógeno, potasio y sodio, de modo que la concentración de hidrógeno intracelular aumenta y la concentración de potasio y de sodio intracelular disminuye. El calcio tiende a dejar el hueso y es reemplazado por hidrógeno. La velocidad de difusión del hidrógeno hacia el interior de la célula es bastante lenta, de modo que se requiere un tiempo relativamente prolongado antes de que la neutralización intracelular adquiera jerarquía, al contrario de lo que ocurre con la compensación extracelular. Sin embargo, en última instancia, la neutralización intracelular es mayor cuantitativamente que la neutralización extracelular.

El movimiento de hidrógeno hacia el interior de la célula se refleja en el fluido extracelular por un aumento en la concentración de potasio, y se ha calculado que por cada 0,1 de disminución de la cifra de pH, se incrementa en 0,6 mEq la potasemia. Esta relación, sin embargo, excepcionalmente se observa, debido a las múltiples variables que interaccionan para establecer los valores definitivos de potasio sérico en presencia de un trastorno ácido base.

Se debe tener en cuenta también el poder tampón del hueso, ya que el calcio es susceptible de intercambiarse con iones hidrógeno en el curso de la acidosis metabólica de larga evolución, lo cual explica ciertas descalcificaciones que se producen bajo estas circunstancias.

Mecanismo de compensación pulmonar

El sistema nervioso, responsable del control de la ventilación alveolar, es sensible al aumento de la concentración de iones hidrógeno que se produce cuando se adiciona un ácido al líquido extracelular. El mecanismo por el cual un aumento en la concentración de hidrógeno estimula la ventilación alveolar no es totalmente conocido, pero parece involucrar receptores en el sistema nervioso central y quimiorreceptores periféricos en los cuerpos carotí-

deos y aórtico. El incremento resultante de la ventilación alveolar es causado tanto por un aumento del volumen corriente como de la frecuencia respiratoria, con mayor incremento proporcional del volumen corriente.

Como consecuencia del aumento de la ventilación alveolar, se elimina el exceso de dióxido de carbono que ocasiona la neutralización por el buffer bicarbonato del hidrógeno adicionado. De tal modo, si el individuo tiene un sistema nervioso y un aparato respiratorio normales, la PaCO₂ descenderá a niveles predecibles en función de la magnitud del descenso del pH. Se admite generalmente que una PaCO₂ de 12 mm Hg es el límite de respuesta respiratoria que se puede esperar en el curso de la acidosis metabólica.

Excepto en pacientes con daño neurológico o insuficiencia respiratoria sobreagregada, el inicio de la respuesta respiratoria a la acidosis metabólica es rápido y ocurre dentro de minutos después de la adición de la carga ácida. Sin embargo, se requieren de 12 a 36 horas de acidosis estable para que la PaCO₂ alcance su nadir. Esta respuesta puede ser utilizada clínicamente para sospechar la gravedad de la acidosis. En pacientes en asistencia respiratoria mecánica, una ventilación minuto inadecuada puede hacer insuficiente o nula esta compensación.

Si la acidosis metabólica se hace crónica, la compensación ventilatoria se hace cada vez menos efectiva, posiblemente porque el esfuerzo muscular necesario para mantenerla no puede sostenerse durante períodos muy largos. Por otra parte, si el pH de la sangre desciende por debajo de 7,10, la respuesta respiratoria no aumenta sino que tiende a disminuir.

Mecanismo de compensación renal

Si bien el riñón no actúa en forma inmediata a la instalación de un desequilibrio ácido base, su participación asegura la eliminación definitiva de la carga ácida o alca-

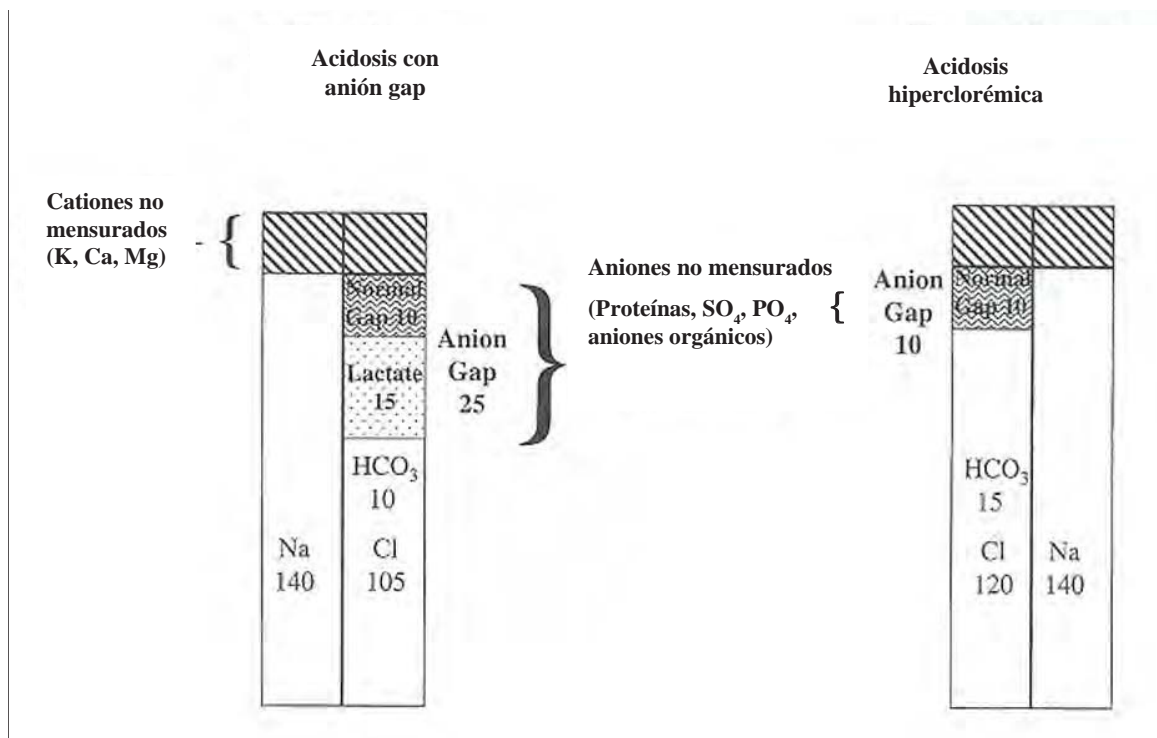


Fig. 89/1.- Características del anión gap en la acidosis metabólica.

lina aportada. El máximo de compensación renal para un trastorno ácido base se logra a los 3 a 5 días de instalado el trastorno primario.

En condiciones normales, el riñón elimina entre 50 y 80 mEq de iones hidrógeno por día provenientes del metabolismo endógeno. En presencia de acidosis, este valor puede llegar a 500 mEq por día, constituidos por 100 mEq de acidez titulable y 400 mEq de amonio.

En otro apartado de este mismo capítulo se estudia el fracaso renal para la eliminación de hidrógeno.

Estándares de compensación máxima

En el estado estable de la acidosis metabólica existe una relación precisa, bien definida y predecible entre la magnitud del descenso del bicarbonato y el grado de hipocapnia. Existen al menos tres fórmulas que proveen una estimación de la compensación respiratoria.

$$\text{PaCO}_2 \text{ esperada} = \text{últimos 2 dígitos del pH} \times 100$$

$$\text{PaCO}_2 \text{ esperada} = (\text{CO}_3\text{H}^- \text{ medido}) + 15$$

$$\text{PaCO}_2 \text{ esperado} = 1,5 (\text{CO}_3\text{H}^- \text{ medido}) + 8 \pm 2$$

La PaCO_2 que existe en relación con cualquier decremento en la concentración de bicarbonato sérico oscila dentro de una banda muy estrecha. En la medida en que la PaCO_2 se modifique muy por encima o muy por debajo para el grado de cambio en el bicarbonato sérico, se deberá considerar que la respuesta pulmonar a la hipocarbonatemia es anormal, y esta alteración de la relación normal $\text{CO}_3\text{H}^-/\text{PCO}_2$ es indicativa de que un trastorno ácido base respiratorio primario se ha sobreimpuesto a la acidosis metabólica. En conclusión, es posible diagnosticar un trastorno ácido base mixto por la inadecuada correlación entre la PaCO_2 y el descenso de la concentración de bicarbonato.

CUADRO CLÍNICO

En la Tabla 89/2 se reseñan algunos de los efectos sistémicos de la acidosis metabólica.

Los efectos de la acidosis sobre el aparato cardiovascular son críticos. La acidosis deteriora la función cardiovascular por los siguientes mecanismos: 1) deprime el tono vascular; 2) altera la liberación y/o la respuesta a las catecolaminas; 3) deprime la contractilidad miocárdica; 4) altera el metabolismo miocárdico; y 5) altera la conducción e induce arritmias.

La acidemia deprime la contracción del músculo liso arterial y reduce el tono arterial, en particular en los pequeños vasos arteriolarres de resistencia. La respuesta ocurre tanto en presencia como en ausencia de bloqueo α o β . La vasodilatación de la acidemia es inicialmente contrarrestada por el aumento de la liberación de catecolaminas.

In vitro se ha demostrado que la acidemia es un factor depresor miocárdico directo, disminuyendo la fuerza contráctil hasta en un 20%. La acidemia disminuye el empleo de lactato por el corazón y disminuye la fosfocreatina miocárdica, aumenta la concentración de calcio celular en reposo y aumenta la liberación del catión desde el retículo sarcoplásmico en actividad. Esto genera disfunción diastólica.

Las arritmias son comunes en la acidemia. En las formas moderadas, el aumento de las catecolaminas produce taquicardia sinusal. Cuando la acidemia es severa, aumenta la actividad vagal y se produce bradicardia. Existe también un aumento del riesgo para la fibrilación

ventricular

La acidosis deteriora la función del sistema nervioso central y periférico. Si bien la acidosis deprime al sistema nervioso central, este efecto es más evidente con la acidosis respiratoria.

El pH sanguíneo modifica la capacidad de unión del oxígeno a la hemoglobina y la liberación de oxígeno. La acidemia disminuye la afinidad del oxígeno por la hemoglobina, desviando la curva de disociación hacia la derecha.

Los desordenes ácido base alteran el calcio, fósforo y potasio sérico. La acidemia aumenta el calcio iónico, y también permite una mayor disociación del catión desde las proteínas plasmáticas.

Un aspecto importante de la función del pH es su efecto sobre el metabolismo. El ejemplo más conocido es el control de la actividad enzimática de la fosfofructoquinasa, que cataliza un paso importante del metabolismo glucídico. La glicolisis produce ácidos láctico y pirúvico; la acumulación de estos reduce el pH, y el pH bajo funciona como un sistema de retroalimentación negativo, inhibiendo la actividad de la enzima. La mayoría de las enzimas operan más eficazmente a un pH óptimo. A medida que éste varía desde el óptimo, la actividad de la enzima cambia.

Recientemente se ha comprobado que la acidosis está íntimamente ligada con la activación inmune. La resucitación con cristaloides sirve como un potente estimulante para la activación de los glóbulos blancos, evidenciado por una explosión oxidativa y la expresión de moléculas de adhesión en la superficie celular. Con la infusión de solución salina hipertónica se ha demostrado una activa-

Tabla 89/2.- Efectos sistémicos de la acidosis metabólica.

Cardiovasculares	Disminución de la función contráctil cardíaca
	Centralización del volumen sanguíneo (venoconstricción y dilatación arteriolar)
	Disminución del flujo renal y hepático
	Disminución del umbral de fibrilación ventricular
	Disminución de la sensibilidad cardíaca a las catecolaminas
	Taquicardia
Neurológicos	Obnubilación y coma
	Aumento del flujo sanguíneo cerebral
	Aumento de la descarga simpática
	Disminución de la respuesta a las catecolaminas circulantes
	Disminución del metabolismo cerebral
Respiratorias	Aumento de la ventilación minuto
	Disnea
	Disminución de la contractilidad y endurance diafragmática
	Fatiga de los músculos respiratorios
Metabólicas	Inhibición de la glicolisis anaerobia
	Hiperkalemia (acidemia inorgánica)
	Hiperfosfatemia
	Aumento del índice metabólico
	Aumento del catabolismo proteico
	Resistencia a la insulina
Esqueleto	Osteomalacia
	Fracturas patológicas

ción de las protein-quinasas de las células T. La infusión intravascular de ácidos produce injuria pulmonar aguda y aumenta la concentración de óxido nítrico exhalado en un modelo de ratas, y se ha sugerido que la corrección de la acidosis puede mejorar la expresión de la óxido nítrico sintetasa y reducir la injuria pulmonar.

LABORATORIO

La acidosis metabólica se caracteriza por un pH sanguíneo por debajo de 7,35, una tasa de bicarbonato plasmático inferior a 21 mmol/l, una PaCO₂ por debajo de 35 mm Hg y un exceso de base negativo.

La acidosis metabólica se asocia frecuentemente con un aumento del anión gap. En estos casos, los aniones generadores de tal incremento se originan en ácidos, que titulan al bicarbonato y producen acidosis. De acuerdo con el estado de la cloremia, las acidosis metabólicas han sido divididas en dos grandes grupos: con anión gap normal e hipercloremia y con anión gap aumentado y cloremia normal o baja (Tabla 89/1).

Anión gap

La evaluación diagnóstica de la acidosis metabólica requiere una síntesis de la información clínica con los datos de gases en sangre y electrolitos séricos. El conocimiento de los valores de los electrolitos séricos permite identificar el ácido causal, y por ende, definir la etiología de la acidosis. El anión restante refleja aquellos aniones distintos del cloruro y del bicarbonato, necesarios para contrabalancear las cargas positivas del sodio. Como se indicó, el anión restante corresponde a:

$$\text{Anión restante} = \text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{CO}_3\text{H})$$

El anión restante normal, habitualmente entre 10 y 14 mEq/l, está constituido por las proteínas con carga negativa, fosfatos, sulfatos y aniones orgánicos. Un aumento en el anión restante corresponderá, con raras excepciones, a la acumulación de un ácido. Ya se aclaró la utilidad del empleo del AG_{corregido} para el nivel de albúmina sérica.

En la Tabla 89/3 se indica la relación iónica presente en distintos tipos de acidosis.

Los ácidos fuertes reaccionan con el CO₃HNa del suero para formar la sal sódica del ácido y CO₃H₂. La deshidratación de este último produce dióxido de carbono y agua, siendo el CO₂ eliminado por el pulmón. El reemplazo del bicarbonato por aniones distintos del cloruro aumenta el anión gap. El reemplazo estequiométrico del bicarbonato por el cloruro mantiene la suma constante y define la acidosis metabólica hiperclorémica con anión gap normal. En la acidosis con anión gap elevado, el aumento en el anión gap debe igualar el decremento en la concentración de bicarbonato, puesto que el cambio en el anión gap refleja el ácido acumulado que titula al álcali. Cuando no se mantiene la estequiometría entre el incremento en el anión gap y el decremento en la concentración de bicarbonato, se debe admitir la existencia de un trastorno metabólico combinado.

Tabla 89/3.- Relación entre la acidosis y el anión gap.

	Normal	Acidosis con anión gap normal	Acidosis con anión gap elevado
Sodio	140	140	140
Cloro	105	115	105
Bicarbonato	25	15	15
Anión gap	10	10	20

PRONÓSTICO

Diversos estudios evaluaron la asociación entre la acidosis metabólica y la evolución en pacientes críticos, focalizados ya sea a la etiología específica (Ej. acidosis láctica) o al grado de acidosis (Ej. grado de exceso de base). Estos estudios condujeron a controversias respecto a si la acidosis es meramente un marcador de la severidad de la enfermedad o si la misma por si es causal de la gravedad del proceso. Una serie de evidencias experimentales sugieren que la acidosis por si puede influir la hemodinamia y la inmunidad innata. Algunos estudios sugieren que diferentes ácidos se asocian con diferentes respuestas.

Si el pH o el grado de acidosis metabólica, caracterizado por el exceso de base, tuvieran por si mismos un valor determinante en la evolución, se debería esperar una mortalidad similar entre los distintos subtipos de acidosis metabólica. Esto no se ha podido comprobar. En efecto, los hallazgos de distintos estudios demuestran que diferentes etiologías de acidosis metabólica están asociadas con diferentes índices de mortalidad, y que la severidad de la acidosis, medida por el pH o el exceso de bases, no se asocia en forma independiente con la mortalidad hospitalaria luego de controlarlo por el anión causal (lactato, cloruro u otros).

En comparación con el cloruro, la acidosis debida al lactato u otros aniones se asocia con una mortalidad hospitalaria más elevada. Este hallazgo no es sorprendente cuando el anión causal es el lactato, debido a que la acidosis láctica se sabe desde hace tiempo que se asocia con una mayor mortalidad. Sin embargo, otros aniones, medidos por el SIG, no se asocian claramente con una mayor mortalidad en todos los estudios. Mientras que algunos estudios sugieren que el SIG se asocia con una mayor mortalidad en los pacientes críticos, otros no presentan los mismos resultados.

La acidosis hiperclorémica, por su parte, se asocia con una mortalidad similar a la del grupo no acidótico. Esto es comprensible debido a que muchos casos de acidosis hiperclorémica son iatrogénicos, debido a la administración de fluidos intravenosos ricos en cloruro, y pueden ser evitados con una resucitación con soluciones más balanceadas.

ACIDOSIS METABÓLICA CON ANIÓN GAP ELEVADO

INSUFICIENCIA RENAL

La acidosis metabólica es un hallazgo frecuente en los pacientes con insuficiencia renal. Sobreviene habitualmente en una fase avanzada del proceso, excepto en los portadores de pielonefritis o de una enfermedad tubular primitiva. A la inversa de las acidosis metabólicas por aporte, diabéticas o tóxicas, la acidosis de la insuficiencia renal es de larga evolución y tiende a estabilizarse espontáneamente a pesar de que la función renal continúe deteriorándose. Esta constatación es la prueba de que otros factores, además del riñón, desempeñan un papel en la génesis y mantenimiento de la acidosis metabólica de la insuficiencia renal crónica.

En la insuficiencia renal crónica se pueden constatar dos tipos de acidosis metabólica. En pacientes con insuficiencia moderada y *clearance* de filtración glomerular no menor de 25 mL/min, puede desarrollarse una acidosis metabólica hiperclorémica. En pacientes con insuficien-

cia renal más grave se suele producir una acidosis metabólica con anión gap elevado.

La acidosis metabólica hiperclorémica es el resultado de la contracción de volumen, del déficit de aldosterona o de un defecto de acidificación tubular distal. Es más frecuente en pacientes con nefritis intersticial y nefritis perdedora de sal, pero puede aparecer en la insuficiencia renal crónica moderada de cualquier etiología.

Cualquiera que sea su causa, la insuficiencia renal crónica conduce a una acidosis metabólica con anión gap elevado cuando la tasa de filtración glomerular desciende por debajo de 25 mL/min. La causa del déficit de excreción de iones hidrógeno es la disminución del número de nefrones activos.

En la uremia crónica, la posibilidad de crear un gradiente de pH entre el plasma y la orina está conservado. Del mismo modo, la acidez titulable de la orina se modifica poco, ya que depende del pH urinario y del débito de fosfatos. Este último permanece inalterado por cuanto el descenso de la filtración glomerular se compensa con la disminución de la reabsorción tubular. Por el contrario, la amoniuria está considerablemente disminuida y existe además una disminución de la reabsorción de bicarbonato.

La amoniuria es muy baja en los urémicos. Como el pH urinario está también disminuido, no se trata de un trastorno de difusión del amonio de la célula tubular a la orina, sino de un defecto de síntesis intratubular de amoniaco. Por otra parte, mientras que en condiciones de normalidad la reabsorción de bicarbonato es completa para concentraciones plasmáticas normales o subnormales, en la insuficiencia renal crónica aparece bicarbonato en la orina con concentraciones plasmáticas comparables. Se admite que el proceso responde a un déficit de reabsorción proximal de bicarbonato, trastorno éste de patogenia no conocida.

La circunstancia más común productora de acidosis metabólica con aumento del anión gap en los pacientes dializados es la sobreproducción de ácidos orgánicos. Esto ocurre en la cetoacidosis diabética o alcohólica, acidosis láctica, y ciertas intoxicaciones. El manejo de estos desordenes estará dirigido a combatir la producción excesiva de ácidos.

El paciente con insuficiencia renal se encuentra en ventaja relativa sobre los pacientes con riñones funcionantes cuando se produce un exceso de ácidos orgánicos, ya que ninguno de los aniones del ácido son perdidos del organismo. Como resultado, el sujeto anéfrico puede regenerar todo el bicarbonato que se consumió en tamponar el exceso de ácido producido, si la producción puede ser detenida y el metabolismo de los aniones a CO_2 y agua puede ser realizado sin inconvenientes. En los pacientes diabéticos con cetoacidosis, la terapéutica exclusivamente con insulina puede restaurar la concentración a lo normal del bicarbonato dentro de las 10 horas, sin necesidad de diálisis, aporte de fluidos o reemplazo de bicarbonato. Estos pacientes, por supuesto, no sufren pérdidas de fluido por diuresis osmótica. La conducta automática de administrar fluidos a los pacientes con cetoacidosis diabética puede tener consecuencias desastrosas en los pacientes con insuficiencia renal. Cuando la producción de ácidos orgánicos no puede ser detenida, como en ciertos tipos de acidosis láctica, la diálisis es el mejor método para la corrección rápida de la acidosis.

La presencia de una acidosis metabólica que requiera intervención terapéutica en los pacientes en diálisis dependerá de la magnitud de la reducción de la concentración de bicarbonato. Teniendo en cuenta la variabilidad

normal de este parámetro, se debe evaluar la magnitud y el tiempo de la disminución, excepto en caso de que se produzca un descenso abrupto de más de 4 mEq/l, a los efectos de establecer la presencia de una acidosis metabólica nueva. Basado en los valores obtenidos en grupos poblacionales, la acidosis metabólica que requiere intervención se define por la presencia de una concentración de CO_2 total menor de 22 mEq/l en pacientes en diálisis ambulatoria peritoneal crónica, menor de 17 mEq/l en pacientes que reciben hemodialisis con bicarbonato, o menor de 13 mEq/l en pacientes que reciben hemodiálisis con acetato.

ACIDOSIS LÁCTICA

Definición

La concentración normal de lactato sanguíneo en sujetos sin estrés es de $1,0 \pm 0,5$ mmol/l. En pacientes con enfermedades críticas se puede considerar como normal una concentración de lactato de <2 mmol/l. El aumento en el lactato sanguíneo puede ocurrir con o sin acidosis metabólica concomitante. El recambio basal de lactato en humanos es enorme, en el orden de 15 a 25 mEq/kg/día.

La hiperlactacidemia se define como un aumento moderado (2 a 5 mmol/l) y persistente de la concentración de lactato sanguíneo sin acidosis metabólica, mientras que la acidosis láctica se caracteriza por el aumento persistente de los niveles de lactato (habitualmente >5 mmol/l) en asociación con acidosis metabólica.

La hiperlactacidemia ocurre generalmente en situaciones en las cuales los tejidos están bien perfundidos; puede ocurrir como consecuencia de factores que aumentan el flujo glicolítico de glucosa a lactato, tales como la administración de catecolaminas o alcalosis, pero en los cuales los sistemas buffer son capaces de controlar cualquier descenso en el pH. La hiperlactacidemia también se constata en enfermedades críticas asociadas con estados hipermetabólicos tales como la sepsis, quemaduras y trauma, en los cuales pueden estar presente un aumento en el flujo glicolítico, la transaminación desde la alanina y la subregulación de la enzima piruvato dehidrogenasa.

En contraste con la hiperlactacidemia aislada, en la cual los sistemas buffers están intactos y la oxigenación tisular es adecuada, la acidosis láctica se asocia con una disregulación metabólica mayor, resultado de la hipoperfusión tisular, efecto de ciertas drogas o toxinas, o por anomalías congénitas del metabolismo de los carbohidratos.

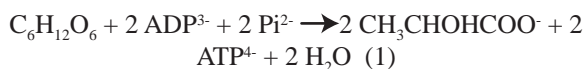
Bioquímica

La vía metabólica anaeróbica conocida como glicolisis o reacción de Enden-Mierhoff es la primera etapa del metabolismo de la glucosa, y se lleva a cabo en el citoplasma de casi todas las células. El producto final de esta vía es el piruvato, que puede difundir al interior de la mitocondria, y en presencia de oxígeno, ser metabolizado a CO_2 por otra vía metabólica mucho más eficiente desde el punto de vista energético, el ciclo de Krebs.

El metabolismo de la glucosa a piruvato tiene como resultado la reducción química del cofactor enzimático nicotinamida adenina dinucleótido (NAD^+) a NADH. El proceso intramitocondrial conocido como cadena de transporte de electrones oxida luego el NADH a NAD^+ utilizando oxígeno molecular. Estrechamente acoplado a esta reacción se encuentra el proceso denominado fosforilación oxidativa,

que produce ATP, que es la mayor fuente de energía para las reacciones químicas intracelulares. El metabolismo aeróbico de la glucosa a CO_2 es energéticamente muy eficiente y determina la producción neta de 36 moles de ATP por cada mol de glucosa consumida.

En ausencia de oxígeno, el piruvato no puede entrar al ciclo de Krebs y es preferencialmente transformado en lactato para mantener la producción de ATP. Esto causa que la relación lactato/piruvato aumente, siendo el rango normal de 10/1. Comparada con el ciclo de Krebs, esta vía metabólica es muy ineficiente. Sólo se producen dos moles de ATP por cada mol de glucosa convertido en lactato, comparado con 36 moles generados por la conversión aeróbica a CO_2 . Bajo condiciones anaeróbicas, asumiendo una ionización completa, la ecuación total de la glicólisis es:



Donde $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$ es glucosa y $\text{CH}_3\text{CHOHCOO}^-$ es lactato. Se observa que la electroneutralidad se mantiene y que el producto neto de la glicólisis anaeróbica sola es lactato, ATP^+ y agua. No se produce ión hidrógeno, y por lo tanto no se genera ningún ácido. La producción del exceso de ácido durante la respiración anaerobia se produce como consecuencia de la hidrólisis continuada del ATP^+ :



Bajo condiciones anaeróbicas, el ADP^{3-} y el Pi^{2-} se reciclan durante la glicólisis (ecuación 1); sin embargo el H^+ no, y como la energía utilizada en forma de ruptura de los fosfatos de alta energía continúa, existe una producción neta de ácido. Por lo tanto, la ecuación total del metabolismo anaerobio de la glucosa en asociación con la hidrólisis permanente del ATP^+ produce lactato y ácido.

Bajo condiciones aeróbicas, sin embargo, el ADP^{3-} , el Pi^{2-} y el H^+ producido por la hidrólisis del ATP^+ son reciclados, y por lo tanto el proceso no es acidificante. La producción aeróbica de ATP requiere de la presencia de iones hidrógenos y es muy eficiente para consumirlos.



En definitiva, es la capacidad de la respiración aeróbica para reciclar eficientemente los iones hidrógeno producidos por la hidrólisis la que distingue a la misma de la glicólisis, con su ineficiencia no sólo en la producción de ATP sino también en el reciclado de iones hidrógeno permitiendo, pero no causando, su acumulación y el desarrollo de acidosis.

El reciclado de los iones hidrógeno se produce durante la fosforilación oxidativa y dentro de la cadena de transporte de electrones en el interior de la mitocondria. Para que esta vía funcione, el piruvato debe difundir dentro de la mitocondria donde, en presencia de oxígeno, entra al ciclo del ácido tricarboxílico como resultado de la acción de masas. La acumulación de piruvato y de NADH lleva a la formación de lactato a través de la vía glicolítica simplemente por acción de masas químicas. Significativamente, es en este paso tardío de la glicólisis donde se consume el único ion hidrógeno producido en la producción de piruvato por la glucosa. Sin la conversión del pi-

ruvato a lactato el metabolismo anaerobio de la glucosa a piruvato es un proceso acidificante.

Muchos tejidos son capaces de oxidar el lactato, primero por su conversión a piruvato, y luego por la conversión del piruvato en la cadena de los ácidos tricarboxílicos. Si la hipoxia es local más que global, el lactato producido por los tejidos hipóxicos puede ser utilizado por tejidos adecuadamente oxigenados. Bajo estas circunstancias, el lactato actúa como una fuente intermediaria de energía hacia dichos tejidos. En el evento de que la producción de lactato sea tan grande como para saturar este sistema de homeostasis, existen fuentes metabólicas alternativas. Tanto el hígado como el riñón son capaces de realizar la conversión metabólica del lactato a glucosa por la gluconeogénesis, pero este proceso requiere oxígeno y sólo se puede llevar a cabo cuando la oxigenación tisular adecuada es restaurada y es reparada la deuda de oxígeno. En adición, el hígado es capaz de metabolizar lactato a bicarbonato y es esta propiedad metabólica del hígado la que se utiliza para reemplazar el bicarbonato perdido durante la terapéutica de reemplazo renal con lactato, bajo la premisa de que este puede ser convertido a bicarbonato. El hígado es un poderoso órgano para la remoción de lactato, y en individuos sanos es capaz de eliminarlo a una velocidad de 100 mmol/hora.

A través de los conceptos precedentes, se admite que la presencia de niveles elevados de lactato puede indicar varios mecanismos patológicos, incluyendo:

- Producción exagerada de lactato debido a metabolismo anaerobio, habitualmente acompañada por acidosis en la medida en que la utilización de energía continúa
- La degradación del ATP produciendo iones hidrógeno
- El fracaso en la eliminación de lactato, habitualmente atribuible a una falla hepática
- Condiciones raras que resultan en la producción exagerada de lactato por estrés
- Envenenamiento de la cadena de electrones con agentes símil didanosina o biguanidas, que resulta en metabolismo anaerobio, acumulación de lactato y acidosis
- Administración exógena de lactato superando la capacidad de eliminación del hígado.

En adición a la asociación entre la generación de protones y de lactato, se ha demostrado que el pH puede alterar el metabolismo del lactato. La acidosis inhibe, y la alcalosis estimula la glicólisis, y este efecto sería mediado, en parte, por la sensibilidad al pH de la enzima limitante de la glicólisis que es la fosfofructoquinasa. Una serie de estudios han demostrado que la alcalosis eleva los niveles de lactato plasmático, mientras que la acidosis los disminuye. La administración de bicarbonato, así como la hipocapnia, aumentan la producción de lactato y la concentración de lactato plasmático, mientras que la acidosis disminuye tal producción.

Tipos de hiperlactacidemia

La clasificación más difundida de hiperlactacidemias es la de Cohen y Woods (Tabla 89/4). En esta clasificación, la acidosis láctica asociada con la hipoxia tisular se denomina tipo A, y representa la mayoría de los casos observados clínicamente. La acidosis láctica tipo B se divide en tres subgrupos: tipo B1, que incluye varias enfermedades que se asocian con acidosis láctica y no son producidas por hipoxia tisular; tipo B2, asociada con drogas o toxinas; y tipo B3, que comprende formas congénitas atribuibles a errores del metabolismo.

Tabla 89/4.- Formas etiológicas de acidosis láctica (Cohen y Woods).

Tipo A:

A1.- Asociado con hipoperfusión tisular:

- Por trastornos del tono vascular o de la permeabilidad
- Por disminución del volumen minuto cardíaco
- Por falla ventricular izquierda

A2.- Asociado con reducción del contenido arterial de oxígeno:

- Hipoxemia severa
- Anemia grave
- Intoxicación por monóxido de carbono

Tipo B1:

Presencia de una enfermedad predisponente sin hipoxia tisular. Ej.: enfermedad hepática, síndrome de Reye, sepsis, diabetes mellitus, cetoacidosis alcohólica, deficiencia de hierro, insuficiencia renal, malaria, cólera.

Tipo B2:

Por drogas o toxinas. Ej.: fenformina, fructosa, sorbitol, éter, epinefrina, glucosa, etanol, nitroprusiato, salicilatos, halotano, acetaminofen, propilenglicol

Tipo B3:

Por errores congénitos del metabolismo. Ej.: déficit de glucosa-6-fosfatasa, fructuosa 1,6 difosfatasa, piruvato-carboxilasa y defectos en la fosforilación oxidativa.

Formas misceláneas:

Ejercicio muscular extenuante, hipoglucemia severa, gran mal, acidosis láctica tipo D.

La acidosis láctica tipo A, resultante de un desbalance entre el aporte de oxígeno a los tejidos y la demanda, es la forma predominante de acidosis láctica. La etiología más común es la reducción del aporte de oxígeno sistémico. En algunos casos, sin embargo, la causa es un aumento de las demandas (convulsiones, ejercicio violento).

Puesto que el aporte de oxígeno está determinado por el volumen minuto cardíaco y el contenido arterial de oxígeno, se deduce que las causas principales de acidosis láctica tipo A son aquéllas asociadas con un compromiso cardiopulmonar significativo, incluyendo el shock y la insuficiencia respiratoria aguda. El desbalance aporte/demanda puede ocurrir en forma sistémica o regional. El shock en sus distintas formas es el ejemplo más claro de déficit sistémico, mientras que la hipoperfusión regional se puede constatar en la isquemia mesentérica y en la isquemia aguda de miembros inferiores por oclusión arterial embólica.

Recientemente, algunos autores han refutado el concepto de que el aumento de los niveles de lactato en la sepsis se deben a la hipoxia tisular. Estudios experimentales en animales han demostrado que se produce un aumento de los niveles de lactato en la sangre antes de que el consumo de oxígeno se haga dependiente de la disponibilidad del mismo. Se han descrito como mecanismos alternativos capaces de producir hiperlactacidemia en ausencia de hipoxia tisular a la inactivación de la piruvato-deshidrogenasa, a la aceleración del ciclo de glicolisis aerobia con aumento de la disponibilidad de piruvato, y a la presencia de una producción regional de lactato. En este último sentido, se ha comprobado que el pulmón en presencia de injuria pulmonar, el intestino en la sepsis y los glóbulos blancos luego de la exposición a endotoxinas, pueden ser productores mayores de lactato.

El aumento de la producción de lactato e iones hidrógeno como resultado de la hipoperfusión tisular también se produce en presencia de un aumento del trabajo muscular, como se constata en el ejercicio extenuante o

durante las convulsiones. La acidosis láctica que ocurre en estos casos puede ser severa pero habitualmente se resuelve rápidamente (tiempo medio 60 minutos) luego de terminado el ejercicio o la convulsión. La acidosis láctica del shock, en cambio, requiere un período prolongado (tiempo medio 18 horas) para desaparecer luego de una resucitación agresiva.

La acidosis láctica tipo B ocurre en ausencia de evidencias clínicas de mala perfusión u oxigenación tisular, y se subdivide según lo indicado en la Tabla 89/4. Sin embargo, a partir de la introducción de esta clasificación, los métodos más exactos para identificar la hipoperfusión tisular indican que en muchos casos de acidosis láctica tipo B existe una hipoperfusión oculta acompañando a la etiología primaria. Como ejemplo, la acidosis láctica tipo B secundaria a la fenformina se atribuyó inicialmente a una inhibición de la gluconeogénesis. Actualmente se reconoce que el efecto inotrópico negativo de la fenformina puede jugar un rol fundamental en la génesis de la acidosis, limitando la perfusión tisular.

La acidosis láctica producida por la presencia de D-lactato se ha descrito en pacientes con estasis intestinal y sobrecrecimiento bacteriano. Las condiciones que conducen a esta situación son la presencia de asas ciegas intestinales o la presencia de severa hipomotilidad. La acidosis es moderada, y el tratamiento consiste en la reversión del asa ciega, la mejoría de la motilidad, y la modificación de la flora endógena con tratamiento antibiótico.

Cuadro clínico

El cuadro clínico de la acidosis láctica es bastante característico. En general comienza en forma brusca, bajo la forma de una taquipnea intensa -respiración de Kussmaul- sin aliento cetónico. Existen formas atípicas, pseudoasma-tiformes. Esta sintomatología expresa el intento de compensación respiratoria de la acidosis metabólica.

El estado de conciencia, conservado en su inicio, se altera con el correr de las horas, hasta llegar a la obnubilación y al coma. Pueden existir asterixis, convulsiones y signos de localización neurológica.

La presencia de colapso vascular con hipotensión y signos de vasoconstricción periférica, sin deshidratación grave, completa el cuadro clínico.

Laboratorio

Equilibrio ácido base. La acidosis metabólica, con compensación respiratoria o no, es el hallazgo más frecuente. Debe destacarse que el pH por sí solo no es representativo de la hiperlactacidemia.

Dosaje de ácido láctico. Es esencial para el diagnóstico de hiperlactacidemia. En los cuadros de acidosis láctica grave, los valores obtenidos superan los 5 mmol/L. El lactato habitualmente se mide en plasma utilizando una técnica de colorimetría enzimática con deshidrogenasa láctica. Los analizadores más recientes utilizan una amperometría enzimática en la cual la lactato oxidasa genera H_2O_2 , que es detectado por un electrodo. Con estos métodos la respuesta se obtiene en aproximadamente una hora. Alternativamente, el nivel de lactato puede ser medido por un analizador de gases en sangre en un tiempo de aproximadamente dos minutos.

Déficit de aniones o anión gap. El consumo de bicarbonato generado por la acidosis láctica determina que en la columna aniónica éste sea reemplazado por el lactato. Habitualmente el anión gap es mayor de 16 mEq/l. El

ácido láctico puede acumularse sin producir una acidosis evidente si coexiste con una alcalosis metabólica o respiratoria. En esta situación, el aumento del anión gap puede ser la única evidencia de acidosis láctica.

Evolución

Cualquiera sea su origen, la acidosis láctica se asocia con un aumento de la mortalidad. Los niveles a la admisión de lactato se asocian fuertemente con la evolución final. Una disminución de los niveles de lactato durante las primeras 24 horas se asocia con una mejor evolución que la hiperlactacidemia persistente, y la elevación de los niveles de lactato se asocia con un mal pronóstico.

Se ha tratado de establecer una correlación entre la magnitud de la acidosis y la mortalidad. Hayat sostiene que con cifras de lactato superiores a 2,5 mEq/l la mortalidad es del 50%. Perret, por su parte establece que en pacientes en shock, excluido el séptico puro y el hemorrágico en cirróticos, existe una buena correlación entre lactacidemia y mortalidad. En estos casos, una cifra de lactato menor de 5 mmol/l es de buen pronóstico, mientras que cuando supera los 10 mmol/l la mortalidad es del 100%.

CETOACIDOSIS

La cetoacidosis resulta de la desviación del metabolismo desde la oxidación de la glucosa a la de los ácidos grasos. Esto ocurre cuando la glucosa no está disponible como fuente energética, pudiendo ser el resultado de una falta absoluta de la misma, como en el ayuno, o de una incapacidad de acceder a la célula, como en la carencia de insulina. En este último caso, los ácidos grasos son movilizados como fuentes de energía. La cetoacidosis se produce en los diabéticos sólo si la deficiencia de insulina es casi completa, y existe un exceso de glucagon.

La cetoacidosis diabética generalmente cursa con un aumento del anión gap. Adrogue y col. han establecido que este aumento del anión gap sólo se desarrolla en pacientes en que la depleción de volumen impide que los cuerpos cetónicos sean eliminados por la orina.

La cetoacidosis de ayuno es causada por una falta de glucosa debida a una ingesta inadecuada, así como a la supresión de insulina a niveles muy bajos por la hipogluceemia, lo que estimula la secreción de glucagon. Se producen cuerpos cetónicos y se desarrolla acidosis.

En los bebedores que tienen una ingesta calórica inadecuada, la ingesta de alcohol suprime la formación de cuerpos cetónicos, y por lo tanto la aparición de cetoacidosis. Si desarrollan un trastorno digestivo con emesis, se acentúa la desnutrición, el bloqueo sobre la formación de cuerpos cetónicos desaparece por la falta de ingesta de alcohol, y se produce la cetoacidosis.

ACIDOSIS EN LAS INTOXICACIONES

La presencia de acidosis con un aumento del anión gap y un nivel normal de cloruro indica la retención de ácidos orgánicos no volátiles. En ausencia de falla circulatoria, diabetes, alcoholismo o uremia, un aumento del anión gap indica la presencia de una intoxicación con salicilatos, metanol, etilenglicol u otro alcohol tóxico.

Intoxicación con salicilato

La intoxicación con salicilato se complica con varias anormalidades ácido base, incluyendo acidosis láctica que se desarrolla por un aumento del trabajo respiratorio en los períodos iniciales de la intoxicación; y por la

producción de ácido láctico como resultado de la inhibición de la fosforilación oxidativa. La inhibición de la oxidación aumenta el NADH en preferencia al NAD, y la alteración de esta relación conduce a la acumulación de ácido láctico. El ácido salicílico también se adiciona al gap, así como los cetoácidos. El diagnóstico en la mayoría de los casos se obtiene por la historia y se confirma por la determinación de los niveles tóxicos de salicilato en la sangre y la acidemia en las mediciones de gases en sangre.

En pacientes con sobredosis de salicilato, la primera intervención es inducir emesis si el paciente está consciente y realizar lavado gástrico. Se debe administrar bicarbonato para producir una diuresis alcalina, lo cual aumenta el *clearance* de la droga. Si los niveles de salicilato son muy elevados o si el paciente se encuentra en coma, es necesario realizar hemodiálisis de urgencia.

Intoxicación con alcohol metílico

La intoxicación con alcohol metílico se acompaña de acidosis metabólica grave. El alcohol metílico se metaboliza para formar aldehído y ácido fórmico, y estos productos de oxidación producen los síntomas.

En general existe un período libre de 12 a 18 horas entre la ingestión del tóxico y el comienzo de los síntomas, caracterizado por cansancio, anorexia, cefaleas y náuseas, seguidos luego de vómitos, respiración de Kussmaul y dolor intenso en las extremidades y el abdomen. Una complicación grave es la neuritis óptica aguda. Los síntomas de gravedad sólo aparecen cuando se presenta la acidosis.

El diagnóstico de la intoxicación por metanol se realiza por la presencia de una combinación de intoxicación y acidosis. Los niveles de metanol son difíciles de obtener, siendo útil la relación entre la osmolalidad medida y la osmolalidad calculada, ya que en este caso esta última será inferior a la medida, por la adición del soluto no mensurable (Fig. 89/2). Cada 100 mg/l de metanol adicionan 3,4 mOsm al total.

El tratamiento tradicional de esta intoxicación se lleva a cabo con hemodiálisis y empleo de etanol, en dosis para producir un nivel sérico de 100 a 200 mg/dl; el cual actúa impidiendo la catabolización del metanol y evitando la producción de los metabolitos tóxicos. Se debe evaluar el estado ácido base cada cuatro a seis horas, realizando las correcciones pertinentes con agentes alcalinizantes. La acidosis puede reaparecer en forma más o menos rápida después de su corrección.

En la actualidad, el antídoto de elección en casos de intoxicación con metanol y etilenglicol es el fomepizol (4-metilpirazol), que inhibe en forma rápida y competitiva a la alcohol deshidrogenasa en forma más potente que el etanol. El tratamiento con fomepizol debe ser iniciado tan rápido como sea posible cuando exista una sospecha de intoxicación por estos alcoholes. La dosis inicial es de 15 mg/kg administrada en 100 ml de solución dextrosada en 30 minutos, seguida por dosis de 10 mg/kg cada 12 hora por 48 horas, luego 15 mg/kg cada 12 horas hasta que la concentración de metanol o etilenglicol disminuya por debajo de 20 mg/dl. Durante la diálisis, el fomepizol se debe administrar cada cuatro horas. Al final de la diálisis, se debe administrar una media dosis si han transcurrido menos de tres horas desde la última dosis. Si han transcurrido más de tres horas, se debe administrar una dosis completa.

$$\begin{array}{ccccccc}
 & & & \text{No electrolito} & & \text{No electrolito} & \\
 & & & \text{Normal} & & \text{Anormal} & \\
 \text{Osmolalidad} & = & \text{Electrolito} & & & & \\
 \text{sérica medida} & = & 2 \times \text{Na}^+(\text{mEq}) & + & \text{Glucosa mg/dl} & + & \frac{\text{BUN}}{2,8} + \text{Etanol, metanol, manitol,} \\
 & & & & \text{18} & & \text{etilenglicol} \\
 & & & \text{osmolalidad calculada} & & & \\
 & & & & & & \text{osmolalidad medida}
 \end{array}$$

Fig. 89/2.- Osmolalidad sérica.

La hemodiálisis se considera una parte integral del tratamiento de la intoxicación por alcoholes, para lograr la remoción expeditiva del producto y sus metabolitos, reduciendo la duración del tratamiento con antídotos. Tanto el metanol como el etilenglicol son eliminados en forma eficiente por la diálisis. El punto final tradicional de la diálisis es una concentración plasmática del alcohol tóxico de $<0,2$ g/l, con resolución del disturbio ácido base y del anion gap. En la Tabla 89/5 se formulan las recomendaciones para hemodiálisis en pacientes con intoxicación por metanol.

Intoxicación con etilenglicol

El etilenglicol es un dialcohol alifático. Es el principal componente de los anticongelantes y se utiliza como solvente orgánico. Después de absorbido es metabolizado por la alcohol-deshidrogenasa en el hígado, con producción de ácido oxálico, hipurato y ácidos glicólicos. El metabolito responsable del aumento del anión gap es el ácido glicólico.

Desde el punto de vista clínico se han descrito tres estadios en la intoxicación por etilenglicol. En la primera etapa se constata una depresión del SNC dosis dependiente, similar a la intoxicación alcohólica. Las dosis bajas producen ataxia, disartria y estupor, que pueden progresar al coma con convulsiones con dosis mayores. En aquéllos que ingieren dosis elevadas, la muerte se produce en esta etapa. En el segundo estadio se hace evidente la insuficiencia cardíaca, y el tercero se caracteriza por la presencia de insuficiencia renal aguda oligoanúrica.

Los exámenes de laboratorio demuestran acidosis metabólica con anión gap elevado, eliminación de cristales de oxalato de calcio por la orina, y presencia de una significativa diferencia entre la osmolalidad medida y la calculada.

El principal objetivo terapéutico es la corrección de la acidosis y la prevención de la metabolización del etilenglicol. Como ya se adelantó, en la actualidad el antídoto de elección es el fomepizol. Si no se dispone del mismo, se puede administrar etanol, que tiene mayor afinidad por la alcohol-deshidrogenasa que el etilenglicol. Se debe admi-

nistrar una dosis de carga de 0,6 a 1,0 mg/kg de alcohol en una hora, seguida por una infusión de 10 a 12 g por hora para mantener un nivel hemático de 100 mg/dl. Se debe administrar tiamina y piridoxina debido a que estas vitaminas pueden participar en el *clearance* de los metabolitos del etilenglicol. La hemodiálisis y la diálisis peritoneal son muy efectivas para eliminar el tóxico. En la Tabla 89/6 se formulan las indicaciones para el tratamiento con hemodiálisis en pacientes con intoxicación por etilenglicol.

Intoxicación con paraldehído

El paraldehído es un polieter cíclico del acetaldehído polimerizado. Se metaboliza principalmente en el hígado a acetaldehído y ácido acético, y por último a CO_2 y agua. El 25% del paraldehído es eliminado por el pulmón.

Las víctimas intoxicadas con paraldehído presentan náuseas y vómitos, dolor abdominal y letargia. En el examen físico se constata una respiración de Kussmaul con el típico olor del compuesto, vómitos, depresión del estado de conciencia y discreta hemoconcentración.

Los exámenes de laboratorio muestran leucocitosis, hiperpotasemia y acidosis metabólica con anión gap elevado.

El tratamiento de la intoxicación con paraldehído se realiza con bicarbonato para corregir la acidemia y solución salina intravenosa para corregir el déficit de fluidos.

ACIDOSIS METABÓLICA CON ANIÓN GAP NORMAL

La acidosis metabólica con anión gap normal se caracteriza químicamente por el reemplazo del bicarbonato sérico por cloruro como consecuencia de la acumulación neta de ácido clorhídrico.

Se han descrito seis mecanismos posibles para el desarrollo de acidosis metabólica hiperclorémica, a saber:

1. Pérdida de bicarbonato de los fluidos orgánicos, como CO_3HNa , con la retención subsecuente de ClNa . Esta es la causa aislada más común de acidosis metabólica

Tabla 89/5.- Recomendaciones para el tratamiento con hemodiálisis en la intoxicación con metanol.

pH arterial inicial $<7,10$ o $7,25-7,30$
Disminución del pH arterial $>0,05$ resultando en un pH fuera del rango normal a pesar de la infusión de bicarbonato
Incapacidad de mantener un pH $>7,30$ a pesar de la administración de bicarbonato
Disminución en la concentración de bicarbonato >5 mmol/l a pesar de la administración de bicarbonato
Alteración visual
Fallo renal
Deterioro de los signos vitales a pesar de tratamiento intensivo
Concentración plasmática inicial de metanol $>0,5$ g/l (15,6 mmol/l)
Velocidad de declinación del metanol $<0,1$ g/l en 24 horas

Tabla 89/6.- Recomendaciones para el tratamiento con hemodiálisis en la intoxicación con etilenglicol.

pH arterial inicial $<7,10$ o $7,25-7,30$
Disminución del pH arterial $>0,05$ resultando en un pH fuera del rango normal a pesar de la infusión de bicarbonato
Incapacidad de mantener un pH $>7,30$ a pesar de la administración de bicarbonato
Disminución en la concentración de bicarbonato >5 mmol/l a pesar de la administración de bicarbonato
Fallo renal
Deterioro de los signos vitales a pesar de tratamiento intensivo
Concentración plasmática inicial de etilenglicol $>0,5$ g/l (8,1 mmol/l) excepto que se administre fomepizol en ausencia de disfunción renal y acidosis significativa

hiperclorémica en los pacientes hospitalizados, siendo la ruta más común de pérdida de bicarbonato el tracto gastrointestinal bajo, en la diarrea; y el tracto urinario, en la acidosis tubular renal proximal o con el empleo de acetazolamida.

2. Defecto en la excreción renal de ácidos con incapacidad de excretar los ácidos producidos en el metabolismo. La excreción subóptima de NH_4^+ puede producir una acidosis metabólica hiperclorémica. Un ejemplo de este mecanismo es la acidosis tubular renal distal.
3. La administración de volúmenes considerables de solución fisiológica, con igual contenido de sodio y de cloro. Ello conduce a un aumento relativo del cloro con respecto al sodio en el plasma, produciendo una acidosis hiperclorémica.
4. Adición de un ácido no clorhídrico con rápida excreción de los aniones acompañantes como sales de sodio y la subsecuente retención de ClNa . La acidosis metabólica hiperclorémica ocasionalmente vista en pacientes con ceptoacidosis diabética es un ejemplo de este mecanismo.
5. Adición de HCl o su equivalente metabólico.
6. Acidosis con "anión gap oculto". Los estados que disminuyen el anión gap (hipoalbuminemia o aumento de proteínas catiónicas, como en el mieloma múltiple) pueden simular la presencia de una acidosis hiperclorémica.

Las acidosis hiperclorémicas se pueden clasificar en variantes hiperpotasémicas y variantes normo o hipopotasémicas (Tabla 89/1).

La acidosis metabólica hiperclorémica se produce como resultado de la administración de cloruro o en forma secundaria a anomalías en el manejo del cloro, o se relaciona con movimientos del cloruro de un compartimiento a otro. El efecto de la administración de cloruro en el desarrollo de acidosis metabólica se ha conocido desde hace años. Recientemente se ha prestado nueva atención a esta área a la luz del mejor conocimiento de los mecanismos que son responsables de este efecto. Se demostró en modelos animales de sepsis y en pacientes sometidos a cirugía, que la solución salina produce acidosis metabólica no por dilución del HCO_3^- , sino por el aporte directo de cloruro. Desde una perspectiva fisicoquímica esto es razonable. El HCO_3^- es una variable dependiente y no puede ser la causa de la acidosis. Por otra parte, la administración de Cl^- disminuye la SID, que es una variable independiente, y produce un aumento en la disociación del agua, y por ello, un aumento en la concentración de H^+ . La razón por la cual esto se produce con la administración de solución salina es que aunque el contenido de Na^+ y de Cl^- es el mismo, en el plasma no lo es. Cuando se aportan grandes cantidades de solución salina, la concentración de Cl^- aumenta mucho más que la de Na^+ . Por ejemplo, la solución salina normal al 0,9% contiene 154 mEq/l de Na^+ y 154 mEq/l de Cl^- . La administración de un gran volumen de este fluido tendrá un efecto proporcionalmente mayor sobre el Cl^- total del organismo que sobre el Na^+ total del organismo. En base a los valores normales en el plasma humano, la administración intravenosa de una solución cristalóide con una SID efectiva $<23,4$ mEq/L será siempre acidificante, mientras que la administración de una solución cristalóide con una SID efectiva $>23,4$ mEq/L será siempre alcalinizante.

Una forma común de acidosis hiperclorémica hipopotasémica es la producida por la diarrea. La pérdida gastrointestinal de bicarbonato de sodio y potasio origina hipobicarbonatemia y un fluido extracelular que se contrae

alrededor del cloruro remanente, produciendo hiperclorémia. La tendencia a la hiperclorémia en la diarrea puede ser agravada por la administración de cloruro de sodio en presencia de hipovolemia y la consecuente retención renal de sodio y cloruro. En la acidosis de la diarrea, sólo el riñón puede sintetizar nuevo bicarbonato, proceso que habitualmente requiere varios días. La corrección de la acidosis sólo exige la administración de bicarbonato en presencia de acidemia intensa, como en casos de disfunción renal con dificultad en la síntesis de bicarbonato.

La acidosis tubular renal (ATR) define un grupo de desordenes en los cuales la secreción de ion hidrógeno tubular está restringida de una forma fuera de proporción con cualquier reducción en la filtración glomerular. Este desorden está caracterizado por una acidosis metabólica con anión gap normal (hiperclorémica). Los defectos responsables del deterioro de la acidificación dan origen a tres síndromes distintos conocidos como ATR proximal (tipo 2), ATR clásica distal (tipo 1) y ATR hiperkaliémica distal (tipo 4).

La terapéutica con alcalinos en la acidosis hiperclorémica hipopotasémica debe ir asociada con reemplazo de potasio. La alcalinización puede inducir una hipopotasemia grave. La concentración sérica de potasio debe mantenerse en estas condiciones por encima de 3 mEq/l.

La acidosis metabólica hiperclorémica hiperpotasémica con anión gap normal incluye algunas pocas entidades vistas en medicina intensiva. La acidosis poshipocápnica ocurre en aquellos casos en que se corrige una alcalosis respiratoria crónica sin tener en cuenta la concentración de bicarbonato. En el estado estable, la alcalosis respiratoria se caracteriza químicamente por hipocapnia primaria e hipobicarbonatemia secundaria. La corrección brusca de la alcalosis respiratoria crónica puede producir un aumento rápido de la PaCO_2 sin aumento concomitante del bicarbonato, con el subsiguiente incremento de la relación $\text{CO}_2/\text{CO}_3\text{H}$ y una acidificación transitoria de la sangre.

La acidosis metabólica hiperclorémica hiperkaliémica con anión gap normal es una anomalía en la secreción de potasio, amonio e hidrógeno que no es el resultado de una reducción en la masa funcional renal. La disminución en la excreción renal de potasio y de amonio está fuera de proporción con el grado de deterioro renal, y representa un defecto generalizado en la función de los túbulos colectores corticales y medulares. Este proceso se asocia a ciertas formas de acidosis tubular renal; efectos de drogas, tales como los antiinflamatorios no esteroideos que inhiben la liberación de renina, los β bloqueantes, la heparina, la ciclosporina, los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina, y los inhibidores de la aldosterona (espironolactona, amiloride y triamtereno).

TRATAMIENTO

La terapéutica de la acidosis metabólica debe estar dirigida inicialmente a tratar la causa productora, incluyendo en algunos casos medidas adicionales de soporte. En la acidosis láctica tipo A, el objetivo terapéutico es la estabilización hemodinámica para optimizar la disponibilidad de oxígeno. Esta terapéutica también es importante para muchas etiologías de acidosis láctica tipo B en las cuales la hipoperfusión tisular oculta puede jugar un rol sustancial en la génesis de la acidosis. En adición a la resucitación cardiorespiratoria, es necesario tratar la causa de base de la acidosis láctica. Esta terapéutica puede

involucrar la administración de antibióticos adecuados y el drenaje quirúrgico de focos en los procesos sépticos, quimioterapia de enfermedades malignas, discontinuación de ciertas drogas, y modificación dietética en ciertos tipos de acidosis láctica congénita. En la cetoacidosis diabética será necesario restablecer el equilibrio hídrico y administrar insulina, y en la acidosis de la insuficiencia renal el tratamiento de elección será la diálisis.

En ausencia de una causa definible y reversible (drogas u obstrucción), el tratamiento de la acidosis tubular renal se basa en la administración de alcalinos. La solución de Shohl's contiene 1 mEq/mL de un precursor de bicarbonato, y la provisión de 1 ml/kg generalmente neutraliza la producción diaria de ácidos. En pacientes con acidosis tubular con hiperkalemia, se debe realizar restricción de potasio. La furosemida, que aumenta las pérdidas de potasio y facilita la acidificación, puede ser utilizada. Por último, en pacientes con buena reserva cardiovascular y deficiencia de aldosterona, se debe realizar reemplazo con fludrocortisona.

Además de la conducta terapéutica precedente de índole etiológica, en algunos casos se debe tratar sintomáticamente a la acidosis, para evitar los efectos desfavorables que produce.

Recientemente ha sido reevaluada la utilidad del bicarbonato de sodio como agente buffer en el tratamiento de la acidosis metabólica. El beneficio potencial de su empleo reside en la mejoría de los efectos de la acidosis sobre el aparato cardiovascular. La acidosis severa puede determinar una disminución de la contractilidad cardiaca con disminución del volumen minuto cardiaco, vasodilatación e hipotensión, disminución del flujo sanguíneo hepático y renal, bradicardia y aumento de la susceptibilidad a las arritmias. Estos efectos adversos generalmente aparecen cuando el pH disminuye por debajo de 7,10-7,20. Sin embargo, el efecto inotrópico negativo de la acidosis metabólica no ha sido demostrado en forma concluyente.

En el criterio prevalente, sólo se deberá hacer tratamiento sintomático cuando el pH sea menor de 7,10 o cuando después del tratamiento etiológico adecuado persistan signos o síntomas imputables a la acidosis. En estos casos se utiliza como sustancia buffer el bicarbonato de sodio.

Como el déficit de base que se pretende corregir es el del espacio extracelular -que constituye la tercera parte del peso corporal-, basta multiplicar ese déficit por litro por el volumen del líquido extracelular para obtener el valor de bicarbonato que debe utilizarse:

$$\text{Cantidad de bicarbonato en mEq} = \text{exceso de base} \times 0,3 \times \text{peso corporal}$$

Esta cantidad se administra en forma fraccionada, intentando una corrección parcial del trastorno. Luego de esa corrección, se evaluará nuevamente el estado ácido base. Las soluciones que se pueden emplear son el bicarbonato de sodio al 7%, que se obtiene en viales de 100 ml que contienen 83 mEq de bicarbonato; y el bicarbonato de sodio 1/6 molar, en el cual un mililitro contiene un miliequivalente.

El rol de la terapéutica con bicarbonato en el paciente acidótico sin deterioro cardiovascular obvio es poco claro, puesto que la administración del álcali tiene varios efectos adversos. Estos incluyen la agravación de la aci-

dosis intracelular, ya que el bicarbonato genera CO₂ que cruza las membranas celulares en forma muy rápida. La alcalinización puede producir una desviación a la izquierda de la curva de disociación de la hemoglobina, lo que puede dificultar la liberación de oxígeno a nivel capilar. La infusión de bicarbonato hipertónico puede causar hiperosmolaridad o insuficiencia cardiaca congestiva debido a la gran cantidad de sodio. Se han descrito trastornos electrolíticos tales como hipopotasemia, hipocalcemia y alcalosis metabólica de rebote como complicación de la administración de bicarbonato. Como ya se citó, la administración de bases, en presencia de acidosis láctica, puede constituir un estímulo para la generación de ácido láctico, resultando en un aumento de su producción. Una serie de trabajos recientes insisten en los efectos contraproducentes de la administración de bicarbonato durante el paro cardiaco, por lo cual su empleo ha sido considerablemente limitado en esta situación.

El THAM (trihidroxiaminometano) es un buffer alcalino que se puede utilizar en el tratamiento de la acidosis metabólica. El mismo es una base débil que actúa secuestrando protones. Las ventajas que se le han adjudicado sobre el bicarbonato son: la administración de una base libre de sodio, su rápida eliminación renal y su mayor volumen de distribución. Presenta sin embargo, una serie de efectos secundarios que hacen que su utilización sea muy limitada.

Puesto que el lactato es un anión metabolizable, la infusión de lactato de sodio resultará en una acumulación del catión sodio luego que el lactato haya sido removido, produciendo una disminución de la concentración de protones, y por tanto una alcalinización del medio. Como en el caso del bicarbonato de sodio, la infusión de lactato de sodio es una manera de infundir sodio solo, sin cantidades equimolares de cloruro, puesto que tanto el CO₂ como el lactato son removidos de la sangre. Por tanto, cualquiera sea la ruta del metabolismo del lactato (oxidación, reciclado con glucosa o transaminación como alanina) el lactato de sodio es un agente alcalinizante.

Recientemente se ha comenzado a utilizar un nuevo buffer conocido como Carbicarb®, constituido por 0,33 M de carbonato de sodio y 0,33 M de bicarbonato de sodio en solución. El Carbicarb tendría la misma capacidad buffer del bicarbonato pero produciendo solo dos tercios de la cantidad de anhídrido carbónico producido por este último.

La diálisis es un método útil de tratamiento cuando existe una acidosis láctica severa conjuntamente con insuficiencia renal o insuficiencia cardiaca congestiva. Tanto la hemodiálisis como la diálisis peritoneal son efectivas cuando se utilizan en conjunción con un buffer bicarbonato. La hemodialisis puede ser dificultosa en pacientes con marcada inestabilidad cardiovascular, recomendándose en estos casos la hemofiltración continua asociada con una infusión de alcalinos.

La diálisis es de elección en pacientes con acidosis láctica severa asociada con tóxicos (alcohol, fenformina), ya que al mismo tiempo que se sustraen cationes hidrógeno del organismo, se elimina el tóxico. Se recomienda en estos casos el empleo de una solución de diálisis desprovista de lactato. La diálisis asegura la remoción del ácido láctico, la provisión de un sistema buffer adecuado, la eliminación del tóxico y la eliminación del exceso de agua y sodio.

El dicloroacetato pareció ser útil en el tratamiento de la acidosis láctica. El mismo produce un descenso en los

niveles de lactato y un aumento en el pH sistémico en casos de acidosis láctica tipo A y B y se ha demostrado eficaz en el tratamiento de la acidosis que no responde a la administración de bicarbonato. Los trabajos de Stacpoole y col., sin embargo, no demostraron que su empleo modifique la sobrevida ni la hemodinamia en pacientes adultos con acidosis láctica severa.

BIBLIOGRAFÍA

- Abramson S., Singh A.: Treatment of the alcohol intoxications: ethylene glycol, methanol and isopropanol. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 9:695-2000
- Adrogué H., Madias N.: Management of life threatening acid base disorders. Part I. *N Engl J Med* 338:26-1998
- Adrogué H., Madias N.: Disorders of acid-base balance. En Schrier R.: Atlas of diseases of the kidney. On line edition. <http://cnserv0.nkf.med.ualberta.ca/cn/Schrier/Default6.htm> Consultado febrero 2006
- Bellomo R.: Lactate and the kidney. *Critical Care* 6:322-2002
- Brasoe R., Elkmann T., Hempel M.: Fulminant lactic acidosis in two patients with Type 2 diabetes treated with metformin. *Diabetic Med* 22:1451-2005
- Buchanan J., Heard K.: Guide to antidotes for poisonings and overdoses. Emergency Medicine Edit. 2007
- Cohen R.: New evidence in the bicarbonate controversy. *Applied Cardiopul Pathophys* 5:135-1995
- Cooper D.: Management of lactic acidosis in critically ill patients. *Applied Cardiopul Pathophys* 4:245-1992
- Constable P.: Iatrogenic hyperchloremic acidosis due to large volume fluid administration. *Intern J Intens Care* 12:111-2005
- De Baker D.: Lactic acidosis. *Intensive Care Med* 29:699-2003
- Cusack R., Rhodes A., Lochhead P.: The strong ion gap does not have prognostic value in critically ill patients in a mixed medical/surgical adult ICU. *Intensive Care Med* 28:864-2002
- DuBose T.: Hyperkalemic metabolic acidosis. *Amer J Kidney Dis* 33:xliv-1999
- Fencel V., Jabor A., Kazda A.: Diagnosis of metabolic acid-base disturbances in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 162:2246-2000
- Gauthier P., Szerlip H.: Metabolic acidosis in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 18:289-2002
- Gehlbach B., Schmidt G.: Treating acid-base abnormalities in the intensive care unit: the role of buffers. *Critical Care* 8:259-2004
- Gennari F., Rimmer J.: Acid base disorders in end stage renal disease: Part I. *Seminars in Dialysis* 3:81-1990
- Gennari F., Rimmer J.: Acid base disorders in renal failure. En Adrogué H.: Acid base and electrolyte disorders. Churchill Livingstone, New York, 1991
- Gladden L., Bruce A.: "Lactatic" Perspective on Metabolism. *Med & Science Sports Exercise*. 40:477-2008
- Gladden L., Bruce A.: Current Trends in Lactate Metabolism: Introduction. *Med & Science Sports Exercise*. 40:475-2008
- Gunnerson K., Kellum J.: Acid base and electrolyte analysis in critically ill patients: are we ready for the new millennium? *Curr Opin Crit Care* 9:468-2003
- Gunnerson K., Saul M., He S.: Lactate versus non-lactate metabolic acidosis: a retrospective outcome evaluation of critically ill patients. *Critical Care* 10:R22 (DOI:10.1186/cc3987)-2006
- Gutiérrez G.: Cellular energy metabolism during hypoxia. *Crit Care Med* 19:619-1991
- Gutiérrez G., Wulf M.: Lactic acidosis in sepsis: a commentary. *Intensive Care Med* 22:6-1996
- Handy J., Soni N.: Lactic acidosis: theory and practice uncoupled? En Vincent J. (Edit.): Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Springer, Berlin 2004
- Handy J.: Lactate: the bad boy of metabolism, or simply misunderstood? *Curr Anaesth and Crit Care* 17:71-2006
- Handy J.: The origin and interpretation of hyperlactataemia during low oxygen delivery states. *Critical Care* 11:104 (doi:10.1186/cc5137) 2007
- Hood V., Tannen R.: Lactic acidosis. En Adrogué H.: Acid base and electrolyte disorders. Churchill Livingstone, New York, 1991
- Hood V., Tannen R.: Protection of acid-base balance by pH regulation of acid production. *N Engl J Med* 339:819-1998
- Jacobsen D.: Diagnostic workup of severe metabolic acidosis. En Vincent J.: Yearbook of intensive care and emergency medicine. Springer Verlag, Berlin, 1994
- Judge B.: Metabolic acidosis: differentiating the causes in the poisoned patient. *Med Clin N Am* 89:1107-2005
- Kaplan L., Frangos S.: Acid-base abnormalities in the intensive care unit. *Critical Care* 9:198-2005
- Kellum J.: Metabolic acidosis in the critically ill: Lessons from physical chemistry. *Kidney International* 53: Suppl 66, S81-1998
- Kellum J.: Determinants of blood pH in health and disease. *Crit Care* 4:6-2000
- Kreisberg R.: Diabetic ketoacidosis. *Crit Care Clin* 3:817-1987
- Kruse J., Zaidi S.: Significance of blood lactate levels in critically ill patients with liver disease. *Amer J Med* 83:77-1987
- Kruse J., Carlson R.: Lactate metabolism. *Crit Care Clin* 3:725-1987
- Kruse J.: Use of the anion gap in intensive care and emergency medicine. En Vincent J.: Yearbook of intensive care and emergency medicine. Springer Verlag Berlin, 1994
- Laski M., Kurtzman N.: Acid base disorders in medicine. Disease of Month, February 1996
- Leverve X.: Lactic acidosis: a new insight? *Minerva Anesthesiol* 65:205-1999
- Levy B.: Lactic acidosis and hyperlactatemia. En Vincent J. (Edit.): 2006 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine, Springer, Berlín, 2006
- Levy B.: Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care* 12:315-2006
- Megarbane B., Borron S., Baud F.: Current recommendations for treatment of severe toxic alcohol poisonings. *Intensive Care Med* 31:189-2005
- Morgan T.: The meaning of acid-base abnormalities in the intensive care unit: effects of fluid administration. *Critical Care* 9:204-2005
- Narins R., Cohen J.: Bicarbonate therapy for organic acidosis: the case for its continued use. *Ann Intern Med* 106:615-1987
- Narins R., Gopal Krishna G.: The metabolic acidosis. En Narins R.: Maxwell and Kleeman's Clinical disorders of fluid and electrolyte disorders (5ª. Edit), Mc Graw Hill, New York, 1994
- Powney D., Kellum J., Darby J.: Concepts of the strong ion difference applied to large volume resuscitation. *J Intensive Care Med* 16:169-2001
- Roberts D., Buckley Nick A.: Pharmacokinetic Considerations in Clinical Toxicology: Clinical Applications. *Clin Pharmacokinetics* 46:897-2007
- Rutledge T.: Acid base disturbances in the emergency department. *Canadian Family Phys* 37:2469-1991
- Smith I., Kumar P., Molloy S.: Base excess and lactate as prognostic indicators for patients admitted to intensive care. *Intensive Care Med* 27:74-2001
- Smulders Y., Frissen P.: Renal tubular acidosis: pathophysiology and diagnosis. *Arch Intern Med* 156:1629-1996
- Stacpoole P., Harman E.: Treatment of lactic acidosis with dichloroacetate. *N Engl J Med* 309:390-1983
- Stacpoole P., Wright E., Baumgartner T.: A controlled clinical trial of dichloroacetate for treatment of lactic acidosis in adults. *N Engl J Med* 327:1564-1992
- Story D., Kellum J.: New aspects of acid-base balance in intensive care. *Curr Opin Anaesthesiol* 7:119-2004

- Story D., Morimatsu H., Bellomo R.: Hyperchloremic acidosis in the critically ill: one of the strong-ion acidoses? *Anesth Analg* 103:144-2006
- Szafarski N., Hanson W.: Metabolic acidosis. *AACN Clinical Issues* 8:481-1997
- Szafarski N.: Blood lactate concentration: a valid marker of sepsis? En *Critical Care Symposium 99, Course Syllabus, 28th Educational Scientific Symposium, SCCM, San Francisco, 1999*
- Takayesu J., Bazari H., Linshaw M.: Case 7-2006: a 47 year old man with altered mental status and acute renal failure. *N Engl J Med* 354:1065-2006
- Vincent J.: Lactate levels in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 39 Suppl 107:261-1995
- Wesson D.: Hyperchloremic metabolic acidosis. En *Adrogué A.: Acid base and electrolyte disorders. Churchill Livingstone, New York, 1991*

CAPÍTULO 90

Alcalosis metabólica

DR. CARLOS LOVESIO

DEFINICIÓN

La alcalosis metabólica es un proceso fisiopatológico anormal, caracterizado por un déficit primario de la concentración de hidrogeniones extracelulares, de origen no respiratorio. Este déficit puede originarse en una ganancia de bicarbonato o en una pérdida primaria de hidrógeno. El déficit en la concentración de hidrógeno tiene como consecuencia inmediata un aumento en la concentración extracelular de bicarbonato y una elevación del pH.

En términos de la ecuación de Henderson-Hasselbach, el bicarbonato sérico está elevado en relación con el ácido carbónico. La relación normal $\text{CO}_3\text{H}^-/\text{CO}_3\text{H}_2$ se incrementa y el pH se eleva. La alcalosis metabólica primaria se define por un pH arterial superior a 7,45, una concentración de bicarbonato plasmático mayor de 25 mmol/L y una hipoventilación compensatoria con aumento de la PaCO_2 .

ETIOPATOGENIA

La alcalosis metabólica se ha clasificado por el sistema orgánico primariamente involucrado, por la respuesta a la terapéutica o por la fisiopatología de base; esta última clasificación se presenta en la Tabla 90/1. El grupo más común, debido a la depleción de cloruro, puede, por definición, ser corregido sin la adición de potasio. El otro grupo mayor es el debido a la depleción de potasio, habitualmente con un exceso de mineralocorticoides. La alcalosis metabólica debida a una depleción conjunta de potasio y de cloruro también puede ocurrir y no es rara.

Para la producción y mantenimiento de una alcalosis metabólica se deben satisfacer dos requisitos: a) adición de bicarbonato a la sangre a partir de fuentes renales o extra-renales, proceso denominado generación de bicarbonato; b) incremento renal de la capacidad de reabsorción neta de bicarbonato a fin de mantener el bicarbonato generado, proceso que se denomina recuperación de bicarbonato.

Es decir, que los factores que sustraen protones del organismo pueden engendrar alcalosis metabólica, pero el mantenimiento de ésta depende de una disminución de la pérdida urinaria de bicarbonato, ya sea por una reducción de la función renal o por una readaptación del mecanismo tubular de reabsorción de bicarbonato (ver más adelante).

SISTEMAS BUFFER EN LA ALCALOSIS METABÓLICA

Mecanismo buffer extracelular

El efecto del mecanismo buffer es inmediato a la presencia de la alteración primaria. La pérdida de protones involucra ganancia de oxhidrilos, de acuerdo a la ecuación de disociación del agua.

La ganancia de bicarbonato promueve, por la ecuación de interacción buffer, la elevación de la concentración de anión buffer no bicarbonato.

Ninguno de los desplazamientos del equilibrio modifica la PaCO_2 en sangre, en la medida en que el sistema aire alveolar-sangre es un sistema abierto.

Mecanismo buffer intracelular

Aunque se presume que existen, los mecanismos buffer intracelulares son poco conocidos. Los estudios de Swan, Pitts y otros han permitido demostrar que la amortiguación intracelular en la alcalosis metabólica representa aproximadamente el 32% de la amortiguación total.

El mecanismo de control intracelular del pH en la alcalosis metabólica está representado fundamentalmente por el intercambio catiónico. El déficit de hidrógeno extracelular determina una salida del protón a este medio. Para mantener la electroneutralidad, ingresan a la célula sodio y potasio. Esto condiciona una alcalemia intracelular con hipopotasemia extracelular.

En la depleción primitiva de potasio, la secuencia es distinta, ya que éste sale de la célula y es reemplazado por sodio. En lugar de producirse un reemplazo 1:1, sólo dos tercios de la depleción de potasio son reemplazados por sodio y el resto por hidrógeno, de manera que se produce una alcalosis extracelular y una acidemia intracelular.

Tabla 90/1.- Etiología de la alcalosis metabólica

Depleción de cloruro
Pérdidas gástricas: vómitos, drenaje mecánico, bulimia
Diuréticos cloruréticos, clorotiacida, furesemda, etc.
Estados diarreicos: adenoma vellosa, cloridiorrea congénita
Estado posthipercápnico
Deprivación dietética en infantes
Fibrosis quística: pérdida de cloruro por sudor
Depleción de potasio, exceso de mineralocorticoides
Aldosteronismo primario y secundario
Exceso aparente de mineralocorticoides
Drogas: ácido glicirízico, carbenoxolona
Síndrome de Liddle
Síndromes de Bartter y Gitelman y sus variantes
Abuso de laxantes
Estados hipercalcémicos
Varios
Carbenicilina, ampicilina, penicilina
Ingestión de bicarbonato
Hipoalbuminemia
Administración de sustancias alcalinizantes: citrato, lactato

COMPENSACIÓN RENAL EN LA ALCALOSIS METABÓLICA

En circunstancias normales, el riñón se encarga de excretar HCO_3^- en la orina cuando el HCO_3^- plasmático alcanza un valor de 28 mEq/l. Por tanto, cuando un exceso de HCO_3^- entra al líquido extracelular y aumenta el HCO_3^- plasmático por cualquier mecanismo, un aumento de la diuresis de bicarbonato asegura que dicho HCO_3^- plasmático retorne a lo normal. Esta secuencia de eventos es debida a la inhibición de la reabsorción de HCO_3^- en los túbulos proximal y distal y a un aumento en la secreción de bicarbonato en el túbulo distal, al mismo tiempo que la carga filtrada de bicarbonato aumenta. En conjunto, estos mecanismos previenen el desarrollo de alcalosis metabólica, independientemente del origen del aumento del HCO_3^- plasmático.

Cuando estos mecanismos renales se alteran, se produce una alcalosis metabólica. Existen tres factores mayores responsables del mantenimiento de la alcalosis metabólica por el riñón.

En la mayoría de los casos, la responsable del mantenimiento de la alcalosis metabólica es la contracción del volumen de fluido extracelular. La pérdida de ClNa del organismo durante los vómitos o la terapéutica con diuréticos produce una contracción del fluido extracelular, que se asocia con una reducción del volumen de sangre circulante efectivo. Esta reducción es la señal primaria que conduce a la retención renal de HCO_3^- .

La contracción de volumen mantiene la alcalosis de diversas formas. Primero, la contracción de volumen se asocia con una disminución de la magnitud de la filtración glomerular, que a su vez disminuye la cantidad de HCO_3^- filtrado. Segundo, la contracción de volumen se asocia con un aumento de la reabsorción tubular de HCO_3^- , en particular en el túbulo contorneado proximal. Tercero, como resultado de la reabsorción proximal de cloro, conjuntamente con sodio, se reduce el intercambio distal de Cl^- por HCO_3^- , disminuyendo la capacidad del riñón de excretar HCO_3^- a la luz y por tanto en la orina. En adición, la depleción de volumen activa el sistema renina angiotensina, produciendo un hiperaldosteronismo secundario. En conjunto, estos factores previenen la corrección renal de la alcalosis.

Esta hipótesis clásica basada en la contracción de volumen ha sido discutida en una serie de estudios tanto en la alcalosis con depleción de cloruro aguda y crónica en el humano como en animales de experimentación. En estos estudios, la alcalosis por depleción de cloruro ha sido completamente corregida por la administración de cualquier sal de cloro a pesar de la persistencia de un bajo *clearance* de filtración glomerular, disminución del volumen plasmático, balance negativo de sodio, disminución del peso corporal, pérdida urinaria persistente de potasio, y aporte continuado de bicarbonato, todos los cuales podrían mantener o generar alcalosis. Durante la expansión o la contracción del espacio extracelular, la alcalosis no se puede corregir sin el reemplazo de cloruro. Aun durante la contracción sostenida de volumen, el cloruro puede inducir bicarbonaturia y corregir en forma progresiva la alcalosis.

Las hormonas mineralocorticoideas estimulan la secreción de hidrógeno y potasio por el nefrón distal, particularmente cuando la carga de sodio distal está aumentada. El exceso persistente de aldosterona aumenta la secreción distal de hidrógeno, lo cual se asocia con una

adición de bicarbonato a la sangre venosa renal. La aldosterona y los otros mineralocorticoides son importantes en el mantenimiento de la alcalosis cuando el aporte distal de sodio es adecuado.

Por fin, la depleción de potasio y la hipokalemia se asocian habitualmente con alcalosis metabólica. La depleción de potasio genera y mantiene la alcalosis metabólica. La magnitud de esta alcalosis es moderada, excepto que el aporte de sodio en la dieta sea muy bajo, en cuyo caso se puede producir una alcalosis más sustancial. Cuando la hipokalemia se asocia con aumento de la aldosterona, se produce un aumento marcado de la excreción neta de ácido y la alcalosis metabólica se magnifica.

COMPENSACIÓN RESPIRATORIA EN LA ALCALOSIS METABÓLICA

Teóricamente, la elevación de la PaCO_2 es el mecanismo respiratorio de compensación de la alcalosis metabólica. De este modo, el ión hidrógeno contenido en el fluido extracelular como ácido carbónico se eleva, con lo cual la relación bicarbonato/ácido carbónico vuelve a lo normal y el pH se acerca a 7,40.

La variabilidad del ajuste respiratorio del pH sanguíneo en seres humanos y en animales de laboratorio sin enfermedad pulmonar ha sido expresada como "límites de confianza del 95%". Como regla general, la PaCO_2 aumenta 0,7 mm Hg por cada 1,0 mEq/l de aumento del bicarbonato, cuando la alcalosis metabólica alcanza su máxima posibilidad de compensación ($\Delta \text{PCO}_2 = 0,7 \times \Delta \text{bicarbonato}$).

La literatura contiene múltiples ejemplos de acentuada hipercapnia consecutiva a la alcalosis metabólica, en pacientes sin patología pulmonar. Las diferencias observadas en el ajuste ventilatorio han sido atribuidas a distintos factores: velocidad de desarrollo e intensidad de la alcalosis, presencia o ausencia concomitante de hipopotasemia, existencia de insuficiencia renal o de deshidratación, enfermedad respiratoria coincidente, etcétera.

CUADRO CLÍNICO

La alcalosis metabólica es una anomalía común en pacientes hospitalizados en terapia intensiva. Cuando se analizan los estado ácido base anormales, hasta el 51% de las muestras presentan alcalosis metabólica como el desorden principal. Si se presenta una alcalosis metabólica severa ($\text{pH} > 7,60$) especialmente si se acompaña de una alcalemia asociada por alcalosis respiratoria, la mortalidad hospitalaria aumenta y alcanza al 48,5%, fundamentalmente como resultado de la combinación de depresión del sistema nervioso central y presencia de arritmias.

Es dificultoso separar los signos y síntomas de la alcalosis metabólica de los que dependen de la enfermedad causal, y especialmente, de las manifestaciones de la hipopotasemia y de la hipocalcemia.

Los primeros estudios de este estado ponían énfasis en la anorexia, náuseas y vómitos sin dolor, asociados con cambios característicos en el estado mental: confusión y desconcierto, que pueden evolucionar hacia el letargo y el coma.

Alterando la afinidad del oxígeno por la hemoglobina, la alcalosis metabólica disminuye la extracción de oxígeno por los tejidos periféricos (efecto Bohr), lo cual puede exacerbar los efectos de la hipoxemia cerebral y coronaria. En la circulación coronaria, la limitación de la disponibilidad de oxígeno puede producir dolor pre-

cordial, cambios electrocardiográficos de tipo isquémico, y espasmo coronario demostrable por arteriografía. La alcalemia aguda en los pacientes críticos puede producir una serie de arritmias, independientemente de la preexistencia de enfermedad cardíaca.

La alcalosis cursa con una disminución del calcio ionizado, factor que genera tetania. El hecho de que no exista tetania en algunos pacientes con alcalosis grave se ha explicado por la existencia concomitante de hipopotasemia.

Entre los signos de hipopotasemia deben ser mencionados el cansancio muscular o la parálisis, la arreflexia, el íleo y la distensión abdominal. Los efectos cardiovasculares incluyen dolor precordial, taquicardia, arritmias e incremento de la susceptibilidad a la acción de la digital. Los hallazgos electrocardiográficos en la alcalosis metabólica son los que se derivan de la hipopotasemia, e incluyen aumento de la amplitud de la onda U y decremento o inversión de la onda T. Generalmente el intervalo QT no está prolongado, a menos que el calcio se halle muy disminuido.

La alcalosis metabólica aguda también disminuye la concentración de magnesio ionizado, presumiblemente por producir un pasaje intracelular del catión. Se desconoce la importancia clínica de este hallazgo, pero se sabe que la disminución del magnesio produce hipotensión, parálisis flácida, defectos de conducción con bloqueo cardíaco y eventual paro cardíaco.

La alcalosis metabólica se asocia con hipoventilación. La depresión respiratoria con hipoxemia está bien documentada en pacientes con alcalosis metabólica; y existe una correlación inversa entre la magnitud de la hipoxemia y la hipercapnia.

La sobreimposición de alcalosis metabólica en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica es una causa de hipoxemia. La alcalemia constituye una causa frecuente de dificultad para retirar a pacientes críticos de la asistencia respiratoria mecánica.

LABORATORIO

Parámetros ácido base. Un pH superior a 7,45 asociado con un exceso de base mayor de +3 o un bicarbonato plasmático por encima de 28 mEq/l definen a la alcalosis metabólica. La base buffer total se encuentra por encima de 49 mEq/l para 15 g de hemoglobina. La alcalosis metabólica se considera grave cuando el pH es mayor de 7,60.

Como ya se adelantó, el valor de la compensación respiratoria, y por ende, de la PaCO₂, es mucho menos predecible y más irregular en la alcalosis metabólica que en otros trastornos ácido base. Se admite que cifras de PaCO₂ mayores de 55 mm Hg son indicadoras de un trastorno respiratorio asociado y no de compensación pulmonar.

La alcalosis incrementa la producción celular de ácido láctico. Por tanto, el anión gap puede elevarse en la alcalosis metabólica debido a un aumento en la valencia (cargas negativas) de las proteínas séricas y a un aumento en su concentración debido a la contracción de volumen. Este es un hecho importante a tener en cuenta para diferenciar los pacientes con alcalosis metabólica y acidosis metabólica combinada de los pacientes con alcalosis metabólica pura.

Electrolitos séricos. La pérdida renal de cloruro ha sido recientemente destacada como factor de significación en el mantenimiento de la alcalosis metabólica, tanto es así que se ha propuesto una clasificación de la alcalosis metabólica en función de su respuesta terapéutica a la administración de cloruro.

Scribner y Burnell intentaron relacionar el contenido total de potasio del organismo con el pH del líquido extracelular. Se ha demostrado al respecto que existe una relación inversa entre el pH y el contenido de potasio extracelular. Cada 0,1 unidad de cambio de pH se asocia con un cambio recíproco de 0,4 a 0,5 mEq/l en el potasio extracelular. Por lo tanto es habitual el hallazgo de hipopotasemia en pacientes con alcalosis metabólica.

Es poco probable que el sodio plasmático se modifique en la alcalosis metabólica. Sin embargo, puede descender a causa de su derivación por la misma vía que el cloruro.

La alcalosis produce una disminución del calcio ionizado en la sangre, que cuando es significativa, puede producir tetania. Su instalación depende de la velocidad del descenso y del grado de disminución de la concentración de calcio iónico, así como de los valores de los otros electrolitos.

Electrolitos urinarios. La medición de la concentración de cloro urinario puede contribuir a distinguir entre la alcalosis metabólica con respuesta al cloruro y resistente al cloruro. La ausencia virtual de cloruro en la orina (<10 mEq/L) indica una depleción significativa de cloruro. Se debe notar, sin embargo, que este examen pierde su significado diagnóstico si se realiza en las horas que siguen a la administración de diuréticos cloruréticos, debido a que estos agentes promueven la excreción de cloro. La medición del potasio urinario provee mayor diferenciación diagnóstica. Con la excepción de la etapa diurética de los agentes cloruréticos, la abundancia de cloro y potasio en la orina se asocia con un estado de exceso de mineralocorticoides.

Oxígeno. Como ya se destacó, en la alcalosis metabólica, la curva de disociación de la oxihemoglobina se desplaza hacia la izquierda (efecto Bohr), aumenta el contenido de oxígeno en la sangre arterial y disminuye el valor de la P50.

ESTADOS ASOCIADOS CON ALCALOSIS METABÓLICA

La alcalosis metabólica se ha clasificado en dos grupos de acuerdo a su respuesta terapéutica a la administración de cloruro de sodio. En la Tabla 90/1 se indican las distintas etiologías responsables de ambas formas de alcalosis metabólica.

Los hallazgos físicos asociados con la alcalosis metabólica con buena respuesta al cloruro de sodio sugieren depleción de volumen: pérdida de peso, hipotensión ortostática, taquicardia. En el laboratorio se constata hipocloremia con aumento proporcional del bicarbonato, hipopotasemia, hipocalcemia e hipofosfatemia. El cloruro urinario es el dato de laboratorio más útil, existiendo siempre un valor inferior a 10 mEq/l.

La alcalosis metabólica sin respuesta al cloruro de sodio habitualmente es secundaria a una alcalemia de origen renal. Estos desordenes se caracterizan por un volumen extracelular normal o alterado y un alto contenido de cloruro en orina (>20 mEq/l). Las alcalosis sin respuesta al ácido clorhídrico son generadas y mantenidas por el riñón y se subclasifican de acuerdo a la presión arterial.

ALCALOSIS METABÓLICA CON RESPUESTA AL CLORURO DE SODIO

Síndrome de pérdida gástrica

En el síndrome de pérdida gástrica se pierden grandes cantidades de agua y ácido clorhídrico. El efecto inmediato

de tales pérdidas consiste en deshidratación hipotónica y alcalosis metabólica (Fig. 90/1). Se acumula un exceso de iones bicarbonato en el plasma, la relación ácido carbónico/bicarbonato se eleva y el pH aumenta. Aunque el ácido clorhídrico es el principal constituyente del vómito, se eliminan también algunos iones de sodio y de potasio; se pierden aproximadamente dos iones de cloro por cada ión de hidrógeno o de sodio. En el plasma, la caída de la cloremia debe ser compensada por la elevación del bicarbonato a fin de mantener el equilibrio iónico.

La consecuencia del déficit de cloro sobre la reabsorción renal de bicarbonato ha sido bien documentada. Una fracción importante de la reabsorción tubular de sodio debe acompañarse normalmente de una reabsorción idéntica de un ión difusible, como el cloro. La fracción restante se intercambia con iones hidrógeno y potasio. En caso de déficit de cloro, la fracción de sodio reabsorbido que se intercambia con hidrógeno y potasio aumenta proporcionalmente con la magnitud de la hipocloremia. Esto se traduce en la práctica por una secreción obligada de iones hidrógeno y una reabsorción de iones bicarbonato. La expresión máxima de este hecho es la aciduria paradójica, caracterizada por la persistencia de orinas ácidas en concomitancia con alcalosis plasmática.

La hipovolemia generada por la pérdida de jugo gástrico puede favorecer la persistencia de la alcalosis metabólica, tanto por contracción del volumen extracelular como por el hiperaldosteronismo secundario que promueve, a nivel del túbulo distal, la reabsorción de sodio y la secreción de iones hidrógeno y potasio.

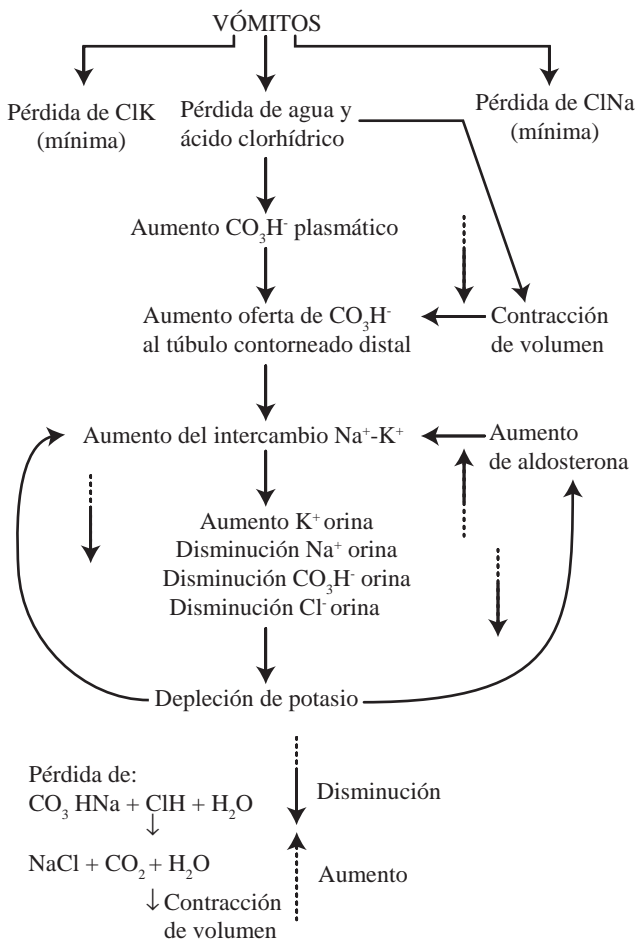


Fig. 90/1. Síndrome de pérdida gástrica.

Las pérdidas de potasio por aspiración son relativamente escasas, no así las pérdidas urinarias concomitantes, que pueden generar un déficit de potasio considerable, con hipopotasemia y disminución del potasio total del organismo.

El mantenimiento del estado alcalótico ocurre por la contracción de volumen y por el déficit de potasio. De los mecanismos precitados, la contracción de volumen parecería ser el más importante en el mantenimiento de la alcalosis metabólica. La expansión de volumen con cloruro de sodio y agua, y el reemplazo de potasio permite la corrección del trastorno ácido base.

Pérdida por heces

Habitualmente, la diarrea no produce alcalosis metabólica, excepto en el caso de administración excesiva de laxantes que llevan a una pérdida desmedida de potasio; en el cólera y en el adenoma veloso de recto, por la misma circunstancia.

Empleo de diuréticos

La administración crónica de agentes cloruréticos, incluyendo las tiacidas y los diuréticos de asa, es una causa extremadamente frecuente de alcalosis con respuesta a la administración de cloruros en terapia intensiva. Muchos pacientes con estados edematosos, incluyendo el síndrome nefrótico, la cirrosis, la insuficiencia cardiaca congestiva y la hipoalbuminemia severa, son muy proclives a desarrollar alcalosis metabólica durante el tratamiento con diuréticos. Los agentes de asa, incluyendo la furosemina y el ácido etacrínico, inhiben el transporte de ClNa en la rama ascendente del asa de Henle. Como consecuencia, se produce un aumento del aporte de ClNa a los túbulos colectores corticales, lo cual, cuando se combina con los altos niveles de mineralocorticoides, tiene como resultado un aumento de la excreción de hidrógeno y de potasio en la orina. La natriuresis, kaliuresis, cloruresis, y un aumento de la excreción neta de ácidos, se acompañan por una depleción de volumen y una alcalosis metabólica hipocalémica e hipoclorémica. La severidad de la alcalosis dependerá del grado de depleción de volumen.

En la alcalosis inducida por diuréticos, el riñón genera la alcalosis y la pérdida de ClNa, y mantiene la alcalosis a través de los efectos de la depleción de volumen, hipocalcemia e hiperaldosteronismo secundario.

Politraumatismo

Inmediatamente después de un traumatismo aparecen diversos trastornos ácido base, desde una acidosis metabólica asociada al shock hipovolémico descompensado hasta la alcalosis mixta por hiperventilación y deficiencia de hidrógeno metabólico.

El componente metabólico de la alcalosis postraumática parece ser una consecuencia inevitable de la resucitación, puesto que una variedad de procesos espontáneos y terapéuticos tienen este efecto en común.

La respuesta fisiológica normal al traumatismo involucra la retención renal de bicarbonato de sodio y la eliminación de hidrógeno y potasio como consecuencia de la secreción de aldosterona. Los estímulos de la hemorragia, la hipovolemia y el shock provocan una respuesta aldosterónica máxima.

A los factores endógenos citados se deben agregar los factores exógenos provenientes del tratamiento. La mayoría de los pacientes reciben sangre que contiene citrato como anticoagulante, el cual provee 16,8 mEq de sodio,

metabolizándose el citrato a bicarbonato. Además se les suele administrar solución de Ringer lactato en cantidad aproximada al volumen de sangre. Por último, el drenaje nasogástrico constituye una fuente adicional de pérdida de hidrógeno.

Alcalosis poshipercápnica

La alcalosis posthipercápnica ocurre cuando una PaCO_2 crónicamente elevada se reduce con rapidez. Los pacientes con enfermedad pulmonar crónica que son incapaces de excretar normalmente el CO_2 experimentan un aumento de la tensión del mismo en los fluidos corporales. La PaCO_2 elevada estimula la reabsorción renal y la generación de bicarbonato. Este es un mecanismo compensatorio beneficioso que tiende a amortiguar los cambios del pH. Es común, por lo tanto, observar pacientes que ingresan con enfermedad pulmonar crónica, con una PaCO_2 elevada, una acidosis respiratoria discreta y una tasa elevada de bicarbonato. Si la PaCO_2 es descendida bruscamente, el pH puede aumentar a niveles de intensa alcalosis. Esto ocurre porque los cambios en la PaCO_2 son mucho más rápidos que la respuesta renal de excreción de bicarbonato. Si los depósitos de potasio son normales y el estado circulatorio es adecuado, el nivel adicional de bicarbonato será prontamente excretado y el pH volverá a lo normal en algunas horas. Sin embargo, si el paciente presenta *cor pulmonale* con un volumen minuto cardíaco reducido, o está hipovolémico o hipopotasémico, por empleo de diuréticos o corticoides, el estímulo para la reabsorción de bicarbonato persiste y el estado alcalótico se perpetúa.

Desde el punto de vista clínico, la situación descrita se complica ocasionalmente con convulsiones, depresión del sensorio e hipoventilación secundaria. Además, puede existir dificultad para el destete del paciente del ventilador.

ALCALOSIS METABÓLICA SIN RESPUESTA AL CLORURO DE SODIO

Hipermineralocorticismo

La alcalosis metabólica en el hipermineralocorticismo generalmente es moderada. En contraste con la alcalosis con respuesta al cloruro, estos pacientes habitualmente se presentan con expansión de volumen, hipertensión moderada, alcalosis metabólica hipoclorémica leve, y moderada o leve hipopotasemia. En estas condiciones, la expansión de volumen se asocia con un aumento de la liberación de cloruro de sodio al nefrón distal asociada con un aumento de la actividad mineralocorticoidea en el túbulo colector. Estos dos eventos estimulan la excreción de hidrógeno y potasio y producen la alcalosis metabólica hipopotasémica.

Las causas habituales de este tipo de alcalosis metabólica son el hiperaldosteronismo primario o síndrome de Conn, el síndrome de Cushing, la secreción ectópica de ACTH y el carcinoma suprarrenal, así como la administración exógena de mineralocorticoides.

El hiperaldosteronismo hiperreninémico asociado con la estenosis de la arteria renal, hipertensión maligna o tumores secretores de renina son causas muy raras de alcalosis metabólica.

Estos pacientes se caracterizan por una patente de electrolitos en orina con elevado contenido de sodio, potasio y cloro. El diagnóstico diferencial de estas patologías se debe realizar por la medición de la actividad de renina

plasmática, niveles de aldosterona y cortisol plasmáticos y excreción urinaria de 24 horas de aldosterona y metabolitos del cortisol.

Déficit severo de potasio

La depleción severa de potasio se asocia con la generación y mantenimiento por el riñón de la alcalosis metabólica. Estos pacientes tienen un déficit de potasio en el rango de 1.000 mEq. Esta depleción profunda se asocia con una severa hipopotasemia ($\text{Ks} < 2$ mEq/l). La corrección del déficit de potasio corrige la alcalosis.

Administración de álcalis

La ingestión de bicarbonato neutraliza la secreción ácida del estómago y queda menos hidrógeno disponible para reaccionar con el bicarbonato del intestino, que se absorbe e incrementa el nivel de bicarbonato extracelular. Después de una administración prolongada o excesiva de bicarbonato, éste comienza a excretarse por el riñón.

La transfusión de sangre conteniendo citrato como anticoagulante, el cual provee 16,8 mEq/l de citrato de sodio, el cual se metaboliza a bicarbonato, puede agravar la alcalosis metabólica.

En los pacientes que ingieren grandes cantidades de leche y álcalis durante un tiempo prolongado se produce un síndrome caracterizado por hipercalcemia sin hipercalcemia, alcalosis metabólica hipopotasémica, hiperfosfatemia e hipermagnesemia. En todos los casos existe un cierto grado de insuficiencia renal, que es responsable del mantenimiento de la alcalosis por la limitación de la carga filtrada de bicarbonato en un contexto de aumento de la ingesta del mismo.

Síndrome de Bartter

El síndrome de Bartter es una causa rara de alcalosis metabólica en el cual un defecto primario en la absorción renal de cloruro o de potasio se asocia con una reabsorción defectuosa de cloruro de sodio en la rama ascendente del asa de Henle. La excesiva pérdida de cloruro de sodio en la orina conduce al desarrollo de un hiperaldosteronismo secundario y a un aumento de la secreción de hidrógeno y potasio por el nefrón distal. Esto conduce a una alcalosis metabólica con hipopotasemia. En la variante de Gitleman, se asocia hipomagnesemia y disminución de la calciuria. El tratamiento más efectivo de estas patologías es la administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas (indometacina 150-200 mg/día).

Este síndrome es difícil de diferenciar de otras causas de alcalosis metabólica tales como los vómitos subrepticios o el abuso de diuréticos. La concentración de cloro en orina es útil puesto que se encuentra aumentada en el síndrome de Bartter y está generalmente disminuida en los pacientes con vómitos.

Hipercalcemia

La hipercalcemia asociada con enfermedades malignas o hiperparatiroidismo puede generar y mantener una alcalosis metabólica. La hipercalcemia estimula en forma directa la secreción de ión hidrógeno por el riñón y puede generar alcalosis metabólica. La depleción de volumen debida en parte a la anorexia y a los vómitos inducidos por la hipercalcemia puede jugar un rol en la generación de la alcalosis en esta situación. La alcalosis metabólica generalmente es leve y no requiere tratamiento.

Depleción de magnesio

La depleción crónica de magnesio se asocia con pérdida renal de potasio y desarrollo de alcalosis metabólica. El mecanismo preciso por el cual la hipomagnesemia conduce a la depleción de potasio y al desarrollo de alcalosis metabólica no es claro.

TRATAMIENTO

En condiciones normales, la concentración de iones hidrógeno en el líquido extracelular es mantenida dentro de un rango relativamente estrecho, a través de la acción de los mecanismos buffer de la sangre, del pulmón y del riñón. Aunque muchos procesos metabólicos generan un exceso de iones hidrógeno, el organismo presenta mecanismos eficaces para su remoción activa y para la retención de bicarbonato. En cambio, los mecanismos para combatir la alcalosis son mucho menos eficaces que los que contrarrestan la acidosis, y a causa de ello, la alcalosis es bastante más difícil de tratar que la acidosis.

En pacientes con pérdidas asociadas de agua y electrolitos, como ocurre en quienes presentan un síndrome pilórico o diarreas prolongadas, se deberán reponer en forma equilibrada los distintos elementos perdidos. Se deben tener en cuenta tres factores importantes al iniciar la terapéutica: la repleción de volumen y de cloro, la severidad de la alcalemia, y la presencia de hipokalemia. La corrección de la alcalosis metabólica requiere la infusión de cloruro en una cantidad al menos igual a la que se ha perdido durante la generación de la alcalosis más las pérdidas actuales. Un paciente tipo, con vómitos crónicos y pérdida de peso, atendido por hipotensión en ausencia de enfermedad cardíaca importante debe recibir una infusión inicial rápida de 1.000 ml de solución fisiológica de NaCl 0,9%, con control adecuado de la presión arterial, examen físico respiratorio y cardíaco, y determinaciones seriadas de electrolitos séricos para ajustar la terapéutica. La repleción de potasio está indicada para evitar las arritmias y la disfunción de los músculos respiratorios, y esto es particularmente importante en pacientes que requieren asistencia respiratoria mecánica. La cantidad de potasio requerida se basará en las pérdidas previas y en el valor del potasio sérico (Tabla 90/2).

A continuación se indican las pérdidas de un paciente con vómitos reiterados:

Agua: pérdida obligatoria 2.500 cc, pérdidas por vómitos 2.000 ml

Sodio: pérdida de 60 mEq por litro de vómito. Total 120 mEq

Cloruro: pérdida de 100 mEq por litro de vómito. Total 200 mEq

Potasio: pérdida de 10 mEq por litro de vómito + 75 mEq/día por orina. Total 95 mEq

Algunos tipos de alcalosis metabólica se asocian con

hipokalemia y un déficit del potasio total del organismo. En estos casos, la administración de KCl es particularmente efectiva para revertir la alcalosis. Desde la perspectiva de Stewart, esta práctica tiene efectos similares a la infusión de HCl, sin la desventaja sobre el pH de una SID negativa. Esto es debido a que los déficits de potasio son predominantemente intracelulares, de modo que la mayor parte del potasio administrado se dispondrá dentro de las células. El efecto neto de la administración de KCl será que el anión fuerte (Cl⁻) permanecerá en el espacio extracelular, mientras que la mayor parte del catión fuerte retenido desaparecerá dentro del espacio intracelular. Esto es un potente estímulo para reducir la SID plasmática y extracelular, con el consiguiente descenso del pH.

Si existe un exceso primario de mineralocorticoides, los mismos deben ser antagonizados con espirolactona. La acetazolamida induce una rápida pérdida renal de bicarbonato, por inhibición de la enzima anhidrasa carbónica. Esta droga no tiene efecto en pacientes con depleción de volumen. Es muy efectiva, en cambio, en pacientes normovolémicos o hipervolémicos con alcalosis sintomática, en particular los pacientes con alcalosis resistente al cloro que han recibido altas dosis de corticoides y diuréticos durante la asistencia respiratoria mecánica. En estos casos, una dosis de acetazolamida de 500 mg IV disminuye el bicarbonato sérico en más de 6 mmol/l luego de 24 horas.

Los bloqueantes de los receptores H₂ histamínicos, han demostrado ser útiles en la alcalosis por pérdida gástrica. Los mismos disminuyen la secreción ácida del estómago y minimizan la producción de bicarbonato.

En la alcalosis grave, se puede recurrir a la titulación del exceso de álcali mediante la administración de ácido clorhídrico. El ácido clorhídrico se puede infundir por vía intravenosa en solución 0,1 a 0,2 N (100 a 200 mmol de hidrógeno por litro), en forma segura y efectiva para el manejo de la alcalosis metabólica severa. El ácido se puede infundir en solución o adicionado a aminoácidos y dextrosa, sin producir reacciones químicas adversas. Debido a sus propiedades esclerosantes, el ácido clorhídrico debe ser administrado a través de una vía venosa central en una infusión no mayor de 0.2 mmol por kg de peso por hora.

El cálculo de la cantidad de ácido clorhídrico a ser infundido se basa en que el espacio de bicarbonato corresponde aproximadamente al 40% del peso corporal. Si se intenta reducir el bicarbonato plasmático de 50 a 40 mEq por litro en un paciente de 70 kg de peso, la cantidad de ácido clorhídrico requerido será de $10 \times 70 \times 0,4 = 280$ mmol.

El tratamiento de la alcalosis severa con resistencia al cloro es considerablemente más difícil en pacientes con insuficiencia cardíaca o renal. La administración de cloruro de potasio puede inducir hiperkalemia en pacientes con insuficiencia renal. En algunos casos, la presencia de insuficiencia cardíaca o renal hace necesario recurrir a métodos de depuración dialítica para la corrección de la alcalosis sin producir sobrecarga de volumen.

La alcalemia grave es muy rara en pacientes con alcalosis resistente a la administración de cloruro. Los trastornos como el exceso de mineralocorticoides, la depleción severa de potasio, y los síndromes de Bartter y Gitelman son las causas de esta forma de alcalosis. La agresiva repleción de potasio puede corregir o mejorar la alcalosis, pero el objetivo final de la terapéutica debe estar dirigido a revertir el proceso causal. Cuando la causa del exceso

Tabla 90/2.- Reposición en el síndrome de pérdida gástrica.

Sustancia	Pérdidas	Reposición	Total
Agua	4.500 ml	Solución dextrosa 3500 cc Solución fisiológica 1.000 ml	4.500 ml
Sodio	120 mEq	Solución fisiológica 1.000 cc	145 mEq
Cloruro	200 mEq	Solución fisiológica 1.000 cc Cloruro de potasio 90 mEq	235 mEq
Potasio	95 mEq	Cloruro de potasio 90 mEq	90 mEq

de mineralocorticoides no puede revertirse, los diuréticos ahorradores de potasio puede brindar mejoría sintomática. Los síndromes de Bartter y Gitelman pueden mejorar con el empleo de antiinflamatorios no esteroides o inhibidores de la enzima de conversión.

BIBLIOGRAFÍA

- Abouna G., Veazey P., Terry D.: Intravenous infusión of hydrochloric acid for treatment of severe metabolic alkalosis. *Surgery* 75:194-1974
- Ackerman G.: Metabolic alkalosis. *J Arkansas Med Soc* 73:102-1976
- Adrogué H., Madias N.: Management of life threatening acid base disorders. *N Engl J Med* 338:107-1998
- Adrogué H., Madias N.: Disorders of acid-base balance. En Schrier R.: Atlas of diseases of the kidney. On line edition. <http://cnserv0.nkf.med.ualberta.ca/cn/Schrier/Default6.htm> Consultado febrero 2006
- Anderson A., Henrich W.: Alkalemia associated morbidity and mortality in medical and surgical patients. *South Med J* 80:729-1987
- Barcenas C., Fuller T., Knochei J.: Metabolic alkalosis after massive blood transfusion. *JAMA* 236:953-1976
- Coe F.: Metabolic alkalosis. *JAMA* 238: 2288-1977
- DuBose T.: Metabolic alkalosis. *Semin Nephrology* 1:281-1981
- Fulop M.: Hypercapnia in metabolic alkalosis. *New York Stat J Med* 76:19-1976
- Galla J.: Metabolic alkalosis. *J Am Soc Nephrol* 11:369-2000
- Gouboux A., Prud'Homme M.: Hypercapnie severe consecutive a l'alcalose metabolique. *L'Union Med Canada* 103:1956-1974
- Hulter H.: Pathogenesis and management of metabolic alkalosis. *Curr Opin Crit Care* 2:424-1996
- Kappagoda C., Deverall P.: Postoperative alkalemia. *J Thorac Cardio Surg* 66:305-1973
- Kellum J.: Reunification of acid-base physiology. *Critical Care* 9:500-2005
- Knutson O.: New method for administration of hydrochloric acid in metabolic alkalosis. *Lancet* 1:953-1983
- Laski M., Kurtzman N.: Acid base disorders in medicine. *Disease of the Month*, February 1996
- Moffett B., Moffett T., Dickerson H.: Acetazolamide therapy for hypochloremic metabolic alkalosis in pediatric patients with heart disease. *Amer J Therap* 14:331-2007
- Morgan T.: The meaning of acid-base abnormalities in the intensive care unit: effects of fluid administration. *Critical Care* 9:204-2005
- Mulhausen R., Blumentals A.: Metabolic alkalosis. *Arch Intern Med* 116:729-1965
- Nagai Y., Itabashi M., Mizutani M.: A case report of uncompensated alkalosis induced by daily plasmapheresis in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Therap Apheresis & Dialysis* 12:86-2008
- Ostermann M., Girgis Hanna Y., Nelson S.: Metabolic alkalosis in patients with renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 18:2442-2003
- Peixoto A.: Critical issues in nephrology. *Clin Chest Med* 24:561-2003
- Rimmer J., Gennari F.: Metabolic alkalosis. *J Intensive Care Med* 2:137-1987
- Sabatini S., Kurtzman N.: Metabolic alkalosis. En Narins R.: Maxwell and Kleeman's: Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism. McGraw Hill, New York 1994
- Sabatini S.: The cellular basis of metabolic alkalosis. *Kidney Int* 49:906-1996
- Shear L., Brandman I.: Hypoxia and hypercapnia caused by respiratory compensation for metabolic alkalosis. *Amer Rev Resp Dis* 107:836-1973
- Toto R., Alpern R.: Metabolic alkalosis. En Adrogué H. (Edit): Acid-base and electrolyte disorders. Churchill Livingstone, New York 1991
- Wheeler R., Ackerman G.: How to diagnose and treat acid-base disorders effectively. *J Crit Illness* 3:119:1988

CAPÍTULO 91

Acidosis respiratoria

DR. CARLOS LOVESIO

DEFINICIÓN

La acidosis respiratoria se caracteriza por la presencia de una presión parcial de dióxido de carbono en la sangre arterial (P_aCO_2) aumentada. Este cambio en la P_aCO_2 indica que la excreción de dióxido de carbono es insuficiente como para eliminar la producción del mismo. La excreción de CO_2 , que debe balancear la producción en el estado estable, es una función de la ventilación alveolar y de la presión alveolar de CO_2 (P_ACO_2); CO_2 excretado = $(K) \times (V_e) \times (P_ACO_2)$; donde: V_e : ventilación minuto, y P_ACO_2 : presión alveolar de CO_2 .

A partir de la relación precedente se puede comprobar que cuando la ventilación alveolar es insuficiente para excretar el dióxido de carbono producido por el organismo, la PCO_2 alveolar aumentará hasta que el producto $(V_e) \times (P_ACO_2)$ iguale a la producción de CO_2 . El fracaso en lograr un nuevo estado estable, como ocurre, por ejemplo, en pacientes en apnea, tiene como resultado un aumento persistente de la P_aCO_2 hasta que sobrevienen hipoxia y acidosis letales. En definitiva, la hipercapnia sostenida representa un nuevo estado de equilibrio entre la producción y la excreción de dióxido de carbono. En este nuevo estado, la reducción en la ventilación alveolar es contrarrestada por el aumento en la P_ACO_2 . En este caso, como los alvéolos constituyen un espacio finito, cualquier aumento en la P_ACO_2 se asocia con una disminución en la P_AO_2 , produciendo hipoxemia.

ETIOLOGÍA

La hipercapnia se produce habitualmente como resultado de una patología pulmonar asociada con una dificultad para la excreción de CO_2 . Cuando la bomba respiratoria es incapaz de balancear la carga que se opone, se produce una acidosis respiratoria. La disminución en la función de bomba respiratoria, el aumento en la carga, o una combinación de ambos, puede resultar en la retención de CO_2 . La falla de la bomba respiratoria puede producirse como consecuencia de una depresión del estímulo central, una transmisión neuromuscular anormal, o una disfunción de los músculos respiratorios. Un aumento de la carga puede ser causada por un aumento de la demanda ventilatoria, un aumento de la resistencia al flujo de la vía aérea, o rigidez del pulmón o de la pared torácica. El aumento en la producción de CO_2 por sí solo no es suficiente para superar la capacidad del pulmón normal de incrementar la ventilación alveolar y, por tanto, no produce acidosis respiratoria.

En función del tiempo de producción, la acidosis respiratoria se ha clasificado en formas agudas y crónicas. Las mismas se agrupan a su vez en cuatro grandes categorías: obstrucción de la vía aérea, depresión del centro respiratorio, desordenes neuromusculares y enfermedades restrictivas del pulmón. Es obvio que en muchas instancias varios factores contribuyen a la producción de la hipercapnia. En la Tabla 91/1 se indican las causas de acidosis respiratoria.

MECANISMOS DE CONTROL DE LA ACIDOSIS RESPIRATORIA

Un aumento de la PaCO₂ produce un incremento instantáneo en la actividad de hidrógeno (disminución del pH) en los fluidos del organismo. Como se observa al analizar la ecuación de Henderson-Hasselbach, un aumento en la PaCO₂ de 40 a 80 mm Hg, en ausencia de un cambio concomitante en la concentración de bicarbonato, duplicará la actividad de hidrógeno de la sangre, de 40 a 80 neq/l, con una disminución del pH de 7,4 a 7,1. La concentración de bicarbonato, no obstante, aumenta en los minutos que siguen al aumento de la PaCO₂, debido a que una fracción de los iones hidrógeno liberados por la disociación del ácido carbónico se combinan con buffers no bicarbonato, produciendo nuevos iones bicarbonato. Los buffers que participan en esta reacción son la hemoglobina y otros buffers intracelulares, así como las proteínas plasmáticas; de estos, predomina la hemoglobina.

La respuesta buffer aguda a la hipercapnia es completa en 10 a 15 minutos luego del aumento de la PaCO₂; pero la respuesta que conduce a un estado-estable requiere al menos una hora en los humanos. En estudios de larga duración en perros, la respuesta para llegar a un estado-estable requiere seis horas o más. El desarrollo de esta respuesta refleja el hecho que los mecanismos renales requieren un período de tiempo más largo para desarrollarse en forma suficiente como para afectar la concentración sérica de bicarbonato. En definitiva, la compensación se produce inicialmente por la respuesta buffer de los tejidos

y de la sangre a la hipercapnia.

En la acidosis respiratoria aguda, la actividad de hidrógeno de la sangre aumenta en relación directa con el aumento en la PaCO₂. Por cada mm Hg de aumento en la PaCO₂, el H⁺ aumenta en 0,7 a 0,8 neq/l. Este aumento relativamente grande del H⁺ refleja el modesto incremento en la concentración de bicarbonato producido por la titulación de los buffers del organismo. Como se puede observar en la práctica, hasta una PaCO₂ de 90 mm Hg, la concentración plasmática de bicarbonato no supera los 30 mEq/l en la acidosis respiratoria aguda.

Conjuntamente con el modesto incremento en la concentración de bicarbonato que se produce en la acidosis respiratoria aguda, no se producen mayores cambios en la composición electrolítica del suero. A pesar de la reducción del pH producida por la acidosis respiratoria, la concentración de potasio sérico no aumenta marcadamente. Dicha concentración solo aumenta 0,1 mEq/l por cada 0,1 unidad de decremento del pH en este trastorno ácido base.

La respuesta adaptativa a la hipercapnia sostenida o acidosis respiratoria crónica se basa en cambios en la excreción de ácidos y en alteraciones en la reabsorción de bicarbonato y de cloro por el riñón. En respuesta a la hipercapnia, el riñón genera bicarbonato por el aumento de la excreción neta de ácidos, en particular de amonio, y también cambia la patente de reabsorción de bicarbonato, de modo que el nuevo bicarbonato generado es totalmente reabsorbido. Este proceso se asocia con una reducción concomitante en la reabsorción de cloro; por tanto, el cloro es perdido en la orina durante el proceso adaptati-

Tabla 91/1. Causas de acidosis respiratoria

Aguda	Crónica
Obstrucción de la vía aérea	Obstrucción de la vía aérea
Aspiración	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Laringoespasmo	Depresión del sistema nervioso central
Broncoespasmo severo	Sobredosis de sedantes
Síndrome de apnea sueño obstructivo	Adición a metadona, heroína
Catástrofes circulatorias	Hipoventilación alveolar primaria
Paro cardíaco	Síndrome de obesidad-hipoventilación
Edema pulmonar severo	Tumores cerebrales
Embolia pulmonar masiva	Poliomielitis bulbar
Depresión del sistema nervioso central	Deterioro neuromuscular
Anestesia general	Distrofia muscular
Sobredosis de sedantes	Esclerosis múltiple
Trauma o infarto cerebral	Esclerosis lateral amiotrófica
Síndrome de apnea sueño central	Parálisis diafragmática
Deterioro neuromuscular	Mixedema
Cordotomía cervical alta	Poliomielitis
Síndrome Guillain-Barré	Miopatía primaria
Miastenia gravis en crisis	Restricción respiratoria
Botulismo; tétanos	Cifoescoliosis
Hipokalemia	Fibrotórax
Drogas y toxinas	Hidrotórax
Restricción ventilatoria	Fibrosis pulmonar
Trauma de tórax: hemo y neumotórax	Neumonitis crónica severa
Neumonía severa	Obesidad
ARDS	
Asistencia respiratoria mecánica inadecuada	
Aumento de la producción de CO ₂ con ventilación fija: nutrición parenteral	
Iatrogenia: anestesia general, broncoscopía	

vo. El mecanismo por el cual son desencadenados estos cambios en la función renal es desconocido; la evidencia presente sugiere que la hipercapnia *per se*, más que la acidemia, conducen a la respuesta renal.

Los cambios en la reabsorción y excreción renal descritos son suficientes como para ejercer un impacto en la composición plasmática luego de 12 a 24 horas de hipercapnia, pero los efectos totales de los cambios recién se manifiestan luego de tres a cinco días de hipercapnia. En el estado estable, la concentración de bicarbonato plasmático es más alta para cada nivel de PaCO₂ que en la acidosis respiratoria aguda. A pesar de ello, el aumento en la concentración de bicarbonato plasmático es insuficiente para retornar el pH a los niveles normales, persistiendo una moderada acidemia.

El estado estable que se produce en la acidosis respiratoria crónica ha sido evaluado en perros. Cuando la PaCO₂ oscila entre 40 y 90 mm Hg, la concentración de bicarbonato sérico aumenta en aproximadamente 3 mEq/l por cada 10 mm Hg de incremento en la PaCO₂. La actividad de ion hidrógeno aumenta en 0,32 neq/l por cada mm Hg de incremento en la PaCO₂.

En la acidosis respiratoria crónica, el aumento en la concentración de bicarbonato se asocia con una disminución en la concentración de cloruro. No se producen cambios significativos en las concentraciones de sodio ni potasio, hallazgo que permite separar la acidosis respiratoria crónica de la alcalosis metabólica, en la cual existe prácticamente siempre una hipokalemia asociada.

CUADRO CLÍNICO

Las acidosis respiratorias aguda y crónica prácticamente siempre se asocian con otras condiciones adversas. Como se ha destacado, la hipoxemia invariablemente acompaña a la acidosis respiratoria. La insuficiencia cardiaca congestiva, la infección, otros trastornos ácido base y los efectos sobrepuestos sobre las funciones cardiovascular y cerebral de una variedad de drogas, hacen dificultoso atribuir una manifestación particular de la presentación clínica específicamente a la hipercapnia.

El aumento de la PaCO₂ en alrededor de 10 mmHg aumenta el índice cardiaco en alrededor del 10-15%. Este aumento parece estar relacionado directamente con la acidosis hipercápnica *per se* como con la activación simpática inducida por la hipercapnia con la concomitante liberación de catecolaminas. Blackburn y col. concluyen que el efecto principal de la hipercapnia sobre el corazón es un aumento del inotropismo mediado por la estimulación βadrenérgica.

La hipercapnia aguda siempre se asocia con un aumento de la presión arterial. En los humanos, el aumento en el volumen minuto cardiaco contribuye en forma variable a la hipertensión. En algunos estudios, la frecuencia de pulso y el volumen minuto cardiaco aumentan a medida que la resistencia periférica total disminuye.

La hipercapnia aguda tiene dos efectos opuestos sobre los vasos periféricos. Produce una vasodilatación directa por influencia sobre la fibra muscular lisa y una vasoconstricción a través de la estimulación de la descarga simpaticoadrenal. El efecto neto de estas influencias opuestas varía entre moderada vasodilatación a moderada vasoconstricción. Una excepción importante es la vasculatura cerebral, donde la resistencia vascular disminuye y el flujo sanguíneo aumenta en forma directa con el aumento de la PaCO₂, hasta un nivel de 100 mm Hg.

Esta vasodilatación cerebral marcada puede ser uno de los factores que explican la cefalea que acompaña a la retención de CO₂.

La hipercapnia aguda se acompaña con un marcado disconfort y una sensación de disnea. Cuando la PaCO₂ supera los 60 mm Hg en forma rápida, se desarrollan múltiples síntomas neurológicos, que en conjunto constituyen la encefalopatía hipercápnica, incluyendo náuseas y vómitos, cefaleas, debilidad, confusión, pérdida de la conciencia y convulsiones. Se puede observar un fino temblor característico, o asterixis. Estos síntomas parecen ser independientes de la hipoxia y se correlacionan con la magnitud del aumento súbito de la PaCO₂. El aumento en el flujo sanguíneo cerebral puede producir aumento de la presión intracraneana y de la presión intraocular.

La hipercapnia produce una desviación a la derecha de la curva de disociación de la oxihemoglobina, disminuye la resistencia vascular sistémica, y sobre todo, aumenta la disponibilidad de oxígeno a los tejidos.

La hipercapnia crónica en humanos se asocia en general con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, lo que hace difícil separar su sintomatología de la del padecimiento pulmonar.

En los últimos años se ha hecho frecuente el empleo de una técnica de asistencia respiratoria mecánica basada en la reducción del volumen corriente a niveles de 6-8 mL/Kg, con lo cual se intenta evitar la lesión por volotrauma o barotrauma. El empleo de estos volúmenes corrientes se asocia habitualmente con la retención de CO₂, por lo cual la técnica se conoce como hipercapnia permisiva o hipoventilación controlada. Si la misma se implementa adecuadamente, no parecen producirse efectos desfavorables atribuibles a la hipercapnia. Este método está contraindicado, no obstante, en pacientes con hipertensión endocraneana, infarto de miocardio reciente, hipertensión pulmonar o hemorragia digestiva en curso.

Si bien la protección pulmonar cuando se aplica la técnica precedente se ha atribuido a la disminución del volumen corriente con la concomitante disminución de la lesión por estiramiento, recientemente se ha propuesto que la acidosis y la hipercapnia *per se* podrían tener un efecto beneficioso (Chonghaile y col.), desconociéndose si dicho efecto debe ser atribuido a la hipercapnia o a la acidosis.

LABORATORIO

La acidosis respiratoria puede ser sospechada por el cuadro clínico, pero el diagnóstico es dependiente de las medidas de laboratorio del pH arterial y de la PaCO₂. El hallazgo de un pH menor de 7,4 en conjunción con una elevación de la PaCO₂ establece la presencia de una acidosis respiratoria. Aunque la elevación de los valores de PaCO₂ durante la respiración espontánea en las horas del día es una clave útil para la presencia de hipoventilación, en la mayoría de los casos dicha elevación es precedida por una alteración más severa y precoz en el intercambio gaseoso durante el sueño. La presencia de hipercapnia durante las horas del día debe llevar a una pronta investigación de la patente de respiración y del intercambio gaseoso durante el sueño, a fin de implementar una terapéutica adecuada.

Se han descrito una serie de ecuaciones para evaluar si la acidosis presente es aguda o crónica (Tabla 91/2). Una vez establecida la presencia de una acidosis respiratoria, se puede determinar si los cambios en el pH y en la concentración de CO₃H⁻ son consistentes con una

Tabla 91/2. Reglas para evaluar las características de la acidosis respiratoria

Desorden	Concentración de H ⁺	Concentración de CO ₃ H ⁻	Anión gap
Acidosis respiratoria aguda	7-8 neq/l de aumento por cada 10 mm Hg de aumento en la PaCO ₂	Varía entre 24-30 mEq/l	Normal
Acidosis respiratoria crónica	2-3 neq/l de aumento por cada 10 mm Hg de aumento en la PaCO ₂	3-4 mEq/l de aumento por cada 10 mm Hg de aumento en la PaCO ₂	Normal

acidosis simple aguda o crónica o indican la presencia de un disturbio mixto del equilibrio ácido base.

TRATAMIENTO

El objetivo primario de la terapéutica de la acidosis respiratoria es mejorar la ventilación alveolar y retornar la PaCO₂ tan próxima a lo normal como sea posible. La reducción de la PaCO₂ es la forma más rápida y directa de corregir la acidemia asociada; se debe prestar atención por tanto a mejorar la función pulmonar más que a administrar un álcali que corrija el pH. Esta aproximación general al manejo se aplica tanto a la forma aguda como crónica de la acidosis respiratoria. Teniendo en cuenta que esta patología se asocia estrechamente con los padecimientos respiratorios y neuromusculares que se han descrito en la etiología, es que el análisis terapéutico de cada uno de ellos se realizará en los capítulos respectivos.

Es necesario tener en cuenta, sin embargo, la existencia de los riesgos atinentes a la corrección de la acidosis respiratoria. La reducción rápida de la PaCO₂ a niveles normales en pacientes con acidosis respiratoria crónica moderada a severa, o en pacientes con alcalosis metabólica combinada con acidosis respiratoria, puede producir una severa alcalemia. Por simple análisis matemático, utilizando la ecuación de Henderson-Hasselbach, se puede comprobar que el pH de la sangre excederá el valor de 7,60 toda vez que la PaCO₂ disminuya por debajo de la concentración sérica de bicarbonato. Por tanto, en un paciente con un nivel de bicarbonato de 40 mEq/l, la reducción súbita de la PaCO₂ por debajo de 40 mm Hg producirá un grado de alcalemia en el que se pueden producir convulsiones y arritmias cardíacas. Aun si se aporta una cantidad suficiente de cloruro, se requerirán varias horas antes de que la concentración de bicarbonato sérico disminuya en respuesta a la reducción en la PaCO₂. En pacientes con un aporte de cloruro bajo, por su parte, la concentración de bicarbonato continuará elevada luego de la corrección de la hipercapnia crónica, y se puede desarrollar una alcalosis metabólica posthipercapnia. La brusca reducción de la PaCO₂ en estos pacientes también puede producir hipofosfatemia debido al pasaje de fosfato al interior de la célula, un efecto que también puede contribuir a la morbilidad.

BIBLIOGRAFÍA

- Adrogue H., Madias N.: Management of life threatening acid-base disorders. *N Engl J Med* 338:26-1998
- Akca O.: Optimizing the intraoperative management of carbon dioxide concentration. *Curr Opin Anaesthesiol* 19:19-2006
- Amato M., Barbas C., Medeiros D.: Beneficial effects of the "open lung approach" with low distending pressures in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 152:1835-1995
- Chonghaile M., Higgins B., Laffey J.: Permissive hypercapnia: role in protective lung ventilatory strategies. *Curr Opin Crit Care* 11:56-2005
- Feihl F., Perret C.: Permissive hypercapnia: how permissive should we be? *Am J Respir Crit Care Med* 150:1722-1994

- Gennari F.: Respiratory acidosis and alkalosis. En Narins R.(Edit): Maxwell and Kleeman's Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism. Mc Graw Hill, New York 1994
- Hickling K.: Permissive hypercapnia in ARDS: current concepts. *Intensive Care World* 12:121-1995
- Krachman S., Criner G.: Hypoventilation syndromes. *Clin Chest Med* 19:139-1998
- Laffey J., O'Croinin D., McLoughlin P.: Permissive hypercapnia: role in protective lung ventilatory strategies. *Intensive Care Med* 30:347-2004
- Madias N., Wolf C., Cohen J.: Regulation of acid base equilibrium in chronic hypercapnia. *Kidney Int* 27:538-1985
- Madias N., Adrogue H.: Respiratory acidosis and alkalosis. En Adrogue H. (Edit): Acid base and electrolyte disorders. Churchill Livingstone, New York 1991
- Marik P., Krikorian J.: Pressure controlled ventilation in ARDS: a practical approach. *Chest* 112:1102-1997
- Narins R., Emmett M.: Simple and mixed acid base disorders: a practical approach. *Medicine* 59:161-1980

CAPÍTULO 92

Alcalosis respiratoria

DR. CARLOS LOVESIO

DEFINICIÓN

La alcalosis respiratoria se define como un proceso fisiopatológico anormal en el cual la ventilación alveolar es exagerada en relación con el grado de producción de dióxido de carbono por el organismo, lo que lleva a un descenso de la PaCO₂ por debajo de los límites normales.

La PCO₂ arterial está en equilibrio con la PCO₂ en el aire alveolar, la cual a su vez depende en forma directamente proporcional de la concentración alveolar de dióxido de carbono. Los incrementos en la ventilación alveolar, que definen el estado de hiperventilación, determinan una reducción de dicha concentración alveolar, con un concomitante descenso de la presión del gas a nivel arterial.

La hiperventilación puede resultar de la estimulación del tronco encefálico o de receptores periféricos, de la estimulación de receptores nociceptivos en el pulmón, o a partir de señales de centros superiores en el cerebro que superan a los quimiorreceptores. La ventilación es normalmente regulada por quimiorreceptores que responden a cambios en el pH y en la tensión de oxígeno. Por lo tanto, la reducción en el pH o la hipoxemia pueden producir un aumento en la ventilación. La acidemia se produce ya

sea por un incremento en la PCO_2 o por una reducción del bicarbonato sérico (acidosis metabólica). En el caso de la acidosis metabólica, la reducción en la PCO_2 se considera una respuesta adaptativa normal.

ETIOLOGÍA

La alcalosis respiratoria por hiperventilación ha sido observada en múltiples estados clínicos (Tabla 92/1).

MECANISMOS BUFFER EN LA ALCALOSIS RESPIRATORIA

Durante los primeros tres minutos de hiperventilación alveolar aguda, la mayor parte del CO_2 eliminado corresponde al que se encontraba en el aire alveolar antes de comenzar la hiperventilación. Después de ese lapso, el CO_2 espirado proviene en su mayor parte del dióxido de carbono tisular y hemático, de modo que el contenido de CO_2 total del organismo disminuye rápidamente.

El pH arterial comienza a aumentar entre 15 y 20 segundos después que se inicia la hiperventilación y llega a su máximo en 10 a 15 minutos. El nivel de bicarbonato plasmático desciende en un tiempo similar.

El mecanismo de interacción *buffer* de la sangre conduce a la disminución de la concentración de bicarbonato, según la siguiente fórmula:



La respuesta *buffer* en la hipocapnia aguda es bifásica. En primera instancia, la hipocapnia en el fluido extracelular produce una inmediata disminución de la concentración de dióxido de carbono en el fluido intracelular,

resultando en la transferencia de iones cloro desde el fluido intracelular hacia el compartimento extracelular. Este egreso de cloro, acompañado por una disminución en la concentración de iones bicarbonato en el fluido extracelular, se denomina mecanismo *buffer* tisular. En segunda instancia actúa el riñón.

En la alcalosis respiratoria hay un aumento característico del ácido láctico, que parece responder a una combinación de factores, como la disminución de la liberación de oxígeno hacia los tejidos, por desviación de la curva de disociación de la hemoglobina a la izquierda, la vasoconstricción periférica, la liberación de epinefrina y un efecto directo de la $PaCO_2$ sobre la metabolización del lactato.

Cuando la $PaCO_2$ disminuye y se mantiene en niveles entre 15 y 20 mm Hg por un período mínimo de tres horas, la alcalosis extracelular se acompaña de alcalosis intracelular proporcional, con pérdida de bicarbonato en ambos compartimientos.

Compensación renal de la alcalosis respiratoria

La hipocapnia sostenida se asocia con una disminución persistente en la magnitud de la secreción tubular de iones hidrógeno y un aumento persistente en la reabsorción de cloruros. Como resultado, se produce una supresión transitoria de la excreción neta de ácidos. Esta supresión se manifiesta fundamentalmente por una disminución de la excreción de amonio e inmediatamente por un aumento de la excreción de bicarbonato. La discrepancia transitoria entre la excreción neta de ácidos y la producción endógena de ácidos, por tanto, conduce a un balance positivo de ion hidrógeno y a una reducción de los depósitos de bicarbonato del organismo. El mantenimiento de

Tabla 92/1. Causas de alcalosis respiratoria

<i>Hipoxemia o hipoxia tisular</i>	<i>Estimulación del sistema nervioso central</i>
Disminución de la FiO_2	Voluntaria
Alta altitud	Dolor
Neumopatía aguda	Ansiedad
Broncoaspiración	Psiconeurosis
Laringoespasma	Fiebre
Ahogamiento	Hemorragia subaracnoidea
Enfermedad cianótica cardiaca	Accidente cerebrovascular
Anemia severa	Meningoencefalitis
Shock	Tumor
Edema pulmonar	Traumatismo de cráneo
<i>Estimulación de receptores torácicos</i>	<i>Drogas u hormonas</i>
Neumonía	Niketamida, etamivan
Asma	Xantinas
Neumotórax	Salicilatos
Hemotórax	Catecolaminas y otros agentes vasopresores
Tórax flotante	Progesterona y medroxiprogesterona
ARDS	Nicotina
Embolismo pulmonar	Dinitrofenol
Fibrosis pulmonar	
<i>Misceláneos</i>	
Embarazo	
Sepsis por Gram positivos o Gram negativos	
Insuficiencia hepática	
Hiperventilación en asistencia respiratoria	
Exposición al calor	
Recuperación de acidosis metabólica	

la resultante hipobicarbonatemia se asegura por la supresión gradual en la magnitud de la reabsorción renal de bicarbonato. Esta supresión es un reflejo de la disminución inducida por la hipocapnia de la magnitud de la secreción de ion hidrógeno. Se produce un nuevo estado estable cuando se asocian dos hechos: la reducción de la carga filtrada de bicarbonato es balanceada en forma precisa por la reducida reabsorción de bicarbonato y la excreción neta de ácidos retorna al nivel requerido para eliminar la producción diaria de ácidos. La retención transitoria de ácidos durante la hipocapnia sostenida se acompaña normalmente por una pérdida de sodio en la orina. La pérdida resultante de fluido extracelular es responsable de la hipercloremia que acompaña a la alcalosis respiratoria crónica. La hipercloremia es sostenida por el aumento persistente de la reabsorción de cloro. Si se restringe el aporte de sodio en la dieta, la retención de ácido se asocia con un aumento de la excreción de potasio.

La adaptación a la hipocapnia aguda se caracteriza por una disminución inmediata del bicarbonato plasmático, que, en promedio, disminuye aproximadamente 0,2 mEq/l por cada mm Hg de disminución aguda de la PaCO₂. El decremento en el bicarbonato plasmático es producido principalmente por la titulación alcalina de los *buffers* no bicarbonato.

En la hipocapnia crónica, en promedio, el bicarbonato plasmático disminuye aproximadamente 0,4 a 0,5 mEq/l por cada mm Hg de decremento crónico de la PaCO₂. Alrededor de dos tercios de la disminución del bicarbonato plasmático es debida al aumento en la concentración de cloro plasmático; el resto refleja el aumento de los aniones plasmáticos no mensurados.

CUADRO CLÍNICO

Algunos hallazgos característicos de la hipocapnia merecen ser citados como constituyentes de un cuadro clínico específico.

Alteraciones cardiovasculares. La hiperventilación causa descenso de la presión arterial, disminuye el flujo sanguíneo cerebral por la vasoconstricción cerebral intensa y reduce la resistencia vascular pulmonar con incremento en el flujo pulmonar. En el hombre, se ha comprobado un aumento en el volumen minuto cardiaco, un incremento de la frecuencia cardiaca y un descenso de la resistencia periférica total.

Desde el punto de vista electrocardiográfico, se ha descrito un aplanamiento del segmento ST, con eventual inversión de la onda T. Las alteraciones morfológicas del complejo QRS son raras. Es importante reconocer la existencia de cambios electrocardiográficos producidos por la hiperventilación, ya que algunos pacientes con síndrome de hiperventilación primaria pueden presentar síntomas sugestivos de enfermedad cardiaca.

La hipocapnia altera la oxigenación miocárdica y el ritmo cardiaco. La hipocapnia aguda disminuye la disponibilidad de oxígeno al miocardio con aumento concomitante de la demanda, la cual se encuentra incrementada debido a la mayor contractilidad miocárdica y al aumento de la resistencia vascular sistémica. En este sentido, la hipocapnia puede contribuir al desarrollo de síndromes coronarios agudos relevantes.

Alteraciones psiconeurológicas. El flujo sanguíneo cerebral disminuye durante la hipocapnia. Este cambio de flujo se acompaña de una elevación del lactato en el cerebro, a expensas de un aumento de la glucólisis anaeróbica.

Durante la hiperventilación y la hipocapnia son hallazgos bastante frecuentes la incapacidad de concentración, la ansiedad y la reducción de la actividad psicomotriz junto con un incremento de la irritabilidad. La aparición de vértigo y síncope en hiperventilación es bien conocida y se explica por la reducción del flujo sanguíneo cerebral.

La hiperventilación y la alcalosis respiratoria resultante pueden estar asociadas con tetania, la cual es clínicamente indistinguible de la variedad hipocalcémica. El calcio sérico total permanece estable, pero la fracción ionizada disminuye.

La hipocapnia puede potenciar la actividad convulsiva, en adición a aumentar la demanda de oxígeno, aumentando la producción de aminoácidos excitatorios citotóxicos asociados con las convulsiones. La hipocapnia también puede inducir un aumento de la dopamina en las neuronas, lo que aumenta el riesgo de convulsiones.

La observación clínica de que la hiperventilación puede precipitar un ataque de pequeño o gran mal epiléptico se completa con los estudios de EEG en hipocapnia. La presencia de una patente electroencefalográfica típica de epilepsia en pacientes que reconocidamente la padecen y en los cuales el trazado entre los ataques es normal ha sugerido el empleo rutinario del EEG con hiperventilación en la práctica clínica.

Alteraciones respiratorias. Trimble y col. estudiaron los efectos de la hipocapnia y de la alcalosis respiratoria en pacientes con insuficiencia respiratoria, y comprobaron que aquéllas agravan significativamente la función pulmonar.

La hipocapnia aumenta la resistencia de la vía aérea causando broncoespasmo y además aumento de la permeabilidad microvascular. Estos efectos aumentan el trabajo respiratorio y pueden potenciar la sensación de disnea, produciendo mayor hiperventilación, hipocapnia progresiva y mayor broncoespasmo, culminando en un ciclo de fatiga y fallo respiratorio.

Hipocapnia y metabolismo celular. A nivel tisular, se produce un desbalance de oxígeno cuando la demanda de oxígeno supera al aporte del mismo. La hipocapnia puede causar o agravar la isquemia celular o tisular disminuyendo el aporte de oxígeno a las células o aumentando la demanda celular de oxígeno. Aunque la hipocapnia inducida por la hiperventilación puede aumentar la tensión de oxígeno a nivel alveolar, una serie de efectos pulmonares de la alcalosis hipocápnica (broncoconstricción, atenuación de la vasoconstricción hipóxica pulmonar y aumento del *shunt* intrapulmonar) se asocian con una disminución neta en la presión parcial de oxígeno arterial. Debido a que tanto la hipocapnia como la alcalosis producen una desviación a la izquierda de la curva de disociación de la oxihemoglobina, se restringe la captación de oxígeno a nivel tisular. En adición, la hipocapnia produce vasoconstricción arterial sistémica disminuyendo más aún el aporte global y regional de oxígeno. Por otra parte, la hipocapnia puede aumentar la demanda metabólica de los tejidos a través de la excitación o contracción celular. Finalmente, la alcalosis, especialmente de tipo respiratoria, inhibe el circuito de retroalimentación negativo por el cual un pH bajo limita la producción de ácidos orgánicos endógenos tales como el lactato.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la alcalosis respiratoria depende de la determinación de laboratorio del pH y de la PCO₂. El

hallazgo de un pH mayor de 7,40 conjuntamente con una reducción en la PCO_2 arterial por debajo de 35 mm Hg, establece la presencia de una alcalosis respiratoria. Sobre la base de observaciones experimentales, se han desarrollado reglas que permiten evaluar en que medida los cambios asociados en el pH y en la concentración de bicarbonato son consistentes con una alcalosis respiratoria aguda o crónica, o cuando está presente un trastorno ácido base mixto (Tabla 92/2).

En la alcalosis respiratoria aguda, el bicarbonato sérico disminuye aproximadamente 2 mEq/l y la actividad de H^+ disminuye en 7 a 8 nEq/L por cada 10 mm de disminución de la PCO_2 arterial. A partir de esta relación es aparente que la concentración sérica de bicarbonato es habitualmente de 20 mEq/l o más, excepto en la hipocapnia severa, con valores de PCO_2 por debajo de 20 mm Hg. Sólo se producen decrementos menores en el sodio y el potasio; estos cambios habitualmente son indetectables. El lactato sérico aumenta ligeramente. Debido a que el bicarbonato y la concentración de sodio disminuyen en forma paralela, el anión gap no se modifica. La presencia de un aumento en el anión gap o una anomalía mayor en la concentración de potasio indica la presencia de un problema electrolítico adicional.

En la alcalosis respiratoria crónica la concentración plasmática de bicarbonato disminuye aproximadamente 4 mEq/l por cada 10 mm Hg de disminución en la PCO_2 arterial. El pH varía ampliamente en la alcalosis respiratoria crónica, oscilando generalmente entre 7,45 y 7,55 cuando la PCO_2 se reduce por debajo de 30 mm Hg. El cloro plasmático aumenta en la alcalosis respiratoria crónica, pero el incremento es menor que el decremento en la concentración de bicarbonato y el anión gap aumenta levemente. Cuando la PCO_2 disminuye a 20 mm Hg el anión gap se eleva en aproximadamente 3 mEq/l. La patente electrolítica observada en la alcalosis respiratoria crónica (aumento del cloruro y disminución del bicarbonato) puede ser confundida con la acidosis metabólica hiperclorémica, pero los dos desordenes pueden ser fácilmente diferenciados por el valor del pH.

ESTADOS CLÍNICOS ASOCIADOS CON ALCALOSIS RESPIRATORIA

Alcalosis respiratoria en el enfermo grave

En un estudio sobre 8.607 análisis de gases en sangre en pacientes graves, Mazzara y col. comprobaron que en el 45% existía alcalosis respiratoria. La acidosis respiratoria se constató solamente en el 13% de los casos, lo cual sugiere que la hiperventilación es considerablemente más frecuente que la hipoventilación en el enfermo grave.

Aunque los estudios originales en la insuficiencia respiratoria destacaban la patente de hipoventilación alveolar pura con hipoxemia e hipercapnia, la experiencia

continuada ha demostrado que la hipoxemia puede asociarse con hipercapnia, hipocapnia y eucapnia. Aunque se admite que la hipoxemia es el mayor estímulo para la hiperventilación, la observación de que la hipocapnia puede persistir una vez que se ha restaurado la PaO_2 a niveles normales indica que participan otros factores. La hipoxemia produce estimulación de la ventilación a través de la activación de los quimiorreceptores carotídeos y aórticos, con transmisión de los estímulos excitatorios a través de los nervios vago y glossofaríngeo al centro respiratorio del bulbo.

La hiperventilación con alcalosis respiratoria es un hallazgo frecuente en las sepsis por gérmenes Gram negativos. La alcalosis respiratoria, asociada con aumento del volumen minuto cardiaco, hipotensión arterial y vasodilatación periférica, es de observación común en los estadios tempranos de la sepsis.

Rout, Lane y col. evaluaron 41 pacientes con accidente cerebro vascular agudo y comprobaron que la hiperventilación con alcalosis respiratoria estaba vinculada habitualmente a un mal pronóstico. En pacientes con $PaCO_2$ menor de 35 mm Hg la mortalidad fue del 70%.

La hiperventilación con alcalosis respiratoria es también frecuente en pacientes con cirrosis hepática y sobre todo con encefalopatía hepática. Los estudios clásicos al respecto consideran que la alcalosis respiratoria es el trastorno ácido base típico de esta enfermedad. Sin embargo, las investigaciones ulteriores indican que en presencia de insuficiencia hepática se pueden encontrar todas las patentes de desequilibrio ácido base, con predominio de los trastornos mixtos.

Las enfermedades broncopulmonares, el edema agudo de pulmón y el embolismo pulmonar pueden causar hiperventilación con alcalosis respiratoria. La disminución de la *compliance* pulmonar, la alteración de la relación V/Q y el *shunt* venoarterial son causas frecuentes de hipoxemia e hiperventilación en los pacientes críticos. El uso de asistencia respiratoria mecánica puede complicar o agravar el trastorno ácido base preexistente.

Inducción terapéutica de hipocapnia

La inducción deliberada de hipocapnia por cortos periodos de tiempo mientras se implementan otras estrategias de tratamiento definitivas puede ser salvadora en situaciones en las cuales la presión intracraneal o la resistencia pulmonar vascular en el neonato están críticamente elevadas. No existen evidencias para postular el empleo terapéutico o profiláctico de la hipocapnia inducida en ningún otro contexto.

El reconocimiento de la efectividad de la alcalosis hipocápnica en la reducción de la presión intracraneal (PIC) ha llevado a la asunción de que esta técnica debe ser empleada en todos los casos de aumento de la PIC. En la actualidad, sin embargo, existen múltiples opositores a este concepto. La hipocapnia sistémica produce una al-

Tabla 92/2. Compensaciones esperables en la alcalosis respiratoria.

Desorden	Concentración H^+	Concentración HCO_3^-	Anión gap
Alcalosis respiratoria aguda	7-8 nEq/l de disminución por cada 10 mm Hg de disminución en la PCO_2	2 mEq/l de disminución por cada 10 mmHg de disminución en la PCO_2	Normal
Alcalosis respiratoria crónica	Variable, depende del HCO_3^- prealcalosis. Normal: 4-5 nEq/l de disminución por cada 10 mm Hg de disminución en la PCO_2	4 mEq/l de disminución por cada 10 mmHg de disminución en la PCO_2	Aumento en 2-4 mEq/l

calosis del LCR, lo que disminuye el flujo sanguíneo cerebral, la disponibilidad de oxígeno cerebral, y en menor cuantía, el volumen de sangre cerebral. La reducción de la presión intracraneana puede ser salvadora en pacientes en los cuales la misma está severamente elevada. Sin embargo, puede producirse isquemia cerebral inducida por la hipocapnia como consecuencia de la vasoconstricción, reducción de la liberación de oxígeno por la hemoglobina, y aumento de la excitabilidad neuronal, con la posible liberación de excitotoxinas tales como el glutamato. Pasado un tiempo, el pH del LCR y como consecuencia el flujo sanguíneo cerebral retornan a lo normal. La subsecuente normalización de la $PpCO_2$ puede producir hipereimia cerebral, con la consiguiente injuria por reperfusión de las regiones cerebrales previamente isquémicas.

Inducción accidental de hipocapnia

La hipocapnia puede desarrollarse como resultado de una ventilación mecánica excesiva. En adición, el bypass cardiopulmonar, los modos de ventilación de alta frecuencia, y la oxigenación extracorpórea pueden asociarse con el desarrollo de hipocapnia. Debido a que el *clearance* de ácidos metabólicos desde el LCR luego de la hemodiálisis toma más tiempo que el *clearance* sistémico, se puede producir hiperventilación, causando una alcalosis respiratoria en pacientes que son sometidos a hemodiálisis de larga duración.

Hipocapnia inducida por hiperoxia

Es frecuente que se administre oxígeno a los pacientes críticos sin tener en cuenta sus efectos sobre los niveles de dióxido de carbono. El oxígeno es un poderoso estimulante respiratorio, induciendo hipocapnia tanto en infantes como en adultos. Mientras que el oxígeno no tiene este efecto en pacientes con limitada capacidad para aumentar la ventilación debido a enfermedad (trastornos neurológicos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica), se debe esperar que cause al menos cierto grado de hiperventilación en la gran mayoría de los pacientes. En estos casos, la hipocapnia inducida por la hiperoxia puede producir vasoconstricción de los lechos que responden a la CO_2 y paradójicamente exacerbar la isquemia si la misma ya está presente. Por otra parte, la hipocapnia aumenta la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, reduciendo la liberación de oxígeno en el ámbito tisular.

La relación entre la hiperoxia y la hiperventilación puede ser explicada por el efecto Haldane. La hemoglobina oxigenada une menos CO_2 , por ello, el transporte de CO_2 debe ser mantenido por el aumento en el bicarbonato y en el CO_2 disuelto, y este último incrementa la PCO_2 tisular local. En muchos tejidos, esto no tiene consecuencias, pero en el tronco encefálico, lugar donde se encuentran los quimiorreceptores centrales responsables de la mayor parte del estímulo respiratorio, el aumento de la PCO_2 , y más importante aún, del hidrógeno, estimula a estos receptores, aumentando la ventilación.

Las situaciones clínicas en las cuales la hipocapnia inducida por la hiperoxia puede, paradójicamente, no mejorar e incluso empeorar la oxigenación tisular incluyen el trabajo de parto, la intoxicación por monóxido de carbono, el accidente cerebrovascular, la isquemia miocárdica y el paro cardiaco.

Intoxicación por salicilato

La hiperventilación es el signo clínico más destacado de la intoxicación por salicilato. El curso característico del

trastorno ácido base es primeramente una alcalosis respiratoria seguida después de una acidosis metabólica. La hiperventilación con alcalosis respiratoria ha sido reconocida como el resultado de un efecto estimulante directo del salicilato sobre el centro respiratorio.

Síndrome de hiperventilación primaria

La importancia clínica del síndrome de hiperventilación primaria está en su reconocimiento, puesto que su presentación, generalmente múltiple e inespecífica, simula a menudo una enfermedad orgánica.

La siguiente es una lista parcial de las distintas formas clínicas del síndrome que han sido descritas: a) dolor precordial intenso, con sensación de opresión, b) disnea y ansia de aire, c) ataques de llanto y estado de depresión, d) vértigo, e) síncope, f) experiencia de pánico, ansiedad o excitación, g) visión borrosa, h) palpitaciones e i) parestesias, especialmente perorales y en los dedos.

Pseudoalcalosis respiratoria

La hipocapnia arterial no necesariamente implica la presencia de una alcalosis respiratoria o una respuesta secundaria a una acidosis metabólica, ya que se puede observar en una forma particular de acidosis respiratoria. Esta entidad, que Adrogue y col. han denominado pseudoalcalosis respiratoria, se produce en pacientes con una severa depresión de la función cardíaca y de la perfusión pulmonar, pero con preservación relativa de la ventilación alveolar, incluyendo pacientes sometidos a resucitación cardiopulmonar.

La reducción marcada del flujo sanguíneo pulmonar limita el aporte de dióxido de carbono a los pulmones para la eliminación, incrementando significativamente la presión parcial de CO_2 en la sangre venosa. En contraste, el aumento de la relación V/Q produce la remoción de una cantidad mayor de lo normal de CO_2 por unidad de sangre que pasa por la circulación pulmonar, creando una eucapnia o franca hipocapnia arterial. A pesar de ello, la excreción absoluta de CO_2 está disminuida y el balance de dióxido de carbono del organismo es positivo, lo que constituye el elemento definitorio de una acidosis respiratoria. Algunos pacientes pueden tener una severa acidez venosa, en general debida a una acidosis mixta respiratoria y metabólica, acompañada por un pH arterial que puede variar entre moderadamente ácido a francamente alcalino. Por otra parte, la severa privación de oxígeno a nivel tisular puede ser confundida por los valores razonablemente buenos de oxigenación arterial.

Para descartar la presencia de una pseudoalcalosis respiratoria en un paciente con insuficiencia circulatoria, el monitoreo de gases en sangre debe incluir una evaluación de la sangre venosa mezclada. El manejo de esta alteración ácido base debe estar dirigido a la optimización de la hemodinamia sistémica.

CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS

Está fuera del alcance de este capítulo el análisis detallado de todas las medidas terapéuticas que pueden ser utilizadas en las distintas entidades específicas que se asocian con alcalosis respiratoria.

Es importante, sin embargo, prevenir acerca del empleo de concentraciones del 5 al 10% de CO_2 en la mezcla respiratoria, lo que habitualmente es recomendado para el tratamiento de la alcalosis respiratoria, por las siguientes razones:

- a. El centro respiratorio de pacientes cuya PaCO₂ arterial ha estado reducida por algún tiempo parece tener una sensibilidad incrementada al CO₂. La administración de este gas en concentración elevada en la mezcla respiratoria, aunque puede restaurar parcial o completamente la PaCO₂, no elimina la hiperventilación. En algunos pacientes puede ocurrir un incremento en la ventilación, y por ende, aumentar considerablemente el trabajo respiratorio.
- b. En presencia de un grado de compensación de la alcalosis respiratoria, la restauración de la PaCO₂ a lo normal determina un descenso del pH, y en momentos en que hay un déficit de bicarbonato, el pH puede descender a niveles críticos de acidez. Un animal o un hombre consciente resiste este descenso brusco del pH por hiperventilación continua. Esta es probablemente una respuesta del centro respiratorio a un incremento en la concentración de hidrogeniones y justifica la observación de que la hiperventilación tiende a continuar después de un período de hiperventilación voluntaria.

Queda por lo tanto en claro que, antes de imponer cualquier corrección de la alcalosis respiratoria, es necesario realizar una exacta evaluación del estado ácido base del paciente. Cuando éste es conocido y los valores que se obtienen indican una alcalosis respiratoria descompensada, es probablemente preferible la restauración de la PaCO₂ por supresión farmacológica del centro respiratorio con diazepóxidos o barbitúricos, que la administración de una mezcla de CO₂.

En presencia de grados significativos de compensación de la alcalosis respiratoria, el reemplazo del déficit de bicarbonato debe ser la medida terapéutica inicial.

BIBLIOGRAFÍA

- Adrogue H., Madias N.: Management of life threatening acid-base disorders. *N Engl J Med* 338:107-1998
- Akca O.: Optimizing the intraoperative management of carbon dioxide concentration. *Curr Opin Anaesthesiol* 19:19-2006
- Blumberg A., Marti H.: Mechanism of post dialysis hyperventilation in patients with chronic renal insufficiency. *Clin Nephrology* 5:119-1976
- Evans R.: Neurologic aspects of hyperventilation syndrome. *Semin Neurology* 15:115-1995
- Gardner W.: The pathophysiology of hyperventilation disorders. *Chest* 109:516-1996
- Gennari F.: Respiratory acidosis and alkalosis. En Narins R.: *Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism*. Fifth Edition. McGraw Hill. New York 1994
- Iscove S., Fisher J.: Hyperoxia-induced hypocapnia: an underappreciated risk. *Chest* 128:430-2005
- Khambatta H., Sullivan S.: Effects of respiratory alkalosis on oxygen consumption and oxygenation. *Anesthesiology* 38:53-1973
- Laffey J., Kavanagh B.: Hypocapnia. *N Engl J Med* 347:43-2002
- Liu Jiung-Hsiun, Chou Che-Yi, Liu Yao-Lung.: Acid-base interpretation can be the predictor of outcome among patients with acute organophosphate poisoning before hospitalization. *Amer J Emerg Med* 26:24-2008
- Madias N., Adrogue H.: Respiratory acidosis and alkalosis. En Adrogue H. (Edit.): *Acid-base and electrolyte disorders*. Churchill Livingstone, New York 1991
- Mazzara J., Ayres S.: Extreme hypocapnia in the critically ill patient. *Amer J Med* 56:450-1974
- Michajliv A., Bogdanska B.: Quantitative acid base dynamics in acute passive hyperventilation. *Acta Med Pol* 13:397-1972
- Raichle M., Plum F.: Hyperventilation and cerebral blood flow. *Stroke* 3: 566-1972

CAPÍTULO 93

Trastornos mixtos del equilibrio ácido base

DR. CARLOS LOVESIO

DEFINICIÓN

Cuando dos o más alteraciones simples del equilibrio ácido base concurren en forma simultánea, se establece que el paciente tiene un trastorno mixto.

El reconocimiento de los trastornos mixtos es predecible a partir del adecuado conocimiento de los efectos fisiopatológicos de los desórdenes simples. En efecto, cada uno de éstos altera los parámetros ácido base y electrolíticos de la sangre (pH, PaCO₂, bicarbonato, anión restante) de una manera predecible. Por otra parte, el conocimiento de la magnitud de la compensación metabólica o respiratoria que puede ocurrir en respuesta a determinado trastorno primario es fundamental para identificar los trastornos mixtos. Un ejemplo será útil en este sentido.

Una concentración de bicarbonato disminuida puede expresar un descenso primario del bicarbonato (acidosis metabólica) o reflejar la compensación metabólica de una alcalosis respiratoria primaria. Inversamente, un nivel elevado de bicarbonato puede indicar una acumulación primitiva de álcalis (alcalosis metabólica) o ser la compensación metabólica de una acidosis respiratoria.

Las diferencias precedentes se establecen reconociendo los valores de PaCO₂, anión restante, concentración de potasio y pH (Tabla 93/1).

Tanto la acidosis metabólica como la alcalosis respiratoria se asocian con una PaCO₂ baja, la cual es manifestación de una compensación fisiológica secundaria en la primera y de un defecto patológico primario en la segunda. Si la PaCO₂ disminuye en compensación de la acidosis metabólica, mantendrá una relación predecible con la magnitud del descenso de la concentración de bicarbonato (Tabla 93/2). La incapacidad para demostrar esta relación sugiere la presencia de un trastorno respiratorio primario. Se debe tener presente que una adecuada historia clínica y un examen físico son de capital importancia para el reconocimiento de los trastornos primarios y secundarios.

CLASIFICACIÓN

Los desórdenes mixtos del equilibrio ácido base se pueden clasificar desde el punto de vista práctico sobre la base del modo en que los trastornos primarios individuales afectan el pH sanguíneo. Las combinaciones aditivas incluyen aquellos desórdenes tales como la alcalosis mixta metabólica y respiratoria, en la cual ambos disturbios primarios modifican el pH en el mismo sentido pero por diferente mecanismo. Las combinaciones contrabalanceadas incluyen desórdenes tales como la combinación de acidosis metabólica y alcalosis respiratoria, esto es, disturbios que actúan individualmente desplazando el pH sanguíneo en direcciones opuestas. El pH final refleja el efecto del trastorno dominante (Tabla 93/3).

Los desórdenes ácido base triples se producen cuando un disturbio respiratorio complica un trastorno metabólico mixto: acidosis y alcalosis. Si bien se pueden producir

formas mixtas de disturbios metabólicos, es aparente que desórdenes respiratorios mixtos no pueden desarrollarse en el mismo momento, puesto que un individuo no puede simultáneamente excretar dióxido de carbono en exceso y en defecto.

ALCALOSIS RESPIRATORIA Y ALCALOSIS METABÓLICA

Los efectos aditivos de la coexistencia de alcalosis metabólica y alcalosis respiratoria sobre el pH determinan una alcalemia acentuada. La imposición de un desorden sobre el otro impide cualquier intento de compensación del trastorno primario. En efecto, la compensación metabólica normal que disminuye el bicarbonato sérico para llevar el pH a las proximidades de lo normal en la alcalosis respiratoria, es imposible por la alcalosis metabólica primaria asociada. Del mismo modo, la hipoventilación con aumento de la pCO₂ desencadenada por la alcalosis metabólica no es posible por la existencia concomitante de una alcalosis respiratoria primaria.

El diagnóstico de este trastorno mixto se basa en el hallazgo de una pCO₂ reducida en asociación con un aumento de la concentración de bicarbonato. En las alcalo-

sis simples existen cambios que se contrabalancean en la pCO₂ y en la concentración de bicarbonato. En las formas mixtas, en cambio, coinciden dos efectos alcalinizantes (Tabla 93/4).

Recientemente han sido destacados los riesgos para la vida de la alcalosis con pH elevado y se demostró que los pacientes graves que desarrollan una alcalemia acentuada presentan mal pronóstico. En la medida en que el pH aumente por encima de 7,55, la mortalidad aumentará en forma exponencial. El mal pronóstico de la alcalosis mixta se debe tanto a la gravedad de la enfermedad de base como a los efectos de la extrema alcalemia. Las causas más frecuentes de alcalosis respiratoria en estos casos son: ventilación mecánica excesiva, hipoxemia, sepsis, hipotensión, daño neurológico, enfermedad hepática y dolor; mientras que la alcalosis metabólica se produce por vómitos o succión nasogástrica, transfusiones masivas o infusión de solución de Ringer-lactato.

Una forma particular de alcalosis mixta es la que se observa en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica, con PaCO₂ alta y bicarbonato elevado como mecanismo compensador, que son sometidos a asistencia respiratoria mecánica. Si la terapia ventilatoria se establece en for-

Tabla 93/1. Cambios ácido base y electrolíticos en los trastornos simples del equilibrio ácido base

	PCO ₂	HCO ₃ ⁻	Anión gap	K ⁺	pH
<i>HCO₃⁻ bajo/PCO₂ baja</i>					
Acidosis metabólica	↓•	↓↓••	N, ↑↑	N, ↑	↓
Alcalosis respiratoria	↓↓	↓	N, ↑	N, ↓	↑
<i>HCO₃⁻ alto/PCO₂ alta</i>					
Alcalosis metabólica	↑	↑↑	N, ↑	N, ↓	↑
Acidosis respiratoria	↑↑	↑	N	N, ↑	↓

• Una flecha: cambio secundario; •• Dos flechas: cambio primario; N: sin cambios

Tabla 93/2. Respuestas compensatorias en los desordenes ácido base simples

Desorden primario	Cambio químico inicial	Respuesta compensatoria	Rango esperado de compensación
Acidosis metabólica	Disminución HCO ₃ ⁻	Disminución PCO ₂	Compensación límite: PCO ₂ ~ 10 PCO ₂ = 1,5 (HCO ₃ ⁻) + 8 ± 2 PCO ₂ = últimos dos dígitos del pH ΔPCO ₂ = 1 a 1,3 (ΔHCO ₃ ⁻)
Alcalosis metabólica	Aumento HCO ₃ ⁻	Aumento PCO ₂	Compensación límite: PCO ₂ ~ 55 PCO ₂ : aumento variable PCO ₂ = 0,9 (HCO ₃ ⁻) + 15 PCO ₂ = aumenta 0,6 mm Hg por cada mEq/l de aumento en HCO ₃ ⁻
Acidosis respiratoria	Aumento PCO ₂	Aumento HCO ₃ ⁻	Compensación límite: HCO ₃ ⁻ ~ 40 Aguda: Δ (H ⁺) = 0,8 (ΔPCO ₂) HCO ₃ ⁻ aumenta 1 mEq/l por cada 10 mm Hg de aumento en PCO ₂ Crónica: Δ (H ⁺) = 0,3 (ΔPCO ₂) HCO ₃ ⁻ aumenta 3,5 mEq/l por cada 10 mm de aumento en PCO ₂
Alcalosis respiratoria	Disminución PCO ₂	Disminución HCO ₃ ⁻	Compensación límite: HCO ₃ ⁻ ~ 15 Aguda: Δ (H ⁺) = 0,8 (ΔPCO ₂) HCO ₃ ⁻ disminuye 2 mEq/l por cada 10 mmHg de descenso en PCO ₂ Crónica: Δ (H ⁺) = 0,17 (ΔPCO ₂) HCO ₃ ⁻ disminuye 3 a 5 mEq/l por cada 10 mmHg de descenso en PCO ₂

Tabla 93/3. Clasificación de los desordenes mixtos del equilibrio ácido base

Desórdenes del equilibrio ácido base	Cambios químicos
<i>Combinaciones aditivas</i>	
Acidosis respiratoria y acidosis metabólica	Severa acidemia, bajo HCO_3^- , alta PCO_2
Alcalosis respiratoria y alcalosis metabólica	Severa alcalemia, alto HCO_3^- , baja PCO_2
<i>Combinaciones contrabalanceadas</i>	
Acidosis respiratoria y alcalosis metabólica	Acidez variable, alto HCO_3^- , alta PCO_2
Alcalosis respiratoria y acidosis metabólica	Acidez variable, bajo HCO_3^- , baja PCO_2
Acidosis metabólica y alcalosis metabólica	Acidez variable, HCO_3^- y PCO_2 variables

ma energética, la PaCO_2 puede descender bruscamente y condicionar una alcalosis respiratoria sobreimpuesta a la concentración elevada de bicarbonato preexistente. Esta alcalemia puede ser evitada si la terapéutica con respirador se instala de manera progresiva y se agrega un aporte de volumen hídrico y de cloruro de potasio adecuado, lo cual permite la eliminación del bicarbonato por el riñón.

La alcalosis acentuada se caracteriza por producir vasoconstricción cerebral, que puede generar hipoxia cerebral y desencadenar confusión, convulsiones y coma. Aunque estos efectos son habitualmente reversibles, la alcalosis respiratoria provoca en ocasiones daño estructural cerebral.

Los efectos hemodinámicos de la alcalosis pueden desempeñar un papel significativo en la determinación de la supervivencia de los pacientes. El volumen minuto cardíaco disminuye y la resistencia periférica total aumenta. Las arritmias cardíacas son frecuentes, en particular si el paciente está digitalizado, presenta enfermedad coronaria, o se asocia hipocalcemia, hipomagnesemia o hipopotasemia severas.

ACIDOSIS RESPIRATORIA Y ALCALOSIS METABÓLICA

La acidosis respiratoria induce una respuesta metabólica compensadora que aumenta la concentración de bicarbonato. Cuando una acidosis respiratoria aguda o crónica se asocia con una concentración de bicarbonato inapropiadamente elevada, se debe diagnosticar un trastorno mixto: acidosis respiratoria más alcalosis metabólica. A la inversa, cuando un paciente con una alcalosis metabólica primaria reconocida tiene una PaCO_2 inadecuadamente elevada, se debe diagnosticar una acidosis respiratoria

Tabla 93/4. Cambios químicos en las distintas formas de alcalosis

	Alcalosis				
	Normal	Simple		Mixta	
		Metabólica	Respiratoria	Severa	Moderada
Sodio (mEq/l)	139	139	139	139	139
Potasio	4	3	3.5	2.8	3.0
Cloro	105	89	107	92	92
Bicarbonato	24	35	17	32	32
Anión gap	10	15	15	15	15
PaCO_2	40	47	25	30	39
pH	7,40	7,49	7,45	7,65	7,53

sobreimpuesta. En la Tabla 93/2 se resumen las fórmulas que permiten establecer los márgenes de compensación de los trastornos simples ya descritos. Se debe tener en cuenta, por otra parte, que con la sola excepción de la alcalosis respiratoria crónica, ningún proceso compensatorio es de tal magnitud que normalice el pH.

Dentro de los trastornos mixtos de este grupo cabe citar a los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y acidosis respiratoria que son sometidos a restricción salina, empleo de diuréticos y ocasionalmente corticoides, o presentan vómitos, los cuales predisponen al desarrollo de una alcalosis metabólica. La producción y la reabsorción de bicarbonato por el riñón están incrementadas en estas circunstancias y ello mantiene la alcalosis metabólica. A este trastorno se lo ha definido como alcalosis por contracción. El pH elevado puede disminuir el estímulo respiratorio y agravar el desorden pulmonar.

En pacientes con SDRA sometidos a asistencia respiratoria mecánica con técnica de hipoventilación controlada o hipercapnia permisiva; la presencia de succión nasogástrica, hipopotasemia, transfusiones de sangre o empleo de diuréticos, puede producir el cuadro característico de acidosis respiratoria y alcalosis metabólica.

A diferencia de estos cuadros que incluyen una acidosis respiratoria predominante o inicial, se puede encontrar una hipopotasemia severa en pacientes con alcalosis metabólica, la que puede inducir una depresión respiratoria secundaria por fallo muscular, con acidosis respiratoria. La repleción de potasio revierte este tipo de falla respiratoria de origen metabólico.

Al tratar una alcalosis metabólica y acidosis respiratoria mixta, una corrección rápida y total del bicarbonato o la PCO_2 solos puede llevar a acidemia o alcalemia severa, respectivamente. En consecuencia el tratamiento debe ser cuidadoso y dirigirse a ambas alteraciones ácido base. El retorno brusco de la PaCO_2 a lo normal con asistencia respiratoria mecánica produce un aumento significativo del pH, puesto que la hiperbicarbonatemia existente determina un descenso en la relación $\text{PCO}_2/\text{HCO}_3^-$. Esta secuencia se denomina alcalosis metabólica posthipercápnica. La abrupta caída de la pCO_2 puede alcalinizar el sistema nervioso central y producir excitabilidad neuromuscular, tetania y convulsiones.

En un estudio, la PCO_2 promedio disminuyó en forma espontánea de 61 a 48 mm Hg luego de que el componente metabólico de una acidosis respiratoria y alcalosis metabólica mixta fue corregido. Esta respuesta es consistente con el concepto de que la alcalosis metabólica agrava una acidosis respiratoria preexistente. En pacientes con enfermedad pulmonar crónica, se han utilizado acetazolamida y cloruro de amonio para reducir el bicarbonato sérico y corregir la alcalosis metabólica.

ACIDOSIS METABÓLICA MIXTA

La acidosis metabólica puede depender de una exagerada producción endógena de ácidos, que el riñón no puede eliminar (acidosis láctica, cetoacidosis diabética), a una pérdida de los depósitos alcalinos por vía digestiva o renal, o a una incapacidad del riñón para la excreción de ácidos como ocurre en la insuficiencia renal.

La acidosis metabólica mixta es un término que hace referencia a la aparición simultánea de dos mecanismos patológicos distintos como causales de acidosis (Tabla 93/5).

El diagnóstico diferencial de las distintas variedades

Tabla 93/5. Causas de acidosis metabólica mixta

<i>I.- Acidosis mixta hiperclorémica con anión restante elevado:</i>	
A.	Pérdida de bicarbonato (diarrea, acidosis tubular renal) complicada con acidosis láctica.
B.	Primera fase de distintas formas de insuficiencia renal, en particular nefritis intersticial.
C.	Acidosis tubular renal complicada por acidosis con anión restante elevado.
D.	Cetoacidosis diabética en resolución.
E.	Diarrea complicando cualquier acidosis con anión restante elevado.
<i>II.- Acidosis mixta con anión restante elevado:</i>	
A.	Cetoacidosis con acidosis láctica coexistente.
B.	Intoxicación con metanol o etilenglicol asociada a acidosis láctica.
C.	Acidosis urémica sobreimpuesta a otra acidosis con anión restante elevado.
D.	Deficiencias enzimáticas: glucosa-6-fosfatasa y fructosa 1-6 difosfatasa.
<i>III.- Acidosis hiperclorémica mixta:</i>	
A.	Diarrea complicando cualquier forma de acidosis tubular renal.
B.	Hiperalimentación y diarrea.
C.	Acetazolamida, cloruro de calcio, en pacientes con enfermedad renal o digestiva.

se realiza por medio de los antecedentes clínicos y la determinación del estado ácido base, el anión restante, los electrolitos séricos y otros valores, como el ácido láctico, el dosaje de drogas específicas, etcétera.

En la Tabla 93/6 se indican las características de laboratorio de distintas formas de acidosis metabólica mixta.

ACIDOSIS METABÓLICA Y ACIDOSIS RESPIRATORIA

La acidosis metabólica primaria reduce la concentración de bicarbonato y el pH arterial. La compensación respiratoria apropiada disminuye la PCO_2 , lo cual, a su vez, minimiza el descenso del pH. Si la compensación respiratoria es inadecuada, esto es, si la PCO_2 es mayor de lo que debiera ser por la magnitud de la hipobicarbonatemia, se debe diagnosticar una acidosis mixta, metabólica y respiratoria. A la inversa, la acidosis respiratoria primaria desencadena un aumento preciso en la concentración de bicarbonato para contrarrestar el aumento de la PCO_2 (Tabla 93/2). La falla en la obtención de una compensación metabólica apropiada para la acidosis respiratoria primaria también es indicativa de una acidosis mixta respiratoria y metabólica.

La combinación de acidosis metabólica y de acidosis

Tabla 93/6. Características electrolíticas de distintas formas de acidosis

	Normal	Acidosis hiperclorémica	Acidosis con anión gap elevado	Acidosis mixta
Na^+ (mEq/l)	140	140	140	140
K^+	4	4,5	4,0	4,0
Cl^-	105	125	105	115
HCO_3^-	25	5	5	5
Anión gap	10	10	30	20
PCO_2 (mmHg)	40	16	16	16
pH	7,40	7,11	7,11	7,11

respiratoria se observa en diversas situaciones clínicas graves que es conveniente reconocer.

1. Paro cardiopulmonar y reanimación. La falla simultánea de la respiración y de la perfusión tisular determinan la retención de dióxido de carbono y una acidosis láctica. La acidemia grave resultante de estos dos mecanismos aditivos puede tener consecuencias cardiovasculares fatales. Se desarrolla un círculo vicioso en el cual la acidosis deprime la función ventricular izquierda con disminución del volumen minuto cardíaco, lo cual compromete la perfusión tisular, con subsecuente agravación de la acidosis. El pH bajo bloquea los efectos de las catecolaminas y disminuye el umbral de la fibrilación ventricular, haciendo muy dificultosa la reversión del paro cardiovascular.

La elevación del pH sanguíneo requiere la terapéutica simultánea de los componentes respiratorio y metabólico de la acidosis. El establecimiento de una adecuada vía aérea y el aporte de una cantidad correcta de bicarbonato permiten revertir la acidosis y estabilizar el estado hemodinámico.

En los últimos años han surgido críticas al empleo indiscriminado de bicarbonato en el tratamiento del paro cardíaco. En efecto, se admite que el paro cardíaco puede ser bien tratado durante un período considerable de tiempo mediante la adecuada ventilación en enfermos que previamente no estaban en acidosis. En pacientes mal ventilados, la administración de bicarbonato conduce a un incremento significativo de la $PaCO_2$ y, a causa de la rápida difusión intracelular del CO_2 , a una acentuación de la acidosis intracelular, como consecuencia de ello se produce una depresión miocárdica inmediata. Por otra parte, dado el incremento de la osmolalidad que determina la administración de bicarbonato, no deben darse dosis repetidas en ausencia de una adecuada valoración del equilibrio ácido base.

2. Edema pulmonar. Un amplio espectro de alteraciones ácido base pueden complicar el edema pulmonar. En relación con la magnitud de la acumulación de fluidos, puede aparecer alcalosis respiratoria o acidosis respiratoria. El incremento en la actividad respiratoria genera inicialmente una hiperventilación con alcalosis respiratoria, pero a medida que el proceso avanza, la ventilación se deprime y el incremento concomitante en la producción de dióxido de carbono por el esfuerzo muscular conduce a hipercapnia con acidosis respiratoria.

Si existe insuficiencia cardíaca, el volumen minuto cardíaco disminuido compromete la perfusión tisular. Este hecho, asociado a la hipoxemia producida por el edema pulmonar, genera acidosis láctica.

El tratamiento convencional del edema agudo de pulmón resuelve en la mayoría de los casos el trastorno ácido base precipitado, pero si no responde a dicha terapéutica, la asistencia respiratoria mecánica puede lograr una notable y rápida mejoría.

3. Enfermedad obstructiva crónica pulmonar con hipoxemia. Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica estable e hipoxemia rara vez desarrollan acidosis láctica. En presencia de esta eventualidad, es conveniente buscar factores precipitantes agregados, como embolia de pulmón, anemia, sepsis o ingestión de drogas.

4. Intoxicaciones. Múltiples drogas y tóxicos producen cambios del estado ácido base.

La depresión del centro respiratorio es una condición

habitual en las intoxicaciones y lleva a la acidosis respiratoria. Estos pacientes comatosos pueden desarrollar una broncoaspiración. Además muchos agentes (etilenglicol, hidrocarburos, colchicina, etc.) producen toxicidad pulmonar directa, mecanismo que también puede conducir a la acidosis respiratoria.

La acidosis metabólica es asimismo un hallazgo frecuente en pacientes intoxicados. Drogas y toxinas pueden metabolizarse a ácidos o interferir con el metabolismo endógeno, creando acidosis láctica o cetoacidosis. La ingestión de metano, etilenglicol, paraldehído y salicilato es susceptible de producir una acidosis metabólica por la acumulación de ácidos endógenos. Por otra parte, una acidosis láctica inespecífica puede complicar cualquier intoxicación grave como consecuencia del colapso circulatorio.

Las intoxicaciones con monóxido de carbono y con cianuro interfieren con la función mitocondrial causando acidosis metabólica, y en presencia de gases tóxicos o humo, la lesión pulmonar puede ser responsable de una retención de dióxido de carbono, que provoca en definitiva una acidosis mixta.

5. *Trastornos electrolíticos.* La hipopotasemia severa que complica ciertas acidosis metabólicas (acidosis tubular renal, cetoacidosis diabética durante el tratamiento, diarreas, etc.) puede llevar a la parálisis de los músculos respiratorios y en consecuencia a la acidosis mixta. La hiperpotasemia produce deterioro de la función muscular con menos frecuencia. Puede ocurrir una hipofosfatemia severa en ciertas acidosis metabólicas (cetoacidosis diabética), la cual produce un deterioro de la función respiratoria con acidosis mixta, respiratoria y metabólica.

ACIDOSIS METABÓLICA Y ALCALOSIS METABÓLICA

El desarrollo simultáneo o consecutivo de acidosis metabólica y alcalosis metabólica tiene múltiples efectos. De acuerdo con la importancia relativa de los dos trastornos, el pH y la concentración de bicarbonato pueden aumentar, disminuir o permanecer normales. A despecho de un pH normal o casi normal, el reconocimiento del trastorno mixto es muy importante. Los efectos de cada alteración *per se* requieren una terapéutica correctora apropiada y el tratamiento de uno de ellos en forma aislada puede generar una acidemia o alcalemia grave.

En la Tabla 93/7 se indican los valores de los distintos componentes del equilibrio ácido base y del anión restante en los trastornos combinados de acidosis metabólica y alcalosis metabólica.

La acidosis hiperclorémica que complica a la diarrea

y eventualmente a la acidosis tubular renal se asocia por lo común con una contracción de volumen y con una pérdida significativa de potasio. Puesto que la mayoría de las alcalosis metabólicas también se relacionan con pérdida de fluidos y de potasio, estos trastornos mixtos pueden tener parámetros ácido base normales, en presencia de signos de contracción de volumen, hipopotasemia y azoemia. Un paciente que desarrolle una gastroenteritis intensa con diarrea y vómitos es un candidato a este tipo de trastorno mixto. El pH sanguíneo que surge de esas dos alteraciones depende de la gravedad relativa de los síntomas gástricos e intestinales. Obviamente, la historia clínica y el examen físico son esenciales para el diagnóstico de este trastorno.

Las modificaciones electrolíticas que ocurren cuando la alcalosis metabólica, resultante de vómitos o de la succión nasogástrica, se añade a una acidosis metabólica con anión gap elevado se indican en la Tabla 93/7. La pérdida de ácido clorhídrico reduce la concentración de cloro sérico con aumento del bicarbonato. El diagnóstico se puede reconocer por un elevado anión restante con: a) una concentración sérica de bicarbonato elevada o normal o b) menor descenso de la (CO_3H^-) que el aumento del anión restante. Por ejemplo, si $\text{Na}^+=140$ mEq/l; $\text{Cl}^- = 95$ mEq/l y $\text{CO}_3\text{H}^- = 15$ mEq/l con anión restante = 30 mEq/l, luego la CO_3H^- es aproximadamente 9 mEq/l inferior a lo normal, pero el anión restante está 14 a 22 mEq/l por encima de lo normal, con un aumento del delta gap. Este problema probablemente representa una acidosis y alcalosis metabólica mixta.

Los pacientes urémicos, que presentan náuseas y vómitos, sufren a menudo este trastorno mixto del equilibrio ácido base. Además, muchos de esos pacientes son tratados con bicarbonato de sodio por vía oral, lo que también favorece la aparición de un trastorno mixto. En los pacientes con cetoacidosis diabética que experimentan náuseas y vómitos puede manifestarse igualmente esta alteración del equilibrio ácido base.

Cuando se administra bicarbonato de sodio a un paciente con acidosis metabólica severa se produce una forma mixta de trastorno ácido base: acidosis metabólica y alcalosis metabólica. El ejemplo característico es la reanimación del paro cardiorrespiratorio. El paro inicial determina una acidosis láctica que reduce el bicarbonato sérico y aumenta el anión gap. Con una adecuada reanimación, el lactato acumulado es oxidado, lo cual simultáneamente reduce el anión gap y aumenta el bicarbonato. Si el paro cardíaco se prolonga y se infunde bicarbonato de sodio hipertónico, se produce una forma iatrogénica de alcalosis. El sodio y el bicarbonato aumentan mientras el cloro disminuye como resultado

Tabla 93/7. Trastorno mixto de acidosis metabólica y alcalosis metabólica

	Normal	Acidosis con anión gap elevado	Acidosis con anión gap normal	Alcalosis metabólica + acidosis metabólica con anión gap elevado	Alcalosis metabólica + acidosis metabólica con anión gap normal
Sodio	140	140	140	140	140
Potasio	4	5	5	3,5	3,5
Cloro	105	105	115	95	105
Bicarbonato	25	15	15	25	25
Anión gap	10	20	10	20	10
PaCO_2	40	31	31	40	40
pH	7,40	7,30	7,30	7,40	7,40

de la expansión del espacio extracelular. El anión gap aumentado permanece sin cambios. En este estadio el anión gap elevado se acompaña de un bicarbonato relativamente normal. Esta patente indica la presencia de una acidosis y alcalosis metabólica mixta. Si el paciente es ahora resucitado con éxito, el lactato aumentado se oxida y genera bicarbonato, el cual, adicionado al administrado, produce una franca hiperbicarbonatemia, denominada alcalosis metabólica de rebote. Este disturbio puede ser responsable de arritmias intratables en el período que sigue al paro cardíaco.

ACIDOSIS METABÓLICA Y ALCALOSIS RESPIRATORIA

La compensación respiratoria de la acidosis metabólica se lleva a cabo mediante el descenso de la PaCO_2 que puede ser calculado con distintos nomogramas y ecuaciones (Tabla 93/2). Cuando la acidosis metabólica se asocia con una PaCO_2 más baja de los niveles previsibles, se debe reconocer la presencia de una alcalosis respiratoria sobreimpuesta.

Si la alcalosis respiratoria es el trastorno primario, la compensación metabólica se establece por medio de una disminución de la concentración de bicarbonato. En la medida en que la alcalosis respiratoria curse con un descenso de la concentración de bicarbonato mayor del predecible para determinado valor de PaCO_2 , se debe prever la existencia de una acidosis metabólica independiente asociada.

La intoxicación por salicilatos es un ejemplo de acidosis metabólica y alcalosis respiratoria combinadas. Los niveles tóxicos de salicilato alteran la producción y eliminación de dióxido de carbono a través de la estimulación del centro respiratorio y del desacoplamiento de la fosforilación oxidativa. El primero aumenta la ventilación originando alcalosis respiratoria y el segundo aumenta la producción de dióxido de carbono. Del balance de ambos surge una eliminación mayor que la producción, y la concentración de CO_2 disminuye.

La toxicidad por salicilato puede también determinar una acidosis metabólica grave. Esta acidosis con anión restante elevado es causada por la producción de una variedad de ácidos orgánicos, como ácido láctico, cetoácidos y ácido salicílico. El predominio de un trastorno sobre otro varía con la edad. En niños y adultos se comprueba con frecuencia una alteración mixta, pero los niños pueden desarrollar una acidosis metabólica simple y los adultos una alcalosis respiratoria simple.

Los pacientes con cirrosis hepática también pueden presentar un trastorno mixto del equilibrio ácido base, con alcalosis respiratoria y acidosis metabólica, de distinta jerarquía en etapas diferentes de la enfermedad.

Los pacientes graves experimentan a menudo una acidosis metabólica combinada con una alcalosis respiratoria. La hiperventilación en estos casos puede estar determinada por hipoxemia, enfermedad pulmonar, fiebre, alteración del sistema nervioso central, sepsis, hepatopatía, asistencia respiratoria mecánica o hemodiálisis con acetato. Frecuentemente existe una acidosis láctica sobreimpuesta. Los pacientes con este trastorno mixto del equilibrio ácido base tienen mal pronóstico.

El tratamiento de la acidosis metabólica y alcalosis respiratoria mixta depende, en parte, de la etiología de las alteraciones. Pero un punto importante a tener en cuenta es que la rápida corrección del bicarbonato bajo, por

ejemplo administrando bicarbonato de sodio, puede conducir a una alcalemia severa. Si el pH está próximo a lo normal o elevado, no se necesita corregir el bicarbonato plasmático. Frecuentemente, la alcalosis respiratoria es difícil de revertir a menos que el paciente sea colocado en asistencia respiratoria mecánica. La hiperventilación espontánea en el paciente con hepatopatía, sepsis, intoxicación salicílica o similares continúa hasta que se trate el problema de base.

ACIDOSIS RESPIRATORIA AGUDA Y ALCALOSIS RESPIRATORIA CRÓNICA

La alcalosis respiratoria crónica se caracteriza por hipocapnia primaria, hipobicarbonatemia secundaria y grados variables de alcalemia. Si la PCO_2 aumenta en forma brusca, se produce un aumento de la relación $\text{PCO}_2/\text{CO}_3\text{H}^-$ hacia el rango acidémico. Esta secuencia patológica produce una acidosis respiratoria aguda sobreimpuesta a una alcalosis respiratoria crónica, o a una acidosis metabólica poshipocápnica.

Esta secuencia inusual puede desarrollarse en pacientes con lesiones cerebrales e hiperventilación central, o en pacientes con severa encefalopatía hepática que son colocados en asistencia respiratoria mecánica. La PCO_2 puede aumentar rápidamente si la cantidad de espacio muerto en el sistema es excesiva o si el respirador es operado en forma inadecuada.

DESORDENES RESPIRATORIOS MIXTOS

La acidosis respiratoria aguda puede complicar el curso de la acidosis respiratoria crónica. Por ejemplo, pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica pueden sufrir una descompensación pulmonar aguda debido a bronquitis, neumonía o insuficiencia cardíaca. Los gases en sangre y los análisis químicos pueden mostrar una PCO_2 sumamente elevada y un aumento del bicarbonato, pero no al nivel esperado por el grado de hipercarbia crónica. Otros trastornos del equilibrio ácido base pueden producir idénticos parámetros bioquímicos.

El salicilismo y la ansiedad pueden producir una alcalosis respiratoria aguda en pacientes con alcalosis respiratoria crónica, exacerbando en forma aguda la alteración preexistente. Un bicarbonato relativamente alto asociado con una severa hipocapnia puede reflejar una forma mixta, aguda y crónica de alcalosis respiratoria, o una alcalosis mixta respiratoria y metabólica. Los datos clínicos y los parámetros bioquímicos obtenidos en forma secuencial son necesarios para llegar a conclusiones diagnósticas correctas.

BIBLIOGRAFÍA

- Aberman A., Fulop M.: The metabolic and respiratory acidosis of acute pulmonary edema. *Ann Intern Med* 76:173-1972
- Adrogué H., Wilson H., Boyd A.: Plasma acid-base patterns in diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 307:1603-1982
- Arbus G., Herbert L., Levesque P.: Characterization and clinical application of the "significance band" for acute respiratory alkalosis. *N Engl J Med* 280:117-1969
- Broughton J., Kennedy T.: Interpretation of arterial blood gases by computer. *Chest* 85:148-1984
- Elkinton J.: Clinical disorders of acid base regulation. *Med Clin North Amer* 50:1325-1966
- Gennari F., Rimmer J.: Acid-base disorders in renal failure. En: Adrogué H.: Acid-base and electrolyte disorders. Churchill Livingstone, New York 1991

- Kaehny W.: Respiratory acid-base disorders. *Med Clin N Am* 67:915-1983
- Kellum J.: Disorders of acid-base balance. *Crit Care Med* 35: 2630-2007
- Krapf R., Beeler I.: The effect of sustained hyperventilation on renal regulation of acid-base equilibrium. *N Engl J Med* 324:1394-1991
- Kruse J.: Acid base interpretations. *Crit Care State of the Art. Society of Critical Care Medicine*. Anaheim California, 1993
- Narins R., Emmett M.: Simple and mixed acid-base disorders: a practical approach. *Medicine* 59:161-1980

CAPÍTULO 94

Cetoacidosis diabética

DR. CARLOS LOVESIO

DEFINICIÓN

La cetoacidosis diabética es una situación clínica producida por un déficit absoluto o relativo de insulina, caracterizada por un trastorno metabólico consistente en tres anormalidades concurrentes: hiperglucemia, hipercetonemia y acidosis metabólica. El criterio más utilizado para el diagnóstico de la cetoacidosis diabética es la presencia de un nivel de glucosa en sangre >250 mg/dl, un pH arterial $<7,3$, un bicarbonato sérico <15 mEq/l, y un grado moderado de cetonemia y o cetonuria. La acumulación de cuerpos cetónicos habitualmente se asocia con una acidosis metabólica con anión gap aumentado.

La cetoacidosis diabética es más frecuente en pacientes con diabetes juvenil. Los valores plasmáticos de insulina en pacientes juveniles sin tratamiento después de una noche de ayuno son sumamente bajos o no susceptibles de medición, y además no se elevan en forma manifiesta en respuesta a los estímulos fisiológicos ordinarios, por ejemplo, la ingestión de carbohidratos o proteínas. En consecuencia, no es sorprendente que en diabéticos juveniles la omisión de la insulina o el concurso de condiciones que reduzcan la eficacia de esta hormona, como infecciones o trastornos emocionales agudos, puedan producir el desarrollo rápido de hiperglucemia con cetoacidosis. Por el contrario, a menos que medien situaciones excepcionales de estrés, los pacientes con diabetes del adulto raramente desarrollan cetoacidosis, ya que poseen la capacidad de conservar niveles de insulina plasmática en todo momento.

EPIDEMIOLOGÍA

Aunque en los últimos años se ha producido una disminución en la frecuencia del coma cetoacidótico, aún es un problema relativamente frecuente, variando entre 4,6 y 8 episodios por cada 1.000 diabéticos por año, y representa el 9% de todas las admisiones en las cuales la diabetes es la causa primaria de la hospitalización. El 80% de los episodios de coma cetoacidótico ocurre en diabéticos conocidos y el 20% de los pacientes tienen varios episodios anuales. Si bien se admite que la cetoacidosis es un

problema de los jóvenes, esto no es totalmente absoluto. Aunque sólo el 3% de los adultos tienen cetoacidosis grave, en contraste con el 31% de los niños y jóvenes, el número absoluto de episodios de coma cetoacidótico es ocho veces mayor en adultos que en niños, debido a la mayor frecuencia de diabetes en los adultos.

FACTORES PRECIPITANTES

Los eventos precipitantes de cetoacidosis diabética (Tabla 94/1) son, por orden de frecuencia: infecciones, omisión o uso inadecuado de insulina, diabetes de reciente comienzo y procesos varios.

De los factores citados como causales de deficiencia de insulina, la infección es el más común, justificando el 26 al 56% de los casos de cetoacidosis diabética. En los adolescentes, en cambio, la causa más común de cetoacidosis diabética recurrente es la inadecuada administración de la insulina. Los factores que pueden conducir a la omisión de la insulina en los jóvenes incluyen el miedo a aumentar de peso con la mejoría del control metabólico, el miedo a la hipoglucemia, la rebelión contra la autoridad y el estrés de la enfermedad crónica.

Durante la última década, se han descrito un número creciente de casos de cetoacidosis diabética sin causa precipitante en niños, adolescentes y adultos con diabetes tipo 2. En estos pacientes, los hallazgos clínicos y metabólicos de la diabetes tipo 2 incluyen una alta incidencia de obesidad, una fuerte historia familiar de diabetes, una reserva insulínica mensurable, baja prevalencia de marcadores autoinmunes de destrucción de células β , y la posibilidad de discontinuar la insulina durante el periodo de seguimiento. Esta variante de diabetes tipo 2 se ha referido como diabetes tipo 2 idiopática, diabetes atípica, diabetes de Flatbush, diabetes tipo 1,5 y más recientemente como diabetes tipo 2 con tendencia a la cetosis. En el episodio inicial, existe una marcada tendencia a una mala secreción de insulina y acción de la insulina, pero el manejo agresivo con insulina mejora significativamente la función de las células β , permitiendo la discontinuación de la insulina en pocos meses de seguimiento.

FISIOPATOLOGÍA

Los cambios hormonales responsables del coma cetoacidótico son una deficiencia absoluta o relativa de insulina y un exceso de hormonas contrarreguladoras (HCRI) de la insulina (Tablas 94/2 y 94/3). En todas las crisis hiperglucémicas, la deficiencia de insulina, absoluta o relativa, asociada a un aumento de la resistencia a la insulina, es el principal defecto de base. Los niveles de insulina no son adecuados para mantener la glucosa sérica normal y para suprimir la cetogénesis. La hiperglucemia por sí compromete a la capacidad secretoria de insulina y aumenta la resistencia a la hormona, produciendo un círculo vicioso de mayor hiperglucemia y menor producción de insulina. En los ancianos con capacidad secretoria reducida, este efecto puede ser muy pronunciado.

La cetoacidosis diabética es un estado proinflamatorio que produce especies reactivas de oxígeno que son indicativas de estrés oxidativo. Un estudio de Stentz y col. ha mostrado niveles elevados de citoquinas proinflamatorias y marcadores de peroxidación lipídica, así como de factores de riesgo cardiovascular (PAI-1 y proteína C reactiva), que retornan a niveles normales con la terapéutica insulínica y con la remisión de la hiperglucemia.

Tabla 94/1. Factores precipitantes de cetoacidosis diabética

Deficiencia absoluta de insulina	Trastornos endocrinos
Diagnóstico inicial de diabetes tipo I	Embarazo
Omisión de la terapéutica insulínica	Hipertiroidismo
Malfunción de bombas de infusión de insulina	Feocromocitoma
Deficiencia relativa de insulina	Enfermedad de Cushing
Enfermedad aguda:	Drogas
Infección: neumonía, infección urinaria, sepsis	Corticoides
Pancreatitis aguda	βbloqueantes y bloqueantes cálcicos
Emergencias quirúrgicas: colecistitis aguda, obstrucción intestinal	Agonistas adrenérgicos: dobutamina, dopamina, albuterol
Eventos vasculares: infarto de miocardio, ACV, trombosis mesentérica, embolia pulmonar	Diuréticos: furosemida, tiazidas
Trauma, quemaduras, shock de calor	Difenilhidantoína
Trastornos psicológicos	Antipsicóticos: clorpromacina, risperidona, clozapina, olanzapina
	Antivirales: ribavirina, inhibidores proteasas
	Cocaína

Este estado inflamatorio y procoagulante puede explicar la tendencia de estos pacientes a presentar complicaciones tromboticas.

Dentro de los múltiples efectos de la diabetes no controlada, dos son de importancia primaria: alteraciones en la producción y utilización de la glucosa, con hiperglucemia y diuresis osmótica, depleción de volumen y deshidratación; y lipólisis, con aceleración de la cetogénesis, que produce acidosis metabólica. Estos procesos son interdependientes, puesto que el metabolismo de los carbohidratos y los lípidos está estrechamente relacionado (Fig. 94/1).

Alteración del metabolismo de la glucosa

En presencia de una deficiencia absoluta o relativa de insulina, se produce hiperglucemia como resultado de tres procesos: aumento de la gluconeogénesis, aceleración de la glicogenólisis y compromiso de la utilización de glucosa por los tejidos periféricos. El aumento de la producción de glucosa a nivel del hígado resulta de la elevada disponibilidad de precursores gluconeogénicos, tales como aminoácidos (alanina y glutamina; como resultado de la acelerada proteólisis y disminución de la síntesis proteica), lactato (como resultado del aumento de la glicogenólisis muscular) y glicerol (como resultado del aumento de la lipólisis) y por el aumento de la actividad de las enzimas gluconeogénicas. Estas incluyen la PEPCK, fructuosa-1,6-difosfatasa, piruvato carboxilasa, y glucosa-6-fosfatasa, que están estimuladas por el au-

mento de las hormonas de estrés en la cetoacidosis diabética. Desde el punto de vista cuantitativo, el aumento de la producción de glucosa por el hígado y por el riñón representa el disturbio patogénico mayor responsable de la hiperglucemia, desempeñando la gluconeogénesis un rol metabólico mayor que la glicogenólisis. Aunque se conocen exactamente los mecanismos bioquímicos de la gluconeogénesis, las bases moleculares y el rol de las hormonas contrarregulatorias en la cetoacidosis diabética son objeto de debate. Sin embargo, estudios de supresión de insulina en pacientes previamente bien controlados con diabetes tipo 1 indican que una combinación de aumento de catecolaminas y glucagón y disminución de los niveles de insulina libre en un paciente bien hidratado podría ser el evento inicial. Se admite que en ausencia de deshidratación, vómitos u otras situaciones de estrés, la cetosis es habitualmente moderada, mientras que los niveles de glucosa aumentan con aumento simultáneo del potasio sérico.

Con el comienzo del estado de descompensación de la diabetes, la producción de glucosa aumenta rápidamente. Dentro de las dos horas de la supresión de la insulina en un diabético insulino dependiente, la producción hepática de glucosa aumenta de 13,2 a 25 $\mu\text{mol/kg/min}$, y el nivel de glucosa plasmática de 5 a 15 mmol/l . Durante las ocho horas subsiguientes, la producción hepática disminuye gradualmente, pero persiste más alta que en los niveles basales.

La causa primaria del aumento de producción de glucosa en la cetoacidosis diabética es el aumento de la relación glucagón/insulina en la sangre venosa portal. Las catecolaminas, cortisol y hormona del crecimiento también juegan un rol en la sobreproducción de glucosa. En la cetoacidosis totalmente establecida, todas las hormonas contrarreguladoras están elevadas. Presumiblemente,

Tabla 94/2. Hallazgos hormonales y bioquímicos en el coma cetoacidótico

Las concentraciones de insulina se encuentran dentro de los límites normales (5 a 15 uU/ml) pero son inapropiadamente bajas en relación al nivel de glucosa

Las concentraciones de hormonas contrarreguladoras de la insulina (HCRI) están incrementadas

La liberación de HCRI es provocada por enfermedades o estrés

La liberación de HCRI se acentúa en diabéticos mal controlados

La respuesta biológica a las HCRI está exagerada

La interacción de las HCRI es sinérgica

El desbalance entre insulina y HCRI es el determinante primario de la cetoacidosis

Los cambios que se producen en la cetoacidosis pueden ser suprimidos mediante el bloqueo de la secreción de glucagón con somatostatina

Tabla 94/3. Acciones de las hormonas contrarreguladoras de la insulina

Hormona	Glucosa		Cetogénesis	Lipólisis
	Producción	Utilización		
Insulina	↓	↑	↓	↓
Glucagón	↑	↔	↑	↔
Hormona de crecimiento	↔	↓	↑	↑
Epinefrina	↑	↓	↑	↑
Cortisol	↑	↓	↑	↑

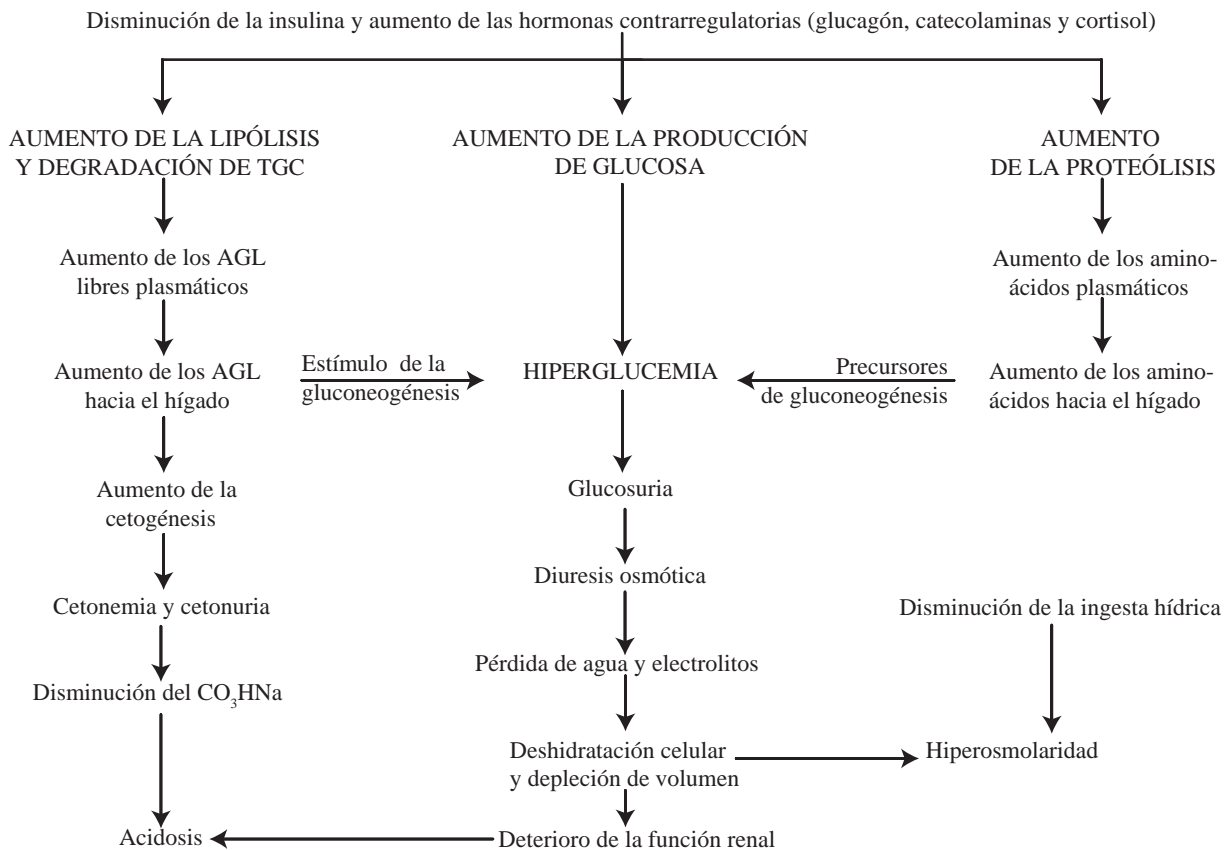


Fig. 94/1. Los efectos de la alteración del metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas en la cetoacidosis diabética.

los cambios fisiopatológicos que acompañan a la cetoacidosis, las enfermedades concurrentes o el estrés inducen la liberación de estas hormonas.

El compuesto clave en el control del metabolismo de la glucosa en el hígado es la fructosa 2,6 difosfato (fructosa 2,6P₂), un intermediario que tiene profundo efecto sobre la actividad de las enzimas fosfofructoquinasa y fructosa difosfatasa. La fosfofructoquinasa es la enzima que sintetiza fructosa 2,6P₂, mientras que la fructosa difosfatasa desfosforila a la misma. La actividad de ambas enzimas se lleva a cabo sobre la misma proteína. Se presume que un exceso de glucagón, en relación a la insulina, produce una inactivación de la fosfofructoquinasa y una activación de la fructosa difosfatasa, produciendo una disminución de la concentración de fructosa 2,6P₂.

En síntesis, la deficiencia de insulina asociada con hiperglucagonemia, reduce los niveles de fructosa 2,6P₂, y por tanto activa la gluconeogénesis con disminución de la glucólisis. Estos efectos, asociados a la degradación directa del glucógeno por el glucagón, estimulan la síntesis de glucosa en el hígado. Aunque el aumento de la gluconeogénesis hepática es el mecanismo principal de la hiperglucemia en la cetoacidosis severa, varios estudios recientes han mostrado que una significativa proporción de la gluconeogénesis se lleva a cabo en el riñón.

La disminución de la disponibilidad de insulina y la resistencia parcial a la insulina, que existen en la cetoacidosis por diferentes mecanismos, contribuyen a la disminuida utilización periférica de la glucosa, exacerbando aún más el estado global de hiperglucemia.

Cetogénesis

Aunque la alteración en la utilización periférica de los cetoácidos puede jugar cierto rol, el mecanismo prin-

cipal responsable de su acumulación en la cetoacidosis es la excesiva producción. La producción de cetoácidos requiere dos etapas metabólicas mayores: liberación de ácidos grasos por el tejido adiposo y oxidación de estos ácidos grasos a cetoácidos en el hígado. Ambos procesos están alterados en la cetoacidosis diabética.

La ausencia de insulina y el aumento en las concentraciones de hormonas contrarreguladoras aumenta el catabolismo de los triglicéridos tisulares. El aumento de la actividad de la lipasa tisular produce una fragmentación de los triglicéridos en glicerol y ácidos grasos libres. Los ácidos grasos libres liberados son transportados al hígado, donde pueden seguir uno de dos cursos: 1) pueden ser reesterificados con glicerol en el citoplasma para formar nuevos triglicéridos, que luego se unen a la globulina para formar lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), o 2) pueden entrar a la mitocondria y sufrir una beta oxidación a acetato. Normalmente este acetato puede seguir una de tres rutas: oxidación en el ciclo de Krebs, conversión a ácidos grasos y formación de VLDL, o conversión a cetoácidos. En ausencia de insulina, el acetato es convertido predominantemente en ácido acetoacético y βhidroxibutírico. Durante el metabolismo normal, la relación βhidroxibutirato/acetato es de 1:1, existiendo muy poca cantidad de acetona. En la deficiencia de insulina, el nivel de los tres cuerpos cetónicos puede aumentar dramáticamente, y la relación βhidroxibutirato/acetato cambiar a más de 10:1.

La cantidad de ácidos grasos que entra a las mitocondrias hepáticas está determinada por la actividad de la enzima carnitina palmitoiltransferasa (CPT), localizada en la membrana mitocondrial. Esta enzima es inhibida por concentraciones elevadas de malonil CoA, que a su vez está regulada por el glucagón. El glucagón inhibe la

producción de malonil CoA, bloqueando tanto la gluco-lisis como a la carboxilasa malonil CoA. En definitiva, durante estados de alta actividad de glucagón, los niveles hepáticos de malonil CoA son bajos, la actividad de CPT está incrementada, y grandes cantidades de ácidos grasos libres son transferidos a la mitocondria para la síntesis de cuerpos cetónicos.

Las células del organismo, excepto las del sistema nervioso central, pueden metabolizar los ácidos grasos y los cuerpos cetónicos. Normalmente, la grasa es la mayor fuente de energía del organismo. En la cetoacidosis diabética, sin embargo, la producción de cetoácidos excede la capacidad de su metabolización. Tal incremento de producción es el factor más importante en el desarrollo de la cetoacidosis.

Puesto que el pK del ácido diacético es 3,58 y el pK del ácido beta hidroxibutírico de 4,39, estos ácidos están completamente ionizados en los fluidos orgánicos. Por cada molécula formada, se libera un catión hidrógeno para ser neutralizado. La cantidad de catión hidrógeno que se forma oscila entre 1.000 y 2.000 nanomoles por día. Esto se refleja en una progresiva reducción del bicarbonato y del pH sanguíneo. Se produce hiperventilación compensadora que origina respiración de Kussmaul. El umbral renal para los cuerpos cetónicos es aparentemente bajo y el incremento de los niveles hemáticos determina una rápida excreción de estas sustancias en la orina, que se pueden eliminar a razón de 60 gramos o más por día.

La acetona, formada por descarboxilación no enzimática del ácido acetoacético, también circula en gran cantidad (más de 12 mmol/l), y aunque es responsable del característico olor a manzana del aire espirado por el paciente, no contribuye al descenso del pH.

Trastornos hidroelectrolíticos

El desarrollo de deshidratación y depleción de sodio en los estados hiperglucémicos es el resultado de un aumento del volumen urinario y de la pérdida de electrolitos. La hiperglucemia produce una diuresis osmótica en la cetoacidosis diabética. En esta situación, la excreción de cetoaniones urinarios sobre una base equimolar es generalmente menos de la mitad de la de la glucosa. La excreción de cetoaniones, que obliga a la excreción de cationes urinarios tales como sodio, potasio y sales de amonio, también contribuye a la diuresis de solutos. La magnitud de la deshidratación es típicamente mayor en el síndrome hiperosmolar hiperglucémico que en la cetoacidosis diabética. En principio, esto parece paradójico debido a que los pacientes con cetoacidosis presentan una carga osmótica doble de cetonas y glucosa. La mayor deshidratación en el síndrome hiperosmolar, a pesar de la falta de severa cetonuria, podría atribuirse al inicio más gradual y a la mayor duración de la descompensación metabólica.

Otros factores que pueden contribuir a la excesiva pérdida de volumen incluyen el uso de diuréticos, fiebre, diarrea y náuseas y vómitos. La diuresis osmótica promueve la pérdida neta de múltiples minerales y electrolitos (Na, K, Ca, Mg, Cl, y PO_4). Aunque algunos de estos pueden ser reemplazados rápidamente durante el tratamiento, otros requieren días o semanas para restaurar las pérdidas y obtener un adecuado balance.

El severo deterioro en el balance de agua y electrolitos en la cetoacidosis diabética es el resultado de la deficiencia de insulina, hiperglucemia e hiperketonemia. En la cetoacidosis diabética, la deficiencia de insulina *per se*

puede contribuir a las pérdidas renales de agua y electrolitos debido a que la insulina estimula la reabsorción de sodio y agua en el túbulo proximal y distal del nefrón y la reabsorción de fosfato en el túbulo proximal. Durante la hiperglucemia severa se excede el umbral renal de la glucosa y de los cuerpos cetónicos. El efecto osmótico ejercido por estos elementos determina una alteración en la reabsorción de NaCl y H_2O en el túbulo proximal y en el asa de Henle. Los cetoácidos formados durante la cetoacidosis diabética (β hidroxibutírico y acetoacético) son ácidos fuertes que se disocian totalmente al pH fisiológico. Ello obliga a la excreción de iones cargados positivamente (Na^+ , K^+ , NH_4^+). Los iones hidrógeno son titulados por el bicarbonato plasmático, resultando en acidosis metabólica. La retención de cetoaniones, por su parte, conduce a un aumento del anión gap plasmático.

Durante la cetoacidosis diabética, se produce una deshidratación intracelular como consecuencia de la hiperglucemia y de la pérdida de agua, que conduce a un aumento de la tonicidad del plasma, con la consiguiente salida de agua desde el interior de las células. Esta salida de agua se asocia con una salida de potasio hacia el espacio extracelular. Esta salida se incrementa por la presencia de acidosis y por la desintegración de las proteínas intracelulares secundaria a la deficiencia de insulina. Además, la entrada de potasio a la célula está dificultada por la ausencia de insulina. Se produce una marcada excreción de potasio como resultado de la diuresis osmótica y de la cetonuria. La depleción progresiva de volumen conduce a una disminución de la filtración glomerular y una mayor retención de glucosa y cetoaniones en el plasma.

CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones clínicas de la cetoacidosis se instalan insidiosamente. La velocidad de progresión es variable, aunque en ocasiones es tan insensible que su existencia no se reconoce hasta un período muy avanzado de la evolución. Aunque los síntomas de la diabetes mal controlada pueden estar presentes por varios días, las alteraciones metabólicas típicas de la cetoacidosis habitualmente evolucionan en un periodo corto de tiempo, en general menor de 24 horas.

En una primera etapa llaman la atención la sed, la poliuria y la sensación de malestar general, seguidas por anorexia, náuseas, astenia y fatiga física y psíquica, lo cual corresponde a un estado de cetoacidosis moderada. En los ancianos puede estar alterada la sensación de sed, no siendo evidente la polidipsia.

A medida que progresa la hiperglucemia, aumenta la filtración glomerular de la glucosa, y cuando se supera el umbral de reabsorción tubular, la misma aparece en la orina en cantidades crecientes. Este carbohidrato al igual que otros solutos no reabsorbibles (diuréticos osmóticos) previenen la reabsorción de agua y sales de sodio, produciendo un aumento progresivo en el flujo de orina. La diuresis osmótica es la causa principal de la pérdida de sodio, cloro y agua en la cetoacidosis diabética. A medida que se produce una contracción de volumen, la filtración glomerular y el flujo plasmático renal disminuyen, y el paciente puede desarrollar oliguria o aun anuria a pesar de la marcada hiperglucemia.

El dolor abdominal puede adquirir tal intensidad que justifique la sospecha de abdomen agudo, sobre todo en niños. Como puede observarse sensibilidad anormal, defensa, disminución de los ruidos hidroaéreos y leucocitosis,

sin padecimiento intraabdominal manifiesto, es obligada la evaluación ininterrumpida de la causa del dolor durante el curso del tratamiento. Aunque la causa no ha sido dilucidada, la deshidratación del tejido muscular, el entecimiento del vaciamiento gástrico y el ileo inducido por los disturbios electrolíticos y la acidosis metabólica se han implicado como causas posibles del dolor abdominal.

Importa destacar la frecuencia de pancreatitis aguda en adultos con cetoacidosis diabética, posibilidad que debe ser considerada. Otras causas de abdomen agudo quirúrgico en diabéticos descompensados son la apendicitis y el empiema vesicular. Se cita también como origen del dolor abdominal el agrandamiento hepático secundario a una diabetes prolongada y no controlada. El hígado está habitualmente infiltrado por grasa y glucógeno, y la causa presumible del dolor es la distensión de la cápsula hepática. Las pruebas de función hepática están mediana o considerablemente alteradas y tanto la función como el volumen hepáticos retornan a lo normal solo gradualmente después de la terapéutica.

En algunas horas o días, el paciente pasa a un estado de cetoacidosis grave, con anorexia total, aparición de vómitos e intensificación de la astenia, y lentamente se evidencian somnolencia y progresión a un estado precomatoso. Ese estado de obnubilación es entrecortado por episodios de agitación. Posteriormente se instala el coma. Los cambios neurológicos se correlacionan con el grado de hiperosmolaridad. Se asume que los pacientes obnubilados o comatosos tienen una osmolaridad plasmática superior a 330 mOsm/kg agua. Cuando un paciente con una osmolaridad plasmática de alrededor de 300 mOsm/kg está obnubilado o en coma, la alteración del sensorio debe atribuirse a otra causa neurológica más que a la cetoacidosis.

El diagnóstico diferencial de la encefalopatía de la cetoacidosis diabética incluye: síndromes tóxicos (etanol, metanol, salicilatos, narcóticos, sedantes), traumatismo de cráneo, otros trastornos metabólicos (hipoglucemia, uremia, coma hiperosmolar), infecciones del sistema nervioso central y accidentes cerebrovasculares.

En general, la mayoría de los pacientes presentan taquicardia, pero la presión arterial habitualmente es normal. La hipotensión es un signo de mal pronóstico y en general se asocia con oliguria. Debido a la severa acidosis metabólica, se produce una hiperventilación compensatoria denominada respiración de Kussmaul.

Aunque el evento precipitante más común es la infección, muchos pacientes están normotérmicos o hipotérmicos al ingreso. Este hallazgo es causado en parte por la vasodilatación cutánea que acompaña a la acidosis metabólica y también por la escasa disponibilidad de sustrato energético en el contexto de una insulinopenia relativa. Todos los pacientes deben ser evaluados para una causa infecciosa, aun en ausencia de fiebre.

LABORATORIO

Glucemia. La hiperglucemia define al coma cetoacidótico. En general oscila entre 400 y 800 mg/dl, pero en circunstancias extremas alcanza valores de hasta 1.500 mg/dl. Aproximadamente el 15% de los pacientes con cetoacidosis diabética tienen valores de glucosa <350 mg/dl al ingreso. Esto se observa cuando la gluconeogénesis está dificultada (enfermedad hepática, ayuno prolongado, intoxicación alcohólica aguda) o cuando la utilización de la glucosa es muy alta (embarazo). La determinación de

la hemoglobina A_{1c} puede brindar una información útil sobre el grado de control metabólico.

Dosaje de HbA_{1c}. Puede ser útil para determinar si el episodio agudo es la culminación de un proceso evolutivo en un diabético previamente no diagnosticado o mal controlado, o se trata de un episodio agudo verdadero en un paciente por otra parte bien controlado.

Osmolaridad. Es característico del coma cetoacidótico un aumento de la osmolaridad plasmática. La osmolaridad efectiva normal de los líquidos biológicos es de 285 mOsm/l. La osmolaridad efectiva se calcula con la fórmula: $2(\text{Na}^+) + (\text{glucosa mg/dl})/18$. Si la osmolaridad de un paciente con cetoacidosis diabética es de 314 mOsm/l (o sea 29 mOsm/l por encima de lo normal), esto representa un incremento del 10% en la concentración de solutos, o aproximadamente un 10% de decremento en el agua total del organismo. Si el agua total calculada normal es de 40 litros, una pérdida del 10% equivale a cuatro litros, asumiendo que no se ha producido ninguna pérdida de solutos, lo cual obviamente no es así en la cetoacidosis.

Cuerpos cetónicos. Se puede obtener una determinación semicuantitativa de cuerpos cetónicos en suero o plasma en forma rápida con el empleo de tabletas de nitroprusiato o con tiras reactivas. Una fuerte reacción positiva para cuerpos cetónicos en suero no diluido en un paciente con pH por debajo de 7,25 y glucosuria franca es suficiente evidencia de cetoacidosis diabética. Debe recordarse, sin embargo, que la reacción del nitroprusiato permite detectar ácido acetoacético y acetona, pero no ácido βhidroxibutírico. En situaciones en las cuales la cetoacidosis diabética se acompaña de acidosis láctica, una reacción escasamente positiva puede no reflejar la magnitud de la cetonemia, puesto que la alteración del potencial redox favorece la conversión del ácido acetoacético en βhidroxibutírico.

Hemograma. Frecuentemente existe leucocitosis con desviación a la izquierda, incluso sin infección. La elevación del hematocrito y de la hemoglobina son concordantes con la magnitud de la deshidratación.

Sodio. Habitualmente el coma diabético cetoacidótico cursa con hiponatremia, la cual puede ser secundaria a:

1. Elevación significativa de la glucosa en el plasma. Puesto que la glucosa está restringida al espacio extracelular, un incremento de su concentración moviliza agua desde el interior de la célula, por efecto osmótico, generando una dilución del espacio extracelular. Se ha estimado que por cada 100 mg/dl de aumento de la glucosa por encima de 100 mg/dl, se debe prever un descenso de 1,6 mEq/l del sodio. Se debe tener presente que el grado de hiponatremia causado por un determinado nivel de hiperglucemia es dependiente del volumen previo del espacio extracelular, siendo mayor la hiponatremia en los pacientes previamente deshidratados.
2. Seudohiponatremia por hiperlipidemia. La hipertrigliceridemia puede desarrollarse en el coma cetoacidótico como consecuencia de la disminución de la actividad de la lipoprotein-lipasa secundaria a los bajos niveles de insulina. El aumento de los lípidos en el plasma provoca un desplazamiento del agua, que de su valor normal del 94,5% puede descender hasta el 75%. En presencia de altas concentraciones de una sustancia que desplaza el agua existen discrepancias importantes y variables entre la medida obtenida y la concentración real de sodio en la fase acuosa, cuando la misma se determina por fotometría

de llama. En estos casos se puede obtener el valor real utilizando un electrodo ión-específico para la medición, o utilizando la fórmula: Sodio corregido = $(\text{Na}^+) + 1,6 (\text{glucosa mg/dL} - 100)/100 + 0,002 (\text{triglicéridos mg/dL})$.

3. Hiponatremia verdadera, atribuible a una pérdida significativa de sodio con la orina por la diuresis osmótica.

Si, a pesar de la hiperglucemia, la concentración de sodio es normal o aún elevada, esto indica un grado mayor de pérdida de agua. Esto es característico del coma diabético hiperosmolar no cetogénico.

Potasio. A pesar de la gran depleción de potasio, la concentración plasmática del catión es normal o está elevada en el momento del ingreso. La presencia de hiperosmolaridad secundaria a la hiperglucemia en el fluido extracelular conduce a la derivación de agua y de potasio desde el espacio intracelular al espacio extracelular. Esta salida de potasio está exagerada por la acidosis y por la presencia de catabolismo proteico. Por otra parte, la entrada de potasio a la célula está disminuida como consecuencia de la insulinopenia. El resultado neto de todos estos factores es un cambio marcado en el balance interno de potasio.

La pérdida excesiva de potasio con la orina es responsable del desarrollo de depleción de potasio. La pérdida urinaria de potasio se produce como consecuencia de los efectos de la diuresis osmótica que conduce a un aumento de la oferta de fluidos y de sodio a los sitios secretores de potasio en el nefrón distal. El hiperaldosteronismo secundario consecuente a la depleción de sodio y la presencia de cetooniones cargados negativamente en el fluido tubular aumentan aún más las pérdidas de potasio.

Inmediatamente después de iniciar una terapéutica adecuada, el potasio sérico disminuye, en algunas ocasiones en forma brusca, a causa de la pérdida urinaria continuada del catión, la dilución del espacio extracelular, la corrección de la acidosis y la reentrada de potasio al interior de la célula producida por la insulina.

En informes previos se admitía que el déficit de potasio era de aproximadamente 5 mEq/kg en la cetoacidosis diabética. Estudios más recientes indican que en ciertos casos puede existir un déficit mucho mayor, del orden de los 10 mEq/kg.

Durante el tratamiento de la cetoacidosis diabética se debe realizar la determinación seriada de las concentraciones de potasio sérico. Aunque el electrocardiograma no refleja cuantitativamente su nivel, el monitoreo continuo así como la respuesta de los reflejos tendinosos profundos son una manera adecuada de seguir los cambios del catión durante el tratamiento.

Fosfato. Al igual que el potasio, el nivel inicial de fosfato en la cetoacidosis diabética puede ser alto, normal o bajo, a pesar de la depleción del fosfato total. Las complicaciones potenciales de la hipofosfatemia severa incluyen disminución del volumen minuto cardiaco, debilidad de los músculos respiratorios, rabdomiólisis, depresión del sistema nervioso central, convulsiones y coma, insuficiencia renal aguda y anemia hemolítica. Como resultado de la hipofosfatemia, se produce una marcada deficiencia del 2-3 DPG intraeritrocitario, lo cual puede alterar la liberación de oxígeno hacia los tejidos.

Urea y creatinina. La mayoría de los pacientes portadores de cetoacidosis diabética presentan una elevación de la tasa de urea en sangre en el momento de la internación, lo cual refleja un incremento en el catabolismo proteico y una disminución de la función renal secundaria a

la deshidratación y al compromiso circulatorio. Algunos autores otorgan valor pronóstico al nivel de urea plasmática y consideran que niveles por encima de 80 mg/dl son un índice desfavorable. Los niveles de creatinina se encuentran falsamente elevados debido a la deshidratación y a la interferencia de los cuerpos cetónicos con la técnica habitual de determinación de creatinina (Jaffe).

Estado ácido base. En la cetoacidosis diabética, el origen de los iones hidrógeno en exceso son los cetoácidos formados durante el proceso del metabolismo intermedio en ausencia de insulina. El grado de acidemia, determinado por el descenso del pH, depende por una parte de la gravedad del trastorno metabólico y por otra de la eficiencia de los mecanismos de compensación. En la acidosis moderada, el bicarbonato plasmático está por debajo de 15 mEq/l y en la acidosis grave puede ser menor de 2 mEq/l. La hiperventilación compensadora desciende los niveles de la PaCO_2 a valores comprendidos entre 10 y 25 mm Hg.

Anión gap. Aunque la cetoacidosis diabética es una típica acidosis metabólica con anión gap elevado en la cual el incremento en los aniones no mensurados es habitualmente equivalente a la reducción en la concentración de bicarbonato, muchos pacientes pueden desviarse de esta patente y desarrollar una hipercloremia. Recientemente la acidosis metabólica de la cetoacidosis diabética se ha visto asociada con acidosis metabólica hiperclorémica y, en casos extremos, puede ir acompañada de un anión gap normal. El grado variable de hipercloremia en la cetoacidosis parece estar determinado por la magnitud del déficit de fluidos que se desarrolla. Aquellos pacientes que mantienen una buena volemia y filtración glomerular, excretan los aniones cetoácidos en la orina con sodio y potasio, y aumentan la reabsorción de cloruro, produciendo hipercloremia.

Otros mecanismos que contribuyen al desarrollo de acidosis hiperclorémica incluyen: 1) infusión de fluidos endovenosos que contienen cloro en concentraciones que exceden la concentración plasmática del anión, 2) expansión de volumen con líquidos que no contienen bicarbonato, 3) pasaje intracelular del bicarbonato durante la corrección de la cetoacidosis. La administración de fluidos conteniendo cloruro de sodio puede contribuir a la acidosis metabólica sólo por un efecto dilucional sobre la concentración plasmática de bicarbonato.

Utilizando los datos del balance ácido base y del anión gap, Adrogé y col. comprobaron que el 46% de los pacientes con cetoacidosis diabética tienen una acidosis con anión gap aumentado, 43% tienen acidosis mixta, y 11% tienen acidosis hiperclorémica al ingreso. Luego de ocho horas de terapéutica, el 91% de los pacientes tienen una acidosis mixta o hiperclorémica.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo de cetoacidosis diabética se establece por la siguiente combinación de datos: 1) hiperglucemia ($> 250 \text{ mg/dl}$), 2) bicarbonato bajo ($< 15 \text{ mEq/L}$), 3) pH bajo ($< 7,3$), 4) cetonemia (positivo a dilución 1:2), y moderada cetonuria.

La American Diabetes Association ha clasificado la cetoacidosis diabética en leve, moderada y severa de acuerdo con criterios específicos, tal como se indica en la Tabla 94/4.

En ocasiones la cetoacidosis diabética se produce con normoglucemia, cuando existen vómitos, reducción de la ingesta de carbohidratos y mantenimiento de la terapéu-

Tabla 94/4.- Clasificación de la cetoacidosis diabética.

	Leve	Moderada	Severa
Bicarbonato sérico (mEq/L)	15-18	10-14	<10
pH arterial	7,25-7,30	7,0-7,24	<7
Anión gap	>10	>12	>12
Estado mental	Alerta	Alerta/somnoliento	Estupor/coma

tica con insulina. Se han descrito casos de pseudonormoglicemia en pacientes con severa hipertrigliceridemia e interferencia en la determinación de laboratorio de la glucosa. Existe un alto porcentaje (hasta el 36%) de pacientes embarazadas que se presentan con cetoacidosis diabética y con un nivel de glucosa en sangre menor de 200 mg/dL.

La cetoacidosis diabética debe diferenciarse de la cetoacidosis alcohólica, la cetosis de ayuno, y condiciones que producen acidosis metabólica tales como la acidosis láctica, insuficiencia renal crónica e ingesta de drogas tales como salicilatos, metanol, etilenglicol y paraldehído. La cetoacidosis alcohólica debe ser identificada por la historia clínica y la presencia de concentraciones de glucosa en sangre poco o nada elevadas. La cetosis de ayuno se reconoce por la historia y la ausencia de una acidosis significativa. Siempre se debe investigar la ingesta de drogas. La medida de los niveles sanguíneos de lactato, salicilato y etanol puede ser de ayuda. Se debe sospechar la ingesta de etilenglicol por la presencia de cristales de oxalato e hipurato en la orina. La ingesta de paraldehído está indicada por el característico olor a vinilo en la respiración. Debido a que estos intoxicantes son compuestos orgánicos de bajo peso molecular, producen un gap osmolar en adición a un aumento del anión restante.

COMPLICACIONES

En muchos casos, la evolución fatal de la cetoacidosis diabética debe atribuirse a una enfermedad de base grave, tal como el infarto de miocardio, la sepsis o la pancreatitis aguda. Fuera de estas condiciones, se han descrito otras complicaciones específicas del coma cetoacidótico.

Shock. Puede desarrollarse como consecuencia de la hipovolemia acentuada, la reducción de la contractilidad miocárdica secundaria a la acidosis y, probablemente, la disminución de la resistencia periférica. En pacientes con hipotensión arterial se debe colocar un catéter intravenoso, a través del cual se infundirán cantidades elevadas de solución salina isotónica, plasma, sangre o expansores plasmáticos. La corrección de la acidosis es indicación formal en pacientes con cetoacidosis y shock.

Edema cerebral. Se ha destacado la evolución particular de ciertos comas cetoacidóticos en pacientes jóvenes, en los cuales se desarrolla un edema cerebral fatal a pesar de la terapéutica correcta y de una evolución inicial en apariencia favorable. Particularmente susceptibles a las complicaciones intracerebrales son los pacientes sin diagnóstico previo y los niños menores de cinco años. El edema cerebral se produce en aproximadamente el 1% de los episodios de cetoacidosis diabética en los niños y se asocia con una mortalidad del 20%.

El coma cetoacidótico que prelude este accidente no tiene ningún carácter particular. Glaser y col. han comprobado que en los niños que desarrollan edema cerebral luego del tratamiento del coma cetoacidótico, es más frecuente que exista al ingreso un nivel de urea elevado

y una PaCO₂ baja. El tratamiento con bicarbonato sería otro factor predisponente para el desarrollo de edema cerebral. El proceso se desarrolla en el curso del tratamiento, en general seis a 12 horas después de iniciado, en el momento en que la evolución parece favorable y las anomalías biológicas se encuentran en regresión.

Las células cerebrales mantienen el volumen en la etapa de hiperosmolaridad extracelular por la producción enzimática de osmoles ideogénicos, que evitan una mayor deshidratación celular. Estos osmoles no pueden ser disipados rápidamente, de modo que si se produce una disminución rápida de la osmolaridad intravascular, se produce un brusco paso de agua al interior de las células. Durante el tratamiento del coma cetoacidótico, la reducción de la glucemia lleva a un progresivo decremento de la osmolaridad plasmática que favorece el pasaje de agua al espacio intracelular. La insulina por su parte facilita la entrada de partículas osmóticamente activas al interior de las células. Una ulterior reducción de la osmolaridad plasmática por un excesivo reemplazo de agua también puede contribuir al desarrollo de edema cerebral.

En contraste con la hipótesis previa que propone un pasaje de fluidos mediado osmóticamente como causa del edema cerebral, datos recientes sugieren que el edema cerebral sería de origen vasogénico mas que citotóxico. En estudios en animales se ha comprobado que la activación de transportadores iónicos en la membrana hematoencefálica podrían ser los responsables del influjo de fluidos hacia el cerebro. La activación de estos transportadores podría ser el resultado de la hipoperfusión cerebral y/o de los efectos directos de la cetosis o de citoquinas inflamatorias en las células de la barrera hematoencefálica.

El cuadro se traduce por una agravación, a veces extrema, de los trastornos de conciencia en un paciente en el que no existe colapso cardiovascular, hipoglicemia ni alteraciones hidroelectrolíticas mayores. El contraste entre la mejoría de los signos biológicos y la agravación del estado clínico representa un elemento dominante.

Los signos neurológicos reflejan un sufrimiento cerebral difuso. A veces precedido de cefaleas y de obnubilación, el coma se acompaña habitualmente de signos de lesión del tronco cerebral: trastornos pupilares bilaterales con midriasis parálítica y signo de Babinski bilateral. La ligera rigidez de nuca y el edema de papila bilateral expresan cierto grado de hipertensión endocraneana. Los trastornos neurovegetativos, ligados al sufrimiento del tronco cerebral, llaman la atención por su extrema gravedad: edema agudo de pulmón, paro respiratorio, colapso cardiovascular secundario, trastornos del ritmo cardíaco, diabetes insípida y trastornos de la regulación térmica.

El hallazgo anatomopatológico más importante es la presencia, en todos los casos, de un edema cerebral importante, asociado a grados variables de lesión neuronal degenerativa.

Los procedimientos preventivos que pueden disminuir el riesgo de edema cerebral son un reemplazo gradual

de los déficits de agua y de sodio en los pacientes que presentan hiperosmolaridad, y la adición de glucosa a la solución de hidratación cuando la glucosa en sangre alcanza los 250 mg/dl. En presencia de signos de edema cerebral, se debe administrar en forma inmediata manitol en dosis de 1 g/kg en 20 minutos y mantener una infusión de manitol de 0,25 g/kg/hora para prevenir el aumento por rebote de la presión intracraneana. Recientemente se ha propuesto el uso de solución salina hipertónica (3%), en dosis de 5 a 10 mL/kg en 30 minutos, como una alternativa al empleo de manitol. La infusión de rehidratación debe ser disminuida a la mitad hasta que la situación mejore. Al mismo tiempo puede ser necesario instalar asistencia respiratoria mecánica.

Infecciones. La infección es un acompañante común de la diabetes descompensada, pero sólo el 2% de los pacientes diabéticos con cetoacidosis mueren de esta complicación. Se debe realizar una investigación exhaustiva en búsqueda de un foco primario, en particular si existe fiebre. La neumonía, pielonefritis, colecistitis y septicemia son las formas más comunes de infección.

Una infección rara que se asocia particularmente con la cetoacidosis es la mucormicosis, que es causada por un hongo del género *Rhizopus*. La mucormicosis comienza con dolor facial que es similar a la sinusitis, acompañado de descarga nasal sanguinolenta. Los síntomas subsecuentes incluyen edema orbital, visión borrosa y alteraciones de la conciencia. La muerte es segura si no se realiza tratamiento inmediato con anfotericina y resección quirúrgica de los tejidos involucrados.

Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). El SDRA es una complicación rara pero potencialmente fatal del coma cetoacidótico. El SDRA ocurre durante el tratamiento del coma con reemplazo de fluidos y electrolitos y la administración de insulina, sugiriendo que el mismo es una complicación de la terapéutica más que de la diabetes por sí misma.

La infusión rápida de cristaloides aumenta la presión capilar pulmonar y disminuye la presión oncótica. Ambos cambios favorecen la formación de edema en el pulmón, aun en presencia de una función cardíaca normal. En pacientes en los cuales se dispone de datos hemodinámicos, el SDRA se ha asociado con presiones de lleno normales o altas, volumen minuto cardíaco normal y disminución de la presión oncótica.

Debido a que el factor más importante asociado con el desarrollo de SDRA es la excesiva infusión de fluidos, es prudente utilizar ritmos lentos de administración o reemplazo con albúmina en los pacientes con alto riesgo.

Trombosis vascular. La diabetes por sí se asocia con varias anormalidades protrombóticas, incluyendo disfunción del endotelio vascular, elevación de los marcadores de activación de la coagulación y de los factores de coagulación, aumento en el PAI-1, disminución de las proteínas anticoagulantes C y S e hiperactividad plaquetaria. En las crisis hiperglucémicas, la combinación de deshidratación severa, aumento de la viscosidad de la sangre, bajo volumen minuto cardíaco y estimulación de los mediadores protrombóticos por la hiperglucemia puede conducir a un estado hipercoagulable y a fenómenos tromboembólicos. Estudios de hace 30 años sugerían un aumento de la incidencia de enfermedad vascular oclusiva incluyendo infarto cerebral, infarto de miocardio, embolismo pulmonar, trombosis mesentérica y coagulación intravascular diseminada en el coma cetoacidótico. Con la introducción de la

anticoagulación profiláctica con bajas dosis de heparina, y la agresiva hidratación inicial, la incidencia de estos fenómenos ha disminuido significativamente.

Rabdomiólisis. La rabdomiólisis es un síndrome clínico y bioquímico resultante de la destrucción de los miocitos y la liberación de su contenido celular en el plasma. Es un hallazgo frecuente pero poco conocido de las crisis hiperglucémicas, con una incidencia del 17% en la serie de Wang y col. Los pacientes que se presentan con rabdomiólisis tienen niveles mayores de glucosa en sangre y de osmolalidad sérica a la admisión. También presentan evidencias de disminuida función renal, con niveles elevados de urea, creatinina y β_2 -microglobulina. En los ancianos, la presencia de rabdomiólisis se asocia con una mortalidad más elevada.

Pancreatitis. Se ha reconocido la existencia de pancreatitis aguda en el 10 al 15% de los casos de cetoacidosis diabética. La pancreatitis aguda en las crisis hiperglucémicas en general se asocia con una hipertrigliceridemia severa transitoria. La deficiencia de insulina promueve la lipólisis, con liberación de ácidos grasos libres. Con la inhibición de la lipoprotein-lipasa en los tejidos periféricos y el aumento de la liberación de ácidos grasos libres al hígado, se produce una severa hipertrigliceridemia. La pancreatitis aguda se reconoce más frecuentemente en pacientes con acidosis metabólica severa y altos niveles de glucosa en el momento de la presentación.

La hiperamilasemia, que se correlaciona con el pH y la osmolalidad sérica, y con los niveles elevados de lipasa, puede existir en el 16 al 25% de los pacientes con cetoacidosis diabética. El origen de la amilasa puede ser extrapancreático, por lo que su dosaje no es un elemento definitivo para el diagnóstico de pancreatitis en presencia de una cetoacidosis diabética.

MORTALIDAD

La mortalidad de la cetoacidosis diabética es consecuencia, por una parte, de la gravedad de las enfermedades que la acompañan y que en gran número de casos son su desencadenante; y por otra, de los graves trastornos metabólicos que la cetoacidosis produce. Los progresos en la terapéutica, especialmente en lo que se refiere al tratamiento de las infecciones, reposición hidroelectrolítica, insulino terapia, etc., han llevado a una apreciable reducción de la tasa de mortalidad por cetoacidosis; sin embargo, en las series más importantes aún oscila entre el 5 y el 10%, con la mayor mortalidad afectando a los ancianos.

Como factores significativos en el condicionamiento de la mortalidad se citan la edad del paciente, el estado de conciencia en el momento del ingreso, los valores elevados iniciales de glucosa, urea y sodio, así como el grado de acidosis. La mayoría de las muertes en niños son producidas por una crisis intracerebral.

CONDUCTA TERAPEÚTICA

I.A. Establecer el diagnóstico. Si es incierto, administrar 50 ml de solución de dextrosa al 50% en agua después de obtener una muestra de sangre para los estudios de laboratorio.

B. Colocar una línea venosa para suministro de fluidos y obtención de muestras de sangre. Si el paciente está hipotenso o hipertenso, o si es un cardiópata o un anciano, conviene colocar un catéter en vena cava superior.

C. Realizar las siguientes pruebas de laboratorio:

glucosa sérica, cuerpos cetónicos, sodio, potasio, cloro, calcio, estado ácido base, urea y creatinina, hematocrito, hemoglobina, recuento de glóbulos blancos, estudio de coagulación, hemocultivo y urocultivo, osmolalidad sérica, lactato y piruvato en sangre, amilasemia y amilaturia. Se deberán obtener, además, una radiografía de tórax y un electrocardiograma.

D. Si el paciente es un diabético conocido, establecer:

- Dosis previa de insulina, momento de administración, tipo de insulina.
- Episodios previos de cetoacidosis, cantidad de insulina requerida para su tratamiento.
- Factores precipitantes posibles: omisión de insulina, infarto de miocardio, pancreatitis, infección.
- Tiempo transcurrido desde la instalación del coma. Cuanto mayor es la duración del coma, peor es el pronóstico.

II. A. Establecimiento de una rutina de seguimiento:

- Glucosa en sangre cada hora.
- pH, PaCO₂, potasio y sodio sanguíneo cada 2-4 horas.
- Ingresos y egresos horarios.
- Signos vitales, tan seguido como sea necesario.

B. Inserción de una sonda de Foley en caso de no existir diuresis espontánea. Realizar uroanálisis completo, urocultivo y determinación horaria de glucosa y cuerpos cetónicos.

C. Colocar sonda nasogástrica para descompresión del estómago.

D. La hipotermia o la temperatura normal es lo deseable en el paciente en coma cetoacidótico. Si existe hipertermia, se debe investigar la existencia de un foco infeccioso. Una vez obtenidas las muestras necesarias para los estudios bacteriológicos pertinentes, puede estar indicado el empleo de antibióticos.

III. A. Administración de fluidos y electrolitos:

1. Si hay hipotensión o shock, se administrará rápidamente un expansor plasmático, como dextran, albúmina humana o sangre.

2. Si no existe hipotensión, y según el grado de deshidratación, la edad y el estado cardiovascular, se debe comenzar la infusión de una solución isotónica de cloruro de sodio. El uso de solución salina isotónica o hipotónica en el tratamiento de la cetoacidosis diabética continúa controvertido, pero existe una opinión uniforme que el primer litro de solución de hidratación debe ser solución salina normal al 0,9%; administrada tan pronto como sea posible dentro de la primera hora, y seguida por 500-1.000 mL/h de solución al 0,45 o 0,9%, dependiendo del valor de sodio sérico corregido, durante la próximas dos horas. A partir de allí se continuará con un ritmo de 4 a 14 mL/kg/hora, dependiendo del estado de hidratación. El estado de hidratación puede ser estimado calculando la osmolaridad total y efectiva del plasma y calculando la concentración de sodio corregida.

En los niños se recomienda administrar 20 mL/kg de solución fisiológica en la primera una o dos horas para restaurar la perfusión periférica. El mantenimiento ulterior, para las próximas 22-23 horas, será de 1.000 ml para los primeros 10 kg, más 500 ml para los próximos 10 kg, más 20 mL/kg por encima de 20 kg.

La ventaja principal de la rehidratación agresiva inicial es la restauración de un volumen circulante normal. Una ventaja adicional de este modo de terapéutica es que la rehidratación disminuye la concentración de numerosas hormonas contrarreguladoras, lo cual conduce a un aumento de la sensibilidad a la insulina. La rehidratación

por sí disminuye la concentración de glucosa en sangre, por aumento de la excreción en orina así como por la dilución del espacio extracelular.

En pacientes con insuficiencia renal con oliguria o anuria, y en los pacientes que desarrollan el coma cetoacidótico en el curso de un infarto agudo de miocardio, se debe realizar un aporte muy controlado de fluidos, siendo recomendable en estos casos el control con catéter de arteria pulmonar.

3. Una vez obtenidos los datos de osmolalidad plasmática, se condicionará a ellos la administración de fluidos. Si no existe hiperosmolaridad, la solución salina normal se puede administrar sin riesgo. En presencia de hiperosmolaridad, se utilizará solución salina hipotónica (0,45%). En los pacientes estables hemodinámicamente, es recomendable utilizar soluciones hipotónicas para evitar el desarrollo de hipercloremia. En este sentido, cabe recordar que la concentración de cloruro en plasma es de 101 mEq/L, mientras que la solución fisiológica contiene 154 mEq/L.

4. El empleo de agentes alcalinizantes en pacientes con cetoacidosis diabética ha sido motivo de grandes controversias.

Las mayores desventajas del tratamiento con bicarbonato incluyen la aceleración o el desarrollo de hipopotasemia; edema cerebral; aumento de la afinidad del oxígeno por la hemoglobina, con consiguiente hipoxia periférica; y sobrecarga hídrica. En adición, se ha postulado que produce una acidosis paradójica del LCR, y una eliminación más lenta de los cetooniones séricos.

Kitabchi recomienda no utilizar bicarbonato si el pH es mayor de 7,0. Para rangos de pH entre 6,9 y 7,0, recomienda administrar 44 mEq de bicarbonato de sodio, y cuando el pH es menor de 6,9, 88 mEq de bicarbonato. Debido a la hiperosmolaridad de la solución, se aconseja que el bicarbonato se administre diluido (100 mEq en 400 ml de H₂O a 200 mL/hora). No es recomendable la administración en bolo rápido. En niños, el empleo de bicarbonato debe basarse en la condición de cada paciente en particular.

Peixoto y col. recomiendan el empleo de bicarbonato sólo para la corrección de la acidosis metabólica con anión gap no aumentado, que se desarrolla como resultado de la pérdida de cetoácidos en la orina o por la excesiva administración de fluidos conteniendo cloruro. Este proceso sólo se desarrolla después de las primeras 24 horas de tratamiento y es razonable administrar bicarbonato cuando el pH permanece por debajo de 7,30 luego de la resolución del componente de cetoacidosis.

5. En algunos pacientes muy deshidratados, cuando la glucemia desciende a valores de 200 a 300 mg/dl, puede aparecer hipotensión y oliguria, a pesar de una hidratación aparentemente adecuada. Esto depende de un estado de shock latente, encubierto por la hiperosmolaridad, y se corrige con la infusión de coloides o expansores de volumen.

El reemplazo de fluidos en la cetoacidosis diabética debe ser guiado por los mismos principios que son aplicables en otros estados de depleción de volumen, incluyendo la estimación del déficit inicial, las necesidades de mantenimiento y las pérdidas concomitantes de fluidos durante el tratamiento. Habitualmente, estos pacientes requieren la infusión de 6 a 10 litros de fluidos en las primeras 24 horas. El control clínico debe ir asociado a la determinación de la presión venosa central y a la

evaluación de la diuresis horaria, que debe ser al menos de 30-60 mL/h, realizándose los ajustes necesarios en la magnitud de la infusión.

6. Se ha destacado la enorme pérdida de potasio en la cetoacidosis diabética y en el coma hiperosmolar, y la frecuencia con la cual se desarrolla hipopotasemia.

De existir hiperpotasemia, la infusión precoz de potasio debe ser evitada. Las indicaciones para la infusión precoz de potasio, posible en presencia de un adecuado volumen minuto urinario, son: a) potasio sérico normal en el momento de la admisión, b) potasio sérico bajo, c) disminución del tamaño y la agudeza del pico de la onda T en ECG sucesivos o la aparición de ondas U positivas, d) debilidad muscular, en especial de los músculos respiratorios, e) arbitrariamente, al final de la tercera o cuarta hora de tratamiento adecuado, f) tan pronto como los niveles séricos de glucosa experimenten un descenso significativo, o g) cuando desaparece la glucosuria.

Se sugiere que si el valor inicial de potasio sérico es de 4 a 5 mEq/l, deben administrarse 20 mEq de potasio por hora; si el valor del catión es menor de 4 mEq inicialmente, se deben infundir 40 mEq por hora en las primeras dos horas y luego 20 mEq por hora; si el potasio desciende por debajo de 3,5 mEq/l al final de la primera hora de tratamiento, deben administrarse por lo menos 40 mEq por hora; y si el potasio es menor de 2,5 mEq/l, se deben suministrar 60 mEq por hora. En casos de hipopotasemia al ingreso, la terapéutica con insulina debe posponerse hasta que los niveles de potasio superen los 3,3 mEq/l. El objetivo es mantener el nivel de potasio sérico dentro de su rango normal de 4 a 5 mEq/l.

7. El fósforo, si es necesario, se puede administrar como sal de potasio. Los déficit pueden tener implicancia clínica dado el papel del fosfato en la síntesis celular de compuestos de alta energía. Secundariamente a la depleción de fosfato puede ocurrir hemólisis, y además el fosfato es necesario para restaurar los niveles de 2-3 DPG. Se ha descrito un síndrome de depleción de fosfato, asociado con debilidad, anorexia y malestar general. El fosfato sérico aparece elevado tempranamente en la cetoacidosis, y sólo disminuye después que la reposición hidroelectrolítica y la insulina han ejercido su efecto, por lo que no es necesario su empleo en la etapa inicial de rehidratación.

Aunque el reemplazo de rutina de fosfato es innecesario en la cetoacidosis diabética, se debe realizar reemplazo en pacientes con una concentración sérica <1,5 mg/dl y en pacientes con hipofosfatemia moderada e hipoxia, anemia o compromiso cardiorrespiratorio concomitante. La excesiva administración de fosfato puede producir hipocalcemia con tetania y calcificación de tejidos blandos. Si se requiere reemplazo de fosfato, se debe administrar fosfato de potasio 20-30 mEq/l en varias horas. En estos pacientes, debido al riesgo de hipocalcemia e hipomagnesemia, se debe realizar un control adecuado de los niveles de fosfato, magnesio y calcio durante la infusión.

8. Cuando la concentración de glucosa en sangre disminuye por debajo de 250 mg/dl, se debe adjuntar dextrosa a la solución de fluido de reemplazo. Esto se realiza con una solución de dextrosa al 5% en la mayoría de los casos. Ello permite la administración continua de insulina hasta que se controle la cetogénesis, evitando a su vez la rápida corrección de la hiperglucemia, que se puede asociar con el desarrollo de edema cerebral, en particular en los niños.

IV.A. Administración de insulina intravenosa. Aunque la resucitación con fluidos permite tratar prácticamente todas las anormalidades metabólicas del coma cetoacídico, incluyendo la hiperglucemia, sólo la insulina permite corregir la acidosis con anión gap elevado. El objetivo primario de la terapéutica con insulina es revertir la cetogénesis, suprimir la lipólisis, e inhibir la gluconeogénesis hepática. La insulina también disminuye la osmolaridad plasmática efectiva aumentando la permeabilidad celular a la glucosa. Se deben tener varias precauciones, sin embargo, al iniciar la terapéutica con insulina. La terapéutica con insulina no se debe iniciar en pacientes con hipotensión y severa hiperglucemia hasta no haber logrado la resucitación volumétrica. La insulina aumenta el transporte intracelular de glucosa con el resultante pasaje de líquidos desde el espacio extracelular al intracelular. Pueden pasar de dos a tres litros hacia el compartimento intracelular, aumentando el riesgo de shock hipovolémico y tromboembolismo en presencia de una resucitación inadecuada. Debido a que la insulina media la reentrada de potasio hacia el compartimento intracelular, la misma puede producir hipokalemia grave y debe ser evitada en pacientes que están hipokalémicos a la presentación (potasio inferior a 3,3 mEq/L) hasta que el reemplazo de potasio sea adecuado. La administración de insulina en estos casos puede producir arritmias, deterioro de la función cardiovascular, debilidad muscular e insuficiencia ventilatoria.

La terapia con insulina se inicia con un bolo intravenoso de 0,15 U/Kg o 10 U de insulina corriente, seguido por una infusión intravenosa de insulina a un ritmo de 0,1 U/kg/h. (5 a 10 U/hora en adultos). Esto resulta en concentraciones de insulina séricas suprafisiológicas, lo cual es adecuado para suprimir la cetogénesis, la gluconeogénesis y la lipólisis. Como la sensibilidad a la insulina disminuye con la edad, los ancianos tienden a requerir más insulina durante el manejo agudo de la hiperglucemia.

Los regímenes de infusión continua por vía intravenosa de dosis bajas de insulina son tan efectivos como las dosis altas de insulina para reducir la glucemia y corregir la acidosis en la cetoacidosis. En adultos, no se ha comprobado que este régimen se asocie con una menor incidencia de hipoglucemia, hipopotasemia, hipofosfatemia y edema cerebral, cuando se comparó con los regímenes de dosis altas intermitentes. La principal ventaja del método es que requiere un contacto frecuente con el paciente y la determinación horaria de la glucemia.

En las unidades de cuidados intensivos, la insulina se debe administrar en forma intravenosa en la fase inicial de la terapéutica. Las inyecciones intramusculares o subcutáneas pueden ser mal absorbidas en pacientes deshidratados y pueden producir depósitos tisulares. En adición, en presencia de complicaciones (hipoglucemia, hipopotasemia), la infusión intravenosa puede ser detenida, con rápida reversión de su efecto, ya que la vida media de la insulina es de tres a cinco minutos.

La administración intravenosa debe ser realizada por infusión continua y no por bolos intermitentes, ya que estos determinan una estimulación de la liberación de las hormonas contraregulatoras. La dosis de carga de insulina también es innecesaria en vista de la rapidez con que la misma alcanza un nivel estable con la infusión. Sin embargo, es recomendable administrar una dosis inicial de 5 a 10 U de insulina cristalina para saturar los receptores; continuando con una infusión continua con las dosis

preestablecidas. En niños, la dosis a utilizar es de 0,1 U/kg/hora.

Se debe establecer el valor de glucosa en sangre en forma horaria. Si la glucosa no disminuye al menos 50 mg/dl en la primera hora se debe duplicar la dosis de insulina en forma horaria hasta que se verifique el descenso a un ritmo horario de 50 a 70 mg/dl. Los pacientes con cetoacidosis rara vez tienen resistencia insulínica. La incapacidad para responder a dosis de 5 a 7 U/hora debe sugerir infección asociada o persistencia del estado de deshidratación o hipovolemia.

El error que más frecuentemente se comete en el tratamiento de la cetoacidosis diabética es la discontinuación prematura de la insulina cuando los niveles de glucosa disminuyen a 200-250 mg/dl. Como ya se ha descrito, el propósito principal de la terapéutica con insulina no es disminuir los niveles de glucosa sino corregir la acidosis. Por lo tanto, los pacientes deben seguir recibiendo insulina intravenosa hasta que hayan resuelto el anión gap. Esto puede requerir la adición de glucosa a los fluidos de hidratación, o disminuir levemente la infusión de insulina, a fin de que no se produzca hipoglucemia. Puesto que en estas circunstancias la utilización de glucosa es de 5 a 10 g/hora, se debe administrar a esta concentración para evitar los descensos. Si con ello la concentración de glucosa tiende a aumentar, conviene reducir la administración; si por el contrario continúa disminuyendo, es que se requiere una cantidad adicional de la misma.

B. Administración de insulina por vía intramuscular en dosis bajas. A partir de los estudios de Alberti y col., se ha establecido la eficacia de la administración de dosis bajas de insulina por vía intramuscular en el tratamiento de la cetoacidosis diabética. El régimen sugerido consiste en la administración de 10 UI de insulina cristalina por vía intramuscular en forma inmediata al diagnóstico, seguida por 0,1 U/kg/hora intramuscular hasta que desaparezcan la hiperglucemia y la cetoacidosis. Se debe tratar de lograr un descenso de la glucemia de aproximadamente 100 mg/dl/hora. Este método ha demostrado ser útil, seguro y eficiente, muy fácil de realizar por equipos no entrenados en las salas de guardia, y los resultados actuales no establecen dudas respecto de su efectividad.

C. Con los nuevos análogos de insulina de acción rápida, la administración subcutánea también permite un pico rápido sin los riesgos de la mionecrosis inherentes a la administración intramuscular. La eficacia de la insulina de acción rápida por vía subcutánea se ha demostrado comparable con la de la insulina regular administrada por vía intravenosa. Se sugiere la administración de una insulina de acción rápida, tal como la Lispro o el Aspart, por vía subcutánea cada dos a cuatro horas si no se dispone de administración intravenosa. La administración subcutánea debe ser evitada en pacientes con evidencia de hipotensión o hipovolemia severa debido a que la absorción es menos predecible. La administración repetida frecuente debe ser evitada, especialmente en presencia de insuficiencia renal, debido a que la administración a intervalos cortos puede producir un efecto acumulativo con hipoglucemia subsecuente. En pacientes con función renal normal, el efecto biológico de los análogos de la insulina de acción rápida persiste por tres a cuatro horas.

V.- En presencia de insulina y adecuada hidratación, la concentración plasmática de glucosa habitualmente disminuye a una velocidad de 75 a 100 mg/dl/hora, y alcanza una concentración de 250-300 mg/dl en seis

horas. El bicarbonato plasmático y el pH aumentan más lentamente, y alcanzan valores de 15 a 18 mEq/l y 7,30, respectivamente, en aproximadamente 8 a 12 horas. La discrepancia entre la velocidad de corrección de la hiperglucemia y de la acidemia tiene importancia clínica. En efecto, el objetivo fundamental en el tratamiento de la cetoacidosis es el *clearance* completo de los cuerpos cetónicos del plasma y de la orina; por lo tanto, la administración de insulina debe ser continuada hasta que se alcancen niveles satisfactorios de bicarbonato y de pH, a despecho de una normoglucemia relativa.

En general, se estima que un paciente con deterioro de conciencia por cetoacidosis diabética con elevada osmolaridad, requiere el mismo número de horas para aclarar el sensorio que las que necesita para la normalización de la concentración de bicarbonato o el pH sérico. En estos pacientes, se aconseja no disminuir bruscamente los niveles de glucosa, y mantener un nivel de alrededor de 300 mg/dl con la infusión de soluciones de glucosa e insulina, hasta que el paciente esté alerta y orientado.

VI. Administración de somatostatina. En base a los hallazgos fisiopatológicos sobre el rol del glucagón y otras hormonas contrarreguladoras en la génesis de la cetogénesis del coma cetoacidótico, Greco y col. han propuesto el empleo de la somatostatina, en dosis de 500 µg/h/EV asociada a la insulina (4 a 8 U/h) para el tratamiento del mismo. Si bien en los estudios reportados los pacientes presentaron una mejoría más rápida de la acidosis, no creemos que esta combinación sea necesaria para el tratamiento de los casos habituales de cetoacidosis diabética.

VII. Una vez que el paciente está lúcido y es capaz de ingerir fluidos, se debe retirar la sonda nasogástrica, el catéter venoso y el catéter urinario, y se realizará al mismo tiempo un urocultivo.

VIII. Un error frecuente en el tratamiento de la cetoacidosis diabética se comete en el momento de la transición de la insulina de la forma intravenosa a la forma subcutánea. La vida media de la insulina intravenosa se mide en minutos y los pacientes pueden presentar una deficiencia rápida de la hormona cuando se discontinúa la terapéutica intravenosa. Esto puede llevar a la recurrencia de la cetoacidosis. Para evitar este problema, el paciente debe recibir una dosis de insulina de efecto prolongado subcutánea dos o tres horas antes de discontinuar la infusión intravenosa.

BIBLIOGRAFÍA

- Adrogue H., Wilson H., Boyd A.: Plasma acid-base patterns in diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 307:1603-1982
- Adrogue H., Eknayan G.: Diabetic ketoacidosis: Role of the kidney in the acid base homeostasis re-evaluated. *Kidney Intern* 25:591-1984
- Adrogue H., Maliha G.: Diabetic ketoacidosis. En Adrogue H. (Edit.): *Acid base and electrolyte disorders*. Churchill Livingstone Pub. New York 1991
- Alberti K., Hockaday T.: Small doses of intramuscular insulin in the treatment of diabetic coma. *Lancet* 2:515-1973
- American Diabetes Association: Hyperglycemic crises in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 27:(Suppl 1):S94-2004
- Angelo S., Waller R.: Diabetic emergencies. http://www.freecme.com/garticle_display 1.php. Consultado Mayo 2007
- Annetta M., Ciancia M., Soave M.: Diabetic and nondiabetic hyperglycemia in the ICU. *Curr Anaesth and Crit Care* 17:385-2006
- Beech J., Williams S., Iles R.: Haemodynamic and metabolic effects in diabetic ketoacidosis in rats of treatment with sodium bicarbonate or a mixture of sodium bicarbonate and sodium carbonate. *Diabetologia* 38:889-1995

- Brenner Z.: Management of hyperglycemic emergencies. AACN Clinical Issues 17:56-2006
- Bull S., Douglas I., Foster M.: Mandatory protocol for treating adult patients with diabetic ketoacidosis decreases intensive care unit and hospital lengths of stay: results of a nonrandomized trial. Crit Care Med 35:41-2007
- Burghen G., Ettlendorf J., Fisher J.: Comparison of high dose and low dose insulin by continuous intravenous infusion in the treatment of diabetic ketoacidosis in children. Diabetes Care 3:15-1980
- Casteels K., Mathieu C.: Diabetic ketoacidosis. Rev Endoc Metab Disorders 4:159-2003
- Cefalu W.: Diabetic ketoacidosis. Crit Care Clin 7:89-1991
- DCCT Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 329:977-1993
- De Beer K., Michael S., Thacker M.: Diabetic ketoacidosis and hyperglycaemic hyperosmolar syndrome - clinical guidelines. Nursing in Crit Care 13:5-2008
- Delhaye F., Vincent J., Fery F.: Extreme polyuria: decompensated diabetes mellitus and or diabetes insipidus? Intensive Care Med 21:515-1995
- Eledrisi M., Alshanti M., Shah F.: Overview of the diagnosis and management of diabetic ketoacidosis. Am J Med Sci 331:243-2006
- Felig P.: Diabetic ketoacidosis. N Engl J Med 290:1360-1974
- Ferreri R.: Treatment practices of diabetic ketoacidosis at a large teaching hospital. J Nursing Care Quality 23:147-2008
- Foster D., McGarry D.: The metabolic derangement's and treatment of diabetic ketoacidosis. N Engl J Med 309:159-1983
- Gaglia J., Wyckoff J., Abrahamson M.: Acute hyperglycemic crisis in the elderly. Med Clin N Am 88:1063-2004
- Gearhart M., Parbhoo S.: Hyperglycemia in the critically ill patient. AACN Clinical Issues 17:50-2006
- Glaser N., Barnett P., McCaslin I.: Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. N Engl J Med 344:264-2001
- Goldberg P., Inzucchi S.: Critical issues in endocrinology. Clin Chest Med 583-606-2003
- Hagay Z.: Diabetic ketoacidosis in pregnancy. Clin Obst and Gynecol 37:39-1994
- Halperin M., Bear R., Hannaford M.: Selected aspects of the pathophysiology of metabolic acidosis in diabetes mellitus. Diabetes 30:781-1981
- Hillman K.: Fluid resuscitation in diabetic emergencies: a reappraisal. Intensive Care Med 13:4-1987
- Inward C., Chambers T.: Fluid management in diabetic ketoacidosis. Arch of Disease in Childhood 86:443-2002
- Kitabchi A., Wall B.: Diabetic ketoacidosis. Med Clin N Am 79:9-1995
- Kitabchi A., Umpierrez G., Murphy M.: Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. Diabetes Care 24:131-2001
- Kitabchi A., Umpierrez G., Murphy M.: Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. A consensus statement from the American Diabetes Association. Diabetes Care 29:2739-2006
- Kitabchi A., Nyenwe E.: Hyperglycemic crises in diabetes mellitus: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. Endocrinol Metab Clin N Am 35:725-2006
- Kidson W., Casey J., Kraegen E.: Treatment of severe diabetes mellitus by insulin infusion. Brit Med J 2:691-1974
- Levine S., Loewenstein J.: Treatment of diabetic ketoacidosis. Achr Intern Med 141:713-1981
- Martinez F., Lash R.: Endocrinologic and metabolic complications in the Intensive Care Unit. Clin Chest Med 20:401-1999
- Matz R.: Diabetic coma: Guidelines in therapy. New York State J Med 74:642-1974
- Matz R.: Diabetic acidosis: rationale for not using bicarbonate. New York Stat J Med 76:1299-1976
- Mizock B.: Hyperglycemia. En Ober K (Edit): Contemporary Endocrinology: Endocrinology of Critical Disease. Human Press Inc, New York 1997
- Muller W., Faloona G., Unger R.: Hyperglucagonemia in diabetic ketoacidosis. Amer J Med 54:52-1973
- Oster J., Kapyt N., y col.: Diabetic acidosis and coma. En: Narins R: Maxwell and Kleeman's Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism (5ª. Edit.) McGraw Hill, New York 1994
- Padilla A., Loeb J.: Low dose versus high dose insulin regimens in the management of uncontrolled diabetes. Amer J Med 63:845-1977
- Peixoto A.: Critical issues in nephrology. Clin Chest Med 24:561-2003
- Rosenbloom A.: Intracerebral crises during treatment of diabetic ketoacidosis. Diabetes Care 13:22-1990
- Rosenbloom A., Hanas R.: Diabetic ketoacidosis: Treatment guidelines. Clin Pediatrics 35:261-1996
- Rumbak M.: A practical approach to selected critical endocrine emergencies. Critical Care Symposium SCCM, Los Angeles 1996
- Soler N., Fitzgerald M., Bennett M.: Intensive care in the management of diabetic ketoacidosis. Lancet, May 5:952-1973
- Umpierrez G., Murphy M., Kitabchi A.: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar syndrome. Diabetes Spectrum 15:28-2002
- Umpierrez G., Kitabchi A.: ICU care for patients with diabetes. Curr Opin Endocrinol 11:75-2004
- Uribarry J., Corroll H.: Neurologic manifestations of diabetes coma. En Arieff A., Griggs R.: Metabolic brain dysfunction in systemic disorders. Little, Brown and Co, Boston 1992
- Volkova N., Fletcher Ch., Tevendale R.: Impact of a multidisciplinary approach to guideline implementation in diabetic ketoacidosis. Amer J Med Quality 23:47-2008
- Wang L., Tsai S., Ho L.: Rhabdomyolysis in diabetic emergencies. Diabetes Res Clin Pract 26:209-1994
- Wiggin M., O'Kane M., Harper R.: Treatment of diabetic ketoacidosis using normalization of blood 3-hydroxybutyrate concentration as the endpoint of emergency management. Diabetes Care 20:1347-1997
- Winegrad A., Kerns E., Simmons D.: Cerebral edema in diabetic ketoacidosis. N Engl J Med 312:1184-1985
- Wolfsdorf J., Glaser N., Sperling M.: Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents. A consensus statement from the American Diabetes Association. Diabetes Care 29:1150-2006

CAPÍTULO 95

Estado hiperglucémico hiperosmolar

DR. CARLOS LOVESIO

DEFINICIÓN

El estado hiperglucémico hiperosmolar se caracteriza por un trastorno de la conciencia originado en una hipertonía de los compartimientos hídricos del organismo.

La definición del estado hiperglucémico hiperosmolar es variable en relación a los criterios específicos. En general se lo define por la presencia de hiperglucemia (glucosa sanguínea > 600 mg/dl), hiperosmolaridad (osmolaridad sérica > 350 mOsm/Kg agua), nivel de bicarbonato sérico mayor de 15 mEq/l y pH mayor de 7,30, ausencia

de cuerpos cetónicos circulantes; todo ello asociado con depresión del sensorio o coma.

FISIOPATOLOGÍA

El estado hiperglucémico hiperosmolar presenta tres interrogantes fisiopatológicos (Fig. 95/1):

a. Etiopatogenia de la hiperosmolaridad. La condición indispensable para que aparezca la hiperosmolaridad plasmática es la deshidratación. Esta puede sobrevenir por múltiples causas: síndromes febriles, pérdidas digestivas o cutáneas de agua, empleo abusivo de diuréticos, incapacidad de ingestión de líquidos. Una vez instalada la deshidratación, se evidencia progresivamente la hiperglucemia, cuyos orígenes son variados: 1) inadecuada secreción de insulina, 2) exceso de aporte exógeno de glucosa, 3) aumento de la neoglucogénesis por estímulo hipotalámico directo, empleo de glucocorticoides o estrés, 4) aparición de insuficiencia renal aguda.

Después de varios días o semanas, la hiperglucemia progresiva produce una diuresis osmótica. Esta involucra la pérdida exagerada de agua, con eliminación de sodio. De tal modo, se incrementa la deshidratación extracelular y aparece una hiperosmolaridad mixta, con aumento del sodio y de la glucosa. Las células responden eliminando agua al líquido intersticial, lo cual determina una deshidratación intracelular. El agua que sale de las células se elimina por la diuresis osmótica, de modo que se genera un círculo vicioso con pérdida continua de agua del organismo, que llega en ocasiones hasta el 25% del peso

corporal. El efecto neto es una contracción desproporcionada de los compartimientos intra y extracelular, con una mayor contracción del espacio intracelular.

b. Ausencia de cetoacidosis. Múltiples hipótesis se han propuesto para explicar la ausencia de cetoacidosis en el coma hiperosmolar. Los ácidos grasos libres están elevados, pero mucho menos que en la cetoacidosis diabética. Este hecho sugiere que una modificación de la lipólisis puede ser responsable de la ausencia de cetoacidosis, ya que el hígado produce cuerpos cetónicos en forma proporcional a la disponibilidad de ácidos grasos. Por lo tanto, una posibilidad sería la existencia de factores que modifiquen la liberación de ácidos grasos del tejido adiposo. La hormona de crecimiento y el cortisol, que actúan como agentes lipolíticos, están disminuidos en el coma hiperosmolar, y ello puede explicar el poco aumento de los ácidos grasos libres del plasma.

Otros factores podrían contribuir a la ausencia de cetoacidosis. Experimentalmente se ha demostrado que la infusión de glucosa en cerdos pancreatectomizados puede prevenir la cetoacidosis. La glucosa por sí misma tendría un efecto antilipolítico. Sin embargo, es poco probable que la hiperglucemia sea el factor responsable de la ausencia de cetoacidosis en el coma hiperosmolar, ya que ciertos pacientes con cetoacidosis tienen glucemias comparables con las que se comprueban en el coma hiperosmolar.

Algunos autores sostienen que la cantidad de insulina plasmática presente en el coma hiperosmolar es suficiente para inhibir la lipólisis, pero es insuficiente

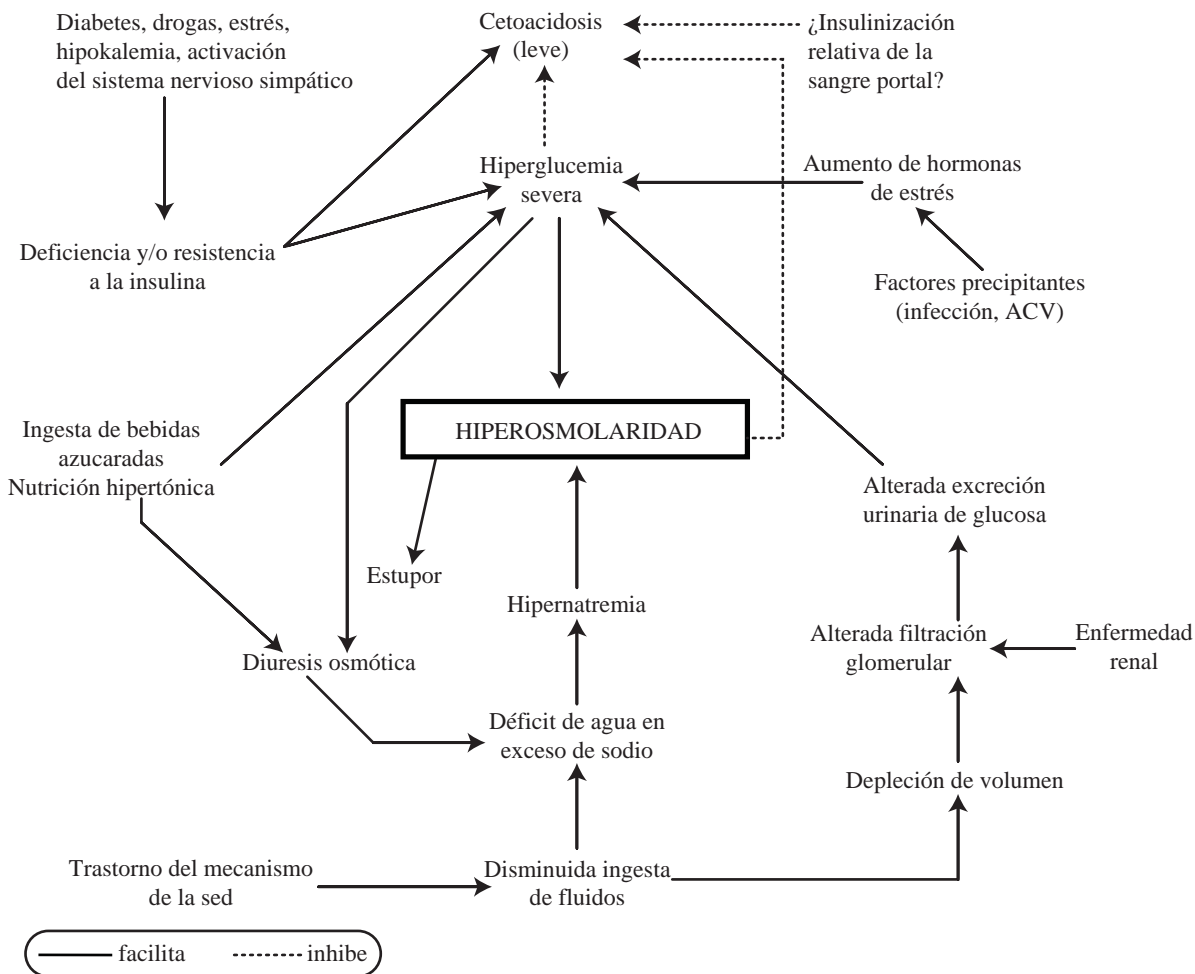


Fig. 95/1. Esquema patogénico del estado hiperglucémico hiperosmolar.

para permitir la utilización periférica de la glucosa. Sin embargo, no hay diferencias significativas entre la insulinemia del coma hiperosmolar y del cetoacidótico. Algunos autores han demostrado, sin embargo, que la concentración de insulina en la vena porta de los pacientes con coma hiperosmolar es más elevada que la concentración en el mismo sitio de los pacientes con coma cetoacidótico.

La deshidratación y la hiperosmolaridad podrían desempeñar un papel. Gerich demostró que la hiperosmolaridad inhibe la liberación de ácidos grasos libres y modifica la acción de la insulina sobre la glucosa, sin afectar la síntesis hepática de cuerpos cetónicos.

Vinik y col., por su parte, explican la ausencia de cetoacidosis por una modificación del metabolismo hepático de los ácidos grasos libres o por un bloqueo de la síntesis hepática de cuerpos cetónicos.

c.- Manifestaciones neurológicas. La hiperosmolaridad plasmática efectiva es, para algunos autores, el factor más importante en la génesis de las manifestaciones neurológicas del estado hiperosmolar. Sin embargo, en la bibliografía no existe una buena correlación entre la osmolaridad y los cambios neurológicos. En ciertos casos se ha advertido una mejoría del estado neurológico cuando la osmolaridad aumenta, y en otros se ha comprobado un deterioro neurológico cuando la osmolaridad baja. La hiperosmolaridad no parece, en fin, ser el factor fundamental que justifique las manifestaciones neurológicas del coma.

Por definición, la glucemia está elevada en el coma hiperosmolar. Se ha demostrado, sin embargo, una diferencia importante entre la tasa de glucosa en el plasma y en el líquido cefalorraquídeo (LCR), pero existe una isotonicidad entre ambos compartimientos. Carroll y Arieff observaron en 21 casos de coma hiperosmolar una osmolaridad media de 389 mOsm/Kg agua en plasma y en LCR. La concentración media de glucosa era de 1.173 mg % en el plasma y de 526 mg % en LCR; la concentración media de sodio era de 150 mEq/l y de 157 mEq/l, respectivamente. La diferencia osmótica generada por la glucosa entre el plasma y el LCR era de + 36 mOsm, mientras que la diferencia similar generada por el sodio era de -34 mOsm. Estos resultados sugieren que la isotonicidad entre LCR y plasma está dada por un aumento del sodio en el LCR.

A la luz de estas observaciones, se ha propuesto el siguiente mecanismo: la hiperglucemia intensa se acompaña de diuresis osmótica con pérdida de sodio. A fin de mantener la isotonicidad del cerebro, de la sangre y del LCR, el sodio intracelular cerebral se moviliza hacia el espacio extracelular, y la concentración de sodio del LCR se eleva más que la del plasma. El sodio intracelular es reemplazado por potasio para mantener un equilibrio osmótico. Los cambios de potencial de la membrana celular, secundarios a la salida de sodio y a la entrada de potasio, podrían explicar la disfunción cerebral. Es posible, por lo tanto, que las modificaciones iónicas neuronales desempeñen un papel más importante que la hiperosmolaridad, la hipernatremia o la hiperglucemia en las manifestaciones neurológicas del coma hiperosmolar.

FACTORES PRECIPITANTES

Aproximadamente en el 50% de los casos se pueden identificar factores precipitantes (Tabla 95/1).

CUADRO CLÍNICO

La edad media de los pacientes oscila entre los 40 y los 50

años. Este síndrome es raro en los niños y en los adultos jóvenes. Alrededor de dos tercios no presentan historia anterior de diabetes. En los diabéticos, se trata por lo común de una diabetes del adulto, fácilmente controlable. Por excepción existen episodios previos de cetoacidosis.

En el 50% de los casos se puede encontrar una causa desencadenante, como una infección aguda, una pancreatitis o la ingestión de drogas. En otros, la aparición del síndrome es insidiosa y se manifiesta por polidipsia, poliuria y deshidratación creciente.

Signos neurológicos

La letargia y los trastornos del sensorio son comunes, pero el coma es poco frecuente (menos del 10%). Cuando está presente, habitualmente se asocia con una marcada hipertonicidad y raramente aparece, excepto que la osmolaridad efectiva supere los 350 mOsm/Kg agua. En la mayoría de los casos, el aumento de la osmolaridad se asocia más con un aumento del sodio sérico que con la hiperglucemia. Otros desórdenes del sensorio incluyen alucinaciones, letargia y trastornos psicóticos.

Los cambios neurológicos focales, aunque raros en el coma cetoacidótico, pueden ser comunes en pacientes con síndrome hiperglucémico hiperosmolar, ocurriendo habitualmente en áreas de insuficiencia cerebrovascular. Los mismos incluyen hemianopsia, hemiparesia, hemianestesia, signo de Babinski, etc. Los pacientes habitualmente son admitidos con diagnóstico de accidente cerebrovascular, pero los cambios neurológicos focales remiten completamente luego de la corrección de la hiperglucemia.

Las convulsiones pueden estar presentes hasta en el 25% de los casos, pudiendo ser focales o generalizadas, y con frecuencia de características atípicas: convulsiones ante los cambios de posición, inducidas por estímulos visuales o de localización occipital. La terapéutica adecuada es la corrección de la hiperosmolaridad y rara vez se requiere el empleo de drogas anticonvulsivantes.

Signos de deshidratación

La deshidratación, responsable directa del coma hiperosmolar, domina el cuadro clínico. Se hace evidente por la persistencia del pliegue cutáneo, la hipotonía de los globos

Tabla 95/1. Condiciones asociadas con coma hiperosmolar

	<i>Enfermedades coexistentes</i>
<i>Infección</i>	
Neumonía	Insuficiencia renal
Infección del tracto urinario	Obstrucción intestinal
Sepsis	Pancreatitis aguda
<i>Medicaciones</i>	Diálisis peritoneal
Diuréticos: tiazidas, diuréticos de asa	Accidente cerebrovascular
Beta bloqueantes	Neurocirugía
Cimetidina	<i>Enfermedades endocrinas</i>
Bloqueantes cálcicos	Tirotoxicosis
Fenitoina	Exceso de glucocorticoides
Clorpromacina, olanzapina, risperidona	Acromegalia
Nutrición parenteral total	Diabetes mellitus no diagnosticada
Inmunosupresores	Omisión de medicación para diabetes
<i>Otros</i>	
Golpe de calor, hipotermia	
Quemaduras extensas	
Postoperatorio: ortopédico, cardíaco	

oculares y la sequedad de la mucosa bucal. La tensión arterial disminuye y aparece oliguria. La pérdida de peso es el signo más fiel de deshidratación global.

La ausencia de cetosis explica la falta de respiración de Kussmaul y de aliento cetónico.

LABORATORIO

Hiperglucemia. El aumento notable de las cifras de glucemia define el coma hiperosmolar, refiriéndose habitualmente valores por encima de 600 mg/dl.

Hipernatremia. Si bien se asocia generalmente al coma hiperosmolar, no es excepcional encontrar cifras de sodio normal o aun bajas. Para obtener el valor real de sodio sérico se debe aumentar el valor obtenido en 1,6 mEq/l por cada 100 mg/dl de aumento de la glucosa sérica.

Hiperosmolaridad. Ya se citó que en el coma hiperosmolar la osmolaridad plasmática supera los 340 mOsm/kg. La osmolaridad sérica normal oscila entre 275 y 295 mOsm/Kg. En el coma hiperosmolar, la hiperosmolaridad es mixta, por hiperglucemia y por hipernatremia.

Azoemia. Los aumentos en las cifras de nitrógeno no proteico se explican por la deshidratación, el hipercatabolismo con gluconeogénesis y en algunos casos por la presencia de insuficiencia renal.

Acidosis. La hipertonicidad de los fluidos orgánicos puede causar trastornos en el metabolismo celular, los cuales determinan la formación y liberación de grandes cantidades de ión hidrógeno bajo la forma de ácido láctico y ello produce una acidosis metabólica extracelular. El mecanismo por el cual la hipertonicidad altera el metabolismo celular no se conoce con exactitud. La acidosis agrava considerablemente el pronóstico del coma hiperosmolar.

Orina. Los hallazgos consisten en glucosuria intensa, escasa natriuresis y potasuria normal o elevada. Esta fórmula electrolítica de la orina es la patente de la deshidratación.

COMPLICACIONES

En los pacientes con evolución favorable, el proceso es totalmente reversible y debe destacarse la poca gravedad de la diabetes una vez superado el coma. A pesar de ello, se han descrito una serie de complicaciones asociadas con esta patología (Tabla 95/2).

MORTALIDAD

Si bien la mortalidad informada del estado hiperglucémico hiperosmolar alcanzó al 60%, en el curso de los últimos 15 años ha descendido al 10 al 16%. Algunos autores (Kitabchi), sin embargo, insisten en su elevada mortalidad. La hiperosmolaridad extrema se acompaña de una mayor mortalidad, lo cual se atribuye en particular a la hipernatremia asociada, más que a la hiperglucemia por sí misma.

La causa de la muerte en el síndrome hiperglucémico hiperosmolar difiere entre los pacientes que mueren dentro de las 72 horas de la presentación (mortalidad precoz) y aquellos que mueren luego de las 72 horas (mortalidad tardía). La mortalidad precoz, que es mucho más común que la tardía, habitualmente es debida a shock progresivo, infección, o a la enfermedad de base. La mortalidad tardía es más probable que se produzca por fenómenos tromboembólicos o por los efectos del tratamiento.

TRATAMIENTO

Objetivos del tratamiento

Los objetivos de la terapéutica del estado hiperglucémi-

Tabla 95/2. Complicaciones del síndrome hiperglucémico hiperosmolar

Resultantes de la patología por sí

Muerte o daño neurológico permanente por deshidratación cerebral
Rabdomiólisis
ACV o infarto de miocardio por la hipotensión o el shock
Tromboembolismo por la hemoconcentración
Coagulación intravascular diseminada
Estasis gástrica y/o fleo
Cuadruplejía metabólica

Resultantes del tratamiento

Edema cerebral por reducción rápida del azúcar en sangre y/o de la osmolaridad
Hipotensión por administración inadecuada de fluidos
Insuficiencia cardíaca por excesiva o rápida administración de fluidos, en particular en ancianos
Hipoglucemia por empleo excesivo de insulina
Hipocalemia por administración inadecuada de potasio
Hipofosfatemia por inadecuada repleción de fósforo

co hiperosmolar se han agrupado en tres etapas. El tratamiento inicial está destinado a replecionar el espacio intravascular. El riesgo mayor en estos pacientes es la hipovolemia con shock progresivo y el tromboembolismo, siendo esencial para asegurar la supervivencia la rápida expansión de volumen. La segunda etapa del tratamiento, habitualmente comenzando entre 12 y 24 horas luego de la iniciación de la terapéutica, incluye el tratamiento de la enfermedad precipitante, la restauración de la osmolaridad, la corrección del desbalance ácido base y la restauración electrolítica inicial. La restauración completa de los electrolitos, magnesio y fósforo, que constituye la tercera etapa del tratamiento, puede llevar una a dos semanas.

A. Administración de fluidos

1. Excepto en presencia de evidencias de sobrecarga de fluidos, se deben administrar uno a dos litros de líquido en las primeras dos horas; un total de aproximadamente la mitad del déficit de fluidos estimado (en general entre 8 y 9 litros) en las primeras 12 horas; y el resto en las subsecuentes 24 horas. El reemplazo debe estar basado en parte en la respuesta clínica. Los pacientes ancianos y aquellos con enfermedad cardíaca o insuficiencia renal deben ser tratados más cuidadosamente.

2. En general, los primeros dos litros de fluidos deben ser solución salina al 0,9%. En los pacientes con hipertonicidad extrema e inestabilidad hemodinámica, se puede justificar el empleo de solución al 0,45% desde el inicio. Si existe hipotensión severa que no responde a la solución fisiológica, se debe administrar albúmina o incluso sangre entera.

3. Luego del empleo inicial de solución salina al 0,9%, y una vez estabilizada la presión arterial, se debe utilizar solución salina al 0,45% o solución de dextrosa al 5% (dependiendo de la glucemia).

4. A los efectos de evitar la hipoglucemia, se debe administrar solución de dextrosa al 5% cuando los niveles de azúcar en la sangre alcanzan valores de 250-300 mg/dl. Los raros casos de edema cerebral en el coma hiperosmolar se produjeron cuando el nivel de glucosa disminuyó por debajo de 250 mg/dl. La infusión prolongada de glucosa puede resultar en una diuresis osmótica persistente y dificultar la corrección de la deshidratación y de la hiperglucemia.

B. Administración de insulina

1. La administración de insulina se debe realizar luego de

la administración de fluidos. La administración de insulina antes de la terapéutica con fluidos puede determinar el pasaje de dos a tres litros de fluidos desde el compartimento extracelular al intracelular, potenciando la hipovolemia, el shock y el riesgo de tromboembolismo. Luego de un bolo intravenoso inicial de 0,1 a 0,2 U de insulina regular por kilogramo de peso, se debe continuar con una infusión constante de 0,1 U/kg por hora. Utilizando este régimen, los niveles de azúcar en sangre descienden aproximadamente 80-100 mg/dl por hora.

2. Si la glucemia no desciende como se desea o incluso si aumenta, la dosis de insulina debe ser duplicada a intervalos de dos horas.

3. Cuando los niveles de azúcar en sangre han disminuido a aproximadamente 250-300 mg/dl, la administración de insulina debe ser suspendida o reducida, dependiendo en parte si se inicia la infusión de glucosa. Debido a que habitualmente no existe una cetosis significativa, la terapéutica con insulina puede ser cambiada de la vía intravenosa a la subcutánea tan pronto como la concentración de glucosa disminuye de 250 mg/dl.

C.- Administración de potasio

El reemplazo de potasio se basa en sus niveles séricos. Una recomendación habitual es administrar 0, 10, 20, o 30 mEq/hora, respectivamente, si los correspondientes niveles de potasio sérico son >5,0, entre 4,0 y 5,0, entre 3,0 y 4,0 o <3,0 mEq/l, respectivamente. En general, no es necesario administrar más de 40 mEq de potasio como sal de fosfato para corregir el déficit de este último. Si el potasio es <3,3 mEq/l no se debe administrar insulina hasta alcanzar dicho valor.

D. Si es posible, tratar las condiciones precipitantes o condicionantes, en particular las de origen infeccioso.

E. Debido al riesgo de trombosis, es altamente recomendable utilizar heparina de bajo peso molecular, en dosis de 5.000 a 7.500 U cada 12 horas por vía subcutánea.

F. Se deben emplear las medidas habituales de soporte de los pacientes en coma, en caso de estar presente, incluyendo la colocación de sonda nasogástrica y eventual intubación endotraqueal y asistencia respiratoria mecánica, en caso de estimarse necesario.

G.- Realizar control hemodinámico cuando el paciente persiste hipotenso luego del reemplazo inicial de fluidos o si existe patología cardiovascular severa.

H.- El seguimiento de laboratorio debe ser similar al indicado en el capítulo de "Coma diabético cetoacidótico".

BIBLIOGRAFÍA

- Allione A., Quadri R., Lo Cigno D.: Reversible quadriplegia and nonketotic hyperosmolar coma. *Diabetes Care* 27:1239-2004
- American Diabetes Association. Hyperglycemic crises in diabetes. *Diabetes Care* 27:(Suppl 1):S94-2004
- Arieff A., Carroll H.: Hyperosmolar nonketotic coma with hyperglycemia. *Medicine* 51:73-1972
- Bivins B., Hyde G., Sachatello C.: Physiopathology and management of hyperosmolar hyperglycemic nonketotic dehydration. *Surg Gyn Obst* 154:534-1982
- Brenner W., Lansky Z., Engelman R.: Hyperosmolar coma in surgical patients: an iatrogenic disease of increasing incidence. *Ann Surg* 178:651-1973
- Brenner Z.: Management of hyperglycemic emergencies. *AACN Clinical Issues* 17:56-2006
- Christiansen C., Toft P., Jorgensen H.: Hyperglycaemia and mortality in critically ill patients. *Intensive Care Med* 30:1685-2004
- Duprey J., Lubetzki J.: Diabete non acidocetotique: carence en insuli-

ne ou resistance a l'insuline. *Rev Medecine* 3:73-1978

- Fulop M., Rosenblatt A., Kreitzer S.: Hyperosmolar nature of diabetic coma. *Diabetes* 24:594-1975
- Gaglia J., Wyckoof J., Abrahamson M.: Acute hyperglycemic crisis in the elderly. *Med Clin N Am* 33:1063-2004
- Greenwood R., Traisman H., Steiner M.: Nonketotic hyperglycemic coma in infancy. *Illinois Med J* 144: 1-1973
- Kitabchi A., Umpierrez G.: Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 29:2739-2006
- Kitabchi A., Nyenwe E.: Hyperglycemic crises in diabetes mellitus: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Endocrinol Metab Clin N Am* 35:725-2006
- Loeb J.: The hyperosmolar state. *N Engl J Med* 290:1184-1974
- Lorber D.: Nonketotic hypertonicity in diabetes mellitus. *Med Clin N Am* 79:39-1995
- Lubetzki J., Warnet A.: Encephalopathies metaboliques chez les diabetiques. *Rev Practicien* 27:1237-1977
- Martinez Pellus A., Meseguer Frutos J.: Situaciones hyperosmolares hyperglucémicas sin cetosis en una unidad de cuidados intensivos. *Rev Clin Española* 155:37-1979
- Morin C., Bernier J.: Coma par hyperosmolarite. *L'Union Med Canada* 105:1174-1976
- Oster J., Kopyt N., Kleeman C.: Diabetes acidosis and coma. En: Narins R (Edit.): Maxwell and Kleeman's Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism (5ª Edit.) Mc Grow Hill New York 1994
- Revert L., Botey A.: Coma hiperglucémico hyperosmolar sin cetosis. *Medicina Clinica* 61: 387-1973
- Trence D., Hirsch I.: Hyperglycemic crises in diabetes mellitus type 2. *Endocr and Met Clin of N Amer* 30:817-2001
- Uribarri J., Carroll H.: Neurologic manifestations of diabetic coma. En: Arieff A., Greggs R.: Metabolic brain dysfunction in systemic disorders. Little Brown and Co, New York 1992
- Wachtel T., Silliman R., Lambertson P.: Predisposing factors for the diabetic hyperosmolar state. *Arch Intern Med* 147:499-1987

CAPÍTULO 96

Síndrome de hipoglucemia

DR. CARLOS LOVESIO

DEFINICIÓN

La glucosa tiene una función esencial como fuente energética del cerebro. Este requerimiento crítico hace necesario que el aporte de glucosa sea consistente y continuo. Los niveles de glucosa plasmática, tanto en el ayuno como en el período postabsortivo se mantienen dentro de un rango estrecho de 65 a 140 mg/dl o 3,7 a 7,6 mmol/l.

En los libros clásicos, la hipoglucemia es habitualmente definida como una concentración de glucosa en plasma por debajo de 50 mg/dl (2,7 mmol/l). En el humano, sin embargo, el primer mecanismo de contrarregulación, que es la supresión de la secreción endógena de insulina, se activa cuando se produce un decremento en la concentra-

ción de glucosa plasmática de 10 a 15 mg/dl por debajo del valor del estado postabsorbivo, esto es, cuando la glucosa alcanza aproximadamente a 76 a 72 mg/dl, mientras que la liberación de hormonas contrarreguladoras se produce luego de un decremento adicional similar de la glucosa plasmática a niveles de aproximadamente 67 mg/dl. Por lo tanto, una definición más conservadora de hipoglucemia es cualquier decremento en la concentración plasmática de la glucosa por debajo de 75 mg/dl o 4,2 mmol/l.

Las manifestaciones de hipoglucemia dependen de: a) la naturaleza del agente o estímulo causante del descenso de la glucemia, b) la velocidad de desarrollo de la hipoglucemia, c) la integridad estructural y funcional del sistema nervioso, y d) la competencia de los diversos mecanismos compensadores que en condiciones normales estabilizan la glucemia.

Desde el punto de vista clínico, la determinación del nivel de glucosa sanguínea es un componente esencial del diagnóstico, pero de ningún modo la sola presencia de una glucemia baja en una persona perfectamente sana permite establecer el diagnóstico de hipoglucemia patológica. En este sentido, la tríada de Whipple debe ser empleada para establecer el diagnóstico de hipoglucemia:

- Manifestaciones neurológicas de nivel bajo de glucosa o síntomas neuroglucopénicos, que pueden incluir confusión, desorientación, conducta inusual, convulsiones y coma;
- Un nivel simultáneo de glucosa sanguínea menor de 60 mg/dl o 3,3 mmol/l; y
- Recuperación de los síntomas luego de la administración de glucosa.

MANTENIMIENTO DE LA HOMEOSTASIS DE LA GLUCOSA

Teniendo en cuenta la exclusividad de la glucosa como nutriente del SNC y el hecho de que se requieren varios días para que el sistema nervioso convierta su metabolismo a una fuente energética alternativa como son los cetoácidos, es obvio que se haya desarrollado un mecanismo complejo de mantenimiento de la euglucemia. Este mecanismo tiene como función mantener el balance entre la utilización sistémica de la glucosa y la entrada de la misma a la sangre a partir del tracto gastrointestinal, la glucogenólisis y la gluconeogénesis (Fig. 96/1).

En el individuo en ayuno, el mantenimiento del nivel normal de glucosa en sangre depende de: a) un adecuado aporte de sustratos gluconeogénicos endógenos (aminoácidos, glicerol y lactato); b) un sistema enzimático hepático glucogenolítico y gluconeogénico funcionalmente

intacto; y c) un sistema endocrino normal para integrar y modular los dos procesos anteriores.

El adulto sano es capaz de mantener niveles de glucosa sanguínea normales aun estando totalmente privado del aporte de calorías durante semanas y, en el caso de los obesos, por meses. En contraste, en el neonato normal y el niño ocurre una progresiva disminución de los niveles de glucosa hemática a valores de hipoglucemia cuando ayunan por cortos períodos. Se debe tener en cuenta, sin embargo, que luego de ayunos prolongados o de ejercicios intensos, se pueden encontrar niveles significativamente bajos de glucosa en sangre (50 mg/dl) sin ninguna alteración funcional indicativa de hipoglucemia.

En el período posprandial inmediato (4 a 8 horas), el aporte de glucosa deriva primariamente de los depósitos de glucógeno hepático, mientras que cuando el ayuno se prolonga, el organismo comienza a depender de la síntesis de novo de glucosa, a partir de la gluconeogénesis.

La insulina es la hormona predominante en la regulación del nivel de glucosa en sangre, puesto que es la única hormona cuya acción directa consiste en acelerar la entrada del glúcido al interior de la célula.

La insulina estimula el movimiento transmembrana de glucosa en el músculo esquelético y cardíaco y en el tejido adiposo, y la conversión de glucosa a glucógeno y triglicéridos, así como el transporte intracelular de aminoácidos y su incorporación a las proteínas. La hormona, aun en muy baja concentración, es un potente inhibidor de la lipólisis del tejido adiposo. El efecto de estas acciones sobre el tejido periférico es acelerar la salida de la glucosa de la sangre y disminuir el aporte de sustratos gluconeogénicos hacia el tejido hepático. En relación con estas acciones periféricas, la insulina estimula la síntesis hepática de glucógeno, inhibe la glucogenólisis y deprime la gluconeogénesis hepática.

A pesar de las dificultades en el reemplazo de la insulina, el organismo tiene una sorprendente capacidad para limitar el descenso de la concentración de glucosa y restaurar su concentración al rango normal. Existe una serie jerárquica de respuestas, resultantes en una secuencia reproducible de respuestas hormonales destinadas a prevenir y controlar la concentración de glucosa a un nivel que permita satisfacer el requerimiento del metabolismo cerebral. Durante la disminución inicial de la concentración de glucosa, existe una reducción inicial de la liberación de insulina endógena. Esta reducción explica la cantidad más limitada de episodios de hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 2, y tiene un rol crítico en la prevención de la hipoglucemia durante el ayuno prolongado. En

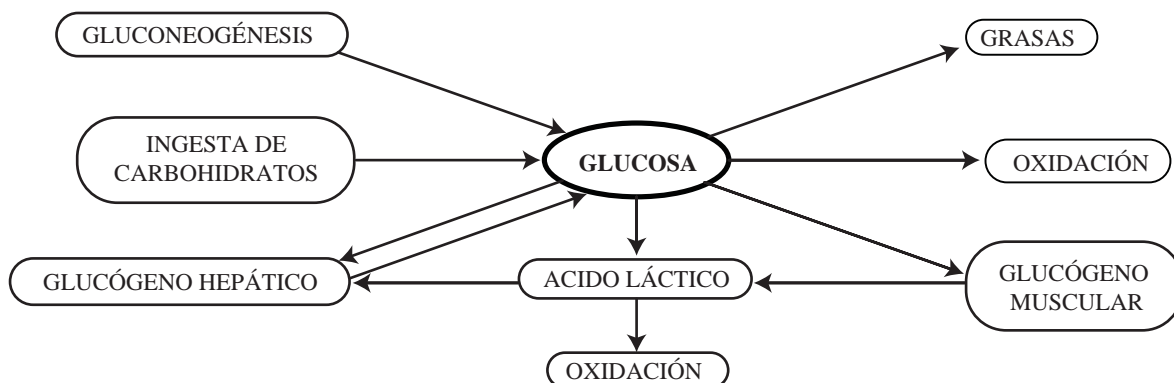


Fig. 96/1. Metabolismo de la glucosa.

ausencia total de células beta, los pacientes con diabetes tipo 1 no tienen capacidad de disminuir la concentración sistémica de insulina, y por tanto de evitar la hipoglucemia de ayuno.

La secreción de glucagon es considerada generalmente como la primera línea de defensa contra la hipoglucemia en los individuos normales. La liberación de glucagon sirve primeramente para iniciar la glicogenólisis y gluconeogénesis en el hígado, proveyendo tres sustratos para la síntesis de glucosa: lactato, piruvato y alanina, y glicerol. Luego de la respuesta de glucagon, la médula adrenal libera epinefrina en los individuos normales a un nivel de glucosa en sangre de aproximadamente 70 mg/dl. Mínimas perturbaciones de la homeostasis de la glucosa conducen a la liberación de hormonas que son críticas para la restauración de las concentraciones normales de glucosa. La liberación de epinefrina se acompaña de muchos de los síntomas clásicos de hipoglucemia, tales como temblores, nerviosismo y taquicardia. Adicionalmente, la epinefrina sirve a tres importantes funciones durante la hipoglucemia: 1) estimula la fragmentación del glucógeno; 2) estimula la gluconeogénesis en el hígado; y 3) disminuye la captación periférica de glucosa por el músculo de modo de preservar la captación cerebral. La liberación de epinefrina no es normalmente crítica para restaurar la normoglucemia durante la hipoglucemia. En contraste, la liberación de glucagon parece ser de capital importancia para restaurar la homeostasis de la glucosa. Sin embargo, la epinefrina y no el glucagon constituye la defensa principal contra la hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 1 de más de cinco años de duración, debido a que la capacidad de secreción de glucagon por las células alfa del páncreas en respuesta a la hipoglucemia se pierde en forma irreversible. Por otra parte, la respuesta de la epinefrina a la hipoglucemia también puede estar alterada en los pacientes con diabetes tipo 1 que reciben tratamiento intensivo con insulina, lo que coloca a estos pacientes en un riesgo significativo de hipoglucemia recurrente.

La hormona de crecimiento y el cortisol tienen un rol importante en soportar la producción de glucosa y la lipólisis; sin embargo, en el contexto de un episodio agudo de hipoglucemia los incrementos en estas hormonas no son clínicamente relevantes. Durante la hipoglucemia prolongada, de más de 10 horas, ambas hormonas tienen un rol relevante en soportar la producción sistémica de glucosa para limitar la hipoglucemia severa. Los pacientes hipofisectomizados muestran un perfil de glucosa indistinguible de los normales durante las horas iniciales de un episodio de hipoglucemia inducida por insulina.

Si bien el cerebro es un órgano importante para reconocer y dirigir la respuesta contrarregulatoria a la hipoglucemia, las hormonas citadas son activadas antes de que se presenten síntomas neurológicos o que se altere la función cognoscitiva. A continuación se analizan los mecanismos de la respuesta neuroendocrina integrada a la hipoglucemia. La disminución de la concentración plasmática de glucosa es detectada por neuronas reactivas a la glucosa en el hipotálamo y otras regiones del cerebro. Existen evidencias que ello también puede ser sentido en sitios viscerales, incluyendo la vena porta, y transmitido al sistema nervioso central a través de los nervios craneales (aférentes parasimpáticos), específicamente el nervio vago, no pudiendo excluirse la transmisión aferente

simpática a través de los nervios espinales. Como resultado de una compleja integración dentro del cerebro, estas señales producen una patente de respuesta autonómica organizada dentro del hipotálamo y que involucra centros en el tronco cerebral. La hipoglucemia desencadena un aumento en el flujo simpático neural y adrenomedular y parasimpático desde el sistema nervioso central. A través de mecanismos hipotálamo-hipofiso-neuroendocrinos, la hipoglucemia también produce aumento de la secreción de la hormona de crecimiento y de la adrenocorticotropina. Finalmente, a través de mecanismos que incluyen, pero no están limitados a un aumento de la actividad autonómica, la hipoglucemia produce una reducción de la secreción de insulina por las células beta del páncreas y un aumento en la secreción de glucagon.

Aunque la secreción de insulina es modulada por múltiples sustratos y factores neurales y hormonales, el factor dominante es la concentración de glucosa arterial que irriga las células beta. A medida que la concentración de glucosa plasmática disminuye, la secreción de insulina disminuye concomitantemente; la secreción de insulina virtualmente cesa durante la hipoglucemia. La inhibición α_2 adrenérgica de la secreción de insulina, resultante de la actividad simpatoadrenal, también puede desempeñar un rol. Los mecanismos de la respuesta secretoria de glucagon ante la hipoglucemia son menos conocidos.

El resultado neto del decremento en la secreción de insulina, el incremento en la secreción de glucagon, y la activación autonómica y pituitaria desencadenados por la hipoglucemia incluye el aumento en la producción endógena de glucosa, la limitación de la utilización de glucosa por tejidos distintos al cerebro, el aumento de la lipólisis y de la proteólisis, así como el aumento de la vasoconstricción cutánea y de la sudoración, con aumento de la presión arterial sistólica y de la frecuencia cardíaca.

FISIOPATOLOGÍA

La hipoglucemia y el cerebro

El SNC es el sitio de mayor utilización de glucosa. En el niño, el cerebro utiliza el 85-90% de la glucosa que se produce. En el adulto, alrededor del 50% de la glucosa producida por el organismo es metabolizada por el cerebro. Una mayor relación de peso cerebral-peso corporal y un empleo más acelerado de la glucosa por el cerebro justifican la mayor tendencia de los infantes y niños a desarrollar hipoglucemia.

En condiciones normales, el transporte de glucosa al cerebro desde la circulación a través de la barrera hematoencefálica supera en tres veces las necesidades para satisfacer el metabolismo normal. La captación de glucosa por el cerebro comienza con el transporte de la glucosa a través de la barrera hematoencefálica. Este proceso dependiente de insulina es facilitado por la proteína de transporte de glucosa GLUT1. Aunque los factores que regulan la expresión de la GLUT1 no son conocidos, claramente la hipoglucemia es un factor directo o indirecto. Luego de atravesar la superficie del endotelio capilar, la molécula de glucosa tiene dos destinos potenciales: 1) puede ser captada por los elementos gliales y procesada a lactato para la presentación a la neurona; o 2) puede ser directamente captada por la neurona. La proteína de transporte de glucosa GLUT3 es responsable de la capacidad de la célula neuronal de transportar directamente glucosa desde el intersticio. Hay evidencia creciente que

la mayoría de la glucosa que cruza la barrera hematoencefálica es procesada por los astrocitos a lactato, y que este fragmento de tres carbonos sirve como el principal combustible para la neurona. La secreción de epinefrina inducida por la hipoglucemia puede ser atenuada mediante el aporte de grandes cantidades de lactato infundido, presumiblemente a través de la cobertura de las demandas energéticas por este mecanismo.

El fenómeno de acostumbramiento

Una conclusión de una serie de investigaciones es que los humanos pueden aumentar la captación de glucosa por el cerebro como consecuencia de la hipoglucemia recurrente. A una concentración de glucosa que clásicamente se asocia con el comienzo de síntomas de hipoglucemia, el metabolismo energético cerebral en los pacientes con hipoglucemia recurrente se mantiene; consecuentemente, no es sensada la señal para generar una respuesta de epinefrina desde las glándulas adrenales. Debido a que la epinefrina está directamente involucrada en la generación de la taquicardia y el nerviosismo que la mayoría de los pacientes presentan como forma de detección del comienzo de la hipoglucemia, la pérdida de la liberación de catecolaminas puede contribuir a la pérdida del reconocimiento de la hipoglucemia.

Esta alteración en la captación de glucosa por el cerebro es adaptativa y maladaptativa. Desde el punto de vista del cerebro, el aumento de la captación de glucosa le permite a las neuronas funcionar durante periodos de repetidos niveles bajos de glucemia. Desde el punto de vista de la seguridad del paciente, esta adaptación conduce a una pérdida del reconocimiento de los síntomas premonitorios de manifestaciones más graves, como es el coma hipoglucémico.

ETIOLOGÍA

En la Tabla 96/1 se indican las distintas etiologías de la hipoglucemia.

CUADRO CLÍNICO

Las consecuencias clínicas de la hipoglucemia son variables y están relacionadas con la duración y severidad del insulto hipoglucémico. Aunque la mayoría de los síntomas son transitorios, con una pronta recuperación luego que se restauran los niveles de glucosa en la sangre, algunas manifestaciones neurológicas pueden persistir por

días o aun semanas si la hipoglucemia fue particularmente severa o prolongada; en algunos casos el daño neurológico puede ser irreversible, lo cual es excepcional.

Existen dos grupos de síntomas atribuibles a la hipoglucemia: aquellos debidos a la activación del sistema nervioso autónomo, y aquellos debidos a la neuroglucopenia. Los estudios en pacientes sometidos a hipoglucemia inducida por insulina han establecido que la sudoración, temblores, ansiedad y náuseas son de tipo autonómico, y los zumbidos, confusión, debilidad, dificultad para hablar, cefaleas e incapacidad para concentrarse son de tipo neuroglucopénico.

Las manifestaciones autonómicas preceden a los síntomas de neuroglucopenia y al deterioro de la función cognoscitiva. En un estudio con voluntarios, Mitrakou y col. comprobaron que los primeros aparecen con valores de glucosa por debajo de 3,2 mmol/L, mientras que los segundos lo hacen entre 2,5 y 3 mmol/l. Se debe tener presente que en los individuos diabéticos con un control muy estricto de la glucemia, se pueden producir episodios hipoglucémicos repetitivos, con disminución de la respuesta catecolamínica y pérdida del incremento de la sensibilidad adrenérgica, con lo que las manifestaciones autonómicas desaparecen y el paciente puede desarrollar un coma hipoglucémico sin síntomas prodrómicos.

Boudin ha agrupado los síntomas de la encefalopatía hipoglucémica en accidentes neuropsíquicos paroxísticos y accidentes neuropsíquicos prolongados o permanentes.

Accidentes neuropsíquicos paroxísticos

Estos episodios son precedidos de una fase precomatosa en la cual puede exteriorizarse una sensación de laxitud extrema, manifestaciones sensitivas parestésicas o disestésicas, cefaleas, trastornos del equilibrio con marcha de ebrio y trastornos del comportamiento: euforia, agresividad o incluso delirio. Tales síntomas anteceden a la instalación más o menos rápida de accidentes graves, como son:

a. El coma hipoglucémico, con su clásica sintomatología, al cual se agregan sudores abundantes, hipertonia, trismo, Babinski bilateral y reflejos osteotendinosos aumentados de intensidad. Los hallazgos oculares son variables y, como en la mayor parte de los procesos lesionales cerebrales, dependen de la profundidad de la inhibición cerebral. En general, la reacción pupilar a la luz, así como las respuestas oculocefálicas y oculo vestibulares están preservadas, lo cual sugiere el carácter metabólico del trastorno neurológico.

La existencia de inquietud, palpitaciones, temblores, taquicardia y transpiración en presencia de hipoglucemia se ha atribuido a una liberación exagerada de adrenalina.

b. Las crisis convulsivas, que habitualmente son generalizadas, y en un todo similares a las de la epilepsia idiopática.

c. El síndrome motor deficitario no es infrecuente. De instalación brusca, puede manifestarse con una hemiplejía o una monoplejía, o puede afectar a los pares craneales. Estos hallazgos son habituales en ancianos, y esa manifestación topográfica sugiere la existencia de un daño vascular previo subclínico, puesto en evidencia por el episodio hipoglucémico.

d. Los trastornos psíquicos paroxísticos, accesos de violencia y de agresividad, estados confuso-oníricos con alucinaciones, crisis de melancolía, tentativas de suicidio, etc., pueden ser de tal intensidad que llevan a la internación.

Tabla 96/1. Etiología de las hipoglucemias

A.- Hipoglucemias reactivas
B.- Hipoglucemias de ayuno:
1.- Insulinomas
2.- Otras enfermedades endocrinas: hipopituitarismo, deficiencia de ACTH, enfermedad de Addison, coma mixodematoso, defectos enzimáticos de síntesis de esteroides
3.- Tumores extrapancreáticos
4.- Enfermedades hepáticas: insuficiencia hepática fulminante, fase terminal de la cirrosis, glucogenosis hepática
5.- Hipoglucemia inducida por alcohol
6.- Hipoglucemias inducidas por drogas: insulina, hipoglucemiantes orales, salicilatos, antihistamínicos, diuréticos, propoxifeno, pentamidina, trimetoprim-sulfisoxazol
7.- Varios: insuficiencia renal, malnutrición, infecciones, shock, embarazo, nutrición parenteral total, quemaduras
8.- Hipoglucemias del lactante y del niño

Estos episodios paroxísticos son reversibles una vez que la glucemia vuelve a lo normal, ya sea espontáneamente, ya sea por el efecto del tratamiento sintomático de urgencia.

La hipotermia es un acompañante bien reconocido de la hipoglucemia, estando relacionado el grado de hipotermia con la severidad de la hipoglucemia. La hipotermia actúa como mecanismo protector, limitando el daño neuronal.

Accidentes neuropsíquicos prolongados

Estos episodios aparecen sobre todo en el curso de las hipoglucemias espontáneas, en que las fases de hipoglucemia pueden ser intensas, prolongadas y repetidas, e incluso aparecer verdaderas encefalopatías crónicas, en las cuales las manifestaciones son irreversibles a pesar del tratamiento.

Dentro de estas manifestaciones se deben citar:

- Los comas prolongados que oscilan entre el grado I y III, generalmente incompletamente reversibles.
- Los deterioros mentales profundos: pérdida progresiva de las facultades intelectuales, amnesia, desinterés.
- Los trastornos psiquiátricos duraderos: delirio confusio-onírico, síndrome de Korsakoff, estado demencial.
- Trastornos motores, piramidales y sobre todo extrapiramidales: rigidez difusa, síndrome parkinsoniano, coreoatetosis y estados pseudobulbares.
- Se ha descrito un síndrome periférico muy peculiar, denominado síndrome amiotrófico parestésico, causado por lesiones medulares neurogénicas, en el curso de las hipoglucemias prolongadas.

TIPOS DE HIPOGLUCEMIAS

HIPOGLUCEMIAS REACTIVAS

Bajo esta denominación se han incluido una serie de manifestaciones clínicas que se producen en el período posprandial inmediato, específicamente síntomas autonómicos o β adrenérgicos: taquicardia, temblor, palpitaciones y diaforesis, y que erróneamente se han atribuido a la hipoglucemia. En efecto, en las personas que supuestamente tienen estos desórdenes prácticamente nunca se ha podido confirmar la hipoglucemia mediante la determinación de los niveles séricos de glucosa. Por ello es preferible referir a estos pacientes como portadores de un síndrome idiopático posprandial.

HIPOGLUCEMIAS DE AYUNO

INSULINOMAS

El insulinoma es un tumor funcionante originado en las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas

(Fig. 96/2 y 96/3). Aparece en ambos sexos, tiene un máximo de incidencia entre los 25 y los 50 años de edad, y es muy raro en la infancia. Se ha informado de algunos casos familiares.

Anatomía patológica

El tumor se localiza en el 90% de los casos en el páncreas, mientras que en el 10% tiene una localización aberrante. En general se trata de un tumor solitario, aunque el 10% de los pacientes presentan nódulos múltiples. En algunas ocasiones se asocia a otros tumores endocrinos (adenomatosis endocrina múltiple), y es necesario en cada oportunidad evaluar las funciones paratiroidea e hipofisaria.

El insulinoma es un tumor benigno en el 90% de los casos. Duff ha descrito tres criterios histológicos para definir la benignidad: 1) las células deben ser similares a las de los islotes normales, 2) el tumor debe tener más de 1 mm de diámetro, y 3) debe ser encapsulado y comprimir las estructuras vecinas. Alrededor del 20% de los tumores funcionantes son citológicamente malignos pero no dan metástasis, mientras que los tumores malignos, aparte de sus características histológicas, pueden producir metástasis y tienen un curso clínico muy rápido.

En general, la intensidad de la hipoglucemia se incrementa con la malignidad citológica del tumor, aunque los tumores benignos pueden producir hipoglucemias graves que determinan daño cerebral.

Excepcionalmente, la causa del hiperinsulinismo es una adenomatosis difusa de los islotes de Langerhans o una anormalidad en las células β similar a la presente en niños con nesidioblastosis.

Cuadro clínico

La hipoglucemia del insulinoma es un ejemplo típico de hipoglucemia de ayuno. En estos casos suele observarse la característica tríada descrita por Whipple: a) hipoglucemia espontánea, que aparece en ayunas o tras esfuerzos corporales, acompañada de sintomatología neurológica central, psíquica y vasomotora, b) glucemia durante el episodio inferior a 50 mg/dl, y 3) recuperación rápida y desaparición de toda la sintomatología tras la administración endovenosa u oral de glucosa.

Los síntomas hipoglucémicos de los pacientes con insulinoma sugieren a menudo una enfermedad neurológica o psiquiátrica, y consisten en confusión, letargia, cefaleas, lenguaje arrastrado, signos neurológicos de foco, coma o psicosis franca. No son infrecuentes los trastornos convulsivos. Los episodios por lo común aparecen a la mañana antes del desayuno y pueden ser precipitados por el ejercicio. En general no se presentan los signos atribuibles a la hipersecreción de adrenalina (sudores, sensación de hambre y taquicardia).



Fig. 96/2.- Insulinoma maligno con metástasis hepática (Gentileza Dres. A. Rolle y J. Ferrer)

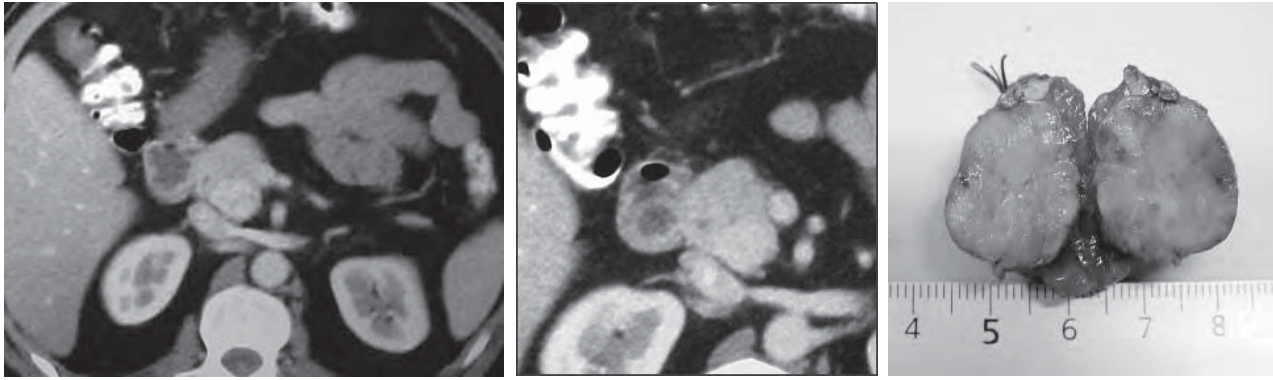


Fig. 96/3.- Insulinoma benigno. TAC en fase arterial y venosa y pieza operatoria (Gentileza Dr. A. Rolle y J. Ferrer).

Otras manifestaciones que orientan hacia un origen orgánico de la hipoglucemia son la gravedad progresiva de los accidentes, la existencia de signos de afectación del páncreas exocrino y el aumento del peso corporal en los casos en que el enfermo ha descubierto que sus molestias se alivian tras la ingesta.

Laboratorio

Glucemia. La provocación de hipoglucemia por el ayuno prolongado es una prueba útil para diferenciar la hipoglucemia de ayuno de la reactiva, pero no posee más especificidad. La prueba suele finalizar cuando al cabo de 72 horas no han aparecido síntomas y la glucemia no descendió de 50 mg/dl. La negatividad de esta prueba no excluye que, ante la sospecha fundada de insulinoma, sea reiterada, ya que el porcentaje de positividad se incrementa con su repetición.

Relación insulina-glucosa. La prueba aislada más específica para certificar la existencia de un insulinoma es la demostración de concentraciones séricas elevadas de insulina en presencia de hipoglucemia. En efecto, puesto que la secreción de insulina en condiciones normales está regulada por el nivel de glucosa en sangre y es inhibida cuando el valor de la glucemia baja, el hallazgo de altas concentraciones de insulina junto con hipoglucemia certifica la existencia de un tumor insulinoscretante.

Como sólo el 50% de los insulinomas están asociados con niveles de insulina en ayunas por encima de 100 μ UI/ml, y teniendo presente que este nivel puede fluctuar de manera considerable en cortos períodos, en ciertos pacientes se descubren concentraciones normales o sólo marginalmente elevadas. Por lo tanto, se debe dar gran jerarquía a la demostración de hiperinsulinemia relativa o de niveles de insulina inapropiados para el valor simultáneo de glucosa. Con el objeto de facilitar una rápida evaluación, se puede recurrir a dos fórmulas:

1.- La relación glucosa/insulina es mayor de 5 en sujetos normales, mientras que en los pacientes con insulinoma los niveles son iguales o menores de 2,5. La especificidad de esta relación es mayor en presencia de hipoglucemia.

2.- La relación corregida insulina/glucosa es aún más sensible. Los sujetos normales tienen valores de menos de 30 μ UI/mg, mientras que en los pacientes con insulinoma se encuentran valores superiores a 50 μ UI/mg y por lo común mucho más altos. Cuando la glucosa plasmática es de 35 mg % o menos, este método es muy sensible.

Se debe tener presente que los obesos pueden tener niveles de insulina circulante elevados sin que exista un insulinoma.

En muchos casos la relación anormal entre glucosa e insulina puede ser demostrada al cabo de 12 horas de ayuno. Ocasionalmente, la prueba debe prolongarse por más tiempo, y entonces es preciso internar al paciente para un adecuado control. Una vez que se evidencian signos de hipoglucemia, se deben obtener las muestras respectivas y suspender la prueba.

En casos raros, la secreción principal de un insulinoma es de proinsulina, y en estos casos es necesario realizar un inmunoensayo específico para su detección.

Determinación del péptido C. El precursor de la insulina, la proinsulina, se divide en la célula beta del islote en dos compuestos: insulina y péptido C. El desarrollo de una técnica de radioinmunoensayo para el péptido C ha hecho posible la medición de este producto, que es secretado en los pacientes con insulinoma. De tal modo, se puede inducir hipoglucemia y medir la concentración hemática del péptido C como medida de la actividad tumoral. La existencia de una concentración de péptido C en el plasma mayor de 300 pmol/L es indicativa de hiperinsulinismo endógeno, mientras que valores menores de 100 pmol/L indican un hiperinsulinismo exógeno.

Se debe tener en cuenta que el aumento simultáneo de la insulina y del péptido C no confirma en forma absoluta la presencia de un insulinoma, ya que la ingesta de sulfonilureas, que estimula la secreción de las células β , también produce una elevación simultánea de ambos productos.

John Service ha establecido los siguientes criterios para atribuir la producción de hipoglucemia al exceso de insulina: un nivel de insulina plasmática de 6 μ UI/mL o mayor (RIA) o de 3 μ UI/mL o mayor (ICMA), un C-péptido de 200 pmol/L o mayor (ICMA), proinsulina de 5 pmol/L o mayor (ICMA), beta-hidroxibutirato de 2,7 mmol/L o menor, y un respuesta generosa (aumento de más de 25 mg/dl) en la glucosa plasmática ante la administración de glucagón intravenoso cuando el paciente está hipoglucémico. En todos los casos se debe descartar la presencia de una sulfonilurea circulante.

Localización

Aunque existe el consenso general que la tomografía axial computada, la resonancia magnética por imágenes y la angiografía del tronco celíaco no son suficientemente sensibles para localizar los insulinomas, los expertos difieren en sus preferencias, probablemente debido a diferencias en las respectivas experiencias. En centros con alta experiencia, el ultrasonido endoscópico (EUS) se ha convertido en la modalidad diagnóstica de elección para la localización tumoral. Debido a la relación anatómica

entre el estómago y el páncreas, la sensibilidad del EUS varía con la localización tumoral, alcanzando al 37% en los localizados en el páncreas distal versus el 83% para los localizados en la cabeza del páncreas. La técnica es altamente dependiente del operador.

La localización regional de los insulinomas puede ser facilitada por la toma de muestras de sangre venosa portal. En este procedimiento, la vena porta es cateterizada por vía percutánea y el catéter es avanzado en las pequeñas venas que drenan el páncreas. Se obtienen niveles plasmáticos de insulina de cada región del páncreas para determinar la localización del tumor. La sensibilidad del método para la localización tumoral varía entre el 67 y el 100%. Este método ha sido reemplazado por la estimulación arterial selectiva con calcio con cateterización ulterior de la vena hepática (test de Imamura-Doppman). En este procedimiento, las arterias esplénica, mesentérica superior y gastroduodenal son cateterizadas en forma selectiva. Se inyecta en forma secuencial calcio, que es un potente secretagogo para el insulinoma, en cada una de estas arterias. Luego se obtienen muestras de sangre de la vena hepática derecha para la determinación de insulina, glucosa y calcio. Este procedimiento tiene una alta sensibilidad para la localización regional de los insulinomas. El método es utilizado primariamente en pacientes con enfermedad persistente o recurrente.

La ultrasonografía intraoperatoria tiene la ventaja de precisar la localización, especialmente en relación con el conducto pancreático. Existe la opinión generalizada que la ultrasonografía intraoperatoria provee la mayor frecuencia de resultados positivos para la localización. En la experiencia de Boukhman y col., esta técnica identifica a los insulinomas con una sensibilidad del 90 al 100%. Algunos expertos sugieren que este procedimiento elimina la necesidad del empleo de otros métodos preoperatorios de localización.

Terapéutica

El tratamiento del insulinoma consiste en su extirpación quirúrgica. Cuando se trata de un adenoma único y bien circunscripto, la ablación selectiva resuelve el problema. Si los tumores son múltiples, o si no se descubre tumor en la exploración, se ha recomendado la pancreatectomía de las dos terceras partes distales. En favor de esta última técnica está el hecho de que se extirpan entre el 22 y el 45% de los tumores no aparentes para el cirujano en el momento de la operación, con curación del 50% de los pacientes en los cuales el tumor no se halló en el espécimen. Los pacientes de este grupo probablemente tienen una hiperplasia de las células beta que se soluciona con la resección de una parte del páncreas. Si el paciente no mejora después de la pancreatectomía distal, es aconsejable la reexploración para realizar una pancreatectomía total.

El tratamiento de la hipoglucemia grave por tumores insulares malignos no resecales es poco satisfactoria. La ingesta de comidas frecuentes con alto contenido de carbohidratos produce cierta mejoría. El uso de esteroides puede ser beneficioso durante un tiempo. Recientemente se ensayó con buen resultado el empleo de diazóxido por su efecto hiperglucemiante. La estreptozocina, urea nitrogenada aislada del *Streptomyces actinomiogenes*, se ha utilizado con cierto éxito, por su capacidad de destrucción selectiva de las células beta. La droga se administra por vía endovenosa en un esquema semanal de 0,6 a 1,0 g/m² de superficie corporal. Se obtiene una respuesta bio-

química favorable en el 65% de los pacientes y una disminución mensurable en el tamaño del tumor en el 50%.

HIPOGLUCEMIA POR TUMORES EXTRAINSULARES

La hipoglucemia se asocia con una gran variedad de tumores. En la Tabla 96/2 se indica una clasificación de acuerdo a su origen embriológico.

Actualmente se acepta que el mediador hormonal de la hipoglucemia en estos casos es la producción excesiva de *insulin-like growth factor II* (IGF-II). La causa principal de hipoglucemia es un aumento significativo del almacenamiento de glucosa en el tejido muscular, donde se encuentra gran cantidad de receptores de insulina y de IGF-II.

La determinación del IGF-II plasmático, en particular del dominio E (*Big IGF-II*) del mismo, es muy importante para establecer el diagnóstico de un tumor productor de hipoglucemia no secretor de insulina. En tal caso se debe extremar su búsqueda, ya que la cirugía puede ser curativa.

El tratamiento de los tumores extrapancreáticos productores de hipoglucemia incluye la cirugía, radioterapia o quimioterapia. En los casos en que no se puede recurrir más que al tratamiento paliativo, la hormona de crecimiento parece ser particularmente efectiva para suprimir los episodios de hipoglucemia en algunos casos, con reversión de los disturbios metabólicos.

INSUFICIENCIA SUPRARRENAL

Según Williams, en el 30% de los pacientes con insuficiencia suprarrenal existen episodios de hipoglucemia, otro 30% presenta una hipoglucemia química en ayunas y una curva plana en la prueba de tolerancia a la glucosa, sin signos clínicos de hipoglucemia, y el resto no tiene trastornos del metabolismo glúcido.

Las características de la hipoglucemia de la insuficiencia suprarrenal son muy particulares: raramente son espontáneas, suelen ser desencadenadas por el ayuno y traducen la incapacidad del organismo para tolerar una circunstancia hipoglucemiante. Por otra parte, pueden aparecer manifestaciones de hipoglucemia con cifras de glucosa discretamente subnormales, lo cual sugiere una disminución del umbral de tolerancia a la hipoglucemia. Una circunstancia particularmente difícil es la de los pacientes diabéticos que desarrollan una insuficiencia su-

Tabla 96/2. Tumores extrapancreáticos asociados con hipoglucemia

Mesodérmicos
A. Mesenquimatosos
Fibrosarcoma de células fusiformes
Leiomioma
Mesotelioma
Rabdomiosarcoma
Liposarcoma
Reticulosarcoma
B.-Carcinoma corticosuprarrenal: síndrome de Anderson
Endodérmicos
Hepatoma
Colangiocarcinoma
Carcinoma gástrico
Carcinoma de colon
Tumor de Wilms

prarrenal, en cuyo caso se constatan episodios recurrentes de hipoglucemia severa con dosis relativamente bajas de insulina y un aumento marcado de la glucemia cuando se reduce la dosis de insulina.

Los signos neurológicos reaccionales (taquicardia, trastornos vasomotores, transpiración, sensación de hambre) en general no existen, mientras que los signos deficitarios (amaurosis, hemiplejía, afasia) y de irritación neurológica (convulsiones), que reflejan una anoxia cerebral, dominan el cuadro y pueden confundir el diagnóstico en ausencia de circunstancias evocadoras. La hipotermia o la fiebre son a veces un signo diagnóstico importante. La hipotermia constituye un signo concomitante bien conocido de hipoglucemia, probablemente originada en una disfunción hipotalámica. La fiebre ha sido atribuida a la estimulación de los mecanismos reguladores hipotálamo-simpáticos de producción de calor.

El mecanismo de estas hipoglucemias se resume en un déficit de hormonas contrarreguladoras de la insulina: cortisol y adrenalina, con disminución de la neogluconeogénesis, de la glucogenólisis y de las posibilidades de antagonizar los efectos de la insulina.

El diagnóstico se establece por el dosaje de glucosa en sangre y la cortisolemia en el momento de las manifestaciones de hipoglucemia.

El tratamiento sustitutivo se basa en la administración de glucosa hipertónica y corticoides.

HIPOGLUCEMIAS EN ENFERMEDADES HEPÁTICAS

Diversas enfermedades hepáticas producen hipoglucemia, que aparece, por lo común, en afecciones que comprometen al hígado en forma extensa y difusa, ya sea desde el punto de vista morfológico o funcional. Ejemplos de daño morfológico son la cirrosis, la hepatitis y el carcinoma difuso. En tales casos, la curva de tolerancia glúcida muestra un nivel de glucosa en ayunas bajo (<50mg/dl) un pico elevado tras su administración y un retorno inadecuado a lo normal. El nivel bajo en ayunas se debe a la incapacidad del hígado dañado para producir glucosa. Laseudodiabetes es el resultado de la incapacidad hepática para acumular carbohidratos.

Varios defectos enzimáticos sin cambios morfológicos significativos también pueden producir hipoglucemia. Los defectos enzimáticos hepáticos asociados con hipoglucemia se comprueban generalmente en niños, rara vez en adultos.

HIPOGLUCEMIA INDUCIDA POR ALCOHOL

La hipoglucemia sintomática secundaria al consumo de alcohol fue descrita hace más de 60 años, y continúa siendo una causa importante y probablemente subdiagnosticada de morbilidad y mortalidad. Marks y Teale describen cuatro tipos de hipoglucemia asociados con alcohol, a saber: a) hipoglucemia de ayuno simple inducida por alcohol, b) cetoacidosis alcohólica asociada con hipoglucemia, c) exacerbación por el alcohol de la hipoglucemia inducida por sulfonilureas o por insulina, y d) hipoglucemia reactiva inducida por el alcohol.

La hipoglucemia que ocasionalmente acompaña a la ingesta de alcohol puede generar daño cerebral irreversible y muerte. En adultos, entre los 30 y los 60 años de edad, el alcohol, solo o combinado con insulina o hipoglucemiantes orales, causa el 70% de todos los casos de hipoglucemia inducida por drogas. La hipoglucemia es

una complicación infrecuente del alcoholismo, que a su vez es una condición muy común; mientras que el alcohol es una causa común de hipoglucemia espontánea, que comparativamente es una condición rara. En el estudio reciente de Sucov, sólo el 0,9% de 584 individuos con prueba positiva para etanol en sangre presentó hipoglucemia. Algunos casos pueden atribuirse a una susceptibilidad individual causada por anomalías enzimáticas congénitas o adquiridas. Existe también una notable vulnerabilidad a los efectos hipoglucemiantes del alcohol en pacientes con escasa capacidad para activar la gluconeogénesis durante el ayuno, como en los portadores de insuficiencia suprarrenal, tirotoxicosis y diabetes mal controlada. Especial atención se debe prestar en niños hallados inconscientes por la eventual ingestión accidental de alcohol.

El alcohol produce hipoglucemia a través de la inhibición de la gluconeogénesis hepática durante el ayuno, cuando los depósitos de glucógeno del hígado se encuentran en depleción. Esta inhibición de la gluconeogénesis hepática se halla vinculada con el incremento del consumo del aceptor de hidrógeno NAD durante el metabolismo del alcohol, lo cual produce acumulación de la forma reducida NADH.

La hipoglucemia inducida por el alcohol puede ser refractaria al tratamiento, condicionando lesión cerebral definitiva o muerte. La recuperación depende de la identificación y el tratamiento precoz del estado hipoglucémico. La medicación ideal para ello es la glucosa. Además, debe mantenerse una perfusión de glucosa hasta eliminar completamente el alcohol, restablecer los depósitos de NAD y generar hiperglucemia. Es necesaria la administración concomitante de electrolitos y bicarbonato para corregir los desequilibrios y la acidosis láctica. Se aconseja también el suplemento de vitamina B.

HIPOGLUCEMIAS INDUCIDAS POR DROGAS

Numerosas drogas han sido inculpadas de producir hipoglucemia en una o más ocasiones (Tabla 96/3). Para la mayoría de las mismas se desconocen los posibles mecanismos de acción, habiéndose establecido una relación causal para sólo algunas de ellas. Debido a su particular frecuencia, se describirán las hipoglucemias asociadas con las sulfonilureas y con la insulina.

Hipoglucemias por sulfonilureas

Las sulfonilureas han sido reconocidas cada vez con mayor frecuencia como agentes causales de episodios hipoglucémicos.

En relación a sus características farmacológicas, la clorpropamida presenta el mayor riesgo de producción de hipoglucemias patológicas, debido a su vida media prolongada (> 36 horas) y la existencia de metabolitos activos; pero todas ellas pueden ser causa de hipoglucemia aguda.

Las hipoglucemias producidas por las sulfonilureas en general resultan de la asociación de una dosis efectiva del fármaco y de un factor predisponente, que puede ser la edad avanzada, presencia de un accidente cerebrovascular, ingesta de alcohol, etcétera.

Puesto que el hígado es el órgano encargado de la metabolización de las sulfonilureas, es obvio que en pacientes con hepatopatías graves se prolongue la duración de acción de estos fármacos, en particular de la tolbutamida, glipizida y gliburida. La inadecuada eliminación de las sulfonilureas y sus metabolitos activos por el riñón, en

Tabla 96/3. Drogas asociadas con la producción de episodios de hipoglucemia.

Inhibidores de la ACE	Enflurane	Nadolol	Acetazolamida
Fenoterol	Nefazodone	Acetohexamida	Fluoxetine
Octreótido	Aspirina	Orfenadrina	Azapropazona
Fursemina	Diuréticos	Oxitetraciclina	Benzodiazepinas
Glibenclamida	Acido paraminobenzoico	Cloroquina	Haloperidol
Paracetamol	Clorpromazina	Halotano	Pentamidina
Cibenzolina	Imipramina	Fenindiona	Cimetidina
Ciprofloxacina	Clipizide	Dicumarol	Difenhidramina
Disopiramina	Doxepin	Ectasy	Etomidato
Etionamida	Isoniacida	Indometacina	Insulina
Interferon alfa	Ritodrina	Lidocaína	Litio
Metahexamida	Metoprolol	Fenformina	Fenitoína
Fenilbutazona	Pindolol	Proproxifeno	Propranolol
Quinina	Ranitidina	Sulfadiazina	Sulfametoxazol
Terbutalina	Tolbutamida	TMS	Warfarina

particular en el caso de la clorpropamida, como resultado de una insuficiencia renal, también puede ser causa de acumulación y de un exceso de acción.

La nutrición inadecuada de cualquier origen, los errores dietéticos, sobre todo en el sentido de la excesiva restricción de carbohidratos, y las enfermedades intercurrentes pueden condicionar coma hipoglucémico, en pacientes que reciben sulfonilureas, si no se ajustan las dosis.

Es muy importante reconocer la posibilidad de interacciones medicamentosas en pacientes que reciben hipoglucemiantes orales. El mecanismo de acción de los antidiabéticos orales de la familia de las sulfonilureas radica en la liberación de la insulina a partir de ligaduras fisiológicas en el páncreas y en la sangre. Por su parte, los antidiabéticos se encuentran ligados en el suero en forma parcial a la albúmina, siendo activa solamente la porción libre. Los medicamentos que liberan esta unión potencian los efectos de los antidiabéticos orales.

El coma hipoglucémico producido por las sulfonilureas puede presentarse en forma súbita, aunque más frecuentemente es precedido por un período variable, que se puede definir como prodrómico. En general, en estos pacientes, y particularmente si son ancianos, es raro que aparezcan las manifestaciones clásicas, tales como taquicardia, ansiedad, nerviosismo, transpiración, alteraciones visuales y astenia, que caracterizan a la hipoglucemia desencadenada por la insulina en los jóvenes. Es probable que tales manifestaciones, atribuidas a una reacción adrenérgica ante la hipoglucemia, sean raras en el anciano por el déficit de la respuesta adrenérgica o por la instauración generalmente lenta de la hipoglucemia en estos casos.

Los signos premonitorios más frecuentes en este tipo de hipoglucemia son un malestar vago y general, insomnio o somnolencia, anorexia, náuseas, vértigo o aturdimiento, cefaleas, períodos de apatía o confusión mental, episodios psicopáticos o depresivos, alteraciones del lenguaje y dificultad al caminar. Estos síntomas no se correlacionan con los valores de glucemia determinados, ya que es evidente que existe una notable variabilidad individual de tolerancia a la hipoglucemia, sobre todo si ésta se instaura progresivamente.

El síntoma más grave, la pérdida del estado de conciencia y el coma, puede aparecer en forma súbita, sin prodromos, en el 40% de los casos, a veces junto con hipertonía o hipotonía muscular, rigidez de nuca, trismo,

contractura tónico-clónica, fasciculaciones, etc. Es posible observar una pérdida de la sensibilidad a los estímulos dolorosos, déficit de la sensibilidad profunda, disartria grave o afasia, incontinencia de esfínteres y manifestaciones coreoatetósicas.

La frecuencia y la gravedad de la sintomatología neuropsíquica, la aparición brusca o con prodromos inespecíficos y la presencia de signos focales llevan a menudo a confundir el diagnóstico de esta encefalopatía con un accidente cerebrovascular.

El diagnóstico de laboratorio se basa en el hallazgo de hipoglucemia. En algunos casos, interpretados como primariamente neurológicos, el diagnóstico se establece al encontrar niveles muy bajos de glucosa en el líquido cefalorraquídeo tras una punción lumbar.

El coma hipoglucémico determinado por las sulfonilureas tiene una mortalidad del 10 al 15%, mientras que la del coma hipoglucémico desencadenado por la insulina es del 3%. El pronóstico es más grave en pacientes tratados con sulfonilureas de larga duración y en quienes la hipoglucemia cursa durante un tiempo prolongado. Otros factores que agravan el pronóstico son la concomitancia de etilismo, insuficiencia renal o hepática, hipoalimentación y aterosclerosis cerebral.

La terapéutica del coma hipoglucémico desencadenado por las sulfonilureas exige el inmediato reemplazo de glucosa. Si el coma se prolonga pueden instalarse lesiones irreversibles del sistema nervioso central. Debe administrarse glucosa hipertónica por vía endovenosa y luego continuar con una perfusión de glucosa hasta que los datos de laboratorio indiquen que está superada la tendencia a la recidiva de la hipoglucemia. Un hallazgo común a todos los casos de hipoglucemia severa inducida por sulfonilureas es la larga duración requerida del tratamiento una vez que el coma se ha instalado. Es habitual que se requieran períodos de infusión de glucosa de 36 horas o más y pueden ser necesarios hasta siete días de tratamiento en los intentos de suicidio.

Para el tratamiento de la sobredosis de hipoglucemiantes orales, es recomendable el empleo de octreotido en forma subcutánea en dosis de 50 µg cada seis u ocho horas, obviando incluso la necesidad de la administración parenteral de dextrosa. El octreotido es un potente inhibidor de la liberación de insulina y de glucagon.

En los casos graves se puede utilizar glucagon. La inyección se puede realizar por vía subcutánea o intra-

muscular, y el comienzo de acción de la recuperación no varía entre ambos métodos. Se requieren entre 10 y 20 minutos hasta que la dosis sea absorbida y el glucógeno sea movilizado desde el hígado. La duración de acción de este tratamiento es de 60 a 120 minutos. La dosis de 1 mg es apropiada para aumentar la concentración de glucosa por encima de los valores normales. Debido a que este péptido causa sólo un aumento transitorio en la concentración de glucosa, los pacientes deben recibir cierta ingesta para prevenir la recurrencia de la hipoglucemia.

Si una vez restaurada la normoglucemia persiste el deterioro neurológico, es aconsejable administrar dexame-tosa intravenosa y una infusión de manitol. La mayoría de los pacientes se recuperan completamente y sin secuelas, aunque se han descrito casos de deterioro neurológico persistente y hasta muerte, en particular en ancianos. Los pacientes nunca deben ser dados de alta hasta que el agente responsable de la hipoglucemia haya sido completamente eliminado, lo cual puede requerir varios días de tratamiento.

Hipoglucemia inducida por insulina

En la actualidad, la hipoglucemia inducida por insulina afecta a dos poblaciones particulares, los diabéticos en tratamiento con la hormona y los pacientes internados en terapia intensiva en los cuales se pretende obtener un control estricto de la glucemia.

Hipoglucemia inducida por insulina en el diabético

La hipoglucemia iatrogénica produce morbilidad recurrente en muchos individuos con diabetes tipo 1 y en menos con diabetes tipo 2, siendo en ocasiones fatal. La posibilidad del desarrollo de hipoglucemia generalmente impide un mantenimiento permanente de la euglucemia en los pacientes diabéticos, y por lo tanto dificulta el mantenimiento a largo tiempo de los beneficios de dicha euglucemia. Se admite que la hipoglucemia iatrogénica es el factor limitante del manejo de la glucemia en los diabéticos.

Mientras que la presentación clínica es generalmente característica, en particular para los individuos diabéticos experimentados, los síntomas neurogénicos y neuroglucopénicos de la hipoglucemia no son específicos y relativamente insensibles; por ello, muchos episodios pasan inadvertidos.

La hipoglucemia es un hecho frecuente en individuos con diabetes tipo 1. Aquellos que intentan mantener un control estricto de la glucemia, sufren un número variable de episodios de hipoglucemia asintomática; se admite que los niveles de glucosa en plasma pueden ser menores de 50-60 mg/dl el 10% del tiempo. Estos pacientes sufren un promedio de dos episodios de hipoglucemia sintomática por semana, y un episodio de hipoglucemia severa, al menos temporariamente incapacitante, una vez por año. Se estima que del 2 al 4% de las muertes en individuos con diabetes tipo 1 puede ser atribuible a la hipoglucemia.

La incidencia de hipoglucemia severa en pacientes con diabetes tipo 2 es menor, alcanzando al 10% de los episodios atribuibles en pacientes con diabetes tipo 1, aun durante la terapéutica agresiva con insulina. Esta incidencia es menor aún en pacientes tratados con antidiabéticos orales.

En un periodo de seguimiento de seis años de pacientes con diabetes tipo 2 en el U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS), el 2,4% de aquellos que utilizaban met-formina,

el 3,3% de aquellos que utilizaban sulfonilurea, y el 11,2% de aquellos que utilizaban insulina sufrieron episodios de hipoglucemia mayor, que requirieron atención médica o admisión al hospital. En comparación, el 65% de los pacientes tratados intensamente con diabetes tipo 1 en el Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) sufrieron hipoglucemia severa en un seguimiento de 6,5 años.

Los factores de riesgo convencionales para la hipoglucemia iatrogénica se basan en la premisa que el exceso absoluto o relativo de insulina, ya sea inyectada o a partir de la secreción estimulada por antidiabéticos orales, es el mayor determinante de riesgo. El exceso absoluto o relativo de insulina se produce cuando: 1) la dosis de insulina es excesiva, mal administrada en el tiempo o del tipo inadecuado; 2) el aporte exógeno de glucosa es escaso, ya sea por ayuno advertido o inadvertido; 3) disminuye la producción endógena de glucosa, como luego de la ingesta de alcohol; 4) aumenta la utilización de glucosa, como durante el ejercicio; 5) aumenta la sensibilidad a la insulina, como luego del ejercicio, a medianoche o luego de la pérdida de peso; y 6) cuando el *clearance* de insulina está disminuido, como ocurre en la insuficiencia renal terminal.

Como ya se adelantó, la disminución del nivel de glucosa en plasma desencadena una secuencia característica de respuestas que incluye: 1) disminución de la secreción de insulina a medida que la concentración de glucosa disminuye dentro del rango fisiológico; 2) aumento de la secreción de glucagon y de epinefrina, además de otras respuestas neuroendocrinas, a medida que la concentración de glucosa disminuye inmediatamente por debajo del rango fisiológico, y 3) síntomas neurogénicos y neuroglucopénicos, y deterioro cognitivo, con niveles de glucosa plasmática por debajo de 50-55 mg/dl.

Los mecanismos precedentes no son operativos en los pacientes que reciben insulina. En efecto, la administración de insulina exógena produce una disminución de los niveles plasmáticos de glucosa, en particular en pacientes con diabetes tipo 1. A medida que los niveles de glucosa disminuyen, la concentración de insulina no disminuye concomitantemente, ya que la misma simplemente es el resultado de la absorción pasiva de la insulina administrada y de su farmacocinética. Por ello, la primera defensa contra la hipoglucemia se pierde en el diabético tipo 1. Por otra parte, a medida que los niveles de glucosa disminuyen, la secreción de glucagon no aumenta. Ello depende de un defecto en la señal de alerta, cuyo mecanismo no se conoce, pero que posiblemente sea el resultado de la deficiencia de insulina endógena. Por ello, tanto el primero como el segundo mecanismo de defensa a medida que progresa la hipoglucemia no son operativos. Estos pacientes dependen por ello, del tercer mecanismo de defensa, o sea la secreción incrementada de epinefrina. Sin embargo, la secreción de epinefrina ante la hipoglucemia se encuentra atenuada en la diabetes tipo 1. El umbral de glucemia para la respuesta de epinefrina está desviado hacia niveles plasmáticos más bajos de glucosa, lo cual depende en gran parte de los episodios de hipoglucemia recientes. En definitiva, todos los mecanismos de defensa contra la hipoglucemia progresiva (disminución de la insulina, aumento del glucagon y aumento de la epinefrina) están característicamente alterados en la diabetes tipo 1 establecida.

Como ya se adelantó, la hipoglucemia iatrogénica es mucho menos frecuente en la diabetes tipo 2. Los meca-

nismos contrarregulatorios de la hipoglucemia están generalmente intactos en los primeros tiempos de la diabetes tipo 2, lo que explica la baja frecuencia de hipoglucemia. Sin embargo, a medida que la enfermedad progresa la hipoglucemia iatrogénica se hace progresivamente más limitante al adecuado control de la glucemia. En las etapas avanzadas de la enfermedad, se debe esperar que estos pacientes presenten una conducta similar a la de los pacientes con diabetes tipo 1.

Recientemente se ha insistido en el concepto de fallo autonómico asociado con la hipoglucemia, entendiendo por tal que los episodios recientes de hipoglucemia producen tanto un defecto en los mecanismos de contrarregulación, por la reducción de la respuesta a la epinefrina a subsecuentes episodios de hipoglucemia en el contexto de una respuesta abolida de glucagon; como una falta en el reconocimiento de la hipoglucemia por carencia de manifestaciones clínicas de la misma, por reducción de la respuesta autonómica y por lo tanto de los síntomas neurogénicos; lo que conduce a un círculo vicioso de hipoglucemias recurrentes. En pacientes con diabetes tipo 1, la presencia de episodios recientes de hipoglucemia se asocia con 1) desviación del umbral de la glucemia hacia niveles más bajos de glucosa plasmática para el desarrollo de signos autonómicos y disfunción cognitiva a la siguiente hipoglucemia; 2) deterioro de los mecanismos de defensa contra la hiperinsulinemia, y 3) reducción de la detección de la hipoglucemia en el contexto clínico. Los mediadores y mecanismos de este fallo autonómico se desconocen.

El diagnóstico de hipoglucemia inducida por insulina se puede establecer por la medición simultánea de la insulina y del péptido C. El péptido C y la insulina son los dos productos de degradación de la proinsulina, produciéndose en cantidades equimolares. La elevación conjunta de los niveles de insulina y de péptido C se produce en el insulinoma; en contraste con lo que ocurre en la hipoglucemia resultante de la administración exógena de insulina, en la cual el péptido C se encuentra disminuido.

El tratamiento de la hipoglucemia inducida por insulina o por hipoglucemiantes orales variará en función de la gravedad del cuadro (Fig. 96/4).

En el año 1995, la American Diabetes Association estableció los criterios de hospitalización de los pacientes con episodios agudos de hipoglucemia, los cuales incluyen:

1. Glucemia menor de 50 mg/dl con persistencia de los síntomas luego de su corrección.
2. Coma, convulsiones o conductas alteradas presuntamente atribuibles a la presencia de hipoglucemia.
3. Hipoglucemia secundaria al empleo de hipoglucemiantes orales.

4. Ausencia de personal responsable a cargo de un individuo recuperado de un episodio de hipoglucemia.

Hipoglucemia inducida por insulina en el paciente crítico

La hiperglucemia y la resistencia a la insulina son comunes en la enfermedad crítica y se asocian con complicaciones y mortalidad. En el año 2001, van den Berghe y col. informaron que la terapéutica intensiva con insulina en pacientes internados en una unidad de cuidados intensivos quirúrgicos reducía la mortalidad y la morbilidad. En el año 2006, el mismo grupo realizó un estudio que demostró que la terapéutica intensiva con insulina durante la estadía en terapia intensiva disminuía la morbilidad pero no reducía significativamente el riesgo de muerte en los pacientes críticos en una UTI médica. Sin embargo, en aquellos pacientes que permanecían por tres días o más, la terapéutica intensiva con insulina redujo tanto la morbilidad como la mortalidad. A partir del estudio inicial, y a pesar de no existir, hasta muy recientemente, estudios que avalaran los resultados precedentes, múltiples trabajos y guías recomendaron el control estricto de la glucemia en los pacientes en terapia intensiva.

El riesgo más importante asociado con la terapéutica intensiva con insulina es la producción de hipoglucemia. En el estudio original de van den Berghe, la presencia de hipoglucemia aumentó en el grupo de tratamiento intensivo; 5,1% de los pacientes experimentaron un valor de glucosa en sangre <40 mg/dl al menos una vez en contraste con 0,8% en el grupo control. De acuerdo con los autores, todos los incidentes de hipoglucemia fueron relativamente leves sin consecuencias severas o permanentes. Sin embargo, otros autores que utilizaron protocolos similares hallaron una incidencia de hipoglucemia de hasta el 16%.

Vriesendorp y col., utilizando un protocolo similar al de van den Berghe y col., comprobaron que sobre 2.272 pacientes tratados en terapia intensiva, 6,9% experimentaron al menos un episodio de hipoglucemia. Los factores que se asociaron con hipoglucemia en esta población fueron la utilización de hemofiltración venovenosa con sustitución basada en bicarbonato, la disminución en la nutrición sin ajuste concomitante de la infusión de insulina, la presencia previa de diabetes mellitus, la presencia de sepsis y soporte inotrópico. El empleo simultáneo de octreotido con insulina también se asoció con hipoglucemia.

Se debe tener presente que según el concepto de van den Berghe, el control estricto de la glucemia involucra el mantenimiento en todo momento de niveles de glucosa en plasma por debajo de 110 mg/dl. El inicio de un protocolo de tratamiento intensivo con insulina según estos preceptos exige importantes medidas de implementación,

Leve	Hidratos de carbono de absorción lenta y proteínas		
Moderada	Hidratos de carbono de absorción rápida	Hidratos de carbono de absorción lenta y proteínas	
Grave	No dar alimentos por vía oral, Glucagón (*), Glucosa endovenosa	Hidratos de carbono de absorción rápida	Hidratos de carbono de absorción lenta y proteínas
	Primera etapa	Segunda etapa	Tercera etapa

(*) No administrar en caso de hipoglucemia inducida por hipoglucemiantes orales. Se puede utilizar en estos casos Diazóxido u Octreótido

Fig. 96/4. Secuencia de tratamiento de la hipoglucemia inducida por insulina o antidiabéticos orales.

que incluyen protocolos destinados al personal de enfermería con guías detalladas para la administración de la hormona, mediciones frecuentes de la glucemia y un entrenamiento extensivo para médicos y enfermeras. Todos los pacientes deben recibir infusiones de glucosa para minimizar las consecuencias neurológicas potenciales de la hipoglucemia. A ello se debe agregar que la determinación a la cabecera de la cama de los niveles de glucosa se realiza habitualmente con dispositivos manuales de análisis, los cuales no han sido adecuadamente validados en terapia intensiva. Sobre la base de ello, muchos autores han propuesto una política más liberal de control de la glucemia con el objeto de evitar episodios de hipoglucemia, citando como ejemplo que el grupo de *Surviving Sepsis Campaign*, en su última recomendación (Dellinger 2008), indica como nivel óptimo de glucemia aquel inferior a los 150 mg/dl. Dos estudios recientes, el VISEP y el GLUCONTROL, fueron suspendidos antes de concluir por la elevada incidencia de episodios de hipoglucemia en los pacientes sometidos a tratamiento intensivo con insulina. Está pendiente de terminación un nuevo estudio (The NICE/SUGAR trial) destinado a establecer la utilidad definitiva del control estricto de la glucemia en los pacientes críticos.

Hipoglucemias inducida por otras drogas

Muchas otras drogas pueden producir hipoglucemia. Las dosis elevadas de salicilatos, β bloqueantes y drogas basadas en sulfas están comúnmente implicadas. La pentamidina a las dosis utilizadas para tratar la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* también puede producir hipoglucemia. La quinina, y drogas antiarrítmicas como la disopiramina también se han asociada con hipoglucemia. Los antibióticos del grupo de las quinolonas (gatifloxacina, levofloxacina) recientemente han recibido atención por su tendencia a producir disglucemia.

HIPOGLUCEMIA EN LAS INFECCIONES

Las enfermedades infecciosas pueden asociarse con hipoglucemia. Debido a los problemas médicos coexistentes que presentan los pacientes con infecciones graves, la relación entre un proceso infeccioso particular y la hipoglucemia es compleja.

La hipoglucemia puede ser una manifestación de la sepsis grave. Las causas posibles de hipoglucemia en este contexto incluyen depleción de los depósitos de glucógeno, deterioro de la gluconeogénesis y aumento de la utilización periférica de la glucosa. Signos comunes a ambos padecimientos son la hipotensión, alteraciones del estado mental y acidosis metabólica.

La hipoglucemia es un hallazgo común en los pacientes cirróticos con sepsis, afectando al 50% de los mismos, siendo indicativa de un pronóstico extremadamente grave.

Las diarreas infecciosas son una causa frecuente de muerte en niños de uno a cinco años de edad en los países en desarrollo, y la hipoglucemia puede aparecer en el 4,5% de los niños que requieren hospitalización y en el 43% de los que mueren.

En años recientes, la hipoglucemia se ha reconocido como una grave complicación de la malaria por *Plasmodium falciparum*. El pronóstico de estos pacientes es particularmente malo. Los factores causales principales serían el aumento en la producción de insulina inducido por la terapéutica con quinina y el aumento del consumo

de glucosa por el parásito, jugando cierto rol el mal estado nutricional previo del huésped.

HIPOGLUCEMIA EN LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

Aproximadamente el 1,2% de los adultos hospitalizados en un hospital de derivación en EE.UU. presentaron hipoglucemia. En el 49% de los pacientes hipoglucémicos se reconoció una insuficiencia renal crónica; el 43% presentaron diabetes concomitante.

El paciente característico es un insuficiente renal crónico grave y la hipoglucemia frecuentemente es un componente de la enfermedad terminal.

El mecanismo de la hipoglucemia es incierto. La insuficiencia renal se asocia con alteración de la glucogenólisis y limitaciones de la gluconeogénesis, tanto hepática como renal. También se ha reconocido una prolongación de la vida media de la insulina, fallo concomitante de otros órganos, efecto de drogas, en particular β bloqueantes, infección y empleo de diálisis sin aporte de glucosa.

BIBLIOGRAFÍA

- Amiel S., Dixon T., Mann R.: Hypoglycaemia in Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine* 25:245-2008
- Binder C., Bendtson I.: Hypoglycemia. *Bailliere's Clin Endocr Metab* 6:23-1992
- Bolli G., Fanelli C.: Physiology of glucose conterregulation to hypoglycemia. *Endoc Metab Clin N Am* 28:467-1999
- Boukhman M., Karoni J., Shaver J.: Localization of insulinomas. *Arch Surg* 134:818-1999
- Cox D., Gonder Frederick L., Ritterband L.: Prediction of severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 30:1370-2007
- Cryer P.: Symptoms of hypoglycemia, thresholds for their occurrence, and hypoglycemia unawareness. *Endoc Metab Clin N Am* 28:495-1999
- Cryer P., Davis S., Shamooh H.: Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care* 26:1902-2003
- Cryer P.: Diverse causes of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *N Engl J Med* 35:2272-2004
- Davidson J., Paterson K.: Insulin: adverse reactions and clinical problems. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 15:79-1996
- Dellinger R., Levy M., Carlet J.: *Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management fo severe sepsis and septic shock. Crit Care Med* 36:296-2008
- Ellger B., Debaveye Y., Vanhorebeek I.: Survival benefits of intensive insulin therapy in critical illness. *Diabetes* 55:1096-2006
- Finkelmann J., Oyen L., Afessa B.: Agreement between bedside and plasma glucose measurement in the ICU setting. *Chest* 127:1749-2005
- Finlayson E., Clark O.: Surgical treatment of insulinomas. *Surg Clin N Am* 84:775-2004
- Fischer K., Lees J.: Hypoglycemia in hospitalized patients. *N Engl J Med* 315:1245-1986
- Guettier J., Gorden P.: Hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin N Am* 35:753-2006
- Hardy K., Burge M.: A treatable cause of recurrent severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 17:722-1994
- Herbel G., Boyle P.: Hypoglycemia: pathophysiology and treatment. *Endoc Metab Clin N Am* 29:725-2000
- Kerr D., Cheyne E., Thomas P.: Influence of acute alcohol ingestion on the hormonal responses to modest hypoglycaemia in patients with Type 1 diabetes. *Diabetic Medicine* 24:312-2007
- Krinsley J.: Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc* 79:992-2004
- Krinsley J.: Perioperative glucose control. *Curr Opin Anaesthesiol* 19:111-2006

- Lefebvre PP: Hypoglycemia or non hypoglycemia. *Acta Clin Belgica* 52:241-1997
- Likhari T., Magzoub S., Griffiths M.: Screening for Addison's disease in patients with type 1 diabetes mellitus and recurrent hypoglycaemia. *Postgrad Med J* 83:420-2007
- Malone M., Klos S., Gennis V.: Frequent hypoglycemic episodes in the treatment of patients with diabetic ketoacidosis. *Arch Intern Med* 152:2472-1992
- Marks V.: Recognition and differential diagnosis of spontaneous hypoglycemia. *Clin Endocrinology* 37:309-1992
- Marks V., Teale D.: Investigation of hypoglycemia. *Clinical Endocrinology* 44:133-1996
- Marks V., Teale D.: Drug-induced hypoglycemia. *Endoc Metab Clin N Am* 28:355-1999
- Marks V., Teale D.: Hypoglycemia: factitious and felonious. *Endoc Metab Clin N Am* 28:579-1999
- McNay E., Williamson A., McCrimmon R.: Cognitive and neural hippocampal effects of long term moderate recurrent hypoglycemia. *Diabetes* 55:1088-2006
- Ober K.: Alterations in fuel metabolism in critical illness: hypoglycemia. En Ober K.: *Contemporary endocrinology: endocrinology of critical disease*. Human Press Inc, Totowa, NJ 1997
- Polderman K., Girbes A.: Intensive insulin therapy: of harm and health, of hyper and hypoglycemia. *Crit Care Med* 34:246-2006
- Preiser J., Devos P.: Clinical experience with tight glucose control by intensive insulin therapy. *Crit Care Med* 35:(Suppl)S503-2007
- Saudek Ch.: Recurrent hypoglycemia. *JAMA* 264:2791-1990
- Service F.: Hypoglycemic disorders. *New Engl J Med* 332:1144-1995
- Service F.: Hypoglycemia. *Med Clin N Am* 79:1:1995
- Service F.: Classification of hypoglycemic disorders. *Endoc Metab Clin N Am* 28:501-1999
- Service F.: Diagnostic approach to adults with hypoglycemic disorders. *Endoc Metab Clin N Am* 28:519-1999
- Sucov A., Woolard R.: Ethanol associated hypoglycemia is uncommon. *Acad Emerg Med* 2:185-1995
- The NICE/SUGAR trial. <http://www.clinicaltrials.gov/ct/gui/show/NCT00220987>
- Van den Berghe G., Wouters P., Weekers F.: Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 345:1359-2001
- Van den Berghe G., Wilmer A., Hermans G.: Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 354:449-2006
- Vanhorebeek I., Langouche L., Van den Berghe G.: Tight blood glucose control: what is the evidence? *Crit Care Med* 35:(Suppl)S496-2007
- Vriesendorp T., van Santen S., DeVries J.: Predisposing factors for hypoglycemia in the intensive care unit. *Crit Care Med* 34:96-2006

CAPÍTULO 97

Emergencias tiroideas

DR. CARLOS LOVESIO

FISIOLOGÍA TIROIDEA

El metabolismo de la hormona tiroidea es regulado por el eje hipotálamo-hipofiso-tiroideo (Fig. 97/1). La hormona tirotrófica (TSH) es secretada por la hipófisis en respuesta al estímulo del factor liberador del hipotálamo (TRH), el

cual a su vez está influido por centros corticales. La hormona tiroidea T4, por su parte, es secretada por la glándula tiroidea en respuesta al estímulo de la TSH, con la cual se encuentra relacionada a través de un mecanismo de retroalimentación negativa. La TSH, uniéndose a receptores específicos en la superficie del epitelio folicular tiroideo, estimula el crecimiento glandular, la síntesis de hormona tiroidea y la liberación de la misma. El receptor de la tirotrófica es un miembro de la familia de receptores acoplados a la proteína G.

La hormona tiroidea que circula en mayor concentración en sangre es la l-tiroxina o T4, cuyo nivel normal oscila entre 5,0 y 13,5 µg/dl. Normalmente, la tiroxina se encuentra unida a proteínas de transporte en un 99,97%, y sólo existe en un 0,03% como hormona libre. La hormona libre es la única que tiene actividad metabólica y, por lo tanto, es el principal determinante del estado tiroideo verdadero. El valor de T4 libre en suero es de 1,0 a 1,8 ng/dl. El transporte de la hormona tiroidea se lleva a cabo por tres proteínas: la globulina de unión a tiroxina o TBG, que transporta el 80% de la hormona; la prealbúmina de unión a tiroxina, que transporta el 15%, y la albúmina, que transporta el 5% restante.

La T4, si bien es la hormona tiroidea que circula en la concentración más elevada, es en su mayor parte una prohormona o precursor hormonal. La actividad hormonal tiroidea fundamental la desarrolla la triyodotironina o T3. En términos de actividad calorigénica, que es una buena medida de la actividad hormonal tiroidea, la T3 es tres veces más potente que la T4. La liberación hormonal desde la glándula tiroidea, no obstante, está representada en un 80% por T4 y en un 20% por T3. La T4, por otra parte, tiene una vida media mucho más larga que la T3 (7 días vs. 18 horas).

El modelo generalmente aceptado para explicar la acción de la hormona tiroidea es que la T4 es convertida en T3 fuera de la glándula tiroidea, y que esta T3 es la que produce los efectos hormonales. Los sitios más importantes de conversión son el hígado y los riñones, pero también se produce en el corazón, fibroblastos y leucocitos de la sangre periférica. Esta conversión depende de la enzima 5'-deiodinasa, dependiente de selenio, que es responsable de la separación del átomo de yodo en posición 5' de uno de los anillos aromáticos de la molécula de tiroxina. Esta enzima es muy sensible a los carbohidratos, siendo la conversión de T4 a T3 rápidamente bloqueada por la restricción del ingreso de carbohidratos. Los niveles normales de T3 en los adultos sanos oscilan entre 0,8 y 2 ng/ml, de los cuales el 0,35% se encuentra como hormona libre en la circulación.

La conversión de T4 a T3 es una vía de activación, que lleva a la formación de una forma más activa de hormona tiroidea. La conversión de T4 a T3 normalmente representa un tercio de la conversión periférica total de la T4. Una fracción mayor, alrededor del 48% del metabolismo de la T4, se lleva a cabo a través de una vía de inactivación con la separación de un átomo de yodo de la posición 5 del anillo interno, por la acción de la enzima D3-5-deiodinasa. La hormona así formada se llama T3 reversa (rT3). A diferencia de la T3, la rT3 es totalmente inactiva en condiciones fisiológicas. Otra fracción de la T4, que representa alrededor de un 15%, pasa a la orina y la bilis como forma conjugada de la hormona (Fig. 97/2).

Se admite que la mayoría de las acciones de la T3 a nivel celular es mediada por una familia de receptores nucleares de T3. En los tejidos blanco, la unión de estos

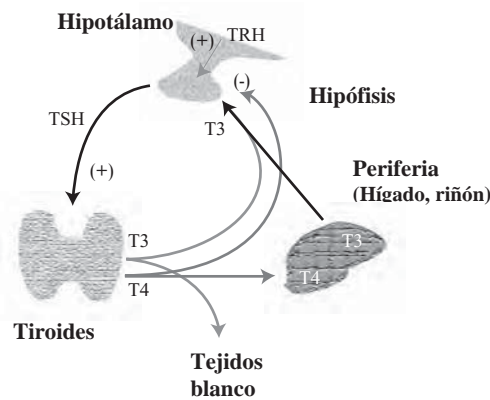


Fig. 97/1. Regulación fisiológica de la hormona tiroidea por el eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo.

receptores a la T3 modula la expresión de genes específicos. El receptor T3 es un miembro de la superfamilia de receptores para hormonas esteroides y tiroideas. Se han identificado múltiples isómeros del receptor T3 en concentraciones variables en diferentes tejidos. La complejidad del receptor T3 puede explicar su capacidad para desarrollar múltiples efectos específicos en distintos órganos y tejidos. Una vez unida a los receptores, la hormona tiroidea ejerce sus acciones a través de efectos no genómicos y genómicos o nucleares. Los efectos no genómicos (ej. mitocondriales) habitualmente se producen rápidamente, mientras que los efectos genómicos requieren al menos varias horas para producir una modificación de la transcripción genética.

Tests de función tiroides

El diagnóstico de las disfunciones tiroideas se basa en la determinación de las concentraciones séricas de varias hormonas. Las más corrientemente medidas son la T3 y la T4. Las mismas se hallan unidas a proteínas de unión, y las alteraciones de estas proteínas pueden aumentar o disminuir los niveles séricos de la T4 y T3 total sin afectar la forma libre biológicamente activa. Se debe, por tanto, obtener una estimación de la capacidad de unión de estas proteínas para evitar una interpretación incorrecta de tales concentraciones. Esta estimación se puede realizar obteniendo la capacidad de captación de T3 (T3 uptake test T3U) y calculando el índice de T4 libre.

Otro test importante es la determinación de TSH sérica. Su valor normal está entre 0,27 y 4,2 µUI/ml, con un aumento de hasta 30 µUI/ml, luego de la administración intravenosa de TRH. En el hipertiroidismo habitual, las concentraciones de TSH son muy bajas y no responden a la TRH. En el hipotiroidismo existe la situación opuesta. Algunos pacientes, sin

Tabla 97/1. Cambios direccionales en los valores séricos de hormonas tiroideas

	T4 total	T4 libre	T3	TSH
Eutiroidismo	N	N	N	N
Hipertiroidismo	↑	↑	↑	↓
Hipotiroidismo	↓	↓	↓ o N	↑
Exceso de TBG	↑	N	↑	N
Deficit de TBG	↓	N o ↓	↓	N
Sick euthyroid syndrome	N o ↓	↓ o N o ↑	↓	N o ↓

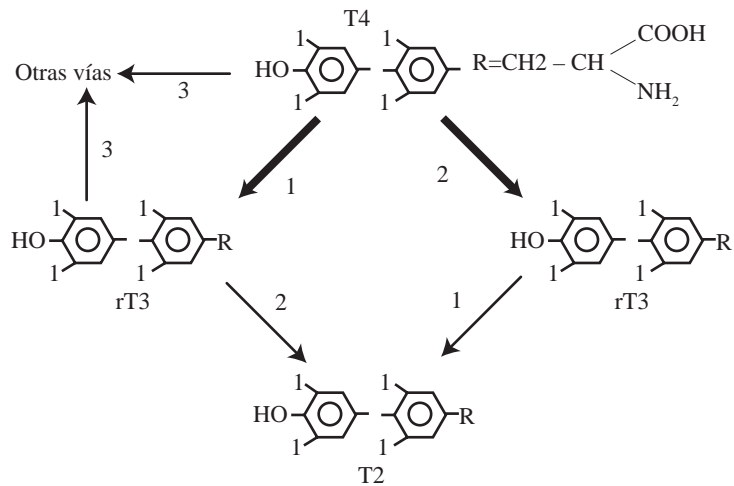


Fig. 97/2. Fisiología normal de la hormona tiroidea

embargo, durante el curso de enfermedades agudas pueden tener un valor normal, a pesar de estar hipotiroideos.

En la Tabla 97/1 se constatan los cambios esperados en los valores de hormonas tiroideas séricas en distintas patologías.

METABOLISMO TIROIDEO EN LOS ENFERMOS CRÍTICOS

Los múltiples cambios en las concentraciones de las hormonas tiroideas en los pacientes críticamente enfermos son el resultado de 1) alteraciones en el metabolismo periférico de las hormonas tiroideas, 2) alteraciones en la regulación de la TSH, y 3) alteraciones en la unión de las hormonas tiroideas a las proteínas de transporte.

Vías metabólicas periféricas. Una de las primeras alteraciones en el metabolismo de las hormonas tiroideas en la enfermedad crítica es la inhibición de la conversión de la T4 a T3 en los tejidos periféricos por una inhibición aguda de la D1 y D2 -5'-deiodinasa. Estas enzimas son afectadas por una gran variedad de factores (Tabla 97/2). Debido a que la deiodinación de la T4 es la primera vía metabólica para la generación de T3 en los tejidos periféricos, la producción de esta última disminuye marcadamente y sus niveles descienden en los comienzos de las enfermedades graves. En contraste, la deiodinación del anillo interno de la T4 por acción de la D3-deiodinasa para producir rT3 no es afectada por la enfermedad aguda. Sin embargo, debido a que la rT3 es subsecuentemente deiodinada por la D1 y D2 -5'-deiodinasa a T2, su degradación disminuye y los niveles de esta hormona inactiva aumentan en proporción a la disminución en los niveles de la T3. A medida que la enfermedad crítica progresa, se produce una disminución conjunta de los niveles de TRH, TSH y por ende de T4. A su vez, disminuye

Tabla 97/2. Factores que disminuyen la actividad de la l-5'deiodinasa

Enfermedad aguda o crónica	Deprivación calórica
Malnutrición: deficiencia de selenio	Glucocorticoides
Bloqueo beta adrenérgico (propranolol)	Agentes colecistográficos orales
Amiodarona	Propiltiouracilo
Acidos grasos	Período fetal y neonatal

la actividad de la D1 y D2 deiodinasa, con lo cual menor cantidad de T4 pasa a T3, disminuyendo más aún los niveles de esta última. La D3 deiodinasa, por su parte, no disminuye en su actividad, por lo que los niveles de rT3 se mantienen o aumentan (Fig. 97/3).

Regulación de TSH. Los niveles de TSH en suero habitualmente son normales en los primeros estadios de las enfermedades graves. Sin embargo, dichos niveles decrecen a medida que la enfermedad progresa debido a los efectos de una serie de factores inhibidores que comúnmente aparecen durante el curso y el tratamiento de los pacientes críticamente enfermos. Los más comunes son el empleo de dopamina y el aumento de los niveles de glucocorticoides, exógenos o endógenos, ya que ambos factores son inhibidores directos de la secreción de TSH. Otras drogas también pueden alterar la secreción de TSH: clorpromacina, cimetidina, haloperidol, metoclopramida, somatostatina, fenitoína, opiáceos, iodo, litio y agentes de contraste radiográfico.

Proteínas de unión séricas. La unión de las hormonas tiroideas a las proteínas séricas también está alterada en las enfermedades agudas. Los niveles de proteínas de unión generalmente disminuyen durante las enfermedades prolongadas, malnutrición y estados catabólicos. También se ha descrito un defecto adquirido de la T4 para unirse a la TBG en los pacientes crónicos. Estas alteraciones en la unión de las hormonas a las proteínas hace que sea difícil la estimación de las concentraciones de hormona libre. En tal sentido, los resultados pueden variar de acuerdo al método de determinación utilizado.

SÍNDROME DE ENFERMEDAD NO TIROIDEA (SICK-EUTHYROID SYNDROME)

La mayoría de las enfermedades sistémicas se asocian con alteraciones en las concentraciones de hormonas tiroideas, a pesar de no existir una patología tiroidea previa reconocida. La primera manifestación de una alteración del metabolismo de las hormonas tiroideas en los pacientes críticos es la reducción de los niveles circulantes de T3. A pesar de esta disminución en la concentración de hormona tiroidea, existen pocas evidencias de que estos pacientes estén clínicamente hipotiroideos. Debido a que una gran variedad de enfermedades tienden a producir los mismos cambios en los niveles hormonales, estas alteraciones se han agrupado bajo el común denominador

de Síndrome de enfermedad eutiroidea (*Sick euthyroid syndrome*) o Síndrome de enfermedad no tiroidea.

La alteración del mecanismo de contrarregulación hipotalámico-pituitario-tiroideo y de la síntesis, secreción y transporte de hormonas tiroideas probablemente contribuya a los cambios observados en el metabolismo de estas hormonas. La patogénesis del síndrome, sin embargo, es incompletamente conocida, aunque se admite que podría existir una alteración de la función hipotalámica, con la reducción del mRNA hipotalámico para el TRH, con la reducción de dicho factor liberador, la consiguiente disminución de la TSH y de la producción de T4.

El síndrome de enfermedad eutiroidea puede representar un mecanismo útil de adaptación del organismo para contrarrestar el excesivo catabolismo durante la enfermedad, y puede por lo tanto ser parte de la respuesta de fase aguda de la inflamación. Esta respuesta es uno de los mecanismos de defensa mayores del organismo y está mediada predominantemente por citoquinas. Se ha observado que las citoquinas proinflamatorias, especialmente la interleuquina 1β (IL-1β), la interleuquina 6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral α (TNFα) y el interferon γ (IFNγ) inhiben varias de las funciones tiroideas o componentes del eje de regulación tiroideo, al menos *in vitro*.

Los cambios en las concentraciones séricas de hormonas tiroideas que se observan en los pacientes críticos representan un *continuum* de cambios que dependen de la severidad de la enfermedad. Común a todos los pacientes críticos es una sustancial depresión de los niveles séricos de T3, que puede ocurrir tan tempranamente como a las 24 horas del inicio de la enfermedad. Más de la mitad de los pacientes admitidos a una unidad de cuidados críticos demuestran depresión de las concentraciones séricas de T3. Ya se ha descrito el mecanismo enzimático responsable de este descenso hormonal (Fig. 97/3). Reichlin y col. hallaron que los pacientes que mueren después de una enfermedad crónica devastante tienen valores de T3 más bajos (25 ng/dl) que los pacientes que mueren en forma relativamente súbita (110 ng/dl).

Los niveles séricos de T4 pueden estar elevados en los inicios de la enfermedad aguda, ya sea por la inhibición de la I-5' deiodinasa o por aumento de los niveles de TBG. Esta elevación se comprueba más frecuentemente en los ancianos y en pacientes con enfermedad psiquiátrica. A medida que la duración de la enfermedad se pro-

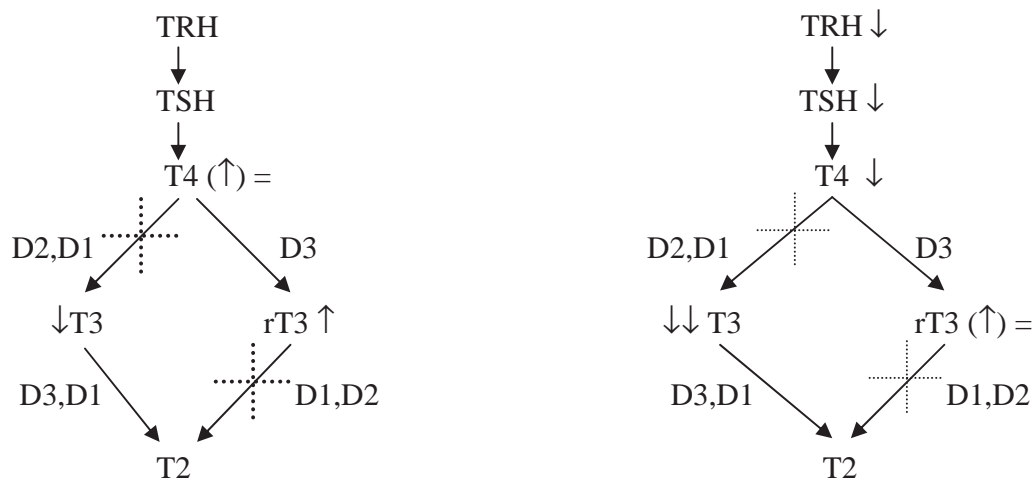


Fig. 97/3. Cambios en el eje tiroideo durante las fases aguda y crónica de la enfermedad crítica.

Tabla 97/3.- Formas clínicas del sick euthyroid syndrome.

Severidad	T4 libre	T3 libre	T3 reversa	TSH
Leve		↓>50%	↑>2 veces	
moderada	↑	↓>90%	↑>7 veces	
Severa	↓	o detectable	variable	↓

longa, aumentan las vías metabólicas alternativas y los niveles de T4 retornan a los rangos normales.

A medida que la severidad y la duración de la enfermedad aumentan, los niveles de T4 totales disminuyen a rangos subnormales. Contribuyen a esta disminución: 1) la disminución en la unión de la T4 a las proteínas de transporte, 2) una disminución en los niveles séricos de TSH, con la subsecuente disminución en la producción tiroidea de T4, y 3) un aumento en las vías alternativas de metabolismo de la T4. La disminución de los niveles de T4 se correlaciona con el pronóstico en los pacientes críticos; la mortalidad alcanza al 50% cuando los niveles de T4 disminuyen por debajo de 4 µg/dl, y al 80% en pacientes con niveles menores de 2 µg/dl. A pesar de los niveles disminuidos de las hormonas T3 y T4 totales, los niveles de hormonas libres se han informado como normales o aún elevados.

La TSH en el suero es característicamente normal o reducida en el síndrome, aunque habitualmente no es menor de 0,05 µU/ml. La forma más severa de *sick euthyroid syndrome* es el síndrome de TSH baja. Este síndrome se puede confundir con la tirotoxicosis, excepto que se evalúen los niveles de T4 y T3 en forma concomitante. En la tirotoxicosis, los niveles bajos de TSH se asocian con niveles elevados de hormonas tiroideas. En el síndrome de TSH baja en cambio, tanto la TSH como las hormonas tiroideas se encuentran en niveles bajos. En la Tabla 97/3 se muestran distintas formas clínicas, en función de las modificaciones hormonales, del síndrome del enfermo eutiroides.

A medida que la enfermedad crítica se resuelve, las concentraciones de las hormonas tiroideas tienden a volver a lo normal. Sin embargo, este retorno es lento y pueden pasar varios meses hasta que dichos valores vuelvan a la normalidad.

El significado diagnóstico de estas anormalidades tiroideas es escaso. La evaluación de las hormonas tiroideas en el curso de la enfermedad crítica no parece ofrecer utilidad terapéutica. No se ha demostrado que el tratamiento de estos estados con reemplazo hormonal pueda ser de alguna utilidad, excepto en situaciones muy particulares como el mantenimiento de un donante cadavérico. En efecto, si bien se desconoce si el Síndrome de enfermedad eutiroides en los pacientes críticos representa una respuesta adaptativa o patológica, lo que es claro es

que el suplemento de hormona tiroidea, ya sea en forma de T3 o T4, no tiene efecto sobre la evolución final. Cabe destacar, sin embargo, que anderghe y col. han propuesto recientemente un verdadero coctel de reemplazo hormonal en situaciones tales como la enfermedad crítica prolongada, no disponiendo hasta el momento de resultados definitivos en relación con esta conducta.

CRISIS HIPERTIROIDEA

La crisis hipertiroidea es una exacerbación del estado hipertiroideo que compromete la vida, en la cual existen evidencias de descompensación en uno o más sistemas orgánicos. La progresión de la tirotoxicosis a la tormenta tiroidea involucra una disfunción severa de la termoregulación, evidenciada por fiebre elevada; cambios en el estado mental; y evidencia de disfunción orgánica múltiple, incluyendo crisis adrenérgica (taquicardia, hipertensión) e hipermotilidad gastrointestinal. También se ha descrito una forma apatética de hipertiroidismo crítico en el cual no se presentan los signos adrenérgicos.

Históricamente, la crisis hipertiroidea se consideraba una complicación de la cirugía sobre la glándula. Actualmente, el proceso se asocia más frecuentemente con patologías médicas, en particular con la enfermedad de Graves y con el bocio tóxico multinodular. Ambas patologías afectan predominantemente a las mujeres entre la tercera y la sexta década de la vida. La enfermedad de Graves es de origen autoinmune, siendo causada por la presencia de anticuerpos estimulantes del receptor de tirotrófica, que estimulan la síntesis y secreción en exceso e incontroladas de T4 o T3. Ello causa no solamente la hipersecreción de hormonas tiroideas sino también hipertrofia e hiperplasia de los folículos tiroideos, que resulta en el característico bocio difuso. En la enfermedad de Graves, las células tiroideas no sólo son la fuente de los antígenos tiroideos y el blanco de los anticuerpos estimulantes, sino que también excretan diversas moléculas que modulan la autoinmunidad intratiroidea. Causas raras de tirotoxicosis y tormenta tiroidea incluyen el carcinoma tiroideo hipersecretor, el adenoma pituitario secretor de tirotrófica, el struma ovarii/teratoma y la mola hidatiforme secretora.

La crisis hipertiroidea puede ocurrir en cualquier sexo, pero al igual que la enfermedad de Graves, predomina en mujeres entre la tercera y la sexta década de la vida. Se trata de una patología rara, afectando del 1 al 2% de los pacientes con hipertiroidismo.

En la Tabla 97/4 se indican los factores más frecuentemente reconocidos como precipitantes de crisis hipertiroidea en los pacientes críticos.

Los pacientes con crisis hipertiroidea habitualmente

Tabla 97/4. Factores que pueden precipitar una crisis hipertiroidea

Infección pulmonar	Cirugía: tiroidea y no tiroidea
Terapia con yodo radiactivo	Sustancias de contraste iodado
Suspensión de drogas antitiroideas	Empleo de amiodarona
Mal manejo de hormonas tiroideas	Cetoacidosis diabética, coma hiperosmolar
Insuficiencia cardíaca congestiva	Hipoglucemia
Toxemia del embarazo	Arto
Estrés emocional severo	Embolismo pulmonar
Accidente cerebrovascular	Traumatismo
Alpación vigorosa de la tiroidea	Infarto intestino mesentérico
Drogas: interferon α, interleuquina 2	

tienen síntomas asociados con el hipertiroidismo (Tabla 97/5), pero los mismos están exagerados y son más severos. Los síntomas más comunes del hipertiroidismo no complicado son nerviosismo, fatiga, crisis de palpitations, intolerancia al calor y pérdida de peso; estos síntomas están presentes en más de la mitad de todos los pacientes con la enfermedad. A medida que aumenta la edad, la pérdida de peso y la disminución del apetito se hacen más comunes, mientras que la irritabilidad y la intolerancia al calor son menos frecuentes. La fibrilación auricular es rara en pacientes menores de 50 años, pero ocurre en el 20% de los mayores. En el 90% de los pacientes menores de 50 años existe un bocio difuso de tamaño variable, cosa que ocurre en el 75% de los mayores de esta edad. La oftalmopatía clínica evidente se produce en el 50% de los pacientes, en el 75% de los cuales los signos oculares aparecen dentro del año anterior o posterior al diagnóstico de hipertiroidismo.

La activación del sistema nervioso adrenérgico explica la mayoría de los síntomas y signos de la tirotoxicosis, ya que se ha demostrado que la T4 aumenta la densidad de receptores beta adrenérgicos, haciendo que los tejidos blanco sean más sensibles a las catecolaminas.

Habitualmente existe una alteración del estado mental, fiebre y taquicardia sinusal que es desproporcionada con el grado de elevación térmica. Una temperatura mayor de 38°C es un signo cardinal, que no se ve en el hipertiroidismo no complicado. Los cambios en el estado mental consisten en insomnio, agitación, confusión e incluso psicosis franca. Las manifestaciones cardiovasculares pueden incluir una presión de pulso amplia, fibrilación auricular, taquicardia sinusal, otras taquiarritmias e insuficiencia cardíaca congestiva. La insuficiencia cardíaca en un paciente relativamente joven sin patología cardíaca conocida debe hacer sospechar la tormenta tirotóxica. La muerte por hipertiroidismo habitualmente es la resultante de un evento cardíaco.

El deterioro metabólico y el estado catabólico asociados con el hipertiroidismo severo pueden producir debilidad de los músculos respiratorios, produciendo una reducción en la capacidad vital y en la *compliance* pulmonar. La taquipnea es común en esta situación. Sin embargo, el estado hipermetabólico conduce a un aumento de la producción de dióxido de carbono, el cual, en conjunto con la disminución del volumen corriente, puede resultar en hipercapnia.

Hallazgos significativos son las manifestaciones de disfunción gastrointestinal, que incluyen náuseas, vómitos, diarrea y en casos severos, ictericia. Por lo general, existe una historia de enfermedad tiroidea previa y un evento desencadenante.

Es apropiado tener un elevado índice de sospecha para insuficiencia suprarrenal debido a su coincidencia con la enfermedad de Graves, en particular cuando están pre-

sentes hipotensión e hiperkalemia. Para su confirmación se debe obtener una muestra de suero para dosaje de cortisol antes de administrar corticoides. Aun en ausencia de una insuficiencia adrenal completa, la reserva adrenal puede estar excedida en la tormenta tirotóxica debido al fallo de la glándula suprarrenal para satisfacer las demandas incrementadas creadas por el aumento del *turnover* y de la disposición de esteroides en la tirotoxicosis.

Ante la sospecha de un hipertiroidismo, el diagnóstico debe ser confirmado mediante la determinación de la TSH y de la tiroxina total o libre, que habitualmente se encuentran en concentraciones baja (TSH) y elevada (T4), respectivamente. Si el nivel de TSH es bajo pero el de tiroxina es normal, se debe determinar la T3, ya que el paciente puede tener una toxicosis por T3 (5%). La presencia de un nivel normal de TSH prácticamente descarta el diagnóstico de hipertiroidismo; la excepción será el raro paciente con un hipertiroidismo de causa hipofisaria. Una situación particularmente confusa la crea el hipertiroidismo precipitado por la cetoacidosis diabética, en el cual el valor de T3 puede ser normal o incluso bajo por la dificultad en la conversión de T4 a T3.

Más importante que la concentración sérica total de T3 y T4 es la concentración libre de la hormona tiroidea en la sangre. Los niveles séricos de T4 libre están directamente relacionados con su capacidad de unión a las proteínas de unión: globulina de unión a tiroxina, trastireína y albúmina. Cualquier alteración que interfiera con la unión hormonal puede cambiar el porcentaje de T4 total que está libre así como la concentración absoluta de hormona libre. Por ejemplo, condiciones tales como cirugía y anestesia, estrés, infección, quemaduras y cetoacidosis se asocian con inhibidores circulantes de la unión de la hormona a sus proteínas de unión. El aumento en la concentración de hormona libre que se reconoce en el inicio de la tormenta tirotóxica es probable que se deba a estos inhibidores.

Se debe tener presente que no existen elementos de laboratorio que permitan distinguir la crisis hipertiroidea del hipertiroidismo no complicado. Hallazgos de laboratorio adicionales, aunque inespecíficos, pueden ser la hiperglucemia, hipercalcemia, leucocitosis y elevaciones en la LDH, fosfatasa alcalina y bilirrubina. El nivel de cortisol sérico generalmente está disminuido. La hipokalemia se puede asociar con parálisis periódica.

Burch y Wartofsky han propuesto una serie de criterios para establecer el diagnóstico de crisis hipertiroidea, constatando que todos ellos incluyen hipertermia, taquicardia marcada y disfunción del SNC, aunque no todos deben estar presentes para establecer el diagnóstico. No se debe posponer la iniciación de la terapéutica mientras se espera la confirmación del diagnóstico por los tests de laboratorio cuando existe una fuerte sospecha de enfermedad. Dada la mortalidad de la tormenta tirotóxica no tratada, la presencia de un bocio con oftalmopatía en el

Tabla 97/5. Hallazgos clínicos de la tirotoxicosis y de la crisis hipertiroidea

	Tirotoxicosis	Crisis hipertiroidea o tormenta tiroidea
Sistema nervioso central	Labilidad emocional, temblor, debilidad	Apatía, agitación, delirio, coma
Cardiovascular	Taquicardia, hipertensión sistólica, insuficiencia cardíaca de alto débito	Insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias, dolor precordial
Gastrointestinal	Hiperdefecación	Vómitos, diarrea
Termorregulación	Piel caliente, intolerancia al calor	Fiebre (38°C a 41°C)
Nutrición	Aumento de apetito, pérdida de peso	Pérdida considerable de peso

contexto clínico de fiebre, taquicardia, signos gastrointestinales y o neurológicos deben ser considerada como más que suficientes para iniciar el tratamiento.

La tormenta tiroidea puede ser difícil de distinguir de la hipertermia maligna, el síndrome neuroléptico maligno o el feocromotoma. El manejo decisivo y rápido de la tormenta tiroidea es crucial para limitar la mortalidad, que alcanza al 20-30%.

Existen cuatro componentes en el tratamiento de la crisis hipertiroidea: 1) terapia de sostén, 2) bloqueo de la síntesis, liberación y conversión periférica de las hormonas tiroideas, 3) bloqueo de los efectos periféricos de las hormonas tiroideas, y 4) identificación y tratamiento de los eventos precipitantes.

En el tratamiento de la crisis hipertiroidea las medidas de sostén son de particular importancia. Se debe tratar enérgicamente la fiebre. Para ello se recomienda el empleo de compresas heladas y, en caso necesario, de meperidina, 50 a 100 mg IM o SC cada tres o cuatro horas, o acetaminofeno. Se debe evitar el empleo de salicilatos, ya que pueden elevar los niveles de hormona tiroidea libre por bloqueo de la unión a proteínas.

La presencia de deshidratación y trastornos electrolíticos debe ser agresivamente investigada y tratada con fluidos intravenosos. La glucosa debe ser administrada para proveer soporte nutricional, detener el consumo proteico y ayudar a reemplazar los depósitos depletados de glucógeno. Los pacientes que presentan gran depleción de volumen pueden requerir el empleo de drogas vasoactivas. En estos casos, así como en presencia de insuficiencia cardíaca, es conveniente realizar monitoreo hemodinámico invasivo para optimizar la volemia. Los pacientes también deben recibir compuestos multivitamínicos, especialmente del grupo B, para evitar la aparición de una encefalopatía de Wernicke. Aun en ausencia de infección obvia, la administración empírica de antibióticos de amplio espectro es recomendable.

Puede existir una insuficiencia cardíaca congestiva o fibrilación auricular, en cuyo caso la administración de digital es beneficiosa. Se requieren dosis elevadas, debido a que la farmacocinética de la droga se modifica en el hipertiroidismo. Los bloqueantes adrenérgicos deben ser utilizados con precaución. Recientemente, el bloqueante cálcico diltiazem se ha demostrado eficaz para reducir la frecuencia cardíaca y tratar las arritmias.

Los niveles de hormona tiroidea pueden ser reducidos mediante la inhibición de la liberación de hormona preformada o por inhibición de la síntesis de hormona nueva. La droga que se utiliza en nuestro medio para la inhibición de la síntesis hormonal es el 1-metil-2-mercaptoimidazol (danantizol), que debe ser administrado por vía oral o por SNG (no existe droga para empleo parenteral). Se recomienda una dosis de 20 mg cada cuatro horas (120 mg como dosis total diaria) con o sin una dosis de carga de 60 a 100 mg. La dosis de mantenimiento es de 30 a 60 mg/día. Los efectos adversos más comunes de las drogas antitiroideas incluyen sentido anormal del gusto, prurito, urticaria, fiebre y artralgia. Más rara es la aparición de agranulocitosis, que puede ocurrir dentro de los primeros tres meses del uso de la droga. En el 0,1 al 0,2% de los pacientes puede aparecer hepatotoxicidad.

El danantizol reduce la síntesis de hormona nueva pero no la secreción de la hormona preformada. Su efecto primario es la inhibición de la síntesis hormonal interfiriendo con la iodación mediada por peroxidasa de los

residuos de tirosina en la tiroglobulina, paso importante en la síntesis de T3 y T4. Para inhibir la secreción de la hormona, se debe administrar yodo inorgánico o carbonato de litio. El yodo debe ser administrado por vía oral o por sonda nasogástrica como solución saturada de yoduro de potasio (50 mg de yodo por gota), una a cinco gotas cada seis horas; o como solución de Lugol (8 mg por gota), dos a seis gotas cada ocho horas. El yodo inhibe la liberación de hormona preformada. El yodo debe ser administrado solamente luego de haber logrado la inhibición de la síntesis hormonal por danantizol, la cual se produce una a dos horas después de su administración. Los compuestos iodados no deben ser administrados durante el embarazo.

En lugar de la solución estable de yodo, se pueden utilizar los medios de contraste radiográfico ipodato o iopanoato. Estas drogas tienen varios mecanismos de acción beneficiosos. Disminuyen la captación hepática de T4 y el porcentaje de T3 y T4 libres en el suero, disminuyen la conversión periférica de T4 a T3, disminuyen la liberación de hormona tiroidea y bloquean la unión de la T3 y la T4 a sus receptores celulares. Luego de la dosis de carga de 3 gr., el ipodato puede ser administrado en dosis de 1 gr. oral diario, y del mismo modo que el yodo, debe ser empleado conjuntamente con el danantizol.

Cuando se utilizan en forma conjunta el danantizol y el yodo, los niveles de T3 normalmente disminuyen a lo normal en 24 a 48 horas, mientras que los niveles de T4 se normalizan en cuatro o cinco días.

A pesar de la administración de una dosis elevada de yodo, la glándula tiroidea eventualmente escapa a la inhibición luego de aproximadamente 48 horas. Este escape se produce en la medida en que el sistema de transporte de yodo se adapta a la alta concentración del mismo, modulando la actividad del symporter de sodio-yodo. Al cabo de dos o tres semanas, se puede observar una exacerbación del hipertiroidismo. Por ello, el empleo de yodo para tratar la tirotoxicosis es de uso limitado, debiendo utilizarse sólo en la tirotoxicosis severa o en la tormenta tiroidea en combinación con la terapéutica con tionamidas.

El carbonato de litio puede ser utilizado como una alternativa para inhibir la liberación hormonal en pacientes alérgicos al yodo. El litio se debe administrar inicialmente en dosis de 300 mg cada seis horas, con subsecuente ajuste de dosis para mantener un nivel sérico de alrededor de 1 mEq/L.

La hormona tiroidea que ha sido secretada en la circulación general tiene una vida media de aproximadamente tres a seis días en el paciente tirotóxico. Esta es la razón por la cual la mejoría de los síntomas no se produce hasta que el gran pool vascular de T3 y T4 circulante no se reduce significativamente.

El aumento de la actividad adrenérgica es un hallazgo prominente de la crisis tiroidea, y los bloqueantes β adrenérgicos son sumamente útiles para contrarrestar este efecto. El propranolol disminuye la conversión periférica de T4 a T3 y mejora muchas de las manifestaciones del hipertiroidismo, como la taquicardia, el temblor y la agitación. El propranolol debe ser administrado por vía oral (20-120 mg cada seis horas) o intravenosa (1 mg por minuto hasta 10 mg o control de los síntomas) hasta disminuir la frecuencia cardíaca a 90-100 latidos por minuto. Se debe ser particularmente cauto con el empleo de propranolol en pacientes con insuficiencia cardíaca, his-

toria de broncoespasmo o bloqueo aurículo-ventricular. El esmolol, un agente bloqueante β_1 selectivo de acción ultracorta, ha sido utilizado con éxito en la crisis hipertiroidea y en el manejo perioperatorio de pacientes con tirotoxicosis severa. La dosis inicial de esmolol es de 0,25-0,50 mg/kg, seguido por una infusión continua de 0,05-0,1 mg/kg/min.

Los glucocorticoides tales como la hidrocortisona y la dexametasona son útiles para inhibir la conversión de T4 a T3 y para tratar la insuficiencia suprarrenal relativa que puede estar asociada. La dosis usualmente recomendada es de 300 mg de hidrocortisona en forma inicial, seguida por 100 mg cada ocho horas durante las primeras 24-36 horas. Se ha informado de la recurrencia de la tormenta tiroidea cuando los esteroides son suspendidos en forma prematura.

Por último, en casos extremos, se han propuesto terapéuticas agresivas, como la administración de colestipol, 10 g cada ocho horas, que se une a la hormona tiroidea; o métodos destinados a la remoción de esta última, como la diálisis peritoneal, la plasmaferesis y la hemoperfusión con resinas. Estos métodos son de empleo excepcional.

Luego de la iniciación de la terapéutica de sostén y del bloqueo de las hormonas tiroideas, la mejoría clínica y bioquímica suele ocurrir dentro de las 24 horas, aunque la recuperación completa puede tardar días o semanas. El estado mental es un indicador razonable de la respuesta al tratamiento, así como la mejoría en la termoregulación, taquicardia y disturbios hemodinámicos. El fracaso en la mejoría de estos parámetros en los días inmediatos al inicio de la terapéutica se asocia con mal pronóstico.

Luego que la fase crítica de la tormenta tiroidea ha pasado, se debe considerar la terapéutica antitiroidea definitiva. Debido a la administración reciente de yodo inorgánico y los riesgos de la liberación exagerada de hormona tiroidea durante la terapéutica, el yodo radioactivo no debe ser utilizado en el manejo agudo del hipertiroidismo. En casos raros, la terapéutica definitiva con la tiroidectomía puede ser considerada durante la fase aguda de la tormenta tiroidea; sin embargo, el manejo perioperatorio puede ser muy difícil y pueden producirse complicaciones cardiovasculares o neurológicas.

COMA MIXEDEMATOSO

Las causas más comunes de hipotiroidismo son la tiroiditis crónica autoinmune (tiroiditis de Hashimoto), la tiroidectomía previa y la terapia previa para el hipertiroidismo con yodo radiactivo (Tabla 97/6). A ello se debe agregar la falta de un adecuado tratamiento de reemplazo con hormona tiroidea. Los pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune se encuentran en riesgo de otros desordenes

Tabla 97/6.- Clasificación etiológica del hipotiroidismo primario.

Autoinmune	Tiroiditis de Hashimoto; post-enfermedad de Graves, postparto
Infeciosa	Tiroiditis aguda o subaguda viral
Destructiva	Irradiación del cuello, posoperatoria, terapia con yodo, procesos infiltrativos
Relacionados con drogas	Danantizol, litio, amiodarona, compuestos de yodo, déficit de yodo
Congénita	Agenesia, deficiencias enzimáticas, cretinismo endémico
Idiopática	

autoinmunes, incluyendo lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea, anemia perniciosa, diabetes mellitus, síndrome de Sjogren o insuficiencia suprarrenal.

Del mismo modo que la crisis hipertiroidea, el coma mixedematoso se desarrolla habitualmente en pacientes con disfunción tiroidea previa que están expuestos a un estrés adicional (Tabla 97/7).

Las alteraciones en el estado mental y en la termoregulación son manifestaciones cardinales del coma mixedematoso. El coma mixedematoso es una patología rara, afectando al 0,1% de todos los casos de hipotiroidismo en EE.UU.

En presencia de un paciente obnubilado, es importante reconocer los signos clásicos del hipotiroidismo: bradicardia, piel seca y áspera, reflejos lentos, macroglosia, color pálido. Estos signos, sin embargo, no siempre están presentes. Se debe tener en cuenta que el coma mixedematoso puede ser la forma de presentación del hipotiroidismo.

En la Tabla 97/8 se indican los hallazgos clínicos del hipotiroidismo y del coma mixedematoso.

El hallazgo de un nivel bajo de T4 libre y una elevación de la TSH es diagnóstico de hipotiroidismo primario como causa del coma mixedematoso. En presencia de una TSH normal o baja, no se debe excluir el diagnóstico de hipotiroidismo, ya que esta situación puede ser causada por cualquier enfermedad no tiroidea superpuesta.

El riesgo principal del hipotiroidismo es el desarrollo de una insuficiencia respiratoria o cardíaca grave. Las manifestaciones cardiovasculares incluyen hipotensión, bradicardia, derrame pericárdico y ciertos cambios electrocardiográficos, como bajo voltaje, prolongación del intervalo QT e inversión o aplanamiento de las ondas T, y alternancia eléctrica en caso de derrame pericárdico.

En el hipotiroidismo existe una respuesta reducida al estímulo respiratorio inducido por la hipoxia y una disminuida respuesta ventilatoria a la hipercapnia, siendo ambos responsables de la depresión respiratoria habitual del coma mixedematoso. La alteración de la función de los músculos respiratorios y la obesidad pueden exacerbar la hipoventilación. La depresión respiratoria conduce a una hipoventilación alveolar con hipoxemia progresiva y, en última instancia, a una retención de dióxido de carbono y coma. Aunque existen muchas causas capaces de contribuir al coma en estos pacientes, el factor principal parece ser una depresión de la respuesta del centro respiratorio a la narcosis por dióxido de carbono.

La hiponatremia es habitual y puede contribuir al estado de confusión mental. Su presencia se ha atribuido a la existencia de un síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética. Puede existir hipoglucemia. En pacientes tiroidectomizados puede existir hipocalcemia como consecuencia de la remoción accidental de las paratiroides. Con frecuencia se encuentran niveles elevados de CPK (< 500 U/L), en particular de la fracción MM.

Tabla 97/7. Factores que pueden precipitar un coma mixedematoso

Depresores del SNC	Accidente cerebrovascular
Anestésicos, narcóticos	Insuficiencia cardíaca
Hipotermia	Sedantes, tranquilizantes
Infección	Traumatismo
Cirugía	

Tabla 97/8. Diferencias entre el hipotiroidismo y el coma mixedematoso

	Hipotiroidismo	Coma mixedematoso
Sistema nervioso central	Fatiga, lentitud mental, reflejos tendinosos disminuidos	Psicosis, obnubilación, coma
Cardiovascular	Bradicardia, hipertensión	Bradicardia
Gastrointestinal	Constipación	Ileo
Termorregulación	Intolerancia al frío, piel fría y seca	Hipotermia

El coma mixedematoso es una emergencia médica con elevada morbimortalidad. En efecto, sin terapéutica la mortalidad alcanza al 100%, y aun con una terapéutica adecuada, se ha informado una mortalidad del 50%.

En la Tabla 97/9 se indican los elementos terapéuticos que se deben utilizar en presencia de un coma mixedematoso.

El tratamiento inicial incluye el calentamiento lento y progresivo con mantas y la administración de 100 mg de hidrocortisona intravenosa para tratar la insuficiencia suprarrenal, que a menudo coexiste con el hipotiroidismo. La disminución del volumen intravascular, que puede producir hipotensión, debe ser tratado inicialmente con adecuado reemplazo de volemia.

El reemplazo de hormona tiroidea se realiza por vía oral o por sonda nasogástrica. Los pacientes son refractarios a otras medidas terapéuticas hasta que se instituye el reemplazo con hormona tiroidea. Desgraciadamente, la administración de una infusión de hormona tiroidea en un paciente eutiroideo puede resultar en una elevada morbilidad. Se debe estar seguro del diagnóstico clínico antes de instituir la terapéutica hormonal. Se debe realizar monitoreo cardíaco y se debe discontinuar la administración si se produce cualquier evidencia de isquemia o arritmia.

Para iniciar el tratamiento se han propuesto diversos regímenes (Tabla 97/10). La tendencia actual es administrar una dosis de 400 a 500 µg de T4 en forma de bolo intravenoso para restaurar el *pool* de tiroxina orgánica. Independientemente del régimen elegido, se debe realizar monitoreo electrocardiográfico continuo durante el tratamiento.

La respuesta a la hormona tiroidea habitualmente se produce entre seis y 24 horas de la dosis inicial. Si el paciente ha recibido menos de 0,5 mg de T4 y no exis-

te mejoría de su estado de conciencia, presión arterial o temperatura central durante las primeras 6 a 12 horas después de la terapéutica, se debe administrar una dosis suplementaria hasta llegar a 0,5 mg en las primeras 24 horas. La droga debe administrarse posteriormente en dosis de 0,05-0,10 mg cada 24 horas, por vía intravenosa, o de 0,10 mg por vía oral, excepto que exista un deterioro ulterior del estado mental. Si no se mantiene la terapéutica con hormona tiroidea, el coma puede reinstalarse.

OBSTRUCCIÓN VASCULAR Y DE LA VÍA AÉREA

Numerosos autores han descrito obstrucción de la vía aérea imputable a un bocio, en particular de localización intratorácica. Si bien la disnea es habitualmente crónica, los pacientes no infrecuentemente se presentan con exacerbaciones agudas de dificultad respiratoria. Los síntomas varían entre estridor y paro respiratorio, y pueden requerir una intubación endotraqueal de emergencia, la cual habitualmente es dificultosa por la estrictura y desviación de la tráquea.

En los pacientes con patología tiroidea es fundamental una adecuada evaluación de la vía aérea en el preoperatorio. Un bocio grande puede producir compromiso de la vía aérea en la forma de compresión o desviación traqueal o traqueomalacia, en adición a compresión o estiramiento de los nervios laringeos recurrentes, produciendo en ocasiones parálisis de cuerdas vocales. La presencia de una masa mediastinal anterior resultante de la extensión intratorácica de un bocio debe ser considerada, y evaluada con TAC de tórax.

El síndrome de vena cava superior es causado por una obstrucción de la vena cava o de las venas innominadas. Los pacientes desarrollan edema facial y cianosis, y dilatación venosa en la cara y miembros superiores. Si bien este proceso generalmente es producido por una patología maligna, no se debe descartar como causa posible un bocio endotorácico. En efecto, bocios benignos, frecuentemente con evidencias de hemorragia reciente, pueden ser incriminados en algunos casos.

La mayoría de los bocios que producen síntomas obstructivos son benignos. Cuando los pacientes presentan

Tabla 97/9. Elementos de tratamiento del coma mixedematoso

1. Instituir ventilación mecánica en presencia de hipoxemia o hipercapnia.
2. Administrar hormona tiroidea (ver Tabla 97/10).
3. Obtener niveles de cortisol plasmático y administrar 100 mg de hidrocortisona endovenosa cada ocho horas.
4. Instituir calentamiento pasivo con mantas para tratar la hipotermia.
5. Tratar la hipotensión con cristaloides o expansores plasmáticos.
6. Investigar la presencia de infección.
7. Control de medio interno. Evitar la administración excesiva de agua libre. La hiponatremia puede ser tratada inicialmente con restricción hídrica, pero si los niveles de sodio son < 115 mEq/l, se debe realizar una corrección parcial.
8. Administrar dextrosa y tiamina para cubrir los requerimientos nutricionales.
9. Evitar la administración de sedantes, narcóticos o anestésicos, cuyo metabolismo está muy enlentecido y presentan efectos prolongados.

Tabla 97/10. Regímenes propuestos de administración de hormona tiroidea en el coma mixedematoso

1. Administración de T3 por vía IV: 10 µg cada 8-12 horas durante 24 a 48 horas, y luego administración oral de T4.
2. Administración de T4 en bolo IV: (300 a 500 µg), seguido de 50 µg IV diario hasta poder administrar la droga por vía oral.
3. Administración de T3 por vía oral o por SNG: 25 µg cada ocho horas el primer día y luego 12,5 µg cada 8 horas hasta poder administrar T4 por vía oral.
4. Administración combinada de T3 y T4: dosis de T4: 200 a 300 µg; dosis de T3: 25 µg IV. La dosis de T3 se repite 12 horas después, y a las 24 horas se administran 100 µg de T4. En el tercer día se administran 50 µg de T4 y se continúan cada 24 horas hasta que el paciente retoma la conciencia.



Fig. 97/4.-RMI. Gran tumor tiroideo que comprime la tráquea, los vasos cervicales y el nervio frénico, produciendo una parálisis diafrágica izquierda.

síntomas agudos, existe en general una larga historia de bocio no complicado. Dos enfermedades malignas, el linfoma de tiroides y el carcinoma anaplásico (Fig. 97/4), pueden por su parte crecer muy rápidamente y dar origen a obstrucción en pacientes previamente asintomáticos.

PARÁLISIS PERIÓDICA TIROTÓXICA

Los pacientes con parálisis periódica tirotóxica experimentan episodios esporádicos de debilidad muscular simétrica que puede progresar a la parálisis. Los episodios habitualmente se inician a la mañana luego del sueño y frecuentemente son precedidos por dolor muscular. Las extremidades inferiores son afectadas más frecuentemente. Los factores precipitantes incluyen ejercicios extenuantes, alta ingesta de carbohidratos y administración de insulina. Los signos clínicos de tirotoxicosis pueden ser escasos. El hallazgo característico de laboratorio es la hipocalcemia. En la mayoría de los casos, los ataques son autolimitados y se alivian con reposo y la administración de potasio.

BIBLIOGRAFÍA

Bodenner D., Lash R.: Thyroid disease mediated by molecular defects in cell surface and nuclear receptors. *Amer J Med* 105:524-1998

Boelen A., Wiersinga W., Koehle J.: Contributions of cytokines to non-thyroidal illness. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 13:444-2006

Burch H., Wartofsky L.: Life-threatening thyrotoxicosis: Thyroid storm. *Endocr Metab Clin N Am* 22:263-1993

Cooper D.: Antithyroid drugs for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease. *Endocr Metab Clin N Am* 27:225-1998

Cooper D.: Antithyroid drugs. *N Engl J Med* 352:905-2005

Cooper D.: Approach to the Patient with Subclinical Hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 92:3-2007

Coulombe P.: Plasma catecholamine concentrations in hyperthyroidism and hypothyroidism. *Metabolism* 25:973-1976

Chopra I.: Euthyroid sick syndrome: is it a misnomer? *J Clin Endocr Metab* 82:329-1997

Dabon Almirante C., Surks M.: Clinical and laboratory diagnosis of thyrotoxicosis. *Endocr Metab Clin N Am* 27:25-1998

De Groot L.: Non-thyroidal illness syndrome is a manifestation of hypothalamic-pituitary dysfunction, and in view of current evidence, should be treated with appropriate replacement therapies. *Crit Care Clin* 22:57-2006

Duggal J., Singh S., Barsano Ch.: Cardiovascular Risk With Subclinical Hyperthyroidism and Hypothyroidism: Pathophysiology and

Management. *J CardioMetabolic Syndrome* 2:198-2007

Farwell A.: Sick euthyroid syndrome. *J Intensive Care Med* 12:249-1997

Felz M., Forren A.: Profound hypothyroidism: a clinical review. *South Med Assoc* 97:490-2004

Franklyn J.: The management of hyperthyroidism. *New Engl J Med* 330:1731-1994

Franklyn J., Gammage M.: Thyroid hormones and the heart. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 7:275-2000

Gavin L.: Thyroid crises. *Med Clin N Am* 75:179-1991

Geffner D., Hershman J.: Beta adrenergic blockade for the treatment of hyperthyroidism. *Am J Med* 93:61-1992

Goldberg P., Inzucchi S.: Critical issues in endocrinology. *Clin Chest Med* 24:583-2003

Graham G., Unger B., Coursin D.: Perioperative management of selected endocrine disorders. *Internat Anesthes Clinics*. 38:31-2000.

Jordan R.: Myxedema coma: pathophysiology, therapy, and factors affecting prognosis. *Med Clin N Am* 79:185-1995

Langley R., Burch H.: Perioperative management of the thyrotoxic patient. *Endocrinol Metab Clin N Am* 32:519-2003

Lazar M.: Thyroid hormone receptors. *Endocr Rev* 14:184-1993

Ligtenberg J., Girbes A., Beentjes J.: Hormones in the critically ill patient: to intervene or not to intervene? *Intensive Care Med* 27:1567-2001

Maia A.: Type 1 iodothyronine deiodinase is the major source of circulating T3 in hyperthyroidism: implications for therapy. *Nature Clin Pract Endocrinol Metab* 3:740-2007

Martinez F., Lash R.: Endocrinologic and metabolic complications in the intensive care unit. *Clin Chest Med* 20:401-1999

McIver B., Gorman C.: Euthyroid sick syndrome: an overview. *Thyroid* 7:125-1997

Mebis L., Debaveye Y., Visser T.: Changes within the thyroid axis during the course of critical illness. *Endocrinol Metab Clin N Am* 35:807-2006

Menendez C., Rivlin R.: Thyrotoxic crisis and myxedema coma. *Med Clin N Am* 57:1463-1973

Myers L., Hays J.: Mixedema coma. *Crit Care Clin* 7:65-1991

Myers Adler S., Wartofsky L.: The nonthyroidal illness syndrome. *Endocrinol Metab Clin N Am* 36:657-2007

Nayak B., Burman K.: Thyrotoxicosis and thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin N Am* 35:663-2006

Papi G., Uberti E., Betterle C.: Subclinical hypothyroidism. *Curr Opinion Inter Med* 6:344-2007

Peeters R., Debaveye Y., Fliers E.: Changes within the thyroid axis during critical illness. *Crit Care Clin* 22:41-2006

Reasner C., Isley W.: Thyrotoxicosis in the critically ill. *Crit Care*

- Clin 7:57-1991
- Rumbak M.: A practical approach to selected critical endocrine emergencies. Critical Care Symposium SCCM, San Francisco 1996
- Smallridge R.: Metabolic and anatomic thyroid emergencies: a review. Crit Care Med 20:276-1992
- Stathatos N., Wartofsky L.: Thyrotoxic storm. J Intensive Care Med 17:1-2002
- Tietgens S., Leinung M.: Thyroid storm. Med Clin N Am 79:169-1995
- Vanderpump M., Ahlquist J.: Consensus statement for good practice and audit measures in the management of hypothyroidism and hyperthyroidism. Brit Med J 313:539-1996
- Wartofsky L.: Mixedema coma. En Braverman L., Utiger R.: The thyroid. Philadelphia, J Lippincott 1992
- Wartofsky L.: Myxedema coma. Endocrinol Metab Clin N Am 35:687-2006
- Weetman A.: Grave's disease. N Engl J Med 343:1236-2000

CAPÍTULO 98

Patología crítica suprarrenal

DR. CARLOS LOVESIO

FISIOLOGÍA

La producción de glucocorticoides por la corteza suprarrenal está regulada predominantemente por la hormona adrenocorticotrofina (ACTH). Las células de la hipófisis anterior segregan ACTH bajo la influencia reguladora de la hormona hipotalámica liberadora de corticotropina (CRH) y de la arginina vasopresina. La secreción de estas hormonas hipotalámicas es regulada por numerosos estímulos neuroquímicos que modulan la respuesta del sistema nervioso central al estrés. Además de este control neurológico, otros mecanismos modulan la secreción de ACTH, incluyendo el ritmo pulsátil y circadiano de liberación ACTH-cortisol, la presencia de una retroalimentación negativa del cortisol sobre la liberación de CRH y ACTH, y la acción de los fenómenos de estrés sobre el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal.

La producción de cortisol en las células de la corteza suprarrenal en respuesta a la ACTH se produce dentro de minutos, y comienza con un clivaje enzimático de la cadena lateral del colesterol para generar pregnenolona. La pregnenolona es a su vez modificada por cuatro sistemas enzimáticos adicionales para generar cortisol. En adición a los efectos inmediatos sobre la pregnenolona, la estimulación por la ACTH también produce un aumento en el crecimiento celular en la glándula, transcripción del DNA, y traslación proteica en un tiempo de horas o días. Esto se asocia con un aumento en la producción de enzimas esteroideogénicas. Un aumento aún mayor en la producción de glucocorticoides puede ocurrir durante la enfermedad por un desplazamiento de la producción de esteroides adrenales desde otros productos de la corteza (andrógenos y mineralocorticoides) hacia el cortisol.

La producción de cortisol es de aproximadamente 5,7

mg/m²/día. Durante la cirugía mayor, esta producción alcanza a 75-150 mg/día, siendo la máxima producción predecible de la hormona de 200 mg/día.

El estrés agudo activa el eje CRH-ACTH-cortisol. Los estímulos desde centros del cerebro medio producen la liberación de CRH y arginina vasopresina, lo cual a su vez aumenta el nivel de ACTH y la secreción de cortisol. El tipo y la severidad del estrés influyen el grado de activación. Los niveles elevados de cortisol pueden bloquear la respuesta del eje hipófiso-suprarrenal al estrés menor (inhibición por retroalimentación), pero no alteran la respuesta al estrés mayor.

El cortisol circula unido en gran parte a las proteínas plasmáticas, predominantemente a la globulina de unión a cortisol (CBG). La hormona libre sería la responsable de interactuar con los receptores y, por lo tanto, es la estructura biológicamente activa.

El receptor de glucocorticoides (GR) pertenece a una superfamilia de receptores de hormonas nucleares, que incluyen receptores para mineralocorticoides, andrógenos, progestinas, estrógenos, vitamina D y hormona tiroidea. En su estado no ligado, el GR es parte de un complejo multiproteico que incluye, entre otras, a las proteínas del shock de calor.

Cuando el cortisol se une al GR, se produce un cambio conformacional que lleva a una disociación proteica, incremento de la fosforilación proteica del receptor, y desencadenamiento de señales de localización nuclear. El complejo receptor-hormona activado puede actuar de dos modos. Se puede unir directamente a sitios específicos en los genes de respuesta a glucocorticoides, o puede interactuar con factores de transcripción, tales como el *c-jun*. Existen evidencias de que el cortisol también podría actuar por un efecto no genómico, interactuando directamente con receptores de la membrana celular.

Los glucocorticoides desempeñan un rol importante en el metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas, y tienen un efecto regulador profundo sobre las funciones inmunológicas y circulatorias.

La acción primaria sobre el metabolismo de los carbohidratos es el aumento de la producción de glucosa por vía de la gluconeogénesis y antagonizando la acción de la insulina. La lipólisis es estimulada por los glucocorticoides, produciendo un aumento en los ácidos grasos libres circulantes. El exceso de cortisol estimula la proteólisis en los tejidos muscular, óseo, linfóide y conectivo, disponiendo sustratos aminoácidos para la gluconeogénesis.

Algunos de los efectos inmunes del cortisol son bien conocidos. Como regla general, los glucocorticoides inhiben la mayor parte de las respuestas inmunológicas e inflamatorias. En respuesta al exceso de secreción de cortisol, se producen linfopenia, eosinofilia y monocitopenia. Se produce un aumento en la liberación de células polimorfonucleares desde la médula ósea, pero la actividad de estas células está deprimida, y no pueden generar una respuesta inmune normal. Los glucocorticoides actúan limitando la activación del complemento, previenen la generación de prostaglandinas e inhiben la síntesis de óxido nítrico.

Aunque esta descripción clásica es conceptualmente útil, se trata de una simplificación extrema de un proceso complicado y escasamente conocido. Las interacciones entre el sistema inmune y el eje corticoideo son intrincadas y profundas. Aunque los efectos inmunosupresores del cortisol han sido conocidos por años, sólo

recientemente se ha hecho evidente que las interacciones inmuno-endocrinas son bidireccionales. Las citoquinas, polipéptidos producidos por las células inmunes activadas, son capaces de modular el eje CRH-ACTH-cortisol en sus distintos niveles, aunque se desconoce el rol exacto que desempeñan estos péptidos.

Desde el punto de vista hemodinámico, los glucocorticoides tienen una influencia inotrópica positiva sobre el corazón, un efecto permisivo sobre las acciones de la epinefrina y norepinefrina y, a dosis elevadas, pueden interactuar con los receptores mineralocorticoides para inducir acciones normalmente mediadas por estas hormonas. En adición a la modulación inmune, el aumento de la producción de corticoides en la enfermedad crítica puede incrementar la supervivencia a través del aumento de la contractilidad cardíaca, del volumen minuto cardíaco, sensibilización a las catecolaminas, capacidad de trabajo del músculo esquelético, y capacidad de movilización de fuentes energéticas a través de la gluconeogénesis, proteólisis y lipólisis.

RESPUESTA SUPRARRENAL A LA ENFERMEDAD CRÍTICA

Desde hace mucho tiempo se conoce el potente efecto estimulador sobre el eje CRH-ACTH-cortisol de la cirugía. El grado de activación depende del tipo de cirugía y anestesia. Durante los procedimientos quirúrgicos mayores, todos los niveles hormonales aumentan significativamente. El aumento de la ACTH y del cortisol puede ser abolido interrumpiendo la conexión neural proveniente del sitio operatorio. La reversión de la anestesia también es un potente estimulador de la secreción de ACTH. Sin embargo, en el primer día del posoperatorio, los niveles de ACTH y de CRH disminuyen a los valores de precirugía, mientras que los niveles de cortisol permanecen altos, aunque no tanto como durante el acto quirúrgico. En los días siguientes, los niveles de cortisol continúan disminuyendo mientras que los niveles de ACTH permanecen suprimidos antes de retornar a lo normal en los días cinco a siete. La elevación del cortisol luego de la cirugía no se debe a una modificación de su vida media, sino que es una consecuencia del aumento de la sensibilidad de las adrenales a la estimulación por la ACTH. Esta sensibilidad aumentada es el resultado de la liberación de citoquinas en respuesta al trauma quirúrgico. En síntesis, en respuesta a la cirugía mayor, existe una fase inicial de estimulación del eje CRH-ACTH-cortisol, seguido por un retorno a la inhibición por retroalimentación negativa del cortisol, pero con una aumentada producción de cortisol, el cual vuelve lentamente a sus valores normales.

Los pacientes que presentan un paro cardíaco presentan un aumento significativo en los niveles de cortisol sérico. En los pacientes que sobreviven al evento agudo, esta elevación llega a su pico en pocas horas y continúa durante 24-48 horas. Los niveles de ACTH alcanzan su nivel máximo en las primeras horas y retornan a lo normal al segundo día.

La sepsis es otro potente estimulador del eje CRH-ACTH-cortisol. A diferencia de la respuesta a la cirugía mayor, la pérdida de la inhibición por los niveles elevados de cortisol persiste por días, probablemente a causa del estímulo continuado. Durante este período, la hipófisis presenta una respuesta aumentada a la estimulación con CRH.

Durante las enfermedades graves, las concentraciones séricas de cortisol tienden a estar muy elevadas. Los valores son mayores en pacientes con los scores de severidad de enfermedad más elevados y en aquellos con la mayor mortalidad, siendo dichos valores muy altos (30 a 260 µg/dl o 828 a 7.173 nmol/l) inmediatamente antes de la muerte.

Algunos autores han correlacionado los niveles elevados de cortisol en plasma con la mortalidad en pacientes críticos. Span y col., evaluando la mortalidad en 159 pacientes críticos, comprobaron que los no sobrevivientes tenían un valor significativamente mayor de cortisol plasmático que los sobrevivientes, y que existía una correlación significativa entre los valores individuales de cortisol plasmático y el score APACHE II del día de toma de la muestra. Rothwell y col., por su parte, comprobaron en un grupo de pacientes sépticos, que el valor de cortisol basal era alto (>300 nmol/l) y que los sobrevivientes tenían una respuesta aumentada a la administración de ACTH, cuando se comparaban con los no sobrevivientes.

Otra respuesta adaptativa en la enfermedad crítica es la desviación de la producción de esteroides en las suprarrenales desde los mineralocorticoides y los andrógenos al cortisol. El mecanismo de esta conducta es desconocido, pero seguramente las citoquinas deben desempeñar un rol. Los beneficios de esta desviación son obvios en términos de asegurar una cantidad adecuada de colesterol para la síntesis de cortisol.

En los últimos años se ha insistido en el concepto de insuficiencia suprarrenal relativa, caracterizada por un nivel anormalmente bajo de cortisol plasmático en ciertos pacientes críticos (ver más adelante).

Durante la enfermedad crítica prolongada, se produce una disociación entre niveles plasmáticos bajos de ACTH y niveles elevados de cortisol, sugiriendo la presencia de mecanismos extra-pituitarios de regulación suprarrenal. Dentro de los factores distintos de la ACTH, se ha implicado a la IL-6; se encuentran concentraciones elevadas de IL-6 en pacientes críticos y, en adición, se sabe que esta citoquina es uno de los activadores más potentes del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal en humanos durante el estrés inflamatorio y no inflamatorio. En el estudio de Dimopoulou y col. se comprobó que en pacientes críticos con estadía prolongada en UTI, los niveles de IL-6 están elevados, y estos hallazgos son más prominentes en aquellos con una respuesta inapropiada a la ACTH. Los niveles plasmáticos elevados de IL-6 probablemente son debidos al hecho que la enfermedad crítica prolongada *per se* representa una situación de estrés no inflamatorio estimulado por las catecolaminas actuando a través de receptores adrenérgicos β_2 . En estos casos, la administración de ACTH sintética no resulta en una estimulación suprarrenal adicional, y consecuentemente, no se produce un aumento en la producción de cortisol.

INSUFICIENCIA SUPRARRENAL AGUDA

La insuficiencia suprarrenal puede ser subdividida en tres grandes categorías: 1) insuficiencia adrenal primaria crónica o enfermedad de Addison, que resulta de la destrucción de la corteza suprarrenal; 2) insuficiencia adrenal secundaria crónica que ocurre cuando existe una cantidad insuficiente de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) para estimular a la corteza adrenal; y 3) crisis adrenal aguda que puede resultar de una situación de estrés en un

paciente con insuficiencia renal crónica que no ha recibido un reemplazo adecuado, o de una hemorragia adrenal aguda o de una apoplejía hipofisaria.

Frecuencia

La incidencia de insuficiencia suprarrenal aguda total luego de la cirugía de rutina es muy baja, variando entre 0,01 y 0,7% en más de 70.000 pacientes evaluados. La incidencia de insuficiencia suprarrenal en los pacientes críticos es variable y depende de la enfermedad de base y de la severidad de la enfermedad. La incidencia referida varía ampliamente, entre el 0 y el 77%, dependiendo de la población de pacientes estudiados y del criterio diagnóstico utilizado para establecer la presencia de la falla. Sin embargo, la incidencia global de insuficiencia suprarrenal en pacientes críticos se aproxima al 30%, alcanzando al 50 al 60% en pacientes con shock séptico. Utilizando los criterios de insuficiencia suprarrenal que se citarán más adelante, Marik y Zaloga encontraron una incidencia de insuficiencia suprarrenal del 61% en 59 pacientes estudiados.

Vella y col., en una revisión de un periodo de 25 años en la Mayo Clinic, reconocieron 204 pacientes con diagnóstico de hemorragia adrenal, de los cuales pudieron ser evaluados retrospectivamente 141. La hemorragia suprarrenal fue diagnosticada por autopsia en 67 pacientes. En 30 casos, la hemorragia fue descubierta luego de la escisión quirúrgica de una glándula anormal. En 2 pacientes, la hemorragia fue diagnosticada por una biopsia guiada por TAC. No se obtuvieron especímenes patológicos en 42 pacientes en los cuales el diagnóstico se basó en los hallazgos clínicos. Las causas asociadas con la hemorragia se discriminaron en: 1) incidentalomas, presentados como una masa adrenal aparentemente no funcionando descubierta en estudios por imágenes realizados por otras razones; 2) espontáneas, presentadas como una hemorragia aguda espontánea de la glándula adrenal con dolor abdominal agudo en ausencia de trauma previo o terapéutica anticoagulante; 3) hemorragia asociada con el síndrome antifosfolipídico o la trombocitopenia asociada con heparina; 4) postoperatoria; 5) asociada con terapia anticoagulante; 6) asociada con trauma; y 7) asociada con estrés severo no traumático o sepsis, produciéndose habitualmente en pacientes internados en terapia intensiva.

Etiología

En la Tabla 98/1 se indican las distintas etiologías responsables de insuficiencia suprarrenal, clasificadas en formas crónicas y agudas, primarias y secundarias. A los

finés de la presente obra se hará referencia exclusivamente a las formas agudas de la enfermedad.

En la insuficiencia suprarrenal primaria o enfermedad de Addison, la glándula por sí no produce cortisol, aldosterona o ambas hormonas, debido a una destrucción del tejido adrenal. La ausencia de glucocorticoides produce una elevación compensatoria de ACTH y de hormona melanoestimulante (MSH). Por su parte, la falta de aldosterona conduce a un incremento en la producción de renina. En la insuficiencia suprarrenal secundaria, el lugar de la falla es el eje hipotálamo-hipofisario. La insuficiencia adrenal secundaria se caracteriza por la depresión de la secreción de ACTH y una limitada producción de cortisol, pero los niveles de aldosterona continúan siendo adecuados debido a la estimulación por el eje renina-angiotensina y por la hiperkalemia.

En los pacientes en terapia intensiva, una etiología de insuficiencia suprarrenal aguda a tener presente es la hemorragia adrenal masiva bilateral (HAMB). En autopsias no orientadas, la incidencia de esta complicación oscila entre 0,14 y 1,8%. En un estudio, el 15,6% de los pacientes que murieron en shock séptico presentaron HAMB. En el estudio de Kuhajda y col., el 83% de los pacientes muertos en una UTI luego de uno o más episodios de hipotensión presentaron necrosis suprarrenal, la que se considera una lesión precursora de la HAMB. Shibbald y col., por su parte, comprobaron que el 19,4% de los pacientes críticos sin antecedentes de disfunción suprarrenal, tenían niveles anormalmente bajos de cortisol plasmático. Soni y col., por fin, reconocen una incidencia de hasta el 24% de insuficiencia suprarrenal relativa en pacientes portadores de shock séptico. En la Tabla 98/2 se citan las distintas causas asociadas con HAMB.

Una situación especial, la insuficiencia suprarrenal funcional, se produce cuando la administración de corticoides exógenos conduce a una depresión de la secreción de ACTH. Cuando los esteroides exógenos son discontinuados, se produce un cuadro clínico de insuficiencia suprarrenal secundaria. Cualquier paciente que se encuentra recibiendo una dosis elevada de corticoides (Ej. >20 mg/día de prednisona) por más de dos semanas presenta el riesgo potencial de una supresión prolongada del eje HPA. El mismo depende de la dosis y de la potencia del glucocorticoide, del momento del día en que la droga era recibida (la supresión es mayor cuando se recibe por la tarde) y de la potencia de la droga. Los cursos cortos, de menos de cinco días, de corticoides, suprimen el eje hipotálamo-hipofiso-adrenal por cinco días luego de la discontinuación. La recupe-

Tabla 98/1. Causas de insuficiencia suprarrenal

Insuficiencia suprarrenal primaria	Insuficiencia suprarrenal secundaria
<i>Forma de comienzo lento</i>	<i>Forma de comienzo lento</i>
Adrenalitis autoinmune	Tumor pituitario o metastásico
Tuberculosis, MAC	Craniofaringioma
Adrenomieloneuropatía, adrenoleucodistrofia	Cirugía hipofisaria o radiación
Infecciones micóticas: criptococosis, aspergillosis, blastomicosis, histoplasmosis	Síndrome de silla turca vacía
SIDA (infecciones oportunistas: CMV, TBC)	Enfermedades infiltrativas: sarcoidosis
Cáncer metastásico (pulmón, mama, riñón)	Tumores hipotalámicos
Déficit aislado de glucocorticoides	Interrupción de terapia corticoidea prolongada
<i>Forma de comienzo agudo</i>	<i>Forma de comienzo agudo</i>
Hemorragia suprarrenal, necrosis o trombosis	Necrosis hipofisaria posparto (Síndrome de Sheehan)
	Traumatismo, cirugía, sangrado en adenoma

Tabla 98/2. Causas de hemorragia adrenal masiva bilateral

1. Clínicas	Infecciones, insuficiencia cardiaca, infarto agudo de miocardio
2. Espontáneas	Cáncer, diabetes, cirrosis
3. Quirúrgicas	Estado postoperatorio, traumatismo, quemaduras
4. Embarazo	Normal Preeclampsia
5. Trastornos de la coagulación	Empleo de anticoagulantes: heparina, cumarínicos Plaquetopenia Síndrome antifosfolípídico catastrófico

ración del eje HPA luego del tratamiento prolongado puede tomar de algunos meses a un año, y algunos individuos nunca se recuperan totalmente. Se debe tener en cuenta que además de la vía oral, los glucocorticoides pueden producir una supresión del eje HPA cuando son administrados por vía nasal, inhalados o en inyección intraarticular.

Patogenia

Se analizará el caso particular de la HAMB. Esta situación se ha descrito en asociación con sepsis fulminante (síndrome de Waterhouse-Friderichsen), trauma de nacimiento, embarazo, trombosis idiopática de la vena renal, durante convulsiones, terapéutica anticoagulante o luego de trauma o cirugía. Kovacs y col. encontraron como factores asociados con el desarrollo de HAMB la presencia de trombocitopenia, sepsis y exposición a heparina.

El aporte sanguíneo a la glándula adrenal es único en varios aspectos y predispone a la glándula a la necrosis hemorrágica. La glándula adrenal es irrigada por tres arterias, que se dividen en 50 a 60 ramas. Estas cubren la superficie de la glándula acompañadas por venas emisarias. Las ramas capilares del sistema arterial forman un plexo vascular alrededor de la zona reticularis. La transición de las arterias al plexo capilar es muy abrupta. El plexo capilar es drenado por capilares sinusoidales que eventualmente forman la vena adrenal central.

Las ramas musculares que rodean a la vena central y a las venas adrenales externas están dispuestas en forma excéntrica, generando un flujo turbulento dentro de la vena. La epinefrina, un potente estimulante de la agregación plaquetaria, se encuentra en altas concentraciones en la vena adrenal. Por lo tanto, en situaciones de aumento del estrés, aumento del flujo adrenal, hipotensión, y/o coagulopatía, la glándula adrenal está predispuesta a la necrosis hemorrágica. El evento iniciador en la cascada que conduce a la hemorragia suprarrenal podría ser la trombosis de la vena central, aunque la frecuencia con que esto ocurre es incierta.

En algunos pacientes la necrosis y hemorragia están asociadas con un trastorno hemorragíparo. En este sentido, el tratamiento con heparina aumenta el riesgo de HAMB al menos 10 veces.

La glándula adrenal tiene una gran reserva funcional, por lo que es necesario que se destruya más del 90% de la glándula antes de que se desarrollen signos de insuficiencia suprarrenal. Se estima que sólo el 10% de los casos de hemorragia adrenal producen insuficiencia clínica.

Cuadro clínico

En las formas crónicas de insuficiencia suprarrenal, la sintomatología incluye anorexia, náuseas, dolor abdominal, hipotensión arterial, signos de deshidratación, con sequedad de piel y mucosas, hipotermia o hipertermia. Signos importantes son la fatiga y la debilidad muscular. La combinación de anorexia, debilidad muscular e hipotensión arterial debe sugerir el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal. La presencia de hiperpigmentación es indicativa de una insuficiencia suprarrenal primaria de larga data.

En la insuficiencia suprarrenal producida por HAMB, la sintomatología puede ser vaga e indolente, excepto que se presente como un síndrome de Waterhouse-Friderichsen. El paciente refiere dolor abdominal, en flancos o en tórax, de magnitud variable en dos tercios de los pacientes. Síntomas inespecíficos gastrointestinales, incluyendo náuseas y vómitos, están presentes en el 56 al 86% de los casos. La anorexia es universal. El 50% de los pacientes tiene una temperatura superior a 38°C. Pueden estar presentes síntomas neurológicos, incluyendo confusión, desorientación y letargia. Es de destacar que, aun en presencia de una destrucción completa de la glándula suprarrenal, puede no existir hipotensión arterial en el intervalo que media entre la hemorragia y la crisis suprarrenal terminal. Sólo el 20% de los pacientes presenta hipotensión ortostática en el intervalo entre la hemorragia y la crisis.

Durante la insuficiencia suprarrenal aguda se han descrito una serie de anormalidades hemodinámicas. Las mismas incluyen shock hipovolémico, con disminución de la precarga, depresión de la contractilidad miocárdica y aumento de la resistencia vascular sistémica; o shock hiperdinámico, con volumen minuto cardiaco elevado y disminución de la resistencia periférica, a similitud de lo que ocurre en el shock séptico. Estas diferentes patentes hemodinámicas pueden reflejar el hecho de que algunos pacientes han recibido reemplazo de volemia antes de ser sometidos al monitoreo hemodinámico.

Exámenes complementarios

La evaluación diagnóstica del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal se basa en determinaciones de laboratorio. Los niveles de cortisol plasmático se informan en microgramos/dL o nanomoles/L (1 µg/dL = 10 ng/mL = 27,6 nmol/L). El cortisol es secretado siguiendo un ritmo circadiano, siendo los niveles a la mañana mayores que a la tarde, de modo que debe ser tomado en cuenta el momento del día en que se realiza la determinación (valor matinal = 4,3-22,4 µg/dL, valor vespertino = 3,1-16,7 µg/dL). Una muestra al azar de la concentración de cortisol plasmático mayor de 500 nmol/L (18,1 µg/dL) prácticamente descarta la presencia de una insuficiencia suprarrenal, sin embargo, en muchos pacientes, este valor está por debajo de dichas cifras sin que ello signifique un estado patológico. La naturaleza episódica, pulsátil y variable de la respuesta del eje al estrés físico hace que sea necesario y conveniente realizar un test de provocación para evaluar esta función, en particular en los pacientes críticos.

Un buen método diagnóstico inicial para confirmar la sospecha de una insuficiencia suprarrenal primaria es un test de estimulación de ACTH de 30 minutos. Se obtiene una muestra basal de sangre para dosaje de cortisol, y luego se administran 250 µg de corticotropina. Una segunda muestra para dosaje de cortisol se obtiene 30 mi-

nutos después. Una concentración de cortisol plasmático mayor de 500 nmol/l (18 a 20 µg/dl) o un aumento de al menos 9 µg/dl desde el valor basal excluyen el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal primaria. Estos criterios, sin embargo, fueron desarrollados para evaluar la reserva adrenal en pacientes con enfermedades destructivas de las glándulas suprarrenales, y están basados en la respuesta de sujetos control no estresados y sanos. Se admite que el test de estimulación estándar de corticotropina carece de sensibilidad para el diagnóstico de la insuficiencia adrenal en el paciente crítico.

Durante la última década, se ha comprobado que el test de dosis baja de ACTH (1 µg) es más sensible para establecer la insuficiencia adrenal parcial, produciendo niveles sanguíneos de ACTH similares a los que existen en las situaciones habituales de estrés. Los resultados del test de dosis baja se correlacionan con los de la hipoglucemia inducida por insulina, considerada por muchos como el *gold standard*, y son superiores a los del test tradicional de dosis elevadas. Una considerable proporción de pacientes críticamente enfermos tienen una producción inadecuada de cortisol ante la estimulación por ACTH, este hallazgo ha sido adjudicado en parte a los altos niveles plasmáticos de IL-6.

El empleo práctico del test de ACTH en pacientes críticos está limitado al diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal total, y en casos excepcionales se puede pasar por alto el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal secundaria a un defecto hipofisario. No existen criterios bioquímicos estrictos para el diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal relativa. En este caso, sin embargo, se debe sospechar el diagnóstico cuando la administración de hidrocortisona a un paciente crítico es seguida por un período de menores requerimientos de drogas vasoactivas.

Los hallazgos de laboratorio de la insuficiencia suprarrenal incluyen hipoglucemia e hiponatremia. La hipoglucemia se encuentra en los dos tercios de los casos de insuficiencia suprarrenal, con niveles de azúcar en sangre por debajo de 45 mg/dl. La causa es la disminución de la gluconeogénesis debida al déficit de cortisol asociada al aumento de la utilización periférica de glucosa debido a la lipólisis.

Los trastornos electrolíticos son comunes y constituyen un elemento específico del diagnóstico. La hiponatremia está presente en aproximadamente el 88% de los casos, la hiperkalemia en aproximadamente 64%, y la hipercalcemia en aproximadamente el 6 al 33%. Se debe tener presente que en la HAMB sólo el 50% de los pacientes presentan los signos característicos de hiponatremia, hiperpotasemia y uremia.

La tomografía computada de abdomen es muy útil para establecer el diagnóstico anatómico de hemorragia suprarrenal. Son claramente visibles en la TAC realizada en el momento en que el paciente desarrolla la hemorragia un marcado agrandamiento de ambas glándulas y una textura hiperdensa.

Prevención

Probablemente la situación en la cual es más previsible el desarrollo de una insuficiencia suprarrenal aguda sea en los pacientes sometidos a tratamiento esteroideo crónico que se encuentran en situación de estrés o van a ser sometidos a cirugía.

Se ha sugerido que para la cirugía electiva y la mayoría de las enfermedades agudas, la continuación de la dosis corriente de corticoides es suficiente para mantener

la función cardiovascular. Sin embargo, si la operación o la enfermedad aguda se complican o se prolongan, se requerirán dosis mayores de corticoides.

En una reunión de consenso reciente (Salem y col.) se ha establecido que para una situación de estrés quirúrgico menor, es recomendable una dosis total de 25 mg; para el estrés moderado, 50 a 75 mg; y para el estrés mayor, 100 a 150 mg de hidrocortisona o sus equivalentes, durante uno a tres días.

Tratamiento

El aspecto más importante del manejo de estos pacientes es tener un alto índice de sospecha con respecto a la presencia de la insuficiencia suprarrenal relativa en los portadores de patologías críticas.

Las medidas inmediatas que se deben tomar en un paciente con crisis suprarrenal son:

1. Reemplazo de glucocorticoides
 - a. Si el diagnóstico ya está establecido, se administra una dosis en bolo de 100 mg de hidrocortisona, y se continúa con una infusión intravenosa de 100 mg cada ocho horas hasta completar 300 mg. Este concepto está basado en el empleo de los esteroides como sustitutivos de un déficit, y no en dosis farmacológicas, como se emplean en otras circunstancias.
 - b. Si el diagnóstico es incierto, se realizarán los exámenes de laboratorio preestablecidos. En este caso, el corticoide recomendable es la dexametasona 6 a 10 mg cada 6 a 8 horas, que no interfiere con la determinación plasmática de cortisol. La dexametasona es aproximadamente 100 veces más potente que el cortisol y no tiene efectos mineralocorticoides.
 2. *Reemplazo de fluidos*: el volumen de líquido extracelular habitualmente está reducido en un 20%. Un adulto requiere aproximadamente 3.000 ml de solución isotónica administrada en pocas horas.
 3. *Reemplazo de glucosa*: debido a que la hipoglucemia es frecuente en los pacientes con crisis adrenal, se deben administrar 1.000 ml de glucosa al 5% en la primera hora de tratamiento.
 4. Además del reemplazo de fluidos, los pacientes en shock requerirán soluciones coloides y eventualmente mineralocorticoides, drogas vasoconstrictoras y asistencia respiratoria.
- Una vez completado el protocolo precedente, se continuará administrando hidrocortisona (50 a 100 mg cada ocho horas) durante 48-72 horas, al cabo de las cuales se podrá iniciar el reemplazo oral de corticoides.

En los pacientes con HAMB, en general se requiere tratamiento sustitutivo durante toda la vida. La dosis recomendada en estos casos oscila entre 6 y 10 mg de prednisona, ajustados a la sintomatología del paciente. El potencial de recuperación de la función adrenal luego de la resolución de la hemorragia está ilustrado por el éxito del retiro del tratamiento corticoide en algunos pacientes. Dadas las implicancias de este hecho, es recomendable realizar un dosaje de cortisol plasmático tres a ocho meses luego del episodio agudo, en vista de una posible discontinuación de la terapéutica.

INSUFICIENCIA SUPRARRENAL RELATIVA O PARCIAL

En los últimos años se ha insistido en el concepto de insuficiencia suprarrenal relativa, caracterizada por un nivel

inadecuadamente bajo de cortisol plasmático en ciertos pacientes críticos. Los factores contribuyentes se indican en la Tabla 98/3.

Existen evidencias crecientes de una insuficiencia del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (HPA) en los pacientes sépticos críticos, que parece ser el resultado de la presencia de factores supresivos circulantes liberados durante la respuesta inflamatoria sistémica. Los estudios en animales confirman la alta incidencia de insuficiencia adrenal durante la sepsis. La insuficiencia adrenal podría ser el resultado de la secreción crónica de citoquinas sistémicas y otras sustancias supresoras del eje HPA.

La causa más importante de insuficiencia suprarrenal relativa es la síntesis inadecuada de cortisol por disfunción celular. En contraste con la insuficiencia suprarrenal absoluta, los cambios patológicos en la forma relativa son menores, generalmente caracterizados por hiperplasia celular dentro de la corteza adrenal. Varios informes indican que la insuficiencia suprarrenal relativa en el shock séptico puede tener diferentes causas: liberación inadecuada de corticotropina por la hipófisis, respuesta inadecuada de la glándula adrenal a la corticotropina, reducida síntesis de cortisol y reducido transporte de cortisol hacia los sitios efectores. En el shock séptico, por su parte, se ha constatado la presencia de una desensibilización de los receptores adrenérgicos, bajo forma de una disminución del número de receptores α y β adrenérgicos. Esto está relacionado con la sepsis por sí o con el empleo de vasopresores por largos periodos de tiempo. Los corticoides podrían contribuir a resensibilizar estos receptores, produciendo una mejoría hemodinámica, disminución de los requerimientos de catecolaminas, reversión del shock y eventualmente de el fallo multiorgánico.

La presentación clínica de la insuficiencia adrenal relativa es habitualmente un shock hiperdinámico dependiente de catecolaminas, que mejora con corticoides. Esta paradoja de la respuesta a los esteroides, a pesar de que no exista una insuficiencia suprarrenal bioquímica o histológica, puede ser explicada por la modificación de la respuesta a los glucocorticoides a nivel celular. Los glucocorticoides son necesarios para el adecuado acoplamiento de los receptores adrenérgicos, y este acopla-

miento de receptores glucocorticoides-adrenoreceptores puede ser dificultado como consecuencia de un déficit relativo de glucocorticoides. Por otra parte, los elevados niveles de catecolaminas en los pacientes críticos pueden subregular a los receptores adrenérgicos. La administración de corticoides produce un reacoplamiento de los receptores adrenérgicos desensibilizados y una mejoría de la respuesta presora. También es posible que la anomalía en estos pacientes consista en una alteración de la función de los receptores o una resistencia a los glucocorticoides.

Virtualmente todos estos pacientes tienen enfermedad multiorgánica complicada, volumen minuto cardiaco alto, resistencia vascular periférica baja, shock y concentraciones de cortisol plasmático normales, hallazgo este último que descartaría la existencia de insuficiencia suprarrenal primaria. En estos pacientes, sin embargo, la administración de hidrocortisona disminuye o elimina la necesidad del empleo de drogas vasopresoras, soportando el concepto de insuficiencia suprarrenal oculta relativa. Estos hallazgos indican que aun un deterioro discreto de la respuesta suprarrenal durante la enfermedad crítica puede ser letal, y avalan el concepto de que una respuesta aparentemente escasa del cortisol plasmático a la administración de corticotropina, y la disminución de las concentraciones séricas de cortisol matinales, podrían ser la causa, más que la consecuencia, de la severidad de la enfermedad.

En la Tabla 98/4 se indican los síntomas y signos que deben despertar la sospecha de la existencia de una insuficiencia adrenal relativa.

Dos conceptos deben reiterarse. La insuficiencia suprarrenal probablemente sea más común como contribuyente de la muerte en los pacientes críticos que lo que es sospechada, y un número significativo de pacientes podrían ser salvados si el diagnóstico se sospechara antes de la muerte.

Diagnóstico de insuficiencia suprarrenal en el paciente crítico

La insuficiencia suprarrenal relativa no es una entidad clínica o síndrome claramente definido, al punto que distintos autores han propuesto diferentes niveles basales de cortisol y diferentes valores de incremento con el test de ACTH para su definición (de Jong y col., 2006). En pacientes sin estrés, la insuficiencia suprarrenal se confirma cuando el nivel basal de cortisol es $<3 \mu\text{g/dL}$ o la estimulación con $250 \mu\text{g}$ de ACTH produce una respuesta de cortisol $<18-20 \mu\text{g/dL}$. En la enfermedad crítica, Annane

Tabla 98/3. Factores contribuyentes al desarrollo de insuficiencia suprarrenal parcial en los pacientes críticos (Lamberts y col.)

<i>Destrucción parcial de la corteza suprarrenal</i>
Enfermedad preexistente o no diagnosticada de la glándula suprarrenal: autoinmune, TBC, metástasis
Destrucción aguda parcial de la glándula suprarrenal: hemorragia, trombocitopenia, empleo de anticoagulantes, infección
Enfermedad previa no reconocida del eje hipotálamo-hipofisario.
Inhibición mediada por citoquinas de la liberación de ACTH durante el shock séptico?
<i>Factores relacionados con fármacos</i>
Terapéutica corticosteroidea previa no reconocida
Medroxiprogesterona, acetato de megestrol
Aumento del metabolismo del cortisol: fenitoína, fenobarbital, rifampicina
Cambios en la síntesis de cortisol: ketoconazol, etomidato, aminoglutetimida, metirapona
Interferencia con la acción de la ACTH: suramina
Bloqueo periférico de los receptores de glucocorticoides

Tabla 98/4. Síntomas y signos de sospecha de insuficiencia suprarrenal relativa en pacientes críticos

Inestabilidad circulatoria inexplicable, con escasa respuesta a las catecolaminas
Discrepancia entre la severidad anticipada de la enfermedad y el estado actual del paciente, incluyendo náuseas, vómitos, hipotensión ortostática, deshidratación, dolor abdominal, fatiga y pérdida de peso
Fiebre alta sin causa aparente, que no responde al tratamiento antibiótico
Cambios mentales inexplicables: apatía o depresión
Vitiligo, alteración de la pigmentación, pérdida del vello axilar o púbico, hipotiroidismo
Hipoglucemia, hiponatremia, hiperkalemia, neutropenia, eosinofilia

y col. (2006) han propuesto que “el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal es muy probable cuando un nivel de cortisol al azar es $<10 \mu\text{g/dL}$ y/o el incremento luego de ACTH es $\leq 9 \mu\text{g/dL}$. Al contrario, en los pacientes con un nivel de cortisol luego de la estimulación con ACTH de $44 \mu\text{g/dL}$ o mayor, o con un incremento luego de la estimulación de $16,8 \mu\text{g/dL}$ o mayor, se debe descartar la insuficiencia suprarrenal. Con un nivel basal de cortisol entre 10 y $44 \mu\text{g/dL}$, y un incremento entre 9 y $16,8 \mu\text{g/dL}$, se debe evaluar la función renal con un test de metirapona” (Fig. 98/1).

Según Marik y Zaloga, un nivel de cortisol tomado al azar debe ser mayor de $25 \mu\text{g/dL}$ en los pacientes severamente estresados en UTI con función adrenal normal. No es necesario obtener el nivel de cortisol en un momento específico del día, puesto que los pacientes críticos pierden la variación diurna normal de los niveles de cortisol. En los pacientes hipotensos con un nivel de cortisol menor de $25 \mu\text{g/dL}$ (pacientes con insuficiencia adrenal) los test de LD-ACTH (estimulación con baja dosis de corticotropina - $1 \mu\text{g}$ -) o HD-ACTH (alta dosis de corticotropina - $250 \mu\text{g}$ -) permiten distinguir entre la falla adrenal primaria, el fracaso del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal y la resistencia a la ACTH.

Un tópico probablemente muy importante en la interpretación de los niveles de cortisol, recientemente postulado por Hamrahian y col., es que la mayoría de las determinaciones corresponden al cortisol total (libre más unido a proteínas). Debido a que más del 90% del cortisol circulante está unido a proteínas, los cambios en las proteínas de unión pueden alterar los niveles de cortisol total sin cambiar las concentraciones de cortisol libre. Debido a que el cortisol libre es responsable de la función fisiológica de la hormona, la medida de la concentración de cortisol libre puede ser importante para establecer la fisiopatología del síndrome de insuficiencia suprarrenal relativa. El efecto de la disminución de la albúmina sérica sobre el cortisol total y libre fue estudiado por los autores en 66 pacientes en UTI. La concentración de cortisol total fue menor en pacientes con hipoproteinemia que en aquellos con concentraciones de albúmina sérica por encima de 25g/L . Por el contrario, la concentración de cortisol libre fue similar en ambos grupos de pacientes y varias veces superior a la de los pacientes control. Se debe tener en cuenta, sin embargo, que la técnica para esta determinación aún se encuentra en nivel experimental.

Tratamiento

Considerados en conjunto, los efectos inmunes del tratamiento con dosis bajas de hidrocortisona en el shock séptico pueden ser caracterizados como inmunomoduladores más que inmunosupresores. Se admite que la aplicación de dosis bajas de hidrocortisona podría contribuir a la restauración de la homeostasis inmunológica alterada, actuando en forma conjunta con la estabilización hemodinámica.

Con respecto a la dosis de corticoides a emplear, ha quedado definitivamente descartado su empleo en megadosis durante los periodos iniciales de la sepsis. Annane y col. establecieron una serie de recomendaciones para el empleo de corticoides en la sepsis severa y en el shock séptico, en base a un estudio de sobrevida en pacientes en terapia intensiva.

Un metaanálisis reciente Cochrane (Annane D. y col. -2004-) considerando 15 ensayos controlados de bajas o altas dosis de corticoides en 2.022 pacientes con shock séptico brindó nuevas evidencias. En los ensayos con bajas dosis de corticoides, la mortalidad total a los 28 días fue reducida (RR=0,8, 95% CI, $p=0,01$), mientras que en los ensayos con altas dosis no se demostraron efectos significativos (RR=0,99; 95% CI, $p=0,9$). El número necesario de pacientes a tratar para salvar un paciente con bajas dosis de esteroides sería de nueve. En adición, las bajas dosis de corticosteroides reducen significativamente la mortalidad en terapia intensiva y en el hospital y aumentan significativamente el número de pacientes con reversión del shock en los días 7 y 28.

El estudio CORTICUS (*Corticosteroid Therapy of Septic Shock*) se llevó a cabo entre los años 2002 y 2005 en 52 centros de distintos países de Europa e Israel. El estudio original, que preveía la incorporación de 800 pacientes, se suspendió luego de reclutar 500 pacientes. Los resultados del estudio demostraron que el empleo de corticoides en dosis bajas (200mg/día de hidrocortisona por siete días) en pacientes con shock séptico, no se asoció con disminución de la mortalidad (33,5%) con respecto al empleo de placebo (31%). No hubo diferencias tampoco entre los pacientes que respondieron y los que no respondieron al test de estimulación con ACTH. Con respecto a los efectos desfavorables, se comprobó que el empleo de corticoides se asociaba con una incidencia mayor de superinfección y nuevos episodios de sepsis y shock séptico (Sprung y colaboradores).

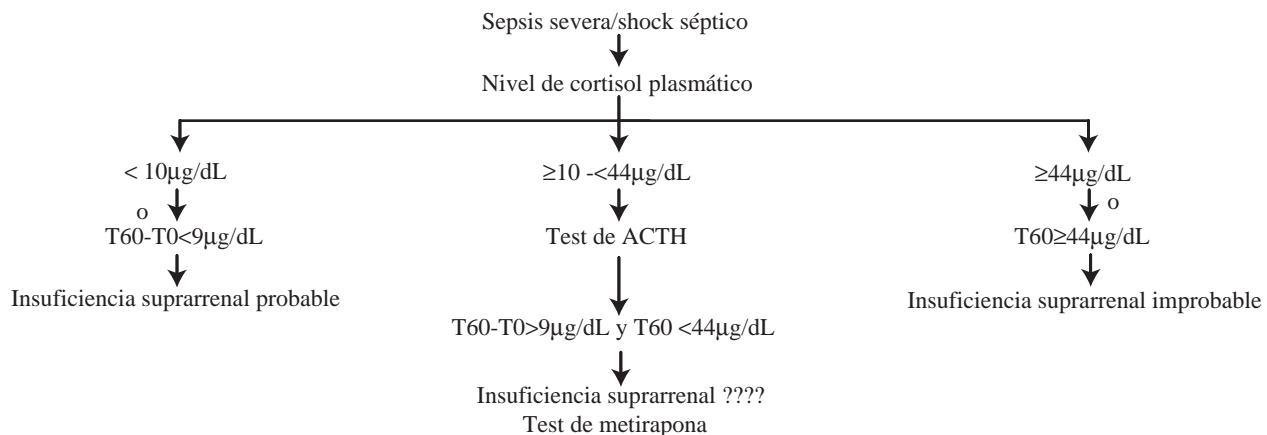


Fig. 98/1.- Metodología para la evaluación de la función suprarrenal en el paciente crítico (Annane y col.).

En función de los resultados precedentes, la *Surviving Sepsis Campaign* (SSC) revisó las guías de tratamiento del shock séptico con respecto a la administración de esteroides (Dellinger-2008), estableciendo las siguientes pautas:

- Se recomienda el empleo de hidrocortisona intravenosa (200 mg/día por siete días en cuatro dosis divididas o por infusión continua) sólo en pacientes con shock séptico con presión arterial sistólica menor de 90 mmHg persistente por al menos una hora a pesar de la resucitación apropiada con fluidos y el empleo de tratamiento agresivo con vasopresores (no respondedores a vasopresores) (1B).
- Se sugiere no administrar hidrocortisona a pacientes con shock séptico si la presión arterial sistólica supera los 90 mmHg con apropiada resucitación con fluidos y agresiva terapéutica con vasopresores (respondedores a vasopresores) (2B).
- Se sugiere no utilizar el test de estimulación con ACTH para identificar al grupo de adultos con shock séptico que podrían recibir hidrocortisona (2B).
- Se sugiere que los médicos retiren el tratamiento esteroide una vez que el shock séptico se ha resuelto (2D).

FEOCROMOCITOMA

La importancia del feocromocitoma como productor de emergencias hipertensivas se encuentra fuera de proporción con respecto a la incidencia de hipertensión arterial, puesto que explica solamente un 0,5% de todos los casos de hipertensión. Por otra parte, en una serie de autopsias durante 50 años sobre 40.078 pacientes en la Mayo Clinic, la prevalencia del feocromocitoma fue sólo del 0,13%. En la población general, la incidencia de feocromocitoma es de dos a ocho casos por millón.

A pesar de lo anterior, la detección del feocromocitoma es importante por varias razones. Primero, la hipertensión producida por un feocromocitoma es habitualmente curable por la remoción quirúrgica del tumor. Segundo, las personas con un feocromocitoma están en riesgo de presentar una crisis de hipertensión arterial que puede dejar secuelas definitivas o ser fatal. Tercero, hasta el 30% de los feocromocitomas son malignos; la detección y remoción precoz puede reducir la incidencia de lesiones metastásicas. Cuarto, el diagnóstico de un feocromocitoma puede ser la clave que establezca la presencia de un desorden asociado endocrino o neuroendocrino familiar.

Anatomía patológica

El feocromocitoma se origina en células neuroectodérmicas y forma parte de los denominados tumores APUD (*Amine Precursor Uptake and Decarboxylation*) o apudomas. Se trata de tumores funcionantes dependientes del sistema cromafínico.

El feocromocitoma habitualmente se encuentra situado en la médula adrenal, aunque en alrededor del 9 al 23% de los casos, los tumores se desarrollan en tejido cromafínico

extraadrenal. Se han encontrado feocromocitomas extraadrenales, denominados paragangliomas secretores de catecolaminas, en sitios variables, desde el cuerpo carotídeo hasta el piso de la pelvis. Se encuentran tumores múltiples en el 10% de los casos, lo cual es habitual en las formas familiares de la enfermedad. Los feocromocitomas adrenales y extraadrenales son clínica y patológicamente distintos, necesitando distintas aproximaciones al diagnóstico y al tratamiento.

El tamaño del tumor es variable, y aunque habitualmente pesan menos de 50 gramos, se hallaron tumores de hasta dos y tres kilos. Por lo general se trata de un tumor encapsulado, fácilmente enucleable del tejido sano que lo rodea, y presenta al corte un característico color pardomarrillento. Como ya se adelantó, hasta en el 30% de los casos se comporta como un tumor maligno.

El feocromocitoma puede ser un componente del denominado Síndrome de Neoplasias Endocrinas Múltiples (MEN), el cual puede ser de dos tipos. El MEN tipo II incluye carcinoma medular de la tiroides, hiperparatiroidismo primario y feocromocitoma. El tipo IIB, por su parte, incluye carcinoma medular de la tiroides, neuromas múltiples de las mucosas y feocromocitoma. En el síndrome MEN II se ha comprobado la existencia de una mutación en el oncogen RET (receptor de la tirosin-quinasa). Otras forma genética asociada es el síndrome de Von Hippel-Lindau (feocromocitoma, angiomas retineanos, heman-gioblastoma del cerebelo, quistes renales y pancreáticos y tumor de células claras de riñón). Un pequeño número de familias con feocromocitomas familiares no presentan mutaciones RET ni VHL, habiéndose descrito otras variantes genéticas. Si bien en estas formas hereditarias de feocromocitoma se ha reconocido una definitiva modificación genética (Tabla 98/5), el mecanismo molecular exacto por el cual la mutación hereditaria predispone al desarrollo del tumor permanece desconocida.

Fisiopatología

La capacidad de síntesis hormonal del feocromocitoma habitualmente es mayor que la de la glándula suprarrenal normal y el nivel de actividad de las hormonas sintetizadas puede ser muy alto. La mayoría de los feocromocitomas liberan noradrenalina, y muchos también adrenalina. Rara vez liberan predominantemente adrenalina.

Las manifestaciones clínicas del tumor se deben fundamentalmente a los efectos farmacológicos que ejercen las catecolaminas producidas por aquél sobre los receptores adrenérgicos. Las respuestas cardiovasculares y metabólicas dependerán de la catecolamina predominantemente liberada. En la Tabla 98/6 se comparan los efectos de la adrenalina y de la noradrenalina.

Cuadro clínico

El feocromocitoma es un tumor que se produce con igual frecuencia en el hombre y en la mujer, primariamente entre la tercera y la quinta década de la vida. Se ha propues-

Tabla 98/5.- Formas hereditarias de feocromocitoma

Síndrome	Gen	Localización cromosómica	Frecuencia de feocromocitoma (%)
Neoplasia endocrina múltiple tipo II (MEN 2)	Pro-oncogen RET	10q11	30-50
Enfermedad de von Hippel-Lindau	Gen supresor VHL	3p25	15-20
Neurofibromatosis tipo 1	Neurofibromatosis tipo 1	17q11	1-5
Tumores familiares del glomus carotideo	Paraganglioma	11q21-23	

Tabla 98/6. Efectos farmacológicos de las catecolaminas circulantes liberadas por el feocromocitoma

	Adrenalina	Noradrenalina
Frecuencia cardíaca	↑(β)	↓(vagal)
Volumen de eyección	↑(β)	↑(β)
Volumen minuto cardíaco	↑(β)	↓
Presión arterial		
Sistólica	↑	↑
Media	↑	↑
Diastólica	↑	↑
Circulación periférica		
Resistencia periférica total	↓	↑
Flujo sanguíneo muscular	↑(β)	↓(α)
Flujo sanguíneo renal	↓(α)	↓(α)
Flujo sanguíneo esplácnico	↑(β)	↓(α)
Efectos metabólicos		
Glucogenólisis	↑	↑
Lipólisis	↑	↑
Respiración	↑	↑

to una "regla de los 10" para los tumores secretantes de catecolaminas: 10% son extraadrenales, 10% se producen en niños, 10% son bilaterales o múltiples, 10% son familiares, 10% son malignos y 10% recurren luego de la cirugía. En la actualidad se admite que la frecuencia de feocromocitomas que no son típicos probablemente supere los límites establecidos por la regla de los 10. En efecto, se ha comprobado que aproximadamente el 25% de los pacientes con feocromocitoma aparentemente esporádico presentan una mutación germinal, indicando una enfermedad hereditaria con predisposición a tumores extraadrenales, habitualmente multifocales; que en los niños, los feocromocitomas multifocales y extraadrenales se encuentran en el 30 al 43% de los casos; que el feocromocitoma es maligno hasta en el 35% de los casos; que la prevalencia de malignidad en la forma exclusivamente adrenal alcanza al 9%; y que alrededor del 10% de los pacientes con feocromocitoma se presentan con enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico inicial. Los estudios recientes avalan la opinión que no existe ningún criterio absoluto clínico, imagenológico ni de laboratorio que permita predecir la malignidad o el curso clínico del feocromocitoma. El único criterio definitivo para establecer la malignidad es la presencia de metástasis en el sitio en el cual normalmente no existe tejido cromafínico; los sitios más comunes son el esqueleto (> 50%), hígado (50%) y pulmones (30%).

Los síntomas y signos, en ocasiones dramáticos, asociados con el feocromocitoma pueden sugerir el diagnóstico de un tumor secretor de catecolaminas. Las manifestaciones de esta afección son, sin embargo, proteiformes y por lo tanto responsables de la frecuencia con la cual se presentan diagnósticos alternativos. Aunque la mayoría de los pacientes son hipertensos en algún momento, el perfil de presión arterial puede ser muy variable o francamente paroxístico, con tensión normal entre los ataques.

En general, la hipertensión es paroxística en el 48% de los pacientes, persistente en el 29%, y el 13% tienen presión arterial normal. Los tumores que secretan norepinefrina habitualmente se asocian con hipertensión sostenida. Los tumores que secretan grandes cantidades de epinefrina conjuntamente con norepinefrina se asocian con hipertensión episódica. Los tumores que producen sólo epinefrina pueden producir hipotensión más que

hipertensión. Los tumores quísticos grandes (>50 g) en general son asintomáticos debido a que las catecolaminas secretadas son metabolizadas dentro del tumor, pasando escasa o nula cantidad a la circulación.

El conjunto más habitual de síntomas comprende ataques de cefaleas (80%), descrita como intensa y global, palpitaciones (64%) y diaforesis (57%). En un estudio, se comprobó que la triada sintomática de cefaleas, ataques de sudoración y taquicardia en un paciente hipertenso presenta una sensibilidad del 90,9% y una especificidad del 93,8%. Sin embargo, alrededor del 8% de los pacientes pueden ser completamente asintomáticos; estos pacientes habitualmente presentan la forma familiar de la enfermedad.

La crisis hipertensiva, caracterizada por cefaleas, palpitaciones, transpiración fría, palidez e hipertensión arterial, en oportunidades es de tal magnitud que supera los mecanismos de autorregulación cardiovasculares y cerebrales precipitando arritmias, insuficiencia cardíaca y en ocasiones hemorragias cerebrales o muerte súbita. Muy frecuentemente estos paroxismos son precipitados por cambios posturales, ejercicio, ingesta de ciertos alimentos o bebidas, emociones, micción, estimulación directa del tumor o el empleo de ciertas drogas (histamina, ACTH, metoclopramida, fenotiazina y antidepresivos tricíclicos) o drogas anestésicas. En todas las situaciones mencionadas, la crisis hipertensiva es debida a la liberación rápida y marcada de catecolaminas a partir del tumor. La hipertensión puede aparecer sólo como paroxismos o ser más persistente. El empleo del monitoreo de presión arterial ambulatorio de 24 horas ha demostrado que la mayoría de estos pacientes tienen paroxismos y sólo algunos son sintomáticos.

La liberación exagerada de catecolaminas por el tumor puede producir arritmias graves debido a la estimulación de los receptores βadrenérgicos. Aunque la arritmia más frecuente es la taquicardia sinusal, se han detectado múltiples arritmias en pacientes con feocromocitoma, incluyendo arritmias supraventriculares, nodales, taquicardia ventricular, *torsade de pointes*, y síndrome de Wolff-Parkinson-White. También se han documentado fibrilación auricular y fibrilación ventricular. La bradicardia y el paro cardíaco también son forma de presentación del feocromocitoma.

Los efectos cardíacos del exceso de catecolaminas pueden ser la hipertrofia y eventualmente el fallo cardíaco, e incluso se ha descrito una cardiomiopatía específica. En ocasiones los pacientes con feocromocitoma se presentan con síntomas sugestivos de isquemia de miocardio o infarto de miocardio.

En raras instancias el feocromocitoma puede manifestarse como una crisis multisistémica con fiebre alta (>40°C), encefalopatía e inestabilidad vascular, con hipertensión o hipotensión. El tratamiento apropiado puede retardarse si el cuadro clínico es confundido con una sepsis. En pacientes con sospecha de shock séptico que son refractarios a los fluidos y agentes inotrópicos se debe sospechar la presencia de un feocromocitoma.

En ocasiones el feocromocitoma se manifiesta por edema pulmonar. En la mayoría de los casos se trata de un edema pulmonar cardiogénico. Sin embargo, también se ha descrito una forma no cardiogénica de edema pulmonar, como consecuencia del aumento transitorio inducido por las catecolaminas de la presión capilar pulmonar debido a vasoconstricción pulmonar, y a la alteración de la permeabilidad capilar pulmonar.

Se han descrito casos esporádicos de insuficiencia renal aguda en pacientes con feocromocitoma, así como síntomas y signos neurológicos, como resultado de accidentes cerebrovasculares. En pacientes con crisis hipertensiva se han descrito hemorragias cerebrales.

En la Tabla 98/7 se indican diversas emergencias desencadenadas por el feocromocitoma (Brouwers y colaboradores)

METODOLOGÍA DIAGNÓSTICA

Determinaciones bioquímicas

En los pacientes en quienes se plantea el diagnóstico presuntivo de feocromocitoma, corresponde certificar la existencia del tumor a través de las determinaciones bioquímicas. Al momento actual, no está justificada la evaluación bioquímica de todos los pacientes hipertensos en busca de un posible feocromocitoma. Debido a que los feocromocitomas constituyen un grupo heterogéneo de tumores secretantes de hormonas, ningún análisis único puede tener un 100% de exactitud diagnóstica.

La consideración más importante al elegir un examen bioquímico inicial es la exactitud del test para excluir al feocromocitoma. En el feocromocitoma, un diagnóstico perdido debido a un resultado falso negativo puede tener consecuencias catastróficas para el paciente, mientras que un resultado falso positivo puede ser refutado por otros exámenes.

Aunque es aconsejable evaluar a los pacientes cuando no están recibiendo drogas, el tratamiento con muchas medicaciones puede ser continuado si se respetan ciertas excepciones. El labetalol es el agente antihipertensivo que con mayor frecuencia interfiere con el dosaje de

catecolaminas, debiendo ser discontinuado por cuatro a siete días antes de iniciar la evaluación diagnóstica. Otras drogas a suspender incluyen los antidepresivos tricíclicos, la levodopa, las anfetaminas, la metildopa, las benzodiacepinas y el etanol.

Los exámenes bioquímicos disponibles incluyen las metanefrinas (normetanefrina y metanefrina) fraccionadas en orina de 24 horas, las catecolaminas urinarias de 24 horas, y las concentraciones plasmáticas de norepinefrina y epinefrina, todas analizadas por técnica de HPLC (*high pressure liquid chromatography*). Un nuevo test bioquímico parece ser particularmente útil; el mismo involucra la determinación de metanefrinas libres en plasma por HPLC con detección electroquímica. Lenders y col. y Eisenhofer han propuesto el dosaje de metanefrinas libres (metabolitos α metilados de las catecolaminas) en plasma como el mejor test para excluir o confirmar el feocromocitoma, considerándolo el examen de primera elección para el diagnóstico del tumor.

En la experiencia de los autores antes citados, se ha comprobado que concentraciones plasmáticas de normetanefrina mayores de 2,5 pmol/mL o de metanefrina mayores de 1,4 pmol/mL (más de 4 y 2,5 veces por encima de los límites superiores de referencia) indican un feocromocitoma con 100% de especificidad. Las pocas condiciones en las cuales las metanefrinas plasmáticas pueden alcanzar estos niveles (por ejemplo, deficiencia de monoamina oxidasa) son fácilmente excluidas.

En la serie de Bravo y col., por su parte, que involucra 130 pacientes que fueron sometidos a la determinación de catecolaminas plasmáticas, el 6,9% presentó niveles plasmáticos de norepinefrina y epinefrina dentro del rango de los hipertensos esenciales; el 10% presentó au-

Tabla 98/7.- Emergencias producidas por el feocromocitoma

Escenario clínico	Síntomas y signos más prominentes
Falla multisistémica Cardiovascular	Fallo orgánico múltiple, temperatura $\geq 40^{\circ}\text{C}$, hipertensión o hipotensión Colapso Crisis hipertensiva Shock o hipotensión severa Insuficiencia cardíaca aguda Infarto de miocardio Arritmias Cardiomiopatía o miocarditis Diseccción de aneurisma de la aorta Isquemia de los miembros, necrosis digital o gangrena
Pulmonar	Trombosis venosa profunda Edema agudo de pulmón
Abdominal	Síndrome de dificultad respiratoria aguda Sangrado abdominal Ileo paralítico Obstrucción intestinal aguda Enterocolitis severa Perforación o isquemia colónica Oclusión vascular mesentérica Pancreatitis aguda Colecistitis Megacolon
Neurológico	Síndrome de diarrea acuosa con hipokalemia Accidente cerebro vascular Debilidad muscular generalizada Convulsiones
Renal	Insuficiencia renal aguda
Metabólico	Estenosis de la arteria renal por compresión del tumor Cetoacidosis diabética Acidosis láctica

mento sólo en la epinefrina plasmática; el 43% presentó incremento sólo en la norepinefrina plasmática; el resto presentó aumentos en las concentraciones plasmáticas de ambas catecolaminas, con predominio de norepinefrina.

La norepinefrina y la epinefrina libres urinarias y los dos metabolitos mayores de las catecolaminas, normetanefrina y metanefrina, son comúnmente evaluados para reconocer la presencia de un feocromocitoma. Estos exámenes son relativamente fáciles de realizar y están disponibles en la mayoría de los laboratorios. En muchas circunstancias, el diagnóstico puede ser confirmado o excluido sobre la base de una muestra de orina de 24 horas adecuadamente recolectada. Por ejemplo, la demostración de una norepinefrina urinaria de al menos 156 µg/24 hs, metanefrinas totales urinarias de al menos 1,8 mg/24 hs, y un ácido vainillin-mandélico en orina de al menos 11 mg/24 hs, hace el diagnóstico de feocromocitoma altamente probable.

Los exámenes bioquímicos adicionales incluyen la medida de las catecolaminas plasmáticas y la repetición de las determinaciones de metanefrinas. Puesto que las metanefrinas son producidas continuamente por un feocromocitoma, la presencia de niveles plasmáticos normales de metanefrina y normetanefrina en un segundo examen excluyen al feocromocitoma, aun si los resultados del primer examen u otros tests son positivos. Si las metanefrinas plasmáticas continúan estando elevadas, la patente de alteraciones en otros resultados puede ser útil para planear la estrategia a seguir (Fig. 98/2).

El test de supresión de clonidina es útil para distinguir

entre niveles elevados de norepinefrina plasmática producidos por la liberación a partir de los nervios simpáticos y aquellos causados por liberación desde un feocromocitoma. El test de estimulación con glucagon puede ser útil cuando se obtienen niveles elevados de metanefrina o normetanefrina y los niveles de catecolaminas plasmáticos son normales o moderadamente elevados. Debido a la posible hipotensión severa durante el test de clonidina y la hipertensión durante el test de glucagon, ambas determinaciones deben ser realizadas por clínicos expertos.

En los feocromocitomas familiares, la evaluación periódica permite la detección en un periodo temprano antes de la aparición de signos y síntomas, cuando los tumores son pequeños y no secretan grandes cantidades de catecolaminas. La dificultad del diagnóstico bioquímico del feocromocitoma familiar queda ilustrada por el hecho que los tests habituales tienen una sensibilidad de sólo el 46 al 72% para su reconocimiento, comparado con una sensibilidad del 97% para el dosaje de metanefrinas plasmáticas.

Diagnóstico de localización

Una vez certificada la existencia de un tumor funcionando mediante las determinaciones bioquímicas, es necesario localizar al tumor o los tumores responsables, con miras al tratamiento quirúrgico. La localización del feocromocitoma debe ser realizada utilizando al menos dos modalidades de imagen. Los estudios de imágenes anatómicas (tomografía computada y resonancia magnética por imá-

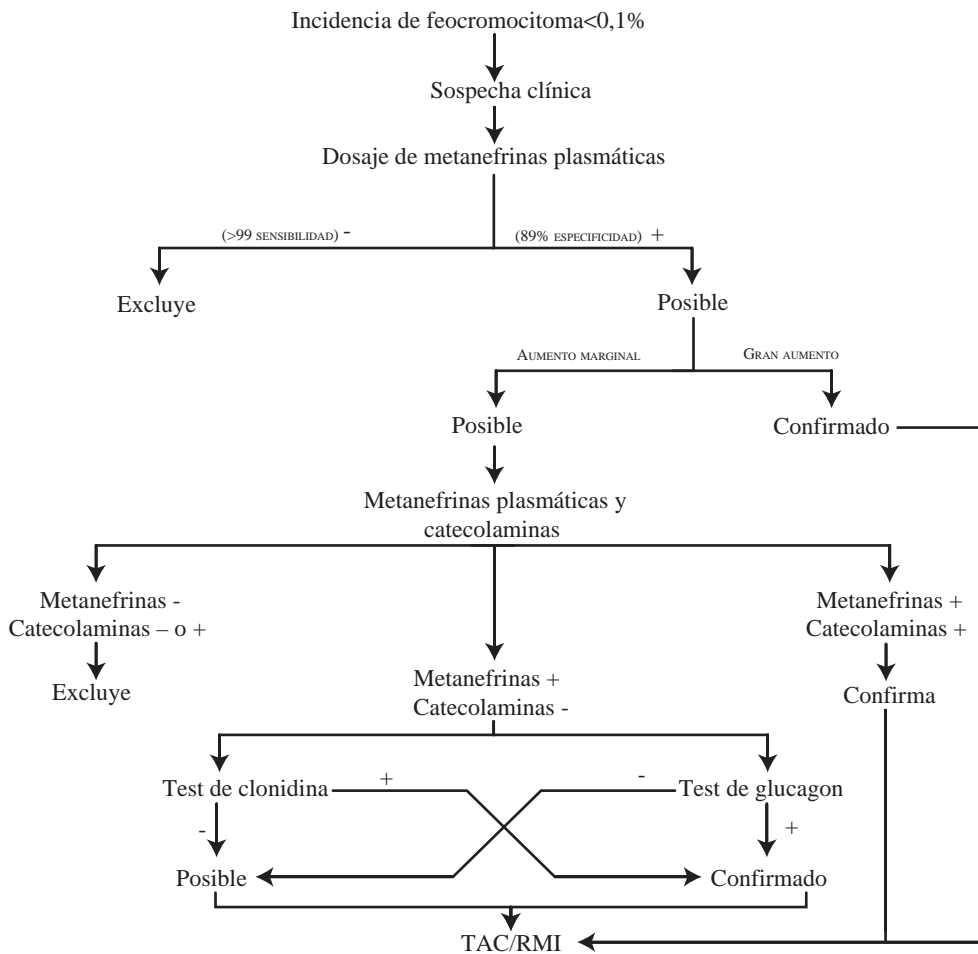


Fig. 98/2.- Algoritmo de exámenes bioquímicos para el diagnóstico de feocromocitoma.

genes) deben ser combinados con estudios de imágenes funcionales (medicina nuclear) para lograr resultados óptimos en cuanto a la localización del tumor primario, de la recurrencia o de metástasis.

Estudios anatómicos

La confirmación bioquímica del diagnóstico debe ser seguida por la evaluación radiológica para localizar el tumor. Se admite que los tumores adrenales son comunes en pacientes de más de 60 años, rara vez se asocian con tumores extraadrenales, y pueden ser bilaterales cuando ocurren en pacientes con síndromes familiares. Por otra parte, los tumores extraadrenales son predominantes en pacientes menores de 20 años, generalmente son multifocales, y rara vez se asocian con síndromes familiares.

La tomografía axial computada (TAC) y la resonancia magnética por imágenes (RMI) son las modalidades de imágenes posibles de ser utilizadas inicialmente para la localización del feocromocitoma. Estos estudios localizan al tumor con elevada sensibilidad, pero con escasa especificidad. Como estas modalidades están ampliamente disponibles, deben ser utilizadas como primera línea de diagnóstico. El primer estudio recomendado es una TAC de abdomen, ya que la mayoría de los feocromocitomas se sitúan dentro de la médula adrenal (Fig. 98/3 y 98/4). La TAC tiene una buena sensibilidad (93 a 100%) para detectar los feocromocitomas adrenales, pero la misma disminuye a aproximadamente 90% para los feocromocitomas extraadrenales. Si no se detecta una masa adrenal, la atención debe focalizarse en el área paraespinal. La mayoría de los paragangliomas se presentan en la región paraaórtica o alrededor del hilio renal. Otras localizaciones incluyen entre la arteria mesentérica inferior y la bifurcación aórtica, en el mediastino o adyacente a la vejiga. Los adenomas su-

prrenales pueden diferenciarse de las metástasis por la densitometría. Una masa homogénea con una densidad de menos de 10 unidades Hounsfield (HU) en una TAC sin contraste es probablemente un adenoma, mientras que si la masa no es homogénea o tiene una densidad de 10 HU o más, el diagnóstico será incierto. En estos casos se recomienda continuar los exámenes de imagen con contraste o mediante estudios funcionales.

Otra modalidad de imagen ampliamente utilizada para el diagnóstico de feocromocitoma o la detección de enfermedad metastásica es la MRI, con o sin gadolinio. En la secuencia MRI T1, el feocromocitoma tiene una señal similar a la del hígado, riñón y músculo y puede ser fácilmente diferenciada del tejido adiposo. La hipervascularidad del feocromocitoma hace que aparezca brillante, con una señal elevada, en la secuencia T2. Esta señal intensa también puede ser presentada por hemorragias o hematomas, adenomas y carcinomas. Dentro de las ventajas de la MRI se destacan su elevada sensibilidad para detectar masas adrenales y la falta de exposición a la radiación ionizante, lo que la convierte en el método de elección en la mujer embarazada y en los niños. Tanto la TAC como la RMI tienen poca especificidad, tan baja como 50% en algunas series. Este es un problema importante debido a la relativamente alta frecuencia de masas adrenales que no son feocromocitomas.

Imágenes funcionales

En el 5 a 9% de la población general se presentan masas adrenales. Aunque la mayoría de ellas son benignas, alrededor del 6,5% de los incidentalomas son feocromocitomas. La realización de estudios de imágenes funcionales permite el diagnóstico diferencial en estas circunstancias. Por otra parte, no existe consenso sobre la existencia de criterios que permitan predecir la malignidad o la multi-

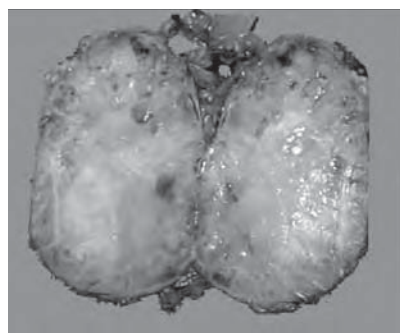
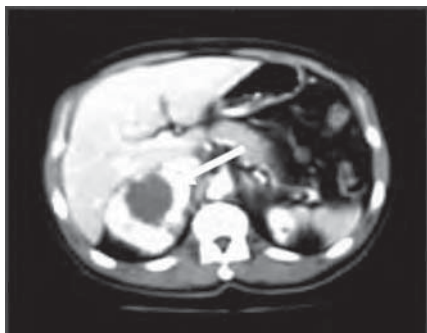


Fig. 98/3. Tomografía axial computada de abdomen visualizando un feocromocitoma necrosado del lado derecho. A la izquierda, pieza operatoria.



Fig. 98/4.- Edema agudo de pulmón en paciente portadora de feocromocitoma, el cual se observa en la tomografía de abdomen en la imagen de la izquierda.

plicidad de los feocromocitomas. En estos casos, los métodos de medicina nuclear permiten la localización del o de los tumores, y establecer la presencia de lesiones metastásicas.

La metaiodobenzilguanidina (MIBG) es un derivado de la guanidina que explora los mecanismos de captación específicos de las aminas por las membranas celulares y la subsiguiente captación por el citoplasma y el almacenamiento dentro de las vesículas intracelulares. La MIBG localiza los tumores adrenomedulares, la hiperplasia de la medula adrenal, y en menor medida, la médula adrenal normal. El prolongado almacenamiento de la MIBG en las vesículas secretorias permite una captación altamente específica y la visualización cuando se une al ^{131}I y al ^{123}I -MIBG; sin embargo, la calidad de imagen con el ^{123}I -MIBG es mejor, siendo el radiofármaco de elección. Este examen facilita el diagnóstico de los tumores múltiples y los paragangliomas, la detección de tumores cromafínicos con sospecha de malignidad y la evaluación de individuos con riesgo de formas familiares de la enfermedad.

El centellograma con ^{131}I -MIBG tiene una sensibilidad variable del 77 al 90% y una elevada especificidad (100%) para el feocromocitoma. Por su parte, el centellograma con ^{123}I -MIBG tiene una sensibilidad variable entre el 83-100% y una alta especificidad (95-100%). Se admite que un resultado negativo para ambos isótopos excluye el diagnóstico de feocromocitoma, mientras que una captación anormal de uno de ellos usualmente confirma la presencia del tumor.

La centellografía con drogas que actúan sobre receptores de somatostatina (^{111}In -octreotido) también se ha utilizado en casos con sospecha de feocromocitoma que no se ha podido certificar por otros métodos.

La tomografía por emisión de positrones (PET) es un método fisiológico de imágenes que depende de la unión o captación selectiva y retención de un radiofármaco por diferentes tejidos. El empleo de radionucleótidos de corta vida que emiten positrones permite la administración de grandes dosis del trazador, resultando en una alta densidad de conteo, superior resolución y un tiempo corto de captación de imágenes. Esto permite la visualización en forma casi inmediata a la administración del agente. En contraste, el centellograma de metaiodobenzilguanidina requiere la toma de imágenes durante 24 a 48 horas. La baja exposición a radiación y la superior resolución espacial son ventajas claras del PET; mientras que el costo y la escasa disponibilidad de los equipamientos y de los radiofármacos dificultan su empleo. En la evaluación de pacientes con feocromocitoma se han utilizado con éxito el PET con ^{18}F -fluorodeoxiglucosa (FDG), ^{18}F -dihidroxifenilalanina (F-DOPA), ^{18}F -fluoradopamina (18F-DA) o ^{11}C -hidroxiefedrina. El PET con ^{18}F -DOPA puede alcanzar una sensibilidad y especificidad próxima al 100%.

En los casos en los cuales la sospecha clínica y bioquímica es elevada y ninguno de los estudio por imágenes ha permitido la demostración de una lesión, se sugiere realizar la cateterización de la vena renal o de otros sitios sospechosos, con la medición de epinefrina y norepinefrina, y el cálculo de su relación; una elevada relación epinefrina/norepinefrina sugiere una adrenal normal.

En la Fig. 98/5 se indica un algoritmo para la evaluación diagnóstica de los pacientes con sospecha de tumores productores de catecolaminas.

Tratamiento

El tratamiento del feocromocitoma es quirúrgico y consiste en la extirpación del tumor. El éxito de la cirugía se basa en una adecuada preparación preoperatoria, un correcto manejo anestésico, una técnica quirúrgica experta y un cuidado posoperatorio efectivo.

Preparación preoperatoria

Aún existe discusión sobre los beneficios del empleo rutinario de bloqueadores α y β adrenérgicos en pacientes con feocromocitoma, como preparación preoperatoria. Las ventajas del bloqueo son que puede estabilizarse la presión arterial y prevenirse las crisis presoras durante los procedimientos radiológicos invasivos o el acto operatorio. En estas circunstancias, la manipulación del tumor puede provocar la súbita liberación de catecolaminas, que se vuelcan a la circulación. La acción bloqueadora de los medicamentos evita los efectos hormonales. La desventaja del bloqueo es la posibilidad de que se produzca hipotensión grave en el posoperatorio inmediato. Ello se debe a la corta vida media de las catecolaminas, y al estado de tolerancia que presentan los pacientes con feocromocitoma, lo cual hace que el descenso súbito de los niveles de aquéllas, asociado al bloqueo α adrenérgico, pueda producir una hipotensión arterial acentuada.

La decisión de instituir bloqueo adrenérgico dependerá de la patente tensional del paciente. Si existe hipertensión sostenida, se utilizarán bloqueadores α y β adrenérgicos. Si el paciente es normotenso o discretamente hipertenso, se bloqueará solamente a aquel que presente crisis frecuentes. En pacientes con ataques infrecuentes y presión arterial normal, el bloqueo debe utilizarse durante la cirugía, momento en el cual las elevaciones agudas de la presión arterial deben ser controladas con fentolamina.

En nuestro medio el bloqueo se inicia con el antagonista α selectivo prazosin, que tiene una menor duración de acción que la fenoxibenzamina y produce menos hipotensión y taquicardia en el posoperatorio. La dosis inicial es de 1 mg cada 8 horas y se incrementa hasta 8 a 12 mg por día o más, hasta lograr el control deseado. Los regímenes varían según los centros, pero habitualmente se recomienda un bloqueo α adrenérgico por al menos 10 a 14 días antes de la cirugía.

Para evaluar cuando un paciente está adecuadamente preparado para la cirugía, se han propuesto los siguientes criterios: presión arterial por debajo de 160/90 mm Hg por al menos 24 horas; presencia de hipotensión ortostática, pero con presión en la posición erecta por encima de 80/45 mm Hg; no más de una extrasístole ventricular cada cinco minutos; y ausencia de cambios electrocardiográficos o ecocardiográficos por al menos una semana.

En los casos más resistentes, se pueden utilizar los agentes antagonistas de los canales de calcio conjuntamente con antagonistas α adrenérgicos para lograr un adecuado control de la presión arterial. Estos agentes también se pueden utilizar en forma exclusiva para controlar las fluctuaciones circulatorias durante la resección del feocromocitoma. Los antagonistas cálcicos tienen otras ventajas: no producen hipotensión de rebote ni hipotensión ortostática y pueden ser utilizados con seguridad en pacientes normotensos con episodios ocasionales de hipertensión. También son útiles para manejar pacientes con complicaciones cardíacas debido a que previenen el vasoespasmo coronario inducido por catecolaminas.

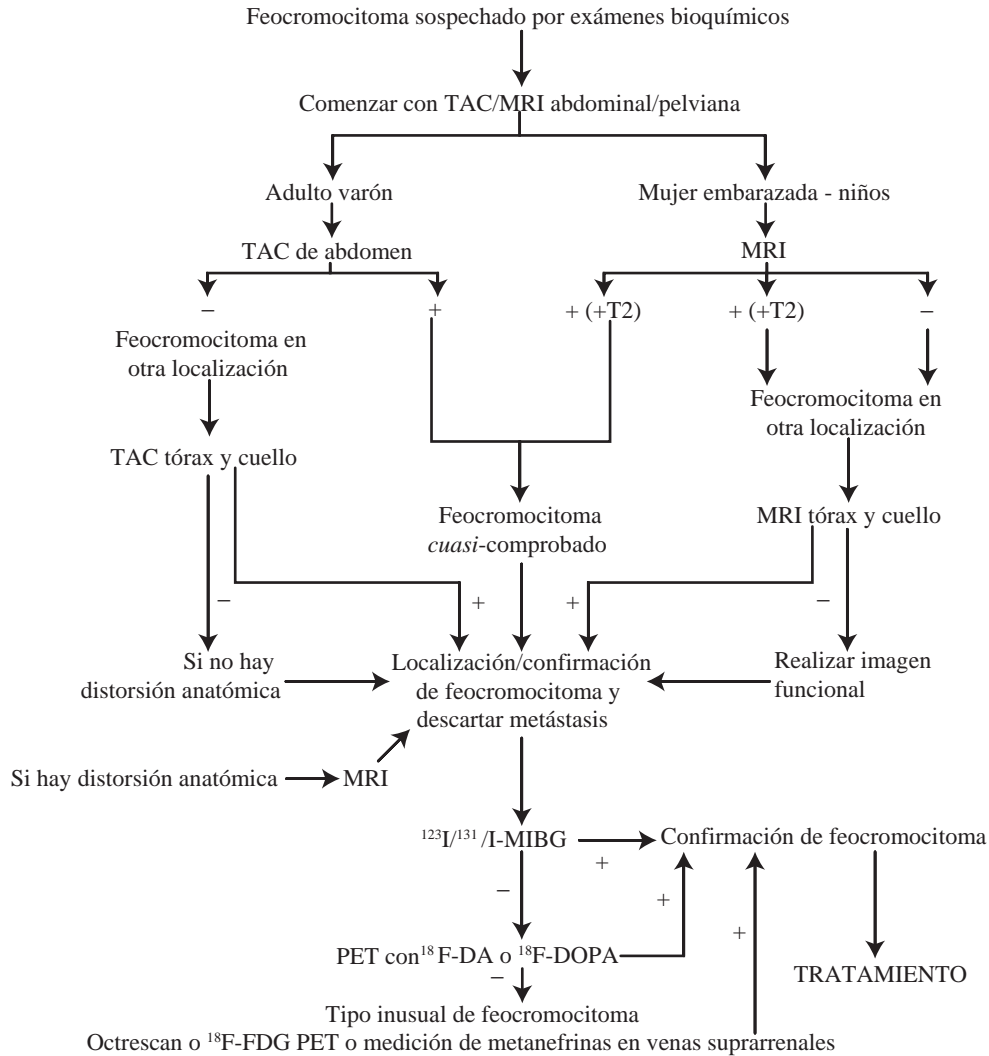


Fig. 98/5.- Algoritmo para el diagnóstico de localización del feocromocitoma (modificado de Ilias y Pacak)

El bloqueante α y β labetalol se puede utilizar en el preoperatorio. El bloqueo β adrenérgico habitualmente no es requerido, y nunca debe ser instituido antes del bloqueo α , debido a que si se impide la vasodilatación mediada por efecto beta quedaría libre el efecto alfa constrictor con la posibilidad de desarrollo de una crisis hipertensiva. Los antagonistas β adrenérgicos también pueden precipitar insuficiencia cardíaca congestiva. Están indicados en presencia de taquicardia persistente, de más de 120 latidos por minuto, taquiarritmias supraventriculares y angina de pecho. La droga habitualmente utilizada es el propranolol en dosis de 40 a 80 mg por día.

Recientemente se ha introducido el producto α -metil-*para*-tiroxina, que inhibe en forma competitiva a la tiroxina hidroxilasa, el paso limitante en la síntesis de catecolaminas. El tratamiento con metirosina reduce los depósitos tumorales de catecolaminas, disminuye la necesidad de medicación intraoperatoria para controlar la presión arterial, disminuye los requerimientos de fluidos intraoperatorios y disminuye la pérdida de sangre. La depleción de catecolaminas en el tumor también contribuye a disminuir la capacidad de reaccionar a la estimulación. La dosis recomendada es de 250 mg cada seis horas, hasta una dosis máxima de 4 g/día. Los efectos colaterales mayores incluyen mareos, síntomas extrapiramidales y diarrea. La combinación de metirosina, fenoxibenzami-

na, un β bloqueante y el ingreso liberal de sal en los 10 a 14 días previos a la cirugía permite un mejor control de la presión arterial y disminuye los riesgos quirúrgicos.

Se debe prestar particular atención al estado de la función miocárdica en el preoperatorio. No sólo la hipertensión sostenida puede provocar hipertrofia ventricular izquierda y disfunción miocárdica, sino que el exceso crónico de catecolaminas puede producir una cardiomiopatía. La hipotensión intraoperatoria que ocurre en ocasiones luego de la excisión del tumor puede ser refractaria en el paciente con bajo volumen minuto cardíaco.

Manejo anestésico y quirúrgico

La mayoría de las drogas administradas durante el curso de la anestesia tiene efectos adversos en los pacientes con feocromocitoma. Su manejo, por lo tanto, debe ser aleatorio, basado en una técnica depurada, con la seguridad de que las crisis cardiovasculares podrán ser controladas en caso de ocurrir.

Antes de la anestesia se deben colocar líneas de monitoreo bajo anestesia local. Se contará con una línea arterial a nivel de la arteria radial conectada a un sistema de registro de presión. Debe existir una línea de PVC a nivel subclavio o yugular y dos líneas periféricas de suficiente tamaño para realizar reemplazo rápido de volemia. En pacientes con función cardíaca dudosa es recomendable colocar pre-

vio a la cirugía un catéter de arteria pulmonar.

Un esquema anestésico recomendable es el siguiente:

Preoperatorio: bloqueo α y β según lo estipulado previamente. Sedación previa con droperidol.

Inducción: tiopentano, fentanil o alfentanil.

Mantenimiento: tiopentano. La droga relajante de elección es el vecuronio, agente no despolarizante sin efectos adversos.

Luego de un adecuado bloqueo farmacológico e hidratación, la escisión quirúrgica del feocromocitoma se realiza a través de una incisión transabdominal, con palpación de la glándula adrenal contralateral y la cadena simpática para identificar posibles tumores adicionales. La supervivencia alcanza al 97,7% al 100% luego del procedimiento quirúrgico. El desarrollo reciente de la cirugía laparoscópica ha permitido una alternativa a los procedimientos quirúrgicos abiertos. Las ventajas de la cirugía laparoscópica incluyen menos dolor postoperatorio, menor estadía hospitalaria y un periodo de convalecencia más corto. Ambos métodos tienen similar incidencia de complicaciones.

Tratamiento de las complicaciones intraoperatorias

Crisis hipertensiva. Pueden producirse oscilaciones significativas de la presión arterial durante la inducción anestésica, al colocar en posición al paciente en la mesa de operaciones y al manipular el tumor. En caso de ocurrir un súbito aumento de la presión arterial, éste puede ser controlado con fentolamina administrada en forma de bolo intravenoso intermitente, de 2 a 5 mg, o como infusión continua. La amplia experiencia que se ha obtenido con el empleo del nitroprusiato en el control de la crisis hipertensiva convierte a este agente en el de elección para el control de las fluctuaciones tensionales intraoperatorias de los pacientes con feocromocitoma. La dosis inicial es de 200 μ g seguida por una infusión titulada en función de los valores deseados de presión arterial.

Hipotensión arterial. Un grave problema en el manejo operatorio de los pacientes con feocromocitoma es el descenso brusco de la presión arterial inmediatamente después de la extirpación del tumor. Existen dos maneras de tratar esta situación potencialmente letal.

Una de ellas consiste en administrar grandes volúmenes de fluidos. La administración de fluidos en el período intraoperatorio requiere adecuados accesos venosos y al menos control de la PVC, aunque es preferible un control hemodinámico más estricto a través de un catéter de arteria pulmonar. Las soluciones cristaloides son generalmente adecuadas, pero en ocasiones es necesario el reemplazo con expansores coloidales o incluso con sangre.

El régimen alternativo se basa en la administración de una infusión constante de un agente presor, la noradrenalina. Se debe tener presente que esta técnica puede mantener el fenómeno de "alto umbral" ya descrito y ser requerida por varios días. Recientemente se han descrito casos de refractariedad al tratamiento con vasoconstrictores del tipo de la adrenalina y noradrenalina que han presentado una adecuada respuesta a la administración de vasopresina, con una dosis de carga de 10 a 20 U y una dosis de mantenimiento de 0,1 U/min.

Si se sospecha la posibilidad de hipoadrenalismo luego de la adrenalectomía, se deberán administrar 100 mg de hidrocortisona durante la operación y cada seis horas en el postoperatorio, ajustando las dosis en los días subsiguientes.

Control posoperatorio

La presión arterial habitualmente se encuentra en valores normales en el momento en que el paciente es dado de alta del hospital; sin embargo, algunos permanecen hipertensos hasta por cuatro a ocho semanas luego de la operación. La hipertensión persistente puede ocurrir y puede estar relacionada con la ligadura accidental de una arteria polar del riñón, la modificación de los barorreceptores, la presencia de cambios hemodinámicos, la presencia de cambios estructurales en los vasos sanguíneos, la presencia de cambios funcionales o estructurales en el riñón, o la existencia de una hipertensión esencial coincidente. Aproximadamente a las dos semanas del posoperatorio, se debe realizar un examen de orina de 24 horas para la medición de catecolaminas y metanefrinas. Si el nivel es normal, la resección tumoral ha sido completa. El aumento de los niveles de catecolaminas en el posoperatorio indica la presencia de tumor residual, una lesión primaria asociada, o metástasis ocultas. La medición de metanefrinas plasmáticas se debe realizar anualmente al menos por cinco años para descartar la recurrencia del tumor en el lecho adrenal, la presencia de enfermedad metastásica, o la aparición tardía de un síndrome endocrino múltiple.

BIBLIOGRAFÍA

- Abdu T., Clayton R.: The low-dose synacthen test for the assessment of secondary adrenal insufficiency. *Curr Opin Endocrinol* 7:116-2000
- Alevritis E., Sarubbi F., Jordan R.: Infectious causes of adrenal insufficiency. *Southern Med J* 96:888-2003
- Annane D., Sebile V., Troche G.: A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotrophin. *JAMA* 283:1038-2000
- Annane D., Sebile V., Charpentier C.: Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 288:862-2002
- Annane D., Bellissant E., Bollaert P.: Corticosteroids for severe sepsis and septic shock : a systematic review and meta-analysis. *Brit Med J* 329:480-2004
- Annane D., Maxime V., Ibrahim F.: Diagnosis of adrenal insufficiency in severe sepsis and septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 174:1319-2006
- Augoustides J., Abrams M., Berkowitz D.: Vasopressin for hemodynamic rescue in catecholamine-resistant vasoplegic shock after resection of massive pheochromocytoma. *Anesthesiology* 101:1022-2004
- Balk R.: Steroids for septic shock. Back from the dead? (Pro) *Chest* 123:490S-2003
- Barquist E., Kirton O.: Adrenal insufficiency in the surgical ICU patient. *J Trauma* 42:27-1997
- Bonachour G., Tirot P., Varache N.: Hemodynamic changes in acute adrenal insufficiency. *Intensive Care Med* 20:138-1994
- Bouillon R.: Acute adrenal insufficiency. *Endocrinol Metab Clin N Am* 35:767-2006
- Bravo E., Tagle R.: Pheochromocytoma: state of the art and future prospects. *Endocrine Reviews* 24:539-2003
- Brouwers F., Lenders J., Eisenhofer G.: Pheochromocytoma as an endocrine emergency. *Rev Endocr and Met Disord* 4:121-2003
- Brouwers F., Eisenhofer G., Lenders J.: Emergencies caused by pheochromocytoma, neuroblastoma, or ganglioneuroma. *Endocrinol Metab Clin N Am* 35:699-2006
- Carey R.: The changing clinical spectrum of adrenal insufficiency. *Ann Intern Med* 127:1103-1997
- Cooper M., Stewart P.: Current concepts: corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med* 348:727-2003
- Coursin D., Wood K.: Corticosteroid supplementation for adrenal in-

- sufficiency. *JAMA* 287:236-2002
- Cronin L., Cook D., Carlet J.: Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta analysis of the literature. *Crit Care Med* 23:1430-1995
- Cryer P.: Pheochromocytoma. *West J Med* 156:399-1992
- De Jong M., Beishwzen A., Groenvelde A.: Defining relative adrenal insufficiency in the critically ill. En Vincent J. (Edit.): 2006 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine, Springer, Berlín, 2006
- Dellinger R., Levy M., Carlet J.: Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 36:296/2008
- Dimopoulou I., Ilias I., Roussou P.: Adrenal function in non-septic long-stay critically ill patients: evaluation with the low-dose (1 µg) corticotropin stimulation test. *Intensive Care Med* 28:1168-2002
- Eisenhofer G., Lenders J., Linehan W.: Plasma normetanephrine and metanephrine for detecting pheochromocytoma in von Hippel-Lindau disease and multiple endocrine neoplasia type 2. *N Engl J Med* 340:1872-1999
- Francque S., Schwagten V., Ysebaert D.: Bilateral adrenal haemorrhage and acute adrenal insufficiency in a blunt abdominal trauma. *European J Emerg Med* 11:164-2004
- Goldstein D., Eisenhofer G., Flynn J.: Diagnosis and localization of pheochromocytoma. *Hypertension* 43:907-2004
- Gonzalez H., Nardi O., Annane D.: Relative adrenal failure in the ICU: an identifiable problem requiring treatment. *Crit Care Clin* 22:105-2006
- Hamrahian A., Oseni T., Arafah B.: Measurements of serum free cortisol in critically ill patients. *N Engl J Med* 350:1629-2004
- Hanna N., Kenady D.: Advances in the management of adrenal tumors. *Current Opin Oncology* 11:49-2000
- Havlik R., Cahow E., Kinder B.: Advances in the diagnosis and treatment of pheochromocytoma. *Arch Surg* 123:626-1988
- Himathongkam T., Newmark S.: Acute adrenal insufficiency. *JAMA* 230:1317-1974
- Ilias I., Pacak K.: Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma. *J Clin Endoc Met* 89:479-2004
- Jacobi J.: Corticosteroid replacement in critically ill patients. *Crit Care Clin* 22:245-2006
- Jarek M., Legare E., McDermott M.: Endocrine profiles for outcome prediction from the intensive care unit. *Crit Care Med* 21:543-1993
- Johnson K., Renn C.: The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in critical illness. *AACN Clinical Issues* 17:39-2006
- Jurney T., Cockrell J.: Spectrum of serum cortisol response to ACTH in ICU patients: correlation with degree of illness and mortality. *Chest* 92:292-1987
- Kaltsas G., Besser G., Grossman A.: The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocrine Reviews* 25:458-2004
- Keh D., Gerlach H.: Low-dose corticosteroids in septic shock. En Vincent J.: Year Book of Intensive Care and Emergency Medicine. Springer, Berlin, 2004
- Kovacs K., Lam Y., Pater J.: Bilateral massive adrenal hemorrhage. *Medicine* 80:45-2001
- Krasner A.: Glucocorticoid-induced adrenal insufficiency. *JAMA* 282:671-1999
- Kuchel O.: The sympathoadrenomedullary response to critical illness. *Contemporary Endocrinology: Endocrinology of Critical Disease*. Human Press, New York, 1997
- Kuhajda F., Hutchins G.: Adrenal corticomedullary junction necrosis. A morphologic marker for hypotension. *Amer Heart J* 98:294-1979
- Lamberts S., Bruining H., Jong F.: Corticosteroid therapy in severe illness. *N Engl J Med* 337:1285-1997
- Lenders J., Pacak K., Walther M.: Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA* 287:1427-2002
- Ligtenberg J., Zijlstra J.: Relative adrenal insufficiency syndrome. Vincent J. (Edit.) Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine 2002. Springer, Berlin, 2002
- Ligtenberg J., Zijlstra J.: The relative adrenal insufficiency syndrome revisited: which patients will benefit from low-dose steroids? *Curr Opin Crit Care* 10:456-2004
- Lipiner-Friedman D., Sprung C., Laterre P.: Adrenal function in sepsis: the retrospective Corticus cohort study. *Crit Care Med* 35:1012-2007
- Loisa P., Uusaro A., Ruokonen E.: A single adrenocorticotropic hormone stimulation test does not reveal adrenal insufficiency in septic shock. *Anesth Analg* 101:1792-2005
- Mackenzie J., Burrows L., Burchard K.: Transient hypoadrenalism during surgical critical illness. *Arch Surg* 133:199-1998
- Manger W.: Diagnosis and management of pheochromocytoma: recent advances and current concepts. *Kidney Intern* 70:S30-2006
- Marik P., Zaloga G.: Adrenal insufficiency in the critically ill: a new look at an old problem. *Chest* 122:1784-2002
- Matot I., Sprung C.: Corticosteroids in septic shock: resurrection of the last rites? *Crit Care Med* 26:627-1998
- Minneci P., Deans K., Banks S.: Meta-analysis: the effect of steroids on survival and shock during sepsis depends on the dose. *Ann Intern Med* 141:47-2004
- Mittendorf E., Evans D., Lee J.: Pheochromocytoma: advances in genetics, diagnosis, localization and treatment. *Hematol Oncol Clin N Am* 21:509-2007
- Oelkers W.: Adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 335:1206-1996
- Pacak K., Linehan M., Eisenhofer G.: Recent advances in genetics, diagnosis, localization and treatment of pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 134:315-2001
- Plouin P., Gimenez Roqueplo A.: Initial work-up and long-term follow-up in patients with pheochromocytomas and paragangliomas. *Best Pract & Reserach Clin Endocr & Metab* 20:421-2006
- Preuss J.: Adrenal emergencies. *Top Emerg Med* 23(4):1-2001
- Prigent H., Maxime V., Annane D.: Corticotherapy in sepsis. *Critical Care*, September 2003
- Proye C., Edbg H.: The pheochromocytoma: a benign, intraadrenal, hypertensive, sporadic unilateral tumor. Does it exist? *World J Surg* 18:467-1994
- Quint L., Glazer G., Francis I.: Pheochromocytoma and paraganglioma: comparison of MR imaging with CT and 1-131 MIBG scintigraphy. *Radiology* 165:89-1987
- Rao H.: Bilateral massive adrenal hemorrhage. *Med Clin N Am* 79:107-1995
- Reisch N., Peczkowska M., Januszewicz A.: Pheochromocytoma: presentation, diagnosis and treatment. *J Hypertens* 24:2331-2006
- Rembok M.: A practical approach to selected critical endocrine emergency. *Critical Care Symposium SCCM, Anaheim* 1996
- Ribeiro Salgado D., Rosso Verdeal J., Rocco J.: Adrenal function testing in patients with septic shock. *Critical Care* 10:R149 (doi:10.1186/cc5077) 2006
- Rolih C., Ober P.: The endocrine response to critical illness. *Med Clin North Amer* 79: 211-1995
- Ross N., Aron D.: Hormonal evaluation of the patient with an incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med* 323:1401-1990
- Rothwell P., Lawler P.: Prediction of outcome in intensive care patients using endocrine parameters. *Crit Care Med* 23:78-1995
- Ruokonen E., Parviainen I., Uusaro A.: Treatment of impaired perfusion in septic shock. *Ann Med* 34:590-2002
- Russell W., Metcalfe I., Tonkin A.: The preoperative management of pheochromocytoma. *Anaesth Intens Care* 26:196-1998
- Salem M., Tainsh R., Bromberg J.: Perioperative glucocorticoid coverage: a reassessment 42 years after emergence of a problem. *Ann Surg* 219:416-1994
- Shapiro B., Gross M.: Pheochromocytoma. *Crit Care Clin* 7:1-1991

- Sheps S., Jiang N., Klee G.: Recent developments in the diagnosis and treatment of pheochromocytoma. *Mayo Clin Proc* 65:88-1990
- Schiff R., Welsh G.: Perioperative evaluation and management of the patient with endocrine dysfunction. *Med Clin N Am* 87:175-2003
- Schuetz P., Muller B.: The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis in critical illness. *Endocrinol Metab Clin N Am* 35:823-2006
- Sessler C.: Steroids for septic shock. Back from the dead? (Con) *Chest* 123:482S-2003
- Shenker Y., Skatrud J.: Adrenal insufficiency in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 163:1520-2001
- Sibbald W., Short A.: Variations in adrenocortical responsiveness during severe bacterial infections. *Ann Surg* 186:29-1977
- Siraux V., de Backer D., Yalavatti G.: Relative adrenal insufficiency in patients with septic shock: comparison of low-dose and conventional corticotropin tests. *Crit Care Med* 33:2479-2005
- Soni A., Pepper G., Wyrwinski P.: Adrenal insufficiency occurring during septic shock. *Amer J Med* 98:266-1995
- Span L., Hermus A., Bartelink A.: Adrenocortical function: an indicator of severity of disease and survival in chronic critically ill patients. *Intensive Care Med* 18:93-1992
- Sprung C., Annane D., Keh D., for the CORTICUS Study Group: Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 358:111-2008
- Torpy D., Chrousos G.: Stress and critical illness: the integrated immune hypothalamic pituitary adrenal axis response. *J Intensive Care Med* 12:225-1997
- Tzagournis M.: Acute adrenal insufficiency. *Heart and Lung* 7:603-1978
- Van den Berghe G.: Novel sight into the neuroendocrinology of critical illness. *Eur J Endocrinol* 143:1-2000
- Vella A., Nippoldt T., Morris J.: Adrenal hemorrhage: a 25 year experience at the Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc* 76:161-2001
- Venkatesh B., Cohen J., Mortimer R.: Assessment of adrenocortical function in critical illness: the debate continues. In Vincent J.: *Year Book of Intensive Care and Emergency Medicine*. Springer, Berlin, 2004
- Wang P., Ba Z., Jarrar D.: Mechanism of adrenal insufficiency following trauma and severe hemorrhage. *Arch Surg* 134:394-1999
- Yeo H., Roman S.: Pheochromocytoma and functional paraganglioma. *Curr Opin Oncol* 17:13-2004
- Young W.: Pheochromocytoma and primary aldosteronism: diagnostic approaches. *Endocr Metab Clin North Amer* 26:801-1997

ma directa con la masa grasa corporal y con el estado de salud, no es una herramienta perfecta. Un individuo con un BMI elevado y una gran proporción de masa muscular puede ser clasificado como obeso aunque tenga una baja proporción del peso corporal como grasa.

En la Tabla 99/1 se indica la clasificación corriente de la obesidad. El sobrepeso se define como un BMI de 25,0 a 29,9 kg./m²; y la obesidad como un BMI de 30 o más. La obesidad se divide a su vez en categorías o clases: I: BMI 30,0 a 34,9; II: BMI 35,0 a 39,9, y clase III u obesidad extrema: BMI >40,0. Es aconsejable no utilizar el término obesidad mórbida, por su connotación peyorativa y su escasa especificidad.

A medida que el BMI aumenta por encima del rango normal, aumenta el riesgo de enfermedad. El término *obesidad médicamente complicada* hace referencia a un conjunto de obesos que a su vez tienen complicaciones de salud debido a su obesidad; por ejemplo, un paciente con un BMI de 36 kg./m² que tiene diabetes mellitus tipo 2, hipertensión o síndrome de apnea de sueño.

Recientemente se ha insistido en la circunferencia abdominal como reflejo del tejido subcutáneo abdominal y de la grasa visceral, y se lo ha asociado con un riesgo aumentado de factores de riesgo metabólico para la enfermedad coronaria. Sin embargo, la importancia de la medida de la circunferencia abdominal como determinante del riesgo de salud disminuye con el aumento del BMI. En pacientes con valores de BMI de 35 kg./m² o más, la circunferencia abdominal no agrega nada al nivel de riesgo determinado por la evaluación exclusiva del BMI.

PREVALENCIA

La epidemia médica de obesidad, si bien se describió originalmente en EE.UU., se ha expandido en otras partes del mundo, incluyendo Europa, Rusia y Latinoamérica. La *International Obesity Task Force* considera la obesidad como una epidemia global, y se estima que 300 millones de personas en el mundo son obesos. Comparando los datos del 1976-80 con los del 1999-2000 en EE.UU., se comprobó que la prevalencia de sobrepeso, de acuerdo a la definición anterior, aumentó del 46% al 64,5%, y la prevalencia de obesidad (BMI ≥ 30 kg/m²) alcanzó al 30,5%, siendo el 4,9% extremadamente obesos. En nuestro país, se admite que aproximadamente el 35% de la población general presenta sobrepeso, y un 13% entra dentro de los límites de la obesidad.

ETIOLOGÍA

La obesidad se desarrolla cuando el ingreso de energía excede el gasto energético por un largo periodo de tiempo.

Tabla 99/1.- Clasificación de la obesidad y riesgo de enfermedad asociada.

Clasificación	BMI	Riesgo de enfermedad
Subpeso	<18,5	---
Normal	18,5-24,9	---
Sobrepeso	25,0-29,9	Aumentado
Obesidad		
Clase I	30,0-34,9	Alto
Clase II	35,0-39,9	Muy alto
Clase III (obesidad extrema)	>40	Extremadamente alto

Referencia: www.nhlbi.nih.gov/guidelines/obesidad/ob_home.htm/

CAPÍTULO 99

El paciente obeso en terapia intensiva

DR. CARLOS LOVESIO

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

La obesidad se define como un exceso de grasa en el organismo. Debido a que la medición directa de la grasa orgánica es muy dificultosa, se utilizan medidas subrogadas. El estándar aceptado para clasificar la obesidad es el índice de masa corporal (BMI), el cual se obtiene dividiendo el peso corporal en kg. por el cuadrado de la altura en metros. Aunque el BMI se correlaciona en for-

po. Sin embargo, la obesidad no se produce simplemente porque un individuo ingiera más o realice menos ejercicio que un individuo de peso normal. A pesar de la aparente simplicidad de la ecuación de balance energético, los factores que influyen en este balance son numerosos, variados y complejos. Estos factores involucran influencias genéticas, metabólicas, ambientales, conductuales, culturales y socioeconómicas. En última instancia, todos los factores que contribuyen a la obesidad influyen en el ingreso energético o el gasto energético.

Ciertos síndromes genéticos se asocian con obesidad extrema, incluyendo la deficiencia de leptina, el síndrome de Prader-Willi y el síndrome de Laurence-Moon-Bield. Estos defectos genéticos son raros y no son responsables de la mayoría de los casos de obesidad y obesidad extrema. Sin embargo, a través de la evolución se han desarrollado alelos genéticos que promueven el consumo de alimentos y la ganancia de peso, que pueden contribuir a la sobrevida durante los periodos de carencia alimentaria o hambruna. Una teoría es que el aumento actual de la obesidad es el resultado de un ambiente permisivo que ha permitido una mayor manifestación de una expresión genética.

Numerosos factores metabólicos influyen sobre la regulación energética, probablemente en un modelo de retroalimentación. Estos factores incluyen hormonas, péptidos, nutrientes, proteínas no acopladas y sustancias regulatorias que se originan en el intestino, hígado, cerebro e incluso las células grasas. Los factores genéticos probablemente desempeñan un rol en alguno de estos procesos regulatorios.

Datos provenientes del CDC de EE.UU. informan que el ingreso energético medio ha aumentado en 168 kcal/día en los hombres y 335 kcal/día en las mujeres en ese país entre 1971 y 2000. Los factores de la dieta que se han identificado como contribuyentes de este aumento en el ingreso energético y la consiguiente obesidad incluyen mayor tamaño de las porciones, aumento en la ingesta de carbohidratos refinados incluyendo bebidas livianas, mayor variedad de alimentos consumibles, ingesta fuera del hogar, y aumento del ingreso de comidas grasas y de precaria preparación ("comida chatarra"). Otros factores tales como la suspensión del hábito de fumar y el embarazo pueden contribuir a una susceptibilidad individual a ganar peso.

Los bajos niveles de actividad física, incluyendo tanto actividad regulada como espontánea, se asocian con un aumento en el riesgo de obesidad. El hábito de vida sedentario probablemente contribuye a la alta prevalencia de obesidad en ciertos grupos poblacionales. La actividad física diaria parece haber disminuido en los últimos años, y esta declinación podría contribuir al aumento de la incidencia de obesidad.

El ambiente de vida probablemente es un gran contribuyente a la disminución del gasto energético. Durante las últimas décadas, las innovaciones tecnológicas tales como los ascensores, escaleras eléctricas, computadoras, controles remotos, y otros dispositivos han producido una disminución acumulativa en el gasto energético. La cantidad de tiempo empleado frente al televisor se correlaciona en forma positiva con la obesidad tanto en adultos como en niños y con el riesgo de desarrollo de diabetes tipo 2 en el adulto.

Se desconoce porque algunos individuos ganan peso por encima de los valores considerados normales hasta un

nivel aceptable y luego detienen dicho aumento, mientras que otros evolucionan a la obesidad u obesidad extrema. En realidad, la ganancia de peso tiende a promover una resistencia a un mayor aumento. Un determinante mayor del índice metabólico de reposo es la cantidad de tejido magro. A medida que el individuo gana peso, aproximadamente el 20 al 35% del exceso de peso es tejido magro para ayudar a soportar el tejido graso. Por ello, a medida que el peso aumenta, el índice metabólico de reposo también lo hace; o sea que el aumento de peso se asocia con un aumento del índice metabólico. Por ende, para que un individuo obeso continúe ganando peso, el ingreso energético debe ser lo suficientemente elevado como para superar el aumento en el metabolismo basal.

FISIOPATOLOGÍA

La inflamación, hipercoagulabilidad y resistencia insulínica caracterizan a la obesidad como un proceso mórbido que simula la enfermedad crítica. El tejido adiposo es una fuente potente de factor de necrosis tumoral y de interleuquina 6. Los neutrófilos de los pacientes obesos presentan una alterada activación y quimiotaxis. El aumento de la concentración de fibrinógeno y del inhibidor del activador del plasminógeno y la disminución de la concentración de antitrombina y del mecanismo fibrinolítico es característico de los obesos. Por ello, se puede considerar a la obesidad como un estado inflamatorio crónico que disminuye tanto las reservas inmunes como metabólicas. El aumento del BMI requiere un mayor trabajo cardiovascular, respiratorio y metabólico, resultando en una marcada disminución de la reserva fisiológica. En la Tabla 99/2 se indican los mayores cambios fisiológicos asociados con la obesidad.

Aparato respiratorio. La obesidad se asocia con una patente pulmonar restrictiva debida tanto al aumento del volumen sanguíneo pulmonar como al aumento de la masa de la pared torácica por infiltración con tejido adiposo. La posición anormal del diafragma, la resistencia de la vía aérea superior, y el aumento en la producción diaria de CO₂ exacerban la carga respiratoria y aumentan el trabajo respiratorio. Las consecuencias de esta patente restrictiva son la disminución de la capacidad residual funcional, de la capacidad vital, de la capacidad pulmonar total, de la capacidad inspiratoria, del volumen minuto ventilatorio y del volumen de reserva espiratorio. Los pacientes pueden también exhibir una obstrucción al flujo aéreo como resultado de la obesidad, el cual se manifiesta por un aumento de la relación FEV₁/FVC.

La obesidad se asocia con el síndrome de apnea de sueño obstructivo, una condición caracterizada por obstrucción repetitiva parcial o completa de la vía aérea que se asocia con desaturación arterial de oxígeno y despertar del sueño. Se admite que el 75% de los pacientes con apnea del sueño tienen >120% del peso corporal ideal. Se produce frecuentemente una disminución de la frecuencia respiratoria y en última instancia periodos de apnea, con la resultante hipoxemia severa repetitiva. Los síntomas asociados incluyen ronquidos, hipertensión pulmonar y sistémica, angina nocturna, arritmias, reflujo gastroesofágico, insomnio, policitemia y somnolencia diurna. En algunos casos se han producido episodios de muerte súbita.

El síndrome de adiposidad-hipoventilación se asocia con un aumento de la mortalidad luego del alta hospitalaria. En un estudio, a los 18 meses de la descarga del

Tabla 99/2.- Alteraciones fisiológicas mayores en la obesidad.

Sistema orgánico	Alteración fisiológica
Respiratorio	Disminución de la capacidad residual funcional, de la capacidad pulmonar total, de la capacidad vital, de la capacidad inspiratoria y del volumen de reserva espiratoria Aumento del FEV ₁ /FVC (relación entre volumen espiratorio forzado en un segundo con la capacidad vital forzada)
Cardiovascular	Aumento del volumen sanguíneo, del tono vascular; disminución de la contractilidad ventricular
Renal	Aumento del <i>clearance</i> de las drogas excretadas por riñón Nefropatía hipertensiva y diabética
Hematológica	Aumento del fibrinógeno y del PAI-1 y disminución de la antitrombina
Gastrointestinal	Hernia hiatal, aumento del volumen de secreción, disminución del pH gástrico Hígado graso no alcohólico, colestiasis
Endocrino metabólico	Aumento del gasto energético en reposo Resistencia insulínica
Inmunológico	Aumento de la proteólisis Aumento TNF- α , aumento IL-6, alteración de la función de los neutrófilos

hospital, la mortalidad fue del 23% en los pacientes portadores de este síndrome, en comparación con el 9% en los pacientes con obesidad simple.

La preexistencia de patología pulmonar en los obesos se asocia con un aumento de la prevalencia de complicaciones pulmonares en el postoperatorio. Es característico que estos pacientes presenten una intubación dificultosa. La preoxigenación efectiva no es posible, y la desaturación arterial rápida es una complicación común durante la inducción de la anestesia. En el postoperatorio, las atelectasias pueden disminuir aún más la reserva pulmonar.

Aparato cardiovascular. La obesidad es un factor de riesgo para la enfermedad arterial coronaria que es independiente de las influencias de la diabetes y la hipertensión. El 60% de los obesos presentan hipertensión, que se resuelve con el descenso de peso. Debido a la vida sedentaria, los síntomas de angina o de insuficiencia cardiaca congestiva pueden aparecer muy tardíamente.

La fisiopatología de la enfermedad cardiovascular relacionada con la obesidad involucra un aumento tanto en la precarga como en la poscarga. Son necesarios aproximadamente 3 ml. de sangre para 100 g. de tejido adiposo; a medida que el BMI aumenta, también lo debe hacer el volumen de sangre circulante. El aumento del volumen de sangre aumenta la precarga, el volumen de eyección, el volumen minuto cardíaco y el trabajo miocárdico. La elevación de las concentraciones circulantes de catecolaminas, mineralocorticoides, renina y aldosterona sirven

para aumentar la poscarga.

Los individuos con obesidad tienen una forma de cardiomiopatía atribuida a la sobrecarga crónica de volumen, caracterizada por hiperquinesia, hipertrofia ventricular, disminución de la *compliance*, disfunción diastólica y eventualmente fallo ventricular, que son consecuencia de las alteraciones precedentes. En ocasiones se produce la muerte súbita por arritmias cardíacas o paro sinusal.

Datos provenientes del Framingham Heart Study muestran una correlación entre el riesgo de desarrollar fibrilación auricular y el BMI. En un análisis de multivariación se comprobó que el aumento en un punto en el BMI se asocia con un aumento del 4% en el riesgo de fibrilación auricular. En adición, existe un aumento gradual en el tamaño auricular izquierdo a medida que aumenta el BMI.

Estado nutricional. La malnutrición y la obesidad no son mutuamente excluyentes, y la suposición que el colocar en ayuno a un paciente obeso durante la enfermedad crítica es bien tolerado o aun beneficioso es erróneo. El paciente obeso presenta un aumento del metabolismo basal secundario al aumento del BMI, siendo el tejido adiposo central más activo metabólicamente que el tejido periférico.

La obesidad se caracteriza por el “síndrome X metabólico”: resistencia insulínica, hiperinsulinemia, hiperglucemia, enfermedad coronaria arterial, hipertensión e hiperlipidemia. Las concentraciones elevadas de insulina en la obesidad suprimen la movilización de los depósitos lipídicos, produciendo una acelerada proteólisis para soportar la gluconeogénesis, lo cual fuerza una rápida pérdida de masa muscular. Un estudio en traumatizados obesos reveló que estos pacientes movilizan relativamente más proteínas y menos grasas en comparación con controles no obesos. Esta desviación desde el metabolismo graso al de los carbohidratos aumenta el cociente respiratorio y puede producir hipercarbia y dificultad en el retiro de la asistencia respiratoria mecánica.

Coagulación sanguínea. Los pacientes obesos tienen un riesgo aumentado de complicaciones tromboembólicas debido a un aumento de la viscosidad sanguínea, disminución de la concentración de antitrombina y aumento de la concentración tanto de fibrinógeno como de PAI-1 producido por el tejido adiposo. La vida sedentaria, el estasis venoso y la hipertensión pulmonar aumentan este riesgo. La injuria endotelial como resultado de la cirugía constituye el tercer elemento de la triada de Virchow que pone al paciente obeso quirúrgico en riesgo de complicaciones tromboembólicas perioperatorias.

Varios estudios prospectivos han identificado la obesidad como un factor de riesgo para el tromboembolismo venoso posoperatorio luego de la cirugía abdominal mayor electiva. Dos estudios de autopsia revelaron que el 67% y el 75% de los pacientes que no presentaban factores de riesgo y que murieron por tromboembolismo pulmonar eran obesos.

Función renal. Los pacientes obesos con función renal normal presentan un aumento de la tasa de filtración glomerular, presentando por lo tanto un aumento del *clearance* de las drogas excretadas por el riñón. Sin embargo, la diabetes mellitus y la hipertensión, que con frecuencia complican a la obesidad, pueden producir disfunción renal. Por ello, la función renal debe ser determinada sobre una base individual. Se debe tener en cuenta, sin embargo, que el *clearance* de creatinina medido y el calculado

se correlacionan mal en el paciente obeso, debiendo realizarse mediciones del *clearance* de creatinina con especímenes urinarios en los pacientes obesos con sospecha de disfunción renal.

Debido a las alteraciones variables en el volumen de distribución, el *clearance* y la vida media de eliminación, los ajustes de dosis de drogas específicas en los pacientes obesos pueden ser complejos.

Aparato digestivo. El reflujo gastroesofágico es un desorden común que está relacionado con la obesidad. Muchos estudios poblacionales soportan esta asociación. En un estudio reciente de 453 pacientes obesos se comprobó que existía 2,5 veces más incidencia de síntomas de reflujo o erosiones esofágicas en individuos con un BMI > 25 kg/m². En un metaanálisis se comprobó una asociación significativa entre la obesidad y el riesgo de síntomas de reflujo gastroesofágico, esofagitis erosiva y adenocarcinoma de esófago.

La obesidad se asocia con colelitiasis. Por otra parte, se produce un aumento del riesgo de colelitiasis en pacientes que pierden peso rápidamente. La formación de cálculos luego de la cirugía bariátrica afecta alrededor del 38% de los pacientes.

La enfermedad grasa no alcohólica del hígado está aumentando en prevalencia en los países desarrollados, y es una de las causas más comunes de cirrosis criptogénica. Está estrechamente ligada al síndrome metabólico, del cual la obesidad es un componente central, y debe considerarse como la manifestación hepática de este síndrome. La enfermedad incluye desde la simple esteatosis a la esteatohepatitis y la cirrosis, cada una de ellas con complicaciones asociadas.

COMORBILIDADES

La obesidad se asocia con un aumento del riesgo de numerosas comorbilidades (Tabla 99/3), incluyendo muchas de las causas conocidas de muerte. En general, el riesgo de comorbilidades aumenta a medida que aumenta el grado de obesidad. El riesgo de desarrollar una comorbilidad con el aumento de peso varía por sexo, grupo racial o étnico y factores genéticos.

Aproximadamente tres cuartos de los adultos con obesidad extrema tienen al menos una comorbilidad médica relacionada con la obesidad. Se ha comprobado que en comparación con los adultos de peso normal, los individuos con obesidad extrema tienen siete veces más riesgo de presentar diabetes, seis veces mayor riesgo de hipertensión, cuatro veces el riesgo de tener artritis, tres veces el riesgo de padecer asma, y cuatro veces mayor riesgo de presentar algún trastorno asociado de salud. Cada punto de aumento en el BMI se asocia con un incremento del 6% en el riesgo relativo de un accidente cerebrovascular. Se considera que un tercio de todos los casos de enfermedad grasa del hígado en no alcohólicos se produce en individuos con obesidad extrema. Por último, los pacientes con obesidad extrema tienen mayor disfunción psicológica que los individuos de peso normal.

La obesidad se asocia con un perfil lipídico desfavorable. Las anomalías lipídicas relacionadas con la obesidad incluyen una elevación de la concentración sérica de colesterol, del colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de muy baja densidad (VLDL), triglicéridos y apolipoproteína B, así como con una reducción en el colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDL). Los mecanismos asociados con esta dis-

lipidemia no son totalmente conocidos, pero involucran la combinación de resistencia a la insulina e hiperinsulinemia que estimulan la síntesis hepática de triglicéridos a partir de un aumento de la lipólisis. Esto conduce a una hipertrigliceridemia posprandial y reducción de los niveles de colesterol HDL.

Los hombres con obesidad extrema presentan mayor riesgo de comorbilidades médicas que las mujeres; la enfermedad obstructiva del sueño, la enfermedad arterial coronaria y la insuficiencia cardiaca congestiva son mucho más comunes en el hombre que en la mujer que son candidatos a cirugía bariátrica.

MORTALIDAD

Clásicamente, la relación del BMI con la mortalidad se refleja en una curva en U con un aumento del riesgo de muerte sostenido en aquellos individuos en los percentiles más bajos y más altos del BMI, aun controlando las variables asociadas como son la edad y el hábito de fumar (Fig. 99/1). En EE.UU., se considera que entre 112.000 y 365.000 muertes anuales son debidas a la obesidad. A medida que el grado de obesidad aumenta, aumenta la mortalidad. En comparación con personas con un BMI de 23,5 a 24,9%, las mujeres con obesidad extrema tienen un riesgo doble de muerte, y los varones tienen un riesgo aún mayor. La obesidad extrema se asume que acorta la vida en cinco a 20 años, dependiendo del sexo, edad y grupo racial. El riesgo aumentado de mortalidad es debido primariamente a un aumento de la incidencia de enfermedad cardiovascular y cáncer asociado con los grados altos de obesidad. Se estima que el 14% de todas las muertes por cáncer en el hombre y el 20% en la mujer son asociados con la obesidad. El aumento del riesgo relativo de muerte asociada con la obesidad disminuye con

Tabla 99/3.- Comorbilidades médicas de la obesidad extrema.

Diabetes mellitus tipo 2
Hipertensión arterial
Dislipidemia
Enfermedad cardiovascular
Enfermedad arterial coronaria
Accidente cerebrovascular
Insuficiencia cardiaca congestiva
Hígado graso no alcohólico (esteatosis, esteatohepatitis, cirrosis)
Enfermedad respiratoria
Apnea obstructiva del sueño
Síndrome obesidad-hipoventilación
Asma
Enfermedad restrictiva pulmonar
Diversos tipos de cáncer
Osteoartritis
Colelitiasis
Reflujo gastroesofágico
Anormalidades ginecológicas
Infertilidad
Trastornos menstruales
Estasis venoso
Problemas de piel
Intertrigo
Celulitis
Aumento del riesgo de complicaciones durante embarazo y cirugía
Incontinencia urinaria
Hipertensión intracranial idiopática

la edad, y la mayoría de los estudios poblacionales no han demostrado un aumento significativo del riesgo de muerte asociado con la obesidad en mayores de 75 años.

La situación de los pacientes críticos en terapia intensiva no difiere de la general. Nasraway y col., evaluando un grupo de 1.471 pacientes críticos admitidos a varios servicios quirúrgicos, comprobaron que los pacientes con obesidad mórbida presentaban un riesgo aumentado de muerte siete veces mayor cuando se comparaban con obesos no mórbidos. El aumento de la mortalidad se relacionó directamente con el mayor BMI luego de controlar otras variables. En Francia, Bercault y col. presentaron datos de 170 pacientes que requirieron ventilación mecánica por más de 48 horas y compararon la evolución de los pacientes obesos y no obesos. La mortalidad en UTI fue mayor en la población de obesos (32% vs 17%, $P < 0,01$). Los autores atribuyen la mayor mortalidad a la mayor incidencia de complicaciones en la población de obesos, tal como la infección nosocomial. En contradicción con los resultados precedentes, O'Brien y col., recientemente, evaluando un grupo de 1.488 pacientes con injuria pulmonar aguda sometidos a ventilación mecánica incluidos en la base de datos del Project IMPACT, reconocieron que el BMI bajo se asoció con una mayor incidencia de muerte, mientras que el sobrepeso y la obesidad se asociaron con menor mortalidad. La curva presentada por los autores coincide, en general, con la curva propuesta de mortalidad en función del BMI (Fig. 99/1).

EL PACIENTE OBESO EN TERAPIA INTENSIVA

El paciente con obesidad extrema presenta necesidades especiales, las cuales se hacen particularmente evidentes cuando debe ser asistido en el ámbito de terapia intensiva. Situaciones relativamente simples, tales como obtener una cama adecuada o proveer la higiene perineal de rutina, se convierten en desafíos significativos en esta situación. La obtención de una medición adecuada de la presión arterial con los manguitos insuflables estándar, la determinación del dosaje apropiado de drogas en pacientes con un enorme volumen de distribución, u obtener y asegurar un acceso venoso central en individuos con reparos anatómicos irreconocibles, puede ser de increíble dificultad en pacientes con obesidad extrema.

Los estudios de imágenes, que se encuentran disponibles en forma rutinaria para la mayoría de los pacientes, pueden

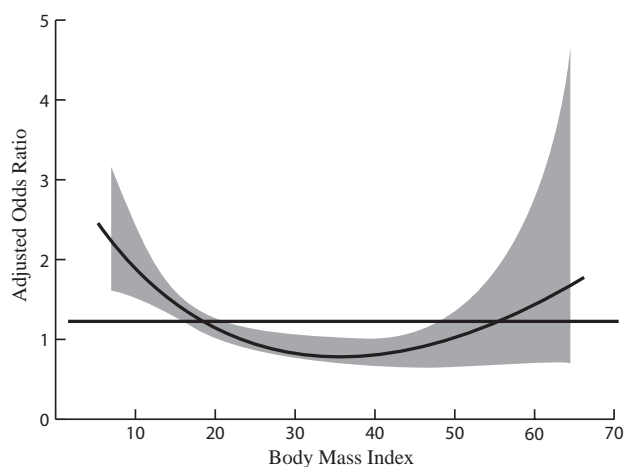


Fig. 99/1.- Curva ajustada de mortalidad en función del BMI (O'Brien y col.)

ser absolutamente imposibles en pacientes con obesidad mórbida debido a limitaciones del peso o circunferenciales (tomografía axial computada) o debido a la impedancia del tejido graso para las señales de ultrasonido. Las radiografías de los pacientes obesos en terapia intensiva en general son de muy mala calidad por insuficiente penetración de los rayos X, haciendo muy difícil establecer un diagnóstico. Esto conduce a retardos obvios, tanto en el diagnóstico como en la implementación adecuada de tratamientos médicos o quirúrgicos. Las intervenciones quirúrgicas, incluyendo aquellas de control del foco infeccioso, pueden ser retardadas debido a la imposibilidad de acceder a los sitios anatómicos comprometidos, o más comúnmente debido al retardo en el diagnóstico impuesto por los escasos signos clínicos. El paciente con obesidad extrema con peritonitis rutinariamente no presenta los signos clásicos peritoneales, dolor y contractura parietal, que están enmascarados por las características de la pared abdominal. La exploración quirúrgica apropiada en consecuencia es retardada, y el pronóstico se hace ominoso.

El dosaje farmacocinético de drogas en pacientes obesos es muy dificultoso, conduciendo a tratamientos inapropiados. Por ejemplo, las medicaciones lipofílicas tales como las benzodiazepinas y el propofol, sedantes de uso habitual en terapia intensiva, requieren la administración de una dosis adecuada de drogas, evitando la sobredosis debido a que estas drogas se acumulan en los depósitos grasos. Situaciones similares se plantean con el empleo de antibióticos y drogas vasoactivas.

LA CIRUGÍA BARIÁTRICA

La obesidad severa es notoriamente refractaria a virtualmente cualquier método de tratamiento no quirúrgico.

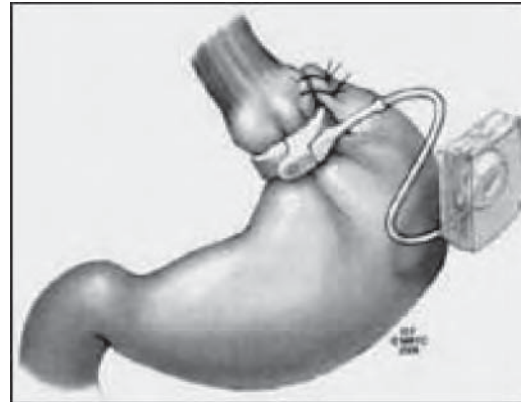


Fig. 99/2.- Banda gástrica ajustable.

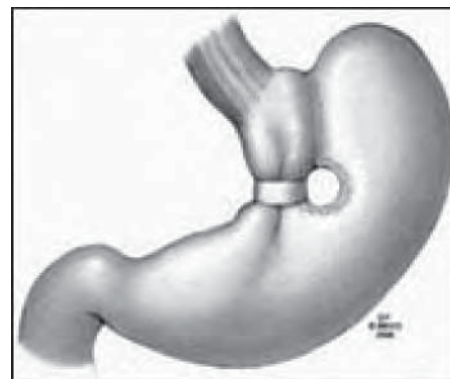


Fig. 99/3.- Gastroplastia vertical con banda.

La incidencia de fracaso de los tratamientos higiénico-dietéticos en esta población se aproxima al 100%. Por ello, el tratamiento quirúrgico de la obesidad, o cirugía bariátrica, se ha propuesto como electivo y presenta dos justificaciones: 1) la obesidad clínicamente severa se asocia con una mala calidad de vida, serios problemas médicos y una reducción de la expectativa de vida; y 2) los tratamientos no quirúrgicos no han demostrado ser exitosos para lograr una pérdida de peso significativa y sostenida.

Indicaciones

La *NIH Consensus Development Conference* (1978) y la *NIH Consensus Development Conference* (1991) han afirmado los beneficios de tratar a estos pacientes con métodos quirúrgicos, dada la ineffectividad de todos los métodos no operatorios para lograr una pérdida de peso significativa en los pacientes con obesidad clínicamente severa. Las recomendaciones de las conferencias precedentes, así como las guías de la American Society for Clinical Nutrition, han establecido las bases para las indicaciones del tratamiento quirúrgico de la obesidad, que incluyen:

1. El paciente debe presentar un BMI mayor de 40 kg/m².
2. Presencia de una enfermedad significativa relacionada con la obesidad con un BMI de 35 a 40 kg/m².
3. Fracaso en sostener una pérdida de peso con tratamiento dietético y/o médico adecuadamente supervisado.
4. El paciente debe entender los riesgos y beneficios de la cirugía y comprender los cambios en su estilo de vida que deberá adoptar luego de la operación.
5. Debe existir un riesgo quirúrgico aceptable.
6. Se deben descartar enfermedad endocrina evidente, alcoholismo o adicción a drogas.

Algunos pacientes pueden no presentar los criterios de BMI para la operación, pero ser candidatos a un procedimiento quirúrgico si presentan complicaciones médicas severas y progresivas relacionadas con la obesidad. La cirugía bariátrica se reserva en general para pacientes entre 18 y 65 años de edad.

Evaluación preoperatoria

La evaluación preoperatoria de los pacientes candidatos a cirugía bariátrica es un proceso que involucra a varios

especialistas. Una historia clínica y un examen físico detallados deben ser suplementados por exámenes de sangre de rutina, radiografía de tórax y electrocardiograma. Frecuentemente se requieren exámenes de función pulmonar y evaluación cardíaca completa para descartar cardiopatía isquémica. En caso de sospecha de apnea de sueño está indicada una polisomnografía, y en caso de reconocerse su existencia, iniciar terapéutica con CPAP.

Se debe realizar una adecuada entrevista explicativa en cuanto a los cambios en el estilo de vida que se requieren luego de la operación. Es recomendable realizar una explicación completa de los riesgos de la cirugía incluyendo la mortalidad y la morbilidad mayor. Los pacientes deben estar adecuadamente informados que la operación en sí es sólo un aspecto del proceso completo de adelgazamiento.

Es útil que estos pacientes sean evaluados en el preoperatorio por un dietista y un psicólogo. Estos especialistas tienen un rol crítico en ayudar al paciente en cuanto al manejo de su estilo de vida y cambios dietéticos subsecuentes a la operación. Su inclusión como parte del grupo multidisciplinario del cuidado del paciente bariátrico es fundamental.

Procedimiento quirúrgico

Los procedimientos de cirugía bariátrica se han categorizado por su mecanismo de acción en dos tipos principales: restrictivos y malabsortivos. Los procedimientos actuales se focalizan en uno o ambos de estos principios para lograr una pérdida de peso adecuada y sostenida. Los procedimientos restrictivos reducen el tamaño del estómago de modo que la saciedad se obtiene con escaso volumen de alimentos. Los procedimientos malabsortivos cambian la anatomía del estómago y de los intestinos y resultan en una disminución de la absorción de nutrientes. En adición, ciertas operaciones bariátricas pueden producir importantes alteraciones en el sistema neurohormonal gastrointestinal y alterar las señales de retroalimentación al cerebro que afectan el apetito y la saciedad.

Las operaciones que se realizan más frecuentemente son el *bypass* gástrico con asa en Y de Roux, la gastroplastia vertical, la derivación biliopancreática y distintos procedimientos de colocación de bandas (Fig. 99/2 a 99/6). Cada operación bariátrica presenta ventajas y

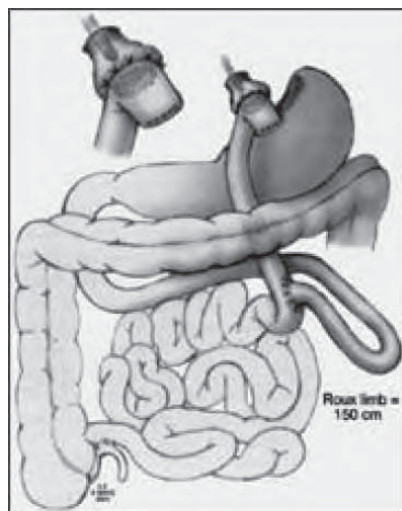


Fig. 99/4.- Bypass gástrico con asa Y Roux.

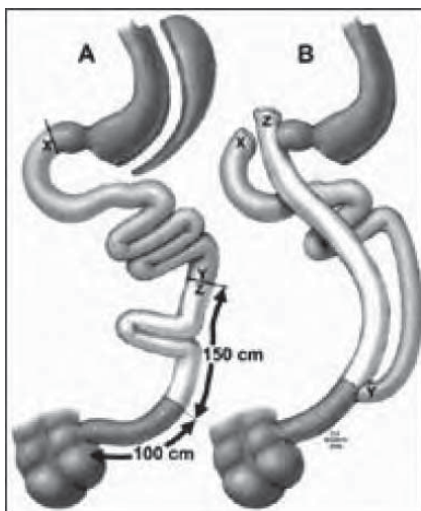


Fig. 99/5.- Derivación duodenal con resección gástrica (sleeve gastrectomy)

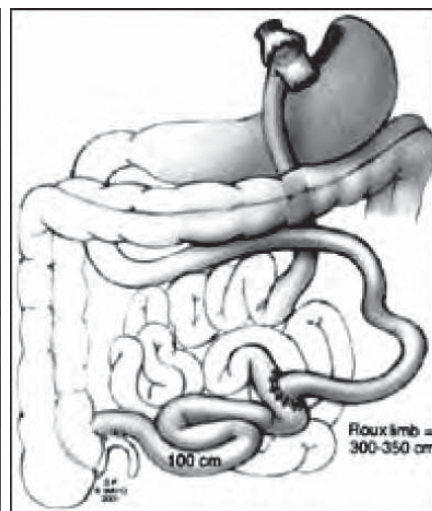


Fig. 99/6.- Asa en Y de Roux superlarga.

desventajas propias relacionadas con la satisfacción del paciente, morbilidad perioperatoria y evolución a largo tiempo, lo que ha llevado a una permanente búsqueda de procedimientos más satisfactorios. Esta fuera de los objetivos de este capítulo la descripción de estos procedimientos, que son de dominio de cirujanos especialistas. En la actualidad existe una creciente tendencia a realizar estos procedimientos por métodos laparoscópicos. En la Tabla 99/4 se describen las potenciales ventajas y desventajas de los métodos disponibles.

Cuidado postoperatorio

Muchos pacientes sometidos a cirugía bariátrica pueden cursar su postoperatorio en una sala general. Sin embargo, aquellos que presentan riesgo aumentado debido a la presencia de factores comórbidos, que no pueden ser extubados luego de la operación, o que presentan complicaciones intraoperatorias, deben ser asistidos en terapia intensiva. Se ha comprobado que los pacientes que se encuentran en mayor riesgo son aquellos que reúnen los siguientes criterios: insuficiencia respiratoria atribuible a la obesidad, estasis venoso, elevado BMI, sexo masculino, enfermedad cardiovascular o presencia de complicaciones intraoperatorias.

Manejo de la vía aérea

La intubación endotraqueal puede ser muy dificultosa en los pacientes con obesidad extrema. Ni la obesidad ni el BMI predicen la posibilidad de presentar problemas durante la intubación endotraqueal. Un score alto de Mallampati y una gran circunferencia del cuello pueden aumentar el potencial para una laringoscopia e intubación dificultosa. En vista de las dificultades potenciales, es preferible intubar a estos pacientes cuando están despiertos. En ocasiones se puede recurrir al empleo de una máscara laríngea, y en casos muy dificultosos a la intuba-

ción bajo visión con broncofibroscopia.

La traqueotomía es muy dificultosa debido al volumen del tejido subcutáneo y a las distorsiones anatómicas. La mayoría de los tubos de traqueotomía no son apropiados para los pacientes con obesidad mórbida; en estos casos puede ser colocado un tubo endotraqueal a través de la incisión de traqueotomía como medida temporaria.

Manejo respiratorio

Los mayores problemas postoperatorios en los pacientes obesos afectan al aparato respiratorio. Las intervenciones preoperatorias destinadas a optimizar la función pulmonar pueden modificar los efectos fisiológicos de la obesidad y facilitar el manejo postoperatorio. Ya se analizaron los cambios fisiológicos que afectan al aparato respiratorio como consecuencia de la obesidad, todos los cuales pueden influir en la evolución postoperatoria.

Los pacientes obesos sedados y paralizados presentan un deterioro de su oxigenación arterial en comparación con el estado basal. El gradiente alvéolo arterial de oxígeno aumenta como consecuencia de las alteraciones de la relación ventilación perfusión, el colapso alveolar y el cierre de la vía aérea en las zonas dependientes del pulmón. Estas alteraciones están exageradas cuando el paciente se encuentra en posición supina debido a que disminuye la capacidad residual funcional. La presión con ventilación positiva al final de la espiración mejora la función respiratoria.

Los pacientes obesos presentan un riesgo duplicado de presentar complicaciones postoperatorias en relación con los sujetos de peso normal, incluyendo mayor riesgo de neumonía aspirativa, de atelectasias y trastornos tromboembólicos. El riesgo de neumonía aspirativa está aumentado por diversos factores, incluyendo un alto volumen de líquido gástrico, un pH menor que el normal del

Tabla 99/4.- Cirugías comúnmente realizadas para el tratamiento de la obesidad.

Procedimiento	Mecanismo	Ventajas	Desventajas
Colocación de bandas ajustables por vía laparoscópica	Restrictivo	Sin anastomosis Bajo riesgo perioperatorio Ajustable Reversible	Inferior pérdida de peso? Complicaciones a largo tiempo
Resección gástrica (<i>laparoscopic sleeve gastrectomy</i>)	Restrictivo	Pérdida de peso adecuada Bajo riesgo perioperatorio	Escasa experiencia
Gastroplastia vertical con bandas	Restrictivo	Sin anastomosis Bajo riesgo perioperatorio	Complicaciones en el ostoma Frecuentes síntomas de reflujo gastroesofágico Requiere revisiones Inferior pérdida de peso
Bypass gástrico con asa en Y de Roux	Restrictivo Malabsortivo	Pérdida sostenida de peso Anatomía antireflujo Síntomas de dumping (evita la sobreingesta)	Anastomosis Síntomas de dumping Obstrucción Complicaciones del ostoma
Derivación duodenal	Restrictivo Malabsortivo	Evita la fisiología del dumping Mejora la pérdida de peso Mejora las comorbilidades	Secuelas metabólicas y nutricionales Mayor dificultad técnica
Diversión biliopancreática	Malabsortiva	Mejora la pérdida de peso	Secuelas metabólicas y nutricionales Ulceración del ostoma Síntomas de dumping Diarrea
Asa en Y de Roux muy larga	Restrictiva Malabsortiva	Mejora la pérdida de peso en superobesos (BMI >50 kg/m ²)	Secuelas metabólicas y nutricionales Síntomas de dumping Diarrea

jugo gástrico en ayunas, aumento de la presión intraabdominal y la elevada incidencia de reflujo gastroesofágico.

Durante el postoperatorio la incapacidad de retiro del respirador o la descompensación respiratoria súbita deben alertar sobre la posibilidad de un embolismo pulmonar o una falla de las suturas intestinales.

Los pacientes sometidos a cirugía bariátrica tienen un riesgo moderado a alto de presentar enfermedad tromboembólica (trombosis venosa profunda/tromboembolismo pulmonar), debido a la obesidad, vida sedentaria, estasis venosa, hipertensión pulmonar y alteración de los factores de coagulación. En adición, la estadía en posición supina durante la cirugía aumenta el estasis de los territorios inferiores. La profilaxis aceptada de la trombosis venosa profunda en estos pacientes incluye la combinación de dispositivos de compresión secuencial con heparina subcutánea antes y después de la cirugía hasta que el paciente se encuentre en deambulación completa.

El tromboembolismo pulmonar es la complicación postoperatoria más severa, siendo responsable de uno a dos tercios de las muertes asociadas con la cirugía bariátrica. La sospecha clínica de tromboembolismo pulmonar puede ser muy escasa, y los métodos diagnósticos, tales como el centellograma de ventilación perfusión y la TAC helicoidal, de difícil realización. El ecocardiograma puede ser un método de alta sensibilidad a la cabecera de la cama. La mayoría de los episodios de tromboembolismo pulmonar se producen varios días después de la cirugía, permitiendo el empleo seguro de anticoagulantes. Se debe realizar anticoagulación con dosis plenas de heparina, para obtener un aPTT en rango terapéutico dentro de las primeras 24 horas del inicio de la terapéutica.

Los cambios fisiológicos descritos tienen importantes implicancias en el manejo de los pacientes obesos que requieren ventilación mecánica. Como los volúmenes pulmonares están reducidos y la resistencia en la vía aérea aumentada, el volumen corriente calculado de acuerdo con el peso corporal actual probablemente resulte en altas presiones en la vía aérea y distensión alveolar. El volumen corriente inicial debe basarse en el peso corporal ideal, y luego ajustarse de acuerdo con las presiones de insuflación y los gases en sangre. El uso de presión positiva de fin de espiración (PEEP) puede prevenir el cierre de la vía aérea al final de la espiración y la formación de atelectasias, particularmente en las regiones dorsales del pulmón. El retiro de la asistencia respiratoria en estos pacientes frecuentemente es dificultoso. Burns y col. han demostrado que en los pacientes obesos la posición de Trendelenburg invertida a 45° resulta en volúmenes corrientes mayores y menores resistencias en la vía aérea que las otras posiciones, postulando que esta posición puede facilitar el proceso de retiro de la asistencia respiratoria.

Aparato cardiovascular

Como ya se destacó, la obesidad produce una serie de cambios estructurales y funcionales en el aparato cardiovascular. Las complicaciones cardiovasculares de la obesidad reflejan el alto requerimiento energético asociado con la necesidad de movilizar la mayor masa corporal así como lograr una adecuada satisfacción de los requerimientos metabólicos.

La administración de fluidos en el periodo perioperatorio influencia las funciones cardíaca y pulmonar en el postoperatorio, pero no existen estudios que establezcan cual es el método más adecuado de reemplazo de fluidos

en pacientes con obesidad extrema sometidos a cirugía bariátrica. Nisanevich y col. comprobaron que tanto la terapéutica restrictiva (4 mL/kg/h) como la terapéutica liberal (12 mL/kg/h) se asocian con una disminución de la saturación de oxígeno en el tercer día del postoperatorio, no difiriendo este efecto detrimental entre ambos regímenes. McGlinch y col proponen una técnica de administración restrictiva de fluidos, basada más en el peso ideal que en el peso corporal actual. Esta metodología podría reducir la disfunción pulmonar postoperatoria, especialmente la hipoxia, y acortar la estadía hospitalaria.

Complicaciones quirúrgicas

Pérdidas anastomóticas. La incidencia de pérdidas anastomóticas en las cirugías bariátricas complejas alcanza al 2%, no difiriendo entre las técnicas abierta y laparoscópica, en particular cuando el cirujano tiene experiencia con el *bypass* gástrico por vía laparoscópica. La detección de la pérdida anastomótica en el postoperatorio es dificultosa en esta población, y la taquicardia inexplicable presente por más de 24 horas luego de la cirugía puede ser el único síntoma. Los signos clínicos pueden ser escasos y la complicación generalmente no se reconoce hasta que aparecen signos de sepsis severa. La presencia de fiebre persistente y dolor abdominal, leucocitosis, dolor en el hombro izquierdo, ansiedad, hipo, derrame pleural izquierdo aislado, así como la persistencia de la taquicardia y la taquipnea, hacen necesaria la reexploración quirúrgica. Está indicada la pronta exploración del abdomen mas que la observación continuada, en particular si existe una alta sospecha de esta complicación.

Complicaciones de las heridas operatorias. Los grandes espacios subcutáneos y el aporte sanguíneo limitado de la piel predisponen a los pacientes sometidos a cirugía bariátrica a infecciones de las heridas. Estas infecciones pueden debilitar la pared y producir una hernia incisional. Las infecciones incisionales son significativamente menos comunes luego de los procedimientos laparoscópicos que de los procedimientos abiertos.

Hernia interna. La herniación interna del intestino ocurre rara vez en los pacientes sometidos a cirugías complejas a cielo abierto, pero se ha descrito en el 2 a 3% de los pacientes sometidos a cirugía laparoscópica que incluyan anastomosis intestinales con asas en Y de Roux. La detección de esta complicación es dificultosa debido a que los síntomas abdominales pueden ser intermitentes y no específicos.

Manejo endocrino-metabólico

El estrés asociado con la operación se asocia con cambios metabólicos marcados; se inicia un catabolismo proteico que resulta en un balance nitrogenado negativo. La injuria tisular inicia una respuesta hipermetabólica que se caracteriza por un aumento del gasto energético, de la demanda de oxígeno del miocardio, produce una sobrecarga pulmonar y renal. Esta respuesta afecta en forma adversa a muchos sistemas orgánicos en forma directa o indirecta y contribuye a la morbilidad perioperatoria.

En los pacientes obesos sometidos a cirugía la insulina es menos activa desde el punto de vista metabólico. Inmediatamente después del trauma, el nivel de insulina disminuye como resultado de la liberación de catecolaminas. La hiperglucemia que resulta de la gluconeogénesis y glucogenolisis se desarrolla rápidamente después de la cirugía. En los pacientes quirúrgicos, el estrés quirúrgico produce catabolismo proteico, pérdida de masa muscular y altera la tolerancia a la glucosa. La patente metabólica

de los pacientes obesos luego de la cirugía bariátrica es similar a la de otros pacientes críticos. La persistencia de la hiperglucemia por más de 72 horas es sugestiva de resistencia insulínica que puede ser causada por la sepsis.

Aunque los individuos obesos tienen un exceso de depósitos grasos, están expuestos a desarrollar una malnutrición energética en respuesta al estrés metabólico. En el postoperatorio, los pacientes obesos movilizan más proteínas y menos grasas en comparación con los no obesos.

La recomendación reciente para el soporte nutricional es 20 a 25 kcal/kg de peso corporal ideal por día, y 1,5 a 2,3 g/kg de peso ideal diario de proteínas para asegurar el equilibrio nitrogenado. La mayoría de las calorías deben ser administradas como carbohidratos, debiendo administrarse grasas para evitar la deficiencia de ácidos grasos. La ingesta se debe suplementar con un compuesto multivitamínico y de minerales, además de un suplemento de 1.500 a 2.000 mg de calcio por día.

BIBLIOGRAFÍA

- Abel T, Minocha A.: Gastrointestinal complications of bariatric surgery: diagnosis and therapy. *Am J Med Sci* 331:214-2006
- Bercault N., Boulain T., Kuteifan K.: Obesity-related excess mortality rate in an adult intensive care unit: a risk-adjusted match cohort study. *Crit Care Med* 32:998-2004
- Elder K., Wolfe B.: Bariatric surgery: a review of procedures and outcomes. *Gastroenterology* 132:2253-2007
- El-Solh A., Sikka P., Muhammad A.: Morbid obesity in the medical ICU. *Chest* 120:1989-2001
- Hensrud D., Klein S.: Extreme obesity: a new medical crisis in the United States. *Mayo Clin Proc* 81:(10Suppl):S5-2006
- Hensrud D., McMahon M.: Bariatric surgery in adults with extreme (not morbid) obesity. *Mayo Clin Proc* 81(10,Suppl):S3-2006
- Kendrick M., Dakin G.: Surgical approaches to obesity. *Mayo Clin Proc* 81:(10Suppl):S18-2006
- Kim I., Nasraway S.: Morbid obesity as a determinant of outcome in the critically ill. En Vincent J. (Edit.): 2006 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Springer, Berlín, 2006
- Kuchta K.: Pathophysiologic changes of obesity. *Anesthesiology Clin N Am* 23:421-2005
- Kuruba R., Koche L., Murr M.: Preoperative assessment and perioperative care of patients undergoing bariatric surgery. *Med Clin N Am* 91:339-2007
- Kushner R., Noble C.: Long term outcome of bariatric surgery: an interim analysis. *Mayo Clin Proc* 81(10,Suppl):S46-2006
- Levi D., Goodman E., Patel M.: Critical care of the obese and bariatric surgical patient. *Crit Care Clin* 19:11-2003
- Lynch R., Eisenberg D., Bell R.: Metabolic consequences of bariatric surgery. *J Clin Gastroenterol* 40:659-2006
- Malinowski S.: Nutritional and metabolic complications of bariatric surgery. *Am J Med Sci* 331:219-2006
- Malnick S., Knobler H.: The medical complications of obesity. *Q J Med* 99:565-2006
- McGlinch B., Que F., Nelson J.: Perioperative care of patients undergoing bariatric surgery. *Mayo Clin Proc* 81:(10Suppl):S25-2006
- Nagle A., Prystowsky J.: Surgical management of obesity. *Clin Obst Gynecol* 47:928-2004
- Nasraway S., Albert M., Donnelly A.: Morbid obesity is an independent determinant of death among surgical critically ill patients. *Crit Care Med* 34:964-2006
- Nisanevich V., Felsenstein I., Almog G.: Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery. *Anesthesiology* 103:25-2005
- O'Brien J., Phillips G., Ali N.: Body mass index is independently associated with hospital mortality in mechanically ventilated adults with acute lung injury. *Crit Care Med* 34:738-2006
- O'Rourke R., Andrus J., Diggs B.: Perioperative morbidity associated with bariatric surgery. *Arch Surg* 141:262-2006
- Parkes E.: Nutritional management of patients after bariatric surgery. *Am J Med Sci* 331:207-2006
- Rubino S.: Bariatric surgery: effects on glucose homeostasis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 9:497-2006
- Santry H., Lauderdale D., Cagney K.: Predictors of patient selection in bariatric surgery. *Ann Surg* 245:59-2007
- Van Sickle K.: Management of the challenging bariatric surgical patient. *Med Clin N Am* 91:383-2007
- Varon J., Marik P.: The critically ill obese patient: a management challenge. En Vincent J. (Edit.): 2005 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Springer, Berlín, 2005
- Waden T., T Tsai A.: Bariatric surgery: crossing a body mass index threshold. *Ann Intern Med* 144:689-2006

PATOLOGÍA CRÍTICA RENAL

CAPÍTULO 100

Injuria renal aguda

DRES. H. DANIEL SARANO Y CLAUDIO MASCHERONI

DEFINICIÓN

El síndrome de injuria renal aguda [ex-insuficiencia renal aguda (IRA)] es frecuente en terapia intensiva, pudiendo afectar al 1 al 25% de los pacientes, dependiendo la frecuencia de la población y de los criterios que se utilicen para definir su presencia. La mortalidad de esta población oscila entre el 28 y el 90%.

En forma clásica, la IRA se define como “una disminución abrupta y sostenida de la función renal”. Distintos autores han elegido diferentes métodos para evaluar la función renal y diferentes grados de anormalidad como puntos de corte para el diagnóstico. Aun el grado en el cual el proceso es “abrupto” o “sostenido” ha variado entre los estudios, al punto que en una revisión reciente de la literatura, J. Vincent comprobó que sobre 28 estudios de insuficiencia renal aguda posoperatoria, se presentaron 28 definiciones distintas de la misma.

Una aproximación lógica al fallo de un órgano es comenzar por definir cuales son las funciones fisiológicas de dicho órgano. En el caso del riñón, la lista es larga, por lo que el mismo puede “fallar” en varias de estas acciones. Sólo dos funciones que son únicas al riñón son medidas en forma rutinaria y de modo sencillo en terapia intensiva: la excreción de productos del metabolismo nitrogenado, de los cuales los que se miden rutinariamente son la urea y la creatinina; y la producción de orina. Por ello, es habitual que las definiciones de insuficiencia renal aguda se focalicen en estos aspectos.

Recientemente se ha conformado el *Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQI), cuyo objetivo es proveer una información adecuada respecto a los distintos aspectos relacionados con el diagnóstico y las prácticas de tratamiento de la insuficiencia renal, tal como se aplican a los pacientes críticos. El grupo citado, conjuntamente con varias sociedades nefrológicas y de terapia intensiva internacionales, en una reunión llevada a cabo en Vicenza, Italia, en setiembre del 2004, propuso el término Inju-

ria renal aguda (*acute kidney injury* -AKI-) para reflejar el espectro completo de la insuficiencia renal aguda, reconociendo que una declinación aguda de la función renal generalmente es secundaria a una injuria que produce cambios funcionales o estructurales en los riñones. El criterio diagnóstico para el AKI es: “Una reducción abrupta (dentro de 48 horas) de la función renal, definida corrientemente como un aumento absoluto en la creatinina sérica de $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,4$ micromol/L) o un aumento porcentual de $\geq 50\%$ (1,5 desde el nivel basal) o una reducción en el volumen urinario (oliguria documentada de $< 0,5$ mL/kg/hora por > 6 horas)”. El criterio precedente debe ser utilizando en el contexto de la presentación clínica y después de una adecuada resucitación con fluidos cuando sea aplicable.

Para establecer una clasificación uniforme de la magnitud del fallo renal agudo (disfunción renal aguda o injuria renal aguda), el grupo ADQI propuso la clasificación RIFLE. El acrónimo RIFLE define tres grados de severidad creciente de la insuficiencia renal aguda (riesgo, injuria y fallo, R, I y F, respectivamente), y dos variables evolutivas (pérdida -*loss*- y enfermedad renal en estadio terminal -*end-stage kidney disease*-, L y E, respectivamente). Una característica única de la clasificación es que la misma brinda tres grados de severidad de la disfunción renal sobre la base de los cambios en la creatinina sérica y/o en el volumen minuto urinario (VMU) a partir de la condición basal. Ello permite clasificar a los pacientes con insuficiencia renal aguda en una de tres clases de severidad (Tabla 100/1).

Muchos pacientes se presentan con disfunción renal aguda sin ninguna medición basal de la creatinina sérica (Cs). Esto constituye un problema para un sistema que considera los cambios a partir de una determinación basal. Una opción es calcular un valor basal teórico de Cs para un determinado paciente asumiendo una tasa de filtración glomerular (GFR) de aproximadamente 95 mL/min \pm 20 mL/min en la mujer y 120 mL/min \pm 25 mL en el hombre. Puede ser asumido un GFR normal de aproximadamente 75 mL/min/1,73 m² a 100 mL/min/1,73 m² para normalizar el GFR al área de superficie corporal; a partir de allí puede ser estimado un cambio desde los niveles basales para un paciente determinado. La fórmula MDRD (*Modification of diet in renal disease*) simplificada provee una estimación adecuada del GFR en relación a la Cs en base a la edad, raza y sexo. Esta estimación puede ser utilizada para calcular los cambios relativos en

Tabla 100/1.- Clasificación RIFLE.

	Criterio de GFR (tasa de filtración glomerular)	Criterio de VMU (volumen minuto urinario)
Riesgo	Creatinina sérica x 1,5	VMU $< 0,5$ mL/kg/hr x 6 h
Injuria	Creatinina sérica x 2	VMU $< 0,5$ mL/kg/hr x 12 h
Fallo	Creatinina sérica x 3 o creatinina sérica ≥ 4 mg/dl con un aumento agudo de $> 0,5$ mg/dl	VMU $< 0,3$ mL/kg/hr x 24 h o anuria x 12 h
Pérdida	Insuficiencia renal aguda persistente = pérdida completa de la función renal por > 4 semanas	
Enfermedad renal terminal	Enfermedad renal en estadio terminal por > 3 meses	

la filtración glomerular en un paciente determinado. La aplicación de la ecuación MDRD para estimar el nivel basal de creatinina requiere de una tabla simple con la edad, raza y sexo. La fórmula MDRD puede ser utilizada para estimar el nivel basal de GFR cuando el mismo es desconocido. Un calculador on-line que sólo requiere incorporar los valores de creatinina en $\mu\text{mol/l}$, edad y sexo se encuentra en el sitio <http://www.syndpath.stvincents.com.au/other/CalcsMDRDeGFR.htm>

Algunos autores (Lombardi R.) sostienen que el volumen minuto urinario no es un marcador específico de función renal: el mismo puede estar reducido en presencia de una función renal normal (ej. deshidratación) o puede estar presente o aun aumentado en la insuficiencia renal (IRA no oligúrica), por lo que proponen suprimir el volumen minuto urinario de la clasificación RIFLE, definiendo la IRA como una "disminución abrupta y sostenida de la tasa de filtración glomerular".

El *Acute Kidney Injury Network* (AKIN) (Mehta R. y col., 2007), por su parte, propuso algunas modificaciones al sistema RIFLE de clasificación, en base a datos que indican que cambios mínimos en la creatinina sérica influyen en la evolución (Tabla 100/2). Se requiere un solo criterio (creatinina o volumen minuto urinario) para calificar en un estadio determinado.

Teniendo en cuenta las amplias variaciones en indicaciones y momento de iniciación de la terapia de reemplazo renal, los individuos que reciben esta terapéutica se considera que reúnen criterio para el Estadio 3 independientemente del estadio en el cual se encuentren de acuerdo a los otros criterios en el momento del inicio de dichas técnicas.

CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA

Es clásica la clasificación etiológica de la insuficiencia renal aguda en formas prerrenal, parenquimatosa y posrenal (Tabla 100/3).

En este capítulo se abordarán las características clínicas, fisiopatológicas y las complicaciones de la IRA parenquimatosa, en particular la forma de necrosis tubular aguda, haciendo una referencia puntual a las otras formas citadas.

Las causas prerrenales son responsables del mayor número de episodios de IRA en la práctica clínica, representado el 55 al 60% de los casos, la IRA parenquimatosa causa el 35 al 40%, y las formas obstructivas, aproximadamente el 5% (Brady, 1996). Esta frecuencia relativa se modifica según se consideren casuísticas de hospitales generales, salas de cirugía general, unidades de nefrología o unidades de cuidados intensivos (UTI).

La pérdida brusca de la función renal adquiere en el ámbito de las unidades de terapia intensiva ciertas características particulares. Entre las causas más comunes de IRA en la UTI, se pueden mencionar el shock severo, los politraumatismos, las hemorragias graves, los grandes

quemados, complicaciones de cirugías prolongadas, especialmente la cirugía cardiovascular, y como factor común y predominante, la sepsis. La prescripción frecuente, y muchas veces inevitable, de sustancias nefrotóxicas tales como los antibióticos aminoglucósidos o medios de contraste, puede inducir insuficiencia renal, en particular en aquellos pacientes en que la función renal ya está previamente alterada.

INSUFICIENCIA RENAL PRERRENAL

Esta forma de IRA, de elevada frecuencia en la práctica general, se define como el estado que produce la retención de productos nitrogenados por hipoperfusión renal, manteniéndose la integridad estructural y funcional del parénquima renal, de tal forma que se puede obtener una rápida resolución de sus manifestaciones bioquímicas si se corrige dicho déficit de perfusión.

La llamada IRA prerrenal es con mucho la causa más común de insuficiencia renal en los pacientes críticos en terapia intensiva. El término indica que la disfunción renal responde predominantemente a factores sistémicos que, mediante diversos mecanismos, disminuyen la tasa de filtración glomerular. En los países desarrollados, los factores sistémicos que con mayor frecuencia producen IRA en UTI son la sepsis y el shock séptico, siendo responsables del 50% de todos los casos. Otras causas sistémicas de IRA incluyen los estados de bajo volumen minuto cardíaco (infarto de miocardio, enfermedad valvular, taponamiento cardíaco), cirugía cardíaca, cirugía vascular mayor, trauma con hipovolemia, cualquier otra causa de shock, inestabilidad hemodinámica en asociación con cirugía, fallo cardíaco, aumento de la presión intraabdominal y rabiomólisis. Los mecanismos por los cuales estos eventos inducen insuficiencia renal son variables de acuerdo al factor desencadenante y son pobremente conocidos, involucrando probablemente múltiples vías de daño renal.

Las manifestaciones clínicas no son características del trastorno renal, sino que son dependientes del proceso de base que ha generado la depleción de volumen. El débito urinario generalmente está disminuido, habitualmente con una oliguria de menos de 500 ml en 24 horas. No obstante, puede reconocerse un volumen urinario normal o aumentado en los casos en que exista un soluto con actividad osmolar urinaria que genere este ritmo diurético, como ocurre con la administración de manitol, con la presencia de glucosuria, o cuando hay un exceso de producción de urea por catabolismo acelerado o por su generación durante la alimentación parenteral. La manifestación bioquímica habitual es la de un aumento leve a moderado en los niveles plasmáticos de urea sin aumento o con aumento muy modesto en los niveles de creatinina plasmática. La elevación de los niveles de urea es secundaria a la disminución del flujo tubular distal producida por la mayor reabsorción en los segmentos proximales y

Tabla 100/2.- Sistema de clasificación/estadificación para la injuria renal aguda (AKI).

Estadio	Creatinina	Volumen urinario
1	Aumento de la creatinina sérica de $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,4$ micromol/L) o aumento de $\geq 150\%$ - 200% (1,5-2 veces) el valor basal	$< 0,5$ mL/kg/h por > 6 horas
2	Aumento de la creatinina sérica $> 200\%$ - 300% (> 2 -3 veces) del nivel basal	$< 0,5$ mL/kg/h por > 12 horas
3	Aumento de la creatinina sérica en $> 300\%$ (> 3 veces) desde el nivel basal o un nivel de creatinina sérica $\geq 4,0$ mg/dl con un aumento agudo de al menos $0,5$ mg/dl	$< 0,3$ mL/kg/h por 24 horas o anuria por 12 horas

por la liberación de HAD.

La orina de estos pacientes es característicamente concentrada, con densidad y osmolaridad superiores a las del plasma, y con un contenido escaso o nulo de sodio, reflejando la avidez tubular por el sodio y el agua que producen el estado de depleción de volumen extracelular y las sustancias humorales liberadas. Estas características son útiles para el diagnóstico diferencial con la IRA parenquimatosa (ver más adelante).

Si la causa sistémica de IRA prerrenal es removida o

Tabla 100/3. Clasificación de la insuficiencia renal aguda

IRA prerrenal

Pérdida de líquido extrarrenal y renal:

Quemaduras, diarrea, vómitos, succión nasogástrica, diuréticos, hemorragia digestiva, insuficiencia suprarrenal, sudoración profusa, poliuria osmótica, diabetes insípida

Secuestro de líquido extracelular:

Cirrosis, pancreatitis, rabdomiólisis por trauma, síndrome nefrótico, malnutrición, quemaduras, hemoperitoneo, hemotórax

Volumen minuto cardíaco disminuido:

Infarto agudo de miocardio, arritmias, miocardiopatías, cor pulmonar, valvulopatías, taponamiento cardíaco

Vasodilatación periférica:

Por drogas anihipertensivas, sepsis, hipoxemia, hipercapnia, crisis tirotóxica

Deterioro de la autoregulación:

Sepsis, síndrome hepatorenal, drogas: antiinflamatorios no esteroideos (DAINEs), inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, bloqueantes del receptor de la angiotensina, ciclosporina, tacrolimus

Oclusión mecánica de las arterias renales:

Aumento de la presión abdominal: síndrome compartimental abdominal

IRA posrenal

Obstrucción intratubular:

Depósito de cristales: síndrome de lisis tumoral, hiperoxaluria, nefropatía por metotrexato, aciclovir, triamterene, sulfonamidas

Depósito de proteínas: enfermedad de cadenas livianas, mieloma múltiple, mioglobinuria, hemoglobinuria

Obstrucción extrarrenal:

Anormalidades congénitas del árbol urinario, tumores, litiasis, coágulos, bola fúngica, necrosis papilar, neoplasia retroperitoneal, neoplasia ginecológica, fibrosis retroperitoneal, ligadura accidental de uréteres, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, adenoma de próstata, vejiga neurogénica, estrechez uretral, fimosis

IRA parenquimatosa renal

Alteraciones de la vasculatura renal:

Vasculitis, hipertensión arterial maligna, esclerodermia, púrpura trombótica trombocitopénica, síndrome urémico hemolítico, coagulación intravascular diseminada, embolia de colesterol, oclusión mecánica de la arteria renal, trombosis de la vena renal

Alteraciones glomerulares o glomerulopatías:

Rápidamente progresiva idiopática, posinfecciosa, membranoproliferativa, púrpura de Schonlein-Henoch, lupus eritematoso sistémico, granulomatosis de Wegener, síndrome de Goodpasture, panarteritis microscópica, otras GNF con semilunas, GNF provocadas por drogas

Nefritis intersticial:

Por drogas, hipercalcemia, infecciosa, infiltrativa (sarcoidosis, leucemia, linfoma)

Necrosis tubular aguda:

Isquemia renal prolongada secundaria a IRA prerrenal, nefrotoxinas (aminoglucósidos, contraste radiológico, metales pesados, solventes orgánicos), pigmentos, misceláneas

corregida rápidamente, la función renal habitualmente mejora, y en un periodo de días, retorna a niveles normales; sin embargo, si la intervención es retardada o no tiene éxito, la lesión renal se establece, siendo necesaria la terapia dialítica, y si el paciente sobrevive, se requieren varios días o semanas para la recuperación. Es probable que la subdivisión clínica en insuficiencia renal prerrenal y parenquimatosa o necrosis tubular aguda no refleje una separación verdadera de estados fisiopatológicos, que muy probablemente representen un continuum de injuria renal. En efecto, la IRA prerrenal es un factor de riesgo muy importante para el desarrollo de IRA parenquimatosa. Shusterman y col. (1987) encontraron un riesgo más de nueve veces superior de desarrollar IRA por necrosis tubular aguda en pacientes hospitalizados en presencia de insultos que incluían depleción de volumen o insuficiencia cardíaca congestiva. En una serie de IRA adquirida en la comunidad (Kaufman, 1991), la forma prerrenal representó el 70% de los casos totales de IRA.

INSUFICIENCIA RENAL POSRRENAL

La IRA por obstrucción representa un 5% de todos los casos de IRA. Las causas principales se citan en la Tabla 100/3, siendo con mucho la causa más frecuente la hipertrofia prostática en el hombre. La característica clínica más notable es la presencia de oligoanuria o anuria, que generalmente se desarrolla en forma brusca y no progresiva. Esta presentación no es exclusiva de la IRA posrenal, ya que también puede haber anuria cero en casos de necrosis cortical y en pacientes con glomerulonefritis proliferativa grave. También puede haber casos de obstrucción urinaria que no se manifiesten con oligoanuria, sino que mantengan un ritmo de diuresis conservado, siendo la causa de la retención nitrogenada los cambios hemodinámicos intrarrenales producidos por la presión aumentada en la vía excretora. Otro dato clínico de jerarquía para considerar la presencia de una obstrucción urinaria es la de una alternancia entre anuria y diuresis profusa, situación que no suele presentarse en otras formas de IRA.

El diagnóstico se basa en reconocer las enfermedades que potencialmente pueden provocar obstrucción intrínseca o extrínseca de la vía urinaria, en las características del ritmo urinario antes citadas y en el empleo de los métodos de diagnóstico por imágenes, en particular no invasivos, para visualizar la dilatación del árbol urinario. En algunas instancias, a pesar de la presencia de una uropatía obstructiva, no se produce la dilatación del tracto urinario por varias razones: causa maligna de la obstrucción, el paciente está severamente deshidratado, existe una fibrosis retroperitoneal o no ha pasado un tiempo suficiente para que se produzca la dilatación. Puede ser necesario recurrir a la biopsia renal cuando existe una obstrucción intrarrenal por cilindros sin evidencia clara de la enfermedad causal.

NECROSIS TUBULAR AGUDA

La necrosis tubular aguda (NTA) es la principal causa de IRA de origen parenquimatoso. Las características de los casos de NTA han ido cambiando a lo largo del tiempo. Los casos de "necrosis tubular aguda pura", que era frecuente tratar en décadas pasadas en los servicios de nefrología, han pasado a ser, en la mayoría de los casos,

insuficiencias renales que se presentan en el contexto de el fallo multiorgánico en pacientes que deben ser asistidos en unidades de cuidados intensivos. La IRA aparece actualmente como un componente más de una situación clínica muy compleja.

EPIDEMIOLOGÍA

La IRA es una patología común en la práctica médica moderna. La incidencia varía según la edad de la población estudiada y del ámbito hospitalario o extrahospitalario que se considere. La incidencia global para los países occidentales parece oscilar entre 172 y 254 casos por millón de habitantes (Sánchez Rodríguez, 1992, Gerrard, 1992, Feest, 1993). Si se consideran las cifras de los pacientes con IRA que requieren diálisis, en la población adulta oscilan entre 21 y 27 pacientes por millón de habitantes y en la población pediátrica entre 2 y 2,7 (Liaño, 1996). Bagshaw y col., en un estudio poblacional en Canadá, comprobaron una incidencia de insuficiencia renal aguda grave, definida por la necesidad de técnicas de reemplazo renal, de 11 por 100.000 habitantes/año. En un hospital médico-quirúrgico general, el 4,9% de los 2.200 pacientes internados en un período de tiempo desarrollaron aumento brusco de la creatinina plasmática (Hou 1983). Charlson y col. (1989) informaron que en pacientes sometidos a cirugías electivas, 25% desarrollaron un leve aumento en los niveles de creatinina plasmática en el período posoperatorio inmediato. La intensidad del deterioro funcional renal es mayor cuando los estudios se realizan en pacientes internados en salas de cuidados intensivos. La frecuencia reportada en estos servicios es del 7% al 23% (Kraman, 1979, Wilkins, 1983, Menashe, 1988, Jochimsen, 1990, Groeneveld, 1991). Recientemente, el estudio multicéntrico BEST reportó una prevalencia estimada de IRA de 5,7% definida por la presencia de oliguria y/o azotemia y 4,2% de IRA que requiere técnicas de depuración renal, en 54 UTI en 23 países (Uchino y colaboradores).

El deterioro agudo de la función renal también puede producirse en pacientes ambulatorios. En un período de 17 meses, el 1% de los ingresos a un hospital general se presentaron con un aumento en las cifras de creatinina plasmática (Kaufman, 1991). Estos porcentajes varían en otras series según el incremento de creatinina plasmática por sobre el nivel normal considerado como criterio de inclusión. Hou y col. (1983) informan un 4,9% y Shusterman y col. (1987) un 1,9%, considerando aumentos de 0,5 y 1 mg/dl, respectivamente. Otro estudio basado en una población no seleccionada de más de 700.000 habitantes en Inglaterra, durante un período de observación de dos años y considerando sólo IRA severa (creatinina plasmática > de 4,5 mg/dL), demostró una incidencia en la población adulta de 173 casos por millón de habitantes. Esta incidencia se incrementaba a 500 casos por millón de habitantes si se consideraban solo los mayores de 65 años (Feest, 1993). En el estudio epidemiológico de Madrid, el 60% de los casos de insuficiencia renal ingresó al hospital con deterioro funcional (creatinina plasmática > 1,5 mg/dl) y el 40% restante adquirió la IRA durante la hospitalización (Liaño, 1996). La incidencia calculada en este último estudio fue de 229 por millón de habitantes por año.

Metnitz y col. realizaron un estudio observacional multicéntrico sobre 17.126 pacientes que fueron admitidos a 30 UTIs en Austria en un período de dos años.

Este estudio informó una prevalencia de IRA del 4,9%, definida por el requerimiento de métodos de depuración dialítica. Las razones más frecuentes para la admisión de estos pacientes fueron enfermedades respiratorias y cardiovasculares (20,7%), cirugía abdominal (17,4%) y trauma (11,7%). Guerin y col., en un estudio multicéntrico que involucró 28 UTI en Francia y 14.116 pacientes, encontró una incidencia total de IRA, definida por una creatinina >300 µmol/l y un volumen urinario <500 mL/24 h o la necesidad de hemodiálisis de 7,7%, aunque la incidencia de IRA desarrollada en la UTI fue de sólo 2,5%. Un estudio americano prospectivo que incluyó 1.530 admisiones a ocho UTIs en un período de ocho meses halló una prevalencia de IRA del 17%, sin embargo, de 254 pacientes que fueron definidos como portadores de IRA, sólo 11% requirieron diálisis (Clermont y col. 2002). Estas diferencias enfatizan la necesidad de una definición única de la insuficiencia renal aguda, de modo que la prevalencia y los factores de riesgo puedan ser adecuadamente evaluados.

El mayor estudio epidemiológico sobre IRA en terapia intensiva fue realizado por un comité de la Australian New Zealand Intensive Care Society (ANZICS - Bagshaw S. y col., 2007), en el que se evaluaron más de 90.000 pacientes ingresados en 20 UTI de Australia por más de 24 horas en un período de 10 años (1996 a 2005). Se comprobó una incidencia cruda acumulativa de 5,2% de casos de IRA al ingreso o durante las primeras 24 horas luego de la admisión. Existió un significativo aumento en la incidencia a lo largo del período de estudio, con un incremento anual del 2,8%. Se comprobó que la incidencia de IRA asociada con diagnósticos metabólicos y/o intoxicaciones aumentó, pero la incidencia declinó en pacientes admitidos con trauma o enfermedades hematológicas malignas. La mortalidad continuó siendo elevada, próxima al 40%, pero con una declinación anual del 3,4% por año.

Como se puede observar, las cifras publicadas son divergentes, dependiendo de los grupos etarios estudiados, de los servicios considerados y de los criterios de inclusión utilizados. Los porcentajes aumentan a medida que aumenta la edad de la población y si los grupos analizados provienen de unidades de cuidados intensivos o de centros que practican cirugías de alta complejidad.

Con respecto a la etiología, en la actualidad es menor la incidencia de casos de IRA posquirúrgica producidos por severa deshidratación en operaciones no complicadas. La falla renal aguda en el posparto y la provocada por abortos ha disminuido mucho o casi ha desaparecido en los países desarrollados, aunque sigue siendo una causa frecuente de IRA, con alta mortalidad materna en los países en vías de desarrollo. Según la Organización Mundial de la Salud, en estos países las muertes producidas por aborto séptico son entre 100.000 y 250.000 por año, la mayoría asociada a IRA. En un trabajo de Argentina, Firmat y col. (1994) encontraron que el aborto séptico era responsable del 80 % de los casos de IRA en el embarazo. Se ha constatado una disminución de la frecuencia de IRA por metales pesados o solventes y por transfusiones incompatibles. En cambio, han aumentado los casos provocados por quimioterápicos para el cáncer, por drogas antiinflamatorias no esteroideas (DAINES), antibióticos, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina II (IECA) y agentes de contraste radiológico endovenoso. También ha aumentado la incidencia de casos provocados por politraumatismos

y rabdomiólisis. Los casos posquirúrgicos se presentan en el contexto de cirugías cardiovasculares y del tracto biliar en pacientes generalmente ictericos, y complicadas con hemorragia, sepsis y shock séptico o con fallo multiorgánico. Como ya se adelantó, existe una mayor frecuencia de casos de IRA en pacientes mayores de 65 años. En terapia intensiva, la sepsis es la causa principal de insuficiencia renal aguda, produciéndose en aproximadamente el 19% de los pacientes con sepsis moderada, 23% de los pacientes con sepsis severa, y 51% de los pacientes con shock séptico con hemocultivos positivos (Rangel-Frausto M. y col. 1995), todo ello en el contexto de la falla pluriparenquimatosa.

FISIOPATOLOGÍA

El término NTA habitualmente define el lugar anatómico que constituye el blanco evidente de la lesión en este tipo de fallo renal agudo. La lesión de las células tubulares genera dos fenómenos responsables de la disminución del filtrado glomerular: la obstrucción tubular y la retroabsorción tubular. Este último término significa pasaje no regulado de solutos y agua desde la luz tubular hacia el intersticio renal y finalmente a los capilares y venas renales. La obstrucción tubular está condicionada por la formación de cilindros de material proteináceo que contienen células epiteliales tubulares. Diferentes estudios han provisto evidencias de que ambos mecanismos son relevantes en la disfunción renal producida por el insulto isquémico. La generación de estos mecanismos "finales" en la IRA requiere de una serie de procesos previos, estudiados actualmente a nivel ultraestructural y con técnicas de biología molecular, lo que ha permitido diseñar nuevas estrategias de tratamiento destinadas a revertir el daño renal o acelerar su reparación. A continuación se describen los mecanismos fisiopatológicos más relevantes estudiados hasta la actualidad.

Anormalidades hemodinámicas en la IRA

Alteraciones en la circulación renal. En situaciones de estabilidad hemodinámica, el flujo sanguíneo renal (FSR) representa el 25% del volumen minuto cardiaco (VMC) y está dirigido mayormente a la corteza para optimizar la filtración glomerular y la reabsorción de agua y solutos. Por el contrario, el FSR medular es bajo para preservar el gradiente osmótico y permitir el funcionamiento de un óptimo mecanismo de concentración urinaria.

Las anomalías hemodinámicas desempeñan un rol importante en la NTA, causando un disturbio regional persistente en el flujo sanguíneo y en el aporte de oxígeno que afecta predominantemente a los segmentos tubulares ubicados en la médula externa del riñón.

El hallazgo saliente de la respuesta renal a una disminución de la presión de perfusión es la autorregulación, o sea el mantenimiento de un flujo sanguíneo normal y un índice de filtración glomerular adecuado, aun con una presión arterial media por debajo de 80 mm Hg. Cada uno de los glomérulos del riñón presenta una arteriola aferente y una arteriola eferente, y la presión dentro de los capilares glomerulares se ve afectada por las resistencias en estas dos arteriolas, así como con la respuesta a una variedad de factores vasoconstrictores y vasodilatadores. La autorregulación durante la disminución de la presión en la arteria renal se produce fundamentalmente por la disminución de la resistencia en la arteriola aferente, mediada por prostaglandinas y óxido nítrico. Esta dis-

minución en la resistencia aferente mantiene la presión de filtración glomerular. La presión capilar glomerular también es parcialmente mantenida por un aumento de la resistencia en la arteriola eferente, mediada por la angiotensina II. A medida que la presión de perfusión renal disminuye por debajo del rango de autorregulación, los vasoconstrictores endógenos aumentan la resistencia de la arteriola aferente, lo que reduce la presión capilar glomerular y el índice de filtración glomerular, resultando en una azotemia prerenal funcional. La red capilar postglomerular que perfunde los túbulos, presenta una disminución del flujo y de la presión, pero los túbulos permanecen intactos. Sin embargo, a medida que aumenta la severidad y la duración de la isquemia, mayor es el riesgo de daño tubular estructural y deterioro de la función renal (ver más adelante).

A continuación se analizan una serie de sustancias que participan en la compleja secuencia fisiopatológica de la insuficiencia renal aguda de origen isquémico o tóxico.

Endotelinas. La redistribución del FSR generada por vasoconstricción intrarrenal se produciría por una lesión endotelial que provocaría un imbalance entre la producción de sustancias vasoconstrictoras, especialmente la endotelina (ET), y sustancias vasodilatadoras, fundamentalmente el óxido nítrico dependiente del endotelio (NO), a favor de las primeras. La ET, originalmente aislada de células del endotelio vascular, es en realidad una familia de péptidos de 21 aminoácidos con tres isoformas más conocidas, llamadas ET1, ET2 y ET3. La ET1 es la sustancia que parece tener la mayor actividad vasoconstrictora conocida hasta el momento. Su actividad es mayor sobre la vasculatura renal que sobre cualquier otra vasculatura. Estas sustancias pueden actuar en forma autocrina y paracrina influenciando la hemodinamia renal, la función tubular y la biología de las células mesangiales. Numerosos trabajos a nivel experimental han mostrado algún beneficio con el empleo de sustancias antagonistas en modelos de IRA isquémica o tóxica, bloqueando el sistema de receptores de la endotelina.

Óxido nítrico. En 1980, Furchgott y Zawadzki demostraron que la relajación inducida por acetilcolina de la aorta y de otras arterias aisladas de conejo dependía de la presencia de las células endoteliales en la preparación, y de la liberación de un factor humoral lábil que llamaron factor de relajación derivado del endotelio. Palmer y col. (1987) caracterizaron esta sustancia como el óxido nítrico (NO). Se trata de un potente vasodilatador que estimula la guanilato ciclasa y tiene una vida media muy corta, de tres a cinco segundos. El efecto vasodilatador del óxido nítrico contrarresta los estímulos vasoconstrictores de la ET, especialmente en situaciones de isquemia tisular. En el riñón, en contraste con la circulación sistémica, actúa como antagonista persistente de varios sistemas vasoconstrictores antes que como vasodilatador primario.

Existen tres sistemas de enzimas productoras de NO identificadas en el riñón. La óxido nítrico-sintetasa constitutiva (NOSc), que se expresa en el epitelio tubular y en el endotelio vascular. La isoforma neuronal (NOSn) se encuentra en las células de la mácula densa y en las células epiteliales parietales, mientras que la NOS inducible (NOSi) está presente en el túbulo proximal, glomérulo, asa ascendente gruesa de Henle, conducto colector medular interno, pudiendo aumentar su expresión en numerosos estados patológicos.

Existe evidencia experimental de que la injuria endo-

telial subletal provoca reducción de la liberación de NO producido por la NOSc. Esta disminución en la liberación se ha constatado en modelos de NTA producidos por isquemia, ciclosporina y pigmentos (mioglobina y bilirrubina). La situación humoral resultante favorece la vasoconstricción renal mediante la pérdida del tono vasodilatador arterial producido por el NO y la pérdida del efecto inhibitorio y modulador sobre la síntesis y la acción de la endotelina.

La producción de NO a través de la NOSi está aumentada durante la isquemia y la sepsis. La combinación de este NO con superóxido da lugar a la producción de especies reactivas de oxígeno (peroxinitrito), que tienen un efecto tóxico potencial sobre el epitelio tubular. Este sería, por su parte, un mecanismo lesional directo del NO.

Si bien este efecto nocivo del NO producido por la NOSi está claramente identificado, la inhibición no específica de todas las formas de NOSi con N^G-nitro L-arginina metil éster (L-NAME) o con N^G-monometil-L-arginina (L-NMMA) ha producido resultados contradictorios en cuanto a la protección o exacerbación del daño tubular en modelos de isquemia-reperusión. Una probable explicación de estos resultados no homogéneos sería que la naturaleza no selectiva de los inhibidores no permitiría diferenciar las acciones de cada isoenzima por separado, y que estas acciones podrían ser contrapuestas entre sí. Se están utilizando diferentes estrategias para superar este problema. Las tres formas actualmente utilizadas son el uso de oligonucleótidos antisentido (ONAS), los ratones carentes (*knockout*) del gen de la NOSi, y el uso de inhibidores específicos de la enzima tales como el L-N-imino-lisina (L-NIL). Todas estas líneas de investigación se encuentran en pleno desarrollo en la actualidad.

Respuesta a los insultos reiterados. Desde hace años se ha reconocido que el riñón post-isquémico tiene alterada su capacidad para autorregular el flujo sanguíneo local. En esta situación, un descenso en la presión de perfusión podría producir una disminución en el flujo renal, mayor en el riñón isquémico que en el riñón normal. Estos episodios de hipotensión, muy comunes durante el procedimiento dialítico, podrían ser un factor en el retardo de la recuperación funcional.

Recientemente, sin embargo, se tiende a postular que un episodio previo de isquemia protegería al riñón de un segundo episodio de isquemia. Esta protección podría estar dada por una susceptibilidad menor a la isquemia del epitelio en fase de regeneración, semejando la situación de los túbulos de animales jóvenes, los cuales tienen mayor resistencia a la injuria isquémica. Otra posible razón de menor predisposición al daño hipóxico en esta fase sería la inducción de factores protectivos durante el primer insulto, como las proteínas de shock de calor (*heat shock proteins*). Otros mecanismos protectivos potenciales son la carga osmótica y de electrolitos a los nefrones remanentes, la incapacidad del riñón para concentrar sustancias tóxicas, la respuesta renal disminuida a sustancias vasoconstrictoras y el aumento de los aceptores de especies reactivas de oxígeno en las células renales.

Factores facilitadores de la injuria renal. En muchos pacientes con insuficiencia renal aguda, no es posible reconocer la contribución de la isquemia, es decir no se evidencia un episodio hipotensivo sostenido que justifique el desarrollo del fallo renal. En estos casos es posible reconocer una predisposición del riñón condicionada por patología previa o por efectos farmacológicos. El riñón

es más vulnerable a la hipotensión moderada en pacientes ancianos o en pacientes con aterosclerosis, hipertensión o insuficiencia renal crónica, en los cuales la hialinosis y la hiperplasia miointimal de las arteriolas glomerulares producen un estrechamiento estructural de las arteriolas. El fracaso de la autorregulación también se produce en pacientes que están recibiendo antiinflamatorios no esteroideos o inhibidores de la COX-2, los cuales no pueden sintetizar una cantidad adecuada de prostaglandinas vasodilatadoras en el riñón. Cuando esto ocurre, la angiotensina II, norepinefrina, endotelinas y otros vasoconstrictores liberados en estados de hipoperfusión pueden actuar sin antagonistas, disminuyendo severamente la presión capilar glomerular. En otras situaciones como la sepsis, hipercalcemia, insuficiencia hepática aguda, presencia de inhibidores de calcineurina o contrastes radiológicos, varios agentes vasoconstrictores pueden aumentar la resistencia de la arteriola aferente o producir un daño tubular tóxico directo. Por fin, en pacientes que se encuentran recibiendo inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina o bloqueantes del receptor de angiotensina, no se puede producir la vasoconstricción de la arteriola eferente, con lo cual tampoco se puede mantener la presión de perfusión glomerular.

Modificaciones de la dinámica tubular

Tres alteraciones bien conocidas de la dinámica tubular en la NTA son la obstrucción, la retrodifusión del filtrado glomerular y la activación del mecanismo de *feedback* tubuloglomerular. Los hallazgos de dilatación tubular proximal y la presencia de detritos en los túbulos distales en la IRA en el humano son indicativos de obstrucción al flujo tubular. Los cilindros intraluminales que se tienen como la proteína de Tamm-Horsfall corresponden a proteínas normalmente secretadas por la rama ascendente fina como un monómero. Sin embargo, es improbable que la obstrucción por sí sola justifique la profunda disfunción renal presente en la NTA. En forma similar, aunque el movimiento del filtrado glomerular en forma retrógrada hacia la circulación se ha demostrado que ocurre, este es un componente menor de la disminución de la tasa de filtración glomerular en la NTA en el humano. Finalmente, se ha propuesto un rol para la activación del mecanismo de *feedback* tubuloglomerular en base a estudios clínicos. Estudios recientes, sin embargo, han concluido que la activación de este mecanismo luego de la injuria isquémica podría representar un fenómeno beneficioso que limita el aporte masivo de iones y solutos a los túbulos dañados.

Localización lesional en la IRA isquémica

Los segmentos tubulares más afectados por la isquemia, reconocidos en varios modelos experimentales, son la porción recta del túbulo proximal (segmento S3) y la porción medular del asa ascendente gruesa de Henle. Persiste hasta la actualidad una marcada controversia entre los investigadores acerca de cuál de estas dos porciones tubulares es o son las verdaderamente afectadas en el ser humano, ya que los modelos experimentales utilizados no logran una reproducción absoluta de la situación clínica de la necrosis tubular aguda.

No obstante, existe algún consenso de que la porción S3 sería la más afectada. Una serie de evidencias permite reconocer que las células del asa de Henle tienen mayor capacidad que las del segmento S3 para generar ATP por

glicólisis cuando existe una alteración en el metabolismo oxidativo, como ocurre en situaciones de escaso flujo medular renal, y por lo tanto tendrían una mayor tolerancia a la isquemia. Por otra parte, se ha comprobado que las células del asa de Henle responden a esta situación inhibiendo sus sistemas de transporte tubular, pero las células proximales no pueden realizar este proceso de protección.

Las células del segmento S3 del túbulo proximal pierden su ribete en cepillo y presentan una extensa necrosis, mientras que las células epiteliales de los segmentos S1 y S2, ubicadas en la zona cortical renal, son menos dañadas, perdiendo básicamente el ribete en cepillo, pero mostrando un grado mucho menor de necrosis. Las células epiteliales que recubren los conductos colectores, ubicadas en la porción medular interna, parecen resistir adecuadamente la injuria isquémica.

No obstante las consideraciones anteriores, existen otras evidencias que permiten postular que el daño distal es el prevalente en la IRA producida en el humano. La glucosuria, un marcador del daño del túbulo proximal, aparece con poca frecuencia en la IRA. En cambio, una pérdida de la capacidad de concentración, la presencia de cilindros granulares ricos en proteína de Tamm-Horsfall y las observaciones morfológicas del daño en el asa de Henle son indicativos del daño distal en el paciente con IRA.

En síntesis, y de acuerdo a la evidencia disponible, el segmento S3 del túbulo proximal pareciera ser el blanco principal del insulto isquémico o tóxico, aunque no es posible determinar en forma fehaciente si los segmentos distales ubicados en la porción medular interna no sufren daño durante situaciones de isquemia-reperfusión, contribuyendo de este modo a la disfunción renal.

Respuesta celular a la injuria isquémica y tóxica

El término necrosis tubular aguda implica que la principal respuesta de la célula tubular renal a la injuria tóxica o isquémica es la necrosis. Sin embargo, la mayoría de los estudios morfológicos han demostrado que la verdadera necrosis está limitada a un pequeño número de células y es mayormente focal. Además, es bien reconocida la falta de correlación que existe entre el severo deterioro funcional que se observa en la IRA y los cambios relativamente menores observados en las biopsias de los

mismos pacientes. Es importante reconocer que la célula tubular puede responder de muchas maneras diferentes a la injuria isquémica (Tabla 100/4).

Varios segmentos pueden escapar a la necrosis, incluyendo el túbulo contorneado distal y el túbulo colector. En los segmentos que no escapan al insulto letal, las células pueden responder muriendo por apoptosis y no por necrosis. Finalmente, las células tubulares pueden participar en la obstrucción tubular y en la retrofiltración del filtrado tubular al desprenderse de su sostén en la membrana basal tubular (MBT), pero sin tener alteraciones morfológicas. El reconocimiento de estos diferentes modos de respuesta de la célula tubular a la injuria anóxica, permite diseñar distintos modos de tratamiento o prevención de la IRA (Figura 100/1).

Injuria subletal. La función de la célula tubular renal, aun manteniendo una morfología totalmente normal, puede alterarse notablemente en la injuria isquémica al modificarse el citoesqueleto celular. El citoesqueleto de actina es fundamental para mantener la estructura normal del ribete en cepillo, la polaridad celular, la adhesión normal de la célula epitelial a la membrana basal tubular y la integridad de las uniones estrechas o zona ocludens. La zona ocludens es una unión intercelular que forma una barrera regulada y semipermeable en los espacios entre las células epiteliales, el denominado espacio paracelular. También actúa como una “cerca” compartimentalizando los dominios diferentes de las membranas apicales y basolaterales. La alteración en el citoesqueleto

Tabla 100/4. Respuestas potenciales de las células del túbulo renal a la injuria isquémica o tóxica

<i>Injuria subletal</i>	
Disfunción celular	
Pérdida de polaridad	
Pérdida de función de portal de las uniones estrechas	
Pérdida de adhesión célula - matriz	
Desprendimiento de células viables de la membrana basal tubular	
Adhesión aberrante célula - célula en túbulo renal	
Expresión genética alterada	
<i>Desdiferenciación celular</i>	
Recuperación de la función celular	
<i>Injuria letal</i>	
Necrosis	
Apoptosis	

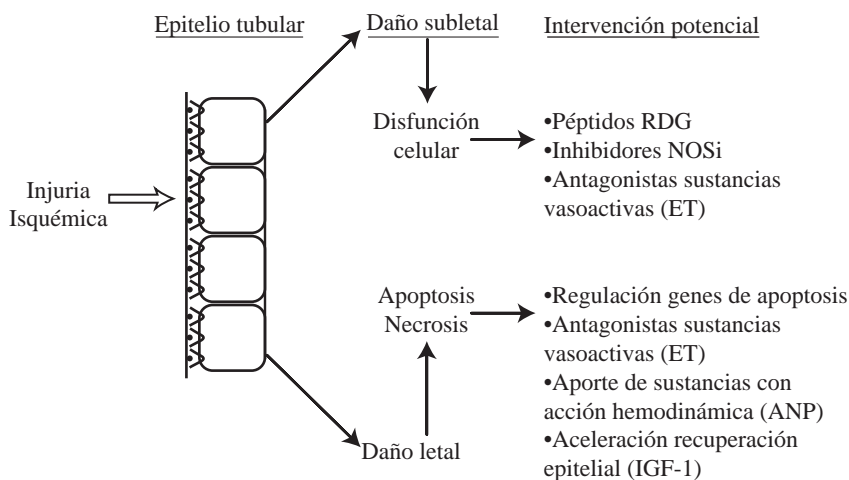


Fig. 100/1 . Efectos sobre el epitelio tubular de la injuria isquémica y posibles interacciones terapéuticas.

de actina provocada por una injuria subletal contribuye a la disfunción celular alterando cada una de las estructuras mencionadas, lo cual se traduce en alteraciones funcionales significativas.

La superficie apical del túbulo proximal consta del ribete en cepillo con microvellosidades, estructura especializada para la reabsorción de grandes volúmenes de filtrado glomerular. La localización basolateral de la ATPasa- Na^+ - K^+ genera un gradiente electroquímico a través de la célula tubular, responsable del transporte vectorial de sodio desde el lumen tubular a la circulación peritubular. La redistribución de esta ATPasa- Na^+ - K^+ para ubicarse en el polo apical de la célula epitelial es uno de los probables mecanismos que explicaría la alta excreción fraccional de sodio que caracteriza la orina de pacientes con IRA. Se ha postulado que la incapacidad para la reabsorción proximal de sodio generaría una mayor carga de solutos a los segmentos distales y a la mácula densa con activación de la retroalimentación glomerulotubular, y finalmente disminución del filtrado glomerular. Los mecanismos que determinan este cambio en las condiciones polares de las células sometidas a la hipoxia no están claramente establecidos.

Además de función de "cerca", la unión estrecha tiene una función de "portal", por la que regula el movimiento de agua y solutos por la vía paracelular. Esta función está marcadamente alterada en la isquemia impidiendo al epitelio actuar como barrera al movimiento libre de solutos y agua a través del epitelio tubular. Por este mecanismo, puede producirse una retrofiltración de gran magnitud sin que exista injuria letal, es decir, sin que se evidencie ninguna alteración morfológica de necrosis celular. Ambas disfunciones (de "cerca" y de "portal") pueden revertirse si el contenido de ATP logra recuperarse antes de que la injuria se transforme en letal.

La pérdida de la polaridad celular asociada con la injuria subletal también provoca la redistribución de las $\beta 1$ integrinas, proteínas que adhieren a las células epiteliales a la matriz subyacente. La disrupción del enlace célula-matriz provoca pérdida de células viables por la orina. Este proceso provee otro mecanismo de retrofiltración. La pérdida de la actividad de las $\beta 1$ integrinas lleva a la producción de uniones aberrantes entre células desprendidas y otras con afectación funcional pero aún adheridas a la membrana basal tubular.

Recientemente se comprobó que se produce una interacción entre las células desprendidas y la proteína de Tamm Horsfall (PTH), que es producida exclusivamente por las células epiteliales del asa ascendente de Henle y la porción inicial del túbulo contorneado distal. Esta proteína forma la matriz de los cilindros epiteliales. La misma tiende a gelificarse en el túbulo, un mecanismo

probablemente favorecido por la alta concentración de sodio existente en el líquido tubular. Estos factores generarían una tendencia aumentada para la formación de cilindros y obstrucción tubular.

En la actualidad existen grandes evidencias que demuestran que las células de los túbulos renales pueden morir por necrosis así como por apoptosis en los modelos experimentales de injuria aguda isquémica o tóxica renal. Las diferencias morfológicas entre la apoptosis y la necrosis se indican en la Tabla 100/5.

Injuria letal por necrosis. La necrosis celular es inducida por una rápida y masiva depleción de los depósitos de energía celular y por una injuria irreversible de la bicapa lipídica de la membrana plasmática y organelas subcelulares. Estos eventos provocan disrupción de la integridad de la membrana y de sus sistemas de transporte, generando tumefacción celular por la entrada no controlada de sodio y agua a la célula. También se produce la salida de enzimas lisosómicas proteolíticas al medio extracelular, produciendo una lesión inflamatoria en los tejidos circundantes. Debido a que los procesos que conducen a la necrosis celular son no regulados y se producen a través de numerosas vías, los intentos para impedir la necrosis luego de un insulto isquémico o tóxico han sido muy poco exitosos.

Injuria letal por apoptosis. La apoptosis es una forma de muerte celular cuidadosamente regulada y genéticamente dirigida. La célula apoptótica disminuye progresivamente el volumen de su citoplasma y el núcleo se condensa fraccionándose en múltiples piezas apoptóticas. La célula termina fragmentada en cuerpos apoptóticos que son eficientemente fagocitados por los macrófagos residentes, así como por las células epiteliales y fibroblastos vecinos, sin generar respuesta inflamatoria. Este es un mecanismo extremadamente eficiente, ya que los cuerpos apoptóticos son visualizados con poca frecuencia en secciones de tejidos. En la actualidad se estima que la apoptosis es el mayor mecanismo productor de muerte celular tubular en la IRA parenquimatosa.

Son muchos los estímulos que generan apoptosis de las células epiteliales tubulares, siendo varios de ellos compartidos por la necrosis celular. En general podría decirse que la apoptosis es la respuesta de las células expuestas a isquemia modesta o a concentraciones de toxinas menores a las requeridas para inducir un rápido colapso metabólico y necrosis. Parecería que si la célula injuriada letalmente no muriera rápidamente por necrosis, se iniciaría la vía apoptótica.

El mantenimiento de la viabilidad celular depende de una serie de factores de crecimiento. Algunos de los factores necesarios para la supervivencia de las células tubulares son el factor de crecimiento epidérmico (FCE) y el *in-*

Tabla 100/5.- Diferencias morfológicas entre la apoptosis y la necrosis.

Características	Apoptosis	Necrosis
Tamaño celular	Disminuido	Aumentado
Desprendimiento celular	Precoz, como célula aislada	Tardío, como ramilletes de células
Permeabilidad membrana celular	Normal (excluye Trypan blue)	Captación precoz de Trypan blue
Abombamiento membrana celular	Precoz, característico	Ausente
Morfología mitocondrial	Normal	Edematosa, cristalizada
Cromatina nuclear	Condensada y fragmentada	Fragmentación sin condensación
Formación de cuerpos apoptóticos	Característicos	Ausentes
Destino celular final	Fagocitosis	Lisis
Apariencia en los extendidos	Subestimado	Lesión celular obvia y cuantificable

sulin-like growth factor-1. Se ha descrito una deficiencia del FCE en la IRA, lo cual puede causar muerte celular por apoptosis. Por otra parte, un estimulante de la apoptosis es el factor de necrosis tumoral alfa, el que podría contribuir a desencadenar la apoptosis en la IRA por sepsis, ya que su concentración se encuentra aumentada en esta situación. También existen factores inhibidores de la apoptosis. Las proteínas de la familia de Bcl-2 protegen a la célula contra la apoptosis.

En conclusión, para cualquier estímulo apoptótico dado, el balance entre la muerte y la sobrevivencia parece estar determinado por la relación entre factores promotores e inhibidores de la apoptosis. Si bien aún no se ha aclarado el o los roles de la apoptosis en la IRA, la posibilidad de influenciar farmacológicamente este proceso aportaría otra arma potencial en el tratamiento de esta enfermedad.

Mecanismos intracelulares de lesión

Los mecanismos intracelulares de lesión en la isquemia no han sido totalmente aclarados. Uno de los mecanismos involucrados es el aumento de la concentración de calcio intracelular (iCa^{2+}). Este fenómeno ha sido demostrado en células tubulares renales sometidas a solo ocho minutos de isquemia, tiempo en el cual se comprueba tal aumento, aun antes de que se detecte daño de la membrana celular. Recientemente se observó, usando un quelante del iCa^{2+} (BAPTA) para impedir su aumento, una marcada citoprotección ante la injuria hipóxica tubular. Este estudio estableció las bases para la investigación de las enzimas dependientes del calcio en la fisiopatología de la IRA. Estas enzimas son: 1) la calpaína, una cisteín-proteasa dependiente del Ca^{2+} citosólico, 2) las caspasas, un grupo recientemente descubierto que parece tener un rol importante en los mecanismos de la apoptosis y de la muerte celular por necrosis, y 3) las oxidasas del óxido nítrico (NOSs), las cuales tienen isoformas constitutivas o dependientes del Ca^{2+} , como ya ha sido descrito.

La calpaína forma parte de un grupo de cisteín-proteasas, junto con las catepsinas, que no están implicadas en los mecanismos de injuria celular; y las caspasas. La calpaína ha sido considerada una mediadora de la injuria hipóxica en tejidos tales como el cerebro, hígado y corazón y en células tubulares renales, en los que se detectó

un aumento en su actividad antes de producirse daño en la membrana celular. Se ha comprobado que el empleo de inhibidores de las cisteín-proteasas, no selectivos para la calpaína, o de inhibidores específicos (PD150606), puede impedir el aumento en la concentración intracelular de calpaína, brindando citoprotección a las células tubulares ante la injuria hipóxica.

Las caspasas son una familia de proteasas compuesta de 11 miembros que se autoactivan en forma de cascada una vez activada la primera. Participan en dos vías diferentes de señalización: procesamiento de citoquinas proinflamatorias y promoción de la muerte celular apoptótica. Existe la presunción de que la calpaína y las caspasas podrían interactuar en un mecanismo de cascada durante la injuria de las células del túbulo proximal. En túbulo proximal aislado de ratas, la hipoxia induce aumento en la actividad de las caspasas y de la calpaína. El uso de un inhibidor específico de las caspasas produce una marcada protección celular ante la injuria hipóxica mediante el bloqueo en el aumento de su actividad, aunque también se bloquea el aumento de la actividad de la calpaína. Un efecto similar produce el uso de un inhibidor específico de la calpaína sobre las caspasas, mostrando la interacción entre la activación de estos dos sistemas enzimáticos. Finalmente, el uso conjunto de los dos inhibidores genera una protección mayor sobre las células epiteliales que el uso de cualquiera de ellos por separado.

La fosfolipasa A_2 (FLA₂) es una enzima responsable de la liberación de ácidos grasos libres y de la acumulación de lisofosfolípidos en la mayor parte de los tejidos. Existe evidencia de la activación de esta enzima durante la hipoxia, ejerciendo daño celular por una disrupción directa de la integridad de la membrana celular a través del ataque de sus componentes fosfolipídicos o a través de la acumulación de lisofosfolípidos, los cuales alteran las membranas y provocan citotoxicidad.

En la Fig. 100/2 se indican las consecuencias metabólicas de la isquemia aguda y de la injuria por reperfusión a nivel renal.

Rol de la respuesta inflamatoria

Existe en la actualidad una evidencia creciente del rol de la inflamación en la patogénesis de la IRA isquémica. Los componentes más importantes de esta respuesta incluyen

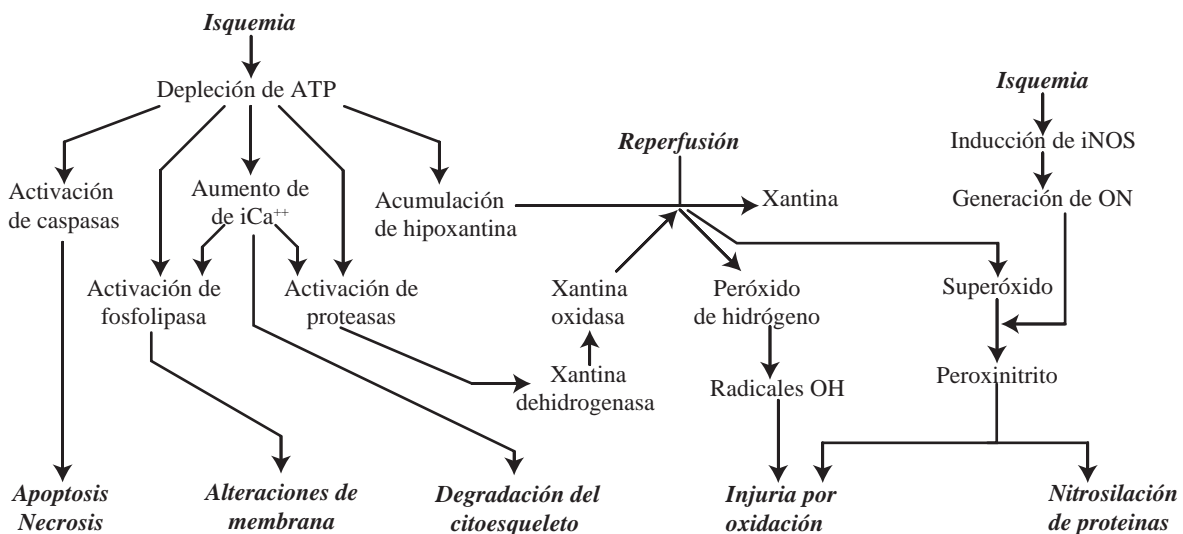


Fig. 100/2.- Consecuencias metabólicas de la isquemia aguda y de la injuria por reperfusión a nivel de los túbulos renales.

la injuria endotelial, el reclutamiento de leucocitos y la producción de mediadores inflamatorios por las células tubulares. La injuria endotelial se manifiesta por la tumefacción endotelial, el estrechamiento de los vasos sanguíneos, la presencia de flujo sanguíneo retrógrado anormal, y la inducción de moléculas de adhesión tales como las ICAM-1 y P-selectina, que promueven la interacción células endoteliales-leucocitos. Desde el punto de vista morfológico, se ha comprobado que se agregan células T y neutrófilos en los capilares peritubulares luego de la NTA isquémica en el humano. El epitelio tubular proximal isquémico puede generar una serie de mediadores que potencian la respuesta inflamatoria, incluyendo citoquinas tales como el TNF α , la interleuquina 6, la IL-1 β y las citoquinas quimiotácticas MCP-1, IL-8, RANTES. Se ha comprobado en humanos que los niveles de citoquinas proinflamatorias IL-6 y IL-8 en el plasma son predictivos de la mortalidad en pacientes con IRA. Las estrategias que modulan la respuesta inflamatoria podrían brindar beneficios significativos en pacientes con insuficiencia renal aguda.

Síntesis fisiopatológica

Todos los mecanismos descritos anteriormente evidencian la gran complejidad de factores que se ponen en juego durante la producción de la IRA y su recuperación. Estos mecanismos no necesariamente tienen un orden conocido de producción, y es probable que existan interacciones y formas de potenciación entre ellos aún no conocidas. La explicación del descenso del filtrado glomerular, que en última instancia es responsable de las manifestaciones clínicas de la IRA, requiere de una simplificación conceptual de lo descrito precedentemente, tal como se muestra en la Fig. 100/3.

Tanto las alteraciones vasculares como los efectos tubulares provocados por la injuria isquémica desempeñan un rol en el descenso del filtrado glomerular en la IRA. La reducción del flujo sanguíneo renal provocando una privación de oxígeno causa lesión de la célula tubular, que se desprende de la membrana basal y libera detritos celulares dentro del lumen o se adhiere a otras células por

pérdida de contacto con la matriz de dicha membrana. La obstrucción tubular genera aumento de la presión dentro del espacio de Bowman, con disminución o pérdida de la presión de filtración. El aumento de la presión intratubular, junto con la aparición de zonas desnudas de células epiteliales y con pérdida de la función de los desmosomas, provoca retrodifusión del contenido tubular hacia el capilar peritubular, contribuyendo a la disminución del débito urinario. El líquido reabsorbido genera edema intersticial, lo que agrava la congestión medular y la obstrucción capilar, potenciando la isquemia, especialmente en la región medular externa. A ello se agregan fenómenos inflamatorios y activación de cascadas de apoptosis y muerte celular inducidas por isquemia y por fenómenos de injuria por reperfusión.

Mecanismos de reparación

Las células de los túbulos renales poseen una remarkable capacidad de regeneración y proliferación luego de la injuria isquémica. Morfológicamente, la reparación es anticipada por la aparición de grandes cantidades de células epiteliales indiferenciadas que expresan vimentina, un marcador de las células mesenquimatosas multipotenciales. Estas células representan células de los túbulos que han sobrevivido y que se han des-diferenciado, debido a que el número de células progenitoras residentes en el riñón nativo es escaso, y el número de células provenientes de la médula ósea que aparecen en el riñón postisquémico también es pequeño. En la fase siguiente, estas células sobregulan genes que codifican para una serie de factores de crecimiento tales como el *insulinlike growth factor 1*, el factor de crecimiento hepatocítico y el factor de crecimiento de fibroblastos, y experimentan una marcada proliferación. En la fase final, las células expresan factores de diferenciación tales como el NCAM y la osteopontina, y generan una re-diferenciación hacia un epitelio normal totalmente polarizado.

Durante la fase de recuperación de la isquemia, las células tubulares renales recapitulan fases y procesos de forma muy similar a lo que ocurre durante el desarrollo renal. El reconocimiento de los mecanismos moleculares

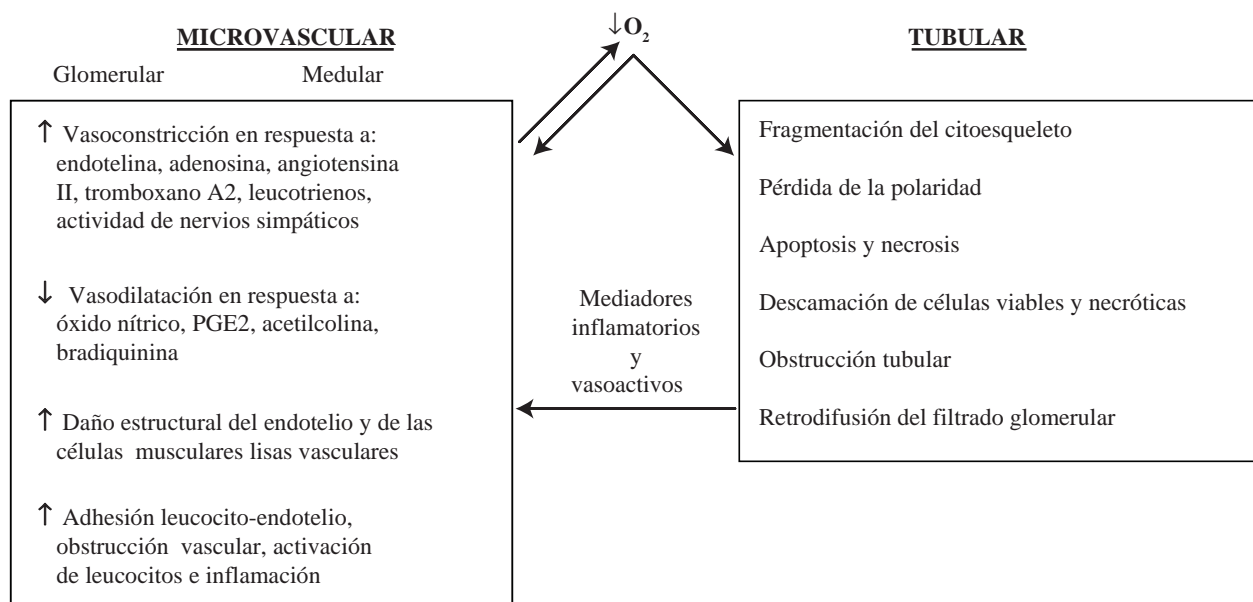


Fig. 100/3.- Fisiopatología de la insuficiencia renal aguda isquémica.

de reparación podría proveer claves para acelerar la recuperación de la IRA.

FACTORES DE RIESGO

La insuficiencia renal aguda puede adquirirse en la comunidad o durante la hospitalización del paciente por una causa no directamente renal. Numerosos estudios han abordado el tema de los factores de riesgo que predisponen al desarrollo de una IRA.

La mayoría de los estudios insisten en el efecto aditivo de múltiples factores en la génesis de la IRA, incluyendo la hipoperfusión renal de variada etiología, la sepsis, la exposición a sustancias o drogas nefrotóxicas y la existencia de enfermedad renal previa. La hipoperfusión renal y la sepsis son los principales factores causantes de IRA en los pacientes críticos, aunque existen otros factores, variables según la población estudiada (Tabla 100/6).

La mayoría de los autores concuerdan en que no es posible realizar predicciones individuales. Una alta proporción de pacientes sufren IRA como parte de una falla pluriparenquimatosa. En un gran número de pacientes con una IRA adquirida durante la internación se reconocen uno o más factores iatrogénicos. La exposición a drogas nefrotóxicas, la deshidratación y el haber sido sometido a una cirugía fueron los factores iatrogénicos que precipitaron el 64% de los casos de IRA ingresados a un hospital general (Davidman, 1991).

Recientemente se publicó un estudio original del grupo SOFA de la ESICM (de Mendonca y col.-2000-), destinado a describir los factores de riesgo para el desarrollo de IRA en terapia intensiva, y la asociación de IRA con falla multiorgánica y la evolución, utilizando el score secuencial de falla de órganos (SOFA). Se enrolaron 1.411 pacientes en 16 países, llegando a la conclusión que los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de IRA presentes a la admisión fueron la falla circulatoria o respiratoria, la edad por encima de los 65 años, la presencia de infección, la historia pasada de falla renal crónica, linfoma o leucemia, o cirrosis. La presencia de infección durante la estadía en UTI aumenta el riesgo de muerte para todos los otros factores, especialmente la falla circulatoria.

CURSO CLÍNICO

Son varias las etapas por las que transita un paciente con IRA desde el insulto isquémico hasta la recuperación total de las funciones renales. La primera fase corresponde al período de iniciación o de establecimiento del daño tubular. La segunda fase es la fase de mantenimiento o fase

oligúrica, período en el que se expresan las principales manifestaciones clínicas de la enfermedad. Finalmente se asiste a la fase de recuperación, que se inicia con la fase poliúrica y termina con la recuperación de la mayor parte de las funciones renales.

En base al reconocimiento del importante rol de la isquemia de la zona medular externa y de la interacción endotelio-leucocitos, se ha descrito una cuarta fase de "extensión" que conecta las fases de iniciación y de mantenimiento. Se ha sugerido que la mayor parte de las intervenciones preventivas en la NTA en el humano podrían ser activas en esta fase de extensión.

Fase oligúrica. Esta fase, forma de presentación de un porcentaje importante de las IRAs, puede aparecer el mismo día del insulto isquémico, pero también puede hacerse evidente en forma retardada, hasta una semana después del evento isquémico o tóxico. El promedio de duración es de una a dos semanas, aunque puede ser tan corta como de pocas horas o persistir por varias semanas. Si la fase oligúrica se prolonga más allá de las cuatro semanas, se debe sospechar el diagnóstico de necrosis cortical, vasculitis o glomerulonefritis proliferativa extracapilar. La anuria es rara en la NTA y su presencia debe hacer sospechar una uropatía obstructiva o una necrosis cortical. El aumento de los niveles plasmáticos de los diferentes productos del metabolismo nitrogenado, de la potasemia y de la concentración del bicarbonato plasmático establecerán si la IRA es normocatabólica o hipercatabólica (ver más adelante).

Esta fase está caracterizada por los síntomas y signos clínicos que hasta hace algunos años constituían las manifestaciones habituales de la enfermedad. En el momento actual, si se implementa una terapéutica precoz y adecuada, muchos de los mismos no deberían aparecer. Los autores consideran que en la actualidad la presencia de dicha sintomatología florida debe ser considerada como imputable a complicaciones evitables de la enfermedad, y como tal será descrita (ver complicaciones). En esta etapa son características las manifestaciones de la enfermedad de base, los trastornos hidroelectrolíticos y los síntomas generados por la retención nitrogenada. Es habitual encontrar uremia, hiperkalemia, hiponatremia, acidosis metabólica, hipocalcemia, hiperfosfatemia, hipermagnesemia, con los síntomas particulares de cada disonía.

La hipertensión es un hallazgo común, y puede reflejar la liberación o falta de eliminación de sustancias con poder vasoconstrictor o poner en evidencia la sobrecarga hidrosalina que el paciente soporta por exceso de aporte o falta de eliminación. La mayor incidencia de infecciones se constata durante este período. Es particularmente importante ajustar estrictamente la indicación de cateterización vesical, ya que los organismos que se introduzcan durante la colocación o posteriormente, no serán aclarados por el lavado por arrastre del flujo urinario, a lo cual se debe agregar la mayor susceptibilidad a las infecciones de los riñones con necrosis tubular aguda.

Fase diurética. Un progresivo incremento en el volumen urinario es la señal de que la función renal se está recuperando. Característicamente, el volumen urinario se duplica día a día, alcanzando alrededor de un litro al tercer día de haber comenzado la diuresis. No obstante, la función renal puede demorar más tiempo en recuperarse y no sigue un curso paralelo con el ritmo diurético, lo cual se evidencia por la falta de descenso de los niveles

Tabla 100/6. Factores de riesgo para el desarrollo de IRA según la situación clínica.

Situación clínica	Frecuencia de IRA (%)
Sala médico-quirúrgica general	3 - 5
Unidad de cuidados intensivos	5 - 25
Cirugía electiva abdominal	1 - 5
Cirugía cardíaca abierta	3 - 15
Cirugía de aorta abdominal	5 - 30
Quemaduras severas	20 - 60
Terapia con aminoglucósidos	5 - 20
Exposición a radiocontraste	0 - 30
Rabdomiólisis	10 - 30
Sepsis	20 - 50

de urea y creatinina. Si el paciente está en un estado hipercatabólico, dichos valores pueden seguir aumentando a pesar del incremento de la diuresis.

Durante el período de recuperación inicial, puede registrarse una poliuria marcada, con volúmenes mayores a de 2 l/día. Durante esta fase el riñón está incapacitado para realizar una regulación adecuada de la homeostasis del medio interno, habiéndose observado diuresis masivas con alteraciones hidroelectrolíticas graves. En la actualidad este fenómeno se constata raramente, probablemente porque la instauración de la diálisis temprana e intensiva no permita la acumulación de grandes volúmenes de líquido, los que, junto con el estímulo osmótico de la urea acumulada, muy probablemente fuesen la causa de las poliurias tan abundantes.

Fase de recuperación. La función renal continúa mejorando durante los tres a 12 meses posteriores al episodio de NTA llegando finalmente a los niveles normales en la gran mayoría de los pacientes. Con diferentes técnicas de medición del filtrado glomerular se ha constatado falta de recuperación funcional en 20 a 40% de los pacientes al año del episodio de IRA. La oliguria prolongada y la edad avanzada del paciente, en general son predictores de una recuperación lenta y quizás incompleta de las funciones renales.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Como se ha descrito previamente, existen numerosas causas de IRA, muchas de las cuales tienen un tratamiento específico. Para que las intervenciones terapéuticas sean efectivas, deben ser aplicadas en forma temprana. Por ello, es extremadamente importante establecer el diagnóstico de IRA y de la causa productora lo antes posible en el curso de la enfermedad. El hecho de que la mayor parte de las IRAs en la actualidad sea del tipo no oligúrico puede hacer que su reconocimiento temprano sea más difícil.

La importancia de la detección temprana está determinada porque en la mayoría de las causas de IRA, la instalación del tratamiento durante las primeras fases de la enfermedad mejora el pronóstico renal y vital. En las glomerulonefritis crescéticas, el 80% en los pacientes no oligúricos tienen la posibilidad de responder al tratamiento, mientras que sólo se favorecen con éste el 10% de los pacientes oligúricos y dependientes de diálisis.

Ante la sospecha de una IRA, deben investigarse las posibles evidencias de pérdida de líquidos, secuestro de líquido extracelular en un tercer espacio, signos o síntomas de sepsis o de insuficiencia cardiaca, exposición a sustancias o drogas nefrotóxicas o síntomas urinarios (piuria, disuria, dolor cólico lumbar, hematuria, tenesmo vesical, prostatismo), ya que pueden proveer pistas útiles para el diagnóstico etiológico de la IRA.

Deben investigarse cuidadosamente todos los signos y síntomas de depleción de volumen: sed, mucosas secas, signo del pliegue positivo, axilas secas, yugulares planas, pulso filiforme, taquicardia en reposo, hipotensión ortostática, piloerección, etc., y debe llevarse un registro, en los pacientes hospitalizados, del balance de líquidos y del peso diario. Un descenso de peso de entre 250 y 500 g/día puede ser indicativo de pérdida de líquido extracelular.

La presencia actual y los antecedentes de edemas significativos orientan hacia posibles enfermedades cardiacas, hepáticas o glomerulares, que se acompañan de signos físicos propios.

Las dificultades para orinar o los síntomas urinarios bajos pueden ser la forma de presentación de una IRA obstructiva. La palpación de un globo vesical, el reconocimiento de una pelvis congelada o un riñón muy agrandado de tamaño por hidronefrosis es indicativo de uropatía obstructiva en un paciente oligúrico o anúrico.

Finalmente, las lesiones cutáneas pueden orientar hacia la causa de la IRA: rash malar en lupus eritematoso, púrpura palpable en glomerulonefritis por crioglobulinas o púrpura de Schonlein-Henoch, púrpura no palpable en amiloidosis, rash escarlatiforme en sepsis por estafilococo, impétigo en infección estreptocócica, rash maculopapular en la nefritis intersticial por drogas, *livido reticularis* en la ateroembolia de colesterol.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

De todos los solutos endógenos de pequeño tamaño retenidos en el organismo, la creatinina posee las mejores características para actuar como un marcador de filtración glomerular "ideal", por lo que se la ha utilizado para el cálculo de la tasa de filtración glomerular [TFG = $(140 - \text{edad en años}) \times (\text{peso en kg}) \times 1,73 - \text{varón} - \text{o} 1,47 - \text{mujer} \div 72 \times (\text{creatinina sérica en mg/dl}) \times (\text{superficie corporal en m}^2)$]. Ello explica porque la función renal en la IRA frecuentemente es monitorizada por el seguimiento de las variaciones diarias de la creatinina plasmática. Sin embargo, existen importantes limitaciones asociadas con el empleo de la creatinina plasmática como un marcador de la filtración glomerular en pacientes con IRA.

El nivel plasmático de creatinina no sólo depende de su *clearance* urinario sino también de su producción y del volumen de distribución en el organismo. La creatinina se forma por la deshidratación no enzimática de la creatina en el hígado y el 98% del pool de creatinina se encuentra en el músculo. Los pacientes críticos presentan anomalías de la función hepática y una disminución marcada de la masa muscular, lo que altera en forma significativa el metabolismo de la creatinina. Factores adicionales que influyen la producción de creatinina incluyen condiciones de aumento de la misma tales como el trauma muscular, la fiebre, y la inmovilización; y condiciones de producción disminuida incluyendo enfermedad hepática, disminución de la masa muscular y edad avanzada.

El volumen de distribución de la creatinina influye la creatinina plasmática y puede estar considerablemente aumentado en los pacientes críticos. No existe al momento actual una información adecuada sobre el *clearance* extrarenal de la creatinina en la IRA y rara vez existe una condición de estado estable.

En pacientes sin enfermedad renal, existe una adecuada asunción que la creatinina se encuentra en un estado estable cuando la producción iguala a la excreción. Por ello, la creatinina plasmática, o su *clearance*, es una aproximación razonable a la tasa de filtración glomerular en pacientes con función renal normal. Sin embargo, al igual que el *clearance* de creatinina, la concentración plasmática de creatinina no es un reflejo adecuado de la tasa de filtración glomerular en las condiciones de cambio permanente de la IRA. Durante la evolución de la disfunción, los niveles de creatinina plasmática pueden subestimar el grado de disfunción, mientras que lo opuesto puede ser correcto cuando se recupera la función renal.

Por otra parte, el aumento de la concentración de creatinina plasmática puede no ser un marcador sensible de IRA, particularmente en pacientes con función renal ba-

sal normal. En pacientes estables, cada vez que la función renal disminuye a la mitad, la creatinina aumenta al doble, por lo que descensos severos del filtrado glomerular pueden acompañarse de aumentos leves en los niveles de creatinina plasmática, especialmente en la IRA, por lo que el médico debe estar atento a pequeños cambios en los niveles de creatinina y a cambios sutiles en los análisis de orina.

Se debe tener en cuenta, además, que una limitación importante para una correcta interpretación de los niveles de creatinina plasmática es la variación producida por las diferencias en los distintos métodos de determinación. Finalmente, existen situaciones en las que pueden producirse aumentos de la urea y/o de la creatinina que no representan un deterioro funcional renal, como puede apreciarse en la Tabla 100/7. Las mismas deben investigarse y descartarse antes de adscribir la anormalidad bioquímica a una enfermedad renal.

El análisis de la orina es importante en los pacientes con IRA. La observación de un sedimento en fresco, realizado por un profesional entrenado, puede orientar hacia la etiología del proceso, según los elementos encontrados (Fig. 100/4).

Los denominados índices urinarios obtenidos de Tabla 100/7. Causas de aumento de urea y creatinina en sangre sin deterioro del filtrado glomerular.

- Falso aumento de creatinina (interferencia del método bioquímico)*
 Cefalosporinas
 Cuerpos cetónicos (cetoacidosis diabética, intoxicación alcohólica)
- Falso aumento de creatinina por bloqueo de secreción tubular*
 Cimetidina
 Co-trimoxazol
- Falso aumento de creatinina por aumento de producción*
 Convulsiones, injuria muscular, inflamación o isquemia
- Aumento en la producción de creatinina*
 Alteraciones musculares (raro)
- Aumento en la concentración de urea por mayor producción*
 Ingesta proteica excesiva
 Alimentación parenteral con aminoácidos
 Catabolismo acelerado
 Corticoides
 Tetraciclinas
 Reabsorción intestinal de sangre en hemorragia digestiva

muestras de orina aislada han sido empleados desde la década de 1940, con el objeto principal de diferenciar la IRA prerrenal de la necrosis tubular aguda. El índice más utilizado es la excreción fraccional de sodio: $EF Na^+ = (\text{sodio urinario} \times \text{creatinina plasmática}) / (\text{sodio plasmático} \times \text{creatinina urinaria})$. En la Tabla 100/8 se indican otros elementos utilizados para la evaluación diagnóstica de la insuficiencia renal aguda.

Recientemente, Bellomo y Bagshaw han destacado la absoluta falta de conclusiones de los exámenes anteriores en los pacientes críticos en terapia intensiva, particularmente aquellos con insuficiencia renal aguda asociada a la sepsis, reconociendo que los mismos no han sido validados contra un *gold standard* o una definición aceptada, no han sido obtenidos en forma ciega, no han sido evaluados en pacientes en UTI, se obtienen en forma variable y no estandarizada en el tiempo en el curso de la enfermedad, fueron ideados hace más de 30 años y nunca fueron repetidos, y no han demostrado alterar el manejo o la evolución. Un ejemplo es suficiente para coincidir con esta apreciación: cual es su especificidad o sensibilidad en un paciente en UTI que se encuentra en shock séptico, ha recibido dos litros de una solución coloidal en el quirófano, presenta sobrehidratación con un gran aumento del volumen de distribución, presenta un índice cardiaco de 4,5 l/m²/min, y se encuentra recibiendo una infusión de furosemida y o de noradrenalina?

En los últimos años se ha insistido en la búsqueda de marcadores biológicos que puedan ser útiles para el reconocimiento de la insuficiencia renal aguda en su etapa inicial. Las moléculas urinarias que se han demostrado promisorias en este sentido incluyen la *kidney injury molecule-1* (KIM-1), la *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL), la *sodium/hydrogen exchanger isoform 3* (NHE3), la *cysteine-rich protein 61* (Cyr61), y en particular la cistatina C.

La cistatina C es una proteína básica no glicosilada que se sintetiza a una tasa relativamente constante y es liberada en el plasma por todas las células nucleares. La cistatina C es filtrada libremente por el glomérulo y es catabolizada en los túbulos proximales. Una disminución en la función renal se asocia con un aumento en la concentración sérica de cistatina C. Varios estudios han mostrado que los cambios en la cistatina C son más sensibles que los cambios en la creatinina sérica como marcadores de cambios en la filtración glomerular. También se ha comprobado que la excreción urinaria de cistatina

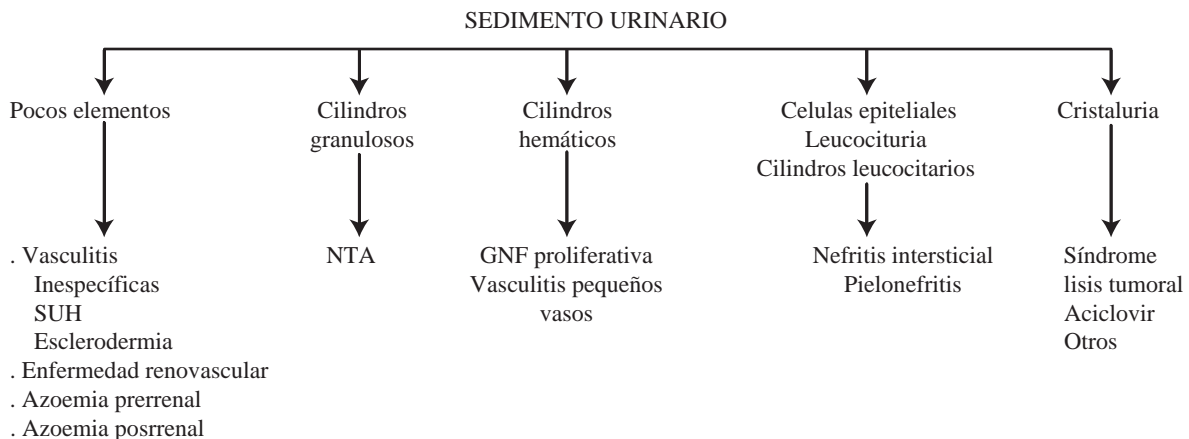


Fig. 100/4. Rol del sedimento urinario en el diagnóstico diferencial de la oligoanuria.

Tabla 100/8.- Guías para establecer el diagnóstico diferencial entre azotemia prerrenal e insuficiencia renal parenquimatosa.

Test de laboratorio	Azotemia prerrenal	Insuficiencia renal parenquimatosa
Osmolalidad urinaria (mOsm/kg)	>500	<400
Nivel de sodio urinario (mEq/l)	<20	>40
Relación creatinina orina/plasma	>40	<20
Excreción fraccional de sodio (%)	<1	>2
Excreción fraccional de urea (%)	<35	>35
Sedimento urinario	Normal, cilindros hialinos ocasionales	Células del epitelio tubular renal, cilindros granulares y hemáticos

C en pacientes con NTA no oligúrica en el ingreso en el estudio tiene una sensibilidad y especificidad más alta que la determinación de $\alpha 1$ -microglobulina, N-acetil glucosaminidasa y el índice de severidad de Liano y col., para predecir los requerimientos de terapia de reemplazo renal. Numerosos estudios en la actualidad están dirigidos a establecer la utilidad de las determinaciones de creatinina C en la práctica clínica.

La ultrasonografía es el método de diagnóstico por imágenes más seguro y accesible para evaluar la obstrucción, el tamaño renal y la ecogenicidad. Excepto que se reconozca un factor precipitante evidente, se debe realizar una ecografía en forma precoz para evaluar a los pacientes con IRA. Los riñones pequeños con aumento de la ecogenicidad cortical corresponden a una enfermedad médica crónica, pero también puede existir un deterioro agudo sobrepuesto. El estudio del flujo por Doppler renal es útil si se sospecha un compromiso renovascular.

En conclusión, si bien numerosas determinaciones clínicas y de laboratorio contribuyen a establecer el diagnóstico de IRA y su probable etiología, no existen métodos que tengan una sensibilidad y/o especificidad lo suficientemente óptimas como para ser utilizados en forma aislada. Una evaluación minuciosa combinando datos clínicos y de laboratorio será el mejor esquema diagnóstico en las situaciones complejas.

A pesar del alto porcentaje de certeza diagnóstica que los elementos clínicos y de laboratorio aportan en su conjunto, en ocasiones se hace necesario llegar a la realización de una biopsia renal para establecer el diagnóstico definitivo en un paciente con deterioro agudo de la función renal. Andreucci (1998) ha establecido las siguientes indicaciones para su realización en esta situación: a) ausencia de una causa obvia de IRA, b) manifestaciones extrarrenales sugerentes de enfermedad sistémica como causante de la IRA, c) síntomas de enfermedades diferentes de una NTA, y d) anuria persistente por más de tres o cuatro semanas.

Cuando el diagnóstico no puede determinarse a pesar de una evaluación clínica y de laboratorio exhaustiva, la biopsia renal es mandatoria para definir la etiología de la IRA y permitir el establecimiento de un rápido diagnóstico, lo que parece ser una práctica médica aceptada en toda la comunidad nefrológica. Ello permite modificar el manejo terapéutico en un porcentaje considerable de pacientes.

Los diagnósticos que habitualmente aporta la biopsia renal y para los cuales se establecen tratamientos específicos, son vasculitis, glomerulonefritis (GNF) y nefritis intersticial aguda (NIA). El patrón histológico más frecuentemente encontrado en las GNF y vasculitis es el de una GNF crescética o por semilunas, habitualmente manifestación de una glomerulitis necrotizante focal.

Otras GNF no crescéticas pueden causar IRA, como las GNF con proliferación endocapilar difusa (GNF postestreptocócica, nefritis lúpica tipo IV, GNF por crioglobulinas asociadas al virus de la hepatitis C), nefropatía por IgA o enfermedad de Berger (asociada a episodios de macrohematuria) y alteraciones vasculares trombóticas (síndrome urémico hemolítico, púrpura trombocitopénica trombótica, coagulación intravascular diseminada, síndrome antifosfolípidos).

La nefritis intersticial aguda es comúnmente causada por drogas. La biopsia se indica en los casos en que la relación con la droga causal no sea determinante, cuando no hay una recuperación espontánea luego de retirar el agente causal, y cuando existe una insuficiencia renal muy avanzada.

Teniendo en cuenta la tendencia hemorrágica de los pacientes con IRA, es imprescindible realizar una evaluación completa de la coagulación, y corregir las alteraciones potenciales que se detecten antes de llevar a cabo el procedimiento. A pesar de ello, la complicación más frecuente es el sangrado posbiopsia. La magnitud del mismo varía desde hematuria microscópica, macroscópica, hematoma perirrenal autolimitado sin o con requerimiento transfusional. Con poca frecuencia se requiere una intervención quirúrgica para controlar el sangrado.

En la actualidad es altamente recomendable realizar la biopsia percutánea bajo guía ecográfica en tiempo real, con un sistema con disparador automático y con agujas de 18 a 14 G. La guía usando tomografía axial computarizada es adecuada para pacientes obesos en los que la ecografía no tiene buena resolución de imágenes, aunque su empleo es limitado en los casos de pacientes críticos que se encuentran bajo asistencia respiratoria mecánica. El procedimiento rutinario para realizar una biopsia renal percutánea variará en los pacientes críticos internados en la UTI, pero la misma puede llevarse a cabo si el personal tiene la suficiente experiencia, lo cual se asocia con un porcentaje menor de complicaciones.

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA NO OLIGÚRICA

El filtrado glomerular puede alcanzar niveles muy bajos durante la IRA. Sin embargo, este descenso no se acompaña necesariamente de una reducción paralela del débito urinario, el cual puede variar desde niveles de oliguria (< 500 mL/día) a valores prácticamente normales. Esta diferencia puede deberse a dos causas: los pacientes no oligúricos pueden tener un filtrado glomerular más elevado que aquéllos con oliguria, o pueden presentar la misma función renal residual pero tener menor reabsorción tubular. El flujo urinario también puede estar condicionado por la carga osmótica sobre las nefronas remanentes producida por las cifras elevadas de urea y un perfil humoral favorable a la excreción de sodio, en particular por la pre-

sencia de niveles elevados de péptido natriurético atrial si el paciente está euvolémico o hipervolémico, incluso en presencia de un deterioro funcional de gran magnitud.

En la Tabla 100/9 se ejemplifican las características de pacientes con función renal normal y con IRA oligúrica y no oligúrica. Los pacientes con IRA no oligúrica pueden tener cifras de filtrado glomerular muy bajas, similares a las de los oligúricos, y presentar retención de productos nitrogenados a pesar de su alto débito urinario.

Esta forma de IRA fue descrita inicialmente en los años cuarenta, y ha sido reconocida con frecuencia creciente en diferentes series, afectando en la actualidad entre el 20 y el 60% de los pacientes con IRA (Honda, 1993).

Existen varias razones por las cuales este tipo de IRA es reconocido con mayor frecuencia en la actualidad. Una de ellas es el monitoreo rutinario de la función renal al cual están sometidos los pacientes críticos, independientemente de su volumen urinario. La nefrotoxicidad por aminoglucósidos, una causa común de IRA adquirida durante la hospitalización en nuestros días, habitualmente se asocia con la forma no oligúrica. El uso profiláctico de grandes dosis de diuréticos y vasodilatadores renales puede también contribuir al desarrollo de IRA no oligúrica, especialmente luego de cirugía con circulación extracorpórea y en pacientes politraumatizados sometidos a una conducta agresiva de resucitación hidroelectrolítica.

Se debe tener presente que todas las formas de IRA pueden presentarse con alto débito urinario.

La IRA prerrenal, como se detalló más arriba, puede presentarse con un volumen urinario normal o aumentado en los casos en que exista un soluto con actividad osmolar urinaria que genere este ritmo diurético, como ocurre con la administración de manitol, en presencia de glucosuria, o en casos de exceso de producción de urea por catabolismo acelerado o por su generación durante la alimentación parenteral.

La uropatía obstructiva suele presentarse con oliguria o anuria si la obstrucción es total. En cambio, si la obstrucción es parcial, el flujo urinario puede ser mayor a un litro/día, reflejando defectos en la capacidad de concentración y en la fracción reabsorbida del filtrado glomerular. Por lo tanto, un ritmo urinario normal no descarta una obstrucción como causa de la IRA.

Cualquiera de las formas parenquimatosas de IRA (Tabla 100/3) pueden presentarse sin oliguria. La nefritis intersticial y las glomerulonefritis agudas, incluyendo los casos de glomerulonefritis crescéticas o por semilunas, pueden presentarse con diuresis superior al litro diario. Particularmente en el último subgrupo, la conservación del volumen urinario constituye un factor de buen pronóstico renal y vital en relación con las formas oligúricas.

La necrosis tubular aguda, en particular la provocada por tóxicos, se presenta sin oliguria en porcentajes que pueden superar el 50% según las series. Los aminoglucósidos, el cisplatino, los contrastes radiológicos,

las drogas antiinflamatorias no esteroideas y los metales pesados son los agentes habitualmente implicados en la generación de esta forma de IRA. Finalmente, el uso agresivo de soluciones electrolíticas en pacientes con rabdomiólisis traumática, sometidos a cirugía, quemados o afectados por sepsis ha hecho de esta forma de la IRA un tipo muy frecuente de presentación.

La evolución y pronóstico de la IRA no oligúrica parece ser mejor cuando se la compara con la de los pacientes oligúricos (Figura 100/5). Igualmente, en varias series se ha comprobado que las complicaciones y el requerimiento dialítico es menor en este grupo de pacientes (Tabla 100/10). Continúa siendo debatida la utilidad de las medidas tendientes a lograr la transformación de una IRA oligúrica en no oligúrica mediante medidas farmacológicas o de soporte hidroelectrolítico. Este punto se discutirá en el Capítulo de tratamiento conservador de la IRA.

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA SOBRE CRÓNICA

Una asunción básica en la mayoría de las definiciones de IRA es que la función renal basal del paciente era normal antes del insulto actual. La estimación del GFR en la IRA es fácil si se conoce el valor de creatinina sérica anterior al momento en que el mismo comienza a aumentar. En ausencia de esta información, aunque el GFR corriente puede ser estimado una vez que el nivel se ha estabilizado, será imposible excluir una insuficiencia renal "aguda sobre crónica". Si bien algunos autores han excluido a estos pacientes, es importante reconocer que la presencia de una enfermedad renal preexistente es un factor importante de riesgo para la IRA, de modo que estos pacientes representan una proporción sustancial de la población en riesgo.

Cuando el paciente presenta una enfermedad renal preexistente, existen dos importantes diferencias en el modo de abordar la IRA. Primero, el nivel basal de GFR, y por lo tanto, de creatinina sérica, será diferente del predecible por la ecuación MDRD. Segundo, la posición inicial del paciente en el espectro y progresión de la disfunción renal será más avanzado. La implicancia de esta última diferencia es que la disminución relativa de la función renal requerida para alcanzar un nivel consistente con el diagnóstico de IRA será menor que el necesario en un paciente sin enfermedad preexistente. Por ejemplo, un paciente con una creatinina sérica de 1 mg/dl alcanzará un estado estable de creatinina de 3 mg/dl cuando se haya perdido el 75% del GFR. En contraste, una disminución de sólo el 50% en el GFR en un paciente con una creatinina basal de 2,5 mg/dl corresponderá a una creatinina de 5 mg/dl. El problema con este criterio es que el primer paciente que presenta un GFR basal de 120 mL/min, presentará un decremento a 30, mientras que el segundo paciente, con un nivel basal de 40 mL/min, lo disminuirá a 20. En definitiva, se requiere un conjunto diferente de criterios en pacientes con enfermedad renal preexistente o algún criterio absoluto de creatinina para poder

Tabla 100/9. Comparación de parámetros de función renal en individuos normales, y con IRA no oligúrica y oligúrica.

Parámetro	FG normal	IRA no oligúrica	IRA oligúrica
Filtrado glomerular	100 mL/min	4 mL/min	4 mL/min
Filtrado diario	144 litros/día	5,76 litros/día	5,76 litros/día
Débito urinario	2.000 mL/día	2.000 mL/día	250 mL/día
Reabsorción tubular	142 litros/día	3,76 litros/día	5,51 litros/día
Porcentaje reabsorbido	98,60%	65,27%	95,66%
Porcentaje del FG en orina	1,40%	34,63%	4,34%

Tabla 100/10. Complicaciones en la IRA no oligúrica y oligúrica (Dixon y Anderson, 1985).

	IRA oligúrica (n = 38)	IRA no oligúrica (n = 54)	p
Urea máxima (mg/dl)	224 ± 10	190 ± 10	< 0,02
Creatinina máxima (mg/dl)	9 ± 0,5	6 ± 0,3	< 0,001
Días de internación	31 ± 3	22 ± 2	< 0,01
Requerimiento de diálisis	84%	28%	< 0,001
<i>Complicaciones</i>			
Hemorragia digestiva	39%	19%	< 0,025
Infección	42%	20%	< 0,05
Acidosis metabólica	45%	20%	< 0,025

ser integrado en el sistema de clasificación. Un método posible, y utilizado en el RIFLE, es el empleo de un cambio relativo de la creatinina (ej: valor por 3 o al menos 0,5 mg/dl) como criterio primario, con un punto de corte absoluto (ej: 4 mg/dl) como segundo criterio cuando el nivel basal de creatinina es anormal.

COMPLICACIONES

Como ya se adelantó en otra parte de este capítulo, las características clínicas de la IRA han variado en el curso de los últimos años, en particular por el empleo precoz de los métodos de depuración extrarrenal. Ello ha hecho que las manifestaciones clínicas habituales de la enfermedad, hoy día, se deban considerar como complicaciones evitables con un adecuado tratamiento. En este sentido, es conveniente tener presente que en la mayoría de los pacientes en UTI, la insuficiencia renal aguda no es un síntoma de un mero fallo renal, sino una parte esencial del síndrome de falla pluriparenquimatosa.

Complicaciones cardiovasculares

Las complicaciones cardiovasculares son frecuentes en la IRA, presentando porcentajes de prevalencia entre 20 y 62% según las diferentes series. Las mismas presentan una frecuencia mayor en pacientes sometidos a cirugía cardíaca con CEC u operaciones de aorta abdominal. Los pacientes gerontes están particularmente predispuestos a sufrir infarto agudo de miocardio.

Las complicaciones incluyen infarto de miocardio, arritmias, insuficiencia cardíaca, paro cardíaco y pericarditis. La pericarditis es poco frecuente, pero puede complicar el curso de una IRA. En esta situación puede producirse un taponamiento cardíaco, el que debe sospecharse en un paciente con IRA que presenta hipotensión, habiéndose descartado la depleción de volumen, la hemorragia gastrointestinal y la sepsis.

Décadas atrás, era común encontrar en la fase oligúrica sobrecarga de volumen, con hipertensión arterial, edema pulmonar y edema generalizado, habiendo constituido una causa frecuente de muerte. El uso de soluciones de bicarbonato y nutrición parenteral pueden contribuir a esta complicación, la cual también pueden encontrarse en el paciente no oligúrico.

Complicaciones pulmonares

El edema pulmonar por sobrecarga de volumen es muy frecuente en los pacientes con IRA. En la IRA grave, casi el 50% de los pacientes puede tener insuficiencia respiratoria, requiriendo asistencia respiratoria mecánica. La hipoxemia es habitual en estos enfermos.

Bullock (1985) encontró complicaciones tales como neumonía por aspiración, insuficiencia respiratoria, paro respiratorio y SDRA en el 54% de una serie de 462 pacientes con IRA.

Se debe tener presente que existen una serie de procesos que pueden generar daño pulmonar y renal simultáneo, incluyendo la glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, lupus eritematoso sistémico, granulomatosis de Wegener, poliarteritis nudosa microangiopática, crioglobulinemia, sarcoidosis, trombosis de la vena renal y tromboembolismo pulmonar, carcinoma broncogénico con glomerulonefritis por inmunocomplejos y otras entidades menos frecuentes.

El desarrollo de complicaciones pulmonares en pacientes con IRA es un factor de mal pronóstico, demostrado en la mayoría de las series que investigaron factores pronósticos en IRA (Bullock, 1985, Rasmussen, 1985, Lange, 1987, Lohr, 1988, Liaño, 1989, Chertow, 1995, Paganini, 1996).

Complicaciones gastrointestinales

Síntomas tales como anorexia, náuseas y vómitos y sangrado digestivo alto son muy frecuentes en los pacientes con IRA.

El sangrado digestivo parece haber disminuido en los últimos años, y ya no sería un factor de pronóstico ominoso. Los efectos del uso de medicación profiláctica para prevenir el sangrado no han sido analizados directamente en los pacientes con IRA. No obstante, en un estudio multicéntrico que incluyó 2.252 pacientes de UTI, se comprobó que sólo el 1,5% presentó sangrado de importancia clínica. Los factores de riesgo para esta situación fueron la presencia de diátesis hemorrágica y ventilación asistida. La IRA no constituyó un factor de riesgo independiente para sangrado digestivo en el análisis de regresión múltiple (Cook, 1994). El uso de medicación profiláctica debería estar basado en cada caso individual. Tanto la cimetidina como los antiácidos de contacto que contienen magnesio deben administrarse con precaución, ya que ambas sustancias tienen excreción renal.

Una leve hiperamilasemia, de dos a tres veces el valor normal, puede observarse en los pacientes con IRA, lo que depende de una menor eliminación renal de la enzima, por lo que la determinación de lipasa pancreática es más confiable para establecer el diagnóstico de pancreatitis en los pacientes con IRA. Una verdadera pancreatitis puede presentarse junto con fallo renal agudo en casos de vasculitis, enfermedad del tracto biliar y ateroembolia. La pancreatitis aguda severa, por su parte, puede inducir el desarrollo de una NTA.

Bullock encontró en su serie una incidencia de ictericia del 43%. La etiología de la ictericia en la IRA es multifactorial: congestión hepática pasiva, transfusiones de sangre, hipotensión, medicaciones, toxinas, sepsis e infecciones que provocan hepatitis. La ictericia parece ser un factor de mal pronóstico en los pacientes con IRA (Bullock, 1985, Corwin, 1988, Liaño, 1993).

La formación de ascitis y edema en el retroperitoneo puede aumentar la presión intraabdominal, y producir hipertensión intraabdominal o aun un síndrome compartimental abdominal. La hipertensión intraabdominal presenta una serie de efectos adversos sobre la hemodinamia (compresión de la vena cava inferior con disminución de la precarga y del volumen minuto cardíaco); la función pulmonar (disminución de la capacidad residual funcional por sobre elevación diafragmática) y sobre la perfu-

sión de los órganos intraabdominales, produciendo ileo y disminución de la función hepática y renal. Una de las primeras manifestaciones del síndrome compartimental abdominal es la oliguria.

Complicaciones neurológicas

Las complicaciones neurológicas son habituales en los pacientes con IRA, con una frecuencia que varía entre el 30 y el 50%. Inicialmente se observa letargia, somnolencia, laxitud y fatiga, pudiendo progresar a irritabilidad, confusión, desorientación, disminución de la memoria, excitación, asterixis, mioclonías y eventualmente convulsiones tónico-clónicas y coma. Más raramente se han descrito psicosis con depresión paranoide, catatonía, debilidad facial unilateral transitoria, hemiparesia, nistagmus, diplopía, amaurosis, síndrome de piernas inquietas. Los reflejos osteotendinosos pueden estar exacerbados o deprimidos y suelen ser simétricos.

El sistema nervioso autónomo presenta alteraciones reversibles con la recuperación funcional, las cuales se evidencian por aumento de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca en reposo y alteraciones del arco barorreceptor.

Durante las primeras diálisis pueden evidenciarse síntomas neurológicos como manifestación de un desequilibrio dialítico.

Los nervios periféricos pueden estar comprometidos por atrapamiento por rhabdomiólisis, neuropatía isquémica por vasculitis e intoxicación por metales pesados.

Complicaciones infecciosas

Los pacientes con IRA están expuestos al desarrollo de infecciones debido a su deterioro inmunológico. Por otra parte, la sepsis es tanto un factor causante de NTA como un factor de mal pronóstico en la mayoría de las series. Shusterman y col. (1987) encontraron que el shock séptico fue la condición clínica asociada con la mayor probabilidad de desarrollar IRA durante la hospitalización.

El edema tisular puede influenciar en forma negativa la cicatrización de las heridas, y ello aumentar el tiempo de estadía, colocando al paciente en mayor riesgo de infección y otras complicaciones. El aumento de la estadía en UTI, y la prolongación de la ventilación mecánica causada por la polineuropatía del paciente crítico también aumenta el riesgo de infección nosocomial.

Las infecciones que más frecuentemente complican el curso de la NTA son las del aparato respiratorio, tracto urinario y peritoneo. En la actualidad, son muy frecuentes las infecciones a punto de partida en catéteres centrales venosos y arteriales y en sondas vesicales. Ello hace que la mayoría de los pacientes con IRA reciban varios cursos de antibióticos durante su enfermedad.

Las infecciones son una causa de muerte muy frecuente en estos enfermos, atribuyéndose entre el 30 y el 74% de la mortalidad.

Complicaciones endocrinológicas

La NTA produce frecuentemente trastornos de los electrolitos divalentes, cursando con hipocalcemia, hiperfosfatemia e hipermagnesemia en la mayoría de los casos. Esto se relaciona con niveles disminuidos de los metabolitos activos de la vitamina D y con niveles elevados de PTH. A pesar de ello se evidencia una resistencia ósea a la acción de la hormona, lo que condiciona la tendencia a la hipocalcemia.

Las hormonas sexuales muestran cambios, habiéndose encontrado niveles sanguíneos elevados de prolactina y disminuidos de testosterona en hombres con NTA. Estos cambios se revierten con la recuperación funcional, ya que los mismos responderían a una insuficiencia gonadal masculina transitoria.

Los niveles de tiroxina total (T4) y de triiodotironina (T3) están disminuidos en la IRA y retornan a lo normal con la recuperación renal. Sin embargo, los pacientes clínicamente son eutiroides y el resto de las determinaciones (T4 libre, TSH, captación de yodo) son normales, por lo que estos pacientes se asemejan al resto de los críticos, que tienen función tiroidea normal a pesar de algunas alteraciones del laboratorio hormonal.

La acidosis presenta efectos desfavorables sobre el metabolismo de la glucosa. La acidosis produce un aumento de la resistencia a la insulina e inhibe la glicólisis anaerobia. La hiperglucemia se asocia con disfunción inmune y aumento de la susceptibilidad a la infección, probablemente por sus efectos proinflamatorios y la disminución de la fagocitosis. En la actualidad se reconoce a la hiperglucemia como un factor de riesgo importante para el fallo orgánico múltiple y la muerte en los pacientes críticos, demostrándose que el control estricto de la glucemia mejora el pronóstico.

Complicaciones hematológicas

La anemia es habitual en los pacientes con IRA. Niveles de hematocrito inferiores a 35 son encontrados en más del 90% de los pacientes, lo cual se correlaciona en forma directa con los niveles plasmáticos de urea, siendo esto más manifiesto en los pacientes con IRA oligúrica.

Las causas de la anemia son pérdidas hemáticas por trauma, cirugía, hemorragias, flebotomías para laboratorio, y supresión de la producción de eritropoyetina endógena. La producción normal de eritropoyetina se recupera luego de varios meses de producida la IRA, siendo este restablecimiento posterior a la normalización del filtrado glomerular.

Se pueden encontrar otras anomalías hematológicas según los casos clínicos. Una anemia hemolítica microangiopática es común en las IRAs por síndrome urémico hemolítico, hipertensión maligna o esclerodermia. La eosinofilia es habitual en la nefritis intersticial alérgica o aterioembolismo. La presencia de anemia con formación de *roleaux* sugiere una discrasia de células plasmáticas. Leucopenia y plaquetopenia con o sin anemia hemolítica son sugestivas de lupus eritematoso sistémico.

Los trastornos de la coagulación son frecuentes. La IRA asociada a rhabdomiólisis traumática y no traumática suele asociarse a trombocitopenia y coagulación intravascular diseminada. En el 16% de los pacientes de la serie de Liaño y col. se comprobó alguna diátesis hemorrágica. En general, entre el 5 y el 20% de los pacientes tendrá alguna alteración en la coagulación (Anderson, 1997). Si bien la tendencia al sangrado suele ser leve, manifestándose por equimosis o púrpura, en épocas pasadas el sangrado digestivo grave era una causa frecuente de muerte. Actualmente, el uso preventivo de los bloqueantes H₂ o de los inhibidores de la bomba de protones, y el uso temprano de métodos de reemplazo de la función renal, han logrado disminuir esta tendencia.

La respuesta inflamatoria sistémica

Se ha postulado que el riñón en la IRA desempeña un

rol crucial como foco inflamatorio para la evolución de la injuria de órganos distantes. Al menos en parte, estas consecuencias inmunológicas negativas de la IRA podrían reflejar una patente fisiológica más general también observada en otros tipos de fallo orgánico, tal como en el Síndrome de dificultad respiratoria aguda.

En la IRA, la inducción de un contexto proinflamatorio está agravado por una alterada función inmunomoduladora de los riñones lesionados por sí. Muchos péptidos, y por lo tanto, varias citoquinas son degradados dentro del sistema tubular. Con la disminución de la función renal el *clearance* renal de citoquinas está alterado, produciéndose un aumento de la concentración plasmática. En definitiva, en un paciente con un síndrome de disfunción orgánica múltiple, durante la evolución de la insuficiencia renal aguda, la concentración plasmática de citoquinas se eleva más aún y agrava la respuesta inflamatoria y la lesión orgánica.

Otros mecanismos participan en el compromiso de la inmunocompetencia en pacientes con IRA. Están involucrados tanto factores celulares como humorales. Las células inmunocompetentes son metabólicamente muy activas y las funciones celulares también están alteradas como consecuencia de los trastornos metabólicos presentes en la IRA. Mecanismos adicionales incluyen la acumulación de toxinas urémicas, una alterada función de *clearance* del sistema reticuloendotelial, la pérdida de nutrientes durante la diálisis y otros.

En este contexto, las consecuencias metabólicas de la IRA, que están conectadas estrechamente con las alteraciones inmunológicas, desempeñan un rol crucial. La IRA se asocia con efectos bien definidos y específicos sobre el metabolismo de carbohidratos, aminoácidos y lípidos. Como ejemplo se reconoce que los pacientes con IRA presentan concentraciones de glucosa plasmáticas más elevadas tanto por una resistencia periférica a la insulina como por un aumento de la gluconeogénesis hepática. Varios estudios recientes han demostrado que la hiperglucemia en los pacientes críticos se asocia con mayor incidencia de complicaciones, incluidas infecciosas, y con un peor pronóstico.

Para resumir, en la IRA coexisten al mismo tiempo signos de activación y de deterioro de las funciones inmunológicas. Como resultado de esta compleja patente de alteraciones inmunológicas, los pacientes con IRA presentan un riesgo aumentado de desarrollar infecciones, siendo estas la causa primaria de muerte. Esto no ha cambiado en las últimas décadas.

El balance nitrogenado

La retención de productos nitrogenados define el síndrome de insuficiencia renal aguda. Los niveles plasmáticos dependerán de la ingesta de productos con nitrógeno, del grado de deterioro funcional renal y del grado de catabolismo proteico. El aumento en los niveles plasmáticos de urea varía de 10 a 60 mg/dl por día en los pacientes llamados "no catabólicos". Los valores superiores a los citados definen a un grupo de enfermos llamados "hipercatabólicos" (Tabla 100/11), los que constituyen entre el 10 y el 20% en las grandes series de enfermos con IRA. La causa del hipercatabolismo no está claramente establecida, pero es frecuente en los enfermos que presentan necrosis tisular extensa, daño muscular, fiebre, sepsis y/o reciben corticoides. La creatinina plasmática puede aumentar en forma desproporcionada con la urea en casos

Tabla 100/11. Respuesta catabólica en la IRA

Parámetro	Cambio diario No catabólico	Cambio diario Hipercatabólico
Urea (mg/dl)	20 - 40	> 60
Creatinina (mg/dl)	< 1,5	> 1,5
Potasio (meq/l)	< 0,5	> 0,5
Bicarbonato (meq/l)	< 2	> 2
Fósforo (mg/dl)	0,5	> 1

de IRA inducida por rabdomiólisis.

Si bien la mayoría de los clínicos realizan determinaciones diarias de creatinina para establecer si la función renal ha mejorado, empeorado o se ha estabilizado, los cambios en el filtrado glomerular se relacionan pobremente con los cambios en la creatinina plasmática, según un modelo computarizado de cinética de la creatinina desarrollado por Moran y Myers (1985). Estos autores establecieron, además, que existen diferentes patrones de cambio en el filtrado glomerular durante el desarrollo y recuperación de la IRA posisquémica: abrupto y de gran magnitud, lento y progresivo y escalonado; los que se reflejan muy poco en los cambios diarios en los niveles plasmáticos de creatinina. Los métodos isotópicos permiten medir en una forma no invasiva la función renal en tiempo real, pero no son métodos de amplia disponibilidad en la actualidad.

Luego de una agresión aguda responsable de IRA, el número de días en que la creatinina plasmática continúa aumentando tiene valor pronóstico. En este sentido, un aumento progresivo de la creatinina plasmática más allá de los cinco días es característica de la insuficiencia renal en la cual no se ha iniciado la recuperación o al menos la misma es considerablemente insuficiente. Cuando una interrupción abrupta y completa del filtrado glomerular es seguida por una recuperación progresiva, la creatinina plasmática continuará aumentando hasta un valor pico en el día cuatro. Aun cuando la recuperación sea más progresiva, esto no afectará el tiempo de aumento de la creatinina; en estos casos el valor pico se observará en el día cuatro pero a un nivel más alto. Por otra parte, cuando el nivel de creatinina plasmática continúa aumentando más allá del cuarto día del insulto renal, ello significa que la función renal no se ha comenzado a recuperar. En estas circunstancias, se debe esperar un tiempo prolongado de IRA y será necesario el empleo de técnicas de reemplazo dialítico.

Alteraciones hidroelectrolíticas y del estado ácido base

Considerando el papel preponderante del riñón en el mantenimiento de la homeostasis del medio interno, es evidente que el fracaso funcional agudo alterará la capacidad de excreción de sodio, potasio y agua, la homeostasis de los iones divalentes y los mecanismos de acidificación urinaria. Como consecuencia, la insuficiencia renal aguda (IRA) podrá cursar con una serie de alteraciones del medio interno, incluyendo sobrecarga de volumen, hiperkalemia, hiponatremia, hiperfosfatemia, hipocalcemia, hipermagnesemia y acidosis metabólica. La severidad de estos trastornos estará en relación directa con la magnitud del deterioro funcional y con el estado catabólico del paciente.

Los mecanismos que producen **hiponatremia** son múltiples, pero todos tienen en común la imposibilidad

de eliminar agua libre de electrolitos, la que es retenida y provoca dilución de los solutos plasmáticos. Para la formación y excreción de agua libre se requieren las siguientes condiciones: a.- Adecuado número de nefronas funcionantes, b.- Adecuada llegada de líquido tubular a los segmentos distales, c.- Adecuado funcionamiento de las bombas iónicas distales. Las bombas iónicas de los túbulos distales son las que permiten la reabsorción de los electrolitos sin reabsorción concomitante de agua. Su bloqueo con diuréticos de asa o diuréticos tiazídicos dificulta o impide este mecanismo de dilución; y d.- Adecuada secreción de hormona antidiurética. En estas situaciones clínicas, parte de los líquidos hipotónicos ingeridos o administrados serán retenidos y provocarán hiponatremia. En los casos de IRA, el mecanismo que genera hiponatremia es, principalmente, el inadecuado número de nefronas funcionantes para eliminar el agua libre generada o administrada por vía exógena. Puede sumarse a ello el efecto del manitol si ha sido administrado por cualquier causa, ya que el mismo atrae agua desde el compartimiento intracelular al extracelular.

Un valor de sodio plasmático menor de 135 mEq/l establece el diagnóstico de hiponatremia. Una vez descartadas la pseudohiponatremia y la hiponatremia por hiperglucemia, el examen físico permite incluir al enfermo en alguna de tres categorías: hipervolémico con edemas, deshidratado o euvolémico. En el capítulo respectivo del Módulo de Trastornos endocrinometabólicos se realiza un análisis fisiopatológico y clínico de las distintas formas de hiponatremia, así como de las indicaciones terapéuticas en cada situación en particular.

La **hipernatremia** se produce casi exclusivamente por déficit de agua. Numerosas situaciones pueden complicarse con hipernatremia en los pacientes con IRA. Algunos casos de coma diabético hiperosmolar no cetósico pueden acompañarse de IRA, pero habitualmente el efecto de la glucosa en el plasma es el de atraer agua celular libre de electrolitos y generar hiponatremia. La presencia de hipernatremia indica que el paciente presenta una severa deshidratación. La falla renal no permite que se desarrolle glucosuria, perpetuándose el trastorno. El deterioro neurológico impide un libre acceso al agua, lo que puede agravar la hipernatremia.

Otras situaciones que pueden asociarse con hipernatremia en el curso de una IRA son la falta de reposición de volumen durante la diuresis posobstructiva; la falta de aporte durante la fase poliúrica del período de resolución; aunque es raro en la actualidad, el aporte excesivo de soluciones de bicarbonato durante la reanimación cardiopulmonar en un paciente con NTA previa; el uso de soluciones hipertónicas para hemodiálisis, habitualmente por preparación errónea accidental, o el empleo de diálisis peritoneal o de alimentación parenteral total con soluciones de alta osmolaridad.

La **hiperpotasemia** es el principal trastorno electrolítico de la IRA y una de las causas de muerte. La retención de potasio por una menor secreción tubular caracteriza a la IRA oligúrica. La hiperkalemia puede producirse por disminución de la excreción renal y por el agregado de potasio de fuentes exógenas o endógenas. Las fuentes exógenas incluyen los líquidos intravenosos, las sales sustitutas del ClNa y alimentos con alto contenido del catión (bananas, cítricos, kiwi, higos, frutas secas, chocolate, etc.). Las endógenas comprenden el catabolismo celular aumentado, la reabsorción hemática durante una

hemorragia digestiva, rabdomiólisis, necrosis tisular extensa, lisis tumoral espontánea o por quimioterapia en distintas neoplasias.

Existen circunstancias en las que la hiperkalemia está fuera de proporción para el grado de disfunción renal. Estas situaciones incluyen a los pacientes con severa depleción de volumen sumada a insuficiencia suprarrenal, IRA en trasplantados renales tratados con ciclosporina, y aquellas asociadas con el uso de diferentes drogas, como los digitálicos (por inhibición de la ATPasa $\text{Na}^+\text{-K}^+$ y alteración del mecanismo de traslocación intracelular), los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II (por reducción en la secreción de aldosterona) y los agentes β -bloqueantes, por afectación de la transferencia intra-extracelular del catión.

La hiperkalemia acompaña al cuadro general de catabolismo producido en la IRA y su aumento en plasma es paralelo con el aumento de la urea, el ácido úrico, el fósforo, y con el descenso del bicarbonato. Los principales efectos indeseables de la hiperkalemia se observan a nivel cardíaco, aunque también puede generar debilidad muscular generalizada. Existe una relación relativamente directa entre los niveles plasmáticos y los efectos arritmógenos. También debe destacarse que las otras alteraciones electrolíticas que se producen en la IRA pueden potenciar el efecto de la hiperkalemia, como la hiponatremia, la hipocalcemia y la acidosis.

La **hipopotasemia** se presenta con poca frecuencia en la IRA, debido a que habitualmente el paciente presenta un estado hipercatabólico con liberación del potasio intracelular. Los casos de IRA que pueden asociarse con hipokalemia son el síndrome hepatorenal, las patologías asociadas con alcalosis metabólica, incluyendo el uso excesivo de diuréticos, los vómitos incoercibles y la succión nasogástrica, y la hipertensión severa determinada por la esclerodermia, poliarteritis nodosa o exceso de mineralocorticoides. Otras asociaciones de IRA con hipokalemia son la rabdomiólisis no traumática, en la cual la depleción severa de potasio puede ser la causa de la destrucción muscular, y el golpe de calor grave con alcalosis respiratoria. En este último caso, la hipopotasemia existe en la etapa temprana, pero si el paciente progresa a una fase oligúrica aparecerá hiperkalemia. Finalmente, la IRA no oligúrica provocada por toxicidad de la anfotericina B suele cursar con hipopotasemia.

Los **desordenes ácido base**, especialmente la acidosis metabólica, se consideran comunes en pacientes con IRA. La naturaleza de esta acidosis sólo se conoce en forma indirecta, y esta falta de información ha llevado a la asunción típica de que la acidosis en la IRA es una acidosis con anión gap aumentado, que es esencialmente secundaria a la acumulación de ácidos no excretados. Esto es improbable en el paciente crítico, en el cual otros desordenes de la fisiología ácido base también pueden estar presentes.

Para examinar la naturaleza de los desordenes ácido base utilizando el método cuantitativo de Stewart, Rickettschel y col., realizaron un estudio retrospectivo en pacientes críticos con IRA que requirieron métodos de depuración continua. Estos investigadores hallaron que los pacientes en UTI con IRA presentan una acidemia moderada ($\text{pH } 7,30 \pm 0,13$), secundaria a acidosis metabólica, con un exceso de base medio de $-7,5 \pm 7,2$ mEq/l. Sin embargo, la mitad de los pacientes presentaron un estado ácido base normal. La evaluación cuantitativa re-

veló múltiples procesos metabólicos en pacientes individuales. Estos incluyeron un nivel elevado de aniones no mensurados (sulfato, urato, hidroxipropionato, hipurato, oxalato y furanpropionato), hiperfosfatemia, y el efecto alcalinizante de la hipoalbuminemia. En otras palabras, la acidosis fue el resultado del balance neto de fuerzas acidificantes debido a la acumulación de aniones no mensurados y de fosfato, y el efecto atenuador de la alcalosis metabólica secundaria a la hipoalbuminemia. En los pacientes con IRA las respuestas compensatorias son inadecuadas, tanto a nivel respiratorio como metabólico.

La tendencia habitual en los pacientes con IRA es a presentar **hipocalcemia**. Los mecanismos que la producen incluyen déficit de 1-25 dihidroxicolecalciferol (Vit D3), resistencia esquelética a la hormona paratiroidea, secuestro de calcio en tejidos injuriados, y precipitación tisular cuando el producto de las concentraciones séricas de calcio y fósforo, medidos ambos en mg/dl, supera el valor de 70.

La rhabdomiólisis suele acompañarse de hipocalcemia fuera de proporción con la IRA. La marcada hiperfosfatemia puede ser el factor desencadenante para el depósito de calcio en los músculos injuriados. La pancreatitis es otra situación que suele acompañarse de severa hipocalcemia, asociada habitualmente a la forma necrohemorrágica de la enfermedad con hipoalbuminemia e hipoparatiroidismo. La nefrotoxicidad con glicoles, metoxifluorano y mitramicina puede asociarse con cuadros de severa hipocalcemia.

La hipocalcemia habitualmente es asintomática, probablemente por el efecto aditivo de la acidosis sobre la excitabilidad neuromuscular y por el desplazamiento del calcio de la albúmina haciendo que una mayor fracción del calcio plasmático se encuentre en forma iónica. Las manifestaciones clínicas de la hipocalcemia incluyen parestesias periorales, calambres musculares, convulsiones, alucinaciones, confusión, intervalo QT prolongado en el electrocardiograma y cambios inespecíficos en la onda T. En los pacientes con alto riesgo de hipocalcemia sintomática se deben investigar los signos de Chvostek y de Trousseau, ya que son marcadores útiles de tetania latente.

Se puede reconocer la presencia de **hipercalcemia** en algunos pacientes durante la fase oligúrica de la IRA. Se suele encontrar esta alteración en la fase poliúrica de la IRA producida por rhabdomiólisis. La causa de este trastorno es desconocida. La hipercalcemia encontrada en la fase de recuperación de la rhabdomiólisis se asocia a niveles de fósforo en descenso, por lo que el riesgo de depósito en tejidos blandos es bajo. Por el contrario, la hipercalcemia hallada en la fase oligúrica suele asociarse a la hiperfosfatemia característica de esta etapa, con un riesgo alto de calcificaciones de tejidos blandos y de órganos vitales. La IRA asociada al mieloma múltiple también puede cursar con hipercalcemia. Otras neoplasias asociadas a hipercalcemia son los tumores de mama, pulmón, riñón y las leucemias y linfomas. La depleción de volumen causada por las náuseas y vómitos generadas por el estado neoplásico, sumado a la hipercalcemia pueden desencadenar rápidamente un cuadro de fallo renal agudo.

Una leve **hipermagnesemia** es habitual en la IRA oligúrica, reflejando la excreción alterada del magnesio ingerido, ya sea como magnesio dietético, contenido en laxantes o antiácidos. Esta hipermagnesemia no adquiere

relevancia sintomatológica a pesar de que los valores plasmáticos pueden llegar a ser dos y tres veces los valores normales.

La **hipomagnesemia** ocasionalmente complica la forma no oligúrica de NTA producida por cisplatino o anfotericina B. Como en el caso de la hipokalemia, probablemente refleje una injuria de la porción gruesa ascendente del asa de Henle, el sitio principal para la reabsorción del magnesio. La hipomagnesemia habitualmente es asintomática, pero puede manifestarse ocasionalmente como inestabilidad neuromuscular, calambres, convulsiones, arritmias cardíacas o hipokalemia o hipocalcemia resistentes al tratamiento de reposición.

La retención aguda de fosfato (**hiperfosfatemia**) es un fenómeno habitual en la IRA. Además de la falta de excreción por el riñón afectado, puede haber una excesiva liberación desde los tejidos por catabolismo celular aumentado, tal el caso de la rhabdomiólisis y de la lisis celular aguda que se produce en el síndrome de lisis tumoral. En los casos de neoplasias hematológicas tratadas con quimioterapia, se pueden encontrar valores plasmáticos extremadamente altos, alcanzando en algunos casos a más de 20 mg/dl. La acidosis aguda, con disminución de la tasa glicolítica y aumento de la tasa de hidrólisis de azúcares fosfatados intracelularmente, puede también contribuir a este fenómeno. Por último, existen cuadros de hiperfosfatemia severa acompañados de hipernatremia e hipocalcemia y aumento del intervalo aniónico, producidos por el uso de enemas catárticos que contienen fosfato, en pacientes con IRA.

Puede existir **hipofosfatemia** en la etapa temprana de la IRA producida por toxicidad por aminoglucósidos y cisplatino. Existen dos trastornos que asocian habitualmente IRA e hipofosfatemia, que son la sepsis y la insolación grave o golpe de calor. Ambos se presentan con severa hiperventilación y alcalosis respiratoria, lo que provoca traslocación del fósforo hacia el compartimiento intracelular.

FACTORES PRONÓSTICOS

Los factores de riesgo que se asocian con la evolución de un paciente con IRA instalada han sido investigados en numerosos estudios. No obstante, los resultados no son homogéneos debido a las diferentes poblaciones evaluadas. Los pacientes con IRA adquirida en la comunidad tienen una tasa de sobrevida mucho mayor que aquellos que la adquieren durante la internación. Igualmente, los pacientes que se presentan con la forma no oligúrica parecen tener mejor pronóstico que los que desarrollan la forma oligúrica (Fig. 100/5).

Los factores de riesgo independientes demostrados en numerosos estudios son la sepsis, edad avanzada, insuficiencia respiratoria con o sin ventilación asistida, coma, oliguria, insuficiencia cardíaca, afectación hepática, depleción de volumen, neoplasias, disfunción hematológica y otras de menor frecuencia (Tabla 100/12).

Se han diseñado varios escores de severidad para evaluar poblaciones heterogéneas en UTI, tales como el *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II), el *Simplified Acute Physiology Score* (SAPS II) y el *Mortality Probability Model*. Sin embargo, la exactitud de estos sistemas para la IRA ha sido cuestionada, debido a que sólo una pequeña fracción de sujetos con IRA fueron incluidos en las bases de datos originales. Con el fin de superar esta dificultad, se han creado sistemas

de escores de severidad específicos para la insuficiencia renal aguda. Paganini y col. (*Clin Nephrol*, 1996) desarrollaron un modelo utilizando la mortalidad como punto final (Tabla 100/13).

Cuando se aplicaron las variables indicadas en 512

pacientes, se comprobó que aquellos que tenían escores muy bajos (< de 4) o muy altos (> de 15) presentaron una supervivencia del 78% y del 0%, respectivamente, independiente del método dialítico utilizado. Los individuos con escores intermedios, en cambio, demostraron una mayor

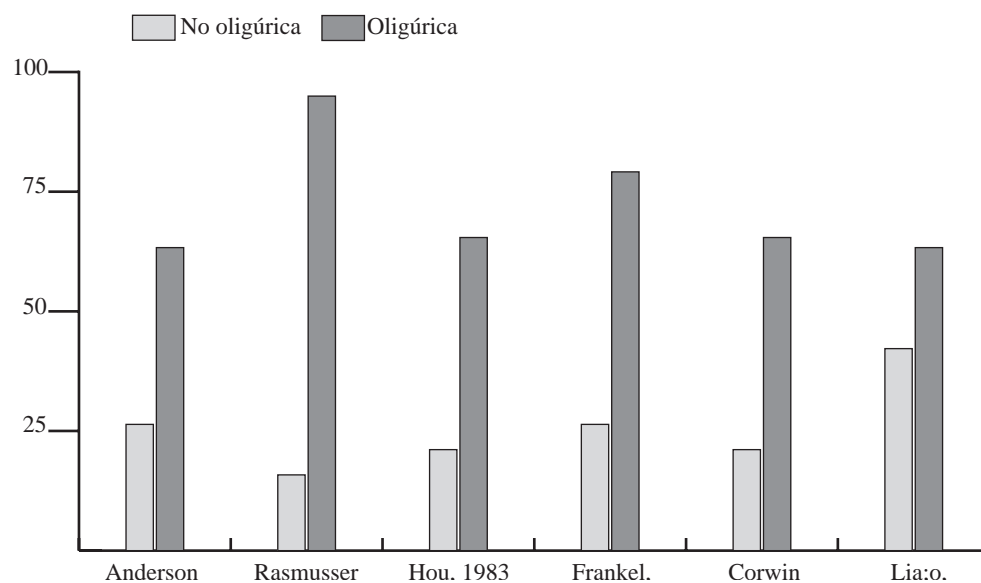


Fig. 100/5. Mortalidad en la IRA en función de la forma clínica, oligúrica o no oligúrica.

Tabla 100/12. Factores de riesgo para mortalidad en IRA

Referencia	Nº Ptes	Estudio	Variables	Observaciones
Cioffi, 1984	65	Retrospectivo/ prospectivo	Edad, número de transfusiones y órganos en falla, ICC, cirugía no cavitaria, creatinina previa a la primer diálisis, escore de severidad de la injuria	Validación con 18 pacientes
Bullock, 1985	462	Retrospectivo	Edad, oliguria, complicaciones pulmonares y cardiovasculares, ictericia, hipercatabolismo.	
Lien, 1985	58	Retrospectivo	Edad, depresión del SNC, hipotensión arterial	
Rasmussen, 1985	261	Retrospectivo/ prospectivo	Oliguria, insuficiencia respiratoria, cirugía, trauma, evento cardiaco agudo, pancreatitis, neoplasia, enfermedad renal.	148 retrospectivos, 113 prospectivos
Lange, 1987	36	Retrospectivo	Insuficiencia respiratoria, disfunción SNC, hipotensión arterial, cirugía cardiaca, infección.	
Corwin, 1988	232	Retrospectivo/ prospectivo	Sepsis, oliguria, ictericia	151 retrospectivos, 81 prospectivos
Lohr, 1988	126	Retrospectivo	Hipotensión arterial, ventilación asistida, sepsis, insuficiencia cardiaca, disfunción gastrointestinal	
Liaño, 1989	228	Prospectivo	Hipotensión arterial, coma, ventilación asistida	
Schaefer, 1991	134	Prospectivo	Ventilación mecánica, hipotensión arterial	75% de los pacientes con sepsis
Liaño, 1993	353	Prospectivo	Coma, ventilación asistida, oliguria, ictericia	Validación con 25 pacientes de otro hospital
Chertow, 1995	132	Prospectivo	Ventilación asistida, presencia de neoplasia, número de órganos en falla	
Brivet, 1996	360	Prospectivo	Edad avanzada, enfermedad previa, internación previa a UTI, IRA retardada, sepsis, oliguria, APACHE II elevado	
Paganini, 1996	635	Retrospectivo/ prospectivo	Sexo masculino, ventilación asistida, disfunción hematológica, bilirrubina > 2,0 mg/dl, IRA no relacionada a cirugía, creatinina en 1º HD, número de órganos en falla, urea elevada en el ingreso.	Score realizado con 512 pacientes, validación con 88 y testeado con 35
Bagshaw S. y col. 2005	240	Retrospectivo	Índice de comorbilidad de Charlson, presencia de enfermedad hepática, APACHE II más elevado, shock séptico, necesidad de reemplazo renal	

Tabla 100/13. Factores asignados para establecer el escore de riesgo en IRA.

Variable	Escore
Sexo masculino	2
Intubación, ventilación mecánica	3
Hematología	3
Recuento plaquetario < 50.000	
Leucocitos < 2.500	
Diátesis hemorrágica	
Bilirrubina > 2,0	3
Ausencia de cirugía	1
Número de órganos en falla	
1	0
2 o 3	2
4 a 7	3
Cambio en la urea sanguínea 0 a 50	1
Cambio en la urea sanguínea > 50	2
Creatinina sérica	
≤ 2	0
2-5	1
5	3

sobrevivida cuando se utilizaron sistemas de diálisis de alto rendimiento, definidos por una relación de reducción de la urea de más del 58% para la hemodiálisis intermitente, o menos de 45 mg/dl de concentración promediada en el tiempo de la urea (TAC_{urea}) para las terapias de reemplazo continuo. Otro estudio utilizando el mismo escore demostró una elevada predictividad de la mortalidad en 507 pacientes evaluados luego del año 1993.

Liaño y col. (1993), por su parte, desarrollaron un escore de discriminación a partir del estudio prospectivo de 228 pacientes, usando modelos de regresión lineal múltiple, con una fase posterior de 100 pacientes control y la validación con otros 25 pacientes pertenecientes a otra institución. Este estudio mostró que el estado de coma, la ventilación asistida, la hipotensión arterial, la oliguria y la ictericia influyen en forma independiente la mortalidad, mientras que la etiología nefrotóxica de la IRA y el estado de conciencia normal son factores de buen pronóstico. El modelo consiste en la generación de un índice de severidad individual (ISI). Un valor superior a 0,9 de este índice discriminaba a los muertos de los sobrevivientes con una sensibilidad del 27%, una especificidad del 100% y un valor predictivo positivo del 100%. Los factores analizados incluyen la edad en décadas, el sexo, la etiología nefrotóxica, y la presencia de oliguria, hipotensión, ictericia, coma, conciencia normal y ventilación asistida.

Liaño considera que si bien actualmente la vida puede prolongarse artificialmente en pacientes sin posibilidad de cura y que estas medidas implican un enorme costo físico y psicológico para los pacientes y sus familiares y un gran costo económico para los sistemas de salud, los índices de severidad no pueden ni deben usarse para privar a los enfermos individuales de las medidas de soporte mayores, pero pueden servir para una adecuada información sobre pronóstico a los pacientes y/o a sus familiares.

Otros dos escores desarrollados, similares al de Liaño y col., son el de Mehta y col., y el de Chertow y col. Por su parte, el estudio *The Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (B.E.S.T. Kidney)* es un ensayo multicéntrico, multinacional, prospectivo y epidemiológico

destinado a evaluar múltiples aspectos de la IRA a nivel internacional. La gran base de datos creada tiene, entre otros objetivos, el propósito de validar los escores de severidad específica descritos anteriormente. Desgraciadamente, los resultados obtenidos hasta la fecha establecen que ninguno de los sistemas de escores tienen una discriminación y una capacidad de calibración adecuados para predecir la mortalidad en pacientes con insuficiencia renal aguda. Se admite que se requiere el desarrollo de una base de datos nueva para obtener un sistema de escore más robusto en este sentido (Uchino y col. 2005).

Un aspecto particular relacionado con el pronóstico de la insuficiencia renal aguda y que no ha merecido la debida atención es el relacionado con la recuperación de la función renal en los sobrevivientes. La persistencia del deterioro renal o la necesidad de terapéutica crónica de reemplazo renal puede influenciar en forma negativa el estado de salud y la calidad de vida de los pacientes. Bagshaw evaluó una serie de estudios relacionados con dicha evolución, comprobando que la recuperación como para permanecer independiente de las técnicas de reemplazo renal se produce en aproximadamente el 38 al 87% de los pacientes al alta de terapia intensiva, aumentando estos valores al alta hospitalaria alcanzando a un 68 al 85%. En los estudios que informan la sobrevivida a largo tiempo, existen evidencias que sugieren que la recuperación como para independizarse de las técnicas dialíticas continúa luego del alta del hospital. El grado de recuperación generalmente alcanza su cenit a los 90 días, aunque el 5 al 33% de los pacientes quedarán dependientes de diálisis.

MORTALIDAD

Las tasas de mortalidad en pacientes con IRA fueron extremadamente altas desde el principio del siglo XX hasta los años '50, fundamentalmente durante los períodos de conflictos bélicos. La mortalidad de un soldado herido con NTA era superior al 90%. La introducción de la diálisis entre los años 50 y 60 permitió disminuir esas tasa al 50 a 60% aproximadamente.

En la actualidad la tasa de mortalidad en la insuficiencia renal aguda varía desde aproximadamente el 7% en pacientes admitidos a un hospital con azotemia prerrenal a más del 80% en pacientes con fallo renal agudo post-operatorio. A pesar de los mayores avances en diálisis y terapia intensiva, la mortalidad de los pacientes con insuficiencia renal aguda, primariamente de origen isquémico, que requieren diálisis no ha disminuido apreciablemente en los últimos 50 años. Esto puede ser explicado por dos cambios demográficos: la edad de los pacientes continúa aumentando, y las enfermedades graves coexistentes son comunes en esta población de pacientes. Cuando la falla renal se produce en el contexto de el fallo multiorgánico, especialmente en pacientes con severa hipotensión o con síndrome de dificultad respiratoria aguda, la mortalidad oscila entre 50 y 80%.

Antes del desarrollo de las terapias dialíticas, las causas más comunes de muerte en los pacientes con IRA eran la uremia progresiva, la hiperkalemia y las complicaciones de la sobrecarga hídrica. Con el advenimiento de la diálisis, las causas más comunes de muerte son la sepsis, la disfunción cardiovascular y pulmonar, y el retiro de las medidas de soporte en pacientes terminales.

Un estudio reciente (McCarthy, 1996) comparó 71 casos de IRA producidos durante el período 1977-1979 con

Tabla 100/14. Influencia sobre la mortalidad de algunas características de la IRA

Lugar de origen	Incidencia	Causa	Mecanismo	Mortalidad
De la comunidad	Baja	Simple	pre> post> renal	10 – 30%
De la hospitalización	Moderada (1 a 5%)	Múltiple	pre> NTA > post	50 – 70%
De la UTI	Alta (10 a 20%)	FMO	FMO + NTA	50 – 80%

UTI: Unidad de Terapia Intensiva; FMO: fallo multiorgánico; NTA: necrosis tubular aguda; pre: prerrenal; post: posrenal

la misma cantidad de casos producidos durante el período 1991-1992. El grupo más antiguo tuvo mayor mortalidad (68 vs 48%) y menor tasa de recuperación funcional renal en los sobrevivientes al año (78 vs 96%), a pesar de tener menor edad (58,6 vs 64,1 años, $p < 0,05$), el mismo score APACHE II y el mismo tiempo de internación tanto en el hospital como en la UTI. El grupo más reciente tuvo mayor cantidad de pacientes con dos o más causas productoras de IRA. Este estudio demuestra un mejor resultado en la supervivencia de pacientes que sufren IRA en la actualidad, a pesar de tener edades mayores y más factores de riesgo que hace 20 años atrás.

En la serie de Bagshaw y col., de Canadá, sobre 240 pacientes con IRA grave, definida por la necesidad de técnicas de reemplazo renal, el 50% fallecieron durante su estadía en UTI, y el 60% antes de la descarga del hospital. La mortalidad a 28 días, 90 días y un año alcanzó al 51%, 60% y 64%, respectivamente. De los pacientes que sobrevivieron, el 38% y el 68% recuperaron su función renal al salir de UTI y del hospital, respectivamente. De 87 pacientes que sobrevivieron al menos un año luego de la admisión a UTI, el 78% no requirieron diálisis luego de una media de 11 días, mientras que el resto requirió diálisis crónica.

De Mendonca y col., en su estudio de 1.411 pacientes en UTI, reportaron una mortalidad en UTI del 43% y en el hospital del 49% en pacientes con IRA, en comparación con 14 y 17,7%, respectivamente, en pacientes sin IRA; estos autores también notaron una mayor mortalidad en los pacientes infectados.

En la Tabla 100/14 se muestran algunas relaciones existentes entre las diferentes situaciones clínicas en las que puede desarrollarse la IRA y la mortalidad.

En los últimos cinco años se han realizado diversos estudios destinados a establecer si la magnitud de la insuficiencia renal influye en la mortalidad, utilizando los criterios de clasificación RIFLE. En un análisis retrospectivo de 5.383 pacientes en terapia intensiva, Hoste y col. comprobaron que las categorías de riesgo, injuria y fallo se asocian con un aumento de la mortalidad hospitalaria y del empleo de recursos. Abosaif y col., aplicando retrospectivamente los criterios RIFLE en 183 pacientes con insuficiencia renal aguda admitidos a UTI concluyen que dichos criterios tienen una mayor exactitud que el APACHE II para predecir la evolución. Un análisis reciente de 20.126 pacientes hospitalizados por Uchino y col., comprobó que, de acuerdo a los criterios RIFLE, el 9,1% de todos los pacientes se encontraban en la categoría de riesgo para insuficiencia renal aguda, 5,2% en la categoría de injuria y 3,7% en la categoría de fallo. Los autores hallaron una relación lineal entre la mortalidad hospitalaria y los grados de lesión: normal: 4,4%; riesgo: 15,1%; injuria: 29,2%, y fallo: 41,1% de mortalidad. También comprobaron que en un análisis de regresión logística múltiple los criterios RIFLE eran factores predictivos significativos de mortalidad hospitalaria, con un aumento lineal en el *odds ratios* desde el riesgo hasta el

fallo. Recientemente, varios investigadores han demostrado que aun cambios mínimos en la creatinina sérica se asocian con un aumento de la mortalidad.

Existe una marcada controversia respecto a si el exceso de mortalidad en los pacientes críticos con IRA es meramente un reflejo de la severidad de la enfermedad de base o si debe ser atribuido a la insuficiencia renal por sí (los pacientes con insuficiencia renal aguda mueren “con” o “de” insuficiencia renal aguda?). La IRA en la UTI rara vez se presenta como una disfunción de un órgano aislado, sino como una complicación de un amplio espectro de enfermedades, tales como la sepsis o el síndrome de dificultad respiratoria aguda; en general, la IRA es un elemento del síndrome de disfunción orgánica múltiple.

Si bien la IRA es un indicador de la severidad del proceso de enfermedad, existe una evidencia creciente que sugiere un efecto específico y profundo de la disfunción renal aguda sobre la mortalidad. En un grupo de pacientes que fueron sometidos a procedimientos con contraste radiológico, el desarrollo de insuficiencia renal aumentó el riesgo de desarrollo de complicaciones extrarenales y se asoció con un incremento en cinco veces de la mortalidad aun cuando los pacientes fueron estratificados por la severidad de la enfermedad. En pacientes sometidos a cirugía cardíaca, el desarrollo de IRA que requiere diálisis fue identificado como el factor de riesgo independiente más importante para mortalidad postoperatoria. En el estudio de Metnitz y col., que incluyó 17.126 pacientes admitidos a 30 UTI en Austria en un periodo de dos años, los pacientes que requirieron diálisis presentaron una mortalidad hospitalaria del 62,8%, versus el 15,6% para aquellos que no requirieron métodos de reemplazo dialítico. Este aumento del riesgo de muerte no pudo ser explicado exclusivamente por una mayor severidad de enfermedad. En definitiva, a pesar del considerable avance técnico en los métodos de depuración extracorpórea, la incidencia de mortalidad en los pacientes con IRA en UTI continúa siendo elevada: 40 al 70%. La calidad de vida de los sobrevivientes, evaluada a uno y cinco años, por su parte, es baja cuando se evalúa con el HRQoL, que cubre tres aspectos principales de la calidad de vida: el status físico, psicológico y social. A pesar de ello, los pacientes están satisfechos con su salud en forma similar a la población general.

BIBLIOGRAFÍA

- Abosaif N., Tolba Y., Heap M.: The outcome of acute renal failure in the intensive care unit according to RIFLE: model application, sensitivity, and predictability. *Am J Kidney Dis* 46:1038-2005
- Ahlström A., Tallgren M., Peltonen S.: Survival and quality of life of patients requiring acute renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 31:1222-2005
- Bagshaw S., Laupland K., Doig C.: Prognosis for long-term survival and renal recovery in critically ill patients with severe acute renal failure: a population-based study. *Critical Care* 9:R700 (doi 10.1186/

- cc3879), 2005
- Bagshaw S.: Epidemiology of renal recovery after acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 12:544-2006
- Bagshaw S.: The long-term outcome after acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 12:561-2006
- Bagshaw S., Langenberg C., May C.: A systematic review of urinary findings in experimental septic acute renal failure. *Crit Care Med* 35:1592-2007
- Bagshaw S., George C., Bellomo R.: Changes in the incidence and outcome for early acute kidney injury in a cohort of Australian intensive care units. *Critical Care* 11:R68(doi:10.1186/cc5949)2007
- Barozzi L., Valentino M., Santoro A.: Renal ultrasonography in critically ill patients. *Crit Care Med* 35(Suppl):S198-2007
- Bellomo R., Kellum J., Ronco C.: Defining acute renal failure: physiological principles. *Intensive Care Med* 30:33-2004
- Bellomo R., Ronco C., Kellum J.: Acute renal failure: definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical Care* 8:R204 (DOI 10.1186/cc2872) 2004
- Bellomo R.: Defining, quantifying, and classifying acute renal failure. *Crit Care Clin* 21:223-2005
- Bellomo R.: The epidemiology of acute renal failure: 1975 versus 2005. *Curr Opin Crit Care* 12:557-2006
- Bouman C., Kellum J., Lamiere N., Levin N.: Definition for acute renal failure. Acute Dialysis Quality Initiative. 2nd International Consensus Conference, 2005. <http://www.adqi.net/>
- Clermont G., Acker C., Angus D.: Renal failure in the ICU: comparison of the impact of acute renal failure and end-stage renal disease on ICU outcomes. *Kidney Int* 62:986-2002
- Cruz D., Ronco C.: Acute kidney injury in the intensive care unit: current trends in incidence and outcome. *Critical Care* 11:149(doi:10.1186/cc5965)2007
- De Mendonca A., Vincent J., Suter P.: Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. *Intensive Care Med* 26:915-2000
- Devarajan P.: Cellular and molecular derangements in acute tubular necrosis. *Curr Opin Pediatr* 17:193-2005
- Druml W.: Acute renal failure is not a "cute" renal failure. *Intensive Care Med* 30:1886-2004
- Eachempati S., Wang J., Hydo L.: Acute Renal Failure in Critically Ill Surgical Patients: Persistent Lethality Despite New Modes of Renal Replacement Therapy. *J Trauma* 63:987-2007
- Gary Abuelo J.: Normotensive ischemic acute renal failure. *N Engl J Med* 357:797-2007
- Gill N., Nally J., Fatica R.: Renal failure secondary to acute tubular necrosis: epidemiology, diagnosis and management. *Chest* 128:2847-2005
- Guerin C., Girard R., Selli J.: Initial versus delayed acute renal failure in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 161:872-2000
- Han W., Bonventre J.: Biologic markers for the early detection of acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care* 10:476-2004
- Hegarty J., Middleton R., Krebs M.: Severe acute renal failure in adults: place of care, incidence and outcomes. *Q J Med* 98:661-2005
- Himmelfarb J., Ikizler T.: Acute kidney injury: changing lexicography, definitions, and epidemiology. *Kidney Intern* 71:971-2007
- Hoste E., de Waele J.: Physiologic consequences of acute renal failure on the critically ill. *Crit Care Clin* 21:251-2005
- Hoste E., Clermont G., Kersten A.: RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care* 10:R73-2006
- Hoste E., Kellum J.: Acute kidney injury: epidemiology and diagnostic criteria. *Curr Opin Crit Care* 12:531-2006
- Hussain S., Cheng E.: Causes and prevention of acute renal failure in the critically ill patient. *Contemporary Crit Care* 2:N° 10-March 2005
- Joannidis M., Metnitz P.: Epidemiology and natural history of acute renal failure. *Crit Care Clin* 21:239-2005
- Kanagasundaram N., Paganini E.: Acute renal failure on the intensive care unit. *Clinical Medicine* 5:435-2005
- Kapadia F., Bhojani K., Shah B.: Special issues in the patient with renal failure. *Crit Care Clin* 19:233-2003
- Kellum J., Ronco C., Mehta R., Bellomo R.: Consensus development in acute renal failure: the Acute Dialysis Quality Initiative. *Curr Opin Crit Care* 11:527-2005
- Khetertal S., Tremper K., Englesbe M.: Predictors of Postoperative Acute Renal Failure after Noncardiac Surgery in Patients with Previously Normal Renal Function. *Anesthesiology* 107:892-2007
- Klenzak J., Himmelfarb J.: Sepsis and the kidney. *Crit Care Clin* 21:211-2005
- Lameire N., Hoste E.: Reflections on the definition, classification, and diagnostic evaluation of acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 10:468-2004
- Lameire N.: The pathophysiology of acute renal failure. *Crit Care Clin* 21:197-2005
- Lombardi R., Skippen P.: Definition for acute renal failure. Acute Dialysis Quality Initiative. 2nd International Consensus Conference, 2005. <http://www.ADQI.net/>
- Mahon P., Shorten G.: Perioperative acute renal failure. *Curr Opin Anaesthesiol* 19:332-2006
- Mehta R., Pascual M., Gruta C.: Refining predictive models in critically ill patients with acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 13:1350-2002
- Mehta R., Kellum J., Shah S.: Acute Kidney Injury Network (AKIN): report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical Care* 11:R31 (doi:10.1186/cc5713)2007
- Metnitz P., Krenn C., Steltzer H.: Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 30:2051-2002
- Oppert M., Engel C., Brunkhorst F, for the German Competence Network Sepsis (Sepnet): Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock-a significant independent risk factor for mortality: results from the German Prevalence Study. *Nephrol Dialysis Transpl* 23:904-2008
- Osterman M., Chang R., for the Riyadh ICU Program Users Group: Prognosis of acute renal failure: an evaluation of proposed consensus criteria. *Intensive Care Med* 31:250-2005
- Osterman M., Chang R.: Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med* 35:1837-2007
- Paganini E., Larive B., Kanagasundaram N.: Severity scores and outcomes with acute renal failure in the ICU setting. Ronco C., Bellomo R., La Greca G. (edit): *Contrib Nephrol*, Basel, Karger, vol 132:181-2001
- Pereslenti T., Noiri E., Bahou W.: Antisense oligodeoxynucleotides to inducible NO synthase rescue epithelial cells from oxidative stress injury. *Am J Physiol* 270:F971-1996
- Perez Valdivieso J., Besastrollo M., Monedero P.: Karnofsky performance score in acute renal failure as a predictor of short-term survival. *Nephrology* 12:533-2007
- Piccinni P., Lieta E., Marafon S.: Risk factors for acute renal failure in the intensive care unit. En Ronco C., Bellomo R., La Greca G. (edit). *Contrib Nephrol*. Basel, Karger 132:22-2001
- Pollak A., Strong R., Gribbon R.: Lack of predictive value of the APACHE II score in hypoalbuminemic patients. *JPEN* 15:313-1991
- Rabito C., Panico F., Rubin R.: Noninvasive, real-time monitoring of renal function during critical care. *J Am Soc Nephrol* 4:1421-1994
- Rangel-Frausto M., Pittet D., Costigan M.: The natural history of the systemic inflammatory response syndrome. A prospective study. *JAMA* 273:117-1995
- Rasmussen H., Ibels L.: Acute renal failure: Multivariate analysis of causes and risk factors. *Am J Med* 73:211-1982
- Rasmussen H., Pitt E., Ibels L.: Prediction of outcome in acute renal failure by discriminant analysis of clinical variables. *Arch Intern Med* 145:2015-1985

- Ricci Z., Ronco C.: Year in review: *Critical Care* 2004: nephrology. *Critical Care* 9:523 (DOI 10.1186/cc3791), 2005
- Richards N., Darby S., Howie A.: Knowledge of renal histology alters patients management in over 40% of cases. *Nephrol Dial Transplant* 9:1255-1994
- Rocktaeschel J., Morimatsu H., Uchino S.: Acid-base status of critically ill patients with acute renal failure: analysis based on Stewart-Figge methodology. *Critical Care* 7:R60 (DOI 10.1186/cc2333), 2003
- Rudnick M., Goldfarb S., Wexler L.: Caspases: Intracellular signaling by proteolysis. *Cell* 91:443-1997
- Sanchez Rodríguez L., Martín Escobar E., Lozano L.: Aspectos epidemiológicos del fracaso renal agudo en el área sanitaria de Cuenca. *Nefrología (España)* 12 (supl 4):87-1992
- Schwilk B., Wiedeck H., Stein B.: Epidemiology of acute renal failure and outcome of haemodiafiltration in intensive care. *Intensive Care Med* 23:1204-1997
- Schrier R., Wang W., Poole B.: Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. *J Clin Invest* 114:5-2004
- Schwartz D., Mendonca M., Schwratz I.: Inhibition of constitutive nitric oxide synthase (NOS) by nitric oxide generated by inducible NOS after lipopolysaccharide administration provokes renal dysfunction in rats. *J Clin Invest* 100:439-1997
- Shah S., Mehta R.: Acute kidney injury in critical care: time for a paradigm shift? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 15:561-2006
- Sheridan A., Bonventre J.: Pathophysiology of ischemic acute renal failure. En Ronco C., Bellomo R., La Greca G. (edit). *Contrib Nephrol. Basel, Karger* 132:7-2001
- Shusterman N., Strom B., Murray T.: Risk factors and outcome of hospital-acquired acute renal failure. Clinical epidemiologic study. *Am J Med* 83:65-1987
- Singri N., Ahya S., Levin M.: Acute Renal Failure. *JAMA* 289:747-2003
- Sisillo E., Ceriani R., Bortone F.: N-acetylcysteine for prevention of acute renal failure in patients with chronic renal insufficiency undergoing cardiac surgery: A prospective, randomized, clinical trial. *Crit Care Med* 36:81-2008
- Solez K., Morel-Maroger L., Sraer J.: The morphology of acute tubular necrosis in man: analysis of biopsies and a comparison with the glycerol model. *Medicine* 58:362-1979
- Solomon R., Werner C., Mann D.: Effects of saline, mannitol, and furosemide on acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 331:1416-1994
- Solomon R.: Contrast-medium-induced acute renal failure. *Kidney Int* 53:230-1998
- Solez K., Racusen L.: Role of the renal biopsy in acute renal failure. En Ronco C., Bellomo R., La Greca G. (edit). *Contrib Nephrol. Basel, Karger* 132:132-2001
- Stevenson B.: Understanding tight junction clinical physiology at the molecular level. *J Clin Invest* 104:3-1999
- Subramanian S., Ziedalski T.: Oliguria, volume overload, Na balance and diuretics. *Crit Care Clin* 21:291-2005
- Swartz R.: Cambios líquidos, electrolíticos y ácido base durante la insuficiencia renal. En: Kokko J., Tanner R. (Ed). *Líquidos y electrolitos. Panamericana, Bs.As.* 1988
- Thadhani R., Pascual M., Bonventre J.: Acute renal failure. *N Engl J Med* 334:1448-1996
- The CONSENSUS Trial Study Group: Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: Results of the Cooperative North Scandinavia Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 316:1429-1987
- The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 325:293-1991
- Tillyard A., Keays R., Soni N.: The diagnosis of acute renal failure in intensive care: mongrel or pedigree? *Anaesthesia* 60:903-2005
- Tisher C.: Clinical indications for kidney biopsy. En: *Renal pathology* (2da ed.) Tisher C., Brenner B. (editores) Philadelphia, JB Lippincott Company, 1989
- Toto R., Mitchell H., Lee H.: Reversible renal insufficiency due to angiotensin converting enzyme inhibitors in hypertensive nephrosclerosis. *Ann Intern Med* 115:513-1991
- Traeger J.: The changing patterns of acute renal failure. En: Cantarovich F, Rangoonwala B, Verho M (Ed.) *Progress in Acute Renal Failure*, Euromed Communications Ltd, New Jersey, 1998
- Tune B., Hsu C.: The renal mitochondrial toxicity of beta-lactam antibiotics: In vitro effects of cephaloglycin and imipenem. *J Am Soc Nephrol* 1:815-1990
- Turney J., Marshall D., Brownjohn A.: The evolution of acute renal failure, 1956-1988. *Q J Med* 74:83-1990
- Uchino S., Kellum J., Bellomo R., for the Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (B.E.S.T. Kidney) Investigators: Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 294:813-2005
- Uchino S., Bellomo R., Morimatsu H., for the Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (B.E.S.T. Kidney) Investigators: External validation of severity scoring systems for acute renal failure using a multinational database. *Crit Care Med* 33:1961-2005
- Uchino S., Bellomo R., Godsmith D.: An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med* 34:1913-2006
- Uchino S.: The epidemiology of acute renal failure in the world. *Curr Opin Crit Care* 12:538-2006
- Venkatachalam M., Bernard D., Donohoe J.: Ischemic damage and repair in the rat proximal tubule. Differences among S1, S2 and S3 segments. *Kidney Intern* 14:31-1978
- Venkataraman R., Kellum J.: Acute renal failure in the critically ill. *Curr Opin Anaesthesiol* 18:117-2005
- Vilches A.: Causas y mecanismos de injuria renal. En: Gotlieb D, Lanestremere R, Nadal M. (eds) *Nefrología. El Ateneo. Bs As. Argentina.* 104-1992
- Vincent J.: Incidence of acute renal failure in the intensive care unit. En Ronco C., Bellomo R., La Greca G. (edit). *Contrib Nephrol. Basel, Karger* 132:1-2001
- Wan L., Bellomo R., DiGiantomasso D.: The pathogenesis of septic acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 9:496-2003
- Wang A., Bashore T., Holcslaw T.: Randomized prospective double blind multicenter trial of an endothelin receptor antagonist in the prevention of contrast nephrotoxicity (Abstract). *J Am Soc Nephrol* 9: 137^a-1998
- Weinberg J.: The cell biology of ischemic renal injury. *Kidney Int* 39: 476-1991
- West H.: Rhabdomyolysis associated with compartment syndrome resulting in acute renal failure. *Europ J Emerg Med* 14:368- 2007
- Wynckel A., Ebikili B., Melin J.: Long-term follow-up of acute renal failure caused by angiotensin converting enzyme inhibitors. *Am J Hypertens* 11: 1080-1998
- Yoshioka T., Yared A., Kon V., Ichikawa I: Impaired preservation of GFR during hypotension in preexistent renal hypoperfusion. *Am J physiol* 56: F314-1989
- Yu L., Gengaro P., Niederberger M.: Nitric oxide: A mediator in rat tubular hypoxia/reoxygenation injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 91: 1691-1994
- Yuan B., Robinette J., Conger J.: Effect of angiotensin II and norepinephrine on isolated rat afferent and efferent arterioles. *Am J Physiol* 258:F741- 1990
- Zager R., Battes L., Sharma H.: Responses of the ischemic acute renal failure kidney to additional ischemic events. *Kidney Int* 26: 689-1984

CAPÍTULO 101

Insuficiencia renal aguda en situaciones especiales

DRES. H. DANIEL SARANO Y CLAUDIO MASCHERONI

La insuficiencia renal aguda (IRA) es una acompañante habitual de los pacientes en terapia intensiva. Si bien su manejo presenta aspectos comunes a todas las formas de fallo renal, una serie de etiologías particulares hacen necesaria una aproximación diagnóstica y terapéutica orientada, que se definen en el presente capítulo.

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA INDUCIDA POR DROGAS

Una función mayor del riñón es la concentración y excreción de metabolitos y drogas tóxicas, constituyéndose en un lugar frecuente de toxicidad por drogas. La nefrotoxicidad contribuye al 8 al 60% de todos los casos de IRA adquirida en el hospital, dependiendo de la población de pacientes y de la definición de IRA. Entre 1983 y 2002, la contribución de la nefrotoxicidad a la lesión renal aumentó del 8 al 18% en la serie de Nash y col. En un estudio de 104 pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica, alrededor del 35% parecieron estar relacionadas con drogas (Zhang y col.). En terapia intensiva, la IRA es multifactorial, y si bien la alta incidencia de trastornos hemodinámicos y de sepsis parecen justificar la mayoría de ellas, no es despreciable el rol contribuyente de los múltiples fármacos utilizados en los pacientes críticos.

El número de sustancias que pueden provocar daño renal tóxico es muy extenso. En el presente capítulo se describirán los efectos patológicos que pueden producir distintas drogas y tóxicos (Tabla 101/1).

Mecanismos de lesión renal inducida por drogas

Las drogas pueden lesionar el riñón por diversos mecanismos. La comprensión de estos mecanismos es importante para proveer medidas preventivas más eficaces. Si bien existen numerosas drogas potencialmente nefrotóxicas, existe sólo un número limitado de patentes de lesión renal. Por otra parte, diferentes patentes de injuria pueden asociarse con una droga particular.

- Vasoconstricción.** Este es el mecanismo principal de nefrotoxicidad aguda por inhibidores de la calcineurina y por vasopresores y contribuye a la nefrotoxicidad de la anfotericina y de los agentes de contraste radiológico.
- Alteración de la hemodinamia intraglomerular.** La alteración de la hemodinamia intraglomerular es responsable del deterioro de la función renal producido por las drogas antiinflamatorias no esteroideas (DAINEs), los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECAs), y los bloqueantes del receptor de angiotensina. En pacientes con inestabilidad hemodinámica y depleción de volumen, la perfusión renal se hace dependiente de prostaglandinas, lo que explica los efectos nefrotóxicos de los DAINES. La disfunción renal que acompaña a la terapéutica antihipertensiva es el resultado del descenso exagerado de la presión arterial. Aun sin una disminución de la presión

arterial, la disminución de la resistencia eferente puede resultar en una disminución de la tasa de filtración glomerular en pacientes en los cuales la vasoconstricción de la arteriola eferente sirve para minimizar la disminución en el GFR tales como aquellos con reducción absoluta o efectiva del volumen intravascular, con enfermedad vascular renal obstructiva o que reciben drogas asociadas con vasoconstricción aferente.

- Toxicidad tubular.** El rol del túbulo proximal en la concentración y reabsorción del filtrado glomerular lo hace vulnerable a la injuria tóxica. La toxicidad tubular es, en parte, dosis dependiente y es la causa de la lesión renal asociada con los aminoglucósidos, anfotericina, inhibidores de la calcineurina, cisplatino, metotrexate, agentes antivirales tales como el foscarnet, cidofovir y antiretrovirales, pentamidina, cocaína y agentes de contraste.
- Nefritis intersticial.** Esta es mediada por la inflamación del intersticio y los túbulos. Se produce sobre una base alérgica o idiosincrásica y no es dependiente de dosis. El comienzo luego de la exposición a la droga se produce tres a cinco días después de la segunda exposición o luego de varias semanas de la primera exposición. Se ha asociado con antibióticos (β lactámicos, quinolonas, rifampicina, macrólidos, sulfonamidas, tetraciclinas), muchos DAINES, diuréticos, anticonvulsivantes (fenitoína), cimetidina y ranitidina, allopurinol, antivirales (aciclovir, indinavir) y cocaína.
- Deposición de cristales.** La precipitación de cristales en los túbulos distales es dependiente del pH y explica la nefrotoxicidad que se produce con aciclovir, sulfonamidas, metotrexate, indinavir y triamtereno. El ácido úrico y los cristales de fosfato de calcio producen el síndrome de lisis tumoral, más comúnmente observado luego de la quimioterapia de enfermedades malignas linfoproliferativas.
- Microangiopatía trombótica.** Esta se ha reportado con el empleo de mitomicina, ciclosporina, tacrolimus, OKT3, interferón, ticlopidina, clopidogrel, cocaína, indinavir y quinina.

Tabla 101/1. Daño renal inducido por tóxicos y drogas

<i>Necrosis tubular aguda</i>	<i>Nefritis intersticial aguda</i>
Antibióticos	Antibióticos
Aminoglucósidos	Penicilinas
Cefalosporinas	Rifampicina
Polimixina	Sulfonamidas
Vancomicina	Quinolonas
Sulfonamidas	DAINEs
Agentes antivirales	Omeprazol
Aciclovir	Alopurinol
Foscarnet	Cimetidina
Didanosine	Difenilhidantoína
Interferón alfa	Sulfpirazona
Medios de contraste radiológico	Tiacidas
Manitol	<i>Lesiones vasculares agudas</i>
Inmunoglobulinas	Penicilinas
<i>Síndrome urémico hemolítico</i>	Sulfonamidas
Mitomicina	Fenindiona
Ciclosporina	Alopurinol
<i>Glomerulonefritis rápidamente progresiva</i>	Cimetidina
D-Penicilamina	Omeprazol
Hidralacina	Quinidina

7. *Nefrosis osmótica*. Las soluciones hiperoncóticas pueden disminuir el GFR debido a sus efectos sobre la presión de filtración glomerular o debido a un daño tubular inducido osmóticamente. La captación de moléculas no metabolizables por pinocitosis en el túbulo proximal genera un gradiente osmótico con edema y vacuolización de las células tubulares y obstrucción tubular. También puede contribuir la estimulación del feedback tubuloglomerular debido al aporte distal de solutos. La nefrosis osmótica es el mecanismo de la nefrotoxicidad asociada con altas dosis de manitol, inmunoglobulinas, dextrans y almidones.
8. *Rabdomiólisis*. La rabdomiólisis con la injuria renal resultante se ha reconocido con estatinas, anfetaminas, anfotericina, cocaína, diuréticos, vasopresina y múltiples otras drogas.

Las investigaciones recientes sobre la IRA inducida por drogas se ha focalizado en la identificación de los mecanismos subcelulares de nefrotoxicidad. Los agentes terapéuticos pueden lesionar los túbulos a través de una serie de mecanismos subcelulares tales como la inducción de disfunción mitocondrial, la disrupción de los lisosomas y de las membranas celulares, el desvío de los gradientes iónicos o la formación de radicales libres. Otras investigaciones han establecido la importancia de los mecanismos oxidativos sobre diversos transportadores. Específicamente, los aspectos moleculares de la acción de los aminoglucósidos sobre el riñón han sido objeto de intensa investigación.

A continuación se analizarán situaciones particulares de daño renal inducido por drogas de empleo habitual en los pacientes críticos.

NEFROPATÍA INDUCIDA POR ANTIBIÓTICOS, ANTIFÚNGICOS Y ANTIVIRALES

Toxicidad por aminoglucósidos

El tratamiento con aminoglucósidos se asocia con un lento aumento de la creatinina sérica luego de varios días de uso. Los aminoglucósidos no son metabolizados y son eliminados por filtración glomerular. Su nefrotoxicidad es debida a su reabsorción parcial por las células del túbulo contorneado proximal. Estas moléculas cargadas positivamente se unen a los fosfolípidos ácidos del borde rugoso de la membrana, y son rápidamente transferidos en vacuolas endocíticas por la megalina, una proteína de transmembrana. Inmediatamente después de su administración, los aminoglucósidos pueden ser localizados en vacuolas endocíticas, lisosomas y aparato de Golgi de las células del túbulo proximal. Una vez dentro de los lisosomas, los aminoglucósidos producen una inhibición de la actividad de fosfolipasas, y consecuentemente una acumulación de cuerpos mieloides. Los aminoglucósidos también inducen alteraciones de otros sitios intracelulares tales como la membrana basolateral y la mitocondria. La gentamicina aumenta la generación de peróxido de hidrógeno y de radicales libres de oxígeno, aumentando la peroxidación lipídica en la cortical renal.

Como consecuencia de las lesiones subcelulares precedentes, se activa el sistema local de renina-angiotensina, produciendo vasoconstricción local y una disminución en el índice de filtración glomerular, el fenómeno denominado "feedback tubuloglomerular". La reducción en el índice de filtración glomerular y el aumento de los valores de creatinina en plasma son las medidas estándar

de la nefrotoxicidad. Las definiciones de nefrotoxicidad varían en los estudios clínicos, habiéndose considerado como posibles el aumento del 25% de la creatinina en plasma por encima del nivel basal o un incremento de 0,5 mg/100mL.

Las primeras lesiones observadas en la biopsia renal consisten en cambios en el ribete en cepillo del TCP con su posterior desaparición. Luego se observa el agrandamiento de los lisosomas y el edema de las mitocondrias. Finalmente se aprecia la necrosis celular alternando con áreas de regeneración.

Se han reconocido varios factores capaces de modular la nefrotoxicidad por aminoglucósidos. En los humanos, la presencia de un *clearance* de creatinina inicialmente bajo, un nivel sérico de creatinina inicialmente elevado, la edad, el tratamiento prolongado, la presencia de disfunción hepática y la hipoalbuminemia se han identificado como factores que aumentan la nefrotoxicidad por aminoglucósidos.

La edad influye de un modo probablemente multifactorial incluyendo la declinación del filtrado glomerular, alteración de la farmacocinética, mayor acumulación cortical de la droga y menor capacidad de reparación y regeneración del epitelio del TCP. Las mujeres y los pacientes obesos parecen tener una mayor predisposición a la nefrotoxicidad, sin que se haya establecido el mecanismo. Los enfermos con hepatopatías crónicas parecen tener una mayor acumulación cortical de la droga debido a alteraciones del volumen extracelular, estado hemodinámico y desbalance hidroelectrolítico que habitualmente sufren. La enfermedad renal previa se asocia con un riesgo mayor, habitualmente por un ajuste inadecuado de la dosis. La hipoperfusión renal de cualquier causa se asocia con un riesgo mayor de nefrotoxicidad, ya sea que se produzca un insulto isquémico antes, durante o después de la administración de la droga. Esto implica que el efecto tóxico puede persistir a pesar de haber sido suspendida su administración. La hipoperfusión renal, la endotoxemia y la fiebre son los factores identificados como predisponentes de la toxicidad renal por aminoglucósidos en la sepsis.

El riesgo de nefrotoxicidad aumenta al asociar aminoglucósidos con otras drogas y agentes farmacológicos, tales como anfotericina B, cefalotina, vancomicina, cisplatino, furosemida, bloqueantes de los canales del calcio y agentes de contraste radiológico. Si bien algunas de estas asociaciones sólo han mostrado efecto tóxico sinérgico en animales, es prudente evaluar estrictamente la necesidad de la administración conjunta de estos agentes.

El compromiso renal está caracterizado por una IRA no oligúrica, pudiendo en ocasiones ser la poliuria la primera manifestación de toxicidad, expresando un defecto de la capacidad de concentración. Esta poliuria puede acompañarse de hipomagnesemia por aumento de la pérdida renal, siendo ambas manifestaciones de la afectación distal provocada por los aminoglucósidos. Otros signos de afectación tubular con menor expresión clínica son la proteinuria, enzimuria tubular y leucocituria. La acumulación nitrogenada se evidencia entre los siete y 10 días de iniciado el tratamiento, y generalmente es reversible si se suspende la droga.

La prevención de la nefrotoxicidad por aminoglucósidos incluye medidas tales como un dosaje adecuado y adaptado a la situación clínica y a cada paciente en particular, la realización de determinaciones de los niveles

plasmáticos en los pacientes y en las situaciones de alto riesgo de toxicidad, la realización de frecuentes mediciones de la función renal y el mantenimiento de un balance hidroelectrolítico adecuado evitando los episodios de hipoperfusión renal.

La dosis diaria, el intervalo de administración y la duración del tratamiento son los factores potencialmente modificables más importantes. Un estudio realizado en pacientes con función renal normal derivados para nefrectomía por cáncer renal demostró una menor acumulación cortical (30 a 50%) de gentamicina (4,5 mg/kg/d), netilmicina (5 mg/kg/d) y amikacina (15 mg/kg/d) cuando se administraba la misma dosis en una sola inyección que cuando se perfundía en infusión continua durante 24 horas. Recientemente, por el contrario, Koo y col. reportaron una tendencia a una mayor nefrotoxicidad con el dosaje único diario en pacientes gerontes, comparado con un esquema de ajuste de dosis basado en el dosaje plasmático de la droga. La tendencia actual, sin embargo, es a la administración de la dosis total una sola vez por día, preferentemente durante el día, ya que también se ha observado una mayor toxicidad cuando la dosis se administra durante las horas de descanso.

Algunos estudios comparativos en humanos han establecido el riesgo relativo de toxicidad para cada aminoglucósido, siendo mayor para la gentamicina. Podría considerarse que existe un rango en el riesgo gentamicina > tobramicina > amikacina > netilmicina y quizás esto deba ser tenido en cuenta ante la elección del antibiótico específico.

Toxicidad por antibióticos β lactámicos

Este grupo de drogas incluye a las penicilinas, cefalosporinas y carbapenemes. Estos fármacos pueden provocar IRA por necrosis tubular aguda (NTA) o por nefritis intersticial aguda (NIA). El rango de riesgo dentro del grupo de los β lactámicos estaría establecido en el siguiente orden: cefaloglicina > cefaloridina > cefaclor > cefazolina > cefalotina > cefalexina, ceftazidima y las penicilinas. El potencial tóxico sobre las células epiteliales del TCP pareciera estar determinado por la posibilidad de estas drogas de ser captadas y concentradas por los sistemas de transporte de aniones orgánicos y por su capacidad intrínseca para reaccionar con las proteínas intracelulares. Este mecanismo ha quedado demostrado porque sólo aquellos antibióticos β lactámicos secretados por este sistema tienen potencial nefrotóxico; la inhibición de este sistema evita la nefrotoxicidad y las maniobras que lo incrementan potencian el daño en el TCP. El mismo mecanismo de injuria mitocondrial pareciera ser el principal mecanismo de la nefrotoxicidad del imipenem. La cilastatina, que se combina con el imipenem, inhibe el catabolismo enzimático de este último a cargo de las dihidropeptidasas citoplasmáticas y del ribete en cepillo del epitelio tubular. Este proceso disminuiría la nefrotoxicidad de la droga. Estudios antiguos encontraron una incidencia significativamente más alta de nefrotoxicidad con la combinación de aminoglucósidos con cefalosporinas de segunda generación. Estudios prospectivos recientes combinando una cefalosporina de tercera generación con un aminoglucósido no encontraron potenciación de la injuria renal.

El diagnóstico de toxicidad por β lactámicos se evidencia por la presencia de sedimento urinario con índices urinarios propios de la NTA. Esta situación puede ser di-

fícil de diferenciar y de atribuir a una droga en particular en pacientes severamente infectados, hipotensos y con más de una droga nefrotóxica en su plan de tratamiento. Se debe destacar en este sentido que la mayor parte de las cefalosporinas de segunda y tercera generación no son nefrotóxicas.

La nefritis intersticial aguda (NIA) se desarrolla varios días o semanas después de la administración de la droga y se caracteriza por la tríada de IRA, uso de una droga causante y piuria estéril con cilindros leucocitarios en el sedimento urinario. Esta forma de daño renal es característica de la metilina. Un curso rápidamente progresivo de la IRA se asocia con rash maculopapular, fiebre y artralgias. Invariablemente se encuentra hematuria microscópica, la forma macroscópica es común y ocasionalmente pueden encontrarse cilindros hemáticos. La eosinofilia puede encontrarse en aproximadamente el 50% de los casos. Los eosinófilos en orina pueden ser detectados por la tinción de Wright o más claramente con la tinción de Hansel. Con esta última tinción, se considera que si un 1% de los leucocitos urinarios son eosinófilos, el resultado es positivo. No obstante, la seguridad diagnóstica de la eosinofilia sobre la NIA es incierta, ya que este tipo de células también ha sido hallado en otras patologías como glomerulonefritis rápidamente progresiva, prostatitis aguda y ateroembolia renal, si bien estas patologías pueden distinguirse por sus características clínicas. Por otra parte, un test negativo no excluye el diagnóstico.

En el caso de la nefritis intersticial, la insuficiencia renal a menudo es no-oligúrica. La excreción fraccional de sodio habitualmente es mayor del 1%. Los riñones al momento de la IRA se reconocen de tamaño normal o levemente aumentado y con ecogenicidad cortical aumentada con los métodos de diagnóstico por imágenes. La anatomía patológica es característica, con infiltración difusa o irregular del intersticio renal, principalmente por linfocitos y células plasmáticas, asociado a edema. La presencia de granulomas epiteloideos con células gigantes puede orientar hacia el diagnóstico de hipersensibilidad por drogas. Las lesiones tubulares pueden variar desde cambios menores hasta necrosis o atrofia del epitelio tubular. Los glomérulos y vasos son normales, excepto que se acompañen de vasculitis o de lesiones preexistentes. La inmunofluorescencia suele ser negativa. La recuperación suele ser total en los casos no-oligúricos y parcial en los casos acompañados de oliguria, produciéndose luego de retirar la droga ofensora. El rol del tratamiento con corticoides es muy controvertido.

Toxicidad por vancomicina

Aún es controvertido el efecto de la vancomicina sobre la función renal. Se admite que la alta incidencia de nefrotoxicidad atribuida a la droga en los primeros estudios se debía fundamentalmente a la acción de las impurezas contenidas en el producto; con las preparaciones más recientes, cuya pureza alcanza del 92 al 95%, la nefrotoxicidad oscila alrededor del 7%. Los factores asociados con nefrotoxicidad comúnmente citados incluyen: niveles séricos en la meseta >10 mg/l; terapia prolongada (>21 días); empleo concomitante de aminoglucósidos; y empleo en pacientes de edad avanzada. Existe evidencia considerable que indica que la vancomicina puede ser más nefrotóxica cuando se utiliza en forma concurrente con un aminoglucósido.

Toxicidad por anfotericina

La nefrotoxicidad es el efecto tóxico más significativo de la anfotericina B, manifestándose por azoemia, disminución de la capacidad de concentración urinaria, acidosis tubular renal, hipokalemia o pérdida renal de magnesio. Luego de la administración de una dosis intravenosa de anfotericina B, se produce una intensa vasoconstricción arteriolar intrarenal, con una disminución del flujo plasmático renal y de la filtración glomerular de hasta un 40%. El cambio en la filtración glomerular es independiente de la presión arterial y se estabiliza en un 20-60% del normal, con un aumento concomitante de la creatinina. El daño de los túbulos produce acidosis tubular renal y pérdida de potasio. Los signos de nefrotoxicidad habitualmente se producen dentro de los primeros días del tratamiento.

La incidencia de nefrotoxicidad es variable, admitiéndose que oscila entre el 30 y el 50%. En el estudio de Harbarth y col. sobre 494 pacientes, el 28% experimentó cierto tipo de nefrotoxicidad, de los cuales 58 (12%) presentaron lesión moderada a severa, y sólo el 3% presentó lesión muy severa, con niveles de creatinina superiores a 3 mg/dl. Los factores de riesgo significativos asociados fueron una dosis diaria media mayor de 35 mg, el sexo masculino, la presencia de insuficiencia renal crónica, la depleción de sodio, un peso corporal de más de 90 kg, y el empleo concomitante de amikacina, ciclosporina o tacrolimus, medios de contraste radiológico o cisplatino. Se han comunicado casos de insuficiencia renal irreversible cuando se administran dosis acumulativas de 4 a 5 g, pero el deterioro renal se detiene cuando se suspende la droga.

La pérdida renal de magnesio ocurre en la segunda semana de la terapéutica, cuando se alcanza una dosis acumulativa de 200-300 mg. El desarrollo de hipokalemia y aumento de la excreción de potasio se desarrolla dentro de los 10 días del inicio de la terapéutica con anfotericina B. La hipokalemia puede ser refractaria al tratamiento hasta que no se corrige la hipomagnesemia.

El manejo preventivo de la toxicidad renal por anfotericina se basa en evitar la depleción salina y el empleo concomitante de antibióticos u otras drogas nefrotóxicas; y en realizar monitoreo diario de los niveles de creatinina, sodio, potasio y magnesio. La nefrotoxicidad habitualmente es reversible aumentando la carga de sodio, reduciendo la dosis, aumentando el intervalo entre las dosis, o suspendiendo en forma temporaria el tratamiento cuando los niveles de creatinina alcanzan aproximadamente 3 mg/dl. A pesar de mejorar el flujo sanguíneo al riñón, el manitol no previene la nefrotoxicidad y puede ser riesgoso cuando se adiciona a la anfotericina B, habiéndose descrito casos de acidosis metabólica. El empleo de soluciones lipídicas de anfotericina disminuye considerablemente la toxicidad de la droga.

Toxicidad por drogas antivirales

El efecto adverso más significativo del aciclovir es sobre la función renal. Se han constatado elevaciones reversibles del nivel de creatinina sérica, especialmente con dosis mayores de 5 mg/kg cada ocho horas por vía intravenosa. La excreción urinaria del aciclovir se produce tanto por filtración glomerular como por secreción tubular. La droga alcanza altas concentraciones en la luz tubular luego del rápido *clearance* del plasma. La excreción renal de la droga sin cambios representa aproximadamente el 62 al 91% del aciclovir eliminado. La droga es relativamente insoluble

en la orina, con una solubilidad máxima de 2,5 mg/ml a pH fisiológico.

La administración intravenosa rápida de aciclovir (500 mg/m²) contribuye a la precipitación intratubular de cristales. En contraste, las dosis administradas lentamente por vía intravenosa o el aciclovir oral son generalmente bien tolerados; sin embargo, también pueden producir IRA en pacientes con severa depleción de volumen.

La insuficiencia renal habitualmente es asintomática, pero también se han descrito náuseas, vómitos y dolor abdominal o en los flancos acompañando al fallo renal. La nefropatía por cristales generalmente se desarrolla dentro de las 24 a 48 horas de la administración. El análisis de orina generalmente revela hematuria y piuria, mientras que con microscopio de polarización se pueden observar cristales birrefringentes en forma de aguja.

La prevención de la deposición de aciclovir en el riñón se puede lograr evitando la infusión rápida en bolo y administrando un suplemento hídrico con el objeto de obtener un flujo urinario de 100 a 150 mL/hora durante la administración de la droga. Aunque algunos pacientes requieren diálisis temporaria, la mayoría recuperan la función renal con la discontinuación del aciclovir y la resucitación con fluidos.

El deterioro de la función renal, habitualmente reversible, es el efecto adverso más frecuente durante la infusión continua de foscarnet. El mismo se evidencia clínicamente por un aumento de la creatinina sérica de dos a tres veces en el 20 al 60% de los pacientes con SIDA que reciben entre 130 y 230 mg/kg/día de la droga. El deterioro de la función renal puede ser minimizado si se ajusta la dosis de acuerdo al nivel de creatinina sérica; se mantiene una adecuada hidratación; se utilizan infusiones intermitentes, cada 8 a 12 horas, en lugar de continuas; y si es posible, se evita el empleo de otras drogas potencialmente nefrotóxicas.

El indinavir es un antiretroviral utilizado en el tratamiento de la infección por virus VIH. La droga puede producir una IRA inducida por cristales y nefrolitiasis. La excreción renal es responsable de aproximadamente el 20% del *clearance* de la droga administrada y de sus metabolitos. El indinavir es muy soluble a pH de 3,5, pero 100 veces menos soluble a un pH de 6,0. La precipitación de cristales de indinavir en la luz tubular resulta de su baja solubilidad al pH fisiológico de la orina. La obstrucción intrarenal, con una posible contribución de fibrosis intersticial o la presencia de cálculos obstructivos, puede deteriorar la función renal. Los pacientes pueden describir un cólico renal clásico, disuria, dolor en los flancos o hematuria macroscópica luego de la terapéutica con indinavir. En otros pacientes sólo se reconoce un aumento de la creatinina sérica o alteraciones en el examen de orina: hematuria, cristales. Los pacientes que reciben indinavir deben beber entre dos y tres litros de fluidos diariamente para mantener un flujo urinario elevado y prevenir la deposición de cristales. La acidificación de la orina no es recomendable.

La didanosina puede provocar toxicidad tubular, diabetes insípida, hipokalemia, acidosis hiperclorémica, hipouricemia o hiperfosfatemia.

NEFROPATÍA INDUCIDA POR MEDIOS DE CONTRASTE RADIOLÓGICOS

Definición

La nefropatía por medios de contraste radiológicos (NCR)

es definida habitualmente como el deterioro de la función renal que se produce dentro de las 48 horas siguientes a la administración de medios de contraste. La misma se manifiesta por un aumento absoluto de la creatinina sérica de al menos 0,5 mg/dl (44 μ mol/l) o por un aumento relativo de al menos el 25% por encima del valor basal en ausencia de otras causas. Debido a que los niveles de creatinina en forma característica alcanzan su valor máximo tres a cinco días después de la administración del medio de contraste, esta definición puede ignorar un gran grupo de pacientes en los cuales la nefropatía se desarrolla hasta una semana después de la administración del medio de contraste.

Incidencia

La frecuencia de la nefropatía por medios de contraste ha aumentado, debido a que los procedimientos radiológicos contrastados se llevan a cabo de manera más asidua y en pacientes de edad más avanzada y con un número mayor de factores de riesgo y carga mórbida que en la antigüedad. En un estudio realizado en 1977, la NCR contribuyó en sólo el 5% en las IRAs adquiridas en la internación (Anderson), mientras que en un estudio reportado 10 años después, el porcentaje había ascendido al 32% (Shusterman, 1987). En la actualidad, se admite que la NCR es responsable del 12% de las IRAs originadas en el hospital, constituyendo la tercera causa de IRA (Nash y col.). En pacientes sin factores de riesgo, esta frecuencia alcanza sólo al 3%.

Fisiopatología

En los primeros estudios se comprobó un aumento transitorio en el flujo sanguíneo renal luego de la inyección de medios de contraste, que luego de 30 minutos era seguido por una disminución más prolongada de dicho flujo que persistía por horas. Estudios ulteriores en animales demostraron que el medio de contraste se asocia con necrosis de las células epiteliales, primariamente en la rama ascendente fina en la médula renal. La extensión de estos cambios histológicos se correlaciona con la magnitud de los disturbios de la función renal.

La médula renal es particularmente susceptible a la lesión isquémica, y los medios de contraste pueden producir hipoxia medular por el *shunteo* de sangre hacia la corteza. Se ha sugerido que el desarrollo de la NCR es afectado por cambios en la hemodinamia renal debidos a los efectos del medio de contraste sobre la acción de diversas sustancias, incluyendo el aumento de

la actividad de vasoconstrictores renales (vasopresina, angiotensina II, dopamina, endotelina y adenosina) y la disminución de la actividad de vasodilatadores renales (óxido nítrico y prostaglandinas). Otros factores que pueden disminuir el flujo sanguíneo renal incluyen el aumento de la viscosidad del medio de contraste y el aumento de la agregación eritrocitaria inducido por estas sustancias, que resulta en una disminución del aporte de oxígeno (Fig. 101/1).

Los cambios patológicos inducidos por los medios de contraste sugieren un efecto tóxico directo de los mismos sobre las células epiteliales tubulares. La apoptosis también está involucrada como causal de la injuria celular. Los medios de contraste reducen la actividad de las enzimas antioxidantes en el riñón de rata, y se han comprobado efectos citotóxicos directos mediados por radicales libres de oxígeno en modelos de ratas con NCR.

Factores de riesgo

Los factores de riesgo para la NCR están relacionados con características del paciente y del medio de contraste utilizado (Tabla 101/2).

Los factores de riesgo más específicos relacionados con el paciente son la presencia de insuficiencia renal preexistente y la diabetes. El riesgo de NCR es directamente proporcional al nivel de creatinina de base y aumenta más aún si existe una nefropatía diabética. La NCR se desarrolla en un tercio de pacientes que son sometidos a coronariografía y que presentan un nivel de creatinina sérica de 2 mg/dl o mayor. La incidencia de NCR se ha reportado en el 5 al 30% de los pacientes diabéticos, pero la nefropatía clínicamente significativa sólo se produce en pacientes con enfermedad renal preexistente.

La presencia de insuficiencia cardiaca congestiva es un factor de riesgo independiente para la NCR y contribuye a aumentar el riesgo en pacientes con diabetes o insuficiencia renal. Otros predictores de riesgo son la presencia de hipertensión arterial, el aumento de edad, la presencia de infarto agudo de miocardio dentro de las 24 horas anteriores a la administración del medio de contraste, la presencia de inestabilidad hemodinámica y el uso de un balón de contrapulsación aórtica. Ciertas drogas, tales como los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina y los antiinflamatorios no esteroides, se han implicado por su rol sobre la hemodinamia renal.

Los factores de riesgo no relacionados con el paciente incluyen el tipo y la cantidad de medio de contraste utilizado. Los medios de contraste de alta osmolalidad

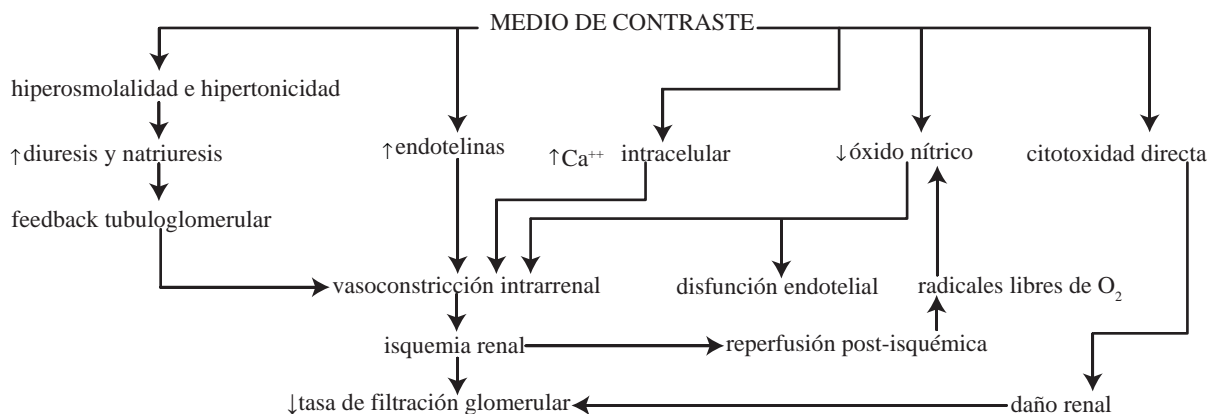


Fig. 101/1.- Mecanismos posibles en la inducción de la nefropatía por medios de contraste.

Tabla 101/2. Factores de riesgo para la nefropatía por medios de contraste

Factores de riesgo	Odds ratio (95% CI)
<i>Relacionados con el paciente</i>	
Enfermedad renal preexistente (nivel Crs)	
1,2-1,9 mg/dl	2,42 (1,54-3,79)
2,0-2,9 mg/dl	7,37 (4,78-11,39)
≥ 3 mg/dl	12,81 (8,01-20,54)
Diabetes mellitus	5,47 (1,40-21,32)
Edad (por año de incremento)	1,02 (1,01-1,03)
Insuficiencia cardiaca congestiva	1,53 (1,21-2,10)
Hipertensión	1,20 (1,06-1,36)
Bajo volumen circulatorio efectivo	1,19 (0,72-1,95)
Infarto de miocardio	1,85 (1,31-2,63)
Uso de balón de contrapulsación	1,93 (1,08-3,49)
<i>Otros</i>	
Osmolalidad y contenido del medio de contraste en pacientes con insuficiencia renal previa	0,50 (0,36-0,68)
Volumen de medio de contraste (por 100 ml)	1,12 (1,02-1,23)

presentan una osmolalidad ≥ 1.400 mOsm/kg; los de baja osmolalidad de 780-800 mOsm/kg; y los isoosmolares una osmolaridad en el rango de 300 mOsm/kg. Los medios de contraste también se han categorizado en iónicos versus no iónicos. A partir de la literatura publicada, se concluye que los medios de contraste no iónicos isoosmolares son los menos nefrotóxicos. En el año 2003 se publicó un estudio multicéntrico comparando el medio no iónico de baja osmolalidad iohexol con el medio isoosmolal iodixanol en 129 pacientes con diabetes y deterioro de la función renal. Se produjo aumento de la creatinina en el 3% de los pacientes que recibieron iodixanol y en el 26% de los que recibieron iohexol, pero ninguno de los pacientes requirió diálisis por insuficiencia renal aguda.

El volumen de medio de contraste administrado se correlaciona con el riesgo de nefropatía. El ajuste del volumen al peso del paciente y al nivel de creatinina sérica se ha comprobado que minimiza el riesgo. Se recomienda no administrar más de 100 ml de sustancia de contraste en cada estudio.

Clínica

En los pacientes que desarrollan NCR, el aumento en los niveles de creatinina plasmática se observa en el 60% de los casos a las 24 horas de administrado el contraste, y en el 90% a las 72 horas, con un pico máximo de los niveles de creatinina entre los cuatro y cinco días de la administración y con un retorno a los niveles basales entre los siete y 10 días.

La IRA provocada por estos agentes puede ser oligúrica o no oligúrica. Esta última forma se presenta fundamentalmente en aquellos enfermos que tienen una función renal conservada antes de la exposición. Los hallazgos urinarios pueden ser nulos o encontrarse cilindros granulados gruesos con pocas células y mínima proteinuria. La excreción fraccional de sodio, a diferencia de en la IRA por isquemia, suele ser baja ($<1\%$), incluso en aquellos pacientes que no desarrollan IRA y han estado expuestos al contraste radiológico.

El diagnóstico diferencial de la IRA en el contexto de un estudio angiográfico reciente comprende dos entidades: la nefropatía por contraste y la embolia de colesterol. Si bien resulta a veces muy difícil reconocer

diferencias entre una y otra, algunos elementos clínicos y de laboratorio son más frecuentes en la última entidad, incluyendo lesiones embólicas (mayormente en los dedos de los pies) y *livedo reticularis*, eosinofilia e hipocomplementemia transitoria, inicio retardado de la IRA, luego de días a semanas del procedimiento, y una recuperación funcional lenta, incompleta o nula.

Se ha considerado que la persistencia del nefrograma 24 a 48 horas después de la administración del contraste es un indicador sensible de la presencia de insuficiencia renal (el 83% de los pacientes que presentan fallo renal tienen un nefrograma positivo) con una elevada especificidad (el 93% de los pacientes que no presentan insuficiencia renal no tienen un nefrograma persistente). La persistencia del nefrograma se ha relacionado con una patología vascular anormal en los pacientes con deterioro renal que produce una vasoconstricción intrarenal persistente luego de la exposición al contraste.

Morbimortalidad

Las consecuencias de la NCR no son despreciables a pesar de la habitual recuperación de la función renal. En un estudio retrospectivo, Levy y col. identificaron 183 pacientes que habían desarrollado NCR y compararon su evolución con un grupo de 174 pacientes similar en edad y en niveles de creatinina plasmática basal, también sometidos a estudios con contraste radiológico pero que no tuvieron deterioro funcional renal. La mortalidad entre estos últimos fue del 7% versus 34% en aquellos con NCR (O.R. 5,5, $P < 0,001$). Luego de realizar el ajuste estadístico para los diferentes factores de comorbilidad, la IRA se asoció con un riesgo de muerte más de cinco veces superior que el grupo control (O.R. 5,5). Los pacientes que murieron desarrollaron numerosas y graves complicaciones luego de haber deteriorado la función renal, como sepsis, insuficiencia respiratoria, delirio y sangrado, por lo que la insuficiencia renal producida en esta situación parece aumentar el riesgo de producir severas complicaciones más allá del deterioro renal. A pesar de estos informes, otros estudios prospectivos no han podido corroborar estos resultados. Podría decirse que la NCR no es una entidad totalmente benigna, ya que puede prolongar la hospitalización, puede requerir diálisis en

forma transitoria o definitiva y quizás el riesgo de mortalidad esté aumentado en algunos pacientes hospitalizados con patologías asociadas.

Prevención

La mejor estrategia para disminuir los efectos desfavorables de la NCR es una adecuada prevención. Las medidas para tal fin consisten en determinar la creatinina plasmática en todos los pacientes que van a ser sometidos a estudios contrastados, realizar estudios sin contraste radiológico en la medida de lo posible ajustando estas indicaciones, utilizar las menores dosis posibles de contraste, no realizar estudios repetidos con poco tiempo de intervalo, hidratar adecuadamente a los pacientes antes y durante el estudio, suspender los diuréticos 24 horas antes si la condición clínica del enfermo lo permite y evitar el uso concomitante de DAINES.

Se debe realizar suplementación volumétrica con solución salina normal intravenosa tres a 12 horas antes del procedimiento a una tasa de 1 a 2 mL/kg/h. Una regla simple para recordar es que se deben administrar 100 a 150 mL/h. En aquellos pacientes en riesgo, se deben administrar al menos 300 a 500 ml de hidratación intravenosa antes de la administración de contraste. Se debe tratar de obtener un volumen minuto urinario de 150 mL/h luego del procedimiento. En la medida en que se utilicen medios de contraste con baja osmolalidad y en cantidad limitada, se debe esperar una escasa o nula incidencia de toxicidad renal.

Más de 40 estudios randomizados evaluaron distintas estrategias para la prevención de la NCR. La mayoría de estos ensayos fueron pequeños, y no pudieron establecer la utilidad de las drogas evaluadas, entre las que se incluyen la dopamina, el fenoldopan, los péptidos natriuréticos atriales, bloqueantes cálcicos, prostaglandinas E, antagonistas del receptor de endotelina, manitol y otros.

La N-acetilcisteína tiene la potencialidad de reducir la nefrotoxicidad de los medios de contraste a través de efectos antioxidantes y vasodilatadores. Un metaanálisis reciente sugiere cierto beneficio con el empleo de esta droga en dosis de 600-1.200 mg dos veces por día durante 48 horas, comenzando 24 horas antes del procedimiento, aunque los resultados deben ser interpretados con precaución, teniendo en cuenta los resultados heterogéneos de los ensayos individuales y la escasa representación de estudios pequeños. Según Meschi y col., "la utilidad del empleo de la N-acetilcisteína en varios regímenes y dosis no ha sido uniformemente demostrada en los ensayos más recientes, y la mejor ruta de administración es incierta. Los numerosos metaanálisis realizados sobre este tema indican que la droga puede reducir la prevalencia de IRA, pero los resultados son poco significativos y se han extrapolado de ensayos metodológicamente muy heterogéneos".

NEFROPATÍA INDUCIDA POR AGENTES OSMÓTICOS

Se ha discutido el rol potencial de los agentes hiperosmolares en la inducción de daño renal agudo. Los mecanismos lesionales propuestos incluyen la producción de edema y vacuolización con interrupción de la integridad celular tubular, así como la oclusión de la luz tubular. Las drogas que han sido involucradas en este tipo de lesión renal son el manitol, la inmunoglobulina intravenosa (IVIG), los dextranses y los almidones.

Manitol. El manitol es un polialcohol de seis carbonos metabólicamente inerte y con un peso molecular de 182. Fue introducido en la práctica médica por el fisiólogo renal Homer Smith en 1940 para estimar el filtrado glomerular en humanos y en perros, comprobando su efecto diurético. Selkurt, en 1945, observó que el manitol mejoraba la IRA isquémica en el perro. A partir de ese momento y hasta la actualidad, el manitol se ha usado en diferentes situaciones para prevenir la IRA. Luego de su infusión intravenosa permanece en el espacio extracelular ejerciendo un efecto osmótico potente, provocando traslocación de agua desde el compartimiento intracelular. Con relación a su efecto diurético, es libremente filtrable, tiene bajo peso molecular y al ser no reabsorbible ejerce una fuerza osmótica en el líquido tubular, suficiente como para retardar la reabsorción de líquido y solutos a lo largo de todo el nefrón. Su presencia genera pérdida urinaria de agua, sodio, potasio y cationes divalentes. Cuando su tasa de administración sobrepasa la capacidad de excreción, el manitol puede acumularse en el compartimiento extracelular y producir efectos indeseables como estado mental alterado, expansión del LEC, deshidratación intracelular, hiponatremia, hiperkalemia y acidosis metabólica. Los pacientes con deterioro funcional renal son los más propensos a sufrir estos efectos.

La IRA inducida por manitol ha sido repetidamente reportada. Los pacientes gerontes, deshidratados, con función renal alterada y quienes han recibido grandes dosis (1.000 a 2.000 g en tres a seis días) parecen ser más susceptibles. La IRA es de tipo vasomotor y responde rápidamente a la extracción de la droga con hemodiálisis. Es probable que las dosis bajas de manitol tengan efectos renales vasodilatadores y las dosis mayores (> de 200 g/día) tengan efectos vasoconstrictores capaces de provocar IRA. Con grandes dosis de manitol se ha descrito la vacuolización de las células tubulares proximales. Esta alteración aparentemente no se asocia con modificaciones del filtrado glomerular.

Inmunoglobulina intravenosa. Luego del informe inicial de 1987, se han descrito más de 50 casos de insuficiencia renal aguda relacionada con IVIG. La asociación temporal de la IRA con la infusión de IVIG, así como la exclusión de otras causas de IRA, sostienen la posibilidad de que esta droga sea la causal de la insuficiencia renal.

Se ha observado que la insuficiencia renal aguda luego de esta terapéutica se desarrolla en pacientes ancianos y en aquellos con enfermedad renal preexistente. Más del 60% de los pacientes que desarrollaron IRA fueron mayores de 65 años o presentaban una creatinina sérica por encima de 1,7 mg/mL.

Las lesiones renales se caracterizan por marcado edema celular, vacuolización citoplasmática y degeneración del epitelio del túbulo proximal. Algunos túbulos están completamente ocluidos por células edematizadas. Los glomérulos están respetados.

El cuadro clínico de la IRA asociada con IVIG es característico. El mismo se desarrolla aproximadamente tres días después del inicio de la terapéutica, con un rango de uno a 10 días. Es más frecuente la insuficiencia renal oligúrica que la no oligúrica. La duración de la IRA es de aproximadamente dos semanas, y requiere terapéutica de reemplazo renal un tercio de los pacientes. En el 84% de los casos la IRA fue reversible.

Si bien se utilizaron diversas preparaciones de inmunoglobulinas, la más empleada fue la Sandoglobulina®, que

contiene como agente estabilizante la sucrosa, que puede desempeñar un rol importante en el desarrollo de la insuficiencia renal. Sobre la base de los estudios histopatológicos, es probable que la injuria renal en la mayoría de los pacientes tratados con IVIG sea causada por la captación de sucrosa por las células del epitelio tubular proximal.

Dextranes y almidones. Los dextranes y los almidones son productos químicos utilizados como expansores plasmáticos en pacientes hipotensos. Actúan aumentando el relleno plasmático atrayendo agua desde el intersticio y desde las células por efecto oncótico. Se comprobó una asociación de nefrotoxicidad con almidones cuando recipientes de trasplante renal que recibían riñones de donantes con muerte cerebral, desarrollaban IRA si el donante había recibido almidones como solución de expansión. Las lesiones renales son características de la "nefrosis osmótica" observada en pacientes que reciben sucrosa, manitol e IVIG. En un estudio reciente, Schortgen y col. trataron de establecer el rol de los almidones y de la gelatina como productores de IRA en pacientes sépticos que recibieron estos productos como expansores, comprobando que los almidones constituyen un factor de riesgo independiente de IRA en pacientes con sepsis severa o shock séptico.

La prevención de la IRA asociada con agentes osmóticos se basa en evitar esta terapéutica en pacientes con enfermedad renal preexistente, utilizar almidones de bajo peso molecular y administrar dosis por debajo del límite superior recomendado (33 mL/kg/día).

NEFROPATÍA POR DROGAS QUE PRODUCEN CRISTALURIA

La deposición de cristales en el riñón puede producir insuficiencia renal. La injuria renal se produce por cristales que, debido a su relativa insolubilidad en la orina humana, tienden a precipitarse en la luz tubular distal. Las drogas que más frecuentemente producen disfunción renal por cristaluria son el aciclovir, las sulfonamidas, el metotrexate y el indinavir (Tabla 101/3).

Dentro de los factores que aumentan la posibilidad de

deposición de cristales a nivel renal se citan la severa contracción de volumen, la presencia de deterioro renal previo, en cuyo caso el riesgo probablemente resulte de la exposición de pocos nefrones funcionantes al agente causal, la excesiva dosis o la rápida velocidad de infusión. Finalmente, alteraciones metabólicas, incluyendo varias formas de acidosis o alcalosis metabólica, también pueden exacerbar la deposición intrarenal de cristales produciendo un pH urinario excesivamente alto o bajo. La importancia del pH urinario en esta situación depende de las características de solubilidad de los cristales; como ejemplo, las medicaciones que son ácidos débiles (sulfadiazina) pueden precipitar en una orina ácida, mientras que drogas como el indinavir precipitan en orina alcalina.

NEFROPATÍA POR ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

Las prostaglandinas son los mayores productos derivados de la acción de las enzimas COX. La síntesis de prostaglandinas a partir del ácido araquidónico es catalizada por dos isómeros diferentes de la COX, COX-1 y COX-2. Si bien originalmente se admitió que las drogas capaces de inhibir en forma selectiva a estas enzimas podrían tener efectos diversos sobre la función renal, en la actualidad se admite que la inhibición tanto de la COX-1 como de la COX-2 puede comprometer la función renal de una manera similar.

El rol mayor de las prostaglandinas derivadas de la COX es en la preservación de la función renal cuando se agregan estados patológicos que pueden comprometer procesos fisiológicos en el riñón. La depleción de volumen intravascular, como se observa con vómitos, diarrea, hemorragias y terapia con diuréticos, estimula la síntesis de prostaglandinas para optimizar el flujo sanguíneo renal. Por otra parte, cuando se produce una disminución efectiva en el flujo sanguíneo renal como se observa en la insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis y síndrome nefrótico, se produce un aumento compensatorio de prostaglandinas. Las prostaglandinas PGI₂ y PGE₂ anta-

Tabla 101/3.- Drogas asociadas con nefropatía por cristales.

Droga/ Incidencia de IRA	Prevención de la IRA	Tratamiento de la IRA
Aciclovir (12 a 49%)	Evitar la administración rápida en bolo Ajustar la dosis a la función renal Establecer euvolemia antes de la terapéutica Establecer alto flujo urinario	Discontinuar o reducir la dosis Resucitación de volumen Establecer alto volumen urinario Hemodiálisis
Sulfonamidas (0,4 a 29%)	Ajustar la dosis a la función renal Establecer euvolemia antes de la terapéutica Establecer alto flujo urinario Alcalinizar la orina (pH >7,15)	Discontinuar o reducir la dosis Resucitación de volumen Establecer alto volumen urinario Alcalinizar la orina si es posible Eliminar la obstrucción urinaria Hemodiálisis
Metotrexate (30 a 60%)	Ajustar la dosis a la función renal Establecer euvolemia antes de la terapéutica Establecer alto flujo urinario Alcalinizar la orina (pH >7,15)	Discontinuar o reducir la dosis Resucitación de volumen Establecer alto volumen urinario Alcalinizar la orina si es posible Rescate con leucovorina Hemodiálisis de alto flujo
Indinavir (Desconocida)	Establecer euvolemia antes del tratamiento Establecer alto flujo de orina	Discontinuar o reducir la dosis Resucitación de volumen Establecer alto volumen urinario Eliminar la obstrucción urinaria

gonizan los efectos locales de agentes vasoconstrictores circulantes (angiotensina II, endotelina, vasopresina, catecolaminas) que normalmente mantienen la presión arterial sistémica a expensas de la circulación renal. La producción de prostaglandinas también se incrementa en la insuficiencia renal crónica.

Del mismo modo que la inhibición de la enzima COX por los antiinflamatorios no esteroides (AINEs) produce efectos terapéuticos, la disrupción de la función enzimática también precipita disfunción renal, conduciendo a una serie de síndromes clínicos de nefrotoxicidad (Tabla 101/4). La insuficiencia renal aguda y los disturbios en el balance de fluidos y electrolitos inducidos por esta clase de drogas son los efectos mayores de los AINEs sobre el riñón.

La inhibición del sistema de prostaglandinas con AINEs puede provocar un predominio de los mecanismos vasoconstrictores a nivel renal, lo que produciría un descenso del flujo sanguíneo renal e insuficiencia renal en situaciones tales como insuficiencia cardiaca congestiva, cirrosis, síndrome nefrótico, sepsis, shock, anestesia, diabetes, edad avanzada y depleción de volumen de causas variadas. La característica común de todos estos pacientes es un estado hemodinámico con altos niveles circulantes de renina y angiotensina. La IRA ocurre a los pocos días de iniciar la medicación, suele ser oligúrica, con hiperkalemia fuera de proporción con el grado de deterioro del filtrado glomerular y con una excreción fraccional de sodio baja (< 1%). Si es reconocido a tiempo, el proceso suele ser reversible con el retiro de la droga. En el estudio de Fong y col. de 27 pacientes con IRA inducida por AINEs, sólo tres requirieron diálisis y sólo uno diálisis permanente.

A pesar de los datos iniciales que sostenían que los inhibidores de la COX-2 no tenían efectos desfavorables sobre el riñón, actualmente se admite que estas drogas también pueden afectar la función renal. Se han publicado en la literatura casos clínicos significativos de nefropatía por inhibidores selectivos de la COX-2, por lo que deben ser utilizados con precaución en pacientes con factores de riesgo para nefrotoxicidad, incluyendo aquellos con restricción hidrosalina, con insuficiencia cardiaca o que se encuentran en tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

NEFROPATÍA POR DROGAS INMUNOSUPRESORAS

Los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimus) constituyen la base de los protocolos inmunosupresores en pacientes que reciben trasplantes de órganos

Tabla 101/4.- Síndromes clínicos asociados con los AINEs tradicionales

Agudos	<ul style="list-style-type: none"> Insuficiencia renal aguda vasomotora Hipertensión, edemas, insuficiencia cardiaca Hiponatremia Hiperkalemia/acidosis metabólica Nefritis aguda tubulointersticial Necrosis papilar aguda
Crónicos	<ul style="list-style-type: none"> Síndrome nefrótico Necrosis papilar crónica Nefropatía por analgésicos Cáncer de riñón

sólidos. Las complicaciones más serias de los inhibidores de la calcineurina incluyen nefrotoxicidad, hipertensión y aumento del riesgo de eventos cardiovasculares.

La nefrotoxicidad asociada con el uso de estas drogas se ha documentado tanto en pacientes trasplantados como en aquellos que las reciben para el tratamiento de desordenes autoinmunes. Se han implicado factores inmunológicos y no inmunológicos en la nefropatía crónica del trasplante. La nefrotoxicidad de los inhibidores de la calcineurina es un factor importante en la patogénesis de la nefropatía crónica del trasplante.

Se han propuesto distintos mecanismos en la patogénesis de la nefrotoxicidad asociada con ciclosporina y tacrolimus. En general, la nefrotoxicidad de los inhibidores de la calcineurina se ha clasificado en un decremento agudo, funcional y dosis dependiente del flujo sanguíneo renal y de la tasa de filtración glomerular; y en cambios estructurales crónicos y dosis dependientes caracterizados por fibrosis intersticial. Aunque la ciclosporina y el tacrolimus interaccionan con diferentes inmunofilinas intracelulares, estos agentes en última instancia inhiben la actividad de la calcineurina-fosfatasa, impidiendo la transferencia del factor nuclear de activación de las células T (NF-AT) al núcleo celular.

Los mecanismos responsables de la nefropatía incluirían vasoconstricción o aumento de la resistencia vascular intrarrenal. La hipótesis corriente es que los inhibidores de la calcineurina producen predominantemente vasoconstricción arterial aferente y por lo tanto alteraciones de la hemodinamia renal. Estas drogas disminuyen significativamente la tasa de filtración glomerular, el flujo sanguíneo renal y el volumen minuto urinario. La vasoconstricción está relacionada, en parte, al desbalance de la prostaglandina E2 (vasodilatadora) y el tromboxano A2 (vasoconstrictor). En adición, la ciclosporina puede aumentar la resistencia vascular sistémica por la activación del sistema nervioso simpático. Luego de la discontinuación de los inhibidores de la calcineurina, la función renal retorna a los niveles basales sin que persistan anomalías histológicas o citológicas. Sin embargo, la vasoconstricción prolongada puede producir necrosis tubular aguda y lesiones tubulointersticiales consistentes con nefrotoxicidad crónica e irreversible.

Otra hipótesis está relacionada con la inducción de la liberación de endotelina-1. La endotelina-1 es un potente vasoconstrictor liberado en el riñón y en los lechos vasculares, que actúa localmente aumentando el tono vascular, regulando el flujo sanguíneo, la tasa de filtración glomerular y la reabsorción de sodio. La endotelina-1 también puede alterar la arquitectura del nefrón puesto que promueve fibrosis intersticial y aumenta la deposición de proteínas de la matriz extracelular.

La información sobre la nefrotoxicidad inducida por inhibidores de la calcineurina en pacientes con trasplantes no-renales y con desordenes autoinmunes sugiere que el deterioro renal es una condición progresiva que puede conducir a una enfermedad renal terminal y necesidad de diálisis. Son necesarios el reconocimiento precoz y la pronta intervención para prevenir o retardar el desarrollo de la lesión renal.

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA POR METALES PESADOS Y SOLVENTES ORGÁNICOS

La frecuencia de la IRA asociada a metales pesados y solventes orgánicos ha disminuido significativamente en los

Tabla 101/5. IRA provocada por metales pesados y solventes orgánicos

Metales pesados	Mercurio, arsénico, plomo, bismuto, uranio, bario, oro, talio, plata, antimonio, cobre, hierro, cadmio
Solventes orgánicos	Tetracloruro de carbono, tricloroetileno y tetracloroetileno, etilenglicol, otros glicoles

últimos treinta años. Esta tendencia parece depender de la suspensión del uso medicinal del mercurio y del bismuto, así como del abandono del uso hogareño de tetracloruro de carbono y su reemplazo por solventes menos tóxicos. En la actualidad, la mayoría de los episodios de nefrotoxicidad por metales pesados o solventes se presentan por circunstancias accidentales, intentos de suicidio o por la ingesta de sustitutos del alcohol.

En la Tabla 101/5 se indican distintos metales y solventes que pueden asociarse con el desarrollo de IRA.

Mercurio. El envenenamiento por mercurio frecuentemente es la consecuencia de un intento de suicidio o de un envenenamiento accidental industrial: trabajadores en laboratorios inadecuadamente ventilados, o en manufacturas de instrumentos científicos, o trabajadores de jardines que manipulan pesticidas. La intoxicación aguda por mercurio está causada por la ingestión de sales inorgánicas de mercurio, la administración iatrogénica de mercuriales orgánicos, la inhalación de vapores de mercurio elemental o por la exposición tópica con cremas con mercurio.

La exposición de las células epiteliales del tracto gastrointestinal al mercurio pueden producir sabor metálico amargo, úlceras bucales, una sensación de constricción en la garganta, quemazón retroesternal, náuseas y vómitos, dolor abdominal y diarreas frecuentemente sanguinolentas. En casos severos, colapso circulatorio e IRA.

El envenenamiento por mercurio produce en el riñón necrosis de las células tubulares e injuria glomerular, ocasionando proteinuria, presencia de cilindros epiteliales, hematuria y ocasionalmente glucosuria y aminoaciduria. Si la ingesta de mercurio es alta (0,4 gramos o más) se desarrolla oligoanuria por necrosis tubular aguda.

Si el envenenamiento es producido por ingesta, debe ser inducido el vómito y proceder al lavaje de estómago con líquidos con proteínas ricas en sulfhidrilos como la leche, o con carbón activado. Se administra BAL en dosis de 3 mg/kg de peso cada cuatro horas hasta seis dosis.

Ante el desarrollo de IRA la hemodiálisis no sólo remueve el complejo BAL-mercurio, sino que también puede remover el exceso de BAL, que puede causar hipoglucemia y convulsiones. El tratamiento precoz con BAL y hemodiálisis antes del inicio de la uremia está asociado a una disminución de la mortalidad y a la prevención del desarrollo de lesiones crónicas.

Arsénico. Las fuentes del envenenamiento pueden ser accidentales, homicidas o suicidas. En la actualidad la ingestión o inhalación de arsénico es consecuencia de exposición industrial o medio ambiental debido a que este metal se encuentra en herbicidas y pesticidas. Otras situaciones menos frecuentes de intoxicación aguda se deben a la contaminación de fuentes de agua.

La presentación clínica es dramática. Vómitos, diarreas frecuentemente sanguinolentas, seguidas de hipotensión y oliguria. Puede presentarse con cefaleas, calambres musculares, dolor abdominal, anemia hemolítica y coma. El arsénico produce incremento de la permeabilidad capilar, contracción de volumen e hipotensión que contribuyen a la IRA isquémica. No es sencillo documentar una lesión renal específica por arsénico.

El diagnóstico de envenenamiento por arsénico se establece en base a la exposición ocupacional, la presentación clínica y si es posible al dosaje de la excesiva excreción urinaria del metal.

El tratamiento incluye lavaje gástrico, catárticos salinos e inyecciones de BAL. Ante el desarrollo de la IRA, la hemodiálisis se indica para tratar la uremia y la remoción de los complejos BAL-arsénico. Debido al aumento del catabolismo que produce la intoxicación por arsénico, la hemodiálisis debe ser instituida tempranamente. Los pacientes que sobreviven al envenenamiento por arsénico habitualmente recuperan la función renal.

Plomo. La intoxicación por plomo tiene habitualmente un curso insidioso subagudo o crónico ocasionando un cuadro clínico renal de disfunción tubular, caracterizado por la presencia de glucosuria, aminoaciduria e hiperfosfaturia, con hipertensión arterial e insuficiencia renal crónica. El tratamiento está basado en la administración de EDTA, en dosis adecuadas al funcionalismo renal.

Tetracloruro de carbono. El tetracloruro de carbono es un solvente capaz de producir insuficiencia hepática y renal severa. Como es un líquido volátil, el envenenamiento se produce por inhalación, pero también puede ser por absorción intestinal y a través de la piel. La ingestión concomitante de alcohol puede aumentar la toxicidad del tetracloruro de carbono por el incremento de la absorción y la inducción de la metabolización a etilcloroformato.

Dependiendo de la manera de la exposición, la irritación de los ojos, piel o sensación de quemazón del tracto gastrointestinal, es seguida de manifestaciones neurológicas como confusión, cefaleas, neuritis óptica o periférica, convulsiones y coma. Son manifestaciones tempranas las náuseas, vómitos y el dolor abdominal. Más tardíamente se desarrollan una hepatitis con ictericia y hepatomegalia e IRA. El intervalo entre la exposición y el desarrollo de las complicaciones hepáticas y renales puede variar entre horas a ocho días. Otras anomalías asociadas a esta intoxicación incluyen hemorragias subconjuntivales y periorbitarias, trombocitopenia, hipoprotrombinemia y hemorragias.

El desarrollo de insuficiencia hepática y renal luego de un inicio de manifestaciones neurológicas y digestivas sugiere fuertemente el diagnóstico de intoxicación por tetracloruro de carbono.

El tratamiento inicial comprende adecuada ventilación y lavaje de estómago. Ante el desarrollo de IRA, la hemodiálisis reduce considerablemente la mortalidad. Si el paciente sobrevive, la recuperación de la función renal es la regla, a pesar de que ésta pueda restablecerse lentamente.

Tricloroetileno y tetracloroetileno. El tricloroetileno es un anestésico que también es usado como solvente desengrasante y limpiador. Este producto produce necrosis hepática centrolobulillar y menos frecuentemente IRA. La insuficiencia renal habitualmente es leve a moderada con proteinuria y alteración leve de la función de filtración.

El tetracloroetileno es un solvente que se utiliza como limpiador y desengrasante. La mayor toxicidad es la hepática pero puede producir también toxicidad renal de manera parecida a la del tetracloruro de carbono.

Etilenglicol. El etilenglicol se utiliza como anticonge-

lante. Es un producto incoloro, inodoro, soluble en agua y viscoso. Su toxicidad se produce a través de la conversión en ácido oxálico. La dosis letal del etilenglicol es 2 mL por kilo de peso corporal.

El cuadro clínico presenta tres etapas características. La primera, 30 minutos a doce horas después de la ingesta, evidencia disfunción del sistema nervioso central en forma de mareos, hiperactividad, confusión, convulsiones y coma. Habitualmente estos síntomas están asociados a acidosis metabólica severa e hipocalcemia. En la segunda etapa, doce a veinticuatro horas luego de la ingesta, aparecen taquipnea, cianosis, edema pulmonar e insuficiencia cardiaca congestiva. Si el paciente sobrevive al segundo o tercer día de la ingestión, desarrolla IRA, dolor en flanco, proteinuria y cristaluria de oxalato. La severidad de la IRA puede variar de leve a severa.

El diagnóstico de intoxicación por etilenglicol debe plantearse en cualquier paciente que se presenta con un síndrome similar a la intoxicación por alcohol, pero sin el aliento alcohólico, coma con una acidosis severa con aumento del anión gap o un análisis de orina que evidencie una cristaluria masiva de oxalato de calcio.

El tratamiento consiste en prevenir el desarrollo de la IRA. Luego de la administración de bicarbonato de sodio y calcio se debe proceder a retrasar el metabolismo y eliminar el etilenglicol. El etanol compite con el etilenglicol por la dehidrogenasa del alcohol, teniendo una mayor afinidad por la enzima. Se debe administrar alcohol por vía endovenosa o sonda nasogástrica hasta la instauración de hemodiálisis, durante la cual se incrementa la dosis. Los niveles de etanol deben ser monitorizados y mantenidos entre 100 a 200 mg/dl hasta que el etilenglicol se elimine.

Por vía oral se debe administrar una dosis de carga de 0,6 gr de etanol/kg de peso corporal, seguido de una dosis de mantenimiento de 66 mg/kg/hora, en no alcohólicos y de 154 mg/kg/hs en alcohólicos, hasta la hemodiálisis. Cuando ésta se inicia se aportarán 240 mg/kg/hora.

Los pacientes que se tratan con perfusión con cartuchos de carbón activado requieren una dosis mayor de etanol oral durante las primeras horas del tratamiento.

El fomepizole (4-metilpirazole) inhibe a la alcohol dehidrogenasa rápida y competitivamente en forma más rápida que el etanol. También es efectivo en intoxicaciones con metanol, isopropanol y dietilenglicol. Habitualmente es bien tolerado aunque en ocasiones puede producir cefaleas, náuseas, mareos, eosinofilia y aumento transitorio de enzimas hepáticas. El tratamiento debe iniciarse tan rápidamente como sea posible, con la sospecha del envenenamiento o documentación de concentración sérica de etilenglicol mayor de 20 mg/dl. La dosis de carga es de 15 mg/kg seguida de 10 mg/kg cada doce horas por dos días, luego se continúa con 15 mg/kg cada doce horas hasta que el nivel de etilenglicol sérico sea menor de 20 mg/dL. Esta es una droga dializable, por lo que en casos de hemodiálisis hay que incrementar la dosis.

Otra maniobra terapéutica es la administración de manitol a los fines de producir diuresis forzada y minimizar la precipitación de oxalato a nivel de los túbulos. Debe administrarse cuidadosamente controlando la respuesta diurética. Deben administrarse tiamina (100 mg IM en cuatro dosis diarias) y piridoxina (500 mg IM en cuatro dosis diarias) que actúan produciendo una interferencia metabólica con el etilenglicol, promoviendo la conversión de glioxalato en glicina.

Si la terapéutica se instituye inmediatamente, el paciente puede recuperarse de la insuficiencia renal o atenuar el curso y el desarrollo de lesiones crónicas.

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA EN LA SEPSIS

La sepsis y el shock séptico constituyen la causa más importante de IRA en los pacientes críticos, siendo responsables del 50% de los casos de IRA en terapia intensiva. A pesar de la creciente competencia en soportar órganos vitales individuales y en resucitar a los pacientes, la incidencia y la mortalidad de la IRA asociada a la sepsis alcanza al 70%. Una posible explicación de porque, a pesar del tratamiento, la IRA es tan común en la sepsis severa y en el shock séptico y porque la mortalidad es elevada se relaciona con el escaso conocimiento de la patogénesis de la IRA en los pacientes sépticos.

El conocimiento de la patogénesis de la IRA en el humano está marcadamente afectado por la falta de información histopatológica de lo que ocurre cuando disminuye la tasa de filtración glomerular en una variedad de contextos clínicos. Los modelos animales, basados en general en la injuria mediada por tóxicos o por isquemia, tampoco ha contribuido a resolver estos interrogantes.

Un paradigma mayor que ha sido derivado de las observaciones en animales y humanos con shock hipodinámico (hemorrágico, cardiogénico o aun séptico) es que la IRA es el resultado de la isquemia renal. Este reconocimiento implica que la restauración de un flujo sanguíneo renal adecuado debería ser la primera medida de protección renal en los pacientes críticos. En el caso de la sepsis, sin embargo, existe un volumen minuto cardiaco normal o aumentado, y ello dificulta la aceptación de la presencia de una disminución del flujo sanguíneo renal como causal de la IRA.

En varios estudios experimentales de IRA séptica, el flujo sanguíneo renal disminuye luego de la inducción de la sepsis o de la endotoxemia. Esto resulta no sólo en una reducción de la filtración glomerular, sino también, si la hipoperfusión es severa y prolongada, en el deterioro metabólico y la disminución del contenido de fosfatos de alta energía, causando posiblemente muerte celular, necrosis tubular aguda e IRA.

Por otra parte, otros estudios demuestran que la circulación renal participa de la vasodilatación sistémica observada durante la sepsis severa y el shock séptico, de modo que el flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular no disminuyen, y que el desarrollo de IRA se produce no en el contexto de una hipoperfusión renal sino de una perfusión renal adecuada o incluso aumentada. Para decirlo simplemente, no se conoce qué ocurre con el flujo sanguíneo renal en la sepsis humana hiperdinámica.

En conclusión, la hipoperfusión renal puede desempeñar un rol importante en los estados hipodinámicos pero es improbable que desempeñe algún rol en el desarrollo de IRA durante la sepsis hiperdinámica, estado observado en la mayoría de los pacientes sépticos críticos con IRA grave.

Se puede postular que, aunque exista un flujo sanguíneo renal global preservado o incluso incrementado en la sepsis hiperdinámica, se podría producir una redistribución interna del flujo sanguíneo favoreciendo la corteza. Estos eventos hemodinámicos intrarenales podrían afectar la función renal. Sin embargo, su favorable modificación con la terapéutica vasoconstrictora se opondría al

concepto precedente. En definitiva, aunque los cambios hemodinámicos podrían ser importantes, es probable que sólo representen una parte de los mecanismos responsables de la pérdida de función.

Deberían existir, a partir de los conceptos anteriores, otros mecanismos que participarían de la génesis de la IRA en la sepsis. Estos factores podrían ser inmunológicos o tóxicos. La sepsis se caracteriza por la liberación de una gran cantidad de citoquinas inflamatorias, metabolitos del ácido araquidónico, y otros mediadores biológicamente activos. Un gran cuerpo de datos experimentales sugieren que estos varios mediadores y mecanismos neuroendocrinos podrían estar involucrados en la patogénesis de la disfunción orgánica en la sepsis.

Las células pueden morir por dos mecanismos: necrosis y apoptosis. La necrosis resulta de una depleción severa de ATP y conduce a un colapso rápido y no coordinado de la homeostasis celular. La apoptosis es una forma de muerte celular que es mediada por mecanismos bioquímicos determinados genéticamente y se caracteriza morfológicamente por el entumecimiento celular, formación de bullas en la membrana, condensación de la cromatina y fragmentación nuclear. Jo y col. han demostrado recientemente que la apoptosis de las células tubulares por citoquinas inflamatorias y lipopolisacáridos es un mecanismo posible de disfunción renal en la endotoxemia. Hallaron que si se administran altas dosis de TNF a células del túbulo contorneado proximal en cultivo, se produce un aumento de la expresión del Fas mRNA, la proteína asociada con la muerte celular, así como un aumento en la fragmentación del ADN. Otros autores han comprobado que el TNF y los LPS desarrollan muerte celular por apoptosis en células del endotelio glomerular de bovinos. Estos efectos se caracterizan por un aumento de proteínas proapoptóticas y una disminución de proteínas antiapoptóticas. Estos mecanismos biológicos podrían ser los responsables de la muerte celular y de la necrosis tubular aguda en ausencia de cambios hemodinámicos significativos.

La insuficiencia renal aguda no puede tratarse efectivamente si no se resuelven los distintos problemas inducidos por el cuadro séptico.

El tratamiento precoz del shock, con un aporte suficiente de volumen es obligatorio para impedir el desarrollo de la insuficiencia renal. El objetivo será mantener a los pacientes en equilibrio de volemia o con un balance ligeramente negativo. Hay que evitar la sobrecarga de fluidos, aun durante cortos períodos de tiempo. Estudios recientes en humanos sugieren que el empleo liberal de fluidos y la resucitación con almidones no sólo no aumenta la sobrevida, sino que puede tener consecuencias negativas, incluyendo el aumento de la incidencia de IRA y requerimiento de técnicas dialíticas. Ello no quiere decir que los pacientes se encuentren hipovolémicos, por cuanto ésta sería la causa principal del desarrollo de oliguria prerrenal, incrementando por otra parte los riesgos de las nefrotoxinas. En caso necesario, se podrá mantener un rendimiento renal mayor con el empleo de catecolaminas (dopamina o noradrenalina) y diuréticos (furosemida y/o manitol). Si el tratamiento conservador no es efectivo, la hemofiltración ofrece una terapia de sustitución recomendable. En estos casos tanto la diuresis forzada como la hemofiltración deben monitorizarse cuidadosamente. El diagnóstico de un equilibrio adecuado de fluidos es sumamente difícil en estos pacientes. Se debe tener pre-

sente que incluso la presencia de edema periférico no excluye la existencia de un déficit de volemia efectiva.

La hipótesis de que un exceso de TNF- α y/o IL-1 β podría estar involucrado en el desarrollo de la falla pluriparenquimatosa, ha permitido postular que su extracción de la circulación sería beneficiosa. En el año 1986, Gotloib y col. observaron que la terapia de reemplazo renal podía remover mediadores inflamatorios del plasma de los pacientes sépticos. Luego de ello, Stein y col. describieron una mejoría hemodinámica asociada con la hemofiltración en cerdos luego de la administración de endotoxinas intravenosas. La hemofiltración continua venovenosa (CVVH) permite la extracción de cantidades significativas de macromoléculas (peso molecular de 30 kilodaltons) cuando se utilizan membranas de alta permeabilidad. Bellomo mostró depuraciones de 30,7 y 36,1 l/día para TNF α e IL-1 β , respectivamente, con una tasa total de excreción de 14,1 y 10,6 ng/día. La excreción se realiza principalmente a través de ultrafiltración, aunque otros autores han comprobado una adsorción importante por las membranas hidrofóbicas. A pesar de estos hallazgos, habrá que clarificar algunos aspectos antes de que la eliminación extracorpórea de citocinas sea aceptada como relevante clínicamente. Se deben desarrollar más estudios en este campo, pero es de gran importancia explorar el potencial de estos métodos para aplicaciones futuras.

DETERIORO RENAL ASOCIADO CON EL AUMENTO DE LA PRESIÓN ABDOMINAL

Un gran número de estudios clínicos ha demostrado que el aumento de la presión intraabdominal (PIA) por encima de 15 mm Hg se asocia en forma independiente con un deterioro de la función renal y con un aumento de la mortalidad. En la actualidad, existe evidencia irrefutable para admitir que la hipertensión intraabdominal (HIA) es un factor causal directo e independiente del deterioro renal. La falla renal es una de las mayores expresiones del Síndrome compartimental abdominal. Considerando que la prevalencia de la hipertensión abdominal alcanza al 40% y del Síndrome compartimental abdominal al 5-10% en pacientes postoperatorios y traumatizados en terapia intensiva, se tendrá una adecuada valoración del problema. Se admite que el Síndrome compartimental abdominal es la cuarta causa de insuficiencia renal aguda en terapia intensiva.

El deterioro de la función renal asociado con el aumento de la PIA depende de múltiples factores, predominantemente relacionados con la perfusión renal, asociados con una reducción de la presión de perfusión abdominal, disminución del volumen minuto cardíaco y aumento de la resistencia vascular sistémica. Además de ello existen alteraciones de factores humorales y neurogénicos que agravan el deterioro renal. El riesgo de deterioro renal con la hipertensión intraabdominal (HIA) es exacerbado por la hipovolemia y otros factores tales como la sepsis.

Dos grandes ensayos clínicos (Sugrue y col., 1995, 1999) enrolaron en forma prospectiva más de 350 pacientes de terapia intensiva y avalan la asociación entre la HIA y el deterioro renal. En el mayor estudio prospectivo de 276 pacientes, la HIA fue considerada un factor causal independiente de deterioro renal. De los 107 pacientes con HIA, el 32,7% desarrollaron deterioro renal, comparado con el 14,1% de aquellos con PIA normal. Otros

estudios han comprobado que el deterioro renal depende de la magnitud del aumento de la PIA; la incidencia de deterioro renal se duplica cuando la PIA alcanza más de 25 mm Hg.

La fisiopatología del deterioro renal con el aumento de la PIA es multifactorial, dependiendo de uno o más de los siguientes factores: 1) formando parte de la respuesta inflamatoria sistémica y del síndrome de fallo orgánico múltiple; 2) reducción del volumen minuto cardíaco, 3) elevación de la presión venosa renal, y 4) elevación de la presión parenquimatosa intrarrenal. Uno o más de estos factores puede producir una reducción de la presión de perfusión renal y una subsecuente caída de la tasa de filtración glomerular y del volumen minuto urinario (Fig. 101/2).

El efecto directo más probable del aumento de la PIA es un aumento de la resistencia vascular renal asociado con una moderada reducción en el volumen minuto cardíaco. Se ha sugerido que la disminución del gradiente de filtración (GF) es fundamental para explicar el deterioro renal en el síndrome compartimental abdominal producido por el aumento de la PIA. El gradiente de filtración es la fuerza mecánica a través del glomérulo y es igual a la diferencia entre la presión de filtración glomerular (PFG) y la presión en el túbulo proximal (PTP). En presencia de HIA, la PTP puede ser asumida como igual a la PIA, y por lo tanto la PFG puede ser estimada como la presión arterial media (PAM) menos la PIA ($GF = PFG - PTP = PAM - 2 \times PIA$). Como consecuencia de ello, la oliguria es uno de los primeros signos visibles de la HIA.

Muchos autores han insistido en la necesidad de realizar una descompresión abdominal rápida, para evitar el daño renal irreversible. Se ha propuesto que la descompresión abdominal revierte las secuelas del aumento de la PIA. Meldrum y col. informaron una incidencia de respuesta del 100% con la descompresión, pero otros autores no son tan optimistas en este sentido, dependiendo la

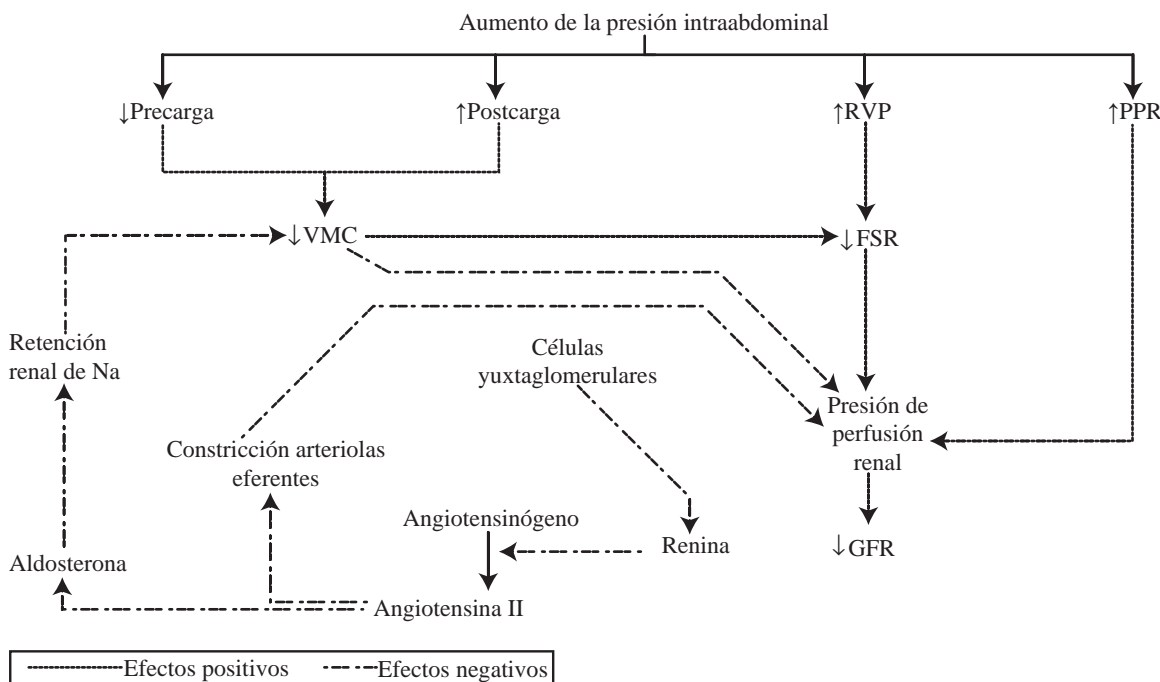
respuesta de la patología de base, el tiempo transcurrido entre el aumento de la PIA y la descompresión abdominal, y las medidas de resucitación impuestas.

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA POR RABDOMIÓLISIS

La rabdomiólisis es un síndrome en el cual la desintegración del músculo esquelético resulta en la liberación de grandes cantidades de componentes tóxicos de las células musculares en el plasma. La etiología de la injuria del músculo esquelético es múltiple, incluyendo el estrés muscular excesivo y la isquemia, defectos genéticos, y daño tóxico o físico directo. El mayor volumen de casos está asociado con el síndrome de aplastamiento que se produce durante desastres naturales o en episodios bélicos, y que se analiza en el capítulo de Traumatismo de los miembros, en el Módulo de Injuria Traumática. Recientemente se ha observado un aumento considerable de los casos inducidos por drogas y alcohol, siendo la causa del 81% de los casos observados en los hospitales generales.

Etiología

La rabdomiólisis inducida por drogas puede ser dividida en primaria o secundaria a efectos miotóxicos. Se han implicado más de 150 medicaciones y toxinas como causales de rabdomiólisis (Tabla 101/6). Algunos de los mecanismos directos propuestos por los cuales estas medicaciones alteran la función miocítica son la inhibición del metabolismo cálcico por el retículo sarcoplásmico, el deterioro de la producción de ATP produciendo disrupción de la membrana celular, y alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos. Los mecanismos secundarios incluyen coma inducido por drogas produciendo una inmovilización prolongada y compresión muscular, convulsiones, y mioclonías produciendo un aumento de la demanda de oxígeno del músculo esquelético. El trauma como conse-



RVP: resistencia vascular periférica; PPR: presión parenquimatosa renal; VMC: volumen minuto cardíaco; FSR: flujo sanguíneo renal; GFR: tasa de filtración glomerular

Fig. 101/2.- Posibles mecanismos de deterioro renal en pacientes con aumento de la PIA.

Tabla 101/6. Drogas que pueden producir rabdomiólisis.

Acetaminofen	Cafeína	Hidrocarburos	Metanfetaminas	Estricnina
Amoxapina	Monóxido de carbono	Hidrocortisona	Metanol	Succinilcolina
Anfetaminas	Hidrato de cloral	Hidroxicina	Mineralocorticoides	Simpaticomiméticos
Anfotericina B	Clorpromazina	Anestésicos	Morfina	Teofilina
Anticolinérgicos	Cocaína	Isoniazida	Narcóticos	Vasopresina
Antidepresivos	Dexametasona	Isopropil alcohol	Neurolépticos	Ant. de serotonina
Antihistaminicos	Benzodiacepinas	Ketamina	Fenciclidina	Butirofenonas
Antipsicóticos	Diuréticos	Licorice	Fenofarbital	Marihuana
Baclofen	Ecstasy	Litio	Fenotiazinas	Heroína
Barbitúricos	Etanol	Fenitoina	Prednisona	Salicilato
Acido lisérgico	Estatinas			

cuencia de la alteración del estado de conciencia inducido por drogas puede producir isquemia tisular y lesiones por aplastamiento.

Fisiopatología

La rabdomiólisis es definida como el síndrome clínico y bioquímico en el cual se produce la liberación de los constituyentes intracelulares de los miocitos en el fluido extracelular y la circulación. La mioglobina es una proteína que funciona como un transportador de oxígeno que mantiene la capacidad de las células musculares de consumir oxígeno. El nivel normal de mioglobina en el suero es de 3 a 80 µg/L. El nivel sérico de mioglobina es dependiente de la tasa de filtración glomerular. Cuando se lesionan 100 g de tejido muscular, la proteína sérica alcanza su nivel de saturación. Toda la mioglobina por encima de 230 mg/L es filtrada a través del glomérulo. La presencia de mioglobina en la orina puede producir una pigmentación marrón si el nivel excede 1 g/L. Con un pH por debajo de 5,6, la mioglobina se disocia en ferrihemato y globulina. El ferrihemato produce un deterioro directo de la función renal, inhibición de los mecanismos de transporte tubular y muerte celular. La insuficiencia renal aguda mioglobinúrica puede ser explicada por un efecto directo de nefrotoxicidad por el ferrihemato, obstrucción tubular por precipitación de cilindros de mioglobina, y alteraciones en la tasa de filtración glomerular.

Diagnóstico

La rabdomiólisis se puede presentar con una amplia variedad de síntomas clínicos que varían entre mialgias moderadas a una severa insuficiencia renal aguda. Los músculos pueden aparecer tensos, rígidos, o blandos. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con rabdomiólisis inducida por drogas no presentan edema ni tensión sobre los músculos involucrados en el momento de la admisión. Los mismos se desarrollan como un "fenómeno de segunda onda" cuando un aumento retardado en la presión del compartimento facial produce neuropatías por compresión, edema y tensión.

La mioglobina puede ser detectada en la orina en niveles tan bajos como 5 a 10 mg/l, con una cinta reactiva que utiliza la reacción de ortotoluidina. La hemoglobinuria también puede producir una reacción positiva, sin embargo, el plasma es rosado, y se encuentran glóbulos rojos en la evaluación microscópica de la orina. La mioglobinuria puede preceder y resolverse antes de que aumente la creatin-kinasa (CK) debido a su corta vida media de una a tres horas, por lo que una reacción negativa a la ortotoluidina no descarta el diagnóstico de rabdomiólisis.

La liberación de CK en el suero puede alcanzar nive-

les de varios miles. La degradación de aproximadamente 200 g de músculo puede producir un aumento en el suero de la CK. La determinación de CK es el indicador bioquímico más sensible de rabdomiólisis. La concentración sérica comienza a aumentar a las dos a 12 horas luego del insulto inicial y alcanza su máximo en tres a cinco días. Se debe tener en cuenta que en las horas iniciales de la rabdomiólisis, la CK sérica puede ser normal.

Con la desintegración masiva de miocitos, otros elementos intracelulares pueden ser liberados al plasma. Una cantidad sustancial de fluido se puede acumular dentro de los músculos afectados produciendo un síndrome compartimental local. La liberación de potasio intracelular puede asociarse con una significativa hipercalemia, que aumenta el riesgo de arritmias cardíacas y puede complicar una IRA preexistente.

En las etapas iniciales de la rabdomiólisis, el calcio se acumula dentro de los músculos con la resultante hipocalcemia. Durante las fases tardías, el calcio se moviliza desde el tejido muscular necrótico y produce hipercalemia. La liberación de fosfato contribuye a la hipocalcemia formando productos de fosfato de calcio que se depositan en los tejidos musculares. Otras anormalidades metabólicas incluyen acidosis metabólica, hiperuricemia, elevación de la LDH, aldolasa, creatinina, urea y aminotransferasas.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento de la rabdomiólisis es interrumpir la destrucción muscular. En caso de existir excitación psicomotriz, convulsiones o movimientos anormales, se deben controlar con agentes farmacológicos. El tratamiento de la hipertermia es esencial utilizando medidas de control térmico y controlando la hiperactividad con benzodiacepinas. Las anormalidades electrolíticas que deben ser corregidas son la hiponatremia, hipernatremia, hiperglucemia, hipocalcemia y disminución del fósforo. Si se presenta un síndrome compartimental, la presión compartimental debe ser medida. Si la misma supera los 30 a 50 mm Hg, se debe considerar la realización de una fasciotomía. La alcalinización de la orina y el empleo de manitol se han demostrado efectivos en algunos pacientes con insuficiencia renal aguda. En el caso de la rabdomiólisis inducida por drogas, la eliminación del agente tóxico puede constituir el único tratamiento necesario.

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA

La IRA prerrenal en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda o crónica se produce por la disminución del flu-

jo sanguíneo renal debido al inadecuado volumen minuto cardíaco. Esta disminución puede ser atribuible a un infarto agudo de miocardio, la exacerbación de una insuficiencia cardíaca preexistente, hipovolemia por hiperduresis, inadecuada resucitación con fluidos, o hipervolemia. La subsiguiente hipoperfusión del riñón inicia la lesión celular y la muerte predominantemente en la *pars recta* de los túbulos proximales y en la rama fina ascendente del asa de Henle. La injuria tubular y la muerte celular producen una disminución de la tasa de filtración glomerular y del volumen minuto urinario. La obstrucción tubular, la retrodifusión del filtrado glomerular y la alteración de las resistencias en los vasos aferentes y eferentes glomerulares por alteración de la producción local de sustancias vasoactivas compromete aún más la función renal. El reconocimiento precoz de la azoemia prerrenal a partir del descenso del volumen minuto cardíaco es importante para prevenir la progresión de la lesión hacia una necrosis tubular aguda.

La hemodinamia glomerular en la insuficiencia cardíaca está determinada por las adaptaciones renales a la disminución del volumen minuto cardíaco. Las adaptaciones se producen a tres niveles diferentes: en primer lugar a nivel de las arteriolas aferentes determinando qué fracción del volumen minuto cardíaco recibirá el riñón. El segundo sitio de regulación es a nivel del ovillo glomerular, determinando qué fracción del flujo plasmático renal se convertirá en un filtrado glomerular libre de proteínas, siendo el resto derivado a los sectores eferentes. En el tercer sitio se determina qué fracción del volumen filtrado en el capilar glomerular se reabsorberá a través del TCP y retornará al espacio extracelular. Las respuestas adaptativas ante un descenso del índice cardíaco pueden producirse en los tres sitios citados con el objeto de mantener el volumen circulante arterial.

En los pacientes portadores de insuficiencia cardíaca se puede producir insuficiencia renal en diferentes situaciones específicas: insuficiencia cardíaca crónica, insuficiencia cardíaca aguda, IRA producida o agravada por el tratamiento de la insuficiencia cardíaca o empleo de drogas específicas.

Insuficiencia cardíaca crónica. Recientemente se ha hecho hincapié en un síndrome particular de falla conjunta cardíaca y renal, denominado de insuficiencia cardiorenal (CRI). Este término implica la existencia de un severo daño orgánico tanto en el corazón como en el riñón, aunque habitualmente también está presente un conjunto relevante de disturbios funcionales reversibles.

La dificultad inicial principal es reconocer la presencia de insuficiencia cardíaca y renal concomitante. En efecto, la presencia de un deterioro significativo de la reserva funcional renal puede asociarse con valores *cuasi* normales de creatinina plasmática. La detección de una falla renal inaparente es importante debido a que alteraciones relativamente mínimas de la función renal se asocian con un aumento significativo de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio y aquellos que deben ser sometidos a cirugía cardíaca o vascular.

Algunos de los mecanismos por los cuales la disfunción renal contribuye a la progresión de la enfermedad cardíaca incluyen la sobrecarga crónica de volumen, la activación del sistema de renina angiotensina aldosterona y del sistema nervioso central, incluyendo efectos deletéreos de los mismos, que favorecen la remodelación

cardíaca y la fibrosis. En ocasiones, la agravación de la función renal puede estar relacionada con terapéuticas utilizadas en estos pacientes, como es el caso de los diuréticos de asa y los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina.

El reconocimiento de este síndrome se basa en algunos hallazgos sutiles que pueden indicar un alto riesgo de insuficiencia renal aguda sobrepuesta a el fallo cardíaco, tal como se describe en la Tabla 101/7.

El manejo de los pacientes con síndrome de insuficiencia cardiorenal es demandante. Requiere de un conocimiento profundo de las circunstancias particulares renales, hemodinámicas y de medio interno de cada paciente. La terapéutica siempre debe ser individualizada, priorizando la preservación del equilibrio en cada paciente puntual. El manejo debe estar dirigido a objetivos realistas, intentando preservar lo mejor posible el balance antes que perseguir la normalización de parámetros, debiendo tolerarse en algunos casos la persistencia de signos y síntomas deficitarios. Esto es particularmente importante en pacientes con disminución extrema de la función ventricular izquierda.

Insuficiencia cardíaca aguda. La presencia de fallo renal en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda ha sido estudiada en dos situaciones particulares, el shock cardiogénico y la cirugía cardíaca con circulación extracorpórea.

El shock cardiogénico que complica al infarto agudo de miocardio se asocia con una sustancial mortalidad y es la causa más frecuente de muerte en pacientes hospitalizados con infarto de miocardio. En el estudio SHOCK, Hochman y col. comprobaron que entre los pacientes con shock cardiogénico, el 13% de los tratados con revascularización precoz y el 24% de los tratados con terapéutica médica exclusivamente desarrollaron insuficiencia renal aguda. En el estudio de Koreny y col., que incluyó pacientes no seleccionados con shock cardiogénico, la incidencia de insuficiencia renal aguda fue del 33%.

La insuficiencia renal aguda en el shock cardiogénico es la resultante de la inadecuada perfusión del riñón. La injuria renal es mínima si el flujo sanguíneo puede ser restaurado rápidamente. Sin embargo, la persistencia del compromiso hemodinámico puede conducir a la necrosis tubular isquémica. Se ha comprobado una mayor incidencia de IRA en pacientes con índice cardíaco bajo o que requirieron altas dosis de epinefrina y dobutamina. La terapéutica para la insuficiencia renal es limitada. Ni la hemofiltración ni la revascularización precoz se asocian con la sobrevida, y en el estudio de Koreny, la mortalidad fue del 87% para los pacientes con insuficiencia renal aguda, en comparación con el 53% para aquellos

Tabla 101/7. Hallazgos en pacientes con insuficiencia cardiorenal que indican un alto riesgo de IRA.

1. Sodio urinario persistentemente bajo, a despecho del uso de dosis máximas de diuréticos.
2. Aumento de la relación urea/creatinina plasmática y del ácido úrico.
3. Presión arterial media < 80 mm Hg.
4. Hiponatremia, como indicador de una activación máxima de los sistemas de compensación neurohumoral.
5. Cambios, aun menores, en el volumen circulante efectivo.
6. Otros: uso de contraste angiográfico, edad avanzada, cirugía mayor, diabetes mellitus.

sin insuficiencia renal. En un análisis de regresión múltiple, la IRA fue el único predictor independiente de mortalidad hospitalaria.

La situación particular planteada por la respuesta renal a la cirugía cardíaca con circulación extracorpórea ha sido extensamente estudiada. A pesar de todas las medidas preventivas tomadas en pacientes que serán sometidos a cirugía cardíaca, ninguna ha mostrado una adecuada efectividad. Estas medidas incluyen el empleo de bajas dosis de dopamina, diuréticos de asa o manitol. A pesar de tales tratamientos, el 1 al 4% de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca desarrolla una IRA oligúrica o anúrica y casi el 30% tiene algún grado de compromiso renal (Bellomo, 1998). En el grupo específico de pacientes admitidos a UTI luego de cirugía cardíaca, Manganó y col. informaron una incidencia de IRA, definida por la necesidad de diálisis luego de la cirugía, del 1,4% en 2.222 pacientes. Chertow y col., en una gran base de datos de 42.773 pacientes sometidos a cirugía cardíaca, utilizando la misma definición observaron una incidencia similar de 1,1%.

La IRA producida en el paciente con cirugía cardíaca puede seguir tres patrones:

Tipo 1: Insulto perioperatorio agudo con resolución rápida, como en el caso de un taponamiento cardíaco postquirúrgico con bajo volumen minuto cardíaco e hipotensión, resuelto rápidamente. La disfunción renal se produce por este episodio y continúa su evolución a pesar del retorno de la hemodinamia a parámetros adecuados. Se suele producir oliguria, con un pico en la creatinina plasmática entre el día tres o cuatro y un comienzo de resolución hacia el día siete u ocho del postoperatorio. A menudo estos pacientes pueden ser tratados con medidas de soporte, que incluyen reposición de volumen y mantenimiento de diuresis con diuréticos de asa, preferentemente en infusión continua. El obtener una diuresis abundante puede evitar instituir medidas de reemplazo de la función renal.

Tipo 2: Es característica de los pacientes con inestabilidad hemodinámica sostenida y severa disfunción cardiovascular. Es el caso del paciente con una rotura del septum ventricular por un infarto con necesidad urgente de cirugía, o de aquellos que presentan dificultades en la estabilización hemodinámica cuando se desconectan de la circulación extracorpórea. Estos pacientes suelen requerir cirugía con balón de contrapulsación y soporte mecánico poscirugía. La IRA será severa y evolucionará en forma paralela a la insuficiencia cardíaca. La institución temprana de medidas de soporte renal con métodos continuos de depuración puede mejorar la situación hemodinámica, evitar la sobrecarga de volumen y las alteraciones electrolíticas y del estado ácido base, y probablemente logre el *clearance* de algunas sustancias depresoras de la función miocárdica. El pronóstico de estos pacientes es peor que en el tipo 1.

Tipo 3: Afectación similar a la del tipo 2, pero complicada por insultos renales adicionales, en particular la hemorragia o la sepsis de cualquier origen. Estos pacientes tienen una mortalidad muy elevada.

Insuficiencia renal aguda por inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECAs). En esta sección se comentarán los aspectos relacionados con los pacientes que desarrollan IRA en el contexto del tratamiento de la insuficiencia cardíaca con IECAs. La IRA asociada al uso de IECAs es definida como la declina-

ción rápida de la función renal (aumento de la creatinina plasmática mayor de 0,5 mg/dl), en ausencia de cualquier insulto isquémico conocido y con recuperación funcional al suspender la droga.

Este cuadro ha sido descrito con frecuencia creciente a partir de la generalización del uso de los IECAs para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva, la hipertensión arterial y las enfermedades glomerulares de curso crónico. Varios reportes del inicio de los '80 describieron la caída del filtrado glomerular, generalmente en forma reversible, en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) que comenzaron a recibir captopril. Packer y col. evaluaron a 104 pacientes con ICC tratados con captopril o enalapril, de los cuales 34 desarrollaron IRA. Los que presentaron IRA recibían mayor dosis de diuréticos y tenían menor presión venosa central que el grupo sin deterioro funcional. La azoemia se resolvió en todos los casos disminuyendo la dosis de diuréticos, sin alterar el régimen de los vasodilatadores. Ljungman y col. (CONSENSUS, 1992) encontraron un aumento de entre el 10 y el 15% en los niveles de creatinina plasmática en el grupo de tratamiento, independientemente del nivel basal de creatinina. Este aumento fue inversamente proporcional al valor de presión arterial diastólica al inicio del estudio. La dosis de diuréticos también influyó significativamente el deterioro funcional renal. Igualmente, Oster y Materson, en una revisión reciente, demuestran que los marcadores de riesgo para desarrollar IRA en pacientes con ICC tratados con IECAs son la hiponatremia, como marcador de la activación de los sistemas presores, la hipotensión y la contracción de volumen. También se ha demostrado el desarrollo de IRA en pacientes que ya reciben IECAs y diuréticos, pero que son sometidos a dosis adicionales de diuréticos, potenciando el efecto hemodinámico sobre el riñón. En síntesis, la IRA provocada por IECAs en pacientes con insuficiencia cardíaca se producirá en aquellos en los que la filtración glomerular es muy dependiente de la activación del sistema renina-angiotensina. El tratamiento de este trastorno debe realizarse aportando soluciones salinas, suspendiendo los diuréticos y disminuyendo o suspendiendo temporariamente los IECAs.

El reporte de Wynckel y col. llama la atención sobre 64 pacientes ingresados en UTI por IRA asociada a IECAs y seguidos por cinco años. El 89% de los pacientes tenía algún grado de deshidratación, sea por uso de diuréticos, pérdidas gastrointestinales u otra causa. Sólo el 19% tuvo estenosis de la arteria renal y el dato destacado es que el 11% requirió tratamiento dialítico transitorio debido a la severidad del proceso. Este informe es un llamado de atención, ya que es probable que la IRA provocada por el uso de IECAs no constituya un cuadro de fácil tratamiento y de reversión inmediata al suspender la droga o al corregir la depleción de volumen.

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA ASOCIADA A LA VENTILACIÓN MECÁNICA

La ventilación mecánica puede inducir o agravar la lesión pulmonar y es capaz de contribuir al desarrollo de fallo de órganos distantes. Una serie de ensayos clínicos han demostrado que el manejo ventilatorio puede alterar el grado de fallo orgánico y la incidencia de mortalidad en pacientes con Síndrome de dificultad respiratoria aguda. Una manifestación precoz de fallo orgánico en los pa-

cientes en UTI es la insuficiencia renal aguda, con una prevalencia variable entre 4 y 16% y una mortalidad cercana al 70%.

Una serie de mecanismos fisiológicos y biológicos pueden relacionar la ventilación mecánica con el comienzo de la IRA, pero la contribución específica en un paciente determinado es difícil de establecer debido a que el proceso de base que requiere de la asistencia ventilatoria también puede afectar en forma adversa la función renal.

La ventilación mecánica puede inducir necrosis tubular aguda conduciendo a la IRA por tres mecanismos distintos: a) a través de un efecto sobre los gases arteriales; b) a través de un efecto sobre los flujos sanguíneos sistémicos y renales; y c) desencadenando una respuesta inflamatoria pulmonar, conocida como biotrauma, con la consecuente liberación de mediadores a la circulación sistémica (Fig. 101/3).

Los efectos desfavorables de la ventilación mecánica se hacen más significativos en presencia de comorbilidades. En presencia de una injuria pulmonar aguda, es más difícil mantener un intercambio gaseoso normal, y en general se debe aceptar una hipoxemia moderada y eventualmente hipercapnia. El flujo sanguíneo renal puede además ser comprometido por una disminución del volumen minuto cardíaco como consecuencia de las elevadas presiones intratorácicas. Por otra parte, el impacto del biotrauma no está limitado al pulmón sino que puede asociarse con una respuesta inflamatoria sistémica. Estos efectos sobre la función renal pueden ser agravados durante la sepsis, en función de los mecanismos ya descritos. Esta serie de eventos se reflejan en un proceso multifactorial, resumido en la Fig. 101/3; que eventualmente puede resultar en el desarrollo de insuficiencia renal aguda. A pesar de las

dificultades para diferenciar entre los efectos de la ventilación mecánica *per se* y los de la enfermedad de base sobre la función renal, la revisión de la literatura actual sugiere que la ventilación mecánica por sí misma puede desempeñar un rol mayor en la patogénesis de la IRA en pacientes ventilados mecánicamente.

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA EN PACIENTES NEOPLÁSICOS

La insuficiencia renal aguda es una complicación grave de las neoplasias que se asocia con una morbilidad y mortalidad sustancial. De los pacientes críticos con cáncer, el 12 al 49% presentan IRA y el 9 al 32% requieren del empleo de una técnica de reemplazo renal durante su estadía en UTI. El riesgo de IRA parece ser mayor en los pacientes críticos con cáncer que en otros pacientes críticos. En esta población, la disfunción renal aguda habitualmente se produce en el contexto de múltiples disfunciones de órganos y se asocia con una incidencia de mortalidad que oscila entre el 72 y el 85% cuando se requiere tratamiento dialítico.

En definitiva, el pronóstico de esta población parece ser peor que el pronóstico de los grupos control de pacientes críticos sin cáncer que requieren terapia de reemplazo renal. En adición a la mortalidad hospitalaria, el desarrollo de una IRA puede hacer dificultoso o imposible el tratamiento óptimo del cáncer, debido a que es necesario disminuir la dosis de quimioterápicos o evitar el empleo de tratamientos potencialmente curativos.

Múltiples causas se asocian con IRA en los pacientes críticos con cáncer, pudiendo aparecer en forma combinada (Tabla 101/8). Aunque alguna de estas causas son comunes a la población general de UTI (sepsis, shock,

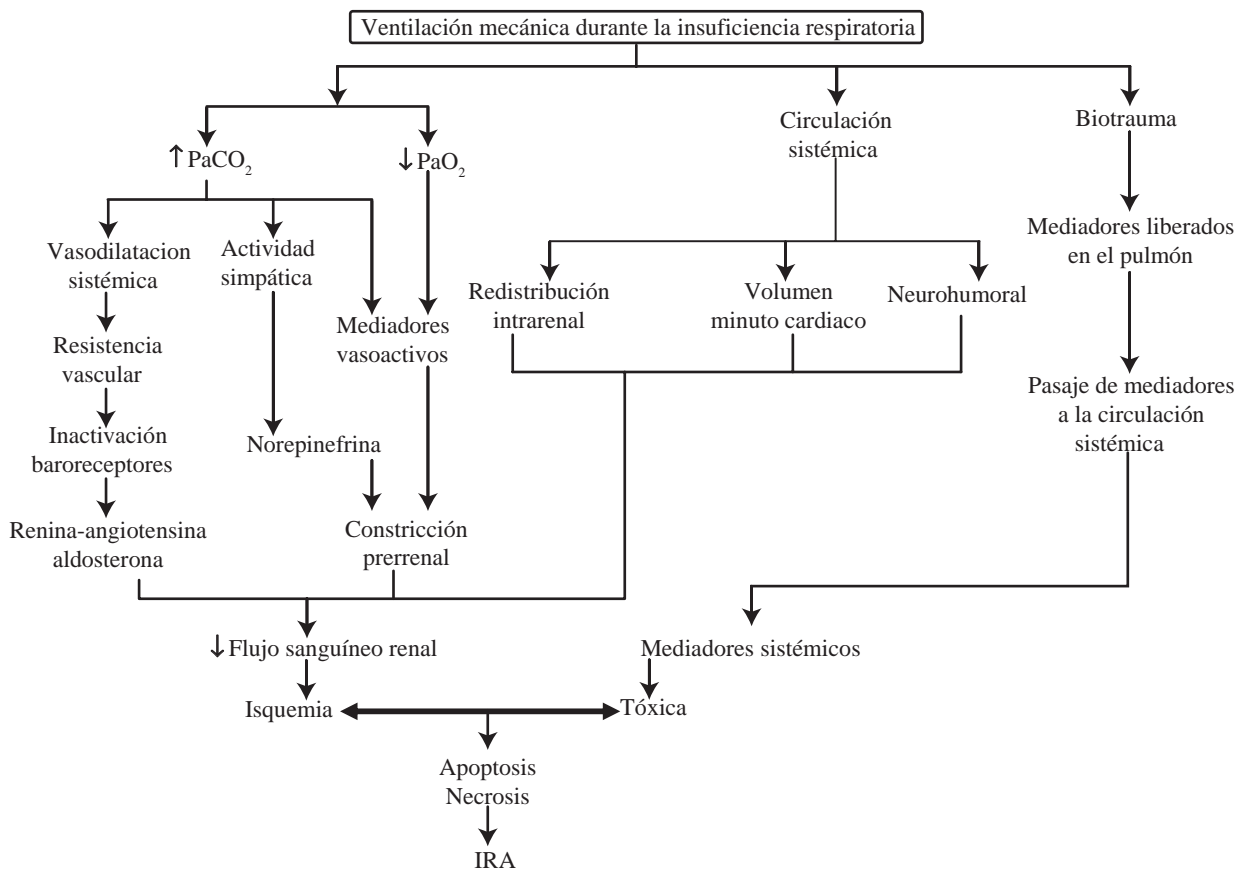


Fig. 101/3.- Mecanismos propuestos para el desarrollo de IRA durante la injuria pulmonar y la ventilación mecánica.

empleo de aminoglucósidos), algunas son específicas de la enfermedad maligna por sí o de su tratamiento.

Síndrome de lisis tumoral agudo

El Síndrome de lisis tumoral (SLT) es una complicación potencialmente fatal del tratamiento del cáncer en pacientes con enfermedades extensas, de alta replicación celular y quimiosensibles. El SLT resulta de la rápida destrucción de células malignas, con la brusca liberación de iones, proteínas y metabolitos intracelulares en el espacio extracelular. La IRA que se desarrolla en este síndrome tiene como mecanismo principal la formación de cristales de ácido úrico en los túbulos renales en forma secundaria a la hiperuricemia. Otra causa puede ser la deposición de fosfato de calcio en relación con la hiperfosfatemia.

El SLT puede desarrollarse en forma espontánea antes del tratamiento, pero habitualmente se desarrolla inmediatamente después de la iniciación del tratamiento quimioterápico. Los pacientes con insuficiencia renal crónica están predispuestos al desarrollo del síndrome y son más vulnerables a sus efectos.

Aunque este síndrome se produce en forma característica en pacientes con enfermedades hematológicas malignas de alto grado, se han descrito casos aislados en otras enfermedades malignas, incluyendo linfomas de bajo grado Hodgkin y no-Hodgkin, y en tumores sólidos como el cáncer testicular. Los factores de riesgo reconocidos para su desarrollo incluyen tumores de rápido crecimiento, quimiosensibles, presencia de una LDH >1.500 U/l, compromiso extenso de la médula ósea, hipokalemia o hipofosfatemia, e insuficiencia renal preexistente. Se han implicado distintos agentes quimioterápicos, incluyendo cisplatino, etoposido, fludarabina, metotrexate intratecal, paclitaxel, rituximab, interferon, corticoides, tamoxifeno y radiaciones ionizantes.

El reconocimiento temprano de pacientes con alto riesgo de SLT puede permitir el empleo de medidas profilácticas. La presentación clínica es variable, siendo ca-

racterísticos los hallazgos de laboratorio: hiperkalemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia e hiperuricemia.

La prevención del SLT incluye la adecuada hidratación previo a la inducción de la quimioterapia y el empleo de agentes que disminuyen la síntesis de ácido úrico (allopurinol, uricozyme, rasburicase).

La hidratación debe comenzar dos días antes y continuar dos o tres días después de la quimioterapia. La expansión de volumen con solución salina isotónica reduce la concentración sérica de ácido úrico, fosfato y potasio. Excluyendo los pacientes que presentan riesgo de sobrecarga de volumen, la administración agresiva de fluidos ha sido recomendada en todos los pacientes con riesgo de desarrollo del síndrome.

La base de la prevención y tratamiento de la hiperuricemia incluye tanto la inhibición de la formación de ácido úrico como el aumento de su *clearance* renal. La alcalinización de la orina, que fue recomendada para prevenir la precipitación del ácido úrico en los túbulos renales, está controvertida, puesto que el empleo de los inhibidores de síntesis reduce considerablemente el riesgo de la precipitación de ácido úrico, y la alcalinización de la orina puede inducir la deposición de fosfato de calcio. Si se utiliza, el objetivo es obtener un pH urinario de > 7,0, lo cual se logra administrando bicarbonato de sodio isotónico en 0,45% de solución salina con 5% dextrosa a una velocidad de 150 a 300 mL/hora.

La xantino-oxidasa cataliza la conversión de la hipoxantina y de la xantina en ácido úrico. El allopurinol es un análogo estructural de la hipoxantina y un inhibidor competitivo de la xantino oxidasa. La dosis oral de allopurinol recomendada para el tratamiento del síndrome de lisis tumoral oscila en 800 mg/día. Recientemente se ha incorporado una forma recombinante de la urato oxidasa (Rasburicase®), que convierte el ácido úrico en una forma más soluble para facilitar su excreción. El producto es eficiente y bien tolerado, demostrándose que disminuye significativamente los niveles plasmáticos de ácido úrico dentro de las cuatro horas de la primera dosis.

Tabla 101/8. Causas de insuficiencia renal aguda en los pacientes con cáncer.

IRA prerrenal	Sepsis Deshidratación extracelular (diarrea, vómitos) Síndrome de obstrucción sinusoidal (enfermedad veno-oclusiva hepática) Drogas (inhibidores de la calcineurina, inhibidores de la ACE, DAINES) Síndrome de pérdida capilar (IL2)
Insuficiencia renal parenquimatosa	
Necrosis tubular aguda	Isquemia (shock, sepsis severa) Agentes nefrotóxicos (sustancias de contraste, aminoglucósidos, anfotericina, ifosfamida, cisplatino) Coagulación intravascular diseminada Hemólisis intravascular
Nefritis intersticial aguda	Nefritis inmunoalérgica Pielonefritis Infiltración neoplásica (linfoma, metástasis) Nefrocalcinosis
Nefritis vascular	Microangiopatía trombótica Obstrucción vascular Amiloidosis (leucemia, mieloma, carcinoma renal, enfermedad de Hodgkin) Glomerulonefritis membranosa
Glomerulonefritis	Glomerulonefritis IgA, glomeruloesclerosis focal
Insuficiencia renal posrenal	Obstrucción intrarenal (cristales de urato, cadenas livianas, aciclovir, metotrexate) Obstrucción extrarenal (fibrosis retroperitoneal, cáncer de uréter, vejiga o próstata)

Los tratamientos de reemplazo renal deben ser utilizados cuando la resolución de la insuficiencia renal inducida por el síndrome de lisis tumoral es improbable, o cuando existe un desorden electrolítico o una sobrecarga de volumen que comprometan la vida. Las técnicas de reemplazo renal deben ser instituidas en forma rápida y agresiva cuando se comprueba que el tratamiento conservador no es efectivo. Los principios generales incluyen la normalización del potasio, calcio, fósforo y ácido úrico para evitar un insulto renal mayor y para reducir la acumulación de productos nitrogenados y permitir una mayor flexibilidad en el manejo de la nutrición y del balance de fluidos.

Nefropatía por cilindros

Hasta el 50% de los pacientes con diagnóstico reciente de mieloma múltiple tiene insuficiencia renal y hasta el 10% requiere diálisis; la insuficiencia renal es reversible en la mitad de los pacientes, la mayoría de los cuales presentan una nefropatía por depósito de cilindros.

Múltiples factores pueden producir una insuficiencia renal en los pacientes con mieloma, siendo la causa más común la nefropatía por cilindros. La presentación clínica habitualmente combina la presencia de IRA y proteinuria de Bence-Jones. En los túbulos renales se observa una precipitación de cilindros, que están formados por cadenas livianas unidas a péptidos específicos de la proteína de Tamm-Horsfall; las variaciones en el CDR3 en las cadenas livianas influyen la unión. Adicionalmente la hipovolemia, la sepsis, un pH urinario menor de 7 y la presencia de hipercalcemia pueden promover la formación de cilindros.

La prevención y el tratamiento del fallo renal se basan en la infusión de líquidos, la eliminación de compuestos nefrotóxicos, la alcalinización de la orina en pacientes con proteinuria de Bence-Jones y la corrección de la hipercalcemia. El empleo de sustancias de contraste radiológico puede precipitar una IRA en estos pacientes.

Aunque la presencia de insuficiencia renal se ha considerado que se asocia con mal pronóstico, varios estudios demuestran que se puede obtener una adecuada sobrevida a largo tiempo. Para ello, se requiere una rápida evaluación para la realización de un trasplante autólogo de células madres, aceptándose que la dependencia de diálisis no constituye una contraindicación para el trasplante autólogo de médula ósea.

Obstrucción extrarenal

La IRA puede resultar de la obstrucción localizada en el riñón (cristales y proteínas) o fuera de éste. Las manifestaciones clínicas varían con el sitio, grado y rapidez de la obstrucción. Los signos urinarios clásicamente no son diagnósticos, y la ultrasonografía renal continúa siendo el método de elección para investigar la obstrucción extrarenal. La uropatía obstructiva puede, sin embargo, estar presente sin hidronefrosis, durante los primeros días, cuando el sistema colector está encapsulado en una fibrosis retroperitoneal o por tumor, o cuando la obstrucción es parcial. La liberación de la obstrucción, ya sea por nefrostomía percutánea o mediante la colocación de un dispositivo intraureteral, es la base del tratamiento. La recuperación de la función renal depende de la severidad y duración de la obstrucción.

Microangiopatía trombótica

La microangiopatía trombótica, bajo la forma de síndro-

me urémico hemolítico (SUH), se puede asociar con la neoplasia por sí, con la quimioterapia, o con el trasplante alogénico de médula ósea. La presencia de trombocitopenia con una anemia hemolítica microangiopática, y la no existencia de un diagnóstico alternativo, son suficientes para establecer un diagnóstico presuntivo de microangiopatía trombótica. En este contexto debe ser descartada la coagulación intravascular diseminada. La incidencia de la microangiopatía trombótica asociada con el cáncer es difícil de estimar debido a la posible confusión con la CID, pero puede alcanzar al 5%.

La mayoría de los casos de microangiopatía trombótica se produce en pacientes con tumores sólidos, siendo los más comunes el adenocarcinoma (estómago, mama y pulmón), pero también ha sido reconocida en pacientes con otros tumores sólidos y enfermedades malignas hematológicas.

La asociación entre microangiopatía trombótica y quimioterapia fue primeramente descrita con la mitomicina C. Subsecuentemente, se ha informado con otros agentes, incluyendo gemcitabina, bleomicina, cisplatino, CCNU, citosina arabinosa, daunorubicina, deoxicoformicina, azatioprina e interferon- α .

El SUH inducido por mitomicina puede producirse al usar la droga en cualquier tipo de neoplasia, pero se lo ha asociado más al uso en cánceres de estómago, colon, recto y mama. La incidencia es muy variable (desde menos del 2% a más del 10%). La incidencia parece estar relacionada con la dosis y raramente ocurre con dosis menores de 30 mg/m² o con menos de dos ciclos de terapia. El inicio del SUH inducido por mitomicina aparece usualmente dentro de cuatro a ocho semanas luego de la última dosis de quimioterapia, pero puede haber períodos de latencia de hasta cuatro a nueve meses desde la última dosis. Los síntomas de presentación son variables, pero habitualmente dependen de la severidad del cuadro, incluyendo disnea, debilidad y fatiga. La mayoría de los pacientes tienen hipertensión arterial y desarrollan frecuentemente edema pulmonar. Con frecuencia variable aparecen anomalías neurológicas. Estas manifestaciones pueden sufrir exacerbaciones luego de las transfusiones de sangre. Es común que el paciente se presente con oliguria, e incluso pueda progresar a la anuria en algunos casos. Los hallazgos de laboratorio más frecuentes son anemia hemolítica, trombocitopenia y uremia. La severidad de la anemia es variable, y alrededor del 50% de los pacientes tienen niveles de hemoglobina de 7 g/dl o menos. El extendido de sangre periférica muestra fragmentación de eritrocitos con abundantes esquistocitos. La evidencia de hemólisis intravascular incluye reticulocitosis, niveles plasmáticos disminuidos de haptoglobina y valores séricos elevados de la enzima lactato deshidrogenasa. Los tests de Coombs son negativos. Todos los pacientes tienen plaquetopenia, con recuentos inferiores a 100.000/ml.

La mortalidad del SUH por mitomicina es alta (60 a 70%). Las muertes están relacionadas a complicaciones directas del síndrome, especialmente la falla pulmonar severa. Unos pocos pacientes pueden experimentar recuperación completa de la función renal, pero a menudo persisten en diálisis o con grados variables de insuficiencia renal.

El diagnóstico temprano exige el retiro de la droga. Las transfusiones de hematíes deberían ser evitadas o utilizadas en casos extremos, ya que usualmente no resultan en un mejoramiento sostenido del hematocrito y pueden agravar el síndrome. Los esteroides no suelen ser efectivos. La plasmaféresis se ha intentado por la presencia de comple-

jos inmunes circulantes y logra revertir las manifestaciones hematológicas, aunque no la insuficiencia renal.

La asociación entre la microangiopatía trombótica y el trasplante de médula ósea se conoce desde el año 1980. Aunque el pronóstico se considera pobre, la presentación clínica es heterogénea, con algunos pacientes con IRA como única manifestación. En forma característica, esta patología se presenta dos a doce meses luego del trasplante y no responde al tratamiento con plasmaferesis. La irradiación corporal total y la enfermedad injerto-versus-huésped son los factores de riesgo asociados.

Si bien la plasmaferesis es el método óptimo de tratamiento de la microangiopatía trombótica, su empleo en pacientes con cáncer rara vez es efectivo, pero ante la ausencia de otro tratamiento, es lícito proponerlo en pacientes con esta complicación.

Toxicidad renal por drogas quimioterápicas

Las drogas con actividad quimioterápica que más frecuentemente se asocian con toxicidad renal son el cisplatino, la ifosfamida y el metotrexate.

El cisplatino probablemente es el agente antineoplásico nefrotóxico más extensamente estudiado. Aunque la toxicidad tubular directa puede producir IRA, el cisplatino también se ha asociado con la reducción crónica dosis-dependiente de la tasa de filtración glomerular. El cisplatino habitualmente es administrado en dosis dividida durante cinco días. La dosis máxima no debe exceder los 120 mg/m² de superficie corporal, y en presencia de disfunción renal la dosis debe ser reducida. La administración repetida hasta una dosis acumulativa de 850 mg se asocia con una reducción del 9% en la filtración glomerular en un periodo de cinco años, en comparación con una reducción del 40% en pacientes que reciben una dosis mayor. La medida de protección más ampliamente utilizada es la administración de solución salina para inducir diuresis. La American Society of Clinical Oncology considera que la amifostina (910 mg/m²) debe ser considerada para la prevención de la nefrotoxicidad en pacientes que reciben quimioterapia basada en cisplatino.

El empleo de metotrexate en dosis elevada (>1 g/m²) se asocia con un riesgo elevado de IRA debido a la precipitación de la droga o su metabolito, 7-OH metotrexate, en los túbulos renales. Cuando se produce IRA, la disminución resultante del *clearance* del metotrexate se asocia con toxicidad extrarenal (neutropenia, hepatitis, mucositis orointestinal y deterioro neurológico). La prevención de la toxicidad renal, junto con el monitoreo de los niveles de metotrexate, es crucial para prevenir la toxicidad extrarenal.

Durante la infusión y eliminación del metotrexate, se deben administrar fluidos para mantener un alto volumen urinario y se debe realizar alcalinización urinaria para mantener el pH urinario por encima de 7,5. Se debe realizar rescate con ácido fólico (50 mg cuatro veces por día) 24 horas después de cada administración de altas dosis de la droga, y se debe medir la concentración plasmática diariamente. Los pacientes con alto riesgo de toxicidad son aquellos con un nivel sérico mayor de 15 µm/l a las 24 horas, 1,5 µm/l a las 48 horas, o 0,5 µm/l a las 72 horas. Es imprescindible evitar el empleo de sustancias que inhiben el metabolismo de los folatos (trimetoprim-sulfametoxazol), que presentan toxicidad renal intrínseca (DAINs y agentes de contraste), o que disminuyen la fracción de metotrexato unida a la albúmina (aspirina).

En pacientes con IRA establecida, el metotrexate pue-

de ser removido por técnicas de reemplazo renal (diálisis peritoneal, hemodiálisis, hemofiltración o hemoperfusión), pero los resultados obtenidos no han sido uniformemente satisfactorios. Aunque la hemodiálisis puede reducir en un 52% los niveles de metotrexate en plasma, se han descrito rebotes post-diálisis.

Los agentes anticáncer responsables de cistitis hemorrágica son la ciclofosfamida y la ifosfamida. Manteniendo un volumen urinario elevado y administrando el protector del epitelio de la vejiga Mesna, virtualmente se elimina la cistitis hemorrágica asociada con estas drogas. La ifosfamida se ha asociado con IRA o disfunción tubular aguda. En un estudio pediátrico, el 22% de los pacientes experimentaron IRA o síndrome de Fanconi.

Síndrome venooclusivo hepático (SOS)

El daño hepático es una complicación común de la terapéutica citoreductiva y se desarrolla en el 20 al 40% de los recipientes de trasplante de médula ósea. El sitio principal de daño hepático es el sinusoides, produciendo el síndrome clínico denominado SOS. Los factores de riesgo asociados son la presencia de enfermedad hepática preexistente, el empleo de ciclofosfamida, busulfan, carmustina, tiotepa, melfalan o radiación total, la infección por CMV, y el empleo de anfotericina, aciclovir o vancomicina durante el periodo de tratamiento. La presencia de SOS precoz luego del trasplante de médula ósea es la principal complicación que conduce al desarrollo de IRA. Las manifestaciones clínicas del SOS incluyen ictericia, dolor hepático, edema y ascitis. Estas manifestaciones clínicas asociadas a la IRA simulan el síndrome hepatorenal, con histología renal normal. No existe un tratamiento específico satisfactorio, aunque el defibrotide, un agente con propiedades antisquémicas, antitrombóticas y trombolíticas, ha producido resultados promisorios en un estudio reciente.

DISFUNCIÓN RENAL EN PACIENTES CON ICTERICIA OBSTRUCTIVA

La asociación entre ictericia obstructiva y fallo renal perioperatorio ha sido reconocida desde el año 1910 cuando Clairmont y von Haberer informaron el desarrollo de insuficiencia renal aguda, con muerte subsiguiente, en cinco pacientes luego de la cirugía por ictericia obstructiva. La etiología precisa de la disfunción renal en estos pacientes continúa siendo debatida, admitiéndose que existen trastornos hemodinámicos y de la composición de los compartimentos fluidos como causales principales.

Fisiopatología

Estudios previos han demostrado que los pacientes con ictericia obstructiva presentan alteraciones hemodinámicas y de los compartimentos fluidos, siendo la más relevantes una depleción del espacio extravascular, una depresión de la función miocárdica, y un aumento de los niveles plasmáticos del péptido natriurético atrial (ANP) y de hormonas involucradas en la retención de agua y sodio. En el estudio de Padillo y col., se constató una disminución significativa del compartimento extravascular en pacientes tanto con ictericia obstructiva benigna como maligna. Este hallazgo sería relevante para el manejo perioperatorio de estos pacientes, en particular cuando se reconoce cierto grado de disfunción renal.

La depleción del espacio extravascular en los pacientes

con obstrucción del tracto biliar parece ser el resultado de dos fenómenos antagónicos: el balance negativo de agua y sodio debido a una natriuresis inapropiada e hipodipsia, probablemente mediado por los niveles de ANP por un lado, y una expansión relativa del espacio extracelular debido a los efectos de la hipoalbuminemia por otro.

La depleción volumétrica en pacientes con ictericia obstructiva se produce concomitantemente con una disminución del nivel de sodio plasmático asociada con una aumentada excreción urinaria del catión. Estos hallazgos paradójicos están determinados por una patente de alteraciones endocrinas específicas, involucrando un alto nivel de ANP y de renina y aldosterona.

La disfunción renal en la ictericia obstructiva también se ha asociado con cambios hemodinámicos locales relacionados con vasoconstricción renal, posiblemente mediados por el aumento de la secreción de endotelina-1 por las células del endotelio vascular renal. La endotelina-1 es un potente vasoconstrictor que se ha asociado con un aumento de los niveles de ANP así como con un deterioro de la función renal. También se ha constatado un aumento de la PGE₂ en pacientes con obstrucción biliar.

Factores de riesgo

Un análisis de regresión logística múltiple mostró que los niveles séricos de bilirrubina, renina, endotelina-1, PGE₂, y de sodio urinario; así como la edad, son predictores significativos de la disfunción renal en pacientes con ictericia obstructiva, indicando que la función renal es influenciada por la intensidad de la obstrucción biliar, el grado de depleción de volumen, el balance entre hormonas vasoactivas a nivel renal, y el estado de las hormonas que regulan el balance de sodio y agua. La etiología de la ictericia no es predictiva de la disfunción renal.

Histología

La lesión histológica más frecuente en los pacientes ictericos con IRA es la necrosis tubular aguda. Habitualmente son raras las lesiones extensas, siendo más frecuente la presencia de descamación de células individuales, edema celular, pérdida del borde en cepillo de las células del túbulo proximal, acumulación de lípidos en la zona basal, dilatación tubular y precipitación de cilindros.

Prevención y tratamiento

Sin dudas la mejor prevención de la disfunción renal en la ictericia obstructiva es mantener un adecuado volumen plasmático y resolver prontamente la obstrucción biliar. En este sentido, la expansión del volumen plasmático ha sido la medida probadamente más efectiva en estudios de experimentación animal y en protocolos clínicos.

El empleo de manitol corrige el déficit de volumen preexistente, disminuye las concentraciones plasmáticas de endotoxinas, ácidos biliares hidrofóbicos y otros compuestos tóxicos que contribuyen a la depresión de la función renal y cardiovascular, mejora la función cardiovascular mediante el aumento del gasto cardiaco y la distribución de éste al riñón, e incrementa el *clearance* renal de bilis acumulada a través de la mejoría de la perfusión renal.

BIBLIOGRAFÍA

Ahsan N., Palmer B., Wheeler D.: Intravenous immunoglobulin-induced osmotic nephrosis. Arch Intern Med 154:1985-1994
 Appel G.: Vancomycin and the kidney. Am J Kidney Dis 8: 75-1986
 Aronson S., Fontes M., Miao Y.: Risk index for perioperative renal

dysfunction/failure. Critical dependence on pulse pressure hypertension. Circulation 115:733-2007
 Bagshaw S., Bellomo R.: Fluid resuscitation and the septic kidney. Curr Opin Crit Care 12:527-2006
 Barret B., Parfrey P.: Preventing nephropathy induced by contrast medium. N Engl J Med 354:379-2006
 Coco T., Klasner A.: Drug induced rhabdomyolysis. Curr Opin Pediatr 16:206-2004
 Darmon M., Ciroidi J., Thiery G.: Specific aspects of acute renal failure in cancer patients. Critical Care 10:211 (DOI 10.1186/cc4907) 2006
 Davidson M., Thakkar S., Hix J.: Pathophysiology, clinical consequences and treatment of tumor lysis syndrome. Am J Med 116:546-2004
 Goldenberg I., Matetzky S.: Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies. CMAJ 172:1461-2005
 Hussain S., Cheng E.: Causes and prevention of acute renal failure in the critically ill patient. Contemporary Crit Care 2:Nº 10-2005
 Kirkpatrick A., Laupland K.: The higher the abdominal pressure, the less the secretion of urine. Crit Care Med 35(Suppl):S206-2007
 Klenzak J., Himmelfarb J.: Sepsis and the kidney. Crit Care Clin 21:211-2005
 Komisarof J., Gilkey G., Peters D.: N-Acetylcysteine for patients with prolonged hypotension as prophylaxis for acute renal failure (NE-PHRON). Crit Care Med 35:435-2007
 Kuiper J., Groeneveld J., Slutsky A.: Mechanical ventilation and acute renal failure. Crit Care Med 33:1408-2005
 Lin J., Bonventre J.: Prevention of radiocontrast nephropathy. Curr Opin Nephrol Hypertens 14:105-2005
 Malbrain M., Cheatham M., Kirkpatrick A.: Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. I. Definitions. Intensive Care Med 32:1722-2006
 Marenzi G., Assanelli E., Marana I.: N-Acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. N Engl J Med 354:2773-2006
 McCullough P., Soman S.: Contrast induced nephropathy. Crit Care Clin 21:261-2005
 Meschi M., Detrenis S., Musini S.: Facts and fallacies concerning the prevention of contrast medium-induced nephropathy. Crit Care Med 34:2060-2006
 Padillo E., Cruz A., Briceño J.: Multivariate analysis of factors associated with renal dysfunction in patients with obstructive jaundice. Brit J Surg 92:1388-2005
 Santos W., Zanetta D., Pires A.: Patients with ischaemic, mixed and nephrotoxic acute tubular necrosis in the intensive care unit: a homogeneous population? Critical Care 10:R68 (doi:10.1186/cc4904) 2006
 Schetz M., Dasta J., Goldstein S.: Drug induced acute kidney injury. Curr Opin Crit Care 11:555-2005
 Schnellmann R., Kelly K.: Pathophysiology of nephrotoxic acute renal failure. En Schrier R.: Atlas of diseases of the kidney. On line edition. <http://cnserv0.nkf.med.ualberta.ca/cn/Schrier/Default6.htm> Consultado abril 2006
 Schrier R., Wang W.: Acute renal failure and sepsis. N Engl J Med 351:159-2004
 Schrier R., Zolti E., Wang W.: Sepsis and acute renal failure. En Vincent J. (Edit): 2006 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Springer, Berlin, 2006
 Sugrue M., Hallal A., D'Amours S.: Intra-abdominal hypertension and renal impairment. En Ivatury R., Cheatham M., (Edit): Abdominal Compartment Syndrome. Eurekah.com. 2005
 Taber S., Mueller B.: Drug associated renal dysfunction. Crit Care Clin 22:357-2006
 Thomsen H.: European Society of Urogenital Radiology guidelines on contrast media application. Curr Opin Urol 17:70-2007
 Uchino S., Doig G., Bellomo R., for the Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (B.E.S.T. Kidney) Investigators. Diuretics

- and mortality in acute renal failure. *Crit Care Med* 32:1669-2004
- Venkataraman R.: Prevention of acute renal failure. *Crit Care Clin* 21:281-2005
- Wan L., Bellomo R., DiGiantomaso D.: The pathogenesis of septic acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 9:496-2003
- Wijeyesundera D., Karkouti K., Beattle W.: Improving the identification of patients at risk of postoperative renal failure after cardiac surgery. *Anesthesiology* 104:65-2006

CAPÍTULO 102

Prevención y tratamiento no dialítico de la insuficiencia renal aguda

DRES. H. DANIEL SARANO Y CLAUDIO MASCHERONI

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia renal aguda se presenta en el 5% de los pacientes hospitalizados, pudiendo alcanzar esta incidencia al 15% en aquellos ingresados en salas de cuidados intensivos o sometidos a cirugía cardiovascular. Las medidas preventivas pueden evitar o disminuir estos porcentajes, por lo que siempre deben ser implementadas en los pacientes en riesgo. En este capítulo se describen los métodos de prevención y el tratamiento conservador de la IRA prerrenal y de la IRA establecida, así como de sus complicaciones. Además, se citan en forma sucinta las nuevas estrategias terapéuticas.

PREVENCIÓN DE LA IRA

Las medidas preventivas incluyen en primer término la identificación de los pacientes en riesgo, que son aquellos con disminución de la función renal (ancianos, insuficientes renales previos) y quienes tengan depleción de volumen. La reposición de volumen es un factor preventivo fundamental en numerosas situaciones clínicas. El segundo aspecto de la prevención reside en el uso restringido de agentes potencialmente nefrotóxicos, tales como antiinflamatorios no esteroideos, aminoglucósidos, medios de contraste iodados, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, anfotericina B y otros. Finalmente, existen situaciones particulares en las que pueden implementarse medidas preventivas específicas (Tabla 102/1 y Tabla 102/2).

Reposición de volumen

El riñón es muy sensible a la disminución del volumen intravascular, reaccionando prontamente con un aumento en la reabsorción de sodio y agua. La presencia de oliguria, disminución de la excreción fraccional de sodio y aumento de la relación urea/creatinina son signos característicos de la depleción de volumen intravascular. Otros signos clínicos (hipotensión, taquicardia, oliguria, escaso relleno capilar, alteración del estado mental) son indicadores pobres y tardíos que sólo detectan una hipovolemia severa. La presencia de estos signos indica la necesidad de una urgente reposición de volumen. Grados menores de hipovolemia, si no son corregidos, también comprometen la perfusión tisular y resultan en disfunción orgánica.

Tabla 102/1. Prevención de la insuficiencia renal aguda

Identificar pacientes en riesgo
Ancianos
Pacientes con deterioro previo de la función renal
Pacientes con diabetes mellitus
Pacientes con depleción de volumen
Evitar agentes nefrotóxicos
Uso de estrategias específicas
Nefropatía por contraste radiológico
Rabdomiólisis
Síndrome de lisis tumoral
Procedimientos quirúrgicos

Puesto que el objetivo de la reposición de fluidos es asegurar una adecuada perfusión tisular, la resucitación debe estar destinada a obtener valores específicos de precarga, volumen de eyección y/o volumen minuto cardíaco, más que un valor específico de presión arterial. A pesar de ello, se ha comprobado que la imposibilidad de mantener una presión arterial sistólica >80 mm Hg, equivalente a una presión arterial media de al menos >65 mm Hg., se asocia en forma independiente con un aumento del riesgo de desarrollo de IRA. La presión de lleno, evidenciada por la presión venosa central y la presión capilar pulmonar, es la forma más conocida de evaluar la precarga, aunque el uso del catéter de arteria pulmonar ha sido objeto de muchas críticas en los últimos años. Una baja presión de lleno es un indicador sensible de hipovolemia, pero los valores elevados no necesariamente son indicativos de que el paciente presenta una volemia adecuada. El volumen administrado debe tener en cuenta la presencia o la sospecha de una disfunción miocárdica.

El objetivo final de la terapéutica con fluidos es mantener o restaurar la perfusión tisular y la función orgánica. Los parámetros de perfusión tisular global incluyen el lactato, pH, exceso de bases o saturación venosa de oxígeno. Sin embargo, estos índices globales de perfusión son marca-

Tabla 102/2. Medidas preventivas específicas

Nefropatía por contraste:
Hidratar desde 12 horas previas hasta 12 horas después del estudio
Utilizar solución de ClNa 0,9% a una tasa de infusión de 1 mL/kg/hora
Los pacientes diabéticos y con insuficiencia renal previa pueden beneficiarse con el empleo de material de contraste no iónico
Acetilcisteína?
Nefropatía por pigmentos (rabdomiólisis):
Infusión temprana de solución fisiológica a un ritmo no menor de 200 a 300 mL/hora
Alcalinizar la orina con 100 mEq de bicarbonato de sodio en 100 ml más 25 gramos de manitol en 100 ml más 800 ml de dextrosa 5% e infundir a un ritmo de 250 mL/hora, mientras se mantenga ritmo diurético adecuado y persista la mioglobulinuria
Síndrome de lisis tumoral:
Administrar allopurinol en dosis de 300 a 600 mg/día por tres días previo a la quimioterapia.
Administrar Riburicase
Mantener diuresis forzada de 3.000 a 5.000 mL/día con hidratación parenteral y oral
Alcalinizar la orina con 100 mEq/m ² /día con aporte de potasio. Mantener pH urinario ≈ 7,0

dores inespecíficos del estado de la volemia, puesto que la disfunción orgánica y el deterioro del metabolismo celular pueden ocurrir en ausencia de anomalías de flujo, particularmente en la sepsis. Métodos más sensibles de evaluación tisular, tales como la tonometría gástrica, tonometría sublingual, o visualización del flujo capilar, son utilizados en la actualidad para demostrar la presencia de alteraciones de los flujos en territorios particulares.

Reemplazo de volemia en situaciones especiales

La administración de una vigorosa hidratación ha sido utilizada con éxito para prevenir o disminuir el daño en la nefropatía provocada por material de contraste, cisplatino, o anfotericina B. Resultados similares se obtuvieron con esta metodología para evitar la precipitación de cristales de metotrexate, aciclovir y sulfonamidas. Un alto débito urinario, logrado con una hidratación agresiva, combinado con altas dosis de allopurinol con o sin bicarbonato, permiten prevenir la IRA en los pacientes con cánceres de alto recambio celular (síndrome de lisis tumoral).

En el síndrome de aplastamiento muscular, la hidratación agresiva y temprana, junto con una diuresis alcalina forzada con manitol, permite disminuir o prevenir el daño tubular renal provocado por la mioglobina y la hemoglobina liberada en las situaciones de rhabdomiólisis.

Un adecuado mantenimiento del volumen extracelular en los momentos previos a la cirugía cardiovascular y en los pacientes con ictericia obstructiva también ha demostrado prevenir el daño renal isquémico.

Un problema difícil de resolver es el paciente con insuficiencia cardíaca como factor causante de la hipoperfusión renal y en el que la hidratación vigorosa puede desencadenar un edema agudo de pulmón. La disposición del equipo nefrológico para instaurar un procedimiento de ultrafiltración de urgencia puede evitar que un paciente en estas condiciones sea privado de una adecuada repleción del volumen extracelular.

El aporte agresivo de líquidos intravenosos también es difícil en los pacientes sépticos. El aumento significativo de la permeabilidad capilar y las grandes alteraciones que se producen en la microcirculación en esta patología hacen que un porcentaje mayor de los líquidos infundidos se derive al intersticio o a un tercer espacio, incluso bajo control hemodinámico estricto. La formación de edema y una baja excreción renal de sodio a pesar de un vigorosa hidratación serán factores de mal pronóstico, mientras que el aumento de la excreción de sodio sin edemas se asocia con mejor pronóstico en esta situación.

El manejo de los líquidos puede ser particularmente problemático en pacientes con IRA y cirrosis. Aunque estos enfermos tienen una intensa vasoconstricción intrarrenal y el volumen plasmático total muy expandido debido a la acumulación de sangre en la circulación del lecho esplácnico, la hipovolemia arterial efectiva sistémica puede ser un factor contribuyente importante para el desarrollo de IRA. La contribución relativa de la hipovolemia a la IRA en esta situación sólo puede ser determinada por la administración de un volumen de líquido en bolo, de preferencia con monitoreo invasivo de la hemodinamia sistémica. La tasa de administración debe ser lenta, ya que los no respondedores pueden sufrir un aumento en la formación de ascitis y/o edema pulmonar. Recientemente, Sort y col., comprobaron los efectos beneficiosos de la expansión con albúmina en pacientes con

falla hepática, peritonitis primaria y un grado variable aunque habitualmente leve de disfunción renal.

En pacientes severamente hipovolémicos, la tasa de infusión debe ser rápida en el inicio, recomendándose el aporte de uno o dos litros en la primera hora para restablecer la perfusión tisular. Sin embargo, es difícil establecer reglas generales. El resto de la infusión deberá hacerse controlando el cambio en la presión venosa central o presión de enclave pulmonar y deberá continuarse hasta que la tensión arterial o las presiones de llenado cardíaco se reestablezcan. En algunas circunstancias podrá ser necesario recurrir a *end points* más exactos (SvO_2 , pHi , etc.), tal como se indica en el Capítulo de Shock hipovolémico. El objetivo será mantener a los pacientes en equilibrio de volemia o con un balance ligeramente negativo. Hay que evitar la sobrecarga de fluidos, aun durante cortos períodos de tiempo. Estudios recientes en humanos sugieren que el empleo liberal de fluidos y la resucitación con almidones no sólo no aumenta la sobrevida, sino que puede tener consecuencias negativas, incluyendo el aumento de la incidencia de IRA y requerimiento de técnicas dialíticas. Ello no quiere decir que los pacientes se encuentren hipovolémicos, por cuanto ésta sería la causa principal del desarrollo de oliguria prerrenal, incrementando por otra parte los riesgos de las nefrotoxinas.

La composición de los líquidos de reemplazo para el tratamiento de la hipovolemia varía y dependerá del origen de la pérdida. La hipovolemia causada por hemorragia se corrige con concentrados de hematíes o sangre entera y la solución fisiológica de ClNa es el reemplazo normalmente apropiado para las pérdidas del plasma (quemaduras, pancreatitis). Las pérdidas urinarias o gastrointestinales varían mucho en su composición, pero generalmente son hipotónicas. El reemplazo inicial debe realizarse con soluciones isotónicas si la depleción es grande, para seguir luego con soluciones hipotónicas, tales como una solución medio normal de ClNa (solución salina al 0,45%). En los casos de shock hipovolémico, la reposición se hará con soluciones coloidales o hipertónicas.

Administración de vasopresores

En adición a la resucitación con fluidos, es habitual que los pacientes en shock requieran tratamiento con drogas vasopresoras. La elección de la droga depende del proceso fisiopatológico de base y de la respuesta específica del paciente. A pesar de ello, pueden establecerse algunas generalidades, surgidas de la experiencia. Primero, tanto la norepinefrina como la dopamina son excelentes agentes α adrenérgicos (vasopresores) de primera línea, de similar eficacia y con un grado menor de actividad β adrenérgica (inotrópicos). Algunos estudios han demostrado, sin embargo, que los pacientes con shock séptico generalmente responden mejor a la norepinefrina, y un estudio reciente ha documentado que el tratamiento con norepinefrina se asocia con una ventaja de sobrevida en comparación con las otras formas de tratamiento vasopresor. No existen evidencias que la reversión de la hipotensión con norepinefrina comprometa los flujos renal o mesentérico. Por el contrario, datos en animales muestran un aumento del flujo sanguíneo renal cuando la norepinefrina es utilizada para revertir el shock séptico; y estudios en humanos han mostrado una mejoría de la perfusión gástrica cuando la hipotensión es revertida con norepinefrina.

La vasopresina induce vasoconstricción estimulando

los receptores específicos y potenciando la acción de las catecolaminas. La vasopresina puede ser efectiva para revertir el shock cuando las catecolaminas son inefectivas, particularmente en la sepsis y luego de la cirugía cardíaca. En esta indicación, las dosis recomendadas son bajas: 0,05 a 0,1 U/min para obtener niveles en sangre de alrededor de 150 pg/mL. Aun en este rango, sin embargo, la vasopresina reduce los flujos sanguíneos mesentérico y renal. No existen estudios que comparen las catecolaminas con la vasopresina en términos de evolución clínica, incluyendo el desarrollo de IRA.

Administración de manitol

El manitol es un polialcohol de seis carbonos metabólicamente inerte con efecto diurético, que ejerce su acción a través de la inhibición osmótica del transporte de agua en el túbulo contorneado proximal (TCP) y del gradiente para la reabsorción pasiva de sodio en el asa ascendente delgada de Henle. Este efecto sobre el asa de Henle es la principal causa de la natriuresis provocada por el manitol, estando la misma facilitada por el incremento en el flujo medular inducido por la droga.

Ha sido propuesto el uso del manitol en forma profiláctica en ciertos grupos de pacientes en riesgo de desarrollar IRA, como son los sometidos a cirugía aórtica, cirugía vascular, cirugía con obstrucción biliar e ictericia y en pacientes con rabdomiólisis. No obstante su amplio uso en estas situaciones, su beneficio no ha sido demostrado en trabajos controlados. Se ha hipotetizado que, al igual que los pacientes que responden a la furosemida (ver más adelante), los que se benefician con el uso de manitol simplemente podrían tener menos lesión renal, menor duración de la oliguria, un débito urinario más alto y una osmolaridad urinaria mayor, evidencia de un mejor funcionamiento tubular.

En los casos de trasplante renal, el uso de manitol antes de la liberación del clampeo vascular se asoció con menor incidencia de necrosis tubular aguda postrasplante que en el grupo control tratado exclusivamente con hidratación. El resultado fue similar en los pacientes tratados con ciclosporina que en aquellos tratados con azatioprina.

En la rabdomiólisis, el uso de manitol para lograr una diuresis forzada, junto con un agente alcalinizante para mejorar la solubilidad urinaria de los uratos, es un esquema aceptado por todos los autores.

Los efectos indeseables del uso del manitol son la depleción de volumen con hipernatremia por excesiva diuresis acuosa, hiponatremia y sobrecarga de volumen si no se logra diuresis adecuada, y otros menos frecuentes como hiperkalemia, acidosis metabólica e IRA.

En conclusión, y en base a la evidencia disponible, el uso de manitol para prevenir la IRA debería limitarse a los casos de enfermos con riesgo de desarrollar una nefropatía por pigmentos y en el momento previo al desclampeo vascular en el trasplante renal.

Administración de furosemida

La furosemida ha sido usada en diversas situaciones relacionadas con IRA, tanto en la fase prerrenal como en la IRA establecida. Existen varias razones teóricas para utilizar furosemida en estas situaciones:

1. Por su capacidad para inhibir la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-Cl}^-$ y por lo tanto, la reabsorción de ClNa en la mácula densa, alterando el *feedback* glomerulotubular, cuyo funcionamiento habitual tendría efecto negativo sobre el filtrado glomerular

en los casos de necrosis tubular aguda.

2. Por disminuir el consumo de oxígeno del epitelio del asa ascendente de Henle al inhibir la bomba antes citada, haciendo a este segmento menos susceptible a la injuria hipóxica.
3. Por la capacidad de estimular la liberación de prostaglandinas provocando vasodilatación de la arteriola aferente.
4. Por su capacidad de arrastre de detritus celulares por un mayor flujo de líquido en los segmentos distales.

En la práctica clínica, los trabajos controlados en IRA ya establecida no han mostrado beneficio sobre la mortalidad, el tiempo de recuperación funcional ni en el requerimiento dialítico. Además, las grandes dosis recomendadas se asocian con el desarrollo de ototoxicidad, habiéndose descrito casos de sordera transitoria o permanente. La dosis de furosemida no debe exceder un gramo por día de infusión IV por los riesgos de ototoxicidad.

Sólo Anderson y col. constataron una reducción de la mortalidad en el subgrupo de pacientes transformados en no oligúricos por la administración de furosemida. Este subgrupo tenía menor excreción fraccional de sodio y menor concentración de sodio urinario que aquellos que no respondieron a diuréticos, por lo que debe concluirse que dichos pacientes tenían un daño tubular menor.

Recientemente, Mehta y col. publicaron un estudio observacional sobre el empleo de diuréticos en pacientes con IRA en el contexto de una enfermedad crítica y comprobaron que, utilizando un análisis de multivariación y scores de probabilidad, el uso de diuréticos se asoció con un aumento del riesgo de muerte. El uso de este último modelo, sin embargo, tiene varios errores potenciales, los que asociados al pequeño tamaño de la muestra y al empleo de solamente tres centros, hace que los resultados no sean definitivos.

Uchino y col., utilizando una base de datos de 29.269 pacientes, de los cuales 1.758 reunían los criterios de inclusión para el estudio, comprobaron que el 60,8% (1.117 pacientes) recibieron diuréticos, siendo la furosemida el más utilizado (98,3%). Utilizando métodos estadísticos muy poderosos, comprobaron que los diuréticos no se relacionaban en forma significativa con un aumento de la mortalidad. La conclusión de este análisis es que se requiere un estudio prospectivo destinado a establecer la utilidad del empleo de diuréticos en la IRA.

Si bien es improbable que una droga con acción principal sobre el riñón pueda ejercer algún efecto sobre los múltiples factores etiológicos y pronósticos de la IRA, el hecho de transformar una IRA oligúrica en no oligúrica puede ser de beneficio, ya que permite un manejo más liberal de los líquidos y electrolitos. Por otra parte, es probable que el uso de estas drogas en la etapa precoz del desarrollo de la IRA, durante la fase prerrenal o de NTA temprana; y luego de haber completado una adecuada repleción de volumen y nunca antes, tenga un efecto adecuado evitando o disminuyendo la formación de cilindros celulares intratubulares, restituyendo la diuresis y permitiendo un aporte liberal de líquidos intravenosos y una reversión del proceso de base que generó la disfunción renal inicial.

La dosis recomendada de diuréticos es marcadamente variable en los distintos trabajos. Admitiendo que la infusión continua es más efectiva que las dosis en bolos en la insuficiencia cardíaca severa y en la insuficiencia renal crónica, se ha propuesto la misma modalidad para el tratamiento de los pacientes con IRA.

Empleo de dopamina en “dosis diuréticas”

La dopamina es una catecolamina con efectos dosis-dependientes sobre la vasculatura sistémica y renal. En sujetos sanos, las dosis bajas de dopamina aumentan el flujo sanguíneo renal y promueven natriuresis a través de la estimulación de receptores renales D1, D2 y D4, y puede proteger al riñón de la necrosis tubular aguda. El concepto de dosis bajas o dosis renales de dopamina ha persistido desde la primera descripción clínica de su empleo en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. Pocos ensayos clínicos controlados han demostrado algún beneficio, y como resultado, varios editoriales han desaconsejado su empleo. Sin embargo, investigaciones recientes han documentado la popularidad continua de la dopamina. Por ejemplo, 17 de 24 unidades de cuidados intensivos en New Zealand y 18 de 19 unidades pediátricas en Netherlands utilizan las dosis bajas de dopamina para tratar la disfunción renal o la oliguria. En definitiva, esta terapéutica continúa atrayendo sustanciales recursos de investigación, se han publicado ensayos recientes y al menos un gran ensayo se encuentra en marcha (Jones y colaboradores).

Diferentes estudios han evaluado el uso de la dopamina en dosis renal en pacientes con riesgo de desarrollar IRA, en particular pacientes que serán sometidos a cirugía cardíaca, vascular, de la vía biliar, a trasplante renal o hepático o que serán expuestos a sustancias de contraste radiológico. Estos estudios, revisados recientemente por Denton y col., arrojaron resultados negativos cuando se compararon con la administración de solución salina. No obstante, la cantidad de pacientes incluidos fue baja y la incidencia de IRA en los grupos controles también, lo que hace dificultoso descubrir diferencias con significación estadística.

En un estudio multicéntrico llevado a cabo por Bello y col. se randomizaron 328 pacientes que cumplían los criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y disfunción renal aguda para recibir infusión de dopamina a 2 µg/kg/min. o placebo. Los autores concluyen que la “administración de dosis bajas de dopamina en infusión intravenosa continua en pacientes críticamente enfermos con riesgo de insuficiencia renal no confiere protección clínica significativa para la disfunción renal”.

Kellum y Decker realizaron un metaanálisis de los estudios destinados a evaluar el impacto de la dopamina en la prevención, desarrollo y curso de la falla renal aguda, mortalidad y requerimientos de hemodiálisis en pacientes críticamente enfermos. Evaluaron 58 estudios que incluían 2.149 pacientes. Las conclusiones fueron que “no existe evidencia que soporte el uso de bajas dosis de dopamina para prevenir o tratar la insuficiencia renal aguda, y por lo tanto, la dopamina debe ser eliminada del empleo clínico rutinario para esta indicación”. Subsecuentemente, Marik y Iglesias reportaron el mayor estudio observacional sobre el empleo de bajas dosis de dopamina en un subgrupo de pacientes en el estudio NORASEPT II que tenían insuficiencia renal aguda asociada con shock séptico. La conclusión fue que “la dopamina no tiene ningún rol en la prevención de la insuficiencia renal aguda en estos pacientes, y el uso de rutina de bajas dosis de dopamina para prevenir o atenuar la insuficiencia renal aguda no debe ser recomendado”.

Friedrich y col., por su parte, realizaron un metaanálisis en el cual incluyeron 61 ensayos que asignaron en for-

ma randomizada 3.359 pacientes, para el tratamiento con dopamina en dosis renales. Comprobaron que las dosis bajas de dopamina producen una mejoría transitoria en la fisiología renal, pero no hay evidencias que demuestran que presente sustanciales beneficios clínicos en pacientes con o en riesgo de insuficiencia renal aguda.

Las conclusiones recientes de Colmes y Walley sobre el empleo de dosis bajas de dopamina en la UTI merecen ser reproducidas. “Aunque las dosis bajas de dopamina aumentan el flujo sanguíneo renal y aumentan el volumen urinario y la excreción de sodio en animales y humanos sanos, esta terapéutica no altera el curso de la insuficiencia renal aguda en los pacientes críticamente enfermos. Tanto la fisiopatología como los efectos extrarenales de las bajas dosis de dopamina pueden explicar esta paradoja. Primero, las dosis renales de dopamina no son predecibles en los pacientes críticos. Segundo, los receptores dopaminérgicos sufren una sub-regulación y un fenómeno de histéresis a los efectos de las bajas dosis de dopamina. Tercero, la activación del sistema renina-angiotensina en los pacientes críticos contrarresta los efectos de la estimulación dopaminérgica. Cuarto, la di-soxia medular parece ser un problema de demanda y no de oferta, y la dopamina puede aumentar aún más la demanda de oxígeno medular. Quinto, el efecto predominante de la dopamina en los pacientes críticos parece ser el aumento de la diuresis, que sería contraproducente en pacientes hipovolémicos. Finalmente, existen evidencias que la dopamina tiene efectos desfavorables sobre el aparato gastrointestinal, endocrino, inmunológico y respiratorio en pacientes con enfermedad crítica. La conclusión es que no existe justificación para el uso de bajas dosis de dopamina en el tratamiento de los pacientes críticamente enfermos”.

Empleo de fenoldopan

El fenoldopan es un agonista selectivo DA-1, que no tiene efectos, aun a altas dosis, sobre los receptores DA-2 ni $\alpha 1$. En sujetos sanos, así como en hipertensos, el fenoldopan produce vasodilatación sistémica y renal. En voluntarios normotensos, el fenoldopan aumenta el flujo sanguíneo renal de una manera dosis dependiente, con el mejor efecto con dosis de 0,03 a 0,1 µg/kg/min. La vasodilatación renal selectiva puede proveer un beneficio potencial en la preservación de la función renal, pero su eficacia clínica en pacientes con daño renal es escasa. La droga parece ejercer un efecto renoprotectivo cuando se administra en forma profiláctica en pacientes sometidos a cirugía electiva de la aorta o bypass cardiopulmonar.

No existen datos sobre el rol potencial del fenoldopan como agente neuroprotector en los pacientes críticos. En el contexto de la disfunción renal, cuando puede ser revertido un deterioro moderado, el efecto selectivo renal del fenoldopan podría contribuir a mejorar la perfusión renal y prevenir la insuficiencia renal. Su empleo en pacientes sometidos a exámenes con contraste radiológico y en pacientes sépticos (Morelli y col.), sin embargo, no ha demostrado un efecto beneficioso sobre la función renal.

Empleo de bloqueantes cálcicos

Numerosos estudios han mostrado la eficacia de los bloqueantes cálcicos en la preservación del flujo sanguíneo renal en el estado posisquémico, y en la atenuación de la vasoconstricción de la arteriola aferente provocada por

varias sustancias con potente acción vasoconstrictora, incluyendo la angiotensina II (AII), endotelina (ET), norepinefrina y agentes de contraste radiológico. Esta respuesta vasoconstrictora parece estar producida por una mayor concentración de calcio intracelular en las células de músculo liso de las arterias renales. No obstante, existen efectos beneficiosos a nivel experimental en riñones ya injuriados que no podrían explicarse únicamente por un efecto vascular. El mayor efecto de estas drogas se obtiene cuando se administran antes del insulto isquémico. El uso posterior a la lesión es mucho menos evidente.

Los datos disponibles avalan el empleo de antagonistas cálcicos en los pacientes con trasplante renal. No está claro si sus efectos son consecuencia de la reducción primaria de la necrosis tubular aguda o de la disminución de la toxicidad de la ciclosporina, como tampoco está claro si es importante administrarlos al recipiente en el periodo pretransplante. Se debe tener en cuenta que los antagonistas cálcicos son inhibidores del metabolismo de la ciclosporina, debiendo ajustarse la dosis de esta última droga.

Empleo de N-acetilcisteína

Una amplia literatura se ha ocupado de los efectos del agente antioxidante N-acetilcisteína (NAC) en la prevención de la IRA inducida por medios de contraste radiológicos en pacientes con insuficiencia renal crónica preexistente. Cuatro metaanálisis de estudios controlados hallaron que los pacientes que reciben NAC presentan una reducción estadísticamente significativa del riesgo de desarrollo de IRA, en relación con los pacientes que reciben placebo. Estudios más recientes, sin embargo, son menos claros en cuanto al beneficio de utilizar NAC en estas circunstancias. Al momento actual no existe una evidencia concluyente que demuestre que el NAC sea efectivo para disminuir la tasa de IRA inducida por medios de contraste en pacientes con insuficiencia renal preexistente.

ESTRATEGIA DE TRATAMIENTO

Desde un punto de vista teórico, la insuficiencia renal aguda puede ser tratada revirtiendo la injuria de la célula epitelial, acelerando su proceso de reparación o tratando las alteraciones metabólicas resultantes. Estas consecuencias incluyen sobrecarga de volumen, sobrecarga de solutos (hiperkalemia, acidosis metabólica, uremia, acumulación de citoquinas), deficiencias endocrinológicas (eritropoyetina) y complicaciones no renales, como sepsis, sangrado gastrointestinal, insuficiencia respiratoria y otras.

El objetivo en esta etapa es mantener al enfermo euvo-lémico, ya que la hipovolemia persistente puede retardar la recuperación renal. Es mandatoria una evaluación diaria del estado de hidratación mediante el examen físico y medidas de monitoreo hemodinámico si ello está justificado, ya que múltiples factores pueden provocar variaciones de importancia en el estado de hidratación.

Tomando en cuenta el balance resultante de los ingresos y egresos estipulados, se admite que el aporte exógeno para un paciente afebril de ± 70 kg de peso, debe ser de ± 400 ml de líquido más la cantidad eliminada por diuresis. Debe tolerarse una pérdida de peso de entre 200 a 300 gr por día atribuible al catabolismo tisular, el cual no debe reemplazarse con fluidos. La detección de edemas o deshidratación hará necesario el empleo de medidas de restricción o aporte extra de líquidos intravenosos.

La acidosis metabólica no requiere tratamiento a menos que la concentración del HCO_3^- plasmático sea inferior a 15 mEq/L. La acidosis más severa puede ser corregida por la administración de bicarbonato en forma oral o intravenosa. La dosis inicial de reemplazo debe basarse en las estimaciones del déficit de HCO_3^- y ajustarse según los niveles séricos. Las complicaciones de la administración de bicarbonato incluyen alcalosis metabólica, hipocalcemia, hipokalemia, carga excesiva de volumen y edema pulmonar. La hiperfosfatemia normalmente puede ser controlada con restricción dietética de fosfato y con la administración oral de agentes quelantes del fósforo (Ej., hidróxido de aluminio o carbonato del calcio) para reducir la absorción gastrointestinal de fosfato. La hipocalcemia normalmente no requiere tratamiento a menos que sea severa, como puede ocurrir en pacientes con rabdomiólisis o pancreatitis o después de la administración de bicarbonato. La hiperuricemia es normalmente leve a moderada en la IRA (<15 mg/dL) y no requiere intervención específica.

La hiperkalemia puede ser una de las complicaciones fatales de la IRA y su detección debe ser inmediata y temprana. Las medidas de tratamiento de esta complicación se describen *in extenso* en el Capítulo referente al Metabolismo del Potasio, en el Módulo de Trastornos endocrino-metabólicos.

MANEJO NUTRICIONAL

La insuficiencia renal aguda (IRA) es una complicación frecuente en los pacientes críticos, y se asocia con una alta mortalidad. A pesar de los avances en la terapia diálitica y cuidado intensivo, no se ha podido mejorar el pronóstico de esta condición. De allí que, en el último tiempo, se haya centrado la atención en mecanismos alternativos que pudieran incidir en el curso natural de la enfermedad. Uno de estos mecanismos sería el proceso catabólico y la desnutrición secundaria que normalmente se asocian a la IRA.

El manejo nutricional de estos enfermos plantea el desafío de controlar el hipermetabolismo y catabolismo, manteniendo una restricción en el aporte de volumen y proteínas. Las alteraciones metabólicas que se presentan son consecuencia de la injuria de base, por un lado, y de la IRA, por otro.

Gasto y requerimientos energéticos y proteicos

El gasto energético está determinado principalmente por la patología de base, teniendo poca influencia la IRA. Así, pacientes sépticos graves pueden elevar su consumo a 1,5 - 2 veces el gasto energético basal (GEB), mientras que pacientes con patologías menores e IRA asociada sólo presentarán elevaciones discretas (10 al 20%).

La carga energética debe ajustarse de acuerdo a los requerimientos individuales. Si el aporte energético resulta insuficiente, habrá mayor catabolismo aumentando la formación de urea y consumiéndose las reservas proteicas. En cambio, si se aporta un exceso de energía, aumentará la producción de CO_2 y se producirá lipogénesis.

Los requerimientos energéticos se calculan en relación al GEB, el cual depende de la edad, sexo y superficie corporal. Mediante la ecuación de Harris Benedict es posible calcular el GEB, el cual al ser corregido por un factor de estrés, permite predecir los requerimientos. El gasto así estimado tiene una correlación aceptable con las mediciones practicadas mediante calorimetría indirecta.

El requerimiento promedio de los pacientes que pre-

sentan IRA es de 20% sobre el GEB. Es poco frecuente que se eleve por encima del 30%, de modo que no tienen justificación las alimentaciones hipercalóricas que se solían administrar.

El catabolismo es el principal responsable de la desnutrición observada en pacientes con IRA. Los mediadores inflamatorios activan las enzimas proteolíticas musculares. Los aminoácidos generados son reutilizados para la síntesis de proteínas de fase aguda y, como fuente energética, a través de la neoglucogénesis.

Ya que la mayor parte del nitrógeno proveniente de la degradación proteica es convertido a urea, el grado de catabolismo puede ser estimado mediante la suma de la excreción neta de nitrógeno (NUT) más la ganancia diaria de nitrógeno (delta de BUN en g/l x volumen extracelular).

Terapias de sustitución renal y su efecto catabólico

Existen métodos de depuración continuos e intermitentes que pueden reemplazar las distintas funciones del riñón. En general, los métodos continuos se reservan para pacientes hemodinámicamente inestables.

Se ha observado que la hemodiálisis convencional constituye un evento catabólico *per se*. Este catabolismo es consecuencia de una menor síntesis más que de degradación proteica. Un paciente sometido a hemodiálisis, que se mantiene en ayunas desde la noche previa, y que se dializa con una solución libre de glucosa, puede llegar a perder hasta 13 g de proteínas por diálisis, disminuyendo los niveles plasmáticos de aminoácidos y la glucemia. Si se mantiene a estos pacientes con infusiones de glucosa y aminoácidos durante la diálisis, se evita la disminución de los niveles plasmáticos de ambos nutrientes.

El uso de los métodos continuos resulta en pérdidas proteicas significativamente menores respecto a la hemodiálisis convencional.

Soporte nutricional

Se debe indicar soporte nutricional en cualquier paciente que no sea capaz de ingerir los alimentos necesarios para satisfacer sus requerimientos energéticos y proteicos. Esto adquiere especial relevancia en los pacientes críticos hipercatabólicos. El soporte precoz en estos pacientes es esencial, cuando se estima que no podrán alimentarse por boca durante los próximos siete días.

Uno de los conceptos más aceptados es la necesidad de proveer calorías en cantidades suficientes para evitar un catabolismo excesivo. Los cálculos de requerimiento energético antes mencionados pueden servir de guía para el aporte calórico. Este aporte debe darse en forma de lípidos (30 a 40%) y de hidratos de carbono (20 a 50%). Los pacientes con IRA frecuentemente se encuentran hiperglucémicos debido a un aumento de la neoglucogénesis hepática y de la resistencia insulínica. Además, existe un defecto a nivel del catabolismo lipídico, que se traduce en eliminación prolongada de las infusiones de emulsiones lipídicas.

El aporte de proteínas debe guiarse de acuerdo a las pérdidas proteicas y al balance nitrogenado. Los requerimientos proteicos durante la IRA dependen de la patología de base, del grado de catabolismo y de la necesidad de diálisis. Las pérdidas proteicas pueden estimarse a partir del cálculo de la producción de nitrógeno ureico:

- Si es menor de 5 g/día y el paciente no se encuentra con soporte dialítico ni presenta una desnutrición marcada,

se recomienda aportar 0,6 g/kg/día de proteínas en forma de aminoácidos. Esto constituye una carga de nitrógeno relativamente escasa que podría permitir no llegar a terapia dialítica. Sin embargo, este régimen no debiera prolongarse más allá de dos semanas.

- Si existe una producción de nitrógeno ureico moderada (5 a 10 g/día), deben aportarse 0,8 a 1,2 g/kg/día de aminoácidos, tanto esenciales como no esenciales.
- En aquellos pacientes con alta generación de nitrógeno ureico (> 10 g/día), se debe intentar aportar 1,2 a 1,5 g/kg/día como forma de controlar el proceso catabólico. Frecuentemente se trata de pacientes que cursan injurias severas.

Las fórmulas basadas sólo en aminoácidos esenciales tienen el riesgo de producir hiperamonemia, ya que se requiere de los aminoácidos no esenciales para la detoxificación del amonio. De allí que no se recomienda usarlas por períodos prolongados. En general, debieran restringirse a aquellas situaciones en las cuales no sea posible acceder a diálisis.

También se ha sugerido el uso preferente de aminoácidos de cadena ramificada en aquellos pacientes sépticos que cursan con IRA; sin embargo, ello no ha demostrado beneficios en los ensayos clínicos desarrollados al respecto. Por ahora, lo más prudente parece ser el uso de fórmulas en que se combinen aminoácidos esenciales con no esenciales.

Respecto a los requerimientos de vitaminas y minerales, no existen estudios específicos en pacientes que cursan con IRA y las recomendaciones derivan de los estudios en insuficiencia renal crónica. Debe evitarse administrar vitamina A. La vitamina D debe evaluarse de acuerdo a los niveles plasmáticos y la calcemia. La vitamina K debe administrarse en forma rutinaria en aquellos pacientes que se encuentran recibiendo nutrición parenteral. El hierro también resulta necesario en cualquier paciente con falla renal, sin embargo su uso en pacientes sépticos debe evitarse.

Los electrolitos deben ajustarse de acuerdo a los niveles plasmáticos en forma periódica. Es frecuente que se requiera restringir el aporte de potasio, fósforo y magnesio.

Formulaciones enterales y parenterales

Existen diversas formulaciones tanto enterales como parenterales diseñadas específicamente para pacientes con falla renal. Unas, caracterizadas por uso exclusivo de aminoácido esenciales; otras, por restricción de proteínas, potasio, fósforo y algunas vitaminas. Todas estas formulaciones están calóricamente concentradas para evitar la sobrecarga de volumen. La relación de calorías no proteicas y nitrógeno varía según si el paciente se encuentra en tratamiento dialítico o no. En etapa pre-diálisis, pueden aplicarse relaciones de 400:1, mientras que en pacientes sometidos a diálisis sería más recomendable una relación cercana a 150:1.

El criterio para elegir la vía de administración de los nutrientes utiliza los mismos conceptos que para cualquier paciente crítico. La vía enteral tiene múltiples ventajas, entre las cuales destaca una disminución de la respuesta catabólica.

NUEVAS ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO

En los últimos años se ha comenzado a transferir un cuerpo de evidencia experimental al terreno del tratamiento clínico de la IRA. El conocimiento más amplio de la fisiopatología

logía de la IRA ha permitido utilizar estrategias diferentes a las empleadas clásicamente. En la Tabla 102/3 se indican las medidas en estudio, de acuerdo a los mecanismos fisiopatológicos en los que se basa su acción.

Reversión de la vasoconstricción intrarrenal

Péptido auricular natriurético (anaritide). Ya ha sido comentada extensamente la importancia que tienen las alteraciones vasculares intrarrenales y la liberación de numerosos factores vasoconstrictores y vasodilatadores en la producción de necrosis y disfunción de la célula epitelial tubular. Recientemente se ha utilizado el anaritide (Allgren, 1997) por su potencial para aumentar el filtrado glomerular, el flujo sanguíneo renal, la excreción renal de sodio y agua y conferir protección renal en modelos experimentales. Si bien los primeros estudios en humanos arrojaron resultados alentadores, el estudio multicéntrico de Allgren y col. comprendiendo 504 pacientes críticos con control placebo, no mostró beneficio clínico, medido por la supervivencia libre de diálisis; y además empeoró la evolución de los pacientes con NTA no oligúrica, lo cual se atribuyó al efecto hipotensivo de la droga, más acentuado en los enfermos no oligúricos.

Sward y col. (2004), en pacientes con cirugía cardíaca complicada, comprobaron que la infusión de péptido natriurético atrial humano (h-ANP), en dosis de 50 ng/kg/min., se asociaba con una mejoría de la función excretora del riñón, disminución de la posibilidad de diálisis, y mejoría del tiempo de supervivencia libre de diálisis.

Antagonistas del receptor de la endotelina. En numerosos modelos animales se comprobó que la endotelina está involucrada en la fisiopatología de la IRA, y el empleo de bloqueantes de sus receptores en esos modelos se asoció con resultados promisorios. En la práctica clínica, el uso de un antagonista no selectivo de los receptores de la endotelina ha sido reportado sólo para prevenir la nefropatía por contraste, pero sin resultados favorables. Serán ensayadas nuevas formulaciones más selectivas en otras situaciones clínicas de IRA en el futuro inmediato.

Inhibición de la óxido nítrico sintetasa inducible. El óxido nítrico (NO) ejerce una serie de efectos sobre la función y la microcirculación renal. La inhibición selectiva de la NOSi mediante la administración de un inhibidor selectivo (L-NIL) y el uso de un oligonucleótico antisentido para la NOSi se han asociado con un marcado beneficio ante la injuria hipóxica en modelos de ratas con NTA. Estos ensayos aún no se han llevado a la práctica en humanos.

Los inhibidores de los leucotrienos y del factor activador de plaquetas (PAF), un mediador lipídico generado por la isquemia y con potente acción vasoconstrictora, han demostrado resultados contradictorios. La forma oral

de un antagonista del PAF usado en ratas representa una estrategia atractiva para estudios adicionales.

Obstrucción tubular

Péptidos RDG. La obstrucción tubular generada por el desprendimiento de células necróticas y, sobre todo, de células viables, provoca el aumento de la presión intratubular y caída de la presión efectiva de filtración, siendo ello responsable del descenso del filtrado glomerular en la IRA. La adherencia de las células entre sí está facilitada por la expresión aberrante de las integrinas o moléculas de adhesión de las células desprendidas con los receptores para estas moléculas que se encuentran en la membrana basal tubular, las que se expresan en forma anormal en la porción apical de la célula epitelial al producirse la injuria hipóxica. Las integrinas se unen a sitios específicos de la matriz que expresan una secuencia de aminoácidos conocida en su forma abreviada como RDG. Sustancias que contengan esta secuencia pueden llegar a la orina luego de ser administradas y competir por el sitio de unión de las integrinas, evitando la adhesión celular y la formación de cilindros intratubulares, y mantener el filtrado glomerular, lo que se ha demostrado en modelos animales de NTA.

Regeneración tubular

La recuperación de la célula epitelial es una característica especial que marca la evolución de los pacientes que superan el período agudo de la IRA. Se han diseñado numerosas estrategias para acelerar esa recuperación. La más estudiada y ya probada en el campo clínico es el uso del factor de crecimiento similar insulina-1. Recientemente Hirschberg y col. reportaron el uso de una forma recombinante humana de esta sustancia en 72 pacientes sobre una base randomizada y a doble ciego con control placebo. Los resultados no mostraron una mejor evolución en el grupo tratado e incluso este grupo tuvo una sustancial comorbilidad. Estos resultados no coincidieron con los obtenidos anteriormente de manera experimental, lo que puede ser atribuido a una administración tardía en el desarrollo de la IRA (seis días de promedio) o al empleo de dosis bajas. Los resultados experimentales justificarían continuar estudiando esta droga en la etapa clínica.

Una novedosa aproximación al tratamiento de la IRA es el empleo de células progenitoras. Las células progenitoras se pueden diferenciar en células específicas de tejido o crear un medio para estimular la regeneración tisular a partir de las células residentes. Las células embrionarias tienen un potencial de desarrollo para convertirse en cualquier célula del organismo, aunque su empleo para recuperar tejidos lesionados está limitado por la respuesta inmune del recipiente. Las fuentes de células totipo-

Tabla 102/3. Potenciales tratamientos para la prevención secundaria de la insuficiencia renal.

Vascular	Tubular
Vasodilatadores	Protección de muerte celular
Péptidos natriuréticos	Inhibidores de caspasas
Antagonistas de la endotelina	Quelantes del hierro
Antagonistas de la adenosina	Acetilcisteína
Factores de crecimiento (HGF, EGF)	Disminución de la obstrucción tubular
Inhibición de la interacción leucocito-endotelio	Aumento de la reparación
Anti ICAM-1, CD11a Ab	Factores de crecimiento (EGF, HGF, BMP-7)
IL-10	
Antagonistas del PAF	
Atorvastatina	
Agonistas A2a adenosina	

tenciales renales pueden incluir aquellas provenientes del mesénquima metanéfrico embrionario, que dan origen a células epiteliales, endoteliales, intersticiales y del músculo liso. Las células adultas tienen un potencial de desarrollo más restringido. Recientemente, Oliver y col. identificaron células totipotenciales renales adultas en la papila renal del ratón. En el futuro, esta terapéutica puede tener un amplio campo de desarrollo.

Injuria de reperfusión

El restablecimiento de la perfusión renal luego de la isquemia es seguido rápidamente de infiltración renal con neutrófilos y monocitos activados que contribuyen al daño oxidativo. La depleción experimental de neutrófilos en modelos de isquemia provoca protección contra este tipo de injuria. El uso de anticuerpos monoclonales contra la molécula ICAM-1, implicada en la adhesión de los neutrófilos en esta fase de reperfusión, ha proporcionado resultados alentadores en modelos experimentales y ya ha sido probado en humanos como estrategia antirrechazo de trasplante renal.

Otra medida antiadhesión consiste en el empleo de la hormona melanocito estimulante (α -MSH), que tiene una potente acción antiinflamatoria al inhibir la migración y producción de quimioquinas de los neutrófilos y que ha demostrado tener efecto protector en modelos animales de NTA. En estos estudios, la hormona impidió el daño renal y mejoró la supervivencia, en parte inhibiendo la inducción de NOSi y la producción de NO y bloqueando la inducción del RNAm para la molécula ICAM-1.

En resumen, el conocimiento detallado de la base molecular del daño existente en la NTA ha permitido desarrollar nuevas estrategias terapéuticas que tendrán, potencialmente, aplicación y beneficios en humanos. Los resultados clínicos no han sido satisfactorios hasta el momento, a diferencia de los obtenidos a nivel experimental, probablemente porque ningún modelo animal puede reproducir la naturaleza multifactorial que el fallo renal agudo tiene en los seres humanos. No obstante, existe un nuevo horizonte en el conocimiento de la IRA y es probable que el uso combinado de varios de los agentes mencionados permita un manejo mucho más próximo a la fisiopatología del daño.

BIBLIOGRAFÍA

- Albanese J., Leone M., Garnier F.: Renal effects of norepinephrine in septic and nonseptic patients. *Chest* 126:534-2004
- Arrambide K., Toto R.: Tumor lysis syndrome. *Semin Nephrol* 13: 273-1993
- Bagshaw S., Bellomo R.: Fluid resuscitation and the septic kidney. *Curr Opin Crit Care* 12:527-2006
- Bates C., Lin F.: Future strategies in the treatment of acute renal failure: growth factors, stem cells, and other novel therapies. *Curr Opin Pediatr* 17:215-2005
- Bellomo R., Bonventre J., Macias W.: Management of early acute renal failure: focus on post-injury prevention. *Curr Opin Crit Care* 11:542-2005
- Bourgoin A., Leone M., Delmas A.: Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: effects on oxygen variables and renal function. *Crit Care Med* 33:780-2005
- Brienza N., Malcangi V., Dalfino L.: A comparison between fenoldopam and low-dose dopamine in early renal dysfunction of critically ill patients. *Crit Care Med* 34:707-2006
- Briguori C., Airolidi F., D'Andrea D.: Renal insufficiency following contrast media administration trial (REMEDIAL). A randomized comparison of 3 preventive strategies. *Circulation* 115:1211-2007
- Clark W., Mehta R., Schetz M.: Techniques for assessing and achieving fluid balance in acute renal failure. *Acute Dialysis Quality Initiative. 2nd International Consensus Conferente*, 2005. <http://www.adqi.net/> Consultado mayo 2007
- Dalton R., Webber J., Cameron C.: Physiologic impact of low-dose dopamine on renal function in the early post renal transplant period. *Transplantation* 79:1561-2005
- Friedrich J., Adhikari N., Herridge M.: Meta-analysis: low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death. *Ann Intern Med* 142:510-2005
- Haase M., Haase-Fielitz A., Bagshaw S.: Phase II, randomized, controlled trial of high dose N-acetylcysteine in high-risk cardiac surgery patients. *Crit Care Med* 35:1324-2007
- Holmes C., Walley K.: Bad medicine: Low dose dopamine in the ICU. *Chest* 123:1266-2003
- Jones T.: Protection against acute renal failure following cardiac surgery. ISRCTN 98672577. Consultado www.controlled-trials.com mayo 2006
- Hussain S., Cheng E.: Causes and prevention of acute renal failure in the critically ill patient. *Contemporary Crit Care* 2: N° 10- March 2005
- Kellum J., Leblanc M., Gibney N.: Primary prevention of acute renal failure in the critically ill. *Curr Opin Crit Care* 11:537-2005
- Komisarof J., Gilkey G., Peters D.: N-Acetylcysteine for patients with prolonged hypotension as prophylaxis for acute renal failure (NE-PHRON). *Crit Care Med* 35:435-2007
- Marenzi G., Assanelli E., Marana I.: N-Acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. *N Engl J Med* 354:2773-2006
- Marik P.: Low-dose dopamine: a systematic review. *Intensive Care Med* 28:877-2002
- Meschi M., Detrenis S., Musini S.: Facts and fallacies concerning the prevention of contrast medium-induced nephropathy. *Crit Care Med* 34:2060-2006
- Morelli A., Ricci Z., Bellomo R.: Prophylactic fenoldopam for renal protection in sepsis: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Crit Care Med* 33:2451-2005
- Nallamothu B., Shojania K., Saint S.: Is acetylcysteine effective in preventing contrast-related nephropathy? A meta-analysis. *Am J Med* 117:938-2004
- Oliver J., Maarouf O., Cheema F.: The renal papilla is a niche for adult kidney stem cells. *J Clin Invest* 114:795-2004
- Prescott G., Metcalfe W., Baharani J.: A prospective national study of acute renal failure treated with RRT: incidence, aetiology and outcomes. *Nephrol Dialysis Transpl* 22:2513-2007
- Sinert R., Doty Ch.: Prevention of contrast-induced nephropathy in the Emergency Department. *Ann Emerg Med* 50:335-2007
- Sisillo E., Ceriani R., Bortone F.: N-acetylcysteine for prevention of acute renal failure in patients with chronic renal insufficiency undergoing cardiac surgery: A prospective, randomized, clinical trial. *Crit Care Med* 36:81- 2008
- Sward K., Valsson E., Odencrants P.: Recombinant human atrial natriuretic peptide in ischemic acute renal failure: a randomized placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 32:1310-2004
- Swaminathan M., Shaw A., Phillips-Bute B.: Trends in acute renal failure associated with coronary artery bypass graft surgery in the United States. *Crit Care Med* 35:2286-2007
- Uchino S., Doig G., Bellomo R., for the Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (B.E.S.T. Kidney) Investigators. Diuretics and mortality in acute renal failure. *Crit Care Med* 32:1669-2004
- Van Praet J., De Vriese A.: Prevention of contrast-induced nephropathy: a critical review. *Curr Opin Intern Med* 6:493-2007
- Venkataraman R.: Prevention of acute renal failure. *Crit Care Clin* 21:281-2005
- Venkataraman R., Kellum J.: Prevention of acute renal failure. *Chest* 131:300-2007

CAPÍTULO 103

Terapias de depuración extrarrenal

DRES. CLAUDIO RONCO Y RINALDO BELLOMO

INTRODUCCIÓN

Cuando la insuficiencia renal aguda (IRA) cursa sin disfunciones adicionales de otros órganos, los pacientes pueden ser tratados en salas renales con técnicas corrientes de diálisis, siendo los resultados en la mayoría de los casos favorables.

Por el contrario, cuando la afección se asocia con una insuficiencia de múltiples órganos u otras patologías, los pacientes deberán ser tratados en unidades de cuidados intensivos, requiriéndose en estos casos de terapias alternativas de sustitución renal. De hecho, estos "pacientes en estado crítico" se caracterizan por presentar inestabilidad cardiovascular, respiratoria y metabólica grave, las que pueden contraindicar o incluso excluir las técnicas corrientes de diálisis.

La tendencia actual es a comenzar tempranamente el tratamiento de diálisis. En la mayoría de los casos esta actitud permite evitar trastornos peligrosos y condiciones que amenazan la vida. Los intentos de definir reglas fijas para el comienzo de la diálisis son, desde el punto de vista de los autores, innecesarios y a veces riesgosos para el paciente. La compleja naturaleza del síndrome IRA impone una individualización en su tratamiento y control. Los pacientes son diferentes entre sí, no pudiendo establecerse una regla para el comienzo de la terapia sustitutiva. Cuando las medidas conservadoras empiezan a fracasar en sus objetivos, y se pueden prever trastornos potenciales en un futuro inmediato, el empleo de la terapia de sustitución renal precoz podría no sólo tener efectos beneficiosos en la purificación efectiva de la sangre, sino también contribuir a evitar el progreso de las complicaciones potenciales relacionadas con la condición clínica del paciente.

Desde otro punto de vista, la terapia de sustitución renal tiene que evitar cualquier daño potencial al paciente, y no debería contribuir a empeorar sus condiciones clínicas. Algunos mediadores, proteasas y enzimas pueden activarse por el contacto de la sangre con las membranas artificiales utilizadas en los equipos dializadores, lo que puede generar trastornos vasculares o inestabilidad hemodinámica. En tal caso, los síntomas de la uremia pueden curarse pero la recuperación de la función renal puede retrasarse. Dado que se ha correlacionado la mortalidad con la duración de la anuria y de la IRA, se deberá prestar atención a los factores que afecten a este parámetro y se deberá brindar una terapia de sustitución renal "suave", con posibilidad de ser fisiológicamente bien tolerada, para evitar cualquier retraso en la recuperación renal atribuible al tratamiento.

A partir de las primeras experiencias clínicas durante la guerra de Corea, en que el riñón artificial estaba en sus inicios, se han logrado desarrollos significativos, y hoy día se puede tratar a la IRA con distintas técnicas. Básicamente, se pueden identificar tres grupos de tratamientos:

a) la diálisis peritoneal, b) la hemodiálisis diaria o intermitente, y c) las terapias continuas. Todas estas técnicas utilizan un gran número de procedimientos derivados que responden a los principios de la técnica original.

La elección de una terapia efectiva de sustitución renal depende de varias condiciones. El apoyo tecnológico y la formación del personal es una *conditio sine qua non* para la realización de cada tratamiento de sustitución. Algunas técnicas requieren menos inversión en términos de maquinaria y personal, y en algunas ocasiones pueden ser preferibles a pesar de su limitada eficacia. Por el contrario, en los pacientes críticos en terapia intensiva será necesario recurrir en general a las terapias continuas, por su mejor tolerancia fisiológica.

El operador deberá realizar una distinción neta entre los pacientes con IRA sin otras disfunciones de órganos, y los pacientes que están en estado crítico donde la IRA es solamente una de las manifestaciones de un síndrome más complejo de insuficiencia de múltiples órganos. En este sentido, mientras que los tratamientos estándares utilizados en los pacientes crónicos pueden ser adecuados para el primer grupo de pacientes, el segundo grupo requerirá del empleo de formas especiales de terapia de sustitución renal.

REQUISITOS DE UNA ADECUADA TERAPIA DE SUSTITUCIÓN RENAL

Una vez que el deterioro de la función renal ha llegado a un punto en que el tratamiento conservador resulta inadecuado o insuficiente, la compleja naturaleza de la IRA hace necesario el empleo de una terapia efectiva de sustitución, para conseguir no solamente la purificación de la sangre sino también una corrección aceptable de los diversos trastornos clínicos y la restauración de la homeostasis del medio interno. Los requisitos clínicos y técnicos para realizar una adecuada terapia de sustitución renal se pueden resumir en los puntos incluidos en la Tabla 103/1.

Comienzo y monitorización. El procedimiento debe ser fácil, rápido de poner en operación y sencillo de monitorizar. La experiencia puede variar de un centro a otro y frecuentemente el éxito de la terapia de sustitución renal está directamente relacionado con la formación del personal. Una máquina compleja de diálisis y determinadas técnicas de diálisis peritoneal requieren enfermeras

Tabla 103/1. Requerimientos clínicos y técnicos para una adecuada terapia de sustitución renal en la insuficiencia renal aguda

- Institución rápida y fácil y monitorización simple del tratamiento.
- Eficiencia y eficacia adecuada de la prescripción de la terapia.
- Posibilidad de mantenimiento del peso corporal deseado.
- Ninguna restricción en la administración de líquidos y nutrientes.
- Alcanzar un balance ácido base correcto y estable.
- Posibilidad de corrección de los desordenes hidroelectrolíticos.
- Alta biocompatibilidad con mínima o ninguna interacción con la sangre.
- Ausencia de efectos negativos sobre la función renal o duración de la IRA.
- Ajuste fácil y predecible de las dosis de las drogas.
- Mínima incidencia de complicaciones clínicas y técnicas.
- Adecuada relación costo/beneficio.

bien entrenadas. Del mismo modo, las terapias continuas de sustitución renal deben ser realizadas por personal experimentado para garantizar un procedimiento seguro. La elección del tratamiento depende más a menudo de la metodología habitualmente utilizada en un departamento en particular que de una indicación clínica precisa. De todos modos, ante una carencia crónica de personal es necesario poder implementar un tratamiento sencillo y fácil que pueda ser puesto en práctica en forma rápida y que combine el rendimiento clínico con aumentos insignificantes de personal o de la carga de trabajo.

Eficiencia y eficacia. Bajo estos dos términos se resume la capacidad de determinada terapia de sustitución renal para eliminar de manera cuantitativa toxinas tales como la urea, y la capacidad de eliminar los desechos en una amplia gama de peso molecular. Mientras que se puede calcular fácilmente la cantidad de urea que hace falta eliminar, por medio de un balance diario del equilibrio de nitrógeno ureico, no se ha definido todavía la cantidad que se debe eliminar de otros solutos (creatinina, ácido úrico, fosfato, mediadores químicamente activos, β_2 microglobulina, etc.). Por esta razón, en base a la experiencia obtenida en los últimos años se estima que un tratamiento resulta adecuado cuando garantiza un aclaramiento diario de urea en litros que sea mayor o igual al volumen total del agua del cuerpo (TBW) y un aclaramiento diario de Vit. B₁₂ (elegida como la molécula de referencia para solutos medianos) en litros igual o mayor al 60% del TBW. El agua corporal total se puede calcular por medio de tablas antropométricas o simplemente considerarlo como el 60% del peso corporal. En la práctica, Eficiencia = Urea Kt/V \geq 1, y Eficacia = Vitamina B₁₂ Kt/V \geq 0,6

donde:

K = aclaramiento en mL/min

t = la duración del tratamiento en minutos

V = el volumen en litros del agua corporal total

En la mayoría de los pacientes, incluso en presencia de un estado catabólico severo, el poder cumplir los parámetros precedentes garantiza una purificación satisfactoria de la sangre en cuanto a la urea y a otras sustancias. Mientras que la eficiencia depende de los parámetros operacionales del tratamiento, la eficacia está relacionada principalmente con el tipo de tratamiento y la membrana utilizada.

Mantenimiento del peso corporal seco. Debe poder obtenerse un estado óptimo de hidratación del paciente, con el fin de evitar problemas respiratorios, sobrecarga cardiovascular o hiper o hipotensión sintomática. El cumplimiento de esta condición también puede afectar la evolución del síndrome y el proceso de recuperación de la función renal. Se debe tener en cuenta que el exceso de fluidos en terceros espacios puede causar errores de apreciación. Así, puede existir una pérdida de volumen incluso en presencia de un edema importante. Los tratamientos intermitentes pueden provocar cambios de volumen agudos que no se observan con las terapias continuas.

Tolerancia clínica y respuesta hemodinámica. Los pacientes con IRA con frecuencia están sobrehidratados. El peso correcto del cuerpo tiene que alcanzarse con una extracción de fluidos en el transcurso de un período adecuado de tiempo, evitando la producción de disturbios hemodinámicos significativos. El rendimiento cardíaco debe mantenerse tan estable como sea posible, lo mis-

mo que las resistencias periféricas o incluso mejorarse con el tratamiento. El cumplimiento de este objetivo puede ser difícil en los pacientes con sepsis e insuficiencia múltiple de órganos, en los que la autorregulación de la circulación sistémica está considerablemente alterada y la estabilidad hemodinámica no depende solamente del volumen intravascular.

Corrección de los desequilibrios electrolíticos. El tratamiento tiene que garantizar una corrección adecuada de los trastornos electrolíticos, no solamente en términos de la concentración plasmática sino también en cuanto a la concentración corporal total. Para ello, tiene que definirse y mantenerse el peso corporal correcto, para evitar los cambios electrolíticos relacionados con los estados de hipo o hiperhidratación.

Corrección de los trastornos ácido base. Los pacientes con IRA presentan con frecuencia acidosis metabólica severa, aunque esto no es una regla general. El tratamiento tiene que ser capaz de corregir el desequilibrio ácido base y mantener una equilibración adecuada continua. El bicarbonato, para este fin, es el amortiguador más fisiológico, pero se pueden utilizar también otros equivalentes alcalinos tales como el acetato o el lactato. Normalmente se añade el *buffer* al baño de dializado y/o a los fluidos de sustitución. Como para el caso de los otros electrolitos, se tiene que tratar de lograr un equilibrio preciso del *buffer*, no solamente en relación con los valores del plasma sino también en términos de balance de masa y consistencia corporal.

Biocompatibilidad. El tratamiento se debe realizar con materiales que aseguren la mínima interacción con la sangre. Es muy aconsejable utilizar soluciones de sustitución que sean estériles y libres de pirógenos para mejorar la biocompatibilidad del sistema. Puede ser de gran importancia el tipo de membrana utilizada para los tratamientos extracorpóreos. Las membranas celulósicas como el cuprofán pueden estimular la activación de los monocitos con secreción de citocinas y mediadores químicos. Algunos autores sugieren que estas características pueden provocar un retraso en la recuperación de la función renal. Al contrario, las membranas sintéticas como polisulfona, poliamida y AN69 producen mínimo o ningún efecto inflamatorio. Además, es posible que disminuya la concentración plasmática de varios mediadores por filtración y adsorción, reduciendo así la inmunestimulación de macrófagos.

Tasa baja de complicaciones. El tratamiento tiene que ser seguro y libre de cualquier complicación técnica y/o clínica. Como se ha mencionado, no se deberían considerar solamente las complicaciones producidas durante el tratamiento, sino también cualquier posible impacto negativo del mismo sobre la recuperación renal y la restauración de la diuresis.

Los costos deberían ser apropiados para los resultados conseguidos, y el tratamiento no debería causar una intensidad de trabajo significativamente mayor para médicos y enfermeras.

HEMODIÁLISIS INTERMITENTE

Tradicionalmente, los nefrólogos han manejado la IRA con hemodiálisis intermitente, realizada en forma empírica tres a seis veces por semana, durante tres a cuatro horas por sesión, con un flujo sanguíneo de 200-300 mL/min y un flujo de dializado de 500-800 mL/min. En la hemodiálisis intermitente, el *clearance* de solutos se pro-

duce fundamentalmente por difusión, mientras que el volumen es removido por ultrafiltración. El grado de *clearance* de solutos, también conocido como “dosis de diálisis”, depende de la tasa de flujo sanguíneo. Aumentando el flujo sanguíneo se aumenta el *clearance* de solutos. Las decisiones referentes a la duración y la frecuencia de la diálisis se basan en el control metabólico del paciente, el estado de la volemia, y la presencia de inestabilidad hemodinámica.

Las ventajas de la hemodiálisis intermitente incluyen una rápida remoción de solutos y de volumen. Esto resulta en una rápida corrección de los disturbios electrolíticos, tales como la hiperkalemia, y una rápida remoción de drogas u otras sustancias en intoxicaciones fatales. También disminuye la necesidad de anticoagulación en comparación con otros tipos de técnicas de depuración debido a la corta duración de la terapéutica.

La principal desventaja de la hemodiálisis intermitente es el riesgo de hipotensión sistémica producida por la rápida remoción de fluidos y electrolitos. La hipotensión se produce en aproximadamente el 20 al 30% de los tratamientos hemodialíticos. Con el fin de disminuir este efecto desfavorable se ha utilizado el aporte de sodio, el calentamiento del dializado, el aumento de la concentración de calcio en el dializado y la ultrafiltración intermitente. A pesar de ello, aproximadamente el 10% de los pacientes con IRA no pueden ser tratados con hemodiálisis intermitente debido a la inestabilidad hemodinámica. La hipotensión sistémica puede limitar la eficacia de la diálisis y resultar en un inadecuado *clearance* de solutos, insuficiente corrección ácido base, y persistente sobrecarga de volumen. Por otra parte, la hipotensión puede precipitar isquemia renal e intestinal, produciendo un retardo en la recuperación renal y sepsis por traslocación bacteriana, respectivamente. La rápida remoción de solutos también se asocia con edema cerebral y eventual aumento de la presión intracraneana. Finalmente, no existe un consenso sobre que constituye una dosis adecuada en la IRA debido a que la cinética de la urea no se puede extrapolar a lo que ocurre en la insuficiencia renal crónica.

A pesar de estas limitaciones, Schiffel y col. realizaron un estudio prospectivo randomizado comparando la diálisis intermitente diaria (6 días por semana) con la diálisis en días alternos en 160 pacientes con IRA producida por necrosis tubular aguda luego de una injuria reciente isquémica o nefrotóxica. Los pacientes con inestabilidad hemodinámica o que requirieron terapia continua no fueron incorporados al estudio. Los autores demostraron una mejoría en la sobrevida con diálisis más frecuentes, aunque el estudio presenta varias limitaciones. A pesar de los resultados del mismo, no es claro si el aumento de la “dosis de diálisis” mejora la evolución debido a la mejoría en el control de la uremia o por reducción del volumen de fluido removido en cada diálisis, lo cual resultaría en menor inestabilidad hemodinámica.

Con fines comparativos, en la Tabla 103/2 se indican las ventajas y desventajas de la hemodiálisis intermitente en relación con las técnicas continuas de depuración renal.

ASPECTOS TÉCNICOS DE LAS TERAPIAS CONTINUAS DE DEPURACIÓN EXTRARRENAL (CRRT)

La mayoría de los pacientes que padecen insuficiencia renal aguda aislada son tratados en los departamentos nefrológicos y en las unidades de diálisis. Los resultados

terapéuticos en estos pacientes con IRA sin complicaciones son buenos en un porcentaje alto de casos, y en general la terapia de elección es la hemodiálisis diaria o intermitente temporal.

En las unidades de cuidados intensivos, en cambio, la IRA ocurre frecuentemente en pacientes con complicaciones médicas o quirúrgicas y disfunción de múltiples órganos. Tales pacientes tienen un pronóstico grave y las terapias estándares de sustitución renal pueden estar contraindicadas o asociarse con riesgos potenciales. En la Tabla 103/3 se presentan las posibles limitaciones y contraindicaciones del tratamiento con hemodiálisis y diálisis peritoneal intermitente en los pacientes gravemente enfermos.

Antecedentes históricos

A partir de las experiencias previas de Henderson y Silverstein que utilizaron la ultrafiltración como un tratamiento para la sobrecarga líquida y la azotemia, Peter Kranier describió un método nuevo denominado *hemofiltración arteriovenosa continua* (CAVH). La intención del procedimiento era utilizar una forma continua de terapia de sustitución renal en lugar de la hemodiálisis intermitente o hemofiltración. La CAVH era considerada como una alternativa a otras terapias y estaba limitada a

Tabla 103/2.- Comparación de las técnicas de depuración renal intermitente y continua.

Hemodiálisis intermitente

Ventajas

1. La corta duración permite que el paciente pueda ser sometido a otros métodos diagnósticos y terapéuticos
2. Menor riesgo de sangrado sistémico debido al menor empleo de heparina
3. Más adecuada para la hiperkalemia severa
4. Opcional administración de bicarbonato *on line*
5. Menos costosa

Desventajas

1. Requiere infraestructura específica (ej. aporte de agua)
2. Se requiere un staff calificado para supervisar el procedimiento
3. Control periódico de solutos para evitar desequilibrios
4. La dosis de diálisis y el soporte nutricional pueden ser inadecuados con baja frecuencia de tratamiento
5. Episodios frecuentes de hipotensión con ultrafiltración agresiva

Terapia continua de reemplazo renal

Ventajas

1. Las máquinas generalmente son fáciles de operar y no requieren infraestructura específica
2. El equipo de UTI puede operar y monitorizar el tratamiento
3. La remoción gradual y prolongada de solutos y volumen permite un mejor control hidroelectrolítico
4. La ultrafiltración durante un periodo prolongado provee mejor estabilidad hemodinámica
5. Mejor control nutricional
6. No requiere departamento de diálisis

Desventajas

1. Alto requerimiento de heparina y alto riesgo de sangrado sistémico
2. Impide la movilización del paciente
3. Interrupción frecuente del tratamiento debido a problemas del filtro, y por procedimientos diagnósticos o terapéuticos
4. El costo de las soluciones de sustitución aumenta significativamente el costo del tratamiento

Tabla 103/3. Dificultades y contraindicaciones del empleo de la hemodiálisis y de la diálisis peritoneal en pacientes críticos con IRA

HEMODIALISIS	DIALISIS PERITONEAL
<p>Problemas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intermittencia del tratamiento: <ol style="list-style-type: none"> 1. Eficiencia variable del tratamiento • Cambios de líquidos y electrolitos: <ol style="list-style-type: none"> 1. Inadecuado control metabólico 2. Restricción de líquidos y electrolitos 3. Difícil balance de solutos 4. Inestabilidad cardiovascular 5. Trastornos neurológicos • Requerimiento de máquinas y personal • Sistema de control de la ultrafiltración <p>Contraindicaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inestabilidad cardiovascular • Hipotensión severa • Riesgos hemorrágicos 	<p>Problemas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bajos aclaramientos de solutos. • Escaso control metabólico: <ol style="list-style-type: none"> 1. Hiperglucemia 2. Pérdida de proteínas • Baja ultrafiltración: <ol style="list-style-type: none"> 1. Infecciones 2. Fuga de líquido 3. Trastornos cardíacos 4. Insuficiencia respiratoria <p>Contraindicaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cirugía abdominal • Disfunciones miocárdicas • Problemas respiratorios

un grupo pequeño de investigadores, hasta que Lauer y col., en 1983, describieron las características operacionales únicas del sistema y la potencialidad enorme para el tratamiento de la IRA en los departamentos de cuidados intensivos.

La hemofiltración arteriovenosa continua (CAVH) es una terapia extracorpórea en la que el agua, los electrolitos y otros solutos de bajo peso molecular son eliminados de los pacientes por convección en un período prolongado de tiempo. La ultrafiltración tiene lugar en un filtro pequeño por el gradiente hidrostático de presión que se crea a través de una membrana semipermeable (Fig. 103/1). Al mismo tiempo, el volumen eliminado es reconstituido por la administración de un fluido de sustitución con una composición similar a la del plasma normal. No se utilizan bombas y el gradiente arteriovenoso de presión representa la fuerza de empuje que mueve la sangre dentro del circuito extracorpóreo. La CAVH facilita una terapia de sustitución renal sin interrupción para los pacientes con IRA. El objetivo es conseguir de 12 a 18 litros/24 horas de ultrafiltrado, que constituye el equivalente de una tasa de filtración glomerular de 8 a 14 mL/min. Es posible reemplazar el líquido ultrafiltrado en su volumen total con el fin de bajar la concentración de los solutos del plasma; reemplazarlo parcialmente para conseguir un control del volumen y de la concentración de solutos, o no reemplazarlo en absoluto para conseguir un control máximo del fluido corporal.

En los últimos años se ha utilizado frecuentemente la CAVH en el tratamiento de los pacientes con sobrecarga de líquidos, IRA complicada, trastornos ácido base y trastornos electrolíticos, y en pacientes que no pueden ser tratados con otras formas de terapia por las complicaciones clínicas o técnicas que tienen. La simplicidad del procedimiento, y la fácil monitorización, junto con la tolerancia clínica excelente, constituían las mayores ventajas. La baja eficiencia y posible coagulación de los filtros representaban la mayor limitación a una aplicación clínica más amplia. La mayor parte de estos límites y las complicaciones del pasado han sido superados por el uso de una bomba de sangre en el circuito extracorpóreo y el uso de catéteres de doble luz para la canulación de una sola vena (CVVH). Se han conseguido ventajas adicionales con el uso del dializado contracorriente en el compartimento ultrafiltrado, permitiendo de este modo la purificación de la sangre y una eficiencia adicional

(CAVHD-CVVHD).

La evolución del concepto básico de la CAVH en una serie de distintos procedimientos ha provocado un interés en las terapias continuas, las que se utilizan con frecuencia creciente en diferentes ámbitos clínicos.

MECANISMOS DE REMOCIÓN DE SOLUTOS

Difusión. En la hemodiálisis, el transporte de solutos se produce a través de una membrana semipermeable que presenta sangre en un lado y el fluido de diálisis en el otro. La magnitud del *clearance* difusivo está determinado por el peso molecular del soluto, o más precisamente por el radio de Einstein-Stokes de las moléculas, el gradiente de concentración a través de la membrana, la temperatura y la superficie, espesor y tamaño de los poros de la superficie de la membrana.

El transporte es bidireccional, con los solutos tales como la urea y el potasio pasando de la sangre al dializado, y otros solutos tales como el calcio y el bicarbonato pasando del líquido de diálisis a la sangre. El líquido de diálisis está constituido de modo de facilitar la normalización de los electrolitos del plasma y de la azotemia. El mismo se aporta en forma continua y fluye a través del dializador en dirección opuesta (contracorriente) al flujo de sangre, manteniendo los gradientes de concentración a través de la membrana y maximizando la cantidad de solutos removidos. El exceso de sodio y de cloro no es

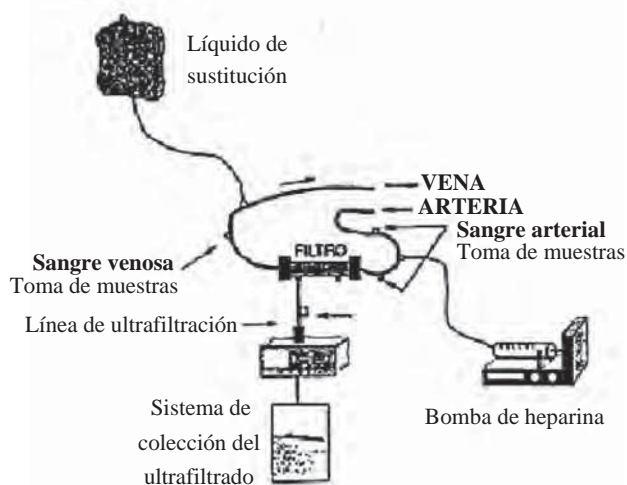


Fig. 103/1. Hemofiltración arteriovenosa continua.

removido primariamente por difusión, sino por convección. La difusión podrá corregir las anormalidades en la concentración (hipo o hipernatremia), si las mismas están presentes.

Convección. En la hemofiltración, la presión hidrostática fuerza el agua del plasma a través de una membrana semipermeable. Las membranas utilizadas para hemofiltración son mucho más permeables al agua que las de hemodiálisis convencional, permitiendo una alta tasa de filtración para una determinada presión hidrostática transmembrana (PHT). El coeficiente de ultrafiltración es una medida de la capacidad de la membrana para remover agua, expresado en mililitros removidos por hora, por mm Hg de PHT (mL/hr/mm Hg). Habitualmente se logra un alto coeficiente de ultrafiltración con membranas de grandes poros, y ello se acompaña con un aumento del *clearance* convectivo de los solutos voluminosos.

En la hemofiltración no hay líquido de diálisis, y por tanto no hay un gradiente de concentración para el transporte difusivo de solutos. Los solutos del plasma se mueven con el agua a través de la membrana, transportados por fuerzas de fricción entre el agua y los mismos. Una consecuencia importante de cualquier terapia de reemplazo basada en la convección es el requerimiento de líquido de reemplazo, puesto que obviamente no puede ser mantenida la remoción continua de fluido plasmático por más de pocas horas.

Tanto para la difusión como para la convección, el *clearance* de solutos se analiza en forma convencional en términos de tres categorías de tamaño molecular: pequeño, mediano y grande. En general, la permeabilidad de las membranas disminuye a medida que el tamaño de la molécula de soluto aumenta. Las propiedades de los solutos en cada categoría pueden ser comparadas con un soluto marcador representativo.

Los solutos pequeños, con un peso molecular (mw) de hasta 200 daltons (urea: 60 mw), pasan fácilmente a través de todas las membranas. En la hemofiltración, la urea aparece en el filtrado en una concentración similar a la del plasma. En diálisis, se produce una equilibración casi completa entre el plasma y el dializado.

Las moléculas de tamaño medio, entre 300 y 2.000 daltons (Vitamina B12: mw = 1.355), incluyen una variedad de toxinas urémicas. El significado clínico de esta categoría de solutos en la insuficiencia renal aguda no es claro. Las membranas de alto flujo son mucho más permeables a las moléculas de tamaño medio que las membranas convencionales.

Las grandes moléculas, entre 2.000 y 50.000 daltons (β_2 microglobulina: mw = 11.000), no cruzan ninguna membrana de diálisis ni de hemofiltración en forma satisfactoria, aunque las membranas de alto flujo logran cierta remoción de estas sustancias. Su significado clínico no es claro en la insuficiencia renal aguda, aunque la acumulación de β_2 microglobulina en los dializados crónicos se asocia con enfermedad. Para algunas moléculas de gran tamaño, la remoción desde el plasma se produce más por absorción sobre la membrana que por pasaje a través de ésta hacia el hemofiltrado.

Existen pocos datos para establecer las ventajas de una técnica sobre otra. Sin embargo, estudios comparando los *clearance* convectivo y difusivo han mostrado que las sustancias de peso molecular medio y las grandes moléculas tales como la vancomicina son mejor removidas por convección. Algunas de las moléculas implicadas en

la sepsis y en la disfunción orgánica múltiple son de tipo medio, y por lo tanto la terapéutica convectiva podría ser útil como terapia adyuvante en el shock séptico.

NOMENCLATURA

Hemodiálisis continua (CAVHD-CVVHD). Este término define un tratamiento prevalentemente difusivo en que la sangre y el líquido de diálisis circulan en contracorriente. Como elemento a través del cual se realiza el intercambio se utiliza una membrana de celulosa de baja permeabilidad. La tasa de ultrafiltración es aproximadamente igual a la pérdida de peso programada. Cuando el tratamiento se realiza en forma continua, el circuito puede ser arteriovenoso o venovenoso (CAVHD-CVVHD).

Hemofiltración (CAVH-CVVH). Este término define un tratamiento exclusivamente convectivo realizado con membranas de alta permeabilidad. El líquido ultrafiltrado es total o parcialmente sustituido por una solución estéril. Cualquier pérdida de peso que ocurre es el resultado de la diferencia entre la tasa de ultrafiltración y la de reinfusión. En este caso no se utiliza ningún líquido de diálisis. Se puede realizar el tratamiento en ambas formas, arteriovenosa o venovenosa (CAVH o CVVH), pudiendo obtenerse entre 12 y 30 litros de intercambio por día.

Hemodiafiltración continua (CAVHDF-CVVHDF). Es un tratamiento en el cual se combina la difusión y la convección, utilizando una membrana de alta permeabilidad. La sangre y el líquido circulan tal como en la hemodiálisis, pero normalmente se produce una ultrafiltración por encima de la pérdida de peso programada. Con el fin de conseguir un equilibrio de fluidos, la solución estéril entra de nuevo en el paciente a un ritmo adecuado. El fluido de reemplazo puede ser infundido antes (predilución) o después (posdilución) del filtro. Este tratamiento se puede realizar en forma arteriovenosa o venovenosa (CAVHDF-CVVHDF).

Diálisis continua de alto flujo (CHFD). Este término describe un tratamiento que utiliza membranas de diálisis de alta permeabilidad con un flujo de sangre y de dializado a través de un sistema de contracorriente, y en el cual la producción de ultrafiltrado es controlada por bombas sanguíneas, de modo que existe un balance entre la filtración y la retrofiltración, con el ultrafiltrado produciéndose en la porción proximal de las fibras y la reinfusión por retrofiltración en la parte distal de las mismas, de modo que no se requiere líquido de reemplazo. La difusión y la convección están combinadas, y la alta tasa de filtración que ocurre en la parte proximal del dializador está contrarrestada por la retrofiltración que ocurre en la parte distal.

Recientemente Ronco y col. han mostrado que la CHFD (35 mL/kg/min) mejora la sobrevida en pacientes con insuficiencia renal aguda, en comparación con las dosis convencionales (20 mL/kg/min). Debido a que la sepsis es la causa mayor de complicaciones asociadas con el desarrollo de insuficiencia renal así como de la mortalidad en esta población, es interesante especular que el aumento de la remoción de mediadores inflamatorios con convección podría desempeñar un factor en la mejoría de la sobrevida. La confirmación de esta hipótesis requiere de estudios más extensos.

Ultrafiltración lenta continua (SCUF). Este término define un tratamiento cuyo objetivo principal es la eliminación de líquidos. Se utilizan filtros de alta permeabilidad y el líquido se elimina del cuerpo sin propor-

cionar ninguna solución de sustitución. En los pacientes en estado crítico, la SCUF se realiza en forma continua con tasas de filtración muy bajas (1-2 mL/min). Se pueden utilizar ambas formas, arteriovenosa y venovenosa.

Plasmaféresis continua (PF). Este término describe un tratamiento que utiliza filtros de plasma peculiares. En estos filtros, la membrana permite el pasaje de sustancias de elevado peso molecular. El plasma total es filtrado y la sangre es reconstituida por la infusión de los derivados del plasma: plasma fresco congelado, albúmina u otros fluidos. El tratamiento pretende la eliminación de las proteínas o de solutos unidos a proteínas, que no se pueden eliminar con una hemofiltración sencilla.

Hemoadsorción continua (HP). Este término define una forma de tratamiento en el cual la sangre circula sobre un lecho cubierto de polvo de carbón para eliminar los solutos por adsorción. La técnica está indicada específicamente en los casos de insuficiencia renal aguda tóxica, envenenamiento o intoxicación. Este tratamiento frecuentemente produce una reducción de plaquetas y proteínas, debiendo utilizarse en casos específicos, bajo una supervisión intensiva y continua.

En la Tabla 103/4 se indican los diversos tratamientos de reemplazo posibles de ser utilizados en el tratamiento de la insuficiencia renal aguda. En la Fig. 103/2 se indican algunas máquinas disponibles para la realización de técnicas de CRRT. En la Fig. 103/3, por su parte, se diagraman los mecanismos operativos de algunos de estos métodos terapéuticos.

Los accesos vasculares

La hemofiltración y la hemodiálisis continua se pueden realizar a través de un circuito arteriovenoso (CAVH-CAVHD) o a través de una bomba mecánica capaz de impulsar la sangre (CVVH-CVVHD). Con una conexión arteriovenosa, el acceso vascular debería permitir un procedimiento biocompatible, bien tolerado clínicamente y flexible, sin reducción del lumen interior.

La canulación percutánea de una arteria y una vena facilita un acceso circulatorio adecuado para la CAVH. La arteria y vena femorales son particularmente adecuadas para este procedimiento. También se pueden utilizar la arteria y la vena braquial.

Los catéteres deben tener una resistencia baja, con un

Tabla 103/4.- Técnicas de depuración extrarrenal.

TÉCNICA	ABREVIATURA	DIFUSIÓN	CONVECCIÓN	MEMBRANA	ACCESO VASCULAR	LÍQUIDO DE REPOSICIÓN	RETRO-FILTRACIÓN	TIEMPO DE TRATAMIENTO
Hemodiálisis intermitente	HD	+++++	+----	Celulósica	Fístula o V-V	No	+----	3/semana (4 hs)
Hemodiálisis diaria	HD diaria	+++++	+----	Celulósica	Fístula o V-V	No	+----	7/semana (2-3 hs)
Hemofiltración intermitente	HF	----	+++++	Sintética	Fístula o V-V	Si	----	3/semana (30 l)
Hemofiltración diaria	HF diaria	----	+++++	Sintética	Fístula o V-V	Si	----	7/semana (20 l)
Hemodiafiltración intermitente	HDF	+++	+++	Sintética	Fístula o V-V	Si	+----	3/semana (3 hs, 9)
Hemodiafiltración diaria	HDF diaria	+++	+++	Sintética	Fístula o V-V	Si	+----	7/semana (3 hs, 4-6)
Diálisis de alto flujo intermitente	HFD	++++	++++	Sintética	Fístula o V-V	No	+++++	3/semana (3-4)
Diálisis de alto flujo diaria	HFD diaria	++++	++++	Sintética	Fístula o V-V	No	+++++	7/semana (2-3)
Hemofiltración A-V continua	CAVH	----	+++++	Sintética	Arteria-Vena	Si	----	Continua
Hemofiltración V-V continua	CVVH	----	+++++	Sintética	Arteria-Vena	Si	----	Continua
Hemodiálisis A-V continua	CAVHD	+++++	+----	Celulósica	Arteria-Vena	No	----	Continua
Hemodiálisis V-V continua	CVVHD	+++++	+----	Celulósica	Vena-Vena	No	----	Continua
Hemodiafiltración A-V continua	CAVHDF	+++	+++	Sintética	Arteria-Vena	Si	----	Continua
Hemodiafiltración V-V continua	CVVHDF	+++	+++	Sintética	Vena-Vena	Si	----	Continua
Diálisis de alto flujo A-V continua	CAVHFD	++++	++++	Sintética	Arteria-Vena	No	+++++	Continua
Diálisis de alto flujo V-V continua	CVVHFD	++++	++++	Sintética	Vena-Vena	No	+++++	Continua
Ultrafiltración intermitente	UF	----	+++++	Sintética	Vena-Vena	No	----	3/semana (2-3 l)
Ultrafiltración diaria	UF diaria	----	+++++	Sintética	Vena-Vena	No	----	7/semana(1-2 l)
Ultrafiltración continua	SCUF	----	+++++	Sintética	A-V o V-V	No	----	Continua
Ultrafiltración continua con baño	SCUF-D	+++	+++	Sintética	A-V o V-V	No	----	Continua

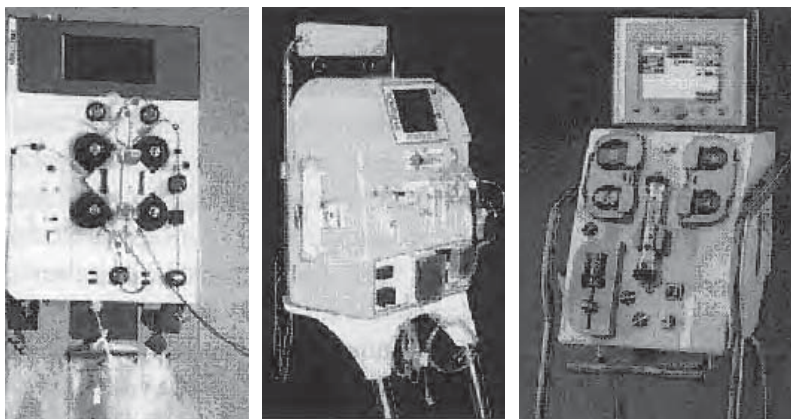
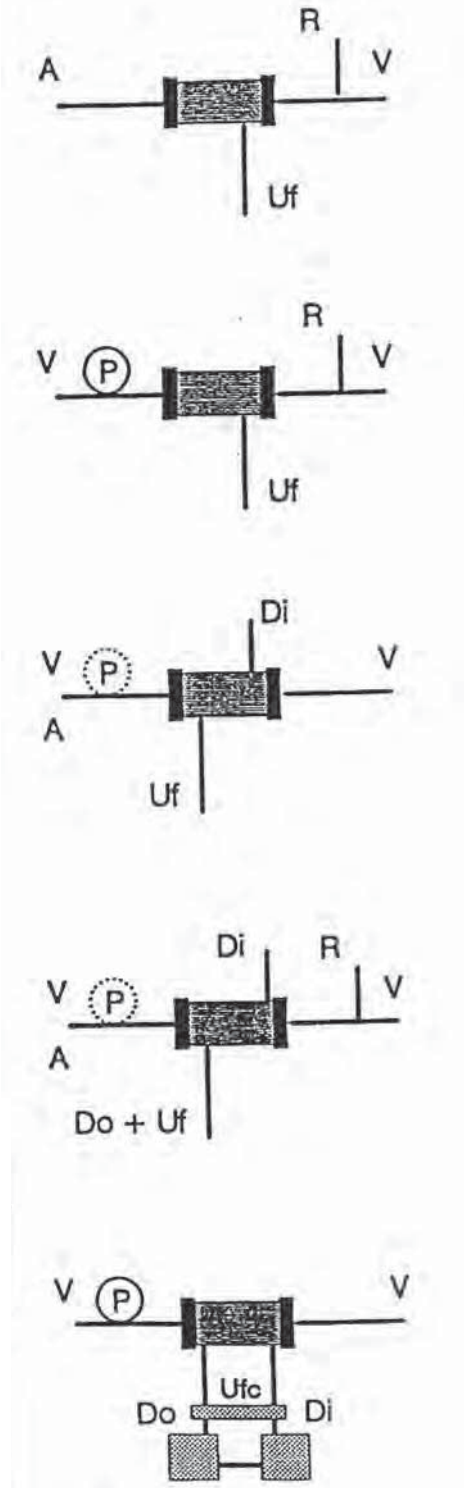


Fig. 103/2.- Equipos Prisma, Equasmart y Aquaris para la realización de técnicas de CRRT.

diámetro adecuado (2 mm) y una longitud reducida (80-100 mm). La resistencia de todo el circuito extracorpóreo tiene que reducirse al mínimo con el fin de evitar el uso de catéteres gruesos, los que presentan un riesgo más alto de hemorragias sin ventajas específicas.

En algunos casos se puede utilizar un *shunt* de Scribner. En este acceso, es posible que la circulación de la sangre esté limitada y existe el riesgo de una oclusión de las ramas. Esto puede ser grave no solamente para el tratamiento agudo, sino también para el uso posterior de los vasos en las terapias crónicas de sustitución.

Se está utilizando cada vez más frecuentemente en la rutina clínica el método venovenoso con el agregado de bombas. En este caso es posible realizar la CVVH-CVVHD con un catéter de doble luz o con un catéter de un solo lumen con una máquina de doble bomba. El uso de la bomba de sangre permite tratar a los pacientes gravemente hipotensos y reducir los riesgos relacionados con la canulación arterial. En el sistema arteriovenoso, generalmente existe una circulación de sangre entre 50 a 120 mL/min para una presión media arterial de 60-90 mmHg. En un circuito de bombeo, en cambio, la circu-



CAVH

Hemofiltración Arterio-Venosa Continua
 $Q_b = 50-100 \text{ ml/min}$
 $Q_f = 8-12 \text{ ml/min}$ ($K = 11-17 \text{ L/24 hs}$)
 Eficacia limitada para solutos pequeños

CVVH

Hemofiltración Venosa-Venosa Continua
 $Q_b = 50-200 \text{ ml/min}$
 $Q_f = 10-20 \text{ ml/min}$ ($K = 14-28 \text{ L/24 hs}$)
 Eficacia mejorada para solutos pequeños

CAVHD-CVVHD

Hemodiálisis A-V o V-V Continua
 $Q_b = 50-200 \text{ ml/min}$; $Q_f = 2-5 \text{ ml/min}$
 $Q_d = 10-30 \text{ ml/min}$ ($K = 20-40 \text{ L/24 hs}$)
 Eficaz para solutos pequeños pero menos eficaz para solutos grandes (membrana de bajo flujo)

CAVHDF-CVVHDF

Hemodiafiltración A-V o V-V Continua
 $Q_b = 50-200 \text{ ml/min}$, $Q_f = 8-15 \text{ ml/min}$
 $Q_d = 10-40 \text{ ml/min}$ ($K = 20-50 \text{ L/24 hs}$)
 Eficacia mejorada para solutos pequeños y grandes (membrana de alto flujo más difusión)

CHFD

Diálisis Continua de Alto Flujo
 $Q_b = 100-250 \text{ ml/min}$, $Q_f = 2-10 \text{ ml/min}$
 $Q_d = 50-100 \text{ ml/min}$ ($K = 40-60 \text{ L/24 hs}$)
 Mismas ventajas de CVVHDF, pero sin necesidad de sustitución (filtración y retrofiltración)

Fig. 103/3. Diagramas operativos de distintas formas de depuración extrarrenal.

lación sanguínea puede ajustarse a valores muchos más altos sin ningún problema técnico.

EL CIRCUITO EXTRACORPÓREO

Existen varios factores que pueden afectar la tasa de circulación sanguínea y como consecuencia, a la ultrafiltración en la CAVH. Es posible reconocer cinco resistencias en el circuito sanguíneo: el acceso arterial, la línea arterial, el hemofiltro, la línea venosa y el acceso venoso. Las líneas arteriales y venosas deben ser tan cortas como sea posible para evitar una pérdida de presión innecesaria a lo largo de las mismas. Dado que existen presiones bajas en el sistema, se deben utilizar todas las posibilidades con el fin de reducir la resistencia del circuito y conseguir de tal forma un rendimiento óptimo que permita alcanzar la máxima eficiencia. Una reducción de la longitud de la línea arterial incrementará la presión hidrostática sanguínea dentro del filtro. Cuando se utiliza una bomba de sangre, estos aspectos carecen de importancia, debido a que el flujo sanguíneo está mecánicamente asegurado a pesar de que se produzcan grandes variaciones de las resistencias en el circuito extracorpóreo.

Las membranas

Las membranas que se utilizan para llevar a cabo las técnicas de depuración extracorpórea pueden ser de celulosa o sintéticas.

Las membranas de celulosa (cuprofán, hemofán, acetato de celulosa) están consideradas en general como membranas de flujo bajo, o sea que tienen un coeficiente de permeabilidad al agua: $K_m < 10 \text{ mL/hr} \times \text{mmHg} \times \text{m}^2$. Son muy delgadas (5 a 15 micras de espesor de pared) y tienen una estructura simétrica con una porosidad uniforme. Son hidrófilas. Rara vez se utilizan en las terapias continuas.

Las membranas sintéticas (polisulfona, poliamida, poliacrilonitrilo) son de alto flujo, con un $K_m > 30 \text{ mL/hr} \times \text{mmHg} \times \text{m}^2$. El espesor de la pared varía entre 40 y 100 micras, con una estructura asimétrica compuesta de una capa interior y una capa esponjosa rodeándola. Tienen poros más grandes y son hidrofóbicas. Estas membranas tienen coeficientes de cribado elevados dentro de un gran espectro de pesos moleculares, siendo por lo tanto más apropiadas para los tratamientos convectivos. Cuando se utilizan las membranas sintéticas, el tratamiento extracorpóreo no queda adecuadamente definido por el término "hemodiálisis". Debería denominarse "hemodiafiltración", en el caso de utilizarse una solución de sustitución, o "diálisis de alto flujo" si está presente el mecanismo de filtración-retrofiltración, y no hace falta realizar una sustitución.

Las membranas convencionales de hemodiálisis tienen una permeabilidad hidráulica insuficiente para facilitar la eliminación adecuada del fluido en la CAVH-CVVH. Por esta razón, se utilizan las membranas sintéticas de alta permeabilidad, las que permiten estos tratamientos convectivos. Dado que durante el tratamiento existen tensiones bajas en la CAVH, se deben tener en cuenta todos los factores que afectan al gradiente de presión transmembrana (Fig. 103/4).

La simple presión hidrostática de la sangre (P_b) sería insuficiente para conseguir cantidades significativas de filtración sin la contribución de una succión en el compartimento de ultrafiltración. Por esta razón, es imprescindible colocar la bolsa de recolección de ultrafiltración en la po-

sición más baja posible, para maximizar la tasa de flujo de ultrafiltrado. No se recomienda, sin embargo, una succión adicional, porque podría causar la coagulación precoz del filtro. En la CVVH, la presión hidrostática generada por la bomba provoca flujos sanguíneos más altos que son suficientes para facilitar las cantidades adecuadas de filtración sin necesidad de recurrir a ningún mecanismo adicional. En los tratamientos convectivos, donde se utilizan unas membranas de alta permeabilidad, los coeficientes de cribado elevados para varios solutos igualan la eliminación de la tasa de ultrafiltración y el cálculo de los resultados obtenidos de eficiencia es fácil. En el caso de los tratamientos donde se utilizan la difusión y la convección simultáneamente (CAVHD-CVVHD y las técnicas derivadas), es posible emplear membranas con permeabilidad más baja. Sin embargo, dado que frecuentemente se utilizan sistemas precisos de control de ultrafiltración, el uso de membranas de alta permeabilidad, incluso en estos tratamientos, ofrece ventajas definitivas, ya que quitan solutos dentro de un espectro más amplio de pesos moleculares. Más aún, las membranas sintéticas han demostrado interesantes cualidades de adsorción sobre varias moléculas, incluyendo las citokinas y los autacoides. Estas cualidades, junto con una mejor biocompatibilidad, parecen representar una base razonable para la elección final de este tipo de membranas para las terapias continuas.

Hemofiltros y hemodializadores

La CAVH es un sistema que opera bajo condiciones de bajo flujo de sangre, bajo régimen de presión y un equilibrio de presión de filtración. Estas observaciones enfatizan la importancia de adaptar el tamaño y la geometría del hemofiltro a las condiciones operacionales. En un hemofiltro normal mientras se elimina el agua por ultrafiltración, las proteínas del plasma, el hematocrito y la viscosidad se incrementan. La disminución progresiva de la presión hidrostática se acompaña de un aumento en la presión oncótica provocada por las proteínas. Es posible que dentro del filtro exista un punto en el cual termina la ultrafiltración debido a la equivalencia entre las fuerzas hidrostáticas y oncóticas actuando en direcciones opuestas. Dentro del filtro, en este caso, la hemoconcentración incrementa la resistencia a la circulación y aumenta el riesgo de coagulación. Teniendo en cuenta

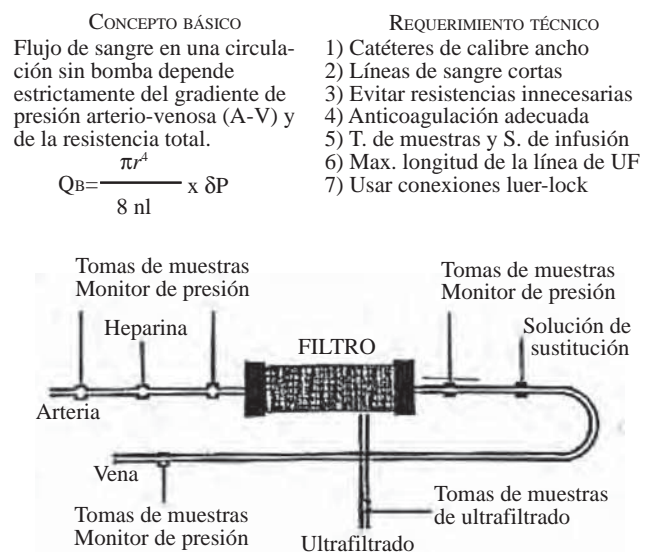


Fig. 103/4. Sistema de CAVH.

estos conceptos, se ha mejorado la geometría de la circulación sanguínea y el diseño del dispositivo. Según la ley de Hagen Poiseuille, un filtro más corto con una zona más grande de sección transversal debería permitir circulaciones sanguíneas más elevadas para cada gradiente A-V de presión, y evitar la equilibración de las presiones de filtración. Los resultados conseguidos con tales filtros han confirmado esta hipótesis y han permitido la reducción significativa del requerimiento de heparina con una vida más larga de filtro. Otra idea llevó al desarrollo de nuevas membranas con un diámetro interior más grande de las fibras (25μ), lo que garantiza una resistencia más baja del dispositivo y reduce el riesgo de coagulación en el segmento distal de las fibras. Como alternativa, también se han diseñado dispositivos de placas para la CAVH. A pesar de la necesidad de mucho espacio para estos hemofiltros, la geometría de los mismos podría representar una ventaja real en la reducción de la cantidad de heparina utilizada durante el tratamiento.

Todos estos aspectos pueden perder importancia cuando se añade una bomba de sangre al circuito y la circulación extracorpórea se mantiene independientemente de la presión arterial del paciente. Por otra parte, desde que se realiza cada vez con más frecuencia CAVHD y CVVHD, todos los filtros actuales tienen dos compartimientos con el fin de permitir la circulación de la solución de diálisis. Así pues, cuando se utilizan membranas de alta permeabilidad, los dispositivos deberían designarse hemodiafiltros o dializadores de alto flujo en vez de hemofiltros. Hoy en día es posible utilizar distintos dispositivos para las terapias continuas. Mientras que los dispositivos más grandes ($0,6\text{ m}^2$) pueden utilizarse en pacientes con una presión sanguínea arterial estable o con una bomba de sangre, los filtros más cortos y más pequeños ($0,2\text{ m}^2$) con una resistencia más baja, pueden ser muy útiles en los pacientes con hipotensión severa. Esta aproximación terapéutica permite una vida más larga del filtro y la necesidad de emplear menos heparina, y reduce la frecuencia de fallos del tratamiento por razones técnicas. En los tratamientos en que se emplean flujos sanguíneos y del líquido más altos, es posible utilizar dispositivos de un metro cuadrado o más sin ningún problema importante.

Eficiencia y técnicas

El control metabólico de la insuficiencia renal aguda normalmente requiere como mínimo 15-20 litros de aclaramiento de urea por día. Cuando es imposible alcanzar tal resultado con la técnica clásica de la CAVH, se puede utilizar la predilución, succión, circulación asistida por bombeo, la adición de difusión y otras técnicas para mantener el nivel BUN del paciente bajo un control adecuado.

La CAVH, como fue diseñada originariamente, facilita un máximo de 17 litros/24 horas de ultrafiltración con un transporte puramente convectivo. También se utiliza la convección pura con los filtros nuevos de CAVH, de alto rendimiento; pero en algunos pacientes, incluso una depuración total diaria de 20-22 litros puede ser insuficiente. Cuando se utiliza una bomba de sangre, es fácil aumentar el flujo sanguíneo y es posible alcanzar una depuración total diaria de 30 litros. En este caso, sin embargo, hay que reinfundir grandes cantidades de la solución de reemplazo y el equilibrio de fluidos puede llegar a ser complicado. Recientemente, algunos autores han descrito la posibilidad de utilizar la difusión además de la convección, o solamente la difusión para el trata-

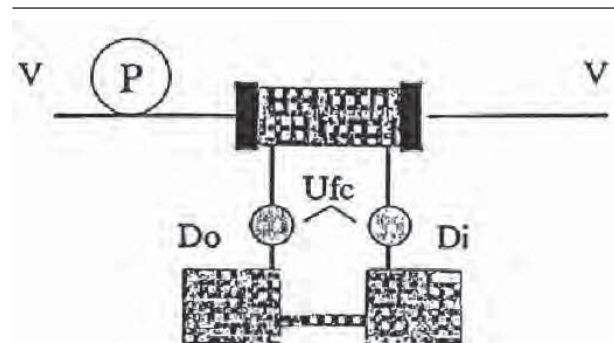
miento de la insuficiencia renal aguda en UTI. En este caso, generalmente, se consigue la depuración de moléculas pequeñas haciendo circular cantidades limitadas de dializado dentro del compartimiento de ultrafiltración del filtro. Pero en estos tratamientos la depuración de las moléculas medias puede ser muy baja debido al uso de una membrana de baja permeabilidad hidráulica, o por la poca capacidad de difusión de aquéllas. Si se considera que el paciente en terapia intensiva que padece una insuficiencia renal aguda con complicaciones sépticas, fallo multiorgánico y un catabolismo grave produce una gran cantidad de sustancias (mediadores químicos, sustancias vasoactivas, citocinas, etc.) de moléculas medianas (500-5.000 daltons), está claro que un tratamiento correcto tiene que conseguir no solamente un control óptimo de los niveles de nitrógeno ureico en sangre sino también una purificación sanguínea satisfactoria de estas sustancias. En este caso es necesaria una cierta cantidad de convección, la que deberá obtenerse con membranas sintéticas, debido a sus capacidades más altas de cribado. Recientemente se ha propuesto un sistema nuevo llamado diálisis continua de alto flujo (CHFD) (Fig. 103/5), que permite satisfacer las demandas con cantidades adecuadas de convección y difusión, cantidades reducidas de la solución de sustitución y fácil supervisión.

Básicamente, este tratamiento es una forma mejorada de la hemodiálisis continua. El sistema consiste en un circuito de hemodiálisis continua modificado con el fin de conseguir un control continuo del volumen de dializado. Se utiliza un dializador de alta permeabilidad y se añaden dos bombas al circuito del líquido de diálisis. Una vez que se ha establecido y facilitado el flujo de entrada del líquido de diálisis por la primera bomba (P1); la segunda bomba (P2), aplicada a la salida de dializado, regula la ultrafiltración neta según un módulo de programación específica.

Anticoagulación

La infusión continua de heparina normalmente facilita una anticoagulación adecuada durante el tratamiento. El objetivo es obtener el máximo efecto del anticoagulante dentro del filtro con mínimos efectos sistémicos.

Las tasas de infusión de 300-600 UI/hora de heparina son satisfactorias en las circulaciones mantenidas por bombeo, siendo posible que se requieran mayores cantidades en los sistemas arteriovenosos. Sería ventajoso poder utilizar un tratamiento totalmente libre de heparina en algunos pacientes con alto riesgo de hemorragias, o por lo menos disponer de una administración supervisada



$Q_b = 100-250\text{ mL/min}$; $Q_f = 2-10\text{ mL/min}$, $Q_d = 50-100\text{ mL/min}$.
El líquido de diálisis se puede usar en recirculación o en paso único

Fig. 103/5. Diálisis continua de alto flujo (CHFD).

de pequeñas cantidades. En estos casos, y como alternativa, se han utilizado la heparinización regional (heparina y protamina), el citrato, la prostaciclina y las heparina de bajo peso molecular.

Durante la terapia continua se puede lograr una reducción en el requerimiento de heparina mediante: a) lavado adecuado del filtro en vez de utilizar grandes cantidades de solución salina heparinizada, b) mantenimiento de la circulación sanguínea por encima de 100 mL/min, y una fracción de filtración por debajo del 20%, c) utilización de predilución cuando haga falta, d) lavados frecuentes del filtro con una solución salina, y e) utilización de membranas biocompatibles.

Se han utilizado también sustancias para cubrir la superficie interior de las fibras con el fin de hacerlas más biocompatibles. El desarrollo más reciente para reducir el riesgo de coagulación en las fibras consiste en la mejora de la geometría sanguínea del filtro, para conseguir circulaciones sanguíneas más altas y fracciones de filtración más bajas para un determinado gradiente arteriovenoso. Aunque la utilización de una bomba de sangre puede reducir la necesidad de heparina y la coagulación de las fibras, es frecuente que después de 24 horas la permeabilidad de la membrana disminuya significativamente, siendo necesario cambiar el filtro para evitar reducciones peligrosas en la eficiencia del tratamiento.

Reinfusión y líquidos de sustitución

La calidad del líquido de sustitución depende de los requisitos clínicos del paciente. En el mercado existen varias soluciones preparadas, incluyendo las de nutrición parenteral. El establecimiento temprano de una alimentación parenteral equilibrada garantiza mejores resultados clínicos a partir del control del catabolismo y de la producción de nitrógeno ureico. Ello aumenta la eficacia del tratamiento porque existe un mejor control metabólico de los niveles de urea. Las otras ventajas específicas surgen de la manipulación de la composición del fluido extracelular, facilitado por una hemofiltración continua. La corrección de la acidosis metabólica y de los trastornos electrolíticos representa una de las aplicaciones más importantes de esta terapia. Con el empleo de hemofiltración, se puede lograr la regulación deseada de los electrolitos, *buffers* y otras sustancias, reproduciendo la actividad del riñón humano. Con las terapias difusivas, el equilibrio entre distintas sustancias es más difícil de

lograr, y los cambios de solutos y agua entre los compartimientos del cuerpo complican más aún este equilibrio. En el caso de la diálisis continua de alto flujo, la solución de sustitución es el dializado, pudiendo añadirse distintas sustancias para satisfacer los requisitos clínicos del paciente. Dado que este sistema funciona mediante recirculación, es muy fácil calcular un equilibrio final a partir de la concentración de los solutos en el dializado utilizado.

INICIACIÓN Y TERMINACIÓN DE LAS TÉCNICAS DE REEMPLAZO CONTINUO

Cuando se utilizan las técnicas de CRRT en los pacientes críticos, las mismas deben implementarse en forma precoz y agresiva. El manejo conservador no es fisiológico y clínicamente no es justificable, teniendo en cuenta la seguridad de la CRRT, y los riesgos de la demora, que incluyen edema pulmonar, arritmias, malnutrición, inmunosupresión, sangrado e infección, todos los cuales se asocian con un aumento de la morbilidad y de la mortalidad. Los autores han establecido un grupo de criterios (Tabla 103/5) que son recomendables para decidir cuando un paciente debe recibir una técnica de reemplazo renal continuo.

Uno de los criterios precedentes constituye suficiente motivo para la iniciación de una técnica de reemplazo. Dos o más criterios hacen esencial el empleo de esta técnica. La combinación de deterioros sugiere la iniciación de la CRRT aun antes de que se alcancen los límites prefijados.

Del mismo modo que no existen criterios definitivos para la iniciación de las técnicas de reemplazo, tampoco hay criterios para su suspensión. Sin embargo, del mismo modo que es aconsejable comenzarlas precozmente, es conveniente suspenderlas tardíamente. Cuando los criterios para la cesación se han alcanzado (Tabla 103/6), se debe iniciar un ensayo de retiro de la CRRT, por un período de 12 a 24 horas. Si durante este período no reaparecen los criterios que llevaron a la iniciación de la CRRT, se esperarán 24-48 horas más y se procederá al retiro del catéter de intercambio.

INDICACIONES Y ASPECTOS CLÍNICOS DE LAS CRRT

Las indicaciones clínicas de las terapias continuas de sustitución renal continúan siendo discutidas y polémicas. La definición de las terapias continuas como una alternativa pura a la hemodiálisis normal parece hoy día un poco restrictiva. La hemofiltración continua y las técnicas derivadas son diferentes de la hemodiálisis de referencia y de los tratamientos intermitentes en varios aspectos (Tabla 103/7).

Los pacientes considerados para tratamientos continuos son completamente distintos de los que están sometidos a tratamiento en las unidades nefrológicas. Los

Tabla 103/5.- Criterios para iniciar una técnica de reemplazo renal continua en UTI.

1. Oliguria (volumen minuto urinario < 200 ml/12 hs.).
2. Anuria (volumen minuto urinario < 50 ml/12 hs.).
3. Acidemia severa (pH < 7,1) debido a acidosis metabólica.
4. Azotemia (urea > 30 mmol/l).
5. Hiperkalemia (K^+ > 6,5 mEq/l o aumento rápido de la concentración de K^+).
6. Sospecha de compromiso orgánico por uremia (pericarditis, encefalopatía, neuropatía, miopatía).
7. Disnatremia severa (Na^+ > 160 mEq/l o < 115 mEq/l).
8. Hipertermia (temperatura central > 39,5°C).
9. Edemas orgánicos significativos (en particular edema pulmonar).
10. Sobredosis de drogas dializables.
11. Coagulopatía que requiere gran cantidad de productos de sangre en pacientes en riesgo de edema pulmonar y o SDRA.

Tabla 103/6.- Criterios para suspender las técnicas de reemplazo renal continuo en UTI.

1. Desaparición de los criterios para iniciar técnicas de reemplazo.
2. Volumen minuto urinario promedio de 1 ml/kg/hs. durante un período de 24 horas
3. Balance fluido aproximadamente neutral con un volumen urinario aceptable.
4. Presencia de una complicación no solucionable relacionada con la técnica

Tabla 103/7. Características de las técnicas continuas de depuración en relación con las técnicas intermitentes

- Terapias continuas lentas con eliminación de fluidos.
- Transporte convectivo puro de solutos.
- Alta biocompatibilidad del sistema.
- Elevada capacidad de cribado de la membrana.
- Alta capacidad adsorptiva de la membrana.
- Ultrafiltración isotónica.
- Buena tolerancia clínica y hemodinámica.
- Capacidad de manipulación de la composición del compartimento extracelular con la utilización de distintos líquidos de reposición.
- Sin fenómenos de rebote en las concentraciones de los solutos.
- Hidratación corporal deseada estable.
- Posibilidad de nutrición.

pacientes en las unidades de cuidados intensivos presentan una serie de complicaciones médicas y quirúrgicas, están en un estado hemodinámico inestable y necesitan una terapia suave y progresiva de sustitución renal. La CRRT parece ser particularmente útil en los pacientes que padecen de fallo multiorgánico (MOF), sepsis y otras condiciones donde el apoyo renal temprano, la posible eliminación de sustancias activas como los mediadores y la restauración de la homeostasis podrían ayudar definitivamente a la recuperación.

En los siguientes apartados se analizarán algunas de las ventajas y de los inconvenientes de las terapias continuas en el tratamiento del paciente crítico con insuficiencia renal aguda.

Sobrecarga de líquidos

La sobrecarga de líquidos es común en los pacientes críticos. Una condición característica es la del “pulmón húmedo”, con un intercambio de gases alterado y un flujo sanguíneo renal efectivo disminuido. Las características operacionales de la CAVH-CVVH permiten una eliminación de líquidos progresiva y continua que normalmente se tolera bien, y se evitan episodios significativos de hipotensión e hipoperfusión. Se han propuesto varias explicaciones para el mantenimiento de la estabilidad hemodinámica durante la hemofiltración continua: la eliminación lenta y continua de líquidos, el relleno del plasma debido a la composición isosmótica del ultrafiltrado, la estabilidad del sistema renina-angiotensina y la estabilidad de la osmolalidad extracelular.

Una ventaja posible reside en la capacidad de disociar la eliminación del sodio y del agua. De hecho es posible, alterando la composición de la solución de sustitución, variar el contenido de sodio y de agua con independencia. Por ejemplo, al eliminar dos litros de ultrafiltrado con 140 mEq/l de sodio, el paciente tendrá una pérdida neta de peso de dos kg y de sodio de 280 mEq. Al eliminar 10 litros de ultrafiltrado con 140 mEq/l de sodio y reinfundir ocho litros de líquido de sustitución con 130 mEq/l de sodio, la pérdida neta de peso será también de dos kg pero la pérdida de sodio será de 360 mEq. Esta manipulación potencial de la composición de los fluidos corporales podría influir en la respuesta hemodinámica observada a la retirada de fluido durante la hemofiltración.

El índice cardíaco tiende a aumentar, con una reducción concomitante de las resistencias vasculares periféricas. El efecto final es la mejoría progresiva de la función

miocárdica con una disminución del volumen de fin de diástole y un cambio hacia la zona fisiológica de la curva de Starling. En la Tabla 103/8 se indican los factores responsables del mantenimiento de la estabilidad hemodinámica durante la CAVH-CVVH.

La estabilidad de la presión sanguínea no es la única ventaja clínica de las terapias continuas, existiendo otras ventajas tales como el mantenimiento del peso corporal constante, la adecuada concentración de solutos y la corrección de los trastornos ácido base. La hemofiltración continua (CAVH-CVVH) es un tratamiento de primera línea en pacientes críticos con IRA o con estados oligúricos asociados con disfunción miocárdica e insuficiencia cardíaca congestiva. En los pacientes sépticos con resistencias periféricas bajas y un gasto cardíaco alto, la reacción a la extracción de líquidos se caracteriza por la producción de un aumento progresivo de las resistencias vasculares periféricas y mejoría de la respuesta a los fármacos vasoactivos.

Intoxicación urémica

A pesar de su baja eficiencia depurativa, la CAVH puede ser útil como un tratamiento alternativo en los pacientes con IRA que no pueden ser tratados con otras terapias debido a problemas médicos o técnicos. Cuando existe un grave estado catabólico, se pueden utilizar varios sistemas de apoyo para mejorar la eficiencia en la eliminación de productos de desecho. La optimización del circuito extracorpóreo, y la utilización de una técnica continua, junto con una alimentación adecuada, pueden contribuir a reducir la tasa catabólica de proteínas y su efecto en la concentración de urea. Aunque la nueva generación de hemofiltros permita tasas de ultrafiltración que se extienden entre 10 y 28 mL/min, hay ocasiones en que la hipotensión no permite obtener flujos sanguíneos adecuados para conseguir el mejor rendimiento del sistema y el nivel de urea no puede mantenerse bajo control. La hemofiltración venovenosa con bombeo es independiente de la presión sanguínea, pudiendo ser más eficaz. Probablemente la diálisis continua realizada con una membrana de alto flujo (CHFD) represente el compromiso óptimo entre la difusión y la convección y podría llegar a ser la terapia más efectiva de sustitución renal en la unidad de cuidados intensivos.

Trastornos electrolíticos y del equilibrio ácido base

Se pueden utilizar las terapias continuas para corregir los desequilibrios del agua y de los electrolitos, modificando la composición de los fluidos de sustitución o del dializado. Se pueden corregir la hipo y la hipernatremia no solamente con la restauración de una concentración normal de sodio en plasma, sino también con la restauración del contenido corporal total del mismo. También es posible

Tabla 103/8. Factores que condicionan la estabilidad hemodinámica durante la hemofiltración continua

- Depuración sanguínea progresiva y continua.
- Eliminación de fluidos continua y lenta.
- Mantenimiento del volumen sanguíneo circulante.
- Eliminación isosmótica de líquidos y relleno plasmático.
- Reducción de las pérdidas de fluidos del espacio vascular.
- Normalización de las presiones de llenado cardíacas.
- Estabilidad del sistema renina-angiotensina.
- Mantenimiento de los niveles fisiológicos de dopamina beta hidroxilasa.
- Alta biocompatibilidad con interacciones mínimas o nulas.
- Sin efectos secundarios atribuibles a los *buffers* (acetato).

corregir la hiperpotasemia; la eficiencia para eliminar el potasio está directamente relacionada con la cantidad de fluido eliminado durante el tratamiento y su sustitución por soluciones sin potasio. Sin embargo, la eficiencia de la CAVH-CVVH para eliminar el potasio es bastante baja y la hemodiálisis continua es más eficaz cuando se utiliza un dializado sin potasio.

La pérdida de bicarbonato durante la CAVH puede ser medida fácilmente en el ultrafiltrado, o puede ser prevista utilizando la fórmula: $HCO_3(f) = UF \times HCO_3(s) \times 1,124$; donde la $HCO_3(f)$ y la $HCO_3(s)$ son la concentración del bicarbonato en el líquido ultrafiltrado y en el suero; UF = cantidad total de ultrafiltrado y $1,124$ = el coeficiente medio de cribado de bicarbonato.

Cuando se utilizan las técnicas CAVH-CVVH sin líquido de sustitución para reducir la sobrecarga de fluidos, las pérdidas de bicarbonato se compensan por la reducción del volumen de distribución del *buffer*, y la concentración en el suero no cambia de manera significativa. Al contrario, cuando se utilizan soluciones de sustitución para mantener el equilibrio del fluido corporal, tiene que administrarse la misma cantidad de bicarbonato perdido en el ultrafiltrado para mantener niveles estables del *buffer*. Finalmente, si es necesario corregir la acidosis metabólica, la cantidad de bicarbonato en la solución de sustitución tiene que exceder la cantidad perdida en el ultrafiltrado, facilitando de este modo un equilibrio positivo del *buffer*. Con las técnicas de diálisis continua, el dializado de bicarbonato proporciona un equilibrio adecuado, pudiendo obtenerse una estabilidad clínica extraordinaria.

IRA en neonatos

La CAVH tiene una indicación especial en el tratamiento de la insuficiencia renal aguda en neonatos y bebés pequeños. La utilización de hemofiltros pequeños y circuitos especiales permite una terapia segura de sustitución renal en pacientes de muy pequeño tamaño. Se han informado resultados satisfactorios en la literatura, sin complicaciones mayores. Sin embargo, el tamaño reducido de los pacientes exige un cuidado especial cuando se emplean estos procedimientos de tratamiento.

Paciente séptico con fallo multiorgánico

La sepsis parece desempeñar un rol importante en el desarrollo de la insuficiencia renal en los pacientes críticos. Los cambios hemodinámicos, en particular la hipotensión prolongada, juegan un papel causal primario pero no exclusivo en la disminución de la tasa de filtración glomerular. Es posible que la IRA se produzca aun en ausencia de alteraciones hemodinámicas, sugiriendo que existen otros mecanismos potencialmente causales. En tal sentido, se ha sugerido el rol de las alteraciones autonómicas u hormonales tales como el aumento de la angiotensina II y de la norepinefrina. Recientemente, algunos estudios han proporcionado la prueba de la acción de una serie de mediadores inflamatorios en la determinación de los cambios estructurales y funcionales que ocurren en la IRA. Los eicosanoides, citokinas (factor de necrosis tumoral, $TNF-\alpha$; interleuquinas como $IL-1\beta$, $IL-6$, $IL-8$), endotelina (ET) y el factor activador de plaquetas (PAF) podrían contribuir a la caída del flujo sanguíneo renal y del filtrado glomerular durante la sepsis.

La insuficiencia renal aguda no puede tratarse efectivamente si no se resuelven los distintos problemas inducidos por el cuadro séptico.

El tratamiento precoz del shock, con un aporte suficiente de volumen es obligatorio para impedir el desarrollo de la insuficiencia renal. El objetivo será mantener a los pacientes en equilibrio de volemia o con un balance ligeramente negativo. Hay que evitar la sobrecarga de fluidos, aun durante cortos períodos de tiempo. Ello no quiere decir que los pacientes se encuentren hipovolémicos, por cuanto ésta sería la causa principal del desarrollo de oliguria prerrenal, incrementando por otra parte los riesgos de las nefrotoxinas. En caso necesario, se podrá mantener un rendimiento renal mayor con el empleo de catecolaminas (dopamina) y diuréticos (furosemida y/o manitol). Si el tratamiento conservador no es efectivo, la hemofiltración ofrece una terapia de sustitución recomendable. En estos casos tanto la diuresis forzada como la hemofiltración deben monitorizarse cuidadosamente. El diagnóstico de un equilibrio adecuado de fluidos es sumamente difícil en estos pacientes. Se debe tener presente que incluso la presencia de edema periférico no excluye la existencia de un déficit de volemia efectiva.

La hipótesis de que un exceso de $TNF-\alpha$ y/o $IL-1\beta$ podría estar involucrado en el desarrollo de la falla pluri-*parenquimatosa*, ha permitido postular que su extracción de la circulación sería beneficiosa. En el año 1986, Gotloib y col. observaron que la terapia de reemplazo renal podía remover mediadores inflamatorios del plasma de los pacientes sépticos. Luego de ello, Stein y col. describieron una mejoría hemodinámica asociada con la hemofiltración en cerdos luego de la administración de endotoxinas intravenosas. La hemofiltración continua venovenosa (CVVH) permite la extracción de cantidades significativas de macromoléculas (peso molecular de 30 kilodaltons) cuando se utilizan membranas de alta permeabilidad. Bellomo mostró depuraciones de 30,7 y 36,1 l/día para $TNF-\alpha$ e $IL-1\beta$, respectivamente, con una tasa total de excreción de 14,1 y 10,6 ng/día. La excreción se realiza principalmente a través de ultrafiltración, aunque otros autores han comprobado una adsorción importante por las membranas hidrofóbicas.

Subsecuentemente, Kellum y col. demostraron que, aunque el *clearance* convectivo es mejor que el difusivo para reducir el $TNF-\alpha$ plasmático, el modo de *clearance* no influencia las concentraciones plasmáticas de $IL-6$, $IL-10$, selectinas o endotoxinas. Cole y col., por su parte, fueron incapaces de demostrar una reducción en la concentración circulante de varias citoquinas y anafilatoxinas asociadas con el shock séptico, ni tampoco una mejoría en la disfunción orgánica asociada con la sepsis severa. Por tanto, las técnicas convencionales de CRRT no son recomendadas como terapéutica para la sepsis en pacientes sin insuficiencia renal aguda.

Recientemente Ronco y col. han mostrado que la hemofiltración de alto volumen (HVHF) (35 mL/kg/min) mejora la sobrevida en pacientes con insuficiencia renal aguda, en comparación con las dosis convencionales (20 mL/kg/min). Numerosos estudios *in vitro* y en animales han mostrado que los filtros sintéticos utilizados en la hemofiltración pueden extraer una variedad de substratos involucrados en la sepsis. La HVHF se ha demostrado que mejora la hemodinamia, disminuye el requerimiento de vasopresores y eventualmente podría mejorar la sobrevida en pacientes sépticos. Sin embargo, estos estudios fueron realizados en un número pequeño de pacientes y no fueron randomizados ni controlados.

Con el objeto de obtener un mayor *clearance* de me-

diadores, se han diseñado nuevas membranas con alta porosidad y capacidad adsorptiva. La *hemoperfusión* es una técnica en la cual un adsorbente es colocado en contacto directo con la sangre en un circuito extracorpóreo. Adsorbentes inespecíficos tales como el carbón y las resinas, atraen solutos a través de una variedad de fuerzas, incluyendo interacciones hidrofóbicas, atracción iónica o electrostática, e interacciones de van der Waals. Hasta recientemente, la escasa biocompatibilidad, evidenciada por la aparición de trombocitopenia y neutropenia, fue la limitación clínica mayor para el empleo de estos materiales. Nuevas resinas adsorbentes parecen haber resuelto este problema. Se han realizado intentos para remover las endotoxinas de la circulación utilizando fibras con polimixina B inmovilizada y hemoperfusión con carbón. Aoki y col. mostraron que la hemoperfusión con polimixina B inmovilizada en una fibra disminuye significativamente el nivel de endotoxinas luego de dos horas de hemoperfusión directa.

Una de las técnicas de hemoadsorción consiste en separar el plasma de la sangre utilizando un filtro de plasma y luego pasando el plasma filtrado a través de un cartucho con resinas sintéticas, retornando luego el producto a la sangre. Un segundo filtro es adicionado para remover el exceso de fluidos y las toxinas de bajo peso molecular. En un estudio de Ronco y col. se han documentado importantes beneficios fisiológicos con el empleo de esta técnica. Utilizando hemoperfusión con un adsorbente especial (CytoSorb™) en un modelo animal letal de shock inducido por lipopolisacáridos se demostró una mejoría hemodinámica y en el tiempo de sobrevida, junto con una disminución significativa en los niveles de IL-6 y de IL-10. Esta técnica es promisoriosa en el sentido de facilitar la inmunomodulación, debido a que puede remover tanto moléculas proinflamatorias como antiinflamatorias en forma autoregulada, eliminando las sustancias en relación con sus concentraciones plasmáticas. La adsorción de amplio espectro ofrece ventajas sobre la hemofiltración y es más simple de aplicar que la plasmáferesis.

Aunque los términos *plasmaferesis* e *intercambio plasmático* son comúnmente utilizados como sinónimos, las dos técnicas difieren significativamente. La plasmaferesis es un proceso en dos etapas en el cual primero se separa la sangre en sus componentes (células y plasma) por medio de una bomba centrífuga o un filtro. Luego, el plasma separado pasa a través de una columna que contiene diferentes adsorbentes, permitiendo la remoción selectiva de ciertos componentes, siendo el plasma procesado reinfundido luego en el paciente. En la plasmaferesis no se requiere fluido de reemplazo. Por el contrario, en el intercambio plasmático la sangre es separada en elementos celulares y plasma en una sola etapa, y las células reinfundidas en el paciente, mientras que el plasma es reemplazado por plasma de donantes o albúmina.

Tanto la plasmaferesis como el intercambio plasmático han sido utilizados en diversos ensayos clínicos en pacientes con sepsis. Es difícil obtener una conclusión firme sobre la eficacia de estas técnicas debido a la heterogeneidad de pacientes y de tratamientos implementados. A pesar de estas limitaciones, se han logrado algunas conclusiones. Primero, tanto la plasmaferesis como el intercambio plasmático habitualmente son bien tolerados, pero se deben tener en cuenta los riesgos de posibles complicaciones y efectos adversos asociados. Segundo, en la población total de pacientes enrolados en varios estudios, ambas técnicas se asociaron con mejoría en las

condiciones clínicas. Tercero, estos efectos parecen más pronunciados cuando las técnicas se aplican en forma repetida o continua. Finalmente, la introducción de tratamientos más selectivos puede reducir el riesgo de efectos desfavorables y aumentar la eliminación de mediadores.

A pesar de estos hallazgos, habrá que clarificar algunos aspectos antes de que la eliminación extracorpórea de citocinas sea aceptable como relevante clínicamente. Se deben desarrollar más estudios en este campo, pero es de gran importancia explorar el potencial de estos métodos para aplicaciones futuras.

Otras aplicaciones

Una serie de situaciones clínicas que no involucran la presencia de insuficiencia renal aguda, tales como insuficiencia cardíaca, Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), edema cerebral, etc., podrían beneficiarse de las terapias continuas cuando existe una oliguria asociada.

Las características de las terapias continuas presentan beneficios particulares en los pacientes con insuficiencia cardíaca severa. La mejoría de las condiciones hemodinámicas en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva tratados con hemofiltración continua ha sido atribuida a varios factores, a saber: la disminución de las presiones de llenado ventriculares, la reducción de la precarga, el mantenimiento del volumen de sangre, la modulación del eje renina-angiotensina, la reducción de la poscarga y la posible depuración de sustancias depresoras del miocardio.

Las terapias continuas pueden corregir varias formas de acidosis que no se pueden mejorar utilizando tratamientos intermitentes. Si bien la hemodiálisis intermitente puede producir una alcalinización brusca durante el tratamiento, es habitual que se produzca un fenómeno de rebote al terminar el mismo, algo similar a lo que ocurre con la eliminación de urea. En este sentido, las terapias continuas actúan de una manera lenta pero continua, y como tal permiten lograr una concentración estable en la sangre de los solutos urémicos y de los ácidos orgánicos.

En los pacientes con edema cerebral, los tratamientos intermitentes pueden empeorar la condición clínica debido a un flujo posdialítico de líquido hacia la sustancia gris y blanca. Desde 1980, los autores han analizado el comportamiento de la densidad del cerebro en pacientes sometidos a distintas formas de terapia de sustitución renal. En los pacientes crónicos la densidad del cerebro se reduce después de la hemodiálisis intermitente con un flujo de agua a los tejidos. Este efecto produce la normalización del tejido cerebral, el cual presenta una deshidratación severa en la fase predialítica.

Estudios recientes han confirmado que los pacientes con insuficiencia renal aguda frecuentemente presentan valores de densidad de cerebro cercanos a los normales o un poco por debajo de ellos. La hemodiálisis intermitente disminuye los valores de densidad del cerebro generando una condición de edema posdialítico transitorio. Estas alteraciones inducidas por los tratamientos intermitentes no aparecen con las terapias continuas y, por ello, las mismas presentan una clara ventaja en esta situación.

Se han propuesto varios mecanismos para explicar la mejoría de los pacientes con SDRA sometidos a hemofiltración continua. La extracción continua de líquidos desde el intersticio podría constituir un mecanismo responsable de tal mejoría. Por otra parte, en los últimos años se ha evaluado el rol de la técnica en la depuración de mediadores inflamatorios, pudiendo

actuar de la misma forma que se ha postulado para los pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica o shock séptico.

Debido a que el peso molecular de la mioglobina es 17.000 D, y por tanto compatible con la remoción por convección, la hemofiltración puede representar una manera de prevenir la insuficiencia renal en el síndrome de aplastamiento y otras causas de rhabdomiólisis. Se debe tener presente, sin embargo, que la resucitación con fluidos combinada con la alcalinización urinaria continúa siendo el tratamiento fundamental del síndrome de aplastamiento.

LA EFICACIA DE LAS CRRT

La insuficiencia renal aguda aislada, como insuficiencia de un único órgano, tal como la causada por nefrotoxinas, infecciones u otras enfermedades renales, tiene un pronóstico en general bueno, con una mortalidad por debajo del 10%. En los pacientes en estado crítico tratados en las unidades de cuidados intensivos, la IRA habitualmente es parte de un fallo multiorgánico. En estos casos, la mortalidad sigue siendo muy alta, dependiendo del número de otros órganos en falla. Así pues, la mortalidad no puede ser directamente relacionada con la insuficiencia renal, sino que es el resultado del fallo multiorgánico como tal. Se ha comprobado que la sepsis es el factor asociado más importante en relación con la muerte hasta en el 70% de los pacientes con insuficiencia renal aguda.

No parece tener sentido, en este contexto, asignar la mortalidad a la insuficiencia renal aguda por sí misma. Como consecuencia, los efectos de las terapias de apoyo renal no pueden ser evaluados a partir de la mortalidad. El hecho de que la mortalidad de la IRA en los pacientes en estado crítico no pueda ser mejorada todavía de ninguna manera significativa, ha sido utilizado muchas veces como argumento contra las terapias continuas. Esta conclusión no parece ser apropiada. Para una comparación correcta es necesario utilizar métodos fiables de comparación de la severidad de la enfermedad de los pacientes involucrados. El empleo de escores de severidad de enfermedad y de riesgo de muerte, tales como el APACHE II o III, SAPS, monitorización de la probabilidad de mortalidad (MPM), valoración del número de órganos afectados (OSF) podría contribuir a probar los efectos de las terapias de apoyo. Pero, incluso en estos casos, el resultado final dependerá del número y de la calidad de las medidas de soporte implementadas.

En un estudio de la base de datos del APACHE III, que incluyó 5.677 pacientes ingresados a unidades de cuidados intensivos, incluyendo 2.719 con una insuficiencia definida de órganos, se comprobó la elevada correlación existente entre el número de órganos con fallo y la mortalidad. Los pacientes con una insuficiencia de dos órganos por más de un día presentaron una mortalidad del 60%; una insuficiencia de tres órganos por más de tres días se asoció con una mortalidad del 92%.

En un estudio multicéntrico francés, en el que participaron 38 unidades de cuidados intensivos, se desarrolló IRA en el 18,8% de 3.647 pacientes. Los pacientes con IRA eran mayores (el 67% tenían más de 50 años) que los que no la presentaron (el 47% eran menores de 50 años), y la mortalidad fue más alta en los pacientes con IRA (el 44,9% vs. el 18,5%). Los factores que influyeron sobre el pronóstico fueron: la severidad de la enfermedad, el estado previo de salud, el empleo de ventilación mecánica y

la presencia de oliguria.

En otro estudio francés (Guerin y col.) que incluyó 587 pacientes que requirieron hemodiálisis provenientes de 28 unidades de terapia intensiva en la región Rhone-Alpes, los pacientes que recibieron técnicas de reemplazo continuo presentaban un mayor número de disfunciones orgánicas a la admisión y en el momento de la IRA y un mayor SAPS II. La mortalidad fue del 79% en el grupo de CRRT y del 59% en los de diálisis intermitente. Se admite que el tipo de terapia de reemplazo renal no se asoció significativamente con la evolución. A resultados similares llega el estudio de Vinsonneau y col. (Hemodiafe Study Group), quienes sugieren que, adhiriendo estrictamente a las guías para mejorar la tolerancia y el control metabólico en estos pacientes, prácticamente todos aquellos con insuficiencia renal aguda como parte de un síndrome de disfunción orgánica múltiple pueden ser tratados con hemodiálisis intermitente.

Mehta y col. randomizaron en forma prospectiva 166 pacientes de UTI con IRA para técnicas de diálisis intermitente o de depuración continua. El grupo de depuración continua recibió CAVHDF en los primeros dos años del estudio y CVVHDF en los dos años subsecuentes. En un análisis de intención de tratamiento, los pacientes que sobrevivieron con técnicas continuas presentaron un riesgo menor de deterioro renal en el momento del alta hospitalaria que el grupo con tratamiento intermitente (45% vs 17%). Los resultados deben ser interpretados con cuidado debido a que la mortalidad fue significativamente más alta en el grupo de tratamiento continuo.

Tonelli y col. realizaron un metaanálisis de los estudios controlados que compararon la mortalidad entre la diálisis intermitente y la diálisis continua. Se incluyeron seis estudios, cuatro de los cuales presentaban datos de evolución renal. El riesgo relativo (mortalidad) para la diálisis intermitente fue del 0,96, riesgo relativo (muerte renal) fue de 1,02 y el riesgo relativo (dependencia de diálisis) en los sobrevivientes fue del 1,19, todos comparados con las técnicas continuas. Kellum y col., por su parte, en otro metaanálisis concluyen que los datos disponibles son insuficientes para establecer conclusiones relativas al modo de terapia de reemplazo renal más adecuado en pacientes con IRA en UTI.

En el momento actual, la decisión de utilizar hemodiálisis intermitente o técnicas de soporte renal continuo depende del juicio del médico. Las CRRT son favorables en pacientes que presentan inestabilidad hemodinámica o en los cuales se requiere una remoción continua de toxinas o de líquido extracelular. En pacientes que se encuentran en riesgo de sangrado, las CRRT con anticoagulación regional con citrato pueden ser la modalidad de elección. Estos pacientes incluyen aquellos que presentan hemorragia postoperatoria o sangrado cerebral.

RIESGOS Y COMPLICACIONES DE LAS CRRT

En general, las terapias continuas se toleran bien, presentando pocas complicaciones. Las complicaciones potenciales se indican en la Tabla 103/9. Como la hemofiltración continua es una técnica invasiva, existen riesgos propios de su implementación. Las complicaciones más graves están asociadas con el acceso arterial del procedimiento de CAVH. El acceso venovenoso reduce la tasa de complicaciones de manera importante. La punción percutánea y la introducción de cánulas gruesas por técnica de Seldinger pueden causar

Tabla 103/9. Complicaciones posibles de las terapias continuas de sustitución

Relacionadas con la técnica	Relacionadas con el circuito	Relacionadas con el acceso
Hemorragia asociada con la anticoagulación	Desconexión accidental	Hemorragia
Inadecuado balance fluido: hipotensión, sobrecarga hídrica	Inadecuada administración de fluidos	Trombosis
Hiponatremia	Ruptura del filtro y pérdida de sangre	Embolismo pulmonar
Hiper glucemia	Embolismo gaseoso	Infección: celulitis, sepsis
Hiperlactacidemia		Oclusión arterial
Hipotermia		Isquemia distal

hemorragia e incluso la perforación de los vasos. En presencia de arteriosclerosis local, pueden producirse hemorragias severas y daños de la pared de los vasos, con desprendimiento de las placas. Por esta razón, es preferible utilizar accesos venosos en presencia de arteriosclerosis local.

Durante el curso de la hemofiltración se debe realizar un control cuidadoso de la anticoagulación, lo que reduce el riesgo de hemorragia. Sin embargo, al final del proceso, es posible que el retiro de la cánula arterial se asocie con sangrado. Si éste es persistente, se debe evaluar la posibilidad de una intervención quirúrgica. La infección de un hematoma grande persistente puede dar origen a un absceso que es difícil de tratar en la zona femoral.

En aproximadamente el 10% de los casos se produce una trombosis local sobre el lugar de la cánula arterial. Ocasionalmente, puede comprometer la perfusión de la pierna, siendo necesaria una intervención quirúrgica. En este sentido, es aconsejable realizar un control frecuente mediante Doppler, especialmente en presencia de arteriosclerosis grave, en que hay un riesgo considerable de trombosis local.

Las infecciones locales en la zona de la cánula, sobre todo los hematomas infectados, son complicaciones graves, porque pueden amenazar la perfusión arterial. El circuito extracorpóreo debe ser controlado con un cuidado extremo: manipulación estéril, evitar o reducir las interrupciones de las conexiones para obtener muestras de sangre, etcétera.

En presencia de una tasa alta de perfusión del circuito extracorpóreo, especialmente en ausencia de alarmas y supervisión, cualquier desconexión accidental de las líneas de sangre amenaza la vida en forma rápida. Hay que asegurarse de que todas las conexiones estén bien aseguradas, que todo el circuito sea visible, y que esté garantizada la vigilancia continua por una enfermera competente. Generalmente, se acepta que el riesgo de complicaciones técnicas está claramente relacionado con la competencia e intensidad de los cuidados del servicio de enfermería.

El embolismo aéreo en los sistemas actuales de bombeo se evita con una supervisión especial integrada y con sistemas de alarma que inmediatamente paran la perfusión cuando entra aire al sistema. En la técnica espontánea de la CAVH sin ningún sistema de alarma es posible que ocurra una embolia gaseosa cuando se produce una desconexión del acceso venoso y las presiones negativas inspiratorias succionan el aire al sistema venoso.

La sobrecarga accidental de fluido es un peligro de la técnica de hemofiltración continua, sobre todo cuando se mantiene un aporte elevado de fluido. La supervisión meticulosa y protocolizada de la entrada y salida de fluidos es obligatoria.

Puede producirse hipotermia cuando se intercambian cantidades grandes de ultrafiltrado, pero el calentamiento del fluido de sustitución permite evitar este inconvenien-

te. Por otra parte, la hemofiltración continua puede ser utilizada efectivamente para reducir la temperatura del cuerpo en caso de hipertermia.

Los desequilibrios de solutos pueden evitarse fácilmente con una monitorización frecuente del ultrafiltrado y de las concentraciones plasmáticas, y con la realización de ajustes de la composición del fluido de sustitución.

BIBLIOGRAFÍA

- Bellomo R., Ronco C.: Continuous renal replacement therapy. *Intern J Intens Care*. Spring 2000
- Bellomo R., Baldwin I., Ronco C.: Extracorporeal blood purification therapy for sepsis and systemic inflammation: its biological rationale. Continuous renal replacement techniques. Ronco C., Bellomo R., La Greca G. (eds): *Contrib Nephrol Basel*, Karger 132:367-2001
- Bellomo R., Baldwin I., Ronco C.: High-volume hemofiltration. Ronco C., Bellomo R., La Greca G. (eds): *Contrib Nephrol Basel*, Karger 132:375-2001
- Bellomo R., Tetta C., Ronco C.: Coupled plasma filtration adsorption. *Intern J Intens Care* Spring 2006
- Berlot G., Piva M., Lucangelo U.: Continuous renal replacement therapies in sepsis: where is the evidence? *Curr Anaesth and Crit Care* 17:333-2006
- Brendolan A., Bellomo R., Tetta C.: Coupled plasma filtration adsorption in the treatment of septic shock. Ronco C., Bellomo R., La Greca G. (eds): *Contrib Nephrol Basel*, Karger 132:383-2001
- Burchardi H.: Renal replacement therapy (RRT) in the ICU: criteria for initiating RRT. Ronco C., Bellomo R., La Greca G. (eds): *Contrib Nephrol Basel*, Karger 132:171-2001
- DiCarlo J., Auerbach S., Alexander S.: Alternative vascular access techniques for continuous hemofiltration. *Critical Care* 10:230 (doi:10.1186/cc5035) 2006
- Guerin C., Girard R., Selli J.: Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in intensive care units: results from a multicenter prospective epidemiological survey. *Intensive Care Med* 28:1411-2002
- Hanson G., Moist L.: Acute renal failure in the ICU: assessing the utility of continuous renal replacement. *J Crit Care* 18:48-2003
- Kaplan A.: Continuous renal replacement therapy in the intensive care unit. *J Intensive Care Med* 13:85-1998
- Kellum J., Angus D., Johnson J.: Continuous versus intermittent renal replacement therapy: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 28:29-2002
- Kellum J., Bellomo R., Mehta R.: Blood purification in non renal critical illness. *Blood Purif* 21:6-2003
- Kielstein J., Hafer C., Fliser D.: Sixty years of "extended dialysis" in the ICU. En Vincent J. (Edit.) 2006 *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Springer, Berlin, 2006
- Mehta R., McDonald F., Gabbai M.: A randomized clinical trial of continuous vs intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int* 60:1154-2001
- Mehta R.: Fluid management in CRRT. Continuous renal replacement techniques. Ronco C., Bellomo R., La Greca G. (eds): *Contrib Nephrol Basel*, Karger 132:335-2001

- Meyer M.: Renal replacement therapies. *Crit Care Clin* 16:29-2000
- Naka T., Bellomo R.: Treating acid-base abnormalities in the intensive care unit: the role of renal replacement therapy. *Crit Care* 8:108-2004
- O'Reilly P., Towani A.: Renal replacement therapy III: IHD, CRRT, SLED. *Crit Care Clin* 21:367-2005
- Palevsky P.: Renal replacement Therapy I: Indications and timing. *Crit Care Clin* 21:347-2005
- Quan A., Quigley R.: Renal replacement therapy and acute renal failure. *Curr Opin Pediatr* 17:205-2005
- Ricci Z., Ronco C.: Renal replacement II: dialysis dose. *Crit Care Clin* 21:357-2005
- Ricci Z., Ronco C., Bachetoni A.: Solute removal during continuous renal replacement therapy in critically ill patients: convection versus diffusion. *Critical Care* 10:R67 (doi:10.1186/cc4903) 2006
- Ronco C., Brendolan A., Bellomo R.: Continuous renal replacement techniques. Ronco C., Bellomo R., La Greca G. (eds): *Contrib Nephrol Basel*, Karger 132:236-2001
- Schetz M.: Anticoagulation in continuous renal replacement therapy. Continuous renal replacement techniques. Ronco C., Bellomo R., La Greca G. (eds): *Contrib Nephrol Basel*, Karger 132:283-2001
- Schiff H., Lang S., Fischer R.: Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med* 346:305-2002
- Tonelli M., Manns B., Felle-Kopman D.: Acute renal failure in the intensive care unit: a systematic review of the impact of dialytic modality on mortality and renal recovery. *Am J Kidney Dis* 40:875-2002
- Vinsonneau C., Camus C., Combes A., for the Hemodiafe Study Group: Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. *Lancet* 368:379-2006

PATOLOGÍA CRÍTICA INFECTOLÓGICA

CAPÍTULO 104

La infección en terapia intensiva

DR. CARLOS LOVESIO

El cuidado de los pacientes críticos en unidades especiales de alta tecnología es un componente esencial de la medicina moderna. Aunque la eficacia de la Medicina Intensiva sólo se ha establecido para algunas condiciones, se encuentran Unidades de Cuidado Intensivo en la mayoría de los institutos médicos de mediana o de alta complejidad. Si bien los procedimientos invasivos son esenciales para el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes críticos, aquellos, al igual que la mayoría de los sistemas de soporte vital, alteran los mecanismos de defensa del huésped.

En función de la severidad de la enfermedad que afecta al paciente, no es extraño que la mortalidad en estas unidades sea elevada. En adición, más de un tercio de los pacientes admitidos a UTI experimentan algún tipo de complicación inesperada, dependiente del cuidado médico. La mortalidad en este grupo de pacientes con complicaciones excede el 40%, siendo la infección nosocomial una de las complicaciones médicas que más frecuentemente afecta a los pacientes en UTI.

La dinámica de las infecciones adquiridas en terapia intensiva es compleja, y depende de la interacción entre las condiciones previas del huésped, el agente infeccioso y el microambiente propio de la Unidad.

DEFINICIONES

La microbiología clínica es una parte integral de la Medicina Intensiva, requiriendo de un grupo estricto de definiciones a los fines de establecer una uniformidad de criterio entre las distintas disciplinas involucradas en el cuidado de los pacientes críticos. Es indispensable la adopción de definiciones específicas, para evitar la confusión al establecer los criterios de prevención y tratamiento.

Portador o estado de portador. Cuando se aísla en un paciente la misma cepa de un patógeno potencial, en cualquier concentración, al menos de dos muestras de vigilancia consecutivas dentro de un período al menos de una semana, se considera que dicho paciente en terapia intensiva es un portador. Las muestras incluyen garganta e hisopado rectal. Si una muestra es positiva para un patógeno potencial que difiere de los aislamientos previos, se considera que el paciente ha adquirido un patógeno potencial. Por lo tanto, el estado de portador hace referencia a la presencia persistente de un microorganismo en la orofaringe, en el intestino o en la piel. Un patógeno potencial adquirido solamente podrá permanecer en forma transitoria en un huésped normal.

Superportador. El superportador se ha definido como el portador de una bacteria hospitalaria adquirida en la UTI, generalmente después de la erradicación de los mi-

croorganismos comunitarios por los antibióticos habitualmente utilizados.

Sobrecrecimiento. El sobrecrecimiento de un microorganismo en el tracto digestivo se define por la presencia de $>10^5$ unidades formadoras de colonias (UFC) de un patógeno potencial por mililitro o gramo de saliva, jugo gástrico o heces. El sobrecrecimiento casi siempre ocurre en la garganta y en el intestino de los pacientes críticos en UTI, con movilidad intestinal alterada, y es distinto del estado de portador de bajo grado, que se define por la presencia de $<10^5$ UFC de un patógeno potencial por mililitro o gramo de secreciones del tracto digestivo.

Colonización. La colonización es la presencia de un patógeno potencial en un órgano interno que normalmente es estéril, sin respuesta inflamatoria por parte del huésped. Las muestras diagnósticas de secreciones de la vía aérea inferior, fluido de las heridas y orina generalmente muestran menos de 10^5 UFC para un patógeno potencial por ml de muestra diagnóstica.

Infección. La infección hace referencia a un diagnóstico clínico de inflamación producida por un agente bacteriano, micótico o viral, y demostrado por cultivo. Esto incluye no solamente signos clínicos de inflamación, sino también la presencia de $>10^5$ UFC por ml en una muestra diagnóstica obtenida de un órgano interno, o el aislamiento del microorganismo de la sangre, líquido cefalorraquídeo o fluido pleural.

Sepsis. Sepsis es el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica producido por microorganismos o sus productos. Se debe tener en cuenta que no todos los pacientes sépticos presentan cultivos positivos. En tal sentido, se destaca que la incidencia total de infección primaria de la sangre es de 19,8 episodios por 1.000 catéteres días; la incidencia disminuye a 5,8% cuando sólo se consideran los episodios microbiológicamente documentados (Hugonnet y col.).

Muestras diagnósticas. Las muestras diagnósticas se obtienen cuando existe un cuadro clínico sospechoso, a partir de sitios que son normalmente estériles tales como las vías aéreas inferiores, vejiga, espacio subaracnoideo o sangre, a fin de determinar la causa microbiológica de la inflamación.

Muestras de vigilancia. Se definen como muestras obtenidas de sitios orgánicos donde pueden existir patógenos potenciales, tales como el tracto digestivo y lesiones de la piel (traqueostomía, heridas y úlceras de decúbito). Un conjunto de muestras de vigilancia consisten en exudado faríngeo y rectal tomados en la admisión a la UTI y luego dos veces por semana. El objetivo de las muestras de vigilancia es determinar el nivel de portador de un patógeno potencial.

Muestras de superficie. Las muestras de superficie se definen como cepillado de la piel de la axila, uñas y ombligo, de la nariz, ojo y orejas, y generalmente no son útiles como muestras de vigilancia.

Mecanismos de defensa

Contra el estado de portador. Los mecanismos de defensa de la orofaringe y del tracto gastrointestinal están destinados a eliminar enterobacterias y pseudomonadales

a los efectos de evitar el estado de portador anormal. Las muestras de vigilancia deben tomarse dos veces por semana de la garganta, estómago y recto a fin de evaluar el estado de defensa de portación.

Contra la colonización. El sistema de defensa de los órganos internos que son normalmente estériles, tales como las vías aéreas inferiores y la vejiga, está destinado a eliminar a los microorganismos colonizantes a fin de mantener la esterilidad.

Contra la infección. La tercera y última barrera de defensa de los órganos internos está destinada a eliminar a los microorganismos infectantes, a fin de controlar la invasión y mantener el medio interno estéril. Las muestras diagnósticas son obtenidas en función de la sospecha clínica, sólo para diferenciar la infección de la colonización y para evaluar la esterilidad luego de una terapéutica antimicrobiana sistémica.

FLORA NORMAL Y FLORA ANORMAL

La orofaringe, intestino, vagina y piel portan habitualmente microorganismos. Las secreciones de las vías aéreas inferiores, senos paranasales, oído medio, glándulas lagrimales y tracto urinario normalmente son estériles. Los microorganismos que son transportados por los individuos normales constituyen la flora indígena, la que incluye gérmenes anaerobios y aerobios. La saliva contiene 10^8 UFC de microorganismos anaerobios: *Veillonella* sp y peptostreptococo; así como 10^6 UFC de *Streptococcus viridans* aerobios por ml. En el intestino grueso existen altas concentraciones de microorganismos. Más del 95% de la flora intestinal es anaeróbica: *Bacteroides* sp (10^{12} UFC/g de materia fecal), *Clostridium* sp (10^6 UFC/g de heces). El enterococo y la *Escherichia coli* son aerobios presentes en concentraciones de 10^3 - 10^6 UFC/g de heces. La flora vaginal incluye 10^8 UFC de anaerobios y 10^3 UFC de microorganismos aerobios por ml de fluido vaginal. Los gérmenes de la piel son el *Staphylococcus epidermidis* (10^5 UFC/cm²) y el anaerobio *Propionibacterium acnes* (10^3 UFC/cm²).

Los microorganismos que son portados por porcentajes variables de individuos sanos incluyen los llamados microorganismos comunitarios. El *Streptococcus pneu-*

moniae, *Hemophilus influenzae* y *Moraxella catharralis* son portados en la orofaringe casi por la mitad de los sujetos sanos. El *Staphylococcus aureus* y la *Candida albicans* son portados en la orofaringe y en el intestino por el 20 al 40% de los sujetos sanos.

El transporte en la orofaringe y en el tracto gastrointestinal de un microorganismo hospitalario es infrecuente en los sujetos sanos. Las bacterias hospitalarias clínicamente más importantes incluyen *Klebsiella*, *Proteus*, *Morganella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Acinetobacter* y *Pseudomonas* spp. Es muy raro el estado de portador de microorganismos epidémicos tales como la *Salmonella* spp. y la *Neisseria meningitidis*.

El transporte de flora normal debe ser distinguido del de flora anormal. Se considera que la flora indígena y la flora de la comunidad son normales. El paciente grave comúnmente porta flora anormal hospitalaria, referida como oportunista o nosocomial (Tabla 104/1).

MECANISMOS DE ESTADO DE PORTADOR EN SALUD Y EN ENFERMEDAD

El estado de portador, ya sea de patógenos potenciales comunitarios u hospitalarios, está determinado por la severidad del proceso que requiere la admisión en la UTI. En la medida en que el individuo presente un estado de salud razonablemente bueno, las muestras de vigilancia de garganta e intestino van a demostrar la portación de patógenos potenciales comunitarios y flora indígena. La presencia de una condición crónica de base tal como la diabetes, alcoholismo, EPOC, se asocia con la detección de bacterias hospitalarias en la orofaringe y en las secreciones gastrointestinales. La flora indígena también estará presente en altas concentraciones en la orofaringe y en las secreciones intestinales. La severidad de la enfermedad crónica de base determina el tipo del transporte anormal en los individuos de este grupo particular. No es sorprendente que el deterioro agudo de la enfermedad crónica así como el trauma agudo desplacen el estado de portador hacia patógenos potencialmente anormales.

El mecanismo de base de este cambio del transporte de patógenos potenciales comunitarios a hospitalarios no

Tabla 104/1. Clasificación de los microorganismos basada en su patogenicidad intrínseca

	Patogenicidad intrínseca	Flora
Flora indígena		
Orofaringe: Peptostreptococo, <i>Veillonella</i> spp., <i>Streptococcus viridans</i>		
Intestino: <i>Bacteroides</i> , <i>Clostridium</i> sp, enterococo, <i>E. coli</i>	Baja patogenicidad	Normal
Vagina: Peptostreptococo, <i>Bacteroides</i> sp., lactobacillo		
Piel: <i>Propionibacterium acnes</i> , estafilococo coagulasa negativo		
Microorganismos comunitarios		
Orofaringe: <i>S.pneumonia</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catharralis</i>	Potencialmente patógenos	Normal
Intestino: <i>E.coli</i>		
Orofaringe e intestino: <i>S. aureus</i> , <i>Candida</i> sp		
Microorganismos hospitalarios		
<i>Klebsiella</i> , <i>Proteus</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Morganella</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Serratia</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Acinetobacter</i> sp., MRSA	Potencialmente patógenos	Anormal
Microorganismos epidémicos		
<i>Neisseria meningitidis</i>	Altamente patógenos	Anormal
<i>Salmonella</i> spp.		

es claro. En la década del '20 se comprobó que la inflamación de la mucosa oral determinaba un cambio del estado de portador oral hacia la *Klebsiella*. Cincuenta años después, fue propuesto el concepto de "células mucosas enfermas" debido a la enfermedad de base. Como mecanismos fisiopatológicos causales de este estado anormal de portador se sugirieron el pH intramucoso bajo y la pérdida de la fibronectina.

Las enfermedades, tanto crónicas como agudas, se asocian con la liberación por los macrófagos de mediadores inflamatorios y elastasa. La elastasa también es excretada en la saliva, bilis y mucus, y por lo tanto en la boca e intestino, y denuda a las células mucosas de su capa protectora de fibronectina, exponiendo sitios receptores para la flora hospitalaria. El aumento de la adherencia de los patógenos potenciales anormales *Klebsiella*, *Enterobacter* y *Pseudomonas aeruginosa* se ha asociado con la pérdida de fibronectina desde la superficie de la mucosa del tracto digestivo debida a la respuesta inflamatoria lesionante. El deterioro de la perfusión en los pacientes críticos se ha asociado con un cambio en el pH de la mucosa del tracto digestivo, que determina acidosis mucosa y la promoción de un transporte anormal y sepsis. A la inversa, en los pacientes con buena recuperación, la portación de bacterias hospitalarias disminuye rápidamente y se acerca al nivel de los controles en cuatro semanas.

MECANISMOS DE COLONIZACIÓN E INFECCIÓN

La colonización del huésped es un prerrequisito para el desarrollo de infección. Este proceso involucra la adherencia del microorganismo a células epiteliales o mucosas, proliferación y persistencia en el sitio de fijación. Aunque los factores que promueven la progresión de la colonización a la infección no son bien conocidos, más del 50% de las infecciones adquiridas en UTI son precedidas por la colonización del huésped con el mismo microorganismo. Los factores asociados con la colonización microbiana son similares a los asociados con el desarrollo de infección. Estos factores de riesgo incluyen la duración de la hospitalización y el tiempo de estadía en UTI, el empleo de dispositivos invasivos y antibioterapia prolongada, y la eliminación de la flora normal faríngea e intestinal mediante el empleo de agentes antimicrobianos de amplio espectro. Otros factores que promueven la colonización de los pacientes en UTI incluyen la disrupción de los mecanismos normales de defensa mecánica por drogas o intubación traqueal, los cambios en las secreciones antibacterianas protectoras en respuesta al estrés y a agentes farmacológicos, y la disrupción de la "resistencia de colonización".

La colonización y la infección de los órganos internos tales como las vías aéreas inferiores, la vejiga o la sangre en los pacientes que son admitidos en UTI por más de tres días, se produce en general por los patógenos potenciales que los pacientes portan en la garganta y en el intestino. Existen tres mecanismos básicos para el pasaje de un estado de colonización a una infección: migración hacia un sitio, migración transmural de patógenos potenciales y absorción de endotoxinas.

La migración es definida como el movimiento de patógenos potenciales vivos de un lugar, por ejemplo la garganta o el intestino, donde los mismos están presentes en sobrecrecimiento, a otros sitios, en particular órganos internos normalmente estériles. La orofaringe se comuni-

ca con la vía aérea inferior a través de la aspiración, los senos paranasales a través de sus ostios, el oído medio a través de la trompa de Eustaquio y el intestino con la vejiga a través del periné. La migración es el principal mecanismo por el cual los microorganismos producen colonización/infección en los pacientes con $>100 \times 10^6$ neutrófilos/l, o sea la mayoría de los pacientes en UTI. El ejemplo clásico es el de los patógenos potenciales de la orofaringe que migran desde la garganta hacia la tráquea, y luego hacia el pulmón en pocos días. La presencia de un tubo endotraqueal como cuerpo extraño se asocia invariablemente con lesiones mucosas y ulterior aumento de la colonización. El progreso hacia la infección, sea ésta traqueítis, traqueobronquitis, bronconeumonía o neumonía, depende del estado inmunológico y de la capacidad de defensa del paciente.

La migración transmural o traslocación se define como el pasaje de patógenos potenciales orofaríngeos y/o gastrointestinales a través de la mucosa ya sea del tracto digestivo normal o lesionado hacia los tejidos linfoides asociados con el intestino (GALT), macrófagos, nódulos linfáticos mesentéricos, hígado, bazo y sangre. Los macrófagos del GALT son efectivos para destruir microorganismos que entran a partir del intestino, aunque en este proceso se liberan endotoxinas en la sangre, siendo responsables posiblemente de la respuesta inflamatoria sistémica. Los microorganismos vivos pueden alcanzar el torrente sanguíneo en pacientes neutropénicos con menos de 100×10^6 neutrófilos/l, y en los prematuros con bajo peso. La *Ps. aeruginosa*, hongos y estafilococo coagulasa negativo también pueden provocar septicemia y fungemia en pacientes leucémicos y recién nacidos en UTIs neonatales, respectivamente.

Además de las endotoxinas liberadas en el torrente sanguíneo luego de la muerte por la acción de los macrófagos de las bacterias traslocadas, también se pueden absorber endotoxinas intestinales preformadas producidas por las bacterias hospitalarias que presentan sobrecrecimiento en el intestino de los pacientes en UTI. La absorción de endotoxinas puede ser un evento terminal en un paciente con isquemia intestinal. La isquemia esplácnica no es infrecuente en los pacientes críticos. En la forma moderada y más frecuente, la isquemia es transitoria y reversible, en particular en pacientes sometidos a cirugía cardíaca o sobre la aorta abdominal. En el 3% de los pacientes que mueren en el hospital, se encuentra en la autopsia una forma severa de infarto transmural intestinal.

EVALUACIÓN DE LOS ESTADOS DE PORTADOR, COLONIZACIÓN E INFECCIÓN

Las muestras de vigilancia de la garganta y del recto deben ser procesadas cualitativa y semicuantitativamente para establecer el nivel de portador. Luego de realizar cultivos en medios adecuados, se puede realizar una estimación semicuantitativa mediante una gradación de la densidad de crecimiento en una escala de 1+ a 5+: crecimiento en caldo solamente = 1+ (c.10 microorganismos/ml), crecimiento en el primer cuadrante de una placa sólida = 2+ ($\geq 10^3$), en el segundo cuadrante = 3+ ($\geq 10^5$); en el tercer cuadrante = 4+ ($>10^7$), y en toda la placa = 5+ ($\geq 10^9$). Las muestras de superficie y diagnósticas se procesan según métodos microbiológicos estándar. Todos los resultados deben introducirse en una base de datos para su observación inmediata.

En presencia de sintomatología clínica, se deben

realizar cultivos orientados a fin de establecer un diagnóstico bacteriológico. El ejemplo clásico en UTI es el de una infección precoz seguida por una superinfección tardía, lo cual no sólo refleja un fenómeno bacteriano sino también la respuesta del huésped. La primera infección se asocia con un episodio de inflamación caracterizado por un nivel elevado de citoquinas. En la segunda agresión se puede producir el síndrome de "inflamación excesiva o inflamación maligna". La respuesta inflamatoria excesiva se caracteriza por la presencia de lesión tisular, fallo orgánico, shock y un aumento de la mortalidad.

CONCEPTO TEMPORAL DE LA INFECCIÓN EN UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA

Alberti y col. realizaron un gran estudio de cohorte sobre 14.364 pacientes no seleccionados admitidos a 28 UTI en Europa, Canadá e Israel entre mayo 1997 y mayo 1998, destinado a evaluar la incidencia y la epidemiología de las infecciones en los pacientes internados en estas unidades. El total de pacientes fue subdividido en aquellos de corta estadía (menos de 24 horas: 6.011) y aquellos de larga estadía (más de 24 horas: 8.353).

El estudio permitió diferenciar tres grupos de infecciones en UTI: a) infecciones adquiridas en la comunidad, b) infecciones adquiridas en el hospital (o institucionalizados) antes del ingreso a UTI, y c) infecciones adquiridas en UTI. Se comprobó que alrededor de un quinto (21,1%) de todos los pacientes presentaban una infección al ser admitidos a UTI, alcanzando a un tercio (32,3%) de los pacientes de larga estadía. En este grupo de larga estadía la incidencia cruda de infecciones adquiridas en UTI fue del 18,9%, pero varió con el *status* de infección a la admisión a UTI. Fue 1,5 veces más alta (26,4%) en pacientes infectados a la admisión que en aquellos no infectados (15,3%). En otras palabras, alrededor de la mitad de las infecciones adquiridas en UTI se producen en pacientes previamente infectados al ser admitidos a la unidad. Esta elevada incidencia demuestra que la infección continúa siendo un problema mayor en las unidades críticas, aunque la incidencia varía entre las unidades de acuerdo a su tipo y a las características de pacientes que admite.

La jerarquía de la fuente primaria de infección difiere con el origen de la infección (comunitaria u hospitalaria) y el momento de la infección (a la admisión o durante la estadía en UTI), pero las infecciones pulmonares, abdominales, del tracto urinario y las bacteriemias constituyen el 85% del total. De los pacientes infectados, el 30% no presentaron documentación microbiológica, incidencia que aumenta al 46,2% en los pacientes de corta estadía. Mientras que el 85,8% de las infecciones adquiridas en UTI fueron documentadas microbiológicamente, sólo el 54,8% de las infecciones adquiridas en la comunidad tuvieron tal documentación. Los hallazgos microbiológicos fueron similares a los presentados en otros estudios. En total, los bacilos Gram negativos constituyeron el 45% de los aislamientos, seguidos por los cocos Gram positivos (37%), mientras que los hongos, incluida la *Candida*, representaron el 10% de los aislamientos. Los microorganismos causales difirieron con el origen y la fuente de infección.

INTERACCIÓN ENTRE ESTADO DE PORTADOR Y COLONIZACIÓN/INFECCIÓN

A través de los datos obtenidos a partir de las muestras de

vigilancia y diagnósticas, Van Saene y col. han categorizado a los microorganismos y a las infecciones en tres grupos diferentes.

Clasificación de los microorganismos. La relación entre el número de pacientes en UTI infectados por un microorganismo particular y el número de pacientes que portan este organismo en la garganta y o el intestino, se define como el *Índice intrínseco de patogenicidad* (IPI) para un microorganismo en particular. La flora indígena que incluye anaerobios y *S. viridans*, rara vez causa infecciones a pesar de ser portada en alta concentración con un IPI entre 0,01 y 0,03. El enterococo y el estafilococo coagulasa negativo también son portados en la orofaringe en altas concentraciones por un importante grupo de pacientes en UTI, pero no producen infecciones de las vías aéreas inferiores. Estos son patógenos de nivel bajo, mientras que los patógenos de nivel alto, tales como la *Salmonella spp.*, tienen un IPI cercano a uno. Existen alrededor de 14 microorganismos potencialmente patógenos con un IPI entre 0,1 y 0,3. Estos incluyen los seis microorganismos comunitarios que se presentan en sujetos previamente sanos, y las ocho bacterias hospitalarias, portadas por pacientes con una condición aguda o crónica (Tabla 104/1). De cada 10 pacientes en UTI que son portadores de microorganismos potencialmente patógenos (MPP), uno, dos o tres podrán desarrollar uno o más infecciones con estos gérmenes durante su estadía en la unidad.

La severidad de la enfermedad de base y el grado asociado de inflamación determinan qué tipo de MPP portará el paciente. Cuando un paciente es admitido a la Unidad con un estado de salud previo satisfactorio, caso de los traumatizados, quemados, operados de cirugía electiva; será portador de un MPP de la comunidad. Sin embargo, cuando un paciente es admitido a la UTI de otro hospital o sala de internación con una condición previa crónica, tal como una pancreatitis, invariablemente será portador de un MPP hospitalario en la admisión a la UTI. Además, el motivo de admisión determinará que tipo de MPP hospitalario se encontrará asociado. El IPI de un particular microorganismo puede diferir en distintos subgrupos de una población homogénea, dependiendo de las circunstancias clínicas. El *S. epidermidis* es un germen de bajo nivel patogénico en los pacientes traumatizados, pero se convierte en un patógeno potencial en recién nacidos de bajo peso que requieren ingreso a una UTI neonatal. El estafilococo coagulasa negativo es considerado un MPP verdadero en las unidades neonatales.

Clasificación de las infecciones. Las infecciones en UTI producidas por los 14 MPP habitualmente siguen un curso predecible, observándose que estos gérmenes primero son portados en la garganta y o el intestino antes de que se desarrolle la infección en los órganos internos. Tanto los cultivos de vigilancia como de diagnóstico permiten cultivar el mismo germen en las infecciones de desarrollo endógeno. La infección más frecuente en UTI es la infección endógena primaria causada tanto por MPP comunitarios como hospitalarios, portados en la boca y/o el intestino en la admisión (Tabla 104/2). Estos episodios de infección generalmente se producen precozmente durante la estadía en UTI.

Un ejemplo de infección endógena primaria en un sujeto previamente sano es el desarrollo de una infección por *Streptococcus pneumoniae* de la vía aérea inferior en un sujeto joven en el día tres luego de un trauma. En

Tabla 104/2. Clasificación de las infecciones que se producen en las UTI utilizando como criterio el estado de portador.

Tipo de infección	Definición	MPP causal	Tiempo de inicio	Frecuencia
1. Endógena primaria	Infección causada por un MPP transportado en la garganta y/o intestino en la admisión a UTI	Comunitario Hospitalario	Precoz	Cerca 50%
2. Endógena secundaria	Infección causada por un MPP no portado en la admisión pero adquirido en la UTI, y portado en forma secundaria	Hospitalario	Tardío	Cerca 35%
3. Exógena	Infección producida por un MPP no portado en ningún momento de la estadía	Hospitalario	Cualquier momento	Cerca 15%

pacientes portadores de EPOC que requieren ARM durante la exacerbación aguda de su enfermedad, se pueden desarrollar infecciones de la vía aérea inferior por un MPP hospitalario tal como la *Klebsiella*, a los pocos días del ingreso, constituyendo también una infección de patogénesis endógena primaria. En cierta población de pacientes que no recibe antibióticos a la admisión, como los traumatizados, alrededor de la mitad sufren de una infección endógena primaria. Por el contrario, en las UTI médico-quirúrgicas, la mayoría de los pacientes reciben antibióticos parenterales, lo que reduce sustancialmente la incidencia de estas infecciones.

Las infecciones endógenas secundarias invariablemente son producidas por MPP hospitalarios no portados en la admisión a UTI, y generalmente se producen tardíamente durante la estadía en la Unidad. Los MPP hospitalarios usuales se adquieren primero en la orofaringe, seguido por el estómago y el intestino. Estos MPP se multiplican activamente y producen un estado de sobrecrecimiento y de superportador a nivel del aparato digestivo. Un tercio de las infecciones en UTI son secundarias endógenas. Significativamente, en los pacientes que no reciben antibióticos a la admisión, prácticamente todas estas infecciones se desarrollan solamente en aquellos que presentan inicialmente una infección endógena primaria, o sea que un grupo de pacientes graves desarrollan más de una infección durante su estadía en la Unidad. En pacientes en UTI médico-quirúrgicas, se pueden producir episodios de infecciones endógenas secundarias sin una infección endógena primaria previa.

Las infecciones exógenas son menos frecuentes (< 20%), pueden ocurrir en cualquier momento de la estadía en la unidad y son causadas por MPP hospitalarios sin estado de portador previo. Ejemplos típicos son las infecciones por *Acinetobacter* de las vías aéreas inferiores siguiendo al empleo de equipos de ventilación contaminados, las cistitis causadas por *Serratia spp.* asociadas

con sonda vesical, y las infecciones del torrente sanguíneo producidas por gérmenes Gram negativos a partir del empleo de soluciones contaminadas.

La distinción entre infección endógena primaria, endógena secundaria y exógena utilizando el estado de portador es un criterio que permite establecer que las verdaderas infecciones nosocomiales son las exógenas y las endógenas secundarias. Se considera que el personal de salud es el vehículo principal para la transmisión de microorganismos de un paciente a otro en la Unidad. Las sustancias orgánicas tales como la saliva y la materia fecal de los pacientes críticos contienen grandes concentraciones de microorganismos (>10⁸ UFC/ml o gramo). Luego de manipular a un paciente crítico que presenta sobrecrecimiento en garganta e intestino, el nivel de contaminación de las manos del personal presenta una concentración mayor de 10⁵ UFC/cm² de superficie. El lavado adecuado de las manos con clorhexidina produce una limpieza satisfactoria sólo si el nivel de contaminación es <10⁴ UFC. Esta importante observación permite establecer que se puede mantener una cadena de infección en caso de existir un alto nivel de contaminación, aun con un buen control de higiene.

En la Tabla 104/3 se indican las distintas estrategias de control de los tipos de infecciones presentes en los enfermos en UTI.

FACTORES DE RIESGO PARA LA ADQUISICIÓN DE INFECCIÓN EN UTI

Los factores predisponentes para la adquisición de infecciones en UTI son la estadía prolongada en la Unidad, el empleo de antibióticos, el empleo de ventilación mecánica, la presencia de catéteres de arteria pulmonar o de catéteres venosos centrales, la administración de profilaxis contra la úlcera por estrés, la cateterización urinaria, el uso de esteroides y el estado nutricional.

El tiempo de estadía en la UTI es un factor de riesgo

Tabla 104/3. Estrategias de control de infecciones en pacientes en UTI

Tipo de infección	Tipo de estrategia de control
Exógena	1. Alto estándar de higiene incluyendo desinfección/esterilización de los equipos, lavados de mano y eliminación aséptica de los desechos del organismo
Endógena primaria	2. Antibióticos parenterales durante los primeros cuatro días: Cefotaxima 100 mg/kg/día
Endógena secundaria	3. Empleo de antibióticos no absorbibles por vía enteral durante la estadía en UTI, lavado de manos al lado de la cama del paciente. El régimen de descontaminación incluye: <ul style="list-style-type: none"> a) cavidad orofaríngea: 0,5 g de una mezcla de polimixina E, tobramicina 2%, en pasta, aplicado a la mucosa bucal con una espátula cuatro veces por día b) tracto digestivo: 9 ml de una suspensión de 100 mg polimixina, 80 mg de tobramicina, 500 mg anfotericina B, vía SNG cuatro veces por día
	4.- Vigilancia microbiológica (garganta y recto, en la admisión y luego dos veces por semana)

mayor para la adquisición de infecciones nosocomiales. En el estudio EPIIC europeo, los pacientes que estuvieron en UTI por tres o cuatro días tuvieron tres veces más probabilidad de adquirir una infección que aquellos que fueron admitidos por uno o dos días. El riesgo se incrementa por dos para los pacientes que están en UTI por cinco a seis días y aquellos que permanecen al menos 21 días tienen 33 veces más probabilidades de infectarse que aquellos que están uno o dos días.

La duración de la estadía en UTI también influye los patógenos involucrados. En general, es más probable que las infecciones adquiridas en la comunidad y tempranamente en el hospital (menos de cuatro días a partir de la admisión) sean producidas por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Enterobacteriaceae* del tipo *Escherichia coli* o *Proteus spp.*, *Staphylococcus aureus* meticilino sensibles, estreptococo y anaerobios. En contraste, las infecciones adquiridas después de los cuatro días de la admisión es más probable que sean producidas por gérmenes con alta resistencia tales como *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Estafilococo aureus* meticilino resistente, enterococo y hongos. En un estudio francés reciente, el riesgo de adquirir estos últimos patógenos aumentó de 4,2% en la primera semana a 24% en la cuarta.

La exposición previa a los antibióticos favorece no solamente la adquisición de infecciones sino también el desarrollo de resistencia bacteriana. La exposición previa a los antibióticos puede favorecer la emergencia de patógenos multiresistentes por dos mecanismos. Primero, los antibióticos pueden modificar la flora intestinal, permitiendo la colonización con gérmenes resistentes; y segundo, pueden favorecer la selección de β lactamasas inducibles en gérmenes de los grupos *P.aeruginosa*, *E.cloacae*, *Serratia spp* y *Citrobacter freundii*. El empleo de antibióticos y las políticas de administración desempeñan un rol importante en la epidemiología de las infecciones nosocomiales en UTI.

Un factor importante responsable de infecciones en UTI es el uso liberal de múltiples dispositivos invasivos, particularmente en los pacientes más graves. Un estudio reciente demostró que el 25% de los episodios de bacteriemia son debidos a infecciones asociadas con catéter y la bacteriemia primaria es responsable del 18% de los episodios de sepsis severa. Las bacteriemias asociadas con catéter han aumentado en incidencia, siendo el germen más frecuentemente aislado el estafilococo coagulasa negativo.

EMPLEO DE ANTIMICROBIANOS

El microorganismo, su nivel de patogenicidad y el sitio de aislamiento determinan la elección del agente antimicrobiano a utilizar. Además de ello, se deben tener en cuenta otros elementos, como la toxicidad, efectos colaterales, interacciones de drogas, método de administración y necesidad de control de niveles hemáticos.

El empleo de un número limitado de agentes antimicrobianos permite el control prácticamente de todos los microorganismos implicados en las infecciones en UTI. Los grupos principales incluyen:

- Los β lactámicos, tales como las penicilinas y cefalosporinas
- Los aminoglucósidos: gentamicina, tobramicina, amikacina
- Los carbapenemes: imipenem y meropenem

- Las quinolonas
- Los glicopéptidos: vancomicina, teicoplanina
- Los polienes: anfotericina B

Todos estos agentes antimicrobianos son letales para los microorganismos. Los objetivos del tratamiento de los pacientes con infecciones graves son: tratar al paciente en forma eficiente, rápida y segura, por una parte; y evitar el empleo inapropiado y prolongado de la terapéutica antimicrobiana para evitar el desarrollo de resistencia, por otra. Si bien el primer objetivo se cumple en general adecuadamente, son muchas las dificultades que existen para conciliar la acción y cumplir con el segundo. En este sentido, Wisplinghoff y col., recientemente, han estudiado las bacteriemias nosocomiales en los hospitales de EE.UU., comprobado que entre los años 1995 y 2002, se detectaron 24.179 casos de bacteriemias nosocomiales en 49 hospitales, un promedio de 60 casos por cada 10.000 admisiones. Uno de los hallazgos más interesantes fue la elevada proporción de gérmenes resistentes. En efecto, el 41% de los *S. aureus* y el 75% de los *S. coagulasa negativos* fueron resistentes a la meticilina. La proporción de *S.aureus* resistentes a meticilina aumentó del 22% en 1995 al 57% en 2001. Entre los aislamientos de enterococo, la resistencia a vancomicina se reconoció en el 60% de *E. faecium* y en el 2% de *E. faecalis*. Del mismo modo, se reconoció una variada resistencia a los antibióticos en los gérmenes Gram negativos. Como ejemplo, se puede citar que los aislamientos de *Klebsiella* fueron resistentes a cefalosporinas de tercera generación, aminoglucósidos, fluoroquinolonas e imipenem en el 20% de las cepas evaluadas. La proporción de *P.aeruginosa* resistente a ceftazidima aumentó del 12% en 1995 al 29% en el 2001.

Microorganismos potencialmente patógenos

Profilaxis y tratamiento de la colonización e infección de los órganos internos. Sólo la administración parenteral de agentes antimicrobianos puede prevenir y tratar la colonización e infección por MPP. Los modernos β lactámicos son los más populares en terapia intensiva debido a que estos agentes cubren tanto los gérmenes comunitarios como hospitalarios. Existe en este sentido una extensa experiencia con las cefalosporinas de tercera generación. La experiencia establece que la colonización o infección con MPP comunitarios puede generalmente ser prevenida o tratada con el empleo de un solo agente antimicrobiano. En caso de colonización o infección por MPP hospitalarios, algunos autores prefieren la combinación de un β lactámico con un aminoglucósido. En tal sentido se ha descrito sinergismo entre β lactámicos y aminoglucósidos para ciertos MPP hospitalarios. La colonización con hongos, en particular *Candida albicans*, se puede prevenir con anfotericina o los modernos azoles.

Prevención y erradicación del estado de portador de MPP. Se ha comprobado que la aplicación tópica de agentes antimicrobianos puede ser efectiva para la abolición del estado de portador orofaríngeo y gastrointestinal de MPP. La mezcla de polimixina E, tobramicina y anfotericina B ha sido extensamente estudiada en el concepto de descontaminación selectiva. La técnica de descontaminación selectiva es una estrategia profiláctica destinada a prevenir o minimizar el impacto de las infecciones endógenas y exógenas debidas a los 14 microorganismos patógenos potenciales. Se ha discutido ampliamente el empleo sistemático de esta técnica, y en el concepto actual, si bien se ha comprobado que se produce una reducción en la incidencia de neumonía nosocomial, no se ha

comprobado una disminución similar de la mortalidad. La estrategia precedente podría ser recomendable en algunos casos particulares, tales como los pacientes traumatizados, sometidos a trasplantes de órganos sólidos e inmunosuprimidos previos. Krueger y col., recientemente, han comprobado que el empleo de esta técnica tendría efectos favorables sobre la sobrevida en pacientes traumatizados y quirúrgicos en el rango medio de gravedad (APACHE entre 20 y 29 a la admisión).

Microorganismos altamente patógenos

Tratamiento de la infección. Los microorganismos altamente patógenos, como la *Neisseria meningitidis* y la *Salmonella spp.* rara vez producen infecciones en las UTI de adultos. Estos tipos de microorganismos producen infecciones endógenas primarias en niños y neonatos. La cefotaxima es muy efectiva para tratar las infecciones por *N. meningitidis*, aunque la penicilina logra igual incidencia de cura. Las fluoroquinolonas, en particular la ciprofloxacina, son los agentes de primera elección para la terapéutica de las infecciones por *Salmonella*.

Erradicación del estado de portador. Un curso de cefotaxima o penicilina parenteral generalmente se asocia con la erradicación del estado de portador orofaríngea de *N. meningitidis*. En ocasiones es necesario incluir un curso de rifampicina para lograr la decontaminación efectiva de las fauces. El empleo de decontaminación selectiva con la adición de fluoroquinolonas permite eliminar la portación de *Salmonella* del intestino, ejerciendo a la vez un poderoso efecto neutralizador de endotoxinas.

Microorganismos de baja patogenicidad

Terapéutica de la colonización. La colonización de los órganos internos con *Streptococcus viridans*, enterococo, estafilococo coagulasa negativos y anaerobios puede ocurrir en cualquier momento de la estadía en UTI. Sin embargo, la infección por estos patógenos es infrecuente aún en estos pacientes.

Erradicación del estado de portador. La erradicación tanto de microorganismos potencialmente patógenos como patógenos de bajo nivel requiere la decontaminación total o esterilización del tracto digestivo. Aparte del hecho de que este esfuerzo no parece tener sentido, la esterilización total es prácticamente imposible. Esto justifica el empleo, en casos seleccionados, de la técnica de descontaminación selectiva, que se orienta exclusivamente a los 14 MPP.

BIBLIOGRAFÍA

- Alberti C., Brun-Buisson C., Burchardi H.: Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 28:108-2002
- Bergen G., Toney J.: Infection versus colonization in the critical care unit. *Crit Care Clin* 14:71-1998
- Bergogne-Berezin E.: Current guidelines for the treatment and prevention of nosocomial infections. *Drugs* 58:51-1999
- Bonten M.: Infection in the intensive care unit: prevention strategies. *Curr Opin Infect Dis* 15:401-2002
- Brooks A., Ekleberry A., McMahon J.: Evaluation of clinical practice guidelines on outcome of infection in medical intensive care unit patients. *Infect Dis Clin Practice* 8:97-1999
- Hugonnet S., Sax H., Eggimann P.: Nosocomial bloodstream infection and clinical sepsis. *Emerg Infect Dis* 10:76-2004
- Krueger W., Lenhart F., Neeser G.: Influence of combined intravenous and topical antibiotic prophylaxis on the incidence of infections, organ dysfunctions, and mortality in critically ill surgical patients. *Am J Respir Crit Care Med* 166:1029-2002

- Legros A., Malvy D., Quinioux A.: Nosocomial infections: prospective survey of incidence in five French Intensive Care Units. *Intensive Care Med* 24:1040-1998
- Martin M.: Nosocomial infections in intensive care units: an overview of their epidemiology, outcome, and prevention. *New Horiz* 1:162-1993
- Natheus A., Chiu P., Marshall J.: Nosocomial infection in the surgical intensive care unit. *Infect Dis Clin North Amer* 6:657-1992
- Pittet D., Tarara D., Wenzel R.: Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients. *JAMA* 271:1598-1994
- Pittet D., Harbarth S.: The Intensive Care Unit. En Bennett J., Brachman P. (Edit.): *Hospital Infections*. Fourth Edition. Lippincott Raven Pub, Philadelphia 1998
- Rello J.: Impact of nosocomial infections on outcome: Myths and evidence. <http://www.slackinc.com/general/ich/stor0699/de.htm>. Consultado 30/07/99
- Tweeten S., McMillan Jackson M., Rickman L.: The 10 most common questions about infection surveillance, prevention, and control. *Infect Dis in Clin Practice* 8:274-1999
- van Saene H., Silvestri L., de la Cal M. (Eds.): *Infection control in the Intensive Care Unit*. Springer-Verlag Italia, Milán 1998
- Vincent J., Bihari D., Suter P.: The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe: Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIIC) Study. *JAMA* 274:639-1995
- Wisplinghoff H., Bischoff T., Tallent S.: Nosocomial bloodstream infections in US Hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 39:309-2004
- Wolff M., Brun-Buisson C., Lode H.: The changing epidemiology of severe infections in the ICU. *Clin Microb and Infection* 3. Suppl 1:S38-1997

CAPÍTULO 105

El control de la infección en terapia intensiva

DRES. DIDIER PITTET Y STEPHEN J. HARBARTH

INTRODUCCIÓN

Un conjunto de procedimientos invasivos, diagnósticos y terapéuticos, son esenciales para el manejo de los pacientes críticos. Es reconocido que los sistemas de soporte vital alteran los mecanismos normales de defensa del huésped, afectando a un paciente con una respuesta inmune ya deteriorada por su enfermedad de base. Más de un tercio de los pacientes admitidos a las unidades de cuidados intensivos experimentan eventos adversos inesperados, siendo las infecciones nosocomiales una de las complicaciones más frecuentes. Las infecciones nosocomiales adquiridas en UTI aumentan la morbilidad, el tiempo de estadía y los costos hospitalarios. En adición, la neumonía asociada al ventilador y las infecciones hematógenas adquiridas en UTI tienen una mortalidad atribuible variable entre el 10 y el 35% en diferentes poblaciones. Afortunadamente, los estudios sistemáticos destinados a reconocer los factores de riesgo de la infección nosocomial, la vigilancia de las infecciones y la adherencia a guías prácticas de prevención han sido efectivos para reducir el

riesgo de los pacientes admitidos en terapia intensiva.

En el presente capítulo se describen la epidemiología de la infección nosocomial en terapia intensiva y las estrategias destinadas a prevenir y controlar la misma. Se deben dedicar esfuerzos especiales para descubrir y reducir la incidencia de estas infecciones, las cuales son incorrectamente aceptadas como una carga inevitable por muchos miembros de la comunidad médica.

EPIDEMIOLOGÍA

Incidencia y prevalencia de las infecciones nosocomiales endémicas

La infección nosocomial endémica más común en UTI es la que afecta al tracto respiratorio inferior (40%), seguida por la del tracto urinario (24%) y la bacteriemia (11%). La elevada incidencia de infecciones pulmonares en relación con otros sitios de infección es particular de las unidades de cuidados críticos, donde los pacientes con frecuencia requieren intubación endotraqueal.

Los autores han informado anteriormente diferencias en la incidencia de infección nosocomial en diferentes tipos de UTI. La incidencia total de infección nosocomial -identificada a través de una vigilancia *in situ* por un grupo de control de infección experimentado en los Hospitales y Clínicas de la Universidad de Iowa durante 1983-1989 varió entre 11 y 16 infecciones por 1.000 pacientes-días, comparada con 36 a 54 por 1.000 pacientes-días en las UTIs quirúrgicas, 23 a 47 por 1.000 pacientes-días en las UTIs médicas, y 14 a 32 por 1.000 pacientes-días en las UTIs pediátricas. El Centers for Disease Control and Prevention (CDC) publica periódicamente la incidencia de infecciones nosocomiales en diferentes tipos de UTI, actualizadas y ajustadas por dispositivos utilizados, las cuales pueden servir como referencia para establecer una situación comparativa de una unidad en particular (Tabla 105/1). Este informe muestra que la incidencia de infección nosocomial varía considerablemente dentro de los hospitales en función del tipo de UTI. La incidencia es generalmente menor en las unidades de cuidados cardiológicos y alta en las unidades quirúrgicas, de trauma y de quemados, reflejando el mayor riesgo de infección de los pacientes admitidos en estas unidades.

Tabla 105/1. Incidencia de infecciones asociadas con dispositivos artificiales, por tipo de UTI. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) Report, Data Summary desde enero 2002 hasta junio 2004 (CDC and Prevention, Atlanta)

Tipo de UTI	Catéter urinario Incidencia por 1.000 catéteres/días	Vía venosa central Incidencia por 1.000 dispositivos/días	Neumonía asociada a ventilador Incidencia por 1.000 ventilados/días
Coronaria	4,5	3,5	4,4
Médica	5,1	5,0	4,9
Médica/Quirúrgica	3,9	4,0	5,4
Neuroquirúrgica	6,7	4,6	11,2
Pediátrica	4,0	6,6	2,9
Quirúrgica	4,4	4,6	9,3
Quemados	6,7	7,0	12,0
Respiratoria	6,4	4,8	4,9
Trauma	6,0	7,4	15,2

En 1992, un total de 1.417 Unidades de Cuidados Intensivos en 17 países de Europa occidental participaron en un estudio de prevalencia de un día (Estudio EPIC). La incidencia total de infecciones nosocomiales adquiridas en UTI fue del 20,6% (2.064/10.038). Se observó que la incidencia de infección adquirida en UTI varió marcadamente de país a país, oscilando entre el 9,7 y el 31,6%. La tendencia observada hacia una mayor incidencia de infección adquirida en UTI se asoció con una tendencia paralela a una mayor mortalidad. Estas diferencias probablemente reflejen las variaciones en la práctica clínica y en la población de pacientes, más que una diferencia real en la calidad de la atención. En este aspecto, se debe ser cauto en la interpretación y comparación de la incidencia de infección nosocomial en diferentes situaciones.

Epidemias de infecciones en UTI

Aunque menos del 10% de los pacientes hospitalizados son tratados en terapia intensiva, muchos brotes de infecciones nosocomiales ocurren en estas unidades. En la University of Virginia Hospital, 10 de 11 brotes epidémicos identificados entre 1978 y 1982 ocurrieron en UTI, y ocho de ellos involucraron infecciones hematógenas. Similar a los brotes de infecciones hematógenas polimicrobianas descritas por Ponce de León y col., aquéllos estuvieron frecuentemente relacionados con un empleo inadecuado de la técnica o con una falta de observación de las reglas de control de infecciones. Otras epidemias fueron asociadas con tipos específicos de bacterias o estuvieron relacionadas con reservorios inanimados contaminados. En efecto, las epidemias causadas por organismos inusuales, tales como el *Acinetobacter spp.*, generalmente se asocian con un equipamiento contaminado o con cambios en el medio ambiente.

La literatura reciente está plena de informes sobre la falta de observancia de las técnicas de control de infecciones, lo que conduce a epidemias de infecciones nosocomiales en UTI. Los autores recientemente publicaron una revisión extensa de más de 50 episodios de infección nosocomial que ocurrieron en UTIs entre 1983 y 1995 (Harbarth S., Pittet D., 1996). En conjunto, aproximadamente el 40% de los mismos fueron causados por bacilos Gram negativos y un tercio por bacterias Gram positivas. Los patógenos más frecuentemente aislados fueron el *Staphylococcus aureus* meticilino resistente, *Klebsiella spp* y *Pseudomonas spp.*

Aunque existen factores particulares para cada epidemia, se pueden establecer varias generalidades. Las epidemias producidas por patógenos específicos en general se asociaron con bacterias que: 1) se transmitieron por las manos de paciente a paciente; 2) fueron capaces de soportar las variaciones en las condiciones ambientales; y 3) eran relativamente resistentes a los antibióticos. Los patógenos que ejemplifican estas características incluyen el *S. aureus* y la *Klebsiella spp.* En este contexto se debe tener presente la tendencia de los autores a informar, y los editores a publicar, situaciones relacionadas con infecciones por gérmenes multirresistentes más que sensibles, constituyendo esto un típico ejemplo de sesgo de la información. Aunque las epidemias por patógenos nosocomiales pueden corresponder a los multirresistentes, esta característica es habitualmente sobreemfatizada por los estudios publicados.

Los organismos tales como la *Klebsiella spp* en parti-

cular, son una fuente importante de transferencia de resistencia a los antibióticos, y se han reportado muchos brotes de infecciones nosocomiales involucrando *Enterobacteriaceae* resistentes. Hace más de 30 años, un brote de *Klebsiella spp.* resistente en una UTI neuroquirúrgica del Reino Unido sólo pudo ser controlado después de que se suprimieran todos los agentes antimicrobianos. Dos décadas después, Brun-Buisson y col. describieron una epidemia causada por *K.pneumoniae* que involucró en forma sucesiva a tres UTI dentro del mismo hospital. La resistencia fue mediada por plásmidos y emergió en asociación con un aumento en el uso de cefalosporinas y amikacina. Una patente idéntica de susceptibilidad antimicrobiana fue observada en cepas de *E.coli* y *Citrobacter freundii* aisladas de pacientes libres de síntomas en las mismas áreas. Otros muchos informes han demostrado la diseminación de la resistencia a los antibióticos desde las UTIs a otras unidades del hospital.

CONTROL Y PREVENCIÓN DE LAS INFECCIONES NOSOCOMIALES

Características de diseño y de ingeniería

Es difícil evaluar la contribución del diseño de las unidades de cuidado intensivo en el control de la infección nosocomial. Sin embargo, parece prudente considerar algunos aspectos cuando se diseñan nuevas unidades:

1. Es importante la existencia de un espacio adecuado alrededor de la cama de los pacientes para el emplazamiento de los equipos de soporte y de monitoraje, permitiendo que el personal acceda fácilmente, tanto al paciente como al equipamiento.
2. Los dispositivos para la desinfección de las manos deben estar colocados en lugares adecuados para facilitar la higiene, a fin de interrumpir de este modo el mecanismo más importante de transmisión microbiana dentro de la UTI. Se debe disponer además de espacios separados para los equipos de limpieza.
3. Todas las UTIs deben estar equipadas con una o más habitaciones de aislamiento clase A. Estas piezas incluyen una antecámara para el vestido y el lavado de manos.
4. Se deben considerar las actividades funcionales en la unidad. Se debe prestar atención al tipo de desplazamientos, localización de los dispositivos de limpieza y lavado, reconociendo además que los espacios individuales destinados a las pertenencias de los pacientes reducen las oportunidades de infección cruzada. Las áreas de material limpio y sucio deben estar adecuadamente separadas, así como los dispositivos de eliminación de residuos.

Aunque las guías para la construcción y el equipamiento de las UTIs parecen ser útiles para el control de las infecciones, varios estudios bien diseñados han fracasado en demostrar una reducción en la incidencia de infección nosocomial luego que las unidades fueron trasladadas a nuevas estructuras. Huebner y col. condujeron un estudio prospectivo de dos años luego de transferir una UTI a una nueva estructura que brindaba más espacio y salas de aislamiento para los pacientes. La incidencia total de infecciones nosocomiales no se modificó apreciablemente luego del traslado.

Dotación de personal y entrenamiento del mismo

Para que el paciente se beneficie de los avances tecnológicos de la medicina, el equipo de salud debe estar bien entrenado, en particular en el área de terapia intensiva.

La cooperación entre el personal de cuidados críticos puede influir en forma directa la evolución en la Unidad, sugiriendo que el empleo de las tecnologías invasivas es importante pero no suficiente para un buen resultado final. Para ello, los individuos que trabajan en las UTI deben estar comprometidos en una educación de postgrado continua para aprender las nuevas tecnologías y para hacer un uso apropiado de los nuevos dispositivos y procedimientos médicos.

Estudios recientes han confirmado la importancia de la deficiencia de personal como factor de riesgo para el desarrollo de infecciones nosocomiales en el área de cuidados intensivos. Fridkin y col. mostraron, en la investigación de un brote de infección, que la reducción del número de enfermeros por debajo de un nivel crítico durante un período de aumento en el empleo de nutrición parenteral total, contribuyó al aumento de las infecciones asociadas con los catéteres venosos centrales en una UTI quirúrgica, probablemente por un inadecuado cuidado de los mismos.

Los autores recientemente informaron un brote de *Enterobacter cloacae* en una UTI neonatal, demostrando que varios factores causaron y agravaron esta epidemia, incluyendo: 1) la probable introducción del *E. cloacae* en la UTI neonatal por dos infantes previamente colonizados, 2) la ulterior transmisión por las manos del personal, facilitado por un sustancial aumento del trabajo y un número escaso de enfermeras en la unidad, y 3) la posible contaminación de un vial de multidosis con *E. cloacae*. En definitiva, el cumplimiento inadecuado de las técnicas de control de infección durante períodos de restricción de personal o de aumento del trabajo puede resultar en epidemias de infecciones nosocomiales. Para evitar esta situación, se ha recomendado una relación enfermera a paciente de 1:1.

Vigilancia

La vigilancia es un componente esencial de la prevención y del control de la infección en una UTI. La misma consiste en la recolección, tabulación, análisis y distribución de la información referida a la ocurrencia de la infección nosocomial, en forma rutinaria. La vigilancia puede ayudar a definir y detectar fuentes comunes o inusuales de infección cruzada o los errores en el manejo de los pacientes. Como se demostró en el *Study on the Efficacy of Nosocomial Infection Control (SENIC) Project*, la vigilancia de la infección nosocomial debe ser realizada en forma prospectiva por un número adecuado de individuos entrenados en control de infecciones, e independientes. Este grupo habitualmente colabora estrechamente con el grupo de trabajo de la UTI y transmite los datos recolectados a aquellos responsables del cuidado de los pacientes.

Los siguientes modelos pueden ser útiles para la vigilancia de la infección nosocomial en UTI:

1. Vigilancia orientada por el laboratorio, la cual primariamente colecta datos y patentes de resistencia de los aislamientos microbiológicos, pero tiene una baja sensibilidad para detectar infección. Considerando la elevada proporción de pacientes colonizados pero no infectados en UTI, la vigilancia orientada por el laboratorio también tiene una baja especificidad.
2. Vigilancia específica, que se focaliza en un tipo particular de infección.
3. Vigilancia por objetivos. En esta metodología, un grupo de control de infecciones identifica y prioriza los objetivos particulares a ser logrados por la vigilancia.

4. Vigilancia total, la cual considera todos los tipos de infecciones y permite corregir los problemas a medida que van ocurriendo.

Pensamos que la metodología de la vigilancia total por una enfermera de tiempo completo, dedicada al control de infección en la UTI, constituye la mejor manera de recolectar datos respecto a las infecciones nosocomiales, y reduce el impacto subsecuente de éstas en tal ambiente. Sin embargo, en términos de recursos requeridos, la vigilancia total de las infecciones en UTI tiene un alto costo y, por lo tanto, puede ser difícil y e inefectiva para muchos equipos de salud. Esto es particularmente cierto si se dedican pocos esfuerzos a distribuir la información recolectada y a implementar cambios.

Si los recursos y el tiempo son limitados, es recomendable implementar cualquier forma de vigilancia orientada. Por ejemplo, se pueden investigar procedimientos específicos, incluyendo a los pacientes con tubos endotraqueales, catéteres venosos centrales u otros dispositivos intravasculares; o en cambio, pueden recolectarse datos sobre infecciones específicas, tales como las neumonías o las bacteriemias, a fin de identificar problemas posibles de controlar e implementar medidas específicas. Utilizando esta vigilancia selectiva, una enfermera de control de infecciones única puede tener un impacto mayor sobre la incidencia de infecciones. Por otra parte, esta metodología es la única forma posible de llevar a cabo un control de infección en forma diaria en las UTIs pequeñas.

Independientemente del sistema de vigilancia que se utilice, el mismo debe generar datos objetivos y reproducibles, permitiendo conclusiones efectivas. Para este propósito, el grupo de control de infecciones debe recolectar datos no sólo sobre las infecciones nosocomiales sino también sobre denominadores específicos de la Unidad. Por ejemplo, la incidencia de infección para un sitio específico debe ser calculada utilizando el número de pacientes en riesgo, el total de pacientes-días, y los días de canulación venosa central, o de ventilación mecánica, como denominadores.

Aislamiento de los pacientes

En el momento de la admisión, más del 50% de los pacientes que ingresan a UTI están colonizados con el organismo responsable de las subsecuentes infecciones. Los pacientes que son readmitidos al hospital pueden traer y transmitir organismos resistentes adquiridos durante las hospitalizaciones previas. El diagnóstico precoz de una enfermedad potencialmente transmisible requiere un alto índice de sospecha. Los pacientes con sospecha de infecciones deben ser apropiadamente segregados en el momento de la admisión. El nivel de aislamiento debe tener en cuenta el sitio de la infección, el modo de transmisión, la cantidad de secreciones o excretas, y la virulencia y

susceptibilidad antimicrobiana del agente etiológico. Las guías de aislamiento publicadas por el CDC en este sentido son útiles.

La transferencia frecuente de los pacientes entre varias unidades y niveles de cuidado aumenta el riesgo de transmisión de organismos resistentes a través del hospital. Por otro lado, los pacientes colonizados son reservorios importantes de microorganismos resistentes durante la transferencia interinstitucional, y probablemente responsables de la diseminación de los estafilococos meticilino resistentes. Para controlar la diseminación de organismos resistentes, es extremadamente importante brindar una información completa sobre los portadores de determinada microflora y documentarla en la historia clínica, así como transmitirla a las unidades a las cuales se derivan a estos pacientes.

Prácticas de higiene de las manos

El lavado rutinario de las manos antes y entre el contacto con los pacientes es el elemento más importante del control de las infecciones. Virtualmente cualquier personal involucrado en el cuidado de enfermos conoce y está de acuerdo con este concepto. Es lamentable, sin embargo, observar informes repetidos de un bajo nivel de cumplimiento de esta técnica tan simple y de tan bajo costo. En las UTI, la observancia de la técnica habitualmente no excede del 40%. Varias razones han sido esgrimidas para explicar este bajo nivel de aceptación, incluyendo: 1) falta de prioridad sobre otros procedimientos requeridos, 2) tiempo insuficiente, 3) colocación inconveniente de los lugares para el lavado, 4) alergia o intolerancia a las soluciones de limpieza, 5) falta de liderazgo por los médicos y 6) falta de reconocimiento del personal de las prácticas de higiene de las manos.

Recientemente los autores informaron los resultados de un gran estudio observacional que identificó predictores de baja observancia del lavado de las manos durante el cuidado rutinario de los pacientes (Tabla 105/2). En un análisis de multivariación la falta de cumplimentación fue elevada entre enfermeras asistentes y otros trabajadores de salud en relación con las enfermeras universitarias; y fue menor en los fines de semana. La falta de observancia fue mayor en las UTIs que en los pisos de medicina interna (odds ratio= OR: 2,0), durante los procedimientos que se asocian con un alto riesgo de contaminación (OR: 1,8); y en casos de alta intensidad de cuidado, los cuales presentan un número elevado de oportunidades de higiene por hora de cuidado. En forma destacada, las prácticas de lavado de manos son menos cumplidas cuando el índice de actividad es más elevado, o sea cuando más veces se requeriría este lavado. La observancia disminuye un promedio del 5% por cada 10 oportunidades por hora cuando la intensidad del cuidado de los pacientes excede

Tabla 105/2. Incidencia/densidad de oportunidades para la higiene de las manos y compliance observada (University of Geneva Hospitals, 1994)

Localización en el hospital	Número de oportunidades por paciente hora (Promedio)	Número de oportunidades por paciente hora (95 % CI)	Compliance (%)
Piso médico	11,6	9,9-13,4	52
Piso quirúrgico	13,6	9,8-17,3	47
Obstetricia-ginecología	11,3	6,6-16,1	48
Piso de pediatría	6,9	4,8-9,1	59
UTIs	17,1	14,1-20,2	36

de 10. La menor frecuencia de realización se observó en las UTI, donde las indicaciones para el lavado de manos son característicamente más frecuentes. La mayor observancia (59%) se constató en los pisos de pediatría, donde la incidencia de oportunidades de lavado es menor que en el resto de los servicios. Factores adicionales que se pueden asociar con una baja cumplimentación en UTI incluyen una alta frecuencia de actividades múltiples y secuenciales de cuidado en un mismo paciente, así como la distancia a los lavabos.

Una conclusión preocupante de este estudio es que una aceptación plena, o tan siquiera óptima, de las recomendaciones de higiene de las manos es poco realista, en particular en las UTIs. Considerando que un trabajador de salud, en UTI, necesita alrededor de un minuto para llegar hasta el lavabo, lavar sus manos y retornar al paciente, si se presentan alrededor de 20 oportunidades de lavado por cada hora de cuidado de un paciente, el total de tiempo implicado en el lavado de las manos se hace prohibitivo. Una solución posible es reemplazar el lavado de las manos, que consume tiempo, con una antisepsia al lado de la cama. Una alternativa posible sería el frotado de las manos con una solución alcohólica de un gel. Se trata de una maniobra rápida y más eficaz que otras metodologías y podría estar inmediatamente disponible a la cabecera de la cama. El frotado de las manos con esta preparación requeriría sólo 15 a 20 segundos para una actividad bactericida inmediata, y además no sería necesario secarse. Aplicada en todo el hospital, esta estrategia se asocia con un aumento marcado y sostenido de la aceptación de la higiene de las manos en todos los servicios, incluyendo la UTI.

Mecanismos de barrera

Existe corrientemente escasa evidencia de que el empleo de guantes en las situaciones de rutina en cuidados intensivos sea de mayor beneficio que la higiene de las manos en el control de las infecciones. Sin embargo, es difícil conducir estudios bien diseñados en este terreno. Los argumentos mayores contra el uso rutinario de guantes en UTI se refieren al hecho de que los involucrados rara vez se cambian los guantes cuando se mueven de un paciente a otro y se olvidan de lavar sus manos cuando se retiran los guantes.

Si bien múltiples estudios han investigado el rol de distintas formas avanzadas de aislamiento protector en la reducción de la alta incidencia de infecciones nosocomiales en pacientes con granulocitopenia profunda o quemaduras extensas, sólo algunos han evaluado en qué forma y magnitud las medidas simples de aislamiento pueden ser beneficiosas para los pacientes en UTI. Klein y col. condujeron un estudio prospectivo randomizado en una UTI pediátrica. En este estudio, los autores demostraron el beneficio de utilizar precauciones de barrera simples (camisolín y guantes) sobre la colonización y subsecuente infección. La colonización con cepas bacterianas de UTI se produce un promedio de cinco días más tarde en los pacientes en que se emplean precauciones de barrera simples. La incidencia diaria de infección para estos pacientes fue 2,2 veces menor que en los pacientes que se sometieron a cuidados estándar. Aunque estudios previos informan resultados conflictivos respecto al valor del aislamiento de protección en los pacientes en UTI, los delantales y guantes pueden ser efectivos en el cuidado de pacientes seleccionados de alto riesgo.

El empleo de ropa especial en UTI ha sido analizado con frecuencia pero tiene escaso soporte. Ha sido repetidamente confirmado el transporte de patógenos potenciales en los guardapolvos y uniformes de los miembros del personal de asistencia en las unidades de cuidados especiales. Parece prudente evitar la contaminación de los uniformes con organismos. Sin embargo, en pocas instancias ha sido documentado de modo convincente que la ropa fuese importante en la transmisión de patógenos nosocomiales.

Modificación de los factores del huésped

Las medidas tradicionales de vigilancia y de control de infección en UTI descritas anteriormente están dirigidas primariamente a limitar la transmisión de la infección de persona a persona y a partir de otras fuentes exógenas (Tabla 105/3). Estas medidas con frecuencia fracasan debido a que tienen escaso efecto sobre la flora endógena del paciente, que es otra fuente importante de infección.

El uso apropiado, monitorizado en forma prospectiva, de los antibióticos, continúa siendo un componente esencial para limitar la selección de organismos resistentes de la flora endógena del propio paciente. La emergencia de cepas endógenas resistentes es un problema particular de los bacilos Gram negativos (ej.: *Pseudomonas spp.* y *Enterobacter spp.*) y puede afectar en forma muy desfavorable la eficacia de las medidas convencionales de control de infecciones.

Los mecanismos de defensa normales de los pacientes críticamente enfermos están afectados por la enfermedad de base o como resultado de las intervenciones médicas, y pueden estar particularmente alterados por los dispositivos intravasculares. Se ha recomendado el reemplazo rutinario de los catéteres venosos centrales para prevenir la infección. Esta recomendación está basada en la observación que el riesgo de infección aumenta en forma exponencial luego de tres a cinco días de cateterización. Sin embargo, un estudio prospectivo randomizado no demostró beneficio del reemplazo sistemático de los catéteres venosos centrales en los pacientes en UTI. Los autores recomiendan que, una vez insertados, los catéteres deben ser dejados tanto como esté clínicamente indicado. El cambio de catéteres sobre guía puede ser realizado en muchas situaciones, con la excepción de la presencia de pus en el sitio de inserción. El cultivo semicuantitativo del extremo distal del catéter puede ser realizado en cualquier caso en que se sospecha infección. En casos en que se obtiene un cultivo positivo, se debe insertar un nuevo catéter por una nueva punción. En cualquier circunstancia

Tabla 105/3. Medidas de control de infecciones en UTI

Identificar reservorios	Vigilancia de pacientes colonizados e infectados Contaminación ambiental y fuentes comunes
Cortar la transmisión entre los pacientes	Mejoría del lavado y asepsia de las manos Precauciones de barrera (guantes, delantal) para los pacientes colonizados e infectados Eliminar fuentes comunes; desinfección del ambiente Separar a los pacientes susceptibles
Cortar la progresión de la colonización a la infección	Discontinuar los factores contribuyentes cuando es posible
Modificar los factores de riesgo del huésped	Tratar enfermedades concurrentes y complicaciones Controlar el empleo de antibióticos

cia, para la inserción de un catéter se debe utilizar una técnica aséptica estricta, incluyendo el uso de guantes y delantal estéril. Se deben implementar políticas escritas en relación con el uso de dispositivos invasivos y la técnica de inserción de catéteres debe ser estandarizada.

Por último, se debe destacar la importancia de la flora intestinal como reservorio principal de la flora endógena, y como posible causal de infección nosocomial. El pH normalmente bajo del estómago generalmente es neutralizado por los bloqueantes H_2 y los antiácidos, promoviendo el sobrecrecimiento de microorganismos entéricos, conduciendo a infecciones nosocomiales tales como la neumonía asociada a ventilador. Es controvertido si la decontaminación selectiva del tracto digestivo con antimicrobianos tópicos es un modo adecuado de profilaxis de la infección nosocomial a punto de partida en la flora intestinal. Sin embargo, dos revisiones sistemáticas de la literatura recientemente publicadas confirman que la decontaminación selectiva puede reducir el número de infecciones del tracto respiratorio y la mortalidad total en los pacientes críticos, en especial en las unidades de cuidado intensivo quirúrgicas.

Avances técnicos recientes

Las infecciones de los catéteres intravenosos continúan siendo una causa principal de infecciones nosocomiales en terapia intensiva. Su incidencia varía entre dos y 15 episodios por 1.000 catéteres-días, e infecciones microbiológicamente documentadas complican del 3 al 5 por 100 líneas venosas centrales utilizadas. Dos estudios clínicos prospectivos randomizados recientes han sugerido que el uso de catéteres venosos centrales impregnados con clorhexidina-sulfadiazina plata o minociclina-rifampicina se asocia con reducciones significativas en las infecciones microbiológicamente confirmadas a partir de estos dispositivos; 44% y 79%, respectivamente. Estos resultados confirman otros de estudios previos pequeños y de dos metaanálisis recientemente publicados. Por otra parte, estos nuevos materiales fueron comparados entre sí en un estudio multicéntrico. El catéter impregnado en minociclina/rifampicina fue más eficaz para prevenir la colonización (riesgo relativo 0,35; CI_{95} 0,24-0,55) y para evitar la infección hematológica (riesgo relativo 0,08; CI_{95} 0,01-0,63). Los autores sostienen que esta diferencia se puede deber, en parte, a la falta de sulfadiazina-plata en la superficie intraluminal. La relación costo/beneficio potencial de estos dispositivos puede ser adecuada, como para justificar el empleo de estos catéteres de segunda generación en las UTIs.

La prevención tradicional de las infecciones relacionadas con los catéteres ha evolucionado a estrategias bien diseñadas, basadas en guías prácticas y programas de vigilancia regulares, lo cual permite tomar en cuenta las indicaciones y la elección del tipo de acceso vascular, el empleo de prácticas rigurosas de inserción y el cuidado óptimo de los catéteres. Recientemente los autores completaron un estudio para evaluar el impacto de una estrategia global destinada a reducir la infección asociada con catéter en 3.154 pacientes críticos admitidos en forma consecutiva en las UTIs médicas donde se desempeñan. Los resultados revelaron una disminución en la incidencia de infección hematológica nosocomial del 67% y del sitio de salida del catéter del 64%. Es importante destacar que la incidencia global de infecciones adquiridas en UTI se redujo en un 35%.

Las medidas de prevención pueden reducir la incidencia de neumonías asociadas al ventilador (NAV), mediante el control de la transmisión de microorganismos altamente patógenos al paciente, reduciendo la colonización de los sitios reservorios con patógenos potenciales, previniendo la inoculación en la parte distal del pulmón, o aumentando las defensas del huésped.

El tubo endotraqueal facilita la entrada de bacterias en la tráquea, disminuye el *clearance* de bacterias y secreciones desde el tracto respiratorio inferior y aumenta significativamente el riesgo del paciente de presentar una neumonía asociada al ventilador. Las secreciones subglóticas y las bacterias que se estacionan por encima del manguito insuflable pueden pasar a la tráquea y aumentar la colonización traqueal y el riesgo de NAV. La aspiración manual intermitente o la aspiración continua de las secreciones subglóticas disminuyen el riesgo y la incidencia de NAV. En un estudio, la incidencia de NAV disminuyó de 39,6 episodios/1.000 ventilador-días en el grupo control a 19,6 episodios/1.000 ventilador-días en el grupo que fue aspirado. La eficacia fue más manifiesta durante las primeras dos semanas luego de la intubación. Debido a la excelente relación riesgo-beneficio y costo-beneficio, esta estrategia debe ser seriamente considerada.

El cuidado de la vía aérea es muy importante en el paciente intubado. En un estudio de Rello y col., existió una incidencia significativamente alta de NAV en pacientes que no fueron sometidos a la técnica de aspiración de las secreciones subglóticas en los primeros ocho días de asistencia ventilatoria, en especial si los pacientes no recibieron antibióticos. Estos datos destacan la importancia de mantener una adecuada presión en el manguito insuflable para reducir la aspiración alrededor del mismo, y existe una tendencia a un mayor riesgo de NAV en pacientes con presiones de insuflación menores de 20 cm H_2O . El mantener una presión adecuada en el manguito es simple y debe ser rutinariamente utilizada, sobre la base de su eficacia y bajo costo.

Más del 95% de los tubos endotraqueales examinados por microscopía electrónica tienen una colonización bacteriana parcial y el 84% están completamente cubiertos por bacterias incluidas en un biofilm o glicocálix. Algunos investigadores han sugerido que los agregados de bacterias en el biofilm no son afectados por los antibióticos, y pueden ser más resistentes al *clearance* por los mecanismos de defensa del huésped. Se están realizando investigaciones destinadas a modificar la composición de los tubos endotraqueales para hacerlos más resistentes a la formación de estos biofilms.

BIBLIOGRAFÍA

- Allen S.: Prevention and control of infection in the ICU. *Current Anaesth & Crit Care* 16:191-2005
- Bengmark S.: Bioecologic control of inflammation and infection in critical illness. *Anesthesiology Clin N Am* 24:299-2006
- Bonten M.: Infection in the intensive care unit: prevention strategies. *Curr Opin Infect Dis* 15:401-2002
- Brun-Buisson C., Legrand P., Philippon A.: Transferable enzymatic resistance to third-generation cephalosporins during nosocomial outbreak of multiresistant *Klebsiella pneumoniae*. *Lancet* 2:302-1987
- Brun-Buisson C., Legrand P., Rauss A.: Intestinal decontamination for control of nosocomial multiresistant gram-negative bacilli. Study of an outbreak in an intensive care unit. *Ann Intern Med* 110:873-1989
- Capitano B., Ellner J., File T.: Maximizing nosocomial infection management with newer therapeutic approaches and techniques in an

- era of increasing microbial resistance. http://www.medscape.com/viewprogram/7573_pnt consultado octubre 2007
- Casewell M., Phillips I.: Aspects of the plasmid-mediated antibiotic resistance and epidemiology of *Klebsiella* species. *Am J Med* 70:459-1981
- Cobb D., High K., Sawyer R.: A controlled trial of scheduled replacement of central venous and pulmonary-artery catheters. *N Engl J Med* 327:1062-1992
- D'Amico R., Pifferi S., Leonetti C.: Effectiveness of antibiotic prophylaxis in critically ill adult patients: systematic review of randomized controlled trials. *BMJ*.316:1275-1998
- Darouiche R., Raad I., Heard S.: A comparison of two antimicrobial-impregnated central venous catheters. *N Engl J Med*. 340:1-1999
- Doebbeling B., Stanley G., Sheetz C.: Comparative efficacy of alternative hand-washing agents in reducing nosocomial infections in intensive care units. *N Engl J Med* 327:88-1992
- Fagon J., Novara A., Stephan F.: Mortality attributable to nosocomial infections in the ICU. *Infect Control Hosp Epidemiol*.15:428-1994
- Fridkin S., Pear S., Williamson T.: The role of understaffing in central venous catheter-associated bloodstream infections. *Infect Control Hosp Epidemiol*.17:150-1996
- Garner J.:The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for isolation precautions in hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*.17:53-1996
- Haley R.: The scientific basis for using surveillance and risk factor data to reduce nosocomial infection rates. *J Hosp Infect*.30 Suppl3-14-1995
- Harbarth S., Pittet D.: Excess mortality and impact of intensive care unit-acquired infections. *Curr Opin Anaesth*.9:139-1996
- Harbarth S., Pittet D.: Identification and management of infectious outbreaks in the critical care unit. *Current Opinion in Critical Care*.2:352-1996
- Harbarth S., Ferriere K., Hugonnet S.: Epidemiology and prognostic determinants of bloodstream infections in surgical intensive care. *Arch Surg* 137:1353-2002
- Heard S., Wagle M., Vijayakumar E.: Influence of triple-lumen central venous catheters coated with chlorhexidine and silver sulfadiazine on the incidence of catheter-related bacteremia. *Arch Intern Med*.158:81-1998
- Huebner J., Frank U., Kappstein I.: Influence of architectural design on nosocomial infections in intensive care units--a prospective 2-year analysis. *Intensive Care Med*.15:179-1989
- Jarlier V., Nicolas MH., Fournier G.: Extended broad-spectrum β lactamases conferring transferable resistance to newer β lactam agents in Enterobacteriaceae: hospital prevalence and susceptibility patterns. *Rev Infect Dis*. 10:867-1988
- Jarvis W.: Handwashing--the Semmelweis lesson forgotten? *Lancet*.344:1311-1994
- Jones R.: Resistance patterns among nosocomial pathogens. *Chest* 119:397S-2001
- Kamal G., Pfaller M., Rempel L.: Reduced intravascular catheter infection by antibiotic binding. *JAMA*.265:2364-1994
- Klein B., Perloff W., Maki D.: Reduction of nosocomial infection during pediatric intensive care by protective isolation. *N Engl J Med*.320:1714-1989
- Krueger W., Lenhart F., Neeser G.: Influence of combined intravenous and topical antibiotic prophylaxis on the incidence of infections, organ dysfunctions, and mortality in critically ill surgical patients. *Am J Respir Crit Care Med* 166:1029-2002
- Logghe C., Van Ossel C., D'Hoore W.: Evaluation of chlorhexidine and silver-sulfadiazine impregnated central venous catheters for the prevention of bloodstream infection in leukaemic patients: a randomized controlled trial. *J Hosp Infect*.37:145-1997
- Lingnau W., Allerberger F.: Control of an outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) by hygienic measures in a general intensive care unit. *Infection*.22 Suppl 2:S135-1994
- Maki D., Alvarado C., Hassemer C. : Relation of the inanimate hospital environment to endemic nosocomial infection. *N Engl J Med*.307:1562-1982
- Maki D., Stolz S., Wheeler S.: Prevention of central venous catheter-related bloodstream infection by use of an antiseptic-impregnated catheter. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*.127:257-1997
- Nathens A., Marshall J.: Selective decontamination of the digestive tract in surgical patients. A systematic review of the evidence. *Arch Surg*.134:170-1999
- National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report: Data summary from October 1986-April 1997, issued May 1997. *Am J Infect Control*.25:477-1997
- National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report: Data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 32:470-2004
- Niederman M.: Use of broad-spectrum antimicrobials for the treatment of pneumonia in seriously ill patients: maximizing clinical outcomes and minimizing selection of resistant organism. *Clin Infect Dis* 42:(Suppl 2):S72-2006
- NNIS System: National Nosocomial Infections Surveillance (NNSI) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 32:470-2004
- Papazian L., Bregeon F., Thirion X.: Effect of ventilator-associated pneumonia on mortality and morbidity. *Am J Respir Crit Care Med*.154:91-1996
- Patterson J., Vecchio J., Pantelick EL.: Association of contaminated gloves with transmission of *Acinetobacter calcoaceticus* var. *anitratus* in an intensive care unit. *Am J Med*.91:479-1991
- Pemberton L., Ross V., Cuddy P.: No difference in catheter sepsis between standard and antiseptic central venous catheter. A prospective randomized trial. *Arch Surg*.131:986-1996
- Pittet D., Herwaldt L., Massanari R.: The Intensive Care Unit. In: Brachman PS, Bennett JV, eds. *Hospital Infections*. (3rd ed.). Little, Brown and Company - Boston, MA. 1992
- Pittet D., Harbarth S.: The intensive care unit. In: Bennett J., Brachman P, eds. *Hospital infections*. 4th ed.: Little, Brown and Company - Boston, MA. 1998
- Pittet D., Mourouga P., Perneger T. and The members of the Infection Control Program. Compliance with handwashing in a teaching hospital. *Ann Intern Med*.130:126-1999
- Ponce de Leon S., Critchley S., Wenzel RP.: Polymicrobial bloodstream infections related to prolonged vascular catheterization. *Crit Care Med*.12:856-1984
- Preston G., Larson E., Stamm W.: The effect of private isolation rooms on patient care practices, Colonization and infection in an intensive care unit. *Am J Med*.70:641-1981
- Price D., Sleight J.: Control of infection due to *Klebsiella aerogenes* in a neurosurgical unit by withdrawal of all antibiotics. *Lancet*.2:1213-1970
- Raad I., Darouiche R., Dupuis J.: Central venous catheter coated with minocycline and rifampicine for the prevention of catheter-related colonization and bloodstream infections. A randomized, double-blind trial. *Ann Intern Med*.127:267-1997
- Ransjo U., Malm M., Hambræus A.: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in two burn units: clinical significance and epidemiological control. *J Hosp Infect*.13:355-1989
- Richards M., Edwards J., Culver D., and the National Nosocomial Infections Surveillance System. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. *Crit Care Med* 27:887-1999
- Rosenthal V., Maki D., Salomao R.: Device associated nosocomial infections in 55 intensive care units of 8 developing countries. *Ann Intern Med* 145:582-2006
- Shulman L., Ost D.: Managing infection in the critical care unit: how can infection control make the ICU safe? *Crit Care Clin* 21:111-2005
- Siroit J., Chanal C., Petit A.: *Klebsiella pneumoniae* and other Enterobacteriaceae producing novel plasmid-mediated beta-lactamases markedly active against third-generation cephalosporins: epidem-

- miologic studies. Rev Infect Dis.10:850-1988
- Society of Critical Care Medicine. Guidelines for intensive care unit design. Guidelines/practice parameters committee of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine. Crit Care Med.23:582-1995
- Struelens M., Carlier E., Maes N.: Nosocomial colonization and infection with multiresistant *Acinetobacter baumannii*: outbreak delineation using DNA macrorestriction analysis and PCR-fingerprinting. J Hosp Infect.25:15-1993
- Veenstra D., Saint S., Saha S.: Efficacy of antiseptic-impregnated central venous catheters in preventing catheter-related bloodstream infection. A meta-analysis. JAMA.281:261-1999
- Verweij P., van Belkum A., Melchers W.: Interrepeat fingerprinting of third-generation cephalosporin-resistant *Enterobacter cloacae* isolated during an outbreak in a neonatal intensive care unit. Infect Control Hosp Epidemiol.16:25-1995
- Vincent J., Bihari D., Suter PM.: The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. JAMA.274:639-1995
- Voss A., Widmer A.: No time for handwashing? Handwashing versus alcoholic rub : can we afford 100% compliance ? Infect Control Hosp Epidemiol.18:205-1997
- Weinstein R.: Epidemiology and control of nosocomial infections in adult intensive care units. Am J Med.91:179S-1991
- Wenzel R., Thompson R., Landry S.: Hospital-acquired infections in intensive care unit patients: an overview with emphasis on epidemics. Infect Control.4:371-1983
- Widmer A.: Infection control and prevention strategies in the ICU. Intensive Care Med.20 Suppl 4:57-1994

CAPÍTULO 106

El paciente febril en terapia intensiva

DR. CARLOS LOVESIO

REGULACIÓN DE LA TEMPERATURA CORPORAL

La fiebre ha sido definida como “el estado de elevación de la temperatura corporal que es parte, generalmente aunque no necesariamente, de las respuestas defensivas de los organismos multicelulares ante la invasión de productos animados o inanimados, reconocidos como patógenos o extraños por el huésped”.

Para comprender correctamente el origen y la dinámica de la fiebre o hiperpirexia, se deben conocer los mecanismos normales de la termorregulación.

Para evitar confusión, los términos fiebre e hipertermia no deben ser utilizados como sinónimos. Aunque ambas condiciones se asocian con una elevación de la temperatura corporal, la hipertermia involucra la disfunción de los mecanismos de termorregulación. A diferencia de la fiebre, la hipertermia representa un aumento no regulado de la temperatura corporal en el cual no están involucradas en forma directa las citoquinas pirogénicas, y contra el cual los antipiréticos habitualmente no son efectivos.

La misma representa un fracaso en la homeostasis de la termorregulación, en la cual existe una producción incontrollada de calor, una inadecuada disipación del calor, o un defecto de la termorregulación a nivel hipotalámico. En estos casos, es crucial una acción rápida y agresiva para enfriar al paciente, con lo cual se evita la desnaturalización irreversible de las proteínas celulares en el momento en que la temperatura central alcanza a 41-42°C.

En la hiperpirexia o fiebre, la respuesta termorreguladora permanece intacta aunque la temperatura corporal se encuentre elevada.

Los seres humanos son homeotermos, o sea que son capaces de mantener una temperatura corporal prácticamente constante dentro de un límite estrecho de variación. El rango de temperatura normal oscila entre 36,2°C y 37,8°C. Fuera de éste, se activan los mecanismos de compensación.

El balance térmico se logra por un sistema regulatorio muy elaborado que controla la generación, conservación y pérdida de la temperatura corporal. Este sistema se ha descrito como un circuito de control termorregulatorio con tres componentes de interacción: 1) receptores, que están distribuidos en forma heterogénea a través del organismo; 2) mecanismos centrales de procesamiento de la información, ascendentes y descendentes, localizados en el sistema nervioso central; y 3) mecanismos efectores que están distribuidos en forma especial.

Una serie de estructuras neurales localizadas en el hipotálamo regulan el balance térmico en los humanos. En los animales inferiores, existen otras estructuras termorreguladoras en el sistema nervioso central, en particular en el tronco encefálico y en la médula. Un complejo sistema de interacción dinámica actúa para recibir e integrar los impulsos térmicos desde los sensores internos y externos; comparar los impulsos ingresados con un rango de referencia; e iniciar respuestas compensatorias para corregir las desviaciones. Los impulsos desde la periferia son transportados a través de los tractos espinales a la región preóptica anterior del hipotálamo, donde los mecanismos termosensoriales sensan a su vez la temperatura de la sangre circulante. Las señales sensadas desde la periferia, formación reticular y sistema nervioso central son integradas, y desde allí enviadas al área preóptica del hipotálamo. Esta región funciona como un comparador termostático para detectar las desviaciones fuera del rango aceptable e iniciar las respuestas compensatorias para optimizar la temperatura.

En definitiva, el punto de corte de la temperatura es regulado por un grupo especializado de neuronas que interactúan para generar la producción y la pérdida de calor. La fiebre se produce por una elevación regulada en este punto de corte en las neuronas del área preóptica.

MEDIADORES ENDÓGENOS DE LA RESPUESTA FEBRIL

El paso inicial en la cascada de eventos que conducen a la fiebre es la estimulación de las células inmunes por varios estímulos exógenos, denominados pirógenos exógenos. Estos estímulos están representados por productos bacterianos, toxinas o microbios por si mismos. Las bacterias Gram negativas y Gram positivas, vivas o muertas, producen fiebre cuando se administran a animales. Varios productos bacterianos liberados durante la infección también son potentes inductores de la producción de citoquinas, incluyendo los componentes lipopolisacáridos

de las bacterias Gram negativas, los peptidoglicanos, las toxinas bacterianas tales como la enterotoxina del *Staphylococcus aureus*, los componentes de la pared celular de los hongos y componentes virales tales como la doble cadena de ARN.

Un concepto fundamental en la patogénesis de la fiebre es que los pirógenos exógenos, independientemente de su estructura u origen, producen el aumento de la temperatura a través de la activación de las células inmunes, en particular los monocitos y macrófagos, los cuales sintetizan los denominados pirógenos endógenos, pertenecientes al grupo de las citoquinas, particularmente la interleuquina 1 (IL-1), el factor de necrosis tumoral (TNF α), la interleuquina 6 (IL-6) y el interferón β y γ (IFG).

La interacción entre estas citoquinas es compleja, pudiendo cada una de ellas suprarregular y subregular su propia expresión así como la de las otras citoquinas. La IL-1 α y la IL-1 β se consideran los pirógenos endógenos más importantes. La inyección de IL-1 en animales de experimentación produce un potente efecto pirógeno. El TNF α es una citoquina proinflamatoria que comparte muchas de las propiedades biológicas con la IL-1, produciendo dos picos de fiebre luego de su administración, el primero por efecto propio y el segundo probablemente por la inducción de la liberación de IL-1.

Estas citoquinas se unen a receptores específicos localizados en estrecha proximidad con la región preóptica del hipotálamo anterior. En esta localización, la interacción citoquina-receptor activa la fosfolipasa A₂, resultando en la liberación de ácido araquidónico como sustrato para la vía de la ciclooxigenasa. Algunas citoquinas parecen aumentar la expresión de ciclooxigenasa en forma directa, produciendo la liberación de prostaglandina E₂ (PGE₂). La producción de PGE₂ y otras prostaglandinas muy probablemente se produce a nivel de las células endoteliales que irrigan un grupo de neuronas (el *organum vasculosum de la laminae terminalis*, u OVLT) en el hipotálamo anterior. La PGE₂ difunde a través de la membrana hematoencefálica, donde actúa disminuyendo la respuesta de las neuronas de la región preóptica sensibles al calor, produciendo una activación de las respuestas destinadas a disminuir la pérdida de calor y a aumentar la producción de calor.

Recientemente, se han puesto en evidencia algunos aspectos de la inducción de la fiebre que no serían totalmente explicables por la concepción anterior. Estudios experimentales han demostrado que luego de la inyección de lipopolisacáridos, la fiebre precede a la aparición de citoquinas en la circulación. Algunos estudios han fracasado en demostrar niveles detectables de pirógenos endógenos en grupos específicos de pacientes con condiciones febriles tales como la fiebre tifoidea, la fiebre de origen desconocido y la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Como vía alternativa para la inducción de las señales que conducen a la fiebre se ha sugerido la producción de citoquinas a nivel tisular. La producción local de citoquinas proinflamatorias en los tejidos infectados puede inducir la liberación de mediadores secundarios con propiedades pirogénicas. Un candidato posible para este rol es la fosfolipasa A₂ de tipo II. La misma podría estimular la síntesis de PGE₂ a nivel del OVLT. Un mecanismo adicional por el cual la producción local de citoquinas puede inducir fiebre es a través de la estimulación de terminales vagales en el hígado. Estas señales serían transportadas a través de fibras aferentes vagales y neuronas noradre-

nérgicas hacia el tronco encefálico, alcanzarían el OVLT, donde la liberación de noradrenalina induciría la liberación de PGE₂ y fiebre. Por último, los lipopolisacáridos podrían inducir fiebre a través de la inducción directa de la producción de citoquinas proinflamatorias por las células endoteliales en los órganos circunventriculares.

La respuesta febril es una respuesta fisiológica regulada, en la cual la temperatura es mantenida dentro de límites estrechamente controlados. El límite superior prácticamente nunca excede los 41,0°C, independientemente de la causa de la fiebre o del lugar donde la misma se mida. La necesidad fisiológica de este límite superior está soportada por datos experimentales que demuestran los efectos fisiológicos adversos de temperaturas centrales mayores de 41,0-42,0°C.

El mecanismo que regula el límite superior de la fiebre no se ha definido totalmente. El mismo puede depender de propiedades intrínsecas de las neuronas, o involucrar la liberación de sustancias antipiréticas endógenas que antagonizan los efectos de los pirógenos sobre las neuronas termosensibles. En este sentido, se ha comprobado que independientemente de la concentración de pirógenos, las neuronas termosensibles parecen ser incapaces de proveer señales adicionales una vez que la temperatura alcanza 42,0°C. Por otra parte, estas mismas neuronas son influidas por una serie de sustancias endógenas, algunas de las cuales parecen funcionar como criógenos endógenos, incluyendo la arginina-vasopresina y la hormona estimulante de melanocitos alfa (α -MSH).

GENERACIÓN, CONSERVACIÓN Y PÉRDIDA DE LA TEMPERATURA

El calor es generado en forma continua por procesos metabólicos celulares, por la actividad de la sangre circulante y por la contracción muscular, y por otras formas de generación de energía. En el adulto, en el inicio de la respuesta febril, el termostato central fija un punto de corte por encima de la temperatura corporal existente. Para alcanzar dicho valor se generan dos respuestas adaptativas, el escalofrío y la vasoconstricción. El escalofrío produce calor por fricción entre las fibras musculares y la vasoconstricción conserva el calor por disminución del aporte de sangre a la superficie corporal.

Cuando la temperatura corporal se encuentra por encima del límite fijado por el termostato hipotalámico, se activan dos mecanismos de pérdida de calor, la vasodilatación y la sudoración. La vasodilatación aporta sangre a las proximidades de la superficie corporal de modo que se pierde calor hacia el medio ambiente por conducción, convección y radiación. La sudoración promueve la pérdida de calor por evaporación. Ambas respuestas de calentamiento y enfriamiento están dinámicamente relacionadas con la fase y la progresión de la respuesta febril.

LA FIEBRE COMO RESPUESTA ADAPTATIVA

La fiebre parece ser una respuesta evolutiva preservada dentro del reino animal. Con pocas excepciones, los reptiles, anfibios y peces, así como varias especies de vertebrados, presentan una respuesta febril ante el contacto con microorganismos. Se ha comprobado que el aumento de la temperatura corporal aumenta la resistencia de los animales a la infección. Aunque la fiebre tiene algunos efectos desfavorables, la misma parece ser una respuesta adaptativa que ha evolucionado para facilitar la respuesta del huésped a los agentes patógenos.

Es conocido que el aumento de la temperatura corporal mediado por las citoquinas es una de varias manifestaciones de la respuesta inflamatoria. Otras reacciones fisiológicas, colectivamente designadas como *respuesta de fase aguda*, son mediadas por miembros del mismo grupo de citoquinas que activan la respuesta térmica de fiebre. Tales reacciones incluyen somnolencia, anorexia, cambios en la síntesis de proteínas plasmáticas y alteración de la síntesis de hormonas, tales como la hormona liberadora de ACTH, insulina, ACTH, hidrocortisona, catecolaminas, hormona de crecimiento, tiroxina, aldosterona y arginina vasopresina. Durante la respuesta de fase aguda también se produce una inhibición de la formación del hueso, balance nitrogenado negativo, gluconeogénesis y alteración del metabolismo lipídico. A ello se agregan alteraciones del medio interno y hematológicas.

Con respecto a los efectos beneficiosos de la fiebre, se ha comprobado que la elevación de la temperatura corporal en unos pocos grados puede mejorar la eficacia de los macrófagos para destruir a las bacterias invasoras, mientras que dificulta la replicación de muchos microorganismos, permitiendo una ventaja adaptativa al sistema inmunológico.

El aumento de la temperatura, por otra parte, produce en el huésped tres respuestas, conocidas colectivamente como respuesta al shock de calor (*heat shock*).

1. La rápida expresión de un grupo de genes referidos como genes del shock de calor.
2. La supresión, por inhibición postrascriptiva, de la síntesis de proteínas normales.
3. El aumento de la capacidad de las células de sobrevivir a un segundo y eventualmente fatal desafío térmico, fenómeno denominado de termotolerancia.

La respuesta precedente es mediada por una serie de proteínas denominadas *Heat shock proteins* (HSP), cuya función primaria está dirigida a mantener a las restantes proteínas intracelulares en un estado de integridad estructural y funcional. Las HSP juegan un rol importante en las diferentes estrategias protectoras desarrolladas contra el daño celular en varios aspectos de las enfermedades críticas, a saber:

1. Las HSPs pueden ser marcadores de la severidad de la enfermedad.
2. Existen evidencias que sugieren que las HSPs probablemente representan una línea intracelular de defensa contra el daño oxidativo mediado por las especies reactivas del oxígeno, en situaciones tales como la isquemia-reperusión, el SDRA, la sepsis y la disfunción orgánica múltiple.
3. Algunas de estas proteínas se unen a cationes bivalentes, que son necesarios para la proliferación de muchos microorganismos.

El efecto neto de las respuestas metabólicas activadas durante la respuesta de fase aguda sería permitir al huésped una ventaja adaptativa sobre el agente ofensor.

DEFINICIÓN Y DETERMINACIÓN DE LA FIEBRE

La definición de la fiebre es arbitraria y depende de los propósitos para los cuales es definida. La Society of Critical Care Medicine define la fiebre en la UTI como una temperatura de $> 38,3^{\circ}\text{C}$. Excepto que el paciente presente otros hallazgos de un proceso infeccioso, sólo la temperatura por encima de $38,3^{\circ}\text{C}$ justifica ulteriores investigaciones.

La medida exacta y reproducible de la temperatura

corporal es importante para detectar enfermedades y para el seguimiento de pacientes con una temperatura elevada. Se utilizan una serie de métodos para medir la temperatura corporal, combinando diferentes sitios, instrumentos y técnicas. La determinación de la temperatura de la sangre venosa mezclada en la arteria pulmonar se considera la valoración óptima de la temperatura central; sin embargo, este método requiere la colocación de un catéter en la arteria pulmonar. Los termómetros infrarrojos de oído proveen valores que son algunas centésimas de grado por debajo de la temperatura central. La temperatura rectal obtenida con un termómetro de mercurio o con un dispositivo electrónico es algunas centésimas de grado mayor que la temperatura central. La toma de la temperatura rectal es considerada por el paciente desagradable, y el acceso al recto puede estar limitado por la posición del paciente, con el consiguiente riesgo de trauma rectal. La determinación de la temperatura oral está influenciada por eventos tales como el comer o beber y la presencia de dispositivos respiratorios que liberan gases climatizados. La medida axilar subestima sustancialmente la temperatura central y carece de reproducibilidad. Las alternativas más aceptadas son la medida con un termómetro infrarrojo de oído o con un dispositivo electrónico en el recto.

CAUSAS DE FIEBRE EN EL PACIENTE CRÍTICO

Dentro del hospital, la unidad de cuidados intensivos es un área preferencial en cuanto a la presencia de pacientes febriles. Los enfermos con las infecciones más graves ingresan a terapia intensiva, y la unidad representa la fuente más común de infecciones nosocomiales. Por otra parte, muchas patologías no infecciosas también cursan con fiebre. Es sumamente importante no considerar a todo paciente febril en terapia intensiva como portador de una patología infecciosa.

Existen tres interrogantes mayores a responder en los pacientes febriles en terapia intensiva. Primero, se debe diferenciar entre entidades de origen infeccioso y de origen no infeccioso, que pueden ser muy similares a primera vista. El segundo paso es tratar adecuadamente a los pacientes con procesos de origen no infeccioso, y no emplear en tales casos antibióticos en forma empírica. Por último, si el paciente tiene una enfermedad infecciosa como causa de la fiebre, el tratamiento antibiótico empírico debe instalarse en forma inmediata, y deberá cubrir los patógenos más probables en función del foco y de la epidemiología presunta de la infección. En la Tabla 106/1, modificada de Cunha y col., se indican las causas probables de fiebre en los pacientes en terapia intensiva, en función del órgano o sistema involucrado. Como se observa, un gran número de procesos no infecciosos se asocian con lesión tisular e inflamación y una reacción febril.

Se admite que los pacientes con enfermedades no infecciosas en general cursan con fiebre muy elevada (más de $40,5^{\circ}\text{C}$) o moderada (menos de $38,5^{\circ}\text{C}$), mientras que los pacientes con patología infecciosa pueden tener cualquier tipo de curva térmica, e incluso no presentar fiebre, en particular si se encuentran inmunodeprimidos o están recibiendo corticoides.

Circiumaru y col., en un estudio prospectivo destinado a evaluar la fiebre en los pacientes en UTI, comprobaron que la persistencia de la fiebre por más de cinco días se asociaba invariablemente con infección, y que en estos casos la mortalidad alcanzaba al 62,5 %, en comparación

Tabla 106/1. Causas de fiebre en UTI.

Sistema	Etiología infecciosa	Etiología no infecciosa
Sistema nervioso central	Meningitis, encefalitis, absceso	Infarto cerebral, hemorragia cerebral, convulsiones, tumores
Cardiovascular	Endocarditis, infección de catéteres, tromboflebitis, infección de marcapasos	Infarto de miocardio, síndrome de Dressler, síndrome postperfusión, trombosis venosa profunda
Pulmonar	Neumonía, sinusitis, empiema, traqueobronquitis	Atelectasias, neumonía química, embolia pulmonar, SDRA
Gastrointestinal	Absceso intraabdominal, colecistitis, colangitis, hepatitis viral, peritonitis, diverticulitis, colitis asociada con antibióticos	Hemorragia digestiva, colecistitis alitiásica, hepatitis isquémica o tóxica, pancreatitis, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis isquémica
Renal	Pielonefritis	Rechazo de trasplante
Osteoarticular	Osteomielitis, artritis séptica, infección protésica	Gota, pseudogota, enfermedades del colágeno, vasculitis
Tejidos blandos y piel	Celulitis, infección de heridas, úlceras de decúbito, gangrena	Traumatismos, hematomas, quemaduras, inyecciones intramusculares
Endocrino-metabólico		Insuficiencia suprarrenal, tiroiditis, hipertiroidismo, feocromocitoma, abstinencia de drogas o alcohol
Varios	Sepsis, parotiditis, faringitis, bacteriemia transitoria	Fiebre por drogas, fiebre posoperatoria, reacción transfusional, embolismo graso, neoplasias, metástasis, reacción a contraste IV

con el 29,5 % en los pacientes con menos de cinco días de fiebre.

Recientemente se ha dado importancia a la presencia de hipotermia en los pacientes críticos. Los pacientes que se presentan con hipotermia sin una causa obvia, pueden tener un desorden metabólico tal como hipotiroidismo, hipopituitarismo, o una sobredosis de alcohol, barbitúricos u otras drogas. En ausencia de cualquiera de estas anormalidades, la hipotermia puede representar una respuesta termoregulatoria a la infección. Peres Bota y col. han comprobado, en una serie de 493 pacientes sucesivos ingresados a una unidad de terapia intensiva polivalente, que el 28% presentaron fiebre en algún momento de la internación, mientras que el 9% presentaron hipotermia.

EVALUACIÓN DEL PACIENTE CRÍTICO FEBRIL

La presencia de fiebre en un paciente en terapia intensiva frecuentemente pone en marcha una batería de exámenes diagnósticos que son costosos, exponen al paciente a riesgos innecesarios, y generalmente producen resultados confusos o no concluyentes. Es importante que la fiebre en un paciente en terapia intensiva sea evaluada de una manera sistemática, prudente, clínicamente apropiada y con una adecuada relación costo/beneficio. El proceso de evaluación debe tener objetivos terapéuticos, debiendo evitarse los exámenes que no tengan un impacto mayor en el manejo clínico.

La primera aproximación al paciente febril en UTI se debe basar en la patente de elevación de la temperatura y en la apariencia clínica del mismo. En general, los pacientes se pueden encuadrar en tres grandes categorías.

El primer grupo es aquel que ha sido admitido a la unidad por un padecimiento grave con fiebre, habitualmente elevada, más de 38,5°C, y eventualmente con escalofríos. En estos casos se impone el diagnóstico de una patología infecciosa. Sin embargo, si la temperatura es muy elevada, superior a los 40,5°C, se deben descartar causas no infecciosas (Tabla 106/2). En estos pacientes se debe

realizar una rápida y exhaustiva evaluación diagnóstica, y ante la sospecha de padecimiento séptico instaurar una inmediata terapéutica antibiótica empírica. En ocasiones un paciente se puede presentar grave y febril a causa de un linfoma, vasculitis, o lupus sistémico, aunque en general la presentación de estas patologías no es de tanta gravedad.

Otro grupo de pacientes es el constituido por aquellos que están internados en el hospital, y que por una descompensación brusca requieren ser transferidos a la unidad de terapia intensiva para evaluación y soporte orgánico, y que presentan fiebre. Los padecimientos de origen infeccioso en este grupo incluyen la neumonía nosocomial, las infecciones a punto de partida en un catéter endovenoso, la ruptura posoperatoria de una víscera abdominal, o la persistencia de un absceso. Igualmente importante y frecuente son las afectaciones no infecciosas, incluyendo el infarto de miocardio, la embolia pulmonar, la hemorragia digestiva y la pancreatitis aguda. La sepsis de origen urológico sólo se debe sospechar en pacientes con patología previa del aparato urinario, diabetes o trasplante renal, o que sean portadores de una sonda vesical.

El tercer grupo de pacientes, que constituye sin dudas el más complejo, es el de los internados en terapia intensiva en tratamiento por diversos padecimientos infecciosos o no infecciosos, y que presentan fiebre recurrente. En estos casos el examen debe ser sumamente prolijo y

Tabla 106/2. Causas de fiebre extremadamente elevada (> 40,5°C)

Enfermedad o afectación hipotalámica
Síndrome neuroléptico maligno
Fiebre de origen neurológico (hemorragia, trauma, infección, tumor)
Sepsis por infusión contaminada
Hipertermia maligna
Fiebre por drogas

exhaustivo, el paciente en general ha recibido o se encuentra recibiendo antibióticos, presenta múltiples líneas vasculares, sonda vesical u otros dispositivos protésicos, y en su historia clínica figuran exámenes bacteriológicos positivos de muy diversa naturaleza. Un ejemplo de este tipo sería el paciente ingresado por pancreatitis aguda, que ha sido intervenido quirúrgicamente, se encuentra en asistencia respiratoria mecánica, recibiendo hemodiálisis y nutrición parenteral y tiene colocado un catéter de arteria pulmonar. Los exámenes bacteriológicos demuestran la presencia de enterococo, *Candida* y algún germen Gram negativo en varias localizaciones, y el paciente ya ha recibido distintos esquemas de tratamiento antibiótico. En estos casos, la sagacidad del clínico y la posibilidad de disponer de la suficiente paciencia para seguir la evolución son de particular importancia.

CAUSAS NO INFECCIOSAS DE FIEBRE EN TERAPIA INTENSIVA

Aunque la infección en terapia intensiva se asocia con una significativa morbimortalidad, la evaluación clínica de la fiebre debe incluir las causas no infecciosas como parte del diagnóstico diferencial. Por razones no claras, muchos desordenes no infecciosos habitualmente no producen fiebre por encima de 38,9°C; por lo que si la temperatura supera este umbral, el paciente debe ser considerado como portador de un proceso infeccioso como causal de la fiebre. Sin embargo, algunos pacientes con fiebre por drogas o padecimientos neurológicos pueden presentar temperaturas muy elevadas, por encima de los 40°C.

Muchas de las condiciones citadas en la Tabla 106/1 son clínicamente obvias y no requieren exámenes diagnósticos adicionales para confirmar su presencia. Sin embargo, algunos de estos desordenes requieren consideración especial. Las drogas pueden producir elevaciones térmicas en cualquier rango, pudiendo variar entre 38 y 41°C. Algunas características de la fiebre por drogas permiten la sospecha, incluyendo la disociación entre la magnitud de la temperatura y el aspecto clínico del paciente, y la ausencia habitual de taquicardia correspondiente al nivel de aumento térmico, así como la posible existencia de un rash asociado y eosinofilia. Los antibióticos, en particular los beta lactámicos, son el tipo de drogas que más comúnmente se asocian con fiebre. Otras drogas implicadas son la metildopa, la quinidina y la difenilhidantoína. El diagnóstico de fiebre por drogas es un diagnóstico de exclusión, y para su certificación se deben suspender las drogas posibles involucradas y evaluar la respuesta térmica en tal circunstancia. Se debe tener presente que pueden transcurrir más de 48 horas luego de la suspensión de la droga hasta que se produce el descenso térmico.

Las atelectasias son comúnmente implicadas como causa de fiebre en el postoperatorio. Sin embargo, las atelectasias probablemente no causen fiebre en ausencia de una infección pulmonar. Ante la sospecha de atelectasias, no es necesario recurrir a exámenes complementarios avanzados, y sólo se debe realizar una enérgica quinesioterapia.

Las reacciones febriles complican alrededor del 0,5% de las transfusiones de sangre, pero son más comunes luego de la transfusión de plaquetas. Los anticuerpos contra los antígenos de membrana de los leucocitos o plaquetas trasfundidos son responsables de la mayoría de

las reacciones febriles a los componentes de la sangre. La reacción febril habitualmente comienza entre los 30 minutos y las dos horas ulteriores a la transfusión. La fiebre generalmente desaparece entre dos y 24 horas y puede ser precedida por escalofríos.

Los pacientes con Síndrome de dificultad respiratoria aguda pueden progresar a un estado crónico caracterizado por fibroproliferación pulmonar y fiebre. Meduri y col. han demostrado que la fiebre y la leucocitosis pueden resultar del proceso fibrótico inflamatorio presente en la vía aérea de pacientes con SDRA tardío en ausencia de infección pulmonar.

La colecistitis alitiásica se produce en aproximadamente 1,5% de los pacientes críticos. Si bien es relativamente infrecuente, esta patología es una importante causa no infecciosa de fiebre en los pacientes críticos. La fisiopatología de la colecistitis alitiásica se relaciona con un complejo interjuego de una serie de mecanismos patogénicos, incluyendo la isquemia de la vesícula, el estasis biliar, la asistencia respiratoria mecánica y la nutrición parenteral. La invasión bacteriana de la vesícula parece ser un fenómeno secundario.

La fiebre es habitual en el posoperatorio y por lo común no responde a un fenómeno infeccioso. En un estudio prospectivo de más de 800 pacientes quirúrgicos, el 9% presentó fiebre de causa no identificable. La fiebre de origen no infeccioso en general es precoz, apareciendo en las primeras 48 horas después de la cirugía, y es de corta duración. Se debe recordar, sin embargo, que la gangrena gaseosa, la fascitis necrotizante y las infecciones producidas por *Estreptococo* grupo A pueden ocurrir en las primeras 48 horas del postoperatorio. Ante la presencia de fiebre precoz en el postoperatorio, se impone el examen de la herida operatoria. Otras causas potencialmente serias de fiebre en el posoperatorio incluyen la trombosis venosa profunda, la flebitis supurativa, el embolismo pulmonar y las infecciones relacionadas con catéteres.

Una causa potencial de fiebre es la hemorragia en el sistema nervioso central, en particular la hemorragia subaracnoidea. Otras causas productoras de fiebre son los tumores del sistema nervioso, especialmente los de localización hipotalámica. En una UTI neurológica, 87 de 387 pacientes desarrollaron fiebre, y el 52% de los casos se asociaron con infección (Commichau y col.). En 330 pacientes con ACV, Georgilis y col. observaron que la fiebre estaba presente en el 37,6%; 22,7% presentaban una infección documentada, y 14,8% no presentaron infección.

CAUSAS INFECCIOSAS DE FIEBRE EN TERAPIA INTENSIVA

La prevalencia de infección nosocomial en terapia intensiva ha sido reportada variando entre el 3 y el 31%. Los datos de la base de datos del Nacional Nosocomial Infection Surveillance System entre 1986 y 1990 documentaron infección nosocomial en el 10% de 164.034 pacientes, con una estrecha correlación entre el tiempo de estadía en terapia intensiva y el desarrollo de infección. En un estudio clásico realizado en Europa en 1992 (EPIC Study Investigators) se informó una prevalencia de infección nosocomial en 10.038 pacientes hospitalizados en 1.417 Unidades. En este estudio, el 20,6% de los pacientes tenían una infección adquirida en terapia intensiva, siendo la neumonía la más común (46,9%), seguida por la infección del tracto urinario (17,6%) y la bacteriemia (12%).

La infección más comúnmente reportada en los pacientes en terapia intensiva es la neumonía, seguida por la sinusitis, bacteriemia e infección relacionada con catéteres. La infección urinaria probablemente sea poco importante en los pacientes en terapia intensiva. Las infecciones precedentes serán analizadas en capítulos individuales de la obra.

Se debe tener en cuenta, por último, que en muchos pacientes en terapia intensiva existen patologías múltiples o concomitantes productoras de fiebre. En una revisión reciente de Meduri y col., se constató la presencia de fiebre e infiltrados pulmonares en 78 ocasiones en 45 pacientes. De ellos, 67 correspondían a una causa infecciosa, y 11 a causas no infecciosas. En 25 episodios se demostró más de una causa productora de fiebre, siendo las patologías más frecuentes la neumonía, la sinusitis, la infección del catéter y la urosepsis.

Teniendo en cuenta la información precedente, es recomendable que cada UTI establezca su propia política para evaluar la fiebre, la que deberá tener en cuenta el tipo de unidad (médica, quirúrgica, Unidad Coronaria, etc.), la población específica de pacientes asistidos (inmunosuprimidos, ancianos, niños), la presencia de epidemias recientes (brotes de diarrea por *Clostridium difficile* o de estafilococo meticilino-resistente), o de patógenos endémicos (gérmenes productores de betalactamasas). Marik recientemente ha propuesto un algoritmo para la evaluación inicial de pacientes en terapia intensiva que presentan fiebre (Fig. 106/1). Debido a la frecuencia y al aumento de la morbilidad y mortalidad asociada con la bacteriemia, se recomienda realizar cultivos de sangre en todos los pacientes en terapia intensiva que presentan fiebre. Es indispensable un examen físico completo y una evaluación de la radiografía de tórax. Se deben excluir las causas no infecciosas de infección. En paciente con un foco obvio de infección se debe realizar una evaluación dirigida (Fig. 106/2). Si no existe una fuente obvia de infección y excepto que el paciente presente deterioro clínico, es prudente observarlo antes de realizar exámenes diagnósticos complicados o comenzar una terapéutica empírica. Sin embargo, todos los pacientes neutropénicos con fiebre y aquellos con signos severos o progresivos de sepsis deben recibir en forma inmediata una terapéutica antimicrobiana de amplio espectro.

MANEJO DEL PACIENTE CRÍTICO FEBRIL

Como ya se ha destacado, la elevación de la temperatura corporal desempeña un rol importante en la defensa del organismo a la agresión. La elevación de la temperatura, sin embargo, también puede asociarse con una serie de efectos contraproducentes, en particular un aumento del volumen minuto cardíaco, del consumo de oxígeno, de la producción de dióxido de carbono y del gasto energético. El consumo de oxígeno aumenta aproximadamente un 10% por cada grado de aumento de la temperatura. Estos cambios pueden ser mal tolerados en pacientes con una reserva cardiorrespiratoria limitada. En pacientes que han sufrido un accidente cerebrovascular o un traumatismo encefalocraneano, elevaciones moderadas de la temperatura corporal pueden agravar significativamente el pronóstico.

Hidratación

No existen estudios que evalúen la influencia del aporte hídrico en el nivel de temperatura. Sin embargo, existe

suficiente información con respecto a la utilidad de realizar un adecuado reemplazo de las pérdidas hídricas. La fiebre aumenta las pérdidas insensibles de agua por la vía aérea y por la piel en un 10 % por cada 0,5°C de aumento de la temperatura. La pérdida sensible de agua por sudoración puede ser profusa, y además se produce un aumento en el egreso obligatorio de orina para eliminar los desechos metabólicos del estado hipercatabólico.

La evaluación del balance hídrico del paciente febril debe incluir una revisión de la historia clínica para detectar pérdidas (diarreas, vómitos, drenajes), ingreso inadecuado, o sobrecarga de solutos (diabetes, administración de manitol). La pérdida no compensada de fluidos puede conducir a un estado de deshidratación, hipovolemia y shock, y por si misma generar aumento de la temperatura corporal.

Empleo de agentes antipiréticos

Aunque algunas de las funciones inmunológicas de la fiebre pueden ser beneficiosas para los pacientes críticos, no hay duda que la elevación excesiva de la temperatura corporal produce un deterioro adicional. Grados menores de fiebre, por debajo de 38,5°C, probablemente no deban ser tratados, excepto que produzcan un gran discomfort del paciente; a los efectos de no sacrificar las ventajas adaptativas del estado febril.

Existen dos grupos de drogas efectivas para reducir la

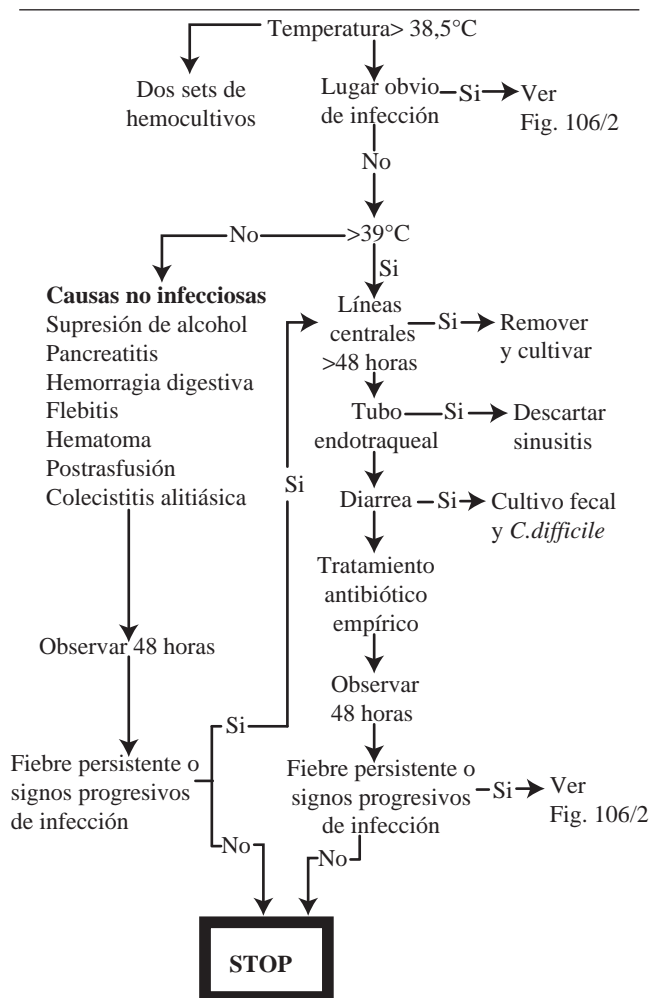


Fig. 106/1.- Algoritmo diagnóstico para el paciente febril en terapia intensiva (Marik).

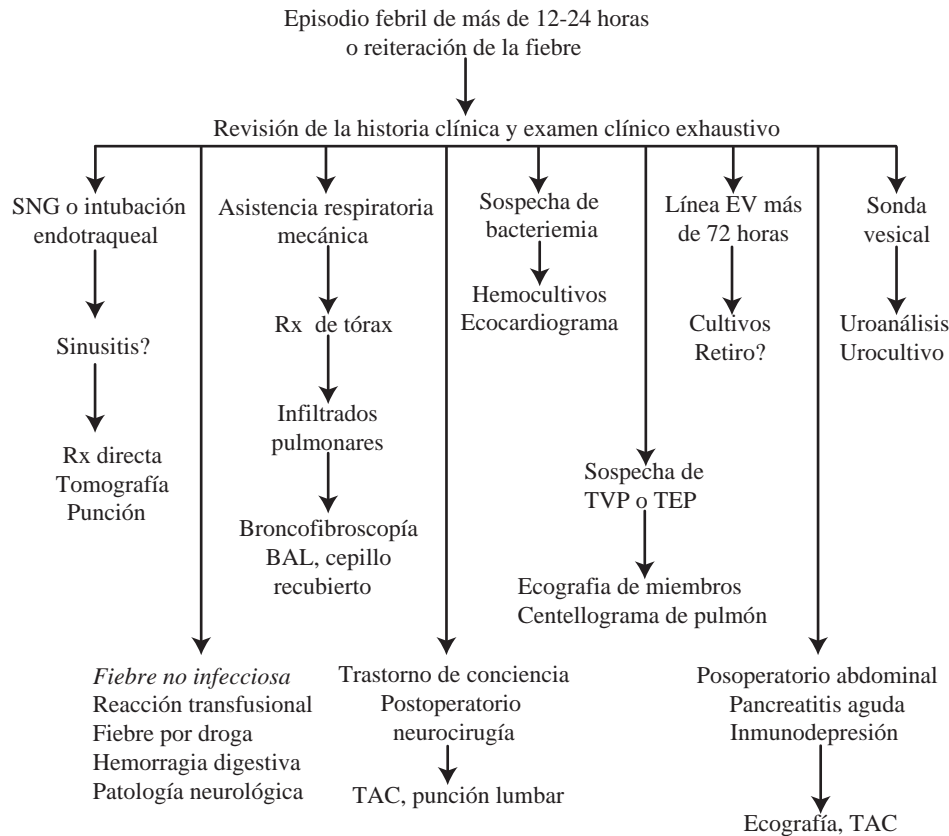


Fig. 106/2.- Evaluación diagnóstica de la fiebre en el paciente en Unidad de Terapia Intensiva.

temperatura anormalmente elevada: los corticoides y los compuestos no esteroideos.

Los corticoides afectan la respuesta febril por un efecto central que estimula la producción de lipocortinas, que actúan inhibiendo a la fosfolipasa A₂ y por ende la síntesis de PGE₂. Su empleo como antipiréticos no es recomendable en los pacientes críticos.

Las drogas antipiréticas no esteroideas promueven la pérdida de calor y reducen la temperatura en pacientes con fiebre, pero no afectan la temperatura en sujetos afebriles o sobrecalentados por el ejercicio. Las drogas más utilizadas en este sentido son la aspirina, el acetaminofen, la indometacina, el ibuprofeno y otros antiinflamatorios no esteroideos. Sus efectos antipiréticos dependen del bloqueo de la ciclooxigenasa, enzima necesaria para la síntesis de PGE₂.

Empleo de medios físicos

El empleo de medios físicos para disminuir la temperatura, tales como la cubierta con agua fría o el empleo de bolsas de hielo, tiene los inconvenientes de producir discomfort, tener un efecto limitado por la producción de vasoconstricción periférica, y producir en ocasiones escalofríos como mecanismo de compensación, con el consiguiente gasto energético adicional.

En los últimos años se ha hecho evidente que la persistencia de la elevación térmica puede tener efectos desfavorables en la evolución de determinados grupos de pacientes, en particular aquellos con injuria neurológica. El efecto deletéreo de la hipertermia se ha constatado en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico, hemorragia subaracnoidea, trauma de cráneo, así como en la hipoxia cerebral difusa luego de la resucitación cardiovascular. Con el objeto de controlar

la hipertermia en estas circunstancias específicas, se han diseñado distintos dispositivos, siendo el más promocionado en la actualidad el catéter Cool Line con el dispositivo de intercambio de calor intravascular Cool Line funciona como un catéter venoso central de uno o dos lúmenes. El



Fig. 106/3.- Sistema Cool Gard para control de temperatura.

mismo se introduce por la vena subclavia o por la vena femoral con técnica estándar. A través del mismo circula solución salina normal que envía la unidad Cool Gard, a través de un sistema de tubuladuras externas, hacia dos balones situados sobre el catéter, retornando la solución hacia el sistema Cool Gard. El Cool Gard mantiene la temperatura del paciente según valores programados. El calor es transferido desde la sangre a la solución salina en el interior del balón.

Tratamiento etiológico

Las intervenciones terapéuticas generales son obvias y deben ser realizadas en el mismo momento en que se establece la metodología diagnóstica. Los pacientes con hemorragia gastrointestinal pueden requerir transfusiones de sangre, los portadores de enfermedades del colágeno pueden requerir terapia inmunosupresora, los que presentan embolismo pulmonar deben ser anticoagulados. Si existen líneas vasculares preexistentes conviene retirarlas y cultivarlas.

Desde el punto de vista infectológico, los mayores errores en este terreno se producen cuando se decide tratamiento antibiótico en pacientes febriles que sólo presentan una colonización o una enfermedad no infecciosa que simula una sepsis. La unidad de terapia intensiva es un ambiente con una alta tasa de microbios, y las secreciones respiratorias, piel, heridas, orofaringe, catéteres y heces de los pacientes son rápidamente colonizadas por gérmenes aerobios Gram negativos y Gram positivos. La inadecuada interpretación de los datos microbiológicos provenientes de diferentes sitios anatómicos puede confundir al inexperto y ser la razón de la instalación de un tratamiento antibiótico innecesario.

Por el contrario, en presencia de una enfermedad infecciosa, el tratamiento antimicrobiano empírico debe ser instituido lo más rápidamente posible. La cobertura debe estar dirigida a los patógenos usuales asociados con el sitio supuesto involucrado en el problema del paciente. Se debe tener presente que la terapéutica antimicrobiana no resolverá los abscesos intraabdominales o intrapélvicos, los cuales deben ser evacuados por vía quirúrgica o percutánea. La presencia de material protésico también requiere, en muchas instancias, de su retiro para resolver el proceso infeccioso.

Por último, se debe recordar que en el ambiente de terapia intensiva, los pacientes en general se encuentran recibiendo múltiples drogas, y que las mismas pueden ser responsables del proceso febril. En estos casos, se deberá retirar aquellas que no resulten imprescindibles, y se controlará al paciente. Como ya se destacó, la fiebre por drogas puede persistir por horas o días luego de la suspensión del agente causal.

BIBLIOGRAFÍA

Arbo M., Fine M., Hanusa B.: Fever of nosocomial origin: Etiology, risk factors, and outcomes. *Amer J Med* 95:505-1993

Bergen G., Toner J.: Infection versus colonization in the Critical Care Unit. *Crit Care Clin* 14:71-1998

Brown R., Hosmer D.: A comparison of infections in different ICUs within the same hospital. *Crit Care Med* 13:472-1985

Caplan E., Hoyt N.: Nosocomial sinusitis. *JAMA* 247:639-1982

Circiumaru B., Baldock G., Cohen J.: A prospective study of fever in the ICU. *Intensive Care Med* 25:668-1999

Clarke D., Kimelman J., Raffin T.: The evaluation of fever in the intensive care unit. *Chest* 100:213-1991

Commichau C., Scarmeas N., Mayer S.: Risk factors for fever in the neurologic intensive care unit. *Neurology* 60:837-2003

Cunha B.: Fever in the Critical Care Unit. *Crit Care Clin* 14:1-1998

Cunha B.: Fever in the Critical Care Unit. En: Cunha B. (Edit.): *Infectious diseases in critical care medicine*. Marcel Dekker, New York 1998

Dinarello Ch., Wolff S.: Pathogenesis of fever. En: Mandell G., Douglas R., Bennett J.: *Principles and practice of infectious disease*. 4a. Edit. Churchill Livingstone New York 1994

Diringer M., for the Neurocritical Care Fever Reduction Trial Group: Treatment of fever in the neurologic intensive care unit with a catheter-based heat exchange system. *Crit Care Med* 32:559-2004

Donowitz L., Wenzel R., Hoyt J.: High risk of hospital-acquired infection in the ICU patient. *Crit Care Med* 10:355-1982

Georgilis K., Plomaritoglou A., Dafni U.: Aetiology of fever in patients with acute stroke. *J Intern Med* 246:203-1999

Henker R., Carlson K.: Fever: applying research to bedside practice. *AACN Advanced Critical Care* 18:76-2007

Holtzclaw B.: The febrile response in critical care: State of the art. *Heart and Lung* 21:482-1992

Jolliet P., Slosman D.: Heat shock proteins in critical illness: markers of cellular stress or more? En: Vincent J.: *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Springer Verlag Berlín 1994

Kazanjan P.: Fever of unknown origin: review of 86 patients treated in community hospitals. *Clin Infect Dis* 15:968-1992

Kleijn E., Vandenbourcke J., y col.: Fever of unknown origin. *Medicine* 76:392-1997

Knockaert D., Vanneste L.: Fever of unknown origin in the 1980s. *Arch Intern Med* 152:51-1992

Mackowiak P., Le Maistre C.: Drug fever: a critical appraisal of conventional concepts. *Ann Intern Med* 106:728-1987

Mackowiak P. (Edit.): *Fever: basic mechanisms and management*. Second Edition. Lippincott Raven P. Philadelphia 1997

Mackowiak P.: Concepts of fever. *Arch Intern Med* 158:1870-1998

Marik P.: Fever in the ICU. *Chest* 117:855-2000

McGowan J., Rose R.: Fever in hospitalized patients. *Am J Med* 82:580-1987

Meduri G.: Diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Infec Dis Clin Nh Am* 7:295-1993

Nathens A., Chu P., Marshall J.: Nosocomial infection in the surgical intensive care unit. *Infec Dis Clin North Amer* 6:657-1992

Netea M., Kullberg B., Van der Meer J.: Circulating cytokines as mediators of fever. *Clin Infect Dis* 31:S178-2000

Norwood S.: An approach to the febrile ICU patient. En: Civetta J., Taylor B., Kirby R.: *Critical Care* 2a. Edit. Lippincott Co Philadelphia 1992

O'Grady N., Maki D., Bartlett J., Barie P.: Fever in the ICU: practice parameters. *Critical Care Symposium '98*. Society of Critical Care Medicine, San Antonio, Texas, 1998

O'Grady N., Barie P., Bartlett J.: Practice parameters for evaluating new fever in critically ill adult patients. *Crit Care Med* 26:392-1998

Peres Bota D., Lopes Ferreira F., Melot C.: Body temperature alterations in the critically ill. *Intensive Care Med* 30:811-2004

Pottecher T., Bonnot L., Frey J.: Fievers postoperatoires. *Ann Fr Anesth Reanim* 9:249-1990

Roth J., Rummel C., Barth S.: Molecular aspects of fever and hyperthermia. *Neurol Clin* 24:421-2006

Saper C., Breder C.: The neurologic basis of fever. *N Engl J Med* 330:1880-1994

Schmutzhard E., Engelhardt K., Beer R.: Safety and efficacy of a novel intravascular cooling device to control body temperature in neurologic intensive care patients: a prospective pilot study. *Crit Care Med* 30:2481-2002

Simon H.: Hyperthermia. *N Engl J Med* 329:483-1993

CAPÍTULO 107

Sepsis sistémica y shock séptico

DR. CARLOS LOVESIO

DEFINICIONES

Actualmente se considera a la sepsis como la respuesta del organismo a la infección, y se reconoce por un conjunto de manifestaciones clínicas, hemodinámicas, hematológicas, bioquímicas e inflamatorias que forman parte de una respuesta orgánica global.

Aunque durante mucho tiempo los términos infección y sepsis han sido utilizados en forma alternativa, la tendencia actual es a referir el término infección a un proceso bacteriano dependiente del germen, mientras que la sepsis constituye la respuesta inmunológica del organismo ante la presencia del agente causal. Estos conceptos han generado confusión en cuanto a la terminología, por lo que en una reunión de consenso del American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine (1991) se propusieron una serie de definiciones, que se indican a continuación.

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS). El SRIS es la respuesta del organismo a múltiples insultos, incluyendo la infección, pancreatitis, isquemia, politraumatismo, shock hemorrágico, lesión autoinmune y la administración exógena de mediadores del proceso inflamatorio tales como las citoquinas. Esta definición hace hincapié en el concepto que cualquier insulto de suficiente severidad, puede producir una respuesta inflamatoria capaz de iniciar o amplificar el daño en múltiples órganos o sistemas.

El SRIS se caracteriza por la presencia de dos o más de las siguientes manifestaciones clínicas:

- a.- Temperatura corporal de $>38^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$;
- b.- Frecuencia cardíaca de >90 latidos por minuto;
- c.- Taquipnea: $\text{FR}>20$ p/m o hiperventilación evidenciada por una $\text{PaCO}_2<32$ mm Hg;
- d.- Alteración del recuento leucocitario >12.000 c/mm³, o <4.000 c/mm³, o presencia de >10 neutrófilos en banda.

Las manifestaciones precedentes deben representar una alteración aguda y no responder a causas conocidas tales como la neutropenia inducida por la quimioterapia.

Una crítica que se ha hecho al concepto de SRIS es que siendo tan sensible, ya que hasta el 90% de los pacientes en terapia intensiva en algunas series reúnen los criterios precedentes, si se utiliza en forma aislada puede incluir pacientes que tienen una enfermedad relativamente banal. Por ende, el grupo de consenso recomendó el empleo concomitante de un sistema de score de severidad de enfermedad (APACHE, SAPS) para establecer lo más adecuadamente posible dicha severidad, y poder indicar terapéuticas precoces e identificar, evaluar y anticipar las evoluciones.

Sepsis. El término sepsis se debe reservar para aquellos pacientes que presentan las características clínicas del SRIS, en respuesta a un proceso infeccioso activo.

Infección. La infección es un fenómeno microbiano caracterizado por una respuesta inflamatoria a la presen-

cia de microorganismos o a la invasión de tejidos normalmente estériles por estos microorganismos.

Bacteriemia. Es la presencia de bacterias viables en la sangre. La presencia de virus, hongos, parásitos y otros patógenos en la sangre debe ser descrita de una manera similar.

Sepsis severa. Se define como una sepsis asociada con disfunción orgánica, anormalidades de la perfusión o hipotensión dependiente de la sepsis. Las anormalidades de la perfusión incluyen acidosis láctica, oliguria y/o alteraciones agudas del sensorio.

Hipotensión y sepsis. La hipotensión inducida por la sepsis se define por la presencia de una presión arterial <90 mm Hg o su reducción en más de 40 mm Hg de su nivel basal, en ausencia de otras causas de hipotensión (hipovolemia, fallo cardíaco).

Shock séptico. Se define por la presencia de hipotensión persistente ($\text{PAS} < 90$ mmHg, $\text{PAM} < 60$ mmHg, o una disminución de la PAM de más de 40 mmHg en un sujeto previamente hipertenso), a pesar de la adecuada reanimación con fluidos, asociada con anormalidades por hipoperfusión o signos de disfunción orgánica. Los pacientes que requieren inotrópicos para mantener una PA normal y que presentan anormalidades de la perfusión tisular también deben considerarse en shock séptico.

Síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM). El SDOM hace referencia a la presencia de distintos grados de anormalidades en múltiples órganos. Los criterios para definir estas anormalidades varían entre los distintos estudios. El término disfunción identifica a este proceso como un fenómeno en el cual la función orgánica no es capaz de mantener la homeostasis. Este proceso, que puede ser absoluto o relativo, debe ser considerado como un *continuum* de cambios a través del tiempo.

A partir de los conceptos precedentes se admite que un paciente puede aparecer séptico aún en ausencia de una infección documentada. En presencia de otra causa reconocida de RIS, es importante definir el proceso primario y no superponer diagnósticos. Específicamente, un paciente politraumatizado o con pancreatitis aguda que desarrolla un síndrome similar a la sepsis en ausencia de una infección demostrable continúa siendo un paciente con politraumatismo o pancreatitis. Sin embargo, un criterio fundamental es que en todo paciente que parece estar séptico, se debe investigar en forma activa la presencia de un foco infeccioso.

A pesar de las definiciones precedentes, se debe tener en cuenta que la sepsis es una condición clínica compleja, admitiéndose que la misma no es un diagnóstico definido, sino un conjunto de síntomas y signos que pueden o no estar asociados con una evidencia definitiva de infección. Otro factor que contribuye a la complejidad, es la marcada diferencia en la severidad de la presentación aguda, que varía entre un proceso febril moderado y un shock severo (Fig. 107/1).

Rangel-Frausto y col. han brindado evidencias epidemiológicas que apoyan la hipótesis que el SRIS y las condiciones relacionadas representan un *continuum* jerarquizado de respuesta aumentada a la infección. Comprobaron que del 44 al 71% de los pacientes en cualquier categoría han progresado a ella desde un estado previo de respuesta biológica. Otros pacientes, a su vez, progresan a través de más de dos estados en un período de 24 horas, o aparecen marcadamente graves desde el principio, evo-

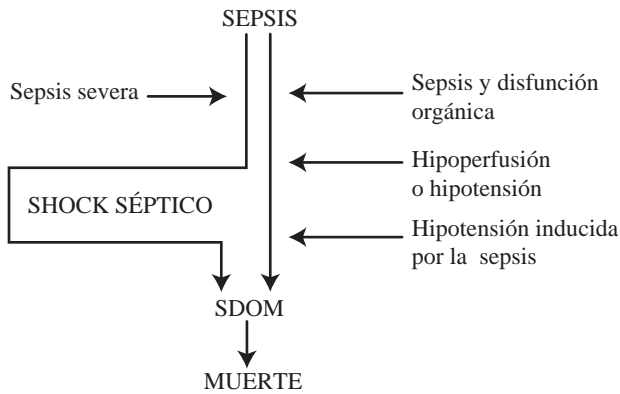


Fig. 107/1. Interrelaciones de las distintas formas conceptuales de sepsis.

lucionando de la sepsis al shock en menos de 24 horas. La incidencia de cultivos positivos, de fallos orgánicos y de mortalidad aumenta con cada estadio subsecuente de la respuesta inflamatoria.

Inflamación sistémica en respuesta a la infección.

Debido a las limitaciones del concepto de SRIS descritas anteriormente, en la Conferencia Internacional de Definición de Sepsis llevada a cabo en Washington en el 2001 se incluyeron una lista de posibles signos de inflamación sistémica en respuesta a la infección (Tabla 107/1). En

Tabla 107/1.- Criterios diagnósticos para la sepsis

Infección (proceso patológico inducido por un microorganismo) documentada o sospechada, y alguno de los siguientes:

Variables generales:

- Fiebre (temperatura central $> 38,3^{\circ}\text{C}$) o hipotermia (temperatura central $< 36^{\circ}\text{C}$)
- Frecuencia cardiaca > 90 por minuto o > 2 DS el valor normal para la edad
- Taquipnea
- Alteración del estado mental
- Edema significativo o balance fluido positivo (> 20 ml/kg en 24 horas)
- Hiper glucemia (glucosa plasmática > 120 mg/dl en ausencia de diabetes)

Variables inflamatorias:

- Leucocitosis (> 12.000 glóbulos blancos/ mm^3) o leucopenia (< 4.000 glóbulos blancos/ mm^3)
- Recuento de glóbulos blancos normales con $> 10\%$ de formas inmaduras
- Proteína C reactiva > 2 DS sobre el valor normal
- Procalcitonina en plasma > 2 DS sobre el valor normal

Variables hemodinámicas:

- Hipotensión arterial (PAS < 90 mm Hg, PAM < 70 mm Hg, o un descenso de la PAS > 40 mm Hg)
- $\text{SvO}_2 > 70\%$
- Índice cardiaco $> 3,5$ l/min/ m^2

Variables de disfunción orgánica:

- Hipoxemia arterial ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$)
- Oliguria aguda (VMU $< 0,5$ ml/kg/h o 45 ml por al menos 2 horas)
- Aumento de la creatinina $> 0,5$ mg/dl
- Anormalidades de coagulación (INR $> 1,5$ de lo normal)
- Ileo (ausencia de ruidos intestinales)
- Trombocitopenia (recuento plaquetario $< 100.000/\text{mm}^3$)
- Hiperbilirrubinemia (bilirrubina > 4 mg/dl)

Variables de perfusión tisular:

- Hiperlactacidemia (> 1 mmol/l)

última instancia, este esquema intenta codificar los hallazgos físicos y de laboratorio de modo que un clínico experimentado en forma rápida pueda concluir que un paciente infectado "aparenta séptico". Es importante enfatizar que ninguno de los hallazgos incluidos es específico para la sepsis. Por otra parte, los umbrales elegidos también merecen discusión. Lo que se intenta es que el clínico a la cabecera del paciente identifique un conjunto de síntomas, e independientemente de la presencia de una infección evidente, establezca que el paciente "luce séptico".

DESARROLLO DE UN SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN PARA LA SEPSIS

A pesar de las definiciones de sepsis, sepsis severa y shock séptico descritas anteriormente, estos términos no permiten una caracterización precisa y una estadificación de los pacientes con esta condición. Un sistema de estadificación útil debería estratificar a los pacientes con una enfermedad tanto por su riesgo de base de desarrollo de eventos adversos como por su potencial de responder a la terapéutica. Utilizando una variación del sistema de clasificación de cáncer TNM, un grupo de autores ha desarrollado un esquema de estadificación de la sepsis, denominado PIRO, que permitirá estratificar a los paciente sobre la base de sus condiciones predisponentes, la naturaleza y extensión del insulto, que en el caso de la sepsis corresponde a la infección, la naturaleza y extensión de la respuesta del huésped, y el grado de disfunción orgánica concomitante (Tabla 107/2). Es importante destacar que el concepto PIRO aún es muy rudimentario, necesitando nuevos refinamientos antes de que pueda ser considerado adecuado para la aplicación rutinaria en la práctica clínica.

El sistema PIRO se ha propuesto como una plataforma para futuras investigaciones y se trata de un trabajo en progreso, mas que un modelo para ser utilizado en la actualidad. Su elaboración aún requiere una extensa evaluación de la historia natural de la sepsis para definir aquellas variables que pueden predecir no solamente una evolución adversa sino también el potencial para responder a la terapéutica. Los parámetros seleccionados pueden depender de los aspectos en estudio de la sepsis, siendo diferentes, por ejemplo, si la atención se pone sobre el tratamiento antibiótico de la neumonía, la evaluación de un moderno inhibidor de la tirosina-kinasa, o la optimización del flujo microcirculatorio.

INCIDENCIA

La incidencia de sepsis ha aumentado significativamente en el curso de los últimos decenios. En 1951, Waisbren describió 29 pacientes con bacteriemia por gérmenes Gram negativos y resumió la literatura existente hasta ese momento. En 1972, McCabe y col. habían realizado una predicción de bacteriemias por gérmenes Gram negativos en EE.UU. de 300.000 episodios por año, en base a la incidencia de la enfermedad en los hospitales universitarios.

En 1993, El *Academic Medical Center Consortium* (AMCC) de EE.UU. realizó una evaluación prospectiva en ocho centros académicos terciarios, y constató que sobre 11.703 pacientes evaluados se reconocieron 943 episodios de shock séptico. La extrapolación de datos indica una incidencia de 2,1% de admisiones en adultos, con

Tabla 107/2.- El sistema PIRO de estadificación de la sepsis.

Concepto	Presente	Futuro	Razón
Predisposición	Enfermedad premórbida con probabilidad reducida de sobrevivir a corto tiempo (quemaduras, trauma). Aspectos culturales o religiosos, edad, sexo.	Polimorfismo genético en componentes de la respuesta inflamatoria, sistema de coagulación, receptores de complemento, receptores toll-like. Interacción entre patógeno y huésped.	En el presente, los factores premórbidos impactan en la morbilidad atribuible potencial a un insulto agudo. En el futuro, análisis de las consecuencias deletereas del insulto dependientes de la predisposición genética.
Infección	Cultivo y sensibilidad de los patógenos infectantes; detección de una fuente susceptible de ser controlada.	Evaluación de productos microbianos (LPS, manan, DNA bacteriano); perfiles de transcripción genética.	Las terapéuticas específicas dirigidas contra el insulto requieren la demostración y caracterización de cada insulto.
Respuesta	Respuesta diferencial basada en la hiporespuesta versus la hiperrespuesta. Modificadores de respuesta inflamatoria (edad, sexo, alcohol, estado nutricional, diabetes). Estado fisiológico del huésped.	Marcadores no específicos de activación de la inflamación (PCT, IL-6) o de respuesta (HLA-DR); detección específica de sitios blanco de terapéutica.	Tanto la mortalidad como la morbilidad pueden variar en función de las medidas inespecíficas de enfermedad. La terapéutica específica dirigida contra mediadores estaría indicada en presencia de una actividad de dicho mediador.
Disfunción orgánica	Escores de disfunción orgánica (MODS, SOFA, LODS).	Medidas dinámicas de la respuesta celular al insulto (apoptosis, hipoxia citopática, estrés celular).	La respuesta a la terapéutica preventiva no sería posible si el daño ya está instalado. Las terapéuticas dirigidas a los procesos de lesión celular requieren que los mismos estén presentes.

una incidencia de 3,1 por 1.000 pacientes/día. El 61% de los pacientes que presentaron shock séptico se encuentran en unidades de cuidados intensivos.

En la actualidad, en EE.UU. se estima que se producen aproximadamente 751.000 casos nuevos de sepsis por año, con una incidencia de mortalidad asociada del 30 al 50% (Angus y col.). El shock se presenta en el 40% de los pacientes con sepsis y afecta en forma adversa el pronóstico. El US Vital Statistic Report colocó a la sepsis como la 13ª causa productora de muerte. En un informe reciente de Martin y col. se indica que “se ha comprobado un aumento sustancial en la incidencia de sepsis durante los últimos 22 años, con un aumento en el número de muertes atribuibles a esta patología a pesar de una disminución en la mortalidad porcentual hospitalaria”.

El *CUB-Rea Network de Francia (College des Utilisateurs de Bases de données en Réanimation)* realizó un estudio durante un periodo de ocho años (1993 a 2000) en 22 hospitales de Francia, con el fin de evaluar la epidemiología del shock séptico. En una población de 100.554 pacientes, la frecuencia total de shock séptico fue del 8,2 por 100 admisiones a UTI. La frecuencia anual aumentó significativamente del 7,0 en 1993 al 9,7 por 100 admisiones en el 2000. El grupo de pacientes con shock séptico era de mayor edad, incluía una mayor proporción de hombres, los pacientes tenían enfermedades de base con una expectativa de vida presumiblemente más reducida, o tenían inmunodepresión. El pulmón fue la fuente primaria de infección, seguida por el abdomen y el tracto urinario. En alrededor de un cuarto de la población existían múltiples sitios de infección. La frecuencia relativa de cultivos positivos de sangre en la población con shock séptico fue de alrededor de un tercio y aumentó con el tiempo. La proporción de pacientes sépticos en los que no se identificó patógeno disminuyó con el tiem-

po. El porcentaje de infección polimicrobiana, así como la proporción de bacterias multiresistentes, tales como *Pseudomonas* y *Staphylococcus* meticilino resistente, aumentó significativamente con el tiempo. La mortalidad cruda en UTI alcanzó al 60,1% en el periodo total, pero disminuyó significativamente a partir del año 1997. La mortalidad atribuible alcanzó al 25%.

En un estudio prospectivo realizado en Australia y Nueva Zelanda (Finfer y col.) en 23 unidades de cuidados intensivos, incluyendo 5.878 admisiones sucesivas, se constató que la incidencia de sepsis severa en pacientes adultos era de 11,8 pacientes por 100 admisiones, lo que correspondía a una incidencia poblacional de 0,77 por 1.000.

Recientemente se publicaron los resultados del *Intensive Care National Audit & Research Centre (ICNARC) Case Mix Programme Database*, que contiene los datos de 343.860 admisiones a 172 unidades de terapia intensiva de adultos en el Reino Unido, Gales e Irlanda del Norte, entre 1995 y 2005. En la misma se identificaron 92.672 admisiones por sepsis severa en las primeras 24 horas de la admisión, lo que corresponde a un 27% de los pacientes ingresados. La incidencia aumentó del 23,5% en 1996 al 28,7% en el 2004. La mortalidad hospitalaria para los pacientes admitidos con sepsis severa disminuyó del 48,3% en el 1996 al 44,7% en el 2004. La incidencia poblacional por 100.000 habitantes aumentó de 46 en 1996 a 66 en el 2003. Las causas más comunes de admisión fueron neumonía (22,6%), septicemia/shock séptico (11,8%) y perforación intestinal (10,5%).

EPIDEMIOLOGÍA

La sepsis sistémica puede ser clasificada como adquirida en el hospital o adquirida en la comunidad.

La bacteriemia adquirida en la comunidad habitualmente se origina en los aparatos genitourinario o gastrointestinal. Las bacteriemias nosocomiales, que representan aproximadamente el 75% de todos los casos, se pueden originar en el aparato urinario, gastrointestinal o respiratorio, la piel o las mucosas. Las bacteriemias nosocomiales habitualmente se asocian con una cirugía previa o con el empleo de dispositivos invasivos, y son causadas por gérmenes más resistentes a los antibióticos.

El aumento de la sepsis sistémica en los últimos 30 años ha sido atribuido a varios factores. Los gérmenes Gram negativos entéricos habitualmente son poco virulentos y tienen escasa capacidad invasiva en el huésped normal, pero constituyen la flora aerobia más numerosa del aparato digestivo y del tracto urogenital, y colonizan comúnmente el medio hospitalario. Los gérmenes Gram negativos nosocomiales tienen una resistencia creciente a los antibióticos y constituyen un problema continuo en los hospitales.

Es posible demostrar que los episodios de bacteriemia se deben en muchos casos a la flora del huésped más que a la contaminación cruzada con las bacterias del medio hospitalario. En este sentido, las manipulaciones iatrogénicas que sufre el paciente hospitalizado lesionan las defensas fisiológicas y anatómicas, permitiendo el sobrecrecimiento de la flora autóctona con la subsecuente traslocación bacteriana y la eventual sepsis sistémica.

Van Saene ha propuesto una clasificación de las infecciones que se reconocen en los pacientes en terapia intensiva según su origen en exógenas, endógenas primarias y endógenas secundarias (Ver Capítulo 104). El mismo autor, en un análisis de pacientes en Terapia Intensiva comprobó que el 65% presentaban durante su estadía algún tipo de infección, del cual el 50% correspondía a una infección endógena primaria, el 35% a una infección endógena secundaria, y el 15% a una infección exógena.

Una de las razones por las cuales la infección y la sepsis han aumentado como causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes hospitalizados es que en la actualidad se tratan pacientes más graves y en estadios más avanzados de la enfermedad. La mayoría de los pacientes que desarrollan sepsis tienen enfermedades crónicas tales como cáncer, cirrosis, u otras condiciones que disminuyen su función inmunológica y los hacen particularmente susceptibles a la infección. También se proveen cuidados intensivos más significativos a pacientes con agresiones agudas severas en los estadios iniciales de la enfermedad, tales como traumatismos y shock; y luego de operaciones complejas, haciendo posible la sobrevivencia de situaciones previamente fatales. Este progreso se ha logrado al costo de un soporte vital invasivo más prolongado, que también aumenta el riesgo de la adquisición de infecciones.

No es sorprendente que la epidemiología microbiana de la sepsis varíe constantemente. En este sentido, se han observado distintas tendencias en diferentes áreas geográficas. Durante los años 1980, se observó un amplio cambio desde las bacterias Gram negativas hacia las bacterias Gram positivas como agentes causales de la sepsis, y en la mayoría de los informes a partir de 1990, los organismos Gram positivos causaron la mayor proporción de episodios de sepsis. Otro cambio interesante, observado primero y en forma más marcada en EE.UU., fue la emergencia de los hongos en la etiología de la sepsis. En el reciente estudio *Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients* (SOAP) en Europa, por ejemplo, la etiología microbiana

de la sepsis fue: bacterias Gram positivas en el 40% de los casos, bacterias Gram negativas en el 38%, hongos en el 17%, predominantemente especies *Candida*, e infecciones mixtas en el 18%. Es muy importante destacar, por otra parte, las amplias diferencias regionales e incluso locales en la epidemiología microbiológica de la sepsis.

ETIOPATOGENIA

Aunque la sepsis puede aparecer sin ningún foco detectable que la preceda, cosa que ocurre hasta en el 20% de los casos, en general surge como una complicación de otra enfermedad.

En muchos casos, la sepsis sigue a infecciones en el aparato urinario: 20 a 50% de los casos adquiridos en la comunidad, 20% de los casos nosocomiales. En la sepsis de origen comunitario, la mayor parte de los casos son producidos por *E.coli* y *Proteus sp*, mientras que en la urosepsis nosocomial los gérmenes habituales son *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus* y *Pseudomonas*, además del enterococo.

Otra puerta de entrada frecuente son los accesos vasculares. Este tipo de sepsis sólo ocurre en los pacientes hospitalizados y representa el 16% de todos los casos. Los agentes más frecuentemente aislados son el *Estafilococo aureus* y los estafilococos coagulasa negativos. Menos frecuentemente se aíslan gérmenes Gram negativos o *Candida sp*.

Como en el caso de las infecciones del tracto urinario, la etiología de la sepsis como complicación de las infecciones respiratorias depende del lugar de adquisición. La mayoría de las sepsis a punto de partida respiratorio adquiridas en la comunidad son causadas por patógenos Gram positivos, en particular el neumococo. En contraste, la sepsis a punto de partida en la neumonía nosocomial es producida por gérmenes Gram negativos en el 50% de los casos y por estafilococo en el 20-30%.

Alrededor del 20-30% de los casos de sepsis se originan en un foco intraabdominal, infectado primariamente por *E.coli*, enterococo y anaerobios. En la peritonitis terciaria, por su parte, los gérmenes más comunes son *Klebsiella*, *Pseudomonas* y enterococo. En la sepsis de origen colangítico los gérmenes involucrados son *E.coli*, otros gérmenes Gram negativos y enterococo. Mientras que la sepsis de otros orígenes habitualmente es causada por un agente patógeno único, en los casos que se producen como consecuencia de una peritonitis es frecuente el hallazgo de flora polimicrobiana.

Van Saene y col. han establecido que el número de gérmenes que producen sepsis es limitado, variando si la infección se adquiere en la comunidad o en un medio hospitalario (Tabla 107/3).

Se debe tener presente que los pacientes inmunodeprimidos, diabéticos, alcohólicos y con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, pueden provenir de la comunidad siendo portadores de patógenos hospitalarios.

En el Estudio Francés de Bacteriemia-Sepsis se halló una mayor proporción de gérmenes Gram positivos que de Gram negativos (51% vs 44%, respectivamente) en aislamientos de hemocultivos; esta tendencia es consistente con los informes más recientes. La prevalencia incrementada de gérmenes Gram positivos se debe en gran parte a la relativa importancia de los aislamientos de estafilococos coagulasa negativos, gérmenes que sólo en la actualidad se consideran como patógenos nosocomiales.

Tabla 107/3.- Gérmenes responsables de la producción de infecciones graves en terapia intensiva (Van Saene y col.).

Origen comunitario	Origen hospitalario
<i>Streptococo pneumoniae</i>	<i>Klebsiella sp</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Proteus sp</i>
<i>Moraxella</i>	<i>Morganella sp</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>Enterobacter sp</i>
Estafilococo aureus	<i>Citrobacter sp</i>
	<i>Acinetobacter sp</i>
	<i>Serratia sp</i>
	<i>Pseudomonas sp</i>
	Estafilococos
	<i>Cándida sp</i>

FISIOPATOLOGÍA

Actualmente se admite que el síndrome clínico de sepsis es el resultado de la excesiva activación de los mecanismos defensivos del huésped, más que de los efectos directos de los microorganismos. Un gran número de mediadores humorales y de productos liberados por varios tipos de células están involucrados en esta exagerada respuesta sistémica. La infección bacteriana invasiva es el mayor inductor, aunque no el único, de una serie de mediadores que activan las interacciones celulares y producen alteraciones metabólicas, procesos que en última instancia originan daño tisular y disfunción de múltiples órganos y sistemas.

A los efectos de comprender la compleja interacción parásito-huésped que se produce en el proceso séptico, es conveniente analizarlo en etapas, tal como se describe a continuación.

Fase de inducción. La secuencia de fenómenos que conducen a la sepsis comienza con la liberación de endotoxinas por los gérmenes Gram negativos, o de productos con actividad similar a la de la endotoxina por los gérmenes Gram positivos, virus, hongos o parásitos.

Las endotoxinas son moléculas complejas de lipopolisacáridos, localizadas en la membrana externa de los gérmenes Gram negativos, constituidas por una cadena de polisacáridos (antígeno O) unida a un fosfolípido (lípido A) a través de un puente o ligando core. Si bien el polisacárido O es considerado un factor de virulencia, ya que forma una cápsula que interfiere con la opsonización y la destrucción de las bacterias, el lípido A sería el responsable de los efectos tóxicos de las endotoxinas.

Un individuo que presenta una infección por gérmenes Gram negativos no solamente está expuesto al lipopolisacárido unido a la membrana celular de los gérmenes situados en el foco de infección, sino también a endotoxina libre o fragmentos de membrana celular liberados en la fase de crecimiento y replicación bacteriana, o en la fase de lisis bacteriana espontánea o inducida por antibióticos.

Las endotoxinas por sí no producen la patente característica de la sepsis, requiriéndose una ulterior interacción entre los lipopolisacáridos y el sistema inmunológico para generar el cuadro clínico de enfermedad.

Los lipopolisacáridos (LPS) liberados por las bacterias son transportados por una proteína de 60 kD, denominada proteína de unión a lipopolisacáridos (LBP). La LBP es una proteína de respuesta de fase aguda de tipo I que es producida por los hepatocitos, las células epiteliales y otras células, y cuya producción es regulada por las citoquinas inflamatorias que se liberan en el inicio de la respuesta inflamatoria aguda.

El receptor celular del complejo LPS-LBP es una mo-

lécula CD14 de 55 kD (mCD14); que es un antígeno de diferenciación presente en las células presentadoras de antígenos, en particular en las células dendríticas y en los macrófagos. Los complejos CD14-LPS liberan el lipopolisacárido para permitir su unión al dominio extracelular de un receptor especial denominado TLR-4 (*toll-receptor*). Se ha sugerido que una molécula de la superficie celular, la MD2, es crucial para la activación del TLR-4, mediante su correcto posicionamiento en la superficie de la membrana celular. El TLR-4 tiene un dominio intracelular que es similar en estructura al receptor intracelular tipo 1 de la IL-1. Una proteína accesoria se une al dominio intracelular del TLR-4, seguido por una traslocación nuclear del NFκB por una serie de quinasas específicas. El TLR-4 constituye, de este modo, el principal receptor intracelular del LPS. Recientemente se ha identificado un receptor intracelular llamado NOD (*nucleotide-binding oligomerisation domain*) que desempeña un rol fundamental en el reconocimiento intracitoplasmático de patógenos y en la apoptosis. El TLR y el NOD constituyen en conjunto lo que se define como grupo PRR (*pattern recognition receptors*).

Además de esta activación celular a través de la acción LPS-LBP sobre las células inmunes, las endotoxinas también pueden activar directamente las cascadas inflamatorias, incluyendo el complemento, la cascada de coagulación, la producción de prostaglandinas y de óxido nítrico.

Las bacterias Gram positivas utilizan los receptores CD14 y el TLR2 para estimular la liberación de citoquinas y moléculas efectoras. Además, el receptor del factor activador plaquetario también está involucrado en la liberación de citoquinas y moléculas efectoras en la bacteremia por *Streptococcus pneumoniae*. A diferencia de las bacterias Gram negativas, las bacterias Gram positivas no producen endotoxinas. Se admite que los peptidoglicanos y el ácido lipoteicoico contenidos en la pared celular de estas bacterias son proinflamatorios y están involucrados en la unión a los receptores de superficie citados, aunque no son tan potentes como los lipopolisacáridos.

Ciertos organismos Gram positivos, como el *Staphylococcus aureus* y el *Streptococcus pyogenes*, son únicos en su capacidad de producir exotoxinas que pueden desencadenar un síndrome de shock tóxico (Ver Capítulo 114).

Los hongos, parásitos y virus pueden también iniciar la liberación de citoquinas y moléculas efectoras en la sepsis. El receptor TLR3 reconoce a la doble cadena RNA de los virus, y el TLR5 reconoce a la flagelina. El TLR4, en adición a bacterias Gram positivas, también reconoce a estructuras de los hongos *Aspergillus* y *Cryptococcus*. En la sepsis por *Candida albicans*, los componentes de activación son proteínas de la membrana del hongo.

Fase de síntesis y secreción de citoquinas. Una vez producida la unión del complejo LBP-LPS al receptor CD14 de los macrófagos, se activan los sistemas intracelulares de síntesis proteica, en particular a través de la activación del factor de traslocación nuclear NF-κB.

El factor nuclear κB (NF-κB) es un factor de transcripción que desempeña un rol crítico en la coordinación de las respuestas inmunes tanto innatas como adaptativas en la sepsis a través de la regulación de la expresión genética de múltiples mediadores celulares.

En los vertebrados la familia del NF-κB comprende cinco subunidades, denominadas p50, p52, p65, c-Rel y Rel. En las células en reposo, el NF-κB reside en el cito-

plasma como una forma inactiva asociada físicamente con una proteína inhibidora conocida como proteína inhibidora κB ($\text{I}\kappa\text{B}$). El $\text{NF-}\kappa\text{B}$ puede ser activado por múltiples señales relevantes en la etiología y fisiopatología de la sepsis. Los activadores incluyen una extensa lista de bacterias Gram positivas y Gram negativas y productos bacterianos (endotoxinas, peptidoglicanos, ácido lipoteicoico) virus y componentes virales, parásitos, citoquinas ($\text{TNF}\alpha$, interleuquina 1β), radicales libres y oxidantes.

En células cultivadas y en estudios *in vivo* en modelos animales se ha comprobado que la activación de este factor de transcripción es rápida y se produce en minutos luego del estímulo microbiano. La activación del $\text{NF-}\kappa\text{B}$ requiere la fosforilación de su inhibidor fisiológico, el $\text{I}\kappa\text{B}$, en un residuo serina específico. La degradación proteolítica del $\text{I}\kappa\text{B}$ permite que el $\text{NF-}\kappa\text{B}$, en sus fracciones p65 y p50, se trasloque al núcleo, donde regula la expresión de cientos de genes que son importantes en las respuestas inmunes e inflamatorias.

Los genes involucrados regulan las citoquinas, moléculas de adhesión y quemoquinas, receptores requeridos para la adhesión de los neutrófilos y la trans migración a través de las paredes de los vasos sanguíneos, receptores involucrados en el reconocimiento inmune, tales como miembros del complejo mayor de histocompatibilidad, y proteínas involucradas en la presentación antigénica. Mediante la activación de la expresión de varios genes que regulan el proceso apoptótico de muerte celular y la proliferación y supervivencia celular, el $\text{NF-}\kappa\text{B}$ también modula la supervivencia de los neutrófilos y la proliferación y diferenciación de los linfocitos B y T en el sitio de infección, permitiendo que estas células medien sus funciones antimicrobianas e inmunológicas.

En adición al control de la respuesta inmune, el $\text{NF-}\kappa\text{B}$ estimula la expresión de enzimas cuyos productos contribuyen a la patogénesis del proceso inflamatorio en la sepsis, incluyendo la ciclooxigenasa-2, la forma inducible de la óxido nítrico sintetasa, y una variedad de citoquinas proinflamatorias. Es importante notar que varios de estos mediadores inflamatorios, que son regulados por el $\text{NF-}\kappa\text{B}$ ($\text{TNF}\alpha$ e $\text{IL-}1\beta$) pueden a su vez activar al factor de transcripción, creando un círculo inflamatorio autopropagado que aumenta la severidad y duración de la respuesta inflamatoria. De la misma manera, y como parte de un control de retroalimentación negativo del proceso inflamatorio, el $\text{NF-}\kappa\text{B}$ induce la transcripción de su propio inhibidor, el $\text{I}\kappa\text{B}$, permitiendo de este modo limitar su propia activación. Es posible, de esta manera, que exista un balance dinámico entre los mecanismos de defensa y el rol inflamatorio del $\text{NF-}\kappa\text{B}$ durante una infección. Sin embargo, este balance puede ser alterado cuando la infección desencadena una respuesta inflamatoria sistémica exagerada, permitiendo prolongar la activación del $\text{NF-}\kappa\text{B}$ y mantener una expresión inapropiada de moléculas tóxicas.

Los trabajos pioneros de Beutler y Cerami han permitido establecer que el factor de necrosis tumoral (TNF) es la citoquina responsable del inicio del shock séptico. Luego de la interacción del LBP-LPS con el receptor CD14, se produce un aumento de tres veces en la transcripción del gen del TNF *in vitro*; los niveles de ARNm del TNF aumentan 100 veces, reflejando un aumento en la estabilidad del ARNmTNF. La biosíntesis y secreción de TNF, por su parte, aumentan más de 10.000 veces.

El TNF es una citoquina compuesta por 157 aminoá-

cidos que circula como un trímero no glicosilado. Se han descrito dos formas, el $\text{TNF}\alpha$ o caquectina que es producido por los macrófagos y el $\text{TNF}\beta$ o linfotóxina- α que es producido por los linfocitos T. Una vez liberado, el $\text{TNF}\alpha$ actúa sobre dos subtipos de receptores de alta afinidad presentes en la mayoría de las células, para mediar un amplio rango de efectos biológicos. En la Tabla 107/4 se indican las distintas respuestas biológicas que han sido atribuidas al $\text{TNF}\alpha$ en la endotoxemia y en el síndrome séptico.

Fase de cascada de la sepsis. Múltiples líneas de evidencias sugieren que el $\text{TNF}\alpha$ es uno de los mediadores primarios de los efectos deletéreos de las endotoxinas. El $\text{TNF}\alpha$, además de sus acciones directas citadas en la Tabla 107/4, es un inductor de la liberación de otras citoquinas, en particular la $\text{IL}1$ y la $\text{IL}6$, las cuales, conjuntamente con la $\text{IL-}12$ y el $\text{I}\gamma$, constituyen las denominadas citoquinas proinflamatorias, que facilitan las distintas respuestas del proceso inflamatorio. Han sido detectados niveles circulantes elevados de todas estas citoquinas en el suero de pacientes con procesos infecciosos, siguiendo una secuencia en el tiempo característica.

Existen evidencias tanto *in vivo* como *in vitro*, para sostener el rol activo de la $\text{IL-}1$ como mediador del síndrome séptico. La $\text{IL-}1$ tiene efectos prácticamente idénticos al $\text{TNF}\alpha$ cuando se administra a animales o humanos. Los experimentos han demostrado que el $\text{TNF}\alpha$ induce la producción de $\text{IL-}1$, resultando en una respuesta típicamente bifásica, con un aumento inicial de los niveles de $\text{TNF}\alpha$ seguido por un aumento retardado en los niveles de $\text{IL-}1$.

Otra citoquina derivada de los macrófagos que ha sido identificada como un potencial mediador en la sepsis es el factor de inhibición de la migración de los macrófagos (MIF). Los ratones con una disrupción del gen del MIF serían resistentes al shock inducido por LPS, y los anticuerpos contra el MIF son protectivos, aun en los modelos extremos de peritonitis inducida por ruptura cecal. Se ha sugerido que la acción proinflamatoria del MIF es debida a su capacidad de regular la apoptosis dependiente de p53. Un mecanismo importante para resolver la inflamación y la respuesta inmune innata es la remoción por apoptosis en tiempo adecuado de los monocitos-macrófagos activados. En presencia de altas concentraciones de MIF, esta respuesta es suprimida por un mecanismo que impide la acumulación de p53. Esto permite una mayor supervivencia de monocitos y macrófagos, un aumento en la producción de citoquinas, y una prolongada respuesta proinflamatoria.

Una serie de estudios recientes han revelado la presen-

Tabla 107/4.- Respuestas biológicas mediadas por el $\text{TNF}\alpha$ que han sido implicadas en el síndrome séptico.

Generales	Fiebre, anorexia, estado catabólico
Cardiovasculares	Shock, disminución de la contractilidad cardíaca, síndrome de pérdida capilar
Pulmonares	SDRA, edema pulmonar, leucoagregación
Mesentéricos	Isquemia y hemorragia intestinal, ileo, alteraciones hepáticas
Renales	Insuficiencia renal aguda
Metabólicos	Aumento y luego disminución de la glucosa, acidosis láctica, hiperamonemia, secreción de óxido nítrico

cia de clases adicionales de mediadores que pueden inhibir en forma específica la acción de citoquinas individuales. Estas proteínas, capaces de inhibir la bioactividad del TNF α y de la IL-1 incluyen la forma soluble del receptor de la membrana celular para el TNF α (STNF α R tipos I y II) y un miembro secretado de la familia de la IL-1, que previene en forma directa la unión de la IL-1 a uno o ambos receptores de membrana, denominado antagonista del receptor de IL-1 (IL-1ra). Por otra parte, ciertas citoquinas, como la IL4, la IL10, la IL13, el TGF γ y el IF γ tienen efectos predominantemente antiinflamatorios. El balance entre IL10 y los mediadores inflamatorios puede determinar la evolución final de la sepsis por gérmenes Gram negativos (ver más adelante).

Si bien las citoquinas constituyen los agentes endógenos iniciadores de la respuesta séptica, la misma sólo se lleva a cabo a través de una compleja interacción en la cual participan las células endoteliales, los neutrófilos, las cascadas de la coagulación-lisis y de los factores de contacto, los metabolitos del ácido araquidónico, así como el óxido nítrico. A continuación se analizarán los mecanismos de participación de los distintos factores citados en el proceso de sepsis.

Factores efectores de la sepsis. Los neutrófilos activados, elementos claves de la respuesta inflamatoria, juegan un rol importante en la patogénesis de la sepsis, contribuyendo a la injuria vascular y tisular. Se ha comprobado que los neutrófilos pueden ser activados en forma directa por las endotoxinas y en forma indirecta a través de la acción de las citoquinas.

La fijación de los polimorfonucleares al endotelio vascular está determinada por la interacción de pares de moléculas de adhesión que facilitan la migración de los mismos desde la circulación periférica en respuesta a los estímulos inflamatorios. Una vez localizados en el foco inflamatorio, los leucocitos activados utilizan dos sistemas para la destrucción de los patógenos, que a su vez pueden ejercer efectos deletéreos sobre la estructura de los tejidos donde se produce el proceso: la producción de intermediarios reactivos de oxígeno y una variedad de proteínas microbicidas almacenadas en gránulos citoplasmáticos. Aunque ambos sistemas se describirán por separado, se debe tener presente que los mismos interactúan considerablemente.

Los efectos tóxicos de los radicales libres de oxígeno en los sistemas biológicos son múltiples e incluyen daño de todos los componentes de la célula susceptibles del ataque oxidativo. La oxidación de los grupos tiol de las proteínas puede determinar la pérdida de las funciones enzimáticas, de la actividad de transporte de membrana y de la actividad contráctil. El efecto más documentado de los radicales libres es la ruptura oxidativa de los ácidos grasos polisaturados, fenómeno conocido como peroxidación lipídica. La peroxidación de los fosfolípidos de membrana produce una alteración de la fluidez y de las características de dicha membrana, con un aumento del influjo de calcio y la resultante disregulación de las funciones celulares y el desacoplamiento de la fosforilación oxidativa. La activación de fosfolipasas y de proteasas también puede producir lesión estructural o funcional de otros componentes celulares y muerte celular.

Los neutrófilos contienen una gran cantidad de proteínas citoplasmáticas dentro de gránulos. Algunas de éstas, en particular la mieloperoxidasa y la lactoferrina, juegan un rol importante en la química oxidativa del fagosoma.

Otra serie de proteínas tiene efecto antimicrobiano específico, incluyéndose en este grupo las defensinas, catepsina G, la proteína catiónica 73/azurocídica, y las proteínas de aumento de la permeabilidad bacteriana.

Las citoquinas también son importantes en la inducción de un efecto procoagulante en la sepsis. Los trastornos de la coagulación son comunes en la sepsis, y el 30-50% de los pacientes tiene una forma severa de disfunción clínica, la coagulación intravascular diseminada. Ya se ha descrito el rol del endotelio en la activación y subregulación de los mecanismos de coagulación en la sepsis.

Particular atención se ha prestado a la Proteína C, que es convertida en la forma activada (APC) cuando se une al complejo trombina-trombomodulina, a nivel del endotelio vascular. Una vez que la APC es formada, se disocia un receptor endotelial denominado EPCR que se une a la proteína S, resultando en la inactivación de los factores Va y VIIIa y el bloqueo de la cascada de la coagulación. Recientemente se ha demostrado que la APC utiliza al EPCR como un co-receptor para la ruptura de un receptor activado de proteasa 1 (PAR-1). El PAR-1 a través de la activación de genes específicos, actuaría como un factor protector en la sepsis. En pacientes sépticos los niveles de APC están reducidos y la expresión de la trombomodulina endotelial y del EPCR están limitados, brindando soporte a la noción que el reemplazo de APC podría tener efectos terapéuticos favorables.

Aunque clásicamente la proteína C activada (APC) se consideró un importante modulador antitrombótico que inhibía la coagulación, una serie de datos emergentes sugieren que la misma es un agente que modula en forma efectiva la compleja red de cambios que se producen durante la respuesta inflamatoria sistémica y la disfunción orgánica en la sepsis. La APC desempeña un importante rol como agente antitrombótico y profibrinolítico, previniendo la coagulación generalizada y removiendo microtrombos. Además de este efecto indirecto sobre la inflamación a través de la inhibición de la generación de trombina, la APC puede atenuar la respuesta inflamatoria generalizada a través de la modulación de mediadores inflamatorios y de la supresión de las vías de acción del NF-kB. La APC también parece desempeñar un rol importante en la protección del endotelio de la injuria modulando la antiapoptosis y las vías de sobrevivencia celular. La capacidad de la APC de suprimir las vías inflamatorias y de proteger los mecanismos de sobrevivencia celular en la interfase endotelial sugiere una compleja respuesta adaptativa a nivel de la pared vascular para proteger al organismo del insulto vascular y prolongar la sobrevivencia del endotelio y de las células. En conjunto, la vía de la proteína C desempeña un rol único en la modulación de la función vascular. En los estados de activación inflamatoria, la pérdida de la proteína C resulta en una capacidad comprometida de modular tanto la coagulación como las funciones celulares, conduciendo a la disfunción vascular, fallo orgánico y muerte.

El Factor activador de plaquetas (PAF) es un potente fosfolípido autacoide implicado como mediador en diversas patologías inflamatorias, incluyendo la respuesta inflamatoria sistémica de la sepsis. La liberación del PAF es el resultado de la activación de los macrófagos, mononucleares y neutrófilos por diversos estímulos, incluyendo la endotoxemia. Las células endoteliales, los neutrófilos y los macrófagos también pueden producir en forma

rápida y transitoria PAF en respuesta a varias citoquinas, en particular el TNF α y la IL1. El PAF ha sido considerado un importante desencadenante de la interacción celular, capaz de producir la liberación de otros mediadores inflamatorios.

La vía alternativa del complemento puede ser activada en condiciones experimentales por los lipopolisacáridos y por los componentes de la pared celular de las bacterias Gram positivas. La vía clásica, por su parte, es activada principalmente por inmunocomplejos de la pared celular con anticuerpos específicos. Las anafilatoxinas C3a y C5a, que son producidas como resultado de la activación de dichas vías, son responsables de una serie de eventos inflamatorios que han sido implicados en la fisiopatología de la sepsis, incluyendo el aumento de la permeabilidad vascular, la producción de aniones superóxido por los neutrófilos, respuestas quimiotácticas de neutrófilos, liberación de enzimas por las células fagocíticas, vasodilatación e inducción de apoptosis durante la sepsis. Estas acciones, cuando quedan limitadas al sitio de una infección la localizan y reducen la injuria. Sin embargo, cuando estos sistemas son activados a escala sistémica, como durante la sepsis, producen muerte celular y disfunción orgánica.

Existen una serie de evidencias en el sentido de la participación de los derivados del ácido araquidónico en la fisiopatología de la sepsis. Al momento actual se admite que durante la sepsis con y sin shock en el humano, se producen grandes cantidades de derivados del ácido araquidónico con acción constrictora, en particular el tromboxano A₂ (TxA₂). Estos compuestos se asocian con aumento en la resistencia de la vía aérea, disminución de la *compliance* dinámica del pulmón, hipoxemia y aumento del trabajo respiratorio. En adición, el endotelio vascular libera grandes cantidades de prostaglandinas dilatadoras, en especial prostaciclina (PGI₂), que produce vasodilatación sistémica persistente y que puede contribuir al daño progresivo por hipotensión en distintos órganos y sistemas.

El óxido nítrico, o factor de relajación vascular dependiente del endotelio, es sintetizado a partir del aminoácido semiesencial L-arginina, siendo los productos finales la L-citrulina y el óxido nítrico. Las células endoteliales, ciertas neuronas, el endocardio, el miocardio y las plaquetas tienen una óxido nítrico sintetasa constitutiva, calcio dependiente, calmodulina dependiente, responsable de la síntesis fisiológica del óxido nítrico, para mantener un tono vasodilatador constante. En adición, un segundo tipo de óxido nítrico sintetasa que no se encuentra presente en forma constitutiva, es expresada en una amplia variedad de células luego de la exposición a endotoxinas y citoquinas, en particular TNF, IL1 e IF γ .

En la etapa inicial de la sepsis, las endotoxinas y las citoquinas producen una inhibición incompleta de la óxido-nítrico sintetasa constitutiva, determinando un bloqueo de la relajación vascular dependiente del endotelio. Luego de varias horas, tanto las endotoxinas como las citoquinas TNF α e IL1 inducen la expresión de la óxido-nítrico sintetasa inducible, con la consiguiente producción de cantidades elevadas de óxido nítrico, el cual ejerce efectos citotóxicos sobre las células endoteliales. Se ha comprobado que la estimulación óptima de la enzima requiere del efecto conjunto de varias citoquinas.

El óxido nítrico es un mensajero intra e intercelular, actuando como activador endógeno de la guanilatociclasa soluble. La activación de esta enzima aumenta los niveles de GMPc, induciendo vasodilatación a través de

la disminución de la disponibilidad de calcio en la célula muscular; inhibición de la agregación y adhesión plaquetaria, en un efecto sinérgico con la prostaciclina; disminución de la activación de los neutrófilos; depresión directa de la contractilidad miocárdica y modulación de la neurotransmisión.

El óxido nítrico produce relajación vascular y disminución de la respuesta a vasoconstrictores y a la estimulación simpática, generando la típica respuesta hemodinámica de la sepsis, caracterizada por reducción de la presión arterial a pesar de un aumento en el volumen minuto cardíaco, la cual es atribuible a la vasodilatación sistémica.

La contrarrespuesta inflamatoria. En los inicios de la década del 90, Bone desarrolló un nuevo aspecto de la fisiopatología de la sepsis, al hacer referencia a la denominada contrarrespuesta inflamatoria (CARS) en oposición a la respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). La CARS se ha definido como un síndrome fisiológico en el cual el paciente manifiesta predominantemente una patente de deactivación de macrófagos, reducción en la presentación de antígenos, anergia de células T, y una desviación de la patente de células T helper a una respuesta de tipo predominantemente Th2, con la resultante inmunosupresión. En la Tabla 107/5 se incluyen las características de la CARS.

El Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica precoz es desencadenado primariamente por la liberación de citoquinas proinflamatorias, tales como el TNF- α , IL-1, IL-12 e interferon- γ . En contraste, la supresión inmune más prolongada se caracteriza por defectos en la presentación de antígenos, parálisis de macrófagos, anergia de células T, disminución de la proliferación de células T-helper y aumento de la apoptosis de células B y T, todo lo cual sería atribuible, por lo menos parcialmente, a los efectos biológicos de la IL-10.

Si la CARS es insuficiente, se produce el síndrome de inflamación sistémica masiva, el cual puede ser consecuencia de una liberación inicial elevada de mediadores proinflamatorios, o de una inadecuada liberación de mediadores antiinflamatorios. En una segunda instancia, el balance entre mediadores sería adecuado al principio, pero esta adecuación se perdería si el insulto incitante no puede ser controlado o si aparece un segundo insulto. La otra situación es aquella en la cual se produce un estado neto de inmunosupresión. El paciente en este caso no es capaz de controlar al estímulo incitante por falta de una respuesta inflamatoria adecuada o por exceso de respuesta contrainflamatoria.

Bone considera que un individuo desarrolla un Síndrome de disfunción orgánica múltiple cuando se produce

Tabla 107/5.- Características de la CARS

Características generales	Posibles definiciones plasmáticas
Deactivación de macrófagos	IL-10: detectable
Reducida presentación de antígenos	IL-1ra > 1500 pg/ml
Anergia de células T	STNF-R 1 > 1500 pg/ml
Desviación de respuesta CD4 a Th2	STNF-R 2 > 1500 pg/ml
Sobrerregulación de citoquinas antiinflamatorias	PBMC HLA-DR < 30%
Inmunosupresión	

una "disonancia inmunológica", esto es, que la respuesta fisiopatológica está fuera de balance y es desproporcionada con las necesidades biológicas del paciente. Esto puede ocurrir por varios mecanismos. En muchos pacientes, la misma resulta por la persistencia de una respuesta inflamatoria exagerada. Se ha observado que en muchos pacientes con SRIS y SDOM, la persistencia de niveles elevados de mediadores proinflamatorios se asocia con una mayor mortalidad.

En estos pacientes, el fallo orgánico es el resultado de la inflamación persistente. En otros pacientes, en cambio, una inmunosupresión persistente produce una disonancia inmunológica y un aumento del riesgo de muerte. En estos casos, el fallo orgánico es la consecuencia de una infección no controlada o de una incapacidad para la adecuada cicatrización. Un tercer grupo de pacientes, por último, oscila entre períodos de severa inflamación y períodos de inmunosupresión; por ejemplo, los pacientes que desarrollan una segunda infección luego de un breve período de inmunosupresión pueden ser capaces de desencadenar una segunda respuesta proinflamatoria que provoca otra reacción antiinflamatoria, y así sucesivamente. En estos casos los niveles de citoquinas fluctúan durante semanas.

En relación con las consideraciones precedentes, han surgido en los últimos años una serie de observaciones respecto a la desactivación de los monocitos. Se ha comprobado que en un momento determinado del proceso séptico, los monocitos podrían desarrollar una situación de inmunoparálisis, caracterizada por una reducida capacidad para producir citoquinas proinflamatorias tales como el TNF α , IL-1 β , IL-6 e IL-8, luego de una estimulación por endotoxinas; pero manteniendo la capacidad de producción de IL-1ra e IL-10. En este caso, la función de los monocitos no estaría eliminada, sino que se habría convertido de una respuesta de tipo proinflamatoria en una respuesta de tipo antiinflamatoria. Es en este particular momento en el cual el paciente desarrollaría la falla de múltiples órganos y aparecerían las superinfecciones. Evaluando el estado de respuesta inmune a través de la determinación del receptor HLA-DR en los monocitos, y estableciendo un valor de menos del 30% como indicativo de inmunoparálisis, Volk y col. han comprobado la estrecha asociación existente entre este estado y el pronóstico fatal de la sepsis. Por otra parte, esta respuesta bifásica en el tiempo podría explicar los sucesivos fracasos de las terapéuticas inmunomoduladoras intentadas para el tratamiento del shock séptico.

Las causas de hipoxia tisular en la sepsis

Múltiples factores pueden comprometer el aporte de oxígeno a los tejidos en los pacientes con sepsis. Dentro de estos factores se encuentran la injuria pulmonar aguda, que produce hipoxemia arterial. En adición, la dilatación de los vasos de capacitancia combinada con la hiperpermeabilidad microvascular puede conducir a una disminución aguda en la precarga ventricular izquierda y por ende comprometer el volumen minuto cardíaco. La performance ventricular izquierda también puede estar disminuida en forma directa por la alteración de la contractilidad miocárdica que ocurre en muchos pacientes sépticos. La perfusión a través de la microvasculatura también puede estar dificultada por anomalías en el tono arteriolar así como por la obstrucción capilar por plaquetas y leucocitos secuestrados. En adición, la deformabilidad de

los eritrocitos puede estar alterada en los pacientes con sepsis, y este fenómeno patológico puede contribuir al deterioro del flujo sanguíneo microvascular.

Teniendo en cuenta la importancia del deterioro de la perfusión en la sepsis, no es sorprendente que muchos trabajos se hayan focalizado en el desarrollo de mejores métodos para monitorizar el flujo y el aporte de oxígeno a los tejidos. Por otra parte, actualmente se dispone de datos firmes que soportan el punto de vista que los esfuerzos agresivos para mejorar el aporte de oxígeno a los tejidos en las etapas precoces de la sepsis a través de la administración de fluidos intravenosos, glóbulos concentrados y agentes inotrópicos pueden mejorar la evolución de estos pacientes. Por el contrario los intentos destinados a mejorar el aporte de oxígeno a los tejidos en el curso de la sepsis instalada son inefectivos o contraproducentes.

En los últimos años se ha reconocido que la alteración de la función microvascular es una característica fundamental que contribuye a la disfunción orgánica y a la muerte en los pacientes con sepsis. La observación clínica de cianosis con piel moteada, y la evidencia de hipoxia tisular (elevación de los niveles de lactato) a pesar de un volumen minuto cardíaco elevado, es común en los pacientes con shock séptico. Tomados en conjunto con los datos de una perfusión sublingual anormal, estas observaciones simples sugieren que la disfunción microvascular existe y conduce a un deterioro del aporte de oxígeno. Clínicamente, este proceso se percibe como un defecto en la extracción de oxígeno, hallazgo prominente en la sepsis. Un mecanismo posible que justifica este fenómeno podría ser el *shunteo* de unidades microcirculatorias en los lechos periféricos, promoviendo el pasaje de oxígeno desde el lecho arterial al lecho venoso sorteando la microcirculación. Esto podría explicar los diferentes hallazgos relacionados con la perfusión tisular en el shock séptico, o sea la presencia de acidosis láctica como consecuencia de la existencia de tejidos sin perfusión y el aumento de la SvO₂ por el *shunteo* capilar (Fig. 107/2).

En la última década se ha desarrollado la técnica de imagen espectral por polarización ortogonal (OPS). El dispositivo manual utilizado (Fig. 107/3) (*Cytoscan*, Cytometrics Inc., Philadelphia) crea imágenes de alto contraste sin el empleo de colorantes fluorescentes. La técnica se basa en la reflexión de la luz desde los tejidos, obteniéndose el contraste a partir de la absorción de luz polarizada por la hemoglobina de la sangre. Como consecuencia, los glóbulos rojos en la microcirculación aparecen negros sobre el fondo blanco de los tejidos adyacentes. La OPS permite la investigación de la circulación microvascular en tejidos cubiertos por una capa epitelial fina, por ejemplo la mucosa sublingual. Por definición, sólo se pueden visualizar los vasos que contienen glóbulos rojos, cualquiera sea el tipo de flujo, mientras que los vasos que están totalmente colapsados o que contienen solamente plasma, no pueden ser visualizados.

Utilizando esta técnica, de Backer y col. han observado un aumento de la heterogeneidad en el flujo sanguíneo microvascular en pacientes con shock séptico. En efecto, comprobaron la presencia de capilares con flujo normal, elevado y disminuido o ausente en el mismo campo de visualización. Se comprueba que la pérdida de capilares conduce a una significativa caída en la saturación de oxígeno en los capilares normalmente perfundidos, y un aumento en la extracción capilar de oxígeno. Aquellos pacientes que sobreviven demuestran una mejoría en la

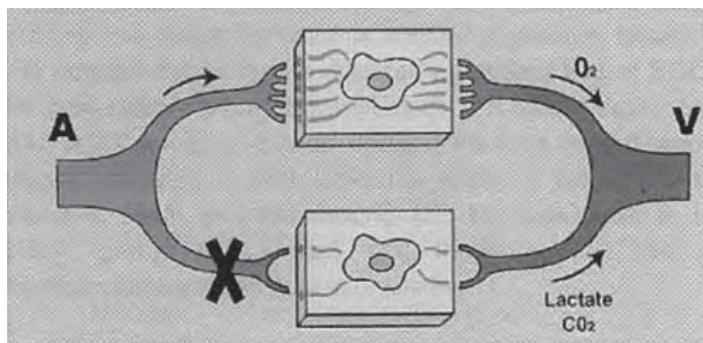


Fig. 107/2.- Modelo de shunt microcirculatorio en la sepsis. El deterioro severo del flujo (evidenciado en X) en determinadas unidades microcirculatorias produce un shunteo de sangre hacia las unidades microcirculatorias abiertas. La elevación del lactato sérico, proveniente de las unidades sin circulación, coincide con el aumento de la SvO₂ por las unidades con shunteo.



Fig. 107/3.-Dispositivo manual para la obtención de imágenes espectrales de polarización ortogonal (Cytoscan®).

función microvascular durante los primeros días de hospitalización, mientras que en los pacientes que no sobreviven no se observa una mejoría en la función microvascular. En síntesis, la disfunción microvascular es una característica de la sepsis y conduce a un deterioro de la extracción de oxígeno tisular, produciendo hipoxia tisular heterogénea que está relacionada en forma espacial con la inflamación tisular. Estas observaciones se asocian con una evolución clínica adversa.

La base de la alteración del flujo sanguíneo microvascular se encuentra en una disfunción de las células endoteliales. En condiciones fisiológicas, el endotelio no expresa moléculas de adhesión. Bajo la estimulación de una serie de agonistas, tales como las citoquinas, las células endoteliales expresan, en orden de aparición sobre sus membranas, P-selectina, E-selectina y otras moléculas de adhesión tales como la molécula de adhesión vascular tipo 1. Como resultado, los leucocitos interactúan con estas células. Esto inicialmente lleva al *rolling* de los leucocitos sobre el endotelio, seguido por una adherencia íntima, y finalmente trasmigración hacia los tejidos. Este proceso requiere de una cierta activación de los leucocitos. Esto se produce por la producción por el endotelio de agonistas de los leucocitos tales como el factor de activación plaquetaria (PAF) y quemoquinas.

El endotelio produce una serie de compuestos vasoactivos que regulan el tono de las arteriolas y tienen una gran influencia sobre la presión arterial. Estos compuestos incluyen los factores vasodilatadores óxido nítrico y prostaciclina y el vasoconstrictor endotelina. Es interesante que el óxido nítrico y la prostaciclina también sean potentes inhibidores de la agregación plaquetaria. La producción de estos agentes es modificada por la estimulación con mediadores inflamatorios. La liberación de estos agentes *in vivo* produce una rápida disminución en la presión arterial. Aunque se han demostrado niveles elevados de endotelinas en pacientes con sepsis, el rol preciso de esta sustancia en la patogénesis de la sepsis no es bien conocido. Es probable que compense en cierta medida la actividad de los agentes vasodilatadores.

El endotelio activado además produce una gran cantidad de mediadores inflamatorios. Por ejemplo, produce mediadores lipídicos tales como el PAF y prostaglandinas; citoquinas tales como la IL-6; y quemoquinas, factores del complemento y otros. Es evidente que el endotelio no puede ser considerado como una capa inerte sino

como un partícipe necesario de la cascada inflamatoria. La disfunción o la injuria endotelial puede ser el desencadenante de la falla multiparenquimatosa, y la diferencia entre activación endotelial y disfunción o daño endotelial es difícil de definir en la sepsis clínica.

El hecho de que la mejoría del aporte tisular de oxígeno en las etapas avanzadas de la sepsis no sea efectiva ha generado el concepto del deterioro intrínseco de la respiración celular, denominado por Fink hipoxia citopática. Se admite que la hipoxia citopática no existe en las etapas iniciales de la sepsis, pero se desarrolla a medida que ésta progresa. Los mecanismos responsables de la hipoxia citopática incluyen la disminución del aporte de piruvato al ciclo mitocondrial del ácido tricarbónico; la inhibición de enzimas mitocondriales involucradas en este ciclo o en el transporte de electrones; la activación de la enzima poli-ribosilpolimerasa (PARP); o el colapso del gradiente protónico a través de la membrana interna mitocondrial conduciendo al desacople de la oxidación (del NADH o FADH₂) de la fosforilación (del ADP para formar ATP).

En investigaciones recientes se ha comprobado que el deterioro intrínseco en la respiración mitocondrial estaría mediado, al menos en parte, por un mecanismo que depende de un aumento de la producción de óxido nítrico vía la enzima NO-sintetasa inducible. Cuando se produce un aumento de los niveles de NO, se produce una inhibición del Complejo I y de la porción citocromo a₃ del Complejo IV, impidiendo la transferencia de electrones al oxígeno molecular, inhibiendo de este modo la cadena de transporte de electrones. Esta inhibición se asocia con una disminución en la concentración de glutatión reducido. La transferencia de electrones a través de la cadena de transporte puede ser interrumpida por la competencia entre el oxígeno y el NO por los sitios de unión en la cadena de transporte de electrones a nivel mitocondrial. Si bien el NO parece ser el principal responsable de la disoxia celular, es la formación de peroxinitrito a partir de la reacción entre el NO y el oxígeno reducido la que tiene mayor potencial para la toxicidad. El peroxinitrito es capaz de inhibir los complejos I, II y V de la cadena de transporte de electrones, y a la enzima aconitasa que convierte el citrato en isocitrato en el ciclo de Krebs.

Otro mecanismo posible de disfunción celular es la sobreexpresión de la poli-(adenosina 5-difosfato-ribosa) sintetasa (PARS) en la sepsis. Esta enzima nuclear es ac-

tivada en presencia de porciones de ADN de cadena simple, cuando se activa la transferencia ineficiente de ADP ribosa a las proteínas nucleares. Esto resulta en la rápida depleción de NAD y ATP, lo que conduce a la injuria celular y a la muerte. Se ha demostrado que la producción de PARS está aumentada en la sepsis como resultado de la degradación del ADN, producida por los radicales libres de oxígeno y el peroxinitrito. La inhibición de la PARS se ha demostrado que tiene efecto protector contra el daño celular en la injuria celular mediada por radicales libres y en la sepsis.

Por último, se puede producir el aumento de la inactivación de la enzima piruvato dehidrogenasa en la sepsis como resultado del aumento de los niveles de piruvato dehidrogenasa quinasa. Esto resulta en la reducida conversión de piruvato a acetil-CoA, y la consecuente privación de sustrato al ciclo de Krebs.

Aun es materia de debate si la causa primaria del déficit de extracción de oxígeno en la sepsis es el resultado de la presencia de *shunteo* a nivel arteriovenoso en la periferia, presencia de unidades microcirculatorias disfuncionantes o de una incapacidad mitocondrial para procesar el oxígeno. Es probable que el progreso de una sepsis precoz a una sepsis severa se acompañe o incluso sea causado por una disfunción microcirculatoria, que conduce a una disfunción mitocondrial con el tiempo. El fracaso mitocondrial asociado con la sepsis contribuye al distress respiratorio, en especial en las áreas hipóxicas, y puede conducir a la disfunción orgánica.

La resucitación de la falla circulatoria asociada con la sepsis basada en la corrección de las variables hemodinámicas sistémicas o de transporte de oxígeno, pero con persistencia de la disfunción microcirculatoria, se ha denominado "Síndrome de distress microcirculatorio y mitocondrial" (MMDS). Este concepto se ha formulado para reconocer el compartimiento fisiológicamente vulnerable independiente de la circulación sistémica y responsable del transporte de oxígeno y de la respiración celular que persiste disfuncional en la etapa avanzada de la sepsis, y que sería responsable de el fallo orgánico. El tiempo de persistencia del síndrome y la terapéutica previa recibida presentan efectos definitorios y moduladores en la fisiopatología y en la evolución de este síndrome.

Rol del endotelio y del sistema de coagulación en la sepsis

El endotelio es la lámina que separa la sangre de los tejidos. En el humano adulto, la superficie total de esta población celular se ha estimado en más de 1.000 m². Las células endoteliales no son elementos inertes; bajo condiciones fisiológicas, ejercen una serie de acciones que son importantes para la homeostasis normal. Estas funciones incluyen prevención de la coagulación, organización de la migración de las células de la sangre hacia los tejidos mediante la expresión de moléculas de adhesión, producción de compuestos quimiotácticos, regulación de la microcirculación estableciendo el tono de las arteriolas, regulación de la presión arterial a través de sus efectos sobre las arteriolas y regulación de la permeabilidad vascular.

En condiciones fisiológicas las células endoteliales inhiben la coagulación de la sangre a través de varios mecanismos: a) expresan la trombomodulina, que se une a la trombina desviando la especificidad de esta enzima de la coagulación desde la fibrina hacia la proteína C; la

proteína C activada en presencia de su cofactor la proteína S inactiva por vía catalítica a los factores Va y VIIIa del sistema de coagulación; b) contiene en su superficie proteoglicanos tales como el heparan sulfato, que se unen y potencian la actividad de los inhibidores antitrombina e inhibidor de la vía del factor tisular (PAFI); y c) libera pequeñas cantidades del activador tisular del plasminógeno (tPA). Bajo condiciones normales, el endotelio también inhibe la agregación plaquetaria produciendo prostaciclina y óxido nítrico. En condiciones fisiológicas, el endotelio no estimula la adherencia de las células sanguíneas, debido a que expresa una cantidad muy pequeña de moléculas de adhesión. Produciendo el agente vasodilatador prostaciclina y el óxido nítrico, el endotelio regula el tono de las arteriolas, modulando la presión en la microcirculación, y en forma indirecta la presión arterial.

Bajo la estimulación por varias citoquinas, incluyendo la IL-1 α , la IL-1 β y el TNF α , y en interacción con otros mediadores inflamatorios, tales como el complemento activado, las funciones del endotelio pueden ser significativamente alteradas. Estos cambios se refieren como activación. Los mismos incluyen una conversión de una superficie anticoagulante a una procoagulante; la expresión de moléculas de adhesión; la producción de mediadores inflamatorios, incluyendo agentes quimiotácticos; y la producción de compuestos vasoactivos. El objetivo fisiológico de estos cambios, que ocurren localmente y no en forma sistémica, es contener al proceso infeccioso.

El endotelio activado por el estímulo inflamatorio pierde sus propiedades anticoagulantes y se convierte en una superficie procoagulante. Algunos microorganismos producen agentes que lisan la fibrina, demostrando que los mismos están adaptados a este mecanismo de defensa. Bajo el estímulo del TNF α , la IL o las endotoxinas, las células endoteliales pierden la trombomodulina y el heparan sulfato, y comienzan a sintetizar el factor tisular (TF), que luego de unas horas aparece en la superficie de las células. Como consecuencia, las células endoteliales no activan más a la proteína C, pierden los inhibidores de la coagulación antitrombina y PAFI; y a través de la interacción del TF con el factor de coagulación VII, se activa la vía extrínseca del sistema de coagulación. Los factores de coagulación activados, por su parte, inducen la producción de receptores de proteasas, que amplifican la inflamación durante el proceso de coagulación. En adición a estos mecanismos, las células endoteliales también pueden activar la coagulación mediante la formación de micropartículas de fosfolípidos, generadas desde el endotelio en si o desde las plaquetas, que activan la coagulación exponiendo al TF.

Los niveles de proteína C están disminuidos en la sepsis, especialmente en los no sobrevivientes. Los bajos niveles de proteína C pueden deberse al consumo, y los niveles reducidos de trombomodulina (TM) en la superficie celular dificultan su activación. Aunque los niveles de TM en plasma (TM soluble) están habitualmente elevados, ello probablemente no representa un aumento de la producción o secreción de TM, sino un daño celular y una disminuida expresión de la TM en el endotelio vascular. Es importante saber que la forma soluble de TM no es capaz de activar a la proteína C en forma eficiente.

Se ha observado que el sistema fibrinolítico en el humano puede ser activado con bajas dosis de endotoxinas, lo que se evidencia por un aumento de los complejos plasmina-antiplasmina. Esta activación es transitoria y

desaparece a las tres horas de la estimulación con endotoxinas. A partir de allí, la activación es inhibida por la aparición de niveles elevados de factor inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), al mismo tiempo que se activa el sistema de coagulación. Por lo tanto, pocas horas después de la inyección de endotoxinas, se desarrolla un estado procoagulante caracterizado por un imbalance entre trombina y plasmina. Pocas horas después de la estimulación con $\text{TNF}\alpha$, el endotelio también produce y libera PAI-1, que neutraliza al tPA y progresivamente inhibe al sistema fibrinolítico, potenciando el estado procoagulante. Se ha observado que en la sepsis niveles plasmáticos elevados de PAI-1 se asocian con una mala evolución. En definitiva, en la sepsis la fibrinólisis, aunque activada, no es suficiente para contrarrestar la formación de fibrina. El aumento en la formación de fibrina, asociada con la insuficiente fibrinólisis, puede contribuir tanto al daño orgánico como a la mortalidad.

En resumen, la hemostasia es mediada por un fino balance entre fuerzas procoagulantes y anticoagulantes. En la sepsis, no sólo se activa la vía extrínseca, sino que también existe una atenuación de la función anticoagulante con reducción de los niveles de proteína C y antitrombina, disminución de la fibrinólisis y activación de las superficies celulares. En conjunto, estos cambios resultan en una significativa desviación en el balance hemostático, produciendo la generación de trombina y la formación de fibrina.

Fisiopatología de la vasodilatación en el shock séptico

El shock séptico se caracteriza por la presencia de vasodilatación, debida a una inapropiada activación de los mecanismos de vasodilatación y al fracaso de los mecanismos de vasoconstricción.

Se han implicado tres mecanismos en la vasodilatación asociada con el shock séptico (Fig. 107/4): la activación de los canales ATP-sensibles al potasio (K_{ATP} canales) en la membrana plasmática del músculo liso vascular, la activación de la forma inducible de la óxido nítrico sintetasa, y la deficiencia de la hormona vasopresina.

La síntesis no regulada de óxido nítrico, al activar a la guanilato-ciclasa soluble que determina la generación de GMPc , causa defosforilación de la miosina de las células musculares vasculares y por tanto vasorelajación. En adición, la síntesis de óxido nítrico y la acidosis metabólica activan los canales de potasio (K_{ATP} y K_{Ca}) en la membrana plasmática del músculo liso vascular. La resultante

hiperpolarización de la membrana impide que el calcio que media la vasoconstricción inducida por norepinefrina y angiotensina II entre a la célula. Por lo tanto, la hipotensión y la vasodilatación persisten, a pesar de las altas concentraciones plasmáticas de estas hormonas.

En contraste, la concentración de vasopresina plasmática es baja, a pesar de la presencia de hipotensión. Este hallazgo es inesperado, debido a que la concentración de vasopresina plasmática está marcadamente elevada en forma precoz en el shock séptico y hemorrágico. Sin embargo, la liberación masiva de la hormona por la neurohipófisis puede resultar en una subsecuente depleción, de modo que la concentración plasmática de vasopresina es eventualmente muy baja como para mantener la presión arterial. Aunque la respuesta presora a la vasopresina exógena en el shock con vasodilatación puede ser atribuida a diferentes mecanismos, la capacidad de esta hormona de bloquear los canales de K_{ATP} en la musculatura lisa vascular y su interferencia con la señal del óxido nítrico son probablemente los efectos más importantes.

La variabilidad genética en la respuesta inflamatoria sistémica

En la actualidad la variación biológica es ofrecida como una explicación de porque ciertos pacientes desarrollan complicaciones sépticas y otros no, a pesar de la misma severidad de enfermedad y similares factores de riesgo. Se sospecha que una predisposición genética es la responsable de estas diferencias en la evolución, ya que ciertos individuos podrían estar preprogramados para desarrollar una reacción hiperaguda a un determinado insulto. En este sentido, se han descrito asociaciones de polimorfismos específicos en las vías de reconocimiento de antígenos, citoquinas proinflamatorias, citoquinas antiinflamatorias y moléculas efectoras con respuestas específicas ante un estímulo antigénico determinado.

Algunos ejemplos serán suficientes para comprender el concepto precedente. En el gen del CD14 se ha identificado un polimorfismo en -159 que involucra el cambio de una citosina por una timidina. El alelo generado produce un aumento de la expresión del CD14 que se asocia con un aumento importante en el riesgo de desarrollo de shock séptico. Las ratas que presentan una mutación en el TLR-4 son altamente resistentes a la acción de los lipopolisacáridos, y se ha especulado que una mutación en el TLR-4 que produce una variante Asp299Gli puede interrumpir la señal inducida por la unión del lipopoli-

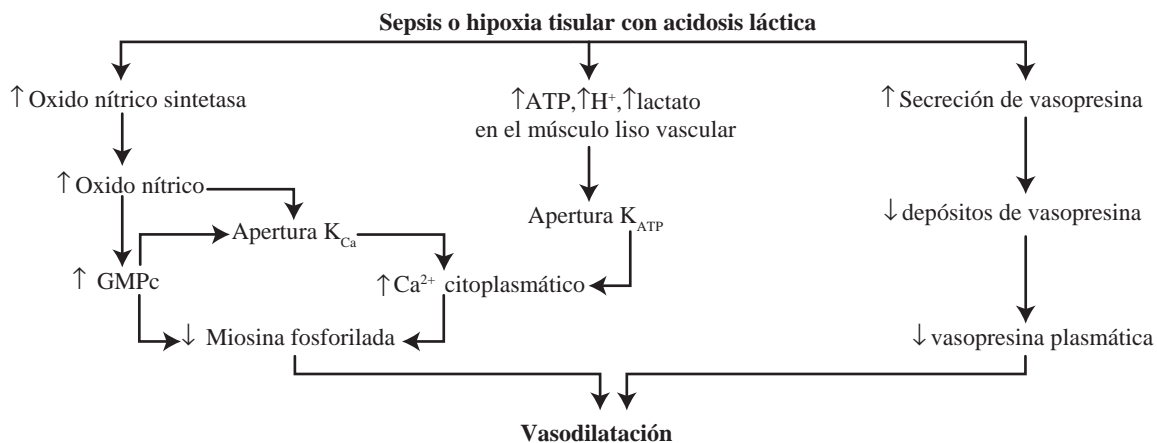


Fig. 107/4.- Mecanismos del shock con vasodilatación.

sacárido. Con respecto a las citoquinas, los portadores del alelo A del TNF- α -308 tienen un riesgo aumentado para el desarrollo de shock séptico, malaria cerebral severa y muerte por sepsis meningocócica. Por su parte, los portadores del genotipo linfotóxina- α +250 AA tienen un riesgo sustancialmente mayor de muerte, y los portadores del LT- α +250 A un riesgo mayor de desarrollo de shock séptico. A la inversa, los portadores del genotipo IL-6-174 GG presentan una mejoría en la sobrevida cuando desarrollan sepsis. Por fin, los portadores del alelo A2 para el IL-1-Ra se encuentran en un riesgo significativo de shock séptico, y la combinación LT- α +250 AA e IL-1-Ra A2/A2 es uniformemente fatal.

En la Fig. 107/5, modificada de Parrillo J. (2007), se realiza una síntesis de los diversos mecanismos involucrados en la sepsis y la respuesta orgánica concomitante.

CUADRO CLÍNICO

El diagnóstico precoz de sepsis en los pacientes graves puede ser extremadamente difícil. Si el paciente séptico no tiene neutropenia, más del 90% de las veces presentará un foco evidente de infección. En pacientes con neutropenia acentuada, de menos de 500 neutrófilos por mm³, en shock séptico, sólo el 50% tiene un sitio definido de infección. Presumiblemente la mayoría de estos pacientes desarrollan una bacteriemia a partir de los gérmenes de la piel o del intestino, como consecuencia de pequeñas áreas de daño que son de difícil diagnóstico clínico.

En alrededor de dos tercios de los pacientes que desarrollan sepsis en una unidad de cuidados críticos, los signos aparecen enmascarados por otras patologías. En consecuencia, es necesario un elevado índice de sospecha

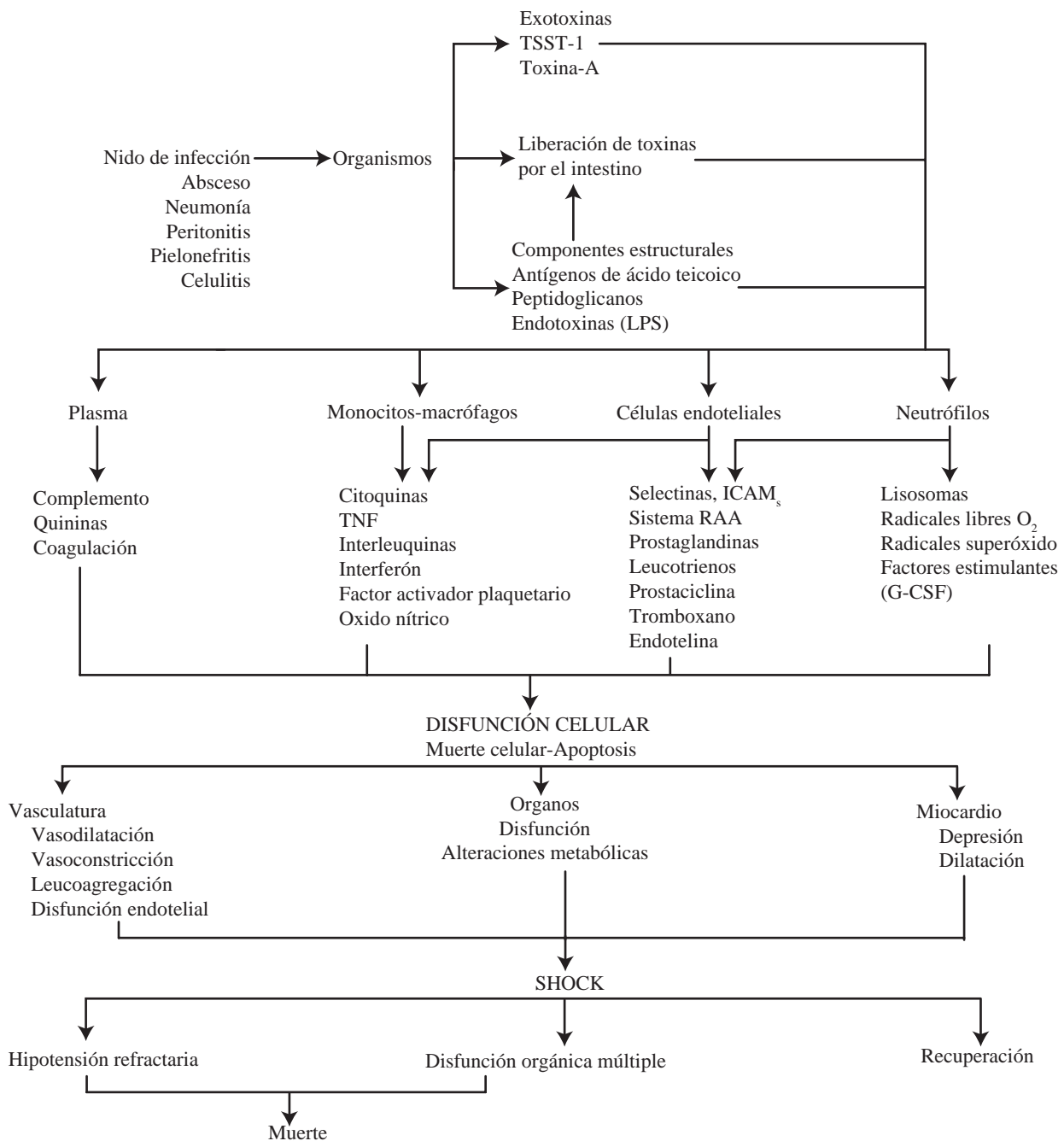


Fig. 107/5- Fisiopatología del shock séptico (Parrillo J.-2007).

para lograr un diagnóstico precoz. Aún cuando se haya establecido el diagnóstico probable de sepsis, puede ser muy dificultoso determinar el foco primario.

Historia clínica. La historia del paciente puede revelar situaciones o procedimientos causales de sepsis. El dolor localizado puede ayudar a indicar el sitio probable de infección. La historia también puede brindar información respecto a la existencia de cualquier deficiencia en los mecanismos de defensa del huésped.

Las infecciones intraabdominales deben ser sospechadas en cualquier paciente que haya sido sometido a cirugía, traumatismo o enfermedades que involucren el colon, intestino delgado terminal, tracto biliopancreático o apéndice.

La existencia de factores predisponentes tales como empleo de inmunosupresores o de antibióticos, enfermedades malignas, diabetes, cirrosis, puede predisponer al desarrollo de microorganismos resistentes.

Examen físico. La fiebre, con o sin escalofríos, puede ser la única manifestación de infección en muchos pacientes; y en otros, con sepsis grave, puede existir hipotermia.

El valor del examen físico del abdomen es extremadamente variable. Si bien en el estudio de Wright el diagnóstico de absceso abdominal y la determinación de su localización se pudo realizar mediante el examen físico en el 75% de los pacientes, la mayoría de las series no informan más de un 20% de éxitos en este sentido.

Formas clínicas. Los pacientes con sepsis pueden presentar una gran variedad de formas clínicas. La agrupación en formas clínicas realizada por R. Wilson parece adecuada:

- 1.- Sepsis precoz, sin shock ni falla parenquimatosa.
- 2.- Recuperación demorada (*Failure to thrive*).
- 3.- Falla pluriparenquimatosa.
- 4.- Shock séptico hiperdinámico.
- 5.- Shock séptico hipodinámico.

1.- Sepsis precoz. La mayoría de los pacientes sépticos se reconocen clínicamente por la presencia de fiebre y escalofríos, aunque en ocasiones pueden ser totalmente asintomáticos e incluso estar hipotérmicos. Muchos pacientes bacteriémicos, aun cuando estén afebriles, manifiestan ciertos signos y síntomas indicativos de la posibilidad de infección (Tabla 107/6).

Los cambios en el estado mental pueden constituir

Tabla 107/6.- Indicadores clínicos de sepsis.

Temperatura corporal	Sistema nervioso central
Fiebre	Desorientación
Hipotermia	Confusión mental
Aparato cardiovascular	Coma
Taquicardia	Hematológicas
Taquiarritmias	Leucocitosis o leucopenia
Aumento de requerimientos de fluidos	Aumento de los neutrófilos en banda
Hipotensión	Trombocitopenia
Aparato respiratorio	Marcadores de CID
Taquipnea	Aparato digestivo
Alcalosis respiratoria	Ileo
Aumento A/a O ₂	Ictericia
Hipoxemia	Intolerancia a la nutrición
Radiografía de tórax anormal	Renal
Metabolismo	Aumento de la creatinina
Hiper glucemia o hipoglicemia	Oliguria
Acidosis láctica	Poliuria inapropiada

signos iniciales de sepsis. Lo primero que se altera es la atención y luego el sentido de orientación, el lenguaje y el reconocimiento. El paciente aparece confuso, y a medida que el cuadro progresa puede llegar al coma. Este cuadro se ha definido como encefalopatía de la sepsis.

La taquipnea es un signo universal de la sepsis y puede ser una manifestación del estrés de la situación o un cambio intrínseco que ocurre en el pulmón. La presencia de alcalosis respiratoria con una PaO₂ normal es frecuente, pero el hallazgo de una PaO₂ descendida o de un aumento del gradiente A-a O₂ puede ser evidencia incipiente de un Síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Cuando se realiza el monitoreo hemodinámico de estos pacientes, habitualmente presentan cambios sugestivos de sepsis, con un volumen minuto cardíaco elevado y una resistencia periférica baja.

No son infrecuentes los trastornos digestivos en los pacientes sépticos, incluyendo intolerancia a la nutrición oral, ileo prolongado, ictericia y aumento de las enzimas hepáticas.

En ciertas ocasiones, los pacientes se presentan con una coagulopatía y pocos síntomas de sepsis. Inicialmente pueden estar trombocitopénicos, un hallazgo común en las bacteriemias, en particular en los niños. En la evaluación, los pacientes que sangran pueden tener una coagulopatía de consumo y evidenciar otros signos clínicos de CID. Las manifestaciones cutáneas de la sepsis responden habitualmente a fenómenos embólicos o de CID localizada (Fig. 107/6 a 107/12).

2.- *Recuperación demorada.* En los pacientes ancianos,



Fig. 107/6.- CID en paciente con sepsis secundaria a transfusión con sangre contaminada.



Fig. 107/7.- Lesiones embólicas múltiples en sepsis estafilocócica.

particularmente con traumatismos, malnutrición o enfermedad maligna, la recuperación suele ser extremadamente lenta, pero ello también puede deberse a una sepsis insospechada.

Los mecanismos de defensa de estos pacientes pueden estar alterados, de tal manera que se hacen evidentes pocos signos de sepsis y sólo existe febrícula y moderada leucocitosis. El paciente puede aparecer letárgico, con gases en sangre aceptables, aunque con cierta propensión a la hipoxemia. La presión arterial y el volumen minuto cardíaco son adecuados, pero cualquier tendencia a la restricción hídrica o a la administración de diuréticos puede provocar una hipovolemia relativa. La función gastrointestinal tarda en recuperarse y se mantiene un ileo prolongado. Las funciones renal y hepática son adecuadas, pero se requieren aportes substanciales de fluidos para asegurar una buena diuresis.

Meakins ha descrito un cuadro clínico peculiar, denominado sepsis clínica abacteriémica, que ocurre en pacientes con indicios de una infección sistémica pero con cultivos negativos. Se caracteriza por una hipoxemia de comienzo brusco, hiperbilirrubinemia, falla renal, trombocitopenia, sangrado gástrico e hipotensión transitoria, en ausencia de hemocultivos positivos o de un sitio clínico de infección. Estos pacientes tienen el mismo pronóstico que aquéllos con sepsis y evidencia bacteriológica, certificando su gravedad. Sólo el 30% sobrevive, y en los que mueren el sitio de infección más frecuente en la autopsia es el pulmón.

3.- *Síndrome de disfunción orgánica múltiple*. El Síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM) se puede definir

como un síndrome clínico caracterizado por el desarrollo de una disfunción fisiológica progresiva pero potencialmente reversible en dos o más órganos o sistemas, y que aparece en el curso de un trastorno agudo de la homeostasis.

Se admite que la falla pluriparenquimatosa puede ser una importante característica de la sepsis. En uno de los primeros trabajos sobre el tema, Eisemans y col. describieron 42 pacientes posoperatorios con falla pluriparenquimatosa, siendo la sepsis el factor causal en el 70% de ellos. Se debe tener presente que hasta el 50% de los pacientes con falla pluriparenquimatosa presentan hemocultivos reiteradamente negativos, aun cuando existan evidencias de sepsis avanzada hasta en el 90% de los mismos.

4.- *Shock séptico hiperdinámico*. En forma característica, los pacientes con shock séptico hiperdinámico presentan vasodilatación y piel seca, caliente y enrojecida. Se considera que estos pacientes se encuentran en shock si reúnen las siguientes características:

- a.- Disminución de la presión arterial sistólica por debajo de 90 mm Hg o descenso de más del 25% de su valor basal.
- b.- Disminución del volumen urinario por debajo de 25 mL/hora.
- c.- Desarrollo de una acidosis metabólica.
- d.- Disminución del consumo de oxígeno por debajo de 130 mL/min/m².
- e.- Requerimiento de inotrópicos.

Aun en presencia de hipotensión severa, el volumen minuto cardíaco es normal o elevado, en particular si se mantiene una adecuada volemia. La presencia de anemia o cirrosis aumenta aún más el volumen minuto cardíaco.



Fig. 107/8.- Trastorno severo de perfusión en paciente con sepsis por *Pseudomonas aeruginosa*.



Fig. 107/9.- Embolias múltiples en sepsis por *Candida albicans*.

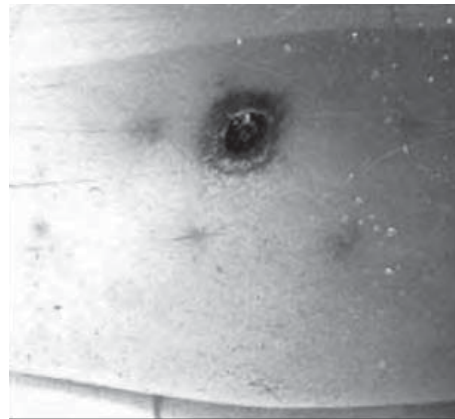


Fig. 107/10.- Característico ectima gangrenoso producido por lesión embólica en sepsis por *Pseudomonas aeruginosa*.

A pesar de un volumen minuto cardíaco normal o elevado, el consumo de oxígeno en el shock hiperdinámico tiende a ser bajo.

5.- *Shock séptico hipodinámico*. El shock séptico hipodinámico puede presentarse en el inicio del proceso o al final del mismo. En el inicio del proceso, el shock hipodinámico es consecuencia de la hipovolemia. Rivers y col. comprobaron que en este momento es característica la presencia de elevados niveles de lactato y una ScvO₂ baja. Si se logran corregir estos parámetros con un adecuado aporte de volemia y eventualmente drogas vasoconstrictoras y/o inotrópicas, el pronóstico es muy favorable.

Cuando el shock hipodinámico aparece en la etapa avanzada de la sepsis, el pronóstico es muy malo. No se relaciona con el tipo de bacteria desencadenante. Con el aumento de la vasoconstricción, la piel aparece fría, moteada o cianótica, y se desarrolla una oliguria progresiva. El pronóstico del shock séptico hipodinámico es muy grave si no se logra corregir con el adecuado aporte de volemia, presentando en este caso una mortalidad cercana al 100%.

Manifestaciones hemodinámicas. La hipovolemia es un factor importante de inestabilidad circulatoria en prácticamente todos los pacientes sépticos. Múltiples factores disminuyen el volumen intravascular efectivo en estos casos, incluyendo el aumento en la capacitancia venosa y el encharcamiento periférico, el aumento generalizado de la permeabilidad microvascular, la deshidratación asociada con la enfermedad de base o por pérdidas insensibles, tales como vómitos, diarreas o poliuria inapropiada.

Estudios experimentales y clínicos sugieren que el encharcamiento venoso en el lecho esplácnico y en otros lechos regionales, asociado al aumento de la presión capilar, son factores significativos que comprometen el volumen circulatorio efectivo en la sepsis. Esta lesión

microvascular determina un aumento de la permeabilidad endotelial que facilita la trasudación de fluidos hacia el intersticio, con la formación de edema intersticial; y como consecuencia de la coagulación intravascular se producen obstrucciones de la microvasculatura que reducen el número de capilares disponibles para el intercambio. En estas condiciones, tanto el flujo convectivo como difusivo del oxígeno se ve disminuido, y se produce isquemia tisular.

El aumento generalizado de la permeabilidad microvascular es particularmente prominente en áreas de infección localizada, tales como la cavidad peritoneal durante la peritonitis; y puede determinar el desplazamiento extravascular de grandes volúmenes de agua y proteínas plasmáticas. La disminución de la presión coloidosmótica contribuye a agravar los efectos del aumento de la permeabilidad.

En pacientes con sepsis se ha descrito una poliuria inapropiada debida a la alteración de la capacidad de concentración renal. La misma se caracteriza por la presencia de un volumen urinario aumentado a pesar de una hipotensión significativa. El mecanismo responsable de esta respuesta no es claro, pero puede incluir una isquemia tubular transitoria y/o un lavado de los osmoles medulares. La hiperglucemia puede contribuir produciendo una diuresis osmótica.

La presencia de hipovolemia en las etapas iniciales de la sepsis justifica que estos pacientes se presenten con un estado hipodinámico relativo, caracterizado por presiones de lleno ventriculares bajas y volumen minuto cardíaco normal o disminuido. El adecuado reemplazo de fluidos permite poner en evidencia el estado hiperdinámico característico de la sepsis. Si no se reconoce adecuadamente la hipovolemia durante la sepsis, se mantiene un estado de bajo gasto cardíaco y aumenta la mortalidad.

En la Tabla 107/7 se indican las distintas características hemodinámicas de la sepsis severa precoz y del shock séptico. Se puede comprobar que los niveles de lactato y de ScvO₂ o SvO₂ pueden utilizarse como marcadores adecuados de la hipoxia tisular global durante las diversas etapas de la sepsis.

La disfunción cardíaca en la sepsis. En varios modelos de sepsis se ha constatado una reducción de la contractilidad miocárdica. Los estudios más recientes han utilizado predominantemente la ecocardiografía. En pacientes que se presentan con hipotensión, la presencia de una función ventricular izquierda hiperdinámica, con una fracción de eyección (FE) >55% durante la resucitación inicial, es predictiva de sepsis. En un estudio secuencial (Jardin y col.) los pacientes con inestabilidad hemodinámica en shock séptico presentaban un volumen de fin de

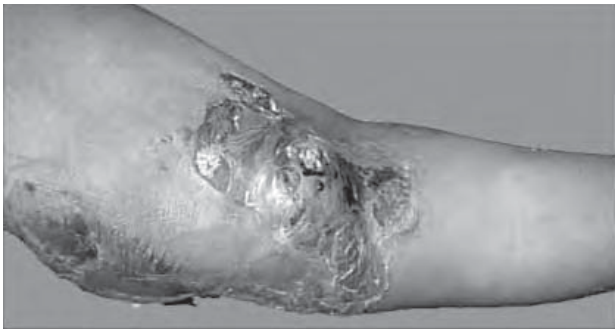


Fig. 107/11.- Celulitis supurada sobre fistula arteriovenosa para hemodiálisis producida por *Staphylococcus aureus*.

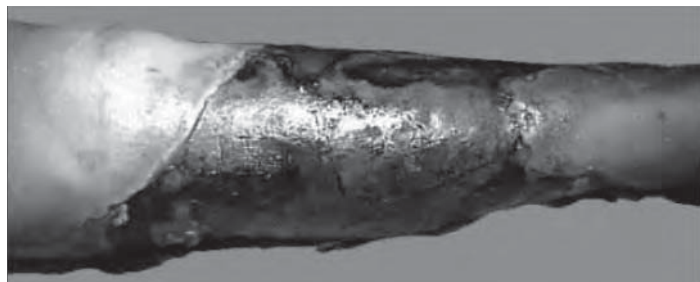
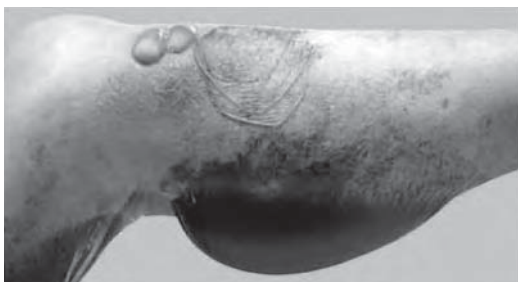


Fig. 107/12.- Severa lesión ampollar en sepsis por *Pseudomonas aeruginosa* en paciente con neutropenia por tratamiento quimioterápico.

Tabla 107/7.- Patentes hemodinámicas de la sepsis severa precoz y del shock séptico.

	PAM	PVC	ScvO ₂	Lactato	IC	RVS
Hipovolemia	Variable	↓	↓	↑	↓	↑
Compensado y vasodilatado	Normal o ↓	Normal	↑	Variable	↑	↓
Depresión miocárdica	Variable	↑	↓	↑	Normal o ↓	Normal o ↑
Deterioro de la utilización periférica de O ₂ (hipoxia citopática)	Variable	Normal	↑	↑	Variable	↓, Normal o ↑

PAM: presión arterial media; PVC: presión venosa central; ScvO₂: saturación venosa de oxígeno; IC: índice cardiaco; RVS: resistencia vascular sistémica

diástole ventricular izquierdo normal pero una FE deprimida, y un volumen de eyección muy reducido. Uno de cada seis presentaban severa hipokinesia con una FEVI <30%. El volumen de fin de diástole ulteriormente aumentaba en los sobrevivientes, pero tendía a disminuir en los no sobrevivientes. En otros estudios de shock séptico prolongado, el 24 al 44% de los pacientes presentaron una disfunción sistólica ventricular izquierda. Es de destacar que la presencia de necrosis miocárdica extendida no es un hallazgo característico de la sepsis en los humanos.

Aunque se desconocen los agentes endógenos precisos que producen la depresión miocárdica en la sepsis, estudios recientes han identificado la combinación del TNF α y la IL1 β como elementos importantes en la patogénesis de esta depresión cardíaca. Por otra parte, se han identificado en los miocitos humanos *toll-receptors* (TLR), incluyendo TLR2, TLR4 y TLR6. En tal sentido, una respuesta inmune innata disregulada dentro del compartimento cardíaco podría contribuir significativamente a la fisiopatología de la disfunción miocárdica inducida por la sepsis. Estos hallazgos indican que la activación por la endotoxina a través del TLR4 sería responsable, al menos en parte, de la inducción de mediadores proinflamatorios en el corazón durante el shock endotóxico.

Recientemente, Rudiger y Singer, en una actualización sobre los mecanismos que inducen la disfunción cardíaca durante la sepsis, consideran que dicha disfunción responde a cambios en la micro y macrocirculación, disfunción autonómica, y depresión miocárdica intrínseca inducida por la inflamación. Los mecanismos de depresión miocárdica incluirían la subregulación de las vías adrenérgicas, alteraciones en el tráfico intracelular de calcio, y alteración del acoplamiento electromecánico a nivel miofibrilar. La disfunción mitocondrial parece desempeñar un rol central en la disfunción orgánica inducida por la sepsis, y tendría su correlato a nivel cardíaco.

El reconocimiento precoz y la terapia de soporte agresiva de la disfunción miocárdica asociada con la sepsis son importantes a fin de reducir la mortalidad de pacientes con shock séptico. Recientemente, algunas determinaciones bioquímicas tales como el dosaje de troponina y del péptido natriurético atrial (BNP) se han reconocido como marcadores tempranos de la disfunción miocárdica de la sepsis.

Los flujos sanguíneos regionales. Los pacientes que aparentan estar estables hemodinámicamente pueden presentar un estado de shock compensado, en el cual existe una distribución inadecuada del flujo sanguíneo y de la oxigenación tisular. La disponibilidad de oxígeno a ciertos órganos, tales como el riñón, y especialmente el lecho esplácnico, se encuentra reducida en forma desproporcionada, por una redistribución del volumen minuto cardíaco a otros órganos, en particular el cerebro, corazón y músculo esquelético.

La mala distribución del flujo sanguíneo y la inadecuada

disponibilidad de oxígeno en determinadas regiones probablemente contribuyan a la patogénesis de la disfunción orgánica múltiple. En este contexto, el flujo sanguíneo esplácnico es de particular interés. En la sepsis severa, el requerimiento de oxígeno esplácnico elevado en forma desproporcionada, aumenta el riesgo de hipoxia tisular, a pesar de la presencia de un flujo regional normal o aún aumentado. En adición, las drogas vasoactivas utilizadas para aumentar el volumen minuto cardíaco o para corregir la hipotensión, pueden deteriorar el flujo sanguíneo regional y la oxigenación tisular, a pesar de estabilizar globalmente la hemodinamia y mejorar la disponibilidad de oxígeno sistémica.

En la sepsis, la relación entre flujo sanguíneo, aporte de oxígeno y demanda de oxígeno en los órganos esplácnicos se encuentra alterada. En el intestino, por otra parte, la oxigenación de la mucosa está más severamente afectada que la de las capas profundas de la pared. La alta demanda metabólica de la mucosa en relación a la de la *muscularis mucosae* hace que la mucosa sea más vulnerable a la reducción del aporte de oxígeno.

La inadecuada oxigenación tisular de la mucosa es un evento significativo en el curso de la enfermedad crítica, debido a que se asocia con un aumento en la permeabilidad y subsecuente daño directo de la misma. El daño de la mucosa puede facilitar la traslocación bacteriana y tóxica, habiéndose atribuido a esta traslocación un rol patogénico en el desarrollo de la falla pluriparenquimata y de las infecciones nosocomiales, en particular la neumonía.

DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES

La evaluación de los pacientes sépticos sin signos de localización plantea un serio problema diagnóstico. En los pacientes severamente enfermos con disfunción orgánica múltiple o con alteración del estado de conciencia, puede ser muy difícil el reconocimiento del lugar de origen de la sepsis. En estos casos, las técnicas de diagnóstico por imágenes pueden ser útiles para poder lograr una aproximación diagnóstica.

La metodología recomendada consiste en utilizar una serie de exámenes guiados para evaluar los lugares más comunes de infección. La secuencia incluye radiografía y eventual tomografía de senos faciales, radiografía de tórax, ecografía o preferentemente tomografía de abdomen, seguida por la aspiración guiada si se detecta un área sospechosa. La ventaja principal de esta metodología es que incluye los sitios anatómicos más comunes de infección y puede ser realizada en forma rápida. Un método alternativo es la evaluación centellográfica de cuerpo entero con Ga⁶⁷ o con glóbulos blancos marcados con I¹¹¹. Si es positivo, este examen debe ser seguido por un método imagenológico que permita caracterizar mejor la anomalía.

No existe un consenso global sobre la secuencia apropiada de exámenes en esta población particularmente di-

fácil. En los pacientes graves en terapia intensiva, nuestra recomendación es empezar con una técnica imagenológica concreta, en particular la tomografía, y si es negativa, seguir con un centellograma (Fig. 107/13 a 107/19). En pacientes menos críticos, o con fiebre de origen desconocido, se puede realizar un estudio con radionucleótidos como test inicial. Si el proceso es agudo, con menos de tres semanas de evolución, el centellograma con glóbulos blancos marcados es el preferido. En caso de fiebre de larga duración, se aconseja el empleo de Ga⁶⁷.

LABORATORIO

La anemia en los pacientes sépticos, como en otros pacientes críticos, puede deberse a múltiples causas. La pérdida de sangre puede ser secundaria a flebotomías, hemorragia oculta o evidente, desordenes de coagulación o circuitos extracorpóreos. El aumento en la destrucción de glóbulos rojos puede ser secundario a mecanismos no inmunes, tales como la coagulación intravascular diseminada. La producción de glóbulos rojos puede estar disminuida debido a infiltración de la médula ósea por infección o enfermedad maligna, o por acción de drogas. En los pacientes sépticos puede ser importante la interferencia con la utilización de hierro y la inadecuada producción de eritropoyetina. Ciertas citoquinas inflamatorias tales como el TNF, la interleuquina 1, el factor de crecimiento β y ciertas prostaglandinas han demostrado inhibir la producción de eritropoyetina inducida por la hipoxia.

La leucocitosis y la fórmula leucocitaria son características. Existe una leucocitosis de 12.000 a 30.000 elementos/mm³, con neto predominio de neutrófilos. Se debe recordar, sin embargo, que en la sepsis grave no es infrecuente el hallazgo de leucopenia.

La cifra de plaquetas está generalmente descendida, próxima a 100.000 por mm³, pero no llega a los niveles que determinan una diátesis hemorrágica. En efecto, la trombocitopenia de la sepsis surge o coexiste con una intensa activación plaquetaria y aumento de la interacción plaquetas-endotelio, lo que inclina el proceso hacia la trombogénesis.

Durante los estados sépticos, aun sin llegar al shock, es frecuente comprobar un aumento de la glucemia. En las formas menores, los niveles en ayunas son normales, pero se observa una intolerancia a la administración de glucosa.

Existe hiperazoemia por lisis excesiva de proteínas tisulares durante el estado hipercatabólico de la sepsis. Si se produce una insuficiencia renal aguda, la concentración de urea y de creatinina aumenta significativamente.

Deysme y col. han comprobado una disminución significativa de los niveles de albúmina sérica durante el período febril del shock séptico.

Los principales trastornos electrolíticos en el shock son hipocloremia, hiponatremia e hiperpotasemia. Su reconocimiento sirve para orientar en forma adecuada la terapéutica, ya que estas alteraciones repercuten significativamente sobre la función miocárdica. Un hallazgo frecuente es la hipofosfatemia.

En el comienzo del shock séptico es característica la alcalosis respiratoria, consecuencia de la hipocapnia producida por la hiperventilación. En este momento, la hipocapnia sobrecompensa la acidosis metabólica que comienza a aparecer. Si el shock persiste, se presenta una acidosis progresiva con aumento del ácido láctico, que la hiperventilación

no alcanza a compensar. En el estadio terminal, cuando se agrega la insuficiencia respiratoria, habrá una acidosis mixta, con hipercapnia y lactacidemia.

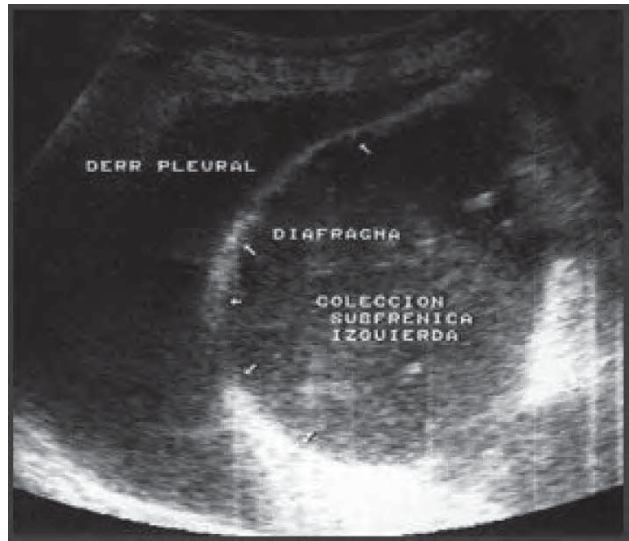


Fig. 107/13.- Ecografía abdominal. Absceso subfrénico polimicrobiano.

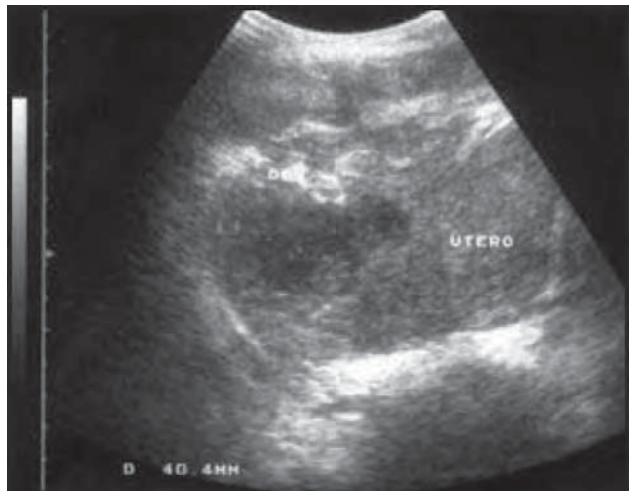


Fig. 107/14.- Ecografía pélvica. Absceso uterino poscesárea.

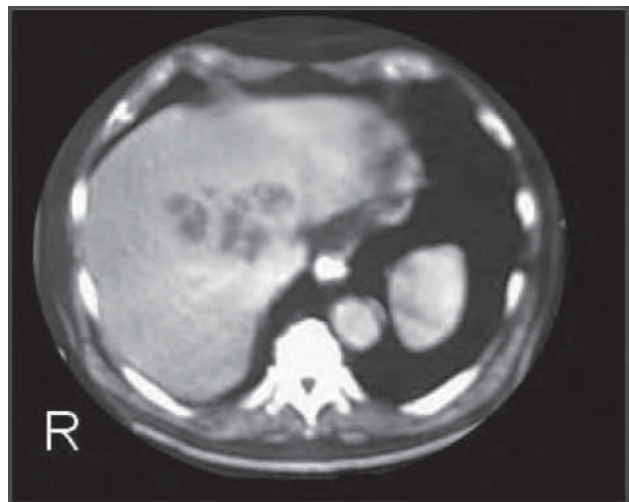


Fig. 107/15.- TAC de abdomen. Absceso hepático.

En muchas formas de shock, el aumento de la concentración de lactato en sangre refleja el metabolismo anaerobio debido a la hipoperfusión, pero la interpretación de los niveles de lactato en los pacientes sépticos no es siempre sencilla. Una serie de estudios han sugerido que el aumento en la concentración de lactato en la sepsis puede ser el resultado de alteraciones metabólicas celulares más que de la hipoperfusión global. La glicolisis acelerada, la elevada producción de piruvato y la disminución del *clearance* por el hígado pueden contribuir al aumento del lactato en sangre.

En el shock séptico suelen observarse modificaciones de la coagulación sanguínea. La reacción es típicamente bifásica, con una fase inicial de hipercoagulabilidad, seguida tardíamente, por el consumo de factores, de una hipocoagulabilidad. Recientemente se ha insistido en la importancia del dosaje de antitrombina para el diagnóstico temprano de la sepsis grave. En efecto, se ha comprobado que en forma constante y significativa se produce un descenso precoz de sus niveles en pacientes sépticos.

La proteína C activada es una serino proteasa que inhibe a los factores de coagulación Va y VIIIa, bloqueando como consecuencia la generación de trombina. La pro-

teína C activada también exhibe una actividad profibrinolítica por su capacidad de neutralizar al PAI-1 o por limitar la activación del TAFI limitando la generación de trombina. Varios estudios han demostrado que durante la sepsis severa existe una deficiencia adquirida de proteína C. Los niveles bajos de proteína C en la sepsis presumiblemente son consecuencia de una coagulopatía de consumo, aunque también podría jugar un rol la disminución de la producción.

La determinación de la PaO₂ es un buen índice del funcionamiento pulmonar en el paciente séptico. En un estudio de McLaughlin se comprobó que en todos los pacientes en shock séptico existía una PaO₂ baja en el momento de la admisión. La terapéutica con respirador mejora la saturación de oxígeno, hasta llevarla a valores aceptables en la mayoría de los pacientes. No obstante, la relación PaO₂/FiO₂ puede continuar alterada.

Las investigaciones bacteriológicas son imprescindibles en la evaluación de los pacientes sépticos. En forma ideal se deberán tomar muestras de sangre, orina y toda secreción dudosa antes del inicio de la terapéutica antibiótica.

Sierra y col. han demostrado que dentro de un corto espacio de tiempo los niveles de proteína C reactiva son significativamente más elevados en pacientes con sepsis que en pacientes con SRIS de origen no séptico. Un valor de proteína C reactiva por encima de 8 mg/dl es altamente predictivo de infección, cuando se realiza dentro de las primeras 24 horas que siguen al desarrollo de signos de respuesta inflamatoria. Algunos estudios han propuesto la proteína C reactiva como un marcador biológico de infección y un criterio diagnóstico de sepsis, pero otros insisten en la escasa especificidad diagnóstica del examen. El dosaje de proteína C reactiva es un signo complementario de la respuesta del huésped a la infección y debe ser interpretado en el contexto clínico en combinación con otros signos de respuesta inflamatoria, otros signos clínicos de infección y los datos bacteriológicos.

Se han investigado múltiples marcadores biológicos tendientes a establecer el diagnóstico de sepsis. En la actualidad se ha reconocido la utilidad del dosaje por inmunoluminiscencia de la procalcitonina, molécula precursora de la calcitonina humana. En pacientes con in-

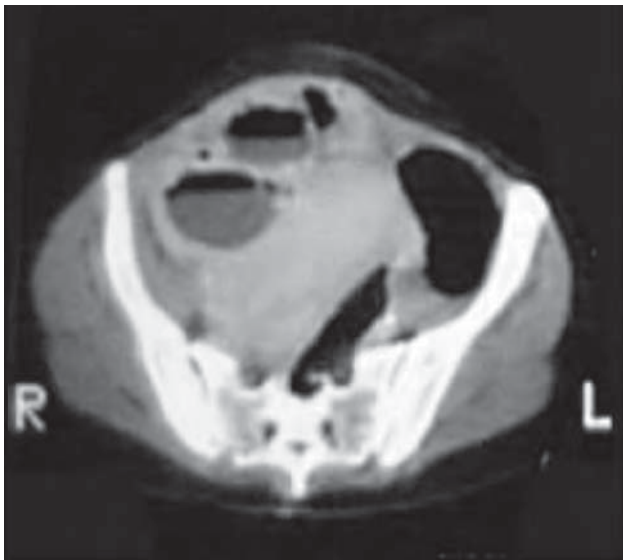


Fig. 107/16.- TAC de pelvis. Absceso periuterino.



Fig. 107/17.- Absceso estafilocócico del psoas derecho con trombo en vena cava inferior y embolismo pulmonar séptico.



fecciones severas bacterianas, micóticas y parasitarias, y en la sepsis, la procalcitonina se presenta como una proteína estable que puede hallarse en concentraciones muy elevadas en la sangre. Sin embargo, en un metaanálisis reciente (Tang y col.), se comprobó que el dosaje de procalcitonina no permite diferenciar en forma específica la sepsis de otras causas no infecciosas de respuesta inflamatoria sistémica.

El consumo de oxígeno. En condiciones fisiológicas, cuando aumenta la demanda de oxígeno se produce un aumento concomitante en el consumo (VO_2), lo cual se logra a expensas de un aumento en la disponibilidad de oxígeno (DO_2), habitualmente por un aumento en el volumen minuto cardíaco (VMC); de un aumento en la extracción de oxígeno [$ERO_2 = (Ca-Cv)/Ca$] o de una combinación de ambos.

En presencia de sepsis, la demanda de oxígeno generalmente está aumentada en relación con la respuesta inflamatoria. Tanto el aumento en el índice cardíaco como en la ERO_2 pueden estar limitados. Como ya se adelantó, aunque el índice cardíaco habitualmente es normal o elevado, la contractilidad cardíaca puede estar disminuida. La ERO_2 también puede estar alterada por mecanismos complejos que involucran la disminución de la sensi-

bilidad de los receptores adrenérgicos, obstrucción microvascular, liberación de sustancias vasoactivas y lesión endotelial.

Aunque se admite que la sepsis severa se caracteriza por un índice cardíaco alto y una baja ERO_2 por los tejidos, los estudios clínicos no siempre demuestran esta patente, constatándose con frecuencia variaciones múltiples de dichos parámetros. Ronco y col. en pacientes sépticos terminales a los cuales se suspendieron todas las medidas de soporte vital hemodinámico, comprobaron que la DO_2 crítica fue de alrededor de 180 mL/min/m², con un valor de ERO_2 de alrededor del 60%, mucho mayor del citado en otros trabajos.

Estudios iniciales tendientes a evaluar la relación entre disponibilidad y consumo de oxígeno en los pacientes sépticos y con SDRA sostuvieron la existencia de una dependencia patológica en el consumo en relación con la disponibilidad, es decir que incrementos sucesivos de la disponibilidad se asociaban con incrementos significativos del consumo, aceptándose que ello estaba destinado a pagar una presunta deuda de oxígeno adquirida en condiciones de isquemia tisular.

Al momento actual, se exige que todo estudio destinado a evaluar el comportamiento del oxígeno en un paciente séptico cumpla con tres aspectos metodológicos. Primero, debido a que los valores de la DO_2 y del VO_2 calculados a partir del principio de Fick se derivan de datos comunes tales como el VMC, y el CaO_2 y CvO_2 , es natural que se produzca un acoplamiento matemático y que las variaciones tiendan a seguir la misma tendencia. Para evitar este error es necesario obtener ambos valores por distintos métodos, por ejemplo el VO_2 utilizando la calorimetría. Segundo, debido a que en muchas condiciones la variable independiente es el consumo de oxígeno y no el aporte, y que demandas variables de oxígeno inducen cambios proporcionales en la DO_2 , es razonable asumir que el VO_2 y la DO_2 puedan variar en forma paralela cuando varía la demanda. Esto se evita manteniendo una demanda constante, minimizando la actividad muscular y simpática con sedación, parálisis y ventilación asistida, y evitando realizar determinaciones cuando la diferencia de temperatura corporal entre ellas supere un grado. Tercero, para poder establecer el grado con el cual covarían el VO_2 y la DO_2 , deben ser calculados para cada sujeto múltiples pares de datos, en un amplio rango de valores de DO_2 .

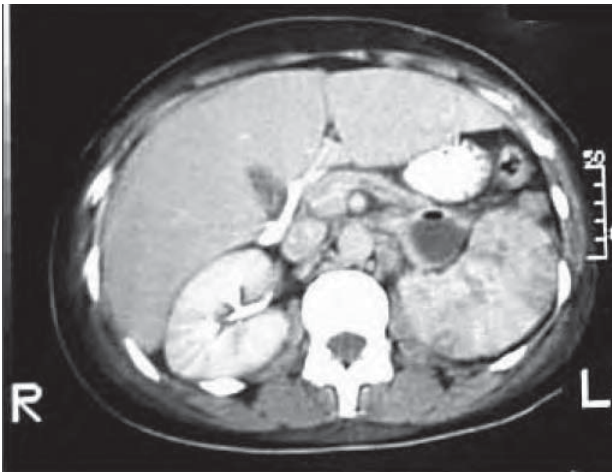


Fig. 107/18.- Pielonefritis enfisematosa (obsérvese el gas en el ureter dilatado); secundaria a litotricia extracorpórea en paciente diabética. Germen aislado: *E. coli*. Requirió nefrectomía.

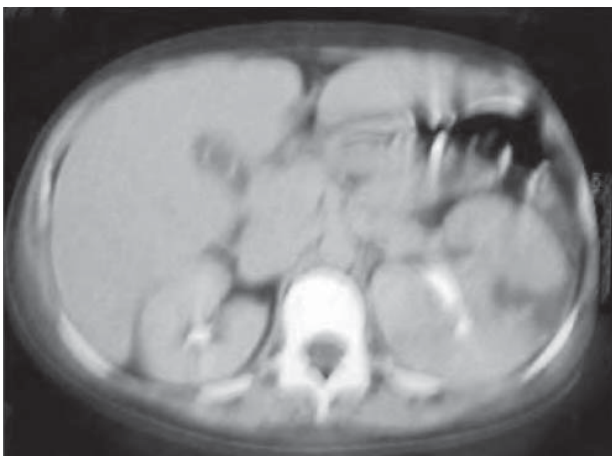


Fig. 107/19.- Síndrome de dificultad respiratoria aguda en paciente diabética portadora de pielonefritis con abscesos renales. Requirió nefrectomía izquierda.

Cuando los tres criterios precedentes se cumplen, no se encuentra ninguna covariancia entre el consumo y la disponibilidad de oxígeno, lo cual establece que no existe una dependencia patológica del consumo, o sea que no existiría una falla en el mecanismo de extracción tisular de oxígeno, por lo menos para el organismo en su totalidad, no excluyéndose la posibilidad de la existencia de variaciones en los consumos regionales. Otros autores, sin embargo, postulan que en algunas circunstancias particulares, como en los pacientes en shock séptico o con un aumento del nivel de lactato e hipotensión arterial, esta dependencia del consumo con respecto a la disponibilidad podría ser real.

Los conceptos precedentes tienen implicancias prácticas. En efecto, algunos grupos de trabajo, aceptando la existencia de una dependencia patológica del VO_2 de la DO_2 , han propuesto el empleo de medidas terapéuticas destinadas a elevar significativamente la DO_2 . Al momento actual, estos criterios no parecen aceptables, sugiriéndose una moderación en las medidas destinadas a optimizar la DO_2 (ver tratamiento).

Saturación venosa de oxígeno. La saturación de la oxihemoglobina en la sangre venosa mezclada (SvO_2) puede ser medida en los pacientes con un catéter en la arteria pulmonar, ya sea en forma intermitente en la muestra de sangre obtenida del extremo distal del catéter, o en forma continua utilizando un oxímetro de fibra óptica. La SvO_2 depende del volumen minuto cardiaco, de la demanda de oxígeno, de la concentración de hemoglobina y de la saturación de oxígeno. La SvO_2 refleja el balance entre la disponibilidad de oxígeno y el consumo, y puede estar disminuida cuando el aporte de oxígeno es insuficiente en relación con los requerimientos de los tejidos. El valor normal de SvO_2 es de 70-75% en los pacientes críticos, pero la SvO_2 puede estar elevada en los pacientes sépticos debido a la mala distribución del flujo sanguíneo, de modo que los valores deben ser interpretados en el contexto del cuadro hemodinámico total. A pesar de ello, si la SvO_2 permanece baja a despecho de haber obtenido los otros objetivos de la resucitación, ello sugiere un aumento de la extracción de oxígeno y por tanto una resucitación potencialmente incompleta. Debido a la mayor facilidad en su determinación, en la actualidad se prefiere emplear el nivel de saturación de oxígeno de la vena cava superior ($SvcO_2$). Si bien la relación entre la SvO_2 y la $SvcO_2$ es compleja, ambas parecen ser indicadores útiles de la severidad de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento en disturbios cardiovasculares de distintos orígenes. Un estudio reciente (Rivers y col.) ha demostrado

Tabla 107/8.- Distintos elementos contribuyentes al desarrollo de shock en el shock séptico.

Hipovolemia (disminución del lleno cardiaco)
Pérdida capilar (hipovolemia absoluta)
Venodilatación (hipovolemia relativa)
Cardiogénico
Disminución de la contractilidad
Obstrutivo
Aumento de la resistencia vascular pulmonar
Distributivo (hipoperfusión a pesar de un VMC normal o elevado)
Macrovascular
Disminución del flujo sanguíneo esplácnico
Microvascular
Shunteo
Citotóxico
Incapacidad celular de utilización de oxígeno, a pesar de un adecuado aporte

que el control de la saturación de oxígeno en la sangre de la vena cava superior ($SvcO_2$) puede ser una valiosa guía en la resucitación temprana (ver más adelante).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Nada contribuye más a realizar el diagnóstico de sepsis sistémica y shock séptico que la sospecha de que un paciente está séptico, y la toma de muestras para exámenes bacteriológicos en el momento apropiado. Un hecho fundamental a tener en cuenta es que en el paciente con sospecha de shock séptico, existen múltiples causas concurrentes del shock (Tabla 107/8), lo que puede confundir en primera instancia el diagnóstico definitivo de la enfermedad.

De todas las manifestaciones clínicas que se han imputado al shock séptico, muy pocas o ninguna son patognomónicas. El paciente con fiebre, cambios en el estado mental, taquicardia, taquipnea e hipotensión puede tener una serie de enfermedades de naturaleza no infecciosa (Tabla 107/9).

La diferencia entre estas entidades es imprescindible, ya que la terapéutica correcta debe ser iniciada lo más precozmente posible. A menudo es necesario instaurar un tratamiento común para el paciente en shock, utilizando una pronta metodología diagnóstica que permita realizar una aproximación al proceso causal para instaurar la terapéutica definitiva.

INDICADORES PRONÓSTICOS

Kreger y McCabe establecieron hace años una serie de

Tabla 107/9.- Diagnóstico diferencial del shock séptico.

Emergencias cardiovasculares	Trastornos endocrino-metabólicos
Infarto de miocardio	Insuficiencia suprarrenal aguda
Tromboembolismo pulmonar	Feocromocitoma
Taponamiento cardiaco	Delirium tremens
Aneurisma de aorta complicado	Intoxicaciones
Shock hipovolémico	Metales pesados
Hemorragia aguda	Metildopa
Pancreatitis aguda	Varios
Gran quemado	Reacción aguda por pirógenos
Shock anafiláctico	Hemólisis intravascular
Injuria térmica	Coagulación intravascular diseminada
Hipotermia	Embolismo graso
Hipertermia	

indicadores pronósticos en los pacientes con sepsis. La primer gran clasificación que realizaron fue en pacientes con enfermedad de base rápidamente fatal, fatal en última instancia y no fatal. Los hallazgos que se asociaron con un aumento de la mortalidad en cada una de las categorías precedentes incluyeron tratamiento previo con antibióticos, tratamiento con quimioterapia o corticoides, azoemia, insuficiencia cardiaca congestiva, diabetes o infección nosocomial. Como se puede constatar, la mayoría de estos factores deterioran las defensas inmunológicas del huésped y se puede postular que influyen en la mortalidad por este mecanismo.

El mejor indicador pronóstico clínico de mala evolución en la sepsis es la presencia de shock. En el estudio de McCabe, la presencia de shock se asoció con una mortalidad del 47%, en contraste con una mortalidad del 7% en los pacientes que no presentaron shock. En un estudio multicéntrico francés presentado en la reunión ICCAC 1994, sobre 450 casos de bacteriemia por gérmenes Gram negativos, la presencia de shock constituyó el mayor predictor aislado de mala evolución.

La elevación persistente de los niveles de lactato se ha demostrado como un mejor marcador que las variables de transporte de oxígeno (DO_2 , VO_2 , EO_2) para establecer la incidencia de mortalidad. En los pacientes sépticos, sólo los sobrevivientes presentan una disminución significativa en los niveles de lactato en el curso de la enfermedad. En contraste, los que no sobreviven tienen una concentración de lactato elevada tanto en el inicio como en las fases finales del shock.

Knaus y col. proponen que la manera más correcta para determinar el pronóstico de un paciente séptico es el empleo de un modelo de riesgo que incluya la severidad del deterioro fisiológico, evaluado por un método tal como el APACHE, la etiología del padecimiento, el estado de salud crónica del paciente, y el momento durante la hospitalización en que se produce la sepsis.

Marshall y col., por su parte, han establecido que la gravedad de la disfunción orgánica múltiple depende no solamente del número de órganos o sistemas que fallan, sino también del grado de disfunción dentro de un determinado órgano. En tal sentido, describieron un sistema para caracterizar las alteraciones orgánicas como un Escore de disfunción orgánica. En el estudio de los autores sobre 692 pacientes admitidos a una Unidad de Terapia Intensiva quirúrgica, se comprobó una relación directa entre el valor de falla y la mortalidad en UTI. En Europa, por su parte, se ha impuesto en los últimos años con el mismo fin el Escore SOFA.

La aplicación de un escore como los precedentes a través del tiempo permite establecer la evolución de los pacientes, la mortalidad en función del tiempo y la presencia de factores adversos sobre el pronóstico. Se debe tener presente, sin embargo, que los sistemas de escore descritos hasta el momento no son útiles para predecir la mortalidad en pacientes individuales.

Maynard, Bihari y col., constataron que la medida del pH_i en las primeras 24 horas luego de la admisión a la Unidad era altamente predictiva de la evolución. El pH_i gástrico fue significativamente más alto en los sobrevivientes en todo momento, y en el grupo con un pH_i bajo en la admisión, se observó un aumento en la sobrevida en aquéllos que podían elevarlo en las primeras 24 horas. El pH_i a las 24 horas fue un mejor predictor de la evolución que el pH_i en la admisión, debido a que distingue

aquellos pacientes que responden bien a la resucitación de aquéllos que no responden.

Se ha comprobado que los niveles de proteína C se correlacionan con las variables evolutivas mayores en la sepsis severa, es decir mortalidad, presencia de shock, estadía en UTI y dependencia de ARM. Estos hallazgos sugieren que los niveles de proteína C pueden ser utilizados como marcadores pronósticos, y que agentes tales como la proteína C activada podrían revertir el déficit adquirido de proteína C en pacientes con sepsis y mejorar el pronóstico.

Casey y col., utilizando un escore basado en las concentraciones plasmáticas de las citoquinas TNF α , IL-1, IL-6 y de endotoxina calcularon un escore lipopolisacárido-citoquinas en un grupo de pacientes sépticos. Observaron una clara relación entre la mortalidad y el aumento en el Escore. En los valores más altos (16), la mortalidad se acercó al 100%, mientras que en el rango bajo (0 a 2) la mortalidad fue de menos del 20%. Este análisis demostró una relación entre la severidad de la respuesta inflamatoria sistémica, evaluada por la concentración plasmática de mediadores inflamatorios, y la mortalidad. La existencia de una asociación entre el escore de citoquinas-LPS y la mortalidad no prueba una relación de causa y efecto.

Pinsky y col., han establecido que la persistencia de los niveles elevados de TNF α y de IL-6, más que el nivel pico de citoquinas, es predictor de una mala evolución en los pacientes con shock. La disminución de los niveles de TNF α se asocia con una evolución favorable, mientras que la persistencia de niveles elevados en pacientes que secundariamente desarrollan disfunción orgánica múltiple es de mal pronóstico. En una línea completamente opuesta, Volk y col. han comprobado que la mortalidad se relacionó con el número de monocitos desactivados, evaluados a través del marcador HLA-DR. Oberhoffer y col., y Schroder y col., por su parte, han comprobado que la procalcitonina sería el marcador mejor y más precoz para establecer la evolución de los pacientes sépticos.

Un estudio reciente de Martin y col. utilizando métodos estadísticos complejos (método logístico de función de riesgo y modelo de riesgo proporcional de Cox) sugirió que la muerte temprana luego del comienzo de la sepsis es predecible por la severidad de la enfermedad preexistente, según la escala de McCabe-Jackson, las complicaciones agudas de la sepsis (leucopenia, ARDS, CID, e insuficiencia renal aguda), y el tratamiento efectivo (guiado por datos de cultivos de sangre positivos); mientras que la mortalidad a 30 días luego del evento séptico inicial está determinada primariamente por las secuelas de los fallos orgánicos.

Opal y Cross (1999) han establecido una interesante clasificación de los factores pronósticos en la sepsis, según que los mismos preexistan al desarrollo del cuadro séptico, o se desarrollen a partir del mismo (Tabla 107/10).

MORTALIDAD

Tomando en cuenta la incidencia del shock en la sepsis severa a partir de los últimos estudios realizados, se prevé una mortalidad anual de 435.000 pacientes en EE.UU. En la Fig. 107/20 se muestra la mejoría en la mortalidad del shock séptico a través del tiempo.

Es difícil evaluar la evolución de la sepsis y del shock séptico. Los ensayos clínicos más recientes han informado una incidencia de mortalidad entre el 30 y el 40%.

Tabla 107/10.- Determinantes de la evolución en los pacientes sépticos en adición a la sepsis por sí misma.

Previos al inicio de la sepsis	Ulteriores al inicio de la sepsis
Severidad de la enfermedad de base	Escore de lesión fisiológico agudo (APACHE)
Comorbilidades	Terapia antibiótica adecuada
Una o más fallos orgánicos	Drenaje quirúrgico adecuado: control del foco
Respuesta genética y fisiológica al estímulo inflamatorio	Desarrollo de nuevas disfunciones orgánicas
Escore de injuria fisiológico agudo (APACHE, SAPS, etc.)	Adecuación del soporte nutricional
Duración de la estancia en el hospital o en UTI	Ventilación prolongada
Competencia inmune y estado nutricional	Hipotermia
Tipo y localización del microorganismo infectante	Hipotensión prolongada

Sin embargo, estos estudios generalmente excluyen a los pacientes que van a morir dentro de los 28 días, y puede ser que por ello se analice una población menos grave que la población total. Parrillo sugiere una mortalidad para el shock séptico en EE.UU. variable entre el 20 y el 80%, dependiendo de la severidad de la sepsis y de la patología de base. Alberti y col. comprobaron que la mortalidad hospitalaria en su grupo de estudio oscilaba desde el 25% en pacientes con infecciones no complicadas o sepsis al 40% en pacientes con sepsis severa y al 60% en pacientes con shock séptico, confirmando el significado pronóstico de la gradación de la severidad de la sepsis. En Brasil, por su parte, Salomao y col. han informado una mortalidad del 33,4% en pacientes con bacteriemia, estando relacionado el pronóstico fatal con la edad mayor de 40 años, la presencia de una enfermedad de base severa, la adquisición nosocomial, y la fuente respiratoria como origen de la sepsis.

En el estudio PROWESS (Bernard y col.) la incidencia de mortalidad fue del 30,8% para el grupo placebo y del 24,7% para el grupo tratado con drotrecogin alfa (proteína C recombinante).

TRATAMIENTO

Cerra ha propuesto como concepto que la sepsis debe ser abordada desde el punto de vista terapéutico cubriendo tres frentes: el activador, los mediadores y el huésped.

El principio primario del control del activador es la supresión de la fuente de microorganismos y la prevención de la aparición de nuevas fuentes. Frecuentemente es necesaria una cirugía precoz y agresiva, asociada a una adecuada cobertura antibiótica.

El sistema de mediadores que actúa durante la sepsis

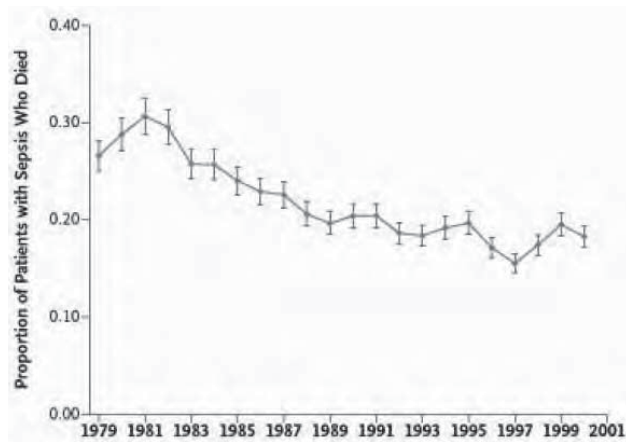


Fig. 107/20.- Incidencia de mortalidad total intrahospitalaria en pacientes hospitalizados por sepsis (1979-2000). Tomado de Martin G. y col. (2003)

es muy complejo, como ya se analizó en el apartado de fisiopatología. La forma primaria de controlar la actividad de los mediadores es erradicando la fuente de infección. El empleo de fármacos antimediadores se encuentra en la actualidad en plena etapa de investigación.

El soporte del huésped es vital. El objetivo primario es restaurar y mantener un adecuado aporte de oxígeno a los tejidos. El principio básico es obtener una PaO_2 que permita la saturación del 95% de la hemoglobina, un nivel adecuado de hemoglobina y un volumen minuto cardiaco capaz de satisfacer los requerimientos periféricos. Una vez que se han logrado los objetivos precedentes, es necesario mejorar la eficacia tisular, o sea la disponibilidad de oxígeno y la posibilidad de su empleo en los distintos territorios regionales.

Por último, a partir de los estudios de la respuesta metabólica, se ha hecho evidente que los distintos mediadores cambian los requerimientos de substratos en los pacientes sépticos. Un objetivo terapéutico es lograr un balance nutricional efectivo sin producir efectos indeseables.

La *Surviving Sepsis Campaign* estableció la urgencia de la resucitación en los pacientes sépticos, tal como se indica en la Tabla 107/11. Los objetivos de este "paquete de medidas" (*Sepsis resuscitation bundle*) se deben completar dentro de las seis horas en el paciente con sepsis severa, shock séptico o un lactato mayor de 4 mmol/L (36 mg/dL).

A ello se deben agregar una serie de medidas que de-

Tabla 107/11.- La resucitación en la sepsis (*Sepsis resuscitation bundle*)

Paso	Detalle
1	Medición del lactato sérico
2	Obtener cultivos de sangre antes de administrar antibióticos
3	Al momento de la presentación, administrar antibióticos de amplio espectro dentro de las tres horas de la admisión al servicio de emergencia y una hora en la UTI
4	En el evento de hipotensión y/o lactato >4 mmol/l o 36 mg/dl: Administrar un bolo inicial mínimo de 20 mL/kg de cristaloides o coloides equivalentes Administrar vasopresores para la hipotensión que no responde a la administración inicial de fluidos para mantener una presión arterial media >65 mmHg
5	En el evento de hipotensión persistente a pesar de la resucitación con fluidos (shock séptico) y o un nivel de lactato >4 mmol/l o 36 mg/dl: Obtener una presión venosa central 8-12 mm Hg Obtener una saturación de oxígeno en sangre venosa central ($ScvO_2$) $\geq 70\%$ o en sangre venosa mezclada (SvO_2) $\geq 65\%$

ben ser completadas dentro de las 24 horas en este mismo tipo de pacientes (*Sepsis management bundle*) y que se indican en la Tabla 107/12. Se analizarán a continuación algunos aspectos seleccionados de los distintos elementos terapéuticos de que se dispone en el tratamiento del shock séptico.

Optimización hemodinámica

Reemplazo de volemia. Como ya se adelantó, el objetivo terapéutico del shock es restablecer una adecuada DO_2 a los tejidos con el fin de normalizar el disturbio metabólico regional y por ende la función orgánica. La fase inicial del shock séptico experimental y clínico se presenta como un síndrome de bajo volumen minuto con bajas presiones de lleno, y sólo evoluciona al estado hiperdinámico después de la repleción de volumen. En más del 50% de los pacientes sépticos que inicialmente se presentan con hipotensión, el aporte exclusivo de fluidos revierte la hipotensión y restaura la estabilidad hemodinámica.

En 1997 se realizó en Indonesia una Reunión de Consenso destinada a establecer las pautas de resucitación para los pacientes en shock séptico. En 1999, por su parte, una Task Force of the American College of Critical Care Medicine, propuso parámetros prácticos para el soporte hemodinámico de los pacientes adultos con sepsis. Las últimas recomendaciones para el soporte hemodinámico de los pacientes sépticos corresponden a Dellinger R., Carlet J., Levy M; for the *Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee* (2008), e incluyen:

Recomendación 1. La infusión de fluidos debe ser el paso inicial en el soporte hemodinámico de los pacientes con shock séptico. La generación de un estado hiperdinámico es dependiente de la repleción con fluidos.

Recomendación 2. La resucitación inicial con fluidos debe ser titulada con *end points* clínicos. Se pueden utilizar para la resucitación con fluidos soluciones cristaloides isotónicas o soluciones coloides iso-oncóticas. Las mismas son igualmente efectivas cuando se utilizan los mismos *end points* hemodinámicos. Sin embargo, si se requieren altas presiones de lleno para optimizar la función cardíaca en pacientes con disfunción ventricular, los coloides pueden ser más adecuados para evitar el eflujo de fluidos al espacio extravascular.

Recomendación 3. Se debe considerar el monitoreo hemodinámico invasivo en aquellos pacientes que no responden rápidamente a los esfuerzos iniciales de resucitación. El edema pulmonar puede ser una complicación de la resucitación con fluidos y hace necesario el monitoreo de la oxigenación arterial. La infusión de fluidos debe ser titulada a un nivel de presión de lleno que se asocie con el mayor aumento en el volumen minuto cardíaco y en el volumen de eyección. Para la mayoría de los pa-

cientes, este nivel corresponde a una presión de oclusión en arteria pulmonar en el rango de 12 a 15 mmHg. Los aumentos por encima de estos valores habitualmente no incrementan significativamente el volumen minuto cardíaco, pero aumentan el riesgo de edema pulmonar. En pacientes ventilados mecánicamente, es recomendable una presión discretamente mayor para contrarrestar el aumento de la presión intratorácica.

Recomendación 4. La concentración de hemoglobina debe ser mantenida entre 7 y 9 g/dl. En pacientes con bajo volumen minuto cardíaco, desaturación en sangre venosa, acidosis láctica, pH bajo, o enfermedad coronaria, puede ser aconsejable mantener niveles más elevados de hemoglobina.

Basado en la experiencia clínica, las recomendaciones razonables para la reanimación con fluidos incluyen la administración inicial de 1.000 ml de cristaloides o 500 ml de coloides, en 20-30 minutos. La terapéutica subsecuente debe ser guiada por la respuesta clínica o por las presiones de lleno ventriculares, cuando las mismas están disponibles, y la evaluación de la oxigenación. Se debe administrar suficiente cantidad de líquido como para lograr una presión arterial media de al menos 65 mm Hg y evidencia clínica de mejoría de la perfusión orgánica.

Las soluciones cristaloides utilizadas habitualmente para resucitación son el cloruro de sodio al 0,9% y la solución de Ringer lactato. El volumen de distribución de estas soluciones es el compartimento extracelular. En condiciones ideales, aproximadamente el 25% de la cantidad infundida permanece en el espacio intravascular, mientras que el resto se distribuye en el espacio extracelular. Clínicamente, se puede esperar una expansión del volumen intravascular de 100 a 200 ml luego de la infusión de un litro de cristaloides isotónicos. La resucitación del shock séptico en general requiere un volumen de cristaloides de 6 a 10 litros o de coloides de 2 a 4 litros durante las primeras 24 horas, lo cual se asocia con una significativa hemodilución de las proteínas plasmáticas y una disminución de la presión coloidosmótica.

Cuando se emplean soluciones coloidales, albúmina o almidones, se puede esperar una expansión del espacio intravascular de 700 ml por cada litro administrado, con una persistencia de dicha expansión durante 24 horas. Las moléculas de almidón también afectan la activación de las células endoteliales, reduciendo la liberación de moléculas solubles de adhesión, lo cual podría ser favorable en el contexto del shock séptico.

Las soluciones salinas hipertónicas tienen un contenido de sodio variable entre 400 y 2.400 mOsm/L. Las soluciones hipertónicas tienen ventajas fisiológicas potenciales, incluyendo una mejoría en la contractilidad cardíaca y vasodilatación precapilar. El riesgo primario cuando se utilizan estos fluidos es la inducción de un estado hiperosmolar debido a la carga de sodio. La experiencia con soluciones hipertónicas en el shock séptico es limitada.

Las mayores complicaciones de la resucitación con fluidos son el edema pulmonar y sistémico. Estas complicaciones están relacionadas con tres factores principales: a) el aumento en las presiones hidrostáticas; b) la disminución en la presión coloidosmótica; y c) el aumento en la permeabilidad microvascular asociado con el shock séptico. La controversia relativa a la resucitación con coloides o con cristaloides está centrada alrededor de la importancia de mantener la presión coloidosmótica plasmática. Los grandes volúmenes de resucitación

Tabla 107/12.- Medidas de manejo en la sepsis (Sepsis management bundle).

Medida	Detalle
1	Administrar bajas dosis de esteroides de acuerdo a la política estándar (en función de los resultados del estudio CORTICUS esta medida ha sido modificada, ver texto)
2	Administrar Drotrecogin Alfa (activado) de acuerdo con la política del hospital
3	Mantener un adecuado control de la glucemia, con niveles sanguíneos por debajo de 150 mg/dl.
4	Prevenir una presión inspiratoria <i>plateau</i> excesiva

con cristaloides producen una disminución de la presión coloidosmótica del plasma, mientras que la infusión de coloides no la modifica. Los datos clínicos sugieren, sin embargo, que cuando se mantienen bajas presiones de llenado, no existe una diferencia significativa en el desarrollo de edema pulmonar con cristaloides o coloides. No obstante, cuando se requieren altas presiones de llenado para optimizar la performance cardíaca en los pacientes con disfunción ventricular, los coloides podrían limitar el pasaje de fluidos al espacio extravascular.

El estudio recientemente completado *Saline versus Albumin Fluid Evaluation (SAFE)* randomizó 6.997 pacientes críticos para resucitación con albúmina o solución salina. No se demostró diferencia en la mortalidad a 28 días entre estas soluciones (20,9% con albúmina vs. 21,1% con solución salina).

Administración de productos de la sangre. Las recomendaciones de la Reunión de Consenso incluyen la consideración para transfundir glóbulos rojos cuando la concentración de hemoglobina es menor de 7,0 g/dl, manteniendo valores entre 7,0 y 9,0 g/dl. En ocasiones puede ser recomendable mantener concentraciones de hemoglobina por encima de 9,00 g/dl, pero ello debe estar guiado por la evaluación clínica, el monitoreo del volumen minuto cardíaco, la saturación venosa de oxígeno y la concentración de lactato arterial.

Los factores que podrían indicar una mala tolerancia de los pacientes a la anemia y la posible necesidad de transfusiones de glóbulos rojos incluyen la disminución de la performance cardíaca, la taquicardia excesiva, la preexistencia de enfermedad coronaria, la presencia de hipoxemia arterial severa, la disminución de la SvO₂ y la persistencia de la hiperlactacidemia o de un pH bajo.

No es recomendable el empleo rutinario de plasma fresco congelado en ausencia de sangrado o de procedimientos invasivos planificados. El plasma fresco está indicado para corregir una coagulopatía debida a una deficiencia documentada de factores de coagulación en presencia de sangrado activo o antes de un procedimiento quirúrgico o invasivo.

En pacientes con sepsis severa, se deben administrar plaquetas cuando el recuento plaquetario es $\leq 5.000/\text{mm}^3$, independientemente de la presencia de sangrado evidente. La transfusión de plaquetas debe ser considerada cuando el recuento es entre 5.000 y 30.000/ mm^3 y existe un riesgo significativo de sangrado. Se requieren recuentos plaquetarios mayores cuando se planea una cirugía o procedimientos invasivos.

Empleo de drogas vasoactivas. Como ya fue descrito, el shock séptico se caracteriza desde el punto de vista hemodinámico por la presencia de un defecto de la distribución de la circulación, con una disminución de la presión arterial y de la resistencia vascular sistémica. La severidad de la vasodilatación periférica se relaciona en forma directa con la gravedad del proceso séptico. También se constata una depresión miocárdica en los modelos experimentales de shock séptico, aun en el período precoz. En definitiva, en la sepsis severa existe una interacción patogénica entre las alteraciones miocárdicas y periféricas.

Es fundamental enfatizar que la terapéutica con reemplazo de fluidos continúa siendo la base del tratamiento del shock séptico. La terapéutica con sustancias vasoactivas sólo se debe instituir cuando se ha logrado un máximo de repleción del lecho vascular, evidenciado por una presión capilar pulmonar de alrededor de 15 mm Hg. La

terapéutica con vasopresores puede ser necesaria en forma transitoria, aún antes de obtener niveles adecuados de presiones de lleno cardíaco, a fin de mantener la perfusión tisular en presencia de hipotensión severa. Se estima que más de la mitad de los pacientes con shock séptico requerirán el empleo de drogas vasoactivas. La presión arterial es el *end point* de la terapéutica vasopresora, y la restauración de una adecuada presión es el criterio de efectividad. Los estudios en animales sugieren que por debajo de una presión arterial media de 60 mm Hg, la autorregulación en los sistemas vasculares coronario, renal y del sistema nervioso central está comprometida. Cuando la autorregulación se pierde, el flujo sanguíneo se hace dependiente en forma lineal de la presión. Por lo tanto, es necesario el mantenimiento de una presión arterial media por encima de 65 mm Hg para mantener y optimizar el flujo. En pacientes con hipertensión arterial o enfermedad aterosclerótica, la curva de autorregulación puede estar desviada a la derecha, requiriendo presiones mayores para mantener la perfusión orgánica. Es importante suplementar los *end points* tales como la presión arterial con la evaluación de la perfusión regional y global por métodos clínicos como los ya citados (estado mental, diuresis, perfusión cutánea lactato).

Las recomendaciones recientes incluyen el empleo inicial de drogas con efectos inotrópicos y vasopresores combinados: noradrenalina o dopamina.

La dopamina posee varios efectos farmacológicos dependiendo de la dosis. A dosis de menos de 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, la droga estimula los receptores dopaminérgicos DA₁ y DA₂ en los lechos renal, mesentérico y coronario, produciendo vasodilatación. La infusión de dosis bajas de dopamina produce un aumento en la filtración glomerular, en el flujo sanguíneo renal y en la excreción de sodio. A dosis de 5 a 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, predominan los efectos β_1 adrenérgicos, produciendo un aumento de la contractilidad y de la frecuencia cardíacas. La dopamina produce la liberación de norepinefrina de las terminales nerviosas, lo cual también contribuye a sus efectos sobre el corazón. Con dosis por encima de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, predomina el efecto α adrenérgico, produciendo vasoconstricción y aumento en la presión arterial. Existe mucha superposición entre estos efectos, sobre todo en los pacientes críticos.

Puesto que la presión arterial media aumenta primariamente como resultado del aumento del índice cardíaco, la dopamina puede ser particularmente útil en pacientes que están hipotensos con compromiso de la función cardíaca o de la reserva cardíaca. El efecto desfavorable mayor de la dopamina es la taquicardia y la arritmogénesis, ambos más prominentes que con otros agentes vasopresores. Otros efectos colaterales incluyen aumento de la presión de oclusión en la arteria pulmonar, aumento del *shunt* pulmonar, y la posibilidad de disminuir la liberación de prolactina y la consecuente inmunosupresión. Los efectos de la dopamina sobre el aporte de oxígeno a nivel celular en el intestino continúan siendo incompletamente definidos.

La norepinefrina es un potente agonista α -adrenérgico con efecto agonista β escaso. La norepinefrina habitualmente produce un aumento clínicamente significativo de la presión arterial media atribuible a sus efectos vasoconstrictores, con escaso cambio en la frecuencia cardíaca o en el volumen minuto cardíaco, produciendo un aumento de la resistencia vascular sistémica. La combinación de norepinefrina con dobutamina es recomenda-

ble en pacientes sépticos. En un estudio, la adición de norepinefrina en pacientes con shock séptico que no respondían a la dobutamina aumentó significativamente la presión arterial media y el índice cardiaco. En pacientes adecuadamente resucitados con fluidos, la norepinefrina puede optimizar el flujo sanguíneo renal y la resistencia vascular renal, produciendo un aumento del volumen minuto urinario, el *clearance* de creatinina y el *clearance* osmolar. Las dosis reportadas varían entre 0,01 y 3,3 µg/kg/min. En algunos pacientes con shock séptico, posiblemente debido a una subregulación de los receptores α , se requieren dosis mayores. La norepinefrina parece ser más efectiva que la dopamina para revertir la hipotensión en los pacientes con shock séptico. En el estudio de Martin y col., la administración de dopamina (10-25 µg/kg/min.) en pacientes con shock séptico fue efectiva en sólo el 31% de los casos, mientras que la norepinefrina (0,5 a 1,2 µg/kg/min.) resultó efectiva en el 93% de los pacientes.

En pacientes que no responden a la expansión de volumen y a otras catecolaminas, la epinefrina puede aumentar la presión arterial media por aumento del índice cardiaco y del volumen de eyección, con menor incremento de la resistencia periférica. La droga, sin embargo, produce una disminución del flujo sanguíneo esplácnico, aumento del lactato, aumento del gap PCO₂, una significativa reducción en el flujo sanguíneo renal y una disminución del pHi, por lo que su empleo debe quedar limitado a pacientes que no responden a otras terapéuticas destinadas a aumentar o mantener la presión arterial.

La fenilefrina es un agonista selectivo α_1 adrenérgico, que se utiliza en infusión intravenosa rápida para tratar la taquicardia supraventricular, causando una estimulación vagal refleja del corazón, con un rápido aumento de la presión arterial. La droga puede ser una buena elección cuando las taquiarritmias limitan la terapéutica con otros vasopresores.

En caso de ser necesario el empleo de un agente con efecto inotrópico positivo, la droga de elección es la dobutamina. Es necesaria la adición de norepinefrina o de dopamina a la dobutamina para mantener la presión arterial y también para mejorar la performance cardiaca y la perfusión regional.

Existen pocos estudios referentes al empleo de vasopresina en el shock séptico, y los datos sobre los efectos de la misma sobre los flujos regionales son muy escasos. La vasopresina induce un aumento en la presión arterial media y una disminución en el índice cardiaco debido a su efecto cronotrópico negativo. Se ha comprobado que la infusión de vasopresina o su derivado terlipresina pueden disminuir la perfusión esplácnica o redistribuir el flujo sanguíneo a partir de la mucosa intestinal. Un estudio randomizado en diez pacientes con shock séptico demostró que la vasopresina (0,04 U/min.) es efectiva para corregir la hipotensión, pudiendo suprimirse otras drogas vasoactivas. Lo mismo fue comprobado por Patel y col. en un estudio randomizado en 24 pacientes. Lucker y col., evaluaron 316 pacientes con shock avanzado con vasodilatación, comprobando que la administración suplementaria de vasopresina mejora la función circulatoria, pero se comprueba un aumento de las enzimas hepáticas y de la bilirrubina, y una disminución del recuento de plaquetas. El *Vasopressin and Septic Shock Trial* (VASST), es un ensayo clínico randomizado que comparó la terapéutica vasopresora convencional con la vasopresina en el

shock séptico, con la mortalidad a 28 días como el *end point* final. Se comprobó que el empleo combinado de vasopresina con noradrenalina no mejora la supervivencia en comparación con el empleo exclusivo de noradrenalina, pero podría existir un efecto beneficioso del empleo de la vasopresina específicamente en pacientes con bajos requerimientos de vasopresores (<15 mcg/min de noradrenalina). La dosis recomendada de vasopresina en la literatura es de 0,01 a 0,04 U/min. La terlipresina, por su parte, se ha utilizado en bolos de 1 a 2 mg, comprobándose una duración de efectos de hasta cinco horas.

Recientemente, Morelli y col. evaluaron los efectos del levosimendan en 28 pacientes con disfunción ventricular izquierda persistente relacionada con shock séptico luego de tratamiento convencional incluyendo dobutamina a 5 µg/kg./min. El levosimendan es un sensibilizador de los canales de calcio, que en este estudio produjo un aumento del índice cardiaco, una disminución del volumen de fin de diástole ventricular izquierdo y un aumento de la fracción de eyección ventricular izquierda, asociada con un aumento del flujo en la mucosa gástrica, en el *clearance* de creatinina, en el volumen minuto urinario y una disminución en la concentración de lactato. El levosimendan podría tener aplicación potencial en pacientes con insuficiencia cardiaca severa de origen séptico que no responden a la terapéutica convencional.

El efecto de las drogas vasoactivas debe ser monitoreado por evaluaciones clínicas frecuentes y la determinación de gases en sangre arterial y concentraciones de lactato. El *end point* de la terapéutica vasopresora es la presión arterial, y la restauración de una presión adecuada es el criterio de efectividad. Se puede obtener información adicional por la medida del volumen minuto cardiaco y la saturación venosa de oxígeno, cuando se dispone de las mismas. Si bien no hay evidencia concluyente sobre la posibilidad de que el empleo del catéter de arteria pulmonar mejore la evolución de los pacientes con shock séptico, el mismo puede guiar el manejo de los mismos y la corrección de las anomalías hemodinámicas en forma más rápida y efectiva.

Dellinger R. Levy M., Carlet J., for the *Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee*, propusieron las siguientes recomendaciones para el empleo de agentes vasopresores e inotrópicos:

Recomendación 1. La dopamina o la norepinefrina son de primera elección para aumentar la presión arterial en los pacientes con signos clínicos de shock e hipotensión que no responden inicialmente al reemplazo agresivo con fluidos.

Recomendación 2. La dopamina y la norepinefrina son efectivas para aumentar la presión arterial. Antes de su empleo, es imperativo asegurar que los pacientes están adecuadamente resucitados con fluidos.

Recomendación 3. La epinefrina puede ser considerada para el tratamiento de la hipotensión refractaria, aunque los efectos adversos son comunes.

Recomendación 4. No es recomendable el empleo rutinario de bajas dosis de dopamina para mantener la función renal, pero dichas dosis bajas pueden aumentar el flujo sanguíneo renal en algunos pacientes cuando se adiciona a la norepinefrina.

Recomendación 5. La dobutamina es la primera elección en pacientes con bajo índice cardiaco (<2,5 L/min/m²) luego de la resucitación con fluidos y en presencia de una presión arterial adecuada. La dobutamina puede

causar hipotensión y/o taquicardia en algunos pacientes, en particular en aquéllos con bajas presiones de lleno.

Pueden ser utilizadas otras combinaciones de drogas, pero teniendo en cuenta que se asocian con distintos efectos colaterales, en particular la disminución de la perfusión en lechos regionales. Con respecto a la eficacia particular de los distintos vasopresores en el shock, una reciente revisión de la Cochrane Library (Mullner M. y col.) concluye: "La evidencia corriente disponible no permite conclusiones para la práctica clínica. Los resultados obtenidos no permiten determinar si un vasopresor particular es superior a otro en el tratamiento del shock".

Early-goal directed therapy. En el año 2001, Rivers y col. demostraron que una terapéutica precoz destinada a lograr una alta disponibilidad de oxígeno en los pacientes con sepsis y shock séptico se asocia con una mejoría significativa en la sobrevida. El trabajo se realizó en unidades de emergencia, en las cuales se tomó como punto de resucitación adecuada el lograr en las primeras seis horas de asistencia del paciente una presión venosa central entre 8 y 12 mm Hg, una presión arterial media mayor de 65 mm Hg, un volumen minuto urinario mayor de 0,5 mL/kg/h, y como carácter diferencial con el grupo control, una saturación venosa en la vena cava superior (SvO₂) obtenido a través de un catéter de presión venosa central mayor de 70%. En caso de utilizarse catéter de arteria pulmonar, la SvO₂ recomendada es de 65%. Para ello, se administran cristaloides, y en caso de no lograr los resultados propuestos, se transfunde sangre hasta obtener un hematocrito $\geq 30\%$ y/o una infusión de dobutamina hasta un máximo de 20 $\mu\text{g/kg/min}$. Comparativamente con el grupo control, en el cual se buscaban los mismos objetivos anteriores pero no la obtención de una saturación venosa de oxígeno predeterminada, los enfermos en el grupo tratado tuvieron una mortalidad del 30,5% comparada con una del 46,5% en el grupo asignado a tratamiento convencional. Durante el periodo de resucitación ulterior en terapia intensiva, los escores APACHE II y los requerimientos de reemplazo de volemia fueron significativamente menores en el grupo tratado, indicando menos disfunción orgánica severa en los pacientes asignados a la terapéutica de recuperación rápida. Este estudio provee un fuerte soporte a la noción que la terapéutica de la sepsis debe ser iniciada tan pronto como sea posible y debe estar dirigida a *end points* claramente definidos.

Asistencia pulmonar

La decisión de iniciar ventilación mecánica en pacientes con sepsis no difiere significativamente de la de otros pacientes. Esta modalidad terapéutica se debe utilizar en presencia de falla pulmonar o cuando la fatiga de los músculos respiratorios hace inminente la insuficiencia ventilatoria. Muchos expertos consideran que existe falla respiratoria cuando el aparato respiratorio es incapaz de satisfacer las demandas metabólicas del paciente. Esto determina una alteración en la oxigenación o en la ventilación. Los valores esperados para la PaO₂ y la PaCO₂ varían con la edad, estado gasométrico previo, FiO₂ y temperatura. Si bien no existen valores numéricos fijos para establecer el comienzo de la insuficiencia respiratoria, la mayoría acepta que está presente cuando la PaO₂ es menor de 60 mm Hg o la PaCO₂ es mayor de 50 mm Hg, respirando aire.

Las variables iniciales de asistencia respiratoria mecánica que se eligen están destinadas a poner en reposo los

músculos respiratorios y proveer una adecuada oxigenación y ventilación. El modo inicialmente recomendado es el asistido, que teóricamente, reduce el trabajo respiratorio del paciente. Existen datos de que el paciente crítico que respira en modo asistido y desencadena cada respiración realiza entre un 25 y un 50% del trabajo respiratorio durante la respiración espontánea. Si con esta técnica no se obtiene una asistencia satisfactoria, se podrá elegir otra. El objetivo inicial es obtener un pH mayor de 7,35 y una saturación de la hemoglobina superior al 90% utilizando una FiO₂ de menos de 0,5. Frecuentemente es necesario recurrir al empleo de PEEP para cumplir tal objetivo.

La extravasación fluida de los capilares es frecuente en pacientes con shock séptico, convirtiéndolos en sujetos de alto riesgo para el desarrollo de edema pulmonar. Es recomendable que durante la resucitación con fluidos se preste particular atención a evitar el desarrollo de esta complicación.

La injuria pulmonar es una complicación reconocida de la asistencia respiratoria mecánica. Los datos experimentales y clínicos apoyan una estrategia de ventilación que evite el desarrollo de altas presiones inspiratorias y altos volúmenes corrientes (Ver Capítulo 11).

Asistencia renal

Existe una disfunción renal de grado variable en la mayoría de los pacientes con shock séptico. La función del riñón está afectada por la sepsis como tal y por la adecuación de la resucitación. Las recomendaciones propuestas para la protección renal durante la sepsis incluyen:

- Es necesario realizar una adecuada y rápida resucitación fluida destinada a restaurar el volumen intravascular, el volumen minuto cardíaco y a corregir la hipotensión.
- En caso de que no se logre con la resucitación con fluidos una adecuada perfusión renal, es recomendable el empleo de drogas inotrópicas y vasopresoras hasta corregir la hipotensión.
- La hipoxia y la anemia severa pueden agravar la disfunción renal. Las mismas deben ser prevenidas o rápidamente corregidas.
- Cualquier forma de injuria renal es agravada por el empleo concomitante de sustancias nefrotóxicas. Si es necesario su empleo, en particular antibióticos tales como los amino glucósidos y la anfotericina, se deberán realizar adecuados ajustes de dosis.
- Se han propuesto varias drogas para proteger al riñón de una serie de insultos, incluyendo dosis bajas de dopamina, diuréticos de asa, manitol, antagonistas cálcicos, teofilina, prostaglandinas y otros.
- En presencia de insuficiencia renal instalada, se recomienda el empleo de una técnica dialítica que no determine grandes oscilaciones tensionales, en particular la hemodiafiltración continua.

Tratamientos de depuración. En el año 1986, Gotloib y col. observaron que las técnicas de reemplazo renal podían remover mediadores inflamatorios del plasma de pacientes sépticos. Subsecuentemente, Stein y col. describieron una mejoría hemodinámica asociada con la hemofiltración en cerdos que habían recibido endotoxinas intravenosas. Tiempo después estos hallazgos fueron confirmados por Grootendorst y col., quienes también comprobaron que el ultrafiltrado removido de animales con endotoxemia producía inestabilidad hemodinámica en animales sanos a los cuales se les infundía por vía intravenosa. Bellomo y col., por su parte, mostraron que

algunas interleuquinas y el factor de necrosis tumoral (TNF α) podían ser removidos de la circulación en humanos con sepsis. Con estos avances, se inició el empleo de técnicas de depuración extracorpórea en pacientes sépticos, con o sin insuficiencia renal asociada.

Al igual que otras técnicas de purificación de sangre, las terapéuticas precedentes se han utilizado en el tratamiento de la sepsis. En estudios en humanos, las técnicas de intercambio plasmático han mostrado una reducción efectiva en la concentración de varios mediadores. Sin embargo, los resultados han sido muy variables, pero en general no se han demostrado mejorías en la sobrevida en estos estudios.

Aunque las técnicas de purificación de sangre parecen ser lógicas en el tratamiento de la sepsis grave y del shock séptico, múltiples preguntas aún continúan sin respuesta, incluyendo el tiempo, la duración y la frecuencia de aplicación de las mismas en el contexto clínico. Al momento actual, sólo se puede concluir que estas técnicas son habitualmente bien toleradas y son efectivas para eliminar mediadores de la sepsis desde el plasma, mejorando en ocasiones los parámetros fisiológicos. Se requieren, sin embargo, grandes ensayos multicéntricos para evaluar su eficacia en mejorar la evolución clínica, medida por la mortalidad o el desarrollo de fallos orgánicos, a fin de definir el rol preciso de estas técnicas en el manejo de la sepsis.

Empleo de antibióticos

Antes de iniciar la terapéutica con antibióticos, se deben obtener muestras de sangre, orina, esputo y exudado de heridas para los exámenes bacteriológicos y los estudios de sensibilidad. El breve intervalo que media entre el inicio del shock y el desarrollo de fallos orgánicos o de la muerte, que habitualmente no supera las 48 horas, hace imperativo que la terapéutica no se retarde. La recomendación actual es iniciar la terapéutica antibiótica dentro de la primera hora del reconocimiento de una sepsis severa, luego de haber obtenido los cultivos apropiados.

Varios estudios clínicos recientes han establecido la importancia de administrar una terapéutica antimicrobiana efectiva en forma precoz. Estos estudios han demostrado que la falta de una terapéutica antimicrobiana adecuada en pacientes con neumonía, peritonitis, bacteriemia o meningitis se asocia con una evolución adversa, incluyendo el aumento de la mortalidad hospitalaria. El fracaso en tratar las infecciones con agentes antimicrobianos, el retardo en la administración de agentes adecuados, o el empleo inicial de drogas a las cuales los patógenos identificados son resistentes, parece aumentar el riesgo de mortalidad hospitalaria. En un estudio prospectivo de Leibovici y col., que incluyó 2.124 pacientes con bacteremia por gérmenes Gram negativos, la mortalidad fue del 34% en 670 pacientes que recibieron antibióticos inapropiados, en comparación con el 18% para pacientes que recibieron un tratamiento apropiado ($p < .001$). En el estudio de Kollef y col. (1999), por su parte, el riesgo de mortalidad hospitalaria fue más de cuatro veces mayor en pacientes infectados que recibieron un tratamiento antimicrobiano inadecuado que en los pacientes sin este factor de riesgo. En el estudio de Garnacho Montero, el riesgo de mortalidad hospitalaria fue ocho veces mayor en pacientes médicos que recibieron tratamiento antimicrobiano inadecuado dentro de las primeras 24 horas que en pacientes que recibieron una terapia adecuada. Por

otra parte, la terapéutica antibiótica empírica adecuada fue un factor protector en la sepsis quirúrgica, reduciendo el riesgo de muerte intraoperatoria en dos tercios. Es interesante destacar que la elección de una terapéutica antibiótica adecuada no influyó la mortalidad precoz, ya que la misma depende de las comorbilidades previas y la situación clínica en la admisión, especialmente en presencia de insuficiencia respiratoria o renal. En el ensayo MONARCS (MacArthur y col.), que incluyó 2.634 pacientes, por último, la mortalidad en pacientes que recibieron tratamiento adecuado fue del 33%, contra el 43% en los pacientes que recibieron tratamiento inadecuado ($P < .001$).

Recientemente, Kumar y col. evaluaron en forma retrospectiva un grupo de 2.731 pacientes adultos con shock séptico en 14 UTI en Canadá y EE.UU. estableciendo la mortalidad en función del tiempo de administración de los antibióticos con respecto al inicio de la hipotensión arterial. Comprobaron que la administración de un tratamiento antimicrobiano efectivo dentro de la primera hora de documentación de la hipotensión se asoció con un aumento significativo de la sobrevida. En efecto, cuando se cumplía esta premisa se obtenía una sobrevida del 79,9%. Para cada hora adicional transcurrida en las primeras seis horas del inicio de la hipotensión, la sobrevida disminuía un promedio del 7,6%. Cuando el tratamiento se demoraba entre 5 y 6 horas, la sobrevida alcanzaba al 42%, y si ello ocurría entre las 9 y 12 horas, la sobrevida disminuía al 25,4%. El mayor incremento de la mortalidad se observaba a partir de la segunda hora del inicio de la hipotensión.

Los objetivos del tratamiento de los pacientes con infecciones graves son: tratar al paciente en forma eficiente, rápida y segura, por una parte; y evitar el empleo inapropiado y prolongado de la terapéutica antibiótica para evitar el desarrollo de resistencia, por otra.

La mayoría de los episodios de sepsis en terapia intensiva son tratados inicialmente con desconocimiento del agente causal, en un paciente críticamente enfermo y en ocasiones con inestabilidad hemodinámica. Por lo tanto, el empleo de antibióticos de amplio espectro y de combinaciones terapéuticas es imprescindible. La exposición de microorganismos susceptibles a concentraciones subinhibitorias de antibióticos constituye una de las causas más probables de la emergencia de resistencia a partir de la supervivencia de un gran inóculo de microorganismos, debido a la muerte incompleta por las dosis subóptimas. Por tanto, se deben utilizar los antibióticos apropiados a las dosis terapéuticas máximas por el menor periodo de tiempo posible consistente con la resolución de la infección.

Es fundamental que esta estrategia inicial sea reevaluada luego de pocos días, cuando se dispone de mayor cantidad de datos clínicos y bacteriológicos. En este momento, y a la luz de los resultados de los tests de susceptibilidad, es posible suspender el empleo de alguno de los antibióticos inicialmente empleados o cambiarlo por otros con un espectro menor.

La terapéutica de desescalación está basada en el empleo de una terapéutica inicial de amplio espectro, con altas dosis, empírica, de gran potencia, y la reevaluación con los datos microbiológicos apenas se disponga de los mismos para reducir el espectro a aquello que recomiendan los tests de susceptibilidad. Esta estrategia está ganando terreno rápidamente en el ámbito de terapia in-

tensiva, con el fin de cumplir con los dos objetivos expresados al inicio del tema.

Se debe tener en cuenta no solamente cuales patógenos posibles pueden ser responsables del proceso, en función de la puerta de entrada; sino también si se trata de una infección adquirida en la comunidad o en el hospital, cuales patógenos son prevalentes en el ambiente hospitalario, sus perfiles de resistencia, y el estado fisiológico y la patología de base del huésped. Especialmente en pacientes neutropénicos, la terapéutica antibiótica debe cubrir *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter sp* y debe tener en cuenta la incidencia aumentada de patógenos Gram positivos, en particular estafilococo meticilino-resistente. Por ende, se debe brindar una cobertura de amplio espectro. En la medida en que el patógeno causal sea identificado y su sensibilidad antibiótica determinada, la terapéutica puede ser dirigida de un modo más específico.

En infecciones leves o moderadas, la terapéutica utilizando una aminopenicilina con un inhibidor de las β lactamasas, tal como la piperacilina-tazobactam o la ticarcilina-ácido clavulánico, o una cefalosporina de segunda o tercera generación en combinación con un aminoglucósido, puede cubrir los patógenos esperados tales como *E. coli*, *Klebsiella*, estafilococo meticilino-sensible, y estreptococo. No se debe ignorar la posibilidad de anaerobios en las infecciones intraabdominales.

En las infecciones graves, se deben preferir antibióticos que no sólo cubran el espectro amplio de los gérmenes potencialmente patógenos o multiresistentes, sino que también tengan una actividad bactericida rápida y minimicen la liberación de endotoxinas. Al menos *in vitro*, los aminoglucósidos son capaces de reducir la liberación de endotoxinas por las cefalosporinas en forma drástica, pero no existen evidencias clínicas de tal acción *in vivo*. Al presente, el grupo que mejor cubre todos los requerimientos, aun en presencia de insuficiencia renal, es el de los carbapenemes. Si el agente causal es la *Pseudomonas aeruginosa*, se deben utilizar en combinación con un aminoglucósido. El empleo empírico de antibióticos glicopéptidos (vancomicina, teicoplanina), oxazolidinonas (linezolid), o estreptograminas en pacientes con sepsis severa o shock séptico se justifica en pacientes con hipersensibilidad a los β lactámicos o en instituciones con bacterias Gram positivas meticilino resistentes. La terapéutica entifúngica empírica no debe ser utilizada de rutina en pacientes con sepsis severa o shock séptico, pero puede estar justificada en pacientes seleccionados con alto riesgo de candidiasis invasiva.

La duración de la terapéutica en estos pacientes no se ha definido, pero las recomendaciones actuales sugieren de siete a 10 días, evaluando la respuesta clínica, excepto que exista una localización endocárdica, un absceso o empiema cerebral o una infección ósea.

Control del foco

En presencia de un foco infeccioso susceptible de ser eliminado del organismo, es obvio que la primera medida terapéutica será intentar dicha eliminación. En la Tabla 107/13 se indican distintas medidas destinadas a controlar un foco séptico.

Si un paciente desarrolla una sepsis después de una operación o de un traumatismo abdominal y no se encuentra un foco obvio de sepsis, el abdomen es habitualmente la fuente de la infección. Se admite que la detección precoz de pacientes con sepsis, la pronta localiza-

ción e identificación de un proceso intraabdominal y el manejo quirúrgico agresivo constituyen la única manera de aumentar la sobrevida de muchos de estos pacientes.

Cuando se somete a un paciente en shock séptico a una laparotomía por un proceso infeccioso o por isquemia intestinal, la mortalidad es de cerca del 90%, mientras que si la laparotomía se realiza antes del desarrollo del shock, esta mortalidad disminuye al 50%. Los hallazgos preoperatorios que con más frecuencia se asocian con una laparotomía con hallazgos positivos son: a) evidencia objetiva por el examen físico, la ultrasonografía o la tomografía axial computada de un foco intra abdominal, b) shock séptico, c) hemocultivos positivos. La ausencia de estos hallazgos conduce generalmente a una laparotomía negativa. En estos casos la mortalidad es muy elevada.

En el estudio de Le Gall, la sepsis intraabdominal fue detectada en el 66% de 100 pacientes febriles luego de la laparotomía. Los factores relacionados con una alta probabilidad de infección intraabdominal fueron: a) ausencia de hemocultivos positivos, b) recuento leucocitario mayor de 12.000 mm³, c) ileo, d) alteraciones mentales, e) primera laparotomía contaminada, f) defensa y o contractura parietal.

En algunos trabajos se ha constatado que la morbimortalidad en la infección abdominal es directamente proporcional al tiempo transcurrido entre la presentación del proceso y la institución de una terapéutica quirúrgica. El retardo en la toma de decisión para realizar una laparotomía se ha justificado por varios factores: 1) La incapacidad de reconocer que existe un problema. La evolución insidiosa de ciertos abscesos puede ser una causa, pero en general existe una tendencia natural del cirujano interviniente a subestimar la posibilidad de una complicación de este tipo. Ciertas instituciones intentan reducir este problema encomendando el cuidado posoperatorio a otro equipo médico; 2) La tendencia a adoptar un curso de expectativa armada, especialmente en pacientes con dolor abdominal persistente en el posoperatorio. Dada la elevada mortalidad (60%) en pacientes que no presentan mejoría clínica después de cuatro días de posoperatorio de una infección abdominal, esta conducta no debe posponerse más allá de las 72 horas; 3) El cirujano en general es reacio a realizar un procedimiento quirúrgico definitivo hasta que la sospecha clínica no sea confirmada

Tabla 107/13.- Ejemplos de control del foco.

Técnica de control del foco	Ejemplos
Drenaje	Absceso intraabdominal Empiema torácico Artritis severa Pielonefritis, colangitis
Debridamiento	Fascitis necrotizante Necrosis pancreática infectada Infarto intestinal Mediastinitis
Remoción de dispositivos	Catéter vascular infectado Catéter urinario Tubo endotraqueal colonizado DIU infectado
Control definitivo	Resección sigmoidea por diverticulitis Colecistectomía por colecistitis gangrenosa Amputación por mionecrosis clostridial

por algún método de diagnóstico por imágenes. Se puede perder un tiempo valioso en caso de que los exámenes no sean confirmatorios, y en tal caso se intenta una secuencia de exámenes que puede llevar horas o días; 4) Aún con un diagnóstico de certeza de infección abdominal, la terapéutica puede ser retardada porque el paciente está muy grave para soportar una cirugía. Sin embargo, en la medida en que el proceso exista, e independientemente del empleo de antibióticos, hiperalimentación y otras medidas de soporte, el deterioro continuará y el paciente será cada vez menos apto para la cirugía.

Estrategias terapéuticas inmunológicas

Teniendo en cuenta los aspectos fisiopatológicos de la sepsis, se han diseñado varias estrategias terapéuticas tendientes a contrarrestar los efectos de la inflamación maligna (Tabla 107/14).

Hasta la actualidad, los esfuerzos destinados a modificar la respuesta inflamatoria de la sepsis no han tenido éxito clínico, utilizando las intervenciones consideradas. Una explicación probable de este fracaso terapéutico persistente podría ser el brindado por el grupo de Natanson. Teniendo en cuenta que los grupos clínicos estudiados incluyen enfermos con distinta gravedad de sepsis, una explicación posible es que estos agentes tuvieran una capacidad de respuesta bimodal. En efecto, en aquellos pacientes con una alta probabilidad de muerte por sepsis, la inhibición de una respuesta inflamatoria excesiva y letal podría mejorar la evolución. A la inversa, si es probable que la mayoría de los sujetos con sepsis incluidos en el estudio sobrevivan, la disrupción de la respuesta inflamatoria podría ser riesgosa. En este caso, un efecto inmunosupresor podría interrumpir una respuesta inflamatoria bien regulada, y bloquear los mecanismos de defensa protectores del huésped. Cuando una mezcla de sujetos destinados a sobrevivir o a morir de sepsis son tratados, el riesgo causado por la inhibición de la inflamación en los sujetos que por otra parte estaban destinados a sobrevivir podría oscurecer el efecto potencialmente beneficioso de inhibir la inflamación en los sujetos que estaban destinados a morir. Esto podría explicar los modestos efectos terapéuticos o incluso los efectos negativos de algunos de estos intentos terapéuticos.

Empleo de corticoides

Tanto los modelos experimentales como los estudios en humanos sugieren que existe una respuesta inadecuada del eje hipotalámico-pituitario-adrenal al estrés en pacientes con shock séptico, y ello contribuiría a la mala evolución de esta patología. Los dos hallazgos más característicos de la respuesta hormonal inapropiada serían una insuficiencia adrenal relativa y una resistencia periférica a los glucocorticoides, y constituirían la base teórica para el empleo de corticoides en esta enfermedad. En el terreno experimental, el TNF α , las endotoxinas y el plasma de individuos sépticos, inhiben la síntesis de corticosteroides por la glándula adrenal. Centralmente, las citoquinas proinflamatorias inhiben la liberación de ACTH por la hipófisis, y péptidos liberados durante la inflamación alteran la liberación de corticotropina y su unión a los receptores. En un estudio, la ACTH en plasma fue baja en el 85% de los pacientes críticos.

El tratamiento con hidrocortisona induce un aumento significativo de la presión arterial media y de la resistencia vascular sistémica, y una disminución concomitante

de la frecuencia cardíaca y del índice cardíaco, sin cambios en la resistencia vascular pulmonar ni en las presiones de llenado cardíacas. Esto está de acuerdo con los estudios recientes que evalúan la performance cardíaca mediante ecografía transesofágica, que demuestran que la infusión de dosis bajas de corticoides en los pacientes sépticos no tiene efecto sobre la función miocárdica. Por lo tanto la estabilización hemodinámica inducida por corticoides es debida predominantemente a un aumento del tono vascular.

Recientemente, Annane y col. establecieron una serie de recomendaciones para el empleo de corticoides en la

Tabla 107/14.- Estrategias presentes y futuras para el tratamiento de los pacientes sépticos (Modificado de Baumgartner y Calandra).

-
- 1.- *Bloqueo de la liberación o de la acción de productos microbianos:*
- a. Neutralización de los lipopolisacáridos:
 - Antagonistas del lípido A
 - Aciloxiacil hidrolasa
 - Factor antilipopolisacárido
 - Proteína bactericida de aumento de la permeabilidad
 - Proteínas catiónicas antimicrobianas, catelicidinas (hCAP18)
 - b. Neutralización de las toxinas bacterianas o de la pared celular microbiana con inhibidores o anticuerpos
- 2.- *Prevención de la activación de las células respondedoras:*
- a. Bloqueo de las proteínas de unión a lipopolisacárido o del receptor CD 14
 - b. Interferencia con las cascadas de señales intracelulares: tiroxinas, superfamilia de protein kinasas activadas por mitógeno, mediadores lipídicos (fosfolipasas, protein kinasa C, ceramida)
 - c. Inhibición de la acción de los factores de transcripción (factor nuclear κ B, proteína activadora 1)
- 3.- *Inhibición de los mediadores secundarios:*
- a. Citoquinas:
 - Inhibición de la síntesis y liberación de citoquinas (esteroides, interleuquina 10, inhibidores de la fosfodiesterasa, inhibidores de la enzima de conversión del TNF)
 - Neutralización de la actividad de citoquinas (anticuerpos monoclonales, receptores solubles, antagonistas de receptor).
 - b. Oxido nítrico: inhibidores específicos y no específicos de la NO sintetasa inducible
 - c. Mediadores lipídicos:
 - Antagonistas del PAF
 - Bloqueo de las vías dependientes de ciclooxigenasa y lipooxigenasa
- 4.- *Bloqueo de la activación de las vías humorales:*
- a. Inhibición de la coagulación: antitrombina, inhibición de la vía del activador tisular
 - b. Inhibición del complemento
 - c. Inhibición de las quininas: antagonistas de bradiquinina
- 5.- *Prevención de la activación de células blanco:*
- a. Neutralización de las moléculas de adhesión: selectinas, integrinas
- 6.- *Inmunoestimulación:*
- a. Interferon- γ , factores estimulantes de las colonias de granulocitos, factores estimulantes de las colonias de granulocitos-macrófagos, interleuquina 12, interleuquina 18
-

sepsis severa y en el shock séptico, en base a un estudio de sobrevida en pacientes en terapia intensiva. Los pacientes que tienen un valor basal de cortisol de 34 µg/dL o menos y una respuesta intacta durante el test de estimulación (>9 µg/dL) tienen la mejor evolución clínica. Los pacientes con un nivel de cortisol basal elevado (>34 µg/dL) y una respuesta escasa al test de estimulación (<9 µg/dL) tienen la peor respuesta.

A pesar de los conceptos anteriores, se admite que el diagnóstico de la insuficiencia adrenocortical en los pacientes críticos es muy complejo. En efecto, no existen criterios diagnósticos uniformemente aceptados de disfunción adrenal, y no existe un consenso sobre como interpretar los resultados del test de estimulación de ACTH. El problema más obvio es que particularmente en el shock séptico, existe una enorme variación en la producción de cortisol. En este sentido, Loisa P. y col. han reconocido que los niveles de cortisol plasmático pueden cambiar rápidamente en el tiempo, y es posible que los resultados del test de estimulación con ACTH también cambien muy rápidamente. Es posible que el intervalo de tiempo entre la admisión a UTI y el test de ACTH tenga un gran impacto sobre los valores observados de cortisol.

El estudio CORTICUS (*Corticosteroid Therapy of Septic Shock*) se llevó a cabo entre los años 2002 y 2005 en 52 centros de distintos países de Europa e Israel. El estudio original, que preveía la incorporación de 800 pacientes, se suspendió luego de reclutar 500 pacientes. Los resultados del estudio demostraron que el empleo de corticoides en dosis bajas (200 mg/día de hidrocortisona por siete días) en pacientes con shock séptico, no se asoció con disminución de la mortalidad (33,5%) con respecto al empleo de placebo (31%). No hubo diferencias tampoco entre los pacientes que respondieron y los que no respondieron al test de estimulación con ACTH. Con respecto a los efectos desfavorables, se comprobó que el empleo de corticoides se asociaba con una incidencia mayor de superinfección y nuevos episodios de sepsis y shock séptico.

En función de los resultados precedentes, la *Surviving Sepsis Campaign* (SSC) (2008) revisó las guías de tratamiento del shock séptico con respecto a la administración de esteroides según las siguientes pautas:

- Se recomienda el empleo de hidrocortisona intravenosa (200 mg/día por siete días en cuatro dosis divididas o por infusión continua) sólo en pacientes con shock séptico con presión arterial sistólica menor de 90 mmHg persistente por al menos una hora a pesar de la resucitación apropiada con fluidos y el empleo de tratamiento agresivo con vasopresores (no respondedores a vasopresores) (1B).
- Se sugiere no administrar hidrocortisona a pacientes con shock séptico si la presión arterial sistólica supera los 90 mmHg con apropiada resucitación con fluidos y agresiva terapéutica con vasopresores (respondedores a vasopresores) (2B).
- Se sugiere no utilizar el test de estimulación con ACTH para identificar al grupo de adultos con shock séptico que podrían recibir hidrocortisona (2B).
- Se sugiere que los médicos retiren el tratamiento esteroide una vez que el shock séptico se ha resuelto (2D).

Inhibición de la coagulación

Como ya se destacó en el apartado de fisiopatología, durante la sepsis severa se produce una significativa dis-

regulación del sistema hemostático, caracterizada por la activación de las vías procoagulantes, la disminución de la actividad anticoagulante natural, y una disminución de la fibrinólisis. Este desbalance conduce a la coagulación intravascular diseminada (CID) y se asocia con trombosis microvascular, compromiso vascular, hipoperfusión tisular y en definitiva, fallo multiorgánico. Fisiológicamente, tres inhibidores principales están involucrados en la defensa contra la activación de la coagulación; el inhibidor de la vía del factor tisular, la antitrombina, y el sistema de proteína C (PC).

En la sepsis severa existe una disfunción del sistema PC-APC que depende de diferentes mecanismos: una disminución de la síntesis hepática de PC, una alteración de la activación de la PC debida a la subregulación inducida por citoquinas de la trombomodulina y del receptor endotelial de PC, la inhibición de la APC por el PAI-1 y el consumo de APC en el proceso de microtrombosis. Estos mecanismos explican porque se produce una disminución significativa de los niveles de PC en el plasma precozmente en el curso de la sepsis severa, lo que constituye un marcador de la severidad clínica y del pronóstico del proceso.

Estos resultados constituyen la base para el empleo de la proteína C activada en forma directa. Una serie de estudios preclínicos demostraron que la APC recombinante humana (drotrecogin alfa activado) ejerce potentes efectos antitrombóticos, profibrinolíticos y antiinflamatorios, idénticos a los del inhibidor natural. El estudio clínico de fase III PROWESS (*Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis*) fue un estudio multinacional, doble ciego, controlado contra placebo que evaluó la rhAPC en pacientes con sepsis severa. El estudio demostró una reducción de la mortalidad a los 28 días del 30,8% al 24,7%. Ello resulta en una reducción del 6,1% en la mortalidad absoluta y una reducción del 19,4% en el riesgo relativo de muerte. La dosis utilizada fue de 24 µg/kg/hora durante 96 horas. Opal y col. han comprobado que la droga resulta útil en pacientes con sepsis severa independientemente del microorganismo causal. Un estudio reciente ha demostrado que la droga es efectiva exclusivamente en los pacientes más gravemente afectados, aquellos con un APACHE II mayor de 24. En el estudio original se comprobó una mejoría significativa de la función orgánica en los pacientes en que se obtenía un beneficio en la sobrevida. El tratamiento con drotrecogin alfa activado se asoció con una reducción significativa en la disfunción cardiovascular en relación con el grupo placebo. También se demostró una mejoría más rápida en la función cardiovascular y respiratoria y un retardo o prevención de la disfunción hematológica.

El efecto adverso más importante descrito para la droga es la hemorragia, con una incidencia del 3,5% en el grupo tratado versus 2,0% en el grupo placebo, aunque este hecho no contribuyó a modificar la utilidad efectiva de la droga. La rhAPC aumenta el riesgo de sangrado, estando contraindicada en las situaciones indicadas en la Tabla 107/15.

En pacientes en riesgo de requerir una cirugía programada o un procedimiento invasivo, la rhAPC no debe ser administrada hasta 12 horas después de la cirugía o del procedimiento. Gracias a su corta vida media, al interrumpir la infusión se restauran los niveles previos de hemostasia en dos horas. Por lo tanto, el tratamiento debe ser suspendido dos horas antes de cualquier procedimien-

Tabla 107/15.- Contraindicaciones para el empleo de proteína C recombinante humana activada (rhAPC)

De acuerdo a las regulaciones de EE.UU.

- Sangrado activo interno
- ACV hemorrágico reciente (dentro de los tres meses)
- Cirugía reciente (dentro de los dos meses) intracraneal o espinal, o trauma craneal severo
- Trauma con un aumentado riesgo de sangrado activo que comprometa la vida
- Presencia de un catéter epidural
- Neoplasia intracraneal o lesión expansiva con evidencia de hernia cerebral
- (La Surviving Sepsis Campaign recomienda que el recuento de plaquetas sea mantenido a $\geq 30.000/\text{mm}^3$ durante la infusión de rhAPC)

De acuerdo a las regulaciones europeas

- Sangrado interno activo
- Pacientes con patología intracraneal, neoplasias, o evidencia de hernia cerebral
- Tratamiento concurrente con heparina ≥ 15 U/kg./hs
- Diatesis hemorrágica conocida excepto la coagulopatía de la sepsis
- Enfermedad hepática crónica severa
- Recuento plaquetario $< 30.000/\text{mm}^3$, aun cuando pueda ser aumentado por transfusión
- Otras causas de aumento de riesgo de sangrado

to quirúrgico. En procedimientos menos invasivos, la infusión debe ser suspendida dos horas antes y puede ser reinstalada dos horas después del mismo.

Un problema de la droga es su elevado costo, que hace necesario que su indicación sea formulada en situaciones puntuales y en unidades donde se pueda brindar todo el cuidado de soporte básico descrito previamente. Al respecto, se admite que la droga sólo sería útil para modificar la mortalidad en aquellos pacientes con un valor de APACHE II al ingreso de 25 o más. Las regulaciones europeas indican su empleo en pacientes con shock séptico o con falla multiparenquimatosa con al menos dos órganos en falla.

En los últimos años, diversos estudios han presentado resultados contradictorios sobre los efectos del rhAPC en pacientes con distinta gravedad de sepsis (Kanjy y col., Bertolini y col., estudio ADDRESS), al punto que un editorial de Eichacker y Natanson dice textualmente: "Son necesarios nuevos estudios randomizados controlados para demostrar cuales pacientes pueden ser identificados en forma prospectiva como posibles beneficiarios del rhAPC, y si tal beneficio es suficiente como para garantizar el uso de la droga en la práctica clínica donde el riesgo de sangrado aparece sustancial" (Intensive Care Med 33:396-2007). La *Surviving Sepsis Campaign* mantiene la recomendación para su empleo en Nivel 1B.

Warren y col. realizaron un estudio multicéntrico con el fin de evaluar la utilidad de la antitrombina en pacientes con sepsis severa o shock séptico, concluyendo que su empleo no tiene efecto sobre la mortalidad a los 28 días, e incluso en los pacientes tratados en forma concomitante con heparina, se aumentaba el riesgo de sangrado. En este momento no es recomendable el reemplazo con antitrombina en esta patología.

Control de la fiebre

A pesar de haberse realizado gran número de investigaciones, aún no está claro si es beneficioso controlar la

fiebre en los pacientes sépticos. Los efectos beneficiosos de la fiebre incluyen el interferir con el crecimiento bacteriano, reducir la replicación viral, y aumentar la respuesta de defensa incrementando la actividad de los leucocitos, la actividad de las células natural killer y la producción de citoquinas. La fiebre también disminuye la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, lo que facilita la liberación de oxígeno a nivel tisular. Al mismo tiempo, la fiebre aumenta el consumo periférico de oxígeno, lo que puede ser mal tolerado en pacientes con función cardiopulmonar comprometida, también produce disconfort, y puede agravar el daño neurológico. Su y col., recientemente, evaluaron el control de la fiebre en un modelo animal, utilizando acetaminofeno y enfriamiento externo, comprobando que en esta situación se producía una disminución de la concentración de la proteína de shock de calor HSP70, con deterioro de la función respiratoria, aumento de los niveles de lactato y acortamiento del tiempo de sobrevivencia. Al momento actual, no existe ningún estudio definitivo que permita establecer si el control de la fiebre en los pacientes sépticos es favorable o desfavorable.

Profilaxis de la trombosis venosa profunda

Los pacientes sépticos, especialmente aquellos admitidos a una UTI, frecuentemente tienen uno o más factores de riesgo para fenómenos tromboembólicos. Estos han sido descritos en pacientes graves médicos y quirúrgicos. Estos factores son: edad por encima de 40 años, historia de enfermedad tromboembólica, enfermedad maligna, reposo en cama, cirugía mayor, insuficiencia cardiaca congestiva, fracturas, tratamiento estrogénico, accidente cerebro vascular, infarto de miocardio, politraumatismo y estados hipercoagulables. La concurrencia de dos o más de estos factores aumenta el riesgo de eventos tromboembólicos. Otros factores de riesgo frecuentemente presentes en los pacientes sépticos incluyen el empleo de catéteres venosos centrales, el uso de bloqueo neuromuscular o de sedación profunda, y la presencia de un estado hipercoagulable.

Teniendo en cuenta las consideraciones precedentes, se admite que todos los pacientes con sepsis severa deben ser tratados con profilaxis para trombosis venosa profunda (TVP). Aunque no existe un estudio randomizado que investigue los efectos de la profilaxis contra TVP específicamente en pacientes sépticos, el significativo número de pacientes sépticos incluido en las poblaciones de pacientes enrolados en otros estudios prospectivos randomizados que demuestran beneficio, soporta el concepto que el uso de profilaxis anti TVP reduce la incidencia de esta complicación en la sepsis.

Los pacientes con sepsis severa deben recibir profilaxis para TVP con dosis bajas de heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular. En adición, en los pacientes sépticos que tienen contraindicaciones para el uso de heparina se debe utilizar profilaxis con dispositivos mecánicos (medias de compresión graduada o dispositivos de compresión intermitente). En pacientes con riesgo muy aumentado, tales como aquellos con sepsis severa e historia de TVP o politraumatismo, es recomendable utilizar una combinación de terapéutica farmacológica y mecánica.

Aunque las heparinas de bajo peso molecular han demostrado ser más efectivas que la heparina no fraccionada en poblaciones ortopédicas de alto riesgo para la pro-

filaxis de TVP, y pequeños estudios han sugerido que las heparinas de bajo peso molecular son tan efectivas como la heparina no fraccionada con menos complicaciones hemorrágicas en el tratamiento de poblaciones generales, los estudios de profilaxis de TVP no han demostrado una diferencia estadísticamente significativa entre ambos productos. En pacientes con patologías médicas, los estudios comparativos han demostrado la misma eficacia para la prevención de la TVP.

Profilaxis de las úlceras por estrés

Cook y col., en un estudio prospectivo, hallaron un aumento del riesgo de sangrado por úlceras de estrés en pacientes con ventilación mecánica prolongada o coagulopatía. El riesgo de sangrado también está aumentado en pacientes con hipotensión. Los pacientes con sepsis severa se asume que se encuentran en alto riesgo de sangrado por úlceras de estrés, en base a la presencia de los factores de riesgo anteriormente citados. No existe ningún ensayo randomizado que evalúe en forma específica el efecto de la profilaxis sobre la evolución clínica en una población de riesgo sin los factores de riesgo adicionales precitados. Sin embargo, existe evidencia que la profilaxis disminuye la incidencia de sangrado gastrointestinal evidente y sangrado clínicamente significativo en subgrupos de pacientes críticos, que incluyen pacientes con sepsis severas.

Todos los pacientes con sepsis severa deben recibir profilaxis para la úlcera por estrés. La terapéutica recomendada incluye antagonistas H₂ (cimetidina o ranitidina), y sucralfato. Los bloqueantes H₂ son preferibles. Los antiácidos también son efectivos, pero en general se proponen como segunda alternativa debido a la necesidad de monitorizar el pH gástrico y la posible asociación con neumonía asociada a ventilador. En casos en los cuales no se puede administrar sucralfato o antagonistas H₂, se recomienda el empleo de inhibidores de la bomba de protones.

Soporte nutricional

En los pacientes sépticos se han descrito una serie de modificaciones en el metabolismo intermedio, como

Tabla 107/16.- Soporte nutricional en los pacientes sépticos.

Calorías	Harris-Benedict x 1,3-1,4
Glucosa	Hasta 5 g/kg/día; 60 a 70% del total de calorías
Lípidos	Hasta 1,5 g/kg/día; 15 a 40% del total de calorías
Aminoácidos	1,3-2,0 g/kg/día, preferiblemente de cadena ramificada
Elementos en trazas	Suplemento de zinc (15-20 mg/día); selenio (120 mg/día), cobre (2-3 mg/día), manganeso (0,8 mg/día), cromo (0,1 mg/día)
Vitaminas	Aporte recomendado más vitamina E, C, niacina
Electrolitos	Mantener niveles séricos de K, Na, Ca, P, Mg

el aumento de los requerimientos nutricionales a fin de mantener una efectiva función cardiaca, el incremento en la síntesis de proteínas de fase aguda y la competición metabólica por los aminoácidos liberados en la proteólisis muscular. Todo ello hace evidente la necesidad de un nivel adecuado de soporte metabólico tan pronto como se hace el diagnóstico de sepsis. En la Tabla 107/16 se indican las recomendaciones actuales sobre nutrición en los pacientes sépticos críticos (Ortiz Leyba y col.). Se debe intentar la nutrición enteral tan pronto como sea posible.

Asociado con este aspecto cabe destacar la importancia asignada por van den Berghe y col. al control estricto de la glucemia en los pacientes críticos. En un estudio que incluyó 1.548 pacientes críticos, observaron que una terapéutica intensiva con insulina, destinada a mantener una glucemia entre 80 y 110 mg/dl, se asoció con una reducción de la mortalidad durante el cuidado en terapia intensiva del 8,0% en el grupo control contra un 4,6% en el grupo asignado al control estricto de la glucemia. La mayor reducción en la mortalidad se asoció con la muerte asociada a falla pluriparenquimatosa en pacientes con foco séptico probado. El control metabólico, reflejado por la normogluemia, mas que la dosis de insulina

Tabla 107/17.- Acciones apropiadas dependiendo de los niveles de glucosa en sangre.

Test	Resultado de glucosa (mg/dl)	Acción
A. Medición de los niveles de glucosa en sangre al ingreso a UTI	>220	Iniciar insulina a una dosis de 2-4 UI/h. Continuar con B
	220-110	Iniciar insulina a una dosis de 1-2 UI/h. Continuar con B
	<150	No administrar insulina. Controlar cada 4 horas. Continuar con B
B. Medición de los niveles de glucosa cada 1-2 horas hasta normalización	>150	Aumentar la dosis de insulina 1-2 UI/h
	110-150	Mantener la dosis
C. Medición de la glucosa cada 4 horas	Aproximación a lo normal	Ajustar la dosis de insulina en 0,1-0,5 UI/h.
	Normal	No cambiar la dosis de insulina
	60-80	Reducir la dosis de insulina y evaluar la glucosa dentro de la hora
	40-60	Suspender la infusión de insulina, asegurar el aporte de glucosa basal y evaluar la glucosa dentro de la hora
	<40	Suspender la infusión de insulina, asegurar un adecuado aporte de glucosa, administrar 10 g IV de glucosa en bolo y chequear el nivel de glucosa

infundida *per se*, está relacionado con los efectos benéficos de la terapéutica insulínica intensiva. Cuando se utiliza la estrategia precedente, el riesgo de hipoglucemia se minimiza por la provisión de un aporte continuo de glucosa. Inicialmente, excepto que el paciente presente hiperglucemia, esto se logra con una infusión de dextrosa al 5% o 10% y luego por la iniciación de nutrición, preferiblemente por vía enteral si la misma es tolerada. En la admisión, el paciente debe recibir una infusión continua de glucosa intravenosa (200-300 g en las 24 horas). Luego de las 24 horas, se debe instituir nutrición parenteral, combinada parenteral y enteral, o enteral total. La recomendación actual de la *Surviving Sepsis Campaign* para pacientes sépticos es mantener un nivel de glucemia por debajo de 150 mg/dl (Grado 2C).

En la Tabla 107/17 se indican las acciones apropiadas dependiente de los niveles de glucosa en sangre.

BIBLIOGRAFÍA

- Aberdein J., Singer M.: A systematic review of corticosteroid use in infections. *Crit Care* 10:203 (doi:10.1186/cc3904)2006
- Aird W.: The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Blood* 101:3765-2003
- Aird W.: Sepsis and coagulation. *Crit Care Clin* 21:417-2005
- Alberti C., Brun-Buisson C., Goodman S., for the European Sepsis Group: Influence of systemic inflammatory response syndrome and sepsis on outcome of critically ill infected patients. *Am J Respir Crit Care Med* 168:77-2002
- Amaral A., Opal S., Vincent J.: Coagulation in sepsis. *Intensive Care Med* 30:1032-2004
- Annane D., Sebille V., Charpentier C.: Effects of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 288:862-2002
- Annane D., Aegerter P., Jars-Guincestre M.: Current epidemiology of septic shock : the CUB-Rea Network. *Amer J Resp Crit Care Med* 168:165-2003
- Annane D., Cavaillon J.: Corticosteroids in sepsis: from bench to bedside? *Shock* 20:197-2003
- Annane D., Bellissant E., Bollaert P: Corticosteroids for severe sepsis and septic shock : a systematic review and meta-analysis. *Brit Med J* 329:480-2004
- Annane D., Sebille V., Bellissant E; for the Ger-Inf-05 Study Group: Effect of low doses of corticosteroids in septic shock patients with or without early acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 34:22-2006
- Annane D., Fan E., Herridge M.: Steroid use in ACTH non-responsive septic shock patients with high baseline cortisol levels. *Critical Care* 10:210 (doi:10.1186/cc4856) 2006
- Annane D., Maxime V., Ibrahim F.: Diagnosis of adrenal insufficiency in severe sepsis and septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 174:1319-2006
- Angus D., Laterre P, Helterbrand J.: The effect of drotrecogin alfa (activated) on long-term survival after severe sepsis. *Crit Care Med* 32:2199-2004
- Antonelli M., Levy M., Andrews P: Hemodynamic monitoring in shock and implications for management. *Intensive Care Med* 33:575-2007
- Asfar P, De Backer D., Hellmann A.: Influence of vasoactive and other therapies on intestinal and hepatic circulations in patients with septic shock. *Critical Care* 8:170-2004
- Awad S.: State-of-the-art therapy for severe sepsis and multisystem organ dysfunction. *Amer J Surg* 186/5A:23S-2003
- Barret L., Singer M., Clapp L.: Vasopressin: mechanisms of action on the vasculature in health and in septic shock. *Crit Care Med* 35:33-2007
- Bateman R., Walley K.: Microvascular resuscitation as a therapeutic goal in severe sepsis. *Critical Care* 9 (Suppl 4):S27-2005
- Beale R., Hollenberg S., Vincent J.: Vasopressor and inotropic support in septic shock: An evidence-based review. *Crit Care Med* 32: (Suppl) S455-2004
- Bell K., Wattie M., Byth K.: Procalcitonin: a marker of bacteraemia in SIRS. *Anaesth Intensive Care* 31:629-2003
- Bernard G.: Drotrecogin alfa (activated) (recombinant human activated protein C) for the treatment of severe sepsis. *Crit Care Med* 31: Suppl S85-2003
- Bertolini G., Rossi C., Anghileri A.: Use of Drotrecogin alfa (activated) in Italian intensive care units: the results of a nationwide survey. *Intensive Care Med* 33:426-2007
- Beutler B.: Toll-like receptors: how they work and what they do. *Curr Opin Hematol* 9:2-2002
- Bochud P, Bonten M., Marchetti O.: Antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock: An evidence-based review. *Crit Care Med* 32: (Suppl)S495-2004
- Bollaert P, Charpentier C., Levy B.: Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 26:645-1998
- Bone R.: Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the SIRS and the MODS. *Ann Intern Med* 125:680-1996
- Bougle A., Prigent H., Santoli F: Pathophysiology of septic shock. En Kuhlén R, Moreno R, Ranieri M, Rhodes A. (Eds.). 25 years of progress and innovation in Intensive Care Medicine. MWV, Berlín, 2007
- Brunkhorst F, Engel C., Bloos F, for the German Competence Network Sepsis (SepNet): Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 358:125-2008
- Bryant Nguyen H., Rivers E., Knoblich B.: Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 32:1637-2004
- Buwalda M., Ince C.: Opening the microcirculation: can vasodilators be useful in sepsis? *Intensive Care Med* 28:1208-2002
- Cariou A., Vinsonneau C., Dhainaut J.: Adjunctive therapies in sepsis: An evidence-based review. *Crit Care Med* 32 (Suppl) S562-2004
- Chadda K., Annane D.: The use of corticosteroids in severe sepsis and acute respiratory distress syndrome. *Ann Med* 34:582-2002
- Cohen J.: The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 420: 885-2002
- Cohen J., Cristofaro P., Carlet J.: New method of classifying infections in critically ill patients. *Crit Care Med* 32:1510-2004
- Cole L., Bellomo R., Hart G.: A phase II randomized, controlled trial of continuous hemofiltration in sepsis. *Crit Care Med* 30:100-2002
- Cook J.: Eicosanoids. *Crit Care Med* 33:(Suppl)S488-2005
- Cordonnier C., Buzyn A., Leverger G.: Epidemiology and risk factors for Gram positive coccal infections in neutropenia: toward a more targeted antibiotic strategy. *Clin Infect Dis* 36:149-2003
- Crouser E., Julian M., Blaho D.: Endotoxin-induced mitochondrial damage correlates with impaired respiratory activity. *Crit Care Med* 30:276-2002
- Dhainaut J., Laterre P, Janes J.: Drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis patients with multiple organ dysfunction: data from the PROWESS trial. *Intensive Care Med* 29:894-2003
- De Backer D., Verdant C., Chierego M.: Effects of drotrecogin alfa activated on microcirculatory alterations in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 34:1918-2006
- Dellinger R.: Cardiovascular management of septic shock. *Crit Care Med* 31:946-2003
- Dellinger R., Levy M., Carlet J., for the Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee: Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 36: 296-2008
- De Backer D., Creteur J., Silva E.: Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: Which is best? *Crit Care Med* 31:1659-2003
- Diehl J., Borgel D.: Sepsis and coagulation. *Curr Opin Crit Care*

- 11:454-2005
- Di Giantomaso D., Bellomo R., May C.: The haemodynamic and metabolic effects of epinephrine in experimental hyperdynamic septic shock. *Intensive Care Med* 31:454-2005
- Dinareello C.: Interleukin-1 β . *Crit Care Med* 33:(Suppl)S460-2005
- Dombrovskiy V., Martin A., Sunderram J.: Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med* 35:1244-2007
- Dunser M., Mayr A., Ulmer H.: Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock. *Circulation* 107:2313-2003
- Efron P., Moldawer L.: Sepsis and the dendritic cell. *Shock* 20:386-2003
- Eichacker P., Parent C., Kalil A.: Risk and the efficacy of antiinflammatory agents: retrospective and confirmatory studies of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 166:1197-2002
- Eichacker P., Natanson C.: Increasing evidence that the risks of rhAPC may outweigh its benefits. *Intensive Care Med* 33:396-2007
- Elbers P., Ince C.: Mechanisms of critical illness: classifying microcirculatory flow abnormalities in distributive shock. *Critical Care* 10:221 (doi:10.1186/cc4969) 2006
- Ellis C., Jagger J., Sharpe M.: The microcirculation as a functional system. *Critical Care* 9 (Suppl 4):S3-2005
- Ely E., Angus D., Williams M.: Drotrecogin alfa (activated) treatment of older patients with severe sepsis. *Clin Infect Dis* 37:187-2003
- Esmon C.: The protein C pathway. *Chest* 124:(Suppl)26S-2003
- Fenton K., Parker M.: Severe sepsis: recent advances in management and the need to do more. *Advances in Sepsis* 3:75-2004
- Finfer S., Bellomo R., Boyce N.: A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 350:2247-2004
- Finfer S., Bellomo R., Lipman J.: Adult-population of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units. *Intensive Care Med* 30:589-2004
- Fourrier F.: Recombinant human activated protein C in the treatment of severe sepsis: An evidence-based review. *Crit Care Med* 32 (Suppl):S534-2004
- Garnacho Montero J., Garcia Garmendia J., Barrero A.: Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med* 31:2742-2003
- Giannoudis P.: Current concepts of the inflammatory response after major trauma: an update. *Injury, Int J Care Injured* 34:397-2003
- Gldfarb R., Parrillo J.: Complement. *Crit Care Med* 33:(Suppl)S482-2005
- Granucci F., Feau S., Zanoni I.: The immune response is initiated by dendritic cells via interaction with microorganisms and interleukin-2 production. *J Infect Dis* 187 (Suppl 2):S346-2003
- Gullo A., Bianco N., Berlot G.: Management of severe sepsis and septic shock: challenges and recommendations. *Crit Care Clin* 22:489-2006
- Gunn S., Fink M., Wallace B.: The success of early goal directed therapy for septic shock prompts evaluation of current approaches for monitoring the adequacy of resuscitation. *Critical Care* 9: (DOI 10.1186/cc3725)-2005
- Guo R., Riedemann N., Ward P.: Role of C5a-C5aR interaction in sepsis. *Shock* 21:1-2004
- Hamrahian A., Oseni T., Arafah B.: Measurements of serum free cortisol in critically ill patients. *N Engl J Med* 350:1629-2004
- Handy J.: Mitochondrial dysfunction in sepsis. *En Vincent J. (Edit.): 2005 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Springer, Berlin 2005
- Harbarth S., Garbino J., Pugin J.: Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. *Am J Med* 115:529-2003
- Heller A., Heller S., Borkenstein A.: Modulation of host defense by hydrocortisone in stress doses during endotoxemia. *Intensive Care Med* 29:1456-2003
- Ho J., Al-Musalhi H., Chapman J.: Septic shock and sepsis: a comparison of total and free plasma cortisol levels. *J Clin Endocrinol Metab* 91:105-2006
- Ho B., Bellomo R., McGain F.: The incidence and outcome of septic shock patients in the absence of early-goal directed therapy. *Critical Care* 10:R80 (doi:10.1186/cc4918) 2006
- Hoffmann J., Vollmar B., Laschke M.: Microcirculatory alterations in ischemia-reperfusion injury and sepsis. *Critical Care* 9 (Suppl 4):S33-2005
- Hollenberg S., Ahrens T., Annane D.: Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med* 32:1928-2004
- Hotchkiss R., Karl I.: The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 348:138-2002
- Howell G., Tisherman S.: Management of sepsis. *Surg Clin N Am* 86:1523-2006
- Hurtado F., Nin N.: The role of bundles in sepsis care. *Crit Care Clin* 22:521-2006
- Ince C.: The microcirculation is the motor of sepsis. *Critical Care* 9 (Suppl 4):S13-2005
- Jones A., Craddock P., Tayal V.: Diagnostic accuracy of left ventricular function for identifying sepsis among emergency department patients with nontraumatic symptomatic undifferentiated hypotension. *Shock* 24:513-2005
- Kanji S., Perreault M., Chant C.: Evaluating the use of Drotrecogin alfa (activated) in adult severe sepsis: a Canadian multicenter observational study. *Intensive Care Med* 33:517-2007
- Keh D., Boehnke T., Weber S.: Immunologic and hemodynamic effects of "low-dose" hydrocortisone in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 167:512-2003
- Keh D., Gerlach H.: Low-dose corticosteroids in septic shock. *En Vincent J.: Year Book of Intensive Care and Emergency Medicine*. Springer, Berlin, 2004
- Keh D., Sprung C.: Use of corticosteroid therapy in patients with sepsis and septic shock: An evidence-based review. *Crit Care Med* 32 (Suppl):S527-2004
- Kellum J., Mehta R., Angus D.: The first international consensus conference on continuous renal replacement therapy. *Kidney Int* 62:1855-2002
- Kellum J., Venkataraman R.: Blood purification in sepsis: an idea whose time has come? *Crit Care Med* 30:1387-2002
- Kinasevitz G., Zein J., Lee G.: Prognostic value of a simple evolving disseminated intravascular coagulation score in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 33:2214-2005
- Kleinpell R., Graves B., Ackerman M.: Incidence, pathogenesis, and management of sepsis. *AACN Advanced Critical Care* 17:385-2006
- Klinzing S., Simon M., Reinhart K.: High-dose vasopressin is not superior to norepinephrine in septic shock. *Crit Care Med* 31:2646-2003
- Knuefermann P., Nemoto S., Baumgarten G.: Cardiac inflammation and innate immunity in sepsis shock. *Chest* 121:1329-2002
- Kollef M.: Appropriate empirical antibacterial therapy for nosocomial infections. *Drugs* 63: 2157-2003
- Kumar A., Roberts D., Wood K.: Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 34:1589-2006
- Laterre P., Abraham E., Janes J.: ADDRESS (ADministration of DRotrecogin alfa (activated) in Early stage Severe Sepsis long-term follow-up: One year safety and efficacy evaluation. *Crit Care Med* 35:1457-2007
- Leng L., Bucala R.: Macrophage migration inhibitory factor. *Crit Care Med* 33:(Suppl)S475-2005
- Leone M., Bourgoin A., Cambon S.: Empirical antimicrobial therapy of septic shock patients: adequacy and impact on the outcome. *Crit Care Med* 31:462-2003

- Leone M., Martin C.: Vasopressor use in septic shock: an update. *Curr Opin Anaesthesiol* 21:141-2008
- Lepper P., Held T., Schneider E.: Clinical implications of antibiotic induced endotoxin release in septic shock. *Intensive Care Med* 28:824-2002
- Levy B.: Is there a place for epinephrine in septic shock? *Critical Care* 9:561-565 (DOI 10.1186/cc3901)-2005
- Levy M., van der Poll T.: The central role of the endothelium in the crosstalk between coagulation and inflammation in sepsis. *Advances in Sepsis* 3:91-2004
- Levy M., Prince J., Billiar T.: Nitric oxide: a clinical primer. *Crit Care Med* 33:(Suppl)S492-2005
- Lipiner Friedman D., Sprung C., Laterre P.: Adrenal function in sepsis: The retrospective Corticus cohort study. *Crit Care Med* 35:1012-2007
- Llewelyn M., Cohen J.: Tracking the microbes in sepsis: advancements in treatment bring challenges for microbial epidemiology. *Clin Infect Dis* 44:1343-2007
- Lobo S., Lobo F., Polachini C.: Prospective, randomized trial comparing fluids and dobutamine optimization of oxygen delivery in high-risk surgical patients. *Critical Care* 10:R72 (doi:10.1186/cc4913) 2006
- Loisa P., Uusaro A., Ruokonen E.: A single adrenocorticotropic hormone stimulation test does not reveal adrenal insufficiency in septic shock. *Anesth Analg* 101:1792-2005
- Luckner G., Dunser M., Jochberger S.: Arginine vasopressin in 316 patients with advanced vasodilatory shock. *Crit Care Med* 33:2659-2005
- MacArthur R., Miller M., Albertson T.: Adequacy of early empiric antibiotic treatment and survival in severe sepsis: experience from the MONARCS trial. *Clin Infect Dis* 38:284-2004
- Macias W., Yan S., Williams M.: New insights into the protein C pathway: potential implications for the biological activities of drotrecogin alfa (activated). *Critical Care* 9 (Suppl 4):S38-2005
- Marik P., Zaloga G.: Adrenal insufficiency during septic shock. *Crit Care Med* 31:141-2003
- Martin G., Mannino D., Eaton S.: The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 348:1546-2003
- Martin G.: SAFE, VASST, LIPOS Trial 3, CORTICUS and more: implications for the Surviving Sepsis Campaign Guidelines. Society of Critical Care Medicine 36th Critical Care Congress. Orlando, Florida, 2007
- Marshall J., Maier R., Jimenez M.: Source control in the management of severe sepsis and septic shock: An evidence-based review. *Crit Care Med* 32 (Suppl) S513-2004
- Marshall J., Vincent J., Guyatt G.: Outcome measures for clinical research in sepsis: a report of the 2nd Cambridge Colloquium of the International Sepsis Forum. *Crit Care Med* 33:1708-2005
- Michaels R., Berenholtz S.: Improving care of the patient with severe sepsis and septic shock. *Contemporary Crit Care* 3 (5): October 2005
- Minneci P., Deans K., Banks S.: Meta-analysis: the effect of steroids on survival and shock during sepsis depends on the dose. *Ann Intern Med* 141:47-2004
- Morelli A., Rocco M., Conti G.: Effects of terlipressin on systemic and regional haemodynamics in catecholamine treated hyperkinetic septic shock. *Intensive Care Med* 30:597-2004
- Morelli A., de Castro S., Teboul J.: Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression. *Intensive Care* 31:638-2005
- Mullner M., Urbanek B., Havel C.: Vasopressors for shock (Cochrane Review). In *The Cochrane Library*, Issue 2, 2005
- Noto A., Giacomini M., Palandi A.: Levosimendan in septic cardiac failure. *Intensive Care Med* 31:164-2005
- O'Brien A., Clapp L., Singer M.: Terlipressin for norepinephrine-resistant septic shock. *Lancet* 359:1209-2002
- Olive G., Consales G., Michelagnoli G.: Sepsis associated cardiomyopathy. *Curr Anaesth & Crit Care* 17:349-2006
- Opal S., Garber G., LaRosa S.: Systemic host responses in severe sepsis analyzed by causative microorganism and treatment effects of Drotrecogin alfa activated. *Clin Infect Dis* 37:50-2003
- Opal S.: Clinical trial design and outcomes in patients with severe sepsis. *Shock* 20:295-2003
- Opal S.: Concept of PIRO as a new conceptual framework to understand sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 6:(Suppl.3)S55-2005
- Ortiz Leyba C., Ortiz Moyano C., Jimenez F.: Nutritional support in severe sepsis. *Clin Pulm Med* 10:26-2003
- Otero R., Nguyen B., Huang D.: Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock revisited. Concepts, controversies, and contemporary findings. *Chest* 130:1579-2006
- Papathanassoglou E., Giannakopoulou M., Bozas E.: Genomic variations and susceptibility to sepsis. *AACN Advanced Critical Care* 17:394-2006
- Paul M., Silbiger I., Weiser Soares K.: Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Brit Med J* doi 10.1136/bmj.38028.520995.63-2004
- Pinto B., Rehberg S., Ertmer Ch.: Role of levosimendan in sepsis and septic shock. *Curr Opin Anaesthesiol* 21:168-2008
- Poeze M., Soldberg B., Greve J.: Monitoring global volume-related hemodynamic or regional variables after initial resuscitation: what is a better predictor of outcome in critically ill septic patients? *Crit Care Med* 33:2494-2005
- Pottecher T., Calvat S., Dupont H.: Hemodynamic management of severe sepsis: recommendations of the French Intensive Care Societies Consensus Conference. *Critical Care* 10:311 (doi:10.1186/cc4965) 2006
- Povoa P.: C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med* 28:235-2002
- Powers J., Jacobi J.: Pharmacologic treatment related to severe sepsis. *AACN Advanced Critical Care* 17:423-2006
- Protti A., Singer M.: Potential strategies to protect or reverse mitochondrial dysfunction in sepsis induced organ failure. *Critical Care* 10:228 (doi:10.1186/cc5014) 2006
- Reinhart K., Meisner M., Brunkhorst F.: Markers for sepsis diagnosis: what is useful? *Crit Care Clin* 22:503-2006
- Ribeiro Salgado D., Rosso Verdeal J., Rocco J.: Adrenal function testing in patients with septic shock. *Critical Care* 10:R149 (doi:10.1186/cc5077) 2006
- Riewald M., Ruf W.: Role of coagulation protease cascades in sepsis. *Critical Care* 6 (DOI 10.1186/cc 1825): 2002
- Robin E., Costecalde M., Lebuffe G.: Clinical relevance of data from the pulmonary artery catheter. *Critical Care* 10:(Suppl 3):S3 (doi: 10.1186/cc4830) 2006
- Rudiger A., Singer M.: Mechanisms of sepsis induced cardiac dysfunction. *Crit Care Med* 35:...-2007
- Ruokonen E., Parviainen I., Uusaro A.: Treatment of impaired perfusion in septic shock. *Ann Med* 34:590-2002
- Russell J.: Management of sepsis. *N Engl J Med* 355:1699-2006
- Schiff H., Lang S., Fischer R.: Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med* 346:305-2002
- Schrier R., Wang W.: Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med* 351:159-2004
- Schultz M., van der Poll T.: Animal and human models for sepsis. *Ann Med* 34:573-2002
- Scumpia P., Moldawer L.: Biology of interleukin-10 and its regulatory roles in sepsis syndromes. *Crit Care Med* 33:(Suppl)S468-2005
- Shapiro N., Howell M., Talmor D.: Implementation and outcomes of the Multiple Urgent Sepsis Therapies (MUST) protocol. *Crit Care Med* 34:1025-2006
- Sharma S., Kumar A.: Septic shock, multiple organ failure, and acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Pulm Med* 9:199-2003
- Sierra S., Rello J., Bailen M.: C-reactive protein used as an early indi-

- cator of infection in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med* 30:2038-2004
- Sihler K., Nathens A.: Management of severe sepsis in the surgical patient. *Surg Clin N Am* 86:1457-2006
- Singer M.: Metabolic failure. *Crit Care Med* 33:(Suppl)S539-2005
- Singh S., Evans T.: Organ dysfunction during sepsis. *Intensive Care Med* 32:349-2006
- Siraux V., de Backer D., Yalavatti G.: Relative adrenal insufficiency in patients with septic shock: comparison of low-dose and conventional corticotropin test. *Crit Care Med* 33:2479-2005
- Spronk P., Zandstra D., Ince C.: Sepsis is a disease of the microcirculation. *Critical Care* 8:462-2004
- Sprung C., Annane D., Keh D., for the CORTICUS Study Group: Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 358:111-2008
- Su F., Nguyen N., Wang Z.: Fever control in septic shock: beneficial or harmful? *Shock* 23:516-2005
- Surviving Sepsis Campaign: Severe sepsis bundles. <http://www.survivingsepsis.org/node/89> Consultado mayo 2007
- Tang B., Eslick G., Craig J.: Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 7:210-2007
- The EPISEPSIS Study Group: EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French Intensive Care Units. *Intensive Care Med* 30:580-2004
- Trzeciak S., Dellinger P.: Other supportive therapies in sepsis: An evidence-based review. *Crit Care Med* 32 (Suppl) S571-2004
- Trzeciak S., Rivers E.: Clinical manifestations of disordered microcirculatory perfusion in severe sepsis. *Critical Care* 9 (Suppl 4):S20-2005
- Trzeciak S., Parrillo J.: Septic shock. 11th Critical Care Refresher. Society of Critical Care Medicine. Orlando, Florida, 2007
- Uzzan B., Cohen R., Nicolas P.: Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 34:1996-2006
- van den Berghe G., Wouters P., Bouillon R.: Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med* 31:359-2003
- Venkataraman R., Subramanian S., Kellum J.: Extracorporeal blood purification in severe sepsis. *Critical Care* 7:139-2003
- Verdant C., de Backer D.: How monitoring of the microcirculation may help us at the bedside. *Curr Opin Crit Care* 11:240-2005
- Villar J., Maca-Meyer N., Perez-Mendez L.: Understanding genetic predisposition to sepsis. *Critical Care* 8:180-2004
- Vincent J., Abraham E., Annane D.: Reducing mortality in sepsis: new directions. *Critical Care* 6 (Suppl3):S1-2002
- Vincent J., Sun Q., Dubois M.: Clinical trials of immunomodulatory therapies in severe sepsis and septic shock. *Clin Infect Dis* 34:1084-2002
- Vincent J., Angus D., Artigas A.: Effects of drotrecogin alfa (activated) on organ dysfunction in the PROWESS trial. *Crit Care Med* 31:834-2003
- Vincent J., De Backer D.: Microvascular dysfunction as a cause of organ dysfunction in severe sepsis. *Critical Care* 9 (Suppl 4):S9-2005
- Waterer G., Wundrink R.: Genetic variability in the systemic inflammatory response. *Critical Care* 4 April 2003
- Westphal M., Ertmer C., Bone H.: Role of vasopressin and terlipressin in the setting of systemic inflammation. En Vincent J. (Edit): *Year Book of Intensive Care and Emergency Medicine*. Springer, Berlin 2004
- Wiedermann C., Kaneider N.: Comparison of mechanisms after *post-hoc* analyses of the drotrecogin alfa (activated) and antithrombin III trials in severe sepsis. *Ann Med* 36:1-2004
- Zanotti Cavazzoni S., Dellinger R.: Hemodynamic optimization of sepsis-induced tissue hypoperfusion. *Critical Care* 10:(Suppl 3):S2 (doi:10.1186/cc4829) 2006
- Zimmerman J.: Use of blood products in sepsis: An evidence-based review. *Crit Care Med* 32 (Suppl):S542-2004
- Zingarelli B.: Nuclear factor- κ B. *Crit Care Med* 33:(Suppl)S414-2005

CAPÍTULO 108

Infecciones relacionadas con dispositivos intravasculares

DR. CARLOS LOVESIO

DEFINICIONES

Los catéteres periféricos y centrales, tanto arteriales como venosos, así como los dispositivos de control de presiones, son esenciales para el manejo de los pacientes en las unidades de cuidado intensivo. Los mismos son utilizados para la administración de fluidos, medicamentos, productos de la sangre, antibióticos y para la obtención de muestras de sangre. En adición, los catéteres venosos centrales también son utilizados para la administración de drogas vasoactivas, monitoreo hemodinámico, hiperalimentación, plasmaferesis, hemodiálisis en agudos, etc. Una de las mayores complicaciones del empleo de los catéteres son las infecciones. La mismas incluyen la infección del sitio de salida y del túnel, las bacteriemias, la tromboflebitis séptica, la endocarditis y otras infecciones metastásicas.

Frecuentemente se utiliza el término infección relacionada con el catéter para definir un catéter con cultivo positivo. Aunque una infección verdadera idealmente debe ser definida por algo más que un número específico de organismos recuperados de un segmento del catéter (Ej.: presencia de inflamación local, purulencia o signos sistémicos de infección tales como fiebre o leucocitosis), el hallazgo objetivo de un cultivo positivo en el extremo del catéter frecuentemente se utiliza para definir la infección relacionada con el mismo. El término precedente no implica necesariamente que exista una infección invasiva, ni justifica el empleo inevitable de antimicrobianos.

A los efectos del presente capítulo, se utilizarán las definiciones propuestas por el Center for Disease Control (CDC) en *Am J Infect Control* 24:262-1996.

Catéter estéril: se define como aquél en el cual los cultivos practicados de piel, conexiones, segmento intravascular, hemocultivos y líquidos de infusión son negativos.

Catéter colonizado: crecimiento de ≥ 15 unidades formadoras de colonias (UFC) en cultivo semicuantitativo, o $>10^3$ UFC en cultivo cuantitativo, del segmento proximal o distal del catéter, en ausencia de síntomas clínicos.

Infección del sitio de salida: eritema, induración dolorosa o pus dentro de los dos cm de la piel en el sitio de salida del catéter.

Infección del bolsillo: eritema y necrosis de la piel sobre el reservorio de un dispositivo implantable, o exudado purulento en el bolsillo subcutáneo que contiene el reservorio.

Infección del túnel: eritema, dolor e induración en los tejidos adyacentes al catéter en más de dos cm del sitio de salida, a través del tracto subcutáneo de un catéter tunelizado, con o sin infección del torrente sanguíneo.

Bacteriemia relacionada con el catéter: aislamiento del mismo organismo (idéntica especie, antibiograma) de un cultivo semicuantitativo o cuantitativo de un segmento del catéter y de la sangre, preferiblemente obtenida de

una vena periférica, en un paciente con síntomas clínicos de bacteriemia y sin otra fuente aparente de infección. Se debe tener en cuenta que sólo en el 20% de los catéteres contaminados se produce en forma concomitante una infección relacionada del torrente sanguíneo.

Bacteriemia relacionada con líquidos de infusión: aislamiento del mismo microorganismo en el segmento intravascular, hemocultivos y líquidos de infusión, con igual antibiograma, con cultivos de piel y/o conexión negativos, y sin otra fuente identificable de infección.

En la Tabla 108/1 se indica la definición de sepsis relacionada con catéter con confirmación bacteriológica propuesta por la *International Sepsis Forum Consensus Conference* (Calandra y col., 2005).

FACTORES DE RIESGO

El diagnóstico primario del paciente y la comorbilidad influyen en el riesgo de las infecciones relacionadas con catéter. Esta correlación es más evidente en pacientes con neutropenia y/o receptores de tratamiento inmunosupresor, con la excepción de corticosteroides. Las enfermedades malignas y la hiperalimentación también aumentan el riesgo de infecciones por dispositivos intravasculares. La nutrición parenteral también es un factor de riesgo significativo, probablemente debido a que se asocia con la precipitación de restos alimenticios en las conexiones, válvulas y en la línea en sí misma. Esto es especialmente importante cuando el mismo lumen es utilizado para administrar otros productos o medicaciones. La nutrición parenteral es un excelente medio de cultivo para las bacterias.

No se ha demostrado un incremento claro en el riesgo de infecciones asociadas a catéter en pacientes diabéticos, en tratamiento con corticosteroides, o con historia de infección mayor de 48 horas previas a la inserción del catéter; sin embargo, estos factores pueden aumentar el riesgo de la colonización del catéter conduciendo a una infección sistémica.

El número de bacterias presentes en la piel o próximas al sitio de inserción está estrechamente relacionado con el riesgo subsecuente de infección. Tal riesgo aumenta considerablemente si la inserción se lleva a cabo en situaciones de emergencia con una preparación inadecuada del campo quirúrgico. Tales catéteres deben ser removidos o reemplazados dentro de las 24 horas.

Tabla 108/1.- Sepsis relacionada con catéter con confirmación bacteriológica.

La sepsis definitivamente relacionada con catéter con confirmación bacteriológica se define por al menos un cultivo positivo de sangre periférica y uno de los siguientes hallazgos:

- Un cultivo semicuantitativo positivo del extremo del catéter (≥ 15 UFC -unidades formadoras de colonias- por segmento del catéter) o cuantitativo (≥ 1.000 UFC/segmento del catéter), cuando se aísla el mismo microorganismo (especie y antibiograma) del segmento del catéter y de sangre periférica
- Un cultivo positivo de la conexión o del sitio de salida del catéter con el mismo microorganismo que el de sangre periférica
- Cultivos apareados positivos de sangre central (obtenida desde el catéter) y periférica con el crecimiento del mismo organismo, cuando el cultivo positivo de sangre central es positivo ≥ 2 horas antes que el de sangre periférica o tiene un crecimiento cinco veces mayor que el cultivo de sangre periférica

EPIDEMIOLOGÍA

El riesgo mayor de la canalización venosa es el desarrollo de infección, localizada o generalizada. El aislamiento de microorganismos a partir de catéteres endovenosos varía del 4 al 60%. La frecuencia de sepsis es mucho menor, y del análisis de las múltiples series existentes se estima un promedio del 2 al 10%, dependiendo de la población de pacientes en estudio. En general, la bacteriemia documentada por hemocultivos positivos de venas distantes de la canalización sólo ocurre en el 10% de los pacientes de los que se aíslan gérmenes en el catéter.

En un estudio multicéntrico español (Medicina Intensiva Vol. 19, N° 9-1993), la incidencia global de colonización de la punta de los catéteres fue del 23,3%, y de bacteriemia relacionada con el catéter del 8,3%. La infección relacionada con el catéter es la principal causa de bacteriemia nosocomial, siendo responsable del 40% de todas las bacteriemias en las Unidades de Cuidados Críticos.

En la actualidad, en EE.UU. se estima que la incidencia de bacteriemia relacionada con catéteres es del 5,3 por 1.000 catéteres/días; con incidencias menores en las UTI respiratorias (2,1 x 1.000 pacientes/días) y mayores en las unidades de quemados (30,2 x 1.000 pacientes/días). Kluger y Maki estiman que se producen más de 200.000 casos de infecciones sistémicas relacionadas con catéteres en EE.UU. anualmente, con una mortalidad atribuible del 12 al 25%. La mayoría de ellas ocurren en pacientes en Terapia Intensiva.

Rosenthal y col., evaluaron la incidencia de bacteriemias relacionadas con catéteres en países emergentes, comprobando que la misma oscila entre 7,8 y 18,5 por 1.000 catéteres/días, con una media de 12,5 por 1.000 catéteres/días.

La incidencia y los factores de riesgo potenciales para las infecciones relacionadas con dispositivos intravasculares puede variar considerablemente con el tipo de dispositivo y el motivo de su colocación. En general, los dispositivos intravasculares pueden ser divididos en dos grandes categorías: aquéllos utilizados para accesos vasculares de corto tiempo (temporarios); y aquéllos usados para accesos vasculares de largo tiempo. Los catéteres vasculares de largo tiempo generalmente se colocan quirúrgicamente, mientras que los de corto tiempo se insertan por vía percutánea.

Dispositivos utilizados para accesos vasculares de corto tiempo

Dispositivos venosos periféricos cortos. Los catéteres venosos periféricos cortos, habitualmente insertados en las venas de los miembros, constituyen los dispositivos más utilizados. Estos catéteres rara vez se asocian con bacteriemia, lo cual refleja la corta duración de la cateterización con los mismos. La complicación más frecuente de estos elementos es la flebitis química. En presencia de flebitis, aumenta el riesgo de infección local.

Actualmente existe la tendencia a utilizar catéteres medianos, de 5 a 10 cm de longitud, de material siliconado, que presentan menor incidencia de flebitis y de infección que los otros dispositivos. En caso de colonización, el germen más frecuentemente aislado es el estafilococo coagulasa negativo.

Catéteres arteriales periféricos. Los catéteres arteriales periféricos se utilizan para monitorizar el estado

hemodinámico de los pacientes críticos. Las referencias indican que estos catéteres se asocian con un riesgo substancialmente bajo de infección, probablemente por estar expuestos a altas presiones vasculares. Los factores que pueden predisponer a la infección en estos casos son la presencia de inflamación en el sitio de inserción, la cateterización por más de cuatro días, y la inserción mediante incisión quirúrgica.

Catéteres venosos centrales. Los catéteres venosos centrales insertados por vía percutánea son responsables del 90% de las bacteriemias relacionadas con dispositivos intravasculares. Dentro de los factores que influyen el riesgo de infección asociada con estos catéteres se incluyen el número de lúmenes y el sitio de inserción del catéter.

Los catéteres multilumen, que permiten la administración concurrente de varios fluidos y medicaciones y el control hemodinámico, son los más utilizados. En estudios no randomizados, los catéteres multilumen se asociaron con un riesgo mayor de infección que los monolumen. Probablemente ello se deba a la mayor frecuencia de manipulación de este tipo de catéteres.

El sitio de inserción contribuye al riesgo de infección. La mayoría de los estudios muestran una incidencia de colonización y de infección más significativa en los catéteres insertados en la vena yugular interna, con respecto a los colocados en la vena subclavia, con una razón de riesgo de 2,7. Otros factores de riesgo para infecciones relacionadas con catéteres venosos centrales incluyen cateterización repetida, presencia de un foco infeccioso en el organismo, exposición del catéter a bacteriemia, ausencia de antibioticoterapia sistémica, duración de la cateterización, tipo de cobertura y experiencia del personal que inserta el catéter.

Los catéteres centrales insertados por vía periférica, a través de las venas del antebrazo, se asocian con menos complicaciones mecánicas, son más baratos, y más fáciles de mantener que los restantes dispositivos. Su empleo parece asociarse con una menor incidencia de infección que la que presentan otros catéteres centrales.

Catéteres de arteria pulmonar. Los catéteres de arteria pulmonar difieren de los catéteres venosos centrales en el hecho de que son insertados a través de un introductor, y permanecen muy pocos días en el lugar. Sin embargo, tienen los mismos factores de riesgo y similar incidencia de infección sistémica que los catéteres venosos centrales. Los factores de riesgo descritos incluyen duración de la cateterización por más de 3, 5 o 7 días; colonización en el sitio de inserción; permanencia del introductor; y precauciones de barrera adoptadas en la inserción.

Dispositivos utilizados para accesos vasculares de largo tiempo

Catéteres venosos centrales tunelizados. Los catéteres centrales implantables, del tipo Hickman, Broviac, Groshong y Quinton, habitualmente se utilizan para proveer accesos vasculares a pacientes que requieren terapia intravenosa prolongada: quimioterapia, antibioticoterapia, infusión nutricional, hemodiálisis. Estos catéteres tienen un dispositivo de Dacron que se localiza a pocos centímetros proximal al sitio de salida en el tejido subcutáneo que fija al catéter en su lugar y crea una barrera contra la migración de la flora cutánea a través de la superficie externa del catéter. Estudios recientes han comprobado que no existe diferencia en la incidencia de infección entre

los catéteres tunelizados y los no tunelizados.

Dispositivos intravasculares implantables. Estos dispositivos también tienen una porción tunelizada bajo la piel, pero tienen un reservorio subcutáneo al cual se accede por punción a través de la piel intacta. Estos dispositivos son los que tienen la menor incidencia de infección, posiblemente porque están colocados totalmente bajo la piel, eliminando el contacto del catéter con la flora cutánea externa.

Los datos existentes sugieren que cualquiera de los dispositivos de largo tiempo puede ser utilizado con seguridad, con una baja incidencia de infección. La selección del dispositivo particular depende del uso al cual estará destinado, el paciente, y las preferencias del médico.

PATOGENIA

El pasaje de gérmenes a la sangre a partir de un catéter intravenoso es el resultado final de un proceso complejo: 1) contaminación del catéter; 2) adherencia de microorganismos a la superficie interna o externa del catéter; 3) crecimiento bacteriano; y 4) pasaje al torrente circulatorio (Fig. 108/1). A continuación se analizarán en particular los dos primeros aspectos del proceso.

La patogénesis del mecanismo de contaminación de los catéteres es controvertida. Los microorganismos pueden colonizar al catéter ya sea por migración a partir de la piel siguiendo la superficie externa del mismo, o por migración a partir de la conexión entre el catéter y el equipo de infusión, siguiendo la superficie endoluminal. Rara vez ocurre la contaminación como consecuencia de la infusión de soluciones colonizadas, o por fijación en el extremo del catéter de bacterias provenientes de un foco distante de infección.

La importancia de los dos primeros mecanismos citados varía con el tipo de catéter y la duración de la canalización. Raad y col. realizaron un excelente estudio de microscopía electrónica para visualizar las superficies externa y luminal de los catéteres. Estos autores comprobaron que la colonización ultraestructural y la formación de biofilms es universal e independiente de la evidencia clínica de infección. Se observó que la colonización y la formación de biofilms predomina en la superficie externa de los catéteres colocados por menos de 10 días, mientras que afectan con mayor frecuencia la superficie endoluminal en los catéteres que se dejan más de 30 días. En el primer caso, la colonización se produciría por la contaminación del catéter a partir de la piel, mientras que en el segundo la infección a punto de partida de la conexión sería la responsable de dicha colonización. Jeske y col., por su parte, han comprobado recientemente que la contaminación del catéter también se podría producir en el momento de la inserción del mismo, independientemente de la adherencia a las normas de buena práctica.

En función de las observaciones precedentes, es lógico que en ocasiones no exista correlación entre los cultivos semicuantitativos de la superficie externa y de la superficie endoluminal de los catéteres.

Con respecto a los mecanismos de adherencia bacteriana, una serie de estudios han documentado la presencia de complejas interacciones entre el huésped, el material extraño y las bacterias. Los estafilococos, *Candida*, enterococo y gérmenes Gram negativos producen un material rico en exopolisacáridos (*slime*), que resulta en la formación de un biofilm microbiano. Este biofilm contribuye a que estos organismos se adhieran y sobrevi-

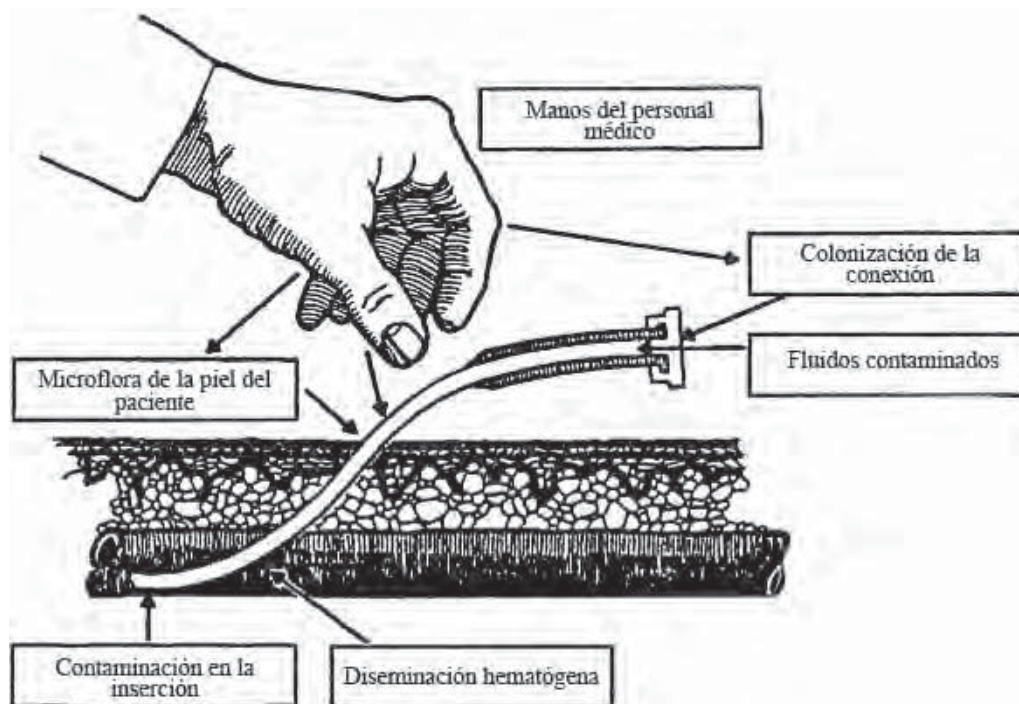


Fig. 108/1.- Fuentes potenciales de contaminación de un dispositivo intravascular.

van en la superficie de los cuerpos extraños en el torrente circulatorio. Los microorganismos dentro de esta lámina son resistentes a la actividad de los antibióticos. Ceri y col. descubrieron que la *Escherichia coli* asociada con la producción de biofilm requiere más de 500 veces la concentración inhibitoria mínima de ampicilina para producir una reducción en 3 log en el volumen de la colonia. Debido a que el biofilm actúa como un factor de resistencia a los antibióticos, es difícil erradicar una infección relacionada con un catéter sin la remoción de éste.

Luego de la inserción de un catéter, una lámina de trombina cubre las superficies externa e interna del segmento intravascular. Esta lámina es rica en proteínas derivadas del huésped, tales como fibrina, fibronectina, trombospondina y laminina, que actúan como adhesinas. Por tanto, la lámina de trombina que se forma en la superficie intravascular del catéter promueve la adherencia de patógenos microbianos potenciales a la superficie. El *S. aureus* se une fuertemente a la fibronectina, fibrinógeno, laminina y trombospondina. En adición, el estafilococo coagulasa negativo se une a la fibronectina, mientras que la *C. albicans* se une a la fibrina. En definitiva, las dificultades en erradicar los organismos que colonizan la superficie del catéter pueden ser justificadas debido a que su adherencia se ve facilitada por las adhesinas de la superficie del catéter y por la presencia de una capa protectora o biofilm (*slime*).

Los catéteres endovenosos pueden colonizarse a partir de una siembra bacteriana desde un foco distante, tal como el aparato urinario y el tracto respiratorio, así como a partir de abscesos abdominales. Este mecanismo, sin embargo, es una causa infrecuente de bacteriemias relacionadas con dispositivos intravasculares. En los pacientes neutropénicos con alteración de las barreras mucosas, puede producirse una traslocación de bacterias endógenas hacia el catéter durante una bacteriemia. En los huéspedes comprometidos, las infecciones de las líneas venosas pueden ser causadas por un amplio rango de microorga-

nismos normales de baja virulencia.

Recientemente se ha comprobado que en algunas poblaciones especiales se produce colonización de las mucosas por estafilococo coagulasa negativo y en varios reportes experimentales y clínicos se demuestra la traslocación clínica desde las mucosas con este germen, con subsiguiente bacteriemia. Estos datos indican que los sitios mucosos son una fuente importante de bacteriemias por estafilococo coagulasa negativo, las que podrían ser el punto de origen de la contaminación de los catéteres.

MICROBIOLOGÍA

En las últimas dos décadas, se produjo un cambio marcado en la distribución de los patógenos causales de bacteriemias de origen nosocomial. A partir de mediados de los 80', se ha comprobado un aumento en la proporción de infecciones producidas por gérmenes Gram positivos, en relación con las producidas por gérmenes Gram negativos. El aumento en las bacteriemias nosocomiales se debió fundamentalmente a un aumento significativo en cuatro patógenos: estafilococo coagulasa negativo, especies de *Candida*, enterococo y estafilococo aureus. La distribución de estos patógenos varía según el centro asistencial estudiado.

El estafilococo coagulasa negativo, en particular el *Staphylococcus epidermidis*, se ha convertido en el patógeno más frecuentemente aislado en las infecciones producidas por catéteres, siendo responsable de alrededor del 37% de las infecciones nosocomiales. Esta emergencia puede ser atribuida a varios factores: aumento en el uso de dispositivos intravasculares y prótesis; mejor sobrevivencia de neonatos de bajo peso que reciben nutrición parenteral; y reconocimiento del estafilococo coagulasa negativo como un patógeno verdadero más que como un contaminante.

En la actualidad, el *S. aureus* representa alrededor del 13% de los aislamientos en infecciones hemáticas nosocomiales; más de la mitad de los cuales son por gérmenes

meticilino-resistentes. El enterococo, otro patógeno nosocomial emergente, produce alrededor del 13% de las bacteriemias. Los patógenos fúngicos representan una proporción creciente de infecciones hemáticas nosocomiales, en particular *Candida albicans*.

El aislamiento de gérmenes Gram negativos en infecciones hemáticas a punto de partida en dispositivos intravasculares se ha asociado con el empleo de sistemas de monitoreo de presión, y empleo de fluidos intravenosos contaminados. En tal sentido, se debe sospechar tal fuente de infección cuando se detectan brotes producidos por *Enterobacter sp*, *Acinetobacter sp*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas no aeruginosa*, *Malassezia furfur* o *Candida parapsilosis*. Por otra parte, la *Pseudomonas aeruginosa* es el organismo más común que produce bacteriemia asociada con catéteres en los pacientes quemados.

Un argumento importante para la investigación rigurosa del patógeno productor es la presencia de resistencia bacteriana. Muchos de los organismos que causan infecciones relacionadas con catéteres son resistentes a los antimicrobianos utilizados habitualmente. En tal sentido, es frecuente el aislamiento de estafilococos coagulasa negativos y *S. aureus* resistentes a la meticilina, enterococo resistente a la vancomicina, bacilos Gram negativos resistentes a β lactámicos y especies de *Candida* resistentes a fluconazol.

En el estudio de Rosenthal y col., en países emergentes, se comprobó que el patógeno infectante fue una especie de *Enterobacteriaceae* en el 26% de los casos, 58% de las cuales eran resistentes a la ceftriaxona; *Pseudomonas aeruginosa* en el 26% de los casos, 60% de las cuales eran resistentes a fluoroquinolonas; *Staphylococcus aureus* en 22% de los casos, con un 84% de especies resistentes a meticilina; y especies *Acinetobacter* en el 20%.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico de sepsis por catéter debe sospecharse cuando un paciente canalizado desarrolla hipotermia o hipertermia y signos de respuesta inflamatoria sistémica, con o sin bacteriemia documentada. La evaluación del paciente debe incluir todos los cultivos apropiados, y otros exámenes destinados a detectar un foco alternativo de sepsis. Si el paciente continúa febril y no se encuentra un foco definido, el catéter debe ser retirado. El diagnóstico de sepsis por catéter se confirma si la fiebre desaparece rápidamente luego del retiro del mismo, aun sin empleo de terapéutica antibiótica. Se debe tener presente, sin embargo, que la fiebre también puede desaparecer luego de la remoción de un catéter estéril, debido a una reacción local o de hipersensibilidad.

Clásicamente se ha dado importancia a la presencia de signos de inflamación en el lugar de emergencia del catéter. Sin embargo, la inflamación local es infrecuente en los catéteres infectados, probablemente debido a que la mayoría de estas infecciones son causadas por estafilococos coagulasa negativos, patógenos que incitan una escasa respuesta inflamatoria local. Mientras que la presencia de signos claros de inflamación del sitio de inserción debe hacer sospechar una bacteriemia relacionada con *Staphylococcus aureus* o bacilos Gram negativos, en especial si el paciente tiene fiebre u otros signos de sepsis, en general la apariencia del sitio de inserción no es muy útil para el diagnóstico de colonización del catéter o infección sistémica relacionada con el mismo (Sadfar y Maki). A pesar de lo dicho, cuando están presentes, al-

gunos signos y síntomas son altamente sugestivos de infección por el catéter en un paciente séptico, incluyendo la presencia de secreción purulenta franca en el sitio de inserción, celulitis extendida más de 4 mm alrededor del sitio, o infección del túnel de inserción.

La evaluación diagnóstica con el empleo de técnicas de cultivo sólo se debe realizar cuando existe una adecuada sospecha clínica de una infección relacionada con el catéter. La evaluación inadecuada puede conducir a resultados falsos negativos o falsos positivos. Mientras que los resultados falsos negativos pueden aumentar la morbilidad del paciente, los resultados falsos positivos conducen al empleo innecesario de agentes antimicrobianos y a la remoción del catéter, que puede causar mayor morbilidad, emergencia de patógenos resistentes y aumento de los costos. Por estas razones, se deben establecer criterios estrictos para el diagnóstico de las infecciones relacionadas con catéteres. Para los pacientes con sospecha de este tipo de infecciones, se deben obtener dos muestras de sangre para cultivo. Una de las muestras al menos debe ser obtenida por vía percutánea, ya que las muestras obtenidas por aspiración desde el catéter se asocian con una alta incidencia de resultados falsos positivos.

En los últimos años se han introducido diversas técnicas microbiológicas para el estudio de las infecciones relacionadas con catéteres (Tabla 108/2): cultivo semicuantitativo y cuantitativo del extremo distal intravascular, hemocultivo cuantitativo obtenido a través de catéter, tinción de Gram y cultivo de la luz de las conexiones externas, tinción de Gram directamente sobre la superficie del catéter, tinción de Gram de la impronta del catéter sobre porta, cultivos de la piel en el punto de inserción cutánea. Sin embargo, hasta el momento, para la confirmación del diagnóstico de la infección del catéter es necesaria la extracción y cultivo del mismo. Siempre conviene tener presente que el catéter puede colonizarse en el momento de la extracción por bacterias presentes en la piel del paciente en el sitio de inserción, conduciendo a resultados falsos positivos en los cultivos.

Maki y col., han descrito una técnica de cultivo semicuantitativo para separar la colonización de la infección. El catéter es retirado en forma aséptica y el extremo se coloca en un tubo de transporte. En el laboratorio, el extremo es rotado un mínimo de cuatro veces en una placa adecuada para cultivo. El hallazgo de 15 o más colonias en la placa es evidencia significativa de que el catéter está colonizado (sensibilidad 85%, especificidad 85%). Los catéteres con menos de 15 UFC habitualmente no se asocian con bacteriemias clínicas, mientras que los que tienen más de 15 UFC se acompañan de bacteriemia en el 16% de los casos. El mayor problema con esta técnica es la elevada frecuencia de falsos positivos, lo que ha llevado a un incremento progresivo del número de colonias exigidas para certificar la infección. Otro inconveniente es que sólo examina la superficie externa del catéter, y puede no reconocer la localización endoluminal de los gérmenes. A pesar de estos inconvenientes, esta técnica es la más comúnmente empleada en los laboratorios para distinguir entre contaminación y colonización o infección del catéter.

Se considera que la técnica más sensible para el diagnóstico de la infección relacionada con el catéter es el cultivo cuantitativo. Para obtener un cultivo cuantitativo de un catéter, el segmento del mismo es sumergido en caldo de cultivo, previa sonicación o empleo de técnica

de vórtex (sensibilidad 94%, especificidad 92%). Los cultivos cuantitativos se realizan a partir del caldo obtenido con este procedimiento. El crecimiento de 10^3 UFC o más de la porción proximal o distal por cultivo cuantitativo en ausencia de signos acompañantes de inflamación en el sitio del catéter se considera como una colonización del catéter. El crecimiento de 10^3 UFC o más de un catéter por cultivo cuantitativo con signos de inflamación (eritema, edema, o dolor) en el sitio del dispositivo es indicativo de una infección local relacionada con el catéter. La sonicación libera microorganismos de las superficies endoluminal y externa del catéter, y por tanto tiene mayor sensibilidad (20%) que los métodos que sólo obtienen el cultivo de la superficie externa del catéter.

Bouza y col., en un estudio reciente, han comprobado que las técnicas cuantitativas de sonicación y vortex no son superiores a la técnica de Maki. La mayor simplicidad de esta última la convierte en el procedimiento de elección para el trabajo de rutina en el laboratorio de microbiología.

Con las técnicas anteriores, los resultados microbiológicos no se reciben hasta transcurrido un mínimo de 24 horas del retiro del catéter, lo que no suministra una información útil al clínico que le permita orientar el tratamiento antibiótico empírico inicial ante esta circunstancia. En la actualidad, existen tres técnicas de diagnóstico rápido de la infección de catéter: 1) tinción de Gram de la punta del catéter; 2) tinción de Gram de una impronta de la punta del catéter sobre un porta; y 3) tinción con naranja de acridina de la punta del catéter.

La tinción de Gram de la punta del catéter fue propuesta

por Cooper y Hopkins en 1985. Después de realizar la siembra del catéter en placa de agar según la técnica de Maki, se realiza una tinción de Gram del mismo fragmento de catéter previa limpieza de los restos de sangre. Los catéteres son examinados en un microscopio de luz convencional siguiendo pautas establecidas de tiempo y de campos; y el resultado se informa según el número de microorganismos visualizados. A pesar de la aparente sencillez del método, no se ha generalizado debido a que requiere experiencia, tiempo, y su realización debe llevarse a cabo en forma inmediata a la extracción del catéter.

Collignon y col. describieron una técnica de diagnóstico rápido que consistía en dejar una impronta del segmento del catéter sobre un portaobjeto, realizando a continuación la tinción de Gram de la misma. Al igual que con la técnica anterior, el resultado se expresa en grados según el número de gérmenes visualizados. El valor predictivo positivo es bajo, por lo que tampoco se generalizó su uso.

En 1988 Zufferey y col. describieron la utilización del colorante fluorescente naranja de acridina como técnica de diagnóstico rápido de la infección del catéter. La técnica es más rápida que la de la tinción de Gram, puesto que sólo hay que sumergir el fragmento de catéter en un recipiente con naranja de acridina durante 3,5 minutos, y luego examinarlo con una ampliación $\times 100$ durante tres minutos, y si no se detecta ningún tipo de fluorescencia el catéter es considerado como negativo. La sensibilidad de la técnica según estos autores es del 84% y la especificidad del 99%, con una concordancia con el cultivo semicuantitativo del 98%.

Tabla 108/2.- Principales métodos para el diagnóstico de las infecciones hematógenas relacionadas con dispositivos intravasculares (Sadfar y col., 2005).

Método diagnóstico	Descripción	Criterio de positividad
Métodos que requieren la remoción del catéter		
Cultivo cualitativo de un segmento del catéter	Un segmento del catéter removido es inmerso en un medio líquido e incubado por 24-72 hs	Cualquier crecimiento
Cultivo semicuantitativo de un segmento del catéter	Un segmento de 5 cm del catéter es rotado cuatro veces en una placa de agar sangre e incubado	≥ 15 UFC
Cultivo cuantitativo de un segmento del catéter	Un segmento del catéter removido es agitado o sonificado en un medio líquido, seguido por diluciones seriales, siembra en placa de agar sangre e incubación	≥ 1.000 UFC
Métodos que no requieren la remoción del dispositivo		
Cultivo cualitativo de sangre obtenida del catéter	Uno o más cultivos convencionales de sangre obtenidos desde el dispositivo	Cualquier crecimiento
Cultivo cuantitativo de sangre obtenida del catéter	Un cultivo de sangre obtenido desde el dispositivo y procesado por método de placa o técnica de centrifugación-lisis.	≥ 100 UFC/mL
Cultivos de sangre apareados cuantitativos	Cultivos de sangre cuantitativos concomitantes tomados desde el dispositivo y de sangre periférica	Los cultivos son positivos en ambos sitios y la concentración en el cultivo desde el dispositivo es 3 a 5 veces mayor que la de sangre periférica
Tiempo diferencial para la positividad	Cultivos de sangre cuantitativos concomitantes tomados desde el dispositivo y de sangre periférica, y monitorizados en forma continua	Ambos cultivos son positivos y el obtenido del catéter se positiviza ≥ 2 horas antes que el obtenido de sangre periférica
Tinción con naranja de acridina	Observación microscópica de sangre teñida con naranja de acridina	Visualización de uno o más microorganismos

En general, se admite que no hay una experiencia amplia en la utilización de las técnicas de diagnóstico rápido de la infección de catéteres, debido probablemente a la laboriosidad de las mismas y a que no evitan el retiro de muchos catéteres que no estarán en definitiva infectados. Su utilidad residiría en el caso de cambios de catéter a través de guía, al poder conocer precozmente si el catéter retirado estaba ya colonizado.

Ante la sospecha de una infección por catéter, la retirada sistemática con fines diagnósticos de todos los catéteres supuestamente infectados comporta hasta un 75-85% de resultados negativos y catéteres innecesariamente extraídos. Ello, junto al hecho cada vez más probado de que no siempre es obligatorio retirar el catéter infectado en el momento de tratar una sepsis por catéter, ha motivado la búsqueda de métodos diagnósticos alternativos.

El cultivo del frotis de la piel y/o de la conexión, dependiendo en cada caso del mecanismo fisiopatológico responsable del episodio concreto de sepsis por catéter, es un método predictivo de ausencia de infección si el resultado es negativo. Estas muestras tienen un alto valor predictivo negativo para infección sistémica, pero su valor predictivo positivo es bajo, en particular cuando se recupera estafilococo coagulasa-negativo, excepto que se obtengan cultivos semicuantitativos. En el estudio de Raad (1995) la presencia de $\geq 10^3$ UFC por 24 cm² de piel alrededor del sitio de inserción en los cultivos de vigilancia se asoció con una alta incidencia ulterior de infección del catéter.

La cuantificación de los hemocultivos clásicamente se ha empleado para evaluar la severidad y pronóstico de una bacteriemia y para identificar pacientes con sepsis por catéteres. La práctica de hemocultivos cuantitativos a través del catéter, comparando los resultados con el de un hemocultivo cuantitativo periférico, obtenido por venopunción directa, es un método que permite diagnosticar una sepsis por catéter y localizar el catéter como causa de infección. Este método se basa en el hecho de que la sangre obtenida a través de un foco séptico, en este caso la punta del catéter, contendrá un mayor número de UFC por mililitro que la sangre obtenida en la periferia, debido al efecto de dilución al pasar por el torrente sanguíneo y al hecho de que los microorganismos habrán sido atrapados por el sistema retículo endotelial.

Wing y col. utilizaron por primera vez esta técnica en el diagnóstico de la sepsis por catéter. Desde entonces diversos autores han utilizado este método con resultados dispares, en particular por la existencia de un número bajo de infecciones, diferentes definiciones de las mismas, y la falta de consenso respecto al rango de diferencia de UFC a considerar entre la sangre proveniente del catéter y la sangre periférica. En la actualidad, sin embargo, existe acuerdo en admitir que la infección está relacionada con el catéter cuando el número de UFC es cinco veces mayor en la sangre obtenida del catéter venoso central en comparación con la obtenida de sangre periférica. Por otra parte, esta técnica sólo permitirá revelar la colonización intraluminal del catéter, y no la colonización externa originada en la piel. Un último problema, y no despreciable, es su elevado costo y el alto requerimiento de personal de laboratorio para su implementación.

Recientemente se ha utilizado un nuevo método, que correlaciona el tiempo de crecimiento del material obtenido del catéter con el material obtenido de una vena

periférica (método radiométrico). En un estudio del tiempo diferencial para la positivización, se pudo realizar un diagnóstico definitivo de bacteriemia relacionada con el catéter en 16 de 17 pacientes que tuvieron un resultado positivo en el cultivo de la muestra del catéter al menos 120 minutos antes que el resultado obtenido de los cultivos de sangre periférica; la sensibilidad fue del 91% y la especificidad del 94% (Blot y col.). Raad y col., por su parte, evaluando 191 pacientes comprobaron que el método es sensible, específico, y predictivo de las infecciones relacionadas con catéter. La técnica consiste en inocular botellas de cultivo aeróbico con 0,1 ml de cada dilución y colocarlas en un detector de cultivo automático, que detecta y refleja la positividad para cada muestra cada 15 minutos basado en cambios en el nivel de fluorescencia de acuerdo al crecimiento microbiano. Se ha demostrado una relación lineal entre la concentración inicial de microorganismos y el tiempo de positividad del cultivo para todas las especies evaluadas, aunque la velocidad de crecimiento varía de especie a especie. Un hecho importante es que la especificidad del método se reduce dramáticamente de un 88% a un 29% en pacientes que reciben antibióticos en el momento de la toma de los cultivos.

Sadfar, Fine y Maki realizaron recientemente un metaanálisis que incluyó 51 estudios de una revisión inicial de 185 artículos. Los hallazgos principales del análisis fueron que con los dispositivos de corta permanencia, un cultivo cuantitativo o semicuantitativo del catéter combinado con dos cultivos de sangre (uno percutáneo de una vena periférica y otro del catéter sospechoso) permite un diagnóstico correcto de las infecciones relacionadas con catéter. Los cultivos cualitativos de segmentos del catéter deben ser abandonados debido a su escasa especificidad. Con los catéteres de larga permanencia, los cultivos apareados cuantitativos constituyen el método diagnóstico más adecuado; sin embargo, los cultivos de sangre convencionales cualitativos utilizando un tiempo diferencial para la positivización proveen una sensibilidad comparable y una aceptable especificidad.

Cuando remover un catéter intravenoso. Cuando se sospecha que un catéter es la fuente de una sepsis en un paciente no bacteriémico, el diagnóstico definitivo requiere que el catéter sea retirado y enviado para cultivo. En casos seleccionados, el catéter puede ser cambiado sobre guía. Se debe tener presente que sólo una pequeña proporción (10 al 72%, dependiendo del organismo involucrado), de los catéteres infectados se asocian con bacteriemia. Cuando un paciente crítico desarrolla signos de sepsis, aun en ausencia de bacteriemia, frecuentemente se procede a reemplazar los catéteres venosos centrales. Sin embargo, utilizando técnicas de cultivo estándar, la incidencia de infección probada por catéter varía entre el 8,9 y el 26%, por lo que muchos catéteres que son removidos no están infectados. La decisión de retirar un catéter o no, cuando los cultivos de sangre son negativos, es esencialmente clínica, e involucra evaluar el riesgo del reemplazo contra el riesgo de dejar colocada una probable fuente de infección.

Como se destacó anteriormente, los cultivos a partir de la conexión y de la piel a nivel del sitio de entrada, y los cultivos cuantitativos de sangre, pueden ser realizados con el catéter *in situ* y podrían evitar el retiro innecesario de la mayoría de los catéteres. Bouza y col., recientemente, en un estudio prospectivo randomizado evaluaron los

tres procedimientos que no involucran el retiro del catéter (cultivo semicuantitativo de la piel en el sitio de entrada, cultivo cuantitativo diferencial de sangre obtenida del catéter y de una vena periférica, y tiempo de positivización de los cultivos), comprobando que los tres son adecuados para establecer la infección hemática a punto de partida del catéter. Proponen como mejor técnica el cultivo semicuantitativo superficial como examen de inicio, y si éste es positivo recurrir a los cultivos cuantitativos diferenciales de sangre como métodos confirmatorios.

COMPLICACIONES

Se definen como complicaciones de la infección del catéter a aquéllas que corresponden a manifestaciones locales o sistémicas que superan la mera contaminación. En la serie de Arnov y col., sobre 102 episodios de sepsis por catéter, en 46 (45%) se reconocieron complicaciones, de las cuales 33 (32%) se consideraron como mayores (Tabla 108/3).

La frecuencia y tipo de complicación varía considerablemente con el agente específico. La *Candida* produjo con más frecuencia complicaciones en la serie precedente; mientras que el *S. aureus* produjo el mayor número de infecciones. Fowler y col. evaluaron los factores de riesgo para la producción de complicaciones hematógenas en pacientes con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* relacionada con catéteres intravasculares, comprobando que la duración de los síntomas, la dependencia de hemodiálisis, la presencia de un catéter u otro dispositivo de larga permanencia, y la infección con *S. aureus* meticilino-resistente, se asocian en forma significativa con dichas complicaciones.

La trombosis venosa relacionada con los catéteres endovenosos ha sido estudiada por Timsit y col. Evaluando 208 canalizaciones centrales en distintos centros de Francia mediante EcoDoppler color luego del retiro del catéter, comprobaron una incidencia de trombosis venosa del 33% en la vena yugular y del 10% en la vena subclavia. La trombosis fue limitada en el 8% de los casos, significativa en el 22% y oclusiva en el 3%. El riesgo de sepsis relacionada con el catéter fue 2,62 veces mayor en presencia de trombosis venosa.

Una de las complicaciones más graves de la infección relacionada con catéteres es la tromboflebitis supurada, o sea la infección del trombo que rodea al catéter. En estos casos, la vena se convierte en un absceso intravascular, descargando microorganismos en el torrente circulatorio, aun luego que el catéter ha sido retirado.

El cuadro clínico es predecible: una bacteriemia o candidemia no remitente, en ocasiones con las características de la sepsis grave. Con frecuencia existe intenso

dolor en el trayecto venoso, y signos de oclusión tales como edema en el miembro afectado, en el cuello o en la cara. En los pacientes que desarrollan una bacteriemia o candidemia persistente luego del retiro del catéter, se debe sospechar esta complicación. La ecografía es un método adecuado para reconocer la presencia de la trombosis venosa (Fig. 108/2).

Los dispositivos intravenosos infectados son responsables de aproximadamente la mitad de todos los casos de endocarditis infecciosa nosocomial. La mayoría de los casos se producen en pacientes con catéteres de larga permanencia. La endocarditis es la consecuencia más devastadora de la infección por estafilococo. En este sentido, el rol de la ecocardiografía es una consideración importante en el manejo clínico de estas infecciones. Se ha comprobado que el ecocardiograma transesofágico (ETE) es muy sensible y costo efectivo para diagnosticar la endocarditis asociada con infecciones por *S. aureus*. En la Fig. 108/3, modificada de Kim y col., se indica la secuencia de estudio de la bacteriemia por *S. aureus* en función de los resultados del ecocardiograma.

La recaída o persistencia de la fiebre o de la bacteriemia a pesar de la remoción del catéter, son elementos que permiten sospechar un foco persistente de infección. Esto implica la prolongación o la modificación del tratamiento antimicrobiano y una búsqueda activa de una complicación, incluyendo la infección de otra línea venosa, la presencia de abscesos metastásicos, tromboflebitis séptica o endocarditis. Aunque no se ha establecido con certeza el tiempo óptimo para realizar un ecocardiograma transesofágico en pacientes con bacteriemia asociada con catéteres, algunos expertos recomiendan su empleo si existe una bacteriemia o fungemia persistente o una falta de mejoría clínica luego de tres días de terapéutica apropiada y de retiro del catéter. Si los resultados del ecocardiograma son negativos, se deben descartar otros focos metastásicos.

Luego de completar el tratamiento, se debe hacer un seguimiento estricto debido a la ocurrencia frecuente de complicaciones tardías.

MORBIMORTALIDAD

Las infecciones relacionadas con dispositivos intravenosos resultan en un significativo incremento en los costos de hospitalización, la duración de la hospitalización, y en la morbilidad. En un reciente metaanálisis de 2.573 infecciones sistémicas relacionadas con catéteres, la mortalidad fue del 14%, y el 19% de estas muertes fueron directamente atribuibles a la infección relacionada con el catéter. La mortalidad atribuible a las bacteriemias

Tabla 108/3.- Complicaciones de 102 casos de sepsis por catéteres intravenosos (Arnov y col.)

Complicación	Nº(%) de episodios
Ninguna	56 (55)
Menor (celulitis o absceso superficial)	16(16)
Mayor	33(32)
Shock séptico	12(12)
Sepsis persistente	12(12)
Tromboflebitis supurada	7(7)
Infección metastásica	5(5)
Endocarditis	2(2)
Arteritis	2(2)

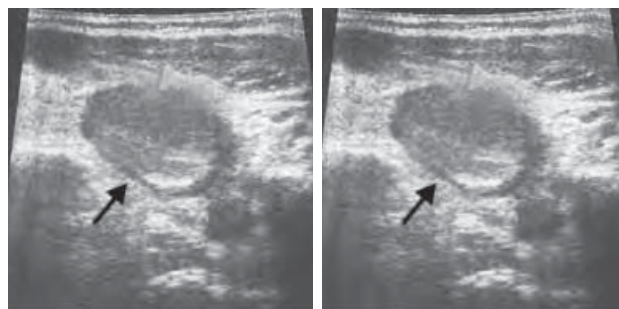
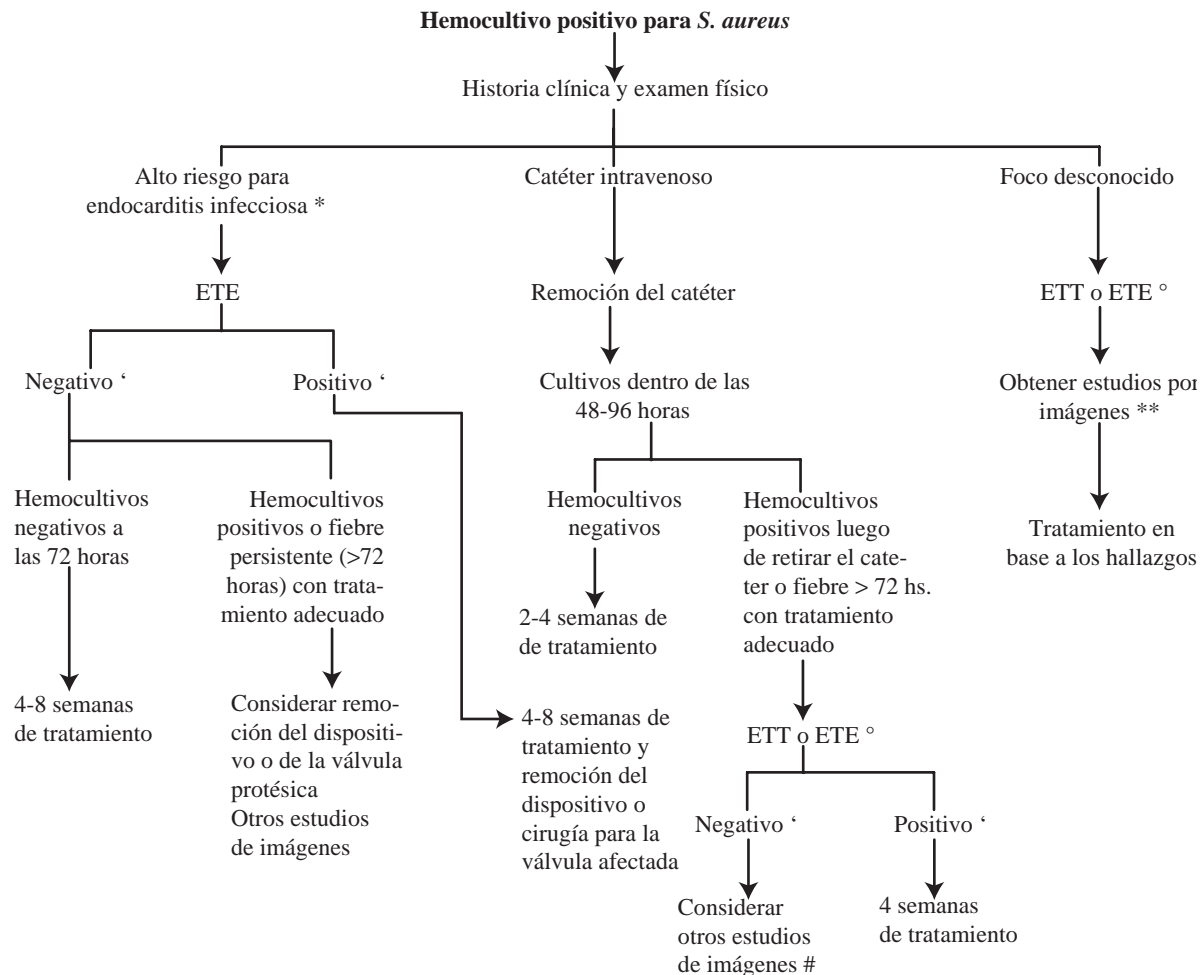


Fig. 108/2.- Tromboflebitis supurada de la vena yugular en paciente neutropénico.



* Empleo de drogas intravenosas, enfermedad valvular cardíaca preexistente, válvula cardíaca protésica, enfermedad cardíaca congénita, marcapaso, cardioversor implantable

† Hallazgos ecocardiográficos de vegetación, absceso, pérdida valvular o paravalvular, perforación, insuficiencia cardíaca congestiva

° El ETE (ecocardiograma trasesofágico) es preferible debido a su mayor sensibilidad y especificidad

** TAC del tórax, abdomen y pelvis; resonancia magnética de la columna vertebral

Ultrasonografía doppler para descartar trombosis venosa asociada a catéter, además de TAC o MRI según sospecha (osteomielitis, mediastinitis, absceso hepático o esplénico, etc.)

Fig. 108/3.- Algoritmo para el manejo de la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* (Kim y col.).

relacionadas con *S. aureus* (8,2%) excede significativamente la incidencia para otros patógenos, mientras que la mortalidad atribuible a las infecciones relacionadas con estafilococos coagulasa-negativos (0,7%) es significativamente menor que para otros patógenos. En tal sentido, el estudio de Rello y col. no demostró una mortalidad directamente atribuible a la infección sistémica inducida por catéteres cuando el germen causal fue el *S. epidermidis*.

En un estudio de Renaud y col., se comprobó que la mortalidad atribuible a la bacteriemia adquirida en UTI es del 35,4%. Los casos de bacteriemias secundarias (no atribuibles a catéter) tienen un exceso de mortalidad del 55%, mientras que en las bacteriemias primarias o relacionadas con catéter, la mortalidad atribuible es del 20,4%. En el subgrupo de pacientes con bacteriemia definitivamente relacionada con catéter, la mortalidad atribuible fue estimada en el 11,5%.

PREVENCIÓN

La prevención de la infección relacionada con catéteres intravasculares tiene un triple interés: a) evitar el riesgo que la infección supone para el paciente, incluso con mortalidad

asociada; b) disminuir el costo que supone el alargamiento de la estadía hospitalaria, el diagnóstico, el tratamiento y la colocación de un nuevo catéter; c) evitar el riesgo que determina la colocación de un nuevo catéter.

La versión revisada de las Guías para la prevención de infecciones relacionadas con catéteres intravasculares fue publicada en el 2002 en la serie *Morbidity and Mortality Weekly Report* (MMWR). Las áreas de mayor énfasis en las nuevas guías incluyen: 1) educación y entrenamiento del personal de salud que inserta y mantiene los catéteres, 2) empleo de precauciones de barrera estériles máximas durante la inserción de los catéteres venosos centrales, 3) empleo de una preparación de clorhexidina al 2% para la antisepsia de la piel, 4) evitar el reemplazo rutinario de los catéteres centrales como estrategia para prevenir la infección, y 5) utilizar catéteres impregnados con antisépticos o antibióticos si la incidencia de infección es elevada a pesar de la adherencia a las otras estrategias. Posa y col., utilizando reglas muy simples: adecuado lavado de manos, máximas barreras estériles, empleo de clorhexidina para la asepsia de la piel, evitar líneas femorales y evitar el reemplazo innecesario de las vías, lograron disminuir en forma significativa la incidencia de

infecciones relacionadas con catéteres intravenosos.

Entrenamiento y experiencia del operador

La inserción de catéteres venosos centrales se asocia con complicaciones iatrogénicas potenciales, además de la infección, incluyendo injuria vascular, arritmias, tromboembolismo y neumotórax. Es evidente que la experiencia del operador es un factor de riesgo importante para el desarrollo de estas complicaciones. Los individuos sin experiencia deben ser supervisados en forma personal y entrenados por un médico con experiencia.

Técnica de inserción

El lavado vigoroso de las manos, idealmente con una solución antiséptica, siempre debe preceder la inserción de las cánulas periféricas intravenosas, y cualquier manipulación ulterior de las mismas. En los pacientes inmunodeprimidos es aconsejable utilizar guantes estériles durante estos procedimientos.

Aunque existen controversias respecto al nivel de barreras de precaución necesarias durante la colocación de catéteres venosos centrales, estudios recientes han demostrado que el empleo de precauciones máximas, incluyendo bata estéril, gorro y barbijo, guantes estériles y campos quirúrgicos, reduce significativamente el riesgo de bacteriemia relacionada con catéteres. Esta conducta ha demostrado ser efectiva en relación de costos/beneficios.

Independientemente de la adecuada preparación, los problemas técnicos durante la punción (múltiples intentos, punción arterial, etc.) aumenta el riesgo de subsecuente colonización e infección.

Los catéteres tunelizados se han utilizado para administrar cursos prolongados de quimioterapia, nutrición parenteral y antibióticos, con la asunción que la tunelización protege contra la infección. Sin embargo, estudios adecuados no han comprobado que la tunelización provea una protección significativa. Darouiche y col., recientemente, compararon el empleo de catéteres impregnados con antibióticos (ver más adelante) con catéteres tunelizados para larga duración, comprobando que los primeros son más adecuados para evitar la infección que la tunelización.

Equipos de terapia intravenosa

Una serie de estudios han demostrado que la actuación de grupos de terapia intravenosa, constituidos por enfermeras o técnicos entrenados, puede reducir en forma consistente el nivel de infecciones de catéteres. En las instituciones en que no se dispone de estos equipos, el entrenamiento adecuado del personal y la adherencia estricta a protocolos de cuidados de catéteres, también ha demostrado ser de gran utilidad.

Antisepsia cutánea

La colonización del sitio de inserción está considerablemente influenciada por la elección del lugar. En una serie de estudios se comprobó que la densidad de la microflora cutánea es mayor en la base del cuello, el sitio de inserción de los catéteres yugulares, en relación con la parte superior del tórax, lugar de inserción de los catéteres subclavios. Aceptando la evidencia de la importancia de los microorganismos de la piel en la patogénesis de la infección de los dispositivos intravasculares, es obvio que las medidas para reducir la colonización en el sitio de inserción deben ser de alta prioridad, en particular la

elección del antiséptico químico para la desinfección del lugar.

Los estudios más recientes indican que la desinfección cutánea con clorhexidina al 2% es superior a la povidona-iodada para reducir la colonización de los catéteres y las infecciones hematógenas. En caso de utilizarse povidona-iodada, la misma debe ser empleada en solución alcohólica al 70%.

Sitio de inserción

Varios factores deben ser evaluados cuando se determina el sitio de colocación de un catéter, incluyendo factores específicos del paciente (catéteres preexistentes, deformidades anatómicas, diátesis hemorrágica), riesgos relativos de complicaciones mecánicas (hemorragia, neumotórax), y el riesgo de infección. Se ha comprobado que el sitio de colocación del catéter influencia el riesgo subsecuente de infección.

Varios estudios han demostrado que la inserción percutánea de un catéter venoso central en la vena yugular interna o en la vena femoral se asocia con un riesgo sustancialmente mayor de infección relacionada con el catéter, que si la inserción se realiza en la vena subclavia. La tunelización del catéter parece reducir el riesgo de infección en las localizaciones yugular y femoral, pero no en la subclavia, por lo que siempre es recomendable utilizar esta última vía, excepto que existan contraindicaciones específicas (diátesis hemorrágica severa, necesidad de colocación de catéter de hemodiálisis).

Se ha demostrado que la inserción de catéteres en la vena femoral se asocia con un riesgo aumentado de colonización. El riesgo de trombosis venosa profunda también es elevado con la inserción femoral, por lo que se recomienda limitar su empleo a aquellas circunstancias en las cuales no existen sitios alternativos.

Empleo de antimicrobianos tópicos

En teoría, la aplicación de un agente antimicrobiano tópico en el sitio de inserción del catéter debería conferir cierta protección contra la invasión bacteriana. Una serie de estudios randomizados han demostrado que la aplicación periódica de una crema antibacteriana tópica tal como la mupirocina, puede disminuir significativamente el riesgo de infecciones hematógenas relacionadas con catéteres. Sin embargo, los estudios también han mostrado que el uso rutinario de la mupirocina en los sitios de inserción aumenta significativamente la resistencia a la droga en los estafilococos recuperados de catéteres infectados. Estos datos sugieren que los antibióticos tópicos deben ser evitados como modalidad de rutina en los sitios de inserción de catéteres endovenosos.

Cobertura del sitio de inserción

La importancia de la microflora cutánea en la patogénesis de las infecciones de catéteres sugiere que la cobertura del sitio de inserción podría tener gran influencia en la incidencia de tales infecciones. Sin embargo, pocos estudios han examinado los aspectos específicos del cuidado del sitio de inserción. El empleo de cubiertas transparentes de poliuretano no ha demostrado ser mejor que la cobertura clásica con gasas, e incluso algunos trabajos han comprobado un mayor grado de colonización cutánea con estos aditamentos. Al momento actual, la elección de la cobertura parece ser cuestión de preferencia y de costos. En la mayoría de las circunstancias, la recomen-

dación actual es la cobertura con gasas estériles. Las excepciones podrían ser la presencia de heridas abiertas o traqueotomía próxima al sitio de inserción, la necesidad de una fijación extra del catéter, o la presencia de salivación excesiva que podría impregnar las gasas.

Duración de la canalización

Se ha recomendado el reemplazo rutinario o preestablecido de los catéteres intravasculares para evitar la flebitis y las infecciones relacionadas con los mismos. Estudios de catéteres venosos periféricos cortos muestran que la incidencia de tromboflebitis y de colonización bacteriana aumenta dramáticamente cuando los mismos son dejados más de 72 horas. Debido a ello, se recomienda el reemplazo de estos catéteres cada 48-72 horas.

En los catéteres venosos centrales, las decisiones en relación a la frecuencia de reemplazo son más difíciles. Algunos autores han mostrado que la duración de la cateterización es un riesgo para la infección, y sugieren el reemplazo rutinario a intervalos especificados. Sin embargo, estudios recientes sugieren que el riesgo diario de infección permanece constante, y que el reemplazo rutinario de los catéteres venosos centrales, sin una indicación clínica, no reduce la frecuencia de colonización ni de sepsis asociada a catéter.

El método de reemplazo de los catéteres venosos centrales también ha sido un tópico controvertido. Los catéteres centrales pueden ser reemplazados colocando un nuevo catéter a través de una guía en el mismo sitio, o insertando un nuevo catéter en otro sitio. La inserción a través de una guía se asocia con menos disconfort para el paciente y una menor incidencia de complicaciones mecánicas, pero puede acompañarse de la infección subsecuente del catéter colocado. En un estudio prospectivo randomizado (Coob y col., 1992) que incluyó catéteres de arteria pulmonar, se comprobó un riesgo de casi el doble de infecciones relacionadas con el catéter cuando se realizó el reemplazo periódico a través de guía en el mismo sitio; 75% de las infecciones se produjeron dentro de las 72 horas del cambio del catéter. En un metaanálisis de Cook y col. se demostró que el cambio sobre guía se asocia con una mayor incidencia de infección que cuando se utiliza un nuevo sitio de canulación. El catéter que se retira debe ser sistemáticamente cultivado, y si está colonizado, el nuevo catéter deberá ser extraído y se colocará uno distinto en otra localización.

Los catéteres de Swan Ganz nunca deben ser reemplazados bajo guía, excepto que la razón del reemplazo sea un fallo mecánico. Por otra parte, nunca se debe dejar el introductor del catéter en su lugar una vez retirado el catéter de arteria pulmonar. Las complicaciones mecánicas e infecciosas son muy elevadas para los introductores que no son retirados.

El *U.S. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee* recomienda la colocación de un nuevo catéter en otro lugar y la remoción del catéter infectado en pacientes con infección documentada del catéter (categoría IA). El Comité clasifica dos recomendaciones adicionales como IB. Una recomendación es el cambio sobre guía para reemplazar un catéter con mal funcionamiento si no existe evidencia de infección en el sitio del catéter. La segunda recomendación es para el cambio sobre guía si se sospecha una infección relacionada con el catéter pero no existe supuración o eritema en el lugar, asegurando que el catéter que se extrae sea cultivado y en caso de

ser positivo se reemplace el nuevo catéter y se coloque en otro lugar.

Reemplazo de las vías de perfusión

Las recomendaciones actuales establecen que los sistemas de infusión endovenosa no deben ser reemplazados más frecuentemente que cada 72 horas, incluso en los casos de las infusiones utilizadas para nutrición parenteral o cualquier infusión en pacientes en terapia intensiva. Las excepciones a la regla precedente incluyen: a) administración de productos derivados de la sangre; b) administración de soluciones lipídicas; c) monitoreo de presión arterial; d) sospecha de epidemia de sepsis relacionada con equipos de infusión. En estas circunstancias, es más prudente cambiar los equipos de infusión cada 24 o 48 horas.

Se ha propuesto el empleo de filtros de membrana para reducir el riesgo de contaminación de los catéteres. Sin embargo, estos filtros deben ser cambiados a intervalos periódicos y pueden bloquearse, lo cual agrega más manipulación del sistema, y paradójicamente, mayor incidencia de contaminación. Por otra parte, agregan un costo sustancial a la terapia de infusión.

Empleo profiláctico de antibióticos

La administración profiláctica de antimicrobianos ha sido utilizada para reducir la incidencia de infecciones asociadas con catéteres, pero los estudios sobre la eficacia de esta práctica no son concluyentes. Se ha sugerido que los antimicrobianos administrados en el momento de la inserción o inmediatamente después pueden reducir la incidencia de bacteriemia asociada a catéteres. Otros estudios no han llegado a la misma conclusión. Se necesitan nuevos estudios para establecer la utilidad y seguridad de esta modalidad de prevención.

Existen seis estudios randomizados prospectivos sobre el uso de soluciones intracatéter de antibióticos (*antibiotic lock*) para la prevención de infecciones asociadas con dispositivos de larga duración. Dos de los estudios carecen de poder estadístico para detectar diferencias significativas con los controles, y los otros cuatro demuestran un beneficio estadísticamente significativo. El estudio mayor, de Henrickson y col., evaluó 126 pacientes oncológicos pediátricos con catéteres tunelizados utilizando tres regímenes profilácticos, heparina; heparina y vancomicina; y heparina, vancomicina y ciprofloxacina. Los pacientes que recibieron antibióticos tuvieron una incidencia de infección significativamente inferior que aquellos que recibieron solamente heparina. En la actualidad se considera su empleo aceptable en casos individuales en los cuales el paciente requiere un acceso vascular indefinido, y continúa presentando infecciones del dispositivo a pesar de una estricta adherencia a las medidas de control de infecciones.

Nuevas tecnologías

Una serie de innovaciones en la construcción de los equipos de infusión o de los catéteres, en particular en la zona de adaptación de los equipos a los mismos, podrían en el futuro inmediato reducir significativamente el riesgo de infección de estos dispositivos.

En años recientes, se han incorporado sustancias antibacterianas a los catéteres, en particular en los utilizados por corto tiempo. En series clínicas pequeñas, existe una tendencia a la reducción de la incidencia de infecciones

nosocomiales con los catéteres impregnados. En un metaanálisis que incluyó más de 2.500 catéteres, se constató que los catéteres impregnados con una combinación de clorhexidina y sulfadiazina-plata parecen ser efectivos para reducir la incidencia de colonización y de infección de la sangre en pacientes con alto riesgo de desarrollar infecciones relacionadas con catéteres. Darouiche y col., por su parte, han comprobado una reducción más significativa de la frecuencia de bacteriemias en pacientes en los cuales se utilizan catéteres de poliuretano impregnados con minociclina y rifampicina, en comparación con los catéteres impregnados con clorhexidina y sulfadiazina-plata. Hanna y col., comprobaron que el empleo de catéteres impregnados con minociclina y rifampicina no solamente disminuyó la incidencia de bacteriemias, sino que también se asoció con una disminución en las bacteriemias por enterococo vancomicina resistente y una disminución significativa en el tiempo de estadía en terapia intensiva. Si otros estudios confirman la tendencia descrita, con estos nuevos dispositivos podrían prevenirse las bacteriemias hasta en un 90%, lo cual es favorable tanto en términos médicos como de relación costo/beneficios.

El empleo de catéteres venosos centrales impregnados con clorhexidina y sulfadiazina-plata debe ser considerado cuando se espera que la cateterización permanezca por menos de dos semanas y cuando la incidencia de infección sea elevada a pesar de la adherencia a otras estrategias. El uso de catéteres impregnados con minociclina y rifampicina, por su parte, debe ser considerado cuando la incidencia de infección relacionada con el uso de catéteres de corta permanencia sea elevada a pesar del empleo de estrategias preventivas que no incluyan el uso de antibióticos sistémicos.

Técnicas de control de calidad

Berenholtz y col. realizaron un estudio destinado a establecer la posibilidad de eliminar la infección asociada con catéteres endovenosos en una Unidad de Terapia Intensiva quirúrgica, mediante la implementación, a través de un grupo de mejora de calidad, de cinco intervenciones: educación del equipo de trabajo; creación de una carta de inserción de catéteres; evaluación diaria de los pacientes para establecer que catéteres podían ser removidos; implementación de una carta de control para asegurar la adherencia a las guías basadas en la evidencia para prevenir las infecciones asociadas con catéteres; y promover que el personal de enfermería suspenda el procedimiento de inserción del catéter si se observa una violación de las guías. Durante el periodo de intervención, la incidencia de infecciones asociadas con catéter disminuyó del 11,3/1.000 catéteres días a 0/1.000 catéteres días. Los autores estimaron que estas intervenciones evitaron 43 bacteriemias relacionadas con catéteres y ocho muertes.

En la Tabla 108/4 se resumen las recomendaciones actuales para la prevención de las infecciones relacionadas con catéteres intravasculares (Adaptado de Mermel L.).

TRATAMIENTO

Ante la sospecha firme de una infección relacionada con un catéter central, se ha recomendado la remoción de éste y el cultivo tanto de la punta del catéter como de la sangre periférica (Fig. 108/4 y 108/5). Estos cultivos deberían ser obtenidos antes de la institución de tratamiento antibiótico, siempre que el paciente no se encuentre recibiendo terapia antibiótica sistémica. La simple remoción del

catéter puede producir la resolución de la infección sin necesidad de emplear antibióticos. Si no se obtiene una respuesta rápida, con lisis de la fiebre y desaparición de los signos sistémicos de infección, se debe instituir terapia antibiótica y continuarla durante cinco a siete días. Una duración mayor, de hasta dos semanas, es recomendable en pacientes inmunocomprometidos. En el caso de los dispositivos implantables que no pueden ser retirados, el tratamiento antibiótico puede ser efectivo, pero se recomienda un curso de cuatro a seis semanas.

El problema de la remoción innecesaria de los catéte-

Tabla 108/4. Recomendaciones para la prevención de infecciones relacionadas con catéteres intravasculares.

Generales

No recomendables

1. Estrategias preventivas incorporando agentes antimicrobianos terapéuticos

Durante la inserción del catéter

Fuertemente recomendables

1. Precauciones de barrera totales durante la inserción de catéteres venosos y de arteria pulmonar
2. Tunelización subcutánea de los catéteres de corto tiempo insertados en la vena yugular interna o vena femoral cuando no sean utilizados para extracción de sangre
3. Cobertura para evitar contaminación en catéteres de arteria pulmonar
4. Preparación del sitio de inserción con antisépticos conteniendo clorhexidina

Recomendables

1. Utilizar la vía subclavia en preferencia de las vías yugular o femoral

Considerar

1. Preparación del sitio de inserción con tintura de yodo
2. Precauciones de barrera totales durante la inserción de catéteres arteriales

No recomendable

1. Canalización de vena femoral

Mantenimiento del catéter

Fuertemente recomendables

1. Colocación de pomada de povidona-yodo en los sitios de inserción de catéteres de hemodiálisis
2. Enfermeras exclusivas para el tratamiento de los catéteres en instituciones con alta incidencia de infección
3. Empleo de catéteres impregnados en instituciones con alta incidencia de infección
4. Remoción de los catéteres tan pronto como sea posible
5. Adecuada relación enfermera:paciente en áreas críticas
6. Programas de educación continuada para mejorar la aceptación de las normas de cuidado de catéteres
7. Desinfectar los sitios de unión del catéter antes de su acceso
8. Cuidado especializado de los catéteres utilizados para nutrición parenteral.

Recomendables

1. Cobertura con gasa si existe excesivo sangrado en el sitio de inserción

Considerar

1. Cobertura especial con antisépticos en la zona de conexión de los catéteres en pacientes en unidades críticas

No recomendables

1. Reemplazo rutinario de los catéteres venosos centrales
2. Aplicación de antibióticos locales en el sitio de inserción
3. Filtros en las líneas para prevenir las infecciones

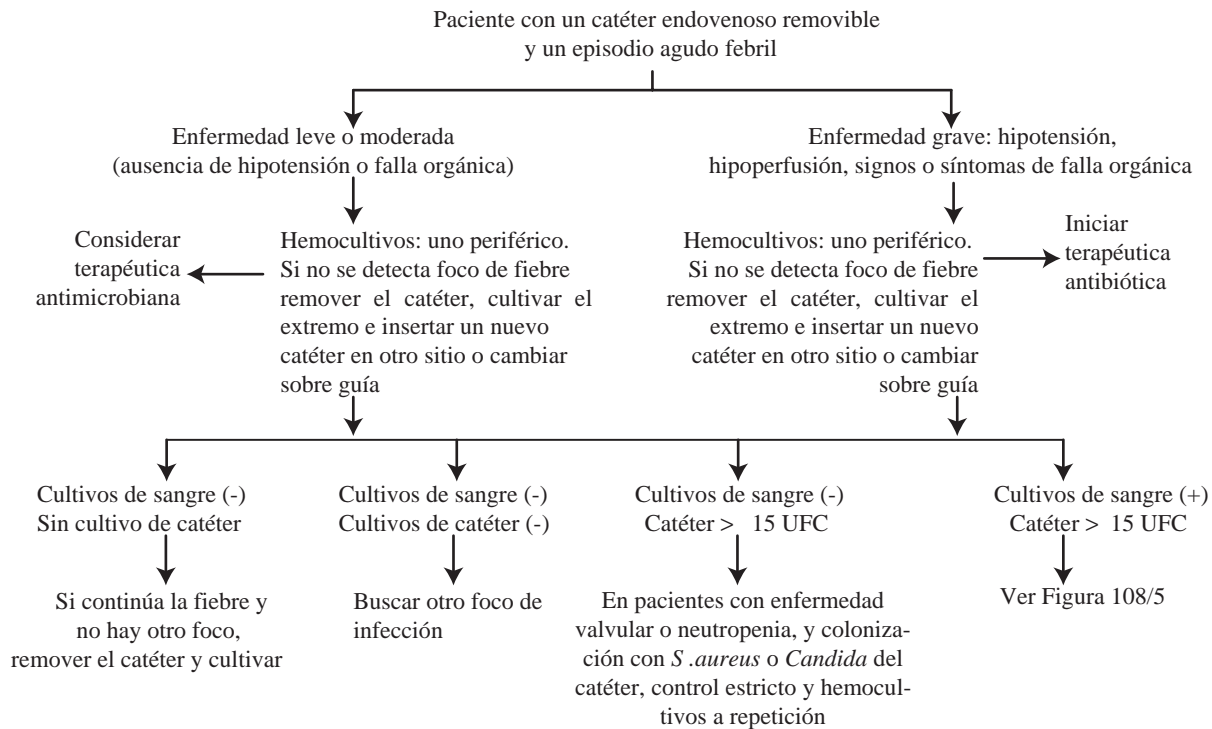


Fig. 108/4.- Métodos de diagnóstico de un síndrome febril en pacientes con sospecha de infección a punta de partida de un catéter no tunelizado.

res parece ser universal y sustancial. El reemplazo innecesario del catéter no sólo es costoso, sino que además cada reemplazo aumenta el riesgo de complicaciones iatrogénicas. Un número sustancial de catéteres retirados lo son como consecuencia de la presencia de fiebre inexplicable, y no de una bacteriemia comprobada. Las guías del IDSA para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones relacionadas con catéteres sugieren que los catéteres venosos centrales no tunelizados no deben ser retirados en forma rutinaria en pacientes con fiebre de causa desconocida y enfermedad moderada (Fig. 108/4).

Recientemente, Rijnders y col. realizaron un estudio randomizado evaluando el retiro inmediato versus la evaluación sin retiro en pacientes con sospecha de infección. Ello permitió reducir en un 62% el retiro innecesario del catéter en el 45% de los pacientes que no presentaban ninguna de las características enunciadas en la Tabla 108/5.

En la actualidad aún no existen pautas definitivas relativas a cuando es necesario el retiro del catéter. En tal sentido, se deben tener en cuenta aspectos relacionados con el paciente, el patógeno y el catéter en si mismo (Tabla 108/5). Es imprescindible el retiro del catéter en todo paciente con sepsis severa o shock séptico. Cuando las condiciones del paciente son estables, el catéter puede quedar colocado en determinadas circunstancias. Raad y col. han comprobado en una serie retrospectiva que las infecciones causadas por estafilococos coagulasa-negativos pueden ser tratadas con éxito sin retirar el catéter en el 50% de los pacientes. Sin embargo, se produce una bacteriemia recurrente en el 20%, en comparación con el 3% en los casos en que el catéter es inmediatamente removido. En el caso de las infecciones por *S. aureus*, gérmenes Gram negativos y *Candida*, la remoción del catéter se considera una condición imprescindible para la curación de la infección y para evitar el desarrollo de complicaciones a distancia.

Teniendo en cuenta la baja especificidad de un único cultivo positivo de sangre para bacteriemias por estafilococo coagulasa negativo, las guías actuales recomiendan que la terapéutica sea instituida sólo cuando al menos dos series de cultivos resulten positivas para la misma cepa (idéntica especie y perfil de susceptibilidad antimicrobiana). Estas infecciones pueden resolverse con la remoción del catéter exclusivamente sin tratamiento antibiótico, pero la mayoría de los expertos recomiendan tratar con antibióticos por siete días luego de la remoción del catéter. Los catéteres a permanencia pueden ser rescatados con el empleo exclusivo de tratamiento sistémico y local (*antibiotic lock therapy*).

Las infecciones por *S. aureus* deben ser tratadas siempre, ya que la simple remoción no es suficiente. La remoción del catéter en estos casos se asocia con una mejor evolución, habiéndose reconocido que la permanencia del catéter se asocia con 6,5 más posibilidades de expe-

Tabla 108/5.- Indicaciones para la remoción del catéter en el caso de infecciones de probable origen en el dispositivo intravascular.

Signos de infección del túnel extendiéndose más de 2 cm próximamente al sitio de salida
Sepsis severa o shock séptico
Persistencia de la sepsis luego de 48-72 horas de tratamiento antimicrobiano
Persistencia de la bacteriemia luego de 72 horas del tratamiento antimicrobiano
Embolización pulmonar o endocarditis infecciosa o embolización periférica
Infección causada por <i>Candida</i> spp, <i>Aspergillus</i> , otros hongos, <i>S. aureus</i> , <i>C. jeikeium</i> , <i>Bacillus</i> spp, y micobacterias de rápido crecimiento
Neutropenia <500 mm ³
Cuerpo extraño intravascular
Paciente trasplantado

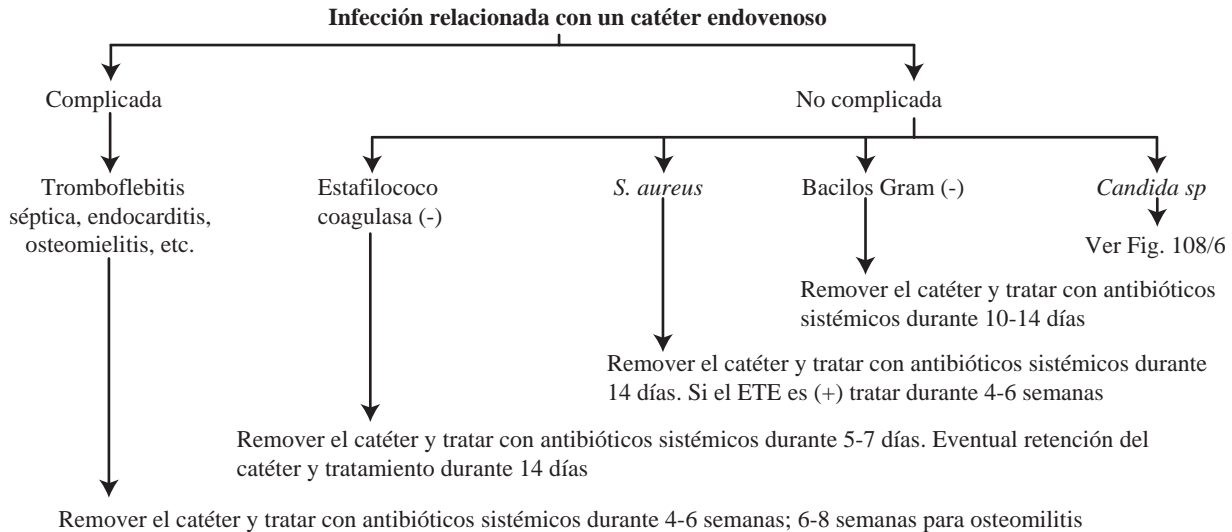


Fig. 108/5.- Aproximación terapéutica al tratamiento de infecciones relacionadas con catéteres endovenosos no tunelizados con germen reconocido.

rimentar recaída o muerte. Una serie de parámetros clínicos pueden predecir eventualmente que paciente con bacteriemia por *S. aureus* puede ser tratado con una terapéutica de corto tiempo. Fowler y col., estudiaron 724 pacientes con infección sistémica por *S. aureus*, 50% de los cuales se asociaban con un dispositivo intravascular. Comprobaron que cuatro variables independientes predecían la posibilidad de una bacteriemia complicada: 1) adquisición en la comunidad, 2) presencia de signos clínicos sugestivos de infección sistémica (petequias, vasculitis, equimosis o pústulas), 3) persistencia del hemocultivo positivo luego de 72 horas de tratamiento, 4) persistencia de la fiebre por 72 horas. En conjunto estos hallazgos discriminaban aproximadamente 80% de los pacientes con complicaciones. Otros autores sugieren que el ecocardiograma transesofágico puede determinar en que medida el paciente debe ser tratado por dos o cuatro semanas, ya que si el ecocardiograma es negativo para vegetaciones, dos semanas sería una duración segura de tratamiento.

Debido a la alta frecuencia de fracasos con el tratamiento con vancomicina en la bacteriemia por *S. aureus*, el empleo de penicilinas resistentes a la penicilinas o cefalosporinas de primera generación debe ser considerada la terapéutica de primera línea si el organismo es meticilino-susceptible.

Se debe considerar seriamente la remoción temprana de los catéteres centrales (≤ 72 horas luego del primer cultivo de sangre positivo para *Candida*) en pacientes sin foco aparente para la candidemia, excepto el catéter, y que no han recibido corticoides ni quimioterapia dentro de los 30 días del comienzo de la candidemia, así como sin evidencias clínicas de diseminación. En adición, el catéter debe ser retirado en pacientes con cultivos cuantitativos de sangre diferenciales en el tiempo de positivización, sugestivos de candidemia relacionada con el catéter (Fig. 108/6).

En los catéteres periféricos, las infecciones del sitio de colocación y la flebitis se resuelven con la simple remoción del cuerpo extraño. La persistencia de signos de infección local hace necesaria la realización de una debridación local y el empleo de antibióticos sistémicos.

La presencia de una tromboflebitis séptica, en la cual

puede persistir la fiebre a pesar del tratamiento antibiótico adecuado, hace recomendable el empleo combinado con anticoagulación sistémica. Si aún así no se resuelve la fiebre, es recomendable la exploración quirúrgica de la vena afectada. En presencia de compromiso de venas centrales, en particular de la vena subclavia, el tratamiento combinado de anticoagulantes o antifibrinolíticos y antibióticos debe realizarse por períodos prolongados de tiempo, entre cuatro y seis semanas.

Aunque no existen datos que establezcan el empleo de una terapéutica antibiótica empírica específica para las infecciones relacionadas con catéteres, es recomendable el empleo de un glicopéptido en hospitales con un aumento de la incidencia de estafilococo meticilino resistente. Esto está avalado por su actividad contra el estafilococo coagulasa negativo y el *S. aureus*. En ausencia de resistencia a la meticilina, una penicilina antiestafilocócica o una cefalosporina de primera generación sería una indicación aceptable, excepto que el paciente sea alérgico a las penicilinas. Nuevos agentes antimicrobianos, tales como el linezolid o la combinación de quinupristin y dalopristin, con actividad contra los estafilococos meticilino-resistentes, podrían servir como agentes de alternativa para limitar el empleo de la vancomicina.

Además de un glicopéptido, un agente antimicrobiano con actividad contra bacilos aerobios Gram negativos (incluyendo *P. aeruginosa*) debe ser adicionado a la cobertura empírica en pacientes neutropénicos y en aquellos que se presentan con sepsis severa o shock séptico. También debe ser considerada esta opción en pacientes quemados, en los cuales la colonización con bacilos Gram negativos es frecuente, en casos de brotes nosocomiales debidos a gérmenes específicos (ej. *Acinetobacter baumannii* en UTI) y en todo caso en que se sospeche que una infusión contaminada es la fuente de la infección. Varios agentes pueden ser incluidos en el régimen antimicrobiano empírico, incluyendo aminoglucósidos, aztreonam, cefalosporinas de tercera generación con actividad antipseudomonadal, cefalosporinas de cuarta generación, piperacilina-tazobactam o quinolonas. En cada caso es recomendable tener en cuenta la epidemiología local y la política de antibióticos de cada hospital.

En pacientes con nutrición parenteral total u otros

Candidemia: está relacionada con el catéter?

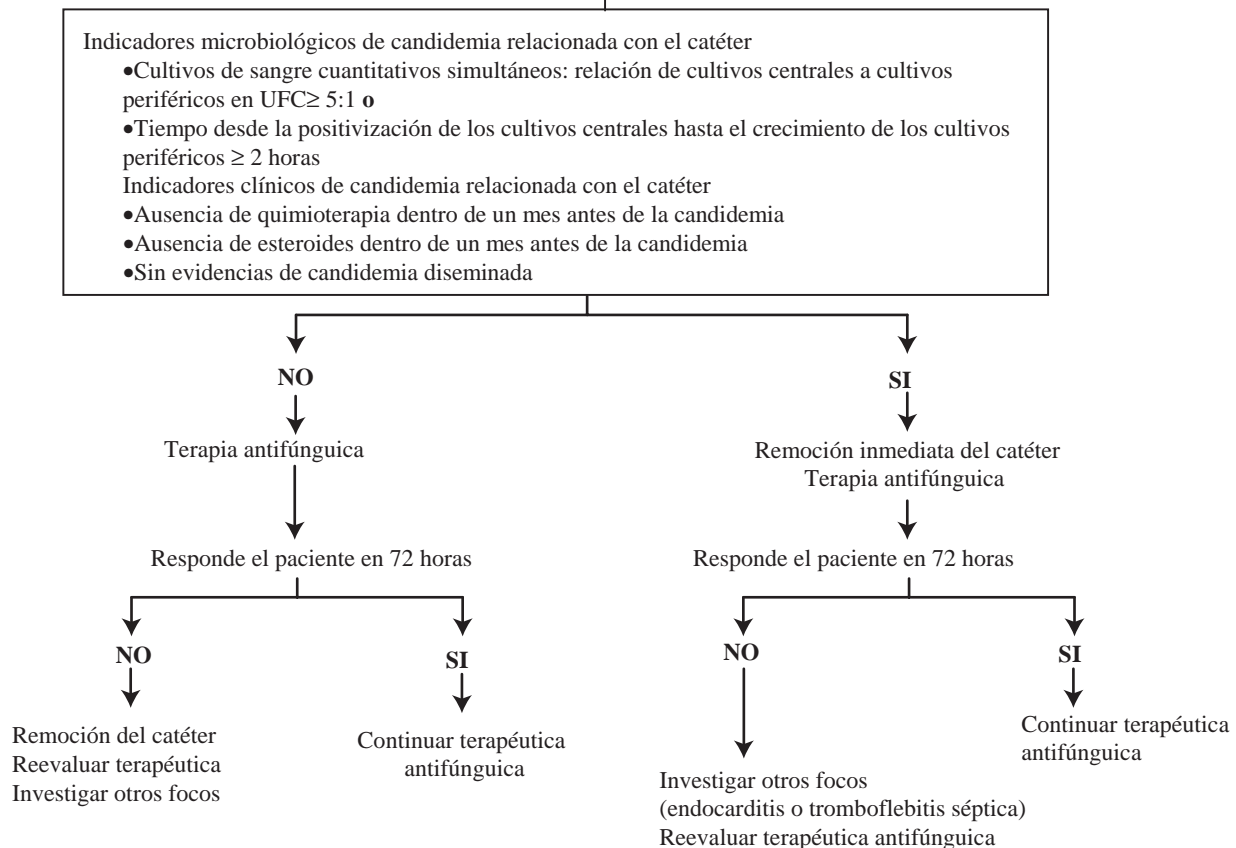


Fig. 108/6.- Algoritmo de indicadores y manejo recomendado de la candidemia relacionada con el catéter (Raad I. y col., 2004)

factores de riesgo para candidemia (cirugía mayor, empleo de antibióticos de amplio espectro, colonización con *Candida* spp, etc.) es conveniente considerar el empleo de terapéutica antimicótica. Sin embargo, el tratamiento empírico de la mayoría de los pacientes en riesgo de candidemia puede ser iniciado sin agentes antifúngicos y reevaluado luego de 48 horas, considerando la respuesta clínica y los resultados de cultivos. Para el tratamiento de la candidemia relacionada con catéter, el fluconazol puede ser utilizado en dosis de 400 mg/día durante 14 días, pero la anfotericina B es la droga de elección para las especies resistentes a fluconazol, tales como la *Candida krusei* o *C. glabrata*.

Cuando es necesario reemplazar un catéter infectado, el momento adecuado de la reinserción es un problema difícil, ya que el nuevo catéter puede desarrollar una colonización inmediata si es implantado mientras el paciente aún está bacteriémico. En pacientes con catéteres a permanencia que presentan una infección del torrente sanguíneo y necesitan continuar con un acceso venoso, la colocación de un catéter periférico temporario puede ofrecer un tiempo útil hasta la solución definitiva. Algunos autores han comprobado que, excepto que exista una bacteriemia persistente, el reemplazo de catéteres tipo Hickman puede realizarse con éxito en el sitio contralateral uno a tres días después de la remoción del catéter infectado y cuando se ha realizado terapéutica antimicrobiana apropiada. Las guías recientes sugieren que la reinserción de catéteres tunelizados debe ser pospuesta hasta que se haya instalado una terapéutica antimicrobiana apropiada y los cultivos de sangre sean negativos. En forma ideal, la reinserción debe ser demorada hasta com-

pletar un curso adecuado de tratamiento y los cultivos de sangre repetidos obtenidos cinco a diez días luego de completar dicho tratamiento sean negativos.

Terapéutica intracatéter

Una razón relacionada con el fracaso del tratamiento de las infecciones relacionadas con catéteres, en particular los implantables que no son retirados, es la incapacidad de la mayoría de los antibióticos de matar a los microorganismos que crecen en un biofilm aun cuando se logren concentraciones terapéuticas en sangre. Estudios recientes han demostrado que la concentración de antibiótico debe ser 100 a 1.000 veces superior para matar a las bacterias sétiles incluidas en un biofilm que para hacerlo con las bacterias en solución.

Una solución potencial al problema se basa en el hecho que la mayoría de las infecciones en los catéteres tunelizados se originan en la conexión y se extienden a través de la luz del catéter. Este hecho ha llevado a varios investigadores a tratar de mantener en la luz del catéter concentraciones farmacológicas de antibióticos durante horas o días, la denominada técnica "antibiotic lock" o de instilación local.

Varios ensayos clínicos utilizando esta técnica en bacteriemias relacionadas con catéteres tunelizados, con o sin terapéutica parenteral concomitante, han reportando una respuesta de salvataje del catéter sin recaída en el 82,5% de los episodios. La técnica se ha demostrado ineficaz en los casos de infecciones por *Candida*. Esta técnica tampoco es recomendable para el manejo de infecciones extraluminales del catéter, infección del sitio de salida o del bolsillo en catéteres permanentes.

Tabla 108/6.- Ventajas y desventajas de la técnica de "antibiotic lock" para el tratamiento de la bacteriemia relacionada con catéter.

Ventajas	Desventajas
Alta concentración del antibiótico	Falta de actividad contra organismos en sitios distantes
Carencia de toxicidad	Posible retraso en la cura de infecciones si la técnica fracasa
Bajo costo	
Facilidad de administración	
Terapéutica domiciliaria	

En la Tabla 108/6 se indican las ventajas y desventajas de la técnica para el tratamiento de las bacteriemias relacionadas con catéter.

Las soluciones que contienen la cantidad deseada del antimicrobiano en concentraciones de 1 a 5 mg/ml se utilizan habitualmente mezcladas con 50-100 U de heparina, en un volumen suficiente como para llenar la luz del catéter (habitualmente 3 a 5 ml) y son instilados en la luz durante periodos en los cuales el catéter no es utilizado, por ejemplo durante el horario nocturno. Por ejemplo, la vancomicina ha sido utilizada en una concentración de 1 a 5 mg/ml; la gentamicina y la amikacina, en concentraciones de 1 a 2 mg/ml; y la ciprofloxacina, en 1 a 2 mg/ml; el volumen de antibiótico instilado es removido antes de la infusión de la próxima dosis de antibiótico o de medicación o solución a introducir. Estudios recientes han demostrado que el linezolid y una solución de taurolidina-citrato serían más efectivos que la vancomicina en este empleo. En general, siempre es recomendable asociar terapéutica parenteral a la terapéutica local en esta situación en particular.

BIBLIOGRAFÍA

- Bagnall Reeb H.: Evidence for the use of the antibiotic lock technique. *J Infus Nursing* 27:118-2004
- Berenholtz S., Pronovost P., Lipsett P.: Eliminating catheter related bloodstream infections in the intensive care unit. *Crit Care Med* 32:2014-2004
- Blot E., Nitenberg G., Brum-Buisson C.: New tools in diagnosing catheter related infections. *Support Care Cancer* 8:287-2000
- Bouza E., Alvarado N., Alcalá L.: A prospective, randomized, and comparative study of 3 different methods for the diagnosis of intravascular catheter colonization. *Clin Infect Dis* 40:1096-2005
- Bouza E., Alvarado N., Alcalá L.: A randomized and prospective study of 3 procedures for the diagnosis of catheter-related bloodstream infection without catheter withdrawal. *Clin Infect Dis* 44:820-2007
- Brun Buisson C.: Suspected central venous catheter associated infection: can the catheter be safely retained? *Intensive Care Med* 30:1005-2004
- Calandra T., Cohen J., for the International Sepsis Forum Definition of Infection in the ICU Consensus Conference. The International Sepsis Forum Consensus Conference on Definitions of Infection in the Intensive Care Unit. *Crit Care Med* 33:1538-2005
- Carratala J.: The antibiotic-lock technique for therapy of highly needed infected catheters. *Clin Microbiol Infect* 8:282-2002
- Centers for Disease Control. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 51 (N°RR 10):1-2002
- Cohen J., Brun-Buisson C., Torres A.: Diagnosis of infection in sepsis: an evidence-based review. *Crit Care Med* 32: (Suppl) S466-2004
- Costa S., Miceli M., Anaissie E.: Mucosa or skin as source of coagulase-negative staphylococcal bacteraemia? *Lancet Infect Dis* 4:278-2004
- Crnich C., Maki D.: The promise of novel technology for the prevention of intravascular device-related bloodstream infection. Long term devices. *Clin Infect Dis* 34:1362-2002
- Crnich C., Maki D.: Are antimicrobial impregnated catheters effective? When does repetition reach the point of exhaustion? *Clin Infect Dis* 41:681-2005
- Darouiche R., Berger D., Khardori N.: Comparison of antimicrobial impregnation with tunneling of long-term central venous catheters. *Ann Surg* 242:193-2005
- Eggimann P., Pittet D.: Overview of catheter related infections with special emphasis on prevention based on educational programs. *Clin Microbiol Infect* 8:295-2002
- Fatkenheuer G., Cornely O., Seifert H.: Clinical management of catheter-related infections. *Clin Microbiol Infect* 8:545-2002
- Fowler V., Olsen M., Corey G.: Clinical identifiers of complicated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Arch Intern Med* 163:2066-2003
- Fowler V., Justice A., Moore C.: Risk factors for hematogenous complications of intravascular catheter associated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 40:695-2005
- Fraenker D., Rickard C., Lipman J.: Can we achieve consensus on CVC related infections? *Anaesth Intensive Care* 28: 475-2000
- Freytes C.: Indications and complications of intravenous devices for chemotherapy. *Curr Opin Oncology* 12:303-2000
- Graninger W., Assadian O., Lagler H., Ranharter M.: The role of glycopeptides in the treatment of intravascular catheter related infections. *Clin Microbiol Infect* 8:310-2002
- Halla K., Farr B.: Diagnosis and management of long-term central venous catheter infections. *J Vasc Interv Radiol* 15:327-2004
- Hanna H., Raad I., Hackett B.: Antibiotic-impregnated catheters associated with significant decrease in nosocomial and multidrug-resistant bacteremias in critically ill patients. *Chest* 124:1030-2003
- Heard S.: Catheter related infection: diagnosis, prevention and treatment. En *New methods in preventing catheter related bloodstream infection. 30th International Educational and Scientific Symposium. SCCM, San Francisco, 2001*
- Henrickson K., Axtell R., Hoover S.: Prevention of central venous catheter-related infections and thrombotic events in immunocompromised children by the use of vancomycin/ciprofloxacin/heparin flush solution: a randomized, multicenter, double blind trial. *J Clin Oncol* 18:1269-2000
- Hu K., Veenstra D., Lipsky B.: Use of maximal sterile barriers during central venous catheter insertion: clinical and economic outcomes. *Clin Infect Dis* 39:1441-2004
- Jeske C., Raedler C., Goedecke A.: Early identification of bacteria leading to central venous catheter contamination. *Anesth Analg* 97:940-2003
- Kearney P.: Strategies for keeping central venous catheter infection rates low. En *New methods in preventing catheter related bloodstream infection. 30th International Educational and Scientific Symposium. SCCM, San Francisco, 2001*
- Kim A., Adal K., Schmitt S.: *Staphylococcus aureus* bacteremia: using echocardiography to guide length of therapy. *Cleveland Clin J Med* 70:517-2003
- Lane R., Matthay M.: Central line infections. *Curr Opin Crit Care* 8:441-2002
- Leon C., Ruiz Santana S., Rello J.: Benefits of minocycline and rifampin-impregnated central venous catheters. *Intensive Care Med* 30:1891-2004
- Lorente L., Villegas J., Martín M.: Catheter related infection in critically ill patients. *Intensive Care Med* 30:1681-2004
- Lorente L., Henry C., Martín M.: Central venous catheter-related infection in a prospective and observational study of 2.595 catheters. *Critical Care* 9:R631-R635 (DOI 10.1186/cc3824) 2005
- Marra A., Opilla M., Edmond M.: Epidemiology of bloodstream infections in patients receiving long-term total parenteral nutrition. *J Clin Gastroenterol* 41:19-2007

McGee D., Gould M.: Preventing complications of central venous catheterization. *N Engl J Med* 348:1123-2003

Mermel L.: Prevention of intravascular catheter related infections. *Ann Intern Med* 132:391-2000

Mermel L.: Preventive strategies for intravascular catheter related infections. En Waldvogel F, Bisno A. (Edit): *Infections associated with indwelling medical devices*, 3rd ed. ASM Press, Washington, D.C. 2000

Mermel L., Farr B., Sherertz R.: Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 32:1249-2001

Miller D., O'Grady N.: Guidelines for the prevention of intravascular catheter related infections: recommendations relevant to interventional radiology. *J Vasc Interv Radiol* 14:S355-2003

Pascual A.: Pathogenesis of catheter-related infections: lessons for new designs. *Clin Microbiol Infect* 8:256-2002

Parianti J., du Cheyron D., Rarnakers M.: Alcoholic povidone iodine to prevent central venous catheter colonization. *Crit Care Med* 32:708-2004

Polderman K., Girbes A.: Central venous catheter use. Part 2: Infectious complications. *Intensive Care Med* 28:18-2002

Posa P., Harrison D., Volman K.: Elimination of central line-associated bloodstream infections. *AACN Advanced Critical Care* 17:446-2006

Raad I., Hanna H.: Intravascular catheter related infections: new horizons and recent advances. *Arch Intern Med* 162:871-2002

Raad I., Hanna H., Alakech B.: Differential time to positivity: a useful method for diagnosing catheter-related bloodstream infections. *Ann Intern Med* 140:18-2004

Raad I., Hanna H., Boktour M.: Management of central venous catheters in patients with cancer and candidemia. *Clin Infect Dis* 38:1119-2004

Ramritu P., Halton K., Cook D.: Catheter-related bloodstream infections in intensive care units: a systematic review with meta-analysis. *J Advanced Nursing* 62:3-2008

Rello J., Ochagavia A., Sabanes E.: Evaluation of outcome of intravenous catheter related infections in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 162:1027-2000

Renaud B., Brun-Buisson C.: Outcomes of primary and catheter related bacteremia. *Am J Respir Crit Care Med* 163:1584-2001

Rijnders B., Wijngaerden E., Peetermans W.: Catheter tip colonization as a surrogate end point in clinical studies on catheter related bloodstream infection: how strong is the evidence? *Clin Infect Dis* 35:1053-2002

Rijnders B., Peetermans W., Verwaest C.: Watchful waiting versus immediate catheter removal in ICU patients with suspected catheter related infection: a randomized trial. *Intensive Care Med* 30:1073-2004

Rodríguez Baño J.: Selection of empiric therapy in patients with catheter related infections. *Clin Microbiol Infect* 8:275-2002

Rosenthal V., Maki D., Salomao R., for the International Nosocomial Infection Control Consortium: Device-associated nosocomial infections in 55 intensive care units of 8 developing countries. *Ann Intern Med* 145:582-2006

Safdar N., Kluger D., Maki D.: A review of risk factors for catheter-related bloodstream infection caused by percutaneously inserted, noncuffed central venous catheters. Implications for preventive strategies. *Medicine* 81:466-2002

Safdar N., Maki D.: Inflammation at the insertion site is not predictive of catheter related bloodstream infection with short-term, noncuffed central venous catheters. *Crit Care Med* 30:2632-2002

Safdar N., Maki D.: The pathogenesis of catheter-related bloodstream infection with noncuffed short-term central venous catheters. *Intensive Care Med* 30-62-2004

Safdar N., Fine J., Maki D.: Meta-analysis: methods for diagnosing intravascular device related bloodstream infection. *Ann Intern Med* 142:451-2005

Sherertz R.: Pathogenesis of vascular catheter infection. En Waldvogel F, Bisno A. (Edit): *Infections associated with indwelling medical devices*, 3rd ed. ASM Press, Washington, D.C. 2000

Sherertz R.: Update on vascular catheter infections. *Curr Opin Infect Dis* 17:303-2004

Zuschneid I., Schwab F., Geffers C.: Reducing central venous catheter-associated primary bloodstream infections in intensive care units is possible: data from the German Nosocomial Infection Surveillance System. *Infect Control Hosp Epidemiol* 24:501-2003

CAPÍTULO 109

Endocarditis infecciosa aguda

DR. CHATRCHAI WATANAKUNAKORN

CONCEPTO

La endocarditis infecciosa es una infección microbiana de la superficie endocárdica del corazón. La misma afecta habitualmente las válvulas cardiacas, pero también puede localizarse en el lugar de un defecto septal, una cuerda tendinosa o en el endocardio mural.

La endocarditis infecciosa se presenta bajo la forma de dos síndromes clínicos distintivos, denominados endocarditis aguda y endocarditis subaguda. El término endocarditis de curso agresivo ha sido utilizado para describir a la endocarditis aguda; y el término endocarditis de curso indolente, para describir a la endocarditis subaguda. La endocarditis aguda es causada más frecuentemente por el *Staphylococcus aureus*, y la endocarditis subaguda es comúnmente producida por el *Streptococcus viridans*.

En los últimos años, el *S. aureus* ha sido el organismo causal de endocarditis más prevalente en muchos hospitales de EE.UU., Europa, Australia e India. Los pacientes portadores de esta patología en general se encuentran lo suficientemente graves por sepsis y o complicaciones de la endocarditis, que deben ser admitidos en Unidades de Cuidados Intensivos. Al mismo tiempo, la prevalencia de endocarditis nosocomial, que comúnmente ocurre en las UTI, ha aumentado globalmente, en especial la asociada con catéteres intravenosos. Por lo tanto, el reconocimiento clínico, el diagnóstico y el manejo de la endocarditis aguda y de sus complicaciones deben formar parte del cuerpo de conocimientos del intensivista.

EPIDEMIOLOGÍA

Las características epidemiológicas de la endocarditis infecciosa en los países desarrollados han cambiado como consecuencia de la mayor longevidad, la presencia de nuevos factores predisponentes, y el aumento de los casos nosocomiales. En EE.UU. y en Europa del oeste, la incidencia de endocarditis sobre válvula nativa en los estudios más recientes es de 1,7 a 6,2 casos por 100.000 individuos/año. El aspecto moderno de la endocarditis bacteriana es el de una población mayor con predominio masculino, con un aumento de los casos agudos producidos por organismos más virulentos (*Staphylococcus aureus*) con una reducida proporción de casos producida por estreptococos de origen bucal. El aumento de la expecta-

tiva de vida ha producido más enfermedades valvulares degenerativas, mayor número de individuos con válvulas protésicas, y un aumento de la exposición a bacteriemias nosocomiales. Los pacientes con endocarditis infecciosa asociada con el uso de drogas ilícitas por vía intravenosa son más jóvenes. Un hecho interesante a destacar es que en un estudio de un año en Francia (Hoen y col.) sobre 390 casos de endocarditis, el 47% se produjo en pacientes sin enfermedad cardíaca previa conocida.

El riesgo de endocarditis sobre válvulas nativas se asocia clásicamente con las enfermedades congénitas del corazón y la enfermedad reumática crónica. Estas condiciones son bien conocidas, pero el prolapso de la válvula mitral es hoy día el diagnóstico cardiovascular más frecuentemente descrito como predisponente para el desarrollo de endocarditis infecciosa. La frecuencia de prolapso mitral en pacientes con endocarditis infecciosa refleja más la alta frecuencia de esta lesión en la población general que el pequeño aumento en el riesgo de infección asociado con esta lesión. Los factores de riesgo para endocarditis infecciosa en pacientes con prolapso de la válvula mitral incluyen la presencia de una insuficiencia mitral o el engrosamiento de las valvas. En los países en vía de desarrollo, la enfermedad reumática cardíaca, que afecta más a los jóvenes, continúa siendo la condición cardíaca de base que con más frecuencia predispone al desarrollo de endocarditis infecciosa.

Las lesiones degenerativas de las válvulas son una causa primaria de estenosis aórtica o regurgitación mitral en los ancianos, constituyendo factores de riesgo para la endocarditis infecciosa. Las lesiones degenerativas están presentes en el 50% de los pacientes con endocarditis que son mayores de 60 años. Los ancianos deben ser prolijamente examinados para reconocer evidencias clínicas de disfunción valvular.

La endocarditis en válvulas protésicas representa el 7 al 25% de los casos de endocarditis infecciosa en los países desarrollados. En el estudio cooperativo internacional más reciente (Wang y col., 2007), la endocarditis protésica definitiva fue responsable del 20,1% de todos los casos de endocarditis infecciosa. En los estudios más recientes, el riesgo es de aproximadamente 1% a los 12 meses y 2 a 3% a los 60 meses del reemplazo valvular. Los pacientes con marcapasos cardíacos permanentes representan otra población susceptible, presentando infección endocárdica el 0,2 al 7% de los pacientes. La endocarditis protésica se ha clasificado en precoz o tardía, dependiendo si la infección aparece dentro de los 60 días de la cirugía o más tarde. La condición alcanza su mayor incidencia en los primeros dos meses luego del implante valvular y generalmente es producida por *Staphylococcus epidermidis* o *Staphylococcus aureus*. La endotelización progresiva del material protésico en los dos a seis meses reduce la susceptibilidad a la infección. La endocarditis tardía es generalmente debida a otros organismos, incluyendo estreptococo, bacterias Gram negativas, *Haemophilus*, o grupo HACEK.

En algunas series, del 9 al 29% de los casos de endocarditis reconocidos en los hospitales universitarios son de origen nosocomial. La presencia de catéteres intravasculares es responsable de más de la mitad de estos casos. Otras fuentes de endocarditis nosocomial incluyen los procedimientos sobre el aparato digestivo o genitourinario y las infecciones postoperatorias. Recientemente se ha expandido el concepto de infección nosocomial al de

infección relacionada con la asistencia de la salud. Los pacientes son clasificados dentro de este grupo si la infección es adquirida en el hospital o si el paciente recibe cuidado médico en domicilio, recibe terapia parenteral o diálisis, reside en una guardería, o ha estado hospitalizado durante los 90 días previos. Ben-Ami y col., han propuesto extender el periodo de riesgo hasta seis meses luego del alta del hospital.

Un factor de riesgo iatrogénico para endocarditis infecciosa es la hemodiálisis. La enfermedad es dos a tres veces más frecuente en pacientes en hemodiálisis que en diálisis peritoneal o en la población general. Más del 50% de los casos son producidos por *Staphylococcus aureus*.

Los drogadictos por vía intravenosa representan un grupo de riesgo particular por tratarse de pacientes jóvenes. La válvula tricúspide es infectada en más del 50% de los casos, seguida por la válvula aórtica en el 25% y la válvula mitral en el 20%. El 60 al 80% de los pacientes no presentan lesiones valvulares previas. Los patógenos habitualmente se originan en la piel, explicando la alta predominancia de *Staphylococcus aureus*. La *Pseudomonas aeruginosa* y los hongos también producen formas severas de endocarditis en este grupo. En los pacientes HIV positivos que además son drogadictos, el riesgo y la mortalidad de la endocarditis infecciosa aumenta en forma inversa con el recuento de CD4.

PATOGÉNESIS

El trauma del endotelio endocárdico probablemente sea el mecanismo patogénico más común que induce a la génesis de la endocarditis infecciosa. Se han implicado tres características hemodinámicas como predisponentes para la generación del trauma endotelial: un flujo sanguíneo regurgitante, la presencia de un alto gradiente de presión, y la existencia de un orificio estrecho. Las lesiones cardíacas que cumplen con estos criterios, tales como la estenosis aórtica, el anillo mitral calcificado o los defectos septales ventriculares, se asocian con una alta incidencia de endocarditis infecciosa. En contraste, las anomalías estructurales que carecen de estas características, tales como el defecto septal atrial de tipo ostium secundum, no predisponen a la endocarditis.

Con la excepción de la población de adictos a drogas intravenosas, la prevalencia de endocarditis del lado derecho del corazón, donde existen presiones bajas, es muy escasa. Sin embargo, la misma puede ocurrir en forma secundaria a la infección de un catéter en la aurícula derecha o de un catéter de tipo Swan-Ganz. Esto es debido al trauma del endocardio valvular asociado con el catéter, análogo a la patogénesis de la endocarditis experimental en conejos.

El traumatismo del endotelio desencadena la deposición local de plaquetas y fibrina, produciendo una lesión endocárdica trombótica estéril. Si se produce una bacteremia o fungemia, aun transitoria, en el momento de la formación de la vegetación endocárdica trombótica estéril, el microorganismo puede adherirse a la superficie de la vegetación. Debido a la falta de mecanismos de defensa locales a nivel de la misma, el microorganismo se multiplica y se depositan más plaquetas y fibrina sobre la superficie. En ausencia de una intervención terapéutica, este ciclo continúa ocasionando la formación de una gran vegetación compuesta de plaquetas, fibrina y colonias de microorganismos (Fig. 109/1).

Ciertos microorganismos se adhieren a la superficie

valvular alterada mejor que otros. En conjunto, el *S. aureus*, *Streptococcus spp* y los enterococos son responsables de más del 80% de todos los casos de enfermedad. Estos organismos presentan adhesinas de superficie que median la fijación a la vegetación. Estas adhesinas se conocen como MSCRAMMs o *microbial surface component reacting with adhesive matrix molecules*. En el caso del *S. aureus*, están involucradas proteínas de unión a fibrinógeno (*clumping factor*) y proteínas de unión a fibronectina en la colonización de las válvulas y la subsiguiente infección. Es conocido que los bacilos entéricos Gram negativos tales como la *Escherichia coli*, que habitualmente son sero-sensibles, rara vez causan endocarditis infecciosa. Se ha determinado que en los raros casos de endocarditis por *E.coli*, la cepa infectiva habitualmente es sero-resistente. En los adictos intravenosos, la razón para la alta prevalencia de endocarditis sobre la válvula tricúspide continúa siendo especulativa. Un mecanismo posible es el trauma del endotelio producido por insultos repetidos por sustancias impuras inyectadas por vía intravenosa.

AGENTES ETIOLÓGICOS

El *Staphylococcus aureus* es el agente causal más común e importante de endocarditis aguda, habiendo aumentado marcadamente su prevalencia en los últimos años. The International Collaboration on Endocarditis Merged Database (ICE-MD) es una base de datos proveniente de siete bases electrónicas de cinco países que contienen los datos de 2.212 casos de endocarditis infecciosa definitiva. De los pacientes con endocarditis sobre válvula nativa, 566, o sea el 34%, tenían una endocarditis debida a *S. aureus*. En el caso de la endocarditis sobre válvulas protésicas, el *S. aureus* es responsable del 23% de los casos. También se han referido en forma creciente casos de endocarditis aguda producidos por estreptococos grupo A, B, C y G.

En pacientes con un cuadro clínico compatible con una endocarditis aguda, y en los cuales no se obtiene crecimiento bacteriano durante los primeros días de incubación, se debe sospechar la presencia de especies *Haemophilus*, en particular *H. parainfluenzae*. En estos casos los cultivos deben mantenerse durante al menos dos semanas. El crecimiento de las especies *Haemophilus* en los

cultivos de sangre puede necesitar prolongados periodos de incubación.

Si los cultivos de sangre continúan siendo negativos luego de tiempos prolongados de incubación, se deben sospechar organismos inusuales tales como especies *Rochalimaea*, en particular en individuos que tienen gatos pequeños (*R. henselae*), y en mendigos (*R. quintana*). Otros agentes inusuales productores de endocarditis aguda con cultivo negativo son la *Coxiella burnetti*, *Bruceella species*, *Chlamydia species*, *Legionella pneumophila*, *Mycobacterium species*.

Aunque la mayoría de los casos de endocarditis infecciosa producidos por *S. aureus* son adquiridos en la comunidad, el aumento de la prevalencia de endocarditis por *S. aureus* asociada con el cuidado de la salud refleja en parte el uso creciente de procedimientos intervencionistas y dispositivos implantables. En una evaluación reciente de 329 pacientes consecutivos con endocarditis infecciosa entre 1993 y 1999, se demostró que el número de casos asociados con hemodiálisis, inmunosupresión y *S. aureus* se incrementó durante el periodo de estudio, mientras que la incidencia de infección debida a *S. viridans* disminuyó. La hemodiálisis se asoció en forma independiente con endocarditis causada por *S. aureus*. El aumento en el uso de dispositivos intravasculares es en parte responsable del número creciente de endocarditis nosocomiales por *S. aureus*. Se debe tener en cuenta que los pacientes con marcapasos permanentes o cardioversores implantables que desarrollan una bacteriemia por *S. aureus* también presentan un riesgo aumentado de endocarditis infecciosa y de infección asociada con el dispositivo cardiaco.

Las especies enterococo, estreptococo, diptheroides, especies Gram negativas y *Candida* son otra causa de endocarditis adquirida en el hospital.

La prevalencia de endocarditis por *S. aureus* asociada a catéteres intravasculares ha sido sometida a un gran debate desde que el autor reportó en 1977 ocho pacientes que tenían una endocarditis por *S. aureus* asociada con catéteres intravenosos infectados y no presentaban enfermedad valvular de base. Los investigadores de la Duke University analizaron recientemente el tema. Fueron identificados en forma prospectiva en un periodo de tres años 59 pacientes consecutivos con endocarditis infec-

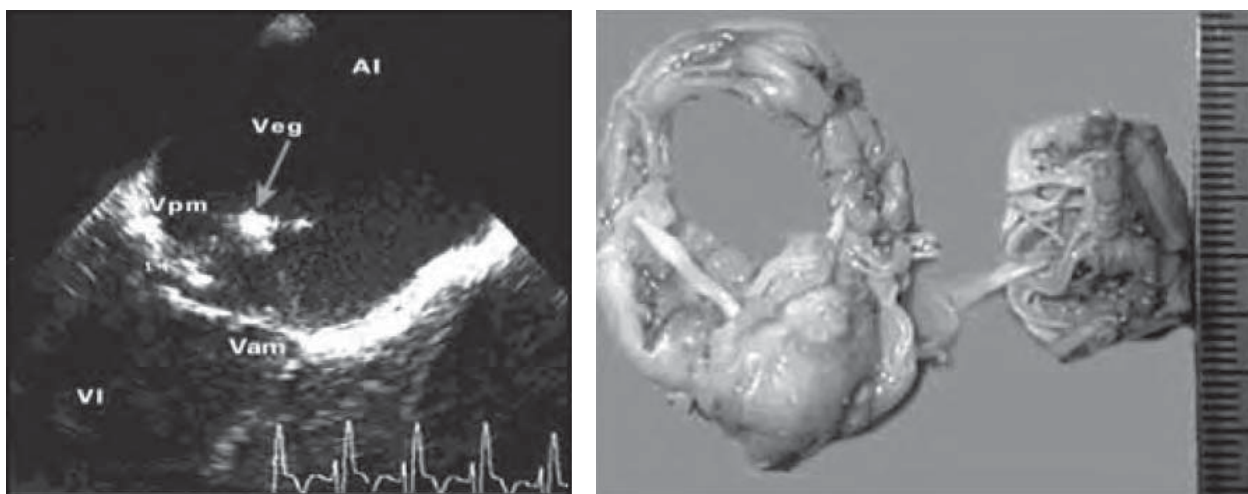


Fig. 109/1.- Ecocardiograma que muestra vegetación sobre valva posterior de la válvula mitral, con ruptura de la cuerda tendinosa. En la figura derecha se observa la pieza operatoria, con el grueso pannus en la válvula

ciosa definitiva por *S. aureus* según los criterios de Duke. Veintisiete (45,8%) de los 59 pacientes tenían una bacteriemia por *S. aureus* adquirida en el hospital. La fuente presunta de infección fue un dispositivo intravascular en el 50,8% de los pacientes. El ecocardiograma transtorácico reveló evidencias de endocarditis en 20 pacientes (33,9%), mientras que el ecocardiograma transesofágico reveló evidencias de endocarditis en 48 pacientes (81,4%).

El *S. aureus* es con mucho el agente causal más común de la endocarditis en los adictos a drogas intravenosas, infectando con frecuencia a la válvula tricúspide. Otros agentes causales en esta población son el Estreptococo grupo A, las especies de *Candida* y los bacilos Gram negativos.

Aunque el estafilococo coagulasa negativo es uno de los agentes más comunes de endocarditis sobre válvulas protésicas, el rol del mismo como patógeno en las válvulas nativas está bien documentado. Muchos de los pacientes con endocarditis sobre válvulas nativas presentan anomalías valvulares, en particular prolapso de la válvula mitral. El curso clínico es habitualmente indolente con una respuesta satisfactoria a la terapéutica médica o quirúrgica.

Recientemente, el *Staphylococcus lugdunensis*, una especie de estafilococo coagulasa negativo, ha sido informado como agente causal de endocarditis con un curso clínico agudo destructivo, con una alta incidencia de extensión perivalvular de la infección y diseminación a distancia, a pesar de la susceptibilidad *in vitro* a múltiples antibióticos. La diferenciación microbiológica del *S. lugdunensis* de otros estafilococos coagulasa negativos puede ser dificultosa.

Las endocarditis sobre válvulas protésicas se dividen tradicionalmente en precoces y tardías utilizando el día 60 luego de la cirugía como fecha de división. Los estafilococos coagulasa negativos son la causa más importante tanto de la endocarditis precoz como tardía, mientras que el *S. aureus* produce más casos de endocarditis precoz y el estreptococo más casos de endocarditis tardía. Las especies de *Candida*, *Aspergillus*, y varios bacilos Gram negativos, también son causa importante de endocarditis sobre válvulas protésicas. Se debe recordar que cualquier bacteria, hongo u otro microorganismo es capaz de causar una endocarditis sobre una válvula protésica.

Un análisis particular merecen los pacientes con endocarditis grave que requieren asistencia en terapia intensiva. En el estudio más voluminoso de un solo centro

(Mourvillier y col.) se comprobó que el *S. aureus* era el agente más frecuentemente aislado, siendo responsable del 58% de todos los patógenos. En adición, se observó que el 22% de las cepas de *S. aureus* fueron meticilino resistentes y todas ellas fueron adquiridas en el hospital. En el estudio de Delle Kart y col., que incluye 33 pacientes en tres unidades de terapia intensiva en Austria, el *S. aureus* fue responsable del 36% de los casos.

CUADRO CLÍNICO

El comienzo de la enfermedad en la endocarditis aguda habitualmente se encuentra dentro de la semana del inicio de los síntomas. La fiebre alta es un hallazgo común, pero en los ancianos la confusión con o sin fiebre puede ser el síntoma de presentación. La fiebre es un síntoma importante, pero el paciente puede no reconocer la presencia de una fiebre de poca intensidad. No existe una patente de fiebre característica en la endocarditis infecciosa, aunque es habitual que se produzca durante la tarde y la noche. En ocasiones, la fiebre es el único síntoma, en especial en pacientes con endocarditis sobre válvulas protésicas. Puede existir una sensación de escalofrío y perspiración, especialmente durante la noche. La fiebre puede estar ausente o ser mínima en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, debilidad extrema, insuficiencia renal crónica o insuficiencia hepática, empleo previo de antimicrobianos, endocarditis infecciosa causada por organismos poco virulentos o tratamiento concomitante con corticoides.

La endocarditis aguda habitualmente compromete las válvulas del corazón izquierdo, excepto en los drogadictos intravenosos, y puede presentarse como un cuadro clínico de rápida evolución compatible con una sepsis severa, caracterizado por fiebre alta, escalofríos, letargia o shock, con rápida disfunción cardíaca. Muchos de estos pacientes no tienen enfermedad cardíaca previa y pueden presentarse sin signos cardíacos o alternativamente con una insuficiencia valvular avanzada, aórtica, mitral o de ambas válvulas. Tales pacientes generalmente se deterioran rápidamente debido a la destrucción valvular progresiva, de modo que es importante establecer un rápido diagnóstico y tratamiento. Habitualmente, estas infecciones son debidas a patógenos virulentos tales como *S. aureus*, estreptococo β hemolítico o bacterias Gram negativas.

El comienzo de la endocarditis infecciosa nosocomial es habitualmente agudo, y los signos de endocarditis pueden estar ausentes. El diagnóstico es sugerido por la per-



Fig. 109/2.- Lesiones cutáneas múltiples en manos y miembros inferiores en paciente con endocarditis bacteriana aguda por *S. aureus*.

infartos sépticos (Fig. 109/5). El dolor y la rigidez en el área lumbar pueden ser a consecuencia de una miositis aguda.

LABORATORIO

En la endocarditis aguda es habitual la presencia de leucocitosis con predominio de polimorfonucleares, pero la anemia es infrecuente. La velocidad de eritrosedimentación está elevada, y puede permanecer así durante varias semanas luego de un tratamiento adecuado de la endocarditis.

El análisis de orina puede revelar la presencia de eritrocitos, y en ocasiones una macrohematuria. La proteinuria es un hallazgo común. Puede existir un trastorno de la función renal con aumento de la creatinina sérica. En pacientes graves por una endocarditis aguda por estafilococo puede detectarse una hiperbilirrubinemia.

Los cultivos de sangre son los exámenes de laboratorio más importantes para el diagnóstico de la endocarditis infecciosa. El rasgo característico de la endocarditis es la liberación constante de bacterias desde la vegetación infectada al torrente circulatorio, produciendo una bacteriemia persistente. Se deben tomar de tres a seis muestras de sangre para documentar una bacteriemia persistente. En los pacientes graves, los cultivos de sangre deben tomarse en un periodo de dos o tres horas antes de iniciar la terapéutica antibiótica empírica. En la endocarditis bacteriana, el microorganismo infectante crece en todos o en la mayoría de los cultivos. Sin embargo, en la endocarditis micótica, los cultivos de sangre pueden no positivizarse en los medios habituales. Se deben utilizar técnicas especiales si los cultivos de sangre de rutina no muestran crecimiento.

En ocasiones, un paciente puede tener un cuadro clínico compatible con una endocarditis bacteriana, pero en múltiples cultivos de sangre no se obtiene crecimiento. La razón más común para la persistencia de cultivos negativos es la administración de antibióticos antes de la toma de las muestras. En la mayoría de los pacientes se pueden obtener cultivos positivos cuando se suspenden los antibióticos. Los organismos de crecimiento lento o que requieren factores especiales para crecer, tales como

las especies de *Brucella*, pueden justificar los cultivos negativos si no se utilizan los medios adecuados. Para las especies *Haemophilus* se requieren periodos prolongados de incubación. En presencia de cultivos reiteradamente negativos, se debe sospechar la etiología micótica o por agentes extraños: *Coxiella burnetti*, *Bartonella sp.*, *Chlamydia sp.* Estos últimos organismos no crecen en los cultivos de sangre y el diagnóstico habitualmente se realiza por métodos serológicos.

Nuevos métodos diagnósticos, incluyendo el cultivo y la evaluación microbiológica de las vegetaciones, han permitido un mejor estudio de las endocarditis infecciosas con hemocultivos negativos. Sólo el 5 al 7% de los pacientes que tienen un diagnóstico de endocarditis infecciosa de acuerdo con criterios estrictos y que no han recibido antibióticos recientemente persistirán con hemocultivos estériles.

La reacción de polimerasa en cadena puede ser utilizada para identificar organismos que no cultivan, en las vegetaciones escindidas o en émbolos sistémicos. Esta metodología se ha utilizado para diagnosticar la endocarditis infecciosa producida por *Tropheryma whipplei* y especies de bartonella y es una herramienta prometedora para establecer el diagnóstico microbiológico en pacientes seleccionadas con hemocultivos negativos.

ECOCARDIOGRAFÍA

El ecocardiograma es fundamental para el diagnóstico y el manejo de pacientes con endocarditis infecciosa, incluyendo los hallazgos de una masa intracardiaca oscilante o una vegetación, un absceso anular, una dehiscencia parcial de una válvula protésica o una nueva regurgitación valvular como criterios mayores para el diagnóstico de la enfermedad (ver más adelante).

En las Fig. 109/6 a 109/11 se muestran distintos aspectos de la endocarditis bacteriana que pueden ser reconocidos adecuadamente por el ecocardiograma.

En todos los casos sospechosos de endocarditis infecciosa se debe realizar un ecocardiograma. De acuerdo al escenario clínico se realizará en primera instancia un ecocardiograma transtorácico (TTE) o trasesofágico (TEE). Si la sospecha clínica es relativamente baja y la imagen probablemente sea de buena calidad, como en la



Fig. 109/6.- Ecocardiograma transeofágico. Plano longitudinal de la válvula mitral. Vegetación de 11,3 mm en valva anterior.

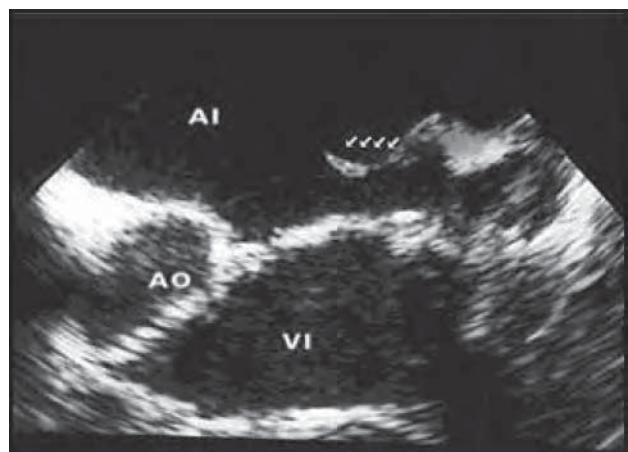


Fig. 109/7.- Ecocardiograma transeofágico. Plano transversal de la válvula mitral. Rotura de cuerda tendinosa. Las flechas muestran cómo durante la sístole la cuerda tendinosa rota y protruye en la aurícula izquierda.

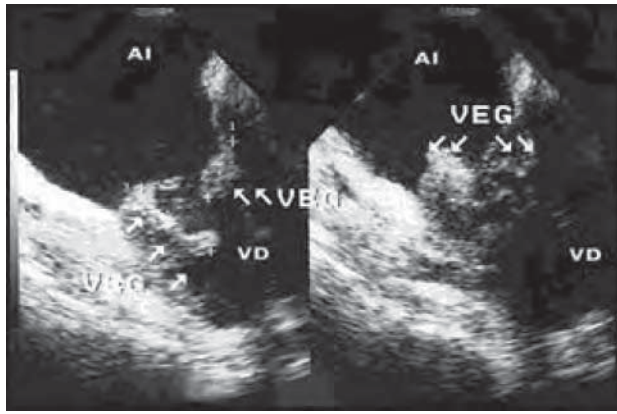


Fig. 109/8.- Ecocardiograma transesofágico. Plano transversal del tracto de entrada del ventrículo derecho. Las flechas señalan vegetaciones en la valva septal y en la valva anterior tricuspídeas.

mayoría de los niños, es razonable realizar un TTE. Si la probabilidad previa de endocarditis infecciosa es menor del 4%, un TTE negativo es costo/efectivo y clínicamen-

te satisfactorio para descartar la enfermedad.

Cuando la imagen es dificultosa o pobre, se debe considerar el TEE. En aquellas circunstancias en que se sospecha que se tendrá una mala ventana, incluyendo pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cirugía torácica reciente, obesidad mórbida u otras condiciones, se debe realizar de inicio un TEE. Si el TTE es negativo y la sospecha clínica continúa siendo baja, no es necesario realizar un TEE. Si el TTE muestra vegetaciones y el riesgo de complicaciones es bajo, es poco probable que un TEE modifique el manejo médico. Por otra parte, si la sospecha clínica de endocarditis infecciosa o de complicaciones es elevada (válvulas protésicas, bacteriemia estafilocócica, bloqueo AV reciente), un TTE no descartará una endocarditis y sus complicaciones potenciales, por lo que se debe realizar de inicio un TEE. Las investigaciones en adultos han demostrado que el TEE es más sensible que el TTE para la detección de vegetaciones y abscesos. En adición, en presencia de válvulas protésicas, la imagen trastorácica está dificultada por los componentes estructurales de la prótesis y es inadecuada para la evaluación del área perivalvular donde habitualmente se encuentra localizada la infección. Cuando el

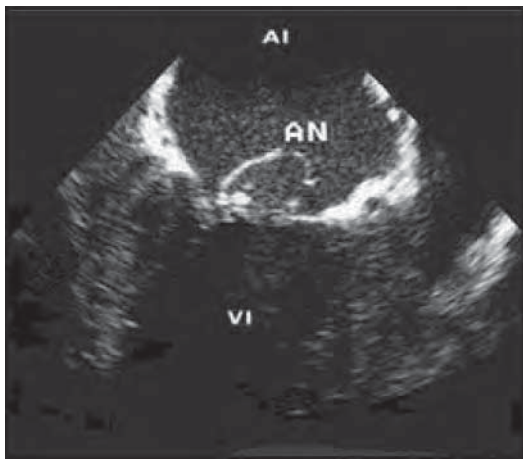


Fig. 109/9.- Ecocardiograma transesofágico. Endocarditis mitroaórtica. Seudo-aneurisma mitral roto en la aurícula izquierda.



Fig. 109/10.- Ecocardiograma transesofágico. Absceso cerrado en la fibrosa intervalar mitroaórtica.

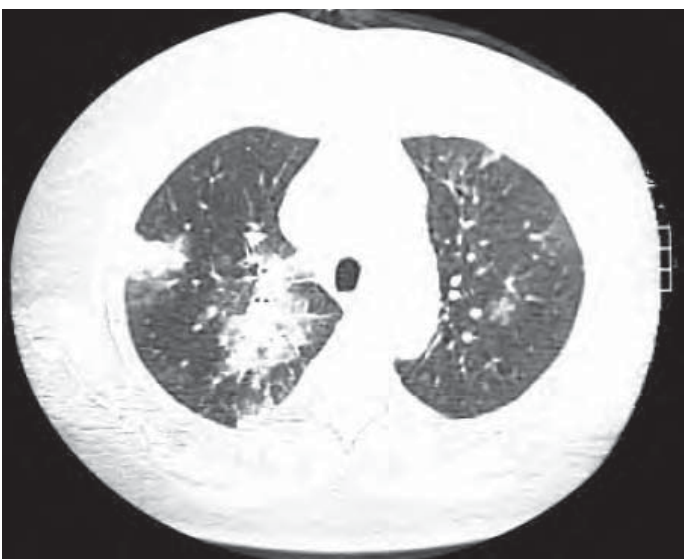


Fig. 109/11.- Ecocardiograma transesofágico. Endocarditis derecha secundaria a infección de catéter marcapaso. En la TAC de tórax se observan los infartos sépticos múltiples en el pulmón.

TEE no es posible o debe ser demorado, se debe realizar un TTE sin demora. Aunque el TTE no elimina en forma definitiva el diagnóstico de abscesos o vegetaciones, permite identificar los pacientes de alto riesgo y establecer decisiones terapéuticas. Algunos hallazgos, tales como las vegetaciones en la tricúspide o las anomalías del tracto de salida ventricular derecho, pueden en ocasiones ser mejor visualizados con un TTE que con un TEE.

Tanto el TEE como el TTE pueden producir resultados falsos negativos si las vegetaciones son pequeñas o han embolizado. Aun el TEE puede no visualizar inicialmente los abscesos perivalvulares, en particular cuando se realiza en forma precoz en la enfermedad. En forma similar, las fístulas perivalvulares y los pseudoaneurismas se desarrollan con el tiempo, y un estudio inicial negativo no excluye la posibilidad de este desarrollo. En estos casos es necesario repetir el TEE cuando se sospeche el desarrollo de complicaciones.

Se han descrito resultados falsos positivos con TEE o TTE cuando se observan anomalías valvulares que no se relacionan con la infección actual. Vegetaciones previas que quedan como cicatrices, cambios mixomatosos severos, o incluso estructuras normales tales como las excrescencias de Lambd pueden ser indistinguibles de cambios activos en las válvulas.

El diagnóstico clínico de extensión perivalvular de la endocarditis infecciosa es impreciso. La bacteriemia o la fiebre persistentes, la embolia recurrente, el bloqueo AV, la insuficiencia cardíaca congestiva o un soplo patológico nuevo en un paciente con endocarditis infecciosa puede sugerir tal extensión. El ecocardiograma transesofágico es más sensible que el ecocardiograma transtorácico para definir la extensión perivalvular de la endocarditis infecciosa y para reconocer la presencia de abscesos miocárdicos. El ecocardiograma transesofágico con ecoDoppler color también puede demostrar la distinta patente de flujo de fístulas, pseudoaneurismas o abscesos y es más sensible que el ecocardiograma transtorácico para identificar perforaciones valvulares.

Un problema particular lo plantea el diagnóstico de endocarditis infecciosa en el contexto de una bacteriemia por *Staphylococcus aureus*. En varios estudios recientes se ha comprobado que en los pacientes con bacteriemia por *S. aureus*, hasta el 15% pueden presentar endocarditis infecciosa definitiva, siendo la frecuencia de endocarditis infecciosa similar sea que la bacteriemia se asocie o no con un catéter intravascular. Los factores asociados con un aumento de probabilidad de endocarditis infecciosa en pacientes con bacteriemia por *S. aureus* incluyen la adquisición comunitaria, la ausencia de un foco primario, la presencia de secuelas metastásicas, y la persistencia de la fiebre o de la bacteriemia por más de tres días luego de la remoción del catéter. Estudios recientes sugieren que el uso del ecocardiograma transesofágico para determinar la duración apropiada de la terapéutica en pacientes con bacteriemia por *S. aureus* asociada a catéter intravascular es más costo efectivo que un intento empírico de tratamiento durante dos o cuatro semanas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la endocarditis aguda puede ser difícil, especialmente si las manifestaciones clínicas son inespecíficas. En un paciente que está clínicamente séptico, pero que no presenta una fuente obvia de sepsis, se deben obtener al menos dos cultivos de sangre dentro de

una o dos horas y se deben cultivar otros materiales apropiados. La terapéutica empírica debe incluir un antibiótico efectivo contra *S. aureus*. La endocarditis aguda puede ser rápidamente fatal excepto que se realice el diagnóstico y se instituya un pronto tratamiento. En pacientes que presentan cultivos positivos en sangre para *S. aureus* y no tienen una puerta de entrada obvia, la endocarditis debe ser fuertemente sospechada. Se debe tener un alto grado de sospecha clínica para el diagnóstico de la endocarditis aguda. Muchos pacientes con endocarditis por *S. aureus* no son diagnosticados clínicamente y el diagnóstico se realiza en la autopsia.

El diagnóstico de la endocarditis asociada con catéteres intravasculares es muy dificultoso. Antes de la generalización de la ecocardiografía, la mitad de los pacientes sólo eran diagnosticados en la autopsia. En la actualidad, el ecocardiograma transesofágico se debe utilizar en forma rutinaria en pacientes con bacteriemia por *S. aureus* asociada con catéteres intravenosos. Sin el TEE, la endocarditis es prácticamente imposible de diagnosticar en esta situación clínica.

Los investigadores de la Duke University publicaron en el año 1994 un conjunto de criterios para el diagnóstico de la endocarditis infecciosa (Durak y col.). Estos criterios sólo deben ser considerados como guías para el diagnóstico. El juicio clínico continúa siendo el elemento más importante para el diagnóstico de la endocarditis. En efecto, debido a que la endocarditis infecciosa es una enfermedad heterogénea con una presentación clínica muy variable, no se considera suficiente el empleo exclusivo de los criterios.

Li y col., sugirieron las siguientes modificaciones a los criterios de Duke: 1) la categoría "endocarditis infecciosa posible" debe ser definida por la presencia de al menos un criterio mayor y un criterio menor o tres criterios menores, 2) el criterio menor "ecocardiograma consistente con endocarditis infecciosa pero que no aplica para criterios mayores" debe ser eliminado dada el amplio uso del ecotransesofágico, 3) la bacteriemia debida a *S. aureus* debe ser considerada un criterio mayor, independientemente que la infección sea adquirida en un hospital o exista una fuente removible de infección, y 4) la serología positiva para fiebre Q debe ser considerada un criterio mayor (Tablas 109/1A y 109/1B).

COMPLICACIONES

Aun cuando la endocarditis aguda sea diagnosticada y tratada correctamente, el riesgo de complicaciones asociadas es elevado. En el 20 al 50% de los pacientes con endocarditis infecciosa por *S. aureus* se produce insuficiencia cardíaca, la que se asocia con mal pronóstico. Las manifestaciones neurológicas ocurren en aproximadamente el 30% de los pacientes con endocarditis por *S. aureus*, y también se acompañan de una elevada mortalidad. Los abscesos paravalvulares cardíacos son una complicación devastadora de la endocarditis por *S. aureus*.

Complicaciones cardíacas

La insuficiencia cardíaca congestiva y los eventos neurológicos tienen una significativa influencia sobre el pronóstico de la endocarditis infecciosa. La causa habitual de insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes con endocarditis infecciosa es el daño valvular agudo inducido por la infección, bajo la forma de una perforación valvular, ruptura de una cuerda tendinosa mitral, obstrucción

Tabla 109/1A.- Definición de la endocarditis infecciosa de acuerdo a los criterios de Duke modificados.

Endocarditis infecciosa definitiva**Criterios patológicos**

Microorganismos demostrados por cultivo o examen histológico de una vegetación, una vegetación que ha embolizado, o un espécimen de un absceso intracardiaco; o Lesiones patológicas: vegetación o abscesos intracardiacos confirmados por examen histológico que demuestren endocarditis aguda

Criterios clínicos

Dos criterios mayores; o
Un criterio mayor y tres criterios menores; o
Cinco criterios menores

Endocarditis infecciosa posible

Un criterio mayor y un criterio menor; o tres criterios menores

Rechazada

Diagnóstico firme alternativo que explica las evidencias clínicas; o
Resolución del síndrome de endocarditis infecciosa con terapia antibiótica de menos de cuatro días de duración; o
Ausencia de evidencia patológica de endocarditis infecciosa en la cirugía o la autopsia, con tratamiento antibiótico de menos de cuatro días de duración; o
Ausencia de criterios de endocarditis infecciosa posible

valvular por vegetaciones voluminosas, o *shunts* intracardiacos por tractos fistulosos o dehiscencia protésica. La insuficiencia cardiaca también se puede presentar en forma insidiosa, a pesar de un tratamiento adecuado, como resultado de un agravamiento progresivo de la insuficiencia valvular o por disfunción ventricular. Rara vez, el embolismo de fragmentos o de vegetaciones puede producir un infarto de miocardio e insuficiencia cardiaca subsiguiente. La infección de la válvula aórtica se asocia más frecuentemente con insuficiencia cardiaca congestiva que la infección de la válvula mitral, siendo la insuficiencia valvular aórtica la causa mas frecuente de insuficiencia cardiaca.

La extensión de la endocarditis más allá del anillo valvular es predictiva de una elevada mortalidad, desarrollo de insuficiencia cardiaca, y la necesidad de cirugía. Las cavidades perivalvulares se forma cuando la infección anular se disemina hacia los tejidos contiguos. En la endocarditis de la válvula aórtica, esto generalmente ocurre a través de la porción más débil del anillo, que está próxima al septum membranoso y al nódulo auriculoventricular. Los abscesos paravalvulares se pueden manifestar como varias formas de bloqueo cardiaco como consecuencia del compromiso del tejido de conducción. Los datos clínicos para el diagnóstico de la extensión perivalvular de la endocarditis infecciosa son inadecuados. El ecocardiograma transesofágico es el método de diagnóstico más adecuado para el reconocimiento de los abscesos paravalvulares, que se pueden manifestar por: 1) engrosamiento del anillo aórtico anterior o posterior, 2) densidad perivalvular mayor de 14 mm en el septum interventricular, 3) aneurismas o rupturas del seno de Valsalva, y 4) motilidad anormal de las válvulas protésicas. Los abscesos paravalvulares con o sin extensión al tejido de conducción cardiaco contiguo se asocian con una incidencia de muerte de más del 75% si no se tratan quirúrgicamente, por lo que estos pacientes deben ser rá-

Tabla 109/1B. Definición de términos utilizados en los criterios modificados de Duke para el diagnóstico de endocarditis infecciosa

Criterios mayores:

- Cultivos positivos en sangre para endocarditis infecciosa: Microorganismos típicos para endocarditis infecciosa de dos cultivos separados de sangre:
 - Estreptococo viridans*, *Streptococcus bovis*; grupo HACEK**; *Staphylococcus aureus*; o enterococo adquirido en la comunidad en ausencia de un foco primario; o
 - Cultivos en sangre persistentemente positivos, definidos por la recuperación de un microorganismo consistente con endocarditis infecciosa de:
 - Cultivos positivos tomados con más de 12 horas de diferencia; o
 - Todos de tres o la mayoría de cuatro o más cultivos de sangre tomados por separado, con una diferencia entre ellos de no menos de una hora
 - Cultivo en sangre único positivo para *Coxiella burnetii* o un título de anticuerpo IgG antifase 1 de >1:800
- Evidencia de compromiso endocárdico:
 - Ecocardiograma positivo para endocarditis infecciosa:
 - Masa oscilante intracardiaca, en las válvulas o las estructuras de soporte, o en la emergencia de un jet de regurgitación, o en un material implantado, en ausencia de una explicación anatómica alternativa, o
 - Abscesos, o
 - Dehiscencia nueva o parcial en una válvula protésica, o
 - Nueva regurgitación valvular: el aumento o el cambio de un soplo preexistente no es suficiente

Criterios menores:

- Predisposición: factores predisponentes cardiacos o uso de drogas intravenosas
- Fiebre $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$
- Fenómenos vasculares: émbolos arteriales mayores, infarto pulmonar séptico, aneurismas micóticos, hemorragia intracraneal, hemorragia conjuntival, lesiones de Janeway
- Fenómenos inmunológicos: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth, presencia de factor reumatoideo
- Evidencia microbiológica: cultivos positivos en sangre, pero que no reúnen los criterios mayores anotados***; o evidencia serológica de una infección activa con organismos consistentes con endocarditis infecciosa

* Incluyendo las cepas con variantes nutricionales

** HACEK = *Haemophilus spp*, *Actinobacillus actinomycetamcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella spp*, *Kingella kingae*

*** Excluyendo cultivos positivos únicos para estafilococo coagulasa-negativo u organismos que no producen endocarditis

pidamente evaluados con el fin de establecer la conducta terapéutica más adecuada.

La pericarditis puede producirse como complicación de un infarto de miocardio debido a la embolización coronaria.

Complicaciones neurológicas

Hasta el 65% de los eventos embólicos en la endocarditis infecciosa involucran el sistema nervioso central, y las complicaciones neurológicas acompañan del 20 al 40% de los pacientes con endocarditis infecciosa. Un acciden-

te cerebrovascular agudo en un paciente con fiebre y enfermedad valvular cardíaca sugiere la posibilidad de una endocarditis infecciosa. La incidencia de eventos embólicos en pacientes con endocarditis infecciosa disminuye rápidamente luego de la iniciación de una terapéutica antibiótica efectiva.

Los aneurismas micóticos resultan de la embolización séptica de vegetaciones en los *vasa vasorum* arteriales del espacio intraluminal, con la subsiguiente diseminación de la infección hacia la íntima y la pared vascular. La presentación clínica de pacientes con aneurismas micóticos intracraneanos es muy variable. Los pacientes pueden presentar cefalea localizada severa, alteración del sensorio, o déficits neurológicos focales tales como hemianopsia o neuropatías craneales; los signos o síntomas neurológicos pueden sugerir una lesión ocupante de espacio o un evento embólico. Algunos aneurismas sangran lentamente antes de la ruptura y producen signos meníngeos mínimos. En otros pacientes, no hay signos premonitorios y la enfermedad debuta con una hemorragia subaracnoidea o intraventricular. En ausencia de signos o síntomas clínicos, no está justificada la evaluación rutinaria con estudios por imágenes. Los exámenes propuestos para el reconocimiento de estas lesiones son la tomografía de cráneo con contraste o la resonancia

magnética por imágenes (Fig. 109/12, 109/13 y 109/14); estas técnicas tienen una sensibilidad del 90 al 95% para el reconocimiento del sangrado intracerebral y pueden identificar la localización de un aneurisma. El estándar de la evaluación continúa siendo la arteriografía cerebral de cuatro vasos.

Los aneurismas pueden curar con terapéutica médica. Bingham y col. informaron que el 52% de los aneurismas se resolvieron entre el angiograma inicial y el de control con tratamiento antibiótico. En un 29% adicional se demostró una reducción del tamaño de la lesión, pero en el 19% de los casos el aneurisma creció. Los riesgos del tratamiento quirúrgico dependen de la edad del paciente, las condiciones comórbidas asociadas y la localización del aneurisma. Recientemente, el tratamiento endovascular de los aneurismas se ha utilizado como una alternativa al clipado quirúrgico. La naturaleza menos invasiva del tratamiento endovascular es una ventaja, permitiendo el tratamiento de pacientes que son pobres candidatos para la intervención.

Embolias sistémicas y abscesos metastásicos

El embolismo sistémico es una complicación frecuente de la endocarditis infecciosa involucrando más frecuentemente el sistema nervioso central, el bazo, el riñón, el

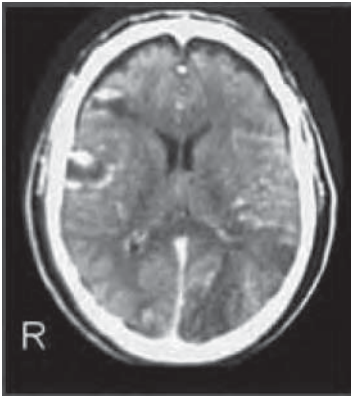


Fig. 109/12.- TAC de cráneo. Abscesos cerebrales múltiples.

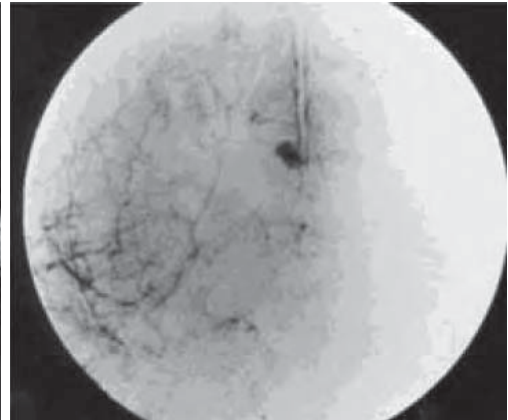
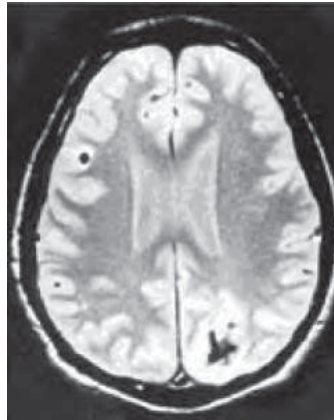


Fig. 109/13.- RMI y arteriografía cerebral. Aneurismas micóticos.

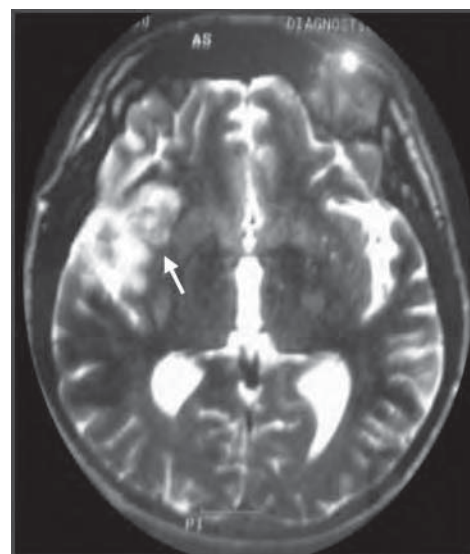
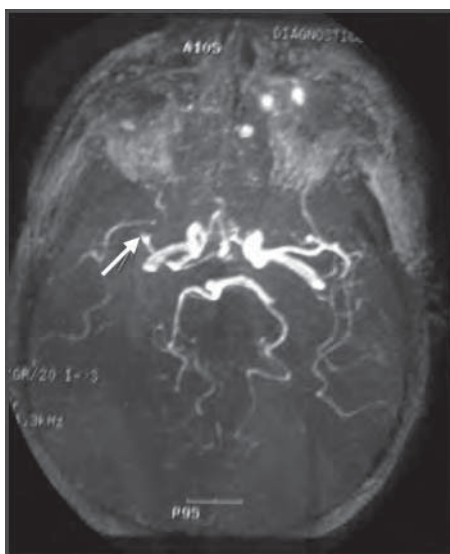


Fig. 109/14.- Angio RMI de cráneo. Paciente con endocarditis sobre prolapso mitral que debuta con un accidente cerebrovascular por obstrucción de una rama de la arteria silviana derecha.

hígado y las arterias ilíacas o mesentéricas. Hasta el 65% de los eventos embólicos involucran el sistema nervioso central, y más del 90% de los émbolos en el sistema nervioso se localizan en la distribución de la arteria cerebral media. La mayor incidencia de complicaciones embólicas se observa con las infecciones de las válvulas aórtica y mitral, y en endocarditis por *S. aureus*, *Candida*, especies HACEK y organismos *Abiotrophia*. Los émbolos pueden ocurrir durante el diagnóstico, durante la terapéutica o después de completar el tratamiento, aunque la mayoría de los émbolos se desplazan dentro de las primeras dos a cuatro semanas de tratamiento antimicrobiano.

Varios factores se han asociado con un aumento del riesgo de embolización, incluyendo las características ecocardiográficas de la vegetación (tamaño, movilidad, localización, ecogenicidad, evolución bajo terapéutica) y otros factores biológicos y microbiológicos. Algunos estudios han sugerido que la localización de la vegetación en la válvula mitral se asocia con mayor riesgo embólico. El tamaño de la vegetación, sin embargo, es claramente el predictor más importante de embolismo. Varios estudios recientes han confirmado la relación entre el tamaño de la vegetación y el riesgo de embolización, particularmente cuando la vegetación tiene más de 10 mm de diámetro y es móvil. En adición, se ha observado que las vegetaciones mayores de 15 mm de diámetro se asocian con un riesgo de mayor mortalidad al año. Finalmente, otro hallazgo importante es el momento del riesgo embólico. El riesgo de embolismo es muy alto durante los primeros días que siguen al diagnóstico, disminuye rápidamente bajo tratamiento antibiótico, y se hace muy bajo 15 días después del inicio de dicho tratamiento.

Abscesos esplénicos

Se puede producir un absceso esplénico por la invasión bacteriana de un área previamente infartada o por la impactación directa de un émbolo séptico. La mayoría de los abscesos esplénicos son producidos por *S. viridans* o *S. aureus*. Aunque el infarto esplénico es una complicación común de la endocarditis izquierda (40% de los casos), se estima que sólo el 5% de los pacientes con infarto esplénico desarrollan un absceso. Los abscesos esplénicos pueden ser causa de fiebre prolongada y pueden producir irritación diafragmática con dolor pleurítico, dolor abdominal y esplenomegalia. La ruptura esplénica con hemorragia es una rara complicación del infarto. La TAC abdominal, la MRI y la arteriografía abdominal permiten el diagnóstico de las lesiones esplénicas con una sensibilidad y especificidad del 90 al 95%.

La diferenciación entre absceso esplénico e infarto puede ser dificultosa. El infarto generalmente se asocia con mejoría clínica y radiográfica durante el tratamiento antibiótico apropiado. La persistencia de sepsis, cultivos positivos recurrentes o persistencia o aumento del tamaño del defecto esplénico en TAC o RMI sugiere la presencia de un absceso. El tratamiento definitivo es la esplenectomía. En lo posible, la esplenectomía debe ser realizada antes del reemplazo valvular para mitigar el riesgo de infección de la válvula protésica como resultado de la bacteriemia a partir del absceso.

Infecciones metastásicas

Los pacientes con endocarditis que tienen prótesis articulares están particularmente expuestos al desarrollo de infecciones metastásicas. En un estudio reciente de 53

pacientes con bacteriemia por *S. aureus* que presentaban prótesis articulares, el 34% desarrolló infección de la prótesis durante o después del episodio de bacteriemia.

Endocarditis protésica

La endocarditis sobre válvulas protésicas habitualmente se localiza en el anillo y produce un absceso en la línea de sutura entre la prótesis y el anillo valvular (Fig. 109/15). Esto resulta en una pérdida paravalvular y una dehiscencia parcial o completa de la válvula. En adición, las vegetaciones pueden dificultar parcial o completamente el movimiento de las hojas valvulares, resultando en una severa regurgitación, o en raros casos, la obstrucción valvular. Obviamente, estas complicaciones severas de la endocarditis sobre válvulas protésicas requieren una pronta solución quirúrgica.

Shock séptico

El shock séptico no ha sido reconocido como una complicación frecuente en pacientes con endocarditis infecciosa, pero en el estudio de Mourvillier, que incluyó 228 pacientes con endocarditis asistidos en terapia intensiva, la frecuencia de esta grave complicación alcanzó al 26% de los pacientes, y la misma generalmente ocurrió durante la fase bacteriémica de la endocarditis aguda por *S. aureus*.

Embolismo pulmonar séptico

Los drogadictos intravenosos con infección de la válvula tricúspide con frecuencia se presentan con embolias pulmonares sépticas, que en general son mal diagnosticadas como neumonías, especialmente si se desconoce la adición. Estos pacientes se presentan con dolor torácico y múltiples infiltrados en la radiografía de tórax. En las radiografías seriadas, las lesiones pueden desaparecer apareciendo nuevas; algunos infiltrados pueden progresar a la cavitación.

Otros potenciales pacientes para el desarrollo de endocarditis derecha son aquellos que tienen catéteres o alambres en el corazón derecho para accesos intravenosos, marcapasos o defibriladores. La mayoría de las complicaciones son debidas a la contaminación en el momento de la colocación. Estas infecciones pueden ser indolentes, y afectar tanto las paredes cavitarias como el cuerpo extra-

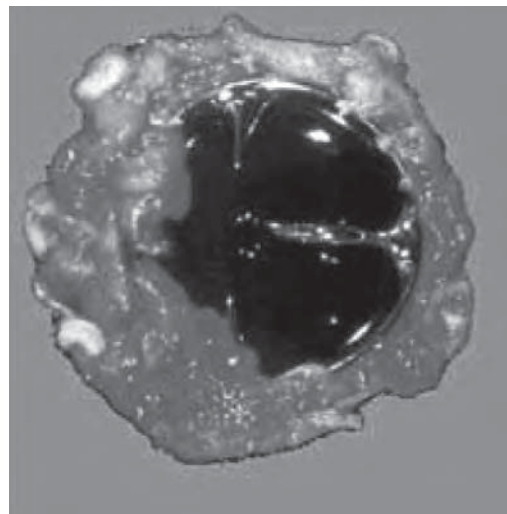


Fig. 109/15.- Endocarditis sobre válvula protésica.

ño en sí mismo, que puede fijarse a la pared del ventrículo derecho y hacer muy difícil su extracción. En estos casos, es habitual que en el momento de la extracción se produzcan embolias pulmonares (Fig. 109/11).

PRONÓSTICO

En la era preantibiótica, la endocarditis bacteriana era siempre fatal. Con el advenimiento de los antibióticos, la mortalidad disminuyó al 24 al 60%, siendo la insuficiencia cardíaca la causa principal de muerte. Durante las últimas tres décadas, una serie de estudios han sugerido que la cirugía valvular debe ser considerada en aquellos pacientes que presentan complicaciones que agravan el pronóstico.

Recientemente, Hasbun y col., establecieron un escore de riesgo de mortalidad en pacientes con endocarditis complicada. En este modelo, la alteración del estado mental, la presencia de comorbilidad, la presencia de insuficiencia cardíaca moderada a severa, la etiología por *S. aureus* y otros estreptococos no viridans, constituyen factores de riesgo independientes asociados con la mortalidad a seis meses. La terapéutica médica sin reemplazo valvular también constituye un factor asociado con la mortalidad a seis meses en pacientes con endocarditis complicada.

La incidencia de mortalidad en pacientes con endocarditis infecciosa varía de acuerdo con una serie de factores: el agente causal (4 a 16% de mortalidad para el *S. viridans* y el *S. bovis*, 15 a 25% para el enterococo, 25 a 47% para el *S. aureus*, 5 a 37% para la fiebre Q, y más del 50% para la *P. aeruginosa*, enterobacterias u hongos); la

presencia de complicaciones o condiciones coexistentes (insuficiencia cardíaca, eventos neurológicos, insuficiencia renal, severa inmunosupresión); el desarrollo de una extensión perivalvular o un absceso de miocardio; y el uso de terapéutica combinada médica y quirúrgica en los pacientes apropiados. La mortalidad promedio para todos los tipos de endocarditis continúa siendo alta, 20 a 25%, resultando la muerte primariamente de un evento embólico en el sistema nervioso central o un deterioro hemodinámico. La mortalidad para la endocarditis del lado derecho en los drogadictos intravenosos es generalmente baja, de aproximadamente el 10%.

En el estudio de Mourvillier, que incluyó 228 pacientes con endocarditis bacteriana que requirieron asistencia en terapia intensiva, la mortalidad alcanzó al 45%, siendo del 56% en los casos de endocarditis sobre válvula protésica. También se observó una mortalidad del 31% en pacientes con endocarditis derecha, aunque esta forma de infección se considera de buen pronóstico, al menos en drogadictos intravenosos.

PRINCIPIOS DE TRATAMIENTO

La mayoría de los pacientes con endocarditis infecciosa son potencialmente curables. Es importante establecer el diagnóstico clínico en forma precoz e identificar correctamente al microorganismo causal, de modo de poder prescribir un régimen antibiótico adecuado. Debe ser determinada la susceptibilidad antimicrobiana de los antibióticos a utilizar. En general, se requieren altas dosis de antibióticos bactericidas durante un periodo prolongado de tiempo para lograr la curación de la enfermedad. Es

Tabla 109/2.- Terapéutica de la endocarditis sobre válvula nativa causada por *Streptococcus viridans* altamente susceptible a la penicilina y *Streptococcus bovis* (CIM $\leq 0,12$ $\mu\text{g/ml}$)

Régimen	Dosis y ruta	Duración (semanas)	Comentario
Penicilina G sódica	12-18 M U/24 hs/IV continua o en 4 a 6 dosis	4	Preferible en pacientes mayores de 65 años y/o pacientes con deterioro de la función renal o alteración del VIII par
Ceftriazona	2 g/24 h IM/IV en 1 dosis	4	
Penicilina G sódica	12-18 M U/24 hs continua o en 4 a 6 dosis	2	Este régimen no se debe utilizar en pacientes con abscesos cardíacos o extracardíacos o con ClCr <20 mL/min, deterioro VIII par, infección por <i>Abiotrophia</i> , <i>Granulicatella</i> o <i>Gemella</i> ssp; el dosaje de gentamicina debe ser ajustado para obtener una dosis pico de 3-4 $\mu\text{g/ml}$ y valle <1 $\mu\text{g/ml}$ cuando se utilizan 3 dosis diarias
Ceftriazona	2 g/24 h IV/IM en una dosis	2	
más			
Gentamicina	3 mg/kg/24 hs IV/IM en una o tres dosis	2	
Vancomicina	30 mg/kg/24 hs IV en dos dosis iguales que no excedan 2 g/24 hs	4	Sólo en pacientes que no toleran penicilina o ceftriazona; la dosis debe ser ajustada para obtener un valor pico de 30-45 $\mu\text{g/ml}$ y un valor en el valle de 10-15 $\mu\text{g/ml}$

Tabla 109/3.- Terapéutica de la endocarditis sobre válvula nativa causada por *Streptococcus viridans* y *Streptococcus bovis* relativamente resistentes a la penicilina (CIM $>0,12$ $\mu\text{g/ml}$).

Régimen	Dosis y ruta	Duración (semanas)	Comentario
Penicilina G sódica	24 M U/24 hs/IV continua o en 4 a 6 dosis	4	Pacientes con endocarditis producida por cepas resistentes a la penicilina (CIM $>0,5$ $\mu\text{g/ml}$) deben ser tratados con régimen de endocarditis por enterococo
Ceftriazona	2 g/24 h IM/IV en 1 dosis	4	
más			
Gentamicina	3 mg/kg/24 horas IV/IM en 1 dosis	2	
Vancomicina	30 mg/kg/24 hs IV en dos dosis iguales que no excedan 2 g/24 hs	4	Sólo en pacientes que no toleran penicilina o ceftriazona

recomendable utilizar un antibiótico que inhiba la síntesis de la pared bacteriana, y en ciertas circunstancias, se debe adicionar un aminoglucósido que tiene efecto sinérgico.

En las Tablas 109/2 a 109/12 se indican los regímenes antibióticos recomendados para el tratamiento de la endocarditis infecciosa causada por diferentes microorganismos infectantes. En los casos de endocarditis asociada con catéteres intravasculares infectados, los mismos deben ser retirados rápidamente.

Recientemente se han establecido tres criterios fundamentales para el tratamiento de la endocarditis infecciosa. Primero, el conteo de días de duración recomendada de terapéutica debe comenzar en el primer día en que los cultivos de sangre se negativizan en los casos en que los cultivos iniciales fueron positivos. Al menos dos conjuntos de hemocultivos deben ser obtenidos cada 24 a 48 horas hasta que la infección de la sangre sea eliminada. Segundo, en pacientes con endocarditis sobre válvula nativa que son sometidos a resección valvular con reemplazo protésico, el régimen de tratamiento postoperatorio debe ser uno de los recomendados para el tratamiento de infección sobre válvula protésica mas que alguno de los recomendados para el tratamiento de infección sobre válvulas nativas. Si el tejido resecado es bacteriológicamente positivo, se debe realizar un curso completo de tera-

péutica antimicrobiana luego de la resección valvular. Si el tejido resecado es negativo, la duración del tratamiento debe ser la recomendada para la infección sobre válvula protésica menos el tiempo que se realizó tratamiento para la infección sobre la válvula nativa previo al reemplazo. Tercero, en regímenes que contienen una terapéutica antimicrobiana combinada, es importante administrar los agentes al mismo tiempo o estrechamente relacionados temporalmente para maximizar el efecto sinérgico sobre los agentes infectantes.

La prevalencia creciente de *S. aureus* meticilino resistentes (MRSA) tanto en el hospital como en la comunidad, y el advenimiento de algunas cepas de *S. aureus* resistentes o de sensibilidad intermedia para vancomicina han hecho mandatorio el desarrollo de nuevos antimicrobianos con actividad contra estas cepas resistentes. La elevada virulencia y las graves complicaciones hacen necesario que el tratamiento de la endocarditis por *S. aureus* se lleve a cabo con agentes que sean rápidamente bactericidas, penetren bien en las vegetaciones endocárdicas, y sean bien tolerados durante cursos prolongados de tratamiento. Las penicilinas antiestafilocócicas, y en nuestro medio las cefalosporinas de primera generación, continúan siendo el tratamiento de elección para la endocarditis por *S. aureus* meticilino sensible. Si bien la vancomicina es la droga de elección para el tratamiento de

Tabla 109/4.- Terapéutica para endocarditis sobre válvulas protésicas u otro material protésico causados por *Streptococcus viridans* o *Streptococcus bovis* susceptibles a Penicilina (CIM $\leq 0,12$ $\mu\text{g}/\text{ml}$)

Régimen	Dosis y ruta	Duración (semanas)	Comentario
Penicilina G sódica o Ceftriazona con o sin Gentamicina	24 M U/24 hs/IV continua o en 4 a 6 dosis 2 g/24 h IM/IV en 1 dosis 3 mg/kg/24 hs IV/IM en una dosis	6 6 2	Penicilina o ceftriazona con gentamicina no ha demostrado un índice de cura superior comparado con monoterapia con penicilina o ceftriazona en pacientes con cepas altamente susceptibles. No se debe administrar gentamicina en pacientes con CICr <30 mL/min
Vancomicina	30 mg/kg/24 hs IV en dos dosis iguales que no excedan 2 g/24 hs	6	Sólo en pacientes que no toleran penicilina o ceftriazona

Tabla 109/5.- Terapéutica para endocarditis sobre válvulas protésicas u otro material protésico causados por *Streptococcus viridans* o *Streptococcus bovis* resistentes a Penicilina (CIM $>0,12$ $\mu\text{g}/\text{ml}$)

Régimen	Dosis y ruta	Duración (semanas)	Comentario
Penicilina G sódica o Ceftriazona con Gentamicina	24 M U/24 hs/IV continua o en 4 a 6 dosis 2 g/24 h IM/IV en 1 dosis 3 mg/kg/24 hs IV/IM en una dosis	6 6 2	
Vancomicina	30 mg/kg/24 hs IV en dos dosis iguales que no excedan 2 g/24 hs	6 semanas	Sólo en pacientes que no toleran penicilina o ceftriazona

Tabla 109/6.- Terapéutica para endocarditis causada por *Staphylococcus* en ausencia de material protésico.

Régimen	Dosis y ruta	Duración	Comentario
Oxacilino-sensibles Cefazolina	6 g/24 hs/IV en tres dosis iguales	6 semanas	Las cefalosporinas deben evitarse en pacientes con reacciones anafilactoideas a β lactámicos
con o sin Gentamicina	3 mg/kg/24 hs IV/IM en dos o tres dosis iguales	3 a 5 días	
Oxacilino-resistentes Vancomicina	30 mg/kg/24 hs IV en dos dosis iguales que no excedan 2 g/24 hs	6 semanas	La dosis debe ser ajustada para obtener un valor pico de 30-45 $\mu\text{g}/\text{ml}$ y un valor en el valle de 10-15 $\mu\text{g}/\text{ml}$

Tabla 109/7.- Terapéutica para la endocarditis sobre válvulas protésicas causadas por *Staphylococcus aureus*.

Régimen	Dosis y ruta	Duración	Comentario
Oxacilino-sensibles			
Cefazolina	6 g/24 hs/IV en tres dosis iguales	≥6 semanas	Las cefalosporinas deben evitarse en pacientes con reacciones anafilactoideas a β lactámicos; en cuyo caso deben ser reemplazadas por vancomicina
más Rifampicina	900 mg/24 hs(IV-oral en tres dosis iguales)	≥6 semanas	
más Gentamicina	3 mg/kg/24 hs IV/IM en dos o tres dosis iguales	2 semanas	
Oxacilino-resistentes			
Vancomicina	30 mg/kg/24 hs IV en dos dosis iguales que no excedan 2 g/24 hs	≥6 semanas	La dosis de vancomicina debe ser ajustada para obtener un valor pico de 30-45 µg/ml y un valor en el valle de 10-15 µg/ml
más Rifampicina	900 mg/24 hs(IV-oral en tres dosis iguales)	≥6 semanas	
más Gentamicina	3 mg/kg/24 hs IV/IM en dos o tres dosis iguales	2 semanas	

La gentamicina debe ser administrada en estrecha proximidad a la vancomicina o cefazolina.

Tabla 109/8.- Terapéutica para endocarditis sobre válvula nativa o protésica producida por enterococo.

Régimen	Dosis y ruta	Duración (semanas)	Comentario
Ampicilina sódica	12 g/24 hs/IV en 6 dosis iguales	4-6	Válvula nativa: 4 semanas en pacientes con síntomas de ≤ de 3 meses; 6 semanas para pacientes con síntomas > de 3 meses
o Penicilina G sódica	18-30 M U/24 hs continua o en 6 dosis iguales	4-6	
más Gentamicina	3 mg/kg/24 hs IV/IM en tres dosis iguales	4-6	Válvula protésica u otro material protésico: se recomienda mínimo 6 semanas de tratamiento
Vancomicina	30 mg/kg/24 hs IV en dos dosis iguales que no excedan 2 g/24 hs	6	Sólo en pacientes que no toleran penicilina o ampicilina Se recomiendan 6 semanas de vancomicina debido a su disminuida actividad contra enterococo
más Gentamicina	3 mg/kg/24 hs IV/IM en tres dosis iguales	6	

Si la cepa es resistente a gentamicina pero susceptible a estreptomina se utilizará estreptomina 15 mg/kg/24 hs IM/IV dividida en dos dosis iguales durante 6 semanas

Si la cepa es productora de βlactamasas se suplantarán la ampicilina y la penicilina por ampicilina-sulbactam en dosis de 12 g/24 hs IV dividida en 4 dosis iguales

Si la cepa presenta resistencia intrínseca a la penicilina se deberá utilizar el régimen de vancomicina más gentamicina

Tabla 109/9.- Terapéutica para endocarditis sobre válvula nativa o protésica producida por cepas de enterococo resistente a penicilina, aminoglucósidos y vancomicina

Régimen	Dosis y ruta	Duración (semanas)	Comentario
E. faecium			
Linezolid	1.200 mg/24 hs/IV/oral en dos dosis iguales	≥8	Es necesario el reemplazo valvular para la curación bacteriológica; la cura con terapia antibiótica sola puede ser <50%
o Quinupristin-dalfopristin	22,5 mg/kg/24 hs/IV en tres dosis iguales	≥8	
E. faecalis			
Imipenem-cilastatin	2 g/24 hs/IV en 4 dosis iguales	≥8	
más Ampicilina sódica	12 g/24 hs/IV en 6 dosis iguales	≥8	
o Ceftriaxona	2 g/24 hs IV/IM en una dosis	≥8	
más Ampicilina sódica	12 g/24 hs/IV en 6 dosis iguales	≥8	

Tabla 109/10.- Terapéutica para endocarditis sobre válvula nativa o protésica producida por microorganismos HACEK.

Régimen	Dosis y ruta	Duración (semanas)	Comentario
Ampicilina sódica	12 g/24 hs/IV en 4 dosis iguales	4	Fluoroquinolonas sólo recomendadas para pacientes que no toleran ampicilina o cefalosporina En caso de endocarditis sobre válvulas protésicas el tratamiento debe ser de 6 semanas
Ceftriazona	2 g/24 hs/IV/IM en 1 dosis	4	
Ciprofloxacina	1000 mg/24 hs oral o 800 mg/24 hs IV en dos dosis iguales	4	

Tabla 109/11.- Terapéutica para endocarditis con cultivo negativo.

Régimen	Dosis y ruta	Duración (semanas)	Comentario
Válvula nativa			
Ampicilina sódica	12 g/24 hs/IV en 4 dosis iguales	4-6	
más			
Gentamicina	3 mg/kg/24 hs IV/IM en tres dosis iguales	4-6	
Vancomicina	30 mg/kg/24 hs IV en dos dosis iguales	6	Sólo en pacientes que no toleran penicilinas
más			
Gentamicina	3 mg/kg/24 hs IV/IM en tres dosis iguales	4-6	
más			
Ciprofloxacina	1000 mg/24 hs/oral o 800 mg/24 hs/IV en dos dosis iguales	4-6	
Válvula protésica			
Vancomicina	30 mg/kg/24 hs IV en dos dosis iguales	6	
más			
Gentamicina	3 mg/kg/24 hs IV/IM en tres dosis iguales	2	
más			
Cefepime	6 g IV por día en tres dosis iguales	6	
más			
Rifampicina	900 mg/24 hs/oral-IV en 3 dosis iguales	6	

Tabla 109/12.- Terapéutica para endocarditis por gérmenes no habituales.

- Brucella*: doxiciclina (100-200 mg cada 12 hs) más cotrimoxazol (960 mg cada 12 horas) o rifampicina (300-600 mg/día) durante 3 meses
- Gérmenes Gram negativos (*E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella*): ceftriazona (2 g/24 hs/IV o IM en dosis única) o ampicilina (12 g/24 hs/IV en 6 dosis iguales) más gentamicina (1,7 mg/kg/ IV o IM cada 8 horas)
- Pseudomonas aeruginosa*: tobramicina (8 mg/kg/24 hs IV o IM en una sola dosis, con mantenimiento de concentraciones en el pico de 15 a 20 µg/ml y en el valle de ≤2 µg/ml), en combinación con ticarcilina, piperacilina, azlocilina, ceftazidima o cefepime en dosis máxima
- Coxiella burnetti*: doxiciclina (100-200 mg cada 12 horas) asociado a fluoroquinolona durante tres años
- Bartonella spp.*: βlactámico o doxiciclina más aminoglucósido durante 6 semanas
- Candida albicans*: fase de control de la infección: anfotericina B (0,7 a 1,5 mg/kg/24 hs IV) y reemplazo valvular, tratamiento durante 6 semanas. Terapia supresiva crónica con azoles por vía oral
- T. whipplei*: cotrimoxazol (960 mg/día) o βlactámico más aminoglucósido. Duración desconocida

los MRSA, la misma presenta baja actividad bactericida o aun exclusivamente actividad bacteriostática contra la mayoría de las cepas que demuestran sensibilidad *in vitro*. Es altamente preocupante la aparición de cepas con reducida sensibilidad a la vancomicina que pueden asociarse con fracaso de tratamiento. De los agentes actualmente disponibles, la daptomicina parece ser la droga más estudiada y más efectiva contra los MRSA productores de bacteriemia, incluyendo endocarditis del lado derecho. Otros agentes, en particular la telavancina, parecen ser promisorios pero requieren mayores estudios.

Para la mayoría de los organismos infectantes, una vez que se ha instituido la terapéutica antibiótica, los cultivos de sangre se negativizan. Sin embargo, ciertos organismos tales como el *S. aureus* pueden continuar creciendo en los cultivos de sangre realizados bajo terapéutica hasta por una semana.

El título bactericida del suero es un test sobre la capacidad del suero del paciente conteniendo un determinado antibiótico para matar a un cierto número de los microorganismos infectantes de dicho paciente *in vitro*. Tradicionalmente, se ha recomendado que para una tera-

péutica óptima de la endocarditis bacteriana, el pico de poder bactericida del suero debe ser al menos 1:8 o 1:16. Sin embargo, no hay una correlación clínica suficiente que confirme la validez de esta recomendación. Hasta no disponer de datos más convincentes, no es recomendable realizar determinaciones del poder bactericida del suero en los pacientes con endocarditis en forma rutinaria.

Tratamiento anticoagulante

La anticoagulación en pacientes con endocarditis infecciosa está controvertida, en particular en endocarditis sobre válvulas mecánicas. En general, en pacientes con enfermedad sobre válvulas nativas, el beneficio de la anticoagulación nunca ha sido demostrado. En contraste, algunas autoridades recomiendan la continuación de la terapéutica en pacientes con endocarditis sobre válvulas protésicas mecánicas. Sin embargo, el criterio general es discontinuar la anticoagulación en pacientes con endocarditis sobre válvulas protésicas por *S. aureus* que han experimentado un evento embólico reciente sobre el sistema nervioso central por al menos las primeras dos semanas de terapéutica antibiótica. Este tiempo permite que el trombo se organice y se previene la transformación hemorrágica aguda de las lesiones embólicas. La reintroducción de la anticoagulación debe ser realizada cautamente, con control estricto del tiempo de protrombina.

Tratamiento quirúrgico

La cirugía cardiaca es un adjunto importante en el manejo de la endocarditis infecciosa. En la actualidad se admite que la cirugía es necesaria en aproximadamente el 25 al 30% de los casos durante la fase aguda de infección, y en otro 20 a 40% de casos en forma tardía. En la Tabla 109/13 se citan las indicaciones para la cirugía cardiaca

(Olaison y Pettersson).

Varios estudios sugieren que el tratamiento combinado médico y quirúrgico para la endocarditis infecciosa puede disminuir la mortalidad en pacientes que presentan insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad invasiva perivalvular, o infección incontrolable a pesar de una terapéutica antimicrobiana adecuada; la insuficiencia cardiaca congestiva es la indicación más frecuente y mejor validada para cirugía en la endocarditis infecciosa. En este sentido, Vikram y col. han comprobado en un estudio poblacional reciente, que la cirugía valvular se asocia con una reducción de la mortalidad de hasta el 50% en pacientes con endocarditis sobre válvulas nativas del lado izquierdo del corazón complicada.

El estado hemodinámico del paciente en el momento del reemplazo valvular es el principal determinante de la mortalidad operatoria; el tiempo óptimo para realizar la cirugía es antes de que se produzca un deterioro hemodinámico severo o se disemine la infección a los tejidos perivalvulares. El ecocardiograma seriado puede ser útil para establecer la necesidad de un reemplazo valvular. En algunos pacientes, debe ser evaluada la presencia de infección metastásica antes de la cirugía para evitar la recaída de la infección sobre la válvula protésica si la infección se disemina desde dicho sitio.

La decisión de operar un paciente con endocarditis infecciosa está determinada primariamente por la severidad de la insuficiencia cardiaca. Se puede predecir una mala evolución quirúrgica en función de la clase NYHAC preoperatoria (III o IV), presencia de insuficiencia renal o edad avanzada. En cualquier paciente, una decisión de demorar la cirugía hasta completar el tratamiento antibiótico acarrea el riesgo de disfunción ventricular permanente y debe ser evitada. La incidencia de reinfección

Tabla 109/13.- Indicaciones para intervenciones quirúrgicas en la endocarditis infecciosa.

Indicación	Base de evidencia
Indicación de emergencia para cirugía cardiaca (en el mismo día)	
1. Insuficiencia aórtica aguda con cierre precoz de la válvula mitral	A
2. Ruptura de un aneurisma del seno de Valsalva en las cámaras derechas	A
3. Ruptura en el pericardio	A
Indicación de urgencia para cirugía cardiaca (dentro de 1 a 2 días)	
4. Obstrucción valvular	A
5. Prótesis inestable	A
6. Insuficiencia aórtica o mitral aguda con insuficiencia cardiaca	A
7. Perforación septal	A
8. Evidencia de absceso anular o aórtico o falso aneurisma, formación de fístula, o aparición de un nuevo trastorno de conducción	A
9. Embolismo mayor + vegetación móvil > 10 mm + terapia antibiótica apropiada <7-10 días	B
10. Vegetación móvil > 15 mm + terapia antibiótica apropiada <7-10 días	C
11. Carencia de tratamiento antimicrobiano efectivo	A
Indicación electiva para cirugía cardiaca (precoz habitualmente es mejor)	
12. Endocarditis estafilocócica sobre válvula protésica	B
13. Endocarditis sobre válvula protésica precoz (<2 meses de cirugía)	B
14. Evidencia de pérdida peri-protésica progresiva	A
15. Evidencia de disfunción valvular e infección persistente luego de 7 a 10 días de tratamiento antibiótico adecuado, indicado por persistencia de fiebre o bacteriemia, siempre que no haya una causa no cardiaca de infección	A
16. Endocarditis por hongos (<i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i>)	B
17. Infección con organismos de difícil tratamiento (<i>P.aeruginosa</i> , <i>Coxiella burnetti</i> , brucella, <i>Staphylococcus lugdunensis</i>)	B
18. Crecimiento de la vegetación luego de siete días de tratamiento	C

de una válvula implantada en pacientes con endocarditis activa se estima en 2 a 3%, muy inferior que la mortalidad de la insuficiencia cardíaca no controlada.

La cirugía en pacientes con extensión perivalvular de la endocarditis infecciosa está dirigida a la erradicación de la infección, así como a la corrección de las anomalías hemodinámicas. El drenaje de las cavidades abscedadas, la excisión de tejidos necróticos, y el cierre de tractos fistulosos debe acompañar a la cirugía de reemplazo valvular. Aunque generalmente se requiere el reemplazo de la válvula, el mismo puede ser complicado en la etapa de destrucción extensa de los tejidos de soporte perianulares. En estas condiciones, los homoinjertos aórticos humanos pueden ser utilizados para reemplazar el tejido dañado, así como para reconstruir la aorta.

La terapéutica médica para la endocarditis infecciosa producida por algunos microorganismos habitualmente no tiene éxito, debiendo recurrirse a la terapéutica quirúrgica. Estos patógenos incluyen *Pseudomonas aeruginosa*, especies brucella, *Coxiella burnetti*, especies de *Candida*, otros hongos, y probablemente enterococo multiresistente. La sepsis no controlable a pesar de terapéutica antimicrobiana máxima también es una indicación de cirugía.

La endocarditis infecciosa que afecta a válvulas protésicas es otra indicación común para el tratamiento quirúrgico. Debido a la elevada mortalidad asociada con la endocarditis por *S. aureus* sobre válvula protésica, habitualmente se recomienda la intervención quirúrgica precoz en esta condición. Chirouze y col., en un estudio reciente de 61 casos de infección protésica por *S. aureus*, comprobaron que la mortalidad total fue del 47,5%; sin embargo, los pacientes que desarrollaron complicaciones cardíacas y fueron sometidos a un reemplazo valvular precoz presentaron la mortalidad más baja (28,6%). En los pacientes que no presentaban indicación formal para cirugía, el reemplazo valvular no modificó el pronóstico.

Algunos autores recomiendan cirugía si se producen dos episodios de embolización o un episodio con vegetaciones residuales grandes. Esta indicación, sin embargo, es arbitraria y excluye las embolizaciones cutáneas, que son comunes, y el embolismo que ocurre antes de la institución de la terapéutica. El desarrollo de complicaciones embólicas neurológicas durante la endocarditis infecciosa se asocia con un aumento de la mortalidad por un factor de dos a cuatro. Las grandes vegetaciones mitrales, especialmente de la valva anterior, se asocian con un riesgo mayor de embolización que las vegetaciones de similar tamaño en otras localizaciones. No existe localización ni tamaño que permitan predecir el riesgo de embolización, por lo que no se pueden establecer recomendaciones en base a estos datos. En la actualidad, la estrategia para la intervención quirúrgica con el fin de evitar la embolización sistémica continúa siendo específica para cada paciente individual, siendo mayor el beneficio en la etapa precoz de la endocarditis cuando la incidencia de embolización es elevada y existen otros predictores de un curso complicado (embolización recurrente, insuficiencia cardíaca, organismos resistentes a los antibióticos, endocarditis protésica). Algunos autores sugieren considerar la cirugía cuando existen grandes vegetaciones en la válvula mitral, en particular en la valva anterior. El fallo para estabilizar o disminuir el tamaño de una vegetación en sucesivos ecocardiogramas transesofágicos durante una terapéutica adecuada puede predecir eventos embólicos

tardíos. Recientemente, en las guías 2006 de la AHA/ACC para el manejo de pacientes con enfermedad valvular del corazón se establece la "cirugía de la válvula nativa debe ser considerada en pacientes con endocarditis infecciosa que se presentan con vegetaciones móviles con tamaño de 10 mm o más con o sin embolia" (clase IIb, nivel de evidencia C) (Bonow y colaboradores).

Un problema particular plantean los pacientes con alguna indicación de cirugía y presencia de lesión cerebral. Las guías actuales recomiendan la cirugía temprana sólo en el caso de accidentes isquémicos transitorios con tomografía de cráneo normal. En todas las otras situaciones, la cirugía debe ser demorada lo más posible. La decisión final, sin embargo, debe ser adaptada a cada paciente individual.

La duración del tratamiento antimicrobiano luego de la cirugía de reemplazo valvular para la endocarditis infecciosa no se ha evaluado en estudios controlados, pero la misma dependerá del tiempo de tratamiento preoperatorio, la presencia de extensión perivalvular de la infección, y los hallazgos microbiológicos y patológicos durante la cirugía. En la actualidad se recomienda que en pacientes con endocarditis sobre válvula nativa que son sometidos a resección valvular con reemplazo protésico, el régimen de tratamiento postoperatorio debe ser uno de los recomendados para el tratamiento de infección sobre válvula protésica mas que alguno de los recomendados para el tratamiento de infección sobre válvulas nativas. Si el tejido resecado es bacteriológicamente positivo, se debe realizar un curso completo de terapéutica antimicrobiana luego de la resección valvular. Si el tejido resecado es negativo, la duración del tratamiento debe ser la recomendada para la infección sobre válvula protésica menos el tiempo que se realizó tratamiento para la infección sobre la válvula nativa previo al reemplazo. Morris y col., recientemente, han propuesto acortar el tratamiento a dos semanas en caso de que el tejido excindido sea bacteriológicamente negativo. En la experiencia de este autor, sólo el 9% de los pacientes presentaron un episodio repetido de endocarditis luego de la cirugía de reemplazo valvular.

PROFILAXIS ANTIMICROBIANA

La American Heart Association (AHA) viene formulando recomendaciones para la prevención de la endocarditis bacteriana desde el año 1955. En sucesivos documentos, se establecieron normas y recomendaciones destinadas a disminuir la incidencia de esta enfermedad, a través del empleo profiláctico de antibióticos en aquellos pacientes con condiciones cardíacas predisponentes y que se sometían a procedimientos que pudieran facilitar el desarrollo de la infección. A partir de las recomendaciones del año 1997, muchas autoridades y sociedades, así como las conclusiones de diversos estudios, han cuestionado la eficacia de la profilaxis antimicrobiana para prevenir la endocarditis infecciosa en pacientes sometidos a procedimientos dentales y sobre el tracto gastrointestinal o genitourinario, por lo que en el año 2007 la AHA estableció nuevas guías, mucho más simples y restringidas (Wilson W. y col., *Circulation* 2007).

Los principios fundamentales que llevaron a la formulación de las guías de la AHA en los documentos previos fueron: 1) la endocarditis infecciosa es una enfermedad infrecuente pero que pone en riesgo la vida, y es preferible la prevención al tratamiento de la infección establecida;

Tabla 109/14.- Razones primarias para revisar las guías de profilaxis de la endocarditis infecciosa.

La endocarditis infecciosa es mucho más probable que resulte de la exposición frecuente de bacteriemias al azar asociadas con las actividades diarias que de bacteriemias producidas por procedimientos dentarios o sobre los tractos gastrointestinal o genitourinario

La profilaxis puede prevenir un número excesivamente pequeño de casos de endocarditis infecciosa, en individuos sometidos a los procedimientos precitados

El riesgo de los eventos adversos asociados con los antibióticos exceden los beneficios, si existe alguno, de la terapéutica antibiótica profiláctica

El mantenimiento de una higiene y salud oral óptimas puede reducir la incidencia de bacteriemias por las actividades diarias y es más importante que los antibióticos profilácticos para procedimientos dentales para reducir el riesgo de endocarditis infecciosa

2) ciertas enfermedades cardíacas de base predisponen a la endocarditis infecciosa; 3) la bacteriemia con organismos conocidos como causales de endocarditis infecciosa comúnmente se produce en asociación con procedimientos invasivos dentales, sobre el tracto gastrointestinal o genitourinario; 4) la profilaxis antimicrobiana se ha probado efectiva para la prevención de la endocarditis experimental en animales; y 5) la profilaxis antimicrobiana sería efectiva en humanos para prevenir la endocarditis bacteriana asociada con los procedimientos precedentes. El Comité de estudio de la AHA considera que de estos cinco principios, los primeros cuatro son válidos y no han cambiado en los últimos 30 años. Sin embargo, numerosas publicaciones han cuestionado la validez del quinto principio y sugieren la revisión de las guías establecidas en base a las razones citadas en la Tabla 109/14.

A partir de los conceptos precedentes, las guías actuales de la AHA han considerado tres aspectos distintivos: 1) Que condiciones cardíacas de base, a través de la vida, presentan la mayor predisposición para la adquisición de endocarditis? 2) Que condiciones cardíacas de base se asocian con el mayor riesgo de evolución adversa por la endocarditis? 3) Las recomendaciones para la profilaxis para endocarditis infecciosa deben basarse en alguna o en ambas condiciones precedentes?

En comparación con las guías anteriores, las guías actuales incluyen mucho menos pacientes como candidatos para recibir profilaxis para endocarditis infecciosa, tal como se indica en la Tabla 109/15.

En función de las indicaciones precedentes, los pacientes incluidos en dichos grupos deben recibir un antibiótico para profilaxis en todos los procedimientos dentales que involucren la manipulación del tejido gingival o la región periapical de los dientes o perforación de la mucosa oral. Aunque la profilaxis puede ser razonable para

Tabla 109/15.- Condiciones cardíacas asociadas con el mayor riesgo de evolución adversa para endocarditis para las cuales la profilaxis para procedimientos dentarios es recomendable

Válvulas cardíacas protésicas
Endocarditis infecciosa previa
Enfermedad congénita cardíaca
Cardiopatía cianótica no reparada, incluyendo <i>shunts</i> y conductos paliativos
Cardiopatía congénita reparada con material protésico o dispositivos, que fueron colocados por cirugía o por intervención, durante los primeros seis meses luego del procedimiento
Cardiopatía congénita reparada con defectos residuales en el sitio o adyacentes al sitio de parches protésicos o dispositivos protésicos que inhiben la endotelización
Recipientes de trasplante cardíaco que desarrollan valvulopatías cardíacas

estos pacientes, su efectividad es desconocida (*Clase IIb, Nivel de Evidencia C*). El antibiótico debe ser administrado en una dosis única antes del procedimiento. Si la dosis del antibiótico no se ha administrado antes del procedimiento, la misma puede ser administrada hasta dos horas después del mismo. Los regímenes recomendados se indican en la Tabla 109/16.

La administración de antibióticos profilácticos solamente para prevenir la endocarditis no está recomendada para pacientes que son sometidos a procedimientos sobre el tracto gastrointestinal o genitourinario, incluyendo la esofagogastroduodenoscopia o colonoscopia (*Clase III, Grado de Evidencia B*). Esto contrasta con las guías anteriores. Los pacientes con infecciones del tracto gastrointestinal o genitourinario pueden tener bacteriemia intermitente o sostenida por enterococo. Para los pacientes con las condiciones citadas en la Tabla 109/15 que presenten infecciones establecidas o para aquellos que reciben antibioticoterapia para prevenir infección de la herida o sepsis asociada con procedimientos sobre los tractos digestivo o genitourinario, es razonable que el régimen antimicrobiano incluya un agente activo contra enterococo, tal como penicilina, ampicilina, piperacilina o vancomicina (*Clase IIb, Grado de Evidencia B*); sin embargo, no existen estudios publicados que demuestren que esta terapéutica pueda prevenir la endocarditis enterocócica.

Para pacientes con las condiciones descritas en la Tabla 109/15 que serán sometidos a cistoscopia electiva u otra manipulación sobre el tracto urinario que presenten infección urinaria o colonización por enterococo, la terapéutica antimicrobiana destinada a erradicar la infección antes del procedimiento parece razonable (*Clase IIb, Grado de Evidencia B*). Si el procedimiento no es

Tabla 109/16.- Regímenes para procedimientos dentales (dosis única 30 a 60 minutos antes del procedimiento).

Situación	Agente	Adulto	Niño
Oral	Amoxicilina	2 g	50 mg/kg
Incapacidad de ingesta oral	Ampicilina o Cefazolina o Ceftriazona	2 g IM o IV 1 g IM o IV	50 mg/kg IM o IV 50 mg/kg IM o IV
Alergia a penicilina o ampicilina - oral -	Cefalexina o Clindamicina o Azitro o claritromicina	2 g 600 mg 500 mg	50 mg/kg 20 mg/kg 15 mg/kg
Alergia a penicilina o ampicilina e incapacidad de ingesta de medicación oral	Cefazolina o Ceftriazona o Clindamicina	1 g IM o IV 600 mg IM o IV	50 mg/kg IM o IV 20 mg/kg IM o IV

electivo, es razonable que el régimen empírico o específico administrado contenga un agente activo contra el enterococo (*Clase IIB, Grado de Evidencia B*).

La amoxicilina o la ampicilina son los agentes preferidos para la cobertura antienterococo para estos pacientes. La vancomicina puede ser administrada en pacientes incapaces de tolerar la ampicilina. Si la infección es causada por cepas de enterococo conocidas o sospechosas de resistencia, se debe consultar con un especialista en enfermedades infecciosas.

BIBLIOGRAFÍA

- Baddour L., Wilson W., Bayer A., from an Ad Hoc Writing Group of the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, American Heart Association. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications. *Circulation* 111:e394-2005
- Ben-Ami R., Giladi M., Carmeli Y.: Hospital-acquired infective endocarditis: should the definition be broadened? *Clin Infect Dis* 38:843-2004
- Bonow R., Carabello B., Kanu C.: ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease. *Circulation* 114:e156-2006
- Bouza E., Menasalvas A., Muñoz P.: Infective endocarditis: a prospective study at the end of the twentieth century. *Medicine* 80:298-2001
- Brown P., Levine D.: Infective endocarditis in the injection drug user. *Infect Dis Clin N Am* 16:645-2002
- Chirouze C., Cabell C., Fowler V.: Prognostic factors in 61 cases of *Staphylococcus aureus* prosthetic valve infective endocarditis from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Clin Infect Dis* 38:1323-2004
- Chu V., Cabell C., Abrutyn E.: Native valve endocarditis due to *Coagulase-negative Staphylococci*: report of 99 episodes from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Clin Infect Dis* 39:1527-2004
- Crawford M., Durack D.: Clinical presentation of infective endocarditis. *Cardiol Clin* 21:159-2003
- Delle Karth G., Koreny M., Binder T.: Complicated infective endocarditis necessitating ICU admission: clinical course and prognosis. *Critical Care* 6:149-2002
- Drees M., Boucher H.: New agents for *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Curr Opin Infect Dis* 19:544-2006
- Fowler F., Miro J., Hoen B., for the ICE Investigators. *Staphylococcus aureus* endocarditis: a consequence of medical progress. *JAMA* 293:3012-2005
- Gouello J., Asfar P., Brenet O.: Nosocomial endocarditis in the intensive care unit: an analysis of 22 cases. *Crit Care Med* 28:377-2000
- Habib G.: Management of infective endocarditis. *Heart* 92:124-2006
- Habib G., Avierinos J., Thuny F.: Aortic valve endocarditis: is there an optimal surgical timing? *Curr Opin Cardiol* 22:77-2007
- Hasbun R., Vikram H., Barakat L.: Complicated left-sided native valve endocarditis in adults: risk classification for mortality. *JAMA* 289:1933-2003
- Hill E., Vandereschueren S., Verhaegen J.: Risk factors for infective endocarditis and outcome of patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Mayo Clin Proc* 82:1165-2007
- Hoen B.: Special issues in the management of infective endocarditis caused by Gram positive cocci. *Infect Dis Clin N Am* 16:437-2002
- Hoen B., Alla F., Selton-Suty C.: Changing profile of infective endocarditis: results of a 1 year survey in France. *JAMA* 288:75-2002
- Lester S., Wilansky S.: Endocarditis and associated complications. *Crit Care Med* 35(Suppl 8):S384-2007
- Levison M.: Infective endocarditis. www.antimicrobe.org Consultado mayo 2007
- Li J., Sexton D., Mick N.: Modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 30:633-2000
- Lorusso R., Bonis M., Cicco G.: Mitral insufficiency and its different aetiologies: old and new insights for appropriate surgical indications and treatment. *J Cardiovasc Med* 8:108-2007
- Miro J., Anguera I., Cabell C.: *Staphylococcus aureus* native valve infective endocarditis: report of 566 episodes from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Clin Infect Dis* 41:507-2005
- Moreillon P., Que Y.: Infective endocarditis. *Lancet* 363 :139-2004
- Morris A., Drinkovic D., Pottumarthy S.: Gram stain, culture, and histopathological examination findings for heart valves removed because of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 36:697-2003
- Morris A., Drinkovic D., Pottumarthy S.: Bacteriological outcome after valve surgery for active infective endocarditis: implications for duration of treatment after surgery. *Clin Infect Dis* 41:187-2005
- Mourvillier B., Trouillet J., Timsit J. : Infective endocarditis in the intensive care unit : clinical spectrum and prognostic factors in 228 consecutive patients. *Intensive Care Med* 30:2046-2004
- Mylonakis E., Calderwood S.: Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med* 345:1318-2001
- Olaison L., Pettersson G.: Indications for surgical intervention in infective endocarditis. *Infect Dis Clin N Am* 16:453-2002
- Pérez Vazquez A., Fariñas M., García Palomo J.: Evaluation of the Duke criteria in 93 episodes of prosthetic valve endocarditis. *Arch Intern Med* 160:1185-2000
- Petti C., Fowler V.: *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis. *Infect Dis Clin N Am* 16:413-2002
- Pierrotti L., Baddour L.: Fungal endocarditis, 1995-2000. *Chest* 122:302-2002
- Rivas P., Alonso P., Moya J.: The impact of hospital-acquired infections on the microbial etiology and prognosis of late onset prosthetic valve endocarditis. *Chest* 128:764-2005
- Rubinovitch B., Pittet D.: Infective endocarditis: too ill to be operated? *Critical Care* 6:106-2002
- Ruttmann E., Willeit J., Ulmer H.: Neurological outcome of septic cardioembolic stroke after infective endocarditis. *Stroke* 37:2094-2006
- San Roman J., Lopez J., Vilacosta I.: Prognostic stratification of patients with left-sided endocarditis determined at admission. *Amer J Med* 120:369-2007
- Sexton D., Spelman D.: Assessment and management of complications in infective endocarditis. *Cardiol Clin* 21:273-2003
- Vikram H., Buenconsejo J., Hasbun R.: Impact of valve surgery on 6-month mortality in adults with complicated, left-sided native valve endocarditis. *JAMA* 290:3207-2003
- Wang A., Athan E., Pappas P., for the ICE-Pro prospective Cohort Study Investigators: Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. *JAMA* 297:1354-2007
- Watanakunakorn C.: Editorial Response: The increasing importance of intra-vascular device-associated *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Clin Infect Dis* 28:115-1999
- Watanakunakorn C.: Endocarditis. In *Experts' Guide to the Management of Common Infectious Diseases*, Tan J. (ed), American College of Physicians Philadelphia, 1999
- Weinstein L., Schlesinger J.: Pathoanatomic, pathophysiologic and clinical correlations in endocarditis (First of two parts). *New Engl J Med* 291:832-1974
- Wilson W., Karchmer A., Dajani A.: Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to streptococci, enterococci, staphylococci, and HACEK microorganisms. *JAMA* 274:1706-1995
- Wilson W., Taubert K., Gewitz M.: Prevention of infective endocarditis. Guidelines from the American Heart Association. *Circulation* 116:1736-2007

CAPÍTULO 110

Infecciones por *Candida*

DR. CARLOS LOVESIO

Las especies de *Candida* son los hongos patógenos más frecuentemente aislados en las infecciones oportunistas, pudiendo producir una serie de manifestaciones clínicas localizadas o generalizadas.

El patógeno dominante en todos los sitios anatómicos es *Candida albicans* (60 a 75% de todos los aislamientos), aunque se describe un aumento marcado en el aislamiento de *C. tropicalis* de la sangre de pacientes granulocitopénicos con enfermedades hematológicas malignas. Otros patógenos descritos con frecuencia creciente son *C.pseudotropicalis*, *C.giulliermoni*, *C.krusei*, *C.parapsilosis* y *C. glabrata*. En el presente capítulo, si no se indica lo contrario, se hace referencia específicamente a *C. albicans*.

MICOLOGÍA

Candida se encuentra en dos formas (dimorfismo): levaduriforme y micelar (Fig. 110/1). La forma de levadura se asocia con la colonización observada en los humanos. En esta forma, una estructura unicelular conocida como blastospora se reproduce asexualmente por crecimiento. En este proceso, se forma nuevo material celular, se divide el núcleo, y un septum divide a la levadura en dos blastosporos separados. Estos blastosporos se elongan y afinan para formar las pseudohifas. La *Candida* en su forma micelar es un agregado de pseudohifas y sus ramas. Estas dos formas difieren en su expresión antigénica, en sus propiedades de adherencia, secreción de proteinasas y resistencia a la destrucción oxidativa por los neutrófilos. En la mayoría de los hongos dimórficos, la forma de levadura es la invasiva, pero en *Candida* la forma invasiva es la micelar, un fenómeno conocido como dimorfismo reverso. Ambas formas de *Candida* han sido aisladas en autopsia, y la presencia de cualquiera de ellas en los tejidos es patognomónica de invasión.

Microscópicamente, las colonias de *Candida* spp son cremosas o amarillentas. Dependiendo de la especie, la textura puede ser pastosa, suave, brillante o seca, rugosa o grisácea. Las características microscópicas muestran importantes variaciones relacionadas con la especie. Todas las especies producen blastoconidias, que pueden ser redondeadas o elongadas. Muchas producen pseudohifas que son largas, ramificadas o curvas. En adición, ciertas especies producen hifas y clamidosporas verdaderas.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de infecciones micóticas, en particular con especies *Candida*, se ha incrementado dramáticamente en la década del 80 al 90. Los datos del sistema National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) de EE.UU, muestran que entre 1980 y 1990, la incidencia de infecciones hemáticas primarias atribuibles a especies de *Candida* aumentó el 487% en los hospitales universitarios y el 219% en los pequeños hospitales, de menos de 200 camas.

Además de causar el 86% de todas las infecciones hospitalarias por hongos, las especies de *Candida* constituyen el cuarto aislamiento más frecuentemente recuperado en los cultivos de sangre, siendo responsable del 8 al 15% de todas las infecciones hematógenas nosocomiales.

La frecuencia de infección micótica nosocomial aumentó del 2,0 al 3,8 infecciones por 1.000 altas en los hospitales de EE.UU entre 1980 y 1990. El aumento más marcado se produjo en los pacientes quirúrgicos, en particular en quemados y traumatizados, seguido por pacientes de cirugía cardíaca y de cirugía general. Las especies de *Candida* fueron responsables de más del 80% de todas las infecciones micóticas nosocomiales.

En el estudio *European Prevalence of Infection in Intensive Care* (EPIC) realizado en 14 países europeos en un solo día en 1992, se evaluaron 10.038 pacientes en 1.417 UTI. Del total, el 44,8% estaban en tratamiento por infección, constatándose una incidencia de infección micótica adquirida en la unidad del 17,1%. El 50% de estos pacientes recibía tratamiento antimicótico. Los hongos constituyeron el quinto patógeno más común, luego de las *Enterobacteriaceas*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y estafilococos coagulasa negativos.

Estudios epidemiológicos recientes realizados en EE.UU. han confirmado que la candidemia es la cuarta causa más común de infección hematógena, representando el 9,5% de todas las infecciones diseminadas en un estudio nacional (*Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiological Importance* -SCOPE- Wisplinghoff y col.). En Francia, por su parte, Leleu y col. evaluaron la incidencia de infección por *Candida* en 32 UTIs de la ciudad de París, encontrando que sobre 49.063 pacientes, el 3,1 por mil había desarrollado candidiasis sistémica.

Aunque la incidencia de candidiasis sistémica au-

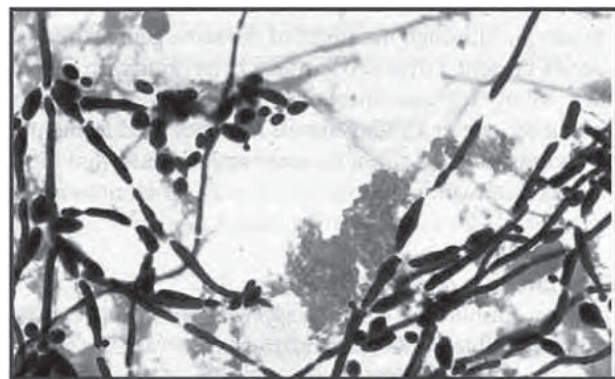
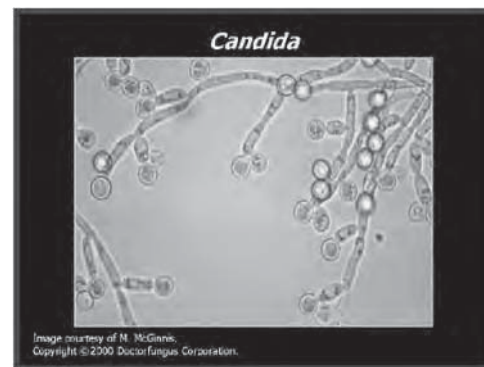


Fig. 110/1.- Características microscópicas de *Candida* spp. Levaduras (2-4 µm) e hyphae (15-30 µm) de *Candida albicans*. Coloración de Gram.

mentó significativamente hasta el año 1990, la evidencia reciente sugiere que esta tendencia se ha revertido. Una revisión de más de 300 hospitales participantes del CDC National Nosocomial Infections Surveillance System, mostró que la incidencia de candidiasis sistémica en pacientes en UTI disminuyó entre 1989 y 1999 (Fig. 110/2). Esta declinación se debió fundamentalmente a la reducción en la incidencia de infecciones por *C.albicans*, de ocho casos por 10.000 catéteres/día en 1989 a sólo dos casos por 10.000 catéteres/día en 1999. La incidencia de infección por *C.glabrata*, en cambio, aumentó significativamente.

En el estudio FUNGINOS (Marchetti y col.) realizado en hospitales universitarios de Suiza, se comprobó que entre el año 1991 y el 2000, a pesar de aumentar la actividad médica en pacientes de alto riesgo, la incidencia de candidemia permaneció sin cambios, y no se produjo una variación en cuanto a la aparición de especies resistentes. En el periodo se reconocieron 1.137 episodios de candidemia, constituyendo las especies de *Candida* el séptimo agente etiológico de infección hemática (2,9% de los aislamientos). La especie predominante continuó siendo *C.albicans* (66%).

Al mismo tiempo, se ha producido un importante cambio en el tipo de infecciones por *Candida*, desde la *Candida albicans* a especies más resistentes al tratamiento. En el año 1990, más del 80% de todos los casos de candidemia nosocomial eran atribuibles a *C.albicans*; sin embargo, en un estudio epidemiológico de Rangel-Frausto y col. que examinó la distribución de las candidemias de pacientes en la UTI de seis hospitales regionales, *C.albicans* fue el patógeno causal de sólo el 48% de las mismas, con las restantes distribuidas entre *C.glabrata* (24%), *Candida tropicales* (19%) y *Candida parapsilosis* (7%). En las seis UTI neonatales que participaron en el estudio, la frecuencia de agentes causales fue *C. albicans* (63%), *C.parapsilosis* (29%) y *C.glabrata* (6%).

El incremento de las infecciones micóticas es multifactorial en su origen y revela un aumento en el reconocimiento de la infección y un crecimiento de la población de pacientes en riesgo; así como la mejoría en la sobrevida de pacientes con neoplasias, enfermedades del colágeno e inmunosuprimidos en general. En conclusión, las infecciones severas por *Candida* spp no deben ser consideradas como una infección rara restringida a los

pacientes neutropénicos o inmunocomprometidos. Todos los tipos de pacientes pueden estar afectados, en particular aquellos con enfermedad de base severa o enfermedad crítica que necesitan de procedimientos diagnósticos o terapéuticos agresivos.

De los estudios epidemiológicos realizados surgen tres grupos poblacionales en riesgo de adquirir una candidiasis sistémica:

- 1.- Los pacientes quirúrgicos debilitados con una o dos semanas de hospitalización que han recibido antibióticos de amplio espectro y alimentación parenteral, y han sido sometidos a procedimientos quirúrgicos que alteran la integridad del aparato digestivo;
- 2.- Los pacientes con enfermedades hematológicas malignas y granulocitopenia que han recibido terapéutica antineoplásica y antibióticos, y que han presentado un período prolongado de neutropenia; y
- 3.- Los pacientes con inmunosupresión de otro origen, en particular los portadores de infección con el virus VIH y los sometidos a trasplante de órganos.

En el grupo particular de pacientes no neutropénicos en UTI se ha constatado que a pesar que la colonización micótica es detectada frecuentemente, las micosis invasivas son raras, aun luego de una larga estadía en la unidad. En este sentido, en el estudio multicéntrico de Petri y col. se constató colonización micótica en el 64% de los pacientes, pero sólo el 2% de los mismos presentaron una micosis invasiva. La mortalidad de la micosis invasiva, aun con tratamiento antimicótico, fue elevada; pero la mortalidad en los pacientes con colonización no se incrementó en forma significativa con respecto a la de los pacientes no colonizados.

FACTORES PREDISONENTES

La conversión de *Candida* de un comensal sin significación en un patógeno grave e incluso mortal exige el cumplimiento de varias premisas, a saber:

- 1.- Depresión de la flora bacteriana normal con crecimiento exagerado del hongo (aumento de la colonización fúngica), usualmente atribuible al empleo de antibióticos.
- 2.- Establecimiento de una puerta de entrada a la circulación, a través de la piel o mucosas, tracto gastrointestinal o catéteres endovenosos.
- 3.- Depresión de los mecanismos de defensa inmunológica e inhibición de la respuesta inflamatoria normal, permi-

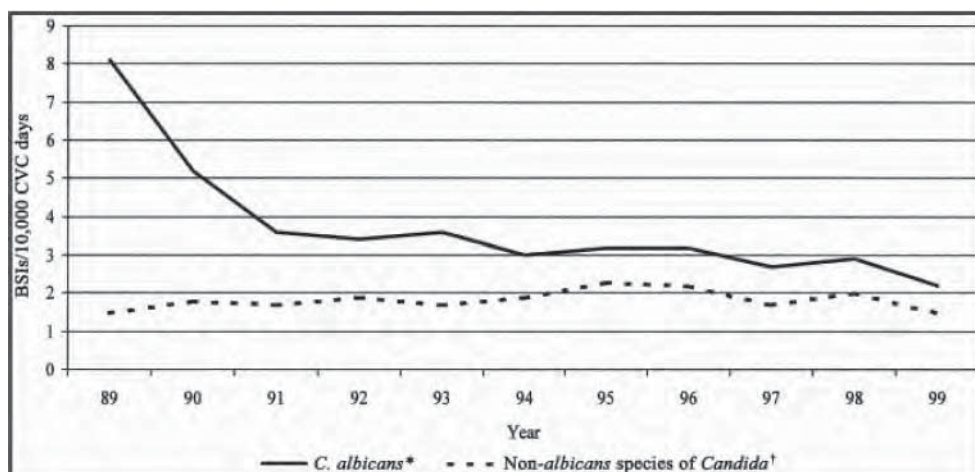


Fig. 110/2.- Incidencia de infección hematológica adquirida en el hospital por *C.albicans* y especies no albicans de *Candida*. (Trick y col.).

tiendo la diseminación y proliferación en los tejidos y órganos profundos.

El aumento de la frecuencia de infecciones generalizadas por *Candida* es real. Hay una serie de factores involucrados en este aumento, que se citan en la Tabla 110/1.

Existen dos grupos de pacientes que se encuentran en riesgo aumentado de desarrollar candidemia sistémica: los neutropénicos y los pacientes quirúrgicos graves. Los factores predisponentes varían en cada grupo, y se han descrito en este sentido, factores particulares para cada situación. Así, en el estudio epidemiológico de Petri y col., el factor predisponente más importante para el desarrollo de micosis invasiva en pacientes no neutropénicos en terapia intensiva fue la demostración clínica de una peritonitis evolutiva. Los factores de riesgo en los pacientes neutropénicos, por su parte, son la duración de la neutropenia, la presencia de disrupción mucosa por quimioterapia, la presencia de catéteres intravasculares, los cursos repetidos de antibióticos de amplio espectro, el empleo de regímenes inmunosupresores potentes y la presencia de colonización del tracto gastrointestinal, la orofaringe, el tracto genitourinario o la piel.

La revisión de Solomkin también establece que el antecedente de infección intraabdominal es el factor de riesgo más importante en pacientes quirúrgicos; siendo otros factores la cateterización urinaria, la nutrición parenteral, la hemodiálisis, la presencia de diarrea o candiduria, un APACHE II elevado, una bacteriemia previa y la presencia de quemaduras extensas.

Savino y col. documentaron tres variables fácilmente mensurables que colocan a los pacientes en un mayor riesgo de adquisición de una candidiasis: una gravedad moderada de enfermedad (APACHE II >10); dependencia de ARM por más de 48 horas y el empleo de múltiples antibióticos. Este estudio establece que muchos enfermos en terapia intensiva, aún cuando no estén gravemente enfermos, están en riesgo de adquisición de colonización o infección por hongos.

La colonización por *Candida* spp es el factor de riesgo principal para la infección en muchas series en las cuales esto ha sido explorado. Varios elementos soportan el concepto que la colonización por *Candida* es un prerrequisito para la infección subsecuente. No existe una definición generalmente aceptada de colonización micótica significativa, como tampoco del número de sitios o de la concentración de organismos requeridos. Sin embargo, una serie de estudios han sugerido que existe una alta incidencia de candidemia en pacientes con múltiples sitios colonizados. En este sentido, la colonización con *Candi-*

da se ha definido por la presencia de especies del hongo en tres o más muestras obtenidas del mismo o diferentes sitios no estériles del organismo en al menos dos días consecutivos de evaluación. Aunque los cultivos de vigilancia han demostrado tener cierto valor, su mayor importancia es en su valor predictivo negativo (94-100%), es decir que en ausencia de colonización micótica, la infección será muy rara.

Pittet y col. establecieron que las características que diferencian a los pacientes que desarrollan infección por *Candida* de los que no la presentan son: el score APACHE II a la admisión, la duración de la exposición a los antibióticos antes de la colonización o infección, y la intensidad de la colonización. Con respecto a los antibióticos, aunque potencialmente cualquiera puede predisponer a la infección micótica, la presión de selección parece ser más pronunciada para las cefalosporinas y las drogas con actividad antianaeróbica. Cuando más amplio es el espectro antimicrobiano y más prolongada la exposición, mayor es el riesgo.

A medida que pasa el tiempo durante una enfermedad crítica, aumenta el riesgo de desarrollar una infección micótica. El factor de riesgo aislado más importante para candidiasis sistémica en los pacientes en terapia intensiva es la estadía prolongada en la unidad. Los pacientes que presentan una enfermedad aguda grave pero que se recuperan rápidamente están en mucho menor riesgo de desarrollar una infección fúngica que aquellos que comienzan con una severidad similar de enfermedad pero que se recuperan más lentamente, con repetidos episodios de agravamiento durante la recuperación, o que en última instancia fallecen.

Calandra y col. comprobaron que los factores de riesgo para candidiasis intraabdominal son la presencia de perforaciones gastrointestinales recurrentes, pérdidas anastomóticas, cirugía por pancreatitis aguda, y esplenectomía.

Ostrosky Zeichner y col. (citado por Pappas, 2006), establecieron una regla predictiva para candidiasis invasiva en pacientes internados en UTI. De acuerdo a la misma, los pacientes en riesgo son aquellos que se encuentran en UTI por más de cuatro días, asociado a cualquier empleo de antibióticos o la presencia de un catéter venoso central en los días 1 a 3; con al menos dos de las siguientes condiciones: cualquier cirugía (días 7 a 0), empleo de inmunosupresores (día 7 a 0), pancreatitis (día 7 a 0), nutrición parenteral total (día 1 a 3), cualquier método de diálisis (día 1 a 3) o empleo de esteroides (día 7 a 3).

En el estudio NEMIS sobre infección por *Candida*

Tabla 110/1.- Factores de riesgo para candidemia y candidiasis diseminada.

Enfermedades predisponentes	Factores de riesgo asociados
Granulocitopenia *	Líneas vasculares centrales *
Trasplante de órganos	Empleo de corticoides
Traumatismo grave	Empleo de antibióticos de amplio espectro *
Enfermedades hematológicas malignas	Tiempo de estadía en UTI *
Neoplasias sólidas	Nutrición parenteral
Quemaduras	Quimioterapia
Cirugía mayor	Hospitalización prolongada
Diabetes mellitus	Infección bacteriana previa
Infección por HIV	Hemodiálisis *
Pancreatitis	Colonización por <i>Candida</i> *
Insuficiencia renal aguda y crónica	Cateterización vesical

* Factores de riesgo independientes para candidiasis diseminada en un análisis de regresión logístico múltiple.

en pacientes internados en UTI quirúrgicas se comprobó que los factores de riesgo independientes en un estudio de multivariación fueron la presencia de cirugía previa, insuficiencia renal aguda, y recepción de nutrición parenteral. En los pacientes que fueron sometidos a cirugía, además de los factores precedentes se encontró un riesgo aumentado en aquellos portadores de un catéter de triple lumen. La recepción de medicación antifúngica se asoció con una disminución significativa del riesgo.

En 1997, una conferencia de consenso (Edwards y col.) identificó varios factores de riesgo independientes para el desarrollo de infección nosocomial por *Candida* en pacientes no neutropénicos. Los pacientes de mayor riesgo fueron identificados como aquellos que tenían catéteres endovenosos, que habían sido sometidos a cirugía abdominal complicada, los que recibían hiperalimentación parenteral, los que recibían tratamiento antibiótico por más de 14 días, y aquellos que presentaban aislamiento de *Candida* de más de dos sitios. El panel de expertos consideró que este grupo de pacientes eran candidatos apropiados para terapia antifúngica profiláctica.

PATOGENIA

Infección endógena

Candida albicans está presente frecuentemente como parte de la microflora del tracto gastrointestinal o de la orofaringe de los sujetos normales. Las alteraciones en los mecanismos de defensa conducen a un sobrecrecimiento del hongo. La hospitalización, la diabetes, los traumas y las enfermedades que deprimen la respuesta inmune se asocian con colonización. La supresión de la flora bacteriana normal en el tracto gastrointestinal por los antibióticos de amplio espectro también conduce a la proliferación del hongo. Este no produce infección sistémica en los sujetos por otra parte sanos, pero en los pacientes críticos puede dar lugar a enfermedades graves.

La colonización por *Candida* probablemente sea un requisito para la infección invasiva; en los pacientes neutropénicos con hemopatías malignas, la colonización de alta densidad conduce a la candidemia. En los pacientes no neutropénicos, la candidemia es precedida por la colonización o por la infección local con una cepa idéntica, y también se ha demostrado la diseminación a partir de la cavidad abdominal hacia otros lugares del organismo antes del desarrollo de candidemia.

El acceso de *Candida* al torrente circulatorio se puede producir por las siguientes vías:

Digestiva. Las especies de *Candida* son habitantes comunes de la orofaringe y del esófago, hallándose en el 15% de los sujetos sintomáticos no hospitalizados y hasta en el 45% de los pacientes hospitalizados. Los pacientes quirúrgicos que reciben antibióticos muestran un gran aumento tanto en la frecuencia de la colonización orofaríngea como en la densidad de la colonización.

En los pacientes quirúrgicos, la candidiasis sistémica se produce a partir de una injuria inicial que suprime la inmunidad mediada por células, y en combinación con la terapéutica antimicrobiana de amplio espectro, facilita el sobrecrecimiento de *Candida* en la luz del aparato digestivo. La activación de los mecanismos de virulencia del hongo facilita su adherencia a la superficie endotelial. En presencia de cualquier grado de lesión de la mucosa, particularmente frecuen-

te luego de distintas formas de isquemia tisular o por lesión farmacológica en el caso del empleo de quimioterapia, se produce la penetración en la submucosa. La supresión subsecuente de la actividad migratoria y microbicida de los neutrófilos determina la diseminación de la infección.

Venosa. Esta vía de inoculación se ha hecho importante a partir del empleo sistemático de catéteres endovenosos. El origen de la contaminación de los catéteres puede ser endógeno, a través de la fijación al mismo del hongo durante una candidemia transitoria de origen intestinal; o exógeno, a partir de la piel, convirtiéndose el catéter en fuente de origen de la candidemia. Se admite que la descarga de hongos en la circulación puede ser indefinida mientras no se retire el catéter contaminado.

Urinaria. La infección del tracto urinario inferior y la pielonefritis por *Candida* se consideran en general de origen retrógrado, a partir de la uretra. Existe, sin embargo, un número considerable de infecciones candidiásicas del tracto urinario originadas en una diseminación sistémica del hongo.

Infección exógena

Adquisición nosocomial. Si bien tradicionalmente la infección candidiásica se ha considerado como de origen endógeno, una serie de estudios han permitido sugerir que, en ciertas circunstancias, y en particular en las Unidades de Terapia Intensiva preferentemente pediátricas y en las unidades oncológicas, la candidiasis podría tener un origen nosocomial. El aislamiento de cepas idénticas de *C. albicans* en pacientes que están en contacto espacial y temporal sugiere que la ruta mayor de transmisión es el contacto indirecto entre los mismos, siendo el mecanismo más importante de transmisión el transporte por las manos del personal. La epidemiología de la adquisición nosocomial de *C. albicans* sería similar a la de los estafilococos meticilino-resistentes, enterococos multiresistentes y gérmenes Gram negativos.

FORMAS CLÍNICAS DE INFECCIÓN

La *Candida* produce un espectro de infecciones que pueden ser clasificadas como cutáneas, mucosas o invasivas (Fig. 110/3). En un consenso reciente (Ascioglu y col.) se propuso una definición de las infecciones micóticas invasivas en pacientes inmunocomprometidos en tres categorías: infección probada, probable o posible. La definición se basa en el análisis de factores del huésped, de las manifestaciones clínicas y de los resultados micológicos. En la Tabla 110/2 se indican las formas más características de infecciones por *Candida spp.* La clasificación propuesta tiene implicancias terapéuticas (ver más adelante).

Candidemia. La candidemia se define como el aislamiento de cualquier especie patógena de *Candida* de al menos un espécimen de hemocultivo. Se debe especificar si la candidemia se asocia o no con un catéter endovenoso, si se presenta en un paciente neutropénico o no, y si se asocia o no con síntomas clínicos de infección (fiebre, escalofríos), o manifestaciones de respuesta inflamatoria sistémica.

Un paciente con múltiples cultivos positivos se debe considerar como portador de una candidiasis invasiva probada aún en ausencia de síntomas.

Candidemia asociada con catéter. El origen más frecuente de infección en adultos y en neonatos en terapia intensiva es un catéter intravascular. Tanto la contaminación de la entrada del catéter como la diseminación clíni-

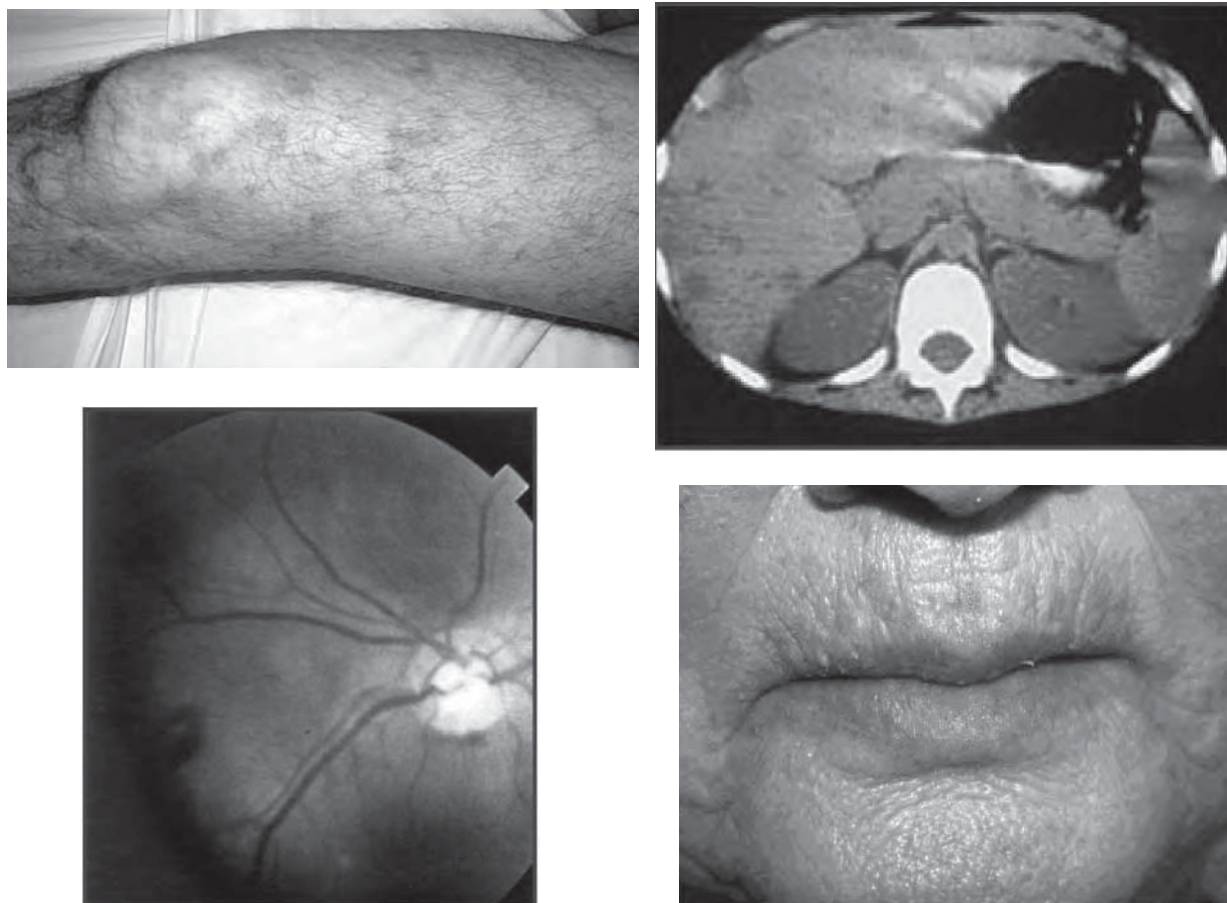


Fig. 110/3.- Distintas manifestaciones de infecciones por *Candida*. Lesiones cutáneas en candidiasis diseminada, candidiasis hepatoesplénica, fondo de ojo con retinitis por *Candida*, y queilitis angular.

camente inaparente a partir del intestino puede conducir a la infección del catéter. La candidemia asociada con catéter se define como una candidemia en un paciente con un catéter endovenoso que no tiene ningún otro sitio obvio de origen de la infección, luego de una estricta evaluación clínica y de laboratorio. Si el catéter es retirado, se debe obtener un cultivo semicuantitativo de la punta de > 15 UFC por la técnica de Maki o un cultivo cuantitativo de > 10³ UFC por la técnica de sonicación. Si el catéter se deja en plaza, un retrocultivo con una concentración de *Candida spp.* de al menos 10 veces mayor que la concentración obtenida simultáneamente de sangre periférica indicaría que el catéter es el origen de la candidemia.

Candidiasis aguda diseminada. Se considera que un paciente con infecciones de múltiples órganos no contiguos con *Candida spp.* es portador de una candidiasis

aguda diseminada adquirida a través de una diseminación hematogena. El organismo debe ser identificado histológicamente y o por cultivo de al menos un órgano interno con evidencias clínicas, patológicas o micológicas de infección en al menos otro órgano.

En los pacientes no neutropénicos que mueren con candidiasis, los órganos más frecuentemente involucrados son el cerebro, corazón, riñón y ojos, donde el hongo produce microabscesos, y menos frecuentemente, granulomas no caseificados. Esta enfermedad microscópica multifocal explica la ausencia de hallazgos de localización a pesar de la progresiva disfunción orgánica que se puede observar.

Los pacientes en los cuales se desarrolla este proceso habitualmente presentan una enfermedad grave. Muchos de ellos tienen una enfermedad crónica severa, que se

Tabla 110/2.- Tipos de infecciones candidiásicas (Pittet D.)

Infecciones hematógenas	Infecciones no hematógenas
Candidemia	<i>Infecciones superficiales</i>
Endoftalmitis	Candidiasis orofaríngea
Infección relacionada con catéteres	Candidiasis cutánea
Flebitis supurada	Vaginitis
Infecciones relacionadas con dispositivos protésicos	<i>Infecciones profundas</i>
Formación de múltiples abscesos	Peritonitis y abscesos intraabdominales
Endocarditis y pericarditis	Cistitis, pielitis, pielonefritis
Artritis y osteomielitis	Candidiasis esofágica
Meningitis	Traqueobronquitis
Candidiasis hepatoesplénica	

caracteriza por neutropenia o debilitamiento general, o han sido sometidos a una gran cirugía o han sufrido un trauma mayor. Presentan al menos un catéter endovenoso y otros dispositivos invasivos: intubación endotraqueal, catéteres vesicales, tubos de drenaje. Hasta el 50% de los pacientes tienen una bacteriemia que precede o es concomitante con la fungemia. Por lo común han recibido antibióticos de amplio espectro; y tienen hiperglucemia debido a diabetes, nutrición parenteral o administración de corticoides. La neutropenia, los antibióticos y los corticoides son una potente combinación que predispone al desarrollo de la infección por *Candida*. Frecuentemente el hongo se cultiva de múltiples sitios del organismo.

Habitualmente no existe un cuadro clínico característico que permita el diagnóstico de infección diseminada por *Candida*. El cuadro de presentación habitual puede ser indistinguible de la bacteriemia, con comienzo agudo de fiebre alta, escalofríos, taquicardia, taquipnea e hipotensión, que progresa rápidamente al shock séptico. Por otra parte, la única manifestación puede ser una febrícula persistente. Generalmente el cuadro clínico queda encubierto por el de la enfermedad de base.

La signología clínica de la candidiasis sistémica no es característica. En ocasiones, la única manifestación es un síndrome febril persistente en un paciente que se deteriora y que no responde al tratamiento con antibióticos, y en quien se obtienen cultivos reiteradamente negativos. Como muchos pacientes presentan una bacteriemia previa, es difícil determinar el momento de comienzo de la infección micótica. Cualquier patente febril es posible, incluso la hipotermia. Es importante tener presente que la administración de corticoides puede suprimir la respuesta febril en la candidemia. Se admite que la fiebre está presente en el 80% de los casos y la leucocitosis en más del 50%.

En el pulmón, la dicotomía colonización/infección surge de evidencias tanto clínicas como de estudios de autopsia. La neumonía por *Candida* parece existir como dos condiciones muy diferentes. Una es secundaria a la diseminación hematógena con tropismo selectivo por los vasos sanguíneos. Esta probablemente sea una neumonía candidiásica verdadera, con invasión del parénquima pulmonar. En la otra variante, la colonización por *Candida* de la orofaringe y del tracto gastrointestinal se puede extender al pulmón, llenando los alvéolos, de modo que los especímenes endobronquiales serán positivos, sin que existan evidencias clínicas ni patológicas de neumonía. Los estudios clínicos soportan esta distinción. Dos estudios investigaron la relevancia clínica de los especímenes positivos de origen traqueal o a partir de fluido de lavado broncoalveolar, o de biopsias transbronquiales en pacientes en UTI que recibieron ventilación mecánica por más de dos días, no demostrando evidencia de candidiasis invasiva. En la mayoría de los pacientes, las biopsias pulmonares o los especímenes de autopsia demuestran colonización traqueobronquial sin evidencias de candidiasis invasiva a pesar de los cultivos positivos. Estos datos evidencian la escasa correlación entre los aislamientos de *Candida* (colonización) y la candidiasis pulmonar invasiva. Por ello, los criterios diagnósticos habituales de neumonía nosocomial no parecen ser aplicables a la candidiasis pulmonar. Es común el aislamiento de *Candida* del tracto respiratorio de pacientes críticos en asistencia mecánica respiratoria sin factores de riesgo para inmunodepresión, siendo difícil de interpretar. Por otra par-

te, no existen estudios que determinen que la terapéutica profiláctica o el tratamiento empírico sea beneficioso en los pacientes no neutropénicos, en asistencia respiratoria mecánica con especímenes respiratorios positivos para *Candida*.

La endoftalmítis por *Candida* ocurre en el 19% de los pacientes con fungemia persistente, por lo que es altamente recomendable que todo paciente con candidemia sea sometido a un examen oftalmológico completo para descartar el compromiso ocular. La endoftalmítis habitualmente es unilateral y puede ser asintomática o presentarse con anomalías agudas: escotomas o ceguera súbita. El hallazgo más común en el fondo de ojo es uno o múltiples exudados blanquecinos que representan pequeños abscesos con infiltrados leucocitarios.

Las especies de *Candida* constituyen la causa más frecuente de micosis del sistema nervioso central. Los hallazgos consisten en meningitis, cerebritis difusa con micro y macroabscesos, aneurismas micóticos y hemorragias. Según el sitio de infección, se puede encontrar un cuadro clínico muy variable.

Recientemente se ha insistido en el cuadro clínico característico de fiebre, exantema y mialgias intensas, como manifestación de miositis, en pacientes con leucemia, leucopenia y candidemia.

Las lesiones cutáneas son más frecuentes en los pacientes leucémicos. Alrededor del 10% de los pacientes con enfermedad sistémica tienen lesiones cutáneas, habitualmente nódulos duros, rosados o rojos, únicos o múltiples. Estas lesiones son consistentes con una vasculitis de los pequeños vasos. La *Candida* se identifica en la dermis por histología y se puede cultivar en la mitad de las biopsias.

La endocarditis causada por *Candida* es infrecuente, pero es posible en presencia de candidemia persistente. La endocarditis es rara en válvulas naturales, asociándose la mayoría de los casos con prótesis valvulares. Los cultivos son positivos en el 70% de los casos. Las vegetaciones tienen a ser grandes y tienen una elevada tendencia a embolizar.

La peritonitis por *Candida* se asocia con la diálisis peritoneal continua ambulatoria, la perforación intestinal y luego de operaciones intraabdominales. Es frecuente la peritonitis por *Candida*, sola o asociada a distintas bacterias, en pacientes con úlcera péptica perforada. En este caso, es recomendable el cultivo micológico en todo paciente con peritonitis asociada a una perforación de víscera hueca. Calandra y col. consideran que existe una peritonitis por *Candida* cuando este agente es aislado en cultivo puro o mixto en un paciente con un absceso intraabdominal o con una peritonitis postoperatoria, definida por la presencia de fiebre, dolor abdominal, contractura a la palpación, ileo y leucocitosis luego de la cirugía abdominal, y cuya condición clínica no mejora a pesar de un tratamiento quirúrgico y antibacteriano adecuado. Lee y col., por su parte, recomiendan el tratamiento con fluconazol en forma inmediata al reconocimiento de la presencia de *Candida* en el peritoneo en pacientes con perforación de úlcera péptica.

Existe acuerdo sobre la importancia de *Candida* en el líquido peritoneal en pacientes con peritonitis severa terciaria. La razón para la emergencia de hongos en estos pacientes se desconoce. Los resultados del estudio de Sandven y col. abren la posibilidad de que la ocurrencia de una infección micótica intraabdominal a partir de una

perforación o ruptura anastomótica del tracto alimentario sea un factor independiente relacionado con el aumento de la mortalidad y la morbilidad.

Recientemente, Montravers y col., evaluaron un grupo de pacientes con aislamiento de especies de *Candida* de cavidad peritoneal, considerando que existe una diferencia significativa entre los pacientes que adquieren la infección en la comunidad en relación a los internados. En efecto, comprobaron que el aislamiento de *Candida* es un factor de riesgo independiente de mortalidad en la peritonitis nosocomial pero no en la adquirida en la comunidad. Por otra parte, no constataron diferencias significativas en la evolución en los pacientes tratados en relación con los no tratados.

Otras localizaciones de *Candida* son el riñón, articulaciones, hígado, pericardio y bazo. Todas estas formas se producen por diseminación hematológica y requieren un tratamiento antifúngico agresivo y prolongado.

Candidiasis crónica diseminada. Esta es una forma crónica de infección diseminada conocida también como candidiasis hepatoesplénica. La infección sólo se produce en pacientes con períodos de neutropenia prolongada. Esta infección se define por la presencia de:

- 1.- Fiebre de más de dos semanas de duración que no responde a los antibióticos de amplio espectro, y que persiste luego de la recuperación de la neutropenia;
- 2.- Cualquier signo o síntoma abdominal tal como dolor de abdomen superior, ictericia, hepatomegalia y o esplenomegalia;
- 3.- Elevación de las enzimas hepáticas, en especial de la fosfatasa alcalina;
- 4.- Hallazgos anormales en los métodos de diagnóstico por imágenes (ultrasonidos, tomografía axial computada, resonancia magnética nuclear) consistentes con el cuadro radiológico de la candidiasis diseminada; y
- 5.- Identificación de *Candida* spp. en los exámenes histológicos o cultivos de tejidos infectados o de sangre.

Candidiasis urinaria. La candidiasis urinaria es una de las formas más discutibles de la afectación. Una razón es que es difícil determinar cual es el origen del hongo, ya que el mismo puede provocar enfermedad tanto por la ruta ascendente como hematológica. En un extremo, la candiduria habitualmente representa una colonización o contaminación, siendo especialmente común en los especímenes de orina recogida al azar en la mujer. La colonización asintomática de la vejiga también es frecuente en pacientes con catéteres urinarios, pero rara vez determina manifestaciones clínicas distintas de la piuria. El tratamiento de la infección asintomática puede acelerar el clearance de la candiduria, pero no parece alterar la historia natural del proceso.

En el otro extremo, la candiduria puede ser la clave de una infección significativa de origen hematológica, debido a que el riñón también puede estar infectado. En estos casos, se desarrollan múltiples microabscesos en la corteza, el hongo penetra a través de los glomerulos en los túbulos proximales y de allí es eliminado por la orina.

El diagnóstico de una infección urinaria por *Candida* es muy difícil. Ningún estudio ha establecido en forma inequívoca la importancia de la piuria o de los cultivos cuantitativos de la orina en el diagnóstico de infección por *Candida*. Una observación importante es que muchos pacientes con candiduria están asintomáticos, sólo el 4% en las grandes series presentan síntomas sugestivos de infección urinaria. La presencia de piuria es útil, siempre que el paciente no presente un catéter urinario de larga

data. Los recuentos cuantitativos tampoco son útiles en pacientes con catéteres vesicales, ya que 10^3 ufc/mL puede ser representativo de infección, y 10^5 ufc/mL puede sólo representar una colonización. Se ha propuesto que la presencia de pseudohifas puede distinguir la infección de la colonización de la vejiga, pero esto también se ha comprobado que es incorrecto. En definitiva, ningún examen es sensible ni específico para el empleo rutinario.

Como en el caso de la bacteriuria, la candiduria es particularmente importante en presencia de obstrucción, instrumentación, cirugía urológica, trasplante de riñón. La formación de una bola fúngica, que puede ocupar toda la papila renal, puede producirse en presencia de una obstrucción de la pelvis renal o del uréter, en particular en diabéticos. Las formas graves de candidiasis del aparato urinario incluyen la necrosis papilar y los abscesos renales. Estas formas requieren de un tratamiento sistémico. La eliminación de la obstrucción y la remoción de cuerpos extraños tales como cálculos, guías o catéteres también es imprescindible en el tratamiento de las infecciones localizadas significativas.

LAS NUEVAS CANDIDAS

En adición a su rol fundamental en las infecciones mucosas, las especies de *Candida* también son la causa más frecuente de micosis sistémicas en la actualidad. Como ha ocurrido con la candidiasis mucosa en los pacientes con SIDA, en la década del 90 se produjo un aumento en los casos de fungemia causados por especies de *Candida* no *albicans* (NACS), dentro de las cuales existen especies con una susceptibilidad intrínsecamente disminuida al fluconazol, tal como la *Candida krusei* y la *C. glabrata*. En un hospital americano, la proporción de *C. albicans* en los cultivos de sangre disminuyó del 87% en el período 1987-1991 al 31% en 1992, luego de la introducción de profilaxis con fluconazol. El resultado del programa SCOPE, un programa nacional de vigilancia de bacteriemias en EE.UU, y del programa internacional SENTRY, conducido durante los períodos 1995-1996 y 1997-1998, respectivamente, indica un crecimiento prominente de NACS, que representan entre el 44 y el 48% de los casos de fungemia. Las distintas especies de *Candida* varían en su incidencia en distintas regiones geográficas; así, la *T. glabrata* es la segunda especie después de *C. albicans* en EE.UU y en Canadá, mientras que la *C. parapsilosis* es la segunda en incidencia en Europa.

En el estudio epidemiológico de Rangel-Frausto y col. que examinó la distribución de los aislamientos de sangre de pacientes en terapia intensiva en seis hospitales regionales, la *C. albicans* fue el patógeno causal en el 48% de las infecciones nosocomiales por *Candida*, distribuyéndose el resto entre *Candida glabrata* (24%), *Candida tropicalis* (19%) y *Candida parapsilosis* (7%). En seis UTI neonatales del mismo estudio, la *C. albicans* fue responsable del 63% de las infecciones, *C. parapsilosis* del 29% y *C. glabrata* del 6%.

Esta modificación ecológica se ha atribuido a un cambio en el manejo de los pacientes, incluido el empleo de inmunosupresión más intensa, el amplio empleo de regímenes antiinfectivos profilácticos y terapéuticos, y la realización de procedimientos invasivos y quirúrgicos tales como el trasplante de médula ósea y la cateterización intravascular. Más recientemente, sin embargo, el cambio se ha acentuado con una mayor incidencia de especies de *Candidas* resistentes a los derivados azólicos, lo que se

ha relacionado con la introducción del agente antifúngico fluconazol como profiláctico en múltiples circunstancias (Bodey y col.).

Una serie de estudios plantean la posibilidad que el aumento del uso de los azoles en las UTI quirúrgicas pueda causar una variación en la prevalencia de las especies de *Candida* hacia patógenos más difíciles de tratar, particularmente *C.glabrata* y *C.krusei*. Ello hace que sea muy importante identificar aquellos pacientes con mayor riesgo de infección, de modo que el tratamiento profiláctico sea dirigido a aquellos con mayor posibilidad de ser beneficiados, evitando a su vez la proliferación de especies resistentes que podría resultar del sobreuso de la terapia antifúngica.

La *C. tropicalis* se ha convertido en un patógeno significativo, siendo la especie más frecuente de las NACS. En una serie de 82 pacientes neoplásicos evaluados en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center, 25 presentaron infección por *C.tropicalis*. La misma es altamente virulenta en pacientes granulocitopénicos. La recuperación de *C.tropicalis* de una localización mucosa en cultivos de vigilancia en un paciente febril neutropénico se asocia con una alta probabilidad de progresión a la forma invasiva. La candidiasis aguda invasiva asociada con shock séptico, lesiones cutáneas y compromiso multiorgánico ocurre más frecuentemente con *C.tropicalis* que con otras especies. Algunos autores han descrito un cuadro caracterizado por fiebre, rash cutáneo, lesiones cutáneas y mialgias en pacientes con infección por este hongo.

La *C.parapsilosis* ha emergido como un patógeno nosocomial, teniendo una frecuente asociación con la nutrición parenteral y con los catéteres intravenosos. En este sentido, se admite que *C.parapsilosis* es la única especie de *Candida* claramente asociada con candidiasis hematológica originada en catéteres endovenosos. Con excepción de la endocarditis y las infecciones neonatales, tanto la diseminación visceral como la mortalidad son menores con *C.parapsilosis* que con otras especies de *Candida*. El hongo es sensible *in vitro* a anfotericina, 5-fluocitosina y derivados azólicos.

La *C.krusei* ha sido reconocida como un patógeno en pacientes inmuno-comprometidos con enfermedades malignas y en receptores de trasplante de médula ósea. Los hallazgos clínicos de pacientes con *C.krusei* son similares a los informados con *C.tropicalis*, incluyendo la asociación de fiebre, rash y mialgias. En la mayoría de los casos se produce enfermedad diseminada o invasiva. La mayoría de los pacientes son neutropénicos y más de la mitad de los mismos han recibido terapéutica citotóxica o antimicótica con derivados azólicos, o profilaxis antimicrobiana con quinolonas, y tienen evidencias de alteraciones de la mucosa gastrointestinal antes del desarrollo de la fungemia. La mortalidad global es del 48%. Los pacientes tratados con anfotericina B tienen mejor supervivencia que los no tratados, debiendo tenerse presente la resistencia nativa de *C.krusei* a los derivados azólicos.

La *C.glabrata* se ha convertido en un agente infeccioso frecuente en pacientes con neoplasias no hematológicas. En escala global, la *C. glabrata* es causal de candidiasis sistémica en el 22% de los casos en EE.UU., en comparación con sólo el 4 al 6% en Latino América. La mortalidad es elevada (80%). Las manifestaciones clínicas incluyen esofagitis, endometritis, cistitis, infecciones de las heridas operatorias, pielonefritis, neumonía y o fungemia. El hallazgo más característico en los tejidos

es la proliferación en áreas de necrosis, produciendo un infiltrado inflamatorio crónico moderado. Tanto la anfotericina como la fluocitosina son agentes terapéuticos efectivos, estando asociada la elevada mortalidad con el retardo en la terapéutica.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico diferencial entre colonización micótica e infección invasiva continúa siendo el mayor desafío para los especialistas en los pacientes inmunodeprimidos.

La evaluación inicial de los pacientes candidémicos comprende la detección de hipertermia, signos de sepsis o enfermedad diseminada, neutropenia, otras evidencias de inmunodepresión o cirugía reciente. Se acepta que cuanto mayor es el número de hemocultivos positivos, mayor es la significación de este hallazgo.

Aunque un hemocultivo aislado positivo para *Candida* puede reflejar una contaminación, no es apropiado asumir esta eventualidad en los pacientes neutropénicos, en los cuales el valor predictivo de enfermedad de un único hemocultivo positivo excede el 80%. No disponer un tratamiento en esta eventualidad puede producir secuelas desastrosas. Una interpretación similar parece ser razonable en otros pacientes inmunodeprimidos y de alto riesgo, en especial después de una operación mayor.

Si bien es obvio que no todos los cultivos de sangre positivos para *Candida* son indicativos de infección diseminada, un problema mayor es la dificultad para cultivar el hongo en la mayoría de los pacientes con candidiasis diseminada, lo cual alcanza hasta al 50% de los casos. Este hecho tiene como consecuencia un retardo considerable en el diagnóstico y en el inicio de la terapéutica. La disponibilidad reciente de una técnica de lisis centrifugación ha dado por resultado un incremento del 10 al 20% en la positividad de los hemocultivos en pacientes con candidemia. Por fin, es de destacar que del 40 al 60% de los pacientes con *Candida* en el hemocultivo presentan infecciones bacterianas concomitantes, lo cual contribuye a dificultar aún más la adecuada interpretación de la fungemia.

Los cultivos obtenidos a partir de líquido cefalorraquídeo, pleural, pericárdico o articular, siempre que pueda descartarse razonablemente una contaminación, establecen por sí mismos el diagnóstico de infección de tejidos profundos por *Candida*. A partir del trabajo de Solomkin y col., se acepta que el aislamiento de *Candida* de abscesos abdominales o del líquido peritoneal debe considerarse significativo.

El aislamiento a partir de otros fluidos, como esputo, heces, exudado faríngeo, lesiones cutáneas superficiales o exudados de heridas operatorias, carece de valor considerado aisladamente. Sin embargo, la coexistencia de hemocultivos positivos y *Candida* en otros aislamientos se ha correlacionado positivamente con diseminación, siendo esta situación indicativa de tratamiento.

Pittet y col. realizaron un estudio en pacientes quirúrgicos críticos con el fin de evaluar el rol de la colonización por *Candida* en el desarrollo de subsecuente infección. Se estableció un índice de colonización diariamente, calculado como la relación entre el número de sitios colonizados con idéntica cepa en relación al número total de sitios evaluados. Los sitios orgánicos evaluados incluyeron exudado faríngeo, aspirado traqueal o esputo, sitios de drenaje, orina, heridas si existían, sitios de catéter intravenoso, aspirado gástrico y materia fecal o exudado

rectal. Se comprobó que el índice de colonización difería significativamente entre los pacientes colonizados y los infectados (0,47 vs 0,70); estableciendo que un umbral de $\geq 0,5$ identificaba adecuadamente a los pacientes infectados. Todos los pacientes que desarrollaron infección alcanzaron este umbral un promedio de seis días antes de la documentación de la candidiasis.

Ya se han descrito los procedimientos para establecer si en los pacientes con catéteres endovenosos la candidemia está relacionada con el mismo.

Al momento actual, la serología no ha demostrado ser de utilidad en el diagnóstico de la candidiasis sistémica. La mayoría de los pacientes susceptibles a la infección micótica son incapaces de producir anticuerpos en respuesta a la estimulación antigénica.

Se han desarrollado técnicas de detección de antígenos circulantes. El antígeno más investigado en la candidiasis es la manosa, polisacárido termoestable de la pared celular. Utilizando técnicas de RIA o de ELISA la especificidad es alta en la candidiasis diseminada, pero la sensibilidad es baja (29 al 65%). Otra técnica permite la detección de una glicoproteína termoestable inespecífica del hongo con la aglutinación de partículas de látex (Cand-Tec). Utilizando un punto de corte de 1:8 la técnica es altamente específica (80%) pero poco sensible (19-46%), en especial en pacientes inmunosuprimidos con enfermedad diseminada.

Recientemente, Odabasi y col., utilizaron la detección del componente 1-3 β -D-glucan de la pared del hongo para el diagnóstico de infección micótica invasiva. La positividad del test puede preceder al desarrollo de la enfermedad clínica, en particular en pacientes de alto riesgo. En el estudio de los autores, la presencia de valores superiores a 60 pg/mL en pacientes con leucemia mieloide o enfermedad mieloproliferativa precedió en 10 días a las manifestaciones clínicas de candidemia generalizada.

Ahmad y col. han descrito el empleo de una técnica de PCR para el diagnóstico de la candidemia. Utilizaron marcadores universales y específicos de especie para la detección de especies de *Candida* en especímenes de suero. La técnica utilizada resultó ser específica y más sensible que los cultivos para la detección de especies de *Candida* en estos especímenes.

MORBIMORTALIDAD

La mortalidad por candidiasis, no asociada con infección por VIH, aumentó hasta llegar a su máximo en el año 1989. A partir de allí, la incidencia disminuyó en un 50%, pero aun así se mantiene elevada. En contraste, la mortalidad por aspergilosis ha aumentado en forma continua, alcanzando su máximo en 1995 con una incidencia de 0,42 muertes por 100.000 habitantes en EE.UU. Esto representa un aumento en la mortalidad del 357% a partir de 1980 (Fig. 110/4).

Varios estudios han documentado la morbilidad y mortalidad de las infecciones por *Candida*. En un estudio de Fraser y col., la mortalidad total fue del 57% en pacientes médico-quirúrgicos con candidemia; 88% de las muertes fueron atribuidas directamente a la infección. En el estudio de Wey y col., la mortalidad cruda para los pacientes candidémicos fue del 57%, comparada con el 19% de los pacientes control, lo cual permite inferir una mortalidad atribuible del 38%. En un estudio prospectivo en pacientes críticos con significativa colonización por *Candida spp.*, la mortalidad cruda de los que desarrolla-

ron infección candidiásica severa fue del 55%, comparada con el 11% de los pacientes que permanecieron colonizados pero no desarrollaron infección. En el estudio de Leleu y col., por su parte, los pacientes con infección sistémica por *Candida* presentaron una mortalidad cruda del 56%, en comparación con una mortalidad en el grupo control del 25%, lo cual constituye un exceso de mortalidad, o mortalidad atribuible de los pacientes infectados del 31%. En el estudio de Garbino y col. (2002), un tercio de todos los pacientes con candidemia murió como resultado directo de la infección, un tercio como consecuencia de la enfermedad de base, y el resto sobrevivió a la hospitalización y a la infección. La mortalidad global a los 30 días para los pacientes con candidemia fue del 44%, con la mayor incidencia en los mayores de 65 años. Charles y col., por su parte, evaluando una cohorte de 51 pacientes en un periodo de 10 años, comprobaron que la mortalidad global alcanzó al 60,8%. Comprobaron una significativa diferencia entre los pacientes médicos y quirúrgicos, puesto que la incidencia de muerte fue del 85,0% y 45,2%, respectivamente. Por último, en la base de datos del *Collaborative Exchange of Antifungal Research (CLEAR)*, se comprobó que en pacientes con candidiasis invasiva y no invasiva, tratados con anfotericina B liposomal, la respuesta favorable alcanzó al 60 al 70%, independientemente de la especie de *Candida*.

Los factores que se asocian con una mala evolución de los pacientes con candidiasis incluyen la edad avanzada, la presencia de especies de *Candida* distintas de *C. parapsilosis*, y la permanencia de un catéter intravenoso. Este hallazgo confirma que deben ser removidos los catéteres intravenosos en los pacientes con candidemia.

En la Fig. 110/5 se puede comprobar la incidencia relativa de las distintas especies de *Candida* y la mortalidad asociada en 1980 aislamientos hematógenos del hongo, en un gran estudio reciente realizado en múltiples hospitales de EE.UU. (Wisplinghoff y colaboradores).

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

Para el tratamiento de las infecciones micóticas, existen dos cuestiones fundamentales: 1) cuando debe ser aplicada una terapéutica antifúngica; y 2) cual es el agente apropiado?

Existen cuatro estrategias fundamentales para el empleo de profilaxis/terapéutica antifúngica, a saber:

1. Aplicación profiláctica para reducir la incidencia de infección en pacientes en riesgo sin ningún síntoma de infección;
2. Terapéutica empírica de pacientes sintomáticos que se presume que se encuentran en alto riesgo de una infección micótica invasiva;
3. Terapéutica *pre-emptiva* de pacientes en riesgo que poseen

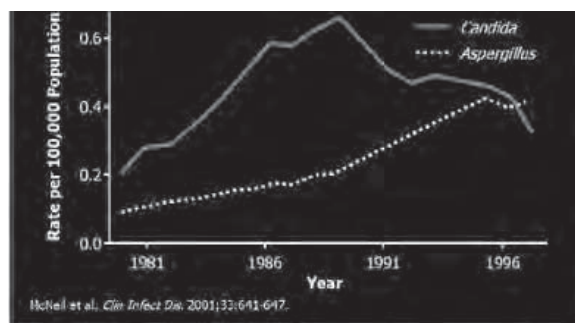


Fig. 110/4.- Mortalidad por infecciones micóticas en EE.UU. (1980-1997)

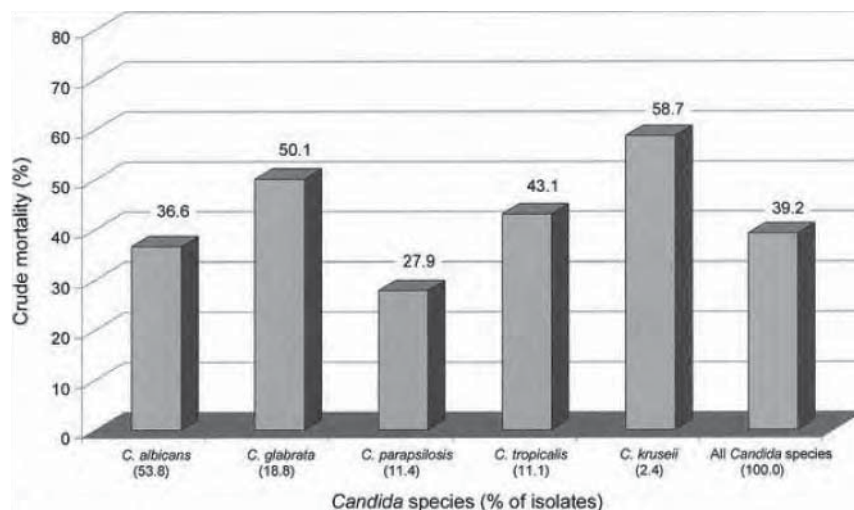


Fig. 110/5.- Distribución de especies de *Candida* en 1890 casos de infección hematogena por *Candida* y mortalidad cruda asociada (Wisplinghoff y col., Clin Infect Dis 39:309-2004)

ciertos subrogados clínicos, radiológicos o marcadores de laboratorio de una infección micótica invasiva que sugieren la presencia de dicha infección, pero sin ninguna evidencia definitiva; y

4. Terapéutica de una infección micótica invasiva probada (candidemia).

Profilaxis

Debido a la elevada frecuencia de infección nosocomial por *Candida*, se han realizado numerosos ensayos para prevenir su aparición. Se entiende por profilaxis la administración de una droga para prevenir la enfermedad en una población de alto riesgo. Las estrategias de prevención han estado dirigidas a varios grupos de pacientes, incluyendo neutropénicos, pacientes críticos quirúrgicos, pacientes sometidos a trasplante de órganos y otros.

En la década de 1980 se generalizó el empleo de profilaxis con triazoles en los pacientes con neutropenia inducida por quimioterapia o por el tratamiento de condicionamiento antes del trasplante de médula ósea. Un metaanálisis de 38 estudios clínicos controlados, incluyendo más de 7.000 pacientes, mostró que la profilaxis reduce el empleo de terapéutica antimicótica parenteral, la incidencia de infecciones superficiales e invasivas micóticas, así como la mortalidad relacionada con infección micótica. Estos efectos fueron más pronunciados en pacientes con enfermedades malignas y neutropenia prolongada, y en los recipientes de trasplante de células madre hematopoyéticas. En paralelo, se comprobó un aumento en la proporción de aislamientos de *Candida* no *albicans*. En particular, la incidencia alcanzó al 50% en algunos centros de cáncer a partir de 1990. Un evento similar se informó en pacientes VIH que recibían profilaxis con azoles para prevenir la esofagitis candidiásica. Los efectos de este cambio epidemiológico han suscitado considerable debate, "pero comparado con los beneficios de la profilaxis, este cambio, sin embargo, es de importancia limitada" (Eggimann y col., 2003).

Existe una evidencia satisfactoria en el sentido que la profilaxis primaria con fluconazol 400 mg/día reduce la incidencia de infecciones micóticas invasivas y la mortalidad en recipientes de trasplante alogénico de médula ósea y en recipientes de trasplante de células progenitoras. En los pacientes tratados con quimioterapia conven-

cional, la profilaxis con fluconazol 400 mg/día no ha sido recomendada con igual nivel de evidencia. Las dosis por debajo de 400 mg/día no se ha probado que sean efectivas como profilaxis antimicótica en este grupo de pacientes.

En el intento de desarrollar estrategias antimicóticas más efectivas, no se deben subestimar la importancia de la ecología local y las poblaciones de pacientes en riesgo. Ningún agente aislado podrá prevenir todos los tipos de infecciones micóticas en todas las poblaciones de pacientes. De acuerdo con la ecología local, los programas pueden estar dirigidos más contra *Candida* que contra las especies de *Aspergillus* o viceversa, y pueden influenciar la elección del agente profiláctico. Es esencial una delimitación precisa de los pacientes en riesgo, y aun el momento específico de los episodios de alto riesgo, para evitar una exposición innecesaria y la selección o inducción de resistencia micótica. Al momento actual, no existe ninguna modalidad profiláctica, además del uso de fluconazol en los pacientes con trasplante de médula ósea y el uso de filtros HEPA contra las esporas de hongos ambientales, que tenga una eficacia probada en la prevención de infecciones micóticas en neutropénicos. En categorías de riesgo bajo o intermedio, la profilaxis sistémica de rutina no está justificada.

En los pacientes quirúrgicos graves es muy escasa la información existente respecto a la eficacia de la profilaxis antimicótica. Es probable que sólo una fracción de los pacientes en terapia intensiva sean candidatos para la profilaxis, debiendo realizarse una adecuada selección de los pacientes que la puedan requerir para maximizar los beneficios de esta terapia. Los principales aspectos negativos de la profilaxis son la posible selección de cepas resistentes y la toxicidad relacionada con la droga utilizada. Recientemente, Shorr y col. completaron un metaanálisis de los estudios destinados a evaluar la profilaxis antimicótica con fluconazol en pacientes críticos quirúrgicos. A pesar de que el número de ensayos bien randomizados es escaso, y no se reconoce una dosis única efectiva, el fluconazol parece reducir significativamente el riesgo de infección candidiásica. Sin embargo, esto no parece estar asociado con una mejoría de la sobrevida, y los datos son insuficientes para establecer el impacto de la estrategia de profilaxis en la utilización de recursos. A resultados similares llega un metaanálisis realizado por Ho y col.

Vardakas y col., en un metaanálisis de seis estudios de profilaxis con fluconazol en pacientes de alto riesgo en terapias intensivas quirúrgicas, comprobaron que si bien el uso de azoles se asocia con menor cantidad de infecciones micóticas, no parece estar asociado con una menor incidencia de mortalidad.

Recientemente fue evaluado el valor de la profilaxis con azoles en pacientes con trasplante hepático, grupo con la más elevada incidencia de infecciones fúngicas. En un estudio randomizado se incluyeron 212 pacientes que recibieron fluconazol, 400 mg/día o placebo por 10 semanas luego del trasplante. La colonización micótica aumentó en el grupo placebo del 60 al 90%, y disminuyó en el grupo de fluconazol del 70 al 28%. Tanto las infecciones fúngicas superficiales como invasivas fueron menos frecuente en el grupo tratado con fluconazol (9%) que en el grupo placebo (51%). Adicionalmente, el fluconazol previno la mayoría de las infecciones por *Candida*, excepto por *C. glabrata*. Como era de esperar, los pacientes tratados con fluconazol tuvieron niveles más elevados de ciclosporina y una mayor incidencia de efectos neurológicos colaterales, incluyendo cefaleas, temblores y convulsiones. Aunque la mortalidad global fue la misma, la mortalidad por infección micótica fue menor en el grupo tratado con fluconazol (2%) que en el grupo placebo (13%).

En otro estudio Eggimann y col. comprobaron que el fluconazol en dosis de 400 mg/día/IV fue eficaz para prevenir la colonización con *Candida* y redujo la frecuencia de candidiasis invasiva en pacientes quirúrgicos con alto riesgo de desarrollar candidiasis abdominal (pacientes con perforaciones gastrointestinales recurrentes o pérdidas anastomóticas). La droga también previno la diseminación hematológica del hongo.

Pelz y col. evaluaron un grupo de 260 pacientes con posibilidad de estadía de más de tres días en UTI. La probabilidad de candidiasis invasiva al día 14 fue del 0,40 en el grupo placebo contra el 0,13 en el grupo tratado con fluconazol.

Garbino y col., por su parte, evaluaron la efectividad de adicionar fluconazol en un régimen de decontaminación selectiva intestinal para prevenir las infecciones candidiásicas en un grupo seleccionado de pacientes ventilados mecánicamente. Los resultados demostraron que la profilaxis con fluconazol en este grupo de pacientes críticos disminuye la incidencia de infección por *Candida*, en particular la candidemia.

Tratamiento empírico

Dada la alta mortalidad asociada con la candidemia, la terapéutica antifúngica empírica precoz debe ser considerada en pacientes que se encuentran en riesgo de infección por *Candida*. En pacientes con sospecha de infección por *Candida*, no se deben esperar los resultados positivos de los hemocultivos para iniciar la terapéutica. Utilizando la información obtenida a partir de la condición clínica del paciente, la presencia de factores de riesgo para infección y la intensidad de la colonización por *Candida* reconocida en los cultivos de seguimiento, se debe estimar el riesgo de infección y establecer el tratamiento en función de ello.

Aunque no existen datos de estudios clínicos controlados sobre la terapéutica empírica precoz, la British Society for Antimicrobial Chemotherapy recientemente publicó recomendaciones para el manejo de las infeccio-

nes profundas por *Candida* en los pacientes quirúrgicos y en UTI. El informe sugiere que la terapéutica empírica puede ser útil en pacientes de alto riesgo. Los pacientes en esta categoría incluyen a aquéllos que se recuperan de cirugía gastrointestinal o sufren de pancreatitis y que tienen varios factores de riesgo para infección. En la Tabla 110/3 se indican las recomendaciones de la British Society for Antimicrobial Chemotherapy para la terapéutica empírica antimicótica.

Anaïssie y Solomkin, por su parte, recomiendan comenzar terapéutica empírica antifúngica, con fluconazol en dosis de 600 mg/día IV en todos los pacientes con alto riesgo de candidiasis hematológica, esto es, pacientes con factores de riesgo conocidos, que permanecen febriles a pesar de recibir antibióticos de amplio espectro, que no tienen un foco obvio de infección, y que están colonizados por especies de *Candida*.

Eggimann y Pittet, por su parte, han propuesto el empleo del índice de colonización para el manejo de los pacientes con sospecha clínica de candidiasis, lo cual permite distinguir la terapia profiláctica de la pre-emptiva (Fig. 110/6).

Tratamiento empírico en pacientes neutropénicos febriles

La terapéutica antifúngica está indicada en pacientes neutropénicos que persisten con fiebre de origen desconocido luego de recibir cuatro a siete días de terapéutica antimicrobiana adecuada. Una vez iniciada, la terapéutica se debe continuar hasta la resolución de la neutropenia. La anfotericina B deoxicolato (0,5 a 0,7 mg/kg/día) ha sido tradicionalmente la droga preferida. Cuando se compara con la anfotericina B deoxicolato, la anfotericina liposomal en dosis de 3 mg/kg/día demuestra una eficacia clínica similar pero una mayor seguridad y una disminución de micosis documentadas, en particular en recipientes de trasplante de médula ósea. Cuando se compara con la anfotericina B deoxicolato, el itraconazol (200 mg IV cada 12 horas durante dos días, 200 mg IV por día durante 12 días, y luego 400 mg de la solución por boca por día) muestra similar eficacia pero una toxicidad significativamente menor. El fluconazol, en dosis de 400 mg/día, se ha utilizado con éxito en pacientes seleccionados, y puede ser considerado como una estrategia alternativa si se cumplen las siguientes condiciones: 1) el paciente tiene escaso riesgo de aspergilosis invasiva, 2) el paciente no tiene ningún signo o síntoma que sugiera aspergilosis, 3) los datos epidemiológicos locales sugieren que el paciente tiene escaso riesgo de infección con aislamientos de *Candida* resistentes a los azoles, y 4) el paciente no

Tabla 110/3.- Indicaciones para terapéutica antimicótica empírica

Neonatos prematuros clínicamente inestables con candiduria o colonización cutánea por <i>Candida</i>
Candiduria en pacientes de alto riesgo con deterioro del cuadro clínico
Hemocultivo positivo aislado para <i>Candida</i> en paciente de riesgo
Aislamiento de <i>Candida</i> de cualquier sitio estéril del organismo, con excepción de la orina
Microscopía positiva para levadura de cualquier espécimen estéril
Evidencia histológica de formas levaduriformes o micelares en tejidos de pacientes en riesgo

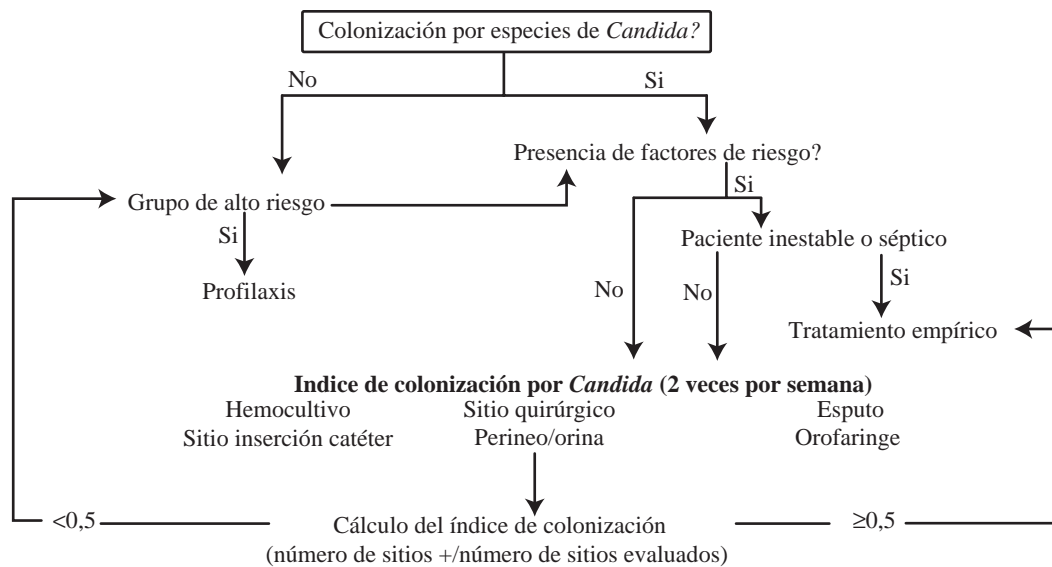


Fig. 110/6.- Índice de colonización por *Candida* en el manejo de pacientes con sospecha de candidiasis.

ha recibido profilaxis con agentes antifúngicos azólicos. Walsh y col. compararon el voriconazol (6 mg/kg/12 hs el primer día y luego 3 mg/kg/12 horas por vía intravenosa o 200 mg oral cada 12 horas) con la anfotericina B liposomal (3 mg/kg/día intravenosa) para el tratamiento empírico en pacientes con neutropenia y fiebre persistente, observando una eficacia similar.

TRATAMIENTO

Tratamiento de las formas localizadas

Candidiasis oral. Se utiliza la nistatina en dosis de 200.000-400.000 U cada cuatro horas, durante un período que oscila entre algunos días y varias semanas. La nistatina como agente antimicótico ha demostrado ser muy efectiva para reducir el número de *Candida* en las heces, pero tiene menos efectividad para inhibir su crecimiento en la boca y en el esputo. Ello se debe a que la acción antimicótica es ejercida por contacto directo del antifúngico con *Candida*. Cuando ya existe colonización en otros sitios, tales como la piel, heridas o aparato urinario, la nistatina no tendrá acción, ya que su efecto es exclusivamente local. En pacientes inmunodeprimidos el tratamiento de la candidiasis orofaríngea y esofágica con frecuencia hace necesario el empleo de derivados azólicos (clotrimazol una pastilla de 10 mg, cinco veces por día; fluconazol 100-200 mg/día) o de anfotericina B en solución. El tratamiento debe continuarse por 7 a 14 días después de la mejoría clínica.

Candidiasis esofágica. Se recomienda utilizar fluconazol 200 mg/día. En pacientes que persisten sintomáticos luego de cinco días de tratamiento se debe realizar una endoscopia para descartar otras causas de esofagitis. En pacientes con candidiasis resistente se pueden utilizar dosis elevadas de fluconazol (400-800 mg/día por vía oral o intravenosa), itraconazol en solución oral 200 mg dos veces por día, voriconazol en dosis de 200 mg dos veces por día por vía oral o 3-4 mg/kg dos veces por día por vía intravenosa, anfotericina B en dosis de 0,3 a 1,0 mg/kg/día por un período de 10 días o caspofungina en dosis de 50 mg/día por vía intravenosa. El tratamiento debe continuarse por 14 a 21 días después de la mejoría clínica.

Catéteres endovenosos. El impacto de la remoción del catéter intravenoso en la evolución de la candidemia ha

sido evaluado en varios estudios. Los mismos consisten en seis estudios prospectivos y ocho estudios retrospectivos. En la mayoría de ellos, la remoción del catéter mejoró la evolución disminuyendo la mortalidad y/o disminuyendo la duración de la fungemia y la recurrencia de la infección. Sin embargo, en ninguno de estos estudios se realizó una clara distinción en términos del impacto de la remoción del catéter en aquellos pacientes con fungemia relacionada con el catéter en relación con aquellos con una fuente de fungemia distinta al catéter o indeterminada.

La consideración precedente crea un problema importante, cual es establecer si en todos los casos de candidemia se debe retirar el catéter, en particular en los pacientes que tienen catéteres de larga permanencia, cuyo reemplazo puede ser difícil. La remoción del catéter puede no ser beneficiosa en pacientes con una fuente definitiva distinta del catéter o con una posible fuente gastrointestinal, tal como aquellos que han recibido quimioterapia en el mes que precede al comienzo de la candidemia. Según Raad y col., es prudente basar la decisión de la remoción inmediata en signos clínicos predictores sugestivos de que el catéter es la fuente de la infección. Estos predictores incluyen: 1) ausencia de quimioterapia previa en el mes que precede al inicio de la candidemia, 2) ausencia de terapia previa con corticoides, y 3) falta de evidencia de diseminación de la candidemia u otro foco secundario aparente para la candidemia. En adición, el catéter debe ser retirado en los pacientes con un cultivo cuantitativo diferencial de sangre o un tiempo de positividad sugestivo de una candidemia relacionada con el catéter.

El mayor problema en pacientes con fungemia asociada a catéteres endovenosos consiste en determinar cuales pacientes presentan invasión tisular que requiere terapéutica específica y cuales pueden ser tratados simplemente por la remoción del catéter. La candidemia asociada a catéteres en pacientes inmunosuprimidos debe ser considerada como similar a la infección diseminada. En estos pacientes, la mortalidad alcanza al 70-80%. En aquellos que mueren y se realizan necropsias, la diseminación sistémica se evidencia en el 70%. En los sobrevivientes, por otra parte, se pueden constatar como complicaciones alejadas osteomielitis, endocarditis y endoftalmitis. En un grupo de pacientes con catéter contaminado trata-

dos exclusivamente con remoción del mismo, se constató una incidencia de candidiasis sistémica del 35%. Debido a la elevada frecuencia de enfermedad invasiva en los pacientes inmunocomprometidos, todos ellos deben ser tratados con drogas antifúngicas; y parece ser una buena política administrar un curso de antimicóticos en todos los pacientes no inmunocomprometidos con candidemia asociada con catéter.

Una situación rara pero catastrófica de candidiasis hematogena es la tromboflebitis supurada, resultante de la infección de un vaso lesionado por una cateterización prolongada. Esta es una patología potencialmente fatal que requiere un tratamiento agresivo consistente en el empleo de anfotericina en altas dosis, remoción del catéter y excisión de la vena afectada. Característicamente, los hemocultivos persisten positivos durante varios días, hasta cuatro semanas a pesar del tratamiento adecuado.

Candidiasis peritoneal. Existen dos síndromes clínicos mayores de candidiasis peritoneal. En la enfermedad asociada con el empleo de catéteres para diálisis peritoneal, generalmente se requiere la remoción del catéter para que la terapéutica sea eficaz. Tanto la anfotericina B sistémica como el fluconazol se han demostrado útiles. Luego de la remoción del catéter y un tratamiento de al menos dos semanas, se puede colocar un nuevo catéter. No se debe administrar anfotericina B intraperitoneal, debido a que se desarrolla una peritonitis química.

La peritonitis por *Candida* también se puede desarrollar en asociación con la injuria traumática o quirúrgica del intestino. Otros pacientes en riesgo son los que reciben quimioterapia o tratamiento inmunosupresor por trasplante. Se debe realizar tratamiento antimicótico en pacientes que presentan *Candida* como aislamiento único con peritonitis clínica, o aislamiento de *Candida* en cultivo tanto del fluido peritoneal como de la sangre, o invasión candidal identificada por examen de tejido. Los hemocultivos tienen poco valor predictivo para identificar pacientes con enfermedad invasiva, ya que el 50% de los pacientes con esta entidad presentan hemocultivos negativos.

Dupont y col. han establecido una serie de factores predictivos de mortalidad en pacientes con peritonitis polimicrobiana en los cuales se aísla *Candida* en el fluido peritoneal. Dichos factores incluyen un score APACHE II de al menos 17, la presencia de insuficiencia respiratoria al ingreso, el origen de la peritonitis en el tracto gastrointestinal superior, y el hallazgo de *Candida* en el examen directo del fluido peritoneal. Aunque la patogenicidad de la *Candida* no fue investigada, los datos sugieren que la magnitud del inóculo se asocia con la mortalidad.

En muchos casos, la necesidad de terapéutica antifúngica no es clara. Cuando la *Candida* se identifica como uno de múltiples organismos contaminando el peritoneo luego de una perforación visceral y se puede realizar una reparación satisfactoria, habitualmente no se requiere tratamiento antifúngico. Tampoco parece necesario tratar la *Candida* cuando se aísla de un absceso polimicrobiano. Cuando el hongo se aísla en gran número en una peritonitis polimicrobiana, o cuando se encuentra un aumento progresivo en el número de colonias en cultivos sucesivos, en particular en pacientes inmunocomprometidos, es recomendable realizar tratamiento. Cuando, por fin, existen múltiples factores de riesgo, se debe considerar la terapéutica empírica en los pacientes sépticos que no responden al tratamiento antimicrobiano y no tienen colecciones drenables. El aislamiento de *Candida* del peritoneo

en pacientes con pancreatitis aguda probablemente también deba ser tratado, ya que estos pacientes presentan una enfermedad invasiva con mayor probabilidad que una colonización simple.

Aparato respiratorio. Es habitual la colonización por *Candida* de la vía aérea superior en los pacientes críticos, en particular aquellos sometidos a asistencia respiratoria mecánica. Sin embargo, la *Candida* tiene una muy baja afinidad por los neumocitos alveolares, y la neumonía por *Candida* comprobada histológicamente es rara. La importancia clínica de los aislamientos de *Candida* de las vías aéreas es difícil de establecer, aun cuando las muestras sean obtenidas por lavaje broncoalveolar o catéter recubierto. Además de la forma excepcional de neumonía primaria, la diseminación hematogena de la *Candida* puede ser causa de múltiples abscesos y puede ser considerada como una entidad independiente. La existencia de una neumonía candidal es generalmente puesta en duda, y el diagnóstico definitivo requiere la demostración histológica de una enfermedad invasiva. Por lo tanto, la recuperación de *Candida* del tracto respiratorio habitualmente se considera una colonización y no requiere terapéutica específica.

Aparato urinario. Como ya se adelantó, es difícil establecer la importancia clínica de la candiduria. La candiduria asintomática rara vez requiere tratamiento. La candiduria puede, sin embargo, ser la única documentación microbiológica de una candidiasis diseminada. La candiduria debe ser tratada en pacientes sintomáticos, pacientes con neutropenia, infantes con bajo peso al nacer, pacientes con trasplante renal y pacientes que deben ser sometidos a manipulaciones urológicas. La remoción del catéter urinario o de *stents* de la vía urinaria es útil, pero si ello no es posible, lo aconsejable es cambiarlos. El tratamiento con fluconazol (200 mg durante 7 a 14 días) y con anfotericina B deoxicolato (0,3 a 1,0 mg/día durante siete días) se ha demostrado útil. La irrigación vesical con anfotericina B puede eliminar transitoriamente la funguria. Aun con un tratamiento adecuado, es frecuente que la candiduria recurra una vez suspendido el tratamiento.

Infección del sistema nervioso central. La infección por *Candida* del SNC habitualmente es causada por una diseminación hematogena. En base a estudios en niños, el tratamiento recomendado para la meningitis por *Candida* es la anfotericina B (0,7 a 1 mg/kg/día) sola o en combinación con 5-flucitosina (50 mg/kg/día). El tratamiento debe ser continuado por cuatro semanas luego de la resolución de las manifestaciones. Debido a su buena permeabilidad hacia el LCR, el voriconazol es una alternativa razonable. En caso de abscesos cerebrales, la terapéutica recomendada es la anfotericina B y el drenaje, o si es posible, la resección quirúrgica.

Endoftalmitis candidiásica. Todos los pacientes con candidemia deben ser sometidos al menos a un examen de la retina, preferiblemente por un oftalmólogo. El tratamiento se puede realizar con anfotericina B o fluconazol, utilizando las dosis máximas aprobadas para otras formas de candidiasis invasiva. La terapéutica debe ser continuada hasta la resolución completa de las lesiones visibles, habitualmente entre seis y doce semanas. En general se recomienda un aspirado diagnóstico del vítreo para los pacientes que se presentan con una endoftalmitis de origen desconocido. En pacientes con pérdida visual importante se recomienda una vitrectomía inicial y la instilación local de anfotericina B.

Infección osteoarticular. La osteomielitis es mejor tratada con el debridamiento quirúrgico combinado con la terapéutica antibiótica. El empleo de anfotericina B (0,5 a 1,0 mg/kg/día durante 6 a 10 semanas) se han demostrado útil. El fluconazol es útil como terapéutica inicial en aislamientos susceptibles en dosis de 6 mg/kg/día por seis a 12 meses. La artritis puede ser tratada con anfotericina B o fluconazol, aunque no existe una información definitiva respecto a la eficacia del tratamiento médico. La artritis por *Candida* que involucra una prótesis generalmente requiere la artroplastia con resección. Luego de un prolongado tratamiento antifúngico se puede insertar una nueva prótesis.

Tratamiento de la candidiasis sistémica

El manejo de la candidemia permanece controvertido, pero la alta incidencia de mortalidad y la frecuencia de diseminación hematogena a órganos mayores ha llevado a erradicar el concepto de la candidemia como fenómeno benigno y transitorio. Todos los pacientes con candidemia, independientemente de su origen y duración, deben recibir tratamiento antimicótico. Está demostrado que el inicio inmediato de dicho tratamiento modifica significativamente el pronóstico vital.

Cuando sólo se disponía de la anfotericina B deoxicolato como antifúngico con amplio espectro, el conocimiento sobre la especie específica de hongo involucrada en una infección era de carácter académico pero sin importancia clínica. Sin embargo, con la disponibilidad creciente de una amplia variedad de agentes antifúngicos tanto por vía intravenosa como oral, es importante reconocer que alguno de estos agentes a dosis estándar no cubre algunas especies micóticas comunes. En este sentido, es importante establecer la sensibilidad particular de especies tales como *C.glabrata*, *C.krusei* y *C.lusitaniae* (Tabla 110/4).

La terapéutica médica inicial de la candidiasis sistémica se puede realizar con caspofungina, fluconazol o preparaciones de anfotericina B, o una combinación de fluconazol con anfotericina B. Recientemente se han incorporado al arsenal terapéutico el posaconazol, el voriconazol, la micofungina y la anidulafungina. La elección entre estos tratamientos depende del estado clínico del paciente, del conocimiento previo de la especie y o de la susceptibilidad del agente aislado, de la toxicidad relativa de la droga, de la presencia de disfunción orgánica que pueda afectar el clearance de la misma, y de la exposición previa del paciente a agentes antifúngicos. La experiencia con caspofungina, en una dosis de carga de 70 mg continuando con 50 mg diarios es limitada, pero su excelente actividad clínica, su amplio espectro contra especies de *Candida*, y la baja incidencia de eventos ad-

versos la convierte en droga de elección para la terapéutica inicial en adultos. P. Pappas considera que las circunstancias clínicas en las cuales una equinocandina debe ser considerada como terapéutica de primera línea incluyen, pero no están limitadas a pacientes que tienen alguna de las siguientes características: exposición reciente a un azol como terapéutica o profilaxis para infección fúngica invasiva, neutropenia en curso, una historia de alergia a los azoles o intolerancia a la anfotericina B, alto riesgo de infección con *C.krusei* o *C.glabrata* (pacientes neutropénicos, con leucemia, o ancianos) y enfermedad moderada o severa (APACHE >20).

En pacientes hemodinámicamente estables y no neutropénicos que no han recibido terapéutica reciente con azoles, el fluconazol (>6 mg/kg por día, o 400 mg/día para un adulto de 70 kg), es otra elección apropiada.

En pacientes clínicamente inestables infectados con una cepa no conocida de *Candida*, el fluconazol se ha demostrado útil, pero muchos autores prefieren la anfotericina B deoxicolato (>0,7 mg/kg por día) debido a su espectro más amplio. Si se recurre a una formulación lipídica de anfotericina, la dosis debe ser al menos de 3 a 7 mg/kg/día. Una combinación de fluconazol (800 mg/día por vía IV) con anfotericina (0,7 mg/kg/día durante los primeros cuatro a siete días) seguida por fluconazol por vía oral en dosis de 800 mg/día, también es recomendable (Rex y col., 2003). Las preparaciones lipídicas de anfotericina se han aprobado como segunda línea de terapéutica en pacientes que son intolerantes o tienen una infección refractaria a la terapéutica convencional con anfotericina B o azoles; estas circunstancias incluyen el fracaso de la terapéutica con anfotericina B deoxicolato en >500 mg; insuficiencia renal inicial con un nivel de creatinina >2,5 mg/dL o un clearance menor de 25 mL/min; un aumento significativo en el nivel de creatinina, o toxicidad aguda y severa a la droga.

Una serie de investigaciones han permitido desarrollar métodos reproducibles y clínicamente útiles para evaluar la susceptibilidad de los hongos a los agentes antifúngicos, siendo los más conocidos el NCCLS M27-A y su forma actualizada M27-A2. Estos métodos permiten obtener puntos de corte para la susceptibilidad de las especies de *Candida* al fluconazol, itraconazol y flucitosina, pero no se han podido obtener puntos de corte adecuados para la anfotericina B. La susceptibilidad antifúngica puede ser predecida cuando se ha identificado la especie de *Candida* (Tabla 110/4).

Las infecciones con *C.albicans*, *C.tropicalis* y *C.parapsilosis* pueden ser tratadas con anfotericina B deoxicolato (0,6 mg/kg/día), fluconazol (6 mg/kg/día) o caspofungina (70 mg seguido por 50 mg/día). Debido a que la *C.glabrata* generalmente tiene una susceptibi-

Tabla 110/4.- Patentes de susceptibilidad de las especies de *Candida* (CIM µg/ml)

Especie	Fluconazol ;S≤8, DD >8-≤32, R>64	Itraconazol S<.125, DD.025- .5, R>1	Voriconazol S≤1, DD=2, R>4	Posaconazol S≤1, R>4	Anfotericina B S≤1, R≥2	Candidas S≤1, I>1, R>2
<i>C.albicans</i>	S	S	S	S	S	S
<i>C.tropicalis</i>	S	S	S	S	S	S
<i>C.parapsilosis</i>	S	S	S	S	S	S o I (?)
<i>C.glabrata</i>	SDD a R	SDD a R	S a I	S	S o I	S
<i>C.krusei</i>	R	SDD a R	S a I	I a R	S o I	S
<i>C.lusitaniae</i>	S	S	S	S	S o R	S

S: susceptible; SDD: susceptible dependiente de dosis; I: resistencia intermedia; R: resistente

lidad reducida tanto a los azoles como a la anfotericina B, las opiniones sobre la mejor terapéutica están divididas. Tanto la *C.krusei* como la *C.glabrata* parecen ser susceptibles a la caspofungina, y este agente constituye una buena alternativa. En base a las predicciones farmacocinéticas, se puede utilizar el fluconazol en dosis de 12 mg/kg/día en estas circunstancias. Si se utiliza la anfotericina B deoxicolato, la dosis debe ser de 0,7 mg/kg/día. Las infecciones por *C.krusei* deben ser tratadas con anfotericina B deoxicolato en dosis de 1,0 mg/kg/día. En Europa, el voriconazol ha sido reconocido para el tratamiento de infecciones invasivas por *Candida* resistentes al fluconazol, incluyendo la *C.krusei*. La mayoría de las especies de *C.lusitaniae* son resistentes a la anfotericina B, siendo la droga de elección el fluconazol en dosis de 6 mg/kg/día.

En la candidemia, la terapéutica debe ser continuada por dos semanas luego del último cultivo positivo de sangre y se hayan resuelto los signos y síntomas de infección. La anfotericina B o la caspofungina pueden ser reemplazadas por el fluconazol (oral o intravenoso) para completar el tratamiento.

El fracaso clínico en la respuesta a la terapéutica antimicótica puede ser el resultado de una resistencia microbiológica (intrínseca o desarrollada durante el tratamiento) o de una resistencia clínica. Se han descrito varios mecanismos de resistencia para las especies de *Candida*. La resistencia generalmente se produce por diferentes combinaciones sinérgicas de un número limitado de mecanismos moleculares. Los mismos incluyen cambios en la pared celular o en la membrana plasmática que determinan una captación insuficiente del antifúngico; bombas de eflujo que expulsan a la droga de la célula; sobreexpresión del sitio blanco antifúngico; mutaciones en el blanco antifúngico con disminución de su capacidad de unión; activación de vías alternativas que aumentan el metabolismo del antifúngico; secuestro del antifúngico en organelas específicas; o cambios cromosómicos que aumentan el número de copias de los genes requeridos.

La resistencia clínica está asociada con factores del huésped tales como una respuesta inmune defectuosa, presencia de un dispositivo protésico o un catéter infectado, factores farmacocinéticos (dosis, penetración, estabilidad, unión a proteínas, interacción de drogas, compliance del paciente) o focos no drenados de infección.

Debido a la gran cantidad de factores que pueden influir en el fracaso de la terapéutica antimicótica contra una infección causada por un aislamiento presuntamente susceptible, una baja CIM no necesariamente es predictiva del éxito clínico. Sin embargo, la resistencia *in vitro* puede identificar, dentro de una población de especies susceptibles, a aquellos aislamientos que probablemente no respondan a un régimen antifúngico determinado. En este sentido, la recomendación actual es que se consideren resistentes las especies de *Candida* con una CIM para fluconazol de 64 µg/ml o más, cuando se evalúan en conjunto con los factores del huésped y la dosis utilizada. Rex y col. sugieren que una CIM de aproximadamente 16 µg/ml es predictiva de una mala respuesta a dosis de 100 mg/día de fluconazol, y una CIM >64 µg/ml es predictiva de una mala respuesta a dosis de hasta 800 mg/día (susceptibilidad dependiente de dosis). En este contexto, las especies de *Candida* resistentes a fluconazol son *C.krusei* y *C.glabrata*, y algunas variedades de *C.albicans* en indi-

viduos con SIDA.

En base a los datos de distintos estudios clínicos, se admite que el tiempo de tratamiento razonable de pacientes con candidemia es de dos semanas luego del último hemocultivo positivo. Si bien se ha documentado un fallo microbiológico, definido como la persistencia de candidemia a pesar de la terapéutica antifúngica, en el 8 al 12% de los pacientes tratados, ni el tipo de agente antifúngico ni la duración de la terapéutica parecen influenciar la incidencia de dicho fallo.

Tratamiento de la candidiasis crónica diseminada (candidiasis hepatoesplénica)

En los pacientes clínicamente estables es preferido el fluconazol en dosis de 6 mg/kg/día. En los pacientes con enfermedad aguda o con enfermedad refractaria, se puede utilizar la anfotericina B deoxicolato (0,6 a 0,7 mg/kg/día) o una formulación lipídica en dosis de 3 a 5 mg/kg/día. Algunos expertos recomiendan un curso inicial de dos semanas con anfotericina B en todos los pacientes, seguido por un curso prolongado con fluconazol. La terapéutica debe ser continuada hasta la calcificación o resolución de las lesiones, particularmente en los pacientes que reciben tratamiento quimioterápico continuado o inmunosupresión. La discontinuación prematura de la terapia antifúngica puede conducir a una recurrencia de la infección.

Empleo de inmunomoduladores

Los inmunomoduladores pueden ser adyuvantes importantes de la terapéutica de las micosis sistémicas. Las enfermedades micóticas invasivas se observan con frecuencia en pacientes inmunocomprometidos, especialmente en aquellos con granulocitopenia secundaria a enfermedades neoplásicas o quimioterapia citotóxica, recipientes de trasplantes que reciben drogas inmunosupresoras, y pacientes con SIDA con niveles bajos de linfocitos CD4+. Se admite que tanto los granulocitos neutrófilos, en cantidad adecuada y en función, así como una inmunidad mediada por células intacta, son las claves del éxito del tratamiento en los pacientes con enfermedades micóticas oportunistas. La inmunidad celular también desempeña un rol importante en la contención de las micosis endémicas.

Una serie de estudios *in vitro* e *in vivo* en animales han demostrado que las citoquinas recombinantes, en especial el interferon gamma, los factores estimulantes de colonias, varias interleuquinas o antagonistas de las mismas, así como la inmunoterapia pasiva con anticuerpos monoclonales, podrían desempeñar un rol importante en el manejo de las enfermedades micóticas. Hasta la actualidad, sólo se han hecho ensayos limitados con estos agentes en humanos. Recientemente se ha sugerido que los factores estimulantes de colonias de granulocitos y de macrófagos podrían ser utilizados en pacientes neutropénicos con \geq de 40% de chance de presentar infecciones micóticas. Los factores recombinantes estimulantes de colonias de granulocitos y de macrófagos también se han recomendado para el tratamiento de los pacientes persistentemente neutropénicos con candidiasis probada.

El descubrimiento de un anticuerpo con actividad antifúngica se produjo a partir de la observación clínica de que pacientes con candidiasis sistémica confirmada por cultivo presentaban una estrecha correlación entre la presencia de un anticuerpo al componente 47 kDa de la *heat*

shock protein 90 (HSP90) y la recuperación, mientras que los pacientes que no producían este anticuerpo invariablemente morían. Ello llevó al desarrollo del Mycograb, un anticuerpo monoclonal humano recombinante con la misma especificidad de epítipo que el anticuerpo humano endógeno. En un estudio controlado reciente (Matthews y col.) se ha demostrado que, empleando el Mycograb, asociado a la anfotericina B, es posible obtener una resolución mayor de la infección al día 10 (84% vs 48%), que con el empleo de la anfotericina B sola.

BIBLIOGRAFÍA

- Ahmad S., Khan Z., Mustafa A.: Seminested PCR for diagnosis of candidemia: comparison with culture, antigen detection and biochemical methods for species identification. *J Clin Microbiol* 40:2483-2002
- Alexander B., Pfaller M.: Contemporary tools for the diagnosis and management of invasive mycoses. *Clin Infect Dis* 43:S15-2006
- Ascioglu S., Rex J., de Pauw B.: Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 34:7-2002
- Azoulay E., Cohen Y., Zahar J.: Practices in non-neutropenic ICU patients with *Candida*-positive airway specimens. *Intensive Care Med* 30:1384-2004
- Bille J., Marchetti O., Calandra T.: Changing face of health care associated fungal infections. *Curr Opin Infect Dis* 18:314-2005
- Blot S., Vandewoude K., Hoste E.: Effects of nosocomial candidemia on outcomes of critically ill patients. *Am J Med* 113:480-2002
- Blumberg H., Jarvis W., Soucie M.: Risk factors for candidal bloodstream infections in Surgical Intensive Care Unit patients: The NEMIS prospective multicenter study. *Clin Infect Dis* 33:177-2001
- Bodey G., Mardani M., Hanna H.: The epidemiology of *Candida glabrata* and *Candida albicans* fungemia in immunocompromised patients with cancer. *Am J Med* 112:380-2002
- Bohme A., Ruhnke M., Buchheidt D.: Treatment of fungal infections in hematology and oncology. *Ann Hematol* 82 (Suppl 2):S133-2003
- Calandra T., Marchetti O.: Clinical trials of antifungal prophylaxis among patients undergoing surgery. *Clin Infect Dis* 39:(Suppl 4) S185-2004
- Canuto M., Rodero F.: Antifungal drug resistance to azoles and polyenes. *Lancet Infect Dis* 2:550-2002
- Charles P., Doise J., Quenot J.: Candidemia in critically ill patients: difference of outcome between medical and surgical patients. *Intensive Care Med* 29:2162-2003
- Charles P., Dalle F., Aube H.: *Candida* spp. colonization significance in critically ill medical patients: a prospective study. *Intensive Care Med* 31:393-2005
- Cheong Lee S., Phone Fung C., Yang Chen H.: *Candida* peritonitis due to peptic ulcer perforation. *Diag Microb and Infect Dis* 44: 23-2002
- Clark T., Hajjeh R.: Recent trends in the epidemiology of invasive mycoses. *Curr Opin Infect Dis* 15:569-2002
- Cornely O., Bohme A., Buchheidt D.: Prophylaxis of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies and solid tumors. *Ann Hematol* 82 (Suppl 2):S186-2003
- Cornely O., Vehreschild J., Ullmann A.: Is there a role for polyenes in treating invasive mycoses? *Curr Opin Infect Dis* 19:565-2006
- Cruciani M., de Lalla F., Mengoli C.: Prophylaxis of *Candida* infections in adult trauma and surgical intensive care patients: A systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 31:1479-2005
- Denning D.: Echinocandins: a new class of antifungal. *J Antimicrob Chemoth* 49:889-2002
- Dimopoulos G., Ntziora F., Rachiotis G.: *Candida Albicans* versus non-*Albicans* intensive care unit-acquired bloodstream infections: differences in risk factors and outcome. *Anesthesia & Analgesia* 106:523-2008
- Dupont H., Paugam-Burtz C., Muller-Serieys C.: Predictive factors of mortality due to polymicrobial peritonitis with *Candida* isolation in peritoneal fluid in critically ill patients. *Arch Surg* 137:1341-2002
- Eggimann P., Garbino J., Pittet D.: Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis* 3:685-2003
- Eggimann P., Garbino J., Pittet D.: Management of *Candida* species infections in critically ill patients. *Lancet Infect Dis* 3:772-2003
- Eggimann P., Pittet D.: *Candida* colonization index in the management of critically ill patients. En Vincent J. (Edit.) 2006 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Springer, Berlin, 2006
- Forrest G.: Role of antifungal susceptibility testing in patient management. *Curr Opin Infect Dis* 19:538-2006
- Garber G.: An overview of fungal infections. *Drugs* 61:(Suppl 1)S1-2001
- Garbino J., Kolarova L., Rohner P.: Secular trends of candidemia over 12 years in adult patients at a tertiary care hospital. *Medicine* 81:425-2002
- Garbino J., Lew D., Romand J.: Prevention of severe *Candida* infections in nonneutropenic, high-risk, critically ill patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients treated by selective digestive decontamination. *Intensive Care Med* 28:1708-2002
- Golan Y., Wolf M., Pauker S.: Empirical anti-*Candida* therapy among selected patients in the intensive care unit: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 143:857-2005
- Groll A., Kolve H., Walsh T.: Azoles. www.antimicrobe.org Consultado mayo 2007
- Ho K., Lipman J., Dobb G.: The use of prophylactic fluconazole in immunocompetent high-risk surgical patients: a meta-analysis. *Critical Care* 9:R710-R717 (DOI 10.1186/cc3883): 2005
- Ito J., Rad R.: Treatment of *Candida* infections with Amphotericin B Lipid Complex. *Clin Infect Dis* 40:S384-2005
- Kauffman C.: Fungal infections in older adults. *Clin Infect Dis* 33:550-2001
- Kauffman C.: Candiduria. *Clin Infect Dis* 41:(Suppl 6):S371-2005
- Leleu G., Aegerter P., Guidat B.: Systemic candidiasis in intensive care units: a multicenter, matched-cohort study. *J Crit Care* 17(3):168-2002
- Leon C., Ruiz-Santana S., Saavedra P., EPCAN Study Group: A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit Care Med* 34:730-2006
- Lepper P., Wideck H., Geldner G.: Value of *Candida* antigen and antibody assays for the diagnosis of invasive candidosis in surgical intensive care patients. *Intensive Care Med* 27:916-2001
- Lipsett P., Graybill J.: The spectrum of antifungal therapy in the ICU: timing and pathogens. Society of Critical Care Medicine. San Antonio, Texas, February 2003
- Lipsett P.: Clinical trials of antifungal prophylaxis among patients in surgical intensive care units: concepts and considerations. *Clin Infect Dis* 39:S193-2004
- Lipsett P.: Fungal infections in surgical patients. *Crit Care Med* 34(Suppl):S215-2006
- Marchetti O., Bille J., Fluckiger U. (FUNGINOS): Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals: secular trends, 1991-2000. *Clin Infect Dis* 38:311-2004
- Marr K.: New approaches to invasive fungal infections. *Curr Opin Hematol* 10:445-2003
- Matthews R. and the Mycograb Study Group: Results of a double-blind, placebo-controlled trial in patients with culture-confirmed invasive candidiasis, treated with liposomal amphotericin B and a human recombinant antibody to hsp90. *Clin Microbiol Infect* 11(Suppl2):O342 (abst) 2005
- Michalopoulos A., Geroulanos S., Mentzelopoulos S.: Determinants of candidemia and candidemia-related death in cardiothoracic ICU

- patients. *Chest* 124:2244-2003
- Montravers P, Dupont H., Gauzit R.: *Candida* as a risk factor for mortality in peritonitis. *Crit Care Med* 34:646-2006
- Mora-Duarte J., Betts R., Rotstein C.: Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 347:2020-2002
- Odabasi Z., Mattiuzzi G., Estey E.: β -D-glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: validation, cutoff development, and performance in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. *Clin Infect Dis* 39:199-2004
- Ostrosky-Zeichner L., Rex J., Bennett J.: Deeply invasive candidiasis. *Infect Dis Clin N Am* 16:821-2002
- Ostrosky-Zeichner L.: New approaches to the risk of *Candida* in the intensive care unit. *Curr Opin Infect Dis* 16:533-2003
- Ostrosky-Zeichner L., Pappas P.: Invasive candidiasis in the intensive care unit. *Crit Care Med* 34:857-2006
- Pappas P., Rex J., Sobel J.: Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 38:161-2004
- Pappas P.: Amphotericin B Lipid Complex in the treatment of invasive fungal infections. *Clin Infect Dis* 40:S379-2005
- Pappas P.: Invasive candidiasis. *Infect Dis Clin N Am* 20:485-2006
- Paya C.: Fungal infections in solid organ transplantation. *Clin Infect Dis* 16:677-1993
- Pelz R., Lipsitt P., Swoboda S.: *Candida* infections: outcome and attributable ICU costs in critically ill patients. *J Intensive Care Med* 15:255-2000
- Pelz R., Hendrix C., Swoboda S.: Double-blind placebo-controlled trial of fluconazole to prevent candidal infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 233:542-2001
- Perfect J.: Antifungal prophylaxis: to prevent or not. *Amer J Med* 94:233-1993
- Petri M., König J., Moecke H.: Epidemiology of invasive mycosis in ICU patients: a prospective multicenter study in 435 non neutropenic patients. *Intensive Care Med* 23:317-1997
- Pfaller M.: Epidemiology and control of fungal infections. *Clin Infect Dis* 19 (suppl 1):S8-1994
- Pfaller M.: Nosocomial candidiasis: emerging species, reservoirs and modes of transmission. *Clin Infect Dis* 22 (Suppl2):S89-1996
- Pfaller M., Jones R., Messer S.: National surveillance of nosocomial blood stream infection due to *Candida albicans*: Frequency of occurrence and antifungal susceptibility in the SCOPE Program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 31:327-1998
- Pfaller M., Diekema D., Jones R., for the SENTRY Participant Group. International surveillance of bloodstream infections due to *Candida* species: frequency of occurrence and in vitro susceptibilities to fluconazole, ravuconazole, and voriconazole of isolates collected from 1997 through 1999 in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *J Clin Microbiol* 39:3254-2001
- Pfaller M., Pappas P., Wingard J.: Invasive fungal pathogens: current epidemiological trends. *Clin Infect Dis* 43:S3-2006
- Phillips P., Shafran S., Garber G., for the Canadian Candidemia Study Group: Multicenter randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for treatment of candidemia in non neutropenic patients. *Europ J Clin Microbiol Infect Dis* 16:337-1997
- Pittet D., Monod M., Suter P.: *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 220:751-1994
- Pittet D., Anaissie E., Solomkin J.: When to start antifungal therapy in the non neutropenic critically ill?. *En Vincent J.(Edit.): Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*, Springer, Berlin, 1996
- Parkins M., Sabuda D., Elsayed S.: Adequacy of empirical antifungal therapy and effect on outcome among patients with invasive *Candida* species infections. *J Antimicrob Chemoth* 60:613-2007
- Raad I., Hanna H., Boktour M.: Management of central venous catheters in patients with cancer and candidemia. *Clin Infect Dis* 38:1119-2004
- Rangel-Frausto M., Wiblin T., Brumberg H. et National Epidemiology of Mycoses Survey (NEMIS): Variations in rates of bloodstream infections due to *Candida* species in seven surgical intensive care units and six neonatal intensive care units. *Clin Infect Dis* 29:253-1999
- Rex J., Bennett J.: A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. *New Engl J Med* 331:1325-1994
- Rex J., Meunier F.: Serious *Candida* infections. Risk factors, treatment and prevention. Medical Information Press, EE.UU., 1995
- Rex J., Walsh T., Sobel J.: Practice guidelines for the treatment of candidiasis. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 30:662-2000
- Rex J., Sobel J.: Prophylactic antifungal therapy in the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 32:1191-2001
- Rex J., Pappas P., Karchmer A.: A randomized and blinded multicenter trial of high dose fluconazole plus placebo versus fluconazole plus amphotericin B as therapy for candidemia and its consequences in non-neutropenic subjects. *Clin Infect Dis* 36:1221-2003
- Rex J., Sobel J., Powderly W.: *Candida* species. www.antimicrobe.org Consultado abril 2007
- Richert H., Roux P., des Champs C.: Candidemia in French hospitals: incidence rates and characteristics. *Clin Microbiol Infect* 8:405-2002
- Riley D., Pavia A.: The prophylactic use of low dose amphotericin B in bone marrow transplant patients. *Amer J Med* 97:509-1994
- Roilides E., Farmaki E.: Granulocyte colony-stimulating factor and other cytokines in antifungal therapy. *Clin Microbiol Infect* 7:(Suppl 2):S62-2001
- Rossetti F., Brawner D.: Fungal liver infection in marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 20:801-1995
- Sandven P., Qvist H., Skovlund E.: Significance of *Candida* recovered from intraoperative specimens in patients with intra-abdominal perforations. *Crit Care Med* 30:541-2002
- Sarosi G., Davies S.: Therapy for fungal infections. *Mayo Clin Proc* 69:1111-1994
- Sarosi G.: Fungal infections and their treatment in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 12: 464-2006
- Segal B., Almyroudis N., Battiwalla M.: Prevention and early treatment of invasive fungal infection in patients with cancer and neutropenia and in stem cell transplant recipients in the era of newer broad spectrum antifungal agents and diagnostic adjuncts. *Clin Infect Dis* 44:402-2007
- Shorr A., Chung K., Jackson W.: Fluconazole prophylaxis in critically ill surgical patients: a metaanalysis. *Crit Care Med* 33:1928-2005
- Shorr A., Lazarus D., Sherner J.: Do clinical features allow for accurate prediction of fungal pathogenesis in bloodstream infections? Potential implications of the increasing prevalence of non-albicans candidemia. *Crit Care Med* 35:1077-2007
- Singh N.: Treatment of opportunistic mycoses: how long is long enough? *Lancet Infect Dis* 3:703-2003
- Slotman G., Shapiro E., Moffa S.: Fungal sepsis: multisite colonization versus fungemia. *Amer Surgeon* 60:107-1994
- Solomkin J.: Pathogenesis and management of *Candida* infection syndromes in non neutropenic patients. *New Horizons* 1:202-1993
- Snydman D.: Shifting patterns in the epidemiology of nosocomial *Candida* infections. *Chest* 123:S500-2003
- Spellberg B., Filler S., Edwards J.: Current treatment strategies for disseminated candidiasis. *Clin Infect Dis* 42:244-2006
- Swoboda P., Kantorova I.: Systemic *Candida* infection in the ICU. *En Vincent J. (Edit.) 2006 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Springer, Berlin, 2006
- Trick W., Fridkin S., Edwards J.: Secular trend of hospital acquired candidemia among intensive care unit patients in the United States during 1989-1999. *Clin Infect Dis* 35:627-2002
- Ullmann A., Cornely O.: Antifungal prophylaxis for invasive mycoses in high risk patients. *Curr Opin Infect Dis* 19:571-2006
- Vardakas K., Samonis G., Michalopoulos A.: Antifungal prophylaxis with azoles in high risk, surgical intensive care unit patients: A meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Crit Care*

- Med 34:1216-2006
- Vartholitis I., Meunier F.: Prophylaxis of fungal infections. *Bailliere's Clin Infect Dis* 2:157-1995
- Vazquez J., Sanchez V.: Nosocomial acquisition of *Candida albicans*: an epidemiologic study. *J Infect Dis* 168:195-1993
- Vazquez J.: Invasive oesophageal candidiasis: current and developing treatment options. *Drugs* 63:971-2003
- Verduyn Lunel F., Meis J., Voss A.: Nosocomial fungal infections: Candidemia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 34:213-1999
- Vincent J., Bihari D., Suter P.: The prevalence of nosocomial infection in Intensive Care Units in Europa: Results of the EPIC study. *JAMA* 274:639-1995
- Vincent J., Anaissie E., Bruining H.: Epidemiology, diagnosis and treatment of systemic *Candida* infection in surgical patients under intensive care. *Intensive Care Med* 24:206-1998
- Walsh T., Finberg R., Arndt C.: Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 340:764-1999
- Walsh T., Pappas P., Winston D.: Voriconazole compared with liposomal Amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 346:225-2002
- Weigand M., Lichtenstern C., Bottiger B.: Antifungal therapy in surgical ICU patients. En Vincent J. (Edit.) 2006 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Springer, Berlin, 2006
- Wenzel R., Gennings C.: Bloodstream infections due to *Candida* species in the Intensive Care Unit: identifying especially high risk patients to determine prevention strategies. *Clin Infect Dis* 41:(Suppl 6)S389-2005
- Wey S., Mori M., Pfaller M.: Hospital acquired candidemia: the attributable mortality and excess length of stay. *Arch Intern Med* 148:2642-1988
- Wisplinghoff H., Bischoff T., Tallent S.: Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 39:309-2004
- White M.: Antifungal prophylaxis. *Curr Opin Infect Dis* 6737-1993
- Wingard J.: Infections due to resistant *Candida* species in patients with cancer who are receiving chemotherapy. *Clin Infect Dis* 19(Suppl 1):S49-1994
- Zaoutis T., Argon J., Chu J.: The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: a propensity analysis. *Clin Infect Dis* 41:1232-2005
- Zervos M., Silverman J.: Fluconazole in fungal infection: a review. *Infect Dis in Clin Practice* 3:94-1994

primidos de la práctica clínica, la mayoría de ellos no requieren ser tratados en terapia intensiva. Aunque la sepsis y la bacteriemia son eventos comunes, el shock séptico es raro; y la mayoría de los pacientes que requieren asistencia en UTI son admitidos como consecuencia de una infección pulmonar.

Las guías más recientes definen la neutropenia como un recuento absoluto de neutrófilos de menos de 500 células/ml, o menos de 1.000 células/ml con una disminución predecible a menos de 500 células/ml dentro de los próximos dos días. Existe una relación inversa entre el número de neutrófilos circulantes y el riesgo de infección (Bodey y col., 1966). Este efecto se hace aparente cuando el recuento absoluto de neutrófilos es menor de 1.000/ml. El riesgo aumenta progresivamente a medida que dicho valor disminuye por debajo de 500/ml, y todos los pacientes con un recuento de menos de 100/ml por más de tres semanas se infectan. En adición al número de neutrófilos circulantes, la duración de la neutropenia es un determinante importante de la infección. Un bajo nadir en el recuento de neutrófilos y una neutropenia prolongada (Ej.: recuento de neutrófilos de <500 células/ml por ≥ 10 días) son factores de riesgo mayores para el desarrollo de infección. Además de los cambios cuantitativos en el recuento de neutrófilos, las anomalías en la función fagocítica u otras deficiencias en la respuesta inmune pueden aumentar significativamente el riesgo de infección en un huésped neutropénico.

El trasplante de células progenitoras (*stem cells*) de médula ósea (TMO) es la infusión de células progenitoras hematopoyéticas desde un donante en un paciente que ha recibido quimioterapia, que habitualmente es ablativa de la médula ósea. En forma creciente el TMO es utilizado para tratar enfermedades neoplásicas, desordenes hematológicos, síndromes de inmunodeficiencia, deficiencias enzimáticas congénitas y enfermedades autoinmunes.

El TMO se clasifica como alogénico o autólogo en base al origen de las células progenitoras trasplantadas. Las células utilizadas en el TMO alogénico se obtienen de un donante distinto del recipiente del trasplante. Tales trasplantes constituyen el tratamiento más efectivo para personas con anemia aplásica severa, y ofrecen la única posibilidad curativa para personas con leucemia mieloide crónica. El donante alogénico puede ser un donante relacionado o no. El trasplante alogénico habitualmente es más exitoso cuando el donante es un mellizo idéntico o no, con una identidad absoluta HLA. Sin embargo, para los candidatos que carecen de este tipo de donante, existen bancos de donantes voluntarios. Otra fuente de células progenitoras para candidatos alogénicos sin un mellizo HLA idéntico es otro miembro de la familia. Sin embargo, en estos casos existe un riesgo sustancial de desarrollar una enfermedad injerto versus huésped (GVHD). Estas personas también tienen un riesgo aumentado para una función subóptima del injerto y una recuperación inmunológica más retardada. Para reducir la GVHD existen técnicas destinadas a remover los linfocitos T, los principales efectores de la GVHD, desde el material proveniente del donante. Aunque los recipientes de médulas con depleción de linfocitos T tienen una menor incidencia de GVHD, también presentan un riesgo mayor de rechazo del injerto, infección por citomegalovirus, infecciones micóticas invasivas y enfermedad linfoproliferativa postrasplante asociada con el virus de Epstein-Barr.

CAPÍTULO 111

La infección en pacientes neutropénicos y con trasplante de células progenitoras

DR. CHRISTOPHER KIBBLER

INTRODUCCIÓN

A pesar del hecho de que los pacientes neutropénicos y los recipientes de trasplante de médula ósea se encuentran entre los individuos más profundamente inmunosu-

Las propias células del paciente son utilizadas en el TMO autólogo. El TMO autólogo es preferible para pacientes que requieren un nivel elevado de quimioterapia ablativa medular para erradicar una enfermedad maligna subyacente, pero que tienen una médula ósea sana. El TMO autólogo también es preferible cuando el efecto inmunológico antitumor de un injerto no es beneficioso. El TMO autólogo es utilizado más frecuentemente para tratar el cáncer de mama, el linfoma no Hodgkin y la enfermedad de Hodgkin. Ni el trasplante autólogo ni el singénico confieren un riesgo para la enfermedad crónica GVHD.

Recientemente, los centros médicos han comenzado a almacenar células madre hematopoyéticas de sangre de la placenta o del cordón umbilical tomada inmediatamente después del nacimiento. Estas células son utilizadas principalmente para el trasplante alogénico en niños. Los resultados iniciales demuestran que puede ser tolerado un grado mayor de histoincompatibilidad entre huésped y receptor sin rechazo crónico ni GVHD cuando se utilizan estas células.

En el momento actual se están utilizando cada vez más células madre hematopoyéticas obtenidas de la sangre periférica luego del tratamiento con factores estimulantes de colonia, tanto para el trasplante autólogo como alogénico. La sangre periférica ha reemplazado a la médula ósea como fuente de células progenitoras para el trasplante autólogo. El beneficio en este caso es evitar la anestesia general que requiere la obtención de células de la médula ósea. Los avances realizados en el trasplante de células progenitoras de sangre periférica han conducido a una recuperación (*engraftment*) más rápida. En algunos centros, la duración promedio de la neutropenia es actualmente de menos de 10 días.

A pesar de los avances descritos, el procedimiento aún se asocia con una elevada frecuencia de complicaciones severas que generalmente se relacionan con la toxicidad del régimen condicionante, la inmunosupresión y la enfermedad GVHD. En ocasiones estas complicaciones requieren la admisión o la transferencia a la unidad de cuidados intensivos. La incidencia de transferencia a la UTI oscila entre el 11% y el 40% de todos los recipientes de trasplante de células progenitoras, y más del 60% de estos pacientes requieren asistencia respiratoria mecánica, la cual se asocia con una elevada mortalidad. En la Tabla 111/1 se indican las complicaciones habituales en los pacientes críticos con TMO. Estas complicaciones en general siguen una evolución temporal predecible, que contribuye al diagnóstico y a la toma de decisiones terapéuticas (Fig. 111/1) (Soubani A.).

INFECCIÓN EN EL PACIENTE NEUTROPÉNICO

Las infecciones en los pacientes neutropénicos febriles pueden ser clasificadas de acuerdo con las recomendaciones de la Conferencia de Consenso de la International Immunocompromised Host Society como sigue:

Fiebre inexplicada. La fiebre inexplicada o fiebre de origen desconocido (FUO) se define como un nuevo episodio de fiebre no acompañado por evidencias clínicas o microbiológicas de infección: episodio único de fiebre sin ninguna causa evidente, temperatura $>38,3^{\circ}\text{C}$ o $>38,0^{\circ}\text{C}$ durante al menos una hora o medida en dos oportunidades dentro de las 12 horas.

Infección definida documentada clínicamente. La infección documentada clínicamente se define por la pre-

sencia de fiebre acompañada por una evidencia clínica de localización de infección. Es el caso de la neumonía o de la infección de piel o tejidos blandos cuando no se pueden identificar patógenos en el examen microbiológico.

Infección definida documentada microbiológicamente con o sin bacteriemia. Está presente una infección documentada microbiológicamente si la infección se ha localizado y existe una evidencia microbiológica plausible; o si se ha demostrado un agente infeccioso en los cultivos de sangre aun sin que se haya identificado un sitio localizado de infección. Los gérmenes estafilococo coagulasa negativo y corinebacteria deben ser demostrados al menos dos veces en cultivos separados de sangre.

Tabla 111/1.- Complicaciones críticas mayores luego del trasplante de células progenitoras

Complicación	Trasplante alogénico	Trasplante autólogo
Pulmonar		
Síndrome de implantación (<i>engraftment</i>)	+	++
Hemorragia alveolar difusa	++	++
Síndrome neumonía idiopática	++	+
Bronquiolitis obliterante organizada	+	±
Infecciones severas		
Bacterianas	+++	++
CMV	++	+
Virus sincitial respiratorio	+	±
<i>Candida</i>	++	++
<i>Aspergillus</i>	+++	+
<i>Pneumocystis jiroveci</i>	+	±
Cardíacas		
Insuficiencia cardíaca congestiva	+++	++
Derrame pericárdico	+	+
Endocarditis	+	+
Arritmias	++	++
Gastrointestinales		
GVHD intestinal	++	±
Pseudo-obstrucción	++	+
Pancreatitis aguda	+	+
Enteritis	+++	+
Hemorragia digestiva	++	+
Hepática		
Enfermedad venooclusiva	++	++
GVHD aguda del hígado	++	±
Hepatitis viral	+	±
Renales		
Síndrome de lisis tumoral	+	±
Nefropatía por DMSO	±	+
Cistitis hemorrágica	++	+
Síndrome urémico hemolítico	++	+
Nefropatía por ciclosporina	++	±
Hiponatremia	++	+
Neurológicas		
Accidente cerebrovascular	+	±
Infecciones del SNC	+	±
Encefalopatía metabólica	++	+
GVHD crónica	+	±
Hematológica		
Púrpura trombocitopénica trombótica	++	+

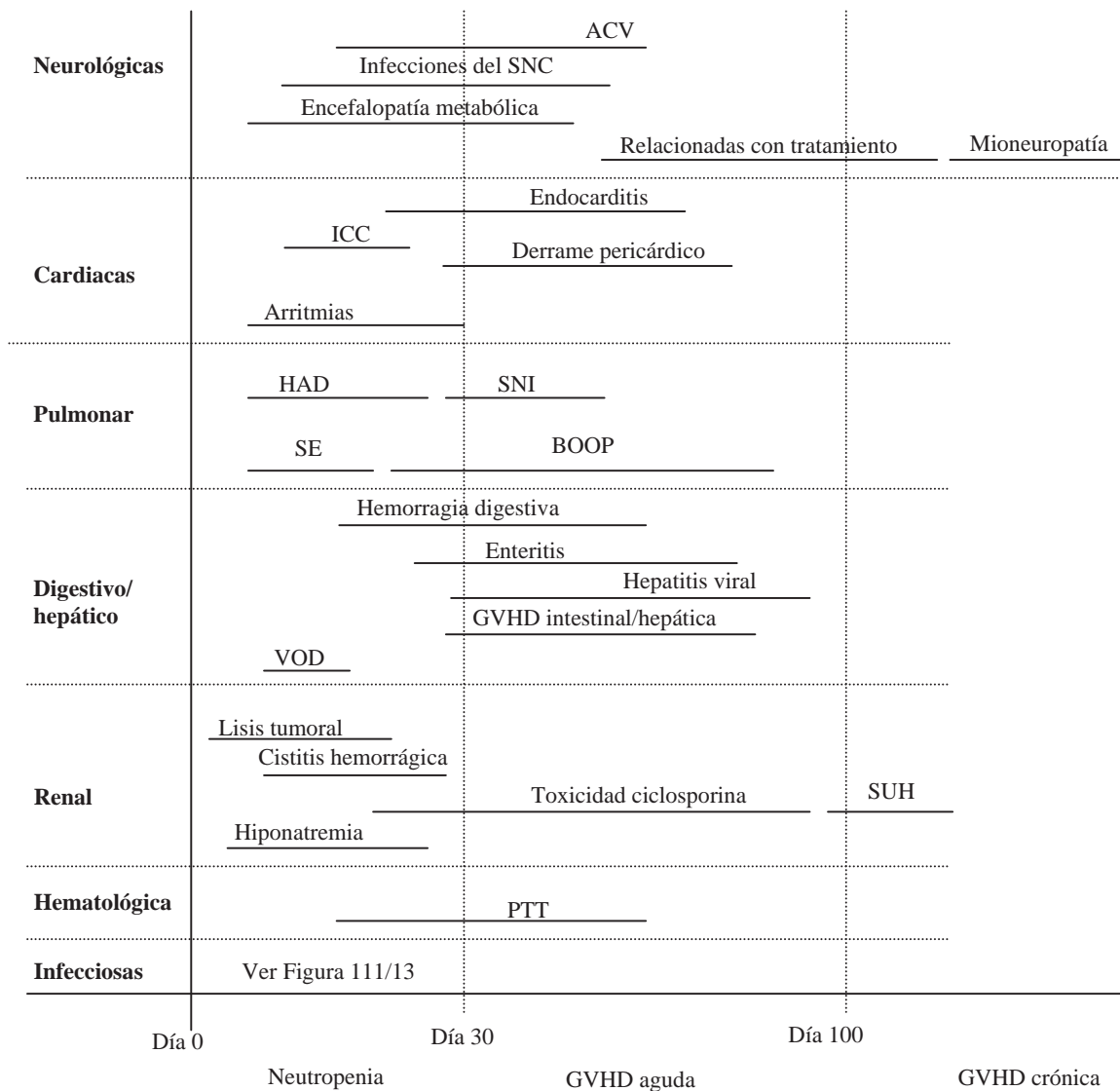
Un aislamiento único se considera contaminación. En el caso de infiltrados pulmonares, el aislamiento de patógenos de la sangre o por lavado broncoalveolar se considera un dato confiable. Si existen síntomas de infección abdominal, la presencia de toxina de *Clostridium difficile* en la materia fecal es aceptable, mientras que si se reconocen otros patógenos deben aislarse en al menos dos cultivos consecutivos de materia fecal. En las infecciones asociadas a catéteres, se requiere un cultivo positivo de sangre en conjunción con evidencia del mismo patógeno de la muestra tomada del catéter o de un exudado del sitio de entrada. Para las infecciones del tracto urinario es necesario reconocer un patógeno en recuento significativo; para las infecciones de piel, el examen del exudado o de material obtenido por punción es aceptable.

Infección secundaria. Se define como cualquier episodio de fiebre y/o infección no presente en la evaluación inicial que se desarrolla durante el tratamiento empírico o dentro de la semana ulterior a la discontinuación de la terapéutica. En el caso de la infección documentada microbiológicamente, el patógeno aislado debe ser dife-

rente del patógeno aislado durante el episodio primario (Akova y colaboradores).

CAUSAS DE NEUTROPENIA

De acuerdo con estimaciones de la *American Cancer Society* (ACS), más de 100.000 individuos en EE.UU. han sido diagnosticados con enfermedades hematológicas malignas en el año 2003. Aunque la incidencia de leucemias ha disminuido en alrededor del 3,0% en hombres y 4,3% en mujeres a partir de mediados del 1990, las leucemias aún constituyen un tercio de todas las enfermedades hematológicas malignas diagnosticadas, divididas entre formas agudas y crónicas. Inicialmente considerada como una enfermedad de los niños, la leucemia actualmente es diagnosticada 10 veces más frecuentemente en adultos que en niños. La ACS estima que 61.000 nuevos casos de enfermedad de Hodgkin se produjeron en el 2003, incluyendo 53.400 casos de linfoma no Hodgkin. Las muertes atribuibles a enfermedades hematológicas en EE.UU. se estiman en 50.000 anuales, con aproximadamente 22.000 muertes por leucemia y 25.000 por enfermedad de Hodgkin.



ACV: accidente cerebrovascular; SNC: sistema nervioso central; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; HAD: hemorragia alveolar difusa; SNI: síndrome de neumonía idiopática; SE: síndrome de *engraftment*; BOOP: bronquiolitis obliterante organizativa; GVHD: enfermedad de injerto versus huésped; VOD: enfermedad venooclusiva; SUH: síndrome urémico hemolítico; PTT: púrpura trombótica trombocitopénica

Fig. 111/1.- Relación temporal entre el trasplante de médula ósea y las complicaciones críticas.

La mayoría de los pacientes neutropénicos tienen un recuento de neutrófilos bajo como consecuencia de la quimioterapia para la leucemia. Algunos pacientes leucémicos pueden presentarse con neutropenia previa a la quimioterapia, y se ha apreciado que los neutrófilos de los pacientes leucémicos, particularmente en aquéllos con leucemia mieloide aguda, así como en aquéllos con síndromes mielodisplásicos, tienen disminuida su actividad microbicida (Cline, 1973).

Los pacientes sometidos a quimioterapia para el tratamiento de linfomas o tumores sólidos, también pueden sufrir una reducción de los neutrófilos circulantes, pero raramente por debajo de 1.000/ml y en general no están por debajo de 500/ml. Esta quimioterapia se asocia con una menor duración de la neutropenia, en general menos de siete días.

La duración y la severidad de la neutropenia difieren en otros grupos. Los pacientes con anemia aplásica y los recipientes de trasplante de médula ósea (TMO) que fracasan en la recuperación son ejemplos de aquéllos que sufren una neutropenia profunda y prolongada. En la Tabla 111/2 se indican otras causas de neutropenia.

FACTORES PREDISPONENTES DE INFECCIÓN

Los procesos por los cuales estos pacientes se infectan son multifactoriales, generalmente a consecuencia de una ruptura de una barrera de protección tal como la piel o la mucosa oral, asociada a un defecto en la inmunidad celular o humoral. La severidad y duración de la neutropenia afectan tanto el riesgo como el tipo de infección. Por ejemplo, el riesgo de aspergillosis invasiva aumenta cuatro veces en pacientes que persisten neutropénicos por más de tres semanas.

Durante el primer año ulterior a un TMO, los recipientes en forma característica muestran una patente predecible de deficiencia y recuperación del sistema inmunológico, que comienza con la quimioterapia o la terapia radiante (régimen condicionante) administrado justo antes del TMO para tratar la enfermedad de base. Desgraciadamente, este régimen condicionante también destruye la hematopoyesis normal de neutrófilos, monocitos y macrófagos y daña las células mucosas progenitoras, causando una pérdida temporal de la integridad de la barrera mucosa. El tracto gastrointestinal, que normalmente contiene bacterias y hongos comensales, y otras fuentes de contaminación, tales como la piel o mucosas, constituyen un reservorio de patógenos potenciales. Virtualmente todos los recipientes de TMO rápidamente pierden todos

los linfocitos T y B después del condicionamiento, perdiendo la memoria inmune acumulada a través de una vida de exposición a agentes infecciosos, antígenos ambientales y vacunas. Debido a que la transferencia de la inmunidad del donante al recipiente de TMO es variable e influenciada por el tiempo de la exposición a los antígenos, no se puede establecer que la inmunidad transferida en forma pasiva por el donante pueda proveer una inmunidad a largo tiempo contra enfermedades infecciosas en los recipientes de TMO.

Durante el primer mes luego del TMO, la mayor deficiencia en la defensa del huésped incluye el deterioro de la fagocitosis y el daño de las barreras cutáneo mucosas. Adicionalmente, los catéteres intravenosos frecuentemente son dejados *in situ* por semanas para administrar medicación, productos de sangre y soporte nutricional. Estos catéteres sirven como puerta de entrada para patógenos oportunistas que colonizan la piel (Ej. Estafilococos coagulasa negativos, estafilococo aureus, especies de *Candida* y enterococos).

La recuperación medular (*engraftment*) se define como el punto en el cual el paciente puede mantener un recuento absoluto de neutrófilos sostenido de >500/ml y un recuento de plaquetas de >20.000 por más de tres días consecutivos sin transfusiones. En los recipientes de trasplante alogénico, esto ocurre en una media de 22 días luego del TMO (rango 6 a 84 días). En ausencia de corticoides, la recuperación se asocia con la restauración de una función fagocítica efectiva, que determina una disminución en el riesgo de infecciones bacterianas y micóticas. Sin embargo, todos los recipientes de TMO y en particular los recipientes alogénicos, experimentan una disfunción inmune por meses luego de la recuperación. Por ejemplo, aunque pueden tener un recuento normal de linfocitos dentro de los dos meses del TMO, presentan una relación CD4/CD8 anormal, reflejando la disminución de los CD4 y el aumento de los CD8. También pueden presentar deficiencias de inmunoglobulinas luego del TMO y dificultad en pasar de la síntesis de IgM a IgG luego de la exposición antigénica. La recuperación del sistema inmune puede retardarse aún más por la presencia de una infección por CMV.

Durante los primeros dos meses que siguen al TMO, los recipientes pueden presentar manifestaciones de una GVHD aguda, caracterizadas por lesiones hepáticas, gastrointestinales y en piel, graduándose las mismas en una escala de I a IV. Aunque los recipientes de trasplante autólogo o singénico pueden experimentar en ocasiones una forma limitada y leve de la enfermedad, ésta ocurre primariamente en recipientes alogénicos, en particular aquellos que reciben un trasplante no relacionado. La GVHD es un factor de riesgo sustancial para el desarrollo de infecciones, debido a que se asocia con una recuperación inmunológica retardada y una prolongada inmunodeficiencia. Adicionalmente, los agentes inmunosupresores utilizados para la profilaxis de la GVHD y su tratamiento pueden hacer que los recipientes de TMO sean más vulnerables a los patógenos oportunistas virales y micóticos. En los pacientes con GVHD crónica, por su parte, existe un riesgo aumentado de infecciones bacterianas graves por organismos encapsulados (*S. pneumoniae*, *H. influenzae* o *N. meningitidis*). Luego de la resolución de la GVHD crónica, que puede tomar años, la inmunidad mediada por células y la humoral se restauran gradualmente.

Ciertos defectos se asocian con infecciones causadas por organismos específicos (Tabla 111/3). La linfopenia,

Tabla 111/2.- Causas principales de neutropenia.

Congénitas	
	Neutropenia cíclica
	Neutropenia crónica benigna
	Neutropenia congénita severa
Adquiridas	
	Inducidas por drogas
	Quimioterapia citotóxica: causa principal de neutropenia
	Asociada con antimicrobianos:
	cloranfenicol, β lactámicos, sulfonamidas, trimetoprim, nitrofurantoina, flucitosina
	Otras drogas: fenotiazinas, tolbutamida
	Ingesta de alcohol
	Post hepatitis
	Neutropenia autoinmune

Tabla 111/3.- Factores predisponentes de infección en los pacientes inmunodeprimidos.

Defecto inmunológico/Factor de riesgo	Ejemplo de microorganismos
Neutropenia	<i>Streptococcus oralis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Cándida spp.</i> <i>Aspergillus spp.</i>
Defecto de células linfoides	<i>Mycobacterium spp.</i> <i>Toxoplasma gondii</i> Virus herpes <i>Pneumocystis jiroveci</i>
Defectos humorales	<i>Streptococo pneumoniae</i>
Barrera mucosa (Ej., mucositis inducida por quimioterapia o HSV)	<i>Streptococcus mitis</i> <i>Enterobacteriaceae</i> Hongos
Accesos vasculares	Estafilococo coagulasa negativo Hongos
Viajes al exterior/Origen étnico	<i>Mycobacterium spp</i> <i>Strongyloides stercoralis</i>
Defecto anatómico/reservorio crónico	<i>Pseudomonas spp.</i>
Esplenectomía	<i>Streptococcus pneumoniae</i>

que puede ser la consecuencia de una enfermedad maligna del tejido linfóide o de sus tratamientos, se asocia con infecciones tales como la reactivación de organismos intracelulares incluyendo micobacterias, herpes virus (HSV), *Toxoplasma gondii* o *Pneumocystis jiroveci*. En pacientes con disminución considerable de linfocitos CD4, ciertos organismos oportunistas, como el *Toxoplasma gondii* y el citomegalovirus, causan infecciones que pueden tener consecuencias severas si no son tratadas rápidamente.

Los pacientes con enfermedades linfóideas malignas crónicas y aquéllos que reciben quimioterapia inmunosupresora así como los recipientes de TMO, tienen alterada la producción de anticuerpos, estando predispuestos a infecciones con organismos encapsulados tales como el *Streptococcus pneumoniae*. El daño mucoso causado por la quimioterapia y la infección por virus herpes (Hann y col., 1983), y el uso de catéteres intravenosos centrales permiten la invasión por la flora comensal. En los últimos años, los cambios en la quimioterapia, en particular la introducción de altas dosis de citosina arabinosa, han incrementado el riesgo de infección con estreptococo α hemolítico.

Algunos pacientes que han sido sometidos a esplenectomía como parte de un tratamiento o de un método diagnóstico desarrollan una susceptibilidad a la infección con organismos encapsulados tales como el *S. pneumoniae*. Otros presentan reservorios preexistentes de infecciones crónicas tales con enfermedad del oído medio o bronquiectasias, que son fuentes endógenas de organismos tales como la *Pseudomonas aeruginosa*. El origen étnico de los pacientes, o los viajes al exterior, pueden resultar en la exposición a infecciones tales como tuberculosis, malaria o strongiloidiasis, que pueden reactivarse o producir infecciones agresivas durante el periodo de inmunosupresión profunda.

Ciertas infecciones, tales como las del tracto urinario, son relativamente infrecuentes en esta población, y son menos dependientes del estado inmunológico del huésped. Sin embargo, el manejo en cuidados intensivos pue-

de producir la alteración de importantes mecanismos de defensa, por ejemplo, la cateterización urinaria permite la migración de organismos que en otro contexto no alcanzan la vejiga. Una vez que estos organismos se han establecido, la invasión sistémica es más probable.

MICROORGANISMOS CAUSALES

Aunque virtualmente cualquier microorganismo puede convertirse en patógeno en un paciente cuyo sistema inmune esté severamente comprometido, habitualmente se pueden identificar los organismos que más probablemente produzcan infección en base al grado y duración de la inmunosupresión y al tipo de defecto inmune.

Solamente el 30% de los episodios febriles en los neutropénicos se documentan microbiológicamente. De estos episodios, los más comunes son las bacteriemias. Desde fines de los años 1960 hasta mediados de los 80, los bacilos aerobios Gram negativos fueron los microorganismos predominantes como causales de infección en los pacientes neutropénicos. Rolston documentó como se modificó la epidemiología de las infecciones bacterianas en pacientes con enfermedades hematológicas malignas a partir de mediados de 1980. Los datos de vigilancia del Anderson Cancer Center fueron revisados para los años 1986, 1993, 1996 y 2002, determinando la incidencia de infecciones por Gram positivos, Gram negativos, polimicrobianas y por gérmenes anaerobios.

En los estudios precedentes se documentó un incremento progresivo de las infecciones por Gram positivos y las infecciones polimicrobianas desde 1986 hasta el 2002, con una disminución correspondiente en las infecciones por Gram negativos del 60% en 1986 al 21% en el 2002 (Fig. 111/2). Las causas de estos cambios en la epidemiología de las infecciones no se han identificado claramente, pero pueden incluir 1) quimioterapia más agresiva (en particular cuando se utiliza citarabina) y radioterapia que lesiona el tracto gastrointestinal, produciendo mucositis; 2) neutropenia profunda y prolongada; 3) infecciones herpéticas ocultas de las membranas mucosas; 4) aumento del uso de catéteres intravenosos de larga permanencia; 5) empleo de antagonistas H₂; y 6) empleo de cotrimazol y sobre todo nuevas quinolonas para la profilaxis en pacientes neutropénicos.

Las infecciones polimicrobianas se han triplicado, siendo responsables en la actualidad del 25 al 30% del total de las infecciones bacterianas, y el 80% al menos tienen un germen Gram negativo, enfatizando la necesidad de la cobertura de amplio espectro en el tratamiento empírico de pacientes neutropénicos febriles.

Con respecto a los microorganismos Gram positivos, se ha observado un aumento generalizado en el número de infecciones debidas a estafilococos coagulasa-negativos, al punto que estos organismos se han convertido en el patógeno más común causal de bacteriemia nosocomial en la población hospitalaria general y en particular, en el huésped neutropénico. El estafilococo coagulasa negativo es uno de los componentes principales de la flora de la piel, siendo ésta la fuente principal de infección, aunque en ocasiones el aire de la sala del hospital puede ser la fuente del germen en pacientes neutropénicos. Las infecciones por estafilococo coagulasa negativo son indolentes y se asocian con una baja mortalidad. Los estreptococos grupo viridans forman parte de la flora normal de la orofaringe y del tracto gastrointestinal, siendo causales importantes de bacteriemia en pacientes neutropénicos.

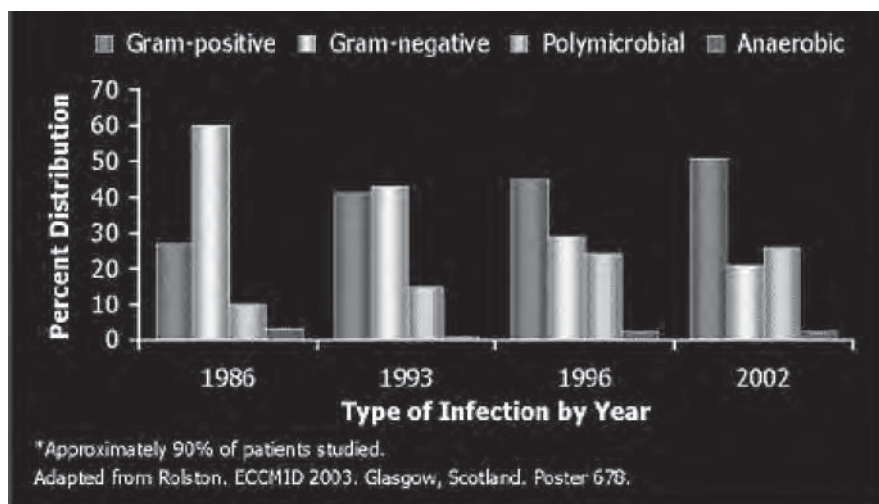


Fig. 111/2.- Cambio en la epidemiología de las infecciones bacterianas en pacientes con enfermedades hematológicas malignas (1986-2002).

La bacteriemia por estreptococo, en particular las cepas *Streptococcus mitis*, *S. oralis*, *S. salivarius* y *S. milleri* se asocia en el 25% de los casos con hipotensión, rash y descamación palmar, y SDR, y en algunas series presenta una mortalidad atribuible del 17%. En los últimos años ha aumentado la incidencia de infecciones producidas por especies enterococo, con un incremento en particular del *Enterococcus faecium*. Los “nuevos” patógenos Gram positivos incluyen cocos tales como el *Stomatococcus mucilaginosus* y las especies *Leuconostoc*, que producen bacteriemias relacionadas con catéteres, y dentro de las bacterias Gram positivas, el *Corynebacterium jeikeium* se ha asociado con endocarditis, bacteriemia relacionada con catéteres, lesiones cutáneas e infiltrados pulmonares nodulares. El *Rhodococcus equis* ha sido implicado en neumonías supurativas y abscesos pulmonares, y el *Clostridium septicum* es un anaerobio que produce una toxina que induce sepsis y mionecrosis, siendo el germen más aislado en pacientes con enterocolitis neutropénica.

La proporción de infecciones causadas por las tres especies Gram negativas más comunes (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella* spp), ha permanecido constante. Las bacterias Gram negativas continúan siendo la causa de las sepsis más graves. Las infecciones con miembros de las especies Enterobacteriaceae y *Pseudomonas aeruginosa* se asocian con una mortalidad del 40-60%. Los “nuevos” organismos Gram negativos incluyen la *Stenotrophomonas maltophilia*, involucrada en bacteriemias nosocomiales; el *Alcaligenes xylosoxidans* y la *Burkholderia cepacia* relacionados con infecciones por catéteres; la *Capnocytophaga* spp asociada con bacteriemia en pacientes con trasplantes de médula ósea, con compromiso de la mucosa oral. Dentro de los anaerobios estrictos, el *Fusobacterium nucleatum* produce bacteriemia, faringitis ulcerativa e infiltrados pulmonares nodulares por embolismo séptico. La *Leptotrichia buccalis* produce bacteriemia con compromiso mucoso extenso en pacientes con severa inmunosupresión. La severidad de la mucositis es un predictor independiente del desarrollo de bacteriemias por gérmenes anaerobios en trasplantes de médula ósea.

Muy recientemente, existen algunas indicaciones que la patente etiológica de los patógenos que producen bacteriemia ha cambiado nuevamente. Haupt y col. mostraron un aumento del 3,4% por año en la incidencia de bacteriemia

por gérmenes Gram negativos en niños tratados por tumores sólidos en una institución. Otros autores han comprobado el aumento de la incidencia de infecciones por Gram negativos en bacteriemias tardías en trasplantados de médula ósea y en pacientes con cáncer y neutropenia febril. En Brasil, Oliveira y col. han observado una tendencia similar, con un aumento de la incidencia de infecciones por gérmenes Gram negativos multiresistentes en los pacientes que recibieron cefalosporinas de tercera generación. No está claro si este nuevo aumento en la proporción de bacteriemias por gérmenes Gram negativos es debido a una disminución en el uso de la profilaxis con quinolonas o a un aumento en la resistencia a estos antibióticos.

Las infecciones virales son frecuentes en pacientes con leucemia y linfomas, pero se asocian más con la inmunosupresión celular que con la neutropenia. La mayoría de las infecciones virales en los pacientes neutropénicos y recipientes de trasplante de médula son debidas a la reactivación de organismos latentes. Sin embargo, pueden ocurrir infecciones primarias graves luego de la exposición al virus de la varicella-zoster, parvovirus B19, sarampión, y como consecuencia de la transmisión de ciertos virus por vía hematogena con las transfusiones.

Los virus respiratorios comunitarios (VRC) pueden tener consecuencias devastadoras en los pacientes inmunocomprometidos. Aun los virus más comunes, como el rinovirus, son riesgosos en estos pacientes, debiendo seguirse estrictamente las guías de control de infecciones. Los VRC no sólo causan infecciones del tracto respiratorio en la comunidad, sino que se asocian con neumonía y aumento de la mortalidad en los pacientes con enfermedades hematológicas malignas y con TMO. Estos agentes infecciosos altamente contagiosos tienen el riesgo potencial de desencadenar brotes nosocomiales. Los agentes aislados más frecuentemente son el virus influenza, el virus syncytial respiratorio (RSV), el virus parainfluenza y el rinovirus.

Los virus que más frecuentemente se reactivan son los miembros de la familia herpes. Luego del trasplante de médula ósea, el déficit severo pero limitado en el tiempo de las células que median la inmunidad conduce a la reactivación del HSV-1, HSV-2, CMV y VZV, y menos frecuentemente a la infección con virus Epstein Barr. Existe una relación temporal consistente entre el tiempo del trasplante y la ocurrencia de estas reactivaciones

virales. Es probable que la pérdida progresiva de células T y de la inmunidad mediada por células natural killer conduzca a la reactivación secuencial de estos virus. Las lesiones HSV aparecen con una media de 17 días luego del TMO, el CMV entre dos y tres meses, y el VZV entre dos y 18 meses. Además de neumonitis, la infección por CMV puede producir una enfermedad febril persistente, retinitis, esofagitis, hepatitis, colitis y vasculitis; y tiene un efecto supresor sobre la médula ósea.

Los agentes que más frecuentemente producen infección micótica en los pacientes neutropénicos son las especies *Candida* y *Aspergillus*. Sin embargo, se ha producido una reducción gradual en las infecciones producidas por *Candida albicans* y un aumento en aquéllas debidas a cepas más resistentes, particularmente *C. glabrata* y *C. krusei*. Se ha sugerido que esto refleja el uso aumentado de fluconazol como profilaxis en los pacientes neutropénicos. Los "nuevos" hongos patogénicos incluyen las especies *Fusarium*, que pueden producir infecciones diseminadas con trombosis e infartos similares a los producidos por las especies *Aspergillus*; el *Trichosporon beigelli* y el *Blastoschizomyces capitatus* pueden producir infección diseminada con compromiso cutáneo, con una alta mortalidad; el *Scedosporium apiospermum* y el *Scedosporium prolificans* pueden producir esofagitis, sinusitis, neumonitis, meningitis e infección diseminada.

En la Tabla 111/4 se incluyen los agentes infecciosos que pueden producir infecciones en pacientes neutropénicos y con TMO.

EVALUACIÓN

Las guías del IDSA han definido la fiebre como un episodio aislado de temperatura oral de 38,3°C o más; un estado febril se caracteriza por una temperatura oral de 38,0°C durante una hora o más. La determinación de la temperatura rectal no es recomendable en los pacientes neutropénicos debido al riesgo de lesionar la mucosa rectal y establecer un nido potencial de infección. Aunque es raro, pueden producirse infecciones severas en pacientes con inmunocompromiso grave en ausencia de fiebre. La liberación de citoquinas proinflamatorias como consecuencia de la infección o inflamación puede ser suprimida por el tratamiento con una serie de drogas, incluyendo esteroides y antiinflamatorios no esteroides. En adición, la neutropenia por sí puede limitar la respuesta inflamatoria y enmascarar los signos y síntomas de infección.

La evaluación inicial de un paciente neutropénico con fiebre debe realizarse en forma rápida e incluye una historia prolija y un examen físico. Los organismos más probables se deben sospechar sobre la base del grado y duración de la inmunosupresión, el tipo de defecto inmune, los tratamientos recibidos, y la localización en el hospital

o en domicilio. Se deben reconocer la naturaleza, curso y ciclo de quimioterapia y otras terapias incluyendo agentes profilácticos, esteroides, otros agentes inmunosupresores y factores de crecimiento. Se deben evaluar las infecciones previas, especialmente de origen fúngico, los procedimientos realizados y la presencia de alergias.

Los síntomas y signos de inflamación pueden ser mínimos o estar ausentes en pacientes severamente neutropénicos, especialmente si además existe anemia. La disminución o ausencia del edema, eritema o supuración en respuesta a la infección bacteriana hace que los pacientes con infecciones cutáneas no presenten una celulitis típica, con una infección pulmonar no presenten un infiltrado evidente en la radiografía, con una meningitis no tengan pleocitosis en el LCR, y con una infección urinaria no presenten piuria. Por ello, se debe ser muy exhaustivo en la búsqueda de síntomas y signos menores, incluyendo dolor en sitios que son los más comunes de infección. Estos sitios son el periodontio, la faringe, el esófago inferior, el pulmón, el perineo, incluyendo el ano, los ojos y la piel, incluyendo los sitios de aspiración medular, los accesos vasculares y el tejido alrededor de las uñas.

Se deben obtener especímenes para cultivo inmediatamente de reconocer la presencia de fiebre. Si existe un catéter venoso central, se deben realizar hemocultivos periféricos y a partir del catéter. Los cultivos cuantitativos de sangre, aunque no necesariamente recomendables de rutina, pueden ser útiles en pacientes con catéteres a permanencia y sospecha de infección a punto de partida en el catéter. Si el sitio de ingreso del catéter está inflamado o presenta supuración, el fluido debe ser examinado por tinción de Gram y cultivado para bacterias y hongos.

Es poca la información clínica que se obtiene realizando cultivos rutinarios de muestras de las narinas, orofaringe, orina o recto, cuando no existe una evidencia de infección. Sin embargo, con propósitos de control de infección, los cultivos de muestras nasales pueden revelar una colonización con *Staphylococcus aureus* meticilino resistente, neumococo penicilino resistente o especies de *Aspergillus*, y los cultivos de muestras rectales pueden mostrar *Pseudomonas aeruginosa*, bacilos Gram negativos multiresistentes y enterococo vancomicina resistente.

La diarrea de probable etiología infecciosa debe ser evaluada según criterios definidos, en particular en la búsqueda del *Clostridium difficile*. El cultivo de muestras de orina está indicado si existen signos o síntomas de infección urinaria, si el paciente tiene un catéter vesical o los hallazgos del análisis de orina son anormales. No es recomendable el examen de rutina del LCR, excepto que exista sospecha de infección del sistema nervioso central y el recuento de plaquetas sea adecuado. Se debe

Tabla 111/4.- Agentes infecciosos importantes en pacientes neutropénicos y recipientes de trasplante de médula ósea.

Bacterias	Hongos	Virus	Protozoarios/Parásitos
Estafilococo	<i>Cándida spp.</i>	Herpes Simplex	<i>Toxoplasma gondii</i>
Streptococo	<i>Aspergillus spp.</i>	Varicella Zoster	<i>Strongyloides stercoralis</i>
Enterobacteriaceae	<i>Zygomycetes</i>	Cytomegalovirus	
Pseudomonadales	<i>Cryptococcus neoformans</i>	Virus Epstein-Barr	
<i>Mycobacterium spp</i>	<i>Trichosporon beigelli</i>	Hepatitis A, B, C	
<i>Legionella spp.</i>	<i>Pneumocystis jiroveci</i>	Parvovirus	
<i>Clostridium septicum</i>		Adenovirus	
<i>Clostridium difficile</i>		Polyomavirus	
<i>Stomatococci</i>		Sarampión	

obtener siempre una radiografía de tórax. Se debe notar que la TAC de tórax de alta resolución puede revelar una neumonía en más de la mitad de los pacientes neutropénicos febriles con una radiografía de tórax normal. Se debe realizar la aspiración o la biopsia de las lesiones cutáneas que se sospecha que están infectadas, realizando un examen citológico, una tinción de Gram y cultivo.

Se debe realizar un hemograma completo y la determinación del nivel de urea y creatinina en sangre para planear los cuidados de soporte y evaluar la posible ocurrencia de toxicidad por drogas. Estos exámenes se deben realizar por lo menos cada tres días durante el curso de la terapéutica antibiótica intensiva. El monitoreo de las transaminasas es recomendable en pacientes con cursos complicados o en los que se sospeche injuria hepatocelular.

PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN Y QUIMIOPROFILAXIS

Debe ser puesto el mayor énfasis en la prevención de estas infecciones, particularmente en aquellas asociadas con una mortalidad elevada a pesar de la terapéutica, tales como las bacteriemias por gérmenes Gram negativos y la aspergillosis invasiva. Las estrategias para limitar la adquisición de microorganismos son de beneficio incierto en la mayoría de los casos, aunque son esenciales las prácticas de un buen control de infecciones para prevenir la diseminación de bacterias resistentes y otros organismos. Los recipientes de agua, las máquinas de hielo, las ensaladas y otros alimentos pueden ser la fuente de organismos Gram negativos, y se debe prestar particular atención al empleo de dietas con bajo contenido microbiano en estos pacientes de alto riesgo (Kibbler y Prentice, 1994).

El empleo de habitaciones con aire filtrado parece influir en la incidencia y el tiempo de aparición de la aspergillosis invasiva en los recipientes de trasplante de médula ósea. Así, en la fase de neutropenia precoz post-trasplante, los pacientes que se encuentran en habitaciones sin aire filtrado tienen al menos cinco veces más probabilidades de desarrollar una aspergillosis invasiva que aquéllos en habitaciones con aire filtrado. En adición, las habitaciones con aire filtrado parecen retardar el inicio de la aspergillosis.

La prevención de la infección con algunos organismos en particular está basada fundamentalmente en el empleo de una quimioprofilaxis efectiva (Tabla 111/5). Durante la década del 70, varios trabajos examinaron la eficacia de los antibióticos no absorbibles. Desgraciadamente, entre estos estudios existió una gran variación en las características de la decontaminación de los pacientes, intensidad y duración de la neutropenia, la naturaleza de los regímenes de quimioterapia utilizados y el uso de antibióticos en formulaciones líquidas versus cápsulas o tabletas (Kibbler y Prentice, 1994). De particular interés es la prevalencia creciente de bacterias resistentes a los antibióticos. En la mayoría de los casos los antibióticos no absorbibles sólo mostraron un beneficio cuando se combinaron con un ambiente protegido.

El cotrimoxazol fue utilizado primeramente en pacientes con leucemia aguda para la prevención de la neumonías por *P. jiroveci*, y se observó una reducción concomitante de la incidencia de otras infecciones bacterianas. Estudios posteriores mostraron resultados variables, aunque el mayor beneficio se constató en pacientes

con neutropenia prolongada, en los que se comprobó una reducción consistente en el número de infecciones bacterianas por gérmenes Gram negativos. Las desventajas del empleo del cotrimoxazol incluyen las reacciones adversas causadas por las sulfonamidas, mielosupresión en algunos casos, desarrollo de bacterias resistentes y candidiasis oral. Por otra parte, el espectro del cotrimoxazol no incluye la *P.aeruginosa*.

Las preparaciones orales de fluoroquinolonas, en particular ciprofloxacina, ofloxacina y norfloxacina, se han comparado en una serie de estudios contra placebo, cotrimoxazole y antibióticos no absorbibles. En la mayoría de ellos, los pacientes tratados con fluoroquinolonas tuvieron menor número de infecciones por bacterias Gram negativas, un retardo en el inicio de la fiebre, y una reducción en el número de días con fiebre. La ciprofloxacina (500 mg dos veces por día), y la norfloxacina (400 mg dos veces por día) se compararon en un estudio multicéntrico randomizado en 801 pacientes con enfermedades hematológicas malignas o TMO (GIMENA Infection Program, 1992). Se comprobó que la ciprofloxacina produce una reducción significativa de los episodios febriles, menor número de infecciones documentadas microbiológicamente (17% vs 24%), y menor número de episodios febriles que requieren terapia antimicrobiana empírica. Un estudio más reciente (Donnelly y col., 1992) que comparó ciprofloxacina (500 mg dos veces por día), con cotrimoxazol (960 mg tres veces por día) más colistín (200 mg cuatro veces por día), demostró una mayor superioridad del último régimen en términos de un número mayor de pacientes sin complicaciones infecciosas (31% vs 18%), menor número de días con fiebre (5,9 vs 8,2), menor número de episodios infecciosos (0,9 vs 1,2), y un retardo mayor en el inicio de la fiebre (19 vs 14 días). Todos estos efectos fueron estadísticamente significativos. Sin embargo, en este grupo se detectaron bacteriemias por gérmenes Gram negativos resistentes, mientras que no apareció ningún episodio en el grupo tratado con ciprofloxacina. Reuter y col. comprobaron un efecto beneficioso sobre la morbilidad y la mortalidad relacionada con infección en un grupo de pacientes neutropénicos que recibieron profilaxis con levofloxacina en dosis de 500 mg diarios.

Recientemente ha sido descrita la emergencia de bacterias Gram negativas resistentes a las quinolonas en varias unidades que utilizan profilaxis con estas drogas. Como consecuencia, en las guías de la Infectious Diseases Society of America (Hughes y col., 1997) se sugiere que en ciertos casos especiales de neutropenia profunda y prolongada, el uso de quinolonas debe ser considerado para periodos cortos de tiempo, en particular si existe el riesgo potencial de infecciones por organismos resistentes. En los pacientes neutropénicos que reciben profilaxis con quinolonas se ha descrito una mayor frecuencia de bacteriemias por estafilococo meticilino resistente y por estreptococo α hemolítico, ya que estas drogas no cubren adecuadamente las infecciones por bacterias Gram positivas. En la actualidad se dispone de nuevas fluoroquinolonas con mejor actividad contra bacterias Gram positivas, pero la experiencia clínica con su uso para tratar pacientes neutropénicos es muy limitada.

En conjunto parece ser que es beneficioso el uso de quinolonas, en particular ciprofloxacina u ofloxacina, o cotrimoxazol en altas dosis en combinación con colistín. En la Unidad de Hematología del autor, durante los 10

Tabla 111/5.- Ejemplos de regímenes antimicrobianos profilácticos en uso en la actualidad.

Profilaxis	Agente	Dosaje	Duración
Antibacteriana	Ciprofloxacina	500 mg/12 horas	Durante el periodo de neutropenia
Antifúngica	Fluconazol	50-400 mg una vez por día	Durante el periodo de neutropenia 6 meses pos TMO
	Anfotericina B suspensión	500 mg/ 6 horas	Durante el periodo de neutropenia 6 meses pos TMO
	Itraconazole en solución	2,5 mg/kg dos veces día	Durante el periodo de neutropenia 6 meses pos TMO
Anti <i>P.jiroveci</i>	Cotrimoxazol	960 mg 3 veces por semana	1 semana pre y 6 meses pos TMO Durante el tratamiento en todos
	Pentamidina neb.	150 mg a la noche	Durante el periodo de neutropenia
Antituberculosa ¹	Isoniazida	5 mg/kg/día	Durante el periodo de neutropenia 6 meses pos TMO
Herpes simplex ²	Aciclovir	400-800 mg 4/5 veces día	Durante el periodo de neutropenia
Citomegalovirus ³	Productos de la sangre sero (-)		
	Aciclovir	Altas dosis	No establecido
	Ganciclovir		No establecido

Estos regímenes deben ser utilizados conjuntamente con un ambiente de aislamiento, dieta estéril y antisepsia mucocutánea

1 Sólo pacientes de alto riesgo; 2: pacientes sero positivos solamente; 3: sólo pacientes TMO

años de empleo de la ciprofloxacina como agente profiláctico, las sepsis graves por *Pseudomonas* sólo se constataron en aquellos pacientes, tales como los pediátricos, que no recibieron esta droga.

En estos pacientes es más controvertido el empleo de profilaxis antimicótica. Los primeros intentos estuvieron destinados a erradicar o suprimir el crecimiento de hongos en el intestino y la orofaringe por medio de polienos orales. Se comprobó que la nistatina, en dosis de 12 x 10⁶ unidades/día tiene escaso efecto en la incidencia de candidiasis invasiva en los pacientes neutropénicos (Degregorio, 1982), mientras que la anfotericina B, como suspensión o tabletas es superior al placebo para prevenir la enfermedad.

En varios estudios (Brammer 1990, Wingard y col., 1991; Goodman y col., 1992, Slavin y col., 1995; Marr, 2001) se comprobó que el fluconazol, en dosis diaria de 400 mg, reduce la colonización y la candidiasis mucosa, así como el número de infecciones diseminadas. Desgraciadamente, en algunos centros su uso se ha asociado con un aumento en la colonización e infección con el hongo resistente intrínseco *Candida krusei*. Este agente también tiene escasa actividad contra otros hongos importantes en esta población, en particular las especies *Aspergillus* y *Zygomycetes*. Muchas guías internacionales recomiendan la administración de fluconazol en una dosis de 400 mg/día desde el día del implante de células progenitoras de médula ósea hasta que se produzca la reconstitución medular para la prevención de la candidiasis. El estudio de Slavin, corroborado por Marr, permite establecer que el tratamiento con fluconazol durante 75 días mejora el pronóstico a largo tiempo de los pacientes con TMO.

El itraconazol, con actividad contra estos últimos, en particular las especies *Aspergillus*, es prometedor, en particular en la actualidad en que se han superado los problemas de la absorción con una formulación líquida. Los ensayos iniciales en neutropénicos han mostrado ciertos beneficios sobre el fluconazol, especialmente en la prevención de la aspergillosis invasiva.

La anfotericina B administrada como aerosol nasal ha producido resultados conflictivos en la prevención de la

aspergillosis invasiva, y se admite que se requiere una terapia tópica más profunda en el sistema respiratorio, utilizando para ello una fórmula de anfotericina B aerosolizada.

En las últimas décadas se ha establecido como mandatoria la profilaxis contra las infecciones por *Pneumocystis jiroveci* durante el curso del tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda, y durante los primeros seis meses luego del TMO. El agente más utilizado es el cotrimoxazol en tres dosis semanales, el cual probablemente tiene beneficios adicionales, incluyendo la prevención de la infección por neumococo y toxoplasma durante el periodo postrasplante. La pentamidina aerosolizada es utilizada generalmente en adultos durante el periodo de fijación del implante, para evitar los efectos mielosupresores del cotrimoxazol.

El aciclovir, en dosis de 200 mg cada ocho horas hasta 800 mg cada 12 horas, se ha establecido como profilaxis efectiva contra la infección por HSV en pacientes seropositivos para HSV, en particular aquéllos con leucemia que reciben quimioterapia, y en recipientes de TMO.

La quimioprofilaxis contra la infección por CMV sólo se ha investigado en detalle en recipientes de TMO, aunque la enfermedad también ocurre en pacientes con leucemia aguda que reciben quimioterapia. Los tratamientos antivirales para la infección por CMV se basan en dos estrategias: 1) pacientes con infección por CMV documentada, a través de la detección de la proteína pp65 o por PCR, son tratados empíricamente con ganciclovir o foscarnet, y 2) todos los pacientes en riesgo son tratados por un periodo definido de tiempo con estos mismos agentes. Con el primer método (terapia empírica), el agente antiviral sólo es usado en pacientes que tienen una infección diagnosticada como parte de un control de vigilancia del virus, en un intento de evitar la administración de la droga a todo el grupo de pacientes con TMO. El segundo método se conoce como profilaxis general; el mismo es utilizado cuando se pueden definir pacientes seleccionados como de riesgo particular para la reactivación y enfermedad por CMV, sin necesidad de establecer la presencia del virus activo. En la Tabla 111/6 se indican

las características de ambos métodos de terapéutica.

Esquema de vacunaciones

Se han provisto una serie de guías para los recipientes adultos de TMO alogénico o autólogo que han sido sometidos a terapéutica ablativa previa, que incluyen:

- Los pacientes que van a ser sometidos a un TMO deben recibir vacunación contra el virus de la influenza por el resto de su vida, comenzando en la estación antes del trasplante y reasumiendo la vacunación al menos seis meses después. Las vacunaciones realizadas dentro de los seis meses del trasplante es improbable que tengan efecto. En este periodo los recipientes de TMO deben recibir quimioprofilaxis con amantadina o rimantadina durante las epidemias comunitarias con virus influenza A. Estas drogas no son efectivas contra el virus influenza B. La vacunación de los miembros de la familia de los pacientes con trasplante de médula ósea es recomendable durante la estación de influenza.
- Los pacientes deben ser reinmunizados con toxoide tétano-difteria cada 10 años.
- La vacuna conjugada contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) debe administrarse tres veces comenzando un año luego del TMO. Esto es recomendable para pacientes de cualquier edad.
- La inmunización con la vacuna recombinante para hepatitis B es recomendable para adultos con factores de riesgo para esta enfermedad. Las personas que no muestran una respuesta deben recibir una segunda serie de tres dosis.
- La vacuna conjugada polivalente antineumocócica ha sido recomendada a los 12 y 24 meses después del TMO conjuntamente con quimioprofilaxis en individuos con GVHD crónica.
- La administración de vacuna meningocócica debe ser evaluada en recipientes de TMO que viven en áreas endémicas o áreas que presentan brotes de la enfermedad.
- La vacuna inactivada para la polio es recomendable luego del trasplante alogénico y autólogo. Las vacunas contra paperas, rubéola y sarampión son productos virales vivos atenuados que sólo están indicados en recipientes inmunocompetentes al menos 24 meses después de haber recibido un trasplante y que no están recibiendo drogas inmunosupresoras y están libres de GVHD.
- La vacuna contra la varicela no es recomendable debido a que se carece de datos sobre su eficacia.

TRATAMIENTO EMPÍRICO

La administración de tratamiento antibiótico empírico tan pronto como un paciente neutropénico desarrolla fiebre, se ha convertido en una práctica aceptada en las últimas tres décadas, debido a que la espera para obtener el diagnóstico microbiológico se asocia con una elevada mortalidad, en particular en pacientes con bacteriemias por gérmenes Gram negativos. Una conducta similar se debe adoptar en los pacientes afebriles que están neutropénicos pero que tienen signos o síntomas compatibles con una infección, actuando del mismo modo que con los pacientes febriles.

La terapéutica inicial debe estar dirigida primariamente a los patógenos bacterianos, debido a que los hongos, virus y protozoarios rara vez producen la infección inicial. No todos los pacientes neutropénicos febriles presentan el mismo riesgo de desarrollar una enfermedad grave durante un episodio febril. Se debe identificar el grupo de bajo riesgo en el inicio del episodio febril a través del empleo de varios predictores de riesgo (Tabla 111/7). Estos pacientes son candidatos para tratamiento con antibióticos orales, y algunos de ellos pueden ser tratados en domicilio con una combinación antibiótica que incluya una quinolona con un agente efectivo contra gérmenes Gram positivos (amoxicilina-clavulanato o clindamicina).

Los pacientes que no se incluyen en el grupo de bajo riesgo deben ser hospitalizados y tratados con antibioterapia de amplio espectro por vía parenteral. Cuando se selecciona un régimen empírico, se deben considerar varios factores en adición a la epidemiología local y a la patente de susceptibilidad a las drogas. Ciertos agentes presentan limitaciones para su uso por su toxicidad potencial. En lo posible debe ser evitado el empleo de múltiples agentes nefrotóxicos (cisplatino, ciclosporina, aminoglucósidos y polienes) para tratar el mismo paciente.

Se utilizan dos esquemas generales de terapia antibiótica intravenosa: monoterapia o terapéutica combinada (Fig. 111/3). La terapia combinada se subdivide en regímenes que utilizan o que no utilizan un agente antiestafilocócico (vancomicina, teicoplanina, linezolid).

Los regímenes iniciales habitualmente incluyen un aminoglucósido en combinación con un antibiótico β lactámico, en un intento de lograr una actividad de am-

Tabla 111/6.- Profilaxis para el citomegalovirus en recipientes de trasplante de médula ósea.

Tratamiento empírico

Tratar a todos los recipientes con infección documentada por CMV en sangre o pulmón, por ensayo de PCR, requiriendo dos resultados positivos dentro de un periodo de 3 a 7 días, excepto que se utilice un ensayo de alta sensibilidad (PCR cuantitativa)

Terapia de inducción

Ganciclovir, 5 mg/kg IV dos veces por día por 7-14 días

Foscarnet, 60 mg/kg IV dos veces por día por 7-14 días

Terapia de mantenimiento

Ganciclovir, 5 mg/kg IV una vez por día durante 5-6 días por semana, o 1 g oral 3 veces por día

Foscarnet, 60 mg/kg IV dos veces por día o 90 mg/kg una vez por día

Duración de 2-5 semanas, sobre a) la base del tiempo de reducción significativa de la inmunosupresión (tiempo largo) o b) tiempo de desaparición de los indicadores de infección (tiempo corto)

Profilaxis general

Tratar a todos los recipientes de TMO con alto riesgo de infección por CMV en base al régimen inmunosupresor utilizado

Ganciclovir 5 mg/kg dos veces por día durante 7 días, luego una vez por día 5-6 días a la semana

Foscarnet, 60 mg/kg dos veces por día por el periodo de profilaxis

Los dosajes deben ser ajustados en presencia de insuficiencia renal

Otros agentes utilizables son el aciclovir, valaciclovir, ganciclovir y valganciclovir por vía oral

Tabla 111/7.- Factores identificados como posibles para predecir el diagnóstico y el pronóstico de la neutropenia febril.

	Parámetros clínicos y de laboratorio que identifican a los pacientes como de bajo riesgo	Parámetros clínicos y de laboratorio que identifican a los pacientes como de riesgo elevado
Datos disponibles en el momento de la primera observación de un paciente neutropénico febril	Ausencia de complicaciones médicas mayores (ej. hipo o hipertensión, disfunción hepática, renal o pulmonar). Ausencia de diarrea o vómitos Ausencia de deterioro sensorial o signos neurológicos focales Ausencia de sangrado activo Enfermedad de base controlada Más de siete días desde el último ciclo de quimioterapia Neutropenia probable de menos de 10-15 días Edad >1 año y <65 años	Presencia de shock séptico o signos de fallo orgánico Empleo de profilaxis antibacteriana (quinolonas) o antifúngica Neutropenia persistente por más de 6 días Temperatura $\geq 39,0^{\circ}\text{C}$ Signos de infección intestinal o de una línea intravenosa
Datos disponibles a posteriori	Recuento PMN >100/ μl y aumento en los próximos dos días Recuento de monocitos >100/ μl Hematocrito >15% Recuento de plaquetas >75.000 μl y aumento en los próximos dos días Proteína C reactiva <50 mg/l Radiografía de tórax normal	Proteína C reactiva >90 mg/l Recuento de plaquetas <10-50.000/ μl Recuento absoluto de monocitos <100/ μl Agravamiento de la función orgánica

plio espectro con posible sinergia contra los gérmenes más problemáticos, tal el caso de la *Pseudomonas aeruginosa*. Sin embargo, la toxicidad potencial renal, auditiva y vestibular asociada con el uso prolongado y los cursos repetidos de aminoglucósidos ha hecho que muchos regímenes no contengan estas drogas. Los mismos consisten en combinaciones de dos agentes β lactámicos, o un agente único de amplio espectro tal como una cefalosporina de tercera o cuarta generación, una quinolona o un carbapenem, lo cual constituye la denominada monoterapia. Las ventajas y desventajas de estos diferentes regímenes se incluyen en la Tabla 111/8.

La primera combinación de dos β lactámicos resultó menos efectiva que los regímenes que contenían aminoglucósidos. Subsecuentemente, se realizaron estudios utilizando cefalosporinas de tercera generación tales como la ceftazidima, latamoxef y cefoperazona en combinación con una ureidopenicilina. Estos concluyeron que tales combinaciones eran iguales en eficacia y menos nefrotóxicas que los regímenes que contenían aminoglucósidos. Sin embargo, no se estableció si eran mejores que la monoterapia con β lactámicos.

Existen varios estudios randomizados controlados de monoterapia que han mostrado igual eficacia que los tratamientos combinados. Una cefalosporina de tercera o cuarta generación (ceftazidima o cefepime) o un carbapenem (imipenem-cilastatina o meropenem) pueden ser utilizados con éxito como monoterapia. En la actualidad, la presencia de β lactamasas de espectro extendido han reducido la utilidad de la ceftazidima para la monoterapia. El cefepime, el imipenem-cilastatin y el meropenem, a diferencia de la ceftazidima, tienen excelente actividad contra el estreptococo viridans y el neumococo. Se admite que la vancomicina se requiere menos frecuentemente con la cefepime que con la monoterapia con ceftacidima. Se ha descrito que con los regímenes de imipenem se puede seleccionar en las Unidades de Hematología, la *Stenotrophomonas maltophilia*, organismo con resis-

tencia intrínseca a este antibiótico (Kerr y col., 1990). En adición, existen dificultades con la toxicidad del imipenem sobre el sistema nervioso central, pero ésta se ha asociado solamente con la terapéutica con altas dosis, o con la profilaxis asociada con quinolonas, y puede ser evitable.

La ventaja del imipenem es su buena actividad contra el estreptococo α hemolítico, permitiendo que pueda ser utilizado solo, sin la necesidad de adicionar glicopéptidos en la etapa inicial. Esta eficacia es compartida con el meropenem, que no parece tener toxicidad sobre el sistema nervioso central, y que además tendría una menor incidencia de cepas resistentes de *Pseudomonas aeruginosa*. Beneficios similares se pueden obtener con el uso de piperacilina/tazobactam, que ha sido estudiado en combinación con la amikacina.

Las quinolonas, tales como la ciprofloxacina, también han sido evaluadas para su uso como monoterapia en estudios limitados que demostraron efectos tanto favorables como desfavorables. El uso general de las quinolonas para la profilaxis en pacientes neutropénicos afebriles limita a esta clase de drogas para la terapia inicial. En la actualidad no es recomendable el empleo de las quinolonas como monodrogas en el tratamiento inicial de pacientes neutropénicos febriles. Peacock y col. han completado un estudio destinado a evaluar la combinación de ciprofloxacina-piperacilina en comparación con tobramicina-piperacilina en pacientes neutropénicos febriles, concluyendo que la misma es tan segura y efectiva como el grupo de comparación.

El aumento de las infecciones por gérmenes Gram positivos encontrado en la actualidad indica que la terapéutica empírica deberá contener un antibiótico con actividad contra dichos gérmenes. Se ha considerado que este debe ser un glicopéptido, pero los ensayos clínicos han proporcionado una evidencia conflictiva sobre cuándo y en qué casos adicionar este agente. Estudios realizados en centros con un número significativo de infecciones

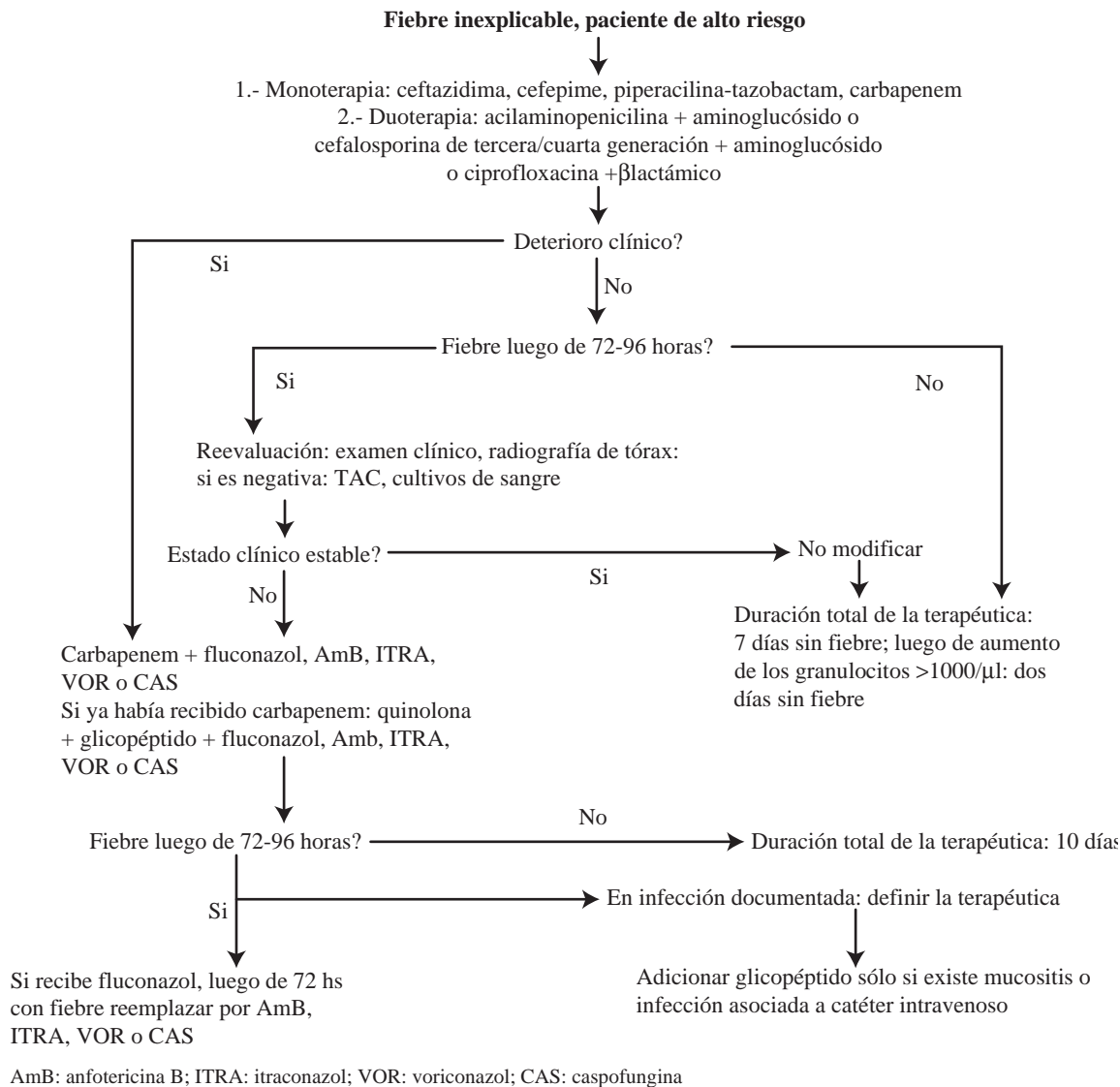


Fig. 111/3.- Algoritmo para el tratamiento de pacientes neutropénicos febriles de alto riesgo.

por Gram positivos han mostrado que la adición inicial de vancomicina o teicoplanina aumenta la incidencia de respuesta y reduce la morbilidad, aunque ningún estudio ha demostrado una disminución de la mortalidad. En adición, el uso de la vancomicina se asocia con un aumento de la toxicidad. Cuando la incidencia de infecciones por gérmenes Gram positivos es menor, el uso de vancomicina en forma inicial no es beneficioso, debiendo reservarse esta droga para las infecciones documentadas.

En la última década el aumento en el aislamiento de enterococo vancomicina resistente ha causado alarma en ciertos centros. Esto ha llevado que el Center for Disease Control (CDC) establezca guías sobre el uso de la vancomicina, que excluyen específicamente su uso como terapéutica empírica en los pacientes neutropénicos (CDC and Prevention, 1994). Siempre que sea posible, es conveniente ser prudente y reservar su empleo para una terapéutica secundaria.

Debe incluirse vancomicina en la terapéutica empírica inicial en pacientes seleccionados con los siguientes hallazgos clínicos: 1) infección grave de posible origen en un catéter (celulitis, bacteriemia), 2) colonización conocida con neumococo resistente a penicilina y cefalosporina o *S.aureus* meticilino resistente, 3) resultado positivo

en los hemocultivos para gérmenes Gram positivos antes de la identificación y antibiograma, o 4) hipotensión u otra evidencia de deterioro cardiovascular. Otras indicaciones incluirían tratamientos quimioterápicos intensivos que producen daño mucoso sustancial (ej. altas dosis de citarabina) o técnicas que aumentan el riesgo de infecciones por estreptococo penicilino resistente, tales como profilaxis con quinolonas. El aumento súbito de la temperatura a más de 40°C es predictivo de sepsis con *S. viridans*. Se debe tener en cuenta que en un estudio reciente de Cometta y col. (2003) la adición de vancomicina a un régimen de piperacilina-tazobactam en pacientes que no presentan ninguno de los criterios anteriores, no se asoció con beneficio en los pacientes neutropénicos que persistían febriles.

En todos los casos, la terapéutica debe ser reevaluada en tres a cinco días y ajustarse adecuadamente, dependiendo de la persistencia de la fiebre, el perfil inicial de riesgo, el curso clínico y los resultados de los cultivos.

Duración del tratamiento

En la Fig. 111/4 se resumen las recomendaciones para la duración de la terapéutica en pacientes neutropénicos febriles. El elemento aislado más importante

Tabla 111/8.- Opciones para terapia empírica inicial.

Régimen	Ventajas	Desventajas
Aminoglucósido + βlactámico	Amplio espectro Eficacia probada Sinergia potencial contra Gram negativos y estreptococo	Escasa actividad contra estafilococo coagulasa negativos Nefro y ototoxicidad Requiere evaluar niveles séricos
Terapia con dos βlactámicos	Amplio espectro Evita la toxicidad de los aminoglucósidos No requiere monitoraje	No más efectivo que un agente único Posible prolongación de la neutropenia Disbalance electrolítico Posible antagonismo
Monoterapia	Amplio espectro Evita toxicidad de los aminoglucósidos Evita antagonismos No requiere monitoraje Menos costoso?	Falta de sinergia Menos efectivo contra <i>P. aeruginosa</i> Menos activo contra Gram positivos (ceftacídima) Riesgo de resistencia Toxicidad sobre el SNC (imipenem)
Agente único + glicopéptido	Amplio espectro que incluye estafilococo coagulasa (-), estafilococo y estreptococo α hemolítico No requiere monitoraje	Costoso Innecesario en ciertas unidades Nefro y ototoxicidad (vancomicina) Riesgo de resistencia

para determinar la discontinuación con éxito del tratamiento antimicrobiano es el recuento de neutrófilos. Si no se identifica una infección después de tres días de tratamiento, si el recuento de neutrófilos es ≥ 500 células/mm³ por dos días consecutivos, y si el paciente está afebril por ≥ 48 horas, la terapéutica antibiótica puede ser suspendida. Si el paciente está afebril pero persiste neutropénico, la decisión es más difícil. Algunos especialistas recomiendan la continuación de los antibióticos, por vía intravenosa u oral, hasta que se resuelva la neutropenia. Esta metodología puede aumentar el riesgo de toxicidad por drogas y de superinfección con hongos o bacterias resistentes. Es razonable en pacientes neutropénicos que están bien clínicamente, que estaban en una categoría de riesgo bajo al inicio del tratamiento, que no tienen foco discernible de infección, y que no tienen evidencia radiológica ni de laboratorio de infección, suspender el tratamiento sistémico luego de cinco a siete días sin fiebre, o antes, si existen evidencias de recuperación hematológica. Si el tratamiento es suspendido mientras el paciente persiste neutropénico, deberá ser controlado estrechamente y los antibióticos intravenosos deberán ser restaurados en forma inmediata si recurre la fiebre o existe otra evidencia de infección bacteriana. Se debe considerar la continuación del tratamiento durante todo el periodo de neutropenia en pacientes con niveles de neutrófilos por debajo de 100 células/mm³, lesiones de las membranas mucosas, signos vitales inestables u otros factores de riesgo identificables. En pacientes con neutropenia prolongada en los cuales la recuperación hematológica no parece próxima, se puede considerar la suspensión de los antibióticos luego de dos semanas, si no se identifica ningún sitio de infección. Algunos expertos sugieren un cambio de un régimen terapéutico a un esquema de profilaxis.

La duración de la terapéutica con anfotericina B es variable. Si se identifica una infección micótica, el curso del tratamiento será determinado por el agente causal y la extensión de la enfermedad. Si no se reconoce un agente causal, no es claro cuanto tiempo los antimicóticos deberán ser administrados. Cuando se ha resuelto

la neutropenia, el paciente está clínicamente bien, y una TAC de abdomen y tórax no revela lesiones sospechosas, la anfotericina puede ser suspendida. En pacientes clínicamente estables con neutropenia prolongada, se sugiere que luego de dos semanas de recibir una dosis diaria de anfotericina B, si no hay evidencias de infección la droga sea suspendida. Si el paciente persiste enfermo o pertenece a una categoría de alto riesgo, se debe considerar la continuación de la terapéutica durante todo el periodo de neutropenia, asumiendo que se va a producir una recuperación hematológica.

Manejo del paciente con fiebre persistente

Se requiere un tiempo de tres a cinco días como mínimo para determinar la eficacia del régimen antimicrobiano inicial. A partir de este momento, las decisiones con respecto al tratamiento ulterior deben tomarse sobre la base de si el paciente presenta bacteriemia o neumonía, en que medida la fiebre se ha resuelto, y la presencia o no de deterioro clínico. Algunos pacientes se deterioran rápidamente dentro de los tres primeros días, necesitando una reevaluación permanente del régimen empírico inicial.

En varios estudios se ha establecido que el tiempo para la defervescencia de la fiebre en estos pacientes oscila entre tres y siete días, con una media de cinco días. En lo posible, a pesar de que el paciente permanezca febril, el clínico debería esperar cinco días para establecer cualquier cambio en el régimen antimicrobiano, excepto que el mismo sea indicado por el deterioro clínico o los resultados de nuevos cultivos.

La persistencia de la fiebre por más de tres días en pacientes en los cuales no se identifica un sitio de infección ni un microorganismo en los cultivos sugiere que los mismos presentan una infección no bacteriana, una infección bacteriana resistente a los antibióticos o con respuesta lenta a las drogas en uso, la emergencia de una segunda infección, niveles inadecuados de los antibióticos en el suero o en los tejidos infectados, fiebre por drogas, bacteriemia con gérmenes con pared celular atípica, o infecciones en un sitio avascular (catéteres o abscesos). En la reevaluación de los pacientes que no responden al tratamiento el médico debe tratar de identificar los factores que explican la situación.

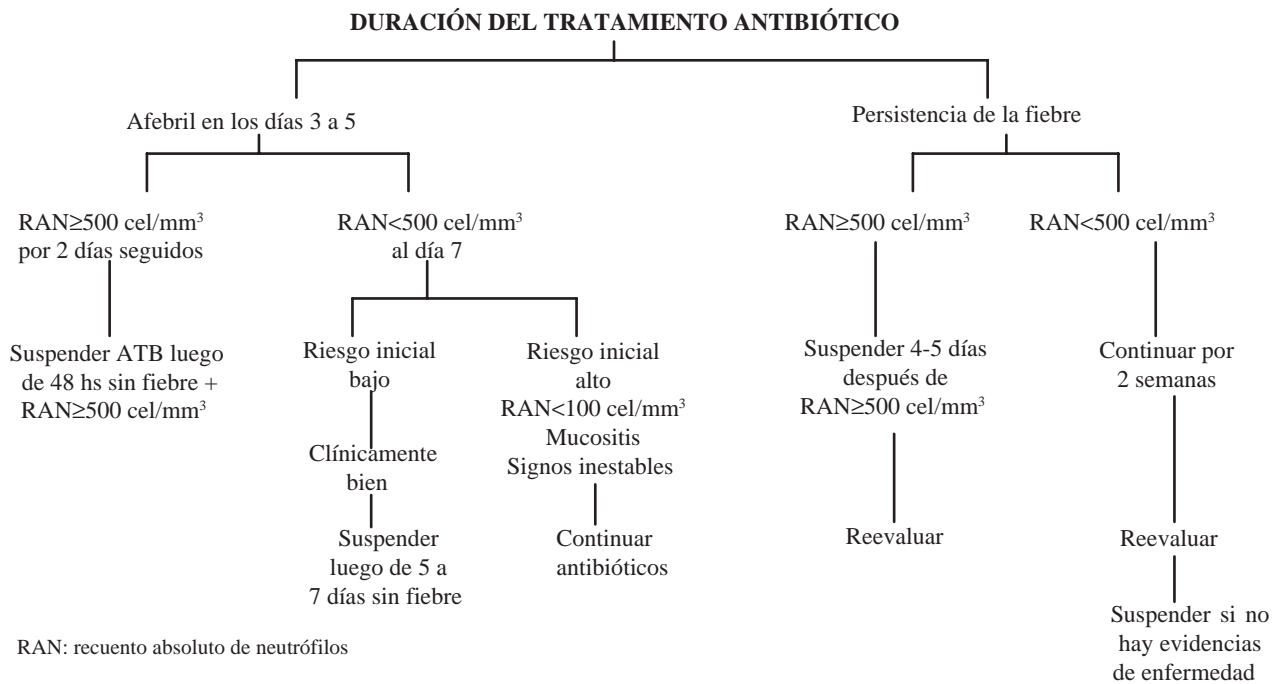


Fig. 111/4.- Esquema sugerido para estimar la duración del tratamiento antibiótico en distintas condiciones.

Sin embargo, algunos pacientes con infecciones bacterianas definidas microbiológicamente, aun tratados adecuadamente, pueden requerir más de cinco días de terapéutica antes de que se produzca la defervescencia.

Si la fiebre persiste por más de cinco días de terapéutica antibiótica y la reevaluación no permite identificar la causa, debe adoptarse una de tres elecciones de manejo: 1) continuar el tratamiento con los antibióticos iniciales, 2) cambiar o adicionar antibióticos, 3) adicionar una droga antimicótica (anfotericina B) al régimen, con o sin cambio de los antibióticos.

Si no existe ningún cambio evidente en la condición del paciente durante los primeros cinco días de tratamiento empírico, y si la reevaluación no provee nueva información en contrario, se puede continuar con el régimen antimicrobiano inicial. La decisión es más firme si se espera que la neutropenia se resuelva dentro de los próximos cinco días.

Si el régimen antimicrobiano inicial es una monoterapia o dos drogas sin vancomicina, se puede considerar su adición si está presente alguno de los criterios para su empleo ya mencionados. Si se aísla algún organismo específico, debe ser utilizado el tratamiento antibiótico más apropiado mientras se mantiene la cobertura de amplio espectro. Si el tratamiento inicial incluía la vancomicina como parte del régimen, se debe considerar la posibilidad de su retiro para minimizar el desarrollo de resistencia a esta importante droga. En el día cinco, los resultados de los cultivos de admisión deberán estar disponibles para avalar una decisión destinada a suspender la terapéutica con vancomicina.

El desafío terapéutico más difícil es el paciente que continúa deteriorándose clínicamente durante las primeras 48 horas de terapia empírica. El deterioro puede ser debido a los organismos Gram negativos, y en estos casos se justifica la adición de un agente contingente con actividad amplia contra estos gérmenes, incluyendo actividad antipseudomonadal. La adición de un aminoglucósido a la monoterapia inicial con un β lactámico parece ser una elección lógica.

El *S. viridans*, parte de la flora microbiana normal de los humanos, puede producir infecciones graves cuando los mecanismos de defensa están comprometidos. En los últimos 15 años se han aislado con frecuencia creciente de la sangre de pacientes neutropénicos con cáncer microorganismos de este grupo. Entre los factores que predisponen a estos pacientes a infecciones graves se encuentran la neutropenia severa, con menos de 500 neutrófilos/mm³, la disrupción de la mucosa oral, el tratamiento con altas dosis de citosina arabinosa, y la profilaxis antimicrobiana contra infecciones por Gram negativos con quinolonas o TMP-SMX, a los cuales el *S. viridans* es resistente. Los pacientes con bacteriemia por *S. viridans* habitualmente se presentan con fiebre, que puede persistir por días aun cuando los cultivos rápidamente se negativizan con el tratamiento. Otros hallazgos incluyen rash, escalofríos, estomatitis y faringitis. Aunque la mayoría de estos pacientes se recuperan, se ha descrito un síndrome de shock tóxico caracterizado por hipotensión, rash maculopapular, descamación palmar y SDRA en el 25% de los pacientes con este síndrome.

A partir de 1980 se ha comprobado que muchos pacientes con fiebre persistente presentan una infección micótica oculta. En un estudio se comprobó que la probabilidad de la infección fúngica aumenta con el número de episodios febriles precedentes, de modo que el 44% de los pacientes que sufren su cuarto episodio de fiebre tienen una infección micótica como causa de la misma (Barnes y Rogers, 1988). Los estudios de autopsia han mostrado que más del 25% de los pacientes leucémicos están afectados por una infección micótica invasiva (Bodey col., 1992). Consecuentemente, la infección micótica debe ser considerada en el caso de fiebre persistente. El paciente debe ser interrogado sobre la presencia de cualquier síntoma relevante, en particular si es referido al tracto respiratorio. El clínico debe realizar un prolijo examen, debiendo ser repetido al menos una vez por día. Este debe incluir el examen del fondo de ojo, donde la presencia de la clásica endoftalmítis por *Candida* provee una evidencia inmediata de infección diseminada. Sin

embargo, este hallazgo es infrecuente en los pacientes neutropénicos. Otros sitios de infección micótica oculta que deben ser considerados son los senos paranasales, para los cuales se deben realizar estudios de diagnóstico por imágenes y punción diagnóstica.

Los pacientes con candidiasis aguda diseminada pueden presentar lesiones en piel, que son típicamente macronodulares y que pueden presentar necrosis central. Las lesiones en piel también se pueden ver ocasionalmente en pacientes con aspergillosis diseminada o infecciones por *Fusarium*, aunque éstas son característicamente pustulares en el inicio y evolucionan hacia úlceras necróticas. La biopsia de estas lesiones en general revela el agente infeccioso.

Las investigaciones iniciales deben incluir una radiografía de tórax y un mínimo de dos series de hemocultivos tomados de dos sitios diferentes, incluyendo el catéter central, si está presente. El aislamiento del hongo de la sangre puede ser optimizado utilizando varias estrategias. El empleo de más de un método aumenta la positividad (Denning y col., 1997). Esto puede ser logrado por la adición, por ejemplo, de un tubo Isolator o una botella Septi-Chek a los sets estándar, y deben ser tomados al menos 20 ml para cultivos aeróbicos. Los subcultivos terminales de las botellas han demostrado que aumentan la positividad para hongos, debiendo utilizarse esta metodología en los pacientes de alto riesgo, en particular si se utiliza un protocolo de incubación de cinco días. El próximo paso es un detallado estudio por imágenes, incluyendo tomografía y resonancia magnética.

En vista de los problemas diagnósticos, desde hace tiempo se ha propuesto el empleo de terapia empírica antimicótica, la cual se ha demostrado efectiva. El mayor estudio examinó los efectos de la anfotericina B (0,6 mg/kg/día) en pacientes que persistieron febriles luego de cuatro días de terapia empírica (Anónimo, 1989). Mientras muchos respondieron en el grupo tratado con anfotericina B, el efecto sólo fue significativo en pacientes que no recibían profilaxis antifúngica (78 % vs 45 %, $p=0,04$). La anfotericina liposomal, por su parte, se ha demostrado al menos tan efectiva, pero menos tóxica que la anfotericina convencional en varios estudios randomizados de terapia antimicótica empírica. Walsh y col. recientemente presentaron los resultados de un estudio comparativo de la caspofungina, el primer agente aceptado de la clase de equinocandinas, con la anfotericina B como terapia antimicótica empírica. En ambos grupos se logró el mismo índice de éxito (34%), con menos efectos colaterales en el grupo de caspofungina.

En un reciente metaanálisis se ha sugerido que los agentes antifúngicos deben ser reservados para tratar infecciones documentadas (Gotsche y Johansen, 1997). Sin embargo, la terapia empírica continúa siendo recomendada por la Infectious Diseases Society of America (Hughes y col., 1997) y por expertos reunidos en una Conferencia de Consenso Internacional (Edwards y col., 1997).

Dos estudios prospectivos randomizados han demostrado que el fluconazol es una alternativa aceptable a la anfotericina B para el empleo como terapia antifúngica empírica en instituciones en las cuales son infrecuentes las infecciones por *Aspergillus* y *Candida* resistentes al fluconazol (*Candida krusei* y algunas cepas de *Candida glabrata*). Los pacientes no deben ser considerados para este tipo de tratamiento si tienen síntomas de sinusitis o

evidencias radiográficas o tomográficas de infección pulmonar o han recibido fluconazol como profilaxis. Ningún paciente en el cual se ha aislado *Aspergillus* en cultivos debe ser tratado con fluconazol.

Walsh y col., por su parte, han evaluado recientemente el voriconazol, un triazol de segunda generación, en comparación con la anfotericina B para el tratamiento empírico de pacientes neutropénicos persistentemente febriles, comprobando que se trata de un agente apropiado para esta indicación ya que reduce la frecuencia de infecciones micóticas de salida, preserva la función renal y reduce la frecuencia de efectos tóxicos.

TERAPÉUTICA ESPECÍFICA SEGÚN EL FOCO Y EL AGENTE CAUSAL

Infecciones asociadas con catéteres

La mayoría de los pacientes neutropénicos en tratamiento presentan un catéter intravenoso colocado, y la infección en estos casos es común. El organismo predominante asociado con las infecciones en catéteres es el estafilococo coagulasa negativo, seguido por el *Staphylococcus aureus*. Otros agentes incluyen las especies de *Candida*, *Corynebacterium*, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas* y *Pseudomonas sp*. En forma ideal, los catéteres infectados deben ser retirados, pero las infecciones por estafilococo coagulasa negativo pueden ser suprimidas o eliminadas en forma efectiva con el uso exclusivamente de terapéutica antimicrobiana apropiada administrada a través del catéter, retardando el reemplazo hasta que el episodio de neutropenia se resuelva (Pizzo y col., 1981). Un alto porcentaje de estafilococos coagulasa negativos aislados de las unidades de hematología es resistente a la metilicina y otros agentes β lactámicos, debiendo ser tratados con un glicopéptido, habitualmente vancomicina, con la cual se asegura el éxito en más del 50% de los casos. Igual respuesta puede ser obtenida con las infecciones por coccineobacterias.

Puede ser requerida la remoción del catéter para obtener la curación, independientemente de la etiología, si la infección es recurrente o la respuesta a los antibióticos no es aparente luego de dos o tres días de terapéutica. La presencia de infección del túnel subcutáneo o periacceso, embolismo séptico, hipotensión asociada con el empleo del catéter, o un catéter no permeable son indicaciones para la remoción, conjuntamente con la pronta administración de antibióticos. También es recomendable el retiro del catéter combinado con un debridamiento amplio de los tejidos infectados cuando existen infecciones por micobacterias atípicas. Las bacteriemias debidas a *Bacillus sp*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *C.jejkeium* o enterococo resistente a la vancomicina, y la fungemia debida a especies de *Candida*, tampoco responden adecuadamente al tratamiento antimicrobiano, y es recomendable la pronta remoción del catéter.

El empleo de catéteres impregnados con antibióticos, la administración de antibióticos a través de los distintos lúmenes del catéter involucrado, la rotación de la administración de antibióticos a través de los catéteres multilumen, y el uso de antibióticos localmente (“antibiotic lock therapy”) para suplementar la terapia sistémica han sido propuestos por distintos investigadores. Tales prácticas son controvertidas y ninguna es recomendable como

técnica estándar en pacientes neutropénicos febriles.

Infiltrados pulmonares en pacientes neutropénicos febriles

En el 15 al 25% de los pacientes con neutropenia profunda luego de una quimioterapia intensiva se hacen evidentes infiltrados pulmonares. Los mismos aparecen en los dos tercios de los casos dentro de los primeros cinco días luego del inicio de la fiebre. Los infiltrados pulmonares en los pacientes neutropénicos febriles se asocian con un riesgo particularmente elevado de mortalidad, y su tratamiento antimicrobiano es dificultoso. Estos infiltrados pueden responder a diferentes causas, como se indica en la Tabla 111/9.

La evaluación diagnóstica comienza con una detallada historia clínica. El conocimiento del diagnóstico primario y de los tratamientos realizados permite definir el estado funcional del sistema inmunológico. En la Tabla 111/10 se detallan las alteraciones inmunológicas relevantes y los patógenos oportunistas comúnmente asociados con estas condiciones.

Los pacientes neutropénicos y los receptores de trasplante de médula ósea pueden recibir tratamientos profilácticos o empíricos con antibióticos, y estos tratamientos pueden afectar el diagnóstico diferencial. En recipientes de trasplante de médula, el empleo de aciclovir o TMS profilácticos elimina prácticamente la posibilidad de una infección diseminada por HSV o una neumonía por *Pneumocystis jiroveci*. Los antibióticos profilácticos disminuyen la incidencia de infecciones bacterianas pero cambian la patente de resistencia de múltiples gérmenes. El empleo de fluconazol disminuye la incidencia de infecciones por *Candida albicans*, pero los pacientes pueden desarrollar infecciones por otras especies de *Candida* o aspergillosis pulmonar.

El objetivo de la metodología diagnóstica a emplear es reconocer los infiltrados pulmonares en forma temprana y obtener muestras para exámenes bacteriológicos o histopatológicos que permitan establecer la conducta terapéutica más adecuada. En la Fig. 111/5 se indica un algoritmo sugerido para el manejo de pacientes neutropénicos febriles con infiltrados pulmonares.

La radiografía de tórax es el primer examen de evaluación. Tres características pueden contribuir a establecer el diagnóstico etiológico: la morfología del compromiso

pulmonar (localizada o difusa), la velocidad de aparición y desaparición de los infiltrados, y el momento de aparición en relación con el inicio de la neutropenia o de la realización del TMO (Fig. 111/6 a 111/12).

Los infiltrados localizados que involucran un pulmón pueden ser subsegmentarios, segmentarios o lobares. Los infiltrados difusos son bilaterales e involucran uno o más lóbulos, pudiendo tener aspectos distintos según el agente causal. En la Tabla 111/11 se indican las patentes radiográficas típicas de los diagnósticos infecciosos y no infecciosos en los pacientes inmunocomprometidos, pero en los pacientes críticos pueden coexistir uno o más procesos, y un diagnóstico común puede tener una presentación atípica.

La rapidez de la aparición del infiltrado puede ayudar en el diagnóstico diferencial (Tabla 111/12). Los infiltrados difusos que aparecen en horas y se resuelven en 24 a 72 horas habitualmente son causados por sangre o edema. La enfermedad que ocupa los espacios aéreos y que se desarrolla en días y toma semanas en resolverse es típicamente inflamatoria (infección, toxicidad por droga, bronquiolitis obliterante –BOOP-). La extensión de la enfermedad primaria se desarrolla en semanas o meses.

El momento de aparición de un infiltrado en el contexto del curso de la enfermedad también es informativo. En este sentido, los infiltrados pulmonares se dividen en precoces, presentes durante los primeros días de fiebre; refractarios, que no cambian luego de 72 horas de tratamiento empírico; o tardíos, que se desarrollan luego de siete días de tratamiento antibiótico. Los infiltrados precoces generalmente son causados por bacterias. Los infiltrados refractarios o tardíos focales son causados por bacilos Gram negativos resistentes, hongos, o *Nocardia*. Los pacientes con neutropenia prolongada, fiebre persistente e infiltrados focales a pesar del tratamiento con antibióticos de amplio espectro pueden ser portadores de una neumonía micótica, especialmente aspergillosis. Las causas no infecciosas de infiltrados refractarios o tardíos incluyen neumonitis por radiación, injuria pulmonar inducida por drogas, BOOP o progresión de la enfermedad.

En los recipientes de trasplante de médula ósea, los infiltrados difusos no son específicos, pero probablemente representan edema pulmonar si se producen en los primeros 30 días del trasplante o una neumonía por CMV si

Tabla 111/9.- Causas de enfermedades pulmonares en los pacientes con neutropenia profunda y en recipientes de trasplante de médula ósea.

	No infecciosas	Infecciosas
Comunes	Edema pulmonar Neumonitis idiopática Neumonitis por radiación SDRA	Neumonía bacteriana Neumonitis por CMV Aspergillosis invasiva Infecciones mixtas Influenza Virus syncytial respiratorio
Infrecuentes	Enfermedad injerto vs huésped Hemorragia pulmonar Embolia pulmonar Neumonitis inducida por drogas	Toxoplasmosis Neumonitis por HSV Tuberculosis Otras infecciones por micobacterias Nocardosis Neumonía por <i>Mycoplasma</i> Enfermedad por <i>Legionella</i> Neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i> Otras infecciones micóticas

Tabla 111/10.- Patógenos respiratorios asociados con deterioros inmunológicos particulares en pacientes con neutropenia.

Alteración inmunológica	Bacteria	Virus	Hongos	Protozoarios
Neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos <500/ml)	Bacilos Gram negativos (coliformes y <i>Pseudomonas</i>); <i>Staphylococcus aureus</i> ; <i>Aspergillus</i> sp; <i>Candida</i> sp			
Inmunidad mediada por células anormal (linfoma, especialmente Hodgkin; uso de esteroides, TMO)	<i>Listeria</i> ; <i>Salmonella</i> ; <i>Legionella</i> ; <i>Nocardia asteroides</i> ; <i>Mycobacteria</i> sp; <i>Staphylococcus aureus</i>	Citomegalovirus	<i>Pneumocystis jiroveci</i> ; <i>Cryptococcus</i> ; <i>Histoplasma</i> ; <i>Aspergillus</i> sp	<i>Toxoplasma gondii</i> ; <i>Strongyloides stercoralis</i>
Función anormal de células B (mieloma múltiple, leucemia linfocítica crónica)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> ; <i>Haemophilus influenza b</i>			
Asplenismo	<i>Streptococcus pneumoniae</i> ; <i>Haemophilus influenza b</i>			

ocurren seis a ocho semanas luego del trasplante en un recipiente alogénico que era CMV positivo antes del trasplante. La Fig. 111/13 muestra un desarrollo en el tiempo de las complicaciones pulmonares luego del trasplante de médula. Esta secuencia está basada en la recuperación predecible de la función inmune luego del trasplante y ha sido validada por una amplia experiencia clínica.

La TAC de tórax se ha convertido en un método diagnóstico efectivo en pacientes neutropénicos y con TMO. Es más sensible que la radiografía de tórax y es particularmente valiosa cuando la radiografía es negativa o muestra cambios discretos. La radiografía convencional de tórax muestra infiltrados pulmonares en menos del 10% de los pacientes que persisten febriles a pesar de una terapéutica antimicrobiana, mientras que la tomografía de tórax simultánea, en particular la que utiliza técnica de alta resolución, detecta hallazgos patológicos en el pulmón en aproximadamente el 50% de estos pacientes. La tomografía es más sensible que la radiografía para reconocer infiltrados pulmonares, atelectasias, metástasis pulmonares, distribución linfática de tumores, linfadenopatías mediastinales y derrames pleurales. El signo del

halo, la presencia de nódulos densos, o una masa rodeada por una zona de menor atenuación fueron considerados como signos diagnósticos de aspergillosis pulmonar invasiva en pacientes con leucemia aguda y neutropenia prolongada. El empleo de drogas antifúngicas en base al diagnóstico tomográfico de la aspergillosis pulmonar mejora significativamente la sobrevida con una aceptable morbilidad en pacientes en tratamiento por leucemia aguda.

La TAC también es útil para guiar otros procedimientos diagnósticos invasivos, tales como la localización para la biopsia por aguja o a cielo abierto, o para definir cuándo la broncoscopia podrá contribuir en la confirmación del diagnóstico. Un cuadro difuso en la TAC se correlaciona con una mayor efectividad del lavado broncoalveolar, mientras que en las lesiones solitarias, y en particular en los nódulos periféricos, es improbable que la broncoscopia permita obtener material adecuado para el diagnóstico.

El examen del esputo es problemático en los pacientes críticos. Tanto la tinción de Gram como el cultivo bacteriano no son sensibles ni específicos para neumonías

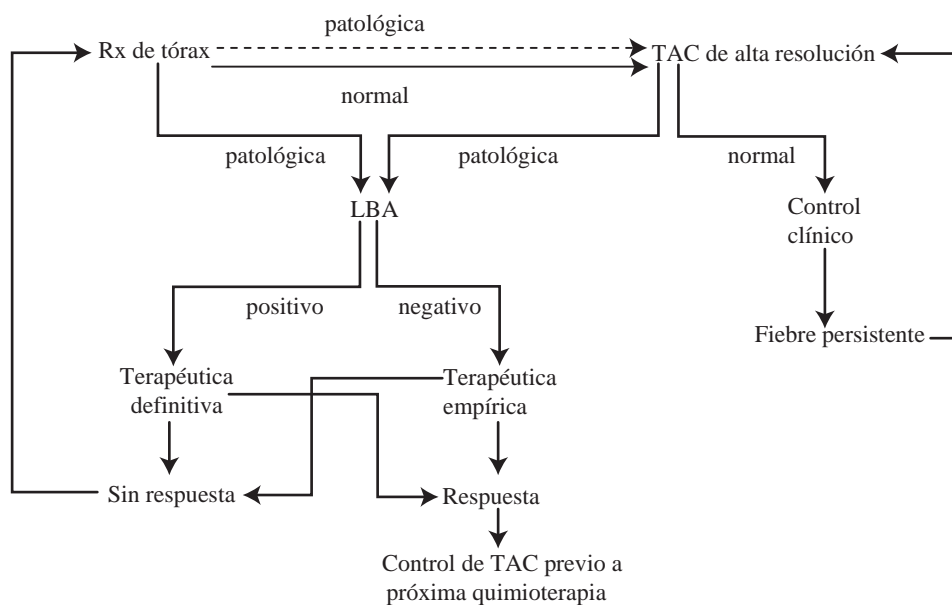


Fig. 111/5.- Algoritmo para el manejo clínico de pacientes con neutropenia, fiebre e infiltrados pulmonares.

bacterianas, aunque la recuperación del bacilo de Koch, histoplasma, *Nocardia* o *Pneumocystis jiroveci* del esputo se asume que establece el diagnóstico de una infección respiratoria en curso.

La broncofibroscopia con lavado broncoalveolar es un método diagnóstico de uso frecuente en pacientes críticos inmunocomprometidos con infiltrados pulmonares. El procedimiento se utiliza fundamentalmente para descartar infección, pero con la excepción del *Pneumocystis jiroveci*, un LBA negativo no es suficiente para suspen-

der un tratamiento antibiótico empírico. La exactitud del LBA para infecciones no bacterianas que primariamente involucran el espacio alveolar (*Pneumocystis jiroveci*, CMV y otros virus, *Mycobacteria* sp, *Histoplasma*) es alta (>80%). Una excepción importante es la aspergilosis invasiva, en la cual la exactitud diagnóstica sólo alcanza al 50%. Como con cualquier otro procedimiento en los pacientes críticos, los riesgos de la broncofibroscopia deben ser adecuadamente considerados en relación con los beneficios probables atinentes al manejo terapéutico.

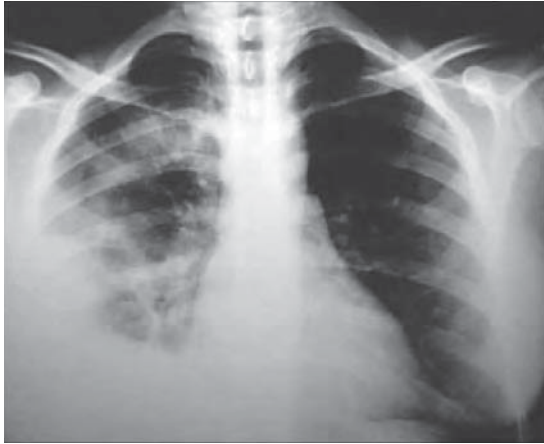


Fig. 111/6.- Neumonía por *Klebsiella pneumoniae* en paciente neutropénico.



Fig. 111/7.- Neumonía por *Staphylococcus aureus* en paciente neutropénico



Fig. 111/8.- Neumonía por *Pseudomonas* en paciente neutropénico.

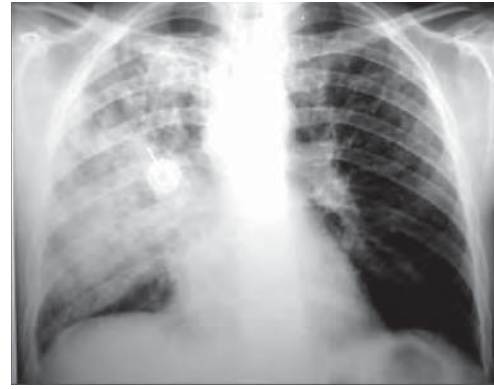


Fig. 111/9.- Neumonía varicelar posttrasplante de médula ósea.



Fig. 111/10.- Neumonía por *Pneumocystis jiroveci* en paciente con enfermedad de Hodgkin y neutropenia secundaria a tratamiento quimioterápico.



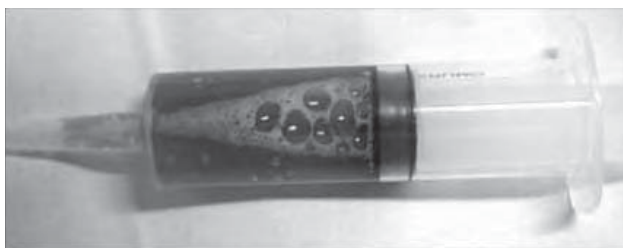
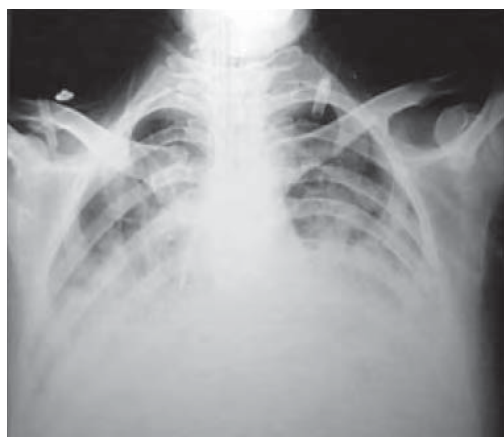


Fig. 111/11.- Síndrome de pérdida capilar en paciente con trasplante de médula ósea. Edema agudo de pulmón por aumento de la permeabilidad capilar.

En los últimos años, la detección de fragmentos de la pared celular por métodos moleculares ha mejorado, permitiendo la detección del galactomanan del *Aspergillus* con un test de ELISA.

La biopsia pulmonar a cielo abierto por toracotomía, minitoracotomía o toracoscopía es el criterio estándar para descartar la infección o la enfermedad maligna en pacientes en los cuales no se puede obtener un diagnóstico de certeza con los métodos anteriores. La utilidad de la biopsia quirúrgica en pacientes inmunocomprometidos ha sido debatida. Aunque la exactitud diagnóstica (32 a 82%) y la influencia en la terapéutica (28% a 69%) de la biopsia quirúrgica son aceptables, no existe evidencia que mejore la sobrevida, en particular en los pacientes más graves.

Se debe tener en cuenta que en muchos casos las primeras investigaciones son negativas y el tratamiento debe ser empírico. La terapia inicial debe incluir agentes efectivos contra los patógenos respiratorios comunes, tales como el *S. pneumoniae* y el *H. influenzae*, así como contra los organismos Gram negativos incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*. Es apropiado el uso de un carbapenem o ceftazidima, con o sin un aminoglucósido. El empleo de fluoroquinolonas solas en estos pacientes no ha sido suficientemente evaluado. Las neumonías atípicas son extremadamente infrecuentes en esta población, y excepto que exista una razón particular clínica o epidemiológica que sugiera una enfermedad por *Legionella*, no es apropiado incluir un macrólido en la terapéutica inicial.

Tabla 111/11.- Diagnóstico diferencial de los infiltrados pulmonares en pacientes con neutropenia.

Tipo de infiltrado	Infeccioso	No infeccioso
Infiltrado focal	Bacteria, hongos, <i>Mycobacterias</i> , virus, <i>Pneumocystis jiroveci</i>	Edema pulmonar con infarto o hemorragia, hemorragia pulmonar, enfermedad maligna, BOOP, neumonitis radiante, toxicidad por drogas
Infiltrados difusos	<i>Pneumocystis jiroveci</i> , virus, hongos, <i>Mycobacteria</i> sp, bacterias	Edema pulmonar, lesión pulmonar inducida por drogas, neumonitis radiante, hemorragia pulmonar, proteinosis alveolar, linfangitis, infiltración leucémica, leucostasis
Nódulos, masas, cavidades	Hongos, <i>Nocardia</i> , <i>Mycobacteria</i> sp; <i>Staphylococcus aureus</i> , bacilos Gram negativos, anaerobios	Cáncer de pulmón, cáncer metastático, infarto pulmonar, linfoma

Tabla 111/12.- Periodo de tiempo para el desarrollo de infiltrados en pacientes inmunocomprometidos.

Periodo de tiempo	Infiltrados infecciosos	Infiltrados no infecciosos
Menos de 24 horas	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , bacilos Gram negativos	Hemorragia alveolar, edema pulmonar
2 a 7 días	<i>Legionella</i> , CMV, mucormicosis, <i>Cryptococcus</i> , <i>Mycobacteria</i> sp	Neumonitis radiante, injuria pulmonar inducida por drogas, edema pulmonar, BOOP, tromboembolismo
Más de 7 días	<i>Mycobacteria</i> sp, <i>Histoplasma</i> , <i>Cryptococcus</i> , <i>Pneumocystis jiroveci</i>	Enfermedad maligna, neumonitis radiante, toxicidad pulmonar inducida por drogas, síndrome de neumonía idiopática, BOOP, enfermedad tromboembólica

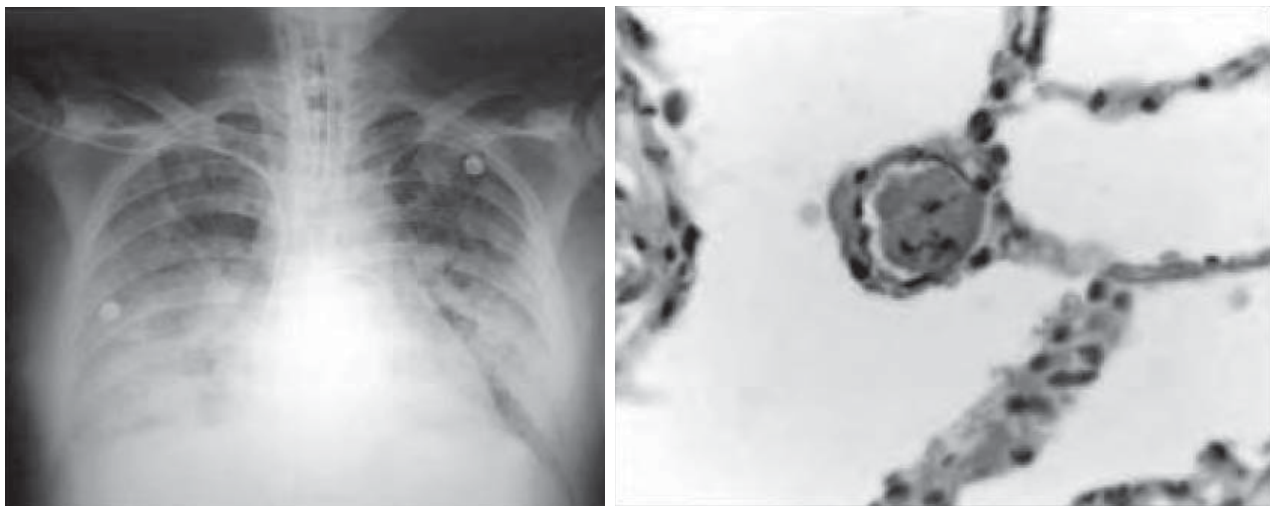


Fig. 111/12.- Neumonía por citomegalovirus en paciente con trasplante de médula ósea. Histopatología pulmonar.

Los pacientes con enfermedades linfoides malignas y los recipientes de TMO que no reciben profilaxis con cotrimoxazol están en riesgo de desarrollar una neumonitis por *Pneumocystis jiroveci*, y en estos casos se debe administrar cotrimoxazol en dosis elevadas (dosis diaria: 20 mg/kg de TMP más 100 mg/kg de SMX dividido en cuatro dosis durante dos a tres semanas). Los recipientes de TMO también están en riesgo de desarrollar una neumonitis por CMV en el periodo pos trasplante. El tratamiento de la neumonitis por CMV se realiza con ganciclovir (5 mg/kg IV dos veces por día) más inmunoglobulina hiperinmune intravenosa en días alternados por 14-21 días. A pesar de ello, la mortalidad por esta infección supera al

50% en los recipientes de trasplante de médula ósea. Es por ello que se prefiere realizar tratamiento profiláctico o empírico (ver más adelante). Estas dos últimas infecciones en general son tardías, luego del mes postrasplante, cuando el paciente ya no está neutropénico.

En algunas series se han hecho comunes las infecciones por micobacterias en pacientes con enfermedades hematológicas, debiendo prestarse atención a las mismas cuando se planea la terapéutica. Sin embargo, en muchos casos, particularmente en las infecciones por micobacterias no tuberculosas, con sensibilidad impredecible a los antibióticos, cosa habitual en este grupo, es preferible basar el tratamiento en el diagnóstico microbiológico.

La insuficiencia respiratoria aguda en los pacientes neutropénicos y con trasplante de médula ósea es frecuentemente un evento fatal. El pronto diagnóstico y tratamiento son esenciales para maximizar la chance de recuperación. En estudios de las décadas de los 80 e inicios de los 90, la mortalidad de pacientes con estas características que requerían asistencia respiratoria mecánica alcanzaba al 70-100%, por lo que se discutió la oportunidad del ingreso de los mismos a terapia intensiva. En el momento actual, una serie de estudios han demostrado un descenso marcado de la mortalidad, alcanzando en la serie de Azoulay y col. al 45%. En esta serie, se utilizó ventilación no invasiva en el 39% de los pacientes y ventilación mecánica convencional en el 56%, con una mortalidad del 48,1% y 75,5%, respectivamente. El impacto de la ventilación asistida sobre la sobrevida dependerá del momento de la admisión a terapia intensiva y de la respuesta del paciente a la ventilación mecánica no invasiva. Según los autores, en la actualidad se recomienda la admisión de los pacientes con cáncer e insuficiencia respiratoria aguda a terapia intensiva, con un ensayo terapéutico de dos o tres días de cuidado intensivo total.

Aspergillosis invasiva

Las especies de *Aspergillus* se transmiten por el aire. Luego de la inhalación, la germinación no controlada de las conidias en hifas en el pulmón resulta en la forma potencialmente angioinvasiva de la enfermedad. Tanto los sistemas de inmunidad innata como adquirida presentan un rol vital en la defensa contra el *Aspergillus* spp. Cuando las conidias entran al pulmón, los macrófagos pulmonares se encargan de la fagocitosis y destrucción de las

Infecciones bacterianas												
Hongos												
Herpes simplex				Herpes varicella-zoster								
Citomegalovirus												
<i>Pneumocystis jiroveci</i>												
SDRA		Síndrome de neumonía idiopática										
Candida												
Aspergillus				Aspergillus								
Derrame pleural, atelectasias												
Hemorragia alveolar				Enfermedad injerto versus huésped								
Bronquiolitis obliterante												
Edema pulmonar												
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Meses luego del trasplante de médula ósea												

Fig. 111/13.- Distribución en el tiempo de las complicaciones pulmonares luego del trasplante de médula ósea.

mismas, presumiblemente con una escasa respuesta local de citoquinas. La germinación de las conidias en la forma más invasiva de hifas, sin embargo, expone al glucano, y posiblemente a otros antígenos del *Aspergillus*, que interactuando con receptores de reconocimiento (receptores *toll-like* y *dectina*) sobre los macrófagos, desencadenan una respuesta proinflamatoria. Los estudios en animales con aspergilosis invasiva muestran una profunda respuesta de neutrófilos en el pulmón seguida por el desarrollo de un infiltrado de linfocitos, probablemente atraídos por las citoquinas liberadas por los macrófagos. El rol vital de los neutrófilos se demuestra en los pacientes con neutropenia, en los cuales la neutropenia es un factor de riesgo independiente para la aspergilosis invasiva.

En un estudio multicéntrico, Patterson y col. evaluaron una cohorte de 595 pacientes tratados por aspergilosis invasiva. Comprobaron que el 61% de estos pacientes tenían como condición predisponente una enfermedad hematológica: TMO autólogo o alogénico combinado con leucemia, linfoma y otras condiciones hematológicas. Los pacientes con mieloma múltiple, aun sin neutropenia, están particularmente expuestos al desarrollo de aspergilosis. El pulmón fue el sitio más frecuente de infección, seguido por infección diseminada con compromiso sinusal, cutáneo o del sistema nervioso central. Las infecciones por *Aspergillus* ocurren a partir de la tercera semana de neutropenia, de modo que sólo constituyen un problema para pacientes con neutropenia prolongada.

El *Aspergillus* es una causa importante de infección micótica severa luego del trasplante de médula ósea. La prevalencia de la enfermedad oscila entre el 2 y el 26%, según las series. La mortalidad es muy alta (74 a 93%). La incidencia de la aspergilosis invasiva ha aumentado en los últimos años, probablemente debido a cambios en los regímenes de quimioterapia, cambios en las estrategias de profilaxis contra la infección por CMV, la introducción de diferentes fuentes de células madre, y el uso de anticuerpos monoclonales. Los factores de riesgo reconocidos incluyen una enfermedad injerto versus huésped grado III-IV, la administración de esteroides, episodios prolongados o repetidos de neutropenia profunda, edad mayor de 40 años, recepción de un trasplante de un donante con mismatch HLA, y terapéutica con infliximab. La profilaxis con anfotericina B predispone a la emergencia de cepas resistentes de *Aspergillus* (*A. terreus*, *A. ustus*, *Scedosporium apiospermum*).

Los síntomas y signos clínicos asociados con la aspergilosis pulmonar invasiva son muy vagos, pudiendo presentarse con fiebre, tos, dolor pleurítico y hemoptisis. El diagnóstico se basa en una combinación del riesgo clínico, síntomas y signos, cultivos, histopatología, y la detección de componentes del hongo tales como el antígeno galactomanan.

En los estadios iniciales, la aspergilosis pulmonar en general no se reconoce en la radiografía convencional de tórax. En la TAC de alta resolución se observa una patente de infiltración típica en la fase temprana de la enfermedad. La misma se caracteriza por pequeños nódulos con un signo del halo, localizados en la proximidad de los vasos. La especificidad del signo del halo es limitada, pudiendo aparecer en casos de sangrado, embolismo e infiltrados leucémicos. La cavitación y el típico signo de la media luna de aire se producen luego de la reconstitución hematopoyética. El uso rutinario de la tomografía de tórax de alta resolución ha demostrado ser útil para

obtener un diagnóstico temprano de la enfermedad.

Los cultivos de esputo y el fluido de lavado broncoalveolar tienen un valor predictivo del 82% para la aspergilosis invasiva en los pacientes con TMO, aunque estos exámenes pueden ser negativos hasta en el 70% de los pacientes con enfermedad probada. En consecuencia, un examen positivo justifica el inicio de terapéutica en un contexto clínico y radiológico compatible, mientras que un estudio negativo no descarta la enfermedad, requiriéndose otros estudios o considerar el inicio de terapéutica empírica.

La biopsia quirúrgica de pulmón, ya sea por videotoracoscopia o toracotomía, es el mejor método disponible para confirmar el diagnóstico de aspergilosis invasiva y es relativamente bien tolerada.

El ensayo inmunoenzimático con *Platelia Aspergillus* es un método para detectar el galactomannan del hongo en el suero humano. Este ensayo para el diagnóstico de la aspergilosis, de reciente aplicación, es sensible (71%) y específico (89,2%). El test es específico para el *Aspergillus*. Un resultado negativo no descarta el diagnóstico, debiendo repetirse el test si se sospecha la enfermedad. Este ensayo no es tan útil en pacientes no neutropénicos, en aquellos que reciben agentes antimicóticos, en los niños y en recipientes de trasplante de órganos sólidos. Se han reconocido resultados falsos positivos en pacientes que se encuentran recibiendo el antibiótico piperacilina-tazobactam.

Clásicamente, la anfotericina B intravenosa (1,0 a 1,5 mg/kg/día) fue considerada como el tratamiento de elección para la aspergilosis invasiva. La mortalidad es elevada (60-70%) en pacientes neutropénicos, a pesar del empleo de este agente, dependiendo el éxito del tratamiento de su inicio precoz, y fundamentalmente, de la recuperación de la médula ósea. Walsh y col., realizaron un estudio randomizado, doble ciego, multicéntrico, destinado a comparar la anfotericina B liposomal con la anfotericina B para el tratamiento empírico antimicótico en pacientes neutropénicos febriles. La anfotericina B liposomal demostró ser más efectiva y menos tóxica que la anfotericina convencional.

El itraconazol, en dosis de 400 mg/día, se ha utilizado con éxito en esta población (Denning y col., 1989), siendo recomendado para completar la terapéutica, una vez que el paciente ha respondido a la anfotericina B.

Recientemente, el voriconazol fue aprobado para la terapéutica primaria de la aspergilosis invasiva. En un estudio abierto no comparativo, el voriconazol demostró una frecuencia de respuesta del 59% en el tratamiento primario de la aspergilosis invasiva y una respuesta del 38% cuando fue utilizado como tratamiento de rescate. La incidencia total de respuesta en pacientes con aspergilosis pulmonar invasiva fue del 60%. En un estudio randomizado que incluyó principalmente pacientes oncohematológicos, la terapéutica con voriconazol, en comparación con la anfotericina B, demostró una incidencia significativamente mayor de respuesta y de sobrevida, con menos muertes relacionadas con la aspergilosis y menos efectos colaterales. El voriconazol es más activo *in vitro* contra el *A. terreus*. Por estas razones, el voriconazol ha sido recomendado para el tratamiento primario de la aspergilosis. La dosis recomendada de voriconazol es de 12 mg/kg el día 1, luego 8 mg/kg/día por al menos 7 días, seguido por 200 mg por vía oral dos veces por día.

La equinocandina caspofungina demostró una fre-

cuencia de respuesta del 45% en un estudio abierto no comparativo de pacientes con manifestaciones pulmonares y un fracaso o intolerancia al tratamiento antifúngico estándar. Esta terapéutica es bien tolerada, constituyendo una alternativa para la terapéutica de segunda línea de la aspergillosis pulmonar invasiva.

Recientemente se ha propuesto el empleo de terapéutica combinada en pacientes que no responden al tratamiento con una sola droga. Existen estudios clínicos limitados, pero en pacientes que no responden a la anfotericina se comprobó que una combinación de anfotericina y caspofungina se asoció con una frecuencia del 60% de respuesta favorable. En otro estudio se combinó voriconazol con caspofungina, observándose una mejoría de la sobrevida (Marr y colaboradores).

El desarrollo de secuestros micóticos intrapulmonares, mal llamados micetomas, requiere terapéutica adicional. Estas lesiones, que siguen al infarto pulmonar y a la infiltración con el hongo, aparecen cuando se encuentra en regeneración la médula, estando el paciente en riesgo elevado de presentar una hemoptisis fatal (Kibbler y col., 1988). En adición, los pacientes que requieren ulterior quimioterapia o TMO se encuentran en riesgo elevado de recaída de la infección original. La política del autor es proceder a la rápida resección, aun en pacientes con trombocitopenia, excepto que exista una contraindicación absoluta. Desgraciadamente, esta conducta ofrece escaso beneficio a los recipientes de TMO.

Enterocolitis neutropénica

La enterocolitis neutropénica es una complicación grave de la quimioterapia en pacientes con leucemia o tumores sólidos, que aparece durante el periodo de neutropenia severa. También se puede desarrollar en individuos con anemia aplásica o neutropenia cíclica que no han recibido tratamiento citotóxico.

Los mecanismos patogénicos que conducen a la enterocolitis neutropénica probablemente son varios, y la neutropenia por sí es un factor contribuyente. Otros factores involucrados son la destrucción de la arquitectura normal de la mucosa por la quimio o radioterapia, con posibles infiltrados leucémicos o linfomatosos coexistentes; la hemorragia intramural debida a la trombocitopenia severa; y la modificación de la flora gastrointestinal normal debido a los antibióticos, antimicóticos, y la colonización nosocomial por la flora hospitalaria.

Macroscópicamente, los segmentos intestinales involucrados, generalmente el ciego, intestino delgado terminal y resto del colon, se muestran edematosos y con las paredes engrosadas, con grados variables de ulceración y hemorragia, produciéndose la perforación en el 5 al 10% de los casos. Los hallazgos microscópicos incluyen edema submucoso, hemorragia y necrosis, y escaso infiltrado inflamatorio.

La enterocolitis neutropénica debe ser sospechada en los pacientes severamente neutropénicos con dolor abdominal, fiebre y diarrea, aunque se deben descartar otros diagnósticos tales como la infección por *C. difficile*, colitis isquémica, apendicitis aguda o intususcepción intestinal. El diagnóstico diferencial puede ser imposible de establecer sobre la base de los hallazgos clínicos exclusivamente.

La radiografía de abdomen muestra hallazgos inespecíficos, y muchas veces puede ser normal. Los hallazgos típicos en la ecografía son el engrosamiento ecogénico de la mucosa y de la pared intestinal. La TAC es muy útil para el diagnóstico, siendo el hallazgo principal el en-

grosamiento de la pared del ciego, aunque en ocasiones también están comprometidos el resto del colon y parte del ileon terminal (Fig. 111/14).

El daño severo de la mucosa explica la alta incidencia de episodios de bacteriemia en los pacientes con enterocolitis neutropénica, a pesar del empleo de combinaciones de antibióticos de amplio espectro. El 44% de los pacientes tienen al menos un cultivo positivo en sangre durante el episodio.

No se ha recomendado una estrategia de manejo única para todos los casos de enterocolitis neutropénica. El manejo debe ser individualizado, recomendándose el reposo digestivo, el empleo de antibióticos de amplio espectro y eventualmente nutrición parenteral, y la consulta quirúrgica. Recientemente se han propuesto como indicaciones de tratamiento quirúrgico la persistencia del sangrado gastrointestinal a pesar de la resolución de la neutropenia, trombocitopenia y anormalidades de coagulación; la presencia de una perforación libre en la cavidad abdominal; y el deterioro clínico sugestivo de sepsis no controlada.

Infecciones virales

La subfamilia de β herpesvirus incluye al citomegalovirus (CMV) y los virus estrechamente relacionados herpes virus 6 (HHV-6) y herpes virus 7 (HHV-7). El CMV es bien conocido como el patógeno infectante más importante en recipientes de trasplante, existiendo en la actualidad evidencia suficiente para admitir que los virus HHV-6 y HHV-7 también aumentan su patogenicidad en los huéspedes inmunocomprometidos.

El CMV infecta aproximadamente al 60% de los adultos en los países industrializados y a casi la totalidad de los individuos en los países en desarrollo. El virus se adquiere habitualmente por contacto estrecho entre individuos, fundamentalmente por transferencia de la saliva, pero también por infección intrauterina o perinatal. En adición, se puede producir una transmisión iatrogénica, como en el caso de la donación de órganos sólidos y a través de las transfusiones de sangre. La infección primaria es habitualmente asintomática, aunque la infección en el adulto puede producir una enfermedad similar a la mononucleosis.

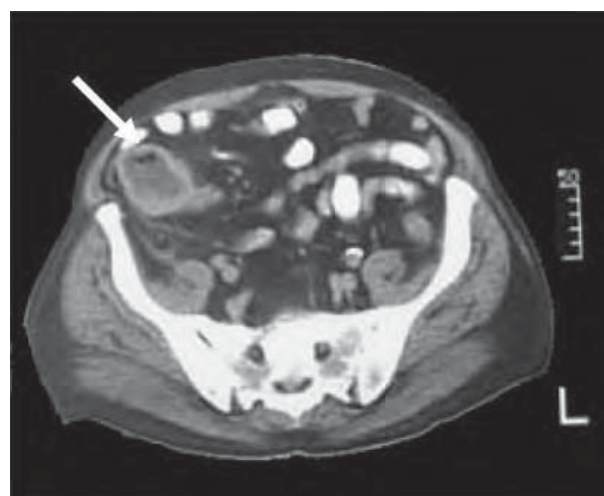


Fig. 111/14.- Tomografía axial computada de abdomen. Paciente con enterocolitis neutropénica. Observese el grosero engrosamiento de la pared del ciego, con edema perilesional.

El CMV establece una infección de larga duración luego de la infección primaria. La persistencia incluye tanto un estado de latencia en el cual sólo aparece el virus infectante durante los episodios de reactivación, y una replicación crónica con producción continua o frecuente pero intermitente de virus infectante. Los monocitos/macrófagos y las células endoteliales están implicadas en los sitios de persistencia y latencia del CMV, y la replicación del virus en estos tipos celulares probablemente sea importante para mantener la infección de por vida.

El CMV causa una serie de enfermedades en el huésped inmunocomprometido. En adición a estas enfermedades órgano específicas, el CMV se ha asociado con el rechazo de órganos sólidos o la enfermedad injerto versus huésped (GVHD) en el trasplante de médula ósea. Las infecciones bacterianas y micóticas también son frecuentes luego de la infección por CMV y, conjuntamente con el rechazo y la GVHD, son considerados efectos indirectos del virus.

Históricamente, la infección por CMV se ha considerado como una de las complicaciones más riesgosas luego del trasplante de médula ósea. La enfermedad por CMV en este contexto se manifiesta por neumonitis, síndromes gastrointestinales, hepatitis, supresión de la médula ósea y ocasionalmente retinitis. El pulmón del recipiente es un sitio ideal para la replicación del CMV, y la neumonitis fue una de las enfermedades mayores que siguieron al trasplante que, una vez establecida, llevaba a una alta morbilidad y mortalidad. Antes del advenimiento de los modernos métodos de diagnóstico, el lento crecimiento del CMV *in vitro* hacia que el diagnóstico de la infección activa fuera muy dificultoso, y las intervenciones terapéuticas eran de limitado éxito.

Recientemente, la detección del virus utilizando métodos sensibles tales como la antigenemia con el reconocimiento de la proteína pp65, y la reacción de polimerasa en cadena han demostrado que tanto la presencia del virus como la cantidad del mismo hallada en la sangre son factores de riesgo para la enfermedad por CMV. El factor de riesgo mayor para el desarrollo de la enfermedad por CMV ha sido el trasplante de una médula proveniente de individuos CMV seronegativos en recipientes CMV seropositivos. En estas condiciones, la médula del donante es virgen para el CMV, y cuando el virus endógeno se reactiva las células del donante desarrollan una respuesta inmune primaria para responder a la replicación. En contraste, la asociación de donante y receptor seropositivos se asocia con un bajo riesgo de enfermedad, probablemente debido a la transferencia de inmunidad antiviral con las células del donante.

Las células T son críticas para el control de la replicación del CMV. Investigaciones recientes han demostrado que la respuesta de los linfocitos T citotóxicos al CMV está dominada por su actividad contra la proteína tegumentaria pp65 (ppUL83). En los huéspedes inmunocompetentes, se han visualizado células específicas T CD8 para la ppUL83 utilizando una tecnología de antígenos leucocitarios humanos. Una serie de mecanismos pueden hacer que las poblaciones de células T CD8 específicas para el CMV sean subóptimas para el control de la replicación viral, incluyendo una lenta reconstitución de las respuestas T helper en el periodo post-trasplante y los efectos de las drogas inmunosupresoras tales como los corticoides destinados a controlar la GVHD. Una serie de estudios están destinados a determinar en que medida una combinación de la medición de la carga viral y determi-

naciones específicas para células T CD8 anti CMV pueden brindar información complementaria a fin de identificar a los pacientes en riesgo de desarrollar infección y enfermedad por CMV luego del trasplante.

Una técnica alternativa para reducir la probabilidad de infección/enfermedad por CMV ha sido el desarrollo de agentes profilácticos tales como el ganciclovir y o el aciclovir. Estudios controlados contra placebo han mostrado que las altas dosis de aciclovir pueden reducir la enfermedad por CMV y también mejorar la sobrevida. Más recientemente, la disponibilidad de la prodroga del aciclovir, valaciclovir, que tiene una mejor biodisponibilidad oral, se ha demostrado útil para reducir la incidencia de enfermedad por CMV en recipientes con trasplante de médula ósea y también en otros huéspedes inmunocomprometidos. La administración intravenosa u oral de ganciclovir también ha producido beneficios clínicos en ensayos controlados. La terapéutica hasta el día 100 después de la reconstitución (*engraftment*) es efectiva para controlar la infección por CMV y la consecuente enfermedad. Sin embargo, esta técnica tiene una serie de efectos colaterales. Primero, puesto que la replicación del CMV está sustancialmente inhibida por el ganciclovir oral, la regeneración del sistema inmune no está expuesta a suficiente nivel de replicación viral como para generar una respuesta de células T inmunes, de modo que el paciente persiste sin inmunizarse al CMV luego de la cesación de la profilaxis. Segundo, debido a que la concentración de la droga es inadecuada para erradicar totalmente la replicación durante el periodo de profilaxis, asociado a la falta de generación de una respuesta inmune temprana contra el CMV, la viremia puede aparecer luego de la cesación de la profilaxis, usualmente entre las tres y cuatro semanas, especialmente en el grupo de alto riesgo DR⁺.

Las infecciones con HHV-6 son comunes después del trasplante de médula, y considerando la alta incidencia de seroprevalencia en la población, es posible que las mismas se deban a la reactivación del virus en el recipiente o a la reinfección a partir del donante. El virus se ha encontrado en el 28% de las muestras de médula ósea de individuos normales, sugiriendo que el mismo puede ser transmitido de donante a recipiente. La mayoría de las infecciones por HHV-6 se producen dentro de las primeras cuatro semanas del trasplante.

Los casos informados han asociado al HHV-6 con una amplia variedad de enfermedades siguiendo al trasplante de médula ósea, incluyendo encefalitis, neumonitis intersticial idiopática, hepatitis, fracaso del trasplante precoz y tardío, y supresión de la médula ósea. Algunos autores han asociado al HHV-6 con la reconstitución demorada, mielosupresión, fiebre y retardo en la recuperación de plaquetas.

Pocos estudios han examinado el rol del HHV-7 luego del trasplante. Similar al HHV-6, se pueden producir infecciones activas, debidas a reactivación del virus del recipiente o a la reinfección, dada la elevada seroprevalencia en la población. Existen datos *in vitro* que sugieren la capacidad del HHV-7 de perturbar la maduración de las células progenitoras hematopoyéticas. Se han reportado casos aislados de encefalitis por HHV-7 luego del trasplante de células progenitoras.

Chemaly y col., recientemente, han hecho referencia a la presencia de infecciones virales adquiridas en la comunidad en pacientes con enfermedades malignas hematológicas o trasplante de médula ósea. En estos casos, ante la

sospecha diagnóstica, el empleo temprano de drogas antivirales del tipo del oseltamivir puede ser útil si el agente causal es el virus influenza o el sincitial respiratorio.

TERAPÉUTICAS ADICIONALES

Empleo de drogas antivirales. Habitualmente no existen indicaciones para el empleo empírico de drogas antivirales en el tratamiento de pacientes neutropénicos febriles sin evidencias de enfermedad viral. Sin embargo, si existen lesiones de las membranas mucosas o de la piel debidas a herpes simplex o varicella-zoster, aun si no son la causa de la fiebre, se debe administrar aciclovir. El intento es facilitar la cicatrización de estas lesiones, que constituyen una puerta de entrada para bacterias y hongos durante el periodo de neutropenia. En algunos pacientes con enfermedades hematológicas, fiebre y neutropenia, la administración de aciclovir para el tratamiento o la supresión del virus del herpes simplex se ha asociado con una respuesta febril más favorable que en pacientes no tratados.

Las infecciones sistémicas y la enfermedad debida al citomegalovirus son una causa infrecuente de fiebre en los pacientes neutropénicos, con la excepción de los recipientes de células progenitoras de médula ósea. La infección por CMV se trata con ganciclovir (5 mg/kg/IV cada 12 horas por un periodo de 10 a 14 días) o foscarnet. Nuevas drogas tales como el cidofovir, valganciclovir y fomivirsen son efectivas para el tratamiento de la retinitis por CMV en pacientes con SIDA, pero no han sido evaluadas en pacientes neutropénicos.

Si se detectan infecciones virales del tracto respiratorio como causa del síndrome febril, se pueden utilizar drogas específicas, tales como la ribavirina para el virus sincitial respiratorio, y el zanamivir, oseltamivir, rimantadina o amantadina para las infecciones por virus influenza. El zanamivir y el oseltamivir son drogas antivirales con un mecanismo similar de acción y una eficacia similar contra los virus de la influenza A y B. Ambas son inhibidores de la neuraminidasa. La inhibición de la neuraminidasa previene la infección. Ambas drogas han sido aprobadas para el tratamiento de las infecciones por virus influenza A y B sólo si los pacientes han estado sintomáticos por menos de dos días. El oseltamivir ha sido aprobado para profilaxis. En recipientes de TMO, existe escasa experiencia como para justificar el empleo de estas drogas.

Factores de crecimiento. Un gran número de estudios ha comprobado que los factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF) reducen la duración de la neutropenia y en muchos casos se asocian con una disminución de las complicaciones infecciosas. Estos estudios demuestran que los G-CSF utilizados como parte del tratamiento de los pacientes neutropénicos febriles pueden acortar en forma consistente la duración de la neutropenia, pero los mismos no afectan otras medidas de morbilidad, incluyendo la duración de la fiebre, el empleo de antimicrobianos, o el costo del manejo de los episodios febriles en los neutropénicos. Ningún estudio ha demostrado una disminución de la mortalidad asociada con la infección. La mayoría de las guías internacionales no recomiendan el empleo rutinario de estos productos en pacientes neutropénicos febriles no complicados.

Bajo ciertas condiciones en las cuales se prevé un curso complicado y no se espera una pronta recuperación de la médula, el uso de estas drogas puede estar indicado. Estas condiciones incluyen neumonía, episodios hipotensivos, celulitis severa o sinusitis, infección micótica sistémica, y

falla pluriparenquimatosa secundaria a la sepsis. También puede ser considerado el empleo de factores estimulantes de colonias en pacientes que persisten severamente neutropénicos y tienen una infección documentada que no responde a la terapéutica antimicrobiana apropiada.

Transfusión de granulocitos. La transfusión de glóbulos blancos circulantes se ha utilizado en el pasado para aumentar la actividad antimicrobiana en los pacientes neutropénicos. Sin embargo, en los últimos años se había abandonado su empleo, aunque se han demostrado beneficios en niños, en los cuales es posible lograr un aumento significativo en el recuento de neutrófilos. Para ciertos pacientes con neutropenia profunda en los cuales la bacteria documentada microbiológicamente no puede ser controlada con terapéutica antibiótica óptima o por la administración de G-CSF, y en casos de infecciones micóticas severas no controlables, algunos investigadores sugieren que la transfusión de granulocitos puede ser útil. En algunos casos se ha utilizado la transfusión de un gran número de granulocitos obtenidos luego de la administración de G-CSF con o sin dexametasona en el donante, pero en este momento no existen evidencias convincentes de su eficacia. En el recipiente pueden presentarse efectos tóxicos significativos, incluyendo transmisión de enfermedad por CMV, aloinmunización asociada con fiebre, reacciones injerto versus huésped si los granulocitos no son irradiados, progresiva refractariedad al tratamiento con plaquetas, y en algunos casos, insuficiencia respiratoria asociada con la administración concomitante de anfotericina B. La conclusión es que la transfusión de granulocitos en la actualidad es una práctica clínica experimental.

Terapéutica con inmunoglobulinas. La inmunoterapia pasiva se ha utilizado tanto para la prevención de las infecciones como para el tratamiento. Sin embargo, en pocas situaciones la misma ha probado ser útil. La adición de IVIG al ganciclovir mejora la sobrevida en la neumonitis por citomegalovirus.

El uso profiláctico rutinario de IVIG en la terapia de la leucemia no parece ser de beneficio para prevenir las infecciones virales, aunque un estudio utilizando una preparación enriquecida con IgM (Pentaglobin) demostró una reducción de las infecciones relacionadas con endotoxinas y una prevención de las muertes por infecciones en recipientes de TMO (Poynton y col., 1992). La administración de inmunoglobulinas hiperinmunes luego de la exposición tiene un rol definido en la prevención de la hepatitis, sarampión e infecciones por varicella zoster.

TRATAMIENTO DOMICILIARIO

El tratamiento de pacientes neutropénicos febriles cuidadosamente seleccionados con antibióticos orales exclusivamente parece ser posible en adultos con bajo riesgo de complicaciones. En general, el uso de antibióticos por la ruta oral puede ser considerado sólo para pacientes en los que se estima que la *duración de la neutropenia no será mayor de cinco días*, que no tienen un foco clínico de infección bacteriana o síntomas y signos sugestivos de infección sistémica (escalofríos, hipotensión), excepto la fiebre. Algunos pacientes pueden recibir el tratamiento externados, aunque la mayoría de los estudios que se han basado en el empleo de tratamiento con antibióticos orales involucraron pacientes hospitalizados. La observación estricta y el pronto acceso a un área de cuidado médico debe estar asegurada durante todo el tiempo de

tratamiento. Por ello, esta técnica sólo es aplicable en algunos centros muy especializados. Los pacientes que se encuentran en la etapa de recuperación de sus neutrófilos son generalmente considerados como buenos candidatos para el tratamiento ambulatorio, a diferencia de los pacientes con recuentos en descenso o sin evidencias de recuperación medular.

En la Tabla 111/7 se incluyen los factores identificados para predecir el diagnóstico y el pronóstico de la neutropenia febril en diferentes estudios, para establecer, a partir de los mismos, la intensidad de terapéutica requerida.

Como alternativa se puede adoptar la descarga precoz con tratamiento continuo por vía oral en pacientes seleccionados, luego de un periodo breve de tratamiento hospitalario con terapéutica intravenosa, siempre que se excluya una infección fulminante, y el estado de los cultivos iniciales sea conocido.

El tratamiento oral más frecuentemente propuesto para los pacientes externados por vía oral es la asociación de una quinolona con una aminopenicilina-inhibidor de β lactamasas.

BIBLIOGRAFÍA

- Akova M., Paesmans M., Calandra T.: A European Organization for Research and Treatment of cancer-international antimicrobial therapy group study of secondary infections in febrile, neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 40:239-2005
- Ascioglu S., Rex J., de Pauw B.: Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 34:7-2002
- Azoulay E., Thiery G., Chevret S.: The prognosis of acute respiratory failure in critically ill cancer patients. *Medicine* 83:360-2004
- Barnes P., Marr K.: Aspergillosis: spectrum of disease, diagnosis, and treatment. *Infect Dis Clin N Am* 20:545-2006
- Bliziotis I., Michalopoulos A., Kasiakou S.: Ciprofloxacin vs an aminoglycoside in combination with a β lactam for the treatment of febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc* 80:1146-2005
- Bohme A., Ruhnke M., Buchheidt D.: Treatment of fungal infections in hematology and oncology. *Ann Hematol* 82(Suppl 2):S133-2003
- Cattaneo C., Quaresmini G., Casari S.: Recent changes in bacterial epidemiology and the emergence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* among patients with haematological malignancies: results of a prospective study on 823 patients at a single institution. *J Antimicrob Chemother* 61:721-2008
- Bow E.: Management of the febrile neutropenic cancer patient: lessons from 40 years of study. *Clin Microbiol Infect Supplement* 11 Suppl 5:24-2005
- Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients: recommendations of CDC, The Infectious Disease Society of America and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 49(RR-10):1-128-2000
- Chemaly R., Ghosh S., Bodey G.: Respiratory viral infections in adults with hematologic malignancies and human stem cell transplantation recipients. *Medicine* 85:278-2006
- Clark D., Emery V., Griffiths P.: Cytomegalovirus, human herpesvirus-6 and human herpesvirus-7 in hematological patients. *Sem Hematology* 40:154-2003
- Cometta A., Kern W., de Bock R.: Vancomycin versus placebo for treating persistent fever in patients with neutropenic cancer receiving piperacillin-tazobactam monotherapy. *Clin Infect Dis* 37:382-2003
- Cordonnier C., Buzyn A., Leverger G.: Epidemiology and risk factors for Gram positive coccal infections in neutropenia: toward a more targeted antibiotic strategy. *Clin Infect Dis* 36:149-2003
- Cutler C., Antin J.: An overview of hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Chest Med* 26:517-2005
- Darmon M., Azoulay E., Alberti C.: Impact of neutropenia duration on short-term mortality in neutropenic critically ill cancer patients. *Intensive Care Med* 28:1775-2002
- Dettenkofer M., Ebner W., Bertz H.: Surveillance of nosocomial infections in adult recipients of allogeneic and autologous bone marrow and peripheral blood stem-cell transplantation. *Bone Marrow Transpl* 31:795-2003
- Dykewicz C.: Summary of the Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 33:139-2001
- Fatkenheuer G., Buchheidt D., Cornely O.: Central venous catheter related infections in neutropenic patients. *Ann Hematology* 82: Suppl 2:S149-2003
- Feld R., Paesmans M., Freifeld A.: Methodology for clinical trials involving patients with cancer who have febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 35:1463-2002
- Gasink L., Blumberg E.: Bacterial and mycobacterial pneumonia in transplant recipients. *Clin Chest Med* 26:647-2005
- Giamarellou H., Antoniadou A.: Infectious complications of febrile leukopenia. *Infect Dis Clin N Am* 15:457-2001
- Hughes W., Armstrong D., Bodey G.: 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 34:730-2002
- Kamana M., Escalante C., Mullen C.: Bacterial infections in low-risk, febrile neutropenic patients. *Cancer* 104:422-2005
- Koca E., Champlin R.: Peripheral blood progenitor cell or bone marrow transplantation: controversy remains. *Curr Opin Oncol* 20:220-2008
- Lark R., McNeil S., Vander K.: Risk factors for anaerobic bloodstream infections in bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 33:338-2001
- Link H., Bohme A., Cornely O.: Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients. *Ann Hematol* 82 (Suppl2):S105-2003
- Lyman G., Kuderer N.: Filgrastim in patients with neutropenia. *Drugs* 62:(Suppl 1):S65-2002
- Marr K., Carter R., Crippa F.: Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 34:909-2002
- Marr K., Boeckh M., Carter R.: Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 39:797-2004
- Marty E., Rubin R.: The prevention of infection post-transplant: the role of prophylaxis, preemptive and empiric therapy. *Transp Intern* 19:2-2006
- Maschmeyer G., Reinert T., Buchheidt D.: Diagnosis and antimicrobial therapy of pulmonary infiltrates in febrile neutropenic patients. *Ann Hematol* 82 (Suppl 2):118S-2003
- Mehta S., Fantry L.: Gastrointestinal infections in the immunocompromised host. *Curr Opin Gastroenterol* 21:39-2004
- Ohyashiki K.: Monotherapy versus dual therapy based on risk categorization of febrile neutropenic patients. *Clin Infect Dis* 39:S56-2004
- Peacock J., Herrington D., Wade J.: Ciprofloxacin plus piperacillin compared with tobramycin plus piperacillin as empirical therapy in febrile neutropenic patients. *Ann Intern Med* 137:77-2002
- Peikert T., Rana S., Edell E.: Safety, diagnostic yield, and therapeutic implications of flexible bronchoscopy in patients with febrile neutropenia and pulmonary infiltrates. *Mayo Clin Proc* 80:1414-2005
- Peters S., Afessa B.: Acute lung injury after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Chest Med* 26:561-2005
- Pfaffer M., Pappas P., Wingard J.: Invasive fungal pathogens: current epidemiological trends. *Clin Infect Dis* 43:S3-2006
- Picazo J.: Management of the febrile neutropenic patient: a consensus conference. *Clin Infect Dis* 39:S1-2004
- Reuter S., Kern W., Sigge A.: Impact of fluoroquinolone prophylaxis on reduce infection related mortality among patients with neutropenia

- and hematologic malignancies. *Clin Infect Dis* 40:1087-2005
- Rolston K., Wingard J.: Managing infections in patients with hematopoietic malignancies. *Medscape*: http://www.medscape.com/viewarticle/463953_23. Consultado 15/12/2003
- Rolston K.: The Infectious Diseases Society of America 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in patients with cancer and neutropenia: salient features and comments. *Clin Infect Dis* 39:S44-2004
- Rolston K.: Challenges in the treatment of infections caused by Gram positive and Gram negative bacteria in patients with cancer and neutropenia. *Clin Infect Dis* 40:S246-2005
- Sepkowitz K.: Treatment of patients with hematologic neoplasm, fever and neutropenia. *Clin Infect Dis* 40:S253-2005
- Soubani A.: Critical care considerations of hematopoietic stem cell transplantation. *Crit Care Med* 34(Suppl):S251-2006
- Tamura K.: Initial empirical antimicrobial therapy: duration and subsequent modifications. *Clin Infect Dis* 39:S59-2004
- Tunkel A., Sepkowitz K.: Infections caused by *Viridans streptococci* in patients with neutropenia. *Clin Infect Dis* 34:1524-2002
- Viscoli C., Castagnola E.: Treatment of febrile neutropenia: what is new? *Curr Opin Infect Dis* 15:377-2002
- Viscoli C., Varnier O., Maschetti M.: Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. *Clin Infect Dis* 40:S240-2005
- Walsh T., Pappas P., Winston D.: Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 346:255-2002
- White P.: Evaluation of pulmonary infiltrates in critically ill patients with cancer and marrow transplant. *Crit Care Clin* 17:647-2001
- White D.: Aspergillus pulmonary infections in transplant recipients. *Clin Chest Med* 26:661-2005
- Wingard J.: Empirical antifungal therapy in treating febrile neutropenic patients. *Clin Infect Dis* 39:S38-2004
- Winston D., Maziarz R., Chandrasekar P.: Intravenous and oral itraconazole versus intravenous and oral fluconazole for long term antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Ann Intern Med* 138:705-2003
- Zaia J.: Prevention of cytomegalovirus disease in hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 35:999-2002

defensa del huésped se ven alterados en grado variable, hecho que determina que, juntamente con los problemas medicoquirúrgicos relacionados con la función del órgano implantado, las infecciones sean el mayor problema posterior al trasplante. Las manifestaciones clínicas de infección están en relación con el estado inmune previo del paciente, con el grado de inmunosupresión posterior al trasplante, y con el tiempo en relación al trasplante en que se produce la infección. En el primer año ulterior al trasplante, el 70% de los pacientes sufren al menos un episodio de infección, siendo por lo tanto la mayor causa de morbilidad.

Las manifestaciones clínicas de las infecciones en los trasplantados son muy variables, y el médico debe contar con los conocimientos básicos para la asistencia del paciente trasplantado, ya que solamente la prevención, el diagnóstico rápido y el pronto tratamiento determinarán el pronóstico a corto plazo de este tipo de complicaciones.

EL RIESGO DE INFECCIÓN EN EL TRASPLANTE

El riesgo de infección en los pacientes trasplantados, particularmente de infecciones oportunistas, está determinado fundamentalmente por tres factores: el estado neto de inmunosupresión, la exposición epidemiológica a la cual se enfrenta el paciente, y las consecuencias de los procedimientos invasivos a los cuales es sometido.

El estado neto de inmunosupresión es una función compleja determinada por la interacción de una serie de factores: la dosis, duración y secuencia temporal de la administración de drogas inmunosupresoras; la presencia o ausencia de leucopenia; la ruptura de la integridad de las barreras cutaneomucosas a la infección, la presencia de tejidos desvitalizados, y la presencia de colecciones fluidas no drenadas; la presencia o ausencia de factores metabólicos tales como la malnutrición calórico-proteica, la uremia, y posiblemente la hiperglucemia; y la presencia o ausencia de infección con alguno de los virus conocidos como inmunomoduladores (CMV, virus de Epstein-Barr, virus de la hepatitis B o C, VIH, y posiblemente herpes virus 6 y 7). Aunque la naturaleza de la terapéutica inmunosupresora es claramente el factor más importante en la determinación del riesgo de infección, ciertas observaciones sobre los otros factores destacan su potencial importancia.

Las complicaciones generales asociadas con el empleo de los agentes inmunosupresores son la aparición de tumores y el aumento en la incidencia de infecciones. Luego de la aparición de la ciclosporina A en 1978, cuyos efectos sobre los mecanismos de defensa son más específicos que los de los corticoides, las infecciones bacterianas y micóticas han disminuido en frecuencia y severidad, ya que su uso ha permitido disminuir las dosis de esteroides. Por el contrario, las infecciones por citomegalovirus han aumentado en los grupos que utilizan inducción con anticuerpos mono o policlonales, o usan estos medicamentos en las terapéuticas antirrechazo.

Como ya se adelantó, el riesgo de infección en los recipientes de órganos, particularmente de infecciones oportunistas, está determinado fundamentalmente por la interacción entre la exposición epidemiológica que el paciente enfrenta y el estado neto de inmunosupresión. La interacción entre estos factores es semicuantitativa, de tal modo que si la exposición es a un inóculo grande, aun un

CAPÍTULO 112

Infecciones en recipientes de trasplantes de órganos sólidos

DR. CARLOS LOVESIO

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, el campo de los trasplantes de órganos se ha expandido de manera importante, y los avances en la optimización de la tipificación tisular y el *cross match* del donante ante el potencial receptor han disminuido la incidencia de rechazo del órgano implantado. El énfasis en la procuración y la preservación de órganos para trasplante, así como la cuidadosa preparación del receptor asociada a los progresos en la técnica quirúrgica, han mejorado notablemente la calidad del trasplante y la sobrevida de los pacientes.

A pesar del manejo preciso de la inmunosupresión, necesaria para prevenir el rechazo, los mecanismos de

sujeto inmunocompetente puede presentar una infección clínica severa. Si el estado neto de inmunosupresión es considerable, aun una exposición trivial puede resultar en una infección mortal. El reconocimiento de esta relación permite al clínico proteger al paciente en los momentos de intensa inmunosupresión, e identificar riesgos no sospechados antes de que se produzca un brote epidémico. La ocurrencia de un caso de infección oportunista en un momento en que el estado de inmunosupresión no lo justifica debe ser considerada como evidencia de un riesgo ambiental excesivo que debe ser inmediatamente identificado y corregido.

La exposición epidemiológica de importancia debe ser dividida en dos categorías generales: aquella que se produce en la comunidad y aquella que ocurre en el medio hospitalario. La exposición en la comunidad con riesgo potencial incluye el *Mycobacterium tuberculosis*, micosis geográficamente distribuidas (blastomicosis, coccidioidomicosis, histoplasmosis), *Strongyloides stercoralis*, hepatitis B y C, VIH, patógenos entéricos y virus respiratorios comunitarios, tales como el influenza y el sincitial respiratorio. La adquisición de cualquiera de éstos produce un curso más acelerado de la infección, una mayor frecuencia de diseminación y de superinfección, y una peor respuesta a la terapéutica que la observada en la población general.

Tan importante como la exposición comunitaria es la que ocurre en el ambiente hospitalario. Han sido definidas dos patentes de exposición nosocomial: domiciliaria y no domiciliaria. La exposición domiciliaria se produce en la habitación donde el paciente está alojado y habitualmente es causada por la contaminación del aire o de las fuentes de agua por patógenos oportunistas. La exposición no domiciliaria, más problemática, es la que se produce cuando el paciente es trasladado desde su habitación a servicios centrales: radiología, quirófanos, laboratorio de cateterización. El denominador común de la exposición nosocomial habitualmente es la presencia de construcciones dentro del hospital.

Los aspectos técnicos del manejo de los pacientes sometidos a trasplante de órganos son de gran importancia en la determinación del riesgo de infección. Problemas quirúrgicos o de manejo accesorio (presencia de tejidos desvitalizados, disrupción de anastomosis, o colecciones fluidas), accesos vasculares, presencia de tubo endotraqueal o de tubos de drenajes; predisponen marcadamente al paciente a infecciones potenciales. En los pacientes trasplantados con infecciones quirúrgicas, el tratamiento óptimo debe combinar la corrección quirúrgica de la anomalía anatómica que conduce a la infección en primer término y el tratamiento antimicrobiano agresivo y apropiado para la flora que está presente. En casos de intensa inmunosupresión, el tratamiento antimicrobiano debe ser intensificado o extendido en el tiempo. Esto es particularmente cierto para las infecciones virales y fúngicas.

MOMENTO DE APARICIÓN DE LAS INFECCIONES

Los programas de inmunosupresión utilizados en todas las formas de trasplante de órganos sólidos son similares, siendo la ciclosporina o el tacrolimus las drogas principales de mantenimiento. Como resultado de ello, existen patentes similares de infección en todas las formas de trasplante de órganos, y una secuencia de aparición en el tiempo característica para las diferentes infecciones. Esta

secuencia fue propuesta originariamente en el año 1981 por Rubin para los trasplantados renales, y no se han observado diferencias significativas hasta la actualidad. La misma se distribuye en tres momentos: el primer mes, uno a seis meses, y más de seis meses luego del trasplante. El médico debe utilizar esta secuencia como una herramienta para establecer el diagnóstico diferencial de los recipientes que presentan enfermedades infecciosas, para detectar una excesiva exposición ambiental a patógenos que producen infecciones que se desvían de la secuencia esperada, y como guía para diseñar estrategias preventivas costo/efectivas.

Infecciones en el primer mes de trasplante

Se producen tres tipos de infecciones en el primer mes luego del trasplante. Rara vez la infección activa es transportada por el órgano trasplantado. Aunque se han descrito casos inusuales de toxoplasmosis diseminada o infección por herpes simple a partir del órgano trasplantado de donantes con infección activa, el objetivo primario en la evaluación de un donante potencial es descartar una bacteriemia o fungemia. Tales infecciones se alojan habitualmente en el implante, en ocasiones en las líneas de sutura vascular, produciendo un aneurisma micótico y una eventual ruptura catastrófica.

La presencia de infecciones previas en el receptor presenta un gran riesgo para el mismo luego del trasplante. En particular, el implante de un órgano en un paciente con neumonía o injuria pulmonar por aspiración se asocia habitualmente con una superinfección con gérmenes nosocomiales Gram negativos, hongos o ambos. Los cultivos obtenidos del donante y del recipiente en el momento del trasplante deben ser utilizados para guiar la terapia profiláctica antimicrobiana. Un concepto básico es que toda infección debe ser eliminada del recipiente antes del trasplante.

La mayoría de las infecciones durante el primer mes posterior al trasplante están relacionadas con complicaciones quirúrgicas. Las mismas incluyen infecciones de las heridas, bacterianas o candidiásicas, neumonía, infección del tracto urinario, sepsis por catéter, infección de los drenajes biliares o del tórax, e infecciones por *Clostridium difficile*. Estas infecciones son similares a las que se producen en los pacientes quirúrgicos generales. En el primer mes luego del trasplante, los recipientes de trasplante renal y pancreático se encuentran en riesgo de hematomas periimplante, linfocelos y pérdidas urinarias. Los recipientes de trasplante de hígado están en riesgo de trombosis de la vena porta, oclusión de venas hepáticas, trombosis de la arteria hepática, estenosis o fístulas biliares. Los trasplantados cardiacos se encuentran en riesgo de mediastinitis e infección de las líneas de sutura vasculares, con los resultantes aneurismas micóticos, y los recipientes de trasplante pulmonar están en riesgo de disrupción de la anastomosis bronquial.

La infección viral más común durante el primer mes luego del trasplante es la reactivación del virus del herpes simple (HSV) en individuos seropositivos para el virus antes del trasplante. El empleo profiláctico de aciclovir durante este periodo ha disminuido significativamente la incidencia de esta infección.

Como en cualquier otro paciente, el riesgo de infección posoperatoria aumenta con la duración de los accesos vasculares y drenajes, la duración de la intubación y asistencia respiratoria mecánica, la presencia de cuerpos

extraños, y la presencia de tejidos necróticos o colecciones fluidas. En tales circunstancias, la profilaxis antimicrobiana sólo retarda la aparición de infecciones, las cuales se resolverán sólo cuando el problema técnico o anatómico sea corregido en forma satisfactoria.

Es notable la ausencia de patógenos oportunistas en el primer mes postrasplante. La ocurrencia de infecciones con estos patógenos durante el primer mes sugiere la presencia de un importante riesgo nosocomial, aumento de la susceptibilidad resultante de un deterioro inmunológico previo al trasplante, o la existencia de una infección previa en el donante o recipiente. Aunque la cantidad de inmunosupresión administrada es alta durante este período, el determinante principal del estado neto de inmunosupresión es el nivel de inmunosupresión sostenida más que los efectos de corto tiempo de un régimen particular.

Infecciones del primero al sexto mes postrasplante

El periodo entre el segundo y el sexto mes luego del trasplante es el momento en el cual aparecen las infecciones clásicamente relacionadas con el trasplante. En este periodo se producen las infecciones por los patógenos oportunistas tales como el CMV, *Pneumocystis jiroveci*, especies de *Aspergillus*, especies de *Nocardia*, *Toxoplasma gondii* y *Listeria monocytogenes*. En adición, durante este intervalo de tiempo se produce la reactivación de infecciones por organismos presentes en el recipiente antes del trasplante. Por ejemplo, la introducción de dosis elevadas de inmunosupresión puede reactivar una infección por *Mycobacterium tuberculosis*, un foco oculto de infección bacteriana, hepatitis viral, *Histoplasma capsulatum* o *Coccidioides immitis*. Infecciones crónicas o latentes del donante que involucran el aloinjerto, tales como VIH, hepatitis B, hepatitis B, hepatitis C, o infecciones micóticas o micobacterianas, pueden transmitirse al recipiente inmunosuprimido y hacerse aparentes clínicamente durante este periodo.

El examen del tiempo de aparición de las infecciones virales luego del trasplante demuestran dos picos, aquel que se produce en el periodo de dos o tres meses, y aquel que ocurre más tardíamente. El citomegalovirus, HBV, HCV y adenovirus frecuentemente se producen entre los 30 y 60 días del trasplante. En contraste, las infecciones por varicella-zoster y poliomavirus ocurren más tardíamente. El virus de Epstein-Barr presenta una amplia distribución en el periodo de latencia antes de la expresión clínica con un síndrome linfoproliferativo postrasplante.

Las infecciones micóticas convencionales, tales como la *Candida*, se producen precozmente en el periodo postoperatorio. La aspergilosis también tiende a aparecer en forma precoz. Las infecciones por *Cryptococcus*, histoplasmosis y coccidioidomicosis tienden a aparecer más tardíamente, requieren una exposición ambiental, y pueden producirse con el paciente externado.

Las infecciones oportunistas, tales como *Nocardia* y *Listeria*, pueden ocurrir en cualquier momento, aunque la producción habitual es entre los dos y seis meses luego del trasplante. La infección por *Toxoplasma*, cuando aparece, lo hace varios meses después del trasplante.

Infecciones que ocurren luego del sexto mes del trasplante

A partir de los seis meses luego del trasplante, los pacientes pueden ser divididos en tres categorías en términos de su riesgo de infección.

Más del 80% de los pacientes tiene un trasplante funcionante y son mantenidos con una terapéutica inmunosupresora mínima con buena función del implante. Los problemas infecciosos son similares a los de la comunidad general y son principalmente respiratorios (influenza, neumonía por neumococo). Las infecciones oportunistas son inusuales excepto que exista una gran exposición ambiental.

Aproximadamente el 10% de los pacientes tiene una infección crónica o progresiva con HBV, HCV, CMV, EBV o papilomavirus. Tales infecciones virales pueden causar lesión al órgano infectado, en particular el hígado en los pacientes con virus de la hepatitis, o contribuir al cáncer: carcinoma hepatocelular luego de la infección por HBV o HCV, linfoma luego de la infección por EBV, y cáncer de células escamosas por el papilomavirus.

En 5 a 10% de los recipientes de trasplante, se producen episodios de rechazo recurrente o crónico, requiriendo dosis crecientes y frecuentes de inmunosupresores, que se asocian con infecciones virales crónicas. Estos pacientes están más expuestos a infecciones oportunistas, incluyendo infecciones con *P. jiroveci*, *L.monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, *Cryptococcus neoformans* y *aspergillus*. En estos pacientes son imprescindible la profilaxis con trimetoprim-sulfizoxazol, la atención a la exposición ambiental, y consideraciones respecto a otros esquemas profilácticos.

La secuencia en el tiempo descrita se altera considerablemente en aquellos pacientes que deben ser sometidos a un retrasplante, con infecciones características de cualquier periodo ocurriendo en forma simultánea, y en general, con una mayor gravedad. El retrasplante por sí, con una cirugía más compleja y con inmunosupresión previa, es un factor mayor para el desarrollo de infección.

EVALUACIÓN PRETRASPLANTE DE DONANTE Y RECEPTOR

La evaluación pretrasplante está destinada a prevenir infecciones graves en el período postrasplante, ya sea excluyendo a un donante o definiendo la necesidad de una terapia específica antimicrobiana luego del trasplante. La evaluación del donante para HBV, HCV, y VIH es de particular importancia. La eficacia de la transmisión de HBV o VIH de un donante se aproxima al 100% si es positivo para HBsAg o para VIH. Recientemente, se ha sugerido que algunos donantes de hígado que tienen anticuerpos para el antígeno core de la hepatitis B y son seronegativos para HBsAg también transmiten el HBV al recipiente. La transmisión con otros órganos es poco probable. En pacientes con HBV que reciben trasplante de hígado, la globulina hiperinmune es útil para proteger al trasplante de las consecuencias de una infección recurrente. Existen controversias con respecto al empleo de órganos de donantes seropositivos para anticuerpos de la hepatitis C. El riesgo de transmisión del HCV con un órgano extrahepático de un donante con un anti HCV positivo es de aproximadamente 50%, mientras que alcanza al 100% si la sangre del donante contiene HCV RNA por PCR. Los datos actuales indican que la infección por HCV no tiene efectos mayores en la sobrevida del paciente en los primeros cinco años postrasplante, pero los efectos a largo plazo no son claros. Se sugiere que los órganos de donantes positivos para anti-HCV no sean utilizados para recipientes jóvenes.

El donante y el receptor deben ser evaluados serológicamente.

gicamente para otras infecciones latentes que pueden ser transmitidas con el implante: CMV, EBV, *Toxoplasma gondii*, y sífilis son las más importantes.

Antes del trasplante, el recipiente debe ser sometido a una evaluación con test cutáneo de tuberculina y evaluación serológica para herpes simplex y varicella-zoster. Los pacientes seronegativos para varicela deben ser inmunizados antes del trasplante. El tratamiento óptimo de los pacientes positivos para tuberculina luego del trasplante está controvertido. En pacientes sin riesgo asociado y con buen control no se recomienda tratamiento. Para aquellos con factores de riesgo asociado, incluyendo residencia en regiones con enfermedad endémica o rechazos que requieren altos niveles de inmunosupresión, se recomienda prescribir 9 a 12 meses de isoniazida, habitualmente comenzando luego de la estabilización del régimen inmunosupresor.

Si los pacientes que van a ser sometidos a un trasplante no han sido vacunados previamente, se deberá proveer vacunación para el tétanos, difteria, influenza, neumococo y *Haemophilus influenzae* tipo B (pacientes pediátricos) y la vacuna polio inactivada. En pacientes que van a ser sometidos a trasplante renal o hepático y que no están inmunizados es conveniente proveer vacunación contra los virus de la hepatitis A y B. Todos los candidatos a trasplante deben recibir vacunación para influenza anualmente.

PRINCIPIOS DE TERAPÉUTICA ANTIMICROBIANA

Existen cuatro formas de empleo de antimicrobianos en los recipientes de trasplante de órganos: profiláctica, pre-emptiva, empírica y terapéutica.

Terapia profiláctica. El concepto de profilaxis hace referencia a la administración de un agente antimicrobiano a una población total para prevenir la ocurrencia de una infección que es lo suficientemente frecuente y/o importante como para merecer tal atención.

La profilaxis antibacteriana perioperatoria está destinada a prevenir las infecciones de la herida, y debe ser comenzada en el quirófano y continuada por 24 a 72 horas luego del trasplante, en los receptores de trasplantes de órganos sólidos en general. Aunque la profilaxis perioperatoria en los recipientes de trasplante de pulmón y corazón-pulmón se puede continuar hasta retirar los drenajes mediastinales y las líneas centrales, la administración de antibióticos profilácticos no es recomendada luego de siete días de la cirugía en pacientes que no presentan infecciones evidentes. La elección del régimen antibiótico debe estar guiada por la flora residente del lugar trasplantado, la flora prevalente capaz de provocar infecciones de la herida, y la patente de susceptibilidad antibiótica en una institución particular. Los regímenes deben ser individualizados por el tipo de órgano trasplantado. Los recipientes de trasplante hepático deben recibir profilaxis antibacteriana antes y después de cada colangiografía, otras manipulaciones del tracto biliar, o la realización de una biopsia hepática.

Con mucho la terapia profiláctica más evaluada y efectiva en recipientes de trasplante es el uso de trimetoprim-sulfametoxazol (TMS) durante los primeros cuatro a 12 meses luego del trasplante (una tableta simple de 80 mg de trimetoprim y 400 mg de sulfametoxazol diario) en todos los pacientes que toleran esta combinación. En muchos centros la incidencia de neumonía por *P. jiroveci* en pacientes que no reciben profilaxis alcanza al 10 al

12%. El uso rutinario del TMS ha eliminado en forma efectiva esta infección, así como ha reducido el riesgo de la mayoría de los patógenos respiratorios más comunes, incluyendo *L. monocytogenes*, *N. asteroides* y *T. gondii*. En los recipientes de trasplante renal, el TMS disminuye la incidencia de infecciones del tracto urinario en los primeros seis meses de un 30 a 60% a un 5%. La dosis y la duración de la profilaxis deben ser individualizadas.

En recipientes de trasplante de órganos que reciben profilaxis con TMS, la incidencia de toxoplasmosis es baja. El grupo de pacientes con alto riesgo de toxoplasmosis activa y diseminada está constituido por los recipientes de trasplante cardiaco que son seronegativos para el *T. gondii* y reciben un aloinjerto de un donante seropositivo. En estos pacientes el riesgo de enfermedad sintomática es elevado (50 a 70%) por lo que se requiere profilaxis específica antitoxoplasmosis con pirimetamina y sulfonamida, que también protege del *P. jiroveci*, por lo que no es necesario el empleo concomitante de TMS.

Terapia pre-emptiva. La terapia pre-emptiva tiene dos formas. La primera se refiere a la administración de terapia antimicrobiana a un evento clínico o a una característica determinada en un paciente asintomático; por ejemplo, la administración de una baja dosis de ganciclovir a pacientes seropositivos para CMV que están recibiendo terapia con globulina antilinfocítica para el rechazo reduce el riesgo de enfermedad de aproximadamente el 65% a un 20%. La segunda metodología consiste en el uso rutinario de un método diagnóstico específico para monitorizar a los pacientes durante el período de riesgo antes de que se haga sintomática la enfermedad. Tal tipo de ensayo puede detectar la colonización respiratoria por *Aspergillus* (tomografía de tórax seriada, detección de galactomanan), o la viremia por CMV, y constituye la justificación para una terapia apropiada.

Terapia empírica. Este término se aplica a la iniciación de un tratamiento antimicrobiano a pacientes con síntomas y signos sistémicos de inflamación (fiebre, escalofríos) pero sin signos que sugieran el sitio de origen. En los recipientes de trasplante de médula ósea, la terapéutica empírica es el estándar de cuidado en la etapa de neutropenia severa; en los recipientes de trasplante de órganos sólidos, la presencia de fiebre y escalofríos es la indicación habitual. La etiología de estos episodios puede ser variable, incluyendo bacilos Gram negativos, estreptococos, *S. aureus*, así como una variedad de hongos y virus tales como el CMV. El método de terapéutica empírica incluye la realización de exámenes diagnósticos apropiados e inmediatamente iniciar terapéutica de amplio espectro. La terapéutica empírica es esencialmente una terapia por algoritmos. La terapia empírica antifúngica en los pacientes neutropénicos está justificada por tres hechos: el éxito de la terapéutica empírica contra gérmenes Gram negativos; la disponibilidad de drogas antifúngicas que no presentan la severa toxicidad de la anfotericina B; y la demostración que las infecciones micóticas son de difícil reconocimiento.

Tratamiento terapéutico. Consiste en la administración de un tratamiento antimicrobiano efectivo para una infección establecida. Puesto que la respuesta a la terapéutica depende tanto de la respuesta del huésped como de los efectos del antimicrobiano, los requerimientos pueden ser mayores que los normalmente requeridos en el huésped normal. Por ejemplo, se requieren agentes bactericidas en presencia de neutropenia y cuando la in-

fección involucra un cuerpo extraño o tejidos desvitalizados que no son susceptibles de remoción.

ANÁLISIS ETIOLÓGICO

Infecciones bacterianas

Los pacientes trasplantados están en riesgo de desarrollar numerosas infecciones nosocomiales, siendo la neumonía bacteriana, la infección del tracto urinario, las infecciones relacionadas con las vías y la bacteriemia las más comunes en el período que sigue en forma inmediata al trasplante. Los patógenos predominantes son los bacilos Gram negativos, el *S. aureus* y *S. epidermidis* y el enterococo.

La incidencia y tipo de infecciones bacterianas varía con el órgano trasplantado. Los organismos involucrados en las infecciones bacterianas postrasplante y su tratamiento adecuado están determinados no solamente por el procedimiento quirúrgico realizado sino también por la flora de la unidad en la cual el paciente se encuentra y la presión de selección ejercida por los antibióticos que el mismo haya recibido.

La neumonía es el tipo predominante de infección en los recipientes de pulmón y de corazón-pulmón, las infecciones intraabdominales y de la vía biliar son el tipo predominante en los recipientes de hígado, y las infecciones del tracto urinario son el tipo predominante en los recipientes de trasplante renal.

Las infecciones de las heridas, aunque habitualmente son producidas por estafilococos, pueden también ser causadas por gérmenes Gram negativos, que pueden indicar un compromiso concomitante del injerto.

Las bacterias son responsables del 40 al 80% de las neumonías luego del trasplante de órganos. La mayoría de ellas ocurren dentro de los cuatro meses del trasplante. Los requerimientos de ventilación mecánica y el monitoreo intensivo durante este período pueden predisponer al paciente a la colonización orofaríngea y a la subsecuente neumonía. Las bacterias Gram negativas (*Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacteriaceae*) son los patógenos predominantes en la neumonía nosocomial; sin embargo, el *S. aureus* se ha reconocido en forma creciente como un patógeno significativo en la neumonía nosocomial precoz.

El abdomen es el sitio más común de infección bacteriana luego del trasplante de hígado. El tipo de anastomosis biliar influye la frecuencia de infecciones intraabdominales. La colédoco-colédoco-anastomosis se asocia con menos infecciones que la colédoco-yeyunostomía. La trombosis de la arteria hepática, así como la preexistencia de una trombosis de la vena porta, predisponen al paciente al desarrollo de abscesos intrahepáticos; mientras que las estenosis de la vía biliar pueden asociarse con colangitis.

En una revisión reciente, Keven y col. identificaron hallazgos clínicos y de laboratorio de colitis por *Clostridium difficile* en el 5,5% de 600 trasplantados renales y 102 trasplantados de páncreas y riñón. En este estudio, el tiempo medio del desarrollo de la enfermedad fue de 30 días postrasplante, el 75% de los pacientes presentaron síntomas en los cuatro meses que siguieron al procedimiento. La enfermedad recurrente se presentó en aproximadamente el 20% de los pacientes. Este trabajo enfatiza que el diagnóstico de colitis por *C. difficile* debe ser investigado en cualquier paciente trasplantado con diarrea, fiebre y pérdida de peso, ya sea que haya recibido

o no antibióticos recientemente.

La bacteriemia se ha reconocido en el 6% de los recipientes de trasplante renal, 11% de los recipientes de corazón, y 25% de los recipientes de hígado. Entre el 50 y el 80% de las bacteriemias en los trasplantes de hígado y corazón ocurren dentro de los 90 días del trasplante, mientras que más del 50% de las bacteriemias en los recipientes de trasplante renal se hacen evidentes más de un año después del trasplante. Si bien el 50% de las bacteriemias son producidas por gérmenes Gram negativos, en la actualidad se ha constatado un aumento significativo de las infecciones por cocos Gram positivos (*S. aureus* y *S. epidermidis*), en particular en pacientes con vías venosas. En los pacientes con trasplante hepático, se ha descrito una incidencia creciente de infecciones intraabdominales y bacteriemias por *Enterococcus faecium* vancomicina-resistente. En estos casos la terapéutica antimicrobiana es inefectiva, requiriéndose el drenaje de los focos sépticos para lograr la curación.

La incidencia de infecciones urinarias en recipientes de trasplante de riñón varía entre el 35 y el 79% en diferentes series. La incidencia es mayor en mujeres que en varones, con un mayor porcentaje de bacteriuria asintomática en los hombres. La mayor incidencia de bacteriuria significativa se comprueba en los primeros seis meses que siguen al trasplante. Esta incidencia elevada de pielonefritis en el trasplante renal se debe, en parte, a la menor longitud y al ángulo más agudo del uréter trasplantado en relación con la anatomía nativa, a la alta incidencia de reflujo, y a los cambios isquémicos e inmunológicos del injerto. La bacteriemia que complica a las infecciones urinarias en general es causada por una pielonefritis concomitante, y debe ser tratada con un curso largo de antibióticos, al menos de 14 días.

En los períodos medio y tardío del trasplante adquieren particular importancia la *L. monocytogenes* y la *N. asteroides*. Aunque rara en el primer mes postrasplante, la *L. monocytogenes* es la causa bacteriana más común de infección del sistema nervioso central en los pacientes trasplantados. El mayor riesgo para la infección causada por *L. monocytogenes* es durante los primeros dos meses que siguen al trasplante, pero la infección puede ocurrir en cualquier momento luego del procedimiento. Dos tercios de los pacientes trasplantados infectados con *Listeria* presentan enfermedad afectando el sistema nervioso central, incluyendo meningitis, meningoencefalitis y encefalitis, y un tercio presentan bacteremia primaria. Los pacientes con meningitis presentan cefaleas, fiebre, signos de irritación meníngea, depresión del nivel de conciencia, convulsiones y signos neurológicos focales. La *L. monocytogenes* también puede producir neumonía, endoftalmítis y abscesos rectales. La puerta de entrada es el tracto gastrointestinal y los pacientes pueden presentar diarrea y cólicos como manifestación inicial de esta enfermedad. Existe una letalidad del 8% en pacientes con infección por *Listeria*, en particular en los casos con compromiso del SNC. El tratamiento recomendado es la combinación de ampicilina y gentamicina por vía intravenosa. También es efectivo el trimetoprim-sulfametoxazol.

La *Nocardia* es una bacteria filamentosa, ramificada, aerobia y Gram positiva. La *Nocardia* puede producir una neumonía y/o abscesos cerebrales en los pacientes con trasplante de órganos sólidos, en particular corazón, hígado y riñón (Fig. 112/1). La enfermedad habitual-

mente aparece entre el primero y sexto mes que sigue al trasplante. Las infecciones por *Nocardia* son producidas más frecuentemente por *Nocardia asteroides*, pero también pueden ser causadas por otras especies incluyendo *Nocardia trasvalensis*, *Nocardia brasiliensis*, *Nocardia nova* y otras. La presentación más común es la pulmonar, incluyendo fiebre y tos, con infiltrados pulmonares, derrame pleural, lesiones nodulares o cavitarias en la radiografía de tórax. También se han descrito abscesos cerebrales, meningitis y ventriculitis. Ante el diagnóstico de nocardiosis se debe realizar un estudio sistemático con TAC de cráneo, tórax y abdomen. Los factores de riesgo incluyen rechazo del injerto, altas dosis de prednisona, empleo de azatioprina y leucopenia. La tinción de Gram y para bacilos ácido-alcohol resistentes, y el cultivo del material de esputo o de lavaje broncoalveolar son útiles para el diagnóstico. El tratamiento de elección es la asociación de trimetoprim-sulfametoxazol, debiendo mantenerse el tratamiento durante 6 a 12 meses. Las colecciones deben ser drenadas. En pacientes que desarrollan la enfermedad mientras reciben profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol, se recomienda asociar meropenem, o utilizar la combinación de ceftriaxona más imipenem más ampicilina.

El *Rhodococcus equi* se ha reconocido recientemente como causa de enfermedad en pacientes trasplantados. La mayoría de los casos corresponden a infecciones pulmonares, pero también es habitual que se produzca una diseminación metastásica de la infección a otros órganos. La infección aparece alrededor de los 50 meses del trasplante, y todos los pacientes se encuentran en terapia inmunosupresora en el momento de presentación. El tratamiento requiere la resección quirúrgica de las lesiones y prolongados cursos de antibióticos. La droga de elección es la ciprofloxacina.

Infecciones virales

Infecciones por Herpetoviridae. Las infecciones virales más frecuentes que afectan a los pacientes trasplantados corresponden a las producidas por el grupo *Herpetoviridae*, que incluye el citomegalovirus (CMV), los virus herpes simplex tipo I y II, el virus de Epstein Barr (VEB) y los herpes virus humanos tipo 6, 7 y 8, que comparten características muy importantes, a saber:

a) La infección primaria por estos agentes es seguida de infección persistente o recurrente, la cual se denomina latencia, y es capaz de provocar una infección de por vida

con reactivaciones periódicas. La reactivación ocurre de manera espontánea o en respuesta a estímulos exógenos. La estabilidad de la latencia varía con el tipo de virus, siendo el virus de Epstein Barr el más inestable del grupo, pudiendo reactivarse ante estímulos exógenos. El citomegalovirus, por el contrario, requiere de otros factores para la reactivación, como la excesiva inmunosupresión.

- b) Los herpesvirus presentan un fenómeno de asociación celular, lo que permite la transmisión célula a célula, lo cual hace inefectiva la inmunidad humoral.
- c) Todos los virus pertenecientes a este grupo son potencialmente oncogénicos, y ha sido reconocida la asociación entre el virus de Epstein Barr y las enfermedades linfoproliferativas.

Infecciones por citomegalovirus. El citomegalovirus es el agente viral que más comúnmente afecta a este grupo de pacientes, y el que determina mayor morbimortalidad. Luego de la infección primaria con CMV, se desarrolla una inmunidad celular y humoral prolongada, pero el CMV permanece latente o persistente en el huésped. La persistencia viral es controlada en el individuo inmunocompetente por un sistema de inmunidad celular intacto. Linfocitos T específicos para el CMV protegen al huésped contra la enfermedad por este virus. La terapéutica inmunosupresora luego del trasplante se asocia con una replicación viral incontrolada e infección sintomática.

La infección por CMV se produce en el 8 al 35% de los recipientes de trasplante de órganos; cerca de la mitad de estas infecciones se asocian con enfermedad sintomática. Epidemiológicamente, se han reconocido tres patentes de infección por CMV. La infección primaria se produce cuando un recipiente seronegativo adquiere el CMV, habitualmente a partir de un órgano del donante con una infección latente o por transfusión sanguínea. La reactivación de la infección implica la reactivación endógena de un CMV latente en el recipiente; y la superinfección es la reinfección con una cepa exógena de CMV en un recipiente seropositivo.

La infección primaria con CMV se asocia con una mayor incidencia de enfermedad por CMV, inicio más temprano luego del trasplante, episodios recurrentes, mayor incidencia de diseminación y una mayor mortalidad. De forma similar, cuando mayor sea la intensidad de la inmunosupresión, mayor será el riesgo de una replicación viral incontrolada. Muchos de los compuestos administrados a los recipientes de trasplante tales como la prednisona y la



Fig. 112/1.- Infección con abscesos pulmonares múltiples producida por *Nocardia asteroides* en paciente con trasplante cardíaco.

terapéutica antilinfocítica pueden reactivar en forma directa al CMV. Tres estudios multicéntricos han mostrado una tendencia a una incidencia aumentada de sepsis por CMV en recipientes de trasplante de riñón que reciben micofenolato mofetilo en dosis de 3 g/día en relación a los regímenes basados en azatioprina.

El CMV puede producir efectos directos, incluyen injuria tisular y enfermedad clínica, y una variedad de efectos indirectos que se indican en la Tabla 112/1. Dependiendo de la inmunidad pretrasplante y de la inmunosupresión postrasplante, la infección por CMV en los recipientes de trasplante de órganos sólidos produce un amplio rango de manifestaciones clínicas, desde la infección asintomática hasta una enfermedad grave, potencialmente fatal. La enfermedad por CMV es de severidad leve a moderada y rara vez fatal en la era actual del trasplante de órganos.

La infección sintomática leve por CMV, denominada "síndrome CMV" habitualmente se presenta en forma insidiosa con fiebre, anorexia y mal estado general sin otros síntomas o signos. La fiebre prolongada por tres o cuatro semanas puede ser la única manifestación de la infección sintomática. Pueden producirse mialgias, artralgias y artritis, pero el síndrome símil mononucleosis, con linfadenopatía y esplenomegalia, característico de los huéspedes inmunocompetentes, rara vez se presenta en los pacientes trasplantados. Son comunes las manifestaciones hematológicas de leucopenia, sin presencia de linfocitos atípicos, y trombocitopenia. El síndrome viral puede ser autolimitado o progresar a una enfermedad con compromiso orgánico evidente.

Las consecuencias de la enfermedad por CMV son similares en todos los pacientes trasplantados, pero es habitual que exista un compromiso orgánico específico en relación al órgano trasplantado. La hepatitis por CMV ocurre más frecuentemente en los recipientes de trasplante hepático, la pancreatitis por CMV en los trasplantados

de páncreas, y la neumonitis por CMV afecta a los recipientes de trasplante pulmonar y cardiopulmonar, en especial a recipientes seronegativos que reciben un órgano seropositivo. Se ha descrito una forma de glomerulonefritis necrotizante con inclusiones intraglomerulares de CMV en trasplantados renales. En adición, la miocarditis, aunque rara, se presenta típicamente en recipientes de trasplantes cardiacos, pudiendo producir disfunción cardíaca.

Una presentación importante de la infección por CMV es la enfermedad gastrointestinal. El CMV puede afectar cualquier segmento del tracto digestivo desde el esófago y el estómago hasta el intestino delgado y grueso. Los síntomas incluyen disfagia, odinofagia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, hemorragia digestiva y diarrea. Se puede producir perforación intestinal. Se debe tener un alto índice de sospecha para colitis por CMV en cualquier recipiente de órgano que se presenta con sangrado digestivo bajo en los primeros cuatro meses que siguen al trasplante. La enteritis por CMV puede ser fatal, por lo que se requiere un diagnóstico precoz. Los hallazgos en la endoscopia incluyen eritema, erosiones difusas y ulceraciones localizadas. La biopsia tisular es esencial para confirmar el diagnóstico.

Un efecto importante de la infección por CMV en los pacientes trasplantados es la potenciación del estado neto de inmunosupresión, resultando en un aumento de la susceptibilidad a infecciones oportunistas con una variedad de patógenos, incluyendo superinfección pulmonar con *P. jiroveci*, *Aspergillus fumigatus* y bacterias; infecciones bacterianas en los trasplantados hepáticos; y sepsis generalizada en cualquier otro trasplante.

La infección por CMV también se ha asociado con disfunción del injerto, incluyendo rechazo precoz en el trasplante renal, disfunción miocárdica en el trasplante cardíaco, y rechazo en el trasplante hepático. Por último, la infección por CMV se ha relacionado con la activación del VEB para producir enfermedad linfoproliferativa.

El diagnóstico clínico de enfermedad por CMV debe ser confirmado con la mayor rapidez con métodos bioquímicos, para la pronta institución de la terapéutica específica. Las pruebas para el diagnóstico pueden ser serológicas o virológicas.

La detección de anticuerpos tiene su mayor utilidad en la determinación del estado serológico del donante y receptor y para predecir el riesgo de desarrollo de infección primaria. Los métodos utilizados para la detección de anticuerpos anti CMV son la aglutinación de partículas de látex, el ELISA y la fijación de complemento. El método más utilizado es el de ELISA, del que existen varios productos comerciales. La serología es un marcador insensible de infección activa por CMV en los pacientes trasplantados, siendo de limitado valor diagnóstico. Muchos pacientes con cultivos positivos para CMV no muestran una evidencia concomitante de seroconversión.

El diagnóstico de la infección por CMV se basó tradicionalmente en el reconocimiento histológico de los cuerpos de inclusión citomegálicos que presentan el característico aspecto de ojo de buey en los especímenes teñidos con hematoxilina-eosina (Fig. 112/2); o por la demostración del ADN viral con técnicas de hibridación *in situ*. La demostración de los cuerpos de inclusión viral es específica (98%) pero poco sensible (22%). La biopsia de tejidos es un elemento importante para el diagnóstico

Tabla 112/1. Efectos del citomegalovirus en los receptores de trasplante

Efectos directos (agudos)

- Eliminación asintomática del virus, seroconversión, o ambos
- Síndromes virales agudos: enfermedad tipo mononucleosis (fiebre y mialgias)
- Leucopenia o trombocitopenia
- Neumonitis con infiltrados intersticiales pulmonares
- Infección del injerto: hepatitis, neumonitis, nefritis, miocarditis o pancreatitis
- Infección de los tejidos nativos: retina, aparato digestivo, páncreas, cerebro

Efectos indirectos (agudos y crónicos)

- Rechazo del injerto y lesión directa
- Superinfección bacteriana en el pulmón
- Inmunosupresión con desarrollo de infecciones oportunistas
- Activación del virus Epstein-Barr con producción de enfermedad linfoproliferativa
- Síndrome de conductos biliares evanescentes en el trasplante hepático
- Aterosclerosis coronaria acelerada en el trasplante cardíaco
- Bronquiolitis obliterante en el trasplante pulmonar
- Glomerulonefritis en el trasplante renal
- Desarrollo de diabetes *de novo* en el trasplante renal

Efectos tóxicos y alto costo de la medicación específica

de las causas de disfunción del injerto y pueden diferenciar la respuesta inflamatoria producida por el CMV del rechazo celular. La presencia de cuerpos de inclusión viral en biopsias hepáticas se correlaciona con enfermedad activa en la mayoría de los casos. Por el contrario, se puede detectar el CMV en cultivos de especímenes de biopsias que son negativos en la histopatología. La biopsia transbronquial, debido a su especificidad y sensibilidad superiores, es el método diagnóstico de elección ante la sospecha de neumonitis por CMV.

El método habitualmente utilizado para demostrar la presencia de viremia por CMV es la lectura del efecto citopático del virus luego de la inoculación de especímenes clínicos en monocapas de fibroblastos, estando su utilidad clínica limitada por el tiempo prolongado (una a seis semanas), que requiere la positivización del procedimiento. La técnica de *shell vial* con especímenes centrifugados aumenta hasta cuatro veces la infectividad del inóculo, lo cual hace posible revelar la presencia del virus con anticuerpos monoclonales dirigidos contra la proteína temprana de 72 KDa a las 24 a 48 horas de la inoculación. Tiene una mayor incidencia de resultados falsos negativos, en particular porque el retardo en el procesamiento de las muestras compromete severamente la sensibilidad de la técnica.

Las técnicas actuales son la detección de la antigenemia y el uso de la reacción de la polimerasa en cadena (PCR). La detección de la antigenemia se realiza con el empleo de anticuerpos monoclonales contra una fosfoproteína del virus (pp65 o antígeno estructural tardío), la cual se hace evidente en los leucocitos y monocitos tomados directamente de la capa leucocitaria, con una técnica que insume entre cuatro y seis horas. El examen está limitado a la detección del virus en los leucocitos; la demostración de una señal positiva en la tinción en el núcleo de los leucocitos indica un resultado positivo. El número de células que expresan antígeno se correlaciona semicuantitativamente con la enfermedad sintomática por CMV, y según algunos autores la presencia de más de 10^{10} células positivas precede a la enfermedad clínica en una semana.

La amplificación de ácidos nucleicos por PCR se ha convertido en un método diagnóstico disponible para el CMV, siendo utilizado en forma creciente en los trasplantes de órganos sólidos. Las técnicas de PCR pueden detectar el ADN CMV en los leucocitos de sangre periférica y en sangre total, así como el ARN CMV en los leucocitos. Aunque el CMV es un virus celular, el ADN

CMV también puede ser detectado en suero y plasma.

La utilidad del método por PCR basado en la detección del ADN CMV en los leucocitos de sangre periférica está limitada por su excesiva sensibilidad, particularmente para predecir la enfermedad. En este sentido, se ha propuesto la PCR en plasma como un método sensible, pero más específico, para predecir la enfermedad por CMV. La PCR en plasma detecta el CMV, en forma simultánea o dentro de la semana de la antigenemia. Un avance notable en la detección en plasma es que permite el reconocimiento de la viremia en pacientes con neutropenia, en los cuales no se puede realizar la detección de la antigenemia ni la PCR sobre leucocitos.

La PCR para el ADN CMV puede ser un método excesivamente sensible, y llevar al sobretratamiento cuando se utiliza como herramienta para decidir la terapia empírica, en particular en pacientes seropositivos para CMV que tienen una alta incidencia de reactivación pero una baja progresión a la enfermedad. Por otra parte, la PCR para CMV puede permanecer positiva a pesar de la terapéutica antiviral por un prolongado período de tiempo, mientras que la antigenemia se negativiza más rápidamente; esto tiene implicancias para el monitoreo y para las decisiones respecto a cuando discontinuar la terapia antiviral.

Para identificar la replicación viral activa, algunos grupos han desarrollado técnicas de amplificación del mRNA viral en leucocitos. Se ha demostrado la presencia de CMV IE mRNA en monocitos y polimorfonucleares durante la infección activa. La ausencia de mRNA circulante se asocia con una falta de síntomas asociados con el CMV, independientemente de la presencia o ausencia de ADN CMV. Es menos sensible, sin embargo que el reconocimiento del antígeno pp65 y del cultivo en *shell vial* para diagnosticar la enfermedad.

El conocimiento del estado de inmunidad para el CMV de donante y recipiente antes del trasplante permite prever que paciente desarrollará una enfermedad por CMV, pero la conjugación de donante y receptor negativo no es habitualmente posible debido a la escasez de órganos.

En los pacientes inmunocomprometidos CMV seronegativos, el mayor riesgo es la transmisión del CMV por transfusiones. El empleo de productos de la sangre CMV seronegativos ha reducido considerablemente el riesgo de infección asociada con la transfusión en estos pacientes, de un 28-57% a un 1-4%. Como consecuencia, los productos de la sangre CMV seronegativos son en la actualidad los recomendables para los recipientes de órganos sólidos. Desgraciadamente, la elevada demanda

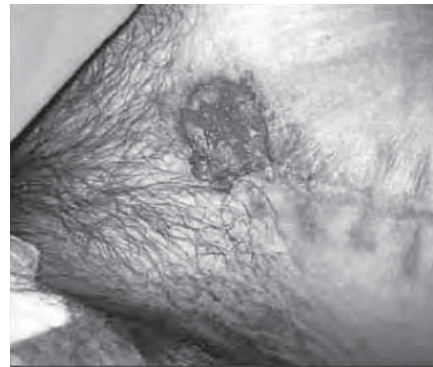
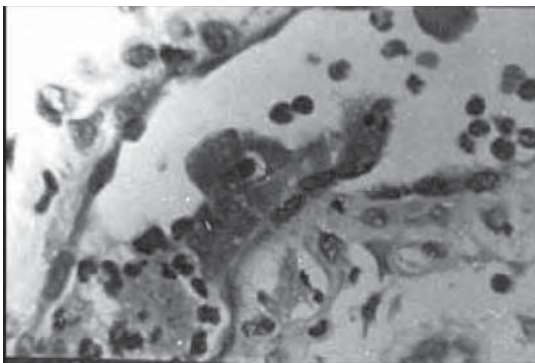


Fig. 112/2.- Lesión en el extremo de la incisión quirúrgica en un paciente con trasplante renal. La histopatología es compatible con infección por CMV.

excede la disponibilidad de sangre CMV seronegativa. El CMV es un virus intracelular, que se desarrolla en el núcleo de los leucocitos y ocasionalmente en el citoplasma. El empleo de productos de la sangre con reducción leucocitaria se ha demostrado útil para prevenir la transmisión del CMV por esta vía.

En general, dos estrategias generales pueden emplearse para prevenir la enfermedad por CMV en pacientes sometidos a trasplante de órganos sólidos. La primera estrategia, conocida como "profilaxis", consiste en la administración de antivirales o compuestos inmunológicos, inmediatamente después del trasplante, ya sea a todos los recipientes de trasplante o sólo a aquellos con alto riesgo de presentar enfermedad por CMV, tales como la combinación D+/R-. La segunda estrategia, conocida como terapia pre-emptiva, consiste en la administración de agentes antivirales luego del trasplante cuando existen evidencias de replicación viral detectada por métodos virológicos y/o moleculares.

Los regímenes profilácticos utilizados contra el CMV incluyen el empleo de antivirales como el aciclovir o el ganciclovir intravenoso y, más recientemente, el ganciclovir y el valaciclovir por vía oral; preparaciones de inmunoglobulinas hiperinmune o inespecífica o combinaciones de las terapéuticas anteriores.

Aunque se ha demostrado que el aciclovir en dosis de 3,2 g/día durante aproximadamente 100 días puede ser efectivo en la prevención del CMV en los trasplantados renales, no se ha demostrado una eficacia similar en recipientes de órganos extrarrenales. El régimen de profilaxis intravenosa con ganciclovir (5 mg/kg/día) durante cuatro semanas es el más ampliamente utilizado. El mismo ha demostrado ser útil en recipientes seropositivos, en los cuales la enfermedad por CMV se reduce del 46% al 9%. Sin embargo, este régimen es poco efectivo en pacientes D+/R-. Se ha sugerido que una terapéutica con ganciclovir de tiempo más prolongado y con menores dosis, o en días intermitentes, podría ser más efectiva. Kesten aconseja administrar ganciclovir (5 mg/kg/12 hs.) durante dos semanas, y luego una dosis de 5 mg/kg por día o tres veces por semana, por un total de 30 a 90 días. Recientemente se ha informado un resultado muy satisfactorio con el empleo oral del ganciclovir (3 g/día) en la profilaxis en recipientes de trasplante hepático, y en un grupo menor de trasplantados cardíacos y renales. El problema con el empleo del ganciclovir oral es la posibilidad de desarrollo de resistencia si se utiliza en forma masiva, y su elevado costo. Lowance y col. han comprobado que el tratamiento profiláctico con valaciclovir en dosis de 2 g por vía oral cuatro veces por día durante 90 días después del trasplante, es seguro y efectivo para prevenir la enfermedad por CMV en el trasplante renal. Paya y col., por su parte, han comprobado que 900 mg por día de valganciclovir por vía oral son igualmente efectivos que 3 gr/día de ganciclovir oral.

La llamada terapia pre-emptiva se aplica sobre estratos de población de pacientes trasplantados con alto riesgo de desarrollar enfermedad por CMV, pero antes de la aparición de la misma. La administración depende de marcadores de laboratorio o de características del paciente que identifican un subgrupo de individuos con alto riesgo de enfermar, en un momento en que la intervención terapéutica puede ser muy efectiva para evitar el proceso mórbido. Comparado con la técnica profiláctica de administrar agentes antivirales a todos los pacientes,

sólo los pacientes en riesgo reciben terapia específica. En este sentido, pocos enfermos reciben el agente antiviral, y probablemente por un periodo más corto de tiempo, existiendo ventajas en términos de costos, emergencia de cepas virales resistentes, y efectos colaterales de los medicamentos. Los exámenes de laboratorio que permiten identificar a los pacientes susceptibles incluyen el CMV DNA, AMPLICOR CMV, CMV MONITOR, o CMV RNA, o la detección de antigenemia mediante el reconocimiento de la proteína pp65. Otro grupo de enfermos susceptibles es aquel que recibe terapia antilinfocítica. Se debe administrar ganciclovir a todos los pacientes que reciben tratamiento antilinfocítico y que son CMV seropositivos o que reciben órganos de donantes CMV seropositivos.

Sobre la base de los datos disponibles, se admite que la profilaxis es la mejor estrategia para la prevención de la enfermedad por CMV en los siguientes pacientes: 1) todos los recipientes de trasplante de pulmón e intestino; 2) recipientes seronegativos para el CMV de trasplantes de corazón, hígado, riñón o páncreas de donantes seropositivos; y 3) aquellos recipientes seropositivos para el CMV de trasplantes de corazón, hígado, riñón o páncreas que reciben terapia de inducción con anticuerpos para las células T. La razón para esta estrategia es que la mayoría de estos pacientes desarrollarán en última instancia una enfermedad por CMV, por lo tanto, la aplicación de tratamiento empírico es redundante puesto que la mayoría de los individuos deberán ser tratados con agentes antivirales.

Los riesgos del método profiláctico para evitar el desarrollo de enfermedad por CMV son la resistencia a los compuestos antivirales y el desarrollo de una enfermedad tardía por CMV en recipientes seronegativos de trasplante a partir de donantes seropositivos. N. Singh ha propuesto que la enfermedad tardía por CMV en pacientes que reciben profilaxis prolongada es el resultado de la recuperación demorada de la respuesta específica de células T contra el CMV. La falta de reconstitución de la inmunidad celular específica en estos pacientes sería un factor significativo en el desarrollo subsecuente de enfermedad por CMV. La enfermedad tardía por CMV tiene una evolución más grave que la forma precoz, con mayor proporción de pacientes presentando una forma invasiva tisular de la enfermedad. La enfermedad tardía por CMV se asocia en forma independiente con el riesgo de muerte, en particular en receptores de trasplante hepático.

El tratamiento se instituye en pacientes con enfermedad sintomática, en pacientes virémicos y ante el diagnóstico de enfermedad invasiva por CMV. El ganciclovir es la droga antiviral de elección, utilizándose en dosis de 5 mg/Kg dos veces por día durante dos a cuatro semanas por vía intravenosa. La administración de gammaglobulina hiperinmune no es de rutina, excepto en pacientes con trasplante de médula ósea o con diagnóstico de neumonitis por CMV. Se debe tener la certeza de la desaparición de la viremia antes de suspender la terapia intravenosa, ya que de lo contrario se producen recaídas hasta en el 50% de los pacientes. La recaída es más común y la enfermedad más severa en presencia de compromiso del aparato gastrointestinal, sugiriendo que en este caso se requiere un tratamiento más prolongado. La resistencia del CMV al ganciclovir es rara en pacientes con trasplante de órganos sólidos, aun en aquellos que fueron sometidos a cursos prolongados de profilaxis previa al diagnóstico de enfermedad por CMV. En tales casos se debe realizar tra-

Tabla 112/2.- Drogas utilizadas para el tratamiento de la enfermedad por CMV.

Droga	IC ₅₀	Biodisponibilidad	Excreción	Dosis (CICr ≥70 ml/min)	Efectos adversos mayores
Ganciclovir	0,02-3,48 µg/ml	Escasa (6%)	Renal	5 mg IV c/12 hs	Leucopenia, anemia, trombocitopenia, alteración tests hepáticos, fiebre, rash, y efectos sobre el SNC
Valganciclovir	0,0-3,48 µg/ml	Buena (60%)	Renal	900 mg oral c/12 hs	Leucopenia, anemia, trombocitopenia, alteración tests hepáticos, fiebre, rash, y efectos sobre el SNC
Cidofivir	0,5-2,8 µM	Escasa	Renal	5 mg/kg IV una vez por semana	Nefrotoxicidad, neutropenia, iritis aguda, hipotonía ocular.
Foscarnet	50-800 µg/ml	Escasa	Renal	180 mg/kg IV c/12 hs y luego 90/120 mg/kg IV una vez por día	Nefrotoxicidad, anemia, desbalance electrolítico, náuseas, vómitos, úlceras genitales, convulsiones
Leflunomide (no aprobada por FDA)	40-60 µM		Renal	100 mg una vez por día durante 3 días y luego 20 mg/día	Citopenia, hepatotoxicidad, rash, inmunosupresión y enfermedades malignas.

tamiento con valganciclovir, foscarnet o cidofivir (Tabla 112/2).

Infecciones por virus herpes simplex (HSV). El virus del herpes simple (HSV) causa habitualmente una enfermedad por reactivación, pero también se han descrito infecciones primarias, transmitidas por contacto persona a persona o por vía del aloinjerto. En el 75% de los recipientes adultos de trasplante de riñón se reconocen anticuerpos para el virus del herpes simple; el virus permanece latente en los ganglios nerviosos sensitivos. La reactivación se caracteriza por lesiones mucocutáneas orales o genitales (Fig. 112/3), habitualmente durante el primer mes posttrasplante, en alrededor de un tercio de los adultos y 8% de la población pediátrica. La reactivación o la infección primaria pueden ocasionalmente producir neumonitis, traqueobronquitis, esofagitis, hepatitis o infección diseminada.

En las lesiones mucocutáneas se puede emplear como terapéutica el aciclovir, famciclovir o valaciclovir por vía oral; en las formas más severas de la enfermedad se debe utilizar el aciclovir intravenoso en dosis de 10 mg/kg cada ocho horas. Aunque más tóxicos que el aciclovir, el ganciclovir, cidofivir y foscarnet también son efectivos contra el HSV. El micofenolato mofetilo potencia los efectos del aciclovir.

Infecciones por virus varicella-zoster. El virus de la varicella-zoster (VZV) produce dos cuadros clínicos distintos luego del trasplante. El 90% de los recipientes adultos de trasplante de riñón son VZV seropositivos antes del trasplante, la reactivación en este grupo causa herpes zoster. El restante 10% es seronegativo y se encuentra en riesgo de infección primaria.

La reactivación localizada en un dermatoma resulta en un herpes zoster, produciéndose en un 14% de recipientes de trasplante de riñón, en un tiempo promedio de siete

meses después del trasplante (Fig. 112/4). La reactivación puede progresar desde un zoster a una infección cutánea diseminada o presentarse inicialmente como una varicela diseminada. Se ha sugerido que la forma varicelar diseminada es más común en los recipientes pediátricos.

La infección primaria por VZV se produce luego de la exposición de un recipiente seronegativo al VZV. El virus es transmitido por contacto con un individuo infectado, probablemente por vía respiratoria. Es incierto si el VZV puede ser transmitido por el injerto. La infección primaria puede presentarse en cualquier momento luego del trasplante, y aunque es rara, puede producir una infección diseminada grave caracterizada por lesiones cutáneas extensas, a veces hemorrágicas, neumonía (Fig. 112/5), encefalitis, pancreatitis, hepatitis y coagulación intravascular diseminada.

Para la varicela, el aciclovir intravenoso es la droga de elección; para el herpes zoster, se puede utilizar aciclovir oral o intravenoso, famciclovir oral o valaciclovir oral. Si bien las formas graves no son la regla, cuando se presentan deben ser tratadas con aciclovir intravenoso en dosis de 10 mg/Kg tres veces por día. No hay datos suficientes con respecto a la utilidad de la gammaglobulina hiperinmune en las formas clínicas graves, pero se debe utilizar en los pacientes con serología negativa que han sido expuestos a cualquier lesión provocada por VZV.

Infecciones por virus Epstein-Barr. La infección primaria por EBV se produce en el 70-80% de los receptores seronegativos, y la reactivación del virus en el 30-40% de los receptores seropositivos. La presencia del virus de Epstein-Barr en forma de epitomas determina la capacidad de expresar genes esenciales para la transformación de los linfocitos y para provocar enfermedades linfoproliferativas. Esta acción sería específica del EBV tipo I. En los pacientes inmunodeprimidos, los linfocitos B inmor-

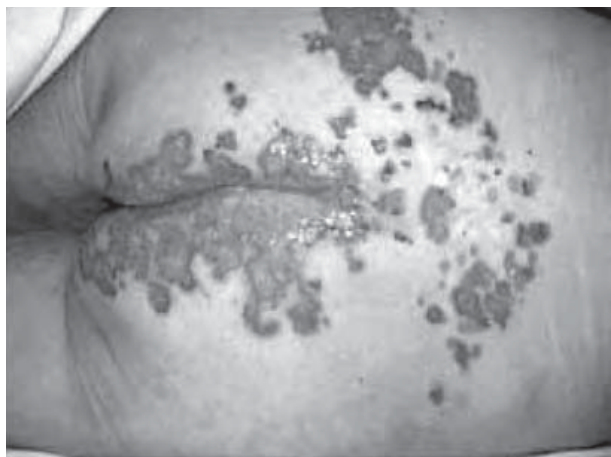


Fig. 112/3.- Herpes simplex en región perianal en paciente sometido a trasplante renal.



Fig. 112/4.- Reactivación de herpes zoster en paciente sometido a trasplante cardíaco.

talizados presentan evidencias de linfoproliferación con gran producción de factores de crecimiento e IL-6. Este hecho se vería favorecido por la coinfección con otros virus inmunomoduladores, en particular el CMV.

La incidencia de enfermedad linfoproliferativa post-trasplante (ELPT) asociada a VEB varía entre el 0,7% de la población de pacientes trasplantados renales hasta el 32% en niños con trasplante de intestino delgado. La incidencia en trasplantados de pulmón es de alrededor del 2,5%. La excreción viral es más importante en pacientes con infección primaria que en pacientes con cuadros de reactivación, teniendo esta subpoblación mayor riesgo de ELPT. Otros factores asociados con un aumento de incidencia de ELPT son el número de linfocitos infectados y transformados por VEB y la disminución de la capacidad de los linfocitos T citotóxicos como células de vigilancia. Los factores de riesgo para la ELPT incluyen la seronegatividad antes del trasplante, el trasplante en niños, el empleo de terapia antilinfocítica para el rechazo, la administración de tacrolimus más que ciclosporina para la inmunosupresión, y el estado CMV D+/R-

Las manifestaciones clínicas de la ELPT consisten en fiebre como signo único; síndrome tipo mononucleosis, con fiebre, malestar general, linfadenopatías y faringoamigdalitis; síntomas gastrointestinales que en casos graves pueden provocar sangrado, dolor abdominal, per-

foración u obstrucción; insuficiencia hepática; y alteraciones del sistema nervioso central con convulsiones o signos de foco, como consecuencia de un proceso desmielinizante.

La detección y cuantificación del ADN del virus en la sangre se ha utilizado como marcador pronóstico para el desarrollo de desordenes linfoproliferativos. Se ha comprobado que la carga de ADN EBV en el momento del diagnóstico de la enfermedad linfoproliferativa está elevada 10^3 a 10^4 veces en comparación con el nivel detectado durante la latencia. Esto ofrece la oportunidad de intervenir antes de que se desarrolle una enfermedad sintomática.

El estudio histopatológico de los ganglios puede mostrar hiperplasia reactiva inespecífica, hiperplasia plasmocítica de células B, linfoma polimórfico de células B y sarcoma inmunoblástico, siendo la forma monoclonal de peor pronóstico.

El 20% de los pacientes mejoran con la suspensión de la inmunosupresión, asociada con altas dosis de aciclovir o ganciclovir si se sospecha la presencia de replicación viral activa. Otras opciones terapéuticas incluyen empleo de anticuerpos monoclonales anticélulas B, alfa interferón, gammaglobulina intravenosa, radioterapia o cirugía si la enfermedad se halla localizada. En la actualidad se encuentra en evaluación el tratamiento con rituximab,

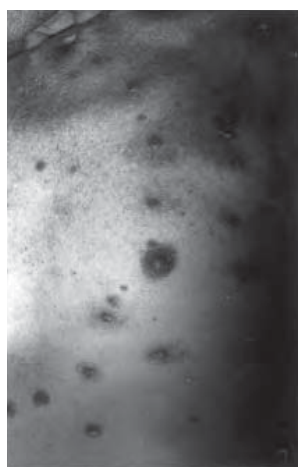


Fig. 112/5.- Varicela/zoster en paciente sometido a trasplante hepático. Se observa la neumonitis asociada a la lesión cutánea diseminada.

que es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el antígeno CD20. El mecanismo exacto por el cual elimina las células tumorales *in vivo* no es conocido, pero probablemente involucre una citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos.

Se ha descrito una asociación del VEB con el carcinoma de células escamosas, sarcoma, carcinoma del colon y del estómago, linfoma de células T, enfermedad de Hodgkin y tumores de músculo liso en recipientes de trasplante de riñón.

Herpes virus humano 6 (HHV-6). Existe evidencia creciente que sugiere que el HHV-6 puede ser un patógeno significativo en recipientes de trasplante. La invasión tisular por el virus fue documentada en recipientes de trasplante hepático. La citopenia y la neumonitis intersticial fueron las manifestaciones clínicas más frecuentemente descritas. Aunque los pacientes con forma precoz de infección por HHV-6, ocurriendo dentro del primer mes del trasplante, responden al tratamiento antiviral con resolución rápida de los síntomas, aquéllos con formas tardías presentan supresión de la médula ósea con un curso clínico prolongado. El HHV-6 puede inducir la producción de citoquinas, incluyendo interferon- α , una citoquina conocida por su neurotoxicidad. Por ello, las complicaciones neurológicas de origen desconocido luego del trasplante hepático pueden ser causadas por la infección por HHV-6.

La infección por HHV-6 se documentó como factor de riesgo para la infección subsecuente con CMV en recipientes de trasplante de hígado, en particular en aquéllos con combinación recipiente positivo/donante positivo. El HHV-6 también es una causa significativa de fiebre de origen desconocido en recipientes de trasplante. En una serie de recipientes de trasplante hepático, 27% de 45 episodios febriles fueron considerados de origen desconocido, de los cuales el 50% pudieron ser atribuidos al HHV-6. Algo similar se constató en recipientes de trasplante renal.

La variante A del HHV-6 se considera más virulenta y con mayor neurotropismo que la variante HHV-6 B. Afortunadamente, la mayoría de las infecciones en recipientes de trasplante son causadas por la variante B, siendo la depresión medular el efecto clínico más frecuentemente descrito.

En la Tabla 112/3 se indican los criterios para iniciar tratamiento de la infección por HHV-6 en recipientes de trasplante. La susceptibilidad a los antivirales del HHV-6 es similar a la del CMV. El virus es poco sensible al aciclovir, pero es sensible al ganciclovir (IC_{50} de 1,0 a 2,5 $\mu\text{mol/l}$) y al foscarnet (IC_{50} de 49 a 67 $\mu\text{mol/l}$). El tratamiento de elección es el interferon- α , que no es una opción en pacientes trasplantados debido a la inducción de rechazo.

Herpes virus 8 (HHV-8). En pacientes trasplantados,

el herpesvirus humano 8 se asocia con el desarrollo de sarcoma de Kaposi y eventualmente linfoma efusivo primario y algunas formas de la enfermedad de Castleman. La infección y reactivación de la infección por HHV-8 puede ocurrir en los pacientes inmunosuprimidos. Existe también evidencia de la transmisión por el órgano trasplantado del HHV-8 en estas circunstancias. La detección de anticuerpos en pacientes en lista de espera de trasplante puede ser útil para identificar a aquellos con alto riesgo de desarrollo de sarcoma de Kaposi.

El ADN del HHV-8 ha sido detectado en todas las muestras cutáneas y viscerales de recipientes trasplantados renales que sufrieron sarcoma de Kaposi. La remisión del sarcoma puede ser inducida reduciendo o cesando la inmunosupresión. Otros tratamientos son la talidomida y la antraciclina liposomal. Trabajos recientes informan la remisión de las lesiones cutáneas en trasplantados renales con el empleo de sirolimus, un inmunosupresor con acción inhibitoria de la angiogénesis.

Virus de la hepatitis C. En la actualidad, la cirrosis relacionada con el virus de la hepatitis C (HCV) es la indicación más frecuente del trasplante hepático en muchos países. En contraste con otras indicaciones de trasplante hepático tales como la cirrosis inducida por alcohol, la enfermedad colestática del hígado o la cirrosis criptogénica; la recurrencia de la infección, definida por niveles detectables de HCV RNA, es un fenómeno casi universal.

En forma característica, los niveles séricos de HCV RNA aumentan rápidamente desde la segunda semana del trasplante, alcanzando su máximo en 1-3 meses, alcanzando al año del trasplante niveles que son 10 a 20 veces más elevados que los niveles medios pretrasplante. Los niveles de viremia al año postrasplante habitualmente alcanzan un plateau de 1-2 log más altos que los niveles pretrasplante.

La reinfección del hígado trasplantado se reconoce a nivel virológico ya sea por un aumento de los niveles séricos de HCV RNA o por la detección del HCV RNA en el injerto. En el suero, el RNA se ha reconocido tan tempranamente como 48 horas después del trasplante, y la expresión de antígenos HCV en los hepatocitos alrededor de los 10 días del trasplante en el 25% de los pacientes.

La observación clínica y los análisis evolutivos indican que la progresión histológica de la hepatitis C crónica es más agresiva luego del trasplante hepático, y en muchos estudios, se asocia con una reducción de la sobrevida del paciente y del injerto en comparación con pacientes trasplantados no HCV.

La recurrencia de la infección HCV se caracteriza por la progresión a la cirrosis en 6-23% de los pacientes en una media de 3-4 años luego del trasplante, con una probabilidad acumulativa de desarrollar cirrosis del injerto estimada en 30% a los cinco años, en comparación con el 5% en la población no trasplantada. En forma simi-

Tabla 112/3. Criterios para iniciar tratamiento de la infección por HHV-6 en recipientes de trasplante

Documentación de una infección activa por un resultado positivo en alguno de los siguientes tests:

Aislamiento del HHV-6 en cultivo celular de la sangre, fluidos orgánicos o tejidos

PCR positiva para el HHV-6 utilizando un espécimen acelular tal como LCR, material de lavado broncoalveolar, plasma de médula ósea o suero

Tinción inmunohistoquímica positiva en un espécimen de biopsia tisular o material citológico

Prueba de *cell vial* rápido sobre células blanco (MRC-5 fibroblastos)

Presencia de una de las tres manifestaciones clínicas documentadas de la infección por HHV-6: supresión de la médula ósea, neumonitis o encefalitis.

lar, la velocidad de progresión de la descompensación hepática a la muerte luego del desarrollo de cirrosis en pacientes trasplantados infectados con HCV es acelerada en comparación con pacientes inmunocompetentes no trasplantados infectados con este virus. Aproximadamente 10-25% de los pacientes con enfermedad recurrente mueren o requieren trasplante dentro de los cinco años del trasplante original.

Existen escasas evidencias que la reinfección precoz del implante y el subsiguiente aumento en los niveles de HCV necesariamente se asocien con un aumento de las enzimas hepáticas. La hepatitis se hace más evidente a los 1-3 meses del trasplante, cuando todos los pacientes son HCV RNA positivos en el suero y el antígeno HCV core puede ser detectado en más del 90% de los especímenes de biopsia.

En general, existen tres formas de enfermedad HCV postrasplante: recurrencia aguda, recurrencia crónica, y una rara forma de enfermedad colestática primaria denominada hepatitis colestática fibrosante. En el primer escenario, la biopsia se caracteriza por infiltrados lobulares, varios grados de necrosis hepatocítica e infiltración grasa característica de la infección aguda HCV en la población no trasplantada. La patente enzimática incluye elevaciones moderadas de la alanina aminotransferasa y de la bilirrubina total. Esta injuria puede evolucionar en el tiempo a una hepatitis crónica con significativos infiltrados portales y lobulares, varios grados de necrosis hepatocítica y bandas de fibrosis porta-porta. La respuesta inmune en la infección crónica recurrente simula la de la infección crónica en los pacientes inmunocompetentes: una respuesta progresiva no específica Th1 con apoptosis y compromiso de las vías de fibrosis.

Se debe tener en cuenta que el aumento de las enzimas hepáticas carece de sensibilidad y especificidad (rechazo, isquemia, infecciones oportunistas, etc.) en el postoperatorio del trasplante hepático. Aproximadamente 20-30% de los pacientes con infección y enfermedad recurrente HCV presentan niveles normales persistentes de alanina aminotransferasas en el suero y nunca desarrollan una patente bioquímica de hepatitis clínica en el periodo postrasplante. El diagnóstico de infección HCV postrasplante puede ser dificultoso ya que se admite que los tests de reconocimiento de anticuerpos (EIA1, EIA2 y RIBA2) pueden presentar una tasa de falsos negativos de hasta el 30%. Se deben utilizar métodos destinados a la detección del ARN viral en el suero, habiéndose descrito una técnica por PCR y una técnica denominada b-ADN (*branched-chain DNA*), que constituyen métodos altamente sensibles para la detección de la infección postrasplante.

Recientemente se ha enfatizado la importancia de las biopsias por protocolo en esta población ya que muchos pacientes con enfermedad recurrente no serán diagnosticados correctamente si se asume una correlación clínica con las transaminasas normales.

El curso de la infección por HCV en el periodo postrasplante es muy variable y poco conocido; sin embargo, una serie de factores predictivos de riesgo se han asociado con una forma más agresiva de infección. El primer Internacional Liver Transplant Society Consensus Panel para el diagnóstico y manejo de la infección HCV postrasplante ha definido varias categorías de factores de riesgo: pretrasplante, postrasplante, relacionados con el recipiente, con el virus, y otros. Este grupo identificó la edad avanzada del receptor, el sexo femenino, la se-

veridad de la enfermedad antes del trasplante, y la raza (asiática, afro-americana) como factores que limitan la supervivencia. Uno de los factores más consistentes asociados con la progresión a la fibrosis parece ser el uso de donantes mayores. Otros factores incluyen el hígado graso y el prolongado tiempo de isquemia. La presencia de una carga viral elevada en el momento del trasplante se ha asociado con mala evolución. Otros factores del genotipo viral (1b y cuasi-especies) no parecen desempeñar un rol importante en la progresión a la fibrosis. El impacto del régimen de inmunosupresión es de mucho interés; sólo el uso de bolos de esteroides y de anticuerpos monoclonales parece tener una clara relación negativa con la severidad de la recurrencia del HCV. Informes recientes sugieren que la recurrencia de la infección HCV se produce más rápido y es más agresiva en la población de recipientes de órganos de donantes vivos en comparación con aquellos que reciben hígados cadavéricos.

Al momento actual no existe ningún estudio controlado definitivo que determine el método óptimo para evitar o tratar la recurrencia de la infección por HCV luego del trasplante hepático. Se han utilizado varias medidas para encarar este problema: terapéutica antiviral pretrasplante, terapéutica pre-emptiva en el periodo postrasplante inmediato, y terapéutica postrasplante cuando se reconoce la recurrencia. Las drogas utilizadas han sido el interferón y el interferón pegilado, con o sin ribavirina.

La terapéutica pretrasplante probablemente quede limitada a pacientes cirróticos Child A o B que puedan tolerar los efectos colaterales de las drogas. La terapéutica pre-emptiva luego del trasplante hepático se sustenta en el hecho que el interferón es más efectivo en pacientes con baja carga viral, aunque su aplicabilidad es dificultosa y su eficacia baja. La estrategia más aplicable es el tratamiento de la enfermedad establecida con interferón pegilado y ribavirina, aunque se admite que se requieren estudios más completos para definir la relación costo-efectividad y la aplicabilidad de este régimen. Un régimen razonable consiste en iniciar interferón pegilado al 50% de la dosis calculada por peso y aumentarla, si se tolera, a la dosis máxima en un periodo de semanas. La ribavirina debe iniciarse a una dosis de 400 mg dos veces por día y ajustada en base a la función renal y a la tolerancia hematológica. Los efectos colaterales tales como la anemia, leucopenia y depresión pueden ser controlados con eritropoyetina, factores estimulantes de colonia y antidepresivos.

Virus de la hepatitis B. Se ha documentado una recurrencia de la hepatitis por virus B (HBV) en el 78 al 90% de los pacientes que han recibido trasplante hepático como consecuencia de una enfermedad por HBV. El HBV afecta en forma adversa al paciente y al injerto; a los tres años, sobreviven sólo el 54% de los pacientes con recurrencia del HBV contra el 83% de los que permanecen negativos para el antígeno de superficie. La recurrencia de la hepatitis inducida por el HBV habitualmente se observa dentro de los primeros seis meses luego del trasplante hepático, con una rápida transición a una hepatitis crónica activa en 9-12 meses y a la cirrosis en los dos o tres años que siguen al trasplante.

Los pacientes con cirrosis por HBV que son elegibles para trasplante pueden ser divididos en dos categorías: aquellos con alto riesgo de re-infección y aquellos con bajo riesgo de re-infección. La categoría de alto riesgo incluye a aquellos pacientes cirróticos que son HBeAg-

positivos, o HbeAg-negativos pero con niveles detectables en suero de HBV DNA, y aquellos que desarrollan resistencia a la lamivudina antes del trasplante. Los de bajo riesgo incluyen aquellos con HBV fulminante, coinfección con hepatitis D, pacientes cirróticos que son HbeAg-negativos con niveles no detectables de HBV DNA y aquellos que bajo terapéutica con lamivudina presentan niveles indetectables de HBV DNA. La clave de la clasificación es la detección de HBV DNA.

La inmunoglobulina específica con altos títulos contra el HBV (HBIg) reduce en forma efectiva la incidencia de hepatitis inducida por el HBV del 76% al 19%. Se han propuesto varios protocolos con una variedad de esquemas de dosis para la HBIg, pero la práctica corriente es administrar 10.000 UI por día durante la primera semana luego del trasplante y luego con intervalos de tres a cuatro semanas. El objetivo es alcanzar niveles séricos de >100 UI, aunque en algunos centros se considera que lo ideal es >500 UI. La duración del tratamiento podría ser por vida, debido a que la discontinuación luego de 6-12 meses se asocia con una alta incidencia de recurrencia. Un hecho a considerar es el elevado costo del tratamiento. Debido a que el 30% de los pacientes trasplantados no virémicos desarrollan recurrencia de la infección HBV en el injerto a pesar del tratamiento con HBIg, se han propuesto medidas preventivas adicionales.

La lamivudina o 3TC, un análogo nucleósido, presenta actividad antiviral a través de la inhibición de la ADN-polimerasa del HBV. Varios ensayos han demostrado la seguridad y eficacia de la lamivudina tanto en el tratamiento de la infección crónica HBV como en la profilaxis de la recurrencia luego del trasplante. A pesar de esto, los resultados de seguimiento han demostrado la aparición de cepas resistentes y reinfección del injerto hasta en el 36% de los casos.

Dada la incidencia de recurrencia con un solo agente, varios centros han investigado una combinación de HBIg y lamivudina como régimen profiláctico contra la recurrencia del HBV luego del trasplante. La razón para la combinación surge de las consideraciones teóricas que sugieren que un efecto sinérgico reduce la presión de selección para la emergencia de cepas virales resistentes. La inhibición de la replicación viral con lamivudina puede reducir la posibilidad que una alta carga viral supere la capacidad de unión de la HBIg, permitiendo un clearance viral más rápido. Por otra parte, la inmunidad humoral provista por la HBIg puede confinar al virus a sitios extrahepáticos, donde la replicación viral no es tan eficiente, disminuyendo la posibilidad de que surjan cepas resistentes a la lamivudina. En el momento actual, la combinación de HBIg con lamivudina es el *standard of care* para la profilaxis de la reinfección con HBV.

El adefovir (ADV) se ha utilizado en pacientes trasplantados por más de dos años y recientemente se han publicado los resultados de un estudio internacional (Schiff y col.). El ADV es activo contra las cepas resistentes a la lamivudina de HBV y este estudio informa los resultados del empleo de la droga en 196 pacientes que desarrollaron cepas resistentes del virus a la lamivudina luego del trasplante. El 34% de los pacientes fue capaz de eliminar el HBV DNA viral del suero, el 49% de los pacientes tuvo un retorno a lo normal de las aminotransferasas, y el 90% demostró una mejoría en el score CPT. Estos datos sugieren que las cepas lamivudina resistentes del HBV podrían no constituir una clara contraindicación al tras-

plante, existiendo una estrategia efectiva para el control de las mismas luego del implante.

Los recipientes de trasplante que no son inmunes para el HBV deben recibir la vacuna respectiva antes del trasplante. Los pacientes previamente vacunados que tienen antígeno de superficie para hepatitis B negativo deben ser evaluados anualmente para anticuerpos anti-HBV y deben recibir refuerzos cuando el título disminuye a <10 mIU/mL. No deben ser utilizados órganos de donantes que son positivos para el antígeno de superficie HBV.

Infecciones por virus BK. El virus BK es un virus polio-ma humano que tiene particular significación en la población de trasplantados renales. La infección sintomática es relativamente exclusiva de esta población y puede simular al rechazo agudo clínica y patológicamente. La nefropatía BK resulta en una disfunción renal permanente significativa en la mayoría de los casos y se asocia con un riesgo del 50% de pérdida del injerto. Hasta el 80% de los adultos tienen evidencia serológica de una infección previa con este virus, que permanece latente en las células epiteliales renales. La reactivación de la infección a partir de tejidos del donante o del recipiente puede producirse luego del trasplante renal, lo que se evidencia por una declinación de la función del injerto, nefritis intersticial simulando un rechazo agudo, estenosis ureteral o cistitis hemorrágica. El diagnóstico se realiza por biopsia renal con tinción inmunohistoquímica, aunque en la citología de orina se pueden identificar "*decoy cells*" y la reacción de PCR para la detección de ADN viral en sangre puede ser útil.

El factor de riesgo más reconocido para esta infección es un alto nivel de inmunosupresión, especialmente con los inmunosupresores más potentes, tacrolimus y micofenolato. La primera línea de tratamiento consiste en la disminución de la inmunosupresión. La leflunomida y las bajas dosis de cidofovir se han informado como beneficiosas en pacientes con infección persistente y disfunción renal.

Adenovirus. Los adenovirus (AdV) son virus ADN que producen una gran variedad de síndromes clínicos en los humanos. En general producen una enfermedad autolimitada respiratoria, gastrointestinal o conjuntival, siendo las infecciones más frecuentes en niños, individuos que viven en ámbitos cerrados y en inmunodeprimidos. La transmisión puede ocurrir por vía inhalatoria, inoculación conjuntival directa, exposición fecal-oral o a tejidos o sangre infectada. El periodo de incubación varía entre dos días y dos semanas. En los recipientes de trasplante, la infección por AdV se asocia tanto con infección de *novo*, particularmente en la población pediátrica, como con la reactivación de una infección latente. La incidencia de estas infecciones en los recipientes de trasplante de órganos sólidos es muy poco conocida.

La infección en recipientes de órganos sólidos es variable, habiéndose descrito cistitis hemorrágica, nefritis, neumonía, hepatitis, enterocolitis y enfermedad diseminada. En recipientes de hígado la infección con el AdV tipo 5 resulta en hepatitis, mientras que los serotipos 1 y 2 se presentan en general como neumonía. En recipientes de pulmón, la neumonía por adenovirus se asocia con pérdida del injerto, muerte o progresión a la bronquiolitis obliterans. Sobre la base de los datos disponibles, no es claro cual paciente requiere tratamiento. Como con otras infecciones graves, en pacientes con infección documentada la inmunosupresión debe ser reducida al mínimo po-

sible. El cidofovir, a pesar de su toxicidad, es el agente con mayor actividad *in vitro* e *in vivo* para el tratamiento de pacientes con enfermedad documentada.

Virus JC. El virus JC es el causal de la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), una enfermedad desmielinizante progresiva con alta mortalidad. La evolución es subaguda, apareciendo la mayoría de los casos en los dos primeros años que siguen al trasplante. Clínicamente se manifiesta por hemiparesia, apatía, confusión y menos frecuentemente convulsiones. Los estudios por imágenes demuestran lesiones desmielinizantes asimétricas, de localización subcortical. El diagnóstico puede efectuarse por PCR en líquido cefalorraquídeo o por biopsia cerebral, donde se evidencia destrucción de los oligodendrocitos. El tratamiento se basa en la disminución de la inmunosupresión y el eventual empleo de drogas antivirales como el cidofovir o la adenina arabinósida.

Virus de la inmunodeficiencia humana (HIV). Hasta hace algunos años, la serología positiva para HIV se consideraba una contraindicación absoluta para el trasplante de órganos, pero desde la introducción de la terapéutica altamente efectiva para esta infección (HAART), la situación cambió, motivo por el cual se realizan con mayor frecuencia trasplantes renales y hepáticos en esta población. Los pacientes presentan una sobrevida a tres años similar a la de los pacientes HIV negativos.

Para incluir a estos pacientes en lista de trasplante, se deben cumplir las siguientes pautas:

1. CD4 >200 cel/mm³ para trasplante renal y >100 cel/mm³ para trasplante hepático.
2. Carga viral <50 copias/ml durante al menos seis meses.
3. En tratamiento antiretroviral estable durante los últimos tres meses o pacientes con carga viral no detectable sin tratamiento.
4. Ausencia de infecciones oportunistas en los últimos seis meses, excepto esofagitis por *Candida* susceptible, neumonía por *P. jiroveci* cuando es primera manifestación de SIDA o tuberculosis curada.
5. Ausencia de cualquier neoplasia excepto cáncer anogenital *in situ*, cáncer de piel adecuadamente tratado, tumores sólidos tratados libres de enfermedad por cinco años, hepatocarcinoma con criterio de trasplantabilidad o sarcoma de Kaposi cutáneo.
6. En pacientes que hayan padecido tuberculosis, neumonía por *P. jiroveci* o candidiasis esofágica, se requiere recuento de CD4 >200 cel/mm³.

En estos pacientes se deben tener en cuenta las importantes interacciones que existen entre los inmunosupresores y las drogas antiretrovirales, requiriéndose una estrecha colaboración entre los profesionales que asisten la parte infectológica y los integrantes del equipo de trasplante.

Infecciones micóticas

Entre el 8 y el 15% de los recipientes de órganos pueden presentar infecciones micóticas. Más del 80% de las mismas se producen en los primeros tres meses que siguen al trasplante. La colonización fúngica, el tiempo prolongado de cirugía, la asistencia respiratoria mecánica, el empleo de nutrición parenteral, los múltiples tratamientos anti-rechazo, el retrasplante, el volumen de sangre transfundida, la diabetes, el empleo prolongado de antibióticos, la leucopenia, la edad avanzada y la infección por CMV y por herpes virus 6 se han reconocido como factores de riesgo para las infecciones micóticas invasivas en estos pacientes.

Se han citado múltiples factores de riesgo para infecciones fúngicas luego del trasplante de órganos sólidos, propias de los periodos preoperatorio, intraoperatorio y posoperatorio (Tabla 112/4).

Las especies de *Aspergillus* y *Candida* constituyen patógenos significativos en la población de trasplantados de órganos sólidos. En comparación con los recipientes de trasplante cardíaco, pulmonar o de pulmón-corazón, en los cuales la incidencia de infección por *Aspergillus* es más elevada que por *Candida*, más de la mitad de las infecciones fúngicas invasivas observadas en recipientes de trasplante renal o hepático son causadas por organismos del género *Candida*. El resto son causadas por *Aspergillus*, *Cryptococcus*, hongos dimórficos y otros hongos oportunistas.

Dentro de las especies *Aspergillus*, los más frecuentemente implicados en los pacientes trasplantados son el *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger* y *Aspergillus terreus*. Los casos deben ser definidos utilizando modificaciones del Mycoses Study Group Criteria. Un caso *definitivo* debe ser definido por una enfermedad clínicamente compatible acompañada por una biopsia tisular con aislamiento de especies de *Aspergillus* en cultivo y o un examen histopatológico que muestre hifas compatibles con el organismo. Un caso *probable* se define como un cuadro clínico compatible incluyendo neumonía, infiltrados cavitarios o nódulos, signos de sinusitis, hemoptisis o dolor pleurítico en un paciente con riesgo de aspergillosis invasiva que tiene un cultivo positivo para una especie de *Aspergillus* en lavado broncoalveolar, o dos cultivos de esputo positivos, o una tinción citológica. Los signos radiográficos tales como el signo del halo o el signo de la media luna en la tomografía de tórax, y la detección del antígeno de *Aspergillus* en suero o lavado broncoalveolar también se considera criterio para una enfermedad clínicamente compatible. Los casos *posibles* se basan en características clínicas incluyendo nuevos infiltrados pulmonares en un paciente de alto ries-

Tabla 112/4.- Factores de riesgo para el desarrollo de infecciones micóticas luego del trasplante hepático.

Preoperatorio	Intraoperatorio	Posoperatorio
Severidad de la enfermedad de base	Prolongado tiempo operatorio	Prolongada estadía en UTI o en el hospital
Hepatitis fulminante	Infusión de grandes cantidades de sangre	Prolongado uso de antibióticos
Insuficiencia renal	Anastomosis colédoco-yeyunal	Insuficiencia renal
Anemia		Complicaciones quirúrgicas
Infecciones micóticas previas		Complicaciones vasculares
		Terapia antirrechazo específica
		Infección por CMV y herpes 6
		Reoperaciones
		Retrasplante
		Infecciones bacterianas

go pero sin documentación de evidencia micológica de infección invasiva por *Aspergillus*.

La infección micótica invasiva se produce en el 15 al 35% de los recipientes de trasplante pulmonar, siendo el *Aspergillus* el responsable de más del 50% de las mismas. Este hongo habitualmente se adquiere en la comunidad, aunque también puede adquirirse a partir de la exposición a construcciones dentro del ambiente hospitalario. Las puertas de entrada son los pulmones, senos nasales y la piel. La infección por *Aspergillus* afecta al 0,7% de los recipientes de trasplante renal y al 2 al 6% de los trasplantados hepáticos. La mayoría de las infecciones causadas por *Aspergillus* spp ocurren en los primeros tres meses que siguen al trasplante.

Cuando se produce la infección tisular, la invasión de los vasos sanguíneos es la regla, explicando los tres hallazgos cardinales de la aspergillosis invasiva en los pacientes trasplantados: infarto tisular, hemorragia y diseminación con siembra metastásica. En el 70% de los casos el cuadro se caracteriza por malestar general, tos, fiebre, dolor pleurítico, hemoptisis e hipoxemia, tratándose de una neumonitis necrotizante con invasión vascular con micro y macroinfartos. La traqueobronquitis ulcerativa o pseudomembranosa es una entidad observada exclusivamente en receptores de trasplante pulmonar, siendo de relativo buen pronóstico. Los hallazgos en la radiografía de tórax incluyen opacidades nodulares, infiltrados intersticiales, enfermedad cavitaria o una patente similar a la embolia de pulmón.

Desde el pulmón, el *Aspergillus* se puede diseminar a cualquier órgano, incluyendo el cerebro, hígado, bazo, riñón, corazón, pericardio, vasos sanguíneos, tracto digestivo y otros. Las manifestaciones clínicas de la forma neurológica incluyen alteraciones del estado mental, depresión difusa del SNC, convulsiones, ACV febril y cefaleas. La TAC de cráneo revela lesiones de baja densidad con mínimo refuerzo por el contraste.

Aunque los métodos rutinarios de laboratorio (evaluación histológica por microscopía y cultivos) pueden detectar en forma efectiva la mayoría de las infecciones micóticas, el fracaso en diagnosticar las infecciones invasivas por *Aspergillus* en forma temprana constituye una limitación mayor de estos métodos. El hallazgo de *Aspergillus* en cultivos es altamente predictivo de aspergillosis invasiva en los recipientes de trasplante hepático y cardíaco; sin embargo, una proporción significativa de recipientes de trasplante con aspergillosis invasiva no tienen cultivos positivos antes de la muerte. Aunque la aparición de infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax no es específica para el diagnóstico de aspergillosis pulmonar, la tomografía de tórax de alta resolución puede mostrar signos característicos y permitir un diagnóstico temprano de la infección. La tomografía de tórax sistemática ha probado ser de valor para el diagnóstico precoz de la aspergillosis invasiva en los pacientes neutropénicos febriles.

El enzimoimmunoensayo con *Platelia Aspergillus* es un método para detectar el galactomannan del hongo en el suero humano. El galactomannan es un componente polisacárido de la pared celular de las especies de *Aspergillus* que es liberado en la circulación durante el crecimiento del hongo en los tejidos. Un examen de ELISA permite detectar el compuesto en el suero. Este ensayo para el diagnóstico de la aspergillosis, de reciente aplicación, es sensible (71%) y específico (89,2%) para casos

probados de aspergillosis invasiva. Un resultado negativo no descarta el diagnóstico, debiendo repetirse el test si se sospecha la enfermedad. Este ensayo no es tan útil en pacientes no neutropénicos, en aquellos que reciben agentes antimicóticos, en los niños y en recipientes de trasplante de órganos sólidos. Por otra parte, múltiples informes han documentado la aparición de resultados falsos positivos en pacientes que están recibiendo piperacilina-tazobactam.

La aspergillosis invasiva se asocia con una elevada mortalidad. En una serie de 1.209 casos de aspergillosis en 24 centros médicos, el 62% de los pacientes habían muerto dentro de los tres meses de presentar un cultivo positivo (Perfect J. y col.). En la aspergillosis invasiva, la mortalidad supera al 85%.

Durante décadas, la droga de elección para el tratamiento de la aspergillosis invasiva fue la anfotericina B deoxicolato en dosis de 1 a 1,5 mg/Kg/día, junto con la extirpación quirúrgica de la lesión si ello es posible. El uso de la anfotericina B se asocia con nefrotoxicidad en los recipientes de trasplante que reciben a su vez ciclosporina o tacrolimus, y hasta el 18% pueden requerir hemodiálisis. A pesar de su elevado costo, muchos autores aconsejan el empleo de las preparaciones liposomales de anfotericina como primera línea de terapéutica en la aspergillosis invasiva, debido a su menor potencial de nefrotoxicidad. El itraconazol no es recomendable como terapéutica de primera línea, aunque la preparación en jarabe de ciclodextrina podría ser útil como droga de segunda línea.

El voriconazol es un triazol de amplio espectro de nueva generación, que es activo *in vitro* contra distintas especies de hongos, incluyendo las especies *Aspergillus*. Herbrecht y col. realizaron un estudio randomizado, no ciego, utilizando voriconazol (dos dosis de 6 mg/kg en el día 1 y luego 4 mg/kg dos veces al día por al menos siete días, seguidos por 200 mg por vía oral dos veces por día) o anfotericina B deoxicolato en las dosis habituales. Luego de 12 semanas de tratamiento, se observó una respuesta parcial o completa en el 52,8% de los pacientes que recibieron voriconazol y en el 31,6% de aquellos que recibieron anfotericina. La sobrevida a las 12 semanas fue del 70,8% y 57,9%, respectivamente. En vista de la magnitud de estas diferencias, muchos autores han concluido que el voriconazol sería la droga de primera elección para el tratamiento de la aspergillosis invasiva. En las formas refractarias al tratamiento con una sola droga, se han intentado diversas combinaciones, de la cual la recomendable en la actualidad sería la de voriconazol con caspofungina.

Dentro de la especie *Candida*, la *Candida albicans* es el agente etiológico más común, pero también se han aislado en pacientes inmunodeprimidos *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida krusei* y *Torulopsis glabrata*. La *Candida* sp. provoca en general lesión mucocutánea de cavidad oral (Fig. 112/6), esófago, intertrigos cutáneos y candidiasis vaginal. Cuando se localiza en el aparato urinario puede asociarse con un proceso obstructivo producido por la llamada bola fúngica. La candidiasis diseminada generalmente es de tipo nosocomial, accediendo al organismo a través de los catéteres venosos.

En el trasplante hepático y pancreático, la *Candida albicans* puede producir infección intraabdominal, en general como resultado de la disrupción quirúrgica del tracto gastrointestinal y biliar o por sobrecrecimiento re-



Fig. 112/6.- Mucosis oral diseminada en paciente sometido a trasplante renal.

lacionado con la administración de antibióticos. Las manifestaciones incluyen abscesos abdominales, colangitis recurrente asociada a estenosis de la vía biliar, peritonitis y candidemia. Debido a la relación de las especies de *Candida* con los procedimientos quirúrgicos e invasivos, la mayoría de las infecciones se producen durante el periodo postrasplante inmediato. El diagnóstico requiere el cultivo de sitios normalmente estériles: sangre, fluido de absceso, tejidos y orina.

La candidiasis mucocutánea puede ser tratada con antifúngicos tópicos o sistémicos, con nistatina en forma tópica o fluconazol en candidiasis oral, esofágica y vaginal. El tratamiento de la candiduria puede realizarse con anfotericina B en forma tópica o endovenosa en dosis bajas, o con fluconazol. En estos casos se debe excluir sistemáticamente la presencia de una bola fúngica con ecografía renovesical. La candidiasis invasiva se debe tratar con anfotericina B en dosis de 0,5 a 0,7 mg/Kg/día y en infecciones severas la dosis se puede aumentar hasta 1 mg/Kg/día, debiendo mantenerse el tratamiento durante dos a cuatro semanas o hasta completar una dosis total de 1 a 1,5 gramos. En la fungemia secundaria a catéteres endovenosos los mismos deben ser retirados. Como tratamiento alternativo se puede utilizar el fluconazol en dosis de 400-800 mg/día, o la caspofungina. Esta última no se recomienda utilizar asociada a la ciclosporina por el riesgo potencial de hepatotoxicidad.

El *Cryptococcus neoformans* es el agente causal más común de infección del sistema nervioso central en los pacientes trasplantados. La incidencia reportada es de 2,4% en trasplante hepático, 2% en trasplante pulmonar, 3% en trasplante cardíaco, y 2,8% en trasplante renal. La criptococosis ocurre en una media de 1,6 años luego del trasplante, aunque se han documentado casos hasta 12 años luego de la operación. El tiempo de inicio varía significativamente en los distintos tipos de trasplante, siendo precoz en el trasplante pulmonar y muy tardío en el trasplante renal. En el 55% de los pacientes el sistema nervioso central es el único lugar de la infección por *C. neoformans*; el 13% tienen lesiones en piel, tejidos blandos o aparato osteoarticular, y el 6% presentan infección pulmonar aislada (Fig. 112/7). Los pacientes que reciben tacrolimus como inmunosupresor presentan mayor tendencia a desarrollar infección cutánea y osteoarticular y menor tendencia a desarrollar infección del sistema nervioso central. Muchos pacientes se presentan con una meningitis subaguda en el periodo tardío postrasplante. Los síntomas de compromiso del SNC incluyen cefaleas, pérdida de memoria, desorientación, confusión, disfasia, debilidad muscular, temblor, incontinencia urinaria, cambios de conducta; pueden existir signos neurológicos focales o convulsiones. El LCR puede ser normal, o presentar elevación de las proteínas y disminución de la glucosa con pocos elementos. El diagnóstico se realiza por la detección del hongo en LCR con tinción de tinta china o rojo congo, o por la presencia de antígeno criptocócico en sangre o LCR. El cultivo es muy dificultoso.

El compromiso cutáneo en la criptococosis puede evidenciarse por úlceras, pápulas acneiformes o pústulas, edema subcutáneo, granulomas, abscesos o celulitis. El diagnóstico se debe confirmar por biopsia con examen histopatológico, tinción y cultivo. En el hombre, focos de infección dentro de la glándula prostática pueden ser el origen de una diseminación hematogena.

La mortalidad en recipientes de trasplante con infección criptocócica es del 42%, alcanzando al 49% cuando existe compromiso del sistema nervioso central.

La terapéutica de elección es la anfotericina B (0,70 mg/kg/día) más 5-fluorocitosina (100 mg/kg/día) durante dos semanas, seguido por fluconazol 400 mg/día por un mínimo de 10 semanas. En las formas sin compromiso del sistema nervioso central se puede utilizar solamente fluconazol 200-400 mg/día durante seis a doce meses o más si el estado neto

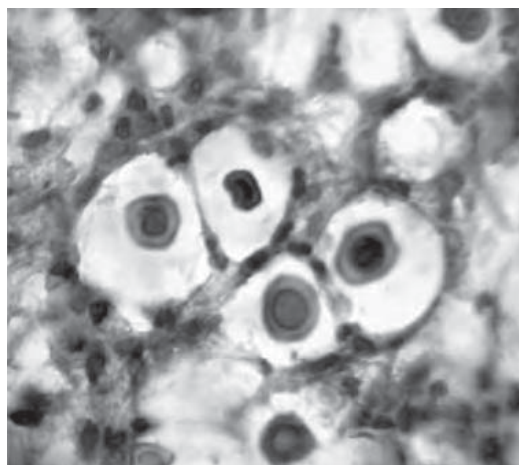


Fig. 112/7.- Criptococosis pulmonar en paciente con trasplante renal.

de inmunosupresión así lo requiere.

El *Pneumocystis jiroveci* es un hongo que se encuentra en los tejidos infectados en forma de quiste y de trofozoito, la forma infectante es mal conocida y la infección por lo general se limita al pulmón. La incidencia específica de ataque por órgano implantado de la neumonía por *P. jiroveci* varía desde menos del 4% en recipientes de trasplante cardíaco y renal, al 11% en recipientes de trasplante hepático, y al 33% en recipientes de trasplante corazón-pulmón. La mortalidad atribuible de la neumonía por *P. jiroveci* alcanzó al 18% en las series más recientes. Dos grupos de pacientes presentan un riesgo particular de infección: los que se encuentran en el periodo de uno a seis meses postrasplante con infección concomitante por virus inmunomoduladores, particularmente CMV; y aquellos que han superado los seis meses del trasplante pero que se encuentran en tratamiento con dosis elevadas de inmunosupresores.

Usualmente el curso clínico es de presentación subaguda, las principales manifestaciones clínicas consisten en febrícula, tos seca, disnea, escasos hallazgos semiológicos e hipoxemia severa que contraste con un buen estado clínico. El laboratorio demuestra leucocitosis moderada con un aumento de la LDH e hipoxemia. La radiografía de tórax presenta infiltrados difusos intersticiales bilaterales a predominio bibasal.

El diagnóstico de infección por *P. jiroveci* se realiza mediante el reconocimiento del parásito por tinción de Grocott, en especímenes de lavado broncoalveolar. Existen técnicas de diagnóstico rápido con anticuerpos monoclonales en muestras de esputo inducido. Los criterios de mejoría son gasométricos, el descenso de la LDH es tardío, y la radiografía de tórax no mejora antes de los 15 días.

El tratamiento de la infección por *P. jiroveci* se realiza con trimetoprim-sulfametoxazol (20 mg/kg/día de TMP y 100 mg/kg/día de SMZ dividido en cuatro dosis) o pentamida intravenosa en dosis de 2-4 mg/kg/día. De rutina se deben emplear corticoides si la PaO₂ al inicio del tratamiento es menor de 60 mm Hg. En casos graves se debe recurrir a la asistencia respiratoria mecánica. Un curso de 14 días de tratamiento es adecuado, seguido por profilaxis secundaria, solamente si la inmunosupresión puede ser reducida. Los pacientes receptores de trasplante de riñón o hígado generalmente sufren nefrotoxicidad con el

tratamiento con TMP-SMZ intravenoso. Ambos componentes de la combinación pueden producir supresión de la médula ósea, incluyendo trombocitopenia y neutropenia; estos efectos son reversibles reduciendo la dosis total de la droga.

La infección por *P. jiroveci* es una afección claramente prevenible, ya que la profilaxis es efectiva en la mayoría de los casos. La misma se realiza con cotrimoxazol en una sola dosis diaria de 80 mg TMP y 400 mg de SMX. Se admite que para la mayoría de los trasplantes, la profilaxis se debe mantener durante seis meses. Para el caso del trasplante pulmonar o de corazón-pulmón, podría estar justificado prolongarla más allá del año. La profilaxis más allá de los seis meses está indicada en pacientes con factores de riesgo persistentes para neumonía por *P. jiroveci*, incluyendo múltiples episodios de rechazo tratados con anticuerpos monoclonales, o con disfunción persistente del injerto.

Se han observado, si bien poco frecuentemente, casos de infección nosocomial por *Mucorales*, *Hyalohyphomycosis* y *Phaeohyphomycosis*. Hasta el 57% de las infecciones causadas por zygomicosis en recipientes de trasplante corresponden a la forma rinocerebral. El estado total de inmunosupresión y los reiterados tratamientos de rechazo favorecen la aparición de infecciones tardías por *Cryptococcus*, micosis endémicas y *P. jirovecii*.

En la Argentina, los regímenes de inmunosupresión predisponen a infección primaria y a la reactivación de micosis profundas tales como *Coccidioidomycosis*, endémica en la Pampa occidental paracordillerana; *Paracoccidioidomycosis* en las provincias de Misiones, Corrientes, Formosa, Chaco, Norte de Santa Fe y Entre Ríos; e *Histoplasmosis* (Fig. 112/8), cuya mayor incidencia de casos se halla en las provincias de Buenos Aires, Santa Fe, Entre Ríos y sur de Córdoba.

La profilaxis antifúngica en recipientes de órganos sólidos continúa siendo un tema controvertido y complejo. El tipo de pacientes destinados a recibir profilaxis, el agente antifúngico a utilizar, la ruta de administración, y el tiempo óptimo de profilaxis aún no han sido adecuadamente definidos. Dada la alta incidencia y significativa mortalidad, el uso de profilaxis para la candidiasis invasiva en los trasplantes de hígado y páncreas y para la aspergillosis invasiva en los recipientes de trasplante de hígado y pulmón parece ser justificable. Recientemente

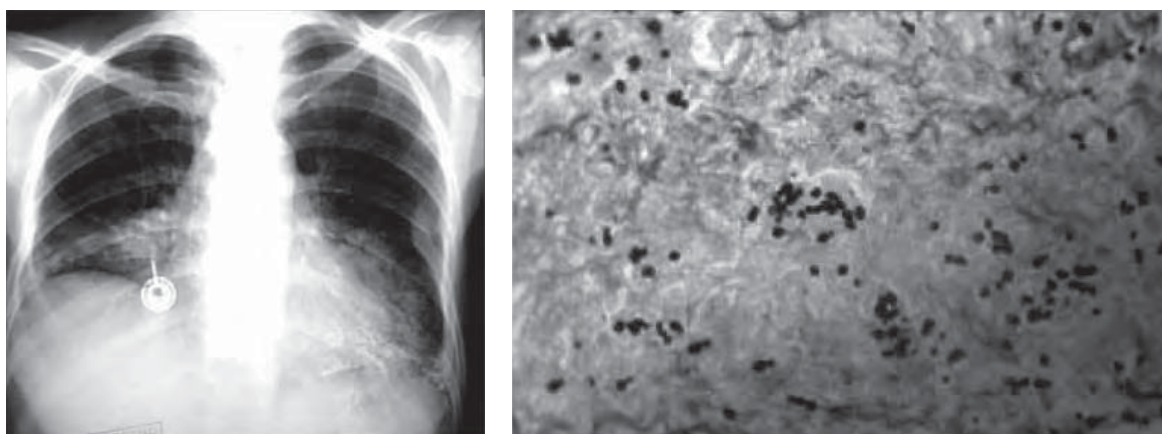


Fig. 112/8.- Histoplasmosis generalizada en paciente sometida a trasplante de médula ósea. La radiografía de tórax demuestra las lesiones calcificadas en las bases de ambos pulmones. La histopatología corresponde a una lesión que destruye el paladar blando.

te, Tollemar ha propuesto una aproximación racional a la profilaxis contra las infecciones por hongos en los pacientes con trasplante de órganos, como se indica en las Tablas 112/5 y 112/6.

N. Singh, por su parte, ha propuesto una serie de recomendaciones en función del riesgo, las cuales se indican en la Tabla 112/7.

Infecciones parasitarias

Enfermedad de Chagas. La tripanosomiasis americana o Enfermedad de Chagas es una infección protozoaria humana endémica en América Latina, que se extiende desde México hasta la Patagonia. El 20% de la población del área se considera infectada. En la Argentina la preva-

lencia de infección oscila entre el 23,7 y el 30,6% de la población, según las diferentes áreas. La vía de transmisión más importante en humanos es la vectorial, seguida por las transfusiones de sangre. La transmisión congénita oscila entre el 2 y el 3% de los recién nacidos de mujeres infectadas. La enfermedad puede transmitirse por el trasplante de órganos sólidos.

En pacientes chagásicos receptores de órganos, el índice de reactivación es variable: 30% en trasplantados renales, 20% en trasplantados hepáticos y hasta el 70% en trasplantados cardíacos. Por otra parte, la transmisión de un donante positivo a un receptor negativo es del 35% en el trasplante renal; algunos de estos pacientes desarrollan

Tabla 112/5. Profilaxis antimicótica: aproximaciones posibles

Identificar los pacientes en riesgo	Profilaxis antimicótica primaria Profilaxis antimicótica secundaria Tratamiento empírico precoz
Eliminar los factores de riesgo	Optimizar los procedimientos Adecuados mecanismos de barrera No tener plantas en la habitación No tener construcciones en los alrededores Alimentos cocidos, no pimienta
Optimizar el cuidado hospitalario	Minimizar la neutropenia: uso de factores de crecimiento Filtros de alta eficacia (HEPA) Flujo laminar en las habitaciones Higiene
Quimioprofilaxis	Ver Tabla 112/6

Tabla 112/6. Recomendaciones para la quimioprofilaxis de las infecciones micóticas invasivas en recipientes de trasplante de órganos.

Trasplante	Tratamiento profiláctico
Trasplante de médula alógeno y autólogo	Adultos: Fluconazol 400 mg/día durante el tratamiento condicionante y durante la neutropenia ($< 0,5 \times 10^6$ cel/L) hasta siete días después que el recuento de neutrófilos sea de $> 1,0 \times 10^6$ cell/L o hasta el día + 75 del trasplante Niños: Fluconazol 8-12 mg/kg/día desde el tratamiento condicionante y durante la neutropenia
Hígado	Anfotericina liposomal intravenosa (AmBisome) 1 mg/kg/día empezando durante el proceso de trasplante y por cinco días sucesivos Fluconazol oral o intravenoso 400 mg/día, iniciando antes del trasplante y continuando por 10 semanas
Otros órganos sólidos	Profilaxis no recomendada

Tabla 112/7.- Recomendaciones sugeridas para profilaxis antifúngica para recipientes de trasplante de órganos sólidos (N. Singh-2003).

Tipo de trasplante	Patógeno potencial	Características de riesgo elevado	Agente antifúngico	Duración de la profilaxis
Hígado	<i>Aspergillus</i>	Mala función del injerto, particularmente no función primaria; insuficiencia hepática fulminante pretrasplante; retrasplante; diálisis	Anfotericina B liposomal	4 semanas
Hígado	<i>Candida</i>	Operación repetida, alto requerimiento de sangre intraoperatorio, prolongado tiempo operatorio, insuficiencia renal	Fluconazol	4 semanas
Pulmón	<i>Aspergillus</i>	Cultivos de especímenes de vía aérea positivos para <i>Aspergillus</i> , en particular en pacientes con rechazo, alta inmunosupresión, infección por CMV o bronquiolitis obliterante	Itraconazol ± Anfotericina B aerosolizada	4-6 meses
Páncreas	<i>Candida</i>	Procedimientos de drenaje intestinal, trasplante luego de trasplante renal, diálisis peritoneal preoperatoria, pancreatitis luego de la reperfusión, retrasplante	Fluconazol	4 semanas
Todos los órganos	<i>Coccidioides immitis</i>	Historia de infección pulmonar o serología positiva antes del trasplante	Triazoles	Indefinida

enfermedad severa y otros solamente presentan pruebas serológicas positivas. Los síntomas y signos de reactivación pueden ser fiebre, paniculitis y lesiones cerebrales. En ocasiones pueden acompañarse de parasitemia.

Los tests serológicos de diagnóstico más utilizados son la fijación de complemento, la hemaglutinación indirecta, el ELISA y la inmunofluorescencia indirecta. El alto índice de falsos positivos requiere al menos dos pruebas positivas para establecer el diagnóstico. El diagnóstico parasitológico se realiza con el Strout y/o microhematocrito. La parasitemia detectada por estos métodos se denomina patente y se debe tratar. Otro método de detección de parásitos en sangre es el xenodiagnóstico, el resultado demora 30 días y es positivo sólo en el 50% de los pacientes chagásicos crónicos. La parasitemia detectada por este método se denomina subpatente y no requiere tratamiento.

Los antiparasitarios específicos son el Nifurtimox y el Beznidazol a dosis de 5 mg/Kg/día y de 8 mg/Kg/día respectivamente. Los antiparasitarios se deben utilizar sólo en dos situaciones: infección aguda y reactivación clínica o parasitológica de la infección chagásica. El tratamiento debe continuarse hasta la negativización parasitológica. La asociación de inmunosupresores con estas drogas produjo una incidencia de 38% de linfomas no Hodgkin en conejos y se constataron tumores malignos en el 20% de un grupo de 55 trasplantados cardiacos en Brasil.

Infecciones por Toxoplasma gondii. El *Toxoplasma gondii* es un protozoo de desarrollo intracelular frecuente en animales domésticos y salvajes. El parásito se presenta en tres formas: el trofozoito, que es la forma invasiva responsable de la infección aguda; el quiste, que es responsable de la infección latente y transmisor de la infección, que localiza preferentemente en el músculo esquelético, miocardio y cerebro; y el ooquiste que sólo existe en el gato. La infección en la población adulta sana es inaparente y benigna, siendo su incidencia alrededor del 60-80%. En los trasplantados cardiacos la incidencia de reactivación es del 4 al 12%, siendo mucho mayor en los receptores seronegativos de donantes seropositivos (>50%).

La primoinfección se produce por ingestión de carne cruda o mal cocida, por contacto con gatos o por transmisión de un donante seropositivo hacia un receptor serológicamente negativo. El tratamiento inmunosupresor favorece la rotura de los quistes y la difusión de los trofozoitos.

El tiempo de aparición de los síntomas luego del trasplante varía entre el primero y el cuarto mes, pero existen las formas tardías. El hallazgo clínico más frecuente es la fiebre. Las formas neurológicas son las más graves, presentándose como encefalitis, meningoencefalitis y lesiones de masa ocupante cerebral (Fig. 112/9). La toxoplasmosis es la segunda causa de abscesos cerebrales en pacientes con trasplante de órganos. La tomografía muestra una o más imágenes hipodensas que toman fuertemente el contraste en la periferia. La RMI permite una mejor delimitación de las lesiones, y permite reconocer la presencia de lesiones múltiples. Los hallazgos en el líquido cefalorraquídeo consisten en moderada pleocitosis a predominio linfocitario con glucosa normal. En ocasiones el LCR es normal.

En pacientes con trasplante cardiaco la manifestación más común es la miocarditis con disfunción miocárdica (Fig. 112/10). Es frecuente la presencia de trofozoitos en el miocardio y la coexistencia de miocarditis y rechazo no es rara. Se ha descrito formas diseminadas de la enfermedad (Fig. 112/11).

El diagnóstico se realiza con certeza sólo por la demostración histológica de los trofozoitos con inflamación adyacente en los tejidos. Los especímenes de biopsia deben ser teñidos con Wright, Giemsa o ácido periódico, o con anticuerpos específicos. Los organismos en el pulmón pueden ser detectados en muestras de lavado broncoalveolar. La serología no es muy útil, sin embargo, si se detecta IgM positiva o un aumento de cuatro veces en los títulos de IgG puede postularse el diagnóstico de toxoplasmosis.

Debido a la importancia de la toxoplasmosis primaria en los recipientes de trasplante cardiaco, todos los donantes y receptores cardiacos deben ser evaluados para la presencia de anticuerpos contra *T. gondii*, ya que la seropositividad denota infección latente. Todos los recipientes de corazón seronegativos de donantes seropositivos deben recibir al menos seis meses de profilaxis antitoxoplasma. De preferencia se debe utilizar una combinación de pirimetamina y sulfonamida, siendo la atovaquona una alternativa razonable. Debido a que esta combinación provee adecuada profilaxis contra *P. jiroveci*, no es necesario adicionar trimetoprim-sulfametoxazol.

El tratamiento se realiza con sulfadiazina en dosis de cuatro gramos por día y pirimetamina en dosis de 200

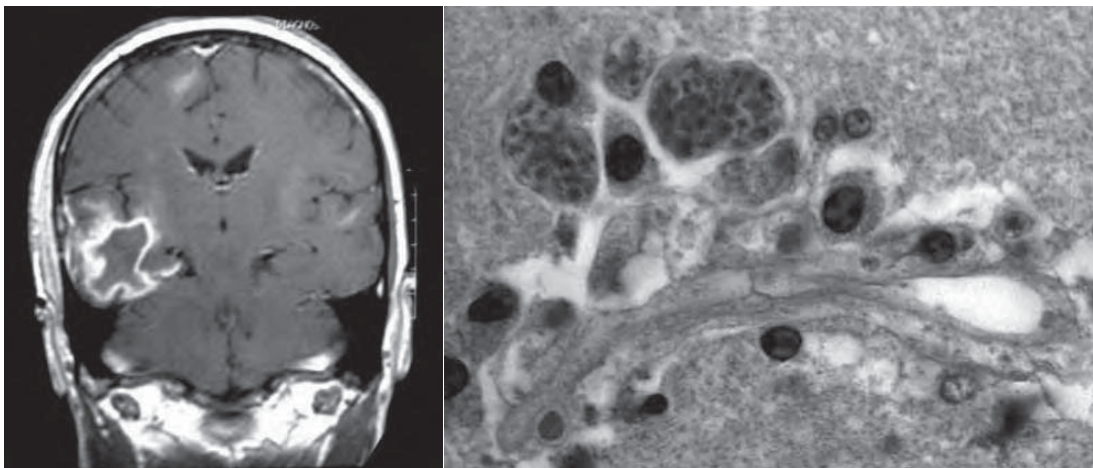


Fig. 112/9.- Toxoplasmosis cerebral en paciente con trasplante renal.

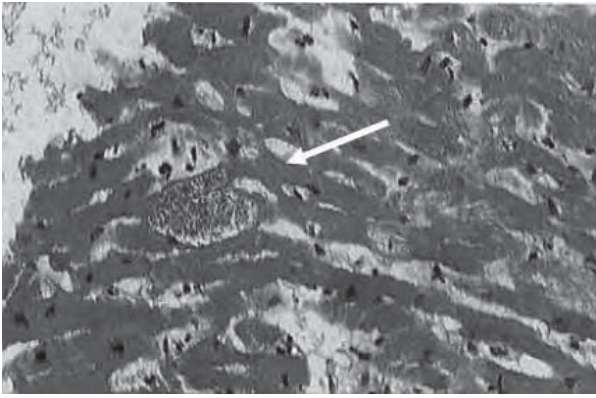


Fig. 112/10.-Núcleo con Toxoplasmas en biopsia de miocardio en paciente con trasplante cardiaco.

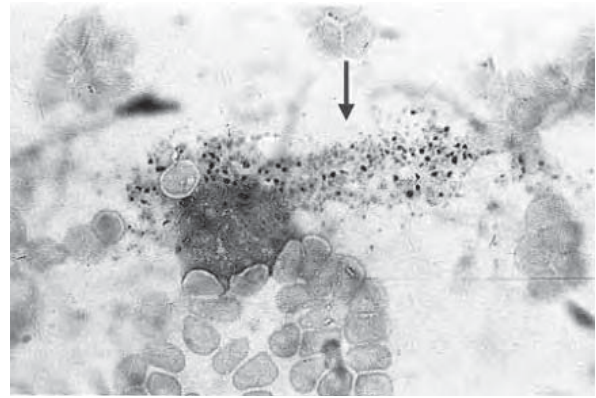


Fig. 112/11.- Mismo caso de Fig. 112/10. Toxoplasmas libres en médula ósea.

mg el primer día, 100 mg al siguiente y luego 50 mg por día, asociado a ácido fólico para reducir la toxicidad hemática.

Infecciones por *Strongyloides stercoralis*. El *S. stercoralis* es un helminto que produce en pacientes inmunodeprimidos una grave enfermedad por diseminación de las larvas. Los pacientes en general provienen de zonas templadas y húmedas, aunque el parásito puede persistir por años luego que el individuo abandonó el área endémica, y manifestarse a causa de la inmunodepresión.

Los síntomas gastrointestinales son marcados, y la lesión pulmonar puede evolucionar al síndrome de dificultad respiratoria aguda. En el síndrome de hiperinfestación por *S. stercoralis*, las larvas pueden acceder al sistema nervioso central, hígado y corazón. Es frecuente la sobreinfección bacteriana con enterobacterias de origen intestinal en casos de elevada carga parasitaria. Las bacterias se vehiculizan por las lesiones que las larvas rabditoides provocan en la mucosa intestinal, pudiendo alcanzar la sangre y el sistema nervioso central. La eosinofilia no es frecuente en las formas graves, realizándose el diagnóstico por visualización de las larvas en aspirado duodenal o en materia fecal. Se deben examinar varios especímenes, ya que la posibilidad de detección en un examen único es de sólo el 27%.

El tratamiento de elección es el tiabendazol en dosis de 25 a 50 mg/Kg/día durante cinco días. Otras drogas utilizables son la ivermectina y el albendazol. En casos severos la duración del tratamiento debe prolongarse. Es interesante destacar que la ciclosporina, pero no el tacrolimus, tiene cierta actividad contra el *S. stercoralis*, pudiendo eliminar el riesgo de infección diseminada en los recipientes de trasplante.

Infecciones por micobacterias

Las infecciones por micobacterias en pacientes trasplantados son producidas por *Mycobacterium tuberculosis* y por micobacterias atípicas. Estas últimas son ambientales y en general producen enfermedad exclusivamente en pacientes inmunodeprimidos. Las especies más comunes son *Mycobacterium avium-intracellulare*, *Mycobacterium xenopi* y *Mycobacterium kansasii*.

La incidencia de infección por *Mycobacterium tuberculosis* en la población de pacientes trasplantados renales alcanza al 1-2%, aunque en nuestro país puede ser más elevada. En los trasplantados cardiacos las infecciones por micobacterias son excepcionales. Alrededor de los dos tercios de los casos de tuberculosis en trasplantados se producen en el primer año postrasplante. En la

mayoría de los casos la infección es el resultado de una reactivación de un foco antiguo de infección; la infección primaria sólo se ha documentado en un pequeño número de casos. Excepcionalmente la tuberculosis puede adquirirse a partir del órgano del donante. Sólo el 20 al 25% de los casos se observa en pacientes que presentan reacción positiva para la tuberculina antes del trasplante, lo cual se presume que es debido a la anergia del paciente en el estadio final de su fallo orgánico.

La sintomatología de la infección es proteiforme, inespecífica, siendo los síntomas predominantes la fiebre, astenia y anorexia, aunque ocasionalmente la infección puede ser asintomática. En este grupo de pacientes las formas pulmonares son tan frecuentes como las extrapulmonares. Estas últimas habitualmente son formas diseminadas. Sólo una minoría de pacientes trasplantados presenta cambios cavitarios en la radiografía de tórax.

El diagnóstico se basa en el cultivo de sangre, médula ósea, lavado broncoalveolar, esputo o material obtenido de colecciones purulentas o muestras de tejidos, en los cuales se realizará de rutina el examen directo y la tinción de Ziehl-Nielsen para bacilos ácido-alcohol resistentes y cultivos en los medios habituales. El examen anatomopatológico permite la demostración de granulomas y células gigantes, y en muestras cuidadosamente seleccionadas el empleo de la técnica de reacción de polimerasa en cadena puede ser de utilidad.

Los recipientes de trasplante con test PPD positivo y un riesgo elevado de reactivación de tuberculosis deben recibir terapéutica con isoniazida (300 mg/día en adultos y 10 mg/kg/día en niños) durante 9-12 meses luego del trasplante, comenzando luego que el régimen inmunosupresor se ha estabilizado. Los factores asociados con un alto riesgo de reactivación incluyen: 1) residencia en regiones con elevada endemicidad, 2) historia de tuberculosis activa o exposición a pacientes con enfermedad activa, 3) reciente conversión del test cutáneo, 4) anomalías en la radiografía de tórax, y 5) presencia de inmunosupresión intensa. La profilaxis también debe ser considerada en recipientes de injerto de donantes con una historia de tuberculosis o reactividad a la tuberculina sin adecuada profilaxis y en pacientes con PPD positiva que reciben terapéutica con anticuerpos antilinfocíticos. Los pacientes trasplantados que reciben isoniazida deben ser controlados con determinación de alaninoaminotransferasa (ALT) cada dos semanas por un intervalo de seis semanas y luego mensualmente.

El tratamiento de las infecciones por *M. tuberculosis*

Tabla 112/8.- Drogas antituberculosas.

Droga	Dosis diaria en adultos	Dosis diaria en niños	Modificación de dosis por disfunción renal
Isoniazida	300 mg	10 mg/kg (máximo 300 mg)	Mínima
Rifampicina	600 mg/día oral o IV	10-20 mg/kg (máximo 600 mg)	Ninguna
Pirazinamida	20-30 mg/kg oral	20-30 mg/kg oral	Mínima
Etambutol	15-25 mg/kg oral	15-25 mg/kg oral	Moderada
Estreptomina	15 mg/kg (máximo 1 g) IM o IV	20-30 mg/kg IM o IV	Mayor
Amikacina	15 mg/kg IM o IV		Mayor
Rifabutina	5 mg/kg oral (máximo 300 mg)	10-20 mg/kg oral	Ninguna
Levofloxacina	500-750 mg/oral o IV		Moderada
Etionamida	1000 mg/día oral en 2 o 4 tomas		Moderada
Cicloserina	250-500 mg 2 veces por día oral	15/20 mg/kg oral	Moderada

se inicia con las drogas habitualmente utilizadas: isoniazida, rifampicina, pirazinamida, y preferencialmente etambutol en pacientes con trasplante renal (Tabla 112/8). Se realizan dos meses de tratamiento con el triple plan y luego se continúa con dos drogas hasta completar un plan de 6, 9 o 12 meses en total. Se debe tener en cuenta el problema epidemiológico actual de la creciente resistencia de *M. tuberculosis* a las drogas de empleo corriente, por lo que la realización de un examen de sensibilidad es imprescindible.

Las micobacterias atípicas pueden causar una enfermedad diseminada aguda, pero es más frecuente que se produzcan infecciones crónicas que se manifiestan como lesiones cutáneas de las extremidades, tenosinovitis e infecciones articulares. Menos frecuentemente se puede comprometer el injerto. La fiebre es la excepción más que la regla, en contraste con la infección por *M. tuberculosis*. Las lesiones en piel comienzan como una zona eritematosa dolorosa o nódulos subcutáneos violáceos que progresan para formar abscesos, y que pueden exudar un material purulento o fluido, terminando en una úlcera cutánea. Aunque muchos pacientes presentan estas lesiones por meses antes del diagnóstico, lo correcto es un diagnóstico precoz y una terapéutica adecuada antes de que se produzcan lesiones profundas.

Las micobacterias atípicas son resistentes a los antibióticos utilizados para el tratamiento del *M. tuberculosis*, pero responden al tratamiento con drogas como clofazimine, cicloserina, amikacina, algunas quinolonas como ofloxacina y ciprofloxacina, y los nuevos macrólidos como claritromicina y azitromicina, las que se administrarán durante 12 meses.

CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

Cada tipo de trasplante está predispuesto a una serie de procesos infecciosos relacionados no sólo con el estado neto de inmunosupresión sino también con el procedimiento quirúrgico específico realizado y la condición de base del receptor.

El receptor de un trasplante renal se encuentra en riesgo de infecciones del tracto urinario, que se producen en el 80% de aquellos que requieren sondaje vesical prolongado y que han presentado una lesión inmunológica y/o traumática del injerto. Los pacientes se presentan con fiebre, aunque es poco frecuente que exista disuria y urgencia miccional. La pielonefritis se puede complicar con bacteriemia, que es más común en los primeros seis meses que siguen al trasplante. Los patógenos Gram negativos son responsables de las infecciones del tracto urinario. La candiduria se observa con frecuencia, en

particular en pacientes con diabetes mellitus y sondaje persistente.

Los receptores de trasplante cardiaco están predispuestos a mediastinitis por *S. aureus*, *S. epidermidis* o patógenos nosocomiales Gram negativos, incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*. Es habitual la presencia de dolor y eritema local, y drenaje de pus, aunque la fiebre es variable. Como ya se destacó, la transmisión de una infección latente por *Toxoplasma gondii* en el corazón del donante involucra un alto riesgo en los receptores susceptibles.

El receptor de trasplante pulmonar se encuentra en riesgo aumentado de infección intratorácica debido al marcado deterioro en las defensas locales así como la constante exposición del injerto al medio ambiente. La disrupción de los linfáticos, la disfunción diafragmática transitoria y la lesión inmuno-mediada del injerto predisponen a la neumonía bacteriana precoz y a la mediastinitis, así como a una incidencia aumentada de infección con CMV, *P. jiroveci*, y otros agentes oportunistas. La colonización bacteriana o micótica del árbol traqueobronquial del donante o del receptor son predictivos de neumonía subsecuente o de infección de las anastomosis. En los pacientes con fibrosis quística un riesgo adicional es la diseminación de una infección por *Pseudomonas aeruginosa* o *B. cepacia* a partir de los senos paranasales o del tracto respiratorio alto.

El tiempo quirúrgico prolongado y la manipulación del tracto digestivo y del árbol biliar predisponen a los receptores de trasplante hepático a colangitis, abscesos intraabdominales y hepáticos, y peritonitis. Los patógenos aislados incluyen bacilos entéricos Gram negativos, especies de enterococo y *Candida albicans*. Pueden ocurrir infecciones polimicrobianas, involucrando gérmenes anaerobios. La persistencia de las hepatitis virales es particularmente riesgosa en los pacientes con trasplante hepático.

BIBLIOGRAFÍA

- Alexander B.: Prophylaxis of invasive mycoses in solid organ transplantation. *Curr Opin Infect Dis* 15:583-2002
- Alexander B., Pfaller M.: Contemporary tools for the diagnosis and management of invasive mycoses. *Clin Infect Dis* 43:S15-2006
- Anaissie E.: Immunomodulation for the treatment of invasive fungal infections. *Clin Infect Dis* 26:1264-1998
- Anonymus: *Mycobacterium tuberculosis*. *Amer J Transpl* 4(Suppl 10):37-2004
- Anonymus: Fungal infections. *Amer J Transpl* 4(Suppl 10):110-2004
- Anonymus: *Pneumocystis jiroveci*. *Amer J Transpl* 4(Suppl 10):135-2004
- Anselmo D., Ghobrial R., Jung L.: New era of liver transplantation for he-

- patitis B: a 17 year single-center experience. *Ann Surg* 235:611-2002
- Avery R.: Prevention and treatment of cytomegalovirus infection and disease in heart transplant recipients. *Curr Opin Cardiol* 13:122-1998
- Avery R.: Fungal infections in the organ transplant recipient. *Curr Opin Organ Transplant* 6:284-2001
- Avery R., Ljungman P.: Prophylactic measures in the solid-organ recipient before transplantation. *Clin Infect Dis* 33(Suppl 1):S15-2001
- Barton T., Blumberg E.: Viral pneumonias other than cytomegalovirus in transplant recipients. *Clin Chest Med* 26:707-2005
- Batiuk T., Bodziak K., Goldman M.: Infectious disease prophylaxis in renal transplant patients: a survey of US transplant centers. *Clin Transplant* 16:1-2002
- Blumberg H., Burman W., Chaisson R.: American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 167:603-2003
- Brown K., Moonka D.: Liver transplantation. *Curr Opin Gastroenterol* 20:264-2004
- Buti M.: Prophylaxis of hepatitis B virus re-infection after liver transplantation. En Arroyo V., Navasa M., Forns X.: Update in treatment of liver disease. *Ars Medica*, Barcelona, 2005
- Chakinala M., Trulock E.: Pneumonia in the solid organ transplant patient. *Clin Chest Med* 26:113-2005
- Chang F., Singh N., Gayowski T.: Fever in liver transplant recipients: changing spectrum of etiologic agents. *Clin Infect Dis* 26:59-1998
- Cisneros J., Cañas E.: Las infecciones en el trasplante hepático del siglo veintiuno. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 20:419-2002
- Collin B., Ramphal R.: Pneumonia in the compromised host including cancer patients and transplant patients. *Infect Dis Clin North Amer* 12:781-1998
- Covarrubias M., Milstone A.: An overview of fungal prophylaxis in lung transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 10:227-2005
- De Pauw B.: Empiric versus preemptive therapy in the management of febrile neutropenia in the patient being treated for hematologic malignancy. *Transpl Infect Dis* 8:1-2006
- Donnelly J.: Bacterial complications of transplantation: diagnosis and treatment. *J Antimicrob Chemother* 36:SuppB, 59-1995
- Epstein J.: Mucositis in the cancer patient and immunosuppressed host. *Infect Dis Clin N Am* 21:503-2007
- Everson G., Kam I.: Liver transplantation: current status and unresolved controversies. *Advances in Internal Med* 42:505-1997
- Fischer S., Trenholme G., Levin S.: Fever in the solid organ transplant patient. *Infect Dis Clin North Amer* 10:167-1996
- Fischer S.: Infections complicating solid organ transplantation. *Surg Clin N Am* 86:1127-2006
- Fishman J., Rubin R.: Infection in organ transplant recipients. *N Engl J Med* 338:1741-1998
- Fishman J.: Prevention of infection caused by *Pneumocystis carinii* in transplant recipients. *Clin Infect Dis* 33:1397-2001
- Gane E., Saliba F., Valdecasas G.: Randomised trial of efficacy and safety of oral ganciclovir in the prevention of cytomegalovirus disease in liver transplant recipients. *Lancet* 350:1729-1997
- Gillece A., Fenelon L.: Unusual infections and novel therapy in the immunocompromised host. *Curr Opin Infect Dis* 12:379-1999
- Gordon S., LaRosa S., Kalmadi S.: Should prophylaxis for *P. carinii* pneumonia in solid organ transplant recipients even be discontinued? *Clin Infect Dis* 28:240-1999
- Grossi P.: Infectious complications of solid organ transplantation. *Curr Opin Organ Transp* 7:305-2002
- Hartmann A., Sagedal S., Hjelmsoeth J.: The natural course of cytomegalovirus infection and disease in renal transplant recipients. *Transplantation* 82:815-2006
- Herbrecht R., Denning D., Patterson T.: Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 347:408-2002
- Hörl M., Schmitz M., Ivens K.: Opportunistic infections after renal transplantation. *Curr Opin Urol* 12:115-2002
- Houston S., Sinnott J.: Management of the transplant recipient with pulmonary infection. *Infect Dis Clin North Amer* 9:965-1995
- Ison M., Fishman J.: Cytomegalovirus pneumonia in transplant recipients. *Clin Chest Med* 26:691-2005
- Ison M.: Adenovirus infections in transplant recipients. *Clin Infect Dis* 43:331-2006
- Keven K., Basu A., Re L.: *Clostridium difficile* colitis in patients after kidney and pancreas-kidney transplantation. *Transpl Infect Dis* 6:10-2004
- Kumar D., Humar A.: Emerging viral infections in transplant recipients. *Curr Opin Infect Dis* 18:337-2005
- Lesprit P., Scieux C., Lemann M.: Use of the CMV antigenemia assay for the rapid diagnosis of primary CMV infection in hospitalized adults. *Clin Infect Dis* 26:646-1998
- Limaye A., Corey L., Koelle D.: Emergence of ganciclovir-resistant cytomegalovirus disease among recipients of solid-organ transplants. *Lancet* 356:645-2000
- Linden P.: Infection after solid organ transplantation: an absolute success and still a relative problem. *J Intensive Care Med* 12:163-1997
- Ljungman P., Griffiths P., Paya C.: Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin Infect Dis* 34:1094-2002
- Lovesio C., Sgrosso J., Rossi O.: Toxoplasmosis y trasplante cardiaco. *Medicina Intensiva Española* 16:23-1992
- Lowance D., Neumayer H., Legendre C.: Valacyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation. *N Engl J Med* 340:1462-1999
- Maertens J., Deeren D., Dierickx D.: Preemptive antifungal therapy: still a way to go. *Curr Opin Infect Dis* 19:551-2006
- Marty F., Rubin R.: The prevention of infection post-transplant: the role of prophylaxis, preemptive and empiric therapy. *Transpl Intern* 19:2-2006
- Matsumoto C., Fishbein T., Kaufman S.: Gastrointestinal infections in solid organ transplant recipients. *Curr Opin Organ Transplant* 9:406-2004
- Meersseman W., Lagrou K., Maertens J.: Invasive aspergillosis in the Intensive Care Unit. *Clin Infect Dis* 45:205-2007
- Montoya J., Giraldo L., Efron B.: Infections complications among 620 consecutive heart transplant patients at Stanford University Medical Center. *Clin Infect Dis* 22:629-2001
- Morrison V., Dunn D., Manivel C.: Clinical characteristics of post transplant lymphoproliferative disorders. *Amer J Med* 97:14-1994
- Muñoz S.: Long term management of the liver transplant recipient. *Med Clin North Amer* 80:1103-1996
- Muñoz P., Burillo A., Palomo J.: *Rhodococcus equi* infection in transplant recipients. *Transplantation* 65:449-1998
- Muñoz P., Singh N., Bouza E.: Treatment of solid organ transplant patients with invasive fungal infection: should a combination of antifungal drugs be used? *Curr Opin Infect Dis* 19:365-2006
- Patel R.: Infections in recipients of kidney transplants. *Infect Dis Clin North Amer* 15:901-2001
- Patterson T., Kirkpatrick W., White M.: Invasive aspergillosis: disease spectrum, treatment practices, and outcomes. *Medicine* 79:250-2000
- Paya C.: Prevention of cytomegalovirus disease in recipients of solid-organ transplants. *Clin Infect Dis* 32:596-2001
- Paya C.: Prevention of fungal and hepatitis virus infections in liver transplantation. *Clin Infect Dis* 33(Suppl 1):S47-2001
- Perfect J., Cox G., Lee J.: The impact of culture isolation of *Aspergillus* species: a hospital based survey of aspergillosis. *Clin Infect Dis* 33:1824-2001
- Pfaller M., Pappas P., Wingard J.: Invasive fungal pathogens: current epidemiological trends. *Clin Infect Dis* 43:S3-2006

- Pfeiffer C., Fine J., Safdar N.: Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 42:1417-2006
- Pol S.: Transplantation and viral hepatitis: major progress. *Curr Opin Organ Transplant* 11:579-2006
- Razonable R., Paya C.: Fungal infections in liver transplantation: prophylaxis, surveillance, and treatment. *Curr Opin Organ Transplant* 7:137-2002
- Reams B., McAdams H., Howell D.: Posttransplant lymphoproliferative disorder. *Chest* 124:1242-2003
- Renoult E., Georges E., Biava M.: Toxoplasmosis in kidney transplant recipients: report of six cases and review. *Clin Infect Dis* 24:625-1997
- Rodríguez Luna H., Douglas D.: Natural history of hepatitis C following liver transplantation. *Curr Opin Infect Dis* 17:363-2005
- Rolston K., Bodey G., Safdar A.: Polymicrobial infection in patients with cancer: an underappreciated and underreported entity. *Clin Infect Dis* 45:228-2007
- Rubin R.: Infection in the organ transplant recipient. En Rubin R., Young L. (Edit.): *Clinical approach to infection in the compromised host*. Plenum Med Book Comp, New York, 1994
- Rubin R., Schaffner A., Speich R.: Introduction to the Immunocompromised Host Society Consensus Conference on epidemiology, prevention, diagnosis, and management of infections in solid-organ transplant patients. *Clin Infect Dis* 32(Suppl 3): S1-2001
- Rubin R., Marty E.: Principles of antimicrobial therapy in the transplant patient. *Transpl Infect Dis* 6:97-2004
- Schiff E., Lai C., Hadziyannis S.: Adefovir dipivoxil therapy for lamivudine-resistant hepatitis B en pre and post liver transplantation patients. *Hepatology* 38:1419-2003
- Selvy R., Ramirez C., Singh R.: Brain abscess in solid organ transplant recipients receiving cyclosporine based immunosuppression. *Arch Surg* 132:304-1997
- Sia I., Paya C.: Infectious complications following renal transplantation. *Surg Clin North Amer* 78:95-1998
- Sia I., Patel C.: New strategies for prevention and therapy of cytomegalovirus infection and disease in solid organ transplant recipients. *Clinical Microb Reviews* 13:83-2000
- Silveira F., Paterson D.: Pulmonary fungal infections. *Curr Opin Pulm Med* 11:242-2005
- Singh N., Yu V.: Infections in organ transplant recipients. *Curr Opin Infect Dis* 9:223-1996
- Singh N., Carrigan D.: Human herpes virus 6 in transplantation: an emerging pathogen. *Ann Intern Med* 124:1065-1996
- Singh N.: Infections in solid organ transplant recipients. *Am J Infect Control* 25:409-1997
- Singh N.: Infections in solid organ transplant recipients. *Curr Opin Infect Dis* 11:411-1998
- Singh N.: Oral ganciclovir usage for CMV prophylaxis in organ transplant recipients. *Digest Dis and Sciences* 43:1190-1998
- Singh N., Paterson D.: Mycobacterium tuberculosis infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. *Clin Infect Dis* 27:1266-1998
- Singh N.: Infections in solid organ transplant recipients. *Curr Opin Infect Dis* 13:343-2000
- Singh N.: Preemptive therapy versus universal prophylaxis with ganciclovir for cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 32:742-2001
- Singh N.: Fungal infections in the recipients of solid organ transplantation. *Infect Dis Clin N Am* 17:113-2003
- Singh N.: Late-onset cytomegalovirus disease as a significant complication in solid organ transplant recipients receiving antiviral prophylaxis. *Clin Infect Dis* 40:704-2005
- Snydman D.: Epidemiology of infections after solid-organ transplantation. *Clin Infect Dis* 33(Suppl 1):S5-2001
- Snydman D.: Prevention of CMV infection and CMV disease in recipients of solid organ transplants: the case for prophylaxis. *Clin Infect Dis* 40:709-2005
- Soave R.: Prophylaxis strategies for solid organ transplantation. *Clin Infect Dis* 33:(Suppl 1):S26-2001
- Thaler S., Rubin R.: Opportunistic infections in the cardiac transplant patient. *Curr Opin Infect Dis* 11:191-1996
- Tollema J.: Prophylaxis against fungal infections in transplant recipients: possible approaches. *BioDrugs* 11:309-1999
- Triantos C., Samonakis D., Stigliano R.: Liver transplantation and hepatitis C virus: Systematic review of antiviral therapy. *Transplantation* 79:261-2005
- Ullmann A., Cornely O.: Antifungal prophylaxis for invasive mycoses in high risk patients. *Curr Opin Infect Dis* 19:571-2006
- Van der Bij W., Speich R.: Management of cytomegalovirus infection and disease after solid organ transplantation. *Clin Infect Dis* 33:(Suppl 1):S33-2001
- Vázquez M.: Infecciones en los pacientes transplantados. En: Lovesio C.: *Patología crítica infectológica*. Editorial Profesional, Buenos Aires, 1997
- Vilchez R., Kwak E., Kusne S.: Advances in diagnosis and management of invasive fungal infections in organ transplant recipients. *Curr Opin Organ Transplant* 7:320-2002
- Waite S., Jeudy J., White C.: Acute lung infections in normal and immunocompromised hosts. *Radiol Clin N Am* 44:295-2006
- Walker M., Zunt J.: Parasitic central nervous system infections in immunocompromised hosts. *Clin Infect Dis* 40:1005-2005
- Walsh T., Anaissie E., Denning D.: Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 46:327-2008
- Wheat L.: Antigen detection, serology, and molecular diagnosis of invasive mycoses in the immunocompromised host. *Transpl Infect Dis* 8:128-2006
- Wilck M., Fishman J.: The challenges of infection in transplantation: donor-derived infections. *Curr Opin Organ Transplant* 10:301-2005
- Winston D., Emmanouilides C., Busuttill R.: Infections in liver transplant recipients. *Clin Infect Dis* 21:1077-1995

CAPÍTULO 113

Infección por VIH en la unidad de terapia intensiva

DR. ESTEBAN C. NANNINI

INTRODUCCIÓN

La incidencia de infecciones oportunistas y la tasa de mortalidad en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha disminuido consistentemente desde la introducción del tratamiento antirretroviral combinado (HAART por sus siglas en inglés: "highly active antiretroviral therapy") en el año 1997. La administración de HAART ha cambiado la historia natural de esta infección aumentando notablemente la expectativa de vida de los pacientes infectados. Esto ha llevado a observar en los últimos años un aumento relativo de

la mortalidad asociada a infecciones no definitivas de SIDA, a enfermedades hepáticas, a linfomas no-Hodgkin, y a otras enfermedades no relacionadas.

El momento ideal de inicio de HAART ha variado a través de los años; por ejemplo en el año 1998 se recomendaba HAART a todo paciente con CD4 inferior a 500 cels/mm³. Actualmente, de acuerdo con las guías de tratamiento del "Department of Health and Human Services" de Estados Unidos (actualizadas al 10 de octubre del 2006: <http://www.aidsinfo.nih.gov>) se difiere el tratamiento hasta que el paciente tenga menos de 200 CD4/mm³ (o 14%) o haya presentado una enfermedad marcadora de SIDA (o síntomas severos como candidiasis oral, fiebre o diarrea por 2-4 semanas sin diagnóstico, o >10% de pérdida de peso no explicada por otras causas), considerándose la prescripción de HAART en aquellos con CD4 entre 200 y 350 cels/mm³. Las guías de tratamiento de Argentina (desarrolladas por la Sociedad Argentina de Infectología, enero del 2007: <http://www.sadi.org.ar>) sólo difieren de las mencionadas en que se recomienda HAART a todo paciente con CD4 inferior a 250/mm³ (o 14%) por un posible retraso en obtener los resultados de los mismos en nuestro país.

La tasa de admisión de los pacientes VIH positivos a la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) y su mortalidad han tenido gran variación desde el inicio de la epidemia en 1981. Estas variaciones han estado relacionadas con la decisión de evitar la internación en UTI en momentos donde no existía HAART, el mejoramiento del tratamiento y la prevención de las complicaciones infecciosas, especialmente la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (PCP), así como, desde la disponibilidad de HAART en años más recientes, a un cambio en el espectro de diagnóstico hacia enfermedades no relacionadas al VIH directamente. Varios factores han estado asociados a mejor pronóstico en sujetos VIH positivos admitidos a UTI, como ser: enfermedad no marcadora de SIDA, albúmina sérica mayor de 2,6 g/dL y APACHE II <13. Por otra parte, se evidenció menor sobrevida en pacientes con PCP y en ventilación mecánica, especialmente si desarrollan neumotórax.

La causa más común de admisión de estos pacientes a la UTI en la era pre-HAART era PCP. Hoy en día, en cambio, la mayoría de los centros observa una disminución en las internaciones en UTI por enfermedades marcadoras de SIDA con un aumento relativo de las internaciones por neumonías bacterianas, sepsis, enfermedad hepática terminal, hipertensión pulmonar, neoplasias, o por complicaciones del uso de quimioterapia o por efectos adversos del HAART. Se ha logrado también un aumento de la sobrevida a los 12 meses del alta por efecto de la utilización del HAART. A pesar de ello, la falla respiratoria aguda sigue siendo el diagnóstico de ingreso principal a la UTI en este grupo de pacientes; de hecho, la infección por PCP sigue ocurriendo, fundamentalmente en aquellos sin diagnóstico previo de infección por VIH o quienes siendo VIH positivos no han recibido HAART ni profilaxis adecuada para PCP.

El conocimiento del estado inmunológico de todo paciente VIH positivo que ingresa a la UTI es importante y deben hacerse todos los esfuerzos para obtener la historia previa del sujeto admitido. Sin embargo, se recomienda no solicitar recuento de CD4 en situaciones agudas debido a que suelen estar falsamente disminuidos llevando a considerar diagnósticos incorrectos y tratamientos empíricos erróneos.

ENFERMEDADES PULMONARES

Los pacientes VIH positivos padecen frecuentemente afectación del tracto respiratorio. El diagnóstico diferencial de las patologías pulmonares es amplio, incluyendo causas no relacionadas al VIH como asma, insuficiencia cardíaca o embolia pulmonar. Infecciones comunes en inmunocompetentes como el virus influenza también pueden ser el origen de los síntomas respiratorios en estos pacientes. La causa más frecuente de infección de las vías aéreas inferiores es la bronquitis aguda, seguida por la neumonía bacteriana y el PCP; menos frecuentemente pero con variabilidad regional se encuentran la tuberculosis y otras infecciones como citomegalovirus, *Aspergillus* spp., *Cryptococcus* spp., *Histoplasmosis* spp. y herpes simple, además de enfermedades no infecciosas como Sarcoma de Kaposi, linfoma no Hodgkin (LNH), y neumonía intersticial linfoidea entre otras. Es de destacar que en la era post-HAART la incidencia general de infecciones respiratorias ha disminuido, siendo actualmente la neumonía bacteriana más frecuente que el PCP y otras infecciones oportunistas.

Neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (PCP)

Etiopatogenia. En 1909, Chagas describió originariamente este microorganismo como un protozoario, lo cual concuerda con su morfología (quiste, taquizoito y esporozoito) y con su respuesta al antiparasitario pentamidina. Sin embargo, el análisis de su secuencia de ARNm, de su estructura enzimática y de su pared llevaron a clasificarlo taxonómicamente como un hongo. En 1912 el microorganismo *Pneumocystis* fue denominado *P. carinii* en homenaje a quien lo describiera en pulmones de ratas. Sin embargo, debido al reconocimiento de su capacidad para causar infección de manera específica en cada huésped, ha sido reclasificado y denominado *P. jiroveci*, refiriéndose así a aquel que causa infección en humanos; la denominación original PCP (*P. carinii pneumonia*) es mantenida.

P. jiroveci es considerado un patógeno oportunista de baja virulencia intrínseca, produciendo infección en aquellas personas con una significativa alteración de la inmunidad mediada por células. La distribución de este microorganismo es universal y la mayoría de los seres humanos ya ha tenido contacto con el mismo a los cinco años de edad. El reservorio ambiental se desconoce pero parece que no se adquiere por transmisión de animales. *P. jiroveci* no ha podido ser cultivado pero está muy avanzado el proyecto de análisis de su genoma completo. Este microorganismo, que causa infección fundamentalmente en pulmón, es reconocido comensal de personas infectadas o no con el VIH. Las tasas de colonización se han reportado en un amplio rango que varía de acuerdo a la técnica de detección utilizada, llegando hasta en un 69% de los individuos VIH positivos cuando se utiliza PCR (*polymerase chain reaction*). Varios estudios han demostrado la falta de progresión clínica a pesar de la presencia de *P. jiroveci* en individuos inmunocomprometidos. Sin embargo, el paso de colonización a infección depende fundamentalmente de la inmunidad celular del sujeto. Estudios en animales sugieren que este patógeno se transmite por vía aérea, y si bien no se ha demostrado claramente el contagio interhumano, se aconseja evitar el contacto de un paciente enfermo con otros inmunocomprometidos.

El sitio de infección de *P. jiroveci* es casi exclusivamente pulmonar, al cual llega por vía inhalatoria. Allí, el organismo se adhiere al neumonocito tipo I y se mantiene en el alvéolo en forma extracelular, produciendo un aumento de la permeabilidad alvéolo-capilar, con formación de una membrana hialina y disminución del surfactante alveolar, lo cual explica las alteraciones de difusión observadas en la función respiratoria de estos pacientes. Con la progresión de la enfermedad, el cuadro se semeja al distress respiratorio agudo con hipoxemia severa e insuficiencia respiratoria, disminución de la compliance pulmonar y de la capacidad de difusión del monóxido de carbono.

Antes del comienzo de la pandemia de SIDA, la infección por PCP era raramente reportada. En los inicios de la epidemia de SIDA, el PCP representaba cerca de los dos tercios de los diagnósticos índice en los individuos VIH positivos. El uso de trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX) como profilaxis primaria demostró su efectividad claramente; también se mostró efectivo y superior a la pentamidina aerosolizada mensual en profilaxis secundaria. Años más tarde, con la introducción del HAART y la consecuente reconstitución de la función inmune, se ha observado una dramática disminución en la incidencia de PCP. Sin embargo, se sigue observando PCP en pacientes que debutan con esta enfermedad marcador o en aquellos que habiendo requerido HAART, nunca lo recibieron, como tampoco una profilaxis adecuada contra PCP. Los factores de riesgo para el desarrollo de PCP en esta población son: el recuento de CD4 menor a 200 cels/mm³ (o porcentaje <14%), la candidiasis oral y la pérdida de peso relacionada a la infección por VIH. La media de CD4 en pacientes sin profilaxis previa con TMP-SMX es de 100 cels/mm³ y en aquellos con profilaxis de 20 cels/mm³. El desarrollo de PCP en pacientes que reciben adecuadamente el tratamiento profiláctico es infrecuente.

Manifestaciones clínicas. El paciente con infección por VIH e infiltrados pulmonares plantea una amplia gama de posibilidades etiológicas. Las características clínicas de estos agentes pueden superponerse y muchas veces existe más de un microorganismo involucrado en el proceso. El conocimiento del recuento de linfocitos CD4 previo al ingreso en aquellos paciente VIH conocidos es de suma utilidad; valores mayores a 250 cels/mm³ hacen que sea poco probable este diagnóstico, aunque si los valores son menores a 250 cels/mm³, deben considerarse múltiples etiologías.

El PCP se caracteriza por tener un inicio subagudo de dos o tres semanas de evolución en la mayoría de los casos, con tos y disnea de esfuerzo progresiva. La fiebre suele ser de bajo grado. La expectoración es habitual, y el esputo puede ser purulento hasta en un 30% de los casos. Otros síntomas y signos que pueden estar presentes con frecuencia variable son la pérdida de peso (44%), la sudoración nocturna (46%), y la taquipnea (43%). La presencia de inicio agudo, fiebre alta, y dolor tipo puntada de costado deben sugerir neumonía bacteriana aguda y no PCP. Sin embargo, si estos pacientes no presentan mejoría clínica con tratamiento antibiótico apropiado, el diagnóstico de PCP debe ser tenido en cuenta.

Es muy importante el examen físico completo, especialmente si el paciente tiene PCP como enfermedad con la que debuta la infección por VIH. Así, los signos de inmunosupresión como la candidiasis oral, la leucoplasia oral vellosa, la presencia de herpes zoster, y la pérdida de peso significativa concomitante hacen aumentar la sospe-

cha de infecciones oportunistas pulmonares como el PCP. La auscultación pulmonar es poco destacable, pudiendo encontrarse rales finos o sibilancias. La taquipnea y la taquicardia están casi invariablemente presentes.

Diagnóstico. En pacientes con condición de infección por VIH conocida, con recuento de CD4 debajo de 200 cels/mm³ y sin recibir profilaxis primaria, la presentación de un cuadro subagudo de tos, disnea, fiebre e infiltrados intersticiales bilaterales orienta rápidamente a pensar en esta patología. A pesar de las altas probabilidades diagnósticas, debe confirmarse la presencia del *P. jiroveci* con métodos directos de detección, sin que ello implique un retraso en el tratamiento empírico. No es raro que además se encuentre un patógeno bacteriano asociado. El análisis directo del esputo tiene escaso valor diagnóstico, por lo que se recomienda realizar la inducción del esputo mediante nebulizaciones con solución salina normal y tinciones especiales de Giemsa, azul de toluidina, o metanamina plata, pudiendo hacer también una prueba de inmunofluorescencia indirecta. Vale recordar que el rédito diagnóstico del esputo inducido es altamente dependiente del observador (sensibilidad, 77% y valor predictivo negativo, 64%); en casos de no llegar al diagnóstico mediante el examen de esputo inducido, la broncofibroscopia con realización de lavado bronquiolo-alveolar (BAL) es la técnica de elección por su alta sensibilidad (85-95%) y especificidad. Hoy en día rara vez es necesario realizar una biopsia transbronquial o biopsia pulmonar quirúrgica. La utilización de PCR para detectar PCP se encuentra disponible en algunos centros, teniendo el inconveniente de su alta sensibilidad, pudiendo detectar organismos que están colonizando y no causando la infección en estos pacientes, aunque puede ser útil para descartar la enfermedad en caso de dar negativo; la misma se puede solicitar sobre muestras obtenidas de enjuagues orales. La persistencia de PCR positivo en pacientes con PCP no se considera falla terapéutica puesto que puede permanecer positiva en presencia de respuesta terapéutica favorable. El estudio centellográfico con Gallium es considerado sensible para diagnosticar PCP pero carece de suficiente especificidad y es poco utilizado en la práctica actual.

En el laboratorio se destaca el aumento de la lactato dehidrogenasa (LDH), aunque no tiene buena especificidad dado que otras patologías, incluyendo noxas no infecciosas, también pueden aumentarlo. El grado de aumento de LDH suele tener relación con el compromiso pulmonar observado y puede ser útil para seguir la respuesta al tratamiento. Niveles marcadamente elevados deben hacer sospechar la existencia de otra patología (ej.: histoplasmosis diseminada, linfoma, anemia hemolítica, etc). La ausencia de leucocitosis puede ayudar a diferenciar este cuadro de la neumonía bacteriana.

La hipoxemia (PO₂ < 75 mmHg) está presente en casi el 70% de los casos aunque depende del estadio del compromiso pulmonar. La desaturación mayor a tres puntos durante el ejercicio es un método eficaz y relativamente sencillo de realizar con buena sensibilidad pero sin especificidad suficiente. La iniciación del tratamiento anti-pneumocistis puede llevar a un deterioro rápido del intercambio gaseoso con agravación de la hipoxemia. Se especula que la destrucción masiva y el infiltrado inflamatorio agravan la lesión de la membrana alveolocapilar empeorando el intercambio gaseoso. Esto puede llevar a insuficiencia respiratoria, necesidad de ventilación mecánica asistida y aumento de la morbi-mortalidad. Tasaka y

col. han demostrado recientemente que la medición del β -D-glucano (un constituyente de la pared de elementos fúngicos) en suero (valor de corte 31,1 pg/mL) podría ser un buen marcador de infección por PCP.

En la radiografía de tórax es común observar infiltrados intersticiales bilaterales, aunque hasta en un 15% de los casos la misma puede ser normal (en fases tempranas). La tomografía axial computada (TAC) de alta resolución puede mostrar un patrón difuso en vidrio esmerilado, granular fino, o reticular o pequeños quistes. Estos quistes pueden originar neumotórax espontáneo, tanto inicialmente como posterior al tratamiento específico. Otros hallazgos en la TAC menos comunes son: nódulos, bullas, adenopatías, y derrames pleurales, los cuales obligan a considerar otros diagnósticos. En pacientes que utilizan pentamidina aerosolizada como profilaxis primaria se ha descrito un compromiso pulmonar con enfermedad apical fibrocavitaria. La sensibilidad de la TAC de alta resolución fue estimada cercana al 100%, con una especificidad del 83%, un valor predictivo positivo y negativo del 90% y 100%, respectivamente.

Tratamiento. El tratamiento de la PCP debe instaurarse empíricamente en caso de alta sospecha clínica y la presencia de enfermedad severa (especialmente con $PO_2 < 70$ mmHg) y/o rápidamente progresiva. El tratamiento de elección es trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX), administrado por vía endovenosa en el paciente críticamente enfermo pudiéndose administrar por vía oral cuando exista mejoría clínica. No debe dejarse de elegir esta droga por el hecho que el sujeto haya estado en profilaxis con la misma. La dosis terapéutica a administrarse por vía endovenosa es 5 mg/kg cada 8 horas de TMP y 25 mg/kg de SMX, y por vía oral 320/1600 mg, también tres veces por día. No es necesario co-administrar leucovorina (ácido folínico). TMP-SMX actúa inhibiendo dos enzimas esenciales en el metabolismo del folato: sulfametoxazol actúa sobre la dihidropteroato sintetasa (DHPS) y ejercería la mayor parte de la actividad inhibitoria contra el PCP y trimetoprima inhibe la dihidrofolato reductasa (DHFR). La presencia de mutaciones en el gen que codifica la producción de la DHPS han sido encontradas en *P. jiroveci*, pudiendo asociarse a resistencia a TMP-SMX. Debido a que *P. jiroveci* no se desarrolla en medios de cultivo no se puedan realizar las pruebas de sensibilidad, y los estudios sobre resistencia a TMP-SMX tienen que basarse en los estudios clínicos, donde muchas otras variables pueden influir el resultado final. Mutaciones en la DHPS han sido asociadas a falla terapéutica en pacientes tratados con TMP-SMX pero también ha habido pacientes que han respondido al TMP-SMX a pesar de haber sido infectados por PCP conteniendo mutaciones en su DHPS.

Los pacientes VIH positivos tienen mayor tasa de eventos adversos asociados a TMP-SMX que aquellas personas VIH negativas, debiendo llegar a la suspensión del tratamiento en hasta un 50% de los casos. Las manifestaciones más comunes incluyen fiebre y erupción cutánea que puede progresar al síndrome de Stevens-Johnson, leucopenia, trombocitopenia, alteraciones electrolíticas, disfunción renal y náuseas y vómitos. Muchos de estos efectos adversos pueden superarse con soporte, antihistamínicos y corticoides.

La pentamidina intravenosa o intramuscular en dosis diaria de 4 mg/kg/día también se considera una droga efectiva para el tratamiento del PCP. La administración

aerosolizada de la misma se utiliza para la prevención primaria de PCP y no tiene valor terapéutico. A diferencia del amplio espectro antibacteriano de TMP-SMX, la pentamidina sólo tiene actividad, dentro de los patógenos pulmonares potenciales, contra el PCP. Los eventos adversos pueden ser severos y llevan a la suspensión de la administración de la droga en un alto porcentaje de pacientes. Los más comúnmente descritos son hipotensión, taquicardia, síncope (relacionados a la infusión de la droga), pancreatitis con hiperglucemia crónica e hipoglucemia profunda y persistente. Esta droga también puede producir prolongación del intervalo QT y debe solicitarse consulta cardiológica si el paciente tiene un $QTc > 480$ mseg. Otras alternativas terapéuticas incluyen el uso de trimetrexato endovenoso con ácido folínico, ocupando la tercera línea de tratamiento luego de TMP-SMX y pentamidina, siendo mejor tolerado pero con menor eficacia que aquellos. Otras alternativas para paciente con enfermedad menos severa pueden ser clindamicina endovenosa más primaquina vía oral, o atavaquone y dapsona con trimetoprima.

La mejoría clínica y de oxigenación se observa a los 4,5 días en promedio, mientras que la mejoría radiológica puede demorar más de una semana en observarse. Si no se observa respuesta terapéutica dentro de los 6-7 días de tratamiento, se aconseja cambiar de TMP-SMX a pentamidina. En los pacientes que no respondan hay que considerar otros diagnósticos concomitantes (insuficiencia cardíaca, sobreinfecciones bacterianas, tromboembolismo pulmonar, tumores, etc.), cambiar el tratamiento a vía endovenosa si se venía realizando por vía oral, rotar de TMP-SMX a pentamidina, y agregar corticoides si hubiera hipoxemia.

El uso adjunto de corticosteroides en el tratamiento de la PCP ha reducido la incidencia de insuficiencia respiratoria y muerte debidos al marcado deterioro en la oxigenación que se produce en el inicio del tratamiento en pacientes con PCP moderada a severa. Se indica en sujetos con hipoxemia ($PO_2 < 70$ mmHg) o con gradiente alveolo-arterial de oxígeno > 35 mmHg dentro de las primeras 72 horas de haber iniciado el tratamiento específico para PCP. Las dosis recomendadas son de 40 mg de prednisona dos veces por día los días 1 a 5, 40 mg/día los días 6 a 10, y 20 mg/día los días 11 a 21. Inicialmente, en el paciente crítico se puede utilizar una dosis equivalente de hidrocortisona.

La duración recomendada del tratamiento es 21 días, aunque esto no se ha estudiado en ensayos clínicos. La necesidad de ventilación mecánica en un paciente con PCP ha sido reportada como un signo ominoso con una sobrevida inferior al 20%; sin embargo, estudios recientes han demostrado una sobrevida de aproximadamente el 40%. Durante el tratamiento específico pueden aparecer complicaciones como neumotórax, lo cual no representa per se una mala respuesta al tratamiento pero son de difícil resolución y asociados a mayor mortalidad. Una vez finalizado el tratamiento específico debe continuarse con profilaxis secundaria con TMP-SMX 160/800 mg tres veces por semana o 80/400 mg todos los días. Otras alternativas de profilaxis para PCP incluyen dapsona 100 mg/día, pentamidina aerosolizada en forma mensual o atavaquone vía oral.

Neumonías bacterianas

Las infecciones bacterianas son frecuentes en pacientes

VIH positivos, incluyendo la neumonía bacteriana que en la actualidad es más frecuente que el PCP en esta población. Desde el año 1993 se ha considerado como criterio definitorio de SIDA la presencia de dos o más episodios de neumonía bacteriana en un año. Esta mayor incidencia de neumonías bacterianas en pacientes VIH positivos que en la población general ocurre aún con recuento de CD4 relativamente conservado. Se estima que esto se debe a una alteración de la función humoral incluyendo disminución de niveles de IgA secretoria en mucosas, bajos niveles séricos de IgG subtipo 2, lo cual favorece las infecciones por organismos capsulados como *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*; además las alteraciones de la función neutrofílica predisponen a estos pacientes a infecciones por otros patógenos como *Staphylococcus aureus*. La frecuencia de neumonía se incrementa a medida que los CD4 disminuyen, teniendo aquellos sujetos con recuento menor a 200 cels/mm³ un riesgo cinco veces mayor comparado con aquellos con recuento mayor a 500 cels/mm³. En la era post-HAART, la incidencia de neumonías bacterianas ha disminuido; la vacunación anti-neumocócica y el uso de antirretrovirales han sido asociados a mejor pronóstico. Se deben mencionar otros factores presentes en la población general que favorecen el desarrollo de neumonía bacteriana como ser: leucopenia inducida por VIH o medicamentosa (ej: por zidovudina o ganciclovir), diabetes y enfermedades cardiovasculares, enfermedad pulmonar crónica, adicción a drogas endovenosas, uso de corticoides, tabaquismo, alcoholismo o hepatopatía crónica, etcétera.

Dentro de los agentes etiológicos predomina el *S. pneumoniae*, seguido por el *H. influenzae*. En pacientes con mayor grado de inmunosupresión aumenta en frecuencia el *S. aureus* y la *Pseudomonas aeruginosa*. La frecuencia de neumonías causadas por *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae* es relativamente baja. *Legionella* spp, inicialmente descrita como frecuente, es rara vez aislada, existiendo además gran variación geográfica en su prevalencia. Otros microorganismos asociados a mayor grado de inmunosupresión son *Nocardia* spp. (especialmente *N. asteroides*) y *Rhodococcus equi*. Cuando la respuesta clínica no es la esperada para el tratamiento orientado a determinado agente etiológico, debe considerarse la búsqueda de otros patógenos dado que no es raro observar múltiples agentes etiológicos como causantes de neumonía en un mismo paciente.

La neumonía por *P. aeruginosa* no es común pero es una complicación severa en pacientes en estadio avanzado (CD4 <50 cels/mm³) de la infección por VIH o con bronquiectasias o neutropenia; frecuentemente bacteriémica, se asocia con una elevada mortalidad (30 al 40%) y recurrencia habitual.

El *S. aureus* es un agente patógeno común en sujetos adictos a drogas endovenosas, en quienes, además de neumonía primaria puede producir manifestaciones pulmonares a través de embolias sépticas secundarias a endocarditis de válvulas derechas. Desde mediados de los años 90 se describe en distintas partes del mundo un auge en el aislamiento de cepas de *S. aureus* meticilino-resistentes (SAMR) en pacientes de la comunidad sin contacto con el medio sanitario; generalmente son cepas sensibles a antibióticos no βlactámicos, portan un cassette cromosómico estafilocócico *mec* específico (SCC*mec* tipo IV) diferente del que habitualmente se encuentra en el SAMR nosocomial, y un factor de virulencia llamado

leucocidina Pantón-Valentine, la cual está posiblemente asociada a mayor necrosis tisular. Las neumonías causadas por *S. aureus* se asocian a una elevada mortalidad.

Nocardia spp y *R. equi* pueden causar infiltrados pulmonares en sujetos con recuento de CD4 <50 cels/mm³, ambos produciendo cuadros subagudos o crónicos solapados que plantean diagnóstico diferencial con tuberculosis. El primero puede dar imágenes cavitadas o nódulos en la radiografía de tórax, requiriéndose tinciones de Ziehl-Nielsen modificado (Kinyoun) para observar estas bacterias gram positivas filamentosas. El segundo es un bacilo Gram positivo que suele afectar a caballos y producir en inmunosuprimidos un cuadro pulmonar similar a nocardiosis o tuberculosis.

Las características clínicas de la neumonía bacteriana en los pacientes VIH positivos son similares a la de los pacientes VIH negativos. Típicamente, las neumonías bacterianas tienen un comienzo súbito, más agudo que el curso indolente observado en la neumonía por *Pneumocystis*. Suele haber fiebre, escalofríos, tos productiva, esputo purulento con o sin dolor pleurítico asociado y al examen físico observarse signos de consolidación alveolar en un 60-70% de los casos. A diferencia de PCP, el laboratorio demuestra leucocitosis con desviación a la izquierda, y los valores de LDH normales o levemente aumentados. Los hallazgos en la radiografía de tórax son variables, dependiendo del agente causal, pudiendo observarse infiltrados lobares, segmentarios, o más raramente, reticulonodulares o multilobares.

La realización de una tinción de Gram de una muestra representativa de esputo (más de 25 polimorfonucleares y menos de 10 células epiteliales por campo de gran aumento) puede ser de utilidad en la decisión terapéutica inicial correlacionando su resultado con el cultivo subsiguiente. Sin embargo, en pacientes críticamente enfermos hay que considerar la realización de una broncofibroscopia con lavado bronquiolo-alveolar (BAL) para aumentar el rédito diagnóstico y descartar infecciones concomitantes como *Pneumocystis*. La tasa de bacteriemia en los pacientes VIH con neumonía es más frecuente que en los inmunocompetentes, con hemocultivos positivos en un 30% de episodios, siendo en su mayoría *S. pneumoniae*. La tasa de neumonía neumocócica bacteriémica en pacientes VIH positivos es aproximadamente 100 veces mayor que en la población general haciendo que la obtención de hemocultivos sea de considerable rendimiento en este escenario.

Los criterios de severidad de neumonía y de internación en la UTI son los mismos que en los individuos VIH negativos y el pronóstico de cada episodio de neumonía bacteriana es similar al de la población general; sin embargo, cuando la misma ocurre en un paciente con enfermedad avanzada o es adquirida en el hospital o con alto grado de bacteriemia, la mortalidad puede ser sustancialmente mayor. La neumonía neumocócica bacteriémica en esta población tiene una mortalidad del 5 al 11%, con tendencia a la recurrencia (13% a los seis meses en la era pre-HAART). La respuesta a la terapéutica es buena en la mayoría de los pacientes y se estima que como en las neumonías en la población general, un tratamiento efectivo temprano se asocia con mayor sobrevida. El pronóstico después del alta ha cambiado notoriamente desde la introducción del HAART, siempre que se asegure adherencia al mismo y seguimiento ambulatorio.

Las medidas de prevención de neumonía bacteriana

incluyen la utilización de la vacuna antineumocócica en adultos y niños y la vacunación anti-haemophilus en niños; también se recomienda la vacunación antigripal anualmente en temporada pre-invernal. Se obtiene mejor respuesta inmunológica a la vacuna anti-neumocócica cuando los CD4 son mayores a 200 cels/mm³, por lo que se recomienda repetir la dosis cuando los CD4 superan esta cifra, y luego cada tres a cinco años. El uso de profilaxis con TMP-SMX (160/800 mg tres veces por semana u 80/200 mg todos los días) para PCP y azitromicina (600 mg en forma semanal) para la infección por MAC cuando el recuento de CD4 es <200 cels/mm³ (o el porcentaje <14%) y 50 cels/mm³ respectivamente, disminuye la incidencia de neumonías bacterianas.

El tratamiento de la neumonía en estos pacientes requiere del conocimiento de patologías respiratorias previas dada la tendencia de ciertos microorganismos a recurrir (ej: *P. aeruginosa*, neumococo, *S. aureus*). Es importante intentar llegar a un diagnóstico microbiológico específico y utilizar antibióticos con actividad bactericida. El tratamiento antibiótico recomendado en estas situaciones es el mismo que para los sujetos VIH negativos. El neumococo con sensibilidad intermedia a la penicilina puede aún ser tratado con penicilina endovenosa o cefalosporinas de tercera generación. Si el paciente crítico tiene factores de riesgo para colonización por SAMR (hospitalizaciones frecuentes, adicción a drogas endovenosas, colonización previa, etc.), el tratamiento empírico inicial debe cubrir este germen.

Infecciones por micobacterias

La tuberculosis (TBC) es la principal causa de muerte en pacientes con VIH a nivel mundial, originando aproximadamente la tercera parte de las muertes. Las tasas de tuberculosis se relacionan estrechamente con las de VIH; en lugares donde hay acceso al HAART, se ha logrado disminuir parcialmente la incidencia de tuberculosis; pero en lugares sin acceso al HAART, la coexistencia de estas dos infecciones se potencia. En África, aproximadamente un tercio de los casos de TBC se presentan en sujetos VIH positivos. La extremadamente mayor tasa de TBC en pacientes con VIH se debe a un aumento en la reactivación en personas con infección latente por TBC, y a una mayor susceptibilidad de TBC primaria después de exposición al bacilo de Köch. La TBC pulmonar es la manifestación más común, encontrándose compromiso pulmonar (solo o junto a enfermedad extrapulmonar) en 70-100% de los casos de TBC en pacientes con VIH.

La presentación clínica de la tuberculosis se relaciona con el nivel de CD4 del paciente, siendo similar al inmunocompetente cuanto mayor es el recuento de CD4. En casos de infección avanzada por VIH, es frecuente la manifestación extrapulmonar, el compromiso de lóbulos pulmonares inferiores e incluso infiltrados difusos característicos de la TBC miliar. El derrame pleural se presenta en un 10-20% de los casos, la tinción Ziehl-Nielsen del esputo es positiva en el 40-50% de los casos, y aumenta a un 50-60% cuando se realiza sobre el BAL; los cultivos de material obtenido mediante el BAL son positivos en más del 80% de los casos. La prueba intradérmica de tuberculina (PPD o reacción de Mantoux) es orientativa en estos sujetos, considerándose positiva si la induración tiene un diámetro mayor a 5 mm, un resultado negativo no excluye la infección por *M. tuberculosis*. La existencia de métodos de cultivo líquidos radiométricos y automatiza-

dos, ha acortado los tiempos para detectar el crecimiento del *M. tuberculosis* a una a dos semanas. En pacientes con marcada inmunosupresión, los hemocultivos pueden ser positivos. El tratamiento consiste en la administración de isoniazida, rifampicina, pirazinamida, y etambutol (o estreptomycin) por los primeros dos meses para luego pasar a la fase de dos drogas (rifampicina e isoniazida) si no se descubre resistencia. En el caso de TBC pulmonar, seis meses de tratamiento suele ser suficiente si la respuesta clínica y microbiológica es adecuada.

La interacción de la rifampicina con los IPs hace no recomendable su asociación, a pesar de estudios utilizando ritonavir para contrarrestar el efecto inductor del citocromo P450 de la rifampicina, pero debieron suspenderse debido a la hepatotoxicidad observada. Actualmente se recomienda esperar si es posible la fase de dos drogas del tratamiento de la TBC para iniciar HAART, y hacerlo utilizando efavirenz (800 mg/día); en países donde se dispone de rifabutin, esta puede reemplazar a la rifampicina y utilizarse en dosis ajustadas junto a otros IPs.

La infección por *M. kansasii* se caracteriza por tener la misma presentación que la tuberculosis por *M. tuberculosis*, pero con recuento de CD4 generalmente <100 cels/mm³. El bacilo se puede detectar en sangre o en esputo, y la enfermedad no se transmite de persona a persona. La enfermedad siempre debe ser tratada, debiendo reconocerse que la isoniazida no tiene actividad, y el bacilo también es resistente a la pirazinamida. El tratamiento debe continuar por 15 meses después de cultivo de esputo negativo.

La infección por *M. avium* (MAC) es una causa común de enfermedad diseminada con bajo recuento de CD4; muy rara vez se produce localización pulmonar. Si se obtiene de esputo, lo más probable es que sea una colonización. La presencia de MAC en esputo, sin embargo, puede ser de utilidad para predecir enfermedad diseminada.

Infecciones virales

Las infecciones virales respiratorias de la comunidad causadas por los virus sincitial respiratorio, parainfluenza, influenza, y adenovirus, también afectan a las personas con VIH y en general el cuadro clínico y la evolución son similares a los sujetos sin VIH. La única excepción quizás sea la infección diseminada fulminante y muchas veces fatal por adenovirus en niños y adultos con VIH. El tratamiento antiviral con amantadina o rimantadina (aunque no son activos contra el virus Influenza B) o con los inhibidores de la neuroaminidasa oseltamivir y zanamivir podría acortar la duración y severidad de la enfermedad causada por el virus influenza. En casos graves causados por el virus sincitial respiratorio se deben considerar el uso de ribavirina inhalatoria y tratamiento de soporte.

El compromiso pulmonar alvéolo-intersticial bilateral causado por el virus varicela-zoster en pacientes cursando infección primaria requiere la institución de tratamiento con aciclovir endovenoso aún sin confirmación de las lesiones pulmonares. El herpes simple 1 y 2 pueden causar raramente compromiso pulmonar intersticial, requiriéndose espécimen histológico para confirmar el diagnóstico. El citomegalovirus (CMV) está presente en más del 80% de los pacientes infectados VIH en algunas series, pero su rol patogénico no está definido. La frecuencia y severidad de la neumonitis por CMV no se relaciona en absoluto con la observado en pacientes con trasplante de médula ósea. El diagnóstico

requiere la detección de inclusiones citoplasmáticas causadas por el efecto citopático del CMV en tejido pulmonar sin evidencia de otro diagnóstico. Los pacientes tienen bajo recuento de CD4 (<50 cels/mm³) y debe realizarse fondo de ojo para descartar retinitis por CMV, mucho más frecuente que la neumonitis en esta población. Las alternativas terapéuticas incluyen ganciclovir, foscarnet, y cidofovir, todos por vía endovenosa; si bien no ha sido aprobado para este uso, el valganciclovir vía oral podría considerarse en los pacientes en que pueda asegurarse la absorción oral de esta droga.

Infecciones parasitarias

La mayoría de las infecciones por *Toxoplasma gondii* en personas con VIH son por reactivación secundaria a la inmunodepresión con recuento de CD4 generalmente por debajo de 100 cels/mm³. Si bien la afectación del sistema nervioso central (SNC) es la más frecuente, este microorganismo rara vez puede producir infección respiratoria en forma aislada o en presencia de infección diseminada y/o enfermedad de SNC, produciendo más raramente compromiso difuso bilateral o nódulos múltiples. El diagnóstico se basa en la demostración de trofozoítos en el BAL. El tratamiento estándar es pirimetamina más sulfadiazina, pudiendo sustituirse sulfadiazina por clindamicina, siempre con el agregado de ácido fólico para reducir la toxicidad hematológica de la pirimetamina. En áreas endémicas la infección por *Strongyloides stercoralis* puede producir compromiso pulmonar y enfermedad diseminada, de difícil tratamiento y alta mortalidad.

Neumonitis intersticiales

Si bien las infecciones oportunistas y las neoplasias ocupan mayoritariamente el espectro de enfermedades pulmonares, ocasionalmente deben considerarse cuadros inflamatorios intersticiales, tales como la neumonitis intersticial linfocítica (LIP), la cual predomina en niños, siendo rara en adultos, y que simula clínica e imagenológicamente al PCP, aunque la presencia de adenopatías y nódulos de distribución peribronquiales ayudaría a favorecer este diagnóstico, que requiere confirmación histológica y puede responder a corticoides. Por otra parte, la neumonitis intersticial inespecífica (NIP) también emula el PCP en radiografías y clínicamente, pero a diferencia del mismo el recuento de CD4 suele ser mayor, con un promedio de 492 cels/mm³ en una serie publicada. La neumonitis intersticial se presenta en muchos pacientes con infección VIH. La tomografía computada puede presentar características específicas. Ambas neumonitis intersticiales pueden responder al tratamiento con corticoides.

Neoplasias pulmonares

El sarcoma de Kaposi es la neoplasia más frecuente en pacientes con infección por VIH. Esta enfermedad previamente excepcional (descrita en 1872 en hombres ancianos de descendencia mediterránea) hizo su eclosión con la epidemia de SIDA en los años 80, lo cual profundizó su estudio y finalmente a describir su asociación con el virus herpes humano tipo 8 (HHV-8). Este virus oncogénico de transmisión sexual que predomina en homosexuales también es la causa del linfoma primario de derrames o linfoma asociado a cavidades, ocasionando derrame pleural, en pericardio o en peritoneo, y a la hiperplasia linfoide angiofolicular o enfermedad de Castleman. La incidencia del sarcoma de Kaposi ha disminuido

notablemente en los últimos años debido a la recuperación inmunológica producida por el HAART.

El compromiso pulmonar del sarcoma de Kaposi se puede observar clínicamente en un 30% de los pacientes, teniendo la gran mayoría de los pacientes lesiones cutáneo-mucosas concomitantes típicas. Los pacientes suelen consultar por tos no productiva, disnea y en ocasiones fiebre, de varias semanas de evolución, aunque también puede presentarse más rápidamente confundiendo con una infección oportunista. De hecho, una proporción importante (~25%) de estos pacientes tiene una infección pulmonar acompañante, generalmente PCP. Es un tumor altamente vascularizado que puede afectar cualquier porción del aparato respiratorio incluyendo la pleura. La radiografía de tórax suele mostrar opacidades en lóbulos medios e inferiores con distribución perihiliar, a veces con derrame pleural y adenopatías intratorácicas. El diagnóstico se suele hacer con la visualización típica en el árbol bronquial mediante broncofibroscopia, aunque su ausencia no excluye compromiso pulmonar distal. Si la sospecha clínica es alta debe realizarse una biopsia transbronquial o una biopsia a cielo abierto. El derrame pleural puede variar de un trasudado o exudado serosanguinolento a la presencia de sangre fresca. La admisión en UTI puede ser secundaria a la insuficiencia respiratoria por el gran compromiso parenquimatoso pulmonar, por síntomas obstructivos, o por hemoptisis masiva o sangrado por compromiso gastrointestinal.

Las alternativas terapéuticas dependen de la extensión y progresión de las lesiones, pudiendo observarse regresión de lesiones cutáneas sólo con la administración de HAART. En enfermedad visceral o cutáneo-mucosa avanzada (múltiples lesiones o de importante tamaño con edema asociado) puede optarse por quimioterapia con doxorubicina o daunorrubicina liposomales y paclitaxel como segunda línea. Otras opciones que pueden ser complementarias son la radioterapia y el interferón- α .

La incidencia del linfoma no-Hodgkin (LNH), a diferencia del sarcoma de Kaposi no ha disminuido sustancialmente en la era post-HAART. Un número importante de estos linfomas está asociado al virus Epstein-Barr, especialmente el linfoma tipo Burkitt y el linfoma difuso de células grandes, el cual tiene características similares a la enfermedad linfoproliferativa post-trasplante, también asociado a inmunosupresión significativa. El compromiso pulmonar en el LNH es variable con una incidencia del 0 al 31%. Cuando está presente suele producir tos y disnea, asociados a síntomas B. Los hallazgos radiográficos pueden ser opacidades nodulares múltiples, masas, infiltrados lobares o intersticiales difusos, o adenopatías mediastinales, aunque lo más frecuente es el derrame pleural. La mayoría de las veces se llega al diagnóstico a través de biopsias de sitios extrapulmonares, pero cuando hay compromiso pulmonar aislado puede llegarse al diagnóstico mediante broncofibroscopia con biopsia transbronquial, aspiración con aguja fina guiada por TAC, citología del líquido pleural o biopsia, mediastinoscopia o toracotomía. Estos pacientes pueden ingresar a la UTI por progresión de su enfermedad de base o complicaciones asociadas al tratamiento de la misma (ej: neutropenia febril, infecciones de catéter).

Debido al aumento de la sobrevida por el uso de HAART, el cáncer broncogénico es diagnosticado con mayor frecuencia en esta población aunque no está definido que el virus mismo aumente su incidencia. El diagnóstico y el tratamiento son similares a los de los pacientes VIH negativos, el tratamiento quirúrgico debe

considerarse si la estadificación y la condición del paciente lo permiten.

ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Generalidades

El compromiso del sistema nervioso central (SNC) es la segunda causa de admisión a UTI en pacientes VIH positivos. El estudio de pacientes con afectación del SNC requiere una clasificación neuroanatómica para su entendimiento: a) meningitis, b) enfermedad focal o difusa del SNC, c) afectación del sistema nervioso periférico y d) de la médula espinal. Además es importante evaluar el tiempo de evolución y el estadio de la infección de VIH mediante el recuento de linfocitos CD4. Es de destacar que puede haber superposición de síntomas entre los distintos cuadros mencionados: pacientes con meningitis o con enfermedad focal o difusa de SNC pueden presentarse con cefalea y alteración de la conciencia.

Meningitis

La meningitis en los individuos con infección por VIH suele tener distinta presentación clínica que en el paciente inmunocompetente, debiéndose tener un alto nivel de alarma para realizar una punción lumbar ante la sospecha clínica, la cual solo puede incluir cambios cognitivos sutiles, además de fiebre y cefalea. Sin embargo, en esta población se recomienda obtener algún estudio por imágenes de SNC (TAC o RNM) para descartar lesión ocupante de espacio antes de la realización de la punción lumbar; si estos estudios no están disponibles, podría realizarse la punción lumbar en ausencia de papiledema y signos focales en el examen físico. Si hay sospecha de meningitis aguda por organismos habituales, deben tomarse hemocultivos e iniciarse tratamiento antibiótico empírico, previa administración de dexametasona endovenosa, antes de los estudios por imágenes de SNC.

La presentación suele ser con cuadros confusionales más comúnmente que con cefalea, fiebre y rigidez de nuca. Si bien estos pacientes pueden padecer meningitis por gérmenes habituales como neumococo, meningococo, *H. influenzae*, y más rara vez, *Listeria spp*, el microorganismo que más frecuentemente produce meningitis es el *Cryptococcus neoformans*. Esta meningitis es parte de un cuadro de infección sistémica que se adquiere por vía inhalatoria en pulmón, diseminándose luego a SNC; la particular avidez de esta levadura encapsulada por el SNC podría ser secundaria a su capacidad de utilizar sustratos presentes en el mismo (L-DOPA, norepinefrina, etc.) para sintetizar melanina, la cual junto con la cápsula de polisacáridos son factores de virulencia importantes. La meningitis criptocócica es la infección micótica más común en pacientes con SIDA, y frecuentemente enfermedad marcadora de SIDA. El recuento de linfocitos CD4 es menor de 100 cels/mm³, y su incidencia ha disminuido como la mayoría de las otras enfermedades oportunistas desde el advenimiento del HAART. Incluso, puede observarse un síndrome de reconstitución inmunológica con agravamiento de los síntomas iniciales, pero con cultivos negativos, semanas o meses después de iniciar los antirretrovirales, secundario a un aumento de la reactividad inmunológica contra las levaduras o su cápsula.

Los pacientes con meningitis criptocócica se presentan en forma habitualmente subaguda con cefaleas, fiebre, y

alteración progresiva de las funciones cognitivas. Pueden observarse rigidez de nuca en grado variable, afectación de pares craneales, papiledema, y déficit focales. El líquido cefalorraquídeo (LCR) puede mostrar pocas alteraciones o leve pleocitosis a predominio linfocitario, hipoglucorraquia y aumento de proteínas; la presión de apertura puede ser mayor a 20 cm de agua y es importante para el manejo posterior del paciente. La tinción con tinta china y la detección cuantitativa del antígeno criptocócico por Látex en LCR son útiles en el diagnóstico inmediato; incluso, teniendo en cuenta el carácter de enfermedad diseminada, la negatividad del antígeno en suero prácticamente descarta la enfermedad. El seguimiento de la respuesta al tratamiento debe basarse en el cuadro clínico del paciente, en el cultivo y en los títulos de antígeno en LCR. La medición de la presión de apertura es importante; la mayoría de las muertes tempranas en pacientes con esta enfermedad ha estado asociada a aumento de la presión intracraneana (PIC). Su presencia requiere un manejo particular ya que no se suele observar hidrocefalia sino achicamiento de los ventrículos. Así, si la presión de apertura es mayor a 25 cm de agua debe drenarse LCR hasta llegar a 20 cm de agua o al 50% de la presión inicial; esto se puede lograr mediante punciones lumbares repetidas y en ocasiones, con una derivación lumbo-peritoneal; el uso de corticoides, acetazolamida, y manitol no tienen efecto beneficioso demostrado. La elevación de la PIC puede manifestarse como cefalea, alteración del estado mental, afectación de pares craneales y papiledema. Se postula que la elevación de la PIC es secundaria a un aumento de la viscosidad del LCR, lo cual lleva a una disminución de la absorción del mismo por los cuerpos vellosos aracnoideos. Los factores descritos asociado a peor pronóstico han sido alteraciones del estado mental; hiponatremia; y LCR con alta presión de apertura, elementos normales, y títulos elevados de antígeno criptocócico (mayor a 1:1024). A pesar de la administración de un tratamiento efectivo, esta enfermedad sigue teniendo una mortalidad de aproximadamente el 10%. El tratamiento recomendado es anfotericina B en dosis de 0,7 – 1 mg/kg/ día junto con flucitosina en dosis de 100 mg/kg/día vía oral por dos semanas, seguido de fluconazol 400 mg/día por 8 – 10 semanas más y luego 200 mg por día en forma de profilaxis secundaria; se recomienda no utilizar fluconazol como tratamiento de inducción. Las formulaciones lipídicas de anfotericina B pueden reemplazar la anfotericina B convencional en casos de intolerancia (reacciones durante administración, insuficiencia renal, etc.). La adición de flucitosina a anfotericina B convencional en pacientes VIH negativos y positivos produjo negativización del cultivo del LCR más rápidamente, aunque sin efecto en la mortalidad. La suspensión de la profilaxis secundaria con fluconazol en estos pacientes es segura siempre que tengan adecuada respuesta a HAART y recuento de CD4 mayor a 100 cels/mm³ por más de tres meses.

Enfermedad parenquimatosa difusa

La presencia de alteraciones cognitivas superiores con preservación del estado de alerta es característica del complejo de demencia asociado al SIDA, evidenciado en los estudios por imágenes del SNC por la presencia de atrofia generalizada sin lesiones focales. Las enfermedades focales del SNC como toxoplasmosis y linfoma y meningitis subagudas o crónicas pueden manifestarse

fundamentalmente con alteración de la conciencia, y hay que considerarlas en el diagnóstico diferencial de estos pacientes. Las encefalopatías tóxicas relacionadas a la ingesta de sedantes, narcóticos u otras drogas que actúan sobre el SNC deben ser consideradas, así como las encefalopatías metabólicas secundarias a disfunción renal, hepática o multiorgánica.

La más común de las causas infecciosas de encefalopatías difusas es la encefalitis por citomegalovirus, la cual ha disminuido también su frecuencia desde la introducción del HAART. Este virus puede producir un cuadro encefalítico severo con infiltración y realce periventricular en las imágenes neurológicas, y cambios inespecíficos del LCR con pleocitosis a predominio neutrofilico o linfocitario; la detección del citomegalovirus por PCR en LCR puede hacer el diagnóstico. Ganciclovir, foscarnet o cidofovir son las alternativas terapéuticas de esta infección. El virus herpes simple puede también dar un cuadro encefalítico más difuso que el observado en pacientes inmunocompetentes, aunque se estima que su frecuencia no está aumentada en pacientes VIH infectados. La toxoplasmosis rara vez puede presentarse como un proceso difuso con microabscesos con poca reacción inflamatoria, no siendo detectables por TAC de cráneo.

Enfermedad parenquimatosa focal

La presencia de signos o síntomas focales, por compromiso neurológico hemisférico o cerebeloso aunque sútil, debe siempre evaluarse por RNM o TAC de cráneo. Rara vez, especialmente con la RNM, pueden no detectarse lesiones focales, como en estadios iniciales de la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), en la encefalitis por citomegalovirus, toxoplasma o herpes. Dentro de las lesiones focales características de esta población se encuentra la toxoplasmosis, el linfoma primario de SNC (LPSNC), y la LMP.

La toxoplasmosis cerebral y el LPSNC pueden tener una presentación similar, con signos focales distintivos, convulsiones, fiebre y mal estado general. Ambos producen efecto de masa con edema circundante variable en las neuroimágenes. Debido a que la toxoplasmosis se produce por reactivación, más de un 95% de pacientes tendrán anticuerpos positivos en suero, lo cual debe ser tenido en cuenta en el algoritmo de enfoque de estos pacientes. Debido a que la TMP-SMX, administrada como profilaxis primaria o secundaria para PCP, también es efectiva para prevenir la toxoplasmosis, este factor también debe ser tenido en cuenta. En pacientes con imágenes sugestivas de toxoplasmosis cerebral (lesiones con efecto de masa más edema, con realce post-contraste en anillo, generalmente múltiples y con localización en corteza, tálamo o ganglios basales) asociadas a serología positiva para el mismo, se administra tratamiento específico con pirimetamina más sulfadiazina obteniendo imágenes de control en 10 a 14 días para observar la respuesta terapéutica; en caso de ser negativa, se consideran otras etiologías, fundamentalmente el LPSNC. El LPSNC tiende a ser único, con afectación profunda de la sustancia blanca y realce post-contraste difuso y más débil que el observado en la toxoplasmosis. La asociación de este tumor con el virus Epstein-Barr ha hecho que la detección del mismo por PCR en LCR pueda ser de utilidad para llegar a este diagnóstico reemplazando la biopsia cerebral, aunque se requieren estudios prospectivos con esta evaluación. La tomografía con emisión de positrones (PET) y la to-

mografía computada de fotón simple (SPECT) pueden ayudar a distinguir entre estas dos entidades (el LPSNC produce una lesión "caliente" o activa y la toxoplasmosis "fría" o inactiva) pero con especificidad que no llega al 100%.

La LMP es causada por el papovavirus JC, el cual ocasiona desmielinización de la sustancia blanca y pérdida de tejido, por lo que las imágenes carecerán de efecto de masa y edema, presentando aumento de la señal en T-2 y disminución en T-1 en la RNM. Suelen ser únicas o múltiples, tienen crecimiento concéntrico y predilección por la sustancia blanca adyacente a la corteza pero pueden afectar otros sitios del SNC. El cuadro clínico suele ser subagudo y progresivo. El diagnóstico puede establecerse por los hallazgos en la RNM y la detección del papovavirus JC por medio de PCR en el LCR. Esta entidad carece de tratamiento específico efectivo y el uso de HAART es la única alternativa que puede llevar a evitar su progresión y en algunos casos a su resolución.

Otras lesiones focales de SNC que pueden observarse más raramente son: tuberculomas, infección por *Aspergillus* spp., *Nocardia* spp., y *Tripanosoma cruzi*. La meningitis criptocócica rara vez puede dar una lesión focal en la forma de un pseudoquiste gelatinoso o un granuloma criptocócico.

El desarrollo de un accidente cerebro-vascular en pacientes VIH positivos es raro aunque puede tornarse más frecuente con el aumento de la supervivencia de estos pacientes. La vasculitis de SNC puede observarse en la neurosífilis y como complicación de una infección por varicella-zoster, afectando pequeños vasos y con descripción característica en las neuroimágenes.

Enfermedades de la médula espinal

La más común es la afectación por el VIH mismo, produciendo una mielopatía no segmentaria, vacuolar, y como componente del complejo de demencia asociado al SIDA. Ésta debe diferenciarse del déficit de vitamina B12 y de la infección por el virus del linfoma de células T humano tipo 1 (HTLV-1), origen de la mielopatía asociada al HTLV-1 y la paraparesia espástica tropical. Dentro de las mielopatías focales, la más frecuente es la infección por el virus varicella-zoster; otras etiologías más raras incluyen toxoplasmosis, citomegalovirus y linfoma.

ENFERMEDADES CARDIACAS

Se ha reportado una prevalencia de afectaciones cardiacas en series de autopsias del 25 al 75% en pacientes con infección por VIH en la era pre-HAART. Las enfermedades cardiovasculares pueden ocurrir en cualquier estadio de la infección por VIH pudiendo ser subclínicas o lo suficientemente graves para requerir la admisión a UTI. La administración de antirretrovirales además de asociarse a una prolongada supervivencia aumentaría en cierto grado el riesgo de enfermedad coronaria. Las afectaciones cardiacas en esta población incluyen derrame pericárdico, miocarditis, miocardiopatía dilatada, endocarditis, hipertensión pulmonar, neoplasias, enfermedad coronaria y cardiotoxicidad por drogas.

La miocardiopatía dilatada es la patología cardiaca más frecuente, especialmente en la era pre-HAART, presentándose en estadio avanzado de la infección por VIH y con mal pronóstico. La etiología más común incluye al mismo VIH, aunque también puede ser secundaria a enfermedades oportunistas o autoinmunes o por desnu-

trición. Un estudio de autopsias demostró miocardiopatía dilatada en un 2,7% de los pacientes con VIH. El manejo de estos pacientes admitidos con insuficiencia cardíaca aguda no difiere de las guías establecidas para la población general. Se debe descartar y corregir cualquier factor de descompensación, como infección, arritmias o taponamiento.

La miocarditis es también común en estos pacientes, no encontrándose un agente etiológico en el 80% de los casos; el resto, puede ser atribuible a *Toxoplasma gondii*, *Cryptococcus neoformans*, tuberculosis, *Mycobacterium avium intracellulare*, citomegalovirus y herpes simple tipo II. Existe evidencia de miocarditis, generalmente con infiltración linfocitaria, en todos los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o disfunción ventricular.

Una serie de estudios prospectivos han encontrado una incidencia de derrame pericárdico en pacientes con VIH del 11% anual, en su mayoría eran asintomáticos aunque algunos casos evolucionaron al taponamiento pericárdico. El mismo VIH suele ser el origen de la pericarditis, pero hay que considerar el diagnóstico de sarcoma de Kaposi, linfoma no-Hodgkin y tuberculosis en el escenario apropiado.

Los pacientes con VIH tienen una incidencia significativamente mayor de hipertensión pulmonar primaria que la población general, aún descartando las causas secundarias como infecciones pulmonares recurrentes, fibrosis, o tromboembolismo pulmonar. La misma es más común en varones jóvenes y no tiene relación con infecciones previas ni con el recuento de linfocitos CD4. La hipertensión pulmonar es de difícil tratamiento, evolucionando generalmente hacia el *cor pulmonale* y la muerte.

La endocarditis infecciosa en pacientes con VIH predomina en pacientes adictos a drogas endovenosas, afectando en su gran mayoría a la válvula tricúspide. El 90% de los casos es causado por *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus viridans*; el resto puede incluir *Salmonella* spp, *Pseudomonas* spp, y hongos (*Candida* spp., *Aspergillus* spp., y *Cryptococcus* spp). La presentación clínica suele incluir las embolias sépticas pulmonares; el manejo y la evolución general son similares a los del paciente inmunocompetente.

Las alteraciones del ritmo cardíaco secundarias al uso de medicamentos pueden observarse en estos pacientes, en especial las *torsades de pointes* causadas por drogas que prolongan el intervalo QT como la pentamidina, claritromicina, algunos azoles, antidepresivos tricíclicos, astemizol, terfenadina o cisaprida (estos tres últimos están contraindicados cuando se usan inhibidores de proteasas). Otras drogas que pueden causar cardiotoxicidad incluyen a la zidovudina, las antraciclina (especialmente la doxorubicina), la eritropoyetina, los corticoides, etc. En numerosos estudios ha sido evaluada la relación del riesgo de enfermedad cardiovascular y el uso de antirretrovirales. Se puede concluir de los mismos que el uso de HAART disminuye el riesgo cardiovascular en el corto plazo, y que hay un aumento del riesgo relativo de evento cardiovascular por año de exposición a los inhibidores de proteasa del 1,16; este aumento es considerablemente menor a otros factores como el aumento de edad (1,39), sexo masculino (1,91), tabaquismo (2,83), y enfermedad cardiovascular previa (4,3).

ENFERMEDADES RENALES

En el paciente crítico con VIH puede haber múltiples

causas de disfunción renal y alteraciones del medio interno. La insuficiencia renal aguda puede ser causada por depleción de volumen, nefrotoxicidad por drogas, sepsis, neuropatías tubulointersticiales, glomerulonefritis y uropatía obstructiva. La causa más frecuente de insuficiencia renal aguda en la población VIH es la azoemia prerrenal secundaria a la depleción de volumen ocasionada por vómitos, diarrea y/o fiebre y en los paciente en UTI, la necrosis tubular aguda secundaria a drogas nefrotóxicas o sepsis. Pueden reconocerse también nefritis intersticial generalmente secundaria a drogas (TMP-SMX, rifampicina, penicilinas, etc.), disfunción renal en sujetos con púrpura trombocitopénica trombótica (más frecuente en pacientes VIH positivos que en la población general), y uropatía obstructiva por cristaluria (indinavir, sulfadiazina, o aciclovir).

La afectación glomerular puede presentarse en forma de hematuria y/o proteinuria; la más común es la nefropatía asociada al VIH, de etiología incierta, con predilección por la raza afroamericana y proteinuria muchas veces en el rango nefrótico, sin tratamiento específico y con progresión hacia la insuficiencia renal crónica. Otras lesiones glomerulares incluyen la glomerulonefritis membrano proliferativa, por depósitos de inmunocomplejos y la nefropatía membranosa. En esta población se debe realizar una biopsia renal para determinar la presunta etiología de la insuficiencia renal.

Las alteraciones electrolíticas como la hiponatremia y la hipo/hiperkalemia son relativamente frecuentes. La primera puede ser secundaria al síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIHAD), estados de sobrecarga hídrica, polidipsia psicogénica o inducida por drogas. La hipokalemia en cambio suele observarse en pacientes con infección avanzada por VIH con diarrea persistente. Distintos fármacos pueden producir anomalías electrolíticas: la anfotericina B causa hipomagnesemia e hipokalemia, la pentamidina y el TMP-SMX hiperkalemia, y los inhibidores análogos nucleotídicos de la transcriptasa reversa, como el cidofovir (utilizado para el tratamiento del CMV), el adefovir (para la hepatitis B) y el tenofovir (como antirretroviral): hipofosfatemia y síndrome de Fanconi.

El trasplante renal es una opción en un grupo selecto de sujetos con insuficiencia renal terminal, que hayan tenido carga viral VIH indetectable por tres meses por lo menos, un recuento de CD4 mayor de 200 cels/mm³ y no tengan antecedentes de infecciones oportunistas o neoplasias.

ENFERMEDADES GASTROINTESTINALES

Las manifestaciones gastrointestinales no son una causa frecuente de admisión a UTI, pero son problemas habituales en esta población. La manifestación oral más común del VIH es la candidiasis, produciendo placas blanquecinas sobre la mucosa yugal, el paladar y la lengua, dejando un lecho levemente sangrante al desprenderse. La leucoplaquia oral vellosa causada por el virus Epstein-Barr, produce una infiltración estriada y blanquecina en la parte lateral de la lengua. Ambas condiciones implican enfermedad por VIH avanzada. En pacientes con importante inmunosupresión puede observarse gingivitis necrotizante ulcerativa, en ocasiones asociada a periodontitis, lo cual requiere debridamiento local y administración de antibióticos con actividad contra anaerobios.

Candida spp. es el microorganismo que más frecuen-

temente causa esofagitis en pacientes con VIH. Los sujetos con esofagitis candidiásica presentan disfagia y en las dos terceras partes de los casos se observa candidiasis oral fácilmente reconocible. Las causas que le siguen en orden de frecuencia son CMV, herpes virus simple y VIH mismo (úlceras esofágicas idiopáticas asociadas a VIH), que a diferencia de la candidiasis esofágica, se presentan con odinofagia importante. El herpes simple suele provocar úlceras múltiples y superficiales, mientras que el CMV úlceras de mayor tamaño. El diagnóstico suele establecerse por medio de la endoscopia y la toma de biopsia; sin embargo, dado que la esofagitis por *Candida* spp. es la más común, en ausencia de síntomas sistémicos como fiebre, vómitos o dolor epigástrico, la administración empírica de fluconazol vía oral (100 a 400 mg/día por 14 días) suele ser un enfoque costo-efectivo; si no se produce mejoría clínica en tres a siete días, se debe realizar la endoscopia para arribar al diagnóstico correcto. Se incluyen como causas más raras de compromiso esofágico a otros virus (Epstein-Barr, papovavirus humano, herpes virus tipo 6), *P. jiroveci*, *M. tuberculosis* y MAC, nocardiosis, histoplasmosis, linfoma No-Hodgkin y sarcoma de Kaposi entre otros.

El intestino, con su tejido linfático asociado (GALT), es un importante órgano de ingreso, replicación, y reservorio del VIH, además de un sitio de destrucción activa de linfocitos CD4. La diarrea es un síntoma común, de mayor prevalencia cuando los CD4 son menores a 200 cels/mm³. La incidencia de patógenos específicos depende del grado de inmunosupresión, de las prácticas sexuales, de la localización geográfica, y del uso de antimicrobianos como profilaxis (por ejemplo, el uso de TMP-SMZ como profilaxis para PCP protege contra *Isospora belli* y *Cyclospora cayetanensis* y la azitromicina contra MAC).

Blanshard y col. describieron que los microorganismos más comunes en pacientes con diarrea y recuento de CD4 menores de 200 cels/mm³ fueron, *Cryptosporidium* spp. (30,3%), *Enterocytozoon bienensei* (23,8%), CMV (14,8%), *Giardia lamblia* (11,6%), y MAC (7,4%). La presencia de *I. belli* y *C. cayetanensis* varía mucho de acuerdo a la localización del estudio realizado. Otros patógenos que pueden causar diarrea crónica en pacientes VIH infectados incluye *Salmonella*, *Shigella*, *E. coli* enteroagregativa, *Campylobacter*, *Mycobacterium tuberculosis*, e *Histoplasmosis* spp., entre otros. Otras causas de diarrea crónica que deben considerarse son linfoma de intestino delgado, sarcoma de Kaposi y enfermedad intestinal inflamatoria.

Los protozoarios entéricos son los comunes en pacientes con VIH avanzado como causa de diarrea crónica; afectan predominantemente el intestino delgado, aunque *Cryptosporidium* spp, *C. cayetanensis*, y microsporidia pueden también producir afectación del tracto biliar, y *Encephalitozoon intestinalis* puede producir diseminación a diferentes órganos (riñones, hígano, cerebro). Otro patógeno como causa de diarrea crónica es el CMV, que típicamente afecta el esófago y el colon, produciendo diarrea, fiebre y dolor abdominal. La diarrea puede ser parte del cuadro de enfermedad diseminada por MAC, además de producir fiebre, pérdida de peso, y hepatoesplenomegalia, en pacientes con menos de 50 CD4/mm³. *M. tuberculosis* puede afectar a la región ileocecal produciendo masas, perforación y fistulas. En aquellos pacientes que han recibido antibióticos y posterior a internación hospitalaria, la colitis pseudomembrano-

sa por *Clostridium difficile* debe incluirse en el diagnóstico diferencial. Otro patógeno que puede presentarse con diarrea en un 50% de los casos es *Salmonella*, frecuentemente con hemocultivos positivos. La bacteriemia recurrente por *Salmonella* incluye la lista de enfermedades marcadoras de SIDA. La histoplasmosis diseminada puede presentarse con diarrea crónica afectando cualquier trayecto del tracto gastrointestinal, aunque más comúnmente el intestino delgado y el colon derecho.

La enteropatía por VIH puede ser la causa de la diarrea crónica cuando ningún patógeno es aislado, especialmente cuando los CD4 son mayores a 100/mm³. Los métodos diagnósticos en pacientes con diarrea incluye análisis de materia fecal: cultivo, parasitológico, tinción de Ziehl-Nielsen modificada para detección de *Cryptosporidium* spp., *I. belli*, y *C. cayetanensis*, tinción tricrómica modificada para detección de *Enterocytozoon* spp., detección de toxina de *C. difficile*. Si las pruebas iniciales son negativas, debe considerarse la endoscopia alta, especialmente en pacientes con menos de 200 CD4/mm³ con biopsia de yeyuno. MAC, *Cryptosporidium* spp., microsporidia, CMV, e *I. belli* pueden ser identificados en una biopsia colónica, especialmente si hay síntomas compatibles con compromiso gastrointestinal bajo.

La nitazoxanida (500 mg vía oral cada 12 hs por 14 días) es el tratamiento de elección actual del *C. parvum*, aunque la respuesta a largo plazo depende del aumento de CD4 obtenido por el inicio o cambio del HAART. El TMP-SMX está indicado en el tratamiento de *I. belli* y *C. cayetanensis* (800/160 mg cada 6 hs por 10 días; luego tratamiento supresivo crónico). La microsporidiasis puede ser tratada con albendazol (400 mg vía oral cada 12 hs por 3 semanas), aunque *Enterocytozoon bienensei* puede requerir fumagilina (no disponible para uso humano en muchos países). La salmonelosis responde al tratamiento con ciprofloxacina, la cual debe administrarse en forma prolongada en caso de bacteriemia recurrente. La infección diseminada por MAC requiere el tratamiento con macrólidos (claritromicina 500 mg cada 12 hs o azitromicina 600 mg cada 24 hs) más etambutol (15-25 mg/kg/día), pudiendo agregarse al tratamiento rifabutina, fluoroquinolonas o amikacina. Metronidazol, vancomicina o teicoplanina vía oral son los antimicrobianos generalmente indicados en el tratamiento de la colitis por *C. difficile*; recientemente, Musher y col. han demostrado la utilidad de nitazoxanida vía oral en pacientes que habían fallado a metronidazol. El ganciclovir o el foscarnet endovenosos y, más recientemente el valganciclovir por vía oral, pueden utilizarse para el tratamiento de la colitis por CMV. La histoplasmosis puede tratarse efectivamente con anfotericina B convencional o liposomal en una primera fase para luego pasar a itraconazol en forma supresiva crónica.

Más allá del tratamiento específico de cada microorganismo, el uso de HAART puede lograr la erradicación en el caso de algunos protozoarios, y prevenir las recurrencias. La incidencia de enfermedades oportunistas como causa de diarrea crónica han disminuido en forma marcada luego de la introducción del HAART. Por otra parte, la diarrea es uno de los efectos indeseables más comunes de los IPs, especialmente nelfinavir y saquinavir y menos frecuentemente ritonavir, amprenavir y lopinavir.

Más allá del compromiso hepático secundario a los virus de la hepatitis, diversas infecciones oportunistas producen alteraciones hepáticas en el contexto de enfermedad diseminada. Tal el caso de la infección diseminada por MAC, *M. tuberculosis*, o *Histoplasma capsulatum* en

pacientes con infección por VIH avanzada. En esta población también se describe la peliosis hepática causada por *Bartonella henselae*, la cual se relaciona con la angiomasitosis bacilar causada por este agente o por *Bartonella quintana*, y produce lesiones quísticas hemorrágicas en hígado. Otros virus no hepatotrópicos pueden producir alteraciones hepáticas como CMV, herpes virus simple, adenovirus, Epstein-Barr, herpes virus tipo 6 y varicella-zoster. Además, el linfoma no-Hodgkin y el sarcoma de Kaposi pueden producir infiltración hepática.

La colangiopatía del SIDA ocurre en pacientes con enfermedad avanzada y cuando se descubre el agente etiológico, éste suele ser *Cryptosporidium* spp., *Microsporidia*, CMV, MAC o el VIH mismo. El patrón de alteración del árbol biliar se divide en colangitis esclerosante y papilitis estenosante, aunque pueden coexistir ambas formas. Son cuadros de difícil manejo que pueden requerir papilotomía y/o colocación de prótesis biliares mediante colangio-pancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP). Otra complicación en sujetos con bajo recuento de CD4 es la colecistitis alitiásica, la cual está asociada a los mismos patógenos que causan colangiopatía más *Candida* spp., *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp., *Klebsiella* spp., y *Serratia* spp. Este cuadro puede requerir la colecistectomía videolaparoscópica o abierta, o la colecistostomía.

EMPLEO DE ANTIRRETROVIRALES EN TERAPIA INTENSIVA

Para el empleo de antirretrovirales en pacientes internados en UTI se deben considerar la vía de administración, la absorción, las interacciones medicamentosas y los posibles efectos tóxicos de los mismos (Tabla 113/1). La disponibilidad de nuevos antirretrovirales en los últimos años ha mejorado la calidad de vida de los pacientes con infección por VIH; este fenómeno se distingue por una complejización del cuidado, requiriendo el conocimiento de las propiedades farmacológicas de todos los antirretrovirales. Actualmente las drogas que se encuentran disponibles incluyen los inhibidores análogos nucleosídicos

o nucleotídicos de la transcriptasa reversa (INTR) (abacavir, didanosina, emtricitabina, estavudina, lamivudina, tenofovir, y zidovudina), los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa (INNTR) (nevirapina y efavirenz), los inhibidores de la proteasa (IP) (amprenavir, atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, saquinavir, fosamprenavir, ritonavir, y tipranavir), y el inhibidor de la fusión enfuvirtide; están en fases avanzadas de investigación y pronto a aprobarse, el inhibidor del co-receptor CCR5 (maraviroc) y de la integrasa (raltegravir). Todas los antirretrovirales se comercializan en forma de tabletas o cápsulas, algunos vienen también en solución oral; el enfuvirtide (T-20) se aplica en forma subcutánea y sólo la zidovudina se formula para uso endovenoso. Cuando no se dispone de un antirretroviral en solución oral, se pueden abrir las cápsulas o desintegrar las tabletas para administrarlas junto a la alimentación enteral, aunque este procedimiento no está adecuadamente estudiado. La absorción de la medicación oral en pacientes críticos puede estar disminuida por numerosos factores, afectando los niveles plasmáticos de las drogas. El metabolismo de los antirretrovirales también puede cambiar en presencia de algún grado de insuficiencia renal y/o hepático; las dosis de algunos antirretrovirales deben ser ajustadas o deben evitarse por completo, dependiendo del grado de insuficiencia orgánica.

Interacciones medicamentosas

Las interacciones medicamentosas (Tabla 113/2) incluyen los aspectos farmacocinéticos (cambios en la concentración, absorción, metabolismo o eliminación de una droga causada por otra) y farmacodinámicos (alteración del efecto de una droga provocado por la co-administración de drogas). Por ejemplo la didanosina, co-formulada con una solución alcalinizante, disminuye la absorción de indinavir, dapsona, itraconazol, ketoconazol; los inhibidores de la bomba de protones o antihistamínicos tipo 2 disminuyen la absorción de atazanavir; tenofovir aumenta la concentración de didanosina y disminuye la de atazanavir (sólo debe usarse potenciado con ritona-

Tabla 113/1.- Características de los antirretrovirales para uso en Terapia Intensiva

Drogas disponibles en solución oral	Abacavir, amprenavir, didanosina, estavudina, fosamprenavir, lamivudina, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, nevirapina, ritonavir, zidovudina*
Ajuste de dosis en presencia de insuficiencia renal	Todos los INTRs excepto abacavir
Contraindicación en presencia de insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C)	Abacavir, atazanavir, fosamprenavir, nevirapina, tipranavir**
Ajuste de dosis en presencia de insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B)	Abacavir, amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir
Efectos adversos potencialmente letales	Acidosis láctica: todos los INTRs, especialmente estavudina, didanosina y zidovudina Hemorragia intracraneana: tipranavir Hepatotoxicidad: cualquier antirretroviral, especialmente nevirapina Mielosupresión: zidovudina Miopatía: zidovudina Nefrotoxicidad: indinavir y tenofovir Pancreatitis: didanosina, estavudina, zalcitabina Reacción de hipersensibilidad: abacavir Síndrome de Stevens/Johnson y/o necrolisis epidérmica tóxica: nevirapina

INTRs: inhibidores análogos nucleosídicos/nucleotídicos de la transcriptasa reversa

* También disponible para uso endovenoso

** Tampoco debe administrarse en pacientes con Child-Pugh B

Tabla 113/2.- Interacciones medicamentosas con antirretrovirales a tener en cuenta en UTI.

Drogas	Antirretrovirales	Efectos
Midazolam/triazolam	IPs, INNTR	Aumenta efecto sedativo
Metadona	IPs, INNTR y INTR	Abstinencia de narcóticos
Ergotamina	IPs, efavirenz	Ergotismo
Metronidazol	Ritonavir, Amprenavir	Reacción tipo disulfiram
Amiodarona	Ritonavir	Aumento de efectos cardíacos
Diltiazem	Amprenavir, atazanavir	Aumento de efectos cardíacos
Nifedipina	Amprenavir, ritonavir	Aumento de efectos cardíacos
Sildenafil	IPs	Aumento efectos de sildenafil

vir). Sin embargo, las interacciones más frecuentes ocurren a nivel de las enzimas mono-oxigenasas del sistema citocromo P450 localizadas en el retículo endoplásmico liso, principalmente en el hígado. De las múltiples enzimas que componen este sistema oxidativo, sólo tres son relevantes para la mayoría de los medicamentos, incluyendo los antirretrovirales. El citocromo 3A4 es la más abundante, siendo inducida por múltiples drogas, como ser esteroides, rifamicinas, fenobarbital, fenitoína, y nevirapina y efavirenz (en mayor medida). En cambio son inhibidores del CYP3A4 la eritromicina, claritromicina, ketoconazol, verapamil, el jugo de pomelo, y entre los antirretrovirales: ritonavir, y los otros IPs, los cuales a su vez, son sustrato de dicha isoenzima. El citocromo P2D6 integra sólo el 2-6% del sistema P450 hepático, pero varias drogas son metabolizadas por ella (en particular antiarrítmicos y β bloqueantes), siendo el ritonavir, entre los antirretrovirales, el único inhibidor. El citocromo 2C9 es responsable del metabolismo de drogas comúnmente utilizadas como fenitoína, acenocumarol y antiinflamatorios no esteroideos, siendo ritonavir, nelfinavir y las rifamicinas importantes inductores.

El ritonavir es la droga que produce mayor efecto inhibitorio sobre el sistema citocromo P450 y de hecho, en dosis reducidas, aumenta significativamente los niveles de los otros IPs (IP potenciados). Está contraindicada la co-administración con ritonavir de las siguientes drogas: amiodarona, astemizol, bepridil, bupropion, cisapride, clorazepato, clozapina, diazepam, encainida, ergotamina o derivados, estazolam, flecainida, furazempam, meperidina, midazolam, piroxicam, propoxifeno, propafenona, quinidina, rifabutina, terfenadina, triazolam, y zolpidem. En cuanto al resto de los IPs, las drogas que no pueden administrarse son: rifampicina (disminución de los niveles de los IP por inducción del citocromo 3A4), rifabutina, astemizol, terfenadina, cisapride, midazolam (puede utilizarse en dosis única para lograr sedación en un procedimiento determinado), triazolam, ergotamina y derivados. Además, en casos específicos, se contraindica amiodarona (tipranavir e indinavir), bepridil (tipranavir, fosamprenavir y atazanavir), inhibidores de la bomba de protones y antihistamínicos tipo 2 en dosis completas (atazanavir), propafenona (tipranavir), y quinidina (tipranavir).

Dentro de los efectos farmacodinámicos a tener en cuenta se encuentran el efecto antagonista entre zidovudina y estavudina (competición intracelular por la kinasa timidínica necesaria para la monofosforilación de ambas), la suma de toxicidades como la supresión de médula ósea por zidovudina y ganciclovir o pirimetamina, o la pancreatitis, la neuropatía periférica y la acidosis láctica por didanosina y estavudina, o la nefrotoxicidad por tenofovir y cidofovir, o la neuropatía periférica por estavudina e isoniácida.

Efectos adversos potencialmente severos

Los efectos adversos de los antirretrovirales pueden derivar en una internación en UTI o pueden ocurrir mientras los pacientes están internados en dicha unidad por otra causa. Entre los más significativos se destacan:

Síndrome de hipersensibilidad por abacavir. Se observa en alrededor del 8% de los pacientes que toman esta droga e involucra varios órganos o sistemas. Los síntomas más comunes son fiebre (80%), erupción cutánea (70%), náuseas, vómitos y diarrea (50%) y decaimiento (40%), los cuales aparecen en las primeras seis semanas (mediana de 11 días) y se resuelven por completo en aproximadamente 48 horas luego de suspender el abacavir; la re-exposición a la misma ha ocasionado shock refractario y muerte.

Hepatotoxicidad y/o hepatonecrosis. Puede observarse en distintos grados con todos los antirretrovirales. Los INTRs pueden ocasionar acidosis láctica por toxicidad mitocondrial (especialmente estavudina, didanosina y zidovudina) y esteatosis hepática. A su vez los pacientes con hepatitis B crónica pueden desarrollar una reagudización de la infección si se suspenden antirretrovirales con actividad contra el virus de la hepatitis B como lamivudina, tenofovir, y emtricitabina. El INNTR nevirapina ha producido casos severos de hepatotoxicidad generalmente en las primeras seis semanas de iniciado, especialmente en mujeres embarazadas o con recuento de CD4 > 250 cels/mm³ y en hombres con CD4 > de 400 cels/mm³. Todos los IP pueden ocasionar hepatitis tóxica; indinavir y atazanavir pueden causar aumento asintomático de la bilirrubina indirecta.

Acidosis láctica. Ocurre como consecuencia de la inhibición de la ADN polimerasa a nivel mitocondrial causada por los INTR, especialmente estavudina y didanosina (en menor grado zidovudina); estos INTRs bloquean el ciclo del ácido cítrico a nivel celular aumentando considerablemente la producción de lactato. Los pacientes pueden presentarse con taquicardia y taquipnea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, niveles bajos de bicarbonato y elevado de lactato en suero (>5 mmol/L o >45 mg/dl); suele haber esteatosis hepática asociada.

Síndrome de Steven-Johnson y necrolisis tóxica epidérmica. Se estima que los individuos VIH positivos tienen 1.000 veces más probabilidades de desarrollar reacciones cutáneas a drogas que los no infectados. El síndrome de Steven-Johnson y la necrolisis tóxica epidérmica son las formas más severas de eritema multiforme, caracterizadas por lesiones ampollares en mucosa oral, faringe, conjuntiva y región anogenital, ocurriendo en el 0,3-1% de los pacientes que reciben nevirapina, aunque puede verse con otros antirretrovirales.

Pancreatitis. La pancreatitis aguda se ha descrito típicamente con didanosina, aumentando su frecuencia cuando se combina con hidroxiaurea o estavudina (su coadministración está contraindicada) y con tenofovir al aumentar los niveles séricos de didanosina (debe ajustarse la dosis); también puede ser secundaria al uso de lamivudina, especialmente en niños. El alcoholismo y la hipertrigliceridemia previa son factores de riesgo importantes.

Nefropatía tubular. El tenofovir, al ser un análogo nucleotídico puede producir daño del túbulo contorneado proximal, al igual que el cidofovir, ocasionando microalbuminuria y síndrome de Fanconi, con disminución del clearance de creatinina en algunos casos.

Hemorragia intracraniana. Este cuadro de extrema severidad se ha reportado en 14 pacientes que recibían tipranavir/ritonavir en ensayos clínicos, especialmente en aquellos que tenían antecedentes de trauma encefálico, neurocirugía o alteraciones de la coagulación previa. Si bien es un efecto de baja frecuencia, su asociada morbimortalidad lleva a evitar este IP en situaciones que favorezcan el sangrado en sistema nervioso central.

Otros eventos adversos. Supresión medular por zidovudina, nefrolitiasis por indinavir; osteonecrosis e incremento del sangrado en pacientes hemofílicos por IP, neuropatía periférica por didanosina y estavudina, dislipemia e insulino-resistencia principalmente por IPs, pero también por efavirenz, hipertrigliceridemia por INTRs, prolongación del intervalo PR por atazanavir, y posible leve aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular por IPs.

Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica (SIRI)

El SIRI se ha definido por la aparición de un deterioro agudo sintomático paradójico de una infección presumiblemente pre-existente que se relaciona temporalmente con la recuperación del sistema inmune posterior a la introducción de HAART. El nombre de SIRI fue propuesto por Shelburne y col., incluyendo cuatro criterios diagnósticos: presencia de SIDA; disminución de carga viral de VIH e incremento de linfocitos CD4 inducidos por el inicio de HAART; síntomas de condición inflamatoria/infecciosa que no pueden ser explicados por una infección adquirida, ni por otra existente; ni por efectos indeseables del tratamiento. Este cuadro ha sido descrito con numerosos patógenos, incluyendo micobacterias [tuberculosis y *Mycobacterium avium* complex (MAC)], PCP, toxoplasmosis, virus de las hepatitis B y C, infección por citomegalovirus y varicella-zoster, meningitis criptocócica, y leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

Los factores de riesgo para el desarrollo de este síndrome en pacientes con meningitis criptocócica incluyen ausencia de HAART previo, alta carga viral en plasma, disminución de la misma $> 2 \log_{10}$ luego del inicio de HAART, aumento de linfocitos CD4 $>$ de 50 cels/mm³, y comienzo de HAART dentro de los 30 días del diagnóstico de meningitis.

Estos cuadros pueden revestir cierta gravedad y provocar secuelas serias, especialmente en el sistema nervioso central; en la práctica es necesario descartar otras infecciones oportunistas, mantener la administración de HAART, y utilizar antiinflamatorios con o sin corticoides de acuerdo a la severidad del cuadro clínico.

Uso de antirretrovirales en pacientes en terapia intensiva

Comúnmente los pacientes internados en UTI conocen su diagnóstico aunque también puede hacerse el diagnóstico de dicha infección durante la internación en UTI. El paciente con infección conocida por VIH puede o no haber tenido indicación de tratamiento antirretroviral, y en caso afirmativo, puede estar o no recibiendo HAART. Si el paciente recibía HAART al momento de internarse en UTI, se debe descartar que el motivo de la admisión a UTI no esté relacionado con un efecto adverso del mismo y si no lo es, debe consultarse con el especialista para continuar con la administración de los mismos, teniendo en cuenta los factores farmacológicos mencionados (vía de administración, absorción, interacciones medicamentosas, etc.). Si hubo falta de adherencia al tratamiento antirretroviral indicado, e independientemente del motivo de ingreso a UTI, debe discutirse la importancia del mismo por los efectos positivos ampliamente demostrados.

El inicio de HAART durante la internación en UTI ha sido motivo de controversia. Son numerosos los factores a tener en cuenta para tomar esta decisión, incluyendo la farmacocinética de los antirretrovirales a administrar, las interacciones medicamentosas, los efectos tóxicos potenciales, el posible desarrollo del síndrome de reconstitución inmunológica, el tiempo necesario para observar recuperación inmunológica y la posible falta de adherencia al tratamiento posterior al alta hospitalaria. El efecto beneficioso del uso de HAART desde la admisión a la UTI o previamente se demostró en un estudio retrospectivo incluyendo pacientes con PCP, observándose una disminución de la mortalidad (25% en grupo tratado vs 63% en el grupo no tratado, $p=0.03$), lo cual llevó a recomendar la consideración del inicio de HAART en pacientes internados en UTI con enfermedad marcadora de SIDA, aunque estos resultados no hayan sido confirmados en estudios prospectivos. Los mismos autores consideran también el inicio de HAART en pacientes admitidos a UTI por otro motivo con un recuento de CD4 inferior a 200 cels/mm³, en quienes se espera una prolongada estadía en la unidad, aunque, en general, se puede esperar el alta y asegurarse el seguimiento y adherencia al tratamiento en forma ambulatoria.

Hay que remarcar que en ciertas patologías el beneficio del HAART puede verse rápidamente y por lo tanto es recomendable el inicio temprano del mismo: criptosporidiosis, microsporidiosis, LMP y sarcoma de Kaposi. En otras infecciones oportunistas como tuberculosis, infección por MAC, PCP, y meningitis criptocócica se ha recomendado esperar la respuesta al tratamiento específico instituido antes de iniciar HAART.

BIBLIOGRAFÍA

- Afessa B., Green B.: Bacterial Pneumonia in Hospitalized Patients With HIV Infection: The Pulmonary Complications, ICU Support, and Prognostic Factors of Hospitalized Patients With HIV (PIP) Study. *Chest* 117:1017-2000
- Anonymus: *Pneumocystis jirovecii* (formerly *Pneumocystis carinii*). *Amer J Transplant* 4(Suppl 10):135-2004
- Barbarina G., Barbaro G.: Incidence of the involvement of the cardiovascular system in HIV infection. *Aids* 17 Suppl 1-S46-2003
- Bartlett J.: Pneumonia in the patient with HIV infection. *Infect Dis Clin N Am* 12:807-1998
- Bennett J., Dismukes W., Duma R.: A comparison of amphotericin B

- alone and combined with flucytosine in the treatment of cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 301:126-1979
- Benson C., Kaplan J., Masur H: Treating Opportunistic Infections Among HIV-Infected Adults and Adolescents. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 53:1-2004
- Blanshard C., Francis N., Gazzard B.: Investigation of chronic diarrhoea in acquired immunodeficiency syndrome. A prospective study of 155 patients: *Gut* 39: 824-1996
- Bozzette S., Sattler F., Chiu J.: A controlled trial of early adjunctive treatment with corticosteroids for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. California Collaborative Treatment Group. *N Engl J Med* 323: 1451-1990
- Call S., Heudebert G., Saag M.: The changing etiology of chronic diarrhea in HIV-infected patients with CD4 cell counts less than 200 cells/mm³. *Am J Gastroenterol* 95:3142-2000
- Casalino E., M. Wolff P. Ravaud C.: Impact of HAART advent on admission patterns and survival in HIV-infected patients admitted to an intensive care unit. *Aids* 18: 1429-2004
- Chen X., Keithly J., Paya C.: Cryptosporidiosis. *N Engl J Med* 346:1723-2002
- Cheng V., Yuen K., Chan W.: Immunorestitution disease involving the innate and adaptive response. *Clin Infect Dis* 30: 882-2000
- Datta D., Ali S., Henken E.: *Pneumocystis carinii* Pneumonia: The Time Course of Clinical and Radiographic Improvement. *Chest* 124:1820-2003
- Fischl M., Dickinson G., La Voie L.: Safety and efficacy of sulfamethoxazole and trimethoprim chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS. *JAMA* 259:1185-1988
- Friis-Moller N., Reiss P., Sabin C.: Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 356:1723-2007
- Gagnon S., Boota A., Fischl M.: Corticosteroids as adjunctive therapy for severe *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 323:1444-1990
- Grau I., Pallares R., Tubau F.: Epidemiologic changes in bacteremic pneumococcal disease in patients with human immunodeficiency virus in the era of highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med* 165:1533-2005
- Gruden J., Huang L., Turner J.: High-resolution CT in the evaluation of clinically suspected *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients with normal, equivocal, or nonspecific radiographic findings. *AJR Am J Roentgenol* 169: 967-1997
- Hardy W., Feinberg J., Finkelstein D.: A controlled trial of trimethoprim-sulfamethoxazole or aerosolized pentamidine for secondary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. AIDS Clinical Trials Group Protocol 021. *N Engl J Med* 327: 1842-1992
- Heidenreich P., Eisenberg M., Kee L.: Pericardial effusion in AIDS. Incidence and survival. *Circulation* 92: 3229-1995
- Hidalgo A., Falco V., Mauleon S.: Accuracy of high-resolution CT in distinguishing between *Pneumocystis carinii* pneumonia and non-*Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients. *Eur Radiol* 13: 1179-2003
- Hirschtick R., Glassroth J., Jordan M.: Bacterial pneumonia in persons infected with the human immunodeficiency virus. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *N Engl J Med* 333: 845-1995
- Huang L.: Respiratory Disease, *En R. Dolin, H. Masur, and M. Saag, eds., AIDS Therapy: Philadelphia, Churchill-Livingstone, p. 827-2003*
- Huang L., Crothers K., Atzori C.: Dihydropteroate synthase gene mutations in *Pneumocystis* and sulfa resistance. *Emerg Infect Dis* 10:1721-2004
- Huang L., Morris A., Limper A., and on behalf of the ATS *Pneumocystis* Workshop Participants, An Official ATS Workshop Summary: Recent Advances and Future Directions in *Pneumocystis* Pneumonia (PCP). *Proc Am Thorac Soc* 3:655-2006
- Huang L., Quartin A., Jones D.: Intensive care of patients with HIV infection. *N Engl J Med* 355: 173-2006
- King J.: Community respiratory viruses in individuals with human immunodeficiency virus infection. *Am J Med* 102: 19-1997
- Lessnau K., Can S., Talavera W.: Disseminated *Strongyloides stercoralis* in human immunodeficiency virus- infected patients. Treatment failure and a review of the literature. *Chest* 104: 119-1993
- Martinez E., Milinkovic A., Buirra E.: Incidence and causes of death in HIV-infected persons receiving highly active antiretroviral therapy compared with estimates for the general population of similar age and from the same geographical area. *HIV Med* 8: 251-2007
- Morris A., Creasman J., Turner J.: Intensive Care of Human Immunodeficiency Virus-infected Patients during the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Am. J. Respir Crit Care Med*.166:262-2002
- Morris A., Masur H., Huang L.: Current issues in critical care of the human immunodeficiency virus-infected patient. *Crit Care Med* 34: 42-2006
- Morris A., Wachter R., Luce J.: Improved survival with highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients with severe *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Aids* 17: 73-2003
- Musher D., Logan N., Mehendiratta V.: *Clostridium difficile* colitis that fails conventional metronidazole therapy: response to nitazoxanide: *J Antimicrob Chemother* 59:705-2007
- Nannini E., Okhuysen P.: HIV1 and the gut in the era of highly active antiretroviral therapy. *Curr Gastroenterol Rep* 4:392-2002
- Narasimhan M., Posner A., De Palo V., Mayo P.: Intensive care in patients with HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Chest* 125:1800-2004
- Randall Curtis J., Yarnold P., Schwartz D.: Improvements in Outcomes of Acute Respiratory Failure for Patients with Human Immunodeficiency Virus-related *Pneumocystis carinii* Pneumonia. *Am. J Respir Crit Care Med* 162: 393-2000
- Rerkpattanapipat P., Wongpraparut N., Jacobs L.: Cardiac manifestations of acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 160: 602-2000
- Rosen M., De Palo V.: Outcome of intensive care for patients with AIDS. *Crit Care Clin* 9:107-1993
- Rosen M., Narasimhan M.: Critical care of immunocompromised patients: human immunodeficiency virus. *Crit Care Med* 34:(Suppl): S245-2006
- Saag M., Graybill R., Larsen R.: Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 30: 710-2000
- Sattler F., Nichols L., Hirano L.: Nonspecific interstitial pneumonitis mimicking *Pneumocystis carinii* pneumonia: *Am J Respir Crit Care Med* 156: 912-1997
- Sattler F., Cowan R., Nielsen D.: Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with pentamidine for treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. A prospective, noncrossover study. *Ann Intern Med* 109:280-1988
- Shelburne S., Darcourt J., White A.: The role of immune reconstitution inflammatory syndrome in AIDS-related *Cryptococcus neoformans* disease in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 40: 1049- 2005
- Shelburne S., Hamill R., Rodriguez-Barradas M.: Immune reconstitution inflammatory syndrome: emergence of a unique syndrome during highly active antiretroviral therapy: *Medicine (Baltimore)*. 81: 213-2002
- Sing A., Trebesius K., Roggenkamp A.: Evaluation of diagnostic value and epidemiological implications of PCR for *Pneumocystis carinii* in different immunosuppressed and immunocompetent patient groups. *J Clin Microbiol* 38: 1461-2000
- Stein J.: Cardiovascular risks of antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 356: 1773-2007

- Tasaka, S., Hasegawa N., Kobayashi S.: Serum indicators for the diagnosis of *Pneumocystis* Pneumonia. *Chest* 131: 1173-2007
- Tunkel A., Hartman B., Kaplan S.: Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis.* 39: 1267-2004
- van der Horst C., Saag M., Cloud G.: Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group and AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 337:15-1997
- Vibhagool A., Sungkanuparph S., Mootsikapun P.: Discontinuation of secondary prophylaxis for cryptococcal meningitis in human immunodeficiency virus-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy: a prospective, multicenter, randomized study. *Clin Infect Dis* 36:1329-2003
- Vincent B., Timsit J., Auburtin M.: Characteristics and outcomes of HIV-infected patients in the ICU: impact of the highly active antiretroviral treatment era. *Intensive Care Med* 30: 859-2004
- Weber R., Ledergerber B., Zbinden R.: Enteric infections and diarrhea in human immunodeficiency virus-infected persons: prospective community-based cohort study. *Swiss HIV Cohort Study. Arch Intern Med* 159: 1473-1999
- White D.: Pulmonary complications of HIV-associated malignancies. *Clin Chest Med* 17:755-1996
- Wolff A., O'Donnell A.: Pulmonary manifestations of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Chest* 120: 1888-2001

CAPÍTULO 114

Infecciones graves adquiridas en la comunidad

DR. CARLOS LOVESIO

Existe un grupo de enfermedades infecciosas que tienen su origen en la comunidad, son de rápida instalación y de curso fulminante, y se asocian con una alta tasa de mortalidad. Su presentación en la sala de emergencia es generalmente inespecífica, y en general requieren la rápida derivación a terapia intensiva.

Muchas de estas enfermedades tienen características iniciales similares, a pesar de la amplia variedad de causas, curso clínico y tratamiento. Por tanto, es útil adoptar una metodología de evaluación uniforme y disponer un tratamiento inicial orientado a la posible etiología. Se debe insistir en que el tratamiento empírico o específico debe realizarse sin demora. La elección de los agentes terapéuticos apropiados se debe basar en la información obtenida a través de la historia clínica, el examen físico y los exámenes de laboratorio orientados en función de la sospecha diagnóstica.

SEPSIS POSESPLENECTOMÍA

Concepto

En 1952, King y Shumacker describieron cinco casos de sepsis fulminante en infantes esplenectomizados. Luego de este informe, fue establecida firmemente la asociación entre la esplenectomía y la sepsis fulminante.

La entidad de sepsis posesplenectomía (*overwhelming postsplenectomy infection* -OPSI-) puede ser definida como una infección que se produce habitualmente luego de la esplenectomía o en un huésped hipoesplénico, que evoluciona en un corto tiempo y produce síntomas severos, cursando en general con hipotensión, coagulación intravascular diseminada, falla pluriparenquimatosa y una elevada mortalidad.

Patogénesis

La patogénesis de la OPSI está relacionada con la pérdida de las funciones inmunológicas del bazo. Como parte del sistema reticuloendotelial, el bazo cumple varias funciones: fagocitosis y *clearance* de partículas no opsonizadas, desarrollo de respuestas inmunes específicas, y producción y procesamiento de opsoninas.

El bazo funciona como un voluminoso filtro situado estratégicamente en la circulación. Su extensa microcirculación facilita la fagocitosis, ya que su sistema de células linforreticulares puede "limpiar" el 4% del volumen sanguíneo por minuto. Aparte de remover las células rojas viejas o anormales, el bazo desempeña un rol crítico en el secuestro de patógenos no opsonizados. La pérdida del *clearance* de patógenos de la sangre luego de la esplenectomía, coloca a los pacientes en un riesgo particular para el desarrollo de infecciones con bacterias encapsuladas.

El bazo también es un sitio para la generación de la respuesta temprana de inmunoglobulinas, en particular del tipo IgM. El secuestro bacteriano en el bazo durante la infección induce una rápida síntesis de anticuerpos en el huésped normal. También se ha comprobado una disminución en los niveles de factores responsables de la opsonización, tales como la properdina y la tuftsin, en los pacientes esplenectomizados. Otros estudios han comprobado una disminución en el número de subpoblaciones de linfocitos T con una respuesta menor a los tests de estimulación antigénica. La función de los neutrófilos y de las células NK, así como la producción de citoquinas, también pueden estar afectadas.

Epidemiología

La OPSI se ha asociado con asplenia de cualquier origen, incluyendo la esplenectomía por enfermedades malignas, enfermedades hematológicas benignas tales como la esferocitosis, trauma abdominal, esplenectomía incidental en cirugía o remoción en operaciones comando (Tabla 114/1). En ocasiones el proceso no se asocia con la ablación quirúrgica del bazo.

La importancia de la OPSI radica en su excesiva morbilidad y mortalidad a pesar de su baja incidencia. Teniendo en cuenta ello, en los últimos años se han hecho grandes esfuerzos para evitar la esplenectomía. Posey y col. informan una tendencia a disminuir la ablación del órgano luego del trauma abdominal en niños del 20% en las series entre 1971 y 1980 al 4% entre 1981 y 1990.

En la actualidad, las mayores indicaciones para la esplenectomía en los adultos continúan siendo el hiperesplenismo, trauma, e incidental en otras cirugías. En niños, las indicaciones mayores son el hiperesplenismo y la esferocitosis hereditaria, y la enfermedad de Hodgkin, con una disminuida incidencia en la púrpura trombocitopénica idiopática, incidental a otras cirugías, y anemias hemolíticas. En general, se admite que los estados de hiperesplenismo justifican el 5% de todas las esplenectomías; el trauma, el

Tabla 114/1.- Causas de asplenia en 77 pacientes que desarrollaron OPSI (D. Waghorn)

Causas del déficit esplénico	No de casos
Esplenectomía	77
Trauma	34
Enfermedades hematológicas malignas (Hodgkin, leucemias)	13
Enfermedades hematológicas no malignas (PTI, anemias hemolíticas)	24
Daño accidental en cirugía	7
Otras causas	4
Asplenia médica (sin esplenectomía)	5

10 al 30%; incidental en otras cirugías, el 20% al 36%, y las enfermedades malignas, del 19 al 34%.

La incidencia total de infecciones graves luego de la esplenectomía es baja, y la incidencia de OPSI fatal más baja aún, variando entre el 0,1 y el 8,5% de todas las esplenectomías. Se admite un riesgo estimado para la vida de un sujeto esplenectomizado del 5%. Los niños menores de 15 años tienen un riesgo mayor de OPSI (0,13 a 8,1%) comparado con los adultos (0,28 a 1,9%).

La incidencia está afectada por la enfermedad de base y la edad. Singer concluye que en los adultos esplenectomizados por trauma, la incidencia de sepsis es igual a la de la población general, pero 58 veces más fatal. El metaanálisis de Holdsworth muestra una incidencia de sepsis del 15,7% luego de la esplenectomía por trauma en la infancia. La mayor incidencia, por encima del 25%, corresponde a la esplenectomía realizada para tratar desórdenes hematológicos tales como talasemia, esferocitosis hereditaria, anemias congénitas y linfomas. Se debe destacar que la mayoría de los datos publicados lo fueron antes de la amplia disponibilidad de la vacunación anti neumocócica y anti *H. influenzae*, por lo que la incidencia actual puede ser menor.

Con pocas excepciones, se comprueba que la mayoría de las OPSI se presentan en los dos años iniciales que siguen a la esplenectomía, en que se producen del 50 al 70% de los casos. Las infecciones precoces también tienen la mayor mortalidad, ocurriendo aproximadamente el 80% de las infecciones fatales en los primeros dos años luego de la esplenectomía. El riesgo persiste a lo largo de toda la vida, habiéndose descrito casos más de 40 años después de la ablación del órgano. En la recopilación de D. Waghorn, por ejemplo, la mitad de los casos se produjeron más de 40 años después de la esplenectomía.

La disfunción esplénica puede ocurrir secundariamente a una variedad de padecimientos gastrointestinales, inmunológicos, inflamatorios, infiltrativos y hematológicos, muchos de los cuales se han relacionado con casos individuales de OPSI (Tabla 114/2). Cuando en un extendido de sangre periférica se reconocen inclusiones en los glóbulos rojos conocidas como cuerpos de Howell-Jolly, se debe sospechar la existencia de una asplenia o hipoesplenismo funcional. El hallazgo de corpúsculos de Howell-Jolly, aunque no completamente sensible para los grados menores de hipoesplenismo, identifican un grado de hipoesplenismo que es el que representa un riesgo para el desarrollo de OPSI. Muchos de los pacientes que lo poseen, así como sus médicos, no conocen la existencia de la asplenia o hipoesplenismo.

Microbiología

Está bien documentada la predisposición de los pacientes esplenectomizados a las infecciones con bacterias encapsuladas. Aunque la frecuencia de los agentes causales varía en las distintas series, se comprueba la importancia

del *Streptococcus pneumoniae* como el patógeno mayor, justificando del 50 al 90% de todas las infecciones. En adición, aproximadamente el 60% de los casos fatales son causados por este germen. El *Haemophilus influenzae* es segundo en frecuencia, y justifica el 32% de la mortalidad. La *Neisseria meningitidis* es una causa importante de meningitis con sepsis.

Patógenos menos comunes incluyen la *E. coli*, *S. aureus*, estreptococo grupo B, y *Pseudomonas aeruginosa*, en particular en sujetos hospitalizados.

Se han descrito casos fatales producidos por *Capnocytophaga canimorsus* en sujetos esplenectomizados mordidos por perros, y una mayor susceptibilidad a la infección por parásitos intraeritrocitarios, incluyendo babesiosis y malaria, que desarrollan un curso fulminante atípico, y a los virus del grupo herpes.

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas de la OPSI comienzan con un pródromo breve de fiebre y síntomas inespecíficos, evolucionando rápidamente al shock séptico. No existen en general evidencias de una infección local, y el proceso se suele acompañar de coagulación intravascular diseminada.

El comienzo habitualmente es en horas, a más tardar en uno o dos días. La fiebre precede al shock en horas. Otros síntomas iniciales incluyen cefaleas, mal estado general y síntomas digestivos: náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal.

El deterioro rápido es característico de la OPSI, con una pronta evolución al shock séptico. La neumonía y la meningitis son concomitantes frecuentes y se pueden encontrar hasta en el 50% de los casos.

Tabla 114/2.- Condiciones que se pueden asociar con hipoesplenismo.

Tipo	Desorden
Hematológicas	Enfermedad de células falciformes
	Otras hemoglobinopatías
	Trombocitopenia
	Histiocitosis maligna
Gastrointestinales	Esprue celiaco
	Dermatitis herpetiformis
	Colitis ulcerativa
	Enfermedad hepática
Inmunológicas	Lupus eritematoso sistémico
	Artritis reumatoidea
Infiltrativas	Amiloidosis
	Sarcoidosis
Varias	Bartonellosis
	Infección HIV
	Trasplante de médula ósea
	Nutrición parenteral
	Tratamiento quimioterápico

La coagulación intravascular diseminada es un acompañante habitual, y no es infrecuente el síndrome de Waterhouse-Friderichsen, producido primaria pero no exclusivamente por el *S. pneumoniae*. Es habitual la presencia de áreas de necrosis extensas en los miembros y el torso (Fig. 114/1).

El examen inicial más útil es la visualización de un extendido de sangre periférico, en el cual se puede reconocer la presencia de bacterias. La visualización de organismos en el frotis periférico sugiere una cantidad de bacterias de $>10^6$ organismos/ml, 10^4 o más que lo que existe en las bacteriemias habituales, lo cual contribuye a la morbilidad y mortalidad del proceso. Los hemocultivos son habitualmente positivos dentro de las 24 horas y deben ser realizados para identificar el patógeno y guiar la terapéutica subsecuente. Se deben obtener cultivos de cualquier otro sitio de compromiso tisular, incluyendo orina, esputo o secreciones cutáneas.

Otros exámenes recomendables incluyen: estado ácido base y gases en sangre, estudio completo de coagulación, química sanguínea y radiografía de tórax. No es infrecuente la presencia de hipoglucemia severa.

Si está indicada, se debe realizar una punción lumbar, particularmente en infantes o niños debido a la alta incidencia de meningitis meningocócica en esta población.

Mortalidad

En la forma grave de la enfermedad, la mortalidad alcan-

za del 50 al 75%, con la muerte ocurriendo dentro de las 24 a 48 horas del inicio, a pesar de un tratamiento médico intensivo y de la administración de antibióticos apropiados. En la autopsia, es común encontrar un compromiso multiorgánico. Información más reciente sugiere que cuando el paciente requiere atención médica en forma rápida, la mortalidad se puede reducir al 10%.

Prevención

El mayor potencial para disminuir la mortalidad de la OPSI reside en la adecuada prevención. Se ha comprobado, sin embargo, que existe una escasa información respecto a esta entidad en el ambiente médico, y como consecuencia, en los mismos pacientes esplenectomizados.

Educación. La educación del paciente representa una estrategia mandatoria tendiente a prevenir la OPSI. Una serie de estudios han mostrado que entre el 11 y el 50% de los pacientes esplenectomizados desconocen su riesgo para desarrollar infecciones graves, o las conductas de precaución adecuadas que deben tomar. Una amplia política informativa en este sentido permitiría una reducción significativa de la afección.

Inmunización. Una aproximación lógica a la prevención de las infecciones severas en los pacientes asplénicos es la vacunación. Se dispone de vacunas capsulares altamente inmunogénicas contra los tres microorganismos habitualmente productores de la OPSI: *S. pneumoniae* (23 serotipos, que cubren el 85% de las infecciones), *H. influenzae* tipo b, y *N. meningitidis* (grupos A, C, Y y W135). La esplenectomía es una indicación generalmente aceptada para el uso de estos productos. En estas vacunas no se encuentran incluidas todas las cepas patógenas, por lo que la infección puede ocurrir a pesar de una respuesta inmune adecuada.

La vacunación neumocócica debe realizarse al menos dos semanas antes de una esplenectomía electiva. Si este periodo de tiempo no se puede cumplimentar, el paciente debe ser inmunizado tan pronto como sea posible luego de la recuperación quirúrgica. La inmunogenicidad de la vacuna puede reducirse si se administra luego de la esplenectomía o cuando el paciente está recibiendo quimioterapia. No existen datos en la literatura sobre la eficacia de la vacunación en poblaciones funcionalmente hipoesplénicas, aunque se reconoce que el 20% de los sujetos asplénicos pueden mostrar una mala respuesta inmunológica. Se recomienda la revacunación para individuos asplénicos o funcionalmente hipoesplénicos cada cinco o seis años, y aquellos que no presentan una adecuada respuesta de anticuerpos deben ser informados sobre otras medidas de prevención, como la quimioprofilaxis con antibióticos por tiempo indefinido.

Quimioprofilaxis con antibióticos. Muchos autores recomiendan la profilaxis con antibióticos contra la infección por neumococo en los pacientes asplénicos. La profilaxis con antibióticos parece desempeñar un rol particularmente importante en los primeros años luego de la esplenectomía en la población pediátrica en que el riesgo de OPSI es mayor. Tradicionalmente se recomienda una dosis diaria única de penicilina o amoxicilina, pero estos antibióticos no protegen contra organismos resistentes. Se han informado casos de fracaso de la profilaxis. La indicación es menos clara en los adultos.

Otra opción, recomendada por algunos especialistas, es administrar a los pacientes asplénicos una dosis de un antibiótico antineumocócico en forma empírica inmediatamente a la aparición de cualquier proceso febril. Ob-



Fig. 114/1.- Paciente con sepsis posesplenectomía 30 años después de una ablación del bazo por una patología presuntamente hematológica. En el rostro se observan signos de eritrocianosis, y en los miembros lesiones extensas de coagulación intravascular diseminada.

Tabla 114/3.- Tratamiento empírico ante la sospecha de OPSI.

Droga	Dosis adulto	Dosis pediátrica
Cefotaxima	2 g IV cada 8 horas	25-50 mg/kg IV cada 6 horas
Ceftriazona	2 g IV cada 12-24 horas	50 mg/kg IV cada 12 horas
+/- Gentamicina	5-7 mg/kg IV cada 24 horas	2,5 mg/kg IV cada 8 horas
o +/- Ciprofloxacina	400 mg IV cada 12 horas	
o +/- Vancomicina	1-1,5 g IV cada 12 horas	30 mg/kg IV cada 12 horas

viamente, el manejo óptimo de todo paciente esplenectomizado incluye la evaluación médica inmediata; pero si esto no es posible, el paciente debe ser instruido para iniciar la autoadministración del antibiótico y concurrir con premura al médico.

Evitar la esplenectomía. Existe en el momento actual en la comunidad médica un reconocimiento adecuado de la conveniencia de preservar el bazo. En este sentido, se ha propuesto en los pacientes traumatizados la conducta conservadora, que va desde la observación hasta la cirugía limitada e incluso el autoimplante de los restos del órgano en la cavidad abdominal. Las determinaciones de la función esplénica sugieren que la esplenectomía parcial o la reparación del órgano preservan mayor función que el implante de tejido esplénico.

Tratamiento

El punto crítico en el manejo es el reconocimiento temprano del paciente en riesgo, seguido por un tratamiento inmediato y agresivo. Todos los pacientes asplénicos con fiebre de origen desconocido deben ser tratados como una emergencia médica. La penicilina intravenosa ha sido el tratamiento de elección, debido a que provee una excelente actividad contra neumococo y meningococo. Con el cambio en la patente de resistencia, algunos autores proponen el inicio del tratamiento con un antibiótico de amplio espectro, enfatizando el empleo de drogas con actividad contra *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *N. meningitidis*. En este sentido, la ceftriazona constituye la droga de elección (Tabla 114/3).

El déficit de volumen intravascular se debe corregir en forma agresiva. Otras modalidades terapéuticas, tales como el empleo de vasopresores o heparina para el manejo de la CID pueden estar indicadas en casos seleccionados. Se ha recomendado el empleo de corticoides hasta poder establecer la integridad de la función suprarrenal y en pacientes con meningitis.

Si el paciente sobrevive al episodio séptico inicial, las complicaciones de la CID pueden hacer necesaria la amputación de partes distales de las extremidades debido a la necrosis isquémica. La cirugía está indicada en presencia de gangrena de los miembros que pueden actuar como focos secundarios de infección. Las áreas de necrosis de la piel serán tratadas de la misma manera que en los quemados, con debridamiento e implante secundario. En ocasiones puede ser necesario realizar fasciotomías. Las intervenciones quirúrgicas rara vez están indicadas en el manejo inicial, y las amputaciones, si son necesarias, se realizarán cuando el paciente haya superado la etapa de resucitación.

BIBLIOGRAFÍA

- Ambrosino D., Molrine D.: Critical appraisal of immunization strategies for prevention of infection in the compromised host. *Hemat Oncol Clin N Am* 7:1027-1993
- Brigden M.: Postsplenectomy sepsis syndrome. *Postgraduate Med*

77:215-1985

- Brigden M.: Overwhelming postsplenectomy infection. Still a problem. *West J Med* 157:440-1992
- Brigden M., Pattullo A.: Prevention and management of overwhelming postsplenectomy infection: an update. *Crit Care Med* 27:836-1999
- Holdsworth R., Irving A.: Postsplenectomy sepsis and its mortality rate: actual versus perceived risks. *Br J Surg* 78:1031-1991
- King H., Shumacker H.: Splenic studies. I. Susceptibility to infection after splenectomy performed in infancy. *Ann Surg* 136:239-1952
- Lynch A., Kapila R.: Overwhelming postsplenectomy infection. *Infect Dis Clin N Am* 10:693-1996
- Norris R., Vergis E., Yu V.: Overwhelming postsplenectomy infection: a critical review of etiologic pathogens and management. *Infect in Medicine* 13:779-1996
- Posey D., Marks C.: Overwhelming postsplenectomy sepsis in childhood. *Amer J Surg* 145:318-1983
- Read R., Finch R.: Prophylaxis after splenectomy. *J Antimicrob Chemother* 33:4-1994
- Singer D.: Postsplenectomy sepsis. En Rosenberg H., Bolander R. (Edit.) *Perspectives in pediatric pathology*. Year Book Med Publ, Chicago 1973
- Waghorn D.: Overwhelming infection in asplenic patients: current best practice preventive measures are not being followed. *J Clin Pathol* 54:214-2001

SÍNDROME CARDIOPULMONAR POR HANTAVIRUS

Concepto

En el año 1993, se identificó un brote epidémico de una enfermedad febril aguda asociada con insuficiencia respiratoria, shock y una elevada mortalidad en el sudoeste de Estados Unidos. Los exámenes microbiológicos iniciales y los hallazgos de autopsia no indicaron ninguna causa conocida para la enfermedad. Los especímenes fueron evaluados para múltiples agentes etiológicos, y se determinó la presencia de anticuerpos IgM e IgG para varios virus del grupo Hanta en el suero. En poco tiempo se recogió la evidencia necesaria para certificar que la enfermedad era producida por virus de este grupo particular.

Al momento actual, el Síndrome pulmonar por Hantavirus (SPH) se ha reconocido no solamente en EE.UU., sino también en Europa y en Sudamérica. En Argentina existen tres áreas epidémicas para la enfermedad: Orán en Salta; un área del centro del país superponible al área de Fiebre hemorrágica argentina; y una zona en el sur, en la Provincia de Neuquén.

Etiología

Los Hantavirus son un grupo de virus ARN de cadena simple relacionados serológica, genética y epidemiológicamente pertenecientes al género Hantavirus, familia Bunyviridae. La microscopía electrónica demuestra que se trata de partículas esféricas, con una envoltura, con un diámetro

de 80 a 110 nm, con una morfología característica en pelota de fútbol, y proyecciones finas superficiales de 7 nm. Son inactivados por el calor, pH ácido, detergentes, formalina, solventes de los lípidos y rayos ultravioletas. El genoma consiste en tres segmentos de ARN: L, M, y S. La morfología y estructura genética de todos los bunyavirus son similares, aunque los diferentes géneros dentro de la familia difieren en detalles de su genoma.

Los Hantavirus productores del Síndrome pulmonar son varios. En EE.UU. se han identificado el Virus Sin Nombre, productor de la mayoría de los casos; el virus Black Creek Canal, el virus New Cork, el virus Monongahela y el virus Bayou. En nuestro país se ha identificado cuatro genotipos que producen enfermedad: Oran, Lechiguana, HU39694 y los Andes, siendo este último el más estudiado. Cada uno de ellos presenta una estructura genómica particular.

Epidemiología

Los Hantavirus son mantenidos en la naturaleza en especies únicas de roedores, pertenecientes a la subfamilia Sigmodontinae, admitiéndose que cada tipo de virus se asocia con un tipo particular de roedor reservorio. En EE.UU., el virus Sin Nombre se encuentra en las especies de rata *Peromyscus maniculatus*. En nuestro país, se han encontrado varias especies de ratas (*Oligoryzomys flavescens*, *Oligoryzomys longicaudatus*, *Akodon azarae*, *Bolomys obscurus*, *Oligoryzomys chacoensis*, *Calamys callosus*) infectadas con hantavirus. La infección en los roedores persiste durante toda la vida y es aparentemente asintomática.

Los humanos adquieren la infección primariamente por vía de la inhalación de excretas aerosolizadas (orina, saliva, etc.). Se admite que la infección también se puede transmitir por mordeduras de los roedores, contaminación directa de la piel lesionada con excreta de los roedores, y posiblemente a través de la ingesta de agua o alimentos contaminados. Los ectoparásitos son considerados como vectores potenciales, pero no existe evidencia concluyente que establezca que la enfermedad humana pueda adquirirse de este modo.

En nuestro país, la epidemia del sur ha provisto la primera indicación de la posibilidad de la transmisión interhumana del virus. La mayoría de los individuos afectados vivían o visitaron la región, de modo que no es posible descartar totalmente la posibilidad del contacto, pero algunos de los enfermos no tuvieron ningún contacto aparente con roedores, pero sí con otros enfermos, en particular personal del equipo de salud. En otras regiones, en cambio, se admite que la posibilidad de transmisión persona a persona es muy remota.

En EE.UU., la relación entre individuos infectados y enfermos alcanza al 100%, asumiendo que no existen formas subclínicas de infección. En el norte de Argentina, en cambio se ha reconocido una forma leve de infección por hantavirus con una incidencia de muerte del 13,3%. Estudios ecológicos y epidemiológicos realizados en Salta y Jujuy demuestran una seroprevalencia humana del 6,5%. La mayoría de los pacientes con anticuerpos positivos (86%) no refirieron síntomas compatibles con la enfermedad. Es posible que hantavirus menos virulentos sean responsables de la forma leve y subclínica de la enfermedad existente en esta región.

Anatomía patológica y patogenia

Los hallazgos microscópicos de autopsia en pacientes

con SPH incluyen edema pulmonar y derrame pleural voluminoso de tipo seroso. El examen microscópico del pulmón demuestra un edema intraalveolar y la presencia de un infiltrado de linfocitos atípicos en el tejido intersticial, con mínima formación de una membrana hialina. Los neutrófilos son escasos, y no existe evidencia de un efecto citopático viral o de inclusiones virales.

La explicación más probable de los hallazgos pulmonares es la existencia de un aumento de la permeabilidad vascular pulmonar, lo cual se comprueba por la obtención de grandes volúmenes de fluido rico en proteínas en el aspirado traqueal y la presencia de derrame pleural. Aun en los casos fatales de SPH, las células endoteliales y los neumonocitos aparecen morfológicamente normales. Presumiblemente, la correlación clínica de estos hallazgos es el rápido comienzo de la enfermedad y la relativamente rápida recuperación lograda por algunos pacientes.

El deterioro funcional del endotelio vascular es central en la patogénesis del SPH. Sin embargo, la patogénesis del síndrome es compleja, y una depresión miocárdica podría contribuir significativamente a la mortalidad. No es claro como el síndrome de shock se relaciona con factores tales como la distribución viral y los mediadores inmunológicos y farmacológicos que alteran la permeabilidad capilar. Parece haber una compartimentalización de una respuesta inmune selectiva de los pulmones en los pacientes con SPH, en combinación con niveles extremadamente elevados de antígenos virales en la vasculatura pulmonar. Estos hallazgos sugieren que el mecanismo del reclutamiento de células inflamatorias en el pulmón podría resultar de una atracción y adherencia específicas de una población selectiva de células inflamatorias a un endotelio microvascular pulmonar activado.

La lesión parenquimatosa en el pulmón en el SPH ha llevado a la conclusión errónea sobre la causa de muerte en estos pacientes. En efecto, es el shock cardiogénico y no el edema pulmonar el responsable final de la muerte. El shock cardiogénico se asocia con hipoxia tisular, acidosis metabólica y el desarrollo de arritmias severas y refractarias. Cuando el virus infecta el endotelio vascular, la respuesta inmune, mediada por linfocitos, activa a los macrófagos y sus productos, produciendo pérdida capilar. Los mediadores solubles que posiblemente llegan directamente del pulmón finalmente afectan al corazón.

Cuadro clínico

El SPH comienza con una fase prodrómica que generalmente dura de tres a seis días. Los hallazgos habituales son fiebre y mialgias, y es frecuente que no existan manifestaciones pulmonares en esta etapa. Ocasionalmente los síntomas gastrointestinales: náuseas, vómitos y dolor abdominal, sugieren una patología intestinal primaria. En algunos casos son prominentes las cefaleas y mareos. Los hallazgos físicos, los exámenes de laboratorio y la radiografía de tórax pueden ser completamente normales durante esta etapa. En este momento se plantea el diagnóstico diferencial con otras enfermedades virales tales como influenza y meningitis aséptica.

Los pródromos son seguidos por una fase cardiopulmonar generalmente iniciada por tos seca y disnea. Los hallazgos físicos incluyen taquipnea, taquicardia, fiebre e hipotensión. La taquipnea precede a la aparición de rales y a las anomalías en la radiografía de tórax. En un corto período, que puede no superar las 24 horas, el

paciente presenta severa dificultad respiratoria y shock, que hacen necesaria la asistencia respiratoria mecánica y el apoyo con inotrópicos. Es característica la instalación de un edema agudo de pulmón severo en un período de pocas horas. Si el paciente supera esta fase, entra en una fase de convalecencia.

La fase de convalecencia del SPH se caracteriza por mejoría de la oxigenación y de la función hemodinámica. La progresión en esta fase es considerablemente rápida. En pocos días, un paciente aparentemente moribundo que requiere máxima asistencia ventilatoria y soporte hemodinámico, puede ser extubado y se pueden discontinuar las drogas vasoactivas. La recuperación es completa si el paciente sobrevive la etapa cardiopulmonar.

Los exámenes de laboratorio en la etapa de estado demuestran la presencia de hemoconcentración, trombocitopenia, prolongación del tiempo parcial de tromboplastina, leucocitosis, que en ocasiones es marcada (> 25.000 células/mm³), con un aumento en la proporción de granulocitos inmaduros en sangre periférica y la aparición característica de inmunoblastos circulantes. Se produce un aumento de las enzimas hepáticas. Se evidencia una disminución de la PaO₂ y de la saturación de oxígeno en sangre arterial, hipocapnia y eventual acidosis metabólica. Con frecuencia existe una moderada proteinuria, pero la insuficiencia renal no es característica de esta enfermedad; en los casos severos sólo se producen elevaciones discretas de la creatinina sérica.

La radiografía de tórax puede ser normal en la admisión; sin embargo, a medida que la enfermedad progresa se hace evidente un edema agudo de pulmón. Es característica la presencia de imágenes de edema bibasal o perihiliar (Fig. 114/2). La presencia de derrame pleural es frecuente. No existe cardiomegalia. La falta de compromiso inicial de las zonas periféricas del pulmón, la prominencia del edema intersticial, y la presencia de derrame pleural en las etapas iniciales de la enfermedad están en contraste con los hallazgos radiográficos característicos del Síndrome de dificultad respiratoria agudo de otras etiologías.

La evaluación hemodinámica con catéter de arteria pulmonar muestra una patente característica que diferencia el cuadro de la sepsis. En efecto, los pacientes con SPH presentan una presión capilar pulmonar normal, un índice cardíaco normal o disminuido y una resistencia vascular sistémica elevada.

En la Argentina, el cuadro clínico presenta ciertas dife-

rencias con el descrito en EE.UU. Con más frecuencia se afectan niños, alcanzando en algunas zonas hasta el 16% de los enfermos. En nuestro país, la insuficiencia renal aparece más frecuentemente, alcanzando hasta el 64% de los casos en una serie, con niveles más elevados de urea y creatinina que los atribuibles exclusivamente al shock. Los pacientes sufren más mialgias, probablemente como resultado de una rabdomiólisis asociada, que se evidencia por un aumento de los niveles de creatin-fosfoquinasa en el 80% de los casos. También se ha reconocido el aumento de las transaminasas, aun en casos sin shock, indicando, probablemente, un mayor nivel de daño hepático directo. En Chile se han descrito trastornos de coagulación durante la fase cardiopulmonar en el 81% de los casos, y menos frecuentemente en los casos en Argentina.

Diagnóstico

La sospecha diagnóstica se establece cuando un paciente con contacto posible o probado con roedores presenta un cuadro de distress respiratorio de rápida evolución, con o sin shock asociado, y sin otra causa que lo justifique. El diagnóstico en la fase prodrómica resulta particularmente difícil, habiéndose desarrollado distintas estrategias para establecer el diagnóstico diferencial.

Los exámenes de laboratorio pueden ser altamente orientadores, en particular la presencia de hemoconcentración, leucocitosis con desviación a la izquierda, plaquetopenia y presencia de inmunoblastos circulantes. Los inmunoblastos se caracterizan por la presencia de un citoplasma basófilo, nucléolo prominente, y una elevada relación núcleo-citoplasma.

Todos los pacientes evaluados en la Universidad de New Mexico que presentaron la tríada de trombocitopenia, aumento del recuento de glóbulos blancos con formas inmaduras y más de 10% de inmunoblastos, en adición a la tríada de presión capilar normal, índice cardíaco normal o bajo y resistencia vascular sistémica elevada en la evaluación hemodinámica, presentaron un SPH.

En la actualidad, el diagnóstico de SPH se confirma por la detección serológica de anticuerpos IgM en el suero por ELISA, o un aumento en cuatro veces o más en los anticuerpos IgG para Hantavirus en muestras sucesivas. Pueden ser detectados antígenos de Hantavirus en tejidos por inmunohistoquímica, y se puede realizar una amplificación de la secuencia de nucleótidos del virus por RT-PCR. Los resultados de estas tres modalidades diagnósticas son casi siempre concordantes cuando se dispone de



Fig. 114/2. Radiografía de tórax de paciente con Síndrome pulmonar por Hantavirus.

un material adecuado para examinar.

Mortalidad

La mortalidad del SPH es elevada, alcanzando en las primeras series hasta al 50% de los pacientes afectados. En Argentina, se reportaron 210 casos entre 1989 y 1999, con una incidencia de mortalidad del 33%. La muerte puede producirse dentro de las primeras dos horas del inicio de los síntomas respiratorios, y la mayoría de las muertes ocurren dentro de las 24-48 horas de hospitalización. La muerte habitualmente es precedida por un agravamiento rápido de la insuficiencia respiratoria y el comienzo abrupto de acidosis láctica, shock y disociación electromecánica. Los indicadores de mal pronóstico incluyen un nivel de lactato mayor de 4 mmol/l, marcada hemoconcentración, un índice cardíaco menor de 2 l/min/m² e hipotensión persistente. Los pacientes que mueren habitualmente presentan una coagulación intravascular diseminada, incluyendo hemorragia y elevadas cantidades de glóbulos blancos. El elemento determinante, sin embargo, es el grado de trombocitopenia.

Prevención

La elevada mortalidad de esta enfermedad ha conducido a evaluar medidas para su prevención. Se construyó un plásmido que contiene el segmento M del genoma del virus los Andes (pWRG/AND-M); la vacunación de monos rhesus con el producto desencadenó una respuesta de anticuerpos de alto nivel contra el virus los Andes y otros hantavirus asociados, incluyendo el virus Sin Nombre. Los datos obtenidos favorecen el desarrollo de una vacuna y demuestran la utilidad de la profilaxis posexposición en individuos con alto riesgo de exposición.

Tratamiento

El rápido reconocimiento del síndrome clínico, antes del desarrollo de un severo distress respiratorio, probablemente pueda reducir la mortalidad. Los pacientes deben ser monitorizados estrechamente para el desarrollo de hipoxia, insuficiencia respiratoria, hipotensión, shock, acidosis láctica o arritmias cardíacas. Se debe realizar control hemodinámico con catéter de arteria pulmonar en todos los pacientes con síndrome cardiopulmonar. Todos ellos deben recibir antibióticos de amplio espectro hasta establecer con certeza el diagnóstico de SPH. El manejo intensivo inicial implica la rápida corrección de las anomalías electrolíticas, pulmonares y hemodinámicas.

Se deben administrar fluidos, usualmente cristaloides, hasta alcanzar una presión capilar pulmonar de 12-15 mmHg, y luego recurrir a los inotrópicos para aumentar la contractilidad miocárdica. Las drogas recomendadas son la dopamina (4-8 µg/kg/min) o la dobutamina (5-20 µg/kg/min). Si se superan los niveles de presión capilar pulmonar precitados se corre el riesgo de aumentar el edema pulmonar, el cual responde escasamente a la ventilación mecánica.

En el momento actual existe un estudio destinado a establecer la utilidad de la terapéutica con ribavirina intravenosa en el SPH. Teniendo en cuenta la rápida evolución de esta enfermedad cuando está instalada la etapa cardiopulmonar, y el probable origen inmunológico del proceso, es difícil que la terapéutica antiviral modifique significativamente el pronóstico. Otros autores están evaluando el

posible efecto terapéutico de los corticosteroides.

BIBLIOGRAFÍA

- Butler J., Peters C.: Hantaviruses and Hantavirus Pulmonary Syndrome. *Clin Infect Dis* 19:387-1994
- Castillo C., Naranjo J., Sepulveda A.: Hantavirus pulmonary syndrome due to Andes Virus in Temuco, Chile. *Chest* 120:548-2001
- Chertcoff J., Quadrelli S.: Hantavirus cardiopulmonary syndrome. *Clin Pulm Med* 9:75-2002
- Clement J., Heyman P.: Hantavirus infections: a world-wide emerging zoonosis. *Travel Med Intern* 14:59-1996
- Courouble P., Vanpee D., Delgrange E.: Hantavirus infections: clinical presentation in the emergency room. *Eur J Emerg Med* 8:17-2001
- Ferres M., Vial P.: Hantavirus infection in children. *Curr Opin Pediatr* 16:70-2004
- Glass G.: Hantaviruses. *Curr Opin Infect Dis* 10:362-1997
- Enria D., Padula P., Segura E.: Hantavirus pulmonary syndrome in Argentina: possibility of person-to-person transmission. *Medicina (Buenos Aires)* 56:709-1996
- Hjelle B., Jenison S., Torrez Martínez N.: A novel Hantavirus associated with an outbreak of fatal respiratory disease in the Southwestern United States. *J Virology* 68:592-1994
- Hjelle B., Torrez Martínez N., Koster E.: Epidemiologic linkage of rodent and Human Hantavirus genomic sequences in case investigations of Hantavirus pulmonary syndrome. *J Infect Dis* 173:781-1996
- Huges J., Peters C., Cohen M.: Hantavirus Pulmonary Syndrome: an emerging infectious disease. *Science* 262:850-1993
- Khan A., Khabbaz R., Armstrong L.: Hantavirus Pulmonary Syndrome: the first 100 US cases. *J Infect Dis* 173:1297-1996
- Khan A., Young J.: Hantavirus pulmonary syndrome: at the crossroads. *Curr Opin Infect Dis* 14:205-2001
- Levis S., Briggiler A., Cacase M.: Emergence of hantavirus pulmonary syndrome in Argentina. *J Trop Med Hyg* 54 (Suppl 441-1995
- Levis S., Rowe J., Morzunov S.: New hantaviruses causing hantavirus pulmonary syndrome in central Argentina. *Lancet* 349:998-1997
- Ley H.: Hantavirus infection. *Curr Opin Infect Dis* 10:103-1997
- Mertz G., Hjelle B., Bryan R.: Hantavirus infection. *Advances in Internal Medicine* 42:369-1997
- Moolenaar R., Dalton C., Lipman H.: Clinical features that differentiate Hantavirus Pulmonary Syndrome from other acute respiratory illnesses. *Clin Infect Dis* 21:643-1995
- Peters C., Khan A.: Hantavirus Pulmonary Syndrome: the new American hemorrhagic fever. *Clin Infect Dis* 34:1224-2002
- Pini N.: Hantavirus pulmonary syndrome in Latin America. *Curr Opin Infect Dis* 17:427-2004
- Schmaljohn C., Hjelle B.: Hantaviruses: a global disease problem. *Emerging Infect Dis* 3: 95-1997
- Thorpe C., Poutsika D.: Life threatening community acquired infections. En Irwin R., Cerra F., Rippe J. (Edit): *Intensive Care Medicine Vol 1*. Lippincott-Raven, New York 1998
- Wells R., Estani S., Yadon Z.: An unusual hantavirus outbreak in southern Argentina: person-to-person transmission?. *Emerg Infect Dis* 3:171-1997
- Zaki S., Greer P., Coffield L.: Hantavirus Pulmonary Syndrome: pathogenesis of an emerging infectious disease. *Amer J Pathology* 146:552-1995

GANGRENA GASEOSA O MIONECROSIS CLOSTRIDIAL

Etiopatogenia

Los microorganismos responsables de las manifestaciones clínicas de la gangrena gaseosa pertenecen al género

Clostridium. Se trata de bacilos anaerobios Gram positivos, que tienen un esporo central o subterminal cuando crecen en medios artificiales. En el material clínico, el clostridio no forma esporas. Es un germen saprófito ampliamente distribuido en el suelo, el agua y el tracto intestinal del hombre y de los animales.

Se han identificado seis especies de *Clostridium* capaces de producir gangrena gaseosa en el hombre: *Cl. perfringens*, *C. novyi*, *Cl. septicum*, *Cl. histolyticum*, *Cl. bifermentans* y *Cl. fallax*.

El *Clostridium perfringens* es el aislamiento más común (80% de los casos) siendo uno de los agentes de más rápido crecimiento de las especies clostridiales, con un tiempo de generación, bajo condiciones ideales, cercano a los ocho minutos. Este organismo produce colagenasas y proteasas que inducen una gran destrucción tisular, así como una α -toxina, que tiene un rol en la elevada mortalidad asociada con la mionecrosis clostridial. La α -toxina produce una destrucción capilar extensa y hemólisis, conduciendo a la necrosis del músculo y de la fascia, piel y tejido subcutáneo.

En la mayoría de los casos de gangrena gaseosa existe una asociación más o menos importante entre gérmenes aerobios y anaerobios, lo cual genera una superinfección que agrava el estado local y puede generalizarse por diseminación hematogena. Los gérmenes aerobios involucrados son habitualmente las enterobacterias y el estafilococo.

Puerta de entrada

La gangrena gaseosa se ha asociado con tres grupos fundamentales de procesos: traumáticos, quirúrgicos y médicos.

Gangrena gaseosa postraumática: Sobreviene en tres tipos de circunstancias:

- En los politraumatizados, que presentan generalmente una atrición de un miembro, junto con lesiones cutáneas, óseas y vasculares, y que, por lo común, han sido sometidos a un intento fallido de conservación.
- A partir de heridas contaminadas con restos de ropa, tierra u objetos extraños, tratadas con sutura hermética.
- A partir de una fractura expuesta tratada con reducción y cierre inmediato.

Múltiples factores determinan la aparición de gangrena gaseosa en estas circunstancias. El más frecuente es la isquemia tisular, que favorece el crecimiento de anaerobios. Esta isquemia puede ser regional, por sección u obliteración de un grueso vaso, o más localizada, por la lesión muscular con hematoma compresivo. El segundo factor determinante es la contaminación de la herida en profundidad por cuerpos extraños.

De lo dicho se desprende que cualquier acto quirúrgico incompleto que deje cuerpos extraños en contacto con focos de necrosis tisular, cubiertos por un plano tegumentario hermético, expone a la aparición de gangrena gaseosa, aun bajo tratamiento antibiótico profiláctico.

Gangrena gaseosa posquirúrgica. Aparece fundamentalmente después de la cirugía digestiva, la cirugía vascular y la cirugía ginecológica.

Tras la cirugía vascular, algunos pacientes desarrollan gangrena del muñón de un miembro amputado a consecuencia de una arteriopatía obliterante. El factor isquémico actúa como predisponente, y en muchas ocasiones se trata de pacientes diabéticos.

La infección posaborto por *Cl. perfringens* es rara, y genera habitualmente un cuadro toxémico grave con he-

molisis e insuficiencia renal aguda.

Una situación particular plantea la gangrena gaseosa que sigue a intervenciones quirúrgicas asépticas (simpaticectomía lumbar, osteosíntesis, prótesis articulares). En este sentido se admite que la contaminación proviene del medio o de la piel del paciente inadecuadamente esterilizada.

Gangrena gaseosa médica. Las gangrenas gaseosas de origen médico son poco frecuentes, pero no pueden desconocerse. Dentro de éstas están las subsecuentes a inyecciones intramusculares, en particular de antibióticos, vasoconstrictores, insulina, corticoides, etc. El desarrollo de gérmenes es favorecido en esta localización por una desinfección insuficiente de la piel o por fenómenos de isquemia local generados por la droga inyectada. Este tipo de gangrena gaseosa es particularmente grave, y por lo común el paciente muere con un cuadro de toxemia.

Se han informado recientemente septicemias clostridiales en ausencia de gangrena gaseosa, con punto de partida en enfermedades de la vía biliar, enfermedades malignas, especialmente del aparato digestivo, o trastornos mieloproliferativos. La gangrena gaseosa espontánea es producida habitualmente por el *Cl. Septicum*, germen aerotolerante, y se asocia con enfermedades malignas, en particular cáncer de colon.

Fisiopatología

La poca frecuencia de la gangrena gaseosa es un fenómeno extraño si se tiene en cuenta la presencia habitual del *Clostridium* en la naturaleza. Altemeier y Furste han estimado que la incidencia de la enfermedad después de grandes traumatismos abiertos es menor del 2%, mientras que la contaminación se encuentra en el 40% de las heridas traumáticas estudiadas bacteriológicamente.

Para multiplicarse, el *Clostridium* debe encontrar condiciones favorables. El factor más importante es la disminución del potencial de oxidoreducción a nivel tisular. Esa disminución puede ser la consecuencia de una merma o de la ausencia de flujo sanguíneo por una lesión vascular, un descenso de la presión arterial sistémica o lesiones obliterantes preexistentes.

Otros factores contribuyen a la disminución del potencial redox tisular, como la presencia de cuerpos extraños o tejidos necróticos, la acción de sustancias isquemiantes y el desarrollo de otros gérmenes.

La extensión rápida de la gangrena se explica por la acción de diferentes toxinas secretadas por el germen. La α -toxina del *Cl. perfringens* es importante en el desarrollo de la mionecrosis. Todos los *Cl. perfringens* producen esta toxina, siendo el tipo A el causal más frecuente de la enfermedad y el que la produce en mayor cantidad. Esta toxina es capaz de hidrolizar importantes componentes de la membrana celular, produciendo hemólisis así como lisis de leucocitos, plaquetas, fibroblastos y células musculares intactas. La bacteriemia, con o sin mionecrosis, puede producir hemólisis masiva. La toxina θ , por su parte, es letal, y tiene propiedades cardiotoxícas y hemolíticas.

Los signos generales pueden deberse a una diseminación hematogena del germen, con hemólisis masiva, a la reabsorción de productos tóxicos provenientes de los tejidos necrosados, y a la pérdida de agua, electrolitos y sangre a partir de los tejidos gangrenados.

Cuadro clínico

El tiempo que media entre el traumatismo o el acto quirúrgico inicial y la aparición de la gangrena no es fácil de

determinar en todos los casos. En efecto, el factor causal no siempre se puede precisar exactamente en el tiempo, y los primeros signos de la afección pueden ser solapados. El tiempo medio de incubación oscila entre 12 horas y seis días. En los casos en que la incubación es menor de 24 horas, la evolución suele ser fatal.

Históricamente, la mionecrosis clostridial fue una enfermedad asociada con las lesiones de guerra, pero en la actualidad la mayoría de los casos se producen como consecuencia de un trauma civil. La mortalidad es consecuencia del fracaso en reconocer la infección clostridial en forma temprana, lo que lleva a un retardo en el debridamiento de los tejidos desvitalizados. Los pacientes generalmente se presentan con un comienzo súbito de dolor en el sitio del trauma o de la herida quirúrgica, que aumenta rápidamente en severidad y se extiende fuera de los bordes originales de la lesión. La piel inicialmente está edematosa y tensa; su apariencia pálida progresa a un color magenta. Las bullas hemorrágicas son comunes, así como la exudación de un material seroso muy mal oliente. El examen de este líquido por técnica de Gram revela abundante cantidad de gérmenes gram-positivos alargados con escasos leucocitos.

El diagnóstico definitivo de la gangrena gaseosa se basa en la apariencia del músculo en el examen directo por exposición quirúrgica, debido a que la mayoría de los cambios asociados con esta infección no son aparentes cuando el tejido se inspecciona con una incisión mínima. Inicialmente el músculo aparece pálido, edematoso y sin respuesta a la estimulación. A medida que la enfermedad progresa, el músculo se hace francamente gangrenoso, negro y extremadamente friable. Esto ocurre, sin embargo, muy tardíamente y generalmente se acompaña de septicemia y shock. A pesar de la hipotensión profunda, la falla renal y otras evidencias de fracaso orgánico, estos pacientes están alertas y extremadamente sensibles al medio. Están concientes de la severidad progresiva de su condición y generalmente demuestran pánico justo antes de caer en un delirio tóxico y, eventualmente, coma.

Estos hallazgos clínicos deben despertar la sospecha precozmente en el curso de la enfermedad, a fin de ser reconocidos y poder llevar a cabo un debridamiento qui-

rúrgico agresivo. El gas en la herida es un hallazgo relativamente tardío, y para el momento de la aparición de crepitación, el paciente puede estar moribundo. Aproximadamente el 15% de los pacientes tienen hemocultivos positivos, pero este también es un hallazgo tardío. El examen radiográfico de las partes blandas puede mostrar la presencia de gas en los tejidos (Fig. 114/3).

Laboratorio

Se puede describir un perfil biológico bastante característico de la gangrena gaseosa, que consiste en:

- a.- Hipovolemia inicial con anemia intensa de difícil corrección.
- b.- Síndrome de hipercatabolismo, con aumento de la uremia e hipoproteinemia.
- c.- Acidosis metabólica.
- d.- Síndrome inflamatorio, evidenciado por leucocitosis con neutrofilia.
- e.- Trastornos hemostáticos, caracterizados en algunas ocasiones por coagulación intravascular diseminada y en otras por fibrinólisis.
- f.- Hemólisis intravascular tóxica. La ictericia aparece en el 25% de los casos, y tiene origen comúnmente en la hemólisis masiva producida por los gérmenes causales.
- g.- Desde el punto de vista bacteriológico, el *Clostridium* se puede recuperar con frecuencia de la superficie lesional, pero rara vez (10 a 15%) se documenta una bacteriemia. En algunos pacientes se obtienen múltiples microorganismos del área lesional. El aislamiento de otros gérmenes no invalida el diagnóstico clínico de gangrena gaseosa.

Si bien el hallazgo de una bacteriemia por *Clostridium* fue considerada de escaso valor pronóstico, actualmente se admite que se asocia con una elevada mortalidad.

Mortalidad

La mortalidad por gangrena gaseosa continúa siendo elevada. Caplan, en una revisión de 34 casos, informa una mortalidad del 32,3%. La mortalidad fue mayor en el grupo de pacientes de edad avanzada y en caso de gangrena de la pared abdominal. Goulon, en Francia, por su parte, refiere 53 casos, con una mortalidad del 45%. Este autor indica como factores de interés pronóstico la rapi-

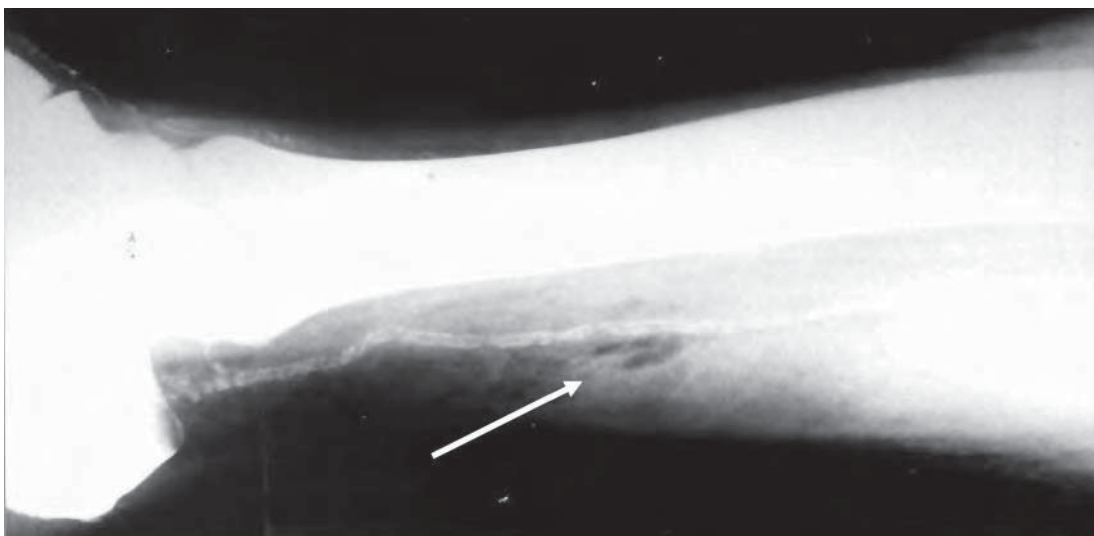


Fig. 114/3.- Radiografía de pierna de paciente con gangrena gaseosa espontánea. Se observa la calcificación de la arteria tibial posterior, lo que determina un severo síndrome isquémico, y la presencia de gas en los tejidos blandos (flecha).

dez del diagnóstico y del tratamiento, la topografía de la gangrena, la presencia de complicaciones generales y la edad del paciente.

Profilaxis

La profilaxis de la gangrena gaseosa impone fundamentalmente el respeto de ciertos principios de cirugía general: ablación de cuerpos extraños, limpieza correcta de las heridas profundas, prudencia en el cierre de las heridas tratadas tardíamente.

Con respecto al empleo de antibióticos, la única droga recomendada en esta situación es la penicilina. En tal sentido, se han descrito casos de gangrena gaseosa en pacientes que recibían cefalosporinas profilácticas, habiéndose demostrado que casi la mitad de las cepas de *Clostridium* son resistentes a estos antibióticos.

Tratamiento

El tratamiento se basa en tres pilares fundamentales: limpieza quirúrgica precoz y eficaz, oxigenación hiperbárica y antibioticoterapia.

Tratamiento quirúrgico. El principio de tratamiento quirúrgico es simple: se deben eliminar los tejidos necrosados hasta áreas de buena vascularización, sin cerrar la herida primariamente para evitar la aparición de zonas de anaerobiosis.

Las modalidades quirúrgicas son múltiples, pero debe tenerse como principio guía realizar excisiones cuyos límites permitan el mínimo de daño funcional residual con el máximo de seguridad para la vida del paciente.

A nivel de los miembros, se pueden adoptar dos actitudes:

- a.- En presencia de una lesión poco extendida, se puede practicar debridamiento-excisión, dejando la herida ampliamente abierta.
- b.- En caso de lesiones masivas, se puede autorizar una amputación razonable, dejando el área operatoria abierta, cubierta por apósitos estériles con o sin irrigación de antibióticos.

A nivel del tronco es difícil realizar una sistematización, y sólo se puede recomendar la exeresis amplia de los tejidos necrosados, dejando abierta la herida operatoria.

Oxigenación hiperbárica. La única manera de brindar oxígeno en suficiente cantidad en el epicentro del área inflamatoria es a través del incremento de la tensión de oxígeno en solución en la sangre circulante. El protocolo habitual incluye la administración de oxígeno al 100% a 2,5 ATA por 120 minutos o a tres ATA por 90 minutos. La administración de oxígeno al 100% a tres atmósferas resulta en una presión parcial de oxígeno arterial de más de 2.000 mmHg, con una tensión de oxígeno a nivel tisular de alrededor de 400 mmHg y aproximadamente 6 mL de oxígeno disuelto en el plasma por decilitro. Se realizarán tres sesiones de tratamiento durante las primeras 24 horas y luego dos sesiones por día hasta un total de siete sesiones. La única contraindicación absoluta de la terapia hiperbárica es la presencia de neumotórax. La complicación más frecuente es la lesión del oído medio.

Las tensiones de oxígeno logradas se han demostrado efectivas experimentalmente para inhibir el crecimiento de gérmenes anaerobios así como de sus toxinas, representando el aporte más significativo de los últimos años en el tratamiento de la gangrena gaseosa.

En el momento actual, muchos autores recomiendan realizar una cirugía conservadora con apertura de las he-

ridas, fasciotomías, remoción de los tejidos necróticos, cuerpos extraños y coágulos tan pronto como sea posible luego del ingreso del paciente, y antes del primer tratamiento con cámara hiperbárica. Con respecto al debridamiento y cirugía definitivos, las amputaciones deben ser diferidas hasta que se produzca una clara demarcación entre el tejido viable y los tejidos necróticos. Esta metodología ha demostrado ser útil en cuanto al salvataje de tejido viable sin aumentar la mortalidad.

La oxigenoterapia hiperbárica efectuada correctamente ha permitido en algunos centros disminuir la mortalidad por gangrena gaseosa, a la vez que reducir la invalidez permanente causada por amputaciones de emergencia.

Tratamiento médico. Es complementario de la cirugía y de la oxigenoterapia hiperbárica, y se basa en la antibioticoterapia y la reanimación general.

La antibioticoterapia es siempre necesaria a fin de destruir al *Clostridium* y a los gérmenes de superinfección. El *Clostridium* es sensible a numerosos antibióticos, pero se recomienda el empleo de penicilina como droga electiva.

El tratamiento general es igualmente indispensable, y consiste en reemplazo de volemia, corrección de los desequilibrios hidroelectrolíticos y ácido base, tratamiento de la insuficiencia renal aguda y nutrición adecuada.

BIBLIOGRAFÍA

- Caplan E., Kluge R.: Gas gangrene. Arch Intern Med 136:788-1976
- Delalonde J., Perramout M.: Gangrene gazeuses posoperatoires. Ann Anesth Franc 4:351-1981
- Dellinger P.: Necrotizing soft tissue infections. En Davis J., Shires G. (Ed.): Principles and management of surgical infections. Lippincott- New York, 1991
- Feingold D.: The diagnosis and treatment of gangrenous and crepitant cellulitis. Curr Clin Top Infect Dis 259:1990
- Hirn M.: Hyperbaric oxygen in the treatment of gas gangrene and perineal necrotizing fasciitis. A clinical and experimental study. Acta chirurgica: The Europ J Surg Supp 570, 1993
- Lagarde P., Carbon C.: L'infection a *Clostridium perfringens*: problemes poses en dehors de la reanimation. Sem Hop Paris 52:1000-1976
- Nichols R., Florman S.: Clinical presentations of soft-tissue infections and surgical site infections. Clin Infec Dis 33(Suppl 2):S84-2001
- Roding D., Boerema I.: Ten years of experience in the treatment of gas gangrene with hyperbaric oxygen. Surg Gyn Obst 134:579-1972
- Stevens D.: A case based approach to treating serious skin infections. http://www.medscape.com/viewprogram/7701_pnt consultado octubre 2007
- Wattel E., Gosselin B.: Actualite de la gangrene gazeuse. Ann Anesth Franc 18:825-1977
- Wu W., Lieber M.: Hyperbaric oxygen therapy: ten common questions related to the management of severe necrotizing skin and soft-tissue infections. Infec Dis Clin Pract 10:429-2001

FASCITIS NECROTIZANTE

Definición

La fascitis necrotizante es un proceso necrotizante rápidamente progresivo que afecta el tejido subcutáneo y la fascia, y que se acompaña de toxicidad sistémica grave. En forma característica respeta el músculo subyacente.

Fue descrita originalmente por Meleney en 1924, quien evaluó 20 pacientes con gangrena por estreptococo microaerófilo, que presentaban un proceso necrotizante rápidamente evolutivo, el cual comprometía el tejido subcutáneo y la fascia pero respetaba el músculo y se acom-

pañaba de fiebre, toxicidad sistémica grave, postración y apatía. El término fascitis necrotizante fue introducido por Wilson en 1952 y es la denominación preferida en la actualidad ya que describe el hallazgo más consistente de la enfermedad, la necrosis de la fascia. Una variedad de la enfermedad es la gangrena de Fournier, que se caracteriza por la presencia de una infección necrotizante localizada en el periné.

Etiología

Bisno y Stevens han clasificado a la fascitis necrotizante en tipos I y II, de acuerdo al agente productor y a ciertas características clínicas.

Forma polimicrobiana (Tipo I). Múltiples especies aerobias y anaerobias, con un promedio de cinco en cada lesión, pueden ser cultivadas de los planos fasciales involucrados. Los gérmenes más frecuentemente aislados son estreptococos y enterobacterias. En un número variable de casos se aíslan anaerobios. Muchos autores especulan que la sinergia entre organismos aerobios y anaerobios es responsable de la necrosis de la piel y de los tejidos blandos y del proceso destructivo de la fascia característico de la fascitis necrotizante.

Las infecciones polimicrobianas se asocian con distintos procesos clínicos: procedimientos quirúrgicos, en particular resecciones intestinales y trauma penetrante; úlceras de decúbito, traumas menores o abscesos perianales; drogadicción, o lesiones de los genitales externos femeninos o masculinos. En general se trata de pacientes inmunocompetentes.

Forma monobacteriana (Tipo II). Los patógenos en este tipo son el *Streptococcus piogenes* β hemolítico grupo A, el *Staphylococcus aureus*, y estreptococos anaerobios. La mayoría de los pacientes adquieren la infección fuera del hospital, y la mayor parte de estas infecciones se producen en las extremidades, en particular los miembros inferiores. Con frecuencia existe una causa predisponen-

te, tal como diabetes, aterosclerosis, o insuficiencia venosa con edema. La mortalidad en este grupo es elevada, aproximadamente el 50% en pacientes con enfermedad vascular severa.

Recientemente se han reportado casos de fascitis necrotizante producidas por estreptococos del grupo B. Esta afección, anteriormente rara y observada sólo en mujeres adultas en el periodo posparto y en diabéticos, en la actualidad se ha reconocido en adultos varones y en mujeres no grávidas. Por fin, Miller y col. han descrito en EE.UU. una serie de casos de fascitis necrotizante producida por *S.aureus* meticilino-resistente de la comunidad (CA-MRSA), los cuales se caracterizan por una menor gravedad que los casos de fascitis producidos por otros gérmenes.

En la Tabla 114/4 se indican las características anatomoclínicas y microbiológicas de las lesiones necrosantes de los tejidos blandos.

Anatomía patológica

En general, las infecciones necrotizantes de los tejidos blandos pueden ser clasificadas como celulitis, fascitis o miositis, dependiendo de cuál es el tejido comprometido por la necrosis.

La fascitis necrotizante se caracteriza por la asociación patognomónica de una necrosis rápidamente progresiva y edema de la grasa subcutánea y la fascia adyacente, sufriendo de la piel y respeto del músculo, por lo menos en el período inicial del proceso.

Esta condición se caracteriza por una invasión microbiana angiotrombótica y necrosis de licuefacción. Histológicamente, se observa la necrosis de la fascia superficial, la infiltración con polimorfonucleares de la dermis profunda y de la fascia, la trombosis y supuración de venas y arterias que pasan a través de la fascia, y la proliferación microbiana en la fascia destruida. Inicialmente predomina una fase horizontal. A medida que la condi-

Tabla 114/4.- Clasificación simplificada y características anatomoclínicas y microbiológicas de las fascitis necrotizantes y enfermedades relacionadas (Brun-Buisson C.)

Tipo	FN estreptocócica (tipo II)	FN mixta o sinérgica (tipo I)	Fascitis por <i>Clostridium</i>	Mionecrosis clostridial
Dolor	++/+++	+ a ++	+	+++
Signos cutáneos	Edema, eritema extenso, bullas necróticas	Edema, eritema, lesiones bullosas y necróticas, ulceradas	Menores: edema, decoloración	Placas decoloradas, equimóticas + bullas neurohemorrágicas, anestesia
Signos sistémicos	+ a +++ (shock tóxico)	+ a +++	+	+++
Progresión	Rápida a muy rápida (1 a 3 días)	Moderada a lenta (3 a 14 días)	Moderada (>3 días)	Muy rápida (1 a 3 días)
Presencia de gas	No	+/-	++	+++
Atentado de fascias profundas	+ a +++	0 a ++	0	+++
Atentado muscular	-/+ (secundario)	-/+ (secundario)	0	+++
Puerta de entrada, factor desencadenante	Trauma (cirugía) o lesión cutánea mínima, erisipela, quemadura	Lesión vascular (úlceras) cirugía, infección local	Cirugía	Trauma no penetrante, inyección IM, sepsis
Terreno	Insuficiencia vascular, DAINES	Diabetes	Diabetes	Inmunosupresión
Microbiología	Streptococo A, otros estreptococos	Enterobacterias, anaerobios, enterococo, estafilococo	<i>C. perfringens</i>	<i>C. perfringens</i> , <i>C. heamolyticus</i> , <i>C. septicum</i>

ción progresa, se produce la necrosis isquémica de la piel con gangrena de la grasa subcutánea y de la dermis, que se manifiesta por la formación de bullas, necrosis de la piel y ulceraciones. El músculo está menos comprometido por el proceso necrotizante.

Fisiopatología

El conocimiento de la fisiopatología de la fascitis necrotizante es importante para discernir la presentación clínica de la enfermedad. El sitio primario de patología es la fascia superficial. Las bacterias proliferan dentro de la fascia superficial y elaboran enzimas y toxinas que permiten que el organismo se disemine a través de dicha fascia. El mecanismo preciso de diseminación no se ha dilucidado, pero se admite que participa la expresión de enzimas bacterianas tales como la hialuronidasa, que degrada la fascia. El proceso patológico clave resultante de esta proliferación incontrolada de bacterias es la invasión microbiana angiotrombótica y la necrosis licuefactiva de la fascia superficial.

A medida que el proceso progresa, la oclusión de los vasos nutrientes perforantes de la piel produce una isquemia progresiva de la misma. Este es el evento responsable de las manifestaciones cutáneas de la fascitis necrotizante a medida que la enfermedad evoluciona. En la progresión ulterior, la necrosis isquémica de la piel se complica con gangrena de la grasa subcutánea, dermis y epidermis, manifestándose por la formación de bullas, ulceraciones y necrosis de la piel.

Factores predisponentes

Frecuentemente, pero no en forma inevitable, los pacientes que desarrollan fascitis necrotizante tienen enfermedades asociadas significativas. Cualquier proceso que comprometa la inmunidad aumenta el desarrollo y la progresión de las infecciones bacterianas severas.

La diabetes mellitus es probablemente la condición comórbida más común en pacientes con fascitis necrotizante. La edad avanzada, la hospitalización prolongada, las enfermedades malignas, y el alcoholismo son frecuentemente mencionados como factores contribuyentes.

Otros factores de riesgo asociados incluyen la terapia con corticoides, malnutrición, terapia radiante, drogas inmunosupresoras, insuficiencia renal, hemodiálisis, enfermedad cardíaca orgánica, vasculitis, empleo de drogas ilícitas por vía endovenosa, lupus, úlceras de decúbito en parapléjicos y SIDA.

Algunos autores sostienen que el empleo de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) puede desencadenar y agravar el proceso de fascitis necrotizante, en particular el tipo II. Los AINEs inhiben los mecanismos de defensa mediados por leucocitos, suprimen la fiebre y aumentan la producción de citoquinas. El efecto neto es enmascarar los signos y síntomas clínicos de la enfermedad. De tal forma, pueden retardar el diagnóstico y tratamiento apropiados, facilitar la diseminación de la infección y predisponer a los pacientes al shock y a la falla pluriparquetomatosa.

Una forma particular de fascitis monomicrobiana es la llamada idiopática o espontánea. Cuando aparece eritema, induración y tensión en ausencia de trauma u otra forma obvia de infección, se debe sospechar esta entidad.

Cuadro clínico

El origen de la infección es variable, pero habitualmente ocurre después de un traumatismo, incluso mínimo, o de un acto quirúrgico. La introducción del patógeno en el espacio subcutáneo se produce por cualquier disrupción de la piel, ya sea por trauma, abrasión, quemadura, laceración, contusión, infección o incisión quirúrgica. En adición a la inoculación directa del tejido subcutáneo desde la superficie, también es posible la diseminación hematogena desde un sitio distante.

En las fases iniciales, la distinción entre una celulitis que puede responder al tratamiento antimicrobiano exclusivamente y una infección necrotizante que requiere cirugía puede ser difícil. Varios hallazgos clínicos sugieren la presencia de una infección necrotizante de la piel y sus estructuras profundas: 1) dolor severo y constante, 2) presencia de bullas relacionadas con la oclusión de vasos profundos que atraviesan la fascia o los compartimentos musculares, 3) necrosis de la piel o equimosis que precede a la necrosis, 4) gas en los tejidos profundos, detectado por palpación o imágenes, 5) edema que se extiende por fuera de los márgenes del eritema, 6) anestesia cutánea, 7) toxicidad sistémica, manifestada por fiebre, leucocitosis, delirio y fallo renal; y 8) diseminación rápida, a pesar del tratamiento antibiótico.

Aunque la fascitis necrotizante puede afectar cualquier parte del organismo, los lugares preferentes son las extremidades, la pared anterior del abdomen y los flancos. La localización en la zona genital, perineal y perianal constituye la clásica gangrena de Fournier (Fig. 114/4).

La gangrena de Fournier es una enfermedad caracte-

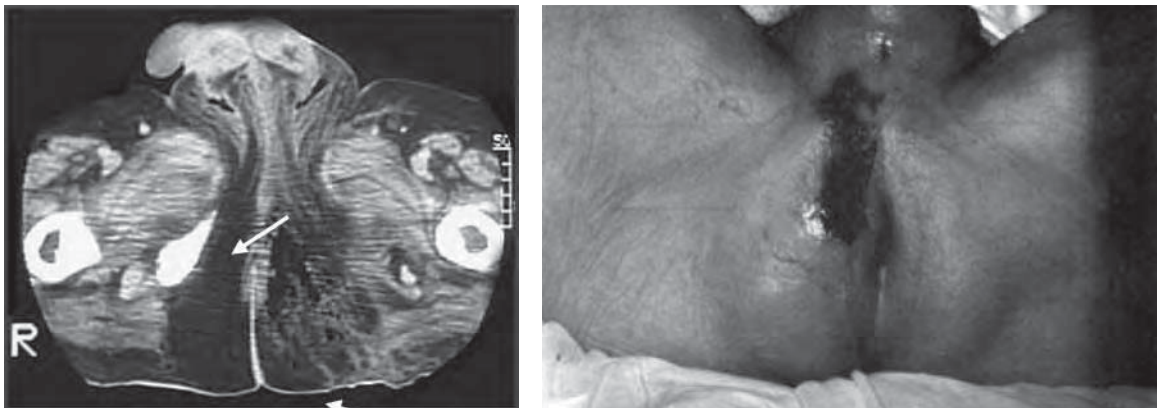


Fig. 114/4. Paciente neutropénico con gangrena de Fournier. En la TAC de pelvis se observa gas en la zona escrotal y en las fosas isquirrectales.

rizada por una fascitis necrotizante de las regiones perineal y genital, resultante de una infección polimicrobiana sinérgica. Independientemente de su causa primaria, la presentación clínica varía desde el dolor anorectal o genital con evidencia mínima de necrosis cutánea, pasando por una necrosis rápidamente progresiva de la piel y de los tejidos blandos, hasta una sepsis sistémica sin un foco aparente de infección. La gangrena de Fournier se caracteriza por necrosis de la piel y de los tejidos blandos del escroto y o del perineo que se asocia con una infección fulminante, dolorosa y severamente tóxica. El diagnóstico definitivo se realiza por la identificación de un área necrótica negra en el escroto que se asocia con signos locales y sistémicos de infección (Fig. 114/5). La reflexión posterior del peritoneo está limitada en su parte superior por el elevador del ano, que se une al esfínter anal externo. Si el aparato esfinteriano está dañado por la causa primaria de la infección o por un proceso necrotizante, la infección puede extenderse a lo largo del recto en el espacio presacro, el espacio retrovesical y los tejidos pelvirectales. Esto puede involucrar los espacios retroperitoneales a nivel del abdomen superior, y en última instancia, la infección puede penetrar en la cavidad peritoneal, provocando una peritonitis difusa.

La gangrena de Fournier es una emergencia médico-quirúrgica. Si la infección no se trata, la muerte se produce por fallo orgánico múltiple. El reconocimiento precoz y el tratamiento adecuado pueden minimizar la pérdida de tejidos, especialmente de la piel y tejidos blandos del

escroto y perineo, y pueden evitar la pérdida completa de los genitales.

Una localización particularmente grave de la fascitis necrotizante es la cervical (Fig. 114/6). Cuando se localiza en el área submandibular, la fascitis necrotizante se conoce con el nombre de angina de Ludwig. La misma es una complicación rara de procesos odontogénicos o de infecciones cervicales profundas. La fascitis necrotizante cervical se define por los siguientes criterios: a) inflamación en el espacio submandibular, con escasa o nula cantidad de pus, y con diseminación al cuello por debajo del nivel del hueso hioides, b) compromiso de más de un espacio en el cuello, c) necrosis tisular con infiltración serosanguinolenta pútrida, d) compromiso del tejido conectivo y de las fascias, eventualmente de los músculos, pero no de las estructuras ganglionares, y e) diseminación por contigüidad. La fascitis necrotizante cervical tiende a involucrar los tejidos profundos y extenderse caudalmente al tórax y mediastino, produciendo complicaciones mayores y muerte. Existe una forma de fascitis necrotizante cervical que sigue a un proceso anginoso, y que se caracteriza por una infección de los tejidos blandos del cuello asociada a trombosis venosa yugular, embolismo pulmonar séptico y severa sepsis sistémica (Fig. 114/7). Se conoce como Síndrome de Lemierre y el germen involucrado en el 85% de los casos es el *Fusobacterium necrophorum*, bacilo Gram negativo anaerobio estricto que habita como comensal en la cavidad oral, el tracto genital femenino y el tracto gastrointestinal.



Fig. 114/5.- Gangrena de Fournier. Necrosis peneana escrotal. Debridamiento amplio suprapúbico y perineal.



Fig. 114/6.- Fascitis necrotizante en localización cervical. Se observa la presencia de gas y tejidos necróticos a la derecha, con progresión al mediastino anterior, donde se observa modificación de la grasa y burbujas aéreas (flecha).

Cuando la fascitis necrotizante localiza en los miembros, cualquiera que sea la causa desencadenante, la afección comienza como un área de celulitis dolorosa, eritematosa o de color bronceado, indurada, caliente y edematosa, que no responde al tratamiento antibiótico. En la etapa inicial, la fascitis necrotizante es sumamente dolorosa. El dolor fuera de proporción con los hallazgos físicos en un paciente que presenta un cuadro de toxicidad sistémica debe hacer sospechar esta enfermedad. En ocasiones se comprueba un área de anestesia sobre la piel, probablemente debida a un infarto de los nervios cutáneos localizados en la fascia y tejidos blandos subcutáneos necrosados. En el 50% de los casos se puede percibir crepitación o manifestaciones radiográficas de enfisema subcutáneo. En raras ocasiones aparecen linfadenitis y linfangitis, pero la trombosis venosa es común. La progresión de la enfermedad es alarmantemente rápida; la piel presenta sufrimiento intenso, y se forman bullas o vesículas con líquido rosado o carmín (Fig. 114/8). Aunque inicialmente dolorosa, el área puede desarrollar anestesia secundaria por necrosis de los nervios.

Lo fundamental de la fascitis necrotizante es la necrosis de la fascia con sufrimiento secundario de la piel, sin compromiso muscular por el proceso necrotizante inicial. No se conoce la razón de este compromiso selectivo. Un signo característico de la fascitis necrotizante en presencia de una herida visible o en caso de presentarse una ulceración subsecuente, es la posibilidad de pasar un estilete sin dificultad a través de las fascias normalmente adherentes.

El proceso tisular local se acompaña de manifestaciones sistémicas graves. Los pacientes presentan un cuadro tóxico extremo; están postrados e indiferentes. Se produce una deshidratación intensa, con trastornos hidroelectrolíticos e hipoalbuminemia, como consecuencia del edema masivo. Se ha descrito la falla pluriparenquimatosa como mecanismo evolutivo final del proceso.

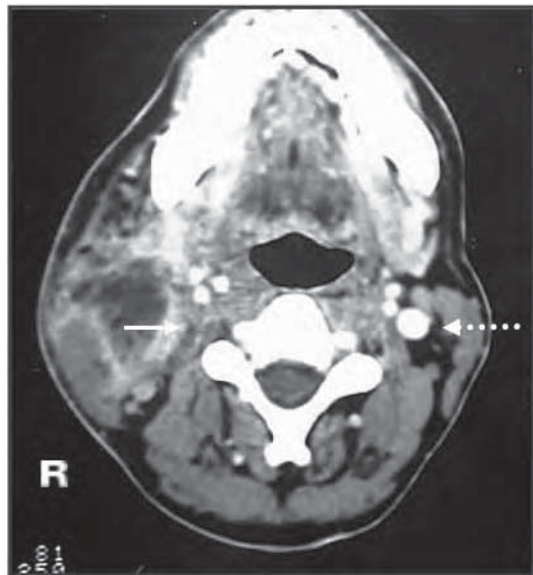


Fig. 114/7.- Síndrome de Lemierre. TAC del cuello con contraste intravenoso. Se observa un proceso supurativo en el lado derecho, con trombosis de la vena yugular (flecha continua). A la izquierda se observa la vena yugular con contraste (flecha discontinua).

Cuando el organismo patógeno es una cepa virulenta de *Estreptococo* β hemolítico grupo A, la presentación clínica es habitualmente la del síndrome de shock tóxico por estreptococo. El mismo se caracteriza por la presencia de hipotensión arterial, fiebre, rash, descamación y fallo multiorgánico. Los signos clásicos de la fascitis necrotizante en estos pacientes también pueden estar presentes, pero la disfunción orgánica está fuera de proporción con respecto a los signos y síntomas locales, y la necrosis de los tejidos blandos puede ocurrir tardíamente.

Las manifestaciones sistémicas precedentes se producen en muchos pacientes con sospecha de fascitis necrotizante. Sin embargo, se debe tener en cuenta que otros pacientes pueden tener pocas manifestaciones generales, por lo menos en el inicio del proceso. Esto es particularmente cierto en pacientes inmunocomprometidos tales como los diabéticos. Se debe recordar que estos pacientes tienen una respuesta inmunológica deprimida a la infección y pueden aparecer bien en el inicio a pesar de la presencia de una severa infección necrotizante. El empleo de antibióticos de amplio espectro en el inicio de la enfermedad puede ser responsable de la aparente falta de manifestaciones sistémicas a medida que el proceso tisular progresa.

En los últimos años se han descrito variantes hiperagudas y subagudas de la fascitis necrotizante. La variante hiperaguda se presenta con un curso fulminante con progresión rápida a los tejidos adyacentes, septicemia severa y fallo multiorgánico dentro de las 24 horas del inicio. Las especies vibrión, incluyendo el *Vibrio vulnificus*, *Vibrio parahaemolyticus* y *Photobacterium damsela* (*Vibrio damsela*) son agentes causales específicos de las formas hiperagudas. Los pacientes en general son mayores de 50 años y tienen habitualmente una enfermedad hepática crónica o diabetes mellitus. Los pacientes infectados con *V. vulnificus* presentan lesiones bullosas en la piel, que se observan en el tronco y en las extremidades inferiores. Estas bullas hemorrágicas pueden progresar a ulceraciones necróticas o a una fascitis necrotizante. Si no se realiza un debridamiento rápido y amplio de la zona afectada, la mortalidad alcanza al 100%.

La forma subaguda de fascitis necrotizante en cambio, sigue un curso más indolente. Los pacientes habitualmente presentan disconfort en la zona afectada con escaso dolor, el que puede persistir por semanas o meses. Es frecuente que se produzca un deterioro súbito y si no se realiza un debridamiento amplio el pronóstico es ominoso.

Los exámenes de laboratorio demuestran anemia hemolítica, leucocitosis, hiperbilirrubinemia, hipocalcemia

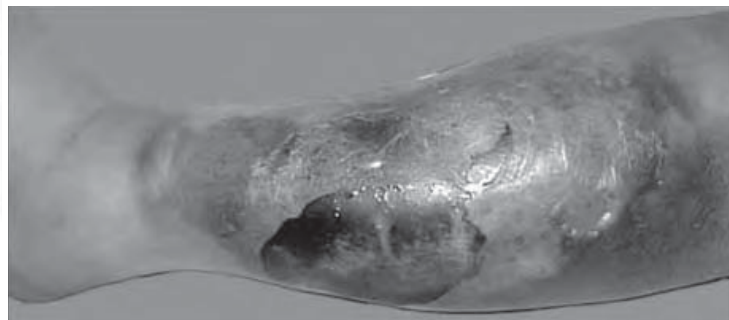


Fig. 114/8.- Fascitis necrotizante del miembro inferior secundaria a traumatismo cerrado.

y eventualmente evidencias de coagulación intravascular diseminada. La presencia de mioglobinuria, así como la persistencia de niveles elevados de CPK sugieren la persistencia de tejidos no viables y de la necesidad de nuevos debridamientos.

La tinción de Gram del exudado demuestra los patógenos y provee una ayuda inicial para el tratamiento. El material para cultivo debe obtenerse de los tejidos profundos, siendo particularmente adecuado en este sentido un trozo de la fascia obtenida en el momento de la operación. También pueden ser de ayuda los hemocultivos.

La radiografía de los tejidos blandos puede mostrar gas en el tejido celular subcutáneo aun en ausencia de crepitación, y debe solicitarse cuando el diagnóstico no es claro por el examen físico. La crepitación y la demostración de gas en la radiografía son hallazgos tardíos. En un estudio, el aire en el tejido celular subcutáneo fue visible en la radiografía en el 90% de los pacientes diabéticos con fascitis necrotizante.

La ultrasonografía se ha utilizado para el diagnóstico y para delinear la extensión de la infección en pacientes con gangrena de Fournier. La técnica también es útil para diferenciar la gangrena de Fournier de otras causas de "escroto agudo", tales como la torsión testicular, hematoma, tumor, abscesos y epididimitis. En contraste con la mayoría de otras causas de dolor escrotal agudo, los testículos habitualmente aparecen normales en los pacientes con gangrena de Fournier.

La TAC de pelvis y periné puede establecer la patología de base y demostrar la extensión de la inflamación y la presencia de enfisema subcutáneo. Este método puede ser particularmente útil si la causa de la infección es intraabdominal o se trata de un proceso retroperitoneal. La tomografía también es útil en la localización cervical de la fascitis necrotizante, ya que permite definir la extensión lesional y la eventual progresión mediastinal del proceso. La acumulación de fluidos generalmente involucra múltiples espacios en el cuello y no sigue los compartimentos fasciales. Es común la presencia de un engrosamiento difuso de la piel y el oscurecimiento de los planos grasos subcutáneos. La presencia de colecciones gaseosas, engrosamiento de la grasa mediastinal y niveles hidroaéreos en el mediastino son indicativos de mediastinitis. En las lesiones en los miembros, se ha descrito la presencia de un engrosamiento de la fascia profunda con aumento del refuerzo con contraste, presencia de fluido y gas en los planos tisulares en y alrededor de la fascia superficial.

Toda vez que se plantee el diagnóstico de fascitis necrotizante, lo mejor es confirmar la infección de los tejidos profundos a través del examen visual directo de la fascia y del músculo subyacente. La mayoría de los cirujanos con cierta experiencia en las infecciones necrotizantes de los tejidos blandos pueden hacer el diagnóstico en la mesa de operaciones. Los hallazgos operatorios incluyen la presencia de una fascia grisácea necrótica, la demostración de una falta de resistencia de la fascia superficial normalmente adherente ante la disección roma, la falta de sangrado de la fascia durante la disección y la presencia de un pus aguado mal oliente. Andreasen y col. han descrito el "test del dedo", que consiste en realizar una incisión de 2 cm. con anestesia local en la zona afectada llegando hasta la fascia profunda, introducir el dedo índice y con una suave maniobra evaluar las características tisulares, que corresponden a lo descrito en los

hallazgos operatorios.

Recientemente, Wong y col. han analizado los cambios en el perfil bioquímico en pacientes con fascitis necrotizante, con el objeto de establecer un escore que permita el diagnóstico temprano de esta grave enfermedad (Tabla 114/5). El escore se calcula por la totalidad de cada uno de los seis factores predictivos definidos en el estudio denominado *Laboratory risk indicador for necrotizing fasciitis* (LRINEC). Un escore de seis o más presenta un valor predictivo positivo de 92% y un valor predictivo negativo de 96%. Un escore de ocho o más es altamente predictivo de fascitis necrotizante. El escore debe ser validado en forma prospectiva antes de sugerir su aplicación rutinaria.

Mortalidad

No obstante el desarrollo de agentes antimicrobianos potentes, no se ha demostrado un cambio significativo en la morbimortalidad de esta afección. En una revisión colectiva sobre 146 pacientes, la mortalidad fue del 38%.

En la fascitis necrotizante cervical, la mortalidad alcanza al 30%. El factor más importante que define la gravedad de esta patología es la extensión mediastinal de la misma, alcanzando en los casos en que la misma se produce una mortalidad del 44%.

En la extensa serie de Elliott y col., se documenta que los factores de riesgo de muerte más significativos son la edad avanzada, el sexo femenino, la extensión de la infección, el retardo en el primer debridamiento, la elevación de los niveles séricos de creatinina, la hiperlactacidemia y el grado de disfunción orgánica a la admisión.

La muerte habitualmente es provocada por sepsis, insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal o falla pluri-organismática. El factor más importante que define la evolución es el retardo en el diagnóstico y en la realización del debridamiento quirúrgico definitivo. La interpretación de un proceso de inicio de una fascitis necrotizante como una simple celulitis es probablemente la primera razón para el retardo del tratamiento. En caso de diagnós-

Tabla 114/5.- El escore LRINEC (laboratory risk indicador for necrotizing fasciitis)

Variable	Escore
Proteína C reactiva (mg/l)	
<150	0
150 o más	4
Recuento total de glóbulos blancos (1000/por mm ³)	
<15	0
15-25	1
> 25	2
Hemoglobina (g/dl)	
>13,5	0
11-13,5	1
<11	2
Sodio (mEq/l)	
135 o más	0
<135	2
Creatinina (mg/dl)	
1,5 o menos	0
>1,5	2
Glucosa (mg/dl)	
180 o menos	0
>180	1

tico dudoso, se debe proceder a la exploración quirúrgica, en particular si los síntomas clínicos no se correlacionan con la respuesta sistémica y si la celulitis no responde rápidamente al tratamiento con antibióticos.

Ciertos factores premórbidos, tales como la edad mayor de 50 años, diabetes mellitus, aterosclerosis, malnutrición, empleo de drogas endovenosas e insuficiencia renal también se asocian con mal pronóstico y mayor mortalidad.

Tratamiento

Las modalidades terapéuticas incluyen el empleo de antibióticos, la cirugía, el tratamiento de sostén de órganos y sistemas, y eventualmente la oxigenoterapia hiperbárica.

Empleo de antibióticos. El objetivo de la terapéutica antibiótica inicial es asegurar una cobertura amplia para gérmenes aerobios Gram positivos y Gram negativos y para organismos anaerobios. Las recomendaciones para el tratamiento antibiótico inicial específico varían. Las mismas incluyen habitualmente el empleo de penicilina o cefalosporinas y cobertura para anaerobios con metronidazol o clindamicina. En la Tabla 114/6 se indican los regímenes antimicrobianos propuestos en las últimas Guías para el diagnóstico y manejo de infecciones de piel y tejidos blandos (Stevens D. y col.-2005-).

La terapia puede ajustarse *a posteriori* en función de los resultados de los cultivos y de la susceptibilidad a los antibióticos. El empleo de dosis elevadas de penicilina continúa siendo el tratamiento de elección para la fascitis necrotizante producida por *Streptococcus piogenes*.

Aun con una terapéutica antibiótica adecuada y precoz,

la infección puede progresar debido al hecho que la trombosis de los vasos superficiales impide el acceso de los antibióticos al sitio de infección, y la hipoxia tisular dificulta el mecanismo letal oxidativo de los leucocitos. Por ello, es fundamental la terapéutica quirúrgica precoz.

Tratamiento quirúrgico. El tratamiento de la fascitis necrotizante es primero y fundamentalmente quirúrgico. Apenas la condición del paciente permita la administración de una anestesia general, se procederá al debridamiento completo del área en el quirófano. En ocasiones, los pacientes persisten en shock séptico pese a una resucitación adecuada y la administración de antibióticos, en cuyo caso no se deberá demorar la cirugía, debido a que la corrección del estado séptico no se logrará hasta no erradicar el proceso gangrenoso.

La cirugía adecuada incluye el debridamiento inicial de todos los tejidos necróticos y el drenaje de los planos fasciales involucrados, con extensa fasciotomía hasta encontrar tejidos sanos. Luego de la exploración inicial, y debido al potencial de rápida progresión de la enfermedad, el área operatoria debe ser evaluada frecuentemente, con nuevos debridamientos en la medida en que los mismos se consideren necesarios. En casos de compromiso de las extremidades, la amputación puede ser necesaria para controlar la infección, en particular en pacientes con enfermedad vascular periférica o diabetes.

El tratamiento primario de la gangrena de Fournier es quirúrgico. El equipo quirúrgico debe estar preparado no sólo para drenar un absceso o realizar un debridamiento, sino también para realizar un procedimiento quirúrgico mayor. Si no se reconoce una clara causa perineal, se debe

Tabla 114/6. Tratamiento de las infecciones necrotizantes de la piel, fascia y músculos.

Terapéutica antimicrobiana de primera línea	Dosis en adultos	Antimicrobianos en pacientes con hipersensibilidad a la penicilina
<i>Infecciones mixtas</i>		
1) Ampicilina-sulbactam	1,5-3,0 g cada 6-8 hs IV	Clindamicina o metronidazol con un aminoglucósido o fluoroquinolona
o		
Piperacilina-tazobactam	3,37 g cada 6-8 hs IV	
más		
Clindamicina	600-900 mg cada 8 hs IV	
más		
Ciprofloxacina	400 mg cada 12 hs IV	
2) Imipenem/cilastatin o	1 g cada 6-8 hs IV	
Meropenem o	1 g cada 8 hs IV	
Ertapenem o	1 g por día IV o IM	
Cefotaxima	2 g cada 6 hs IV	
más		
Metronidazol	500 mg cada 6 hs IV	
o		
Clindamicina	600-900 mg cada 8 hs IV	
<i>Infecciones por Streptococcus</i>		
Penicilina	2-4 MU cada 4-6 hs IV	Vancomicina, linezolid o daptomicina
más		
Clindamicina	600-900 mg cada 8 hs IV	
<i>Infección por Staphylococcus</i>		
Cefazolina	1 g cada 8 hs IV	
Vancomicina (cepas resistentes)	30 mg/kg/día en dos dosis IV	
Clindamicina	600-900 mg cada 8 hs IV	
<i>Infección por Clostridium</i>		
Clindamicina	600-900 mg cada 8 hs IV	
Penicilina	2-4 MU cada 4-6 hs IV	

sospechar un foco abdominal y realizar una exploración abdominal. Si durante el debridamiento se encuentran testículos necróticos, se debe buscar un foco abdominal, debido a que estos órganos tienen una vascularización intraabdominal y habitualmente escapan a la necrosis si sólo está comprometido el tejido subcutáneo. En algunos casos, puede ser necesario realizar una colostomía y o una cistostomía para asegurar el control definitivo de la infección.

Cuidados generales. Como en todo paciente crítico, la resucitación agresiva con fluidos, la analgesia, el control de las funciones respiratoria y renal, así como el adecuado soporte nutricional, son fundamentales para asegurar la recuperación.

Oxígeno hiperbárico. Si se dispone de cámara de oxígeno hiperbárico, la misma puede ser considerada como un tratamiento adyuvante en pacientes con fascitis necrotizante. Hasta el momento actual no existe ningún estudio randomizado, prospectivo y controlado que demuestre la eficacia de la oxigenación hiperbárica en el tratamiento de la fascitis necrotizante. Es muy importante destacar que, mientras en la mionecrosis clostridial la oxigenación hiperbárica puede ser instituida antes de la intervención quirúrgica para ayudar a delimitar el área lesional, su uso en la fascitis necrotizante de ningún modo debe demorar el debridamiento quirúrgico precoz y extenso.

Aplicación de un sistema de vacío y aspiración. El sistema de vacío y aspiración consiste en colocar una esponja de cobertura realizada con un compuesto de poliuretano sobre la herida. Cubriendo a esta esponja se encuentra un dispositivo no colapsable que a través de un sistema de tubos se conecta con una bomba de aspiración. La presión de aspiración se ajusta entre 50 y 125 mmHg, y se puede usar en forma intermitente o continua. Con este dispositivo, la zona de pérdida de sustancia es comunicada con una presión subatmosférica aplicada a la esponja. El tamaño de los poros de la esponja promueve un máximo crecimiento del tejido de granulación. Las razones que se han propuesto para explicar los beneficios significativos en la cicatrización de las heridas con este sistema incluyen: 1) remoción del excesivo fluido de edema con el aumento en el flujo sanguíneo tisular, 2) disminución en la cantidad de bacterias, y 3) movilización y crecimiento de los tejidos que rodean a la pérdida de sustancia en respuesta a las fuerzas mecánicas de succión. Para el caso particular de las pérdidas de sustancia producidas por los amplios debridamientos requeridos por las lesiones por fascitis necrotizante, se recomienda emplear este sistema después de la segunda o tercera intervención, cuando se tenga seguridad de la desaparición de todos los tejidos desvitalizados.

BIBLIOGRAFÍA

- Aldridge K.: The occurrence, virulence, and antimicrobial resistance of anaerobes in polymicrobial infections. *Amer J Surg* 169: 5A(Suppl):2S-1995
- Amendola M., Casillas J.: Fournier's gangrene: CT findings. *Abdom Imaging* 19:471-1994
- Anaya D., Patchen Dellinger E.: Necrotizing soft tissue infections. www.antimicrobe.org Consultado mayo 2007
- Andreasen T., Green S., Childers B.: Massive soft-tissue injury: diagnosis and management of necrotizing fasciitis and purpura fulminans. *Plast Reconstr Surg* 107:1025-2001
- Aronoff D., Bloch K.: Assessing the relationship between the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs and necrotizing fasciitis caused by Group A Streptococcus. *Medicine* 82:225-2003
- Bakleh M., Wold L., Mandrekar J.: Correlation of histopathologic findings with clinical outcome in necrotizing fasciitis. *Clin Infect Dis* 40:410-2005
- Bisno A., Stevens D.: Streptococcal infections of skin and soft tissues. *New Eng J Med* 334:240-1996
- Breener B., Vitullo M.: Necrotizing fasciitis. *Ann Emerg Med* 11:384-1982
- Brun-Buisson C.: Stratégie de prise en charge des fasciites nécrosantes. *Med Mal Infect* 30:(Suppl 5)S427-2000
- Chapnick E., Abter E.: Necrotizing soft-tissue infections. *Infect Dis Clin North Amer* 4:835-1996
- Chen J., Fullerton K., Flynn N.: Necrotizing fasciitis associated with injection drug use. *Clin Infect Dis* 33:6-2001
- Chirinos J., Lichtstein D., Garcia J.: The evolution of Lemierre syndrome. *Medicine* 81:458-2002
- Cunningham S., Napolitano L.: Necrotizing soft tissue infection from decubitus ulcer after spinal cord injury. *Spine* 29:E172-2004
- DeFranzo A., Argenta L., Marks M.: The use of vacuum-assisted closure therapy for the treatment of lower-extremity wounds with exposed bone. *Plast Reconstr Surg* 108:1184-2001
- Elliot D., Kufera J., Myers R.: The microbiology of necrotizing soft tissue infections. *Am J Surg* 179:361-2000
- Freeman H., Oluwole S.: Necrotizing fasciitis. *Amer J Surg* 142:377-1981
- File T., Tan J.: Treatment of bacterial skin and soft tissue infections. *Surg Gyn Obst* 172:17-1991
- Gallup D., Freedman M., Meguiar R.: Necrotizing fasciitis in gynecologic and obstetric patients: a surgical emergency. *Am J Obstet Gynecol* 187:305-2002
- Giuliano A., Lewis F.: Bacteriology of necrotizing fasciitis. *Amer J Surg* 134:52-1977
- Gorbach S.: Antibiotic treatment of anaerobic infections. *Clin Infect Dis* 18 (Suppl 4): S305-1994
- Gorbach S.: IDCP Guidelines: Necrotizing fasciitis. *Infect Dis in Clin Practice* 5:406-1996
- Gorbach S.: IDCP Guidelines: Necrotizing skin and soft tissue infections. *Infect Dis in Clin Practice* 5:463-1996
- Green R., Dafoe D., Raffin T.: Necrotizing fasciitis. *Chest* 110:219-1996
- Hurley M., Hen M.: Imaging studies for head and neck infections. *Infect Dis Clin N Am* 21:305-2007
- Laucks S.: Fournier's gangrene. *Surg Clin North Amer* 74:1339-1994
- Lille S., Sato T., Engrav L.: Necrotizing soft tissue infections: obstacles in diagnosis. *J Amer College of Surgeons* 182:7-1996
- Lin C., Yeh F., Lin J.: Necrotizing fasciitis of the head and neck: an analysis of 47 cases. *Plast Reconstr Surg* 107:1684-2001
- Lindenbaum Y., Nahman S., Mendell J.: Fatal group A Streptococcal necrotizing myopathy. *J Clin Neuromusc Dis* 3:113-2002
- Lopez F., Lartchenko S.: Skin and soft tissue infections. *Infect Dis Clin N Am* 20:759-2006
- Majeski J., John J.: Necrotizing soft tissue infections: a guide to early diagnosis and initial therapy. *Southern Med J* 96:900-2003
- McHenry C., Malangoni M.: Necrotizing soft tissue infections. En Fry D.: *Surgical infections*. Little Brown Co Boston 1994
- McGee E.: Necrotizing fasciitis: review of pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Crit Care Nurs Q* 28:80-2005
- Meleney F.: Hemolytic streptococcus gangrene. *Arch Surg* 9:317-1924
- Miller L., Perdreau R., Rieg G.: Necrotizing fasciitis caused by community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Los Angeles. *N Engl J Med* 352:1445-2005
- Morpurgo E., Galandiuk S.: Fournier's gangrene. *Surg Clin N Am* 82:1213-2002
- Nadler L., Tchirkow G.: Fournier's gangrene: a true emergency. *Com-*

- plicat in Surg 26: May 1992
- Nichols R., Florman S.: Clinical presentation of soft-tissue infections and surgical site infections. Clin Infect Dis 33(Supp 2):S84-2001
- Ogilvie C., Miclau T.: Necrotizing soft tissue infections of the extremities and back. Clin Orthop and Related Res 447:179-2006
- Paty R., Smith A.: Gangrene and Fournier's gangrene. Urol Clin North Amer 19:149-1992
- Poeze M., Greve J., Ramsay G.: Necrotizing fasciitis. En Vincent J.: Year Book of Intensive Care and Emergency Medicine. Springer, Berlin, 1996
- Reynolds S., Chow A.: Life-threatening infections of the peripharyngeal and deep fascial spaces of the head and neck. Infect Dis Clin N Am 21:557-2007
- Sanchez U., Peralta G.: Infecciones necrosantes de partes blandas: nomenclatura y clasificación. Enferm Infecc Microbiol Clin 21:196-2003
- Shupak A., Shoshani O.: Necrotizing fasciitis: an indication for hyperbaric oxygenation therapy? Surgery 118:873-1995
- Sutherland M., Meyer A.: Necrotizing soft tissue infections. Surg Clin North Amer 74:591-1994
- Stevens D.: Could nonsteroidal antiinflammatory drugs enhance the progression of bacterial infections to toxic shock syndrome?. Clin Infect Dis 21:977-1995
- Stevens D., Bisno A., Chambers H.: Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections. Clin Infect Dis 41:1373-2005
- Sutjita M.: Skin and soft tissue infections. Top Emerg Med 25:117-2003
- Webb L.: New techniques in wound management: vacuum-assisted wound closure. J Am Acad Orthop Surg 10:303-2002
- Wong C., Chang H., Pasupathy S.: Necrotizing fasciitis: clinical presentation, microbiology, and determinants of mortality. J Bone and Joint Surg 85-A:1454-2003
- Wong C., Khin L.: The LRINEC (Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis) score: a tool for distinguishing necrotizing fasciitis from other soft tissue infections. Crit Care Med 32:1535-2004
- Wong C., Wang Y.: The diagnosis of necrotizing fasciitis. Curr Opin Infect Dis 18:101-2005
- Wongworawat M., Schnall S., Holtom P.: Negative pressure dressings as an alternative technique for the treatment of infected wounds. Clin Orth Relat Research 414:45-2003
- Wu W., Lieber M.: Hyperbaric oxygen therapy: ten common questions related to the management of severe necrotizing skin and soft-tissue infections. Infect Dis Clin Pract 10:429-2001
- Zittergruen M., Grose C.: Magnetic resonance imaging for early diagnosis of necrotizing fasciitis. Pediatr Emerg Care 9:26-1993

INFECCIONES GRAVES PRODUCIDAS POR ESTREPTOCOCOS

Etiología

El *Streptococcus pyogenes*, también conocido como Estreptococo hemolítico del grupo A (GAS) es un patógeno primario común de la garganta y de la piel. El mismo puede causar una amplia variedad de enfermedades, desde una faringitis banal a un severo shock tóxico, y secuelas inmunológicas retardadas, incluyendo la fiebre reumática, la glomerulonefritis y el eritema nudoso.

Recientemente se han descrito infecciones graves producidas por estreptococos no pertenecientes al grupo A, incluyendo casos de Síndrome de shock tóxico por estreptococos del grupo G y C, y bacteriemias graves o fatales en pacientes neutropénicos producidas por *Streptococcus mitis*.

Epidemiología

Al comienzo de este siglo, las infecciones por GAS eran la causa de muchas muertes debidas a escarlatina, fiebre reumática y septicemia. Por razones poco conocidas, la morbilidad y la mortalidad de las infecciones por GAS disminuyeron luego de la década del 40 por un período de aproximadamente 40 años. Sin embargo, en la última década se ha constatado un resurgimiento de enfermedades graves causadas por GAS. Según el estudio del Center for Disease Control de EE.UU., se producen aproximadamente 10.000 a 20.000 casos de infecciones invasivas severas por este germen por año en ese país. De ellas, la gran mayoría corresponde a lesiones de piel y tejidos blandos (celulitis, abscesos, fascitis necrotizante, gangrena), y cerca del 3 al 6% al verdadero síndrome de shock tóxico (Mulla Z.). En Suecia, por su parte, entre 1988 y 1989 se reportaron más de 500 casos de infecciones graves por GAS, de los cuales 68 evolucionaron a la muerte. En Ontario, Canadá, se realizó un estudio poblacional evaluando los pacientes que ingresaban con infecciones invasivas por GAS en cuatro Unidades de Terapia Intensiva de hospitales universitarios entre 1992 y 2002, reconociéndose 62 pacientes, de los cuales el 60% correspondieron a lesiones de piel y partes blandas, la mayoría de los cuales con características de fascitis necrotizante, siendo el segundo diagnóstico la neumonía y el tercero la bacteriemia sin foco (Mehta y colaboradores).

Fisiopatología

Se admite que un cambio en los factores de virulencia de los GAS podría explicar la nueva agresividad y el porqué del ataque de huéspedes inmunocompetentes. La interacción entre el GAS y el huésped humano es íntima, y existen evidencias a favor de que el organismo tiene la capacidad de neutralizar y adaptarse a una amplia variedad de mecanismos de defensa.

Las bacterias Gram positivas no presentan endotoxinas. Sin embargo, la pared celular contiene una fina lámina de peptidoglicano, el cual se encuentra directamente adosado a la membrana plasmática. Embebidas en el peptidoglicano se encuentran las moléculas del ácido lipoteicoico. Varios estudios *in vitro* han demostrado que estos componentes estructurales son capaces de compartir propiedades con las endotoxinas, por ejemplo, en su capacidad de inducir la producción de citoquinas proinflamatorias por las células mononucleares.

Una característica definitoria de las bacterias Gram positivas es su capacidad de producir toxinas solubles extracelulares. El paradigma de estas sustancias es la *Toxic-shock syndrome toxin-1* (TSST-1), proteína producida por ciertas cepas de *S. aureus* y responsable de las manifestaciones del Síndrome de shock tóxico producido por este germen (ver más adelante).

Recientemente, Herwald y col. han descrito una actividad particular de la proteína M del estreptococo. Cuando el germen invade la sangre, la proteína es liberada de su superficie y forma un complejo con el fibrinógeno. Los complejos proteína M-fibrinógeno se unen a las integrinas en la superficie de los polimorfonucleares, activándolos. Una vez activados, los polimorfonucleares se adhieren al endotelio y se degranulan, liberando una amplia variedad de enzimas hidrolíticas y produciendo una explosión respiratoria. El daño resultante del endotelio subyacente conduce a la pérdida capilar y a la hipercoagulabilidad, lo que a su vez

causa la hipotensión, coagulación intravascular diseminada y daño orgánico que son característicos del *Strep TSS*.

El síndrome de shock tóxico por estreptococo y por estafilococo puede estar relacionado con la capacidad de ciertos factores bacterianos de actuar como superantígenos. Los SPEA, SPEB, SPEC, MF, SSA y la proteína M, así como la TSST-1 del estafilococo y varias enterotoxinas, pueden actuar como tales. Los superantígenos son inusuales debido a que no requieren un procesamiento previo para ser reconocidos por las células presentadoras de antígenos. Los mismos estimulan la respuesta de células T a través de su capacidad de unirse tanto a los componentes del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II de las células presentadoras de antígenos como a la región V β del receptor de las células T. Esto produce la inducción de citoquinas por los monocitos (factor de necrosis tumoral α , interleuquina 1 y 6 y linfoquinas). Estas citoquinas desempeñan un rol importante en la inducción del shock y de el fallo orgánico, a lo cual también podría contribuir la producción de citoquinas por mecanismos menos específicos. Parecería ser que el mecanismo de activación del receptor CD14 no estaría limitado a las endotoxinas, sino que este receptor también podría ser activado por componentes de la pared celular de las bacterias Gram positivas. Poco es lo que se conoce respecto a la transducción de señales luego de la activación del CD14 en estas circunstancias, pero se admite que podrían existir diferencias en relación a lo que ocurre cuando es activado por las endotoxinas, en particular en cuanto a la participación de coreceptor *toll receptor*, que en este caso sería el TR2.

Recientemente se ha comprobado que el suero de los pacientes con enfermedad invasiva por GAS presenta niveles significativamente menores de anticuerpos protectivos contra la proteína M y los superantígenos que el suero de los casos no invasivos. Estos hallazgos brindan evidencia que la falta de un mecanismo de inmunidad humoral protector contra los factores de virulencia de los GAS contribuye a la susceptibilidad a la infección invasiva.

Presentación clínica

Peterson y col. han propuesto una serie de definiciones para la comunicación de los casos de infecciones severas por estreptococos grupo A, que se indican a continuación:

Infección invasiva por GAS (I GAS): aislamiento de GAS de un sitio normalmente estéril.

Infección severa invasiva por GAS (SI GAS): aislamiento de GAS de un sitio normalmente estéril asociado a presión arterial sistólica menor de 90 mm Hg, dentro de las 24 horas de obtener el resultado positivo del cultivo.

Síndrome estreptocócico invasivo severo (SISS): aislamiento de GAS y signos de compromiso multisistémico.

Síndrome estreptocócico símil shock tóxico (STS-LS): aislamiento de GAS asociado a disminución de la presión arterial y a compromiso multisistémico.

Desde el punto de vista clínico, por su parte, el GAS puede producir diversas formas de patología grave, incluyendo fascitis necrotizante, miositis, bacteriemia y síndrome de shock tóxico. En el presente apartado se analizará el síndrome de shock tóxico producido por el estreptococo.

Manifestaciones clínicas

El Síndrome de shock tóxico por estreptococo (*Strep TSS*)

puede comenzar en forma insidiosa. Aproximadamente el 20% de los pacientes presentan un síndrome símil influenza, caracterizado por fiebre, dolores generalizados, escalofríos, mialgias, faringitis, náuseas, vómitos y diarrea. Otros presentan fiebre con síntomas gastrointestinales antes del *Strep TSS*. El dolor constituye el síntoma inicial más común, es abrupto y severo, y habitualmente precede a cualquier evidencia física de infección localizada. Más frecuentemente se localiza en una extremidad, aunque puede existir cefaleas o dolor simulando una sinusitis, peritonitis, inflamación pelviana, infarto de miocardio o pericarditis.

El signo de presentación habitual es la fiebre, que varía entre 38 y 40°C, excepto en los casos más graves, en que puede existir hipotermia y shock. La confusión está presente en el 55% de los pacientes, y en algunos puede haber excitación o coma.

Cuando el shock tóxico se asocia a una lesión cutánea, ésta se evidencia por tumefacción, dolor y eritema en el sitio de infección. En algunos casos es característica la apariencia de una fascitis necrotizante.

La hipotensión y la taquicardia fuera de proporción con la fiebre están presentes en la mayoría de los pacientes. La hipotensión se desarrolla en horas. En prácticamente todos los enfermos se constata un síndrome de pérdida capilar, caracterizado por la aparición de edemas generalizados cuando se procede a la rehidratación. Puede existir un rash difuso eritodérmico (Fig. 114/9), que puede descamar en la convalecencia (Fig. 114/10), pero



Fig. 114/9.- Rash eritodérmico en paciente con sepsis por estreptococo grupo A.



Fig. 114/10.- Descamación de las manos a posteriori de la curación de la sepsis por estreptococo grupo A.

que es más común en el síndrome de shock tóxico producido por el estafilococo.

En el 10% de los pacientes, la presión arterial se puede normalizar entre cuatro y ocho horas luego de la administración de antibióticos, resucitación fluida o infusión de inotrópicos o vasoconstrictores. En la mayoría, sin embargo, el shock y la disfunción renal progresan o persisten por 48 a 72 horas a pesar del tratamiento, y algunos pacientes requieren hemodiálisis.

En el 55% de los pacientes se produce un Síndrome de dificultad respiratoria aguda, en general luego del comienzo de la hipotensión, y posiblemente relacionado con el síndrome de pérdida capilar difuso. La severidad del cuadro es tal que el 90% de los pacientes requieren asistencia ventilatoria mecánica. Otras complicaciones incluyen CID y signos de compromiso hepático. En la descripción original de 20 casos de Stevens y col. (1989), 19 cursaron con shock, 12 tenían bacteriemia, 11 desarrollaron SDRA, 17 insuficiencia renal aguda y 6 fallecieron.

Los estudios iniciales de laboratorio demuestran leucocitosis con gran desviación a la izquierda. El hematocrito es normal pero muestra un descenso progresivo y se hacen evidentes signos de fallo multiorgánico: disminución de la PaO₂, aumento de la urea, de la bilirrubina, de la creatinina, hipoalbuminemia, mioglobulinuria, aumento de la CPK e hipocalcemia. Los hemocultivos son positivos en el 60% de los casos.

Diagnóstico

La intención del *Working Group on Severe Group A Streptococcal Infections* y la WHO fue proveer una definición para los casos clínicos de Strep TSS que requiere que el shock y el fallo orgánico se produzcan precozmente en el curso de la infección (Tabla 114/7). El Strep TSS se define como cualquier infección por estreptococo grupo A asociada con el inicio temprano de shock y fallo orgánico.

Los casos que reúnen los criterios IA y II (A o B) se pueden definir como casos definitivos. Una enfermedad que reúna los criterios IB y II (A o B) puede

Tabla 114/7. Propuesta de definición para casos de Síndrome de shock tóxico por estreptococo.

-
- I.- Aislamiento del estreptococo grupo A
- A.- De un sitio normalmente estéril (sangre, LCR, pleura, fluido peritoneal, biopsia tisular)
- B.- De un sitio no estéril (garganta, esputo, vagina, lesión de piel, etc.)
- II.- Signos clínicos de severidad
- A.- Hipotensión arterial: PAS < 90 mm Hg en adultos o < 5% del percentilo para la edad en niños, asociado a
- B.- Dos o más de los siguientes signos
- Compromiso renal: creatinina > 2 mg/dl para adultos o más del doble del límite superior para la edad.
En pacientes con enfermedad renal preexistente, un aumento de dos veces sobre el nivel basal.
- Coagulopatías: plaquetas < 100.000/mm³, o signos de CID
- Compromiso hepático: aumento de la ALT, AST, o bilirrubina total más de dos veces por encima del límite superior para la edad
- Síndrome de dificultad respiratoria aguda
- Rash cutáneo eritematoso generalizado que puede descamar
- Necrosis de tejidos profundos, incluyendo fascitis necrotizante, miositis o gangrena
-

ser definida como caso probable si no se reconoce otra etiología.

Pronóstico

Los factores pronósticos involucrados en la mala evolución de las infecciones invasivas por GAS son la edad avanzada, la presencia de síndrome de shock tóxico, meningitis o neumonía, y la infección con cepas *emm1* o *emm3*, todos los cuales se consideran predictores independientes de muerte. La mortalidad atribuible a las infecciones graves alcanza al 15-20%, pero en los pacientes que requieren asistencia en terapia intensiva la misma se eleva al 40%.

Tratamiento

La selección de antibióticos es críticamente importante para el tratamiento del *Strep TSS*. La penicilina, eritromicina y clindamicina son las drogas de elección para el tratamiento de las infecciones por GAS. Se ha comprobado que en pacientes con infecciones severas, en los cuales existe un gran inóculo de gérmenes, la eficacia de la penicilina está considerablemente disminuida. Eagle ha postulado que el fracaso de la penicilina en estos casos es debido al lento crecimiento del germen en presencia de un gran inóculo, y a la posible pérdida de determinadas PBP que impedirían la fijación del antibiótico.

La eficacia de la clindamicina en las infecciones por GAS es multifactorial y no está afectada por el tamaño del inóculo o el estado de crecimiento. La clindamicina es un potente supresor de la síntesis de toxinas bacterianas. La droga también facilita la fagocitosis del *S. pyogenes* por inhibición de la síntesis de proteína M. Adicionalmente, la clindamicina suprime la síntesis de PBP, enzimas involucradas en la síntesis de la pared bacteriana. La droga tiene un efecto posantibiótico más largo que la penicilina. Recientemente se ha comprobado que la clindamicina produce la supresión de la inducción de la síntesis de TNF por el lipopolisacárido bacteriano, sugiriendo que su eficacia *in vivo* estaría relacionada con su capacidad de modular la respuesta inmune del huésped.

Es mandatoria la pronta y agresiva exploración y debridamiento de cualquier área cutánea sospechosa de celulitis. La exploración quirúrgica temprana con una pequeña incisión, con la visualización del músculo y de la fascia y la toma de cultivos, provee un diagnóstico etiológico definitivo y precoz. En algunos casos puede ser necesario recurrir a la fasciotomía o incluso a la amputación.

Debido a la hipotensión intratable y al síndrome de pérdida capilar difuso, pueden ser necesarios grandes volúmenes de fluidos intravenosos (10-20 l/día). La terapéutica con vasopresores -dopamina o norepinefrina-, debe ser utilizada con precaución, por el riesgo de gangrena distal de los miembros en este grupo particular de pacientes.

La administración de gammaglobulina intravenosa provee opsoninas y anticuerpos neutralizantes de toxina al suero del paciente, y este tratamiento puede resultar en una reducción de la respuesta de citoquinas *in vivo*. La gammaglobulina intravenosa se ha informado como efectiva en casos aislados así como en un estudio con casos controles, el cual, sin embargo, debió ser terminado luego de reclutar solamente 22 pacientes debido al escaso número de pacientes enrolables. La dosis recomendada es de 1 g/kg el primer día y luego 500 mg/kg durante los días 2 y 3.

BIBLIOGRAFÍA

- Bartter T., Dascal A.: Toxic strep syndrome: a manifestation of group A streptococcal infection. *Arch Intern Med* 148:1421-1988
- Bochud P., Cometta A., Francioli P.: Virulent infections caused by alpha haemolytic streptococci in cancer patients and their management. *Curr Opin Infect Dis* 10:422-1997
- Brown E.: The molecular basis of Streptococcal toxic shock syndrome. *N Engl J Med* 350:2093-2004
- Darenberg J., Ihendyane N., Sjölin J.: Intravenous immunoglobulin G therapy in Streptococcal toxic shock syndrome: a European randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 37:333-2003
- Eagle H.: Experimental approach to the problem of treatment failure with penicillin. *Amer J Med* 13:389-1952
- Forni A., Kaplan E., Schlievert P.: Clinical and microbiological characteristics of severe Group A streptococcus infections and Strep TSS. *Clin Infect Dis* 21:333-1995
- Gallo U.: Toxic streptococcal syndrome. *Ann Emerg Med* 19:1332-1990
- Gardam M., Low D., Saginur R.: Group B streptococcal necrotizing fasciitis and streptococcal toxic shock like syndrome in adults. *Arch Intern Med* 158:1704-1998
- Hackett S., Stevens D.: Superantigens associated with staphylococcal and streptococcal toxic shock syndrome are potent inducers of TNF synthesis. *J Infect Dis* 168:232-1993
- Herwald H., Cramer H., Morgelin M.: M protein, a classical bacterial virulence determinant, forms complexes with fibrinogen that induce vascular leakage. *Cell* 116:367-2004
- Hirose Y., Yagi K., Honda H.: Toxic shock-like syndrome caused by non group A hemolytic streptococci. *Arch Intern Med* 157:1891-1997
- Mehta S., McGeer A., Low D.: Morbidity and mortality of patients with invasive group A streptococcal infections admitted to the ICU. *Chest* 130:1679-2006
- Mulla Z.: Invasive group A streptococcal disease and intensive care unit admissions. *Intensive Care Med* 28:1822-2002
- Nichol P., Rod R., Corliss R.: Central myonecrosis in a patient with group A beta hemolytic Streptococcus toxic shock syndrome. *J Trauma* 55:994-2003
- Norby-Teglund A., Stevens D.: Novel therapies in Strep TSS: attenuation of virulence factor expression and modulation of the host response. *Curr Opin Infect Dis* 11:285-1998
- O'Brien K., Beall B., Barrett N.: Epidemiology of invasive group A streptococcus disease in the United States, 1995-1999. *Clin Infect Dis* 35:268-2002
- Opal S., Cohen J.: Clinical Gram positive sepsis: does it fundamentally differ from Gram negative bacterial sepsis? *Crit Care Med* 27:1608-1999
- Peterson C., Vogt J., Mascola L.: The evolving epidemiology of group A streptococcal infections. What does SISS = IGAS = STS-LS? Session 82 Abstracts ICAAC Orlando 1994
- Sellers B., Woods M., Morris S.: Necrotizing Group A Streptococcal infections associated with Streptococcal TSS. *Amer J Surg* 172:523-1996
- Stevens D., Gibbons A.: The Eagle effect revisited: efficacy of clindamycin, erythromycin, and penicillin in the treatment of streptococcal myositis. *J Infect Dis* 158:23-1988
- Stevens D.: Invasive Group A streptococcus infections. *Clin Infect Dis* 14:2-1992
- Stevens D., Bryant A., Hackett S.: Gram positive shock. *Curr Opin Infect Dis* 5:355-1992
- Stevens D.: Streptococcal Toxic-Shock Syndrome. *Emerging Infect Dis* 1:68-1995
- Stevens D.: The toxic shock syndromes. *Infect Dis Clin North Amer* 10:727-1996
- Soravia C., Romand J.: Group A hemolytic streptococcus septicaemia: the toxic strep syndrome. *Intensive Care Med* 19:53-1993

Working Group on Severe Streptococcal Infections. Defining the group A streptococcal toxic shock syndrome. Rationale and consensus definition. *JAMA* 269:390-1993

SÍNDROME DE SHOCK TÓXICO POR ESTAFILOCOCO

Epidemiología

El Síndrome de shock tóxico asociado con las infecciones por *Staphylococcus aureus* (Staph TSS) fue descrito en 1978. Entre el 77 y el 93% de los Staph TSS ocurrieron en mujeres, y la mayoría de éstas (>90%) se encontraban entre los 15 y los 20 años de edad. La incidencia del Staph TSS fue alta en 1980, variando entre 2,4 y 16 casos por 100.000 habitantes en EEUU.

El pico de casos reportados en 1980 fue seguido por una declinación marcada y persistente. Numerosos estudios epidemiológicos establecieron que la enfermedad se asociaba con mujeres durante el ciclo menstrual, y que la colonización e infección vaginal con *S. aureus* jugaba un rol significativo. Los casos se asociaron con el empleo de un tipo particular de tampones muy absorbentes. Una nueva toxina, denominada *Toxic Shock Syndrome Toxin-1* (TSST-1) se aisló del *S. aureus*, y se encontró en más del 90% de las cepas responsables de casos menstruales de Staph TSS.

En 1980, se estableció que podían producirse casos de Staph TSS en mujeres fuera del periodo menstrual y también en hombres, independientemente de la edad, los que en general se encontraban asociados con procedimientos quirúrgicos. En contraste con los casos menstruales, la TSST-1 se detectó en sólo la mitad de las cepas aisladas de pacientes con la forma no menstrual de la enfermedad.

A partir del año 1990, se han comenzado a describir un número creciente de infecciones de piel y tejidos blandos producidas por *S. aureus* meticilino-resistente de la comunidad (CA-EAMR), incluyendo foliculitis, forúnculos, carbunco, mastitis y celulitis. Muchas de estas lesiones se confunden con picaduras de insectos, en particular arácnidos. Un análisis prospectivo reciente de 280 pacientes con infecciones adquiridas en la comunidad demostró que el 60% involucraba cepas CA-EAMR (Miller y col.).

Patogénesis

La TSST-1 y enterotoxinas estafilocócicas son los mayores factores de virulencia asociados con casos de Staph TSS. Los determinantes genéticos de la TSST-1 y otras toxinas son elementos móviles del tipo de los transposones. La extrapolación de estos hallazgos al aparente aumento del riesgo de enfermedad con el empleo de tampones es difícil. Se ha sugerido que los tampones podrían aumentar la presión parcial de oxígeno vaginal, al menos durante la colocación, estimulando la síntesis de toxinas por las cepas colonizantes de *S. aureus*.

Las células mononucleares se pueden unir a la TSST-1 y a enterotoxinas estafilocócicas. En adición, estas toxinas se unen a sitios específicos de la región V β de los receptores de linfocitos T. La unión simultánea a monocitos y a linfocitos T resulta en una proliferación de células T y activación de ambos tipos celulares a través del mecanismo de superantígenos.

Los mecanismos de control de la producción de citoquinas por el mecanismo de superantígenos son pobremente conocidos, estando probablemente involucrados mecanismos de contrarregulación de citoquinas y aceleración de los programas de apoptosis celular.

Cuadro clínico

Un período prodrómico de dos o tres días precede a las manifestaciones físicas del Staph TSS con mal estado general, mialgias y escalofríos. La fiebre se asocia con moderada confusión y letargia. Muchas pacientes desarrollan diarrea en el inicio de la enfermedad. Predominan los síntomas de hipovolemia, con hiperventilación, palpitations e hipotensión arterial. La confusión, un signo prominente del Staph TSS, puede impedir el reconocimiento de la gravedad de la enfermedad y resultar en un tratamiento retardado.

Cuando el paciente es examinado, habitualmente presenta fiebre, taquicardia, taquipnea e hipotensión. Un rash eritematoso se observa en la mayoría de los pacientes, el que puede cubrir todo el cuerpo. El síndrome de pérdida capilar puede no hacerse aparente hasta que se realiza la resucitación con fluidos. Se produce la descamación de la piel, particularmente en los sitios en que previamente existía el eritema, en siete a 14 días.

Las restantes características del síndrome, así como los hallazgos de laboratorio, no difieren significativamente de los descritos para el Síndrome de shock tóxico por estreptococos. Una diferencia significativa es la escasa mortalidad del Staph TSS (<3%), a diferencia de la elevada mortalidad del strep TSS. En la Tabla 114/8 se describen las principales características diferenciales entre ambas patologías.

Tratamiento

Los pacientes con Staph TSS están muy hipotensos, taquicárdicos, febriles y pueden tener evidencias de coagulopatía. Las medidas generales de soporte descritas para el strep TSS se aplican también a esta situación. En las mujeres menstruantes, la remoción de los tampones es importante. En sujetos con áreas quirúrgicas, se debe proceder al debridamiento, drenaje y remoción de suturas.

El tratamiento antibiótico se debe realizar con una droga con actividad antiestafilocócica. Los antibióticos que suprimen la síntesis proteica podrían ser más eficaces que los activos contra la pared bacteriana. La clindamicina tiene un efecto supresor sobre la síntesis de TSST-1.

Para evitar complicaciones clínicas con infecciones producidas por estafilococos meticilino resistentes, se

deben considerar a éstos como patógenos potenciales en pacientes con infecciones adquiridas en la comunidad. La elección de los agentes antimicrobianos apropiados para infecciones probables por *S. aureus* de la piel y tejidos blandos en pacientes comunitarios deben tener en cuenta la emergencia de estafilococos meticilino-resistentes en la comunidad; reconociendo que existen varios agentes antimicrobianos efectivos para tratar estas infecciones (trimetoprima-sulfametoxazol, clindamicina, rifampicina, tetraciclinas). Se debe tener en cuenta, sin embargo, que el tratamiento principal de estas infecciones es el debridamiento quirúrgico, no habiéndose demostrado diferencias evolutivas en pacientes tratados con antibióticos activos o no luego del debridamiento efectivo.

Algunos autores han propuesto el empleo de inmunoglobulinas para el tratamiento del *Staph TSS*. No hay estudios prospectivos en humanos que avalen su empleo.

BIBLIOGRAFÍA

- Bartlett J.: The New York Course 2007: Developments in infectious diseases: Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. http://www.medscape.com/viewprogram/7746_pnt Consultado octubre 2007
- Fridkin S., Hageman J., Morrison M.: Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. *N Engl J Med* 352:1436-2005
- Graham D., O'Brien M., Hayes J.: Postoperative toxic shock syndrome. *Clin Infect Dis* 20:895-1995
- King M., Humphrey B., Wang Y.: Emergence of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA 300 clone as the predominant cause of skin and soft tissue infections. *Ann Intern Med* 144:309-2006
- Lowy F.: *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med* 339:520-1998
- Miller L., Quan C., Shay A.: A prospective investigation of outcomes after hospital discharge for endemic, community-acquired methicillin-resistant and susceptible *Staphylococcus aureus* skin infection. *Clin Infect Dis* 44:283-2007
- Moran G., Krishnadasan A., Gorwitz R.: Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department. *N Engl J Med* 355:666-2006
- Ruhe J., Smith N., Bradsher R.: Community-onset methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections: impact of antimicrobial therapy on outcome. *Clin Infect Dis* 44:77-2007
- Steinberg J., Clark C., Hackman B.: Nosocomial and community acquired *Staphylococcus aureus* bacteremias from 1980 to 1993: impact of intravascular devices and methicillin resistance. *Clin Infect Dis* 23:255-1996
- Stevens D., Bryant A., Hackett S.: Gram positive shock. *Curr Opin*

Tabla 114/8. Comparación entre los síndromes de shock tóxico por estreptococo y estafilococo.

Hallazgo	Estafilococo	Estreptococo
Edad	Primariamente 15-35 años	Primariamente 20-50 años
Sexo	Predominantemente mujeres	Cualquiera
Dolor severo	Raro	Común
Hipotensión	100%	100%
Rash eritematoso	Muy común	Menos frecuente
Insuficiencia renal	Frecuente	Frecuente
Bacteriemia	Rara	60%
Necrosis tisular	Rara	Común
Factores predisponentes	Tampones, uso de DAINE?	Heridas, quemaduras, uso DAINE?
Trombocitopenia	Común	Común
Mortalidad	< 3%	30-70%

DAINE: antiinflamatorios no esteroideos

Infect Dis 5:355-1992

Stevens D.: The toxic shock syndromes. Infect Dis Clin N Am 10:727-1996

MENINGOCOCCEMIA

Concepto

La adquisición del diplococo Gram negativo *Neisseria meningitidis* puede resultar en una colonización faríngea asintomática o en una enfermedad invasiva. La meningitis es la presentación clínica más común, mientras que la septicemia meningocócica, también denominada meningococcemia, es la forma más mortal de la enfermedad. La meningococcemia es una emergencia médica. El reconocimiento temprano es esencial para poder realizar una terapéutica antibiótica apropiada y un cuidado de soporte intensivo, ya que el shock irreversible y la muerte pueden producirse dentro de horas del inicio de los síntomas. Las infecciones meningocócicas son contagiosas, y los contactos estrechos de los pacientes deben ser tratados con un antibiótico efectivo a fin de erradicar el estado de portador.

Epidemiología

La enfermedad meningocócica tiene una amplia distribución mundial como enfermedad endémica o en epidemias. Tres serogrupos, A, B y C, son responsables de más del 90% de los casos. Las grandes epidemias son producidas por cepas del grupo A. En general afecta a una parte pequeña de la población, habitualmente perteneciente a los grupos socioeconómicos de escasos recursos. Los casos endémicos son producidos en general por los serogrupos B y C.

La incidencia de la enfermedad es mayor en menores de dos años, en los cuales no se han desarrollado anticuerpos protectores; la incidencia disminuye durante la infancia y luego aumenta a partir de la adolescencia y el inicio de la adultez. Aunque la incidencia de enfermedad meningocócica disminuye luego, ocurren más casos en personas entre 23 y 64 años de edad que en otros grupos etarios.

La mayoría de los pacientes con enfermedad meningocócica son individuos previamente sanos. Los sujetos con deficiencias de los componentes terminales del complemento C5 a C9 o properdina tienen un riesgo aumentado de desarrollar enfermedad meningocócica, así como los que presentan deficiencias adquiridas del complemento: LES, mieloma múltiple, enfermedad hepática severa y síndrome nefrótico. Otro grupo con riesgo de desarrollo de enfermedad meningocócica es el de los pacientes que tienen asplenia funcional o anatómica o deficiencia de inmunoglobulinas.

Patogénesis

El tracto respiratorio superior de los humanos es el único reservorio conocido de la *N. meningitidis*, produciéndose la transmisión persona a persona a través de la ruta respiratoria por las secreciones faríngeas. Los portadores asintomáticos constituyen presumiblemente la mayor fuente de transmisión de las cepas patógenas. La prevalencia de portadores asintomáticos varía en las diferentes poblaciones, existiendo una preponderancia en los individuos que viven hacinados y que pertenecen a los estratos socioeconómicos bajos.

La evolución luego de la exposición al meningococo

depende de una compleja interacción entre las características genéticas del germen y el estado inmunológico del huésped. Una vez que el meningococo ha colonizado la membrana mucosa de la orofaringe, puede penetrar la mucosa e invadir el torrente sanguíneo. Las infecciones virales pueden estar implicadas como cofactores de la invasión. En el torrente circulatorio, el meningococo es rápidamente destruido en presencia de complemento y anticuerpos específicos, tales como los dirigidos a la cápsula bacteriana. En ausencia de anticuerpos bactericidas, el organismo se multiplica y disemina.

El meningococo habitualmente es un comensal del ser humano. Sólo una minoría de los aislamientos de la nasofaringe produce enfermedad invasiva. Los gérmenes asociados con enfermedad invasiva elaboran una cápsula, que les proveen protección contra la desecación durante la transmisión y los protegen de los mecanismos inmunes. En adición, una serie de factores, incluyendo adhesinas, pilis y factores específicos de nutrición, contribuyen a su potencial patogénico. Finalmente, un factor mayor de virulencia del organismo es la liberación de vesículas de la membrana externa constituidas por lipooligosacáridos, proteínas, fosfolípidos y polisacáridos capsulares. Por último, el meningococo es capaz de generar autólisis, liberando ADN y componentes de la pared bacteriana que inducen la cascada inflamatoria.

La sepsis meningocócica fulminante se caracteriza por una rápida proliferación del meningococo en la circulación, resultando en una muy elevada concentración de bacterias (10^5 - 10^6 /mL) y de endotoxina (10^2 - 10^3 EU/mL). En la sepsis meningocócica severa existe una marcada activación de las células inflamatorias, coagulación intravascular diseminada y compromiso vascular. Comparada con otras formas de shock séptico, la coagulopatía y la trombosis microvascular que se desarrollan en este tipo de sepsis son particularmente graves. La *purpura fulminans* se produce en el 10 a 20% de los casos, y en los casos severos involucra la trombosis de grandes vasos con infarto de los dedos o de los miembros. Este desorden resulta de una compleja disregulación de los mecanismos hemostáticos normales. Se activan las vías procoagulantes, y existe una deficiencia tanto de los anticoagulantes naturales como del sistema fibrinolítico. La disfunción de la vía de activación de la proteína C parece ser crítica en el desarrollo de la trombosis en la *purpura fulminans*. En la enfermedad meningocócica, los niveles plasmáticos de proteína C y proteína S están marcadamente reducidos, pero también se encuentra involucrada una disfunción de la vía de activación endotelial de la proteína C. Faust y col. han propuesto que la disrupción de la vía de activación endotelial de la proteína C es un evento inicial en el desarrollo de la trombosis diseminada y de la CID asociada con la enfermedad meningocócica severa.

Cuadro clínico

Las presentaciones clínicas habituales de la enfermedad meningocócica son la meningitis y la meningococcemia. Ocasionalmente, la enfermedad se presenta como una bacteriemia oculta, neumonía primaria, orofaringitis, conjuntivitis, infección ginecológica o rectal. Una vez que es invadido el torrente circulatorio, la expresión clínica de la infección varía desde una bacteriemia autolimitada a una sepsis fulminante o a una meningitis sin septicemia.

La infección meníngea, resultante de la diseminación hematogena, se produce en alrededor del 50% de los pa-

cientes y es similar a otras formas de meningitis aguda, con un comienzo súbito de cefaleas, fiebre y rigidez de nuca, en ocasiones acompañados por náuseas, vómitos, fotofobia y una alteración del estado mental. La *N. meningitidis* puede ser aislada de la sangre en tres cuartos de los pacientes, pero la sepsis meningocócica se produce sólo en el 5 al 20% de los pacientes.

La meningococcemia es precedida frecuentemente por una enfermedad aguda del tracto respiratorio superior. Los síntomas de inicio habituales son fiebre, escalofríos, mialgias, artralgias, náuseas, vómitos y cefaleas. La fiebre puede subir bruscamente y alcanzar los 40°C. Inicialmente los pacientes pueden no aparentar graves, pero rápidamente se instala un deterioro clínico considerable. Los pacientes con meningitis pueden presentar un inicio menos abrupto de los síntomas y menor compromiso del estado general.

Las manifestaciones de la piel pueden ser el primer signo que establece la sospecha clínica de la meningococcemia. Las petequias, presentes en aproximadamente el 60% de los pacientes, son la manifestación más común, pero también pueden aparecer lesiones maculares o maculopapulares. Las petequias generalmente se inician en las zonas articulares y en las axilas, y pueden progresar hasta comprometer cualquier parte del organismo, pero en general respetan las palmas, plantas y la cabeza. Las petequias pueden estar presentes en las superficies mucosas, incluyendo la conjuntiva palpebral. El número de lesiones cutáneas puede aumentar dramáticamente en horas y continuar comprometiendo partes del organismo hasta 24 horas después del inicio de la terapéutica. Las lesiones purpúreas o equimóticas se producen en las infecciones fulminantes y son más específicas de la meningococcemia que las petequias (Fig. 114/11 y 114/12).

En la experiencia de Pollard y col., que incluye la asistencia de 425 niños graves con enfermedad meningocócica referidos a una unidad de terapia intensiva pediátrica en Inglaterra, se constató que el 80% de los casos probados presentaron púrpura o petequias. En adición al rash característico, se evidenciaron hallazgos de meningitis o septicemia. La mayoría de los niños que presentaron infección por meningococo desarrollaron signos de meningitis exclusivamente, el 7 al 10% presentaron sólo hallazgos de septicemia, y el 40% presentaron un cuadro mixto de meningitis con septicemia.

La meningococcemia fulminante se ha referido como *purpura fulminans* o síndrome de Waterhouse-Friderichsen. Rápidamente se hacen evidentes debilidad, apren-

sión y delirio. Las lesiones en piel se diseminan, son predominantemente purpúricas y equimóticas. Puede hacerse evidente una insuficiencia cardíaca, edema pulmonar y signos de severo deterioro de la perfusión periférica. La disfunción miocárdica está presente en la mayoría de los pacientes con meningococcemia fatal y es generalmente más severa en los adultos.

El cuadro clínico de shock séptico domina la presentación de los pacientes con meningococcemia fulminante. El shock séptico resulta de la pérdida de volumen plasmático circulante debido al aumento de la permeabilidad vascular, mal distribución del volumen intravascular debido a cambios en el tono vasomotor, deterioro de la función miocárdica y alteración del metabolismo celular. El aumento de la permeabilidad vascular se desarrolla rápidamente en el curso de la meningococcemia. La pérdida de proteínas plasmáticas, incluyendo albúmina y agua, desde el espacio intravascular al intersticio produce hipovolemia, disminución de la presión de llenado de las cavidades cardíacas y disminución del volumen minuto cardíaco. A ello se agrega en forma invariable la depresión de la función miocárdica. Clínicamente, el paciente presenta taquicardia, extremidades frías y cianóticas, disminución del volumen urinario, taquipnea, hipoxia, confusión y disminución del nivel de conciencia. La hipotensión puede ser un signo tardío, en particular en niños.

En aquellos que no responden a la terapéutica se constata insuficiencia renal aguda, acidosis, hipoxia e hipotensión refractarias, asociado a cianosis distal de los miembros. La coagulación intravascular diseminada es un hallazgo habitual, asociada a petequias y sangrado gingival, gástrico o de los sitios de punción.

Diagnóstico

La presencia de una enfermedad febril grave con petequias plantea múltiples diagnósticos diferenciales (Tabla 114/9).

Se debe tener en cuenta que el diagnóstico inicial de meningococcemia es clínico, y el tratamiento no puede ser demorado mientras se esperan resultados de laboratorio confirmatorios. Los marcadores de una respuesta de fase aguda, como la leucocitosis o el aumento de la proteína C reactiva, pueden estar ausentes en el inicio de la enfermedad, especialmente en los casos graves. Por otra parte, en el 50% de los casos de sospecha clínica de enfermedad meningocócica, no existen evidencias de laboratorio de la enfermedad (cultivos de sangre, líquido cefalorraquídeo o tests de detección de antígenos).



Fig. 114/11.- Lesiones de coagulación intravascular diseminada características de sepsis meningocócica.



Fig. 114/12.- Petequias generalizadas en paciente con sepsis meningocócica.

Tabla 114/9.- Diagnósticos en 319 niños con fiebre y petequias (Nguyen Q. y col., y Baker R. y col.).

Sepsis bacteriana	39 (12%)
<i>Neisseria meningitidis</i>	26 (8,2%)
<i>Hemophilus influenzae</i> tipo b	9 (2,8%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2 (0,6%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	2 (0,6%)
Otras infecciones bacterianas	68 (21,3%)
<i>Escherichia coli</i> (urinaria)	3 (0,9%)
Faringitis estreptocócica	23 (7,2%)
Neumonía por micoplasma	1 (0,3%)
Otras neumonías	11 (3,4%)
Otitis media	30 (9,4%)
Enfermedad por rickettsias	1 (0,3%)
Enfermedades virales	195 (61,1%)
Enfermedad por enterovirus	9 (2,8%)
Meningitis aséptica	16 (5,0%)
Infección por adenovirus	1 (0,3%)
Virus sincitial respiratorio	12 (3,8%)
Otros virus posibles	157 (49%)
Misceláneas	25 (7,9%)

El diagnóstico de meningococemia se confirma por el aislamiento de *N. meningitidis* de los cultivos de sangre. La sangre para cultivos debe ser obtenida en lo posible antes de la administración de antibióticos. El germen puede también aislarse de otros sitios estériles tales como líquido cefalorraquídeo, y menos frecuentemente de líquido sinovial, pleural o pericárdico. Los extendidos obtenidos por punción o raspado de las lesiones petequiales permiten la detección del diplococo en el 70% de los casos. En casos raros con alto grado de bacteriemia, los organismos pueden ser vistos en el extendido de sangre periférica y en líquido cefalorraquídeo.

Se han desarrollado tests serológicos rápidos para detectar los polisacáridos capsulares de la *N. meningitidis* en LCR, orina, y en algunos casos en suero u otros líquidos biológicos. Los métodos comerciales se basan en un test de aglutinación de particulares de látex y en un test de coagulación con estafilococos. La aplicación más útil de estos tests son los casos de infecciones parcialmente tratadas, debido a que los antígenos persisten en sangre luego de la administración de antibióticos, aun cuando los cultivos sean negativos.

Los análisis de reacción de polimerasa en cadena (PCR) ofrecen la ventaja de detectar serogrupos específicos de *N. meningitidis* y no requieren organismos vivos para obtener un resultado positivo. Los tests de PCR para *N. meningitidis* no están disponibles comercialmente en

Tabla 114/10.- Factores pronósticos en la meningococemia aguda (Gedde-Dall y col.)

1.- pH sanguíneo < 7,35 es el mejor factor aislado predictivo de una evolución fatal seguido por:
trombocitopenia
bajo recuento de glóbulos blancos (< 10.000 mm ³)
hipotensión
presencia de cianosis y equimosis
2.- La mortalidad en pacientes entre 5 y 19 años es menos de la mitad que en los pacientes menores o mayores de tales edades.
3.- El comienzo de hemorragias en la piel dentro de las 12 horas previas a la admisión al hospital parece no ser un indicador mejor que la aparición de lesiones a partir de la admisión

EE.UU., pero esta técnica ha sido utilizada en Europa desde el año 1996, y en el año 1998, el 35% de los casos de enfermedad meningocócica en Inglaterra fueron confirmados exclusivamente por PCR.

La punción lumbar puede asociarse en forma temporal con deterioro hemodinámico o neurológico en algunos pacientes con enfermedad meningocócica debido a la exacerbación del compromiso cardiorrespiratorio o al riesgo de herniación cerebral. Por lo tanto, la misma debe ser evitada cuando existe insuficiencia cardiorrespiratoria, aumento de la presión intracraneana o coagulopatía. Algunos autores recomiendan evitar o diferir la punción lumbar en pacientes con enfermedad meningocócica obvia, debido a que la información adicional que provee el procedimiento adicional poco al diagnóstico y al tratamiento.

Indicadores pronósticos

La mortalidad global de la enfermedad meningocócica es del 8 al 10%, produciéndose la mayoría de las muertes en pacientes que presentan signos y síntomas de meningococemia. Varios investigadores han diseñado sistemas de escores utilizando parámetros clínicos y de laboratorio disponibles en el momento de la presentación para pronosticar la evolución de la infección (Tablas 114/10 y 114/11).

El escore pronóstico de Glasgow es de tipo clínico, se puede calcular en forma rápida y repetida, y permite una buena predicción de la mortalidad en UTI. Las conclusiones obtenidas indican que el valor de 9 o más es sensible en el 100%, específico en el 95% y tiene un valor predictivo positivo de 74% para establecer la mortalidad.

Tratamiento

La meningococemia es una emergencia médica. Dependiendo que predomine el cuadro séptico o la meningitis, el problema terapéutico mayor será el shock o el aumento de la presión intracraneana. En algunos casos, ambos están presentes, y en otros, con enfermedad leve o moderada, no existen ni shock ni aumento de la presión intracraneana.

La sospecha temprana y la pronta administración de antibióticos son elementos críticos en el tratamiento de la meningococemia. Aunque los antibióticos deben ser administrados por vía intravenosa, si no se logra un rápido acceso se puede administrar la primera dosis por vía intramuscular hasta obtener un acceso venoso adecuado. El inicio inmediato de la antibioterapia es fundamental, ya que se ha comprobado que la mayoría de los casos fatales se producen dentro de las primeras 12 a 24 horas desde el inicio de los síntomas.

La penicilina G es el antibiótico de elección para los

Tabla 114/11. Score pronóstico en septicemia meningocócica (Glasgow)

Presión arterial sistólica < 75 mmHg, edad < 4 años	3
Presión arterial sistólica < 85 mm Hg, edad > 4 años	
Diferencia temperatura piel/rectal > 3°C	3
Escore de Glasgow < 8 o deterioro en más de 3 puntos en 1 hora	3
Deterioro de la condición clínica percibida en la hora anterior al score	2
Ausencia de meningismo	2
Rash purpúrico extenso o equimosis diseminadas	1
Déficit de bases > - 8,0	1
Máximo escore	15

aislamientos susceptibles. En general se administran antibióticos con un espectro más amplio, tales como la cefotaxima o la ceftriazona, en forma inicial en el paciente con meningitis o sepsis hasta confirmar el diagnóstico por cultivos.

La dosis de penicilina para los niños es de 250.000 a 300.000 U/kg/día intravenosa en dosis dividida cada cuatro a seis horas, por un mínimo de cinco días, o más en los casos complicados. La dosis para los adultos es de 12 a 24.000.000 U/día, en dosis dividida cada cuatro horas.

En España, las cepas de meningococo con resistencia a la penicilina alcanzan al 48%. El mecanismo de resistencia está originado en una disminuida afinidad del antibiótico para las PBP bacterianas. Aunque los pacientes infectados con cepas que exhiben alta resistencia no responden al tratamiento con penicilina, esta droga parece mantener su eficacia en pacientes con resistencia moderada. Los pacientes con cepas resistentes a la penicilina tienen una susceptibilidad reducida a la cefuroxima, pero la cefotaxima y la ceftriazona son activas.

En los pacientes con meningococemia es fundamental el cuidado de soporte intensivo. Al ingreso, se debe obtener rápidamente un adecuado acceso venoso. Se deben monitorizar la función cardíaca, el estado ácido base y la función pulmonar.

Todos los pacientes con meningococemia requieren aporte de fluidos. Los pacientes en shock séptico presentan vasodilatación y un síndrome de pérdida capilar que puede requerir altos volúmenes de aporte para mantener la presión arterial y corregir la hipovolemia. Puede ser necesario el control de la presión venosa central o de la presión capilar pulmonar para evitar el desarrollo de edema pulmonar. Los pacientes que mueren de meningococemia presentan una presión venosa central y una presión capilar pulmonar persistentemente bajas. Los estudios hemodinámicos en niños indican que existe en forma asociada una disfunción miocárdica y una elevación de la resistencia vascular periférica. Si la resucitación con fluidos no es suficiente para restablecer la perfusión periférica se deben administrar agentes inotrópicos.

No es recomendable el tratamiento con corticoides en todos los pacientes con meningococemia. Su uso ha sido propuesto en pacientes con síndrome de Waterhouse-Friderichsen debido a la posibilidad de insuficiencia suprarrenal. El uso de dosis farmacológicas de corticoides también ha sido sugerido por sus posibles efectos benéficos en la reducción de la respuesta inflamatoria.

Debido a que los pacientes con meningococemia generalmente tienen hallazgos clínicos y de laboratorio de CID, se ha propuesto la administración de bajas dosis de heparina con plasma fresco congelado. La terapéutica con heparina no ha demostrado ser beneficiosa y probablemente no esté indicada. Recientemente se ha incorporado el empleo de la proteína C activada en el tratamiento de la meningococemia.

Teniendo en cuenta la patogénesis del cuadro, se han propuesto distintos esquemas de tratamiento con mediadores antiinflamatorios, incluyendo agentes antiendotoxina y anticitoquinas. Un estudio abierto sugiere algún efecto beneficioso del empleo de la proteína C recombinante (Xigris®), pero no existe un grupo control adecuado. Algunos informes anecdóticos de hemofiltración/diálisis sugieren que esta técnica tendría alguna utilidad para la eliminación de mediadores inflamatorios.

Quimioprofilaxis

La enfermedad meningocócica se extiende en el ámbito familiar y en los contactos próximos, por lo que es imprescindible que todos los contactos reciban quimioprofilaxis tan pronto como sea posible. La definición de "contacto próximo" no es precisa, pero se intenta que incluya a las personas que han tenido un contacto prolongado (ocho horas o más) en forma próxima (un metro es el límite general para la dispersión de las gotas de saliva) con el paciente, o que han estado expuestas en forma directa a las secreciones orales del mismo (a través de un contacto prolongado cara a cara, resucitación, besos, o manejo de un tubo endotraqueal) dentro de la semana anterior al comienzo de los síntomas y hasta 24 horas después del inicio de una terapéutica antimicrobiana apropiada. Los contactos próximos que han recibido previamente vacunación específica también deben recibir quimioprofilaxis, debido a que la vacuna no confiere 100% de protección y la inmunidad se desvanece con el tiempo.

El agente para quimioprofilaxis debe ser capaz de penetrar en la vía aérea superior y erradicar el estado de portador, con lo cual se previene la enfermedad. La rifampicina continúa siendo la droga de elección para la quimioprofilaxis, debiendo administrarse en dosis de 10 mg/kg hasta un máximo de 600 mg, cada 12 horas por cuatro dosis. En adultos se puede utilizar una dosis única de ciprofloxacina de 500 mg por vía oral. En mujeres embarazadas se debe administrar una dosis única de 250 mg de ceftriazona intramuscular.

BIBLIOGRAFÍA

- Baker R., Seguin J., Leslie N.: Fever and petechiae in children. *Pediatrics* 84:1051-1989
- Busund R., Straume B., Revhaug A.: Fatal course in severe meningococcaemia. Clinical predictors and effective transfusion therapy. *Crit Care Med* 21:1699-1993
- Crum N., Chapman E., Russell K.: The many faces of meningococcal disease. *Infect Dis Clin Pract* 13:5-2005
- Faust S., Levin M., Harrison O.: Dysfunction of endothelial protein C activation in severe meningococcal sepsis. *N Engl J Med* 345:408-2001
- Gardner P.: Prevention of meningococcal disease. *N Engl J Med* 355:1466-2006
- Gedde-Dahl T., Bjark P., Hoiby E.: Severity of meningococcal disease. Assessment by factors and scores and implications for management. *Rev Infect Dis* 12:973-1990
- Goldschneider I., Gotschlich E.: Human immunity to the meningococcus. *J Exp Med* 129:1307-1969
- Kennedy N., Duncan A.: Acute meningococcaemia: recent advances in management. *Anaesth Intens Care* 24:197-1996
- Nguyen Q., Nguyen N., Weiner L.: Incidence of invasive bacterial disease in children with fever and petechiae. *Pediatrics* 74:77-1984
- Pollard A., Britto J., Nadel S.: Emergency management of meningococcal disease. *Arch Dis Child* 80:290-1999
- Rosenstein N., Perkins B., Stephens D.: Meningococcal disease. *N Engl J Med* 344:1378-2001
- Salzman M., Rubin L.: Meningococemia. *Infect Dis Clin North Amer* 10:709-1996
- Sinclair J., Skeoch C., Hallworth D.: Prognosis of meningococcal septicemia. *Lancet* ii:38-1987
- Stephens D., Greenwood B., Brandtzoeg P.: Epidemic meningitis, meningococcaemia, and *Neisseria meningitidis*. *Lancet* 369:2196-2007
- Thompson A., Sill J.: Validation of the GMSPS: a 10 year retrospective

survey. Crit Care Med 19:26-1991

Van der Kaay D., Kleijn E., de Rijke Y.: Procalcitonin as a prognostic marker in meningococcal disease. Intensive Care Med 28:1606-2002

EPIGLOTITIS

Epidemiología

La epiglotitis fue descrita originalmente como una enfermedad de los adultos. Sin embargo, a partir de la década de 1950 la epiglotitis se convirtió en una enfermedad de los niños. El empleo reciente de la vacunación contra el *Haemophilus* ha producido una declinación considerable en el número de niños con epiglotitis, y la enfermedad nuevamente se ha hecho más común en los adultos. En 1980 la relación niños/adultos era de 2,6:1, pero en el año 1993 había declinado a 0,4:1.

La mortalidad en niños es en la actualidad cercana al 1%, pero en el adulto puede variar entre 6 y 7%, alcanzando en algunas series al 20%. Parte de esta variación en la mortalidad puede resultar del retardo en establecer el diagnóstico, habiéndose establecido que el primer médico que ve al paciente con epiglotitis hace el diagnóstico en sólo el 35 al 70% de los casos.

La incidencia de la epiglotitis en el adulto es de alrededor de 1/100.000 casos por año. La edad promedio está entre los 42 y los 47 años, y la enfermedad afecta con más frecuencia a los varones.

Etiología

Múltiples microorganismos se han implicado en el origen de la epiglotitis. En la mayoría de los casos, sin embargo, no se realiza la identificación del germen. Los patógenos más comúnmente identificados son el *Haemophilus influenzae* y el estreptococo β hemolítico. En algunos casos se ha postulado la etiología viral, pero con excepción del virus herpes simples ningún otro virus ha sido identificado con seguridad.

El desarrollo de epiglotitis secundaria a organismos atípicos se ha relacionado con la presencia de deterioros inmunológicos. Así, se han descrito casos por *Aspergillus*, *Klebsiella*, *Candida* y otros, en pacientes portadores de EPOC, SIDA, alcoholismo, empleo de esteroides, historia de esplenectomía y enfermedades malignas.

Cuadro clínico

La epiglotitis es un síndrome producido como resultado de la inflamación, habitualmente producida por infección, que afecta a la epiglotis y a los tejidos adyacentes, razón por la cual algunos autores la denominan supraglotitis. Los síntomas habituales de la epiglotitis son inflamación severa de garganta en el 100% de los casos, disfagia dolorosa en el 75%, fiebre en el 90%, y respiración corta en el 78%. Otros síntomas incluyen dolor en la parte anterior del cuello y sensación de nariz tapada. Los signos incluyen linfadenopatías y dificultad respiratoria. La palpación de la laringe frecuentemente desencadena un dolor intenso, lo cual debe orientar la sospecha diagnóstica.

En los adultos, a diferencia de los niños, el empleo de la laringoscopia indirecta para visualizar la epiglotis se considera un procedimiento seguro. Cuando se dispone de un nasoendoscopio flexible el mismo constituye el método de elección para la visualización de la laringe.

Si se logra visualizar la laringe, el diagnóstico se realiza sin inconvenientes. La epiglotis y los tejidos adyacentes aparecen edematosos e inflamados.

Tratamiento

Los pacientes con diagnóstico de epiglotitis que se presentan con taquicardia, leucocitosis, y una historia de progresión rápida de dificultad deglutoria y respiratoria se encuentran en riesgo significativo de obstrucción respiratoria y deben ser tratados agresivamente. La presencia de taquicardia fuera de proporción con los otros síntomas se considera como un indicador temprano de compromiso potencial de la vía aérea e hipoxemia.

Friedman y col. han descrito un sistema de estadificación para ayudar al manejo clínico de los pacientes con epiglotitis. Los pacientes con una frecuencia respiratoria menor de 20 por minuto y sin dificultad respiratoria se encuentran en Estadio I. Estos pacientes pueden ser manejados en forma conservadora, con observación estrecha en terapia intensiva. Los pacientes con dificultad respiratoria y o frecuencia respiratoria mayor de 20 por minuto (Estadio II) deben ser intubados en la sala de operaciones. Si la intubación no es posible, se debe recurrir a una cricotirotomía o a una traqueotomía en el ambiente controlado de una sala de operaciones. Los pacientes con frecuencia respiratoria mayor de 30 por minuto, o con dificultad respiratoria o hipercapnia o cianosis, se encuentran en Estadio III o IV y requieren inmediata intervención sobre la vía aérea. Otros autores no han encontrado una relación tan estrecha entre la sintomatología y la necesidad de una conducta agresiva.

Los pacientes deben recibir antibióticos en forma inmediata. La droga de elección es una cefalosporina de segunda o tercera generación. Algunos autores proponen el empleo de esteroides, pero no existen ensayos controlados que prueben el beneficio de estas drogas. Otros describen el uso de epinefrina por vía subcutánea o intramuscular. Los síntomas mejoran rápidamente y se puede evitar la intervención sobre la vía aérea.

Una gran proporción de adultos con epiglotitis pueden ser manejados en forma conservadora con observación estrecha en terapia intensiva, sin necesidad de intubación. Existen casos en que el compromiso respiratorio es súbito, incluyendo pacientes que parecen estar estables o aún con mejoría clínica. Se debe disponer de equipamiento para la intubación endotraqueal inmediata y para la cricotirotomía a la cabecera de la cama de todos los pacientes con epiglotitis que se encuentran en tratamiento conservador.

BIBLIOGRAFÍA

- Burkey B., Esclamado R., Morganroth M.: The role of cricothyrotomy in airway management. Clin Chest Med 12:561-1991
- Carey M.: Epiglottitis in adults. Am J Emerg Med 14:421-1996
- Frantz T., Rasgon B., Quesenberry C.: Acute epiglottitis in adults. Analysis of 129 cases. JAMA 272:1358-1994
- Friedman M., Toriumi D., Grybauskas V.: A plea for uniformity in the staging and management of adult epiglottitis. Ear Nose Throat J 67:873-1988
- Mayo Smith M.: Fatal respiratory arrest in adult epiglottitis in the ICU. Chest 104:964-1993
- Takala A., Eskola J., van Alphen L.: Spectrum of invasive *Haemophilus influenzae* type b disease in adults. Arch Intern Med 150:2573-1990

AGENTES BIOLÓGICOS UTILIZADOS EN ATAQUES TERRORISTAS

Conceptos generales

Desde los inicios de la historia se han utilizado una serie de agentes biológicos y químicos con fines homicidas. Recientemente, estos agentes han sido utilizados contra la población civil por grupos terroristas. Los ataques terroristas utilizando estos agentes tienen múltiples implicancias, ya que los mismos producen miedo, ansiedad y pánico en una amplia población. Los agentes biológicos son preferidos para su empleo con estos fines debido a que son razonablemente fáciles de adquirir, su producción no es costosa, y tienen la posibilidad de afectar grandes poblaciones. Los agentes biológicos se seleccionan en base a su toxicidad, facilidad de producción y estabilidad, y capacidad de ser dispersados en un aerosol respirable. Los agentes biológicos más comunes que han sido convertidos en armas de terrorismo incluyen el ántrax, la plaga, la tularemia, la toxina botulínica y el virus de la viruela. Los agentes químicos son más costosos y más difíciles de manufacturar y manipular, por lo que su empleo ha quedado, en general, reservado para la guerra convencional.

A pesar de sus diferentes características, los organismos, virus y toxinas utilizados como armas biológicas comparten una serie de propiedades comunes. La más notable es que pueden ser dispersados en aerosoles de partículas de 1 a 5 µm. El tamaño es crítico si el agente debe permanecer suspendido en el medio ambiente y debe ser inhalado hasta los bronquiolos distales y los alvéolos de las víctimas. Las partículas mayores de 5 µm tienden a ser filtrados en la vía aérea superior. Los aerosoles deben ser dispersados por una tecnología simple, incluyendo dispositivos de uso comercial masivo. La ingesta de alimentos o agua contaminados es otra posible vía de diseminación de un agente biológico. La contaminación deliberada de los alimentos y del agua es una manera relativamente fácil de distribuir un agente biológico con propósitos de terrorismo, con el potencial de infectar un gran número de personas en una amplia área geográfica.

Tabla 114/12.- Hallazgos que caracterizan a un ataque biológico.

1. Aumento y descenso rápido de la curva epidémica en un corto periodo de tiempo (pocas horas o días).
2. A diferencia del ascenso y descenso lento que ocurren en los brotes naturales, existe un aumento rápido en el número de casos
3. Un número desproporcionado de individuos requiriendo asistencia por síntomas similares
4. Gran número de pacientes provenientes de un área geográfica limitada
5. Gran número de casos rápidamente fatales
6. Una menor incidencia de ataque en individuos que se encuentran en ambientes cerrados con respecto a los que se encuentran al aire libre
7. Aparición de una enfermedad poco común que tiene potencial para ser empleada como arma biológica (plaga, ántrax, tularemia, botulismo)
8. Aumento en el número de animales enfermos o muertos
9. Un gran número de casos dentro de las 48-72 horas del inicio del ataque sugiere un agente bacteriano, mientras que aquellos que se presentan en pocas horas sugieren un agente tóxico

En la Tabla 114/12 se indican las manifestaciones que caracterizan a un ataque de bioterrorismo.

El Centro de Control de Enfermedades de EE.UU. (CDC) mantiene una lista, actualizada anualmente (Tabla 114/13) de los agentes biológicos que deben ser considerados como potenciales armas utilizables en ataques terroristas. Los agentes de categoría A incluyen los clásicos productos capaces de ser diseminados fácilmente, utilizables en aerosol y capaces de producir accidentes masivos. Estos agentes serán analizados en este apartado, e incluyen el *Bacillus anthracis*, la viruela mayor, la toxina del *Clostridium botulinum*, la plaga y la tularemia, además de los agentes productores de las fiebres hemorrágicas virales.

Muchos médicos nunca han visto un caso causado por alguno de estos agentes. Muchas de estas enfermedades se presentan con síntomas y signos inespecíficos. Los casos iniciales en un brote generalmente son mal diagnosticados o permanecen sin diagnóstico. El diagnóstico de alguna de estas enfermedades en un área externa a la zona geográfica habitual, o que ocurre en un área donde el vector necesario está ausente, sugiere la posibilidad de

Tabla 114/13.- Lista de agentes biológicos que pueden ser utilizados en un ataque terrorista (CDC).

Categoría A: agentes de alta prioridad que entrañan un riesgo para la seguridad nacional debido a que:

- Pueden ser fácilmente diseminados o transmitidos persona a persona
- Causan una alta mortalidad con el potencial de producir un impacto público mayor
- Pueden causar pánico público y disrupción del funcionamiento social
- Requieren una atención especial y preparación del sistema público de salud

Los agentes de Categoría A incluyen:

- *Bacillus anthracis* (ántrax)
- Toxina del *Clostridium botulinum* (botulismo)
- *Yersinia pestis* (plaga)
- *Francisella tularensis* (tularemia)
- Fiebres hemorrágicas virales

Categoría B: agentes de segunda prioridad que:

- Son moderadamente fáciles de diseminar
- Causan moderada discapacidad y pueden producir mortalidad
- Requieren un alto consumo de capacidad diagnóstica y de vigilancia epidemiológica

Los agentes de Categoría B incluyen:

- *Coxiella burnetii* (fiebre Q)
- *Brucella species* (brucelosis)
- *Burkholderia mallei*
- Toxina del *Ricinus communis* (castor)
- Toxina épsilon del *Clostridium perfringens*
- Enterotoxina B del *Staphylococcus*
- Agentes diseminados por alimentos o agua: especies *Salmonella*, *Shigella dysenteriae*, *Escherichia coli*, *Vibrio cholera*, *Cryptosporidium parvum*

Categoría C: patógenos emergentes que tienen el potencial de ser utilizados como armas biológicas:

Los agentes de categoría C incluyen:

- Virus Nipah
- Hantavirus
- Fiebre hemorrágica por picadura de artrópodos
- Encefalitis por picadura de artrópodos
- Fiebre amarilla
- TBC multiresistente

un ataque terrorista. La aparición súbita de una enfermedad severa no diagnosticable en una coincidencia geográfica y temporal también debe sugerir bioterrorismo. En muchas epidemias de una enfermedad natural, existe un aumento progresivo del número de casos, a diferencia de lo que ocurre en los ataques terroristas, en que se produce la ocurrencia de muchos casos en forma simultánea. Cuando se sospechan, estos casos deben ser rápidamente notificados a las agencias gubernamentales de salud. Los exámenes necesarios para el diagnóstico de estas enfermedades habitualmente no están rápidamente disponibles y deben requerirse a algún ente gubernamental. Algunos de estos agentes biológicos son altamente contagiosos, y el manejo del material infectado debe ser realizado con medidas de bioseguridad de alto nivel.

ANTRAX

El *Bacillus anthracis* es una bacteria Gram positiva, aerobia, inmóvil, formadora de esporas. La forma vegetativa es incapaz de sobrevivir fuera de un huésped de sangre caliente, y los recuentos de colonia no son detectables en el agua luego de 24 horas. Sin embargo, las formas esporuladas son capaces de sobrevivir por extensos periodos de tiempo en el suelo y otras superficies. Como arma biológica el *Bacillus anthracis* puede ser dispersado como un aerosol. Clínicamente, esta forma puede producir el ántrax inhalatorio, la forma más mortal de la enfermedad, que normalmente es rara. También pueden producirse formas cutáneas y gastrointestinales. La forma cutánea no se considera letal con los regímenes antibióticos actuales, y la forma gastrointestinal es extremadamente rara.

El ántrax ocurre naturalmente más comúnmente en herbívoros que ingieren material del suelo contaminado. La infección humana se produce luego del contacto con animales o productos de animales infectados. Los individuos con exposición ocupacional a estos animales se encuentran en riesgo de adquirir ántrax. No ha sido documentada la transmisión interhumana. El ántrax es utilizado como arma biológica debido a la elevada mortalidad de la enfermedad y a la estabilidad de las esporas, que pueden permanecer viables por décadas. Recientemente, en EE.UU. se han descrito varios casos de ántrax diseminados mediante la contaminación de la correspondencia con esporas.

El ántrax inhalatorio ocurre luego que las esporas son ingeridas por los macrófagos alveolares y transportadas a los linfáticos regionales, donde la germinación tiene lugar entre dos y cinco días pero puede retardarse hasta 60 días, luego de lo cual la enfermedad se extiende rápidamente. Los factores de virulencia mayores son la cápsula antifagocítica y tres toxinas (factor letal, factor edema y antígeno de protección). Las toxinas producen edema, hemorragia y necrosis, produciendo una linfadenitis torácica y una mediastinitis hemorrágica. La muerte se produce a pesar de la administración de antibióticos si los niveles de toxina alcanzan un nivel crítico.

Clínicamente se reconocen dos estadios de la enfermedad. Luego de un periodo de incubación de uno a seis días aparecen síntomas inespecíficos como fiebre, escalofríos, debilidad, cefaleas, vómitos, dolor abdominal, disnea, expectoración y dolor precordial. Este estadio puede ser seguido por un corto periodo de aparente normalidad. El segundo estadio se caracteriza por el reinicio súbito de fiebre, disnea, sudoración profusa y shock. En esta etapa aparecen hipocalcemia, hipoglucemia, hiperkalemia,

depresión del centro respiratorio y acidosis terminal. En el 50% de los casos se evidencian delirio, meningismo, obnubilación, convulsiones y coma secundario a una meningitis hemorrágica. El compromiso intestinal también es común, siendo secundario a la diseminación hematogena. En el 33% de los casos hay arritmias supraventriculares. La infección severa conduce a la hipotensión y cianosis que progresan rápidamente a la muerte.

El examen más útil es la radiografía de tórax, que es habitualmente anormal. Los cambios mediastinales son muy sensibles y específicos, e incluyen ensanchamiento, borramiento paratraqueal y de los hilos y linfadenopatías. Con frecuencia existe derrame pleural, el cual puede ser voluminoso y hemorrágico, reacumulativo, y requerir repetidas toracocentesis (Fig. 114/13). En la mitad de los pacientes se observan infiltrados pulmonares. La tomografía de tórax es extremadamente útil para determinar la extensión de las adenopatías mediastinales. En presencia de signos meníngeos, el líquido cefalorraquídeo es hemorrágico y la tinción de Gram positiva. Los cultivos de sangre son casi siempre positivos dentro de las 24 horas; sin embargo, los laboratorios generalmente confunden al germen con una contaminación por *Bacillus cereus*.

La deposición de esporas en heridas y abrasiones produce el ántrax cutáneo, que es la forma más común de ántrax natural, siendo responsable del 95% de las infecciones en los países desarrollados (Fig. 114/14). El periodo de incubación es de 1 a 10 días, con una media de cinco días. Se desarrolla marcado edema local, seguido por la aparición de máculas indoloras pero pruriginosas que aumentan de tamaño hasta producir una úlcera rodeada por pequeñas vesículas que producen una descarga serosanguinolenta rica en organismos. Luego se forma una escara negra, deprimida e indolora. La toxemia con linfangitis y linfadenopatía generalmente acompaña a la lesión. Se han descrito complicaciones tales como hiponatremia, trombocitopenia, coagulación intravascular diseminada, insuficiencia renal, anemia hemolítica y shock séptico. Sin tratamiento antibiótico, la mortalidad alcanza al 20%; con terapia antibiótica, la mortalidad es muy rara.

El ántrax gastrointestinal se caracteriza por dolor abdominal severo seguido por fiebre y signos de septicemia. Esta forma de ántrax habitualmente sigue a la in-



Fig. 114/13.- Antrax por inhalación. Se observa ensanchamiento mediastinal y derrame pleural (fotografía CDC).

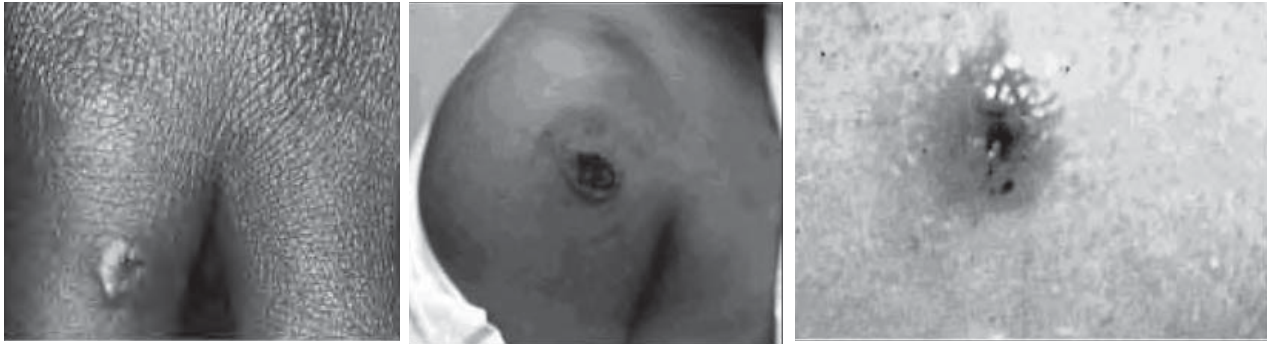


Fig. 114/14.- Distintas lesiones y estadios de enfermedad del ántrax cutáneo (fotografías CDC).

gesta de carne contaminada no suficientemente cocida y puede tener un periodo de incubación de uno a siete días. Se han descrito formas orofaríngeas y abdominales de la enfermedad. El compromiso de la faringe se caracteriza por la presencia de lesiones en la base de la lengua, disfagia, fiebre y linfadenopatías regionales. La inflamación del intestino produce náuseas, pérdida de apetito y fiebre seguidos por dolor abdominal, hematemesis y diarrea sanguinolenta. En ocasiones se observa ascitis masiva. La muerte ocurre por perforación intestinal o toxemia. La mortalidad se estima entre el 25 y el 60%, no conociéndose los efectos del tratamiento antibiótico precoz sobre la mortalidad.

El periodo que transcurre entre la infección y el comienzo de la enfermedad parece ser inversamente proporcional a la mortalidad. La forma pulmonar es esencialmente fatal si no se trata y tiene un 80% de mortalidad si se trata luego del comienzo de los síntomas. Debido a la rapidez con que se produce la muerte, el retardo en la administración de antibióticos disminuye significativamente la chance de sobrevivida. La mortalidad en el ataque terrorista perpetrado con correspondencias en el año 2001 en EE.UU. fue del 45%, lo cual se atribuye al reconocimiento precoz, al empleo de antibióticos y al tratamiento en terapia intensiva.

La profilaxis posexposición está indicada para prevenir el ántrax inhalatorio luego de una exposición confirmada o sospechada a aerosoles contaminados. En los adultos (incluyendo mujeres embarazadas e inmunosuprimidos) debe ser realizada inicialmente con ciprofloxacina, 500 mg oral cada 12 horas, o doxiciclina, 100 mg cada 12 horas. Si la cepa es susceptible, se puede utilizar la amoxicilina 500 mg oral cada ocho horas. Estos regímenes deben ser utilizados durante 60 días debido a la latencia impredecible del ántrax inhalatorio.

Está disponible una vacuna adsorbida en hidróxido de aluminio realizada con filtrados de cultivos estériles no infectantes de *B. anthracis* atenuados, y la evidencia muestra que protege contra la administración por aerosol. Sin embargo, la vacuna no es recomendable para profilaxis posexposición en trabajadores de salud o en el público. Si está disponible, debe ser utilizada a las 0, 2 y 4 semanas después de la exposición.

El tratamiento de los pacientes con ántrax inhalatorio que han progresado a la forma fulminante debe ser realizado en un ambiente controlado. La infección sistémica se caracteriza por hipotensión, hipoxia, y alcalosis respiratoria inicial seguida por acidosis respiratoria y metabólica, todo ello consistente con un estado de shock. Se debe realizar control estricto de la química sanguínea, saturación de oxígeno y electrocardiograma. Es neces-

rio realizar drenaje con tubo de los derrames pleurales, debido a que pueden aumentar rápidamente y agravar la dificultad respiratoria. Los pacientes con compromiso meníngeo pueden requerir esteroides, fenitoína y benzodiazepinas para controlar el edema cerebral y las convulsiones. También pueden requerir asistencia respiratoria mecánica para proteger la vía aérea. La resucitación agresiva con cristaloides y coloides, la corrección de las anomalías hidroelectrolíticas, y la administración de antibióticos intravenosos son la base del tratamiento de la "sepsis por ántrax". Se debe utilizar monitoreo hemodinámico invasivo para guiar el reemplazo de volumen. El empleo de vasopresores y de técnicas dialíticas puede ser necesario en distintas etapas de la enfermedad.

Las recomendaciones del CDC para el tratamiento empírico del ántrax inhalatorio en adultos son: ciprofloxacina 400 mg intravenosos cada 12 horas, o doxiciclina, 100 mg intravenosos cada 12 horas durante 14 días. Estas medicaciones deben ser administradas con uno o dos antibióticos adicionales con actividad *in vitro* contra el ántrax (rifampicina, penicilina, ampicilina, vancomicina, imipenem, clindamicina, cloranfenicol o claritromicina). Si la cepa es susceptible a la penicilina, se debe administrar esta droga en dosis de 4.000.000 U. cada cuatro horas por vía intravenosa. Los sobrevivientes recientes del ántrax por inhalación en EE.UU. fueron tratados con una combinación de ciprofloxacina, rifampicina y clindamicina. El *Bacillus anthracis* produce cefalosporinas, por lo que el tratamiento con cefalosporinas es inefectivo.

VIRUELA

La vacunación contra la viruela se suspendió a partir del año 1980, cuando la World Health Organization declaró erradicada la enfermedad. Como resultado, la población civil de menos de 30 años de edad es totalmente susceptible. La reintroducción deliberada de la viruela como una enfermedad epidémica constituye un crimen internacional de proporciones sin precedentes, pero en la actualidad debe ser considerada como una posibilidad. La elevada incidencia de transmisión persona a persona de la viruela, su viabilidad fuera del huésped humano, y su alta mortalidad puede imponer daños colosales en el mundo si la misma es utilizada como un agente de terrorismo biológico.

En un informe reciente, se estimó que si tan solo diez personas fueran infectadas inicialmente por un ataque biológico encubierto con viruela, dentro del año se encontrarían infectadas 224.000 personas si la enfermedad no fuera controlada. Por otra parte, una combinación de cuarentena (remoción del 25% de los casos de la sociedad diariamente) y un programa de vacunación en masa

(reducción del número de transmisiones en un 33%) conduciría a resolver la epidemia dentro del año, y el número acumulado de casos sería de 4.200. Para que este escenario fuera posible, se estima que serían necesarias más de 9.000.000 de dosis de vacuna.

La viruela es causada por el virus de la viruela de la familia de Orthopoxvirus. La viruela es altamente infecciosa. La transmisión persona a persona se produce por inhalación de partículas expectoradas o por contacto directo de las membranas mucosas. Los fomites también pueden ser responsables de la diseminación. No se conocen reservorios naturales, ni animales ni insectos, ni vectores. El paciente es más infectivo desde el inicio del rash hasta los 7 a 10 días del mismo. Cuando se forma la escara, la infectividad disminuye rápidamente. Aunque la escara contiene gran cantidad de virus viable, los estudios epidemiológicos y de laboratorio indican que no es especialmente infectiva, presumiblemente debido a que los viriones están firmemente adheridos en la matriz de fibrina.

La infección natural se produce luego del implante del virus en la orofaringe o en la mucosa respiratoria. La dosis infectiva es desconocida, pero se admite que puede ser de pocos viriones. Luego de la migración del virus y su multiplicación en los ganglios linfáticos regionales, se desarrolla una viremia asintomática alrededor del tercer o cuarto día, seguida por la multiplicación del virus en el bazo, médula ósea y ganglios linfáticos. Comienza una segunda viremia alrededor del octavo día y es seguida por fiebre y toxemia. El virus, contenido en los leucocitos, se localiza luego en los pequeños vasos sanguíneos de la dermis y en la mucosa oral y faríngea, y subsecuentemente infecta a las células adyacentes.

Al final del periodo de incubación de 12 a 14 días, el paciente presenta fiebre elevada, mal estado general y posturación con cefaleas y dolor de espalda. En ocasiones aparece dolor abdominal severo y delirio. Luego aparece un rash maculopapular en la mucosa de la boca y faringe, cara y extremidades, y se extiende al tronco. Dentro de uno o dos días, el rash evoluciona en forma característica.

Las manifestaciones clínicas de la viruela son de cinco tipos. El tipo clásico u ordinario es responsable del 90% de los casos con una mortalidad del 30%. El tipo modificado ocurre en el 25% de los no vacunados y 2% de los vacunados, con mortalidad excepcional. El tipo plano o

forma maligna ocurre en el 7% de los casos y se caracteriza por una evolución lenta de lesiones planas focales en la piel y severa toxicidad sistémica. Presenta una mortalidad del 95% en los sujetos no vacunados y del 33% en los vacunados. El tipo hemorrágico, que se produce en el 3% de los casos, es uniformemente fatal y se caracteriza por manifestaciones hemorrágicas difusas y una rápida progresión a la muerte aun antes de que las lesiones cutáneas hayan desaparecido. La viruela menor es una forma menos severa, con pocos síntomas constitucionales y un rash menos significativo.

El tipo clásico de la enfermedad comienza en forma aguda con pródromos, seguidos por un enanema de la lengua, boca y orofaringe. Al día siguiente se produce un rash centrífugo discreto, caracterizado por máculas rojizas de 2 a 3 mm que comienzan en la cara, manos y brazos (Fig. 114/15).

Estas máculas progresan para hacerse pápulas y luego vesículas de 3 a 5 mm y que se diseminan hasta cubrir todo el organismo hacia el cuarto o séptimo día. Las lesiones predominan en cara y miembros, con menor afectación del tronco (Fig. 114/16). Es característica la localización en palmas de manos y plantas de pies. Al octavo día se forman pústulas de 4 a 6 mm. En los próximos días, las pústulas se agrandan y presentan una depresión central. Luego se aplanan y se hacen más confluentes. Es característico que las lesiones en todas las partes del cuerpo se encuentran en el mismo estadio de desarrollo. Durante esta fase de rash, aparece otro pico febril. Hacia el día 13 las lesiones comienzan a secarse y durante la próxima semana se separan dejando lesiones deprimidas y depigmentadas. Rara vez se produce una infección secundaria de las lesiones. Las complicaciones incluyen panoftalmítis e infección secundaria causando ceguera en el 1% de los niños, y encefalítis en el 1%.

Las lesiones que primero aparecen en la boca y faringe se ulceran rápidamente debido a la ausencia de un estrato córneo, liberando gran cantidad de virus en la saliva. Los títulos de virus en la saliva son altos durante la primera semana de la enfermedad, correspondiendo con el periodo en el cual el paciente es más infectivo. Aunque en algunos casos el virus puede ser detectado en exudados tomados de la orofaringe cinco o seis días antes de que se produzca el rash, la transmisión no se produce durante este periodo.

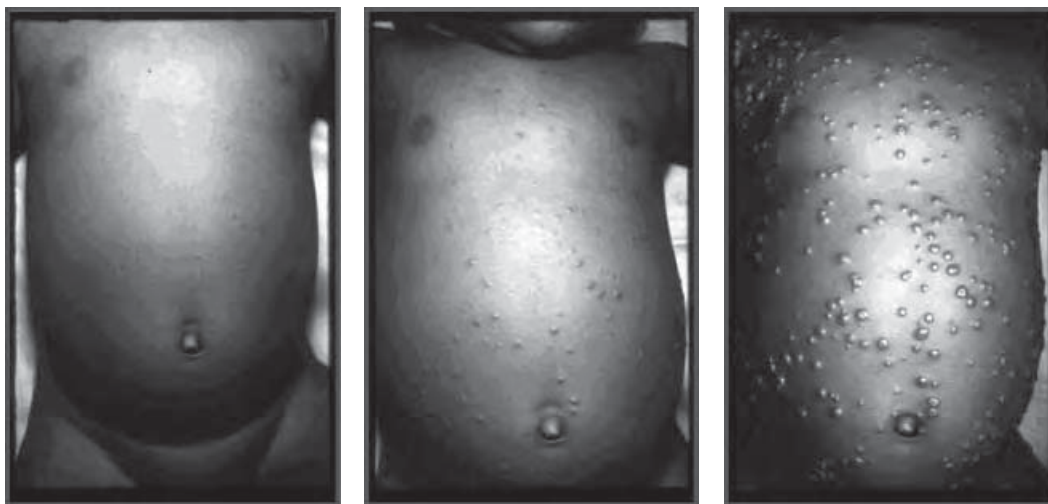


Fig. 114/15.- Secuencia evolutiva de las lesiones cutáneas de la viruela clásica (Archivo OMS).



Fig. 114/16.- Localización preferencial de las lesiones de la viruela.

La forma hemorrágica, uniformemente fatal, se produce en todas las edades y en ambos sexos, pero las mujeres embarazadas parecen ser particularmente susceptibles. La enfermedad presenta un periodo de incubación más corto y se caracteriza por pródromos severamente invalidantes con fiebre alta y dolor de cabeza, tronco y abdomen. Rápidamente se desarrolla un eritema, seguido por petequias y franca hemorragia en la piel y membranas mucosas. La muerte se produce entre el quinto y el sexto día después del inicio del rash.

En la forma plana o maligna, el comienzo abrupto y los síntomas constitucionales son similares a la forma hemorrágica. Las lesiones confluentes se desarrollan lentamente, no progresan al estadio pustular sino que permanecen como una superficie blanda y plana. La piel tiene la apariencia de una zona finamente granular de color rojo, en ocasiones con hemorragia. Si el paciente sobrevive, las lesiones desaparecen gradualmente sin formar escaras, o en los casos severos, se produce una gran descamación.

La muerte en el tipo clásico de la enfermedad es más común durante la segunda semana. La incidencia de muerte parece estar directamente relacionada con el grado de confluencia de las lesiones. El grado de confluencia tiene una relación directa con la magnitud de secuestro de fluidos y pérdida proteica durante los estadios vesicular y pustular. La presencia de insuficiencia renal, alteraciones electrolíticas, pérdida proteica y cambios metabólicos son similares a los observados en grandes quemados y probablemente justifican la mayor morbilidad del shock, infección y muerte. La infección bacteriana secundaria no es común, y la muerte muy probablemente resulte de la toxemia asociada con los complejos inmunes circulantes y los antígenos solubles del virus.

La demostración del virus con microscopía electrónica es confirmatoria de un orthopoxvirus, y la agregación de las partículas virales, denominadas cuerpos de Guarnieri en microscopía óptica, si bien es útil, no permite discriminar la viruela de otros virus orthopox. El diagnóstico definitivo se

realiza por aislamiento del virus en cultivos de membrana coriónica y ulterior evaluación con técnica de PCR.

El diagnóstico diferencial de la viruela incluye la varicela, eritema multiforme con bullas, varias dermatitides, sífilis secundaria, varias reacciones cutáneas a drogas y sarampión atípico. La varicela es más infectiva que la viruela, tiene menos pródromos, tiene un rash más centrípeto, una evolución asincrónica del rash, una rápida formación de escaras (una semana) y una incidencia de muerte del 1%. Las formas hemorrágicas de la viruela pueden plantear diagnósticos problemáticos, ya que pueden simular una meningococemia severa, coagulación intravascular diseminada de otra causa, síndrome de Stevens-Johnson o fiebre hemorrágica por Filovirus.

En presencia de un caso de viruela se debe proceder a estrictas medidas de aislamiento de contacto y de partículas aéreas, en una habitación presurizada en forma negativa. En caso de requerir internación, estos pacientes deben ser sometidos a un estricto balance electrolítico y nutricional, en especial en aquellos con rash confluyente, o formas planas o hemorrágicas de la enfermedad. Se debe realizar un meticuloso cuidado de la piel. No existe un tratamiento definitivo de la enfermedad, aunque se han realizado ensayos favorables con el antiretroviral cidofovir, corrientemente aprobado para el tratamiento de la coriorretinitis por CMV.

La vacunación se realiza con una vacuna reconstituida que debe aplicarse con una aguja bifurcada a través de 15 sitios de puntura en la piel sobre la zona deltoidea sin que salga sangre. La vacunación exitosa se confirma por la aparición de una pústula de Jenner dentro de la semana. La vacunación adecuada provee inmunidad por 10 años y 20 años con la revacunación. En el contexto de un ataque biológico, se deben vacunar todos los contactos directos de pacientes dentro de los cuatro días, todos los individuos involucrados en el cuidado de pacientes y el personal de laboratorio. Las contraindicaciones para la vacunación incluyen los estados de inmunosupresión, infección por VIH, historia de enfermedades dermatológicas exfoliativas y embarazo. Las complicaciones de la vacunación incluyen infección, vaccinia generalizada, eczema vacciniatum, encefalitis postvaccinal y vaccinia gangrenosa.

PLAGA

La *Yersinia pestis* es un cocobacilo inmóvil, Gram negativo, de la familia Enterobacteriaceae, que es el agente causal de la plaga. Históricamente fue responsable de tres pandemias, matando a millones de personas a través de las centurias e influenciando la cultura y la política a través del mundo. La dispersión por aerosol sería la ruta más probable de liberación durante un ataque terrorista. La plaga es un agente Categoría A por su alta mortalidad y la posibilidad de contagio interhumano.

La plaga humana ocurre en todo el mundo y es endémica en algunos lugares. Los roedores urbanos y rurales son el reservorio natural. El vector de transmisión es la pulga de la rata *Xenopsylla cheopis*. Los humanos son huéspedes accidentales luego de haber sido picados por una pulga infectada. Los humanos rara vez son responsables de la propagación de la enfermedad, excepto cuando padecen la forma neumónica.

Los humanos contraen la plaga por picadura de una pulga infectada, inhalación de secreciones respiratorias de animales o humanos con la forma neumónica de la

enfermedad, o por el manipuleo directo de tejido animal infectado. La primera es la ruta más común. Los humanos son generalmente infectados cuando se produce una mortalidad generalizada en el reservorio animal y las pulgas huyen buscando un huésped alternativo.

La *Yersinia pestis* tiene una serie de factores de virulencia incluyendo los antígenos V y WW, el antígeno F1, la endotoxina, la cápsula, coagulasa y fibrinolisinasa. Las bacterias inoculadas en la piel por una pulga infectada son fagocitadas por los mononucleares. El germen se multiplica intracelularmente, eventualmente lisa a la célula, luego de lo cual se hace resistente a una ulterior fagocitosis. La bacteria transportada por los linfáticos a los ganglios regionales aumenta en número extracelularmente, causando inflamación y necrosis hemorrágica, dando origen al clásico bubón.

Las personas infectadas por vía cutánea desarrollan la plaga bubónica y una pequeña minoría puede desarrollar una sepsis sin bubones, forma de plaga denominada plaga septicémica primaria. Ni la plaga bubónica ni la septicémica se diseminan en forma directa persona a persona. Un pequeño porcentaje de pacientes con plaga bubónica o septicémica desarrolla una forma secundaria de neumonía y puede diseminar la enfermedad con las partículas respiratorias. Las personas que contraen la enfermedad por esta ruta desarrollan una plaga neumónica primaria.

El periodo de incubación para la peste bubónica es de dos a ocho días. Se presenta con el inicio súbito de fiebre, escalofríos, debilidad y cefaleas. En horas a un día, el paciente reconoce el bubón, que se caracteriza por su inicio súbito, con la piel que lo rodea eritematosa, marcado edema perilesional, y dolor extremo que limita la movilidad de la zona. Los bubones se producen en las zonas inguinal, axilar o cervical, y son firmes, extremadamente tensos y no fluctuantes, alcanzando de uno a diez centímetros de diámetro. En ocasiones aparecen pústulas o ulceraciones en la piel en el sitio de la picadura de la pulga.

Los pacientes se deterioran rápidamente en dos a cuatro días, con fiebre elevada, taquicardia, mal estado general, cefaleas, vómitos, escalofríos, alteraciones del estado mental, postración y dolor torácico, progresando eventualmente al shock séptico. Durante este periodo pueden aparecer signos de coagulación intravascular diseminada. La diseminación hematogena puede dar lugar a complicaciones tales como la neumonía (5 al 15% de los pacientes), meningitis, absceso hepáticos y esplénicos y endoftalmítis. En última instancia aparecen signos de fallo multiorgánico y Síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Una minoría de pacientes se presenta con la fase septicémica de la enfermedad (plaga septicémica primaria) sin bubones. Un hallazgo característico es el dolor abdominal severo. Los pacientes en este grupo son más viejos, aparecen más tóxicos, se presentan más precozmente y son hospitalizados más rápidamente que los pacientes con plaga bubónica. Tiene una elevada mortalidad.

La plaga neumónica primaria se produce por inhalación de bacterias aerosolizadas de pacientes que presentan compromiso pulmonar secundario a una plaga bubónica fulminante o de animales, en particular gatos, con neumonía secundaria. Esta sería también la forma más probable de producción de la enfermedad en un ataque terrorista. La neumonía primaria es la forma más letal de la enfermedad, con un periodo de incubación de uno a tres

días. La neumonía primaria se manifiesta bruscamente con fiebre, escalofríos, cefaleas, dolores generalizados y debilidad. En ocasiones aparecen síntomas gastrointestinales: dolor abdominal y vómitos. A medida que la enfermedad progresa, aumenta la tos, la producción de esputo, el dolor torácico, la hemoptisis y la hipoxia, progresando rápidamente a una franca insuficiencia respiratoria. La presencia de hemoptisis debe alertar sobre la posibilidad de una plaga neumónica primaria, siendo menos probable su presencia en el ántrax por inhalación. No hay características radiográficas patognomónicas de la plaga neumónica primaria. Puede ser típica una patente rápidamente progresiva de infiltrados intersticiales, frecuentemente con consolidación lobar. El diagnóstico precoz de los casos individuales requiere un alto índice de sospecha en áreas sin plaga endémica. La muerte se produce entre dos y cinco días desde el inicio de los síntomas.

La plaga neumónica primaria es altamente infectiva desde el inicio de la enfermedad. Los pacientes afectados no están debilitados como los que presentan la forma bubónica o septicémica de la enfermedad y son capaces de toser y expectorar en forma vigorosa. La neumonía secundaria, por otra parte, es el resultado de la diseminación hematogena de la enfermedad, y el paciente habitualmente está enfermo por varios días, debilitado, y es incapaz de expectorar vigorosamente, siendo por lo tanto menos infectivo. Sin embargo, tanto las formas primaria como secundaria de la plaga neumónica deben ser consideradas como extremadamente infectantes.

Las características de la plaga luego de su uso como arma biológica difieren sustancialmente de la infección natural. La diseminación intencional de la plaga muy probablemente se produzca con un aerosol de *Y. pestis*. Como consecuencia se produciría un brote de plaga neumónica con síntomas que simulan la enfermedad respiratoria severa primaria. El número de personas afectadas dependerá de la cantidad de agente biológico utilizado, características de la cepa, condiciones ambientales y métodos de aerosolización. Los síntomas comenzarían uno a seis días después de la exposición, y los individuos morirían rápidamente después del inicio de los síntomas.

Los exámenes de sangre de rutina no son específicos. La bacteriemia inicialmente es transitoria, sólo el 27% de los hemocultivos son positivos a la presentación. La sangre, el esputo, el aspirado de los bubones, y la tinción de líquido cefalorraquídeo pueden revelar cocobacilos bipolares Gram negativos, mientras que la tinción de Wayson muestra bacilos celestes con cuerpos polares azul oscuros.

Los criterios de laboratorio para el diagnóstico de plaga se han clasificado en presuntivos y confirmatorios. El diagnóstico presuntivo se establece por una elevación de los títulos séricos de anticuerpos contra el antígeno fracción 1 (F1) de la *Yersinia pestis* en un individuo sin historia de vacunación o por la detección del antígeno F1 en un espécimen clínico por inmunofluorescencia. El diagnóstico confirmatorio, por su parte, se establece por el aislamiento de la *Yersinia pestis* de un espécimen clínico o por el aumento en cuatro o más veces en el título de anticuerpos contra el antígeno F1.

Como los pacientes con formas neumónicas de la plaga son altamente infectantes, deben ser colocados bajo aislamiento de contacto respiratorio más protección ocular, además de las otras precauciones estándar, hasta que hayan recibido al menos 48 horas de tratamiento anti-

biótico apropiado o demuestren mejoría. Los pacientes expuestos asintomáticos no requieren aislamiento pero deben ser informados y tratados al primer signo de tos o fiebre.

El tratamiento requiere la pronta administración de antibióticos, especialmente en las formas septicémicas y neumónicas. Debido a que la bacteria es capaz de inducir un shock séptico severo, se deben realizar maniobras de resucitación adecuadas para evitar la progresión a la forma fulminante. Estos pacientes requieren una agresiva administración de líquidos y pueden necesitar asistencia respiratoria mecánica y empleo de vasopresores.

Las recomendaciones terapéuticas para la plaga neumónica incluyen la administración de estreptomina, un gramo intravenoso o intramuscular dos veces por día (tratamiento de elección), o gentamicina, 5,0 mg/kg administrado por vía intravenosa o intramuscular una vez por día durante 10 días. Terapias alternativas son la doxiciclina, 100 mg IV dos veces por día durante 14 días; ciprofloxacina, 400 mg IV dos veces por día o levofloxacina 500 mg IV una vez por día durante 10 días; o cloranfenicol, 25 mg/kg IV cuatro veces por día durante 14 días. Esta terapéutica se debe implementar en toda persona expuesta con una temperatura superior a 38,5°C o expectoración de reciente comienzo. En caso de exposición masiva por ataque terrorista los tratamientos recomendados son: doxiciclina 100 mg por boca dos veces por día, ciprofloxacina 500 mg por boca dos veces por día o cloranfenicol 25 mg/kg cuatro veces por día por boca.

TULAREMIA

La tularemia es causada por una bacteria Gram negativa, facultativa intracelular, inmóvil, de aspecto cocobacilar, la *Francisella tularensis*, que es una de las bacterias con mayor capacidad patogénica, ya que se requiere la inoculación o inhalación de tan solo 10 a 50 organismos para producir la enfermedad. La tularemia es una enfermedad zoonótica de pequeños mamíferos y es transmitida por vectores artrópodos (primariamente garrapatas). La bacteria puede sobrevivir por largos periodos en el suelo, agua y esqueletos de animales. Los humanos pueden infectarse con *F. tularensis* de varios modos, incluyendo la picadura de artrópodos infectivos, la manipulación de tejidos o fluidos de animales infectados, el contacto directo o la ingesta de agua o alimentos contaminados y la inhalación de aerosoles infectivos. Los cazadores y el personal de laboratorio que trabaja con la bacteria están en alto riesgo de desarrollar la enfermedad. No se ha documentado la transmisión de persona a persona.

En teoría, un ataque biológico con tularemia debería realizarse con la forma aerosolizada. La liberación en un área densamente poblada resultaría en el inicio abrupto de un gran número de casos de una enfermedad febril inespecífica comenzando entre tres y cinco días después (periodo de incubación 1 a 14 días) con el desarrollo, en una elevada proporción de casos, de una neumonitis durante los días o semanas siguientes.

Desde el sitio de entrada, la bacteria es ingerida por los macrófagos y transportada a los ganglios regionales. Los órganos preferencialmente afectados son los ganglios linfáticos, pulmón y pleura, hígado, bazo y riñones. Si no se trata, el bacilo inoculado en la piel o en las membranas mucosas se multiplica, se dirige a los ganglios linfáticos donde continúa su multiplicación, y se puede diseminar a cualquier órgano. La bacteriemia es común en la eta-

pa inicial de la infección. La reacción tisular inicial es una necrosis focal, intensamente supurativa, consistente en una gran acumulación de polimorfonucleares, seguida por la invasión de macrófagos, células epitelioides y linfocitos. Las lesiones supurativas se convierten en granulomatosas, con la formación de granulomas con un centro necrótico, en ocasiones con caseosis, rodeado por una lámina de células epitelioides, células gigantes y fibroblastos.

Aunque la diseminación por vía aérea de la *F. tularensis* se debe esperar que produzca principalmente una infección pleuroneumónica, ciertas exposiciones pueden contaminar los ojos, resultando en la tularemia ocular; penetrar la piel lesionada, produciendo la forma ulceroglandular o glandular; o producir una enfermedad orofaríngea con linfadenitis cervical.

El periodo de incubación es de tres a cinco días, dependiendo del tamaño del inóculo. Los pacientes se presentan con el comienzo abrupto de fiebre, escalofríos, cefaleas, disociación temperatura/frecuencia cardíaca, coriza, mal estado general y debilidad. Frecuentemente se presenta tos seca o productiva con dolor subesternal, con o sin signos objetivos de neumonía, tales como esputo purulento, disnea, taquipnea, dolor pleurítico o hemoptisis. En ocasiones existen náuseas, vómitos y diarrea. Pueden existir distintos grados de enrojecimiento de garganta, dolor abdominal, artralgias y mialgias. Si la infección no se trata, se producen anorexia, pérdida de peso y debilidad por periodos de semanas o meses. La enfermedad puede presentarse en una forma úlcero-glandular o neumónica.

La tularemia úlcero-glandular justifica el 85% de los casos naturales, sucediendo a la manipulación de material contaminado o luego de la picadura de un artrópodo infectado. Se presenta como una úlcera cutánea en el sitio de inoculación a los pocos días del inicio de los síntomas. La úlcera dolorosa puede medir de 0,4 a 3 cm. de diámetro y se asocia con linfadenopatías regionales. Los nódulos linfáticos afectados son tensos, y pueden hacerse fluctuantes y supurar. Una minoría de pacientes se presenta con la forma glandular sin signos de compromiso cutáneo.

Las formas oculoglandular y faríngeas constituyen sitios primarios de inoculación; estas formas se asocian con intensa inflamación, edema, hemorragia y formación de granulomas en estos sitios, así como linfadenopatías regionales.

La neumonía tularémica puede ser el resultado de la inhalación de un aerosol contaminado o ser secundaria a la diseminación hematógena desde un sitio distante. La aspiración de un aerosol de *F. tularensis* puede resultar en una enfermedad aguda con signos y síntomas de faringitis, bronquiolitis, pleuroneumonía y compromiso de los ganglios hiliares, acompañada por manifestaciones sistémicas. Una vez establecida, la neumonía tularémica con frecuencia se presenta radiológicamente como una bronconeumonía que involucra uno o más lóbulos. También se pueden observar adenopatías hiliares y derrame pleural. La exposición por inhalación, sin embargo, habitualmente resulta en un cuadro inicial de compromiso sistémico sin signos prominentes del aparato respiratorio.

El término tularemia tifoidea hace referencia a la enfermedad sin linfadenopatía ni signos de puerta de entrada, debiendo diferenciarse de la tularemia por inhalación con compromiso pleuroneumónico. Esta forma

ocurre en el 15% de los casos naturales. El inicio es más abrupto, y el paciente aparece más tóxico, con síntomas gastrointestinales que incluyen postración, dolor abdominal y diarrea acuosa. La neumonía se presenta en el 80% de los casos. A diferencia de la plaga neumónica y del ántrax inhalatorio, la tularemia no deteriora rápidamente el estado respiratorio.

Las distintas formas de tularemia pueden progresar a una forma de neumonía grave y shock séptico, con la necesidad de ventilación mecánica y empleo de vasopresores, aunque son muy pocos los casos reportados de esta evolución en la época postantibiótica. La mortalidad alcanza al 60% en las formas neumónicas no tratadas de la enfermedad. Con tratamiento antibiótico apropiado, la mortalidad es menor del 5%.

En forma característica los cultivos de sangre no son positivos, debido a un mal crecimiento en el medio estándar o a un bajo índice de sospecha. Los organismos, sin embargo, pueden ser recuperados de la sangre, úlceras, exudado conjuntival, esputo y exudado faríngeo. El examen microscópico directo utilizando anticuerpos fluorescentes permite un diagnóstico rápido.

La confirmación de la tularemia se obtiene comúnmente a través de la serología, debido a que los otros métodos son menos sensibles. Se debe obtener suero precoz y tardíamente, para detectar la seroconversión o un aumento significativo en los títulos. El test de aglutinación del suero, descrito por Francis, es aún el método diagnóstico más prevalente y permite un diagnóstico adecuado en la mayoría de los casos. El aumento de los títulos de anticuerpos sólo se produce después de la tercera semana de enfermedad, lo cual demora significativamente el diagnóstico. También se puede utilizar la detección de antígenos, la PCR y el ELISA.

En EE.UU., se ha utilizado una vacuna viva atenuada derivada de una cepa avirulenta para proteger a los individuos que trabajan rutinariamente con *F. tularensis*; sin embargo, esta vacuna no está disponible para el empleo poblacional.

No se requiere el aislamiento de los casos probados de tularemia debido a que no se produce la transmisión interhumana. Se deben aplicar precauciones estándar para el cuidado de los pacientes con lesiones que drenan o neumonía.

La decontaminación del piso y los equipos debe ser llevada a cabo con calor y desinfectantes comunes.

Los tratamientos recomendados en los casos esporádicos de infección con *F. tularensis* son la estreptomocina, 1 g IM dos veces por día, o la gentamicina, 5 mg/kg IV o IM una vez por día durante 10 días. Tratamientos alternativos son la doxiciclina, 200 mg IV dos veces por día durante 14 a 21 días, o la ciprofloxacina, 400 mg IV dos veces por día durante 10 días o la levofloxacina 500 mg IV una vez por día. Algunos autores recomiendan prolongar el tratamiento por 14 días, como en el caso de otros patógenos intracelulares. En presencia de un ataque masivo, las alternativas recomendadas son la doxiciclina 100 mg dos veces por día por vía oral, o la ciprofloxacina 500 mg dos veces por día por vía oral.

FIEBRES HEMORRÁGICAS VIRALES

Los síndromes de fiebres hemorrágicas virales (SFHV) se caracterizan por la presencia de una enfermedad febril aguda caracterizada por mal estado general, postración, signos generalizados de aumento de la permeabilidad vascular, y anormalidades de la regulación circulatoria. Generalmente existen manifestaciones hemorrágicas, especialmente en los pacientes más graves, pero ello no produce hemorragias que comprometen la vida. Los signos se producen como consecuencia del daño del endotelio vascular y son un índice de la gravedad particular de la enfermedad en órganos específicos.

Los agentes virales que producen los SFHV son diversos desde el punto de vista taxonómico (Tabla 114/14). Se trata de virus ARN transmitidos a los humanos mediante el contacto con reservorios animales o vectores artrópodos. Los SFHV son infecciones naturales que se encuentran circunscriptas a determinados ámbitos geográficos. El advenimiento reciente de los viajes en avión, así como el incremento en la población, ha aumentado la oportunidad para que los humanos contraigan estas infecciones.

Los agentes de los SFHV son altamente infectivos por aerosolización, y muchos son estables en los aerosoles respirables. Ello hace que satisfagan al menos un criterio para convertirse en armas biológicas, y muchos tienen el potencial de cumplir otros criterios: replicación fácil en cultivos celulares, producción de enfermedades graves y

Tabla 114/14.- Fiebres hemorrágicas virales reconocidas en el humano (Jahrling P.)

Familia viral	Enfermedad (virus)	Distribución natural	Fuente de infección	Incubación (días)
<i>Arenaviridae</i>				
Arenavirus	Fiebre de Lassa	Africa	Roedores	5-16
	FE argentina (Junín)	Sud América	Roedores	7-14
	FE boliviana (Machupo)	Sud América	Roedores	9-15
	FE brasilera (Sabia)	Sud América	Roedores	7-14
	FE venezolana (Guanarito)	Sud América	Roedores	7-14
<i>Bunyaviridae</i>				
Flebovirus	Fiebre del Valle Rift	Africa	Mosquito	2-15
Nairovirus	FE Crimea-Congo	Europa, Asia, Africa	Garrapata	3-12
Hantavirus	Síndromes Hanta (Hantaan y otros)	Asia, Europa, Sud América	Roedores	9-35
<i>Filoviridae</i>				
Filovirus	Marburg y Ebola	Africa	Desconocido	3-16
<i>Flaviviridae</i>				
Flavivirus	Fiebre amarilla	Africa tropical, Sud América	Mosquito	3-6
	Dengue	Asia, América, Africa	Mosquito	3-5
	Enfermedad Kyasanur	India	Garrapata	3-8
	FE Omsk	Union Soviética	Garrapata	3-8

posibilidad de amplia diseminación.

Epidemiología

Los agentes de los SFHV son grupos taxonómicamente diversos de virus ARN cuyas características principales se indican en la Tabla 114/14. Cuatro familias de virus son capaces de producir SFHV: *Arenaviridae*, *Bunyaviridae*, *Filoviridae* y *Flaviviridae*. A pesar de su diversidad, estos virus comparten algunas características comunes. Son virus ARN simples, y tienen una cubierta lipídica. Ello los hace relativamente susceptibles a los detergentes y a los ambientes de bajo pH. Por el contrario, son muy estables a pH neutro, especialmente si existen proteínas. Ello los hace estables en sangre por largos periodos.

Estos virus tienden a ser estables y altamente infectivos como partículas aerosolizables. Esta característica es de gran significación no sólo en el ciclo de transmisión natural de los arenavirus y bunyavirus (de los roedores al hombre) sino que también los hace riesgosos por la posibilidad de transmisión nosocomial. Como grupo, estos virus están unidos a la ecología de sus vectores y reservorios, ya sean roedores o artrópodos. En este sentido, la mayoría de los reservorios tienden a ser rurales, y la historia de los pacientes de permanencia en un ámbito rural es un factor importante para establecer el diagnóstico. La transmisión interhumana es posible, pero es improbable que se produzcan pandemias.

Arenaviridae. Los arenavirus se clasifican en grupos del Viejo Mundo y del Nuevo Mundo. Todos los arenavirus se mantienen en la naturaleza por una larga asociación con un reservorio roedor. Los roedores transmiten el virus a los humanos, y los brotes en general están relacionados con cierta perturbación en el ecosistema que pone al humano en contacto con los roedores.

El virus Lassa produce la Fiebre de Lassa, una enfermedad febril del Africa Oriental, donde se asocia con el 10 al 15% de las admisiones de adultos febriles al hospital, y alrededor del 40% de las muertes no quirúrgicas. En adición, la Fiebre de Lassa es una enfermedad pediátrica y una causa de alta mortalidad en la mujer embarazada. La mayoría de estas infecciones surgen del contacto con el roedor reservorio, *Mastomys natalensis*.

El virus de Junín produce la Fiebre hemorrágica argentina, cuyo reservorio es el *Calomys colosus*, estando asociado con la actividad agrícola en la pampa húmeda argentina. En Bolivia, el virus Machupo es el agente asociado con la Fiebre hemorrágica boliviana, una enfermedad que produjo un brote en 1960 y casos esporádicos subsecuentes. El virus Guanarito es un nuevo arenavirus que ha producido diversos brotes en Venezuela a partir de 1989. Más recientemente, otro arenavirus, el Savia, se asoció con infecciones fatales en Brasil.

Bunyaviridae. Dentro de los bunyavirus, un patógeno humano importante es el flebovirus productor de la Fiebre del Valle del Rift. Esta enfermedad africana está asociada frecuentemente con un aumento inusual de la población de mosquitos. La fiebre del Valle del Rift también es una enfermedad del ganado doméstico, y las infecciones en humanos son el resultado del contacto con sangre infectada.

Un nairovirus, el productor de la Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, es transportado por las garrapatas, y recientemente se ha asociado con un SFHV particularmente severo en Europa, Africa y Asia. La enfermedad frecuentemente produce un brote pequeño, centrado en

un hospital, debido a la hemorragia copiosa que produce y a la naturaleza altamente infectiva de este virus a través de la vía aspirativa.

Los Hantavirus, a diferencia de otros bunyavirus, no se transmiten por artrópodos infectados, sino que infectan al hombre por contacto con roedores infectados y sus excretas. La enfermedad por Hantavirus fue descrita antes de la Segunda Guerra Mundial en Manchuria y luego en las tropas de las Naciones Unidas durante la Guerra de Corea, donde se conoció como Fiebre hemorrágica coreana. El virus prototipo de este grupo, el Hantaan, es la causa de la Fiebre hemorrágica coreana así como de la forma severa de fiebre hemorrágica con síndrome renal. El virus Hantaan tiene como reservorio natural el ratón de campo, *Apodemus agrarius*.

El Hantaan virus está activo en Corea, Japón y China. El virus de Seúl produce una forma leve de síndrome renal, y puede distribuirse mundialmente. Existen otros hantavirus relacionados con enfermedad renal. Recientemente, se ha descrito la forma cardiopulmonar de enfermedad por Hantavirus, en EE.UU., y diversos países de América del Sur (ya descrito en este capítulo).

Filoviridae. Los filovirus incluyen los agentes causales de las fiebres hemorrágicas de Ebola y de Marburg. Estos filovirus son de apariencia muy exótica cuando se observan por microscopía electrónica. El virus de Marburg fue reconocido en 1967 cuando una epidemia letal de SFHV se produjo en Marburg, Alemania, en trabajadores de laboratorio expuestos a la sangre y tejidos de monos africanos que habían sido importados de Uganda. Se produjo una transmisión secundaria al personal médico y familiares de las víctimas. En total se infectaron 31 pacientes, de los cuales murieron nueve. El virus de Marburg se asocia con casos esporádicos y fatales en residentes y viajeros en el sudeste africano.

El virus Ebola está relacionado con el virus de Marburg; se reconoció inicialmente en asociación con brotes explosivos que ocurrieron en forma simultánea en 1976 en pequeñas comunidades en Zaire y Sudán. Se produjo una transmisión secundaria significativa por el uso de material no esterilizado. A partir de allí han surgido casos esporádicos en distintos países, incluyendo EE.UU. Es poco lo que se conoce de la historia natural de los filovirus.

Flaviviridae. Los flavivirus incluyen los agentes de la Fiebre amarilla, encontrada en el Africa tropical y en Sudamérica; y del dengue, distribuido en América, Asia y Africa. Ambos son transmitidos por los mosquitos.

Cuadro clínico

Los agentes productores de SFHV producen enfermedades de gravedad variable en los individuos infectados. La naturaleza exacta de la enfermedad depende de la virulencia del virus y de las características de la cepa, rutas de exposición, dosis y factores del huésped. Por ejemplo, el dengue se observa en pacientes expuestos previamente a serotipos heterólogos del virus. El órgano blanco en los SFHV es el lecho vascular; por lo que el hallazgo clínico dominante habitualmente es la consecuencia del daño microvascular y los cambios en la permeabilidad vascular. Los síntomas de presentación son fiebre, mialgias y postración; el examen clínico sólo revela inyección conjuntival, hipotensión, rash y hemorragia petequiral. En el periodo de estado, los pacientes pueden presentar shock y sangrado generalizado por las membranas mucosas, y

en general se evidencian signos de compromiso neurológico, hematopoyético y/o pulmonar. El compromiso hepático es común, pero el cuadro clínico dominado por la ictericia y otras evidencias de fallo hepático se observa sólo en un pequeño porcentaje de pacientes con Fiebre del Valle del Rift, Fiebre hemorrágica Crimea-Congo, Fiebre de Marburg, Fiebre hemorrágica de Ebola y Fiebre amarilla. La falla renal es proporcional al compromiso cardiovascular, excepto en las infecciones por Hantavirus, en la cual es parte integral del cuadro clínico. La mortalidad de los SFHV varía entre el 5 y el 20% en los casos reconocidos. La Fiebre de Ebola puede alcanzar una mortalidad del 90%.

Las características clínicas de los distintos SFHV son variables. Los pacientes con fiebre de Lassa tienen pocas manifestaciones hemorrágicas y pocas complicaciones neurológicas, que ocurren sólo en forma tardía y en los pacientes más graves. La sordera es una secuela frecuente de la forma severa de la enfermedad. En los arenavirus sudamericanos, las manifestaciones neurológicas y hemorrágicas son mucho más prominentes. El virus del Valle del Rift es primariamente hepatotrópico, la enfermedad hemorrágica sólo se ve en algunos casos. La fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, por su parte, se asocia con coagulación intravascular diseminada severa; y como el sangrado se produce en la fase infectiva de la enfermedad, el contacto con la sangre es particularmente riesgoso, habiéndose descrito varios brotes nosocomiales. Ya se describieron las características de la enfermedad cardiopulmonar por Hantavirus.

Dentro de los flavivirus, el virus de la Fiebre amarilla es hepatotrópico, se han descrito hemorragias digestivas graves asociadas con esta enfermedad. Los pacientes con Fiebre amarilla desarrollan un cuadro similar al Síndrome hepatorenal. El dengue es particularmente grave en niños, asumiéndose que las manifestaciones clínicas resultan de un mecanismo inmunopatológico desencadenado por infecciones secuenciales con diferentes serotipos del virus. Rara vez el virus del dengue puede producir fiebre hemorrágica en adultos y en primoinfecciones.

Diagnóstico

La distribución natural y la circulación de los SFHV está restringida geográficamente y ligada a la ecología de las especies reservorio y vectores. Por ello, se debe tener un alto índice de sospecha y establecer una detallada historia de residencia y viajes para establecer el diagnóstico de enfermedades producidas por los virus productores de los SFHV. Los pacientes con infecciones por arenavirus y hantavirus generalmente recuerdan haber estado en contacto con roedores durante el periodo de incubación.

Los hallazgos de laboratorio pueden ser de utilidad, aunque varían de enfermedad en enfermedad. La leucopenia puede ser sugestiva, pero en algunos pacientes, el recuento de glóbulos blancos puede ser normal o aun estar elevado. La trombocitopenia es un componente de muchos SFHV, pero su magnitud es variable. La proteinuria o la hematuria son comunes en los SFHV, y su ausencia prácticamente descarta la Fiebre hemorrágica argentina, la Fiebre hemorrágica boliviana y las infecciones por Hantavirus. El hematocrito generalmente está aumentado como consecuencia del síndrome de pérdida capilar. Las enzimas hepáticas frecuentemente están elevadas.

El diagnóstico definitivo en un caso individual se basa en el reconocimiento viral específico. Muchos pacientes

tienen viremia detectable a la presentación. Pueden ser detectados e identificados los virus infectivos o antígenos virales por una serie de estudios utilizando suero fresco o congelado. Puede ser evidenciada la respuesta de anticuerpos IgM mediante exámenes de ELISA durante la fase aguda de la enfermedad, así como la respectiva seroconversión en el tiempo. Se deben tomar precauciones apropiadas en la colección, manipuleo, transporte y procesamiento de las muestras diagnósticas, para evitar infecciones hospitalarias.

Tratamiento

Los pacientes con SFHV requieren una estricta supervisión, y algunos deben ser ingresados a terapia intensiva. Debido a que la patogénesis de los SFHV no es totalmente conocida y es limitada la disponibilidad de drogas antivirales específicas, el tratamiento es en gran parte de soporte. El cuidado es esencialmente el mismo que el convencional que se brinda a pacientes con otras causas de fallo multisistémico. El desafío es proveer el soporte adecuado minimizando el riesgo de infección a otros pacientes y al personal médico.

El manejo de la hipotensión y del shock es dificultoso. Los pacientes generalmente están deshidratados por calor, fiebre, anorexia, vómitos y diarreas. Presentan pérdidas del volumen intravascular a través de hemorragias o aumento de la permeabilidad vascular. Sin embargo, estos pacientes generalmente responden mal al aporte de fluidos y rápidamente pueden desarrollar edema pulmonar, posiblemente debido a la presencia de fallo cardiaco asociado y aumento de la permeabilidad vascular pulmonar. Aunque no han sido evaluadas críticamente en estos enfermos, la dopamina y la noradrenalina podrían ser drogas de elección para el tratamiento de la vasodilatación sistémica.

El manejo del sangrado es controvertido. Observaciones clínicas no controladas soportan la administración de plasma fresco congelado, concentrados de factores de coagulación y plaquetas, así como el empleo precoz de heparina para la profilaxis de la CID. En ausencia de evidencias definitivas, las manifestaciones hemorrágicas leves no deben ser tratadas. La hemorragia severa hace necesario el empleo de un reemplazo apropiado de sangre o plasma.

La ribavirina es un nucleósido con amplias propiedades antivirales, y se ha demostrado de valor en algunos SFHV. La ribavirina reduce la mortalidad por Fiebre de Lassa en pacientes de alto riesgo, para los cuales se aconseja un tratamiento inicial con ribavirina 30 mg/kg por vía IV, seguido por 15 mg/kg cada seis horas por cuatro días, y luego 7,5 mg/kg cada ocho horas por seis días más. El tratamiento es más efectivo si se inicia dentro de los siete días del inicio de los síntomas. Los únicos efectos colaterales significativos de la droga son la anemia e hiperbilirrubinemia relacionados con hemólisis, y un bloqueo reversible de la eritropoyesis. La droga está siendo utilizada en otros SFHV, incluyendo la Fiebre hemorrágica argentina, las infecciones por Hantavirus y la fiebre del Valle del Rift. La droga es inefectiva contra filovirus y flavivirus.

La inmunización pasiva tiene un lugar en el tratamiento de ciertos SFHV. La Fiebre hemorrágica argentina responde al tratamiento con dos o más unidades de plasma de convaleciente que presenten una adecuada cantidad de anticuerpos neutralizantes, siempre que se administren

dentro de los ocho días del inicio de la enfermedad. La inmunización pasiva también es útil en el tratamiento de la Fiebre hemorrágica boliviana.

En el futuro, anticuerpos monoclonales diseñados por recombinación pueden estar disponibles para la inmunización pasiva específica contra los agentes productores de SFHV.

La única vacuna establecida y aceptada contra las infecciones virales hemorrágicas es la vacuna contra el virus de la Fiebre amarilla, cuya aplicación es mandatoria para viajeros que se dirigen a áreas endémicas de África y Sudamérica. Para la profilaxis contra la Fiebre hemorrágica argentina, se dispone de una vacuna a virus vivos atenuados (Candid), desarrollada en Argentina y disponible en nuestro país.

BIBLIOGRAFÍA

- Binkley C., Cinti S., Simeone D.: Bacillus anthracis as an agent of bioterrorism: a review emphasizing surgical treatment. *Ann Surg* 236:9-2002
- Bogucki S., Weir S.: Pulmonary manifestations of intentionally released chemical and biological agents. *Clin Chest Med* 23:777-2002
- CDC: Investigation of anthrax associated with intentional exposure and interim public health guidelines. *MMWR* 50:889-2001
- CDC: Investigation of bioterrorism-related anthrax and interim guidelines for clinical evaluation of persons with possible anthrax. *MMWR* 50:941-2001
- Chang M., Glynn M., Groseclose S.: Endemic, notifiable bioterrorism related diseases, United States, 1992-1999. *Emerg Infect Dis* 9:556-2003
- Cleri D., Ricketti A., Porwancher R.: Viral hemorrhagic fevers: current status of endemic disease and strategies for control. *Infect Dis Clin N Am* 20:359-2006
- Cook R., Ashton R., Aughenbaugh G.: Septic pulmonary embolism. *Chest* 128:162-2005
- Cunha B.: Anthrax, tularemia, plague, ebola or smallpox as agents of bioterrorism: recognition in the emergency room. *Clin Microbiol Infect* 8:489-2002
- Daya M., Nakamura Y.: Pulmonary disease from biological agents: anthrax, plague, Q fever, and tularemia. *Crit Care Clin* 21:747-2005
- Dennis D., Inglesby T., Henderson D.: for the Working Group on Civilian Biodefense: Tularemia as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA* 285:2763-2001
- Eachempati S., Flomenbaum N., Barie P.: Biological warfare: current concerns for the health care provider. *J Trauma* 52:179-2002
- Eliasson H., Broman T., Forsman M.: Tularemia: current epidemiology and disease management. *Infect Dis Clin N Am* 20:289-2006
- Fidler D.: The malevolent use of microbes and the rule of law: legal challenges presented by bioterrorism. *Clin Infect Dis* 33:686-2001
- Henderson D., Inglesby T., Bartlett J. for the Working Group on Civilian Biodefense: Smallpox as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA* 281:2127-1999
- Inglesby T., Henderson D., Bartlett J., for the Working Group on Civilian Biodefense: Anthrax as a biological weapon. *JAMA* 281:1735-1999
- Inglesby T., Dennis D., Henderson D. for the Working Group on Civilian Biodefense: Plague as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA* 283:2281-2000
- Jahrling P.: Viral hemorrhagic fevers. En *Textbook of military medicine*, Vol 1. Falls Church (VA): Office of the Surgeon General, 1989
- Jernigan D., Raghunathan P., Bell B., and the National Anthrax Epidemiologic Investigation Team: Investigation of bioterrorism-related anthrax, United States, 2001: epidemiologic findings. *Emerg Infect Dis* 8:1019-2002
- Karwa M., Bronzert P., Kvetan V.: Bioterrorism and critical care. *Crit*

- Care Clin* 19:279-2003
- Karwa M., Currie B., Kvetan V.: Bioterrorism: preparing for the impossible or the improbable. *Crit Care Med* 33: Suppl 1: S75-2005
- Koirala J.: Plague: disease, management, and recognition of act of terrorism. *Infect Dis Clin N Am* 20:273-2006
- Marik P., Bowles S.: Management of patients exposed to biological and chemical warfare agents. *J Intens Care Med* 17:147-2002
- Pappas G., Panagopoulou P., Christou L.: Category B potential bioterrorism agents: bacteria, viruses, toxins, and foodborne and waterborne pathogens. *Infect Dis Clin N Am* 20:395-2006
- Pavlin J., Gilchrist M., Osweiler G.: Diagnostic analyses of biological agent-caused syndromes: laboratory and technical assistance. *Emerg Med Clin N Am* 20:331-2002
- Piggott D.: Hemorrhagic fever viruses. *Crit Care Clin* 21:765-2005
- Tegnell A., Wahren B., Elgh F.: Smallpox: eradicated, but a growing terror threat. *Clin Microbiol Infect* 8:504-2002

CAPÍTULO 115

Enfermedades producidas por neurotoxinas

DRES. JORGE A. SAN JUAN, OSCAR A. VILLAR,
HÉCTOR M. PERELMUTTER Y ROBERTO L. GONZÁLEZ

TÉTANOS

Etiología

El agente etiológico del tétanos es el *Clostridium tetanii*, bacilo Gram positivo esporulado, anaerobio estricto.

El *Clostridium tetanii* está distribuido en forma universal en todos los suelos. La bacteria presenta dos fases: una de resistencia, esporulada, en el medio ambiente y otra infectante o vegetativa. El pasaje de una forma a otra está condicionado por la disminución del potencial redox en el medio en que se encuentra la espora, siendo dicho descenso un hecho fundamental que permite el pasaje a la forma vegetativa, única productora de la toxina.

Epidemiología

En el mundo se denuncian alrededor de 1.000.000 de casos de tétanos por año, lo que es indicativo de la persistencia de esta grave enfermedad. Paradójicamente, hace más de 100 años que fue descrita la eficacia absoluta de la vacunación para su prevención, pese a lo cual, aún en la actualidad, el número de casos es elevado.

Muchos autores consideran que el tétanos es "una enfermedad inexcusable en los países occidentales, completamente prevenible por la inmunización de rutina en los niños y la revacunación en los adultos".

Puerta de entrada

El *Clostridium tetanii* penetra en el 65% de los casos por heridas cutáneo-mucosas, la mayoría de las cuales son de poca envergadura, al punto que en general no son jerarquizadas por el paciente, quien no requiere atención mé-

dica. De tal forma, la herida y su contaminación quedan libradas a la evolución natural. Los esporos pueden sobrevivir en el organismo meses o años y causar enfermedad en forma tardía, luego que un trauma menor cambia las condiciones locales.

Otras puertas de entrada, consideradas de alto riesgo, incluyen las quemaduras, las heridas quirúrgicas, las lesiones en los traumatizados, las maniobras abortivas, las inyecciones intramusculares, las inyecciones en adictos intravenosos y las heridas del cordón umbilical. Estas lesiones se consideran de alto riesgo por cuanto en general producen formas más graves de enfermedad, con una elevada mortalidad.

Fisiopatología

La bacteria, en su forma vegetativa, produce una toxina que es la responsable de la enfermedad. La toxina tetánica está constituida por dos unidades, la tetanoespasmina, verdadera toxina tetánica responsable de la sintomatología, y la tetanolisina, con actividad de hemolisina, y de la cual se desconoce su rol en la enfermedad.

La tetanoespasmina entra al sistema nervioso central desde el sitio de inoculación a través de la unión neuromuscular de una neurona motora alfa. La toxina también se puede difundir por vía hematogena desde el sitio inicial de producción hacia otras uniones mioneurales a través del organismo. Una vez en el interior de la fibra nerviosa, avanza por transporte axonal retrógrado a una velocidad de 75-250 mm/día hacia el cuerpo celular de la motoneurona dentro de la médula espinal y el tronco encefálico. Dependiendo de la longitud del nervio, este proceso toma entre dos y 14 días.

En el sistema nervioso central, la toxina difunde en los espacios extracelulares y pasa transinápticamente a otras neuronas, en particular las neuronas presinápticas inhibitorias. La toxina previene la liberación de los neurotransmisores inhibitorios glicina y GABA desde estas neuronas. Con la interrupción de los impulsos inhibitorios, aumenta el potencial de acción de reposo de la neurona motora, resultando en contracción muscular y rigidez, evidenciados por la contracción simultánea y sostenida de los músculos agonistas y antagonistas, característico del tétanos (espasmo tetánico). La tetanoespasmina también puede producir, en el tétanos severo, una contracción muscular espontánea en ausencia de un potencial de acción nervioso aferente.

La tetanoespasmina también tiene un efecto desinhibitorio sobre el sistema nervioso autónomo. El estado hipersimpático más comúnmente observado es causado por la pérdida del control inhibitorio de la secreción de catecolaminas por la médula adrenal a nivel espinal.

El efecto de la toxina parece ser permanente. La recuperación requiere de la eliminación de la terminación nerviosa y la formación de una nueva sinapsis, proceso que en general toma cuatro semanas.

Cuadro clínico y clasificación

La clasificación del tétanos se establece en base al tiempo de presentación de los síntomas en relación al momento probable de la inoculación, y a la progresión de la sintomatología (Tabla 115/1).

El *tétanos subagudo* presenta un período de incubación de 12 o más días desde el momento de la lesión hasta la aparición del trismus, que constituye la primera manifestación clínica. Habitualmente tiene un período de generalización de alrededor de 48 horas o más. Este período de generalización es el que transcurre desde la presencia del trismus hasta la aparición de contracturas en otros grupos musculares. En general, estos pacientes no suelen tener contracturas clónicas espontáneamente ni ante la estimulación. En algunos casos, éstas son muy aisladas y fácilmente controlables.

El *tétanos agudo* presenta un período de incubación que oscila entre seis y 11 días. El proceso de generalización se lleva a cabo entre 24 y 48 horas, existiendo habitualmente contracturas clónicas espontáneas o desencadenadas por la estimulación.

El *tétanos sobreagudo* presenta un período de incubación corto, que oscila entre uno y cinco días. Generalmente transcurren menos de 24 horas entre el trismus y la generalización. Esta forma presenta una elevada frecuencia de contracturas clónicas, muchas veces espontáneas. La presencia de contracturas subintrales y de opistótonos es característica de esta forma clínica.

Además de esta clasificación basada en el carácter evolutivo y la gravedad del proceso, también se han descrito en el tétanos dos formas clínicas en función de su extensión, conocidas como forma localizada y forma generalizada. Por último, existe una forma que afecta al neonato, el *tétanos neonatorum*.

La *forma localizada* es aquella que se manifiesta en un grupo muscular definido y que no compromete al resto del organismo. Esta forma es característica de los pacientes con vacunación previa incompleta, lo cual permite limitar la enfermedad. El trismus, consecuencia de la contractura de los músculos maseteros, puede o no estar presente, no siendo frecuente. Las formas localizadas pueden afectar la cabeza, dando origen a la forma cefálica, y los miembros.

El tétanos cefálico generalmente está relacionado con lesiones localizadas en la región de la cara o con una otitis media crónica, y se suele manifestar por el compromiso de alguno de los nervios craneales, incluyendo el III, IV, VII, IX, X y XII. El par más frecuentemente afectado es el facial (VII). Rara vez se afectan los músculos extraoculares, produciendo el tétanos oftalmopléjico. La forma de afectación de los miembros se limita a sólo un miembro, en general en relación con una lesión distal. Las formas localizadas en general son de buen pronóstico, no requiriendo más que medidas de sostén y observación.

Tabla 115/1. Clasificación del tétanos.

Forma clínica	Período de incubación	Período de generalización	Presencia	Contracturas Clónicas		Frecuencia
				Intensidad	Aparición	
SUBAGUDO	12 o más días	Más de 48 hs.	No	-	-	-
AGUDO	6-11 días	24-48 horas	Sí	+ y ++	Espontánea o provocada	Baja
SOBRE-AGUDO	1 a 5 días	Menos de 24 horas	Sí	++ y +++	Espontánea o provocada	Alta

El *tétanos generalizado* es la forma más grave, presentando una elevada incidencia de complicaciones y un largo período de internación. La forma característica de comienzo de la enfermedad es la aparición del trismus. El trismus es el resultado de la contractura sostenida de la musculatura facial y del cuello, es irreductible y da origen a la característica risa sardónica. La irreductibilidad, la aparición en forma espontánea y la ausencia de dolor permiten diferenciar el trismus del *tétanos* del producido por otras patologías.

Otro hallazgo clínico frecuente y de gran importancia por su gravedad es el espasmo laríngeo. El mismo es el resultado de la contractura de la musculatura laríngea, y puede conducir a la muerte por asfixia. Puede aparecer en forma brusca, y es característico del *tétanos*. La risa sardónica, de rara observación, es el resultado de la contracción sostenida y la rigidez de los músculos faciales.

En la forma más grave del compromiso generalizado, el paciente se presenta en opistótonos, con contractura clónica en flexión de los miembros superiores y en extensión de los inferiores, asociado a contractura de la musculatura paravertebral. En ocasiones el proceso es subintrante, con una repetición secuencial del proceso de contracción.

En el *tétanos* generalizado puede aparecer un síndrome hiperadrenérgico caracterizado por la presencia de hipertensión lábil, taquicardia, taquipnea, fiebre, vasoconstricción periférica, sudoración profusa y arritmias cardíacas. Es producido por el aumento de la secreción de catecolaminas, lo que hace que el proceso pueda simular un feocromocitoma. Estas manifestaciones vegetativas pueden poner en riesgo la vida del paciente. La muerte súbita puede ser el efecto terminal de estos episodios. Las manifestaciones parasimpáticas de la disfunción autonómica, tales como la bradicardia y la hipotensión, pueden ocurrir, pero son raras.

El *tétanos neonatorum* ocurre habitualmente en países en desarrollo, donde se carece de programas de vacunación y donde existen pobres condiciones de control obstétrico. El mismo se asocia con la contaminación del cordón umbilical en el nacimiento, en madres no vacunadas o inadecuadamente vacunadas. El proceso comúnmente se produce dentro de los diez días del nacimiento y en general cuando se reconoce ya se ha generalizado. Se manifiesta por debilidad generalizada, incapacidad de succionar e irritabilidad. Con la progresión de la enfermedad el neonato presenta rigidez con espasmos intermitentes, resultando en la característica postura en opistótonos. El *tétanos neonatorum* tiene un mal pronóstico, aun en los sobrevivientes, ya que comúnmente se complica con retardo de crecimiento y mental.

En la División Terapia Intensiva del Hospital Muñiz de Buenos Aires se asistieron, entre los años 1979 y 1997, 574 pacientes con *tétanos*, de los cuales 568 (98,9%) presentaron la forma generalizada, y solamente 6 (1,1%), la forma localizada de la enfermedad. De los pacientes con *tétanos* generalizado, 237 presentaron la forma sobreaguda, 166 la forma aguda y 165 la forma subaguda. Hubo cuatro *tétanos* exclusivamente cefálicos y dos con afectación de los miembros.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico del *tétanos* es clínico, basado en la historia y en el examen físico. El *Clostridium* se puede recuperar de la herida en menos del 30% de los casos, pero aun así, el hallazgo del microorganismo no prueba el diagnóstico,

ya que el mismo puede ser parte de la flora de las heridas. Una historia de adecuada inmunización, o un nivel de anticuerpos séricos de más de 0,01 UI/ml hacen el diagnóstico muy improbable.

Es habitual que el *tétanos* se inicie con el trismus, el cual puede persistir horas o días como manifestación única. En estos casos es necesario establecer el diagnóstico diferencial con múltiples otras patologías, que incluyen los flemones de la cavidad oral o de los espacios periorales, la artritis de la articulación temporomandibular, los traumatismos de la cara o la intoxicación por metoclopramida. Como ya se destacó, el trismus del *tétanos* se caracteriza por ser irreductible, aparecer en forma espontánea y ser indoloro.

Cuando el paciente se presenta con una forma generalizada, es necesario establecer el diagnóstico diferencial con muchos otros procesos patológicos, incluyendo episodios de histeria, crisis de tetania por hipocalcemia, rabia, abdomen agudo, meningoencefalitis, parálisis facial, etc. Cada uno de estos procesos presenta antecedentes y características clínicas particulares. Como datos distintivos que ayudan a establecer el diagnóstico de *tétanos* se debe recordar que ésta es una enfermedad que cursa sin fiebre, excepto que existan infecciones agregadas o un gran componente vegetativo; y que el paciente está lúcido durante el padecimiento.

Complicaciones

Las complicaciones respiratorias, tales como neumonía, neumotórax, embolismo pulmonar y atelectasias, son causas comunes de morbilidad en los pacientes con *tétanos*. La insuficiencia respiratoria aguda se produce precozmente en el curso de la enfermedad. En efecto, la insuficiencia respiratoria fue la causa principal de muerte en pacientes con *tétanos* antes del uso de los agentes bloqueantes neuromusculares y la ventilación mecánica. La lesión hipóxica del sistema nervioso central es una consecuencia potencialmente grave de la falla respiratoria.

En la actualidad, el fallo hemodinámico producido por la inestabilidad autonómica y las infecciones nosocomiales son las causas mayores de mortalidad en los pacientes que son tratados en terapia intensiva. El paro cardíaco imprevisto, causado por hiperactividad adrenérgica, es una complicación relativamente frecuente. Los ancianos tienen un alto riesgo de presentar infarto de miocardio debido a la combinación de aterosclerosis e hiperactividad autonómica.

Los espasmos musculares del *tétanos* pueden asociarse con rabdomiólisis, que resulta en hipercalemia y fallo renal agudo. Los espasmos musculares pueden ser tan severos que pueden producir fracturas vertebrales, en particular en ancianos con osteoporosis preexistente.

Las complicaciones gastrointestinales pueden incluir íleo y úlceras gástricas. La hemorragia digestiva por erosiones gástricas es frecuente, por lo que estos enfermos deben recibir profilaxis adecuada.

Profilaxis

El uso difundido de la profilaxis ha resultado en una declinación significativa de la incidencia de esta enfermedad. Se recomienda que la inmunización primaria sea iniciada durante la infancia con la inyección intramuscular de DTaP a los dos, cuatro, seis y 15 meses de edad, con un refuerzo a los 4-6 años. Se deben realizar refuerzos adicionales con toxoide tetánico cada 10 años, después

de la última dosis. En adultos y niños de más de siete años, la primera vacunación se debe realizar con toxoide tetánico intramuscular. La segunda dosis se administrará cuatro a ocho semanas después, y la tercera dosis seis a 12 meses después de la segunda dosis.

En todo paciente con una lesión traumática es imperativo efectuar una adecuada profilaxis antitetánica, siguiendo el esquema propuesto en el Programa Nacional de Vacunación -2003- (Tabla 115/2). El mismo se basa en el tipo de herida y las características de la inmunización previa.

Pronóstico

El curso de la enfermedad puede ser prolongado, uno o dos meses o aún más. Los espasmos habitualmente disminuyen luego de 14 días y se resuelven en las próximas semanas. Puede persistir la rigidez por períodos prolongados, pero la recuperación completa es de regla en los casos no complicados. Se han establecido varios escores pronósticos en el tétanos, siendo los más conocidos el Escore pronóstico de Dakar (Tabla 115/3) y el Escore pronóstico de Udwardia (Tabla 115/4).

Es frecuente que estos pacientes presenten diversos tipos de complicaciones. En la serie del Hospital Muñiz de Buenos Aires, sobre 447 pacientes evaluados, se reconocieron complicaciones infecciosas en 335 (75%), de las cuales la neumonía nosocomial fue la más frecuente, afectando a 208 pacientes (62%), seguida por sepsis sistémica, infección por catéter e infección urinaria. Las complicaciones no infecciosas afectaron a 112 pacientes, incluyendo arritmias cardíacas (62), síndrome hiperadrenérgico (28), síndrome de distress respiratorio del adulto (20) e infarto agudo de miocardio (2). Muchas de estas complicaciones pueden ser evitadas con el empleo de adecuadas medidas de control de infecciones, administración de anticoagulantes, profilaxis de úlceras por decúbito, profilaxis de sangrado digestivo, etcétera.

En la División de Terapia Intensiva del Hospital Muñiz de Buenos Aires se asistieron, entre los años 1979 y 1997, 574 pacientes con diagnóstico de tétanos. La mortalidad global fue del 51%.

Tratamiento

Los pacientes con tétanos deben recibir asistencia médica en una Unidad de Terapia Intensiva con entrenamiento en pacientes con patología neuromuscular. Si bien esta enfermedad tiene un tratamiento específico, la evolución y el pronóstico están signados por la insuficiencia respiratoria, los trastornos vegetativos y las posibles complicaciones. Trujillo y col. comprobaron que la asistencia de los pacientes con tétanos en UTI disminuye la mortalidad del 44% al 15%.

Los objetivos del tratamiento del tétanos incluyen

seis ítems principales: 1) estabilización de la vía aérea y de la ventilación, 2) control de los espasmos musculares, 3) neutralización de la toxina libre, 4) erradicación de la fuente de producción de toxina, 5) control de la inestabilidad autonómica, y 6) cuidado de soporte general.

Como en cualquier paciente crítico, la evaluación de la vía aérea y de la ventilación debe ser la primera prioridad. En las formas agudas y sobreagudas de la enfermedad, es habitual que se requiera asistencia respiratoria mecánica. La misma se puede proveer por intubación orotraqueal o por traqueostomía, siendo preferible en esta patología la última por la presencia habitual de trismus. La técnica de asistencia respiratoria no difiere de la indicada para otras enfermedades neuromusculares.

El tratamiento sintomático está destinado a combatir las contracturas musculares y en caso necesario, a realizar apoyo de la ventilación. Para disminuir el riesgo de precipitar espasmos, la habitación del paciente debe estar tan quieta y oscura como sea posible, y las manipulaciones deben ser minimizadas, incluyendo la eliminación de los procedimientos de rutina innecesarios. Las benzodiazepinas son las drogas principales para el tratamiento de los espasmos musculares y la rigidez. Tienen la ventaja de proveer efectos sedantes, amnésicos y ansiolíticos. Ejercen sus efectos sobre el sistema GABA-érgico, aumentando la afinidad y eficacia del receptor sobre sus ligandos. Estos pacientes en general requieren dosis elevadas para lograr el control de los espasmos. Las drogas utilizadas fueron el diazepam y el loracepan, y en la actualidad el midazolam, que es soluble en agua y no requiere solvente. Debido a su vida media corta, el midazolam debe ser administrado por infusión continua.

En pacientes con formas graves, y en presencia de manifestaciones vegetativas, se puede recurrir a la asociación de clorpromacina, prometacina y morfina. Si es necesario relajar al paciente para adaptarlo a la asistencia respiratoria mecánica, se utilizarán los agentes bloqueantes neuromusculares no despolarizantes, como el bromuro de pancuronio o el vecuronio. El vecuronio tiene la ventaja de tener efectos cardiovasculares mínimos así como su rápido comienzo de acción y rápida reversión de la parálisis luego de la discontinuación.

El tratamiento específico está basado en la administración de la gammaglobulina antitetánica. La misma debe administrarse en forma precoz, apenas se sospecha el diagnóstico. Ello es debido a que no tiene acceso al parénquima nervioso, y una vez que la toxina accede a la neurona no es posible lograr su neutralización. Por ello, el objetivo terapéutico es lograr neutralizar la mayor cantidad de tetanoespasmina antes de que se fije en forma irreversible a las células neurales.

La gammaglobulina se administra por vía intravenosa:

Tabla 115/2. Esquema recomendado según el tipo de herida y antecedentes de vacunación.

Historia de vacunación	Herida limpia		Otras heridas	
	TT o dT*	Ig. específica	TT o dT*	Ig. específica
Esquema básico incompleto (menos de tres dosis) o esquema desconocido**	Si	No	Si	Si
Esquema básico completo (tres dosis o más) **	No***	No	No****	No

* En niños >7 años, adolescentes y adultos: antitetánica o preferiblemente doble adultos

En niños <7 años: DTP, cuádruple, quintuple o séxtuple

** Esquema básico (tres dosis y refuerzo cada 10 años)

*** Se debe administrar si la última dosis se administró hace más de 10 años

**** Se debe administrar si la última dosis se administró hace más de 5 años

Tabla 115/3.- Sistema de escore pronóstico en tétano (Dakar Score)

Factor pronóstico	Escore 1	Escore 0
Periodo de incubación	< 7 días	> 7 días o desconocido
Periodo de comienzo	< 2 días	> 2 días
Sitio de entrada	Ombliigo, quemadura, útero, fractura expuesta, herida quirúrgica, inyección intramuscular	Todos los demás o desconocido
Espasmo	Presente	Ausente
Fiebre	> 38,4°C	< 38,4°C
Taquicardia	Adultos >120/min Neonatos >150/min	Adultos <120/min Neonatos <150/min
Escore Total		

Tabla 115/4.- Sistema de escore pronóstico en tétanos, según grados de severidad (Udwadia).

Grado 1 (leve)	Trismus leve a moderado, aumento general del tono, sin distress respiratorio ni espasmos ni disfagia
Grado 2 (moderado)	Trismus moderado, marcada rigidez, espasmos de corta duración, taquipnea >35/min, disfagia leve
Grado 3 (severo)	Trismus severo, aumento del tono generalizado, espasmos reflejos espontáneo o prolongados, distress respiratorio con taquipnea >40/min, periodos de apnea, severa disfagia, taquicardia >120/min, aumento moderado del tono autonómico
Grado 4(muy severo)	Hallazgos de grado 3, más disfunción autonómica severa, presión arterial y frecuencia de pulso persistentemente lábiles

10.000 UI en dosis única al ingreso. En la actualidad se dispone de una gammaglobulina con una adecuada farmacocinética para ser administrada por vía intrarraquídea, por lo que se recomienda administrar 9.000 UI por vía intravenosa y 1.000 UI en forma intrarraquídea. Si la puerta de entrada es de magnitud y se va a realizar una limpieza quirúrgica, es recomendable administrar 1.000 UI de gammaglobulina en forma local previamente a la cirugía, a fin de bloquear la mayor cantidad de toxina y evitar de este modo su ingreso a la circulación durante la remoción de los tejidos.

También es necesaria la inmunización activa con toxoide tetánico debido a que la enfermedad no confiere inmunidad. La inmunización activa no tiene influencia sobre el manejo agudo del tétanos debido a que el efecto no es inmediato.

El tratamiento antiinfeccioso destinado a destruir al *Clostridium tetanii* se realizó hasta hace pocos años con penicilina, pero en la actualidad se ha reemplazado por el metronidazol, ya que se comprobó que aquella tiene efecto antigabaérgico, pudiendo agravar la sintomatología. El metronidazol se administra en dosis de 2 gramos IV por día, durante 10 días. Si existe una infección mixta de la herida quirúrgica, se puede agregar una cefalosporina. Si existe una puerta de entrada evidente se recomienda su exploración, con resección de los tejidos necrosados.

No existe una droga o combinación de drogas suficientemente seguras para controlar las manifestaciones cardiovasculares de inestabilidad autonómica. Los agentes β bloqueantes se han asociado con un aumento del riesgo de muerte súbita. El control de la hiperactividad simpática es mejor logrado con el uso de agentes que tienen efectos bloqueantes α y β adrenérgicos, tales como el labetalol. El bloqueo ganglionar se ha utilizado con éxito variado. Recientemente, el empleo de la anestesia espinal continua ha sido recomendado para controlar los fenómenos disautonómicos. Si se decide su empleo, se puede regular el tono vascular con catecolaminas.

El sulfato de magnesio se ha utilizado tanto en pacientes ventilados para reducir los trastornos autonómicos como en pacientes no ventilados para controlar los

espasmos. El magnesio es un bloqueante neuromuscular presináptico, bloquea la liberación de catecolaminas desde los nervios y la médula adrenal, reduce la respuesta de los receptores a las catecolaminas y es un anticonvulsivante y vasodilatador. Antagoniza al calcio en el miocardio y en la unión neuromuscular e inhibe la liberación de hormona paratiroidea. Se requieren más trabajos para definir el rol del magnesio tanto en relación con sus efectos fisiológicos sobre la función neuromuscular en pacientes con tétanos como para establecer el rol del mismo en el manejo de rutina del tétanos severo.

BIBLIOGRAFÍA

- Abrahamian F.: Tetanus: an update on an ancient disease. *Infect Dis Clin Pract* 9:228-2000
- Ahmadsyah I., Salim A.: Treatment of tetanus. An open study to compare the efficacy of procaine penicillin and metronidazole. *Br Med J* 291:648-1985
- Bleck T.: *Clostridium tetanii*. En Mandell G., Bennett J., Dolin R. (Edit.): *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Churchill Livingstone, - Philadelphia 4^a. Edit, 1995
- Campbell J., Farrar J.: *Clostridium tetani* (Tetanus). www.antimicrobe.org Consultado abril 2007
- Furste W.: Tetanos. Ed. Lerner. - Bogotá 1974
- Goulon M., Grousbuis S.: Tetanos. *Encyclopedie Medico Chirurgicale*. 8038, G10-1974
- Gupta P., Kapoor R., Goyal S.: Intrathecal human tetanus immunoglobulin in early tetanus. *Lancet* 2:439-1980
- Gustillo R.: Management of open fractures. En Gustillo R.: *Orthopaedic infections: diagnosis and treatment*. Saunders Co., Philadelphia, 1989
- Hatheway C.: Toxigenic Clostridia. *Clin Microbiol Rev* 3:66-1990
- Kefer M.: Tetanus. *Amer J Emerg Med* 10:445-1992
- Maglio F, y col.: Tratamiento específico del tétanos con gammaglobulina humana antitetánica por vía intravenosa e intrarraquídea. *Revista de Patología Infecciosa y Torácica*. Hospital F Muñiz 3:3-1986
- Mc Comb J., Dwyer R.: Tetanus immunization. *N Engl J Med* 268:857-1969
- Ministerio de Salud y Acción Social Republica Argentina. Programa Nacional de Vacunación 2000. En www.direpi.vigia.org.ar/ Consultado mayo 2004

- Orenstein W., Wassilak S.: Tetanus in bacterial infections of human. Evan A. and Brachman P.S., 1991
- Rubbo D., Suri J.: Immunization against tetanus. *Brit Med J* 2:79-1962
- Talan D., Abrahamian F., Moran G.: Tetanus immunity and physician compliance with tetanus prophylaxis practices among emergency department patients presenting with wounds. *Ann Emerg Med* 43:305-2004
- Third International Conference on Tetanus. Panamerican Health Organization. San Pablo, 1972
- Trujillo M., Castillo A., España J.: Impact of intensive care management on the prognosis of tetanus. Analysis of 641 cases. *Chest* 92:63-1987
- Udwadia F., Sunavala J., Jain M.: Haemodynamic studies during the management of severe tetanus. *Q J Med* 83:449-1992
- Ulberg-Olsson K.: Active immunization against tetanus in man. *Z Immunol Forsch* 151:191-1976
- Veronesi R.: Enfermedades infecciosas y parasitarias. Ed. El Ateneo, Buenos Aires. 1971
- Weinstein L.: Tetanus. *N Eng J Med* 289:1293-1973
- Wright D., Lalloo U., Nayiager S.: Autonomic nervous system dysfunction in severe tetanus. *Curr Persp Crit Care Med* 17:371-1989

BOTULISMO

Etiología

El botulismo es una enfermedad neuroparalítica descendente, causada por la acción de una neurotoxina producida por el *Clostridium botulinum*. Las especies *C. botulinum* consisten en cuatro grupos con diversidad genética que no pueden ser considerados como una especie única excepto por su característica común de producir toxina botulínica. En adición al *C. botulinum*, algunas especies de *Clostridium baratii* y *Clostridium butyricum* tienen la capacidad de producir la misma toxina.

El *Clostridium botulinum* es un germen anaerobio, Gram positivo, que se encuentra en el medio ambiente en forma esporulada. Cuando se cumple una serie de condiciones ambientales, que incluyen temperatura, pH, disminución del potencial redox, humedad y presencia de otros microorganismos; el germen pasa a la forma vegetativa, única capaz de producir la neurotoxina, la cual se libera cuando se rompe la pared bacteriana.

Patogenia

La neurotoxina botulínica es la sustancia más letal conocida, con una potencia 15.000 a 100.000 veces superior al gas sarin, agente neurotóxico organofosforado utilizado en ataques terroristas. La dosis letal de toxina botulínica para humanos no es conocida, pero puede ser estimada a partir de los estudios en primates. Por extrapolación, la cantidad letal de toxina cristalina tipo A para un hombre de 70 kg es de aproximadamente 0,09-0,15 µg por vía intravenosa o intramuscular, 0,70-0,90 µg inhalatoria, y 70 µg por vía oral. Paradójicamente, la misma se utiliza en forma terapéutica para el tratamiento de ciertos desórdenes neuromusculares: estrabismo, blefaroespasmos, espasmo hemifacial, distonía cervical, disfonía espasmódica y acalasia.

La toxina botulínica es un polipéptido simple constituido por una cadena pesada de 100-kd unida por un puente disulfuro simple a una cadena liviana de 50-kd. La cadena liviana es una endopeptidasa que contiene

Zn⁺⁺ que bloquea las vesículas que contienen acetilcolina, impidiendo su unión con la membrana terminal de la neurona motora, resultando en parálisis muscular flácida. Se han reconocido siete tipos de neurotoxinas, denominadas A, B, C, D, E, F y G, cada una de ellas con características químicas propias. La enfermedad en el humano es producida por las neurotoxinas A, B y E, y se han descrito casos aislados producidos por las neurotoxinas F y G. Las neurotoxinas C y D afectan a otros mamíferos y a las aves.

Todas las formas de botulismo producen enfermedad a través de una vía común independiente de la manera en la cual la toxina accede al organismo. El torrente circulatorio transporta la toxina hacia las terminales nerviosas colinérgicas periféricas, incluyendo la unión neuromuscular, terminal nerviosa parasimpática postganglional y ganglios periféricos. La toxina es transportada dentro de los nervios, al igual que la toxina tetánica. La liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular es mediada por la unión a un complejo de fusión sináptico, las proteínas SNARE, que permiten que la membrana de la vesícula sináptica que contiene acetilcolina se fusione con la membrana celular neural. Luego de la fusión a la membrana, la acetilcolina es liberada en el espacio sináptico. Cada serotipo de toxina actúa sobre una proteína específica de este complejo. Los serotipos A y E, por ejemplo, inhiben la proteína SNAP-25. Los serotipos B, D, F y G clivan la proteína VAMP/sinaptobrevina. El clivaje de una de las proteínas SNARE por la toxina botulínica inhibe la liberación de acetilcolina desde la terminal presináptica. El bloqueo de la liberación de acetilcolina resulta en debilidad muscular y parálisis y déficits autonómicos variables. Puesto que la neurotoxina no cruza la barrera hematoencefálica, el botulismo no afecta al sistema nervioso central.

Mecanismos de infección

Vía digestiva. La ingesta de la neurotoxina preformada presente en las conservas caseras y alimentos envasados es la forma habitual de adquisición de la enfermedad, dando origen a los brotes epidémicos. Si bien originalmente la enfermedad se asoció con alimentos de origen animal, en la actualidad la mayor parte de los casos son producidos por productos vegetales.

Vía cutánea. El botulismo asociado con las lesiones cutáneas se produce cuando las condiciones anaerobias dentro de una herida permiten la germinación de las esporas, la subsecuente multiplicación del organismo, y la producción y absorción de la toxina *in vivo*. Se describió un brote de esta forma clínica en el año 1996 en EE.UU. en mujeres adictas a drogas ilícitas, las cuales las usaban por vía subcutánea, produciéndose una celulitis que precedía al botulismo. Esta forma se denomina *Shooter's Botulism*.

Botulismo del lactante. Se trata de una forma particular en la cual las esporas de clostridios productores de toxina botulínica colonizan la luz intestinal en este grupo etario. Más del 90% de los casos ocurren en lactantes de menos de seis meses. A partir de allí se libera localmente la neurotoxina, no habiendo podido ser determinado el período de incubación. La mayoría de los casos son el resultado de la deglución de esporas de *C. botulinum* inhaladas. Otra fuente potencial reconocida de esporas es la miel, que probablemente está implicada en el 20 al 60% de los casos de botulismo del lactante.

Forma intestinal del adulto. Es una forma similar a la del lactante que se produce por la colonización del tracto digestivo por el *C. botulinicum*, en particular en pacientes inmunocomprometidos, sometidos a cirugía gastroenterológica reciente, terapéutica con antibióticos o portadores de aclorhidria. Se trata de una variedad de muy escasa frecuencia.

Vía inhalatoria. Esta es una posibilidad en caso de ataque terrorista. Luego de la Guerra del Golfo Pérsico en 1991, Iraq admitió a los inspectores de las Naciones Unidas haber producido 19.000 litros de toxina botulínica concentrada, de los cuales aproximadamente 10.000 litros estaban destinados a armas militares. Estos 19.000 litros de toxina concentrada constituyen aproximadamente tres veces la cantidad necesaria para matar a toda la población humana actual por inhalación.

Cuadro clínico

El botulismo es una parálisis flácida descendente aguda, afebril, que comienza en la musculatura bulbar. No es posible tener botulismo sin parálisis múltiples de los nervios craneales. Las manifestaciones de la enfermedad son similares independientemente del tipo de toxina botulínica. Sin embargo, la extensión y gravedad de la parálisis varían considerablemente entre los pacientes. Algunos presentan afectación mínima mientras que otros pueden estar tan paralizados que parecen estar comatosos y requieren meses de soporte ventilatorio. La rapidez de inicio y la severidad de la parálisis dependen de la cantidad de toxina absorbida en la circulación. La recuperación es el resultado de la formación de nuevos axones motores que reinervan las fibras musculares paralizadas, un proceso que en el adulto puede llevar semanas o meses para completarse.

La rapidez de comienzo y la severidad del botulismo dependen de la velocidad y cantidad de toxina absorbida. Los síntomas del botulismo alimentario pueden comenzar tan pronto como a las dos horas o tan tardíamente como ocho días después de la ingestión de la toxina. En general los casos se presentan entre 12 y 72 horas de la ingesta. El tiempo de comienzo del botulismo por inhalación no se ha descrito debido a los pocos casos conocidos.

La primera manifestación clínica es la visión borrosa (91%), seguida de sequedad de las mucosas (51%), evidenciada por sed y boca pastosa. Luego aparece diplopía (87,8%) y ptosis palpebral (78,7%). En ocasiones se constata midriasis parálitica, en particular cuando la afectación es por la toxina A. En la Tabla 115/5 se indican los signos clínicos reconocidos en una serie de 33 pacientes asistidos en el Hospital Francisco J. Muñiz en el período 1984-1998. Una característica particular del botulismo es la falta de compromiso de la sensibilidad y del estado de conciencia, lo cual permite el diagnóstico diferencial con otros padecimientos neurológicos.

La secuencia evolutiva del botulismo es rápida y pro-

Tabla 115/5. Manifestaciones clínicas del botulismo según la neurotoxina productora (Servicio de UTI, Hospital Francisco J. Muñiz).

	Toxina A	Toxina B	Toxina E
Visión borrosa	20/20 (100%)	7/8 (87,5%)	3/5 (60%)
Diplopia	19/20 (95%)	8/8 (100%)	2/5 (40%)
Midriasis	17/20 (85%)	5/8 (62,5%)	4/5 (80%)
Ptosis palpebral	15/20 (75%)	7/8 (87,5%)	4/5 (80%)

gresiva. La progresión clínica incluye, luego del compromiso de los nervios craneales, la de los músculos accesorios de la respiración, pudiendo llegar a la parálisis respiratoria, dificultad para la eliminación de las secreciones traqueobronquiales, dificultad para tragar debido a la sequedad de las mucosas, parálisis de los miembros superiores a predominio proximal, parálisis intestinal y parálisis de los miembros inferiores a predominio proximal.

En adición a la unión neuromuscular, la toxina botulínica afecta la liberación de acetilcolina de los nervios parasimpáticos colinérgicos y de los ganglios autonómicos. El resultando es una serie de signos y síntomas autonómicos: boca seca, constipación, hipotensión postural y retención de orina. El ileo es riesgoso, ya que la retención de los líquidos intestinales permite la absorción continuada de toxina. Las pupilas dilatadas o fijas se observan en la mitad de los casos.

Debido a que el botulismo es una intoxicación, los pacientes permanecen afebriles excepto que hayan adquirido una infección secundaria. La toxina no penetra al parénquima cerebral, de modo que los pacientes no están confundidos ni obnubilados. Sin embargo, pueden aparecer letárgicos y presentar dificultades de comunicación debido a las parálisis bulbares. El botulismo debe ser reconocido por su clásica triada: 1) parálisis flácida simétrica descendente con compromiso bulbar prominente, 2) paciente afebril, y 3) sensorio conservado. La parálisis bulbar puede ser resumida con las 4 D: diplopia, disartria, disfonía y disfagia. Otras D incluyen: boca seca (*Dry mouth*), pupilas Dilatadas, Disminución del reflejo deglutorio, parálisis Descendente, parálisis Diafragmática.

El problema clínico más urgente y grave en los pacientes con sospecha de botulismo es la posibilidad de desarrollo de insuficiencia respiratoria. La insuficiencia respiratoria es la causa de la mayoría de las muertes tempranas por botulismo. Algunos pacientes con botulismo presentan paro respiratorio inesperado. En conjunto, el 50% de los pacientes con botulismo requieren asistencia respiratoria. El tiempo medio entre el inicio de los síntomas y la necesidad de intubación es un día.

En el 50% de los pacientes se puede hacer evidente un síndrome gastrointestinal, que comienza con náuseas, vómitos, cólicos intestinales y diarrea y sigue con constipación pertinaz, en ausencia de fiebre. Solamente el botulismo producido por contaminación de heridas cutáneas puede presentar fiebre y leucocitosis, lo cual es debido a una sobreinfección bacteriana.

Diagnóstico diferencial

Debido a la importancia del tratamiento precoz, el botulismo debe ser diagnosticado en base a la historia clínica y a los hallazgos físicos, antes de que se obtengan los resultados del dosaje de toxina o de los cultivos. El diagnóstico diferencial más problemático es con las enfermedades neuromusculares agudas, en particular el Síndrome de Guillain Barré, específicamente de la variedad Miller-Fisher, caracterizada por el compromiso inicial de los pares craneales; y el Síndrome de Eaton-Lambert. Otros diagnósticos a considerar son la miastenia gravis, accidente cerebrovascular, poliomiéltis, encefalitis y toxicidad por aminoglucósidos. En todos estos casos, sin embargo, falta la progresión cefalocaudal característica del botulismo.

Se puede recurrir al diagnóstico de laboratorio, que

incluye la determinación de la toxina botulínica en restos de alimentos, por inoculación a ratones lactantes, y la determinación en suero de la neurotoxina. También se ha descrito la determinación en contenido gástrico y en materia fecal. El *Clostridium botulinicum* puede cultivarse en medios adecuados.

Un electromiograma con estimulación nerviosa repetitiva a 20 a 50 Hz puede distinguir entre las distintas causas de parálisis flácida aguda. Los hallazgos característicos del botulismo incluyen velocidad de conducción nerviosa normal, función normal de nervios sensitivos, una patente de potenciales motores de pequeña amplitud, y en forma característica una respuesta incremental a la estimulación repetitiva sólo vista a 50 Hz. El electromiograma puede distinguir el botulismo del síndrome de Guillain-Barré y de la miastenia gravis, pero no del síndrome de Lambert-Eaton.

Ante la amenaza creciente de los atentados con armas biológicas, un problema que se puede presentar es el de un gran grupo de víctimas con parálisis parcial o generalizada. En este caso, cabe el diagnóstico diferencial entre la toxicidad por agentes químicos (agentes neurotóxicos u organofosfatos) y por toxina botulínica (Tabla 115/6).

Indicadores de severidad

Existen indicadores clínicos y de laboratorio. El indicador clínico más importante de la severidad de la enfermedad es la velocidad de progresión de la misma. En este sentido, se debe investigar el tiempo transcurrido desde la ingestión de la neurotoxina hasta los primeros síntomas, aceptando que cuanto menor sea este tiempo, mayor será la cantidad de neurotoxina ingerida y mayor la gravedad del cuadro. Otro dato de interés es el tiempo transcurrido desde los primeros síntomas hasta el momento en que se hace necesario intubar y asistir la respiración del paciente.

El dato de laboratorio más importante es el referido al tipo de neurotoxina involucrada. La neurotoxina A es la que produce la enfermedad más grave, requiriendo asistencia respiratoria mecánica en el mayor número de casos. La neurotoxina B produce una enfermedad con un período de incubación más prolongado y presenta una signología exclusivamente de afectación de pares craneanos, llegando al compromiso respiratorio sólo en los casos de ingestas masivas. La neurotoxina E tiene un período de incubación corto, estando relacionada habitualmente con la ingesta de pescado.

La recuperación clínica generalmente se produce en semanas o meses; los estudios de microscopía electrónica sugieren que la recuperación clínica se correlaciona con la formación de nuevas terminales presinápticas y uniones neuromusculares. Antes de la ventilación mecánica y del soporte intensivo más del 60% de los pacientes morían; en la actualidad, la mortalidad afecta del 5 al 10% de los casos. La muerte precoz es el resultado de un fracaso en el reconocimiento de la enfermedad, mientras que las muertes luego de las dos semanas resultan de las complicaciones de la asistencia ventilatoria mecánica.

Prevención

La toxina botulínica en solución es incolora, inodora y por lo conocido, insípida. La toxina es inactivada por el calor ($\geq 85^{\circ}\text{C}$ por 5 minutos). El botulismo alimenticio es transmitido por alimentos no cocidos, o no cocidos adecuadamente. Prácticamente cualquier tipo de alimento se ha asociado con brotes de botulismo.

En el verano de 1998 se vacunaron a soldados de EE.UU. que se encontraban en operaciones en el Golfo Pérsico, con una vacuna preparada por el CDC y aprobada por la FDA. El tiempo necesario para lograr inmunidad hace necesario que la vacunación se realice meses

Tabla 115/6.- Diagnóstico diferencial de un grupo poblacional que se presenta con parálisis, sin fiebre.

	Agentes neurotóxicos, organofosfatos	Toxina botulínica
Mecanismo de acción	Inhibición de la acetilcolinesterasa	Inhibición presináptica de la neurotransmisión por acetilcolina
Rutas de adquisición	Inhalatoria y dérmica	Inhalatoria, ingestión y contaminación de heridas
Comienzo de acción	Minutos a horas	12 horas a varios días
Efectos sobre el SNC	Agitación, confusión, delirio, convulsiones, y coma	Paciente conciente pero ansioso
Sistema motor (receptores nicotínicos)	Fasciculaciones musculares, dolor, debilidad progresiva hasta la parálisis rígida	Parálisis bulbar (disartria, disfonía, disfagia, diplopía), parálisis muscular flácida descendente
Efectos autonómicos (receptores muscarínicos)	Salivación, lagrimación, incontinencia de orina, diarrea, vómitos	Boca seca, grados variables de síntomas gastrointestinales
Signos respiratorios	Progresión rápida a la insuficiencia respiratoria	Progresión lenta a la insuficiencia respiratoria
Signos oculares	Miosis progresiva	Midriasis, ptosis, parálisis IV y VI par
Signos cardiovasculares	Bradiarritmias	Ninguno
Electromiografía	Conducción nerviosa normal, disminución amplitud a baja frecuencia de estimulación nerviosa repetitiva	Conducción nerviosa normal, aumento de la amplitud a alta frecuencia de estimulación repetitiva
Diagnóstico	Niveles de butircolinesterasa y eritrococinesterasa	Ensayo de neutralización, tipificación de toxina
Terapéutica	Atropina, pralidoxima, anticonvulsivantes, antiarritmias, asistencia respiratoria	Antitoxina, ansiolíticos, asistencia respiratoria
Recuperación	Horas a días	Semanas a meses

antes de la exposición, y se admite que la vacuna no provee inmunidad permanente.

Tratamiento

Los brotes de botulismo constituyen una emergencia de salud pública que requieren un rápido reconocimiento a fin de prevenir casos adicionales y de tratar eficazmente a los pacientes. Los individuos con sospecha clínica de botulismo deben ser asistidos en terapia intensiva, debido a la rápida progresión de la enfermedad, que puede producir compromiso respiratorio, con el consiguiente requerimiento de asistencia respiratoria mecánica, la cual habitualmente se debe mantener de dos a ocho semanas.

Debido a que la enfermedad no es una infección, no existe riesgo de contagio persona a persona, y en el hospital, el paciente no requiere un aislamiento especial. Sin embargo, los niños con botulismo del infante pueden excretar el organismo en la materia fecal por varias semanas, aun luego de la aparente recuperación, por lo que deben ser controlados los riesgos de transmisión a otros infantes por contaminación fecal de juguetes u otros fomites.

La primera medida es la eliminación de la neurotoxina y de la bacteria del tubo digestivo. Para ello, se procederá al lavado gástrico si la ingesta se llevó a cabo hasta 12 horas antes de la consulta, y enemas hasta las 36 horas después de la ingesta. Se deben evitar los agentes catárticos que contienen magnesio, por el riesgo potencial de elevar los niveles séricos del catión, lo cual puede potenciar la acción de la toxina.

En presencia de heridas que permitan sospechar una forma de adquisición cutánea, se procederá al debridamiento de las mismas y a la administración de antibióticos con espectro antianaeróbico. Los aminoglucósidos y la clindamicina están contraindicados debido a su capacidad de exacerbar el bloqueo neuromuscular.

El tratamiento electivo del botulismo es la administración en forma precoz, antes de las 24 horas del comienzo de los síntomas, de la antitoxina heteróloga trivalente. Los productos existentes en el mercado son:

- Suero antibotulínico específico anti A, en ampollas de 20 ml que contiene 10.000 Unidades (Instituto Butantan de Brasil).
- Suero antibotulínico trivalente Behring (Anti A, B y E), en frasco ampolla de 250 ml que contiene 7.500 UI/ml de anti A, 5.500 UI/ml de anti B y 50 UI/ml de anti E (Alemania).
- Suero antibotulínico trivalente Connaught (Anti A, B y E), en frasco ampolla que contiene 7.500 UI/ml de anti A, 5.500 UI de anti B y 8.500 UI/ml de anti E (Canadá).
- Suero antibotulínico bivalente Connaught (Anti A, B), en frasco ampolla que contiene 7.500 UI/ml de anti A y 5.500 UI/ml de anti B (Canadá).
- Suero antibotulínico trivalente (Anti A, B y E), en frasco ampolla de 10 ml que contiene 5.000 UI/ml de anti A, 5.000 UI/ml de anti B y 1.000 UI de anti E (Checoslovaquia).

Si se administra precozmente durante el curso de la disfunción neurológica, la antitoxina es efectiva para prevenir la progresión de la enfermedad y para acortar la duración de la asistencia ventilatoria en los casos severos de botulismo.

BIBLIOGRAFÍA

Allende D., Aguilera N.: Botulismo del lactante. Presentación de 20 formas clínicas graves. Reseñas de Infectología y Vacunas. Vol 1, N°2, Mayo 1998

- Arnon S., Schechter R., Inglesby T., for the Working Group on Civilian Biodefense: Botulinum toxin as a biological weapon: medical and public health management. JAMA 285:1059-2001
- Buchman A., Conella C., Stebbins G.: Quantitative electromyographic analysis of changes in muscle activity following botulinum toxin therapy for cervical dystonia. Clin Neuropharmacol 16:205-1993
- Centers for Disease Control and Prevention: Botulism in The United States, 1899-1996 – Handbook for epidemiologists, clinicians, and laboratory workers. U.S.Department of Health and Human Services, Atlanta 1998
- Cicarelli A., Gimenez D.: Clinical and epidemiological aspects of botulism in Argentina. En Lewis J. (Edit.) Biomedical Aspects of Botulism. Academic Press, New York 1981
- Cicarelli A., Gimenez D., Fernandez R.: Human botulism in Argentina. Com Biol (Bs. As.) 1:479-1983
- Cherington M.: Electrophysiologic methods as an aid in diagnosis of botulism: a review. Muscle and Nerve 5:528-1982
- Cherington M.: Botulism. Semin Neurology 10:27-1990
- Dembek Z., Smith L., Rusnak J.: Botulism: Cause, Effects, Diagnosis, Clinical and Laboratory Identification, and Treatment Modalities. Disaster Med & Public Health Prep 1:122-2007
- Donadio J., Gangarosa E., Faich G.: Diagnosis and treatment of botulism. J Infect Dis 124:108-1971
- Dougherty C., Seenivasan M.: *Clostridium botulinum* (Botulism). www.antimicrobe.org Consultado Abril 2007
- Gupta A., Sumner C., Castor M.: Adult botulism type F in the United States, 1981-2002. Neurology 65:1694-2005
- Horowitz B.: Botulinum toxin. Crit Care Clin 21:825-2005
- Hughes J., Blumenthal J., Merson J.: Clinical features of type A and type B botulism. Ann Intern Med 95:442-1981
- Karwa M., Bronzert P., Kvetan V.: Bioterrorism and critical care. Crit Care Clin 19:279-2003
- Mann J., Hatheway C., Gardiner T.: Laboratory diagnosis in a large outbreak of type A botulism. Confirmation of the value of copro examination. Am J Epidemiol 115:605-1982
- Midura T., Arnon S.: Infant botulism: identification of *Clostridium botulinum* and its toxin in faeces. Lancet 2:934-1976
- Nafissi S., Pourmand R.: Current concepts in botulism: clinical and electrophysiological aspects. J Clin Neuromuscular Dis 4:139-2003
- Pickett J., Berg B., Chaplin E.: Syndrome of botulism in infancy: clinical and electrophysiologic study. N Engl J Med 295:770-1976
- San Juan J.: Botulismo, período 1984-1998. Anaerobe Society of the Americas. Congreso sobre Bacterias Anaerobias e Infecciones por Anaerobios. Buenos Aires, Argentina 1998
- Shapiro R., Hatheway C., Becher J.: Botulism surveillance and emergency response. JAMA, 278, N°5-1997
- Shapiro R., Hatheway C., Swerdlow D.: Botulism in the United States: a clinical and epidemiologic review. Ann Intern Med 129:221-1998
- Simpson L.: *Clostridium botulinum*: Characteristics and occurrence. Rev Infect Dis 1:673-1979
- Sugiyama H.: *Clostridium botulinum* neurotoxin. Microbiol Rev 44:419-1980
- Villar R., Shapiro R., Farace M.: Outbreak of type A botulism and development of a botulism surveillance and antitoxin release system in Argentina. JAMA 281, N° 14, 1999
- Villar R., Elliott S., Davenport K.: Botulism: the many faces of botulinum toxin and its potential for bioterrorism. Infect Dis Clin N Am 20:313-2006
- Werner S., Passaro D., Megge E.: Shooter's Botulism. Epidemic wound botulism in California. 36th ICAAC American Society for Microbiology. New Orleans, 1996
- Woodruff B., Griffin P., Croskey M.: Clinical and laboratory comparison of botulism from toxin types A, B, and E in the United States, 1975-1988. J Infect Dis 166:1281-1992

CAPÍTULO 116

Antimicrobianos, antimicóticos y antivirales

DR. CARLOS LOVESIO

INTRODUCCIÓN

La infección y sus complicaciones continúan siendo las causas más frecuentes de muerte en las unidades de terapia intensiva en los países industrializados. Como consecuencia de ello, el 75% de los pacientes en UTI reciben antibióticos en algún momento de su internación.

Los pacientes críticos se caracterizan por una serie de anormalidades metabólicas e inmunológicas, así como por recibir una polifarmacia que afecta en forma sustancial las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los antibióticos. Estos pacientes, por otra parte, requieren un empleo particularmente juicioso y adecuado de los antibióticos, especialmente a partir de los datos que demuestran que la aplicación inicial de una pauta de tratamiento efectiva mejora considerablemente el pronóstico de la sepsis y de otras infecciones severas.

Además de las cuestiones relacionadas con la efectividad de la droga, en función del organismo infectante y de su patente de sensibilidad; el empleo óptimo de antibióticos requiere la evaluación de factores del huésped (estado inmunológico, función orgánica, sitio de la infección, etc.) y características de las drogas utilizadas (farmacocinética: absorción, distribución, eliminación; y farmacodinamia: modos de acción, efecto bactericida vs. bacteriostático, curva de muerte, etcétera). En adición, otros hechos pueden modificar la selección del antibiótico. En general, el organismo infectante es desconocido en el momento del inicio de la terapéutica. Por tal razón, es necesario tener una orientación etiológica, tomando en cuenta el síndrome clínico y consideraciones epidemiológicas, que incluyen flora local, patente de resistencia a antibióticos, e historia de exposiciones. Muchos factores del paciente también juegan un rol, incluyendo las susceptibilidades individuales (Ej. gérmenes encapsulados en esplenectomizados, *Pseudomonas* en neutropénicos), las reacciones severas a los antibióticos (anafílexia, edema angioneurótico, síndrome de Stevens-Johnson), y la presencia de disfunciones orgánicas (selección y dosaje de antibióticos).

Por último, a diferencia de lo que ocurre en el ambiente extrahospitalario, la administración de un antibiótico inapropiado en un paciente en UTI generalmente resulta en consecuencias adversas mayores, que incluyen un aumento significativo de la mortalidad (shock séptico, neumonía nosocomial, meningitis) y en la morbilidad (pérdida de válvulas protésicas, de injertos vasculares, etc.). A ello se agrega el problema creciente del desarrollo de resistencia bacteriana, que por su importancia será analizado en un capítulo individual.

CONCEPTOS DE FARMACOCINÉTICA Y DE FARMACODINAMIA

El tratamiento efectivo de una infección establecida re-

quiere del aporte de una cantidad suficiente de droga al sitio local de infección por suficiente tiempo como para obtener la curación. Puesto que esto no puede ser medido en forma directa, se han establecido una serie de parámetros sustitutos.

Los tests de susceptibilidad clásicos involucran la dilución seriada de soluciones del antibiótico hasta que se produzca el crecimiento del patógeno en estudio. Un organismo es susceptible al antibiótico si la concentración inhibitoria mínima (CIM) es $< 1/16$ o $1/4$ del pico que se pueda conseguir de concentración sérica, o urinaria en caso de un patógeno urinario. Aunque los estudios demuestran que se puede obtener una mejor respuesta a partir del estudio de los exámenes de susceptibilidad a través de una selección del antibiótico guiada por el laboratorio, tales tests no son enteramente predictivos en cuanto a la respuesta clínica. Los fracasos del tratamiento de un organismo aparentemente susceptible pueden producirse si la concentración del antibiótico en el sitio lesional no se equilibra bien con el suero (líquido cefalorraquídeo, bilis, tejido prostático, páncreas, tejido necrótico avascular), si el antibiótico se une considerablemente a las proteínas (ceftriaxona), o si el organismo está protegido en forma intracelular de un antibiótico que no penetra a las células (β lactámicos para *Legionella*). A la inversa, un antibiótico que parece tener una actividad relativamente modesta en los tests de susceptibilidad *in vitro* puede ser altamente efectivo clínicamente si logra una elevada concentración en el sitio de acción (macrólidos para *Legionella*).

Aunque los exámenes de susceptibilidad clásicos constituyen el *gold standard*, los exámenes de susceptibilidad más modernos generalmente utilizan una metodología de punto de corte en la cual se mide la inhibición del crecimiento alrededor de un disco impregnado con el antibiótico; o se determina el crecimiento a una concentración específica del antibiótico utilizando un ensayo colorimétrico automatizado. En esta circunstancia, la susceptibilidad es indicada como si/no a una determinada concentración. Los datos de susceptibilidad de acuerdo a puntos de corte no sugieren la superioridad de un antibiótico sobre otro en base a la comparación de dichos puntos de corte, debido a que los mismos sólo sugieren que el organismo se encuentra dentro de un rango determinado de susceptibilidad o resistencia en función de las concentraciones séricas que se pueden obtener.

El empleo de la CIM como un punto final no reconoce el hecho que una proporción sustancial de las bacterias pueden ser inhibidas o muertas aun cuando la CIM sea subterapéutica, debido al efecto postantibiótico (ver más adelante) o a la disminuida resistencia a la fagocitosis de organismos expuestos recientemente a concentraciones terapéuticas del antibiótico. Por otra parte, la aplicabilidad de estos tests también puede verse limitada por el hecho de que los mismos evalúan la respuesta de los organismos a una concentración constante del antibiótico, mientras que las dosificaciones estándar son intermitentes, resultando en concentraciones variables en el sitio blanco. Este parámetro no puede distinguir entre muerte bacteriana e inhibición del crecimiento bacteriano.

Farmacocinética (PK)

El objetivo de la terapéutica antibiótica es liberar una cantidad apropiada de droga en el sitio de infección para matar al organismo patógeno. En las infecciones graves, la concentración local de la droga debe exceder la CIM

para obtener una mayor incidencia de curaciones. Muchos factores pueden afectar la concentración local de la droga, incluyendo la absorción, distribución y eliminación de la misma. Estos factores tienen que ver con las propiedades farmacocinéticas de la droga.

La mayoría de los antibióticos son administrados en UTI por vía intravenosa por tres razones. Primero, muchos antibióticos no son bien absorbidos por el tracto gastrointestinal. Segundo, aún para aquellas drogas con buena absorción intestinal (rifampicina, metronidazol, quinolonas, itraconazol), las condiciones comunes en los pacientes críticos (pobre perfusión digestiva, edema intestinal, ileo, empleo concomitante de antiácidos) pueden comprometer substancialmente la absorción de las mismas. Aun luego de la administración intramuscular, la absorción puede ser incierta debido a hipoperfusión o edema. Finalmente, la administración intravenosa generalmente produce un pico plasmático más elevado que el que se puede lograr por otras rutas. Esto puede ser un componente importante de la eficacia de algunos tipos de drogas (aminoglucósidos, fluoroquinolonas).

La distribución de la droga impacta en forma sustancial en la concentración de la misma en el sitio de infección. La distribución puede ser afectada por el tamaño del individuo, el porcentaje de grasa y el grado de edema. Muchos de estos factores se reflejan en el volumen de distribución (Vd), que resulta de la división de la cantidad de droga administrada (A) por la concentración plasmática (Cp) de la misma. El Vd describe la distribución relativa de la droga dentro de los compartimentos orgánicos. En la UTI, el Vd resulta crítico en pacientes con estados de sobrehidratación: cirróticos, insuficientes renales, insuficientes cardíacos, sépticos, traumatizados y pacientes en anasarca. En estas circunstancias, el Vd puede estar muy aumentado y el nivel sérico de las drogas que primariamente se distribuyen en el espacio extracelular ser marcadamente bajo (ej. aminoglucósidos).

La concentración de droga informada por el laboratorio representa la concentración total del agente, que se encuentra en parte unido a las proteínas (albúmina, glicoproteína ácida-1-alfa, lipoproteína) y en parte como droga libre. Se debe tener presente, sin embargo, que la droga libre o no unida se encuentra en equilibrio con los sitios blanco de los microorganismos, y es la única porción farmacológicamente activa que es responsable de la actividad antimicrobiana. Para la mayoría de los antimicrobianos, la unión a proteínas no es un aspecto significativo, debido a que los mismos se unen escasamente a proteínas. Sin embargo, la ceftriazona, cefoperazona y oxacilina se encuentran altamente unidas a albúmina; y la clindamicina a la glicoproteína ácida-1-alfa. Aunque sólo la droga libre es microbiológicamente activa, la alta unión a proteínas no es necesariamente un inconveniente. Para los β lactámicos tales como la ceftriazona, que es eliminada primariamente por filtración glomerular, la alta unión a proteínas prolonga el tiempo en el cual la concentración sérica permanece por encima de la CIM del microorganismo.

La concentración local del antibiótico, o sea la distribución del mismo, también dependerá del sitio de infección. La vascularización en el sitio resulta de la división del área de superficie vascular por el volumen tisular. Este factor puede ser importante en infecciones del hueso o de los miembros con alteraciones del flujo sanguíneo. En estos casos es necesario un adecuado debridamiento

de los tejidos necróticos y la reparación vascular antes de que el antibiótico pueda alcanzar los sitios distales. En forma similar, los antibióticos no alcanzan concentraciones adecuadas en el interior de los abscesos. Esto hace necesario el drenaje para un manejo efectivo. En contraste, las articulaciones, pleura y espacio peritoneal están bien perfundidos, no siendo necesaria la instilación directa de antibióticos.

Algunos órganos, aunque altamente vascularizados, están perfundidos por capilares no fenestrados que permiten la llegada del oxígeno y la remoción del dióxido de carbono, pero limitan el movimiento de grandes moléculas incluyendo los antibióticos. Estos órganos son el cerebro, el ojo y la próstata. Para el tratamiento efectivo de las infecciones en estos sitios, los antibióticos deben difundir a través de la membrana endotelial, dependiendo de su solubilidad lipídica, pK de la droga y pH del fluido; o deben ser instilados en forma directa. En el caso de los β lactámicos, sólo se produce la penetración significativa en el líquido cefalorraquídeo en el contexto de una inflamación meníngea aguda. Con meninges no inflamadas, la cantidad de droga que puede cruzar la barrera hematoencefálica resulta insuficiente. Los aminoglucósidos son escasamente solubles en lípidos y no cruzan esta barrera aun en presencia de inflamación meníngea. La penetración de los agentes antimicrobianos en el ojo y en el sistema nervioso central también se complica por la presencia de bombas de eflujo que transportan activamente algunas drogas, en particular los β lactámicos y quinolonas fuera del líquido cefalorraquídeo y los β lactámicos fuera del humor vítreo.

En el sitio de infección, una serie de factores locales pueden alterar la actividad de los antibióticos. En los abscesos, los aminoglucósidos y la eritromicina presentan una actividad disminuida, mientras que la nitrofurantoina y la clortetraciclina tienen una actividad incrementada al pH ácido que existe en los mismos. Los aminoglucósidos no son efectivos contra los gérmenes anaerobios o anaerobios facultativos bajo condiciones anaeróbicas, como ocurre en los abscesos, debido a que la entrada de la droga en el microorganismo involucra un proceso dependiente de oxígeno. Los aminoglucósidos son menos activos a medida que aumenta la concentración de iones calcio. Los aminoglucósidos y la vancomicina son captados e inactivados por el ADN que existe en abundancia en el pus. Los β lactámicos tienen sus propias limitaciones basadas en factores locales. Todos los β lactámicos actúan mejor en células de crecimiento rápido. Los abscesos y otras infecciones establecidas generalmente están ocupados por gérmenes de lento crecimiento, lo que limita la utilidad de estas drogas. En estas circunstancias se requiere realizar un tratamiento prolongado. Las fluoroquinolonas, en contraste, son activas tanto contra gérmenes de crecimiento rápido como contra bacterias estacionarias. En el tratamiento de infecciones mixtas que incluyan *B. fragilis* y otros organismos productores de β lactamasas, estas enzimas pueden ser excretadas en el medio, haciendo que otros organismos residentes susceptibles puedan resistir a la terapéutica con una droga a la cual son sensibles. Los cuerpos extraños también actúan como sitios que protegen a los gérmenes de los antibióticos. Una fina película (*slime*) excretada por las bacterias se une a los mismos y protege a los organismos de la penetración de los antibióticos y de las defensas del huésped incluyendo complemento, anticuerpos y fagocitos.

Los antimicrobianos pueden ser divididos en dos grupos mayores en función de su solubilidad: hidrofílicos y lipofílicos. Debido a su incapacidad para difundir en forma pasiva a través de la membrana plasmática de las células eucariotas, los antimicrobianos hidrofílicos (β lactámicos, glicopéptidos y aminoglucósidos) se caracterizan, desde el punto de vista farmacodinámico, por su inactividad contra los patógenos intracelulares (*Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae*) y, desde el punto de vista farmacocinético, por el volumen de distribución (V_d) limitado al espacio extracelular y por la mayor eliminación renal como droga no modificada.

A la inversa, por su capacidad de cruzar libremente la membrana plasmática de las células eucariotas, los antimicrobianos lipofílicos (macrólidos, la mayoría de las fluoroquinolonas, tetraciclinas, cloranfenicol y rifampicina) se caracterizan, desde el punto de vista farmacodinámico, por su actividad contra los patógenos intracelulares, y desde el punto de vista farmacocinético, por la penetración intracelular con amplia distribución, y al presentar un bajo peso molecular, por la posibilidad de difundir en forma significativa a través de las barreras anatómicas, por ejemplo, la barrera hematoencefálica. Por otra parte, debido a su naturaleza lipofílica, deben en general ser metabolizados por diferentes vías, principalmente por el hígado, para ser eliminados del organismo. Obviamente, existen excepciones a las reglas precedentes. Por ejemplo, la levofloxacina y la gatifloxacina, dos fluoroquinolonas moderadamente lipofílicas, son excretadas fundamentalmente por riñón como droga no modificada, mientras que la azitromicina, un macrólido altamente lipofílico, no es metabolizada sino eliminada en las heces sin cambio a través de excreción biliar.

La velocidad de *clearance* de la droga puede afectar la concentración local de la misma. El *clearance* se define como el volumen de fluido que es desprovisto de la droga por unidad de tiempo. El *clearance* de una droga generalmente es considerado constante e independiente de la concentración; sin embargo, el metabolismo y la secreción tubular son factores que pueden alterar esta relación. Los órganos mayores encargados de la eliminación de drogas del organismo son el riñón y el hígado, aunque un número limitado de drogas también pueden ser eliminadas por el pulmón o la piel.

Para las drogas que siguen una cinética de eliminación de primer orden, la vida media ($T_{1/2}$) representa el tiempo requerido para la eliminación del 50% de la dosis desde el organismo. Las alteraciones en la vida media pueden resultar de cambios en el volumen de distribución o en el *clearance*. Como regla, el pasaje de tres a cuatro vidas medias resulta en >90% de eliminación de la droga, y la eliminación total se produce al cabo de $7 T_{1/2}$. Por esta razón, el intervalo de dosis de una droga habitualmente es tres a cuatro vidas medias. En los pacientes en UTI, la eliminación anormal tiende a prolongar la vida media de los antibióticos, aunque en algunos casos dicha eliminación puede ser más rápida. En ambas situaciones se debe prestar particular atención a los ajustes de dosis y de intervalos de dosificación. Muchos antibióticos (aminoglucósidos, quinolonas, tetraciclinas, vancomicina, sulfonamidas, anfotericina) son eliminados primariamente por filtración glomerular. La hipoperfusión renal por depleción de fluido intravascular o por estados de shock puede disminuir substancialmente la filtración glomerular. La fase hiperdinámica de los grandes quemados y sépticos

sin shock, se puede asociar con un aumento del *clearance* de filtración glomerular. La pérdida masiva de fluidos a través de las quemaduras también puede asociarse con una sustancial pérdida de aminoglucósidos por la superficie corporal. La mayoría de los β lactámicos, en adición a la filtración glomerular, también presentan un componente sustancial de secreción tubular. La lesión renal también altera el *clearance* de estas drogas.

Con respecto a la función renal, generalmente no son requeridos ajustes de dosis hasta que el CICr disminuya a <30% de lo normal. Por debajo de este valor, sin embargo, los niveles séricos de drogas pueden aumentar rápidamente con esquemas de dosis aparentemente normales. Es importante recordar que en los pacientes críticos la creatinina sérica puede subestimar los niveles de CICr. En estos casos, la administración de cantidades convencionales de antibióticos se puede asociar con una alta incidencia de toxicidad.

Es importante tener presente que los algoritmos para la determinación del CICr a partir de la creatinina sérica están diseñados para condiciones de estado estable. La mayoría de los pacientes en UTI están en un estado dinámico en el cual la función renal cambia en días o aún en horas, por lo cual la determinación aislada de la creatinina sérica puede ser insuficiente para establecer las dosis de una droga en particular.

El deterioro de la función renal o hepática puede resultar en la acumulación de la droga si el dosaje o el intervalo entre las dosis no se modifican. Los efectos tóxicos pueden producirse como consecuencia del aumento de las concentraciones séricas y tisulares de droga. Por ejemplo, niveles elevados de imipenem, penicilinas o fluoroquinolonas pueden producir convulsiones; altos niveles de aminoglucósidos pueden producir o exacerbar la insuficiencia renal; altos niveles de vancomicina o aminoglucósidos, en particular en combinación, pueden producir deterioro auditivo o vestibular.

La eritromicina, clindamicina, rifampicina y nafcilina son eliminados a través de metabolización hepática. No existe una buena medida para estimar el *clearance* hepático de una droga. Muchos autores sugieren que no se debe realizar un ajuste sustancial de dosis hasta que la bilirrubina conjugada no exceda de 5 mg/dl. Los antibióticos que pueden requerir ajuste de dosis en la insuficiencia hepática incluyen la eritromicina, mezlocilina, rifampicina, tetraciclina, isoniacida, clindamicina, cloranfenicol y metronidazol.

La presencia de insuficiencia renal y hepática combinadas exige una adecuada evaluación de la dosis de cualquier antibiótico administrado por vía sistémica. Los agentes tales como la ceftriazona, que tienen un metabolismo mixto, requieren ajustes mínimos de dosis excepto en circunstancias de insuficiencia renal y hepática combinada y severa.

Farmacodinamia (PD)

Como ya se describió, para que un antimicrobiano desarrolle actividad contra un patógeno específico, primero debe penetrar a un sitio de unión apropiado en la bacteria, fijarse en este sitio en una concentración adecuada, y permanecer en el mismo por un tiempo suficiente como para inhibir algún mecanismo vital de la bacteria. La farmacodinamia o la correlación entre la concentración de la droga y el efecto clínico (ej. muerte bacteriana) de una clase específica de antibiótico es, por lo tanto, una inte-

gración de dos áreas relacionadas: actividad microbiológica y farmacocinética. A partir de esto se deduce que es incorrecto elegir un antibiótico o régimen antibiótico basado exclusivamente en la actividad microbiológica o en la farmacocinética, sino que debe ser seleccionado y utilizado en base a sus propiedades farmacodinámicas individuales.

Definición de actividad bactericida y bacteriostática. Se entiende por bacteriostático aquel agente que previene el crecimiento de las bacterias, manteniendo a las mismas en su fase estacionaria de crecimiento; y bactericida aquel que mata a las bacterias. Las drogas bacteriostáticas requieren de los mecanismos de defensa del huésped para eliminar a los microorganismos infectantes; si las defensas son inadecuadas (agranulocitosis) o si los mecanismos de defensa no pueden actuar localmente en el sitio de infección (vegetaciones cardíacas en la endocarditis o líquido cefalorraquídeo en la meningitis), los patógenos residuales reanuncian el crecimiento luego de la suspensión de las drogas bacteriostáticas y la infección recae. Las infecciones bacterianas en estas circunstancias requieren el empleo de drogas bactericidas. Las drogas bacteriostáticas son suficientes para la mayoría de las otras infecciones.

En la realidad, no existen dos categorías puras de agentes antimicrobianos. En efecto, los agentes conocidos como bactericidas habitualmente no matan a todos los organismos (en particular si el inóculo es grande) dentro de las 18-24 horas exigidas por el test, y la mayoría de los agentes conocidos como bacteriostáticos matan cierto número de bacterias dentro de las 18-24 horas del test, en general entre el 90 y el 99% del inóculo, pero no el >99,9% como exige la definición de bactericida. La determinación microbiológica *in vitro* de un agente bacteriano como bactericida o bacteriostático puede ser influenciada por las condiciones de crecimiento, la densidad bacteriana, la duración del test y la extensión de la reducción en el número de bacterias. La definición clínica, por su parte, es más arbitraria aún.

La concentración bactericida mínima (CBM) y la concentración inhibitoria mínima (CIM) continúan siendo los parámetros farmacodinámicos más importantes utilizados para caracterizar la actividad de una droga en el laboratorio clínico. La CIM se define como la mínima concentración de antibiótico que evita que una suspensión clara de 10^5 ufc/ml se enturbie luego de una incubación nocturna; la turbidez habitualmente implica al menos un aumento de 10 veces en la densidad bacteriana. Debido a que las suspensiones bacterianas claras deben tener una densidad bacteriana de menos de 10^5 ufc/ml, la CIM determinada por el método de dilución también puede ser bactericida.

Si la concentración mínima del antibiótico que evita el enturbiamiento produce a su vez un descenso de la densidad bacteriana desde 10^5 al menos a 10^2 ufc/ml (reducción en el inóculo bacteriano del 99,9%), la CIM que evita el enturbiamiento también es la CBM. Para las drogas bactericidas, la CBM habitualmente es la misma y nunca más de cuatro veces la CIM. En contraste, la CBM de las drogas bacteriostáticas es varias veces más alta que la CIM.

Las guías para realizar los exámenes de determinación de la actividad del antibiótico fueron publicadas en 1999 por el NCCLS (actual CLSI). La metodología para la determinación de la CBM incluye un inóculo de

$>5 \times 10^5$ cfu/ml, y un volumen de subcultivo de 0,1 ml para predecir adecuadamente si el $\geq 99,9\%$ de las bacterias serán muertas. Aunque una reducción del $\geq 99,9\%$ en la densidad de bacterias viables en un periodo de 18-24 horas es la definición aceptada de bactericida, no existen evidencias de que este nivel de muerte sea predictivo de una mayor utilidad clínica. Se debe tener en cuenta que la extensión del periodo de incubación de 18-24 horas a 36 horas o incluso 48 horas puede cambiar la clasificación de muchos agentes antibacterianos de bacteriostáticos a bactericidas, o viceversa.

Las condiciones *in vitro* precisadas son muy diferentes de aquellas esperadas en el lugar de infección, donde el medio frecuentemente es ácido y anaeróbico, y las proteínas tisulares se pueden unir en una cantidad variable a la droga. La CIM y la CBM, que son determinadas en puntos fijos en el tiempo luego de la exposición a concentraciones de la droga que permanecen constantes a través de todo el periodo de incubación, no proveen información sobre el curso en el tiempo de los efectos antimicrobianos de los niveles fluctuantes que existen en un paciente tratado con esta droga. En adición, la CIM y la CBM son medidas contra un inóculo bacteriano estándar (10^5 ufc/ml) que no necesariamente se corresponde con la densidad bacteriana en el lugar de infección. El inóculo *in vitro*, por otra parte, se encuentra en la fase exponencial de crecimiento, a diferencia de la mayoría de los organismos en una infección establecida, que se encuentran en una fase quiescente.

La actividad bacteriostática ha sido definida como la presencia de una relación de CBM sobre CIM por encima de cuatro, pero numerosos problemas técnicos y otros factores pueden afectar la determinación de este cociente. Algunos de estos factores pueden tener un gran impacto en la interpretación de las situaciones *in vivo*. Los cultivos en fase estacionaria producen una disminución del índice de muerte en tal medida que la actividad bactericida de ciertos agentes antibacterianos puede ser eliminada. Las condiciones del test de CBM pueden afectar los resultados: se debe transferir una suficiente cantidad de antibiótico en los subcultivos para inhibir el crecimiento de los organismos sobrevivientes; la oxigenación, el pH, y la duración de la incubación o la temperatura pueden afectar los resultados.

Algunos antibióticos de amplio espectro considerados bacteriostáticos pueden exhibir actividad bactericida contra algunas bacterias sobre la base de la determinación *in vitro* de los valores de CBM/CIM. A altas concentraciones, los agentes bacteriostáticos también pueden ser bactericidas contra ciertos organismos susceptibles. Los macrólidos son considerados como agentes bacteriostáticos clásicos, pero pueden demostrar actividad bactericida *in vitro* contra *Streptococcus pyogenes* y *Streptococcus pneumoniae*. En forma similar, los agentes antibacterianos que son considerados bactericidas pueden exhibir sólo actividad bacteriostática *in vitro*. A bajas concentraciones, las drogas bactericidas pueden exhibir sólo actividad bacteriostática. Aunque todas las quinolonas son bactericidas, tienen una concentración única a la cual ejercen este efecto: el efecto paradójico de disminución de la curva de muerte a altas concentraciones probablemente sea el resultado de una inhibición dosis dependiente de la síntesis de ARN. La falta de eficacia en presencia de una carga bacteriana elevada ha sido demostrada *in vivo* para varios agentes bactericidas.

Esto incluye la vancomicina y la cefotaxima en la endocarditis experimental debida a bacterias Gram positivas, y la penicilina en la infección experimental con *Clostridium difficile* y *S. pyogenes*.

La CIM es una medida de la potencia de una droga antimicrobiana. Los aislamientos de una especie particular presentan varias CIM; las cepas sensibles tienen CIM relativamente bajas y las cepas resistentes tienen CIM relativamente altas. El punto de corte para la CIM (Ej. la CIM que separa las cepas sensibles y resistentes) tradicionalmente fue seleccionado por su capacidad de separar dos poblaciones distintas, una con una CIM por debajo del punto de corte (susceptible) y otra con una CIM por encima del punto de corte (resistente). Otro atributo del punto de corte fue la correspondencia con los niveles séricos obtenibles con una dosis estándar. Sin embargo, las concentraciones pueden ser más altas que los niveles séricos para las drogas que se concentran en sitios intracelulares o en sitios excretorios, tales como la orina o la bilis; o pueden ser considerablemente más bajas que las séricas en focos excluidos, tales como el líquido cefalorraquídeo, el ojo, la próstata o el centro de un absceso. Por ejemplo, el punto de corte para la susceptibilidad a la azitromicina de 2 µg/ml, es significativamente más alto que el pico sérico habitual de 0,4 µg/ml, que habitualmente es útil para predecir la eficacia contra patógenos intracelulares tales como legionella, micoplasma y clamidia, pero puede ser problemático para patógenos extracelulares, tales como *Streptococcus pneumoniae*. En efecto, la droga se concentra fundamentalmente en sitios intracelulares.

Efecto postantibiótico. Luego de una dosis de drogas bactericidas, el recuento bacteriano puede declinar en la porción inicial del intervalo de dosis cuando los niveles de droga no unida a proteínas exceden la CBM, como resultado tanto de los efectos de la droga como de los mecanismos de defensa del huésped. Cuando los niveles de droga libre caen por debajo de la CBM, pero aun exceden la CIM, el recuento bacteriano puede permanecer estable o continuar declinando como resultado de las defensas del huésped. Con una droga bacteriostática, cuando los niveles de droga están en exceso de la CIM, el recuento bacteriano declina como resultado de los mecanismos de defensa exclusivamente. Cuando los niveles de droga libre disminuyen por debajo de la CIM, cualquier efecto antibacteriano persistente puede ser el resultado de varias causas:

1. Una supresión persistente del crecimiento bacteriano luego de una breve exposición de la bacteria a un agente antibacteriano puede ocurrir aun en ausencia de mecanismos de defensa y se ha denominado efecto postantibiótico;
2. Luego de la exposición al antibiótico, los organismos pueden ser más susceptibles que las bacterias no tratadas a la actividad antibacteriana de los fagocitos, el denominado "efecto postantibiótico por acción de leucocitos", y
3. Las concentraciones de drogas por debajo de la CIM pueden alterar la morfología bacteriana, disminuir la velocidad de crecimiento bacteriano, y prolongar el efecto postantibiótico. La concentración mínima de droga que altera la morfología celular ha sido denominada "concentración antibacteriana mínima".

En un momento dado, los efectos residuales de la droga desaparecen y las bacterias persistentes comienzan a reasumir el crecimiento. La magnitud de crecimiento antes de la administración de la próxima dosis depende en

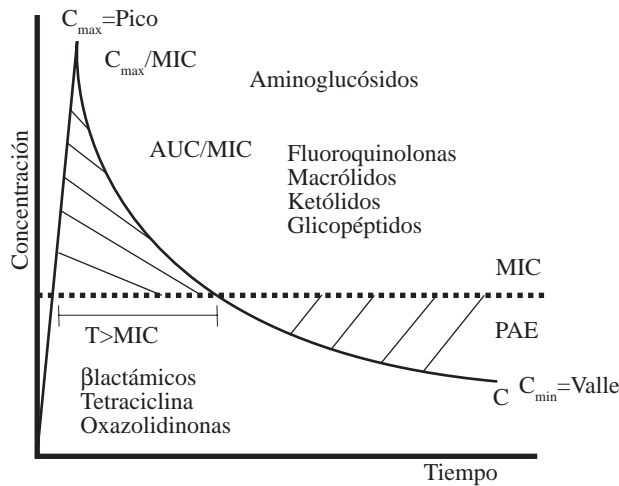
parte del tiempo inherente de replicación del organismo, de los nutrientes disponibles en el tejido lesionado, y de las defensas del huésped. Por ejemplo, en ausencia de mecanismos de defensa, como ocurre en las vegetaciones de la endocarditis y en el líquido cefalorraquídeo en el inicio de la meningitis, los organismos pueden duplicarse cada 20 minutos, similar al tiempo de duplicación durante la fase logarítmica de crecimiento bajo condiciones óptimas *in vitro*.

En forma ideal, la próxima dosis debe ser administrada antes que se produzca un recrecimiento clínicamente significativo, de modo que luego de múltiples dosis el tejido quede libre de bacterias. Si la dosis es muy espaciada, sin embargo, se puede producir un crecimiento bacteriano en la parte final de cada intervalo de dosis, con un fracaso en la eliminación del germen. El tamaño de la población bacteriana residual al final de cada intervalo de dosis, y en última instancia la eficacia del régimen antimicrobiano, dependerá de la interacción entre las bacterias, la droga y los factores del huésped, incluyendo: 1) el tamaño de la población bacteriana inicial –inóculo-, 2) la potencia (CIM y CBM) y características farmacocinéticas del agente antimicrobiano, 3) la magnitud de cualquier efecto bactericida, 4) la presencia de efecto postantibiótico, 5) la velocidad de crecimiento de los organismos persistentes, y 6) la presencia de mecanismos de defensa adecuados.

Gran parte de la capacidad de una serie de antibióticos de lograr buenos resultados con dosis espaciadas en el tiempo se debe a la generación del efecto postantibiótico, durante el cual se produce la supresión persistente del crecimiento bacteriano mientras la concentración del antibiótico es subinhibitoria. Este fenómeno se observa en extensión variable *in vivo* con muchas combinaciones de antibióticos sobre organismos susceptibles. Los agentes con actividad sobre la pared bacteriana, con la excepción de los carbapenemes, tienen un efecto postantibiótico de menos de una hora con los cocos Gram positivos, y no tienen un efecto significativo sobre los bacilos Gram negativos. En contraste, los aminoglucósidos, fluoroquinolonas, clindamicina, metronidazol, y rifampicina tienden a tener un efecto postantibiótico prolongado contra los organismos susceptibles. Esto se debe a que los mismos inhiben la síntesis proteica de estas bacterias. A pesar de que el periodo de efecto postantibiótico asociado con la inhibición del crecimiento bacteriano no es equivalente a la actividad bactericida, los organismos con crecimiento inhibido tienen una mayor susceptibilidad a la eliminación por las defensas del huésped.

Mortalidad dependiente de concentración y de tiempo. La muerte bacteriana como resultado de la exposición a un antibiótico puede ser clasificada como dependiente de concentración o independiente de concentración (Fig. 116/1). Aunque el grado de muerte bacteriana producido por un determinado antimicrobiano es función de varios factores, incluyendo el agente seleccionado, el patógeno, y la concentración en el lugar de infección, es generalmente aceptado que el perfil de muerte de un agente es siempre el mismo.

Los tres parámetros farmacodinámicos utilizados habitualmente para predecir la eficacia de los antibióticos son: 1) la relación entre la concentración máxima en el suero y la concentración inhibitoria mínima (C_{max}/MIC); 2) la relación del área bajo la concentración plasmática versus la curva de tiempo (AUC) versus la MIC (AUC/



MIC: concentración inhibitoria mínima en mg/L; AUC: área bajo la curva de concentración de droga contra tiempo; C_{max} : concentración máxima de droga; $T_{>MIC}$: tiempo durante el cual la concentración de droga permanece por encima de la MIC; PAE: efecto postantibiótico

Fig. 116/1.- Índices farmacocinéticos/farmacodinámicos.

MIC) y 3) la duración del intervalo de dosis en que la concentración plasmática excede la MIC ($T > MIC$). En función de los parámetros precedentes, las drogas antimicrobianas pueden ser divididas en tres grupos principales. El primer grupo son drogas que exhiben una acción bactericida que es dependiente del tiempo y que tiene escasa relación con la concentración de la droga sobre la CIM (antibióticos β lactámicos y vancomicina). Estas drogas tienen una acción bactericida relativamente lenta y un efecto postantibiótico corto o nulo; en esencia, estas drogas matan a las bacterias en forma más eficiente cuando la concentración permanece en exceso de la CIM del patógeno por un porcentaje específico del intervalo de dosis. El segundo grupo incluye drogas que exhiben una acción bactericida dependiente de concentración y un efecto postantibiótico prolongado (aminoglucósidos, fluoroquinolonas, daptomicina, metronidazol, azitromicina y ketólidos). Tanto la magnitud de la acción bactericida como la duración del efecto postantibiótico de estas drogas son dependientes de la concentración. En consecuencia, la cantidad de droga (Ej. concentración máxima $-C_{max}$) y el área bajo la curva de concentración en relación a la CIM (AUC) más que la frecuencia de dosis, determinan la eficacia de estas drogas. El tercer grupo incluye drogas que son predominantemente bacteriostáticas y que presentan un efecto postantibiótico moderado a prolongado (macrólidos, tetraciclinas, vancomicina, quinupristina-dalfopristina). Esta patente de actividad es descrita como dependiente del tiempo, con efectos persistentes dependientes de la concentración.

Aunque ni los datos farmacocinéticos ni los valores de CIM solos pueden predecir con exactitud la respuesta bacteriológica en distintos escenarios clínicos, la integración de ambos, que constituye la farmacodinámica, pueden ser utilizados para aproximarse a lo que ocurrirá en la clínica. Desde un punto de vista farmacocinético, la muerte bacteriana puede ser caracterizada matemáticamente. Por ejemplo, el producto de la concentración y del tiempo puede ser reflejado por el término farmacocinético área bajo la curva de concentración/tiempo (AUC). En este sentido, la muerte bacteriana es una función de la AUC de la droga cuando se relaciona con la CIM. La

relación de 24 horas AUC: CIM es la correlación farmacodinámica que puede ser utilizada para describir el curso en el tiempo de la actividad antimicrobiana y también para predecir la evolución clínica o microbiológica, e incluso el desarrollo de resistencia.

En ciertas circunstancias, uno de los términos del producto (ya sea la concentración o el tiempo) contribuye de manera tan limitada al proceso de destrucción bacteriana que puede ser ignorado. El parámetro farmacodinámico puede ser simplificado, utilizando la relación C_{max}/CIM o el tiempo en que la concentración sérica permanece por encima de la CIM ($t > CIM$). De que manera se produce esta simplificación depende de la patente de actividad bactericida demostrada por el agente (muerte dependiente de concentración o muerte dependiente de tiempo). Para los agentes que matan dependiendo de la concentración (aminoglucósidos, quinolonas) se utiliza la relación 24 horas AUC: CIM o la relación $C_{max}:CIM$ para correlacionar con la evolución *in vivo*. Para los agentes que matan dependiendo del tiempo (β lactámicos), la $t > CIM$ se correlaciona mejor con la eficacia.

Se debe tener en cuenta que para obtener los valores farmacodinámicos descritos se deben tomar como base las concentraciones de droga libre. La unión a las proteínas es un importante factor que puede modificar la magnitud de los parámetros de farmacocinética/farmacodinamia.

Acción bactericida dependiente de concentración. Los aminoglucósidos, fluoroquinolonas, metronidazol y anfotericina B exhiben una muerte dependiente de concentración. Con estas drogas, la magnitud de la actividad bactericida es máxima a la C_{max} . A medida que la concentración de la droga disminuye, la magnitud de la actividad bactericida disminuye. Las dosis elevadas de la droga no sólo aumentan la velocidad de reducción del recuento bacteriano, sino también el periodo de tiempo de exposición de la droga a concentraciones bactericidas. Esta dependencia tanto de la magnitud como de la duración de la exposición a concentraciones bactericidas implica que estas drogas están influenciadas tanto por la C_{max} como por la AUC; mientras que las drogas con actividad dependiente del tiempo, la magnitud de la actividad bactericida depende solamente del tiempo de exposición a la droga.

Luego de que los niveles de droga en el sitio de infección caen por debajo de la CIM, existe una persistente supresión del crecimiento debido al efecto postantibiótico, la duración del cual es también dependiente de la concentración para los aminoglucósidos y fluoroquinolonas; cuanto más alta sea la concentración de la droga, mayor será la duración del efecto postantibiótico, y menor la población bacteriana residual en el momento de la próxima dosis.

Los regímenes de dosificación efectivos para los antibióticos dependientes de concentración requieren que tanto la AUC: MIC de 24 horas sea al menos 100 a 125 veces para los aminoglucósidos y las fluoroquinolonas contra los bacilos Gram negativos y 25 a 30 veces para las fluoroquinolonas contra el *S. pneumoniae*, como que la relación $C_{max}:CIM$ para el agente causal sea mayor de 8 a 10. Varios estudios han demostrado que esta relación constituye el valor de predicción más importante de la curación, tanto clínica como microbiológica.

En el caso de los aminoglucósidos, las estrategias de dosificación que maximizan la intensidad de la exposi-

ción a la droga, tal como administrar la dosis total diaria en una dosis única cada 24 horas más que administrar dosis menores divididas, maximiza la C_{max} y posiblemente permite una mayor eficacia. Todos los aminoglucósidos tienen farmacocinética similar, pero existen grandes variaciones en la farmacocinética en individuos normales y en ciertas poblaciones de pacientes. Por ejemplo, el volumen de distribución tiende a estar elevado en pacientes críticos y el *clearance* está aumentado en niños, en pacientes con fibrosis quística, en el embarazo y en el periodo posparto, y está disminuido en la insuficiencia renal. En consecuencia, la medición de los niveles de aminoglucósidos es especialmente importante en el inicio del tratamiento, ajustándose luego las dosis para lograr niveles terapéuticos.

Las quinolonas muestran un perfil bactericida similar, pero la toxicidad de este grupo, en primera instancia la neurotoxicidad con convulsiones, también se relaciona con el pico de concentración. Por esta razón, resulta inapropiado el empleo de dosis elevadas a intervalos prolongados. Cuando no se puede obtener una relación C_{max} :CIM de al menos 10:1 o 12:1, no se debe ignorar la contribución del tiempo de exposición. En esta circunstancia, el parámetro que mejor se correlaciona con la eficacia será la relación 24 horas AUC:CIM. Se debe tener en cuenta que el objetivo farmacodinámico óptimo es específico para cada patógeno.

Acción bactericida dependiente del tiempo. Los β lactámicos matan mejor a las bacterias cuando la concentración de la droga permanece constante por encima de la CIM. La concentración precisa necesaria por encima de la CIM en antibióticos con acción dependiente del tiempo continúa siendo controvertida, y puede depender de factores del huésped. Generalmente se admite que la concentración debe ser cuatro a seis veces la CIM, y por otra parte, existen evidencias que concentraciones elevadas por encima de la CIM aportan poco a la velocidad de muerte bacteriana, e incluso pueden ser contraproducentes. Bajo estas condiciones, la contribución realizada por el pico de concentración es mínima, y la relación entre farmacocinética y muerte bacteriana es sólo función del tiempo en que la concentración permanece por encima de la CIM. Como resultado, el objetivo de la terapéutica con estos agentes será mantener la concentración por encima de la CIM por un periodo lo más largo posible entre el intervalo de dosis. Esta categoría puede ser subdividida en base a que la mayoría de los organismos susceptibles presenten o no un efecto postantibiótico significativo desde el punto de vista clínico. Los carbapenemes demuestran un significativo efecto postantibiótico en organismos susceptibles, mientras que los β lactámicos y el aztreonam no lo tienen.

Puesto que los β lactámicos, el aztreonam y los carbapenemes se distribuyen extracelularmente, la duración de tiempo en que el organismo está expuesto al antibiótico en forma excesiva con respecto a la CIM depende del tiempo en que la concentración de la droga en suero se encuentra por encima de la CIM. Las opciones para lograrlo incluyen la administración de pequeñas fracciones de la dosis total diaria en intervalos frecuentes; el empleo de grandes dosis; el empleo de drogas con vida media prolongada, tal como la ceftriaxona que tiene una vida media de seis a ocho horas, o el empleo de infusiones intravenosas continuas. Debido a que se requieren aproximadamente cinco vidas medias para obtener un estado

estable con la infusión continua, se recomienda la administración de una dosis de carga al inicio de la infusión para obtener una concentración terapéutica inmediata.

Hasta disponer de mayor evidencia clínica, las extrapolaciones de la experiencia animal sugieren que en caso de neutropenia profunda, los niveles de penicilina y cefalosporinas deben exceder la CIM durante 90-100% del tiempo de intervalo entre las dosis para lograr la mayor eficacia clínica contra bacilos Gram negativos y estreptococo; pero sólo por el 50-60% del tiempo en el caso de estafilococo, debido que este es el único organismo sobre el cual las drogas inducen efectos prolongados persistentes. En pacientes no neutropénicos, sólo es necesario alcanzar niveles bacteriostáticos de droga, en cuyo caso los niveles deben exceder la CIM por sólo aproximadamente 20%, 25-30%, y 25-40% de los intervalos de dosis para los carbapenemes, penicilinas y cefalosporinas, respectivamente. Las diferencias en efecto se han atribuido a diferencias en la velocidad de muerte bacteriana, que es rápida con los carbapenemes y lenta con las cefalosporinas. El tiempo en que los niveles de antibióticos deben superar la CIM varía también con las especies bacterianas, siendo menor para el estafilococo, para el cual los β lactámicos tienen un efecto postantibiótico, que para el estreptococo y los bacilos Gram negativos, para los cuales no presentan efecto postantibiótico. En un estudio reciente se ha comprobado que para el caso particular de la *Pseudomonas aeruginosa*, para lograr un éxito microbiológico del 80% si se utiliza cefepime, la concentración del antibiótico debe permanecer 4,3 veces por encima de la CIM por el 83% del intervalo de dosis.

En contraste con los antibióticos que exhiben una muerte dependiente de tiempo pero que no tienen efecto postantibiótico, la infusión continua de antibióticos con una curva de muerte dependiente del tiempo pero que tienen un efecto postantibiótico significativo para los organismos susceptibles no parece modificar significativamente su eficacia.

Aunque existen ciertos datos farmacodinámicos conflictivos en relación a si los glicopéptidos exhiben una actividad predominantemente dependiente del tiempo o de la concentración, estudios que han utilizado un modelo *in vivo* de endocarditis han demostrado que estas drogas exhiben una actividad dependiente del tiempo.

Actividad bacteriostática. Los macrólidos (eritromicina y claritromicina), la clindamicina y las tetraciclinas exhiben una escasa actividad dependiente de la concentración, pero estas drogas producen un prolongado efecto postantibiótico, que permite que las mismas sean efectivas cuando las concentraciones exceden la CIM por menos del 50% del intervalo de dosis. Los efectos antimicrobianos de los azalidos, azitromicina y los ketólidos se han caracterizado como dependientes de concentración. En el caso de la linezolidina, una serie de estudios han demostrado que existen mayores chances de éxito con el empleo de este antibiótico, cuando la concentración plasmática permanece en exceso de la CIM por todo el intervalo de dosis.

Agentes persistentes. Se denominan persistentes a un pequeño número de células (habitualmente menos del 0,1% del inóculo) que son capaces de sobrevivir a los efectos letales de los agentes antimicrobianos. Cuando los persistentes son reevaluados, son tan susceptibles como la cepa parental, y no sobrevive un número mayor de persistentes. Este fenómeno probablemente sea causado por el hecho de que una pequeña proporción de células en el

cultivo están latentes o replican muy lentamente. Debido a que la magnitud de muerte celular inducida por el antibiótico es proporcional a la velocidad de replicación, las células persistentes son muertas muy lentamente. En condiciones de ausencia de replicación, sólo las fluoroquinolonas muestran una significativa actividad bactericida y sólo sobre gérmenes Gram negativos. En bacterias de crecimiento lento, por su parte, sólo tienen efecto bactericida las quinolonas, aminoglucósidos, y carbapenemes, y exclusivamente sobre gérmenes Gram negativos.

Efecto paradójal. El efecto paradójal es un fenómeno poco explicable en el cual la proporción de células sobrevivientes aumenta significativamente a medida que la concentración del antibiótico aumenta por encima de la CBM. Este fenómeno también se conoce como efecto Eagle. Este efecto es particularmente común con agentes activos contra la pared bacteriana, y también se ha descrito con los aminoglucósidos y las quinolonas en gérmenes Gram negativos. Para el caso de los β lactámicos, se ha propuesto que una alta concentración del antibiótico inhibe la síntesis proteica en un grado que impide el crecimiento necesario para que se exprese el efecto letal del mismo.

Efecto inóculo. El efecto inóculo hace referencia a la disminución de la actividad bactericida observada cuando aumenta el tamaño del inóculo. El efecto inóculo para ciertos microorganismos ha sido atribuido a un aumento en la inactivación del antibiótico por enzimas tales como las β lactamasas. Sin embargo, el efecto inóculo está determinado, en su mayor parte, porque en los grandes inóculos las bacterias han alcanzado un estado estable de crecimiento, existiendo escasa replicación activa. Es probable que la fase estacionaria de las bacterias en las vegetaciones valvulares sea en parte responsable de las recaídas luego de la terapéutica, y explica la necesidad de tratamientos prolongados en las endocarditis infecciosas.

Tolerancia. La tolerancia se define como la capacidad de los microorganismos de evadir el efecto letal de un agente antimicrobiano que normalmente es bactericida, sin modificar la actividad inhibitoria. La tolerancia es especialmente común con los agentes activos contra la pared celular, y se han descrito al menos cuatro tipos de tolerancia: persistencia, efecto paradójal, efecto inóculo y presencia de un sistema autolítico defectivo.

La tolerancia fenotípica es un factor importante en la evaluación del efecto bactericida, y se define como la disminución de la susceptibilidad a un agente antimicrobiano que se manifiesta sólo bajo ciertas condiciones de crecimiento. La tolerancia fenotípica es una propiedad que tienen virtualmente todas las cepas de bacterias. Debido a que las condiciones de crecimiento son una parte integral de los tests bactericidas y pueden determinar la tolerancia fenotípica, es importante que dichas condiciones *in vitro* sean rigurosamente definidas.

La importancia clínica de la tolerancia es controvertida, en parte debido a la dificultad para definir y determinar la tolerancia en el laboratorio. Los dos estudios clínicos realizados se refieren a bacteriemia estafilocócica y endocarditis, y ambos concluyen que aunque la respuesta clínica en pacientes con endocarditis es menor cuando se tratan infecciones producidas por cepas tolerantes, la evolución final y la mortalidad es igual que en el caso de infecciones con cepas no tolerantes. No hay diferencias en la respuesta clínica asociada con la presencia de tolerancia en los pacientes con bacteriemia que no tienen endocarditis.

PRESCRIPCIÓN DE ANTIMICROBIANOS EN EL PACIENTE CRÍTICO

El objetivo de la prescripción de antimicrobianos es lograr una concentración activa efectiva de la droga que produzca la curación clínica, evitando a la vez la toxicidad asociada con el fármaco utilizado. Las concentraciones efectivas de drogas se obtienen cuando se mantienen niveles por encima de la concentración inhibitoria mínima (CIM) o de la concentración bactericida mínima (CBM) del organismo infectante por periodos variables del intervalo de dosis.

La respuesta inflamatoria asociada con la enfermedad crítica, en particular la sepsis, involucra la liberación de citoquinas y otros mediadores, daño endotelial y cambios en la permeabilidad capilar. La respuesta de fase aguda produce una disminución rápida de los niveles de albúmina sérica. Incluido en la respuesta global se encuentra el pasaje de fluidos al intersticio, con la creación de un tercer espacio. Durante la sepsis, el volumen minuto cardiaco es alto. Como consecuencia se produce un aumento del *clearance* de creatinina excepto que se asocie un fallo renal y/o hepático. El deterioro renal y hepático produce una prolongación de la vida media de las drogas, disminución del *clearance* y acumulación de las mismas. Por ello, la prescripción de antimicrobianos en los pacientes con respuesta inflamatoria sistémica debe tener en cuenta los efectos opuestos del aumento del *clearance* de drogas y el aumento del volumen de distribución que producen una disminución de la concentración sérica de la droga, y la disfunción orgánica que resulta en el aumento de dicha concentración (Fig. 116/2). En diferentes estadios del proceso de enfermedad, los requerimientos de antibióticos de los pacientes críticos pueden ser variables, y diferir significativamente de las recomendaciones establecidas para pacientes no críticos.

Para resolver las dificultades inherentes a la administración de antibióticos en el paciente crítico, se han diseñado algunos programas que integran las características

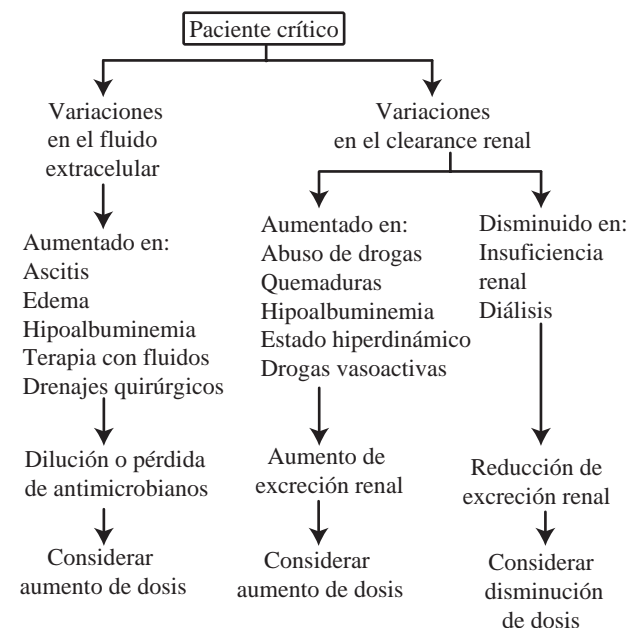


Fig. 116/2.- Condiciones fisiopatológicas o iatrogénicas que afectan la distribución y eliminación de los antimicrobianos.

farmacocinéticas y farmacodinámicas. Son pocos los estudios que han evaluado estos datos en relación con la evolución clínica en humanos. Para prevenir los fracasos de tratamiento, es necesario conocer la CIM de distintos antibióticos contra el agente causal, las propiedades farmacocinéticas de las drogas, el estado clínico del paciente y datos de la variabilidad intersujetos. Considerando todos estos factores, la probabilidad de obtener un resultado terapéutico exitoso puede ser estimada con los sistemas de simulación tipo Monte Carlo. Esta metodología para la evaluación de dosis se ha desarrollado en los últimos años. Controlando la dosis, el intervalo de dosis y la droga, se pueden diseñar estrategias de dosificación y proponerse nuevas modalidades de tratamiento. En los últimos años algunos estudios sobre análisis de farmacocinética/farmacodinámica de antimicrobianos han utilizado la técnica matemática incluida en el programa OPTAMA (*Optimization Pharmacodynamic Target Attainment using the MYSTIC Antibiogram*). Con estos estudios, se puede evaluar la fracción acumulativa de respuesta para varios antibióticos contra los patógenos más frecuentes y a partir de allí utilizar la terapéutica empírica más apropiada para una determinada situación. Se debe tener en cuenta que estas simulaciones aún no han sido validadas en humanos, debiendo determinarse en qué medida los resultados de estos estudios teóricos presentan un impacto significativo sobre la evolución clínica en términos de erradicación microbiológica, éxito clínico y sobrevida.

EMPLEO DE COMBINACIONES DE ANTIBIÓTICOS

El uso de múltiples antibióticos es común en las Unidades de Terapia Intensiva. Existen una serie de razones que intentan justificar esta conducta. La más común es que los pacientes en UTI generalmente tienen infecciones graves que deben ser tratadas sobre una base empírica. En esta circunstancia, el no tratar al organismo causal puede disminuir materialmente la probabilidad de sobrevida. Aunque se dispone de antibióticos de amplio espectro, solo rara vez todos los patógenos probables pueden ser cubiertos en forma efectiva por un agente único. Sin embargo, es muy raro que se requieran más de dos. La sepsis en pacientes neutropénicos representa la mejor situación estudiada en la cual se aconseja el empleo de combinaciones de antibióticos. Una serie de datos de estudios multicéntricos sugieren que la evolución clínica mejora significativamente si los pacientes reciben un plan de terapia empírica de amplio espectro desde el inicio más que esperar hasta la identificación del agente causal. La evolución en tales pacientes mejora claramente si el organismo causal es afectado por el régimen empírico inicial y se asocia con mal pronóstico si no lo es. En neutropénicos, el riesgo de una infección secundaria es suficientemente alto como para que un régimen empírico exitoso deba ser continuado por un tiempo adecuado. En otros casos, sin embargo, el limitar el régimen a un agente único hasta la identificación del organismo es razonable, y además conviene ir acotando la terapéutica en la medida en que se evidencia una mejoría clínica.

Rara vez se justifica el empleo de terapéutica de amplio espectro con múltiples agentes en pacientes no neutropénicos. Un argumento en favor de esta conducta es que los pacientes con infecciones polimicrobianas requieren una cobertura más amplia. Ejemplos comunes incluyen la gangrena sinérgica, las infecciones de cabeza y cuello,

la neumonía aspirativa, los abscesos cerebrales, intraabdominales y pélvicos. El argumento probablemente sea legítimo en algunos casos, particularmente en pacientes con abscesos cerebrales o abdominales. Sin embargo, muchos compuestos de última generación (carbapenemes, cefoxitina, piperacilina-tazobactam) logran igual amplitud de cobertura con un agente único. En forma similar, la evidencia sugiere que en general es innecesario tratar a todos los organismos presentes en una infección. Los datos en animales sugieren que es conveniente la cobertura contra anaerobios y gérmenes Gram negativos en pacientes con sepsis abdominal, pero la cobertura contra enterococo ofrece escaso beneficio adicional, excepto en la sepsis biliar.

Otro argumento que favorece el uso de múltiples antibióticos en forma simultánea es que de este modo se previene la emergencia de resistencia. Este fenómeno sólo se ha demostrado en el tratamiento de la tuberculosis. La única excepción bien aceptada de esta regla probablemente sea el empleo de la rifampicina. En el caso del tratamiento de las infecciones por *S. aureus*, el empleo único de rifampicina se asocia con un rápido desarrollo de resistencia, haciendo que esta droga deba ser utilizada en combinación con un segundo agente, en general una penicilina antiestafilocócica. Muchos estudios clínicos y en animales demuestran que la *Pseudomonas aeruginosa* puede desarrollar resistencia a los β lactámicos durante la terapéutica. No es claro si la adición de un aminoglucósido puede prevenirlo, pero ello constituye la base de múltiples recomendaciones sobre la necesidad de doble terapéutica en las infecciones graves por *Pseudomonas*.

La sinergia y el antagonismo en los efectos de los antibióticos no se reflejan en los exámenes estándar de susceptibilidad, y habitualmente requieren realizar curvas de muerte contra tiempo. En ocasiones, sin embargo, la evidencia de sinergismo *in vitro* puede predecir la eficacia clínica. El mejor ejemplo es la asociación necesaria de ampicilina o penicilina con un aminoglucósido para lograr efecto bactericida contra enterococo, en particular en pacientes con endocarditis bacteriana. Los agentes antibacterianos activos contra la pared celular, tales como la penicilina, ampicilina o vancomicina solos, tienen escasa actividad bactericida contra el enterococo; un aminoglucósido solo exhibe una escasa actividad inhibitoria; pero la combinación de un agente activo contra la pared celular con un aminoglucósido resulta en una rápida actividad bactericida. La sinergia lograda por la combinación se ha atribuido al aumento de la penetración celular del aminoglucósido en presencia de un agente activo contra la pared celular.

Una sinergia *in vitro* entre β lactámicos y aminoglucósidos también puede ser demostrada contra *Pseudomonas aeruginosa*. En tal sentido, la asociación de una penicilina antipseudomonadal con un aminoglucósido es más efectiva que cada uno de ellos en forma independiente para el tratamiento de la sepsis por gérmenes Gram negativos en individuos neutropénicos. No existen evidencias definitivas que sugieran que la evolución de infecciones distintas de la endocarditis o de la sepsis por Gram negativos en neutropénicos pueda ser afectada en forma favorable por una terapia combinada.

Los beneficios potenciales de las combinaciones sinérgicas de antibióticos deben ser aceptados para ciertos pacientes particularmente graves. En esta recomendación se incluye el empleo de combinaciones de β lactámicos/aminoglucósidos en la sepsis grave o shock séptico por

Pseudomonas o *Enterobacter*, en la neumonía necrotizante por *Pseudomonas*, y en las infecciones rápidamente progresivas por *Staphylococcus aureus*.

Por último, todas las combinaciones corrientes de inhibidores de las β lactamasas con drogas β lactámicas representan ejemplos de sinergia en los cuales el inhibidor es un β lactámico escasamente activo que se une en forma irreversible a la enzima de degradación.

También se pueden utilizar estudios de muerte/tiempo para demostrar interacciones antagónicas de antibióticos *in vitro*, tales como las de penicilina y clortetraciclina contra neumococo. En este caso, el efecto bactericida de la penicilina, que requiere la presencia de organismos en reproducción activa, puede ser convertido en un efecto bacteriostático cuando se combina con la tetraciclina que limita el crecimiento microbiano. Como en el caso del sinergismo, el fenómeno *in vitro* del antagonismo es probable que sea relevante en limitadas circunstancias clínicas en las cuales la actividad bactericida es imprescindible (endocarditis, meningitis, sepsis en neutropénicos, y posiblemente osteomielitis). Las combinaciones de drogas bacteriostáticas y bactericidas (ejemplo ampicilina + cloranfenicol) parece ser efectiva en situaciones tales como la sepsis abdominal en el huésped inmunocompetente. En forma similar, el posible antagonismo entre la anfotericina B y los triazoles se ha debatido, pero no hay datos clínicos de relevancia que soporten esta asunción *in vivo*.

MONITORAJE DE DROGAS

La respuesta clínica del paciente es la evidencia más importante de la eficacia de un antimicrobiano. Sin embargo, los pacientes críticos frecuentemente presentan alteraciones mayores de la farmacocinética de los antibióticos que hacen necesario el monitoreo de las concentraciones séricas de algunos de ellos, especialmente si existen evidencias de que la dosis apropiada de un antibiótico específico mejora la sobrevida.

El monitoreo de las concentraciones séricas de los antibióticos es importante en las siguientes condiciones: a) cuando existe una relación directa entre los niveles séricos y la eficacia o la toxicidad, b) cuando las concentraciones séricas son difíciles de predecir en la población de pacientes en estudio, y c) cuando el índice terapéutico es bajo (pequeña diferencia entre la dosis terapéutica y la dosis tóxica).

Todos los criterios precedentes se aplican a los aminoglucósidos. La evidencia clínica es claramente sugerente en el sentido de que la mejoría en la sobrevida de la sepsis grave por gérmenes Gram negativos está relacionada con la obtención de niveles séricos terapéuticos (5 a 10 mcg/ml) dentro de las primeras 24 a 48 horas del tratamiento. Otros datos sugieren una mejor sobrevida cuando se obtienen niveles pico elevados. Las recomendaciones estándar sugieren un nivel sérico pico de 6 a 8 mcg/ml para la gentamicina o tobramicina con un nivel en el valle de 0,5 a 1,0 mcg/ml para las infecciones que no comprometen la vida; y de 8 a 10 mcg/ml con un valle de 1 a 2 mcg/ml para las infecciones graves. Sin embargo, las concentraciones de aminoglucósidos son muy difíciles de predecir en los pacientes graves debido a una serie de factores. Estos pacientes tienen un Vd aumentado en comparación con los voluntarios normales. El *clearance* está disminuido pero puede ir aumentando en el tiempo. En adición, existe una gran variación individual de ambos parámetros. Por último, los mismos progresivamente cambian en los pacientes críticos, con un 90% de pacien-

tes requiriendo un promedio de dos o tres ajustes de dosis durante el curso de la terapéutica.

Si bien se admitía que la vancomicina podía ejercer una toxicidad renal sustancial si los niveles séricos superaban los recomendados, estudios más recientes sugieren una contribución a la lesión renal sólo en el caso de que se utilice con otros agentes nefrotóxicos. Por esta razón, muchos autores no recomiendan la determinación de los niveles de vancomicina en forma rutinaria como método para evitar la toxicidad.

En general, es innecesario y complicado medir los niveles de β lactámicos, excepto en circunstancias muy inusuales, como el caso de pacientes con endocarditis u osteomielitis, en los cuales puede ser recomendable mantener niveles séricos elevados para lograr un buen efecto bactericida en el tiempo.

FRACASO DEL TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO

El deterioro clínico o la falta de mejoría y la persistencia de la fiebre y de la leucocitosis en los pacientes críticos generalmente es considerado un fracaso del tratamiento antibiótico. Sin embargo, esto no necesariamente es así. La respuesta al tratamiento puede no ser instantánea. Por ejemplo, en el tratamiento de la erisipela estreptocócica, la fiebre puede continuar por días y la lesión dérmica progresar a pesar de una terapéutica antibiótica apropiada. Una vez que se ha desarrollado una sepsis severa, los síntomas asociados pueden progresar en forma independiente de la erradicación del organismo productor. En adición, las manifestaciones clínicas aparentemente debidas a la infección pueden ser causadas en los pacientes críticos por otras patologías: insuficiencia hepática, fiebre relacionada con drogas o enfermedad maligna, pancreatitis, insuficiencia suprarrenal, etc. Aún en presencia de un fracaso del tratamiento antibiótico, la causa rara vez es un inadecuado espectro de actividad del antibiótico seleccionado. La respuesta raramente mejora adicionando nuevos antibióticos. En forma similar, aunque la superinfección y la emergencia de resistencia han sido bien descritas, las mismas son causas relativamente infrecuentes de un aparente fracaso de la terapéutica.

En adición a un espectro de actividad inapropiado del régimen antibiótico elegido, las causas potenciales de fracaso aparente del tratamiento incluyen un inadecuado nivel hemático del antibiótico, una inadecuada penetración del antibiótico a los sitios blanco, una neutralización o antagonismo de la droga, la presencia de superinfección o una infección secundaria no sospechada, infecciones bacterianas o no bacterianas inusuales, y causas no infecciosas de enfermedad o fiebre con o sin colonización asociada.

Aunque es habitual la búsqueda de organismos no identificados cuando persiste la fiebre o el paciente no responde al tratamiento, esto no es un problema frecuente. En efecto, muchos organismos en los sitios de infecciones mixtas no requieren terapéutica. Por ejemplo, el enterococo rara vez requiere cobertura en la mayoría de las sepsis intraabdominales, excepto en las de origen biliar o en las peritonitis terciarias. La administración de antifúngicos en la sepsis abdominal rara vez es necesaria, aunque esté presente la *C. albicans* en el sitio de infección. En forma similar, en la neumonía asociada con respirador se pueden aislar gérmenes anaerobios en adición a los bacilos Gram negativos y a los cocos Gram positivos, pero los regímenes terapéu-

ticos propuestos no incluyen una cobertura específica contra anaerobios.

Otra causa potencial de fracaso aparente de un régimen apropiado es que la susceptibilidad *in vitro* no se correlaciona con la susceptibilidad *in vivo*. Como ejemplo, el enterococo y el estreptococo pueden exhibir susceptibilidad *in vitro* frente a aminoglucósidos, pero estos son agentes poco efectivos para ser utilizados solos *in vivo*. La rifampicina demuestra una excelente actividad *in vitro* frente a estafilococo, pero los organismos pueden desarrollar rápidamente resistencia *in vivo*. La *Legionella* es sensible a la mayoría de los β lactámicos *in vitro*, pero debido a que estas drogas no penetran en los macrófagos donde se encuentra el organismo, no tienen actividad *in vivo*.

Los niveles inadecuados de antibióticos habitualmente son el resultado de una subestimación de los requerimientos de droga. Los factores contribuyentes incluyen una falta de apreciación del aumentado Vd en los pacientes críticos, y la falta de conocimiento respecto a la relación entre los niveles séricos y los niveles en el sitio de lesión. Las cefalosporinas, por ejemplo, en los tejidos bien perfundidos sólo alcanzan niveles aproximadamente del 25% con respecto a los niveles séricos. Los niveles en LCR son aún menores.

La penetración del antibiótico al sitio blanco puede estar dificultada. Esta es una de las causas más comunes de aparente fracaso del tratamiento antibiótico. La inadecuada vascularización de un tejido infectado puede dificultar en forma significativa la llegada del antibiótico. Esto se puede deber a una insuficiencia vascular crónica (úlceras infectadas de los miembros) en cuyo caso la revascularización o el pasaje a una droga con alta penetración es indispensable. Las fluoroquinolonas, clindamicina, metronidazol y rifampicina tienen una excelente penetración, en cambio los aminoglucósidos no. La alteración de la vascularización también puede ser causada por el organismo infectante o sus toxinas (*Aspergillus*, *Rhizopus*, *Mucor*, fascitis necrotizante, y gangrena clostridial), en cuyo caso, es requerido el debridamiento amplio además de la cobertura antibiótica. Los abscesos no tienen un aporte de sangre intrínseco, y la penetración de los antibióticos es muy limitada. Por tanto, los antibióticos rara vez curan los abscesos, siendo necesaria la evacuación quirúrgica.

Aunque el antagonismo entre drogas es una causa inusual de fracaso de la terapia antibiótica, el mismo debe ser considerado. Como regla, cuando se utilizan combinaciones de antibióticos, se debe recurrir a aquéllas bien reconocidas: aminoglucósidos o rifampicina con β lactámicos o vancomicina, eritromicina con β lactámicos. La combinación de agentes bactericidas y bacteriostáticos con espectro similar debe ser evitada, especialmente en meningitis y en infecciones en neutropénicos. Además de esto, los antibióticos deben ser mezclados en el diluyente apropiado y administrados con drogas compatibles.

Otro hecho a descartar en presencia de un fracaso al tratamiento antibiótico es la posibilidad de una infección bacteriana concurrente no reconocida y la posibilidad de superinfección. Todos los pacientes deben ser adecuadamente evaluados a la admisión y reevaluados diariamente. Excepto en circunstancias inusuales, sin embargo, no es necesario realizar cultivos de vigilancia, que no son costo/efectivos. La mayoría de los regímenes antibióticos empíricos son de amplio espectro, y es raro que un patógeno significativo quede sin ser cubierto. Las superinfecciones deben ser descartadas, ya que pueden ocu-

rrir durante el curso de la terapéutica, en especial en los pacientes críticos que reciben tratamientos prolongados con antibióticos de amplio espectro, y en pacientes neutropénicos con fiebre prolongada. Los organismos más probables en ambos casos son los bacilos Gram negativos con alta resistencia y los hongos. Los posibles lugares de superinfección incluyen neumonías, úlceras por decúbito, sinusitis bacteriana, infecciones urinarias, sepsis por catéter, infecciones de herida y colitis por *C. difficile*.

Por fin, la resistencia a múltiples antibióticos se ha convertido en un problema creciente en las unidades de Terapia Intensiva. Debido a su significación, el tema se analiza por separado en un capítulo individual.

En la Fig. 116/3 se indica un algoritmo para evaluar a un paciente con fracaso al tratamiento antimicrobiano (Schlossberg D.).

POLÍTICA DE EMPLEO DE ANTIMICROBIANOS EN TERAPIA INTENSIVA

Los objetivos principales de una política de empleo de antimicrobianos en terapia intensiva incluyen el logro de una adecuada eficacia terapéutica y la prevención del desarrollo de patógenos multiresistentes. Aunque se han propuesto una serie de estrategias generales para reducir la presencia de patógenos multiresistentes, la implementación de estas recomendaciones en las UTI requiere de la cooperación de un miembro de la unidad experto en enfermedades infecciosas agudas. Las recomendaciones que permiten un mejor uso de los antimicrobianos en la UTI se muestran en la Tabla 116/1.

DROGAS ANTIBACTERIANAS

PENICILINAS

Estructura química. Todas las penicilinas tienen un núcleo común, el ácido 6-aminopenicilánico, compuesto por un anillo tiazolidínico (A) y un anillo β lactámico (B), unido a una cadena lateral (R_3).

El núcleo β lactámico es el elemento estructural fundamental de la actividad biológica; la transformación metabólica o la alteración química de esta parte de la molécula

Tabla 116/1.- Recomendaciones para optimizar el empleo de antimicrobianos en las Unidades de Terapia Intensiva.

1. Los antimicrobianos deben ser utilizados sólo cuando existe una sospecha clínica o microbiológica de infección
2. Se deben obtener muestras de los presuntos tejidos infectados antes de iniciar un tratamiento antimicrobiano.
3. Los regímenes empíricos deben ser seleccionados de acuerdo a protocolos terapéuticos desarrollados por consenso.
4. Se debe exigir una rápida respuesta del laboratorio de microbiología para adaptar el tratamiento.
5. El tratamiento dirigido debe ser seleccionado cuando se reconoce la etiología de la infección.
6. Se debe monitorizar la efectividad del tratamiento.
7. Debe ser controlado el desarrollo de efectos adversos y o la emergencia de agentes multiresistentes.
8. La duración del tratamiento debe ser limitada de acuerdo con la respuesta clínica o microbiológica.
9. Un médico de terapia intensiva debe ser responsable del control y el tratamiento de las infecciones.
10. El cuerpo médico debe reconocer la necesidad de y el seguimiento de guías de política antimicrobiana.

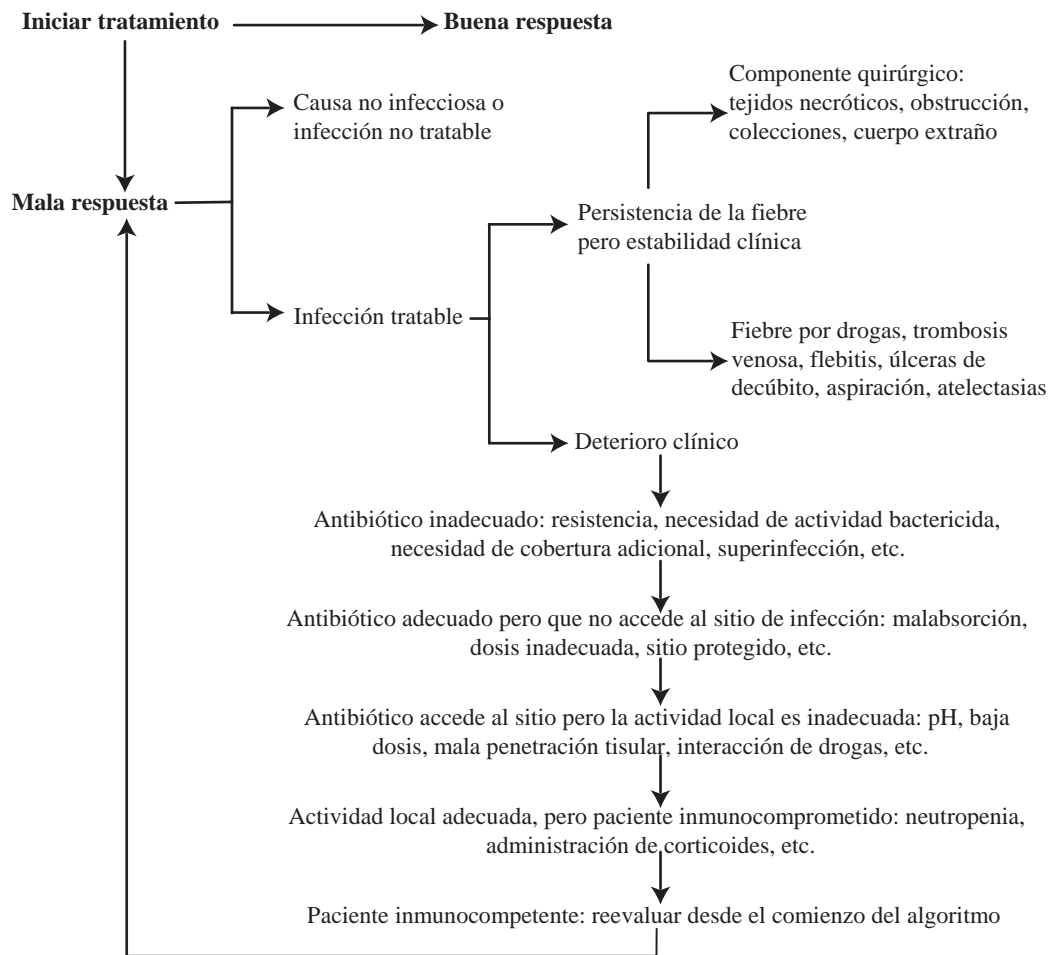


Fig. 116/3.- Algoritmo para evaluar a un paciente con fracaso al tratamiento antimicrobiano.

hacen que se pierda toda acción antibacteriana importante. La cadena lateral es la que rige muchas de las características farmacológicas y de especificidad antimicrobiana de un tipo particular de penicilina.

La penicilina natural, penicilina G, se extrae de cultivos de *Penicillium chrysogenum*. Las penicilinas semisintéticas se preparan por incorporación de precursores específicos en cultivos, por modificación química de una penicilina natural o por adición de cadenas laterales al ácido 6-aminopenicilánico en la posición R₃.

Clasificación. En el momento actual existen más de 20 derivados penicilínicos en el comercio, los cuales pueden ser clasificados de acuerdo con el espectro antimicrobiano en varias subclases (Tabla 116/2). Existen significativas diferencias entre las distintas subclases de penicilinas, en particular en cuanto a su empleo.

Mecanismos de acción. Las penicilinas ejercen su actividad bactericida primariamente por inhibición de la síntesis de la pared bacteriana. Aunque el mecanismo exacto de acción no está totalmente dilucidado, se conoce que las penicilinas se unen a las proteínas de unión a penicilinas (PBPs), que son enzimas (transpeptidasas, carboxipeptidasas y endopeptidasas) que desempeñan un importante rol en la formación y mantenimiento de la estructura de la pared celular. La pared celular está constituida por un peptidoglicano, que es un componente polimérico consistente en una larga cadena polisacárida de N-acetilglucosamina y ácido N-acetilmurámico unidos por cortas cadenas peptídicas. La formación del peptidoglicano se lleva a cabo en tres etapas, incluyendo

la formación de un precursor en el citoplasma, la unión de los productos precursores en un gran polímero, y finalmente la unión cruzada por transpeptidación. El proceso final de transpeptidación es el que es inhibido por las penicilinas, que actúan sobre un análogo estructural de acil-D-alanil-D-alanina, que es el sustrato de la enzima, y acilando la enzima transpeptidasa. La estructura de peptidoglicano, y por lo tanto la estructura de la pared celular, es debilitada, produciendo la muerte celular. También son posibles otros mecanismos de muerte celular. La unión a las PBPs 1A, 1B, 2 y 3 resulta en efectos bactericidas, pero la unión a las PBPs 4, 5 y 6 no es letal. También existen diferencias entre las PBPs de los gérmenes Gram positivos y de las bacterias Gram negativas, y diferencias en afinidad entre las distintas penicilinas para las varias PBPs. Estas diferencias pueden afectar el espectro de actividad.

Existen varias PBPs que las penicilinas pueden inactivar en forma simultánea. La inhibición de ciertas PBPs puede estar relacionada con la activación de un proceso autolítico bacteriano por inactivación de inhibidores endógenos de estas autolisinas o hidrolasas de mureina. Estas enzimas dividen partes de la pared celular para permitir la inserción de productos precursores permitiendo la expansión de la pared celular. Con la inhibición de la síntesis de la pared celular, la lisis bacteriana se puede producir debido a un aumento de la presión osmótica. Esta autólisis parece ser dependiente del ciclo celular, siendo más probable que se produzca cuando la célula está en división. Ciertas especies tolerantes de estafilococo-

Tabla 116/2.- Clasificación de las penicilinas.

<i>Penicilinas naturales</i>	<i>Penicilinas antipseudomonadales</i>
Penicilina G	Carboxipenicilinas: carbenicilina, ticarcilina
Penicilina V	Ureidopenicilinas: azlocilina, mezlocilina, piperacilina
Penicilina procaina	<i>Combinación con inhibidores de las βlactamasas</i>
<i>Penicilinas penicilinasas resistentes</i>	Ampicilina + sulbactam
Meticilina	Amoxicilina + clavulanato
Nafcilina	Ticarcilina + clavulanato
Isoxazolilpenicilinas: oxacilina	Piperacilina + tazobactam
<i>Aminopenicilinas</i>	
Ampicilina	
Amoxicilina	

cos y estreptococos son deficientes en autolisina, por lo que son inhibidos pero no muertos por las penicilinas.

Mecanismos de resistencia. Los mecanismos de resistencia a los antibióticos del grupo penicilina incluyen: 1) inactivación por βlactamasas bacterianas; 2) disminución de la permeabilidad de la célula bacteriana a la penicilina, lo cual impide que la droga alcance la PBP apropiada; 3) alteraciones de la PBP que impiden la unión específica a la penicilina; y 4) tolerancia.

Desde el punto de vista clínico, el mecanismo de resistencia adquirida más importante en los gérmenes Gram negativos es la producción de enzimas inactivadoras, denominadas βlactamasas. En el momento actual, el problema mayor lo representan las βlactamasas cromosómicas inducibles, que se han descrito en cepas de *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Acinetobacter* y *Proteus*. Las βlactamasas desintegran el anillo βlactámico del núcleo penicilánico y forman derivados inactivos.

En el caso de las bacterias Gram negativas un mecanismo alternativo de resistencia es la incapacidad de ciertas penicilinas de atravesar los poros que permiten el acceso a las PBPs, por modificación de los mismos. Esta incapacidad puede ser natural o adquirida, caso este último de la resistencia de ciertas cepas de *Pseudomonas* a los carbapenemes.

Para el caso de los gérmenes Gram positivos, en particular el *S.pneumoniae*, el mecanismo principal de resistencia es la adquisición de PBPs de alto peso molecular con disminuida afinidad por los antimicrobianos. El *S.aureus* resistente a la meticilina, por su parte, lo es por adquisición de una PBP de alto peso molecular, a través de un transposon de un germen desconocido, con una bajísima afinidad por todos los antibióticos βlactámicos.

Farmacocinética. El empleo de cualquier droga exige un conocimiento adecuado de la farmacocinética a los efectos de establecer la mejor vía de administración, dosis,

intervalos de dosis y ajustes en función de distintos trastornos orgánicos (insuficiencia renal, insuficiencia hepática, hipoalbuminemia, etc.). En la Tabla 116/3 se indican las variables farmacocinéticas de las distintas penicilinas.

Farmacodinamia. Los antibióticos βlactámicos ejercen el efecto bactericida por un mecanismo que es independiente del pico de concentración obtenido. En los βlactámicos, la magnitud de muerte bacteriana es constante en la medida en que se alcance un valor de dos a cuatro veces la CIM. Bajo estas condiciones, la contribución realizada por el pico de concentración es mínima, y la relación entre farmacocinética y muerte bacteriana depende del tiempo en que la concentración permanece por encima de la CIM (tiempo > CIM). Como resultado, el objetivo de la terapéutica con estos agentes será mantener la concentración por encima de la CIM por un periodo lo más largo posible entre el intervalo de dosis. Se ha propuesto que, en ausencia de todo efecto postantibiótico, la concentración plasmática de un βlactámico debe exceder la CIM para el organismo respectivo durante el 90 al 100% del intervalo de dosis. En estos casos, parece lógico administrar la droga por infusión continua.

Las penicilinas y las cefalosporinas requieren un periodo de tiempo más corto por encima de la CIM para ser eficaces contra los estafilococos que contra otros organismos. Ello se debe a que presentan un cierto efecto postantibiótico contra estos gérmenes.

Espectro antibacteriano

Penicilinas naturales. La penicilina G es una penicilina natural que se produce directamente por fermentación del *Penicillium chrysogenum*. La penicilina G es la droga de elección para infecciones causadas por cocos Gram positivos susceptibles, como *Streptococcus pyogenes* grupo A, *S.agalactiae*, enterococo, *S.viridans*, *S.pneumoniae*, estreptococos anaerobios, pepto-estreptococo y estreptococos microaerófilos. El *Enterococcus faecalis* es

Tabla 116/3.- Farmacocinética de las penicilinas.

Droga	Vida media (hs)		Vd (L/kg)	Unión a proteínas (%)	Biodisponibilidad (%)
	Función renal Normal	Alterada			
Amoxicilina	0,7-1,4	7-21	0,26	15-25	85
Ampicilina	1-1,8	7-20	0,17-0,31	8-20	50
Azlocilina	1	4-6	0,18-0,19	20-40	
Meticilina	0,4-0,5	4	0,43	35-60	
Mezlocilina	0,8-1,2	2,5-5,4	0,17-0,2	20-46	
Penicilina G	0,3-0,9	6-20	0,2	40-60	
Piperacilina	0,5-1,2	3,3-51	0,18-1,3	20-40	
Ticarcilina	1,1-1,2	16	0,18-0,21	45-60	

menos susceptible que los estreptococos. Al momento actual se constata un aumento creciente de las cepas de *S. pneumoniae* resistentes o tolerantes a penicilina y a sus derivados. El *Staphylococcus aureus* y los estafilococos coagulasa negativos habitualmente son resistentes a la penicilina.

Los bacilos Gram positivos susceptibles son *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Listeria monocytogenes* y la mayoría de los clostridios.

La penicilina G es droga de elección para cocos Gram negativos susceptibles, como *Neisseria meningitidis* y *N. gonorrhoeae*. Existen, sin embargo, un número creciente de cepas de *N. gonorrhoeae* resistentes a la penicilina.

Aunque algunas cepas de *H. influenzae* son susceptibles *in vitro*, habitualmente se prefiere emplear una aminopenicilina para tratar las infecciones producidas por este bacilo Gram negativo. Se debe tener presente, además, que existe un número creciente de cepas de *H. influenzae* productoras de β lactamasas. Los otros gérmenes Gram negativos, incluyendo *Enterobacteriaceas* y *Pseudomonas*, son resistentes a la penicilina.

Dentro de los bacilos anaerobios Gram negativos, la mayoría de los *Fusobacterium* y de las cepas orofaríngeas de *Bacteroides* son susceptibles. Algunas cepas de *B. melaninogenicus* son resistentes, así como todo el grupo de *B. fragilis*.

Penicilinas resistentes a la penicilinasas. Las penicilinas resistentes a la penicilinasas son activas contra el estafilococo, incluidas las cepas productoras de β lactamasas, y la mayoría de los estreptococos, pero son menos potentes que la penicilina G. El *S. faecalis* es resistente.

Estas drogas sólo son de elección en el tratamiento de infecciones causadas por estafilococos susceptibles. Actualmente existe un número considerable de cepas de *S. aureus* y de *S. epidermidis*, especialmente de origen nosocomial, resistentes a este grupo de penicilinas.

Aminopenicilinas. El espectro antimicrobiano de las aminopenicilinas contra gérmenes Gram positivos es similar al de la penicilina G, pero estas drogas son más activas contra *E. faecalis* y *L. monocytogenes*. Se deben tener presentes las descripciones actuales de cepas de *E. faecalis* y en especial de *S. faecium* resistentes a ampicilina. Dado que las aminopenicilinas son sensibles a las β lactamasas, la mayoría de las cepas de estafilococos son resistentes.

Los cocos Gram negativos, *N. meningitidis* y *N. gonorrhoeae*, excepto los productores de β lactamasas, son sensibles a las aminopenicilinas.

En forma progresiva están apareciendo cepas resistentes de *H. influenzae*. La aparición de cepas resistentes productoras de β lactamasas ha disminuido significativamente la utilidad de las aminopenicilinas en el tratamiento de las infecciones producidas por gérmenes Gram negativos.

Penicilinas antipseudomonadales. Existen dos grupos de penicilinas antipseudomonadales: las carboxipenicilinas, que incluyen la carbenicilina y la ticarcilina; y las ureidopenicilinas, que incluyen la mezlocilina, azlocilina y piperacilina. Todos estos derivados son susceptibles a la inactivación por β lactamasas elaboradas por gérmenes Gram negativos.

La actividad antibacteriana de las penicilinas antipseudomonadales es similar contra *S. aureus* y estreptococos, incluyendo los enterococos y el *S. pneumoniae*. Las cepas resistentes a la penicilina son resistentes a es-

tas penicilinas antipseudomonadales.

Este grupo tiene un espectro de acción más amplio contra gérmenes Gram negativos cuando se comparan con la ampicilina. En el grupo de las enterobacteriaceas, la mayoría de las cepas de *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella*, *Shigella*, *Enterobacter*, *Citrobacter* y *Proteus* son susceptibles. Generalmente, la mezlocilina y la piperacilina son los agentes más activos contra este grupo de gérmenes.

Las penicilinas antipseudomonadales son activas contra muchas cepas de *Pseudomonas aeruginosa*. *In vitro*, el orden decreciente de potencia para los distintos compuestos contra *P. aeruginosa* es piperacilina, azlocilina, mezlocilina, ticarcilina y carbenicilina. Algunas de las cepas de *Acinetobacter* también son sensibles a las penicilinas antipseudomonadales.

Dentro de las bacterias anaerobias Gram negativas, *Fusobacterium* y *Bacteroides*, incluidas muchas cepas de *B. fragilis*, son susceptibles.

Se debe tener presente que muchas cepas de bacilos Gram negativos son resistentes a las penicilinas antipseudomonadales, y que la aparición de resistencia mediada por β lactamasas es muy frecuente. Por lo tanto, es necesario evaluar la susceptibilidad *in vitro* antes de instituir una terapéutica con estos agentes, en particular si se intenta utilizarlos solos. La terapéutica combinada de un aminoglucósido con una penicilina antipseudomonadal es muy recomendable. El sinergismo de esta combinación ha sido demostrado contra muchas infecciones por gérmenes Gram positivos causadas por estreptococo y enterococo, excepto en las cepas que tienen alta resistencia a aminoglucósidos. La combinación también demuestra sinergismo o efecto aditivo contra gérmenes Gram negativos y *P. aeruginosa*, pero no tan consistente como contra gérmenes Gram positivos.

Combinación de penicilinas con inhibidores de las β lactamasas. Las β lactamasas son enzimas que catalizan la hidrólisis de los antibióticos β lactámicos. Los inhibidores de las β lactamasas son compuestos β lactámicos que carecen de actividad antibacteriana significativa, pero que neutralizan a las β lactamasas, permitiendo que los antibióticos β lactámicos conserven su espectro de acción, aun en presencia de tales enzimas inactivadoras. Las drogas en uso al momento actual son el ácido clavulánico, que se asocia con la amoxicilina y la ticarcilina; el sulbactam, que se asocia con la ampicilina; y el tazobactam, formulado con la piperacilina. El clavulanato es producido en forma natural a partir del *Streptomyces clavulgerus*, mientras que el sulbactam y el tazobactam son productos sintéticos relacionados estructuralmente con la penicilina.

Los inhibidores de las β lactamasas se unen al sitio reactivo de las enzimas en una reacción de acilación. Esta reacción es irreversible, resultando en una β lactamasas inactiva y en el "suicidio" del inhibidor. Esta reacción depende de la afinidad de los sitios receptores, del pH, y de la concentración. El tazobactam es el más activo de los inhibidores disponibles, seguido por el ácido clavulánico y el sulbactam. Se ha sugerido que la unión complementaria a diferentes PBP y los efectos subsecuentes sobre la autólisis contribuirían al aumento de la actividad de otras β lactamasas producido por el clavulanato.

La combinación del inhibidor clavulánico con la ticarcilina y del tazobactam con la piperacilina, en general muestra un significativo aumento de la actividad *in vitro*

Tabla 116/4.- Efectos adversos asociados con la administración de penicilinas.

Neurológicos: convulsiones, irritabilidad neuromuscular, parálisis recurrente
Hematológicos: anemia hemolítica, neutropenia, trombocitopenia, disfunción plaquetaria, prolongación del tiempo de sangría
Renales: nefritis intersticial
Hepáticos: ictericia colostática, elevación de las transaminasas
Gastrointestinales: diarrea, náuseas y vómitos
Cambios electrolíticos: sobrecarga de sodio, hipokalemia
Reacciones de hipersensibilidad: rash cutáneo, urticaria, fiebre por droga, anafilaxia

contra estafilococos meticilino- sensibles, *B. catarrhalis*, *H. influenzae*, *E. coli*, *Enterobacter*, *Acinetobacter*, y *B. fragilis*. Estos inhibidores no aumentan la actividad del β lactámico contra enterococos o *Pseudomonas*. De estas combinaciones, la de piperacilina-tazobactam en general es más activa contra *E. coli*, *Enterobacter*, *Pseudomonas* y enterococos. Todas ellas son activas contra las cepas de gérmenes anaerobios *Bacteroides*, incluyendo el *B. fragilis*.

Se debe destacar que el sulbactam tiene actividad intrínseca sobre la mayoría de las cepas de *Acinetobacter spp.*, *Bacteroides fragilis* y *Staphylococcus aureus* con resistencia intermedia a glicopéptidos (GISA), y también provee sinergismo con los β lactámicos en otros escenarios.

En la última década, la utilidad clínica de los inhibidores de las β lactamasas se ha visto comprometida por la emergencia de gérmenes resistentes al ácido clavulánico. La resistencia a la combinación de una penicilina más clavulanato puede ser la consecuencia de mutaciones que ocurren en las β lactamasas clase C codificadas cromosómicamente. Más recientemente, se ha comprobado que la resistencia de la *E. coli* se asocia con la sobreproducción de penicilinasas clase A TEM-1 y TEM-2, o con la producción de una β lactamasas del tipo IRT o OXA.

Reacciones adversas. En la Tabla 116/4 se citan las distintas reacciones adversas descritas con el empleo de penicilinas.

El efecto adverso más significativo de las penicilinas son las reacciones de hipersensibilidad, que pueden variar en gravedad desde el rash cutáneo hasta la anafilaxia inmediata. La incidencia de hipersensibilidad a las penicilinas se ha estimado entre el 1 y el 10%. Dentro de los antimicrobianos, estas drogas producen el mayor número de reacciones alérgicas. Cuando ocurre una reacción de hipersensibilidad a una penicilina, se debe presumir que el paciente podrá reaccionar a todas las drogas de esta clase; aunque se estima que sólo el 5 al 10% de los pacientes alérgicos a las penicilinas desarrollan reacciones cruzadas con las cefalosporinas.

En el lugar de inyección intramuscular de las penicilinas puede aparecer dolor e inflamación estéril.

La consecuencia más grave del efecto irritante de las penicilinas se produce a nivel del sistema nervioso central. Las concentraciones muy elevadas de penicilina en el SNC pueden causar convulsiones o incluso una encefalopatía irreversible y fatal. El efecto epileptogénico de los β lactámicos es producido por un antagonismo competitivo sobre el neurotransmisor inhibitorio ácido gamma-aminobutírico.

La lesión renal asociada con el empleo de penicilinas es la nefritis intersticial, caracterizada por fiebre, rash macular, eosinofilia, proteinuria, hematuria, eosinofilia y eventualmente insuficiencia renal aguda. La droga que con más frecuencia producía este fenómeno era la metilcilina, ya retirada del mercado.

Las penicilinas pueden producir neutropenia, y algunas de ellas, en particular la carbenicilina y la ticarcilina, prolongar el tiempo de sangría por alteración de la agregación plaquetaria.

Vías de administración y dosis. Si bien se dispone de penicilinas para administración oral, la mayoría de estas drogas deben utilizarse por vía intravenosa en los casos de infecciones graves. Las dosis de las distintas penicilinas varían con el agente infeccioso, la gravedad de la infección, el estado de la función renal, la edad y el peso del paciente. En la Tabla 116/5 se indican esquemas habituales de dosificación.

Como ya se adelantó, las penicilinas ejercen su efecto letal en función del tiempo en que su concentración persiste por encima de la CIM en el intervalo entre dosis (tiempo > CIM). El empleo de infusiones prolongadas o incluso infusiones continuas permite aumentar el tiempo por encima de la CIM para organismos que tienen una CIM próxima a su punto de corte. Debido a que la mayoría de los regímenes de dosificación intermitentes exceden el criterio del 50% de tiempo por encima de la CIM para la mayoría de los patógenos infectivos, no es llamativo que la mayor parte de los estudios comparativos hayan encontrado resultados equivalentes entre las infusiones continuas e intermitentes.

Debido a que la mayoría de las penicilinas son excretadas por vía renal, el deterioro de la función renal puede resultar en una prolongación de la vida media y el subsiguiente aumento de la concentración sérica de la droga, con un aumento de los efectos adversos. Por lo tanto, es importante ajustar las dosis o los intervalos de dosis de la mayoría de las penicilinas en estos pacientes. La mayoría de las penicilinas son eliminadas durante la hemodiálisis (50-90% de la concentración sérica); por ello, se debe administrar una dosis suplementaria luego de la diálisis para la penicilina G, ampicilina, piperacilina, ticarcilina y mezlocilina. La diálisis peritoneal no remueve una can-

Tabla 116/5.- Dosis de penicilinas en administración parenteral.

Droga	Clearance de creatinina			Suplemento en diálisis	
	>50	25-50	10-25	Hemodiálisis	Diálisis peritoneal
Amoxicilina	500mg/8 hs	250mg/8 hs	250mg/12 hs	si (1g.postd)	no
Ampicilina	1-2g/4 hs	1-2g/6hs	1-2g/8hs	si	no
Mezlocilina	3g/4hs	3g/8hs	3g/12hs	no	no
Penicilina G	2-4MU/4hs	1-2MU/4hs	1-2MU/6-12hs	si	-
Piperacilina	3-4g/4hs	3-4g/8hs	3-4g/12hs	si (1 g.postd)	no
Ticarcilina	3g/4hs	2g/6hs	2g/12-24hs	si	no

tividad significativa de penicilinas, por lo que no es necesario administrar una dosis suplementaria.

CEFALOSPORINAS

Estructura química. El núcleo común de las cefalosporinas es el ácido 7-aminocefalosporánico. El compuesto es derivado de la cefalosporina C, un producto de fermentación del *Cephalosporium acremonium*.

El ácido 7-aminocefalosporánico está compuesto por un anillo dihidrotiazina y por un anillo β lactámico, y es resistente a las penicilinas. Este núcleo se ha modificado con distintas cadenas laterales para crear la gran familia de los antibióticos cefalosporínicos. Las modificaciones (R1) en posición 7 del anillo β lactámico se asocian con cambios en la actividad antibacteriana y en la estabilidad a las β lactamasas. Las sustituciones (R2) en posición 3 del anillo dihidrotiazina afectan el metabolismo y las propiedades farmacocinéticas de las drogas, con pocas modificaciones de la actividad antibacteriana.

La cefoxitina es un derivado cefamicina, que está relacionado químicamente con las cefalosporinas, y el moxalaxina, producto de síntesis, posee un núcleo dihidroxiazina, que lo relaciona químicamente con las cefalosporinas sin pertenecer por su estructura a éstas.

Clasificación. Las cefalosporinas se han clasificado, de acuerdo con el momento de su aparición y el espectro antimicrobiano, en generaciones, de las cuales existen hasta el momento cuatro (Tabla 116/6).

Mecanismo de acción. Las cefalosporinas son primariamente antibióticos bactericidas con un mecanismo de acción muy similar al de las penicilinas. Estos compuestos inhiben el tercer estadio de la formación de la pared bacteriana por unión preferente a una o más proteínas de unión a las penicilinas (PBP).

La actividad intrínseca de una cefalosporina contra una cepa bacteriana particular depende, en parte, de su afinidad de unión a estas moléculas receptoras. Por ejemplo, las cefalosporinas de primera generación tienen una mayor afinidad por las PBPs del estafilococo que los derivados de tercera generación. A la inversa, las cefalosporinas de tercera y cuarta generación habitualmente tienen mayor afinidad para las PBPs críticas de las Enterobacteriaceas.

Mecanismos de resistencia. Los mecanismos de resistencia a las cefalosporinas son: a) inactivación por β lactamasas bacterianas; b) disminución de la permeabilidad de la membrana celular, que impide el acceso a las PBPs; c) alteración de las PBPs, que impide la unión de las drogas.

Desde el punto de vista clínico, la inactivación por β lactamasas, y en menor medida, la alteración de la per-

meabilidad, son más importantes en las bacterias Gram negativas. La disminución de la afinidad por las PBPs ocurre con ciertas bacterias Gram positivas, pero no es una causa habitual de resistencia clínica en bacterias Gram negativas.

Un mecanismo de resistencia habitualmente desarrollado por las bacterias Gram positivas, tales como el *S. aureus* y *S. pneumoniae*, es la alteración o cambio en las PBPs resultando en una disminuida afinidad de la droga por el sitio blanco. El *Staphylococcus aureus* posee dos blancos intercompensatorios, PBP 2 y PBP 3, siendo efectivamente inactivadas ambas proteínas por las cefalosporinas, conduciendo a la muerte del microorganismo. El mecanismo por el cual el *S. aureus* desarrolla resistencia a la metilina y cefalosporinas es la síntesis de una nueva proteína, PBP 2a o 2', debido a que la misma presenta una marcada reducción de su afinidad por los β lactámicos. Aunque se han caracterizado seis PBPs en los enterococos, la sobreproducción de la PBP 5, ante la cual las cefalosporinas presentan escasa afinidad, se ha propuesto como explicación para la resistencia intrínseca presente en este organismo.

La resistencia de las Enterobacteriaceae mediada por β lactamasas clase I ha aumentado considerablemente de frecuencia, se ha hecho clínicamente importante, y en general está asociada con el uso previo de cefalosporinas de tercera generación. Las β lactamasas de espectro extendido que confieren resistencia a las cefalosporinas de tercera generación también se han expandido. Los organismos productores de β lactamasas generalmente presentan multiresistencia, y esto se ha asociado con un aumento de la mortalidad en los pacientes críticos. Para todos los antibióticos β lactámicos, el tiempo durante el cual la concentración plasmática excede la CIM es el principal factor que determina la actividad bacteriana. Este aspecto farmacodinámico no protege del desarrollo de resistencia, cosa que sí ocurre cuando se emplean antibióticos cuyo mecanismo de acción es dependiente del pico de concentración (aminoglucósidos, quinolonas). Cuando se establece un régimen de tratamiento, es importante tener en cuenta estos aspectos farmacodinámicos a fin de maximizar la posibilidad de suprimir la emergencia de resistencia bacteriana.

Farmacocinética. Solo algunas de las cefalosporinas de primera generación son activas por vía oral, así como algunos productos de tercera generación, que no se utilizan en UTI. La mayoría de las cefalosporinas de segunda y tercera generación son inactivadas en el estómago y tienen una limitada absorción en el duodeno. La administración IV de un gramo de la mayoría de los productos determina un pico sérico entre 42 y 150 μ g/ml. La vida media de la mayoría de las cefalosporinas es corta, entre 1 y 2 horas, pero la ceftriazona tiene una vida media de 5 a 10 horas, lo que permite su empleo en una sola dosis diaria.

La unión a las proteínas varía entre el 17% para la cefotaxidima y el 96% para la ceftriazona. Esta droga, a pesar de ello, logra una buena penetración en los líquidos biológicos, incluido el LCR. Ninguna de las cefalosporinas de primera generación penetra en el LCR. La cefotaxidima es la única droga de tercera generación que es metabolizada a una forma biológicamente activa.

Todas las cefalosporinas, excepto la cefoperazona, son excretadas primariamente por el riñón. El 70% de la cefoperazona es eliminado por el sistema biliar. La ceftria-

Tabla 116/6.- Clasificación de las cefalosporinas.

Primera generación	Tercera generación
Cefalotina	Cefotaxima
Cefazolina	Ceftizoxima
efapirina	Ceftriazona
Cefradina	Ceftazidima
Cefalexina	Cefoperazona
Cefadroxil	Cefsulodina
Segunda generación	Cuarta generación
Cefamandol	Cefipime
Cefoxitina	Cefpiroma
Cefuroxima	Cefaclidina
Cefaclor	Cefoperazona más sulbactam

zona tiene un mecanismo dual de excreción, con un 40% de eliminación biliar. La cefepime se excreta por el riñón en un 85%, y el resto es metabolizado en compuestos inactivos.

Farmacodinamia. No difiere de la descrita para las penicilinas.

Espectro antimicrobiano

Cefalosporinas de primera generación. Las cefalosporinas de primera generación tienen la mayor actividad *in vitro* contra los gérmenes Gram positivos. Son activas contra la mayor parte de estafilococos, incluyendo los productores de penicilinas. Sin embargo, los estafilococos meticilino resistentes son uniformemente resistentes a todas las cefalosporinas. La mayoría de los estreptococos, incluyendo el *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. viridans*, *S. pneumoniae* y estreptococos anaerobios, son susceptibles. El enterococo es resistente a todas las cefalosporinas.

Los bacilos Gram positivos susceptibles incluyen el *Clostridium perfringens* y el *Corynebacterium diphteriae*. La *Listeria* es resistente a todas las cefalosporinas. La mayoría de las cepas de gérmenes Gram negativos hospitalarios son resistentes a las cefalosporinas de primera generación. El grupo *Bacteroides* es también resistente a estas drogas.

Cefalosporinas de segunda generación. La cefoxitina no es una verdadera cefalosporina sino una cefamicina, que presenta un grupo α metoxi en posición 1. No guarda relación en su actividad con las cefalosporinas de segunda generación, pero por su época de aparición se la ha incluido en este grupo. Tiene poca actividad sobre los cocos Gram positivos, siendo las CIM para estafilococos y estreptococos 5 a 10 veces mayores que para cefuroxima. Tiene poca actividad sobre neumococos y ninguna sobre las cepas con sensibilidad intermedia o resistentes a penicilina.

La droga puede utilizarse para tratar infecciones por bacilos Gram negativos, ya que presenta alta actividad sobre cepas productoras de β lactamasas de espectro amplio y extendido. Sin embargo, es inactiva frente a *Enterobacter spp.*, *Serratia*, *P.aeruginosa*, *Acinetobacter*; y su actividad frente a *H.influenzae* es muy pobre.

Tiene una buena actividad sobre anaerobios. Es activa frente a *Clostridium spp.*, excepto *C. difficile*. Más del 85% de las cepas de *B.fragilis* son sensibles, pero ciertas especies de *Bacteroides* que producen infecciones ginecológicas presentan una resistencia cercana al 50%.

Cefalosporinas de tercera generación. Estos antibióticos tienen una mayor potencia y un espectro de acción más amplio contra gérmenes Gram negativos, cuando se comparan con las cefalosporinas anteriores.

La cefotaxima, ceftriazona y ceftizoxima son 100% activas frente a estreptococos β hemolíticos de cualquier grupo. También son altamente activas contra los estreptococos del grupo viridans. Se han descrito algunas cepas de *S.mitis* con sensibilidad disminuida. Los enterococos son siempre clínicamente resistentes. En las infecciones por estafilococo en pacientes críticos las cefalosporinas de tercera generación no tienen indicación. Las tres cefalosporinas anteriores son activas sobre neumococos sensibles a penicilina. En lo referente a neumococos con sensibilidad intermedia o resistencia a penicilina, la cefotaxima y la ceftriazona serían efectivas, pero con cepas con CIM de 4 o más, en pacientes con meningitis o bacte-

riemia se aconseja el empleo asociadas a glicopéptidos.

La actividad de este grupo frente a bacilos Gram negativos en UTI se encuentra en franca disminución. Para las cepas de *E.cloacae*, *S.marcescens*, *C.freundii*, *Providencia*, estas drogas no sólo son inactivas sino que inducen cefalosporinasas y actúan como seleccionadoras de resistencia. Carecen de actividad sobre *P.aeruginosa* y *Acinetobacter spp.* Su actividad sobre anaerobios no es destacada.

La ceftazidima es menos afectada por las cefalosporinasas cromosómicas, las cepas inducidas son más sensibles a ceftazidima que a las restantes drogas, pero con las cepas derreprimidas la resistencia es por lo general cruzada. Es la más activa de las cefalosporinas de tercera generación sobre *P.aeruginosa* y tiene poca actividad sobre *Acinetobacter spp.*

Cefalosporinas de cuarta generación. El cefepime es activo a bajas concentraciones contra Enterobacterias no productoras de β lactamasas, y estafilococo meticilino sensible, en este último caso con la misma eficacia que las cefalosporinas de primera generación. Tiene una actividad comparable a la ceftazidima contra *Pseudomonas aeruginosa*, siendo su actividad contra las especies *Acinetobacter* variable. Tiene una excelente actividad contra estreptococos. No tiene actividad contra *B.fragilis* y otros organismos anaerobios, ni contra los gérmenes de la especie enterococo. Las especies *Burkholderia cepacia* y *S.maltophilia* en general se consideran resistentes.

Asociación cefoperazona-sulbactam. La asociación de cefoperazona con sulbactam tiene como objetivo bloquear la acción de las β lactamasas de espectro amplio que pueden hidrolizar a cefoperazona, así como mejorar su actividad sobre estafilococos, *Haemophilus spp.*, *Moraxella catarrhalis* y bacterias anaerobias. Si bien tiene buena actividad sobre bacilos Gram negativos productores de β lactamasas de espectro ampliado, la casi totalidad de las cepas productoras de β lactamasas de espectro extendido son resistentes o presentan un elevado efecto inóculo. Su actividad sobre *P.aeruginosa* es análoga a la de la cefoperazona. Existen cepas de *Acinetobacter spp.* sensibles debido a la acción intrínseca del sulbactam. Tiene buena actividad sobre bacterias anaerobias.

Reacciones adversas. Las cefalosporinas son en general bien toleradas. Las reacciones de hipersensibilidad son los efectos sistémicos adversos más comunes. En su mayor parte se trata de rash cutáneo maculopapulosos que aparecen al cabo de varios días de tratamiento. El rash frecuentemente se asocia con fiebre y eosinofilia. Reacciones más graves, como urticaria, broncoespasmo y anafilaxia son muy infrecuentes. La presencia de reacciones cruzadas con penicilina alcanza al 5-10%.

Teóricamente, debido a que la estructura química difiere de la de la penicilina, las cefalosporinas tendrían menor posibilidad de desarrollar actividad epileptogénica. Sin embargo, una dosis excesiva puede inducir niveles elevados en sangre, LCR y cerebro, particularmente en pacientes con alteración de la función renal. La incidencia de convulsiones puede alcanzar al 0,3 al 1% de los pacientes tratados. En caso de aparecer convulsiones, se debe considerar la hemodiálisis urgente, que reduce los niveles séricos de la droga y acorta la duración de la toxicidad cerebral.

Con el empleo de cefamandol, cefoperazona, y en particular moxalactam, se han descrito diátesis hemorrágica como consecuencia de hipoprotrombinemia. La vitamina

K normaliza el tiempo de protrombina en 24 a 36 horas.

Las reacciones gastrointestinales consisten en pirosis, anorexia, vómitos y diarreas. La ceftriazona puede producir una litiasis pseudobiliar. Se han descrito casos excepcionales de colitis pseudomembranosa inducidos por el empleo de cefalosporinas.

Dada la excreción biliar y la elevada concentración en heces de la ceftriazona, es un potente selector de cepas productoras de β lactamasas de espectro expandido o de β lactamasas cromosómicas; así como de la proliferación de enterococos y de *Candida spp.*

Vías de administración y dosis. En los pacientes críticos, las cefalosporinas se deben administrar por vía intravenosa. Si bien las dosis varían con la gravedad de la infección en tratamiento, existen algunas recomendaciones que conviene seguir (Tabla 116/7). Se debe tener presente que, con excepción de la ceftriazona y la cefoperazona, que presentan una eliminación biliar significativa, las restantes cefalosporinas se eliminan por vía renal, lo cual exige un ajuste de dosis en presencia de insuficiencia renal.

CARBAPENEMES

Estructura química. Los carbapenemes son antibióticos β lactámicos que, en comparación con las penicilinas, se caracterizan por la presencia de un átomo de C unido a un átomo de azufre en posición 1, y una unión no saturada entre los C 2 y 3 en el quinto anillo. Todos son derivados directa o indirectamente de la tienamicina. Los carbapenemes en uso clínico son el imipenem-cilastatina, el meropenem y el ertapenem.

Mecanismo de acción. Al igual que los β lactámicos, los carbapenemes actúan inhibiendo la síntesis del peptidoglicano bacteriano a través de la unión a Proteínas de Unión a Penicilinas (PBP). En las bacterias Gram negativas, los carbapenemes se unen primariamente a la PBP2 y PBP1 (imipenem) o a la PBP2 y PBP3 (meropenem), en oposición a las aminopenicilinas y cefalosporinas, que tienen como blanco principal la PBP3. El resultado de este modo de acción es que los carbapenemes son bactericidas y causan una lisis rápida de la pared bacteriana. Para el imipenem, que no produce formaciones filamentosas, una ventaja teórica es que cuando se lisa la bacteria, se libera menos endotoxina que cuando se utilizan cefalosporinas.

En las bacterias Gram positivas, los carbapenemes se unen a la PBP2. La unión de los carbapenemes actuales a la PBP2' de las cepas meticilino resistentes de *S. aureus* o de *S. coagulasa* negativos es poco eficiente, aunque existen en investigación productos que obvian este inconveniente.

Mecanismo de resistencia. La mayoría de las β lactamasas de espectro expandido son incapaces de

conferir resistencia a los carbapenemes, pero algunos microorganismos producen β lactamasas especializadas, del grupo de las metalo β lactamasas, mediadas por zinc, que inactivan a estos compuestos. Cepas productoras de estas enzimas existen en las especies *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae*, *C. freundii*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* y *Bacteroides fragilis*, y en virtualmente todas las cepas de *S. maltophilia*. La presencia de una metaloenzima IMP-1 es particularmente frecuente en Japón.

En algunos pocos organismos la resistencia al imipenem se ha asociado con la alteración de las PBP. La resistencia en cocos Gram positivos se debe a la presencia de PBP no sensibles a los carbapenemes. También se han detectado cepas de *P. mirabilis* con estas características.

La resistencia adquirida a los carbapenemes por la *Pseudomonas aeruginosa* habitualmente se debe a la pérdida de una proteína de la membrana externa que forma una porina (OprD), a través de la cual los carbapenemes penetran en la pared celular. La resistencia a imipenem se incrementa por este mecanismo en la misma proporción en que aumenta el uso del mismo. Esta vía de entrada no es utilizada por otros antibióticos β lactámicos activos contra *Pseudomonas*, por lo cual la emergencia de resistencia por este mecanismo no se asocia con resistencia cruzada.

Por último, se ha descrito una resistencia por aumento del eflujo de meropenem en *P. aeruginosa*. El mejor caracterizado de estos sistemas de eflujo asociados con resistencia en *P. aeruginosa* es el MexAB-OprM. Este mecanismo se asocia con resistencia cruzada con fluoroquinolonas. El resultado neto de estos cambios en la estructura de la membrana es una barrera altamente efectiva a la acumulación intracelular de la droga, que actúa en unión con otros mecanismos de resistencia para producir un nivel elevado de resistencia a todos los carbapenemes.

Los carbapenemes tienen un alto poder inductor de la síntesis de las β lactamasas tipo I, que si bien no influyen la actividad de los mismos, por cuanto son estables ante estas β lactamasas, pueden inhibir a otros antibióticos si se utilizan en combinación.

Farmacocinética. Los carbapenemes no tienen absorción oral. Aproximadamente el 20% de los mismos circulan unidos a la albúmina, y tienen una buena distribución en la mayoría de los tejidos.

Cuando se administra solo, el imipenem es rápidamente metabolizado por la dehidropeptidasa 1, enzima localizada en el borde rugoso de las células del túbulo contorneado proximal, y como consecuencia, la cantidad de droga activa en la orina es muy escasa. Para evitar tal metabolismo, la droga se administra unida a la cilastatina, inhibidor específico de la dehidropeptidasa. Al evitar el metabolismo del imipenem, la cilastatina aumenta sig-

Tabla 116/7.- Dosis recomendadas de cefalosporinas en infecciones graves.

Droga	ClCr >50 ml/kg	ClCr 30-50 ml/kg	ClCr 10-30 ml/kg	ClCr <10 ml/kg	Hemodiálisis
Cefalotina	1-2 gr/4-6 hs	1 g/6hs	1 g/8hs	1 g/12 hs	0,5-2 g postd.
Cefuroxima	1,5-3 gr/8 hs	1,5-3 g/8 hs	750 mg/12 hs	750 mg/24 hs	750 mg postd.
Cefotaxima	1-2 g/6-8 hs	1-2 g/8 hs	1-2 g/8 hs	1-2 g/12 hs	30 mg/kg postd.
Ceftriaxona	1-2 g/12-24 hs	1-2 g/12-24 hs	1-2 g/12-24 hs	Monitorizar	no dializa
Ceftizoxima	1-3 g/8-12 hs	1 g/8-12 hs	1 g/12-24 hs	Monitorizar	-
Cefoperazona	1-2 g/6-12 hs	1-2 g/6-12 hs	1-2 g/6-12 hs	1-2 g/6-12 hs	1 g postd.
Ceftazidima	1-2 g/8-12 hs	1-2 g/8-12 hs	1 g/12 hs	0,5 g/24 hs	15-20 mg/kg post.
Cefepime	1-2 g/12 hs	1 g/24 hs	500 mg/24 hs	250 mg/24 hs	250 mg postd.

nificativamente la cantidad de droga activa en la orina, y al mismo tiempo disminuye la toxicidad renal de los productos de inactivación del antibiótico.

El meropenem es más estable a la dehidropeptidasa 1 que el imipenem y no requiere de la administración de cilastatina. Otra ventaja de este compuesto es su alta penetración en el líquido cefalorraquídeo sin efecto proconvulsivante significativo.

El ertapenem contiene un grupo β -metilo en el primer carbono, que lo protege de la hidrólisis y hace innecesaria la administración conjunta con cilastatina. Es el más grande de los tres carbapenemes y exhibe un alto grado de unión a las proteínas plasmáticas (92 al 95%). Esto y su resistencia a la dehidropeptidasa renal le confieren una larga vida media de 3,8 a 4,4 horas, lo que permite su utilización en una sola dosis diaria. La droga se elimina en un 80% por el riñón a través de filtración glomerular y secreción tubular renal.

Farmacodinamia. Como para el caso de los restantes β lactámicos, la acción de los carbapenemes es dependiente del tiempo de permanencia de la concentración plasmática por encima de la CIM (tiempo > CIM). La concentración bactericida mínima (MBC) de los carbapenemes habitualmente es similar o sólo dos a cuatro veces mayor que la concentración inhibitoria mínima para la mayoría de las bacterias aerobias y anaerobias. Al igual que otros antibióticos β lactámicos, los carbapenemes exhiben una reducida actividad bactericida durante las fases de crecimiento bacteriano lento comparada con la actividad observada durante la fase de crecimiento activo.

A diferencia de otros β lactámicos, los carbapenemes poseen un cierto efecto postantibiótico frente a bacilos Gram negativos, lo que determina que el intervalo entre dosis (de 6 a 8 horas) sea más largo que el que podría derivarse de su vida media. En efecto, se admite que los carbapenemes exhiben un efecto inhibitorio cuando la concentración es mantenida por encima de la CIM por aproximadamente el 33-40% del intervalo entre dosis.

Los carbapenemes son rápidamente captados y acumulados dentro de los macrófagos. La exposición a macrófagos humanos del meropenem en dosis de 1,0 mg/L por tres horas resulta en una concentración intracelular:extracelular de 12,6:1. El meropenem también ha demostrado aumentar la magnitud de la fagocitosis y muerte intracelular del *S. aureus*, *Serratia marcescens* y *E. coli* en comparación con controles libre de antibióticos. En adición a los efectos subinhibitorios, las concentraciones bajas de imipenem han demostrado aumentar la quimiotaxis, adherencia, fagocitosis y opsonización *in vitro* por parte de los neutrófilos humanos, así como el aumento de la síntesis de receptores de complemento C3b.

Espectro antimicrobiano. Los carbapenemes tienen un espectro antimicrobiano amplio que cubre la mayoría de los gérmenes Gram positivos y Gram negativos, aerobios y anaerobios, cocos y bacilos. Las únicas especies bacterianas que normalmente son resistentes a los carbapenemes son la *Stenotrophomonas maltophilia*, *Pseudomonas cepacia*, *Corynebacterium keikeium*, *Enterococcus faecium*, y algunas otras especies de enterococos.

La CLSI ha aprobado los puntos de corte *in vitro* de CIM para la susceptibilidad al imipenem, meropenem y ertapenem. Para el caso del imipenem y meropenem, los puntos de corte para la mayoría de los organismos Gram negativos y Gram positivos son: susceptible, CIM

<4 mg/L; susceptibilidad moderada, CIM >4 y <16 mg/L, y resistente, >16 mg/L. El punto de corte de susceptibilidad para el meropenem es de <0,5 mg/L para el *Haemophilus* spp y estreptococo viridans, y <0,12 mg/L para el *S. pneumoniae*. Los puntos de corte para ertapenem en Enterobacteriaceae y estafilococo son: susceptible, CIM <2 mg/L, susceptibilidad moderada, CIM = 4 mg/L, y resistencia >8 mg/L.

Se debe tener presente que las CIM para *P.aeruginosa* y *Acinetobacter* spp. son de 10 a 40 veces más elevadas que las correspondientes a las Enterobacteriaceae. Por tal motivo, en las infecciones producidas por estos dos patógenos deben utilizarse dosis más elevadas, y los intervalos de administración no deben superar las seis horas.

La Tabla 116/8 resume la actividad de los carbapenemes contra los principales patógenos. La resistencia adquirida a imipenem se ha constatado especialmente en *Pseudomonas aeruginosa*.

El imipenem es dos veces más activo que el meropenem sobre cocos Gram positivos y dos veces menos activo en términos de CIM sobre bacilos Gram negativos. Esto último se compensa con la mayor y precoz mortalidad bacteriana observada al realizar curvas de letalidad con imipenem.

El espectro del ertapenem es similar al de los otros carbapenemes, extendiéndose sobre un amplio grupo de patógenos Gram negativos y Gram positivos y anaerobios. Al igual que los otros carbapenemes, las micobacterias de lento crecimiento, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus* meticilino resistente, y ciertos agentes no fermentadores tales como la *Stenotrophomonas maltophilia* muestran resistencia completa. Una distinción importante, sin embargo, es la falta de actividad del ertapenem sobre otros bacilos no fermentadores, en particular las especies *Pseudomonas* y *Acinetobacter*.

Efectos adversos. Los carbapenemes se asocian con efectos adversos sobre el sistema nervioso central tales como mareos, cefaleas o insomnio en el 2 al 8% de los pacientes. De mayor gravedad es la inducción de convulsiones. El mecanismo de toxicidad involucra la inhibición de los receptores GABA y la resultante disminución de la neurotransmisión inhibitoria en el SNC. El imipenem se asocia con convulsiones en hasta el 7% de pacientes. Aunque el meropenem también parece asociarse con convulsiones, la incidencia y el riesgo potencial es

Tabla 116/8.- Espectro antimicrobiano de los carbapenemes.

Susceptibles	Susceptibilidad intermedia
<i>Acinetobacter</i> spp	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Bacteroides</i> spp	<i>Serratia</i> spp
<i>Citrobacter</i> spp	<i>S.aureus</i> (meticilino R)
<i>Enterobacter</i> spp	<i>Staphylococcus</i> spp (meti R)
<i>Escherichia coli</i>	<i>S.pneumoniae</i> (CIM peni > 1mg)
<i>Fusobacterium</i> spp	
<i>Haemophilus influenzae</i>	Resistentes
<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Corynebacterium keikeium</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Neisserias</i>	<i>Pseudomonas cepacia</i>
<i>Proteus-Providencia</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Shigella</i> spp	
Estafilococos meticilino S	
<i>Streptococos</i>	
<i>Yersinia enterocolitica</i>	
<i>Rhodococcus equi</i>	

probablemente menor en comparación con el imipenem. Los factores de riesgo para el desarrollo de convulsiones incluyen la presencia de deterioro de la función renal, la falta de ajuste de dosis por peso corporal y *clearance* de creatinina, la edad avanzada y la presencia de condiciones predisponentes tales como trauma encefalocraneano, accidente cerebrovascular, meningitis u otra patología neurológica. El tratamiento de elección es la suspensión de la droga. Si las convulsiones persisten se puede recurrir al empleo de benzodiacepinas o fenitoina.

El 4% de los pacientes que reciben imipenem pueden presentar náuseas y vómitos, en particular si la droga se infunde rápidamente. La frecuencia de reacciones de hipersensibilidad es muy baja, así como la presencia de reacciones cruzadas con otros derivados β lactámicos. Hasta el 5% de los pacientes pueden presentar aumento de las transaminasas cuando reciben carbapenemes.

Vías de administración y dosis. En pacientes adultos con función renal normal, la dosis recomendada de imipenem-cilastatina varía entre 0,5 g tres veces por día hasta 1 g cuatro veces por día. La droga debe administrarse en infusión intravenosa intermitente en 20 a 60 minutos, utilizando 100 ml de solución salina por cada 0,5 g de droga. Las dosis elevadas son recomendadas para pacientes inmunocomprometidos y para pacientes con infecciones probadas por *P. aeruginosa*. La dosis pediátrica es de 25 mg/kg/dosis cada seis horas para niños entre tres meses y tres años de edad, con una dosis máxima de 2 gramos. En la Tabla 116/9 se indican las dosis recomendadas en pacientes con deterioro de la función renal. En caso de utilizarse hemofiltración venovenosa continua, la dosis indicada es de 250 mg IV cada 6 u 8 horas, y en caso de utilizarse hemodiálisis venovenosa continua, de 250 mg IV cada 6 horas o 500 mg IV cada 6 u 8 horas.

El meropenem se administra en dosis de 0,5 a 1 g cada 6-8 horas en adultos con función renal normal, excepto en pacientes con meningitis bacteriana en la cual la dosis debe ser de 2 g cada ocho horas. La dosis pediátrica es de 10 a 20 mg/kg/dosis cada ocho horas, y en niños con meningitis de 40 mg/kg/dosis cada ocho horas. Se deben realizar ajustes en función del *clearance* de creatinina en pacientes con disfunción renal (Tabla 116/9). En presencia de insuficiencia hepática se recomienda no superar la dosis de 1 g cada 12 horas. En pacientes tratados con hemofiltración venovenosa continua o con hemodiálisis venovenosa, la dosis será de 1 g IV cada 12 horas.

La dosis usual de ertapenem es un gramo cada 24 horas. Puede ser administrado por vía intravenosa o intramuscular. Se recomienda reducir la dosis a 500 mg cada 24 horas en pacientes con insuficiencia renal severa y un *clearance* de creatinina menor de 30 mL/min. No es necesario redu-

cir la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

AMINOGLUCÓSIDOS

Estructura química. El primer aminoglucósido descubierto, la estreptomina (año 1944) fue aislado del *Streptomyces griseus*. En la actualidad se encuentran en uso clínico, además de la estreptomina, la gentamicina, la tobramicina, la netilmicina y la amikacina, todos los cuales son compuestos semisintéticos, excepto la gentamicina y la tobramicina.

Todos los aminoglucósidos, como su nombre genérico lo indica, contienen aminoazúcares ligados a un anillo de aminociclitol por enlaces glucídicos. Todos son policationes y su polaridad es la que explica las propiedades farmacológicas compartidas por todos los miembros del grupo.

Mecanismos de acción. Los aminoglucósidos son agentes antimicrobianos extremadamente activos, en particular contra los bacilos aerobios Gram negativos. Los mismos producen una muerte rápida dependiente de la concentración, su actividad no es afectada por el tamaño del inóculo bacteriano, y es rara la emergencia de resistencia durante la terapéutica.

Los aminoglucósidos difunden pasivamente a través de los poros de la membrana bacteriana externa. Luego son transportados a través de la membrana interna por un proceso de transporte dual: de alta afinidad dependiente de energía, y de baja afinidad dependiente de oxígeno. Una vez en el interior del citoplasma, estas drogas se unen a la subunidad 30S del ribosoma, lo cual determina una falsa lectura de los codones de ARNm. Como consecuencia, se incorporan aminoácidos equivocados en las cadenas peptídicas, produciendo proteínas bacterianas anómalas. Estudios experimentales recientes han mostrado, sin embargo, que el sitio inicial de acción sería la membrana bacteriana externa. El antibiótico produciría fisuras en tal membrana, resultando en la pérdida de contenido intracelular y en el aumento de la captación del mismo. Esta acción rápida en la membrana externa probablemente justifique la mayor parte de la actividad bactericida.

Mecanismos de resistencia. Existen tres mecanismos conocidos por los cuales las bacterias Gram negativas desarrollan resistencia a los aminoglucósidos.

La resistencia secundaria a una disminución de la captación del antimicrobiano puede ser intrínseca a la especie o adquirida por mutación cromosómica. La resistencia debida a una disminución de la captación generalmente confiere un nivel bajo y resistencia cruzada a todos los aminoglucósidos. La captación de aminoglucósidos es dependiente del potencial eléctrico de la célula, el cual es establecido por un sistema de transporte electrónico. Esto explica la relativa resistencia intrínseca de los organis-

Tabla 116/9.- Régimen de dosis para carbapenemes.

Droga	Clearance de Creatinina calculado			
	>70 mL/min	50-70 mL/min	25-50 mL/min	<25 mL/min
Imipenem				
Adulto	0,25-1,0 gr c 6 h	0,25-0,5 gr c 6-8 h	0,25-0,5 gr c 8-12 h	0,25-0,5 gr c 12 h
Meropenem				
Adulto	1,0 gr c 8 h	1,0 gr c 8 h	1,0 gr c 12 h	0,5 gr c 12-24 h
Pediátrico	20-40 mg/kg c 8 h	20-40 mg/kg c 8 h	20-40 mg/kg c 12 h	10-20 mg/kg c 12-24 h
Ertapenem				
Adulto	1,0 gr c 24 h	1,0 gr c 24 h	1,0 gr c 24 h	0,5 gr c 24 h

mos anaerobios deficientes en este sistema de transporte, y la disminuida susceptibilidad de anaerobios facultativos tales como enterococo, estreptococo y miembros de la familia Enterobacteriaceae cuando crecen en un medio anaerobio. Esto también explica por que la eficacia de los aminoglucósidos se reduce en el medio anaerobio y de bajo pH que existe en los abscesos. La resistencia adquirida a todos los aminoglucósidos en bacterias con una variedad de “deficiencias energéticas” también se debe, probablemente, a una disminuida captación.

Se ha demostrado que una mutación genética que resulta en alteraciones en la proteína ribosomal S12 determina una alta resistencia a la estreptomycin. Esta resistencia se ha informado en aislamientos de *N. gonorrhoeae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* y *E. faecalis*. En las cepas resistentes de *M. tuberculosis*, se han demostrado alteraciones en el 16S rRNA y en la proteína ribosomal S12.

El mecanismo de resistencia más frecuente es debido a la acción de un plásmido R que media enzimas que inactivan a los aminoglucósidos. Han sido descritas al menos 12 enzimas de modificación, localizadas en el espacio periplasmático o más probablemente en el citoplasma, y que no son excretadas extracelularmente. Existen 3 acetiltransferasas, 4 adeniltransferasas y 5 fosfotransferasas. En general, sólo las enzimas fosforilantes confieren un elevado nivel de resistencia. Habitualmente el nivel de resistencia es relativamente alto debido a que pocas moléculas no modificadas del antibiótico llegan a los ribosomas. La gentamicina y la tobramicina son susceptibles a la modificación por cinco o seis enzimas, mientras que la modificación enzimática de la amikacina sólo se produce por acetilación del grupo 6' amino. Por tanto, la mayoría de las Enterobacterias resistentes a gentamicina (>80%) y una gran proporción de cepas resistentes de *Pseudomonas* (25 a 85%) son sensibles a amikacina. No existen evidencias que el empleo rutinario de amikacina promueva resistencia a aminoglucósidos.

Farmacocinética. Los aminoglucósidos son absorbidos muy escasamente a nivel del aparato digestivo, de modo que para obtener efectos sistémicos deben ser administrados por vía intravenosa o intramuscular. Los aminoglucósidos se unen muy escasamente a las proteínas, la estreptomycin en un 35% y el resto en menos del 10%. Todos ellos tienen una vida media de dos a tres horas en los sujetos normales, y volúmenes similares de distribución.

La concentración de aminoglucósidos en los tejidos corporales es menor que la correspondiente concentración sérica, excepto en la orina y en el riñón, donde estas drogas se unen al tejido cortical. La penetración en el líquido cefalorraquídeo es inadecuada para el tratamiento de la meningitis en los adultos. Los aminoglucósidos atraviesan la placenta alcanzando niveles elevados en el feto.

Los aminoglucósidos se eliminan casi exclusivamente por filtración glomerular, y se recupera más del 90% de una dosis única sin cambios en la orina dentro de las 24 horas. El fármaco acumulado en la corteza renal se excreta lentamente entre 10 y 20 días después de la última dosis. La eliminación de todos los aminoglucósidos por hemodiálisis y diálisis peritoneal es importante; por hemodiálisis se elimina aproximadamente el 50% en 6-8 horas. La eliminación por diálisis peritoneal es menor, pero también es eficaz. En ambos casos se requieren ajustes de dosis.

Un grupo de pacientes presentan farmacocinética atípica de los aminoglucósidos. Los obesos, con gran volumen de grasa en la que no penetran estos antibióticos, deben recibir una dosis en función de su peso ideal, para evitar la sobredosificación si el cálculo se basa en el peso absoluto. En neonatos y en prematuros, con espacio intracelular elevado y sin desarrollo de la función glomerular, se deben utilizar dosis mayores de sostén. Las personas con gran exceso de líquido (ascitis, insuficiencia cardíaca congestiva) tienen mayor volumen de distribución extracelular y requieren incremento de la dosis de carga. El *clearance* también es más rápido en el embarazo y en el periodo posparto inmediato.

Los pacientes con quemaduras extensas también necesitan aumento de la dosis porque tienen una elevada pérdida cutánea y renal de aminoglucósidos. Los pacientes con fibrosis quística presentan una gran elevación de la filtración glomerular, y si se utilizan las dosis habituales, los niveles séricos y a nivel pulmonar serán significativamente bajos.

Varios factores tales como los procesos inflamatorios, el aumento de la permeabilidad vascular, la extravasación de fluidos y las pérdidas en un tercer espacio, afectan el volumen de distribución de estas drogas. El V_d de los aminoglucósidos aumenta con la severidad de la enfermedad, medida por el score APACHE II. En pacientes con un score alto y con función renal normal, se ha comprobado que los niveles en el pico y en el valle de estas drogas son menores de los previstos.

Farmacodinamia. Basado en datos *in vitro* de estudios de muerte bacteriana que han examinado la relación entre la concentración de aminoglucósidos y la CIM, y el área bajo la curva (AUC) con la CIM, se ha establecido que la concentración de aminoglucósidos es un factor más importante que el tiempo sobre la CIM para determinar los efectos farmacodinámicos de muerte celular. Basado en datos experimentales parece ser que es necesaria una relación pico de concentración/CIM de al menos 8:1 a 10:1 para optimizar la actividad bactericida y evitar el crecimiento bacteriano. Los estudios clínicos tienden a apoyar la teoría que una mayor concentración en el pico favorece una mejor evolución. En adición, una relación pico/CIM de al menos 10:1 evitaría la emergencia de cepas resistentes a los aminoglucósidos. Estudios de regresión han comprobado que el parámetro que mejor predice la muerte bacteriana *in vivo* es el $AUC_{24}:CIM$. Una relación de 80 a 100 produce efectos máximos contra una cepa de *E. coli* con una CIM de 1 μ g/ml. En la práctica clínica se puede utilizar cualquiera de estos parámetros, aun cuando están influenciados en forma diferente por los factores del huésped.

Estudios evaluando el efecto postantibiótico (EPA) han demostrado que este fenómeno existe *in vitro* para los aminoglucósidos en presencia de bacterias susceptibles. El EPA de los aminoglucósidos se ha relacionado con cuatro factores: a) la cepa bacteriana y su CIM, b) la duración de la exposición, c) la potencia antibacteriana inherente, y d) la concentración relativa del aminoglucósido (cuanto mayor sea la concentración más larga será la duración del EPA). El EPA *in vitro* para los aminoglucósidos contra los bacilos Gram negativos se encuentra entre dos y cuatro horas, dependiendo del tipo de organismo, de la concentración del antibiótico y de la duración de la exposición al antibiótico. El EPA es reforzado por la presencia de leucocitos (EPA leucocitario).

Actividad antimicrobiana. A pesar de su toxicidad, los aminoglucósidos continúan desempeñando un rol significativo en el manejo de las infecciones graves. De acuerdo a los puntos de corte establecidos en Estados Unidos, los aislamientos con una CIM de 4 µg/ml o menos se consideran susceptibles a la gentamicina, netilmicina y tobramicina, y aquéllos cuya CIM es de 16 µg/ml o menos son susceptibles a la amikacina.

Los aminoglucósidos son activos contra la mayoría de los gérmenes aerobios Gram negativos importantes en clínica, incluyendo *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Hafnia alvei*, y la mayoría de las especies de *Acinetobacter*, particularmente cuando se utiliza la amikacina, ya que esta droga es activa contra la mayoría de las cepas que han adquirido resistencia a los otros aminoglucósidos. Los aminoglucósidos son relativamente inactivos contra las cepas no aeruginosa de *Pseudomonas*, tales como *P. acidovorans*, *P. cepacia*, *P. stutzeri* y *S. maltophilia*. La amikacina también es activa contra *Neisseria* y *Haemophilus influenzae*; otros aminoglucósidos son menos efectivos contra estas especies. Los aminoglucósidos son inefectivos contra *Bacteroides fragilis* y la mayoría de las bacterias anaerobias Gram negativas. La captación de estas drogas por las bacterias es un proceso activo que requiere oxígeno, lo cual no ocurre en condiciones de anaerobiosis.

Contra los organismos Gram positivos, los aminoglucósidos tienen su mayor actividad sobre el estafilococo. *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*, incluyendo las cepas resistentes a la penicilina de ambos, son habitualmente sensibles a los aminoglucósidos. Las cepas resistentes a la meticilina, en cambio, también son resistentes a los aminoglucósidos.

El *E. faecalis* es moderadamente resistente a los aminoglucósidos, pero la combinación de gentamicina con un βlactámico o con un glicopéptido, habitualmente produce sinergismo, excepto para las cepas con alto nivel de resistencia a gentamicina (CIM > 2000 µg/ml).

La mayoría de las cepas de *Nocardia asteroides* son resistentes a la gentamicina y sensibles a la amikacina. *Listeria monocytogenes* es moderadamente sensible a gentamicina.

Si bien se pueden hacer generalizaciones en relación con el espectro antimicrobiano de los aminoglucósidos, se observan amplias variaciones en la actividad de institución a institución, por lo que conviene tener un estudio epidemiológico institucional para la selección del agente terapéutico adecuado.

Efectos adversos. La nefrotoxicidad inducida por aminoglucósidos puede ser atribuida a la captación preferencial de estos agentes por las células del túbulo contorneado proximal y a la retención prolongada en la corteza renal. La acumulación específica de aminoglucósidos en las células tubulares depende de la unión al borde rugoso. El proceso de captación de aminoglucósidos por las células de la corteza renal parece ser un proceso saturable. Con dosis repetidas, se produce un daño lisosomal, y a un nivel crítico, se asocia lesión mitocondrial y muerte celular. Como consecuencia, se activa el sistema local de renina-angiotensina, produciendo vasoconstricción local y una disminución en el índice de filtración glomerular, el fenómeno denominado "feedback tubuloglomerular". La reducción en el índice de filtración glomerular y el aumento de los valores de creatinina en plasma son las medidas estándar de la nefrotoxicidad. Las definiciones

de nefrotoxicidad varían en los estudios clínicos, habiéndose considerado como posibles el aumento del 50% de la creatinina en plasma por encima del nivel basal o un incremento de 0,5 mg/100 mL.

En estudios comparativos, la gentamicina parece ser más tóxica que la tobramicina y que la amikacina. La incidencia de nefrotoxicidad asociada con los aminoglucósidos se estima en alrededor del 8%, siendo los factores de riesgo independientes más importantes la presencia de cualquier condición que reduzca el flujo sanguíneo renal, la administración concomitante de drogas nefrotóxicas (clindamicina, vancomicina, piperacilina, cefalosporinas, diuréticos, material de contraste radiográfico, inhibidores de la ACE, anfotericina B, cisplatino, antiinflamatorios no esteroideos), la presencia de ascitis, la edad avanzada, el sexo masculino, la disminución de la albúmina sérica, la duración de la terapéutica, y la leucemia como enfermedad de base. La relación exacta entre las concentraciones circulantes de droga y la nefrotoxicidad no ha sido definida precisamente, aunque la toxicidad es más común cuando los niveles en el valle son elevados. Se debe destacar que la nefrotoxicidad es reversible, retornando la función renal a lo normal luego de un periodo de tres a seis semanas, aunque en algunos casos se puede requerir el empleo de técnicas de depuración extrarrenal hasta el retorno de la función renal.

Los aminoglucósidos pueden producir ototoxicidad irreversible. La acumulación de los mismos en el oído parece ser dosis dependiente pero saturable. El lugar de toxicidad depende del aminoglucósido: la estreptomycinina y la gentamicina tienden a producir lesión vestibular; la kanamicina y la amikacina produce trastornos auditivos; y la tobramicina afecta ambas funciones por igual. La incidencia de lesión del nervio auditivo oscila entre 10 y 15% en los estudios clínicos. El grado de disfunción permanente guarda relación con el número de células ciliadas sensitivas destruidas y alteradas, y se admite que depende de la exposición sostenida al fármaco. La disfunción vestibular, por su parte, puede progresar a un trastorno severamente invalidante en el cual el paciente no puede caminar ni permanecer parado sin apoyo, habitualmente es irreversible y puede tener un impacto profundo en la calidad de vida del paciente afectado.

Aunque infrecuente en la actualidad, los aminoglucósidos pueden producir o exacerbar un bloqueo neuromuscular. El riesgo de bloqueo se incrementa en pacientes que reciben en forma concomitante bloqueantes neuromusculares, bloqueantes de los canales de calcio o en pacientes con miastenia gravis, hipocalcemia o hipomagnesemia. El bloqueo neuromuscular puede ser revertido con la administración de gluconato de calcio.

Dosis y vías de administración. El empleo de los aminoglucósidos en un régimen de una sola administración diaria para el tratamiento de las infecciones en humanos se sustenta en dos principios distintos: a) con estos agentes la actividad bactericida óptima se logra cuando se maximiza la relación entre el pico de concentración y la CIM (o AUC_{24}/CIM) (Fig. 116/4); b) la toxicidad de los aminoglucósidos, tanto anatómica como funcional, parece no ser mayor cuando la misma dosis total diaria de la droga es administrada en forma menos frecuente.

La aplicación de estos principios, y por tanto el objetivo de la administración en una sola dosis diaria, es mejorar la incidencia de curación microbiológica y clínica, sin producir mayor incidencia de toxicidad.

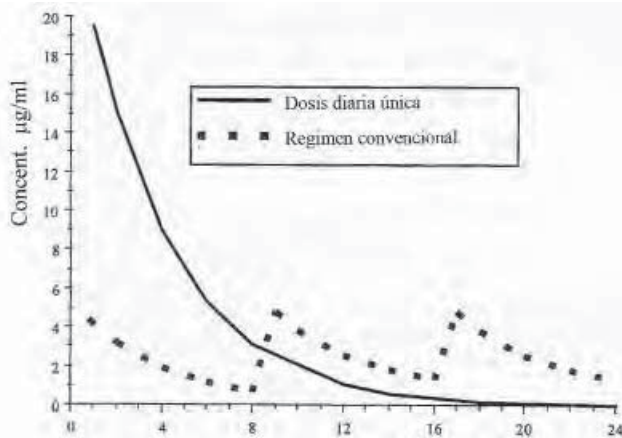


Fig. 116/4.- Perfil simulado de concentración versus tiempo para una dosis única (7 mg/kg/24 horas) y convencional (1,5 mg/kg/8 horas) de aminoglucósidos en pacientes con función renal normal.

En la Tabla 116/10 se muestran las indicaciones en las cuales la mayoría de los autores consideran que la terapéutica con aminoglucósidos en una sola dosis diaria es efectiva y segura. Por otra parte, se admite en la actualidad que estos regímenes también serían eficaces en el tratamiento de pacientes neutropénicos. En efecto, varios estudios han demostrado que en pacientes neutropénicos, los aminoglucósidos son seguros en la administración única diaria, siempre que se combinen, como es práctica habitual, con βlactámicos.

Al presente, la dosis de aminoglucósidos a utilizar en la estrategia de dosis única diaria no ha sido claramente determinada. Las recomendaciones incluyen una dosis de 5-7 mg/kg para la gentamicina o tobramicina, y de 15-20 mg/kg para la amikacina, cada 24 horas, para pacientes con *clearance* de creatinina por encima de 60 mL/min. El volumen de distribución de los aminoglucósidos es significativamente mayor en los pacientes graves con shock séptico, por lo que las concentraciones máximas alcanzadas en estos pacientes son significativamente menores que en los pacientes sin shock. Una situación particular la presentan los pacientes obesos, entendiendo por tal aqué-

llos con un peso corporal mayor del 25% de su peso magro. En tal caso, se aconseja utilizar la siguiente fórmula para establecer el peso corporal ajustado (PCA):

$$PCA = PM + [0,4 \times (PCT - PM)]$$

Donde: PCA: peso corporal ajustado; PCT: peso corporal total; PM: peso magro

Una ventaja adicional de esta metodología es que no se requiere el monitoreo rutinario de las concentraciones séricas de las drogas, aunque Buijk y col. han comprobado recientemente que en los pacientes críticos es conveniente llevar a cabo este control, debido a las variaciones posibles en los niveles séricos, que pueden imponer variaciones importantes de dosis en casos particulares. Los conceptos precedentes favorecen esta técnica en función de estrategias de costo/beneficio.

En caso de preferirse la administración intermitente, las dosis recomendadas se indican en la Tabla 116/11.

Los pacientes con insuficiencia renal presentan una reducción del volumen de distribución y una reducción del *clearance* de aminoglucósidos. Por lo tanto, la reducción de dosis debe ser mayor en los niveles menores de filtración glomerular que lo que se establece por el *clearance* de creatinina solo. El ajuste de la dosis en los pacientes en insuficiencia renal se puede realizar reduciendo la dosis, aumentando el intervalo de dosis, o ambos. La importancia farmacodinámica de la Cmax/CIM sugiere que el ajuste del intervalo de dosis sería preferible, aunque en la insuficiencia renal grave el intervalo puede ser lo suficientemente largo como para prolongar demasiado el periodo sin droga efectiva, situación en la cual el tiempo por encima de la CIM se constituye en un factor importante de eficacia. En todos los casos, es esencial monitorizar los niveles y ajustar las dosis cuando sea necesario. De todos los métodos sugeridos, el más razonable parece ser el de Gilbert y Bennett (Tabla 116/12).

Puesto que los aminoglucósidos son removidos durante la diálisis, se requiere una dosis suplementaria (1-2 mg/kg para la gentamicina, tobramicina y netilmicina; amikacina 5-7 mg/kg) después de la diálisis. Los aminoglucósidos también son eliminados por la hemofiltración

Tabla 116/10.- Recomendaciones para el empleo de aminoglucósidos en formulación de una sola dosis diaria.

Categoría	Definición	Pacientes
A	Evidencia moderada o elevada de probable beneficio clínico	Infecciones por Gram negativos: neumonía, infecciones urinarias, enfermedad pelviana inflamatoria, bacteriemia
B	Evidencia moderada sobre posible beneficio, o sin diferencia en la eficacia ni en la toxicidad comparado con los regímenes convencionales	Infecciones por Gram positivos, como las indicadas en la categoría A, e infecciones abdominales
C	Evidencia escasa o nula sobre los beneficios de la dosis única diaria	Pacientes pediátricos, geriátricos, embarazo, obesos, quemados, fibrosis quística. Presencia de <i>clearance</i> de creatinina <20 mL/min; meningitis; lesiones de piel y tejidos blandos; osteomielitis
D	Contraindicada	Infecciones enterocócicas, en particular endocarditis

Tabla 116/11. Dosis diaria múltiple tradicional de aminoglucósidos en adultos.

Droga (IV o IM)	Dosis de carga (mg/kg)	Dosis de mantenimiento (mg/kg)	Edad < 60 y ClCr > 90 mL/min/m ²	Edad > 60 o ClCr 50 a 90 mL/min/m ²	ClCr 10 a 50 mL/min/m ²
Amikacina	7,5	5,0-7,5	Cada 8-12 horas	Cada 24 horas	Cada 48 horas
Gentamicina, tobramicina	2 a 3	1,7	Cada 8 horas	Cada 12 horas	Cada 24-48 hs

Tabla 116/12. Esquemas de dosis recomendados en pacientes adultos con deterioro de la función renal.

ClCr estimado (mL/min)	Gentamicina Tobramicina	Netilmicina	Amikacina Estreptomicina	Intervalo de dosis (h)
90	5	6,5	15	24
80	5	6,5	15	24
70	4	5	12	24
60	4	5	12	24
50	3,5	4	7,5	24
40	2,5	4	7,5	24
30	2,5	2	4	24
20	4	3	7,5	48
10	3	2,5	4	48
<10(hemodiálisis)	2	2	5	48

continua arteriovenosa, utilizada habitualmente en los pacientes críticos. Sin embargo, debido a la inestabilidad de estos pacientes y los cambiantes flujos de la hemofiltración, se requiere realizar determinaciones frecuentes de la concentración de aminoglucósidos para establecer el requerimiento de dosis. Los aminoglucósidos también pueden adicionarse al fluido de diálisis peritoneal en los pacientes que desarrollan peritonitis. Estos agentes pueden adicionarse en cada intercambio dialítico, a razón de 4-8 mg/L para la gentamicina, tobramicina y netilmicina; 6-12 mg/L para la amikacina; o se pueden utilizar dosis elevadas en un solo intercambio por día: 20 mg/L para la gentamicina, tobramicina y netilmicina; 60 mg/L para la amikacina.

QUINOLONAS FLUORADAS

Estructura química. Las quinolonas son agentes antimicrobianos sintéticos relacionados estructuralmente con el ácido nalidíxico, que es un derivado 1-8-naftiridina. Las quinolonas están constituidas por una estructura en anillo bicíclico, con una sustitución por cadenas variables en posición N-1. Todos los agentes disponibles tienen un grupo carboxilo en posición 3, un cetogrupa en posición 4, un átomo de flúor en posición 6, y un grupo piperacínilo o metilpiperacínilo en C-7. Las diferencias en las cadenas de N-1 y C-7 influyen significativamente las propiedades microbiológicas y farmacocinéticas.

Desde la introducción de la primera quinolona en 1962, una serie de modificaciones estructurales han resultado en la producción de numerosos agentes que dieron origen a la segunda, tercera y cuarta generación de fluoroquinolonas. La ciprofloxacina es la quinolona de más amplio empleo, mientras que la gatifloxacina, gemifloxacina y moxifloxacina son las nuevas fluoroquinolonas con excelente actividad *in vitro* contra la mayoría de los patógenos respiratorios, muchos organismos aeróbicos Gram negativos y *Bacteroides fragilis*.

Mecanismo de acción. Los blancos primarios de las fluoroquinolonas son las topoisomerasas bacterianas. Las topoisomerasas son un conjunto de enzimas esenciales para mantener la molécula de ADN celular en una forma fisicoquímica estable y biológicamente activa. Existen cuatro topoisomerasas bacterianas, clasificadas como enzimas de tipo I y II. Las topoisomerasas tipo I son activas durante el proceso de replicación del ADN de cadena simple, mientras que las topoisomerasas tipo II son responsables de la estabilidad del ADN de doble cadena. Las quinolonas son fuertes inhibidores de las enzimas de tipo II incluyendo la ADN girasa, y de las topoisomera-

sas IV. Las enzimas tipo I no son sensibles a la actividad inhibitoria de las quinolonas.

Las topoisomerasas son componentes críticos de la replicación del ADN bacteriano, y de la adecuada separación de los cromosomas hijos. Específicamente, la ADN girasa introduce *supercoils* negativos y elimina *supercoils* positivos en el proceso de replicación del ADN. Sin esta actividad enzimática, la replicación del ADN es defectuosa. El rol de la topoisomerasa IV es separar las cadenas hijas de ADN luego de que se completa la replicación. Cualquier interrupción en uno o más de los pasos de la replicación del ADN bacteriano resulta en una rápida muerte celular. En general, el blanco primario en las bacterias Gram negativas es la ADN girasa, y la topoisomerasa IV es el blanco secundario o complementario. Lo inverso ocurre con los microorganismos Gram positivos.

Mecanismo de resistencia. Los microorganismos se hacen resistentes a las fluoroquinolonas por dos mecanismos: mutaciones cromosómicas o alteraciones en su capacidad de penetrar la pared bacteriana. No existen cepas que hayan demostrado resistencia de origen plasmídico. Los mecanismos productores de resistencia incluyen:

- Mutaciones en la subunidad A de la ADN girasa, debidas al gen *gyr A* que se ha descrito en *E.coli*, *S.aureus*, *C.jejuni*; las que ocasionan un nivel mediano de resistencia. Constituyen el principal mecanismo de resistencia a fluoroquinolonas;
- Modificaciones en la topoisomerasa IV, codificada por los genes *par C* o *par E* en *E.coli* y *S.pneumoniae*;
- Alteraciones en la incorporación de la droga a través de las porinas de la membrana externa de los bacilos Gram negativos, como ocurre en *E.coli* y *Paeruginosa*;
- Fracaso en la incorporación por un mecanismo dependiente de energía a través de la membrana citoplasmática, consecuencia de una disminuida expresión de la *OmpF*;
- Otro importante mecanismo de resistencia a las quinolonas es una bomba activa de eflujo que limita la acumulación intracelular de antimicrobianos y puede producir una significativa resistencia clínica. Esto es independiente de la resistencia producida por cambios estructurales en la ADN girasa o en la topoisomerasa IV, y es un proceso dependiente de energía. Aunque no se conoce la magnitud de este mecanismo de resistencia, su presencia se ha demostrado en una serie de bacterias incluyendo *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa* y *Bacteroides fragilis*.

Es importante reconocer que la resistencia a las fluoroquinolonas se realiza de una manera escalonada. Este concepto, en conjunto con el doble blanco de las dro-

gas (ADN girasa y topoisomerasas IV) tiene importantes implicancias. En efecto, no conviene utilizar una fluoroquinolona que pierda su potencia con bacterias que exhiban una única mutación, siendo conveniente que la droga mantenga su actividad contra las mutantes de una sola enzima. La doble mutación ocurre rara vez, y si se utiliza un compuesto que tenga igual actividad contra la ADN girasa y la topoisomerasa IV, se puede restringir la selección de resistencia.

Se sugiere que existe una relación entre el empleo inapropiado de quinolonas, el desarrollo de resistencia antimicrobiana contra todo el grupo, y el fracaso clínico. Tres factores mayores se asocian con el aumento de la resistencia a las fluoroquinolonas: 1) empleo de dosis subóptimas; 2) sobreempleo de agentes conocidos como facilitadores del desarrollo de mutantes resistentes; y 3) incapacidad de detectar en forma rápida y responder a los cambios en las susceptibilidades de los gérmenes.

Farmacocinética. En la Tabla 116/13 se indican las características farmacocinéticas de las fluoroquinolonas. Como grupo, las fluoroquinolonas tienen una absorción rápida pero no siempre completa cuando se administran por vía oral. La absorción es reducida por los cationes divalentes, incluyendo aluminio, magnesio, calcio y hierro, que se encuentran habitualmente en los antiácidos y otras medicaciones. La ciprofloxacina se absorbe en un 50 a 75%, mientras que las nuevas drogas se absorben hasta en un 100%. La concentración pico en el suero se obtiene entre una y tres horas luego de la administración oral. La vida media en suero de las nuevas drogas generalmente es prolongada, lo que permite que puedan ser utilizadas en una dosis única diaria.

Ninguna de las nuevas quinolonas se une significativamente a las proteínas plasmáticas (10 a 60%), y la unión a proteínas es independiente de la concentración y del pH. Con este grado bajo de unión, es obvio que la penetración tisular y en los fluidos orgánicos sea elevada. El volumen de distribución de las fluoroquinolonas generalmente excede los 2 L/Kg. Las fluoroquinolonas tienen una relativamente pobre penetración en el líquido cefalorraquídeo en las meninges no inflamadas, pero al menos la ciprofloxacina, pefloxacina y ofloxacina se sabe que penetran en un grado moderado en presencia de inflamación.

Las fluoroquinolonas difieren significativamente en el grado con el cual son eliminadas por transformación me-

tabólica en el hígado, a través de reacciones de oxidación en el sistema de citocromo P450; o por excreción renal. La ofloxacina, levofloxacina, lomefloxacina y gatifloxacina son escasamente metabolizadas y se eliminan en su totalidad sin cambios por orina. La pefloxacina, sparfloxacina y grepafloxacina, en cambio, son convertidas en su mayor parte en metabolitos con escasa actividad antimicrobiana. La ciprofloxacina, enoxacina, fleroxacina y norfloxacina son eliminadas en parte por metabolización y en parte por excreción renal.

Farmacodinamia. Las quinolonas son agentes antimicrobianos bactericidas. Las quinolonas tienen propiedades farmacodinámicas mixtas, incluyendo una curva de muerte dependiente de concentración y dependiente de tiempo, y un moderado efecto postantibiótico.

Estudios con ciprofloxacina han demostrado que la relación entre la curva de concentración en el tiempo sobre la CIM (AUC_{24}/CIM) sería el factor predictor más importante tanto de la curación clínica como microbiológica. Schentag y col., por su parte, han propuesto que el máximo efecto terapéutico de las fluoroquinolonas se produce cuando la $C_{max}:CIM$ es al menos 12,2, y cuando la $AUC_{24}:CIM$ sea igual o mayor a 125 para los gérmenes Gram negativos, e igual o mayor de 33,7 para los cocos Gram positivos, en el caso de levofloxacina y gatifloxacina. En concentraciones *in vitro* varias veces mayores que la CIM, las nuevas quinolonas tienen un excelente efecto postantibiótico, con un tiempo de recuperación de aproximadamente una a seis horas contra la mayoría de bacterias Gram negativas y de *S. aureus*. Esto permite que la mayoría de las nuevas fluoroquinolonas se puedan administrar en una única dosis diaria.

Sobre la base de las propiedades farmacodinámicas de las fluoroquinolonas se concluye que los regímenes de dosis elevadas (que resultan en un pico elevado de concentración sérica) administrados a intervalos infrecuentes podría ser la forma más efectiva de empleo en términos de muerte bacteriana, tiempo de erradicación y reducción de la selección de cepas resistentes. Una limitante a esta conducta es la posibilidad de manifestaciones de toxicidad neurológica con el empleo de dosis muy elevadas.

Actividad antimicrobiana. El advenimiento de las nuevas fluoroquinolonas ha hecho que la actividad de las mismas sea imposible de generalizar, por lo que se hace necesario evaluar el espectro individual de cada una de ellas.

Tabla 116/13.- Características farmacocinéticas de las fluoroquinolonas.

Parámetro	Norfloxacina	Ciprofloxacina	Levofloxacina	Gatifloxacina	Moxifloxacina	Gemifloxacina
Dosis (mg)	400	750	400/500	400	400	320
Pico (mg/mL)	1,5	3,5	4,0/6,0	3,4	4,5	1,6
Pico / 100 mg dose	0,38	0,46	1,0/1,2	0,85	1,12	0,5
Unión a proteínas (%)	15	25	25	18	50	60
Vd (L/kg)	1,7	3,2	1,45	1,7	2,7	4,18
t _{1/2} (h) (CrCl 100 mL/min)	3,3	4,0	6,0	8,4	12,7	6,1
t _{1/2} (h) (CrCl 10 mL/min)	8,0	10,0	30,0	>40	14,5	NA
AUC (mg·h/mL)	13,6	29	38/58	32	48,0	9,1
AUC / 100 mg dose	1,7	1,9	11,7	8	12	2,8
Cl _{renal} (mL/min)	234	250	190	NA	43	134
% No-renal	60	40	5	10	80	64
% Renal	40	60	95	90	20	22
Biodisponibilidad (%)	40	70	99	96	86	71

La droga más utilizada en terapia intensiva es la ciprofloxacina. Las cepas de estafilococos meticilino sensibles son generalmente sensibles a ciprofloxacina, aunque recientemente se ha detectado un incremento de resistencia en cepas aisladas de pacientes tratados por largo plazo, y en cepas de estafilococo coagulasa negativo. En estafilococo meticilino resistente la resistencia afecta a más del 50% de las cepas. La ciprofloxacina no es adecuada para tratar infecciones por neumococo, estreptococos ni enterococos.

La ciprofloxacina es muy efectiva contra *N. meningitidis*, *N. gonorrhoeae* y *M. catarrhalis*, pero su toxicidad sobre el SNC impide su uso en meningitis.

Si bien en su origen la ciprofloxacina fue efectiva contra bacilos Gram negativos y no fermentadores, en la actualidad la incidencia de resistencia es elevada, por lo que no se recomienda su empleo en infecciones graves en terapia intensiva si no se dispone de una prueba documentada de sensibilidad.

La ciprofloxacina es la única fluoroquinolona aprobada por la FDA para la profilaxis de la infección por *Bacillus anthracis* inhalatoria, aunque es posible que otras quinolonas con actividad similar tengan eficacia clínica. La droga también es la terapéutica de primera línea para el tratamiento del ántrax inhalatorio y cutáneo.

La levofloxacina presenta mejor actividad contra las cepas de estafilococo meticilino sensibles, pero presenta resistencia cruzada con ciprofloxacina para estafilococo meticilino resistente. La actividad es excelente contra neumococo, alcanzando al 100% de eficacia. Un efecto similar se comprueba con estreptococos del grupo viridans y otros estreptococos. Si bien se ha descrito cierta efectividad contra cepas de *E. faecalis*, no se aconseja el uso de levofloxacina en infecciones graves producidas por esta especie. Con respecto a bacilos Gram negativos, la resistencia entre todas las fluoroquinolonas es cruzada, o bien si una es resistente las demás presentarán una CIM en el límite de la resistencia. Frente a *S. maltophilia*, la levofloxacina es más activa que ciprofloxacina.

La moxifloxacina tiene la menor CIM contra *S. pneumoniae* y presenta el espectro más específico de cobertura contra gérmenes Gram positivos, siendo recomendada como la quinolona de elección para tratar pacientes infectados con *S. pneumoniae* y otros organismos productores de neumonía de la comunidad. La moxifloxacina alcanza altas concentraciones en el pulmón, lo cual es importante debido a que las quinolonas tienen una curva de muerte dependiente de concentración. La droga es eliminada predominantemente por conjugación con ácido glucurónico y sulfatos.

La gatifloxacina también es una droga útil para el tratamiento de infecciones respiratorias, incluyendo neumonía adquirida en la comunidad, exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica y sinusitis aguda. La dosis recomendada es de 400 mg una vez por día en los individuos con función renal normal. La droga es totalmente eliminada por riñón.

Las nuevas fluoroquinolonas son activas contra los estreptococos grupo A y grupo B, constituyendo una opción terapéutica potencial para el tratamiento de infecciones de piel y tejidos blandos, en contraste con la ciprofloxacina que no posee dicha actividad.

Efectos adversos. Las quinolonas son generalmente bien toleradas. Los efectos adversos prevalentes se re-

lacionan con el aparato digestivo, seguido por síntomas neuropsiquiátricos y reacciones de hipersensibilidad. La mayoría de estos efectos son leves o moderados y muy rara vez requieren la discontinuación del tratamiento (menos del 2%).

Las reacciones gastrointestinales incluyen heces blandas, diarrea, náuseas, vómitos, pérdida de apetito y dolor abdominal. En presencia de diarrea severa o persistente es importante considerar el diagnóstico de colitis pseudomembranosa. La trovafloxacina puede producir insuficiencia hepática aguda grave, que puede ser mortal.

Los efectos neurológicos incluyen zumbidos, cefaleas y en casos raros visión borrosa, diplopia, tinnitus y pérdida de la audición. Las quinolonas deben ser utilizadas con precaución en pacientes con predisposición a convulsiones.

La fototoxicidad ocurre raramente, y la experiencia sugiere que los efectos adversos fototóxicos para la gatifloxacina, gemifloxacina y moxifloxacina ocurren con menor frecuencia que con otras fluoroquinolonas, tales como la ciprofloxacina y la levofloxacina. A pesar de ello, es prudente advertir a los pacientes que reciben quinolonas sobre los efectos perjudiciales del sol, la luz ultravioleta y similares exposiciones.

La moxifloxacina y la gatifloxacina pueden prolongar el intervalo QT del electrocardiograma en algunos pacientes, y se han descrito casos aislados de *torsades de pointes*. Estas drogas deben ser evitadas en pacientes con prolongación conocida del intervalo QT, en pacientes hipokalémicos, y en aquellos que reciben antiarrítmicos de clase IA (quinidina, procainamida) o clase III (amiodarona, sotalol). También deben ser utilizadas con cuidado en pacientes con condiciones proarrítmicas, como bradicardia significativa o isquemia aguda de miocardio.

En niños se ha propuesto, a través de la inferencia a partir de estudios realizados en animales inmaduros, la posibilidad de producción de toxicidad a nivel de los cartílagos de crecimiento, con el consiguiente deterioro del desarrollo. El 1,5% desarrolla artralgias o artritis, pero no se ha reconocido ningún caso inequívoco de artropatía por quinolona. Se debe tener presente que se han informado casos de tendinitis y ruptura del tendón de Aquiles, aun luego de exposiciones por corto tiempo.

En la Tabla 116/14 se citan las interacciones entre las quinolonas y otras drogas, que deben tenerse en cuenta cuando se administran estos antimicrobianos.

Vías de administración y dosis. Las fluoroquinolonas están disponibles para empleo oral o parenteral. A los efectos de maximizar la absorción por vía oral, se recomienda que los compuestos sean ingeridos una a dos horas después de las comidas o dos a cuatro horas después de la ingesta de antiácidos.

La ciprofloxacina, ofloxacina y pefloxacina se administran por vía oral a intervalos de 12 horas, mientras que la lomefloxacina, levofloxacina, moxifloxacina y gatifloxacina se pueden administrar por vía oral en una sola dosis diaria. Las dosis totales recomendadas por día para las distintas drogas son: 500 a 1.500 mg para la ciprofloxacina, 200 a 800 mg para la ofloxacina y la pefloxacina, 400 a 800 mg para la lomefloxacina, 500 a 750 mg para la levofloxacina, 400 mg para la gatifloxacina y 400 mg para la moxifloxacina. Las dosis intravenosas son de alrededor del 80% de las dosis orales, mientras que las dosis oral e intravenosa de la ofloxacina, de la pefloxacina y de la levofloxacina no difieren.

Tabla 116/14.- Interacciones entre quinolonas y otras drogas.

<i>Droga concomitante</i>	<i>Efecto</i>
Antiácidos	Disminución de la biodisponibilidad de las quinolonas
Bismuto	Disminución de la biodisponibilidad de las quinolonas
Cafeína	Aumento de la concentración sérica de cafeína
Cimetidina	Alteración de la biodisponibilidad de las quinolonas
Digoxina	Aumento de la concentración sérica de digoxina
Multivitaminas	Disminución de la biodisponibilidad de las quinolonas
Opioides	Aumento de la concentración sérica de opioides
Teofilina	Aumento de la concentración sérica de teofilina
Warfarina	Aumento de la concentración sérica de warfarina
Antiarrítmicos	Prolongación del intervalo QT

Recientemente se ha destacado la necesidad de utilizar dosis adecuadas de quinolonas para evitar el desarrollo de resistencia bacteriana. En este sentido, se admite que para el caso particular de la ciprofloxacina, cuando se utiliza por vía intravenosa la dosis no puede ser menor de 400 mg cada 12 horas. Se ha comprobado que el empleo de dosis inadecuadas no sólo aumenta la emergencia de cepas resistentes a la droga sino que también aumenta la emergencia de cepas resistentes a antibióticos que presentan un modo de acción diferente.

Generalmente no se requieren ajustes de dosis en presencia de deterioro de la función renal, excepto que el *clearance* de creatinina sea menor de 50 mL/min, en particular si se utilizan moxifloxacina o gatifloxacina. En pacientes con severa disfunción hepática y en los ancianos, se requiere una reducción de dosis cuando se utiliza ciprofloxacina u ofloxacina. Dado que estas drogas se excretan con la leche materna, no es recomendable su administración durante la lactancia, excepto que su uso sea imprescindible. En terapia intensiva es habitual que se utilicen técnicas de reemplazo renal continuo. En estos casos, la dosis de ciprofloxacina recomendada es: en hemofiltración venovenosa continua: 200 mg IV cada 12 hs; en hemodiálisis venovenosa continua: 200-400 mg IV cada 12 horas

GLICOPÉPTIDOS

Estructura química. Los glicopéptidos son un grupo en expansión de antibacterianos estructuralmente complejos con actividad contra gérmenes Gram positivos. La vancomicina es un antibiótico aislado de la *Amycolatopsis orientalis*. Es un glicopéptido de alto peso molecular (1449), cuya fórmula estructural no está completamente caracterizada; constituido por siete cadenas peptídicas formadas por una estructura tricíclica y dos núcleos de azúcar: vancosamina y glucosa. El peso molecular es de 1485,73, el más alto de todos los antimicrobianos.

La teicoplanina, relacionada estructuralmente con la vancomicina, es producida por un actinomiceto, el *Actinoplanes leichomyeticus*. La telavancina es un lipoglicopéptido que se encuentra en la actualidad en etapa de evaluación clínica.

Mecanismo de acción. Los glicopéptidos exhiben actividad bactericida sobre los cocos aerobios Gram positivos y sobre los *Clostridium*. Ejercen su acción por inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana. Específicamente, se unen a la porción D-alanil-D-alanina de las unidades peptídicas precursoras, inhibiendo las reacciones de la peptido-glican-polimerasa y de las transpeptidasas. Esto impide la síntesis del peptidoglicano, que ocurre durante la segunda fase de la síntesis de la pared bacteriana, interrumpiendo de este modo la síntesis de la pared celular. Debido a que los β lactámicos inhiben

la síntesis de la pared en la tercera fase, no existe resistencia cruzada entre las drogas, ni competición por los sitios de unión.

Secundariamente, los glicopéptidos son capaces de lesionar los protoplastos por alteración de la permeabilidad de la membrana citoplasmática, y de inhibir selectivamente la síntesis del ARN. Estos múltiples mecanismos de acción pueden explicar parcialmente la baja incidencia de resistencia a la vancomicina en la mayoría de las bacterias Gram positivas.

Mecanismo de resistencia. Los mecanismos de resistencia a los glicopéptidos involucran una serie de reacciones que en última instancia resultan en una incapacidad de la droga para interactuar con el pentapéptido D-alanil -D-alanina, eliminando por tanto el sitio blanco del antibiótico.

Los enterococos resistentes a la vancomicina se caracterizan fenotípicamente como cepas vanA, vanB y vanC, basadas en el nivel de resistencia a la vancomicina, resistencia cruzada a la teicoplanina, y la naturaleza inducible o constitutiva de la resistencia.

La resistencia adquirida a los glicopéptidos por el enterococo y los estafilococos coagulasa negativos ha emergido como un serio problema clínico en los hospitales. En varios países ya se han descrito cepas resistentes de *S.aureus* (Ver Cap. 117).

La presión de selección por sobreempleo de la vancomicina es enorme. Se ha descrito un aumento de 20 veces en el uso de vancomicina entre 1981 y 1991 en muchos hospitales universitarios en EE.UU. En sólo un tercio de los casos la vancomicina fue utilizada como terapéutica de una infección bacteriológicamente documentada. El resto de los casos se dividieron entre empleo profiláctico y terapia empírica. En este sentido, es recomendable aumentar los esfuerzos destinados a controlar el empleo de vancomicina en los centros hospitalarios, siguiendo las recomendaciones del CDC y de sus Comités de Control de Infecciones.

Farmacocinética. Los glicopéptidos no son absorbidos desde el tracto gastrointestinal luego de la administración oral. La vancomicina no debe administrarse por vía intramuscular, cosa que si puede hacerse con la teicoplanina.

La farmacocinética de los glicopéptidos se puede explicar por un modelo de dos o tres compartimentos. El 55% de la vancomicina y el 90% de la teicoplanina se unen a las proteínas plasmáticas. Ambas drogas son excretadas en su totalidad por vía renal por filtración glomerular, no existiendo reabsorción ni eliminación tubular. La vida media en adultos con función renal normal es de cuatro a ocho horas luego de la inyección intravenosa. A medida que la función renal declina, la vida media de la vancomicina aumenta, y en pacientes anéfricos puede

exceder los siete días.

Las concentraciones de vancomicina obtenidas en suero en voluntarios normales dos horas luego de una dosis intravenosa de 500 mg o 1 g son de alrededor de 10 µg/mL y 25 µg/mL, respectivamente. Estos niveles disminuyen a 2 µg/mL a las seis a ocho horas luego de 500 mg y a las 12 horas luego de 1 g.

Los glicopéptidos tienen un gran volumen de distribución, logrando niveles terapéuticos en ascitis, líquido pericárdico, pleural y sinovial. La vancomicina penetra poco en el humor acuoso y en la bilis. Un problema particular lo constituye la relativa escasa penetración de la vancomicina en las secreciones respiratorias (*epithelial lining fluid*), alcanzando al 10 al 18% de la concentración plasmática. La penetración en LCR es escasa, excepto que las meninges se encuentren inflamadas, en cuyo caso la concentración en LCR oscila entre el 7 y el 21% de los niveles séricos concomitantes. Los corticoides disminuyen el pasaje de la vancomicina al líquido cefalorraquídeo.

Farmacodinamia. Un considerable número de estudios han demostrado que la actividad bactericida de la vancomicina es independiente de la concentración una vez que se alcanza una concentración sérica de cuatro o cinco veces la CIM del organismo, y que los parámetros farmacodinámicos que mejor expresan su actividad son el tiempo en que la concentración de la vancomicina es mayor que la CIM ($t > CIM$) y el área bajo la curva de concentración tiempo de 24 horas (AUC_{24}/CIM). El efecto postantibiótico *in vitro* de la vancomicina contra estafilococo y enterococo se considera de corta duración. La actividad de la vancomicina es afectada, al menos en cierto grado, por la presencia de biofilms, que se encuentran frecuentemente adosados a los dispositivos intravasculares.

Espectro antimicrobiano. En las concentraciones clínicas, los glicopéptidos son solamente activos contra los organismos aerobios Gram positivos: estafilococo, estreptococo, enterococo y neumococo; así como contra *Corynebacterium*, *Listeria* y *Clostridium*. La vancomicina es activa contra el *Staphylococcus aureus* penicilino sensible y resistente y metilino sensible y resistente. La vancomicina es uniformemente activa contra el *S. epidermidis* metilino sensible y resistente, así como contra otros gérmenes Gram positivos poco habituales. El espectro anaeróbico de la vancomicina incluye estreptococos anaerobios y microaerófilos, y especies *Clostridia*, incluyendo el *C. perfringens* y el *C. difficile*. La susceptibilidad de los actinomicetos es variable, y las bacterias anaerobias Gram negativas tales como las especies *Bacteroides* son resistentes. Los gérmenes Gram negativos son resistentes a los glicopéptidos, así como los virus, rickettsias, clamidias y hongos.

Los glicopéptidos continúan siendo activos contra la mayor parte de *Enterococcus faecalis* y un porcentaje variable de *Enterococcus faecium*, pero no son bactericidas aun contra los aislamientos susceptibles, con CBM más de 32 veces superiores a la CIM; sin embargo, la adición de un aminoglucósido aumenta la actividad bactericida, excepto que exista una elevada resistencia al aminoglucósido.

Los aislamientos de enterococo que exhiben alto nivel de resistencia a la vancomicina (cepas de *E. faecalis*, *E. faecium* y *E. avium*) también son resistentes a la teicoplanina, y frecuentemente a otras drogas, incluyendo penicilina y aminoglucósidos. Las cepas con baja resistencia

a la vancomicina, en cambio, en general son susceptibles a la teicoplanina.

Los estafilococos coagulasa negativos varían en su susceptibilidad a la teicoplanina. La CIM₉₀ media hallada en la mayoría de los estudios es de 2 a 4 µg/ml, pero el rango tiende a ser mayor que para la vancomicina. El estafilococo hemolítico es la especie más resistente a la teicoplanina.

Frente a las cepas de estafilococos metilino sensibles los glicopéptidos son mucho menos activos y de menor eficacia que la rifampicina o cefalosporinas de primera generación. De modo que el uso de estos antibióticos puede considerarse una elección de rescate cuando no se dispone de otros antibióticos de mayor eficacia y menor costo.

Dentro de los anaerobios Gram positivos, *Peptostreptococcus* sp, *Actinomyces* spp, y *Propionibacterium* spp, son habitualmente susceptibles a la vancomicina, así como la mayoría de las *Clostridium* spp, incluyendo el *Clostridium difficile*.

Efectos colaterales. Si la vancomicina se administra muy rápidamente o no se diluye adecuadamente, se puede producir una reacción histaminérgica característica, con prurito y eritema afectando la cara, cuello, torso y extremidades superiores (síndrome de hombre rojo o *red neck syndrome*). La incidencia del síndrome es excepcional con la administración de teicoplanina.

La ototoxicidad producida por vancomicina es poco frecuente en pacientes con función renal normal que reciben la dosis adecuada del antibiótico. La mayoría de los pacientes que presentan ototoxicidad tienen alteraciones de la función renal o disfunción auditiva previa, o están recibiendo otras drogas ototóxicas o presentan meningitis, que por sí puede producir lesión ótica. La ototoxicidad puede ser reversible o permanente, habitualmente es bilateral, y es más común en ancianos. Rara vez se han informado casos de vértigo y tinnitus, precediendo a la pérdida de la audición.

Aun es controvertido el efecto de la vancomicina sobre la función renal. Se admite que la alta incidencia de nefrotoxicidad atribuida a la droga en los primeros estudios se debía fundamentalmente a la acción de las impurezas contenidas en el producto; con las preparaciones más recientes, cuya pureza alcanza del 92 al 95%, la nefrotoxicidad oscila alrededor del 0-5% cuando se utiliza sola. Los factores asociados con nefrotoxicidad comúnmente citados incluyen: niveles séricos en la meseta >10 mg/l; terapia prolongada (>21 días); empleo concomitante de aminoglucósidos; y empleo en pacientes de edad avanzada. Existe evidencia considerable que indica que la vancomicina puede ser más nefrotóxica cuando se utiliza en forma concurrente con un aminoglucósido.

Efectos colaterales raros de la vancomicina incluyen colapso cardiovascular, paro cardíaco, neutropenia o plaquetopenia reversible, y fiebre por droga. Es común la flebitis cuando la vancomicina se infunde a través de una vena periférica.

La teicoplanina es una droga segura. La incidencia de nefrotoxicidad con esta droga es muy escasa. La teicoplanina parece ser mucho menos nefrotóxica que la vancomicina cuando se utiliza en forma concomitante con un aminoglucósido. El efecto colateral más frecuente asociado con la teicoplanina es un rash maculopapular o eritematoso y la fiebre relacionada con la droga, descritos en aproximadamente 7% y 6%, respectivamente.

Vías de administración y dosis. La vancomicina se debe administrar por vía intravenosa, diluida en 100 a 250 ml de solución dextrosa 5% o solución fisiológica. La infusión no debe exceder los 15 mg/min para minimizar la ocurrencia de toxicidad relacionada con la misma. La dosis recomendada en adultos con función renal normal es de 30 mg/kg diarios dividida en dos o cuatro dosis. En pacientes sépticos con un aumento del volumen de distribución, se recomiendan dosis de hasta 40 mg/kg/día. Habitualmente se administran 500 mg cada seis horas o 1 g cada 12 horas. En pacientes con infecciones del sistema nervioso central, se recomienda el empleo de 15 mg/kg cada seis horas. En pacientes quemados y en drogadictos por vía intravenosa, la vida media está acortada y los requerimientos de dosis son mayores.

La teicoplanina se puede administrar por vía intramuscular o en bolo intravenoso en cinco minutos. La dosis habitual de mantenimiento es de 6 mg/kg/día (400 mg en un adulto normal), siguiendo a una dosis de carga de 12 mg/kg (800 mg), administrada una o dos veces en el primer día de tratamiento. En pacientes con infecciones severas o con endocarditis estafilocócica se recomienda duplicar la dosis de mantenimiento. La teicoplanina no es removida por hemodiálisis. Los pacientes sometidos a hemodiálisis pueden ser tratados con una dosis de carga de 800 mg seguida por 400 mg semanales.

Algunos investigadores han propuesto la determinación de los niveles de vancomicina en el suero para optimizar la terapéutica, pero otros postulan que no es necesaria la medición de rutina de dichos valores. Esta opinión está basada en la relativa falta de estudios que demuestren una correlación entre los niveles séricos y la evolución clínica o la toxicidad. Existen situaciones, no obstante, en que dicha determinación parece recomendable: pacientes que reciben otros agentes nefrotóxicos, en especial aminoglucósidos; pacientes que reciben altas dosis de vancomicina; pacientes con cambios rápidos en la función renal; pacientes sometidos a hemodiálisis; pacientes que reciben vancomicina para el tratamiento de infecciones del sistema nervioso central; neonatos; y en pacientes extremadamente graves. Los valores séricos propuestos son: el nivel en el pico no debe exceder de 20 µg/ml, y el nivel en el valle de 10 µg/ml. En los casos de infusión continua se debe lograr un nivel estable de 15 µg/ml.

Un estudio retrospectivo en que se realizó el análisis farmacocinético de los niveles séricos de vancomicina en pacientes en UTI concluyó que las dosis estándar propuestas se asocian con un riesgo del 33% de no lograr la relación área bajo la curva de concentración tiempo/CIM para el *S. aureus* (Del Mar y col.), aconsejando la determinación de los niveles séricos para maximizar la eficacia, minimizar la toxicidad y reducir la emergencia de cepas resistentes.

Numerosos esquemas de dosificación han sido propuestos para pacientes con alteración de la función renal, existiendo nomogramas específicos para ambas drogas. Para el caso de la vancomicina, se puede realizar el control de los niveles séricos. Como regla general, en pacientes anéfricos en hemodiálisis se recomienda administrar una dosis de carga de vancomicina de 1 gramo, seguido por 500 mg cada ocho días. Para el empleo de teicoplanina, Beckers recomienda utilizar una dosis de carga de 800 mg seguida por dosis de 400 mg los días 2, 3, 5, 12 y 19.

La vancomicina es removida efectivamente cuando la hemodiálisis se realiza con membranas de alto flujo. Las dosis de mantenimiento deben ser administradas de acuerdo con los niveles plasmáticos en el valle, determinados antes de la sesión cuando el paciente se encuentra en hemodiálisis intermitente crónica, en cualquier momento para la hemodiálisis continua, y seis horas después del final de la hemodiálisis cuando la terapéutica continua es suspendida y el tratamiento con vancomicina debe ser continuado.

Recientemente se ha insistido en la mayor utilidad del empleo de la vancomicina por infusión continua que por infusión intermitente, en base a sus características farmacocinéticas. En tal sentido, los pacientes deben recibir una dosis de carga de 1 g (peso menor de 65 kg.) o 1,5 g (peso mayor de 65 kg.) en un periodo de una hora, para asegurar la obtención de una rápida concentración sérica útil. Esto es especialmente importante en pacientes con significativo deterioro renal. A continuación se instala una infusión intravenosa, en una dosis basada en una estimación de la función renal del paciente (Tabla 116/15). Al utilizar la vancomicina con esta técnica, se recomienda realizar una determinación sérica diaria de la droga, la cual se debe mantener en niveles entre 15 y 25 mg/l.

La vancomicina para administración oral se presenta en cápsulas y solución oral y puede ser administrada por boca, o si es necesario en casos de íleo o megacolon tóxico, por sonda nasogástrica o por vía rectal. La dosis oral recomendada para la colitis pseudomembranosa en adulto oscila entre 125 y 500 mg cada seis horas, dependiendo de la severidad de la colitis.

Debido a la escasa penetración de la vancomicina en el líquido cefalorraquídeo para tratar la ventriculitis, aun en presencia de infección activa, se puede recurrir a la administración intraventricular o intratecal de la droga. La dosis inicial recomendada es de 5 a 10 mg/día en infantes y 10 a 20 mg/día en adultos. Se recomienda realizar dosajes de la droga en el líquido cefalorraquídeo, manteniendo niveles entre 5 µg/mL y 20 µg/mL, que superan la CBM de la mayoría de los patógenos susceptibles.

ESTREPTOGRAMINAS

Estructura química. Las estreptograminas son compues-

Tabla 116/15.- Dosis diaria de vancomicina por infusión intravenosa continua.

	Clearance de creatinina estimado (mL/min)	Dosis diaria de vancomicina	Dosis en mg/hora
Función renal normal	> 50	2.000 mg	83
Deterioro leve	20-50	1.500 mg	63
Deterioro moderado	10-20	1.000 mg	42
Deterioro severo	< 10	500 mg	21
CVVH		1.000 mg c 48 hs	

CVVH: hemofiltración veno-venosa continua a un flujo de 2-2,5 l/h

tos naturales aislados del *Streptomyces pristinaspiralis*. La familia de estreptograminas comprende varias clases de antibióticos, incluyendo las mikamicinas, pristinamicinas, oestreomicinas y virginiamicinas.

Las estreptograminas están divididas en dos grupos. Los miembros del grupo A son compuestos de macrolactona cíclicos poliinsaturados que incluyen la virginiamicina M y la pristinamicina IIA, mientras que los compuestos del grupo B son hexadepsipéptidos cíclicos tales como la virginiamicina S y la pristinamicina IA.

El compuesto quinupristin/dalfopristin (Synercid®) es un agente antimicrobiano nuevo que consiste en una combinación de quinupristina y dalfopristina en una relación molar 30:70. La quinupristina y la dalfopristina son derivados de la pristinamicina IA y IIA, respectivamente. Se requieren modificaciones moleculares de los compuestos naturales a fin de aumentar su solubilidad en agua, lo que hace posible que la droga sea formulada como un agente inyectable para el empleo en el manejo de infecciones graves.

Mecanismo de acción. Las estreptograminas actúan uniéndose a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano. La dalfopristina y la quinupristina se unen en forma secuencial a diferentes sitios de la subunidad 50S, lo cual resulta en un compuesto ternario estable droga-ribosoma, con lo cual las nuevas cadenas peptídicas sintetizadas no pueden ser extruídas desde el ribosoma. Consecuentemente, se interrumpe la síntesis proteica y la célula muere. A diferencia de la mayoría de los agentes antimicrobianos que actúan por inhibición de la síntesis proteica y que son bacteriostáticos, la actividad resultante de la interacción sinérgica entre los dos compuestos es rápidamente bactericida.

Mecanismo de resistencia. El potencial de desarrollar resistencia contra la quinupristina/dalfopristina es reducido debido a que el modo de acción involucra la participación sinérgica de dos compuestos no relacionados estructuralmente, por lo que la resistencia completa se produce rara vez. Sin embargo, se puede desarrollar resistencia adquirida a uno de los componentes por modificación enzimática del antibiótico, transporte activo o eflujo mediante una proteína de unión a ATP, y alteración del sitio blanco. El mecanismo más común conocido de resistencia es la resistencia MLS_B conferida por los genes *erm*. Estos genes codifican una enzima que dimetila un residuo adenina en el ARN ribosomal 23S, lo cual resulta en una disminución de la unión de los macrólidos, lincosaminas y estreptograminas del grupo B. Otros genes responsables de resistencia en los gérmenes Gram positivos son los *vgb*, *vat*, *vatB* y *msrA*. Se debe tener en cuenta que la resistencia al componente dalfopristina exclusivamente es suficiente para reducir dramáticamente la eficacia de la combinación.

Es importante destacar que la quinupristina/dalfopristina es inactiva contra el *Streptococcus faecalis* debido a la presencia de una bomba de eflujo para la dalfopristina que le confiere resistencia intrínseca a esta especie.

Farmacocinética. La droga es mal absorbida por vía oral. Por vía inyectable, presenta un gran volumen de distribución. Ninguno de sus componentes se une en forma significativa a las proteínas. Se constatan altas concentraciones intracelulares. Es metabolizada en el hígado y eliminada por vía fecal.

Espectro antimicrobiano. En general, la quinupristina/dalfopristina tiene una excelente actividad *in vitro* contra

Staphylococcus aureus, incluyendo las cepas meticilino-resistentes; estafilococo coagulasa negativos; estreptococo, incluyendo el *S. pneumoniae* resistente a la penicilina; *E. faecium*, *Neisseria spp.*, *Hemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma spp*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella spp* y *Listeria monocytogenes*. La quinupristina/dalfopristina también es activa contra organismos anaerobios Gram negativos y Gram positivos de varios géneros, incluyendo *Bacteroides*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Clostridia*, *Actinomyces*, Peptoestreptococo y Lactobacilo. El *Enterococo faecalis* es resistente *in vitro*.

El uso principal de la quinupristina-dalfopristina es el tratamiento de *E. faecium* vancomicina-resistente, y potencialmente gérmenes GISA y VRSA. Se han descrito superinfecciones con *E. faecalis* durante la terapéutica.

Efectos adversos. Los efectos adversos descritos para la quinupristina/dalfopristina son reacciones locales en el sitio de inyección, tromboflebitis, náuseas, vómitos, diarreas, artralgias y mialgias. Se han descrito alteraciones de las pruebas de función hepática con su empleo. La combinación tiene potentes efectos inhibitorios sobre las enzimas del citocromo P-450, teniendo el potencial para presentar interacción con otras drogas.

Vías de administración y dosis. La dosis recomendada de quinupristina/dalfopristina es de 7,5 mg/kg cada ocho horas por vía intravenosa. Esta dosis debe ser diluida en 250 ml de solución de dextrosa en agua e infundirse en una hora. En pacientes con insuficiencia hepática, se aconseja prolongar el intervalo entre las dosis a 12 horas.

OXAZOLIDINONAS

Las oxazolidinonas constituyen un grupo enteramente nuevo de antibióticos con actividad selectiva sobre los gérmenes Gram positivos. La droga evaluada, Linezolid® está disponible para ser utilizada en clínica.

Estructura química. Las oxazolidinonas son moléculas heterocíclicas con oxígeno y nitrógeno en una estructura pentacíclica y con puentes de grupos carbonilos. El linezolid es un producto totalmente sintético: 3-(fluorofenil)-2-oxazolidinona, con un grupo de sustitución morfolin-1-yl.

Mecanismo de acción. Las oxazolidinonas tienen un mecanismo de acción específico. Estos antibióticos bloquean en forma reversible la formación de los complejos de iniciación de la síntesis proteica por unión con el 23S ribosomal ARN (rRNA) de la subunidad ribosomal 50S, cerca de la interfase formada con la subunidad ribosomal 30S. En función del mecanismo de acción descrito, estas drogas son bacteriostáticas y no bactericidas.

Mecanismos de resistencia. Las oxazolidinonas parecen tener un mecanismo de acción que es único en relación con otros antibióticos, y no presentan resistencia cruzada con otros antimicrobianos. Los estudios de laboratorio han demostrado que la selección de resistencia en los organismos Gram positivos es extremadamente rara, y cuando ocurre lo hace muy lentamente.

Sin embargo, es posible la producción de mutantes de *S. aureus* y *E. faecalis* resistentes al linezolid por pasaje serial en medios de cultivo con niveles sub-CIM de la droga. Los puntos específicos de mutación que producen resistencia en estos patógenos Gram positivos se han localizado en diferentes lugares del dominio V del 23S rRNA de la subunidad ribosomal 50S.

Una serie de estudios han demostrado que la linezolid

penetra a través de la membrana externa de los gérmenes Gram negativos (*E.coli*), pero es rápidamente excretada de la célula por una bomba de eflujo, lo que la hace totalmente ineficiente para el tratamiento de infecciones producidas por estos gérmenes.

Farmacocinética. La administración oral e intravenosa de linezolidina permite exceder la MIC_{90} de 4,0 $\mu\text{g/ml}$ por un factor de tres o cuatro veces cuando se administra en dosis de 375 a 626 mg dos veces por día. La droga es absorbida en forma rápida y total luego de su administración oral, alcanzando la C_{max} dentro de las dos horas; la biodisponibilidad absoluta es del 103%.

La linezolidina exhibe una baja unión a las proteínas plasmáticas, alrededor del 31%. La vida media de eliminación es de cinco a siete horas. La linezolidina parece ser metabolizada primariamente por oxidación de los anillos para formar dos compuestos inactivos. El *clearance* extrarenal es responsable del 65% de la excreción, mientras que el 30% es excretado sin cambios en la orina. Luego de una dosis única o múltiples dosis IV, el *clearance* de eliminación total es alrededor de 125 mg/minuto .

A diferencia de la vancomicina, la linezolidina presenta una adecuada penetración en las secreciones respiratorias. También se ha informado una rápida penetración en el hueso, grasa y músculo, alcanzando niveles iguales o mayores a 4 $\mu\text{g/mL}$, por encima de la CIM de los organismos susceptibles. La concentración urinaria de la droga es elevada, alcanzando actividad bactericida contra los patógenos urinarios, tales como el enterococo.

Farmacodinamia. El parámetro más importante para evaluar la eficacia clínica del linezolidina es la relación AUC_{24}/CIM . La droga tiene un efecto postantibiótico corto, de alrededor de una hora; sin embargo, la inhibición de la expresión de factores de virulencia por los cocos Gram positivos continúa con la exposición a concentraciones subinhibitorias de linezolidina.

Espectro de acción. Los estudios *in vitro* han demostrado que estas drogas tienen un potente efecto antimicrobiano contra las bacterias Gram positivas, incluidos *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecium* y *Enterococcus faecalis*. Este grupo farmacológico no tiene actividad contra las bacterias Gram negativas, pero es activo contra gérmenes anaerobios, incluido el *B. fragilis*.

Los estudios *in vitro* han revelado que la actividad antibacteriana de la linezolidina es similar a la de la vancomicina. La MIC_{90} de linezolidina y de vancomicina contra los *S. aureus* metilicilino-sensibles y resistentes es de 4,0 $\mu\text{g/ml}$ y de 1,0 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente. La vancomicina y la linezolidina tienen una MIC_{90} de 2,0 $\mu\text{g/ml}$ contra los *S. epidermidis* metilicilino-sensibles y resistentes. La linezolidina tiene una MIC_{90} para el *S. faecalis* y *S. faecium* de 0,5 a 4,0 $\mu\text{g/ml}$, aun para las cepas vancomicina resistentes. Se ha comprobado que la linezolidina, al igual que la clindamicina, reduce la producción de leucocidina Pantón-Valentine, α -hemolisina y toxina-1 del síndrome de shock tóxico.

La resistencia a metilicina en estafilococo, la resistencia a vancomicina en enterococo y la resistencia a penicilina en neumococo no se asocian con una disminución de la sensibilidad al linezolidina.

La linezolidina ha demostrado tener acción contra estreptococo grupo viridans, *Bacillus* spp., *Corynebacterium* spp., *Listeria monocytogenes*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Rhodococcus equi*, *Moraxella catarrhalis*,

Haemophilus influenzae, *Legionella* spp, y *Neisseria gonorrhoeae*. Ciertos datos sugieren actividad *in vitro* contra *Mycoplasma* y *Chlamydia* spp.

La linezolidina se encuentra en uso como agente terapéutico para bacteriemias, infecciones de piel y de pulmón causadas por bacterias patógenas Gram positivas, y se han demostrado éxitos con su empleo en infecciones resistentes del endocardio y del sistema nervioso central. Recientemente se ha propuesto que la linezolidina es más efectiva que la vancomicina para el tratamiento de la neumonía producida por *S. aureus* metilicilino-resistente.

Efectos colaterales. Los efectos adversos descritos afectan aproximadamente al 2,8% de los pacientes, los más frecuentes son diarrea, náuseas y cefaleas. Se ha demostrado que la linezolidina, en dosis de 750 a 1.250 mg/día por periodos de hasta 21 días, tiene una excelente tolerancia, y produce sólo cambios mínimos en los test de laboratorio de función hepática, que deben ser controlados a intervalos rutinarios. Con su empleo se han observado ligeros incrementos en los niveles de amilasa y lipasa. Se han descrito episodios de neutropenia y plaquetopenia, por lo que su empleo debe ser realizado con controles estrictos en pacientes neutropénicos y sometidos a trasplante de médula ósea. Recientemente se han descrito algunos casos aislados de ceguera luego de su empleo por tiempo prolongado, así como de neuropatía periférica y de acidosis láctica. El empleo de linezolidina con inhibidores de la recaptación de serotonina se ha asociado con el desarrollo de síndrome serotoninico (Ver capítulo 68).

Vías de administración y dosis. En base a las características farmacocinéticas, se han propuesto esquemas de dosificación de 400 mg por vía oral o intravenosa cada 12 horas en infecciones moderadas, y 600 mg cada 12 horas en infecciones severas.

GLICILCICLINAS

Estructura química. El núcleo de las tetraciclinas consiste en cuatro anillos tetracíclicos unidos en forma lineal, con una serie de grupos funcionales adjuntos en diferentes posiciones. La molécula más básica que presenta actividad es la 6-deoxi-6-demetil-tetraciclina, que se considera como el farmacóforo mínimo. En los últimos años se han desarrollado distintos productos con el objeto de superar la resistencia observada con las primeras tetraciclinas. Los derivados que tienen el grupo 9-DMG se conocen como glicilciclinas. Una modificación ulterior de la estructura llevó al descubrimiento de la tigeciclina, que es el derivado 9-*tert*-butil-glicilamido de la minociclina, y al cual se hará referencia en particular en este capítulo.

Mecanismo de acción. Las tetraciclinas como clase se unen a un sitio único de alta afinidad en el ribosoma 30S bacteriano. Esta acción bloquea la entrada de la molécula de amino-acil tARN al sitio A del ribosoma, lo que previene la incorporación de residuos aminoácidos en la cadena peptídica en elongación, inhibiendo la síntesis proteica. Por este mecanismo, las tetraciclinas son bacteriostáticas. La interacción entre las tetraciclinas y el ribosoma es reversible, lo que explica la acción bacteriostática.

En las bacterias entéricas Gram negativas, las tetraciclinas entran a las células por un primer pasaje a través de las porinas OmpF y OmpC de la membrana externa. Las tetraciclinas pasan a través de canales de porinas unidas a cationes transportadores, eventualmente magnesio. Una

vez dentro de la célula, las tetraciclinas probablemente sean sometidas a un proceso de quelación y es probable que las especies activas que se unen a los ribosomas sean complejos de tetraciclina-magnesio. Las tetraciclinas pueden entrar a las bacterias ya sea por difusión pasiva o por transporte activo, que es un proceso dependiente de energía.

Se ha comprobado que las glicilciclinas se unen a los ribosomas cinco veces más fuertemente que las tetraciclinas, y es probable que esta unión más fuerte sea responsable de la capacidad de estas drogas de evitar los mecanismos de resistencia.

Mecanismos de resistencia. El uso amplio de las tetraciclinas tanto en humanos como animales resultó en la emergencia de múltiples organismos resistentes y ello ha limitado su uso en terapéutica. Existen tres mecanismos responsables de la resistencia a tetraciclinas: eflujo, protección ribosomal y modificación química. Los dos primeros son los más significativos clínicamente.

La resistencia se produce por la adquisición de genes de resistencia a tetraciclina, que son codificados dentro de plásmidos, transposones conjugantes e integrones, que portan genes *tet* para moverse entre especies a través de conjugación. Algunos aislamientos de bacterias expresan genes de protección tanto para los mecanismos de eflujo como ribosomales, incluso en un mismo operon.

Los productos de los genes de eflujo que expulsan a las tetraciclinas fuera de las células están localizados en la membrana citoplasmática y pertenecen a la familia de proteínas de eflujo.

El mecanismo exacto por el cual los productos de los genes *tet* protegen al ribosoma de la acción de las tetraciclinas no ha sido claramente identificado pero es probable que productos de estos genes produzcan cambios conformacionales en el ribosoma, que pueden prevenir la unión de las tetraciclinas o producen su disociación del ribosoma, sin afectar la síntesis proteica.

Las glicilciclinas tienen actividad antibacteriana contra organismos resistentes a tetraciclinas que presentan el ribosoma *Tet(M)*-protegido. El mecanismo exacto por el que las glicilciclinas superan esta resistencia no ha sido descubierto, pero se ha sugerido que se unen más ávidamente al ribosoma de modo que no es posible romper la unión firme del antibacteriano con el mismo.

Farmacocinética. La tigeciclina está disponible como droga parenteral, mientras que las tetraciclinas se utilizan por vía oral. Las formulaciones orales de tetraciclina, doxiciclina y minociclina son bien absorbidas desde el aparato digestivo, con una biodisponibilidad que varía entre el 75 y el 100% para los tres agentes.

La tigeciclina tiene un gran volumen de distribución (>10 L/kg) y se une a las proteínas en aproximadamente el 69%. No existen datos sobre la penetración tisular de la tigeciclina, aunque estudios en ratas demuestran una buena penetración tisular. Se admite que tiene una buena penetración a los distintos fluidos orgánicos. La vida media de la tigeciclina varía entre 37 y 67 horas. La droga se elimina primariamente por el hígado a través de excreción biliar sin cambios y por glucuronidación, con un 15-30% de la droga excretada sin cambios por la orina. La concentración de la droga es moderadamente elevada en pacientes con insuficiencia renal; sin embargo, no se requiere ajuste de dosis en pacientes con disfunción renal.

Farmacodinamia. Las tetraciclinas ejercen su efecto en función del tiempo en que su concentración sérica per-

manece por encima de la CIM. La actividad de la tigeciclina es adecuada cuando la concentración se mantiene por encima de la CIM al menos 50% del intervalo de administración de la dosis. La relación AUC₂₄:CIM también es importante para predecir la actividad. El efecto postantibiótico fue determinado utilizando una dosis de 3 mg/kg, demostrándose un efecto postantibiótico de 8,9 horas contra *S. pneumoniae* y 4,9 horas contra *E. coli*.

Espectro de acción. La tigeciclina muestra actividad antibacteriana contra un amplio espectro de bacterias aerobias y anaerobias, incluyendo *S. aureus* meticilino-sensible y meticilino-resistente, estafilococos coagulasa negativos, *S. pneumoniae* penicilino-resistente, *E. faecium* vancomicina-sensible y vancomicina-resistente, *Acinetobacter baumannii* multiresistente y *Stenotrophomonas maltophilia*. Para el *Clostridium difficile*, la tigeciclina muestra la actividad *in vitro* más potente de todos los antibióticos evaluados, incluyendo el metronidazol. La tigeciclina también es muy activa contra todas las especies anaerobias, incluyendo las especies *Bacteroides*. La droga se ha demostrado efectiva contra los organismos atípicos, incluyendo *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamidia pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum* y *Legionella pneumophila*.

La presencia de una bomba de eflujo contra múltiples drogas se asocia con una reducida actividad *in vitro* de la tigeciclina contra *Proteus mirabilis*. Las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* y de *Burholderia cepacia* también son resistentes a la tigeciclina.

Desde el punto de vista clínico, la tigeciclina ha sido evaluada en el tratamiento de infecciones complicadas de piel y tejidos blandos, infecciones intraabdominales complicadas e infecciones por estafilococo. En todos los ensayos, la droga ha demostrado ser altamente efectiva. La droga se encuentra en uso clínico, y la FDA ha establecido los puntos de corte para susceptibilidad, indicando que un valor de $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ indica susceptibilidad para *Enterobacteriaceae*, $\leq 0,05 \mu\text{g/ml}$ es indicativo de susceptibilidad para *S. aureus* (incluyendo aislamientos meticilino-resistentes) y $\leq 0,25 \mu\text{g/ml}$ indica susceptibilidad para *E. faecalis* (aislamientos susceptibles a vancomicina solamente) y *Streptococcus spp* distintos a *S. pneumoniae*.

Efectos colaterales. Los efectos colaterales descritos para las tetraciclinas en general y para la tigeciclina en particular incluyen náuseas, vómitos y cefaleas que no están relacionadas con la velocidad de infusión. Otros efectos, mucho menos frecuentes, incluyen zumbidos, vértigo, ataxia, fatiga y leucopenia moderada.

Vías de administración y dosis. La tigeciclina se administra por vía intravenosa en dosis de carga de 100 mg seguida por dosis de 50 mg cada 12 horas.

CLINDAMICINA

Estructura química. Las lincosaminas incluyen la lincomicina, un agente antimicrobiano producido por el *Streptomyces lincolnensis*, y su derivado semisintético, la clindamicina. Estas drogas contienen un aminoácido unido a un derivado de una octosa sulfurada. La clindamicina tiene un espectro de acción más amplio que la lincomicina y es mejor absorbida por el aparato digestivo, y en la presente descripción se hará referencia específicamente a ella.

Mecanismo de acción. Las lincosaminas inhiben la síntesis proteica bacteriana por unión a la subunidad 50S

ribosómica y probablemente previenen la elongación de las cadenas peptídicas por interferencia con la transferencia de péptidos.

Las lincosaminas son primariamente bacteriostáticas. Sin embargo, de acuerdo con la concentración del antibiótico, de la susceptibilidad del germen y del tamaño del inóculo, se ha demostrado actividad bactericida sobre ciertos microorganismos, como *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* y *Bacteroides fragilis*.

La clindamicina ejerce un prolongado efecto postantibiótico sobre ciertas especies susceptibles, probablemente debido a la persistencia de la droga a nivel de los sitios de unión ribosomal.

Mecanismo de resistencia. Se ha constatado resistencia adquirida a la clindamicina en cocos Gram positivos y en el grupo *Bacteroides fragilis*. En estos últimos, la resistencia es mediada por plásmidos, y sería debida a la metilación del RNA bacteriano presente en la subunidad 50S.

Desde el punto de vista clínico, la mayor importancia reside en el desarrollo de cepas resistentes de *Bacteroides fragilis*, que en distintas series oscila entre 0 y 16%. Teniendo en cuenta este hecho, se recomienda utilizar pruebas de sensibilidad antimicrobiana cuando se indica este antibiótico en el tratamiento de infecciones por este germen anaerobio.

Farmacocinética. La clindamicina se absorbe bien por vía oral, obteniéndose niveles óptimos de la droga en sangre entre 45 y 60 minutos después de la administración. La droga se une en un 90% a las proteínas séricas y su vida media es de 2 a 2,5 horas.

Si bien la droga se distribuye ampliamente en distintos tejidos y secreciones, no logra niveles efectivos en LCR. La clindamicina es transportada en forma activa en los polimorfonucleares y en los macrófagos y alcanza concentraciones elevadas en abscesos experimentales.

La clindamicina es metabolizada en un 90% en el hígado, siendo eliminada conjugada con sus metabolitos por la bilis. Se excreta en un 10% sin cambios por el riñón. No se elimina por diálisis peritoneal ni por hemodiálisis.

Espectro antimicrobiano. La clindamicina es activa contra la mayoría de los cocos Gram positivos anaerobios, incluyendo peptoestreptococo y *Peptococo niger*, bacilos Gram positivos no formadores de esporos (especies *Actinomyces*, especies *Propionibacterium*, *Eubacterium*), *Clostridium* (excluyendo *C. difficile* y un significativo porcentaje de otras especies), y bacilos Gram negativos anaerobios (*Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas* y *Fusobacterium*). Particularmente importante es su eficiencia sobre *Bacteroides fragilis*, reconociéndose, sin embargo, que existen cepas resistentes al antibiótico, que en la Argentina alcanzan a un 15%.

La clindamicina es activa contra los estreptococos aerobios, incluyendo las especies A, B, C, y G; *Streptococcus bovis*, estreptococos microaerófilos, y la mayoría de las cepas de neumococo, incluyendo las penicilinas resistentes. La droga no es activa contra enterococo.

La clindamicina es activa contra las cepas meticilino susceptibles de *S. aureus* y *S. epidermidis*, pero no contra las cepas meticilino resistentes hospitalarias, aunque las cepas de EAMR comunitarias (CA-EAMR) habitualmente son sensibles.

La clindamicina, habitualmente en combinación con otros agentes, tiene buena actividad contra ciertos protozoarios, incluyendo especies de *Plasmodium*, *Pneumo-*

cystis jiroveci, *Toxoplasma gondii*, y *Babesia*.

La mayoría de las bacterias Gram negativas aerobias, como enterobacterias, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria*, son resistentes a la clindamicina.

Efectos adversos. Las lincosaminas son habitualmente bien toleradas. Un efecto adverso común es la diarrea; la incidencia de diarrea asociada con la clindamicina oscila entre el 2 y el 21%, con una media del 8%. Las lincosaminas producen ocasionalmente una colitis pseudomembranosa, causada por el sobrecrecimiento del *Clostridium difficile* (0,1-10%). Otros efectos adversos informados incluyen náuseas, vómitos, reacciones de hipersensibilidad cutánea, leucopenia y eosinofilia transitoria.

El empleo endovenoso rápido de clindamicina produce en ocasiones hipotensión y excepcionalmente paro cardíaco.

Vías de administración y dosis. La dosis recomendada de clindamicina por vía intravenosa en infecciones por gérmenes anaerobios susceptibles es de 600-900 mg cada ocho horas. No se debe administrar en forma de bolo intravenoso. Por vía oral la dosis recomendada es de 300 a 450 mg cada 6 horas.

Se debe realizar ajuste de dosis en presencia de insuficiencia hepática severa o de insuficiencia combinada hepato renal.

METRONIDAZOL

Estructura química. El metronidazol es un 5-nitroimidazol sintético, con actividad selectiva virtualmente contra todos los microorganismos anaerobios obligados.

Mecanismo de acción. La acción selectiva del metronidazol sobre las bacterias anaerobias se debe a la reducción preferente del grupo 5-nitro a nivel intracelular, presumiblemente por un sistema de nitroreductasa. Es necesario un medio anaerobio para que esta reducción se produzca. Los productos intermedios formados sucesivamente actúan sobre el ADN bacteriano y otras moléculas. La acción resultante es bactericida rápida y no depende del tamaño del inóculo ni de la fase de crecimiento de la población bacteriana.

Mecanismo de resistencia. Todas las bacterias aerobias son naturalmente resistentes a los nitroimidazoles por la incapacidad de proceder a la reducción del grupo nitro del antibiótico, al potencial redox en que opera su cadena de transporte de electrones.

La resistencia adquirida en los gérmenes anaerobios es rara. En años recientes, sin embargo, se ha descrito un número limitado de cepas de *Bacteroides* resistentes. Los anaerobios se harían resistentes por dos mecanismos: disminución de la captación de la droga o disminución de la nitroreducción. Puesto que el metronidazol no está relacionado químicamente con otras drogas utilizadas en infecciones bacterianas anaerobias, la resistencia cruzada no existe.

Farmacocinética. El metronidazol es bien absorbido por vía oral. La infusión intravenosa sólo es recomendable para el tratamiento de infecciones graves por gérmenes anaerobios. Menos del 20% del metronidazol circulante se encuentra unido a las proteínas plasmáticas, y su volumen de distribución corresponde al 80% del peso corporal. La droga se difunde bien en todos los tejidos, incluso el sistema nervioso central, bilis, huesos y abscesos. El metronidazol es metabolizado primariamente en el hígado. La droga y sus metabolitos son eliminados por la orina. La vida media normal es de alrededor de ocho

horas. La farmacocinética no es afectada por la insuficiencia renal; la droga y sus metabolitos son totalmente eliminados por diálisis.

Espectro antimicrobiano. El metronidazol es efectivo contra la mayoría de los anaerobios de importancia clínica: *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Clostridium*, peptococos y peptoestreptococos. La mayoría de las cepas probadas son inhibidas por 16 µg/ml o menos. La susceptibilidad de los cocos Gram positivos anaerobios es variable (75% de cepas sensibles a 12,5 µg/ml). De particular importancia es la efectividad uniforme sobre el grupo *Bacteroides fragilis*.

La efectividad del metronidazol sobre el *Clostridium difficile* lo hace particularmente útil para el tratamiento de la colitis pseudomembranosa. La droga es habitualmente activa contra el *Helicobacter pylori* y las espiroquetas de la cavidad oral. Recientemente se ha propuesto su empleo como alternativa de la penicilina para el tratamiento del tétanos.

El metronidazol es un excelente antiprotozoario, con eficacia sobre trichomonas, amebas y giardias.

Los gérmenes anaerobios facultativos, microaerófilos y aerobios obligados son resistentes al metronidazol.

Reacciones adversas. El metronidazol generalmente es bien tolerado. Los efectos adversos más comunes son los trastornos gastrointestinales: náuseas, dolor epigástrico, anorexia, vómitos, diarreas, y un efecto de intolerancia al alcohol del tipo del disulfiram. El efecto adverso más serio corresponde al sistema nervioso central, y se caracteriza por convulsiones, disfunción cerebelosa con ataxia, y una neuropatía periférica. Estos efectos sólo aparecen con dosis terapéuticas elevadas o administración prolongada.

Vías de administración y dosis. La vía intravenosa está indicada inicialmente para el tratamiento de las infecciones graves por gérmenes anaerobios. El metronidazol debe administrarse por infusión continua o intermitente. En adultos se debe administrar una dosis de carga de 15 mg/kg en una hora, seguida por una dosis de mantenimiento de 15 mg/kg infundida en una hora cada ocho horas. El producto relacionado ornidazol tiene una vida media de 12,5 horas y se puede utilizar en una sola dosis diaria.

La dosis recomendada para el tratamiento de la colitis pseudomembranosa asociada con el *C. difficile* es de 250 mg cuatro veces por día por vía oral, durante siete a 10 días.

En pacientes con insuficiencia renal se puede utilizar la vía intravenosa a las dosis citadas precedentemente. En pacientes con alteración de la función hepática, el *clearance* plasmático del metronidazol está disminuido, y es necesario realizar un ajuste de dosis, habitualmente al 50% en presencia de insuficiencia hepática severa. La hemodiálisis y la diálisis peritoneal remueven eficazmente al metronidazol.

RIFAMPICINA

Estructura química. La rifampicina es un derivado semi-sintético de un producto de fermentación del *Streptomyces mediterranei*.

Mecanismo de acción. La rifampicina se une a la subunidad beta de la ARN-polimerasa ADN dependiente de las bacterias susceptibles, bloqueando la iniciación de la síntesis del ARN. La droga es bactericida o bacteriostática, dependiendo de la concentración lograda en el sitio de infección y de la susceptibilidad de los organismos

infectantes. Actúa tanto sobre bacterias en fase de crecimiento como estacionaria. Su actividad parece depender más del pico sérico que de mantener un valor permanente bactericida bajo la curva. La rifampicina presenta la capacidad inusual de penetrar en los fagocitos y destruir a las bacterias intracelulares.

Mecanismos de resistencia. Existe resistencia natural a la rifampicina consecuenta a la dificultad de penetración a través de la membrana externa de los bacilos Gram negativos, *P.aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y otras enterobacterias.

Con frecuencia se desarrollan niveles elevados de resistencia a la rifampicina como consecuencia de mutaciones que alteran la subunidad beta de la ARN polimerasa. Habitualmente no se desarrolla resistencia cruzada con otros antimicrobianos. A causa de la rápida aparición de resistencia, la rifampicina no debe ser utilizada sola para tratar infecciones graves.

Farmacocinética. La rifampicina es un ión anfótero soluble en medio acuoso, y también posee una notable liposolubilidad. Estas circunstancias dotan a la molécula de una gran biodisponibilidad, como de excelente actividad intracelular. La biodisponibilidad de la rifampicina por vía oral es del 90 al 95%, pero la administración repetida produce inducción enzimática con aumento del *clearance* plasmático de la droga. Los alimentos interfieren con la absorción. La rifampicina se difunde libremente en todos los fluidos orgánicos, incluso el líquido cefalorraquídeo.

La rifampicina es desacetilada en el hígado a un metabolito activo y excretada en la bilis. Existe una significativa circulación enterohepática. Hasta un tercio de la dosis se elimina con la orina como metabolitos activos. La vida media es de dos a cinco horas, pero se acorta con las dosis repetidas. Los niveles séricos están elevados en presencia de insuficiencia hepática. La presencia de insuficiencia renal no tiene mayores efectos sobre los niveles séricos.

Farmacodinamia. La rifampicina entra a las células fagocíticas y puede matar a los organismos en el interior de las mismas. Aunque existe poca información respecto a la farmacodinamia de la droga *per se*, esta información es de escaso uso en clínica debido a que la rifampicina no se utiliza terapéuticamente como agente único debido a la rápida emergencia de resistencia. Existe una disminución paradójica en la capacidad de muerte celular en algunos gérmenes con dosis de 20 mg/kg en comparación con 10 mg/kg; esto parece ser el resultado de la necesidad de producción de cierta síntesis proteica para ejercer efecto bactericida. La rifampicina tiene un efecto postantibiótico muy prolongado.

Espectro antimicrobiano. La rifampicina es extremadamente activa contra cocos Gram positivos como los estafilococos coagulasa positivos y negativos, aun los metilino resistentes. Se debe destacar que alrededor del 10-15% de las cepas de estafilococos son resistentes a la rifampicina. Es efectiva contra las especies de estreptococo tales como *S. pneumoniae*, *S. viridans* y *S. pyogenes*, aunque es menos efectivo que la penicilina. *Neisseria meningitidis*, *N. gonorrhoeae* y *H. influenzae* son los más sensibles de las especies Gram negativas. Rifampicina también es muy activa contra las especies de *Legionella*, especialmente *L. pneumophila*, siendo más activa *in vitro* que la eritromicina. La rifampicina es tan activa como la vancomicina *in vitro* contra *Clostridium difficile*.

La rifampicina es droga activa contra *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. ulcerans*, *M. kansasii* y ciertas especies de *M. fortuitum*, *M. avium* y *M. intracellulare*. También es activa contra *M. leprae*.

A concentraciones elevadas, rifampicina es activa *in vitro* contra *C. trachomatis*, *Chlamydia psittaci*, y existe cierta sinergia con anfotericina B contra *Aspergillus* e *Histoplasma capsulatum*.

A pesar de su amplia actividad, la droga no es activa contra enterococos ni contra los bacilos aerobios Gram negativos. Las especies de *Nocardia* son resistentes a rifampicina, pero la mayoría de los *Bacteroides* son sensibles.

El efecto de la adición de rifampicina a otros antibióticos es un tema dificultoso y complicado, debido a que los resultados son impredecibles. Cuando se adiciona rifampicina a otros agentes antibacterianos, los efectos pueden ser sinérgicos, aditivos, indiferentes o antagónicos, dependiendo de las drogas, sus concentraciones, los organismos estudiados y el modelo.

Efectos adversos. Los efectos adversos más frecuentes de la rifampicina incluyen náuseas, vómitos, calambres y diarrea. La orina adquiere un color naranja típico. La droga frecuentemente induce aumentos transitorios en las enzima hepáticas: transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina. En asociación con isoniacida puede producir una hepatitis grave e incluso fatal. En el 5% de los pacientes se ha descrito un rash máculo-papular.

La rifampicina es uno de los más potentes inductores de enzima microsomales hepáticas e intestinales, reduciendo por tanto la biodisponibilidad y la vida media de muchas otras drogas, incluyendo barbitúricos, cimetidina, contraceptivos orales, ciclosporina, dapsona, digitálicos, fluconazol, metoprolol, fenitoina, warfarina, sulfonilureas, teofilina, tiroxina, verapamilo, estrógenos y otros.

Las implicancias de estas interacciones incluyen disminución de la eficacia de los contraceptivos orales, reaparición de arritmias, agravación de la insuficiencia cardiaca, fallo en el tratamiento con antimicóticos, aumento de los rechazos de órganos con ciclosporina, e hipotiroidismo.

Vías de administración y dosis. La dosis oral recomendada es de 600 mg por día como dosis única o dividida en dos tomas. En las enfermedades graves (sepsis estafilocócica, endocarditis protésica, meningitis, legionelosis) se puede utilizar una dosis máxima de 1.200 mg por día, por vía oral o por fleboclisis. En niños, la dosis recomendada es de 10 a 20 mg/kg/día.

La dosis de rifampicina no debe ser modificada en pacientes con deterioro de la función renal, pero la droga debe ser evitada en pacientes con disfunción hepática.

TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL

Mecanismo de acción. El trimetoprim (TMP) es un potente inhibidor de la dihidrofolato reductasa, lo cual potencia la actividad de las sulfonamidas por inhibición secuencial de la síntesis de ácido fólico e interferencia con la síntesis de purinas por las bacterias. Aunque una serie de sulfonamidas se han combinado con éxito con el TMP, la mayor experiencia se ha obtenido con el sulfametoxazol (SMZ). Estos dos agentes antibacterianos sintéticos se utilizan en una combinación fija 5:1 de SMZ a TMP. El bloqueo secuencial de la misma vía metabólica resulta en un elevado grado de sinergia contra un amplio grupo de microorganismos. Los humanos no sintetizan el ácido

fólico pero requieren del mismo en la dieta.

Mecanismo de resistencia. En todo el mundo se ha informado un aumento de la resistencia clínica contra la combinación TMP-SMZ, debida principalmente al aumento de la resistencia al TMP. La mayor parte de esta resistencia ha surgido en los países en desarrollo, debido al uso liberal del producto. La resistencia involucra muchos mecanismos complejos, pero el más importante es la aparición de una dihidrofolato reductasa mediada por plasmides que es resistente al TMP, y se han identificado varios transposones responsables de la migración de genes que codifican altos niveles de resistencia al TMP entre microorganismos.

Las resistencias descritas incluyen a las especies *Shigella*, *Salmonella*, *S. aureus* y *S. epidermidis*, *S. pneumoniae*, y hasta el 50% de los uropatógenos nosocomiales.

Farmacocinética. El TMP es bien absorbido luego de la ingesta oral, alcanzando un pico sérico a la hora de su administración y manteniéndose por alrededor de seis horas, con una vida media de 9 a 13 horas. El SMZ, una sulfonamida de acción media, fue seleccionado para la combinación debido a que su absorción y excreción son paralelas a la del TMP.

El TMP se distribuye rápidamente y en forma amplia debido a su liposolubilidad, lo que hace que alcance niveles particularmente elevados en riñón e hígado. También se encuentran altos niveles en próstata y secreción vaginal, así como en esputo y saliva. Tanto el TMP como el SMZ parecen penetrar bien en el LCR en la meningitis, con concentraciones de 25 a 40% de las del suero.

Aproximadamente el 60 a 80% de la dosis administrada de TMP se excreta sin cambios en la orina por secreción tubular en 24 horas. Los metabolitos urinarios del TMP son activos. El TMP también se excreta en bilis. El SMZ es eliminado en forma similar, predominantemente por la orina. La combinación TMP-SMZ se remueve por hemodiálisis.

Actividad antimicrobiana. El TMP solo es muy activo y presenta actividad bactericida contra muchos cocos Gram positivos y bacilos Gram negativos, excepto *Paeruginosa* y *Prevotella (Bacteroides) sp.* Otros organismos resistentes incluyen *Treponema pallidum*, *Mycobacterium tuberculosis*, rickettsia y microorganismos anaerobios.

Se obtiene una potenciación del TMP cuando se utiliza en combinación con el SMZ, con un efecto máximo *in vitro* contra *S.aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *S.pneumoniae*, *E.coli*, *Proteus mirabilis*, especies *Shigella*, especies *Salmonella*, *Pseudomonas cepacia*, *P.pseudomallei*, *Yersinia sp.* *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis*, *L.monocytogenes*, *Pneumocystis jiroveci*, y *Nocardia asteroides*. El TMP-SMZ tiene poca actividad contra enterococo y *S. aureus* metilino resistente hospitalario, aunque las cepas comunitarias (CA-SAMR) son sensibles.

Efectos adversos. Los efectos adversos más frecuentes del TMP-SMZ son gastrointestinales, incluyendo náuseas, vómitos, y anorexia, y reacciones de sensibilidad en la piel en forma de rash y urticaria; cada uno de ellos ocurren en alrededor del 3,5% de los pacientes. La incidencia y severidad de estos efectos generalmente están relacionadas con la dosis.

El rash, habitualmente difuso y eritematoso o maculopapular, es particularmente común en pacientes con SIDA y habitualmente se acompaña de fiebre, leucopenia

nia, trombocitopenia, y aumento de las transaminasas. Estas reacciones adversas se resuelven con la suspensión de la droga. En pacientes sin lesión de la médula ósea pueden aparecer trastornos hematológicos, incluyendo anemia aplásica, neutropenia y trombocitopenia, pero son raros. La anemia megaloblástica, y en ocasiones la neutropenia y la trombocitopenia pueden ser revertidos por la administración de ácido fólico.

Los efectos adversos del TMP-SMZ sobre el sistema nervioso central incluyen cefaleas, insomnio, fatiga, ataxia, vértigo, depresión, y meningitis aséptica. La nefrotoxicidad es infrecuente, la disfunción renal puede ocurrir en pacientes con enfermedad renal previa pero es reversible con la reducción de la dosis.

Vías de administración y dosis. La tableta simple de TMP-SMZ contiene 80 mg de TMP y 400 mg de SMZ. La dosis usual en adultos con infección urinaria es dos tabletas (o una del preparado forte) cada 12 horas. La dosis intravenosa usual es 8 a 10 mg TMP/kg/día en dos o cuatro dosis iguales; la dosis diaria en la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* es de 20 mg/kg/día de TMP y 100 mg/kg/día de SMZ. Cuando el *clearance* de creatinina disminuye de 30 mL/min, se recomienda disminuir la dosis a la mitad.

POLIMIXINAS

Estructura química. La única polimixina en uso clínico es la polimixina E (colistina). Las polimixinas son péptidos sintetizados en forma no ribosomal, producidos por especies de *Bacillus*. La colistina es la polimixina E y es producida por *Bacillus polymyxa* subespecie *colistinus*. Su estructura básica está compuesta por un anillo peptídico policatiónico que contiene 10 aminoácidos con un alto porcentaje del ácido 2,4-diaminobutírico y una cadena lateral formada por un ácido graso unido al péptido por una unión α -amídica. El ácido graso en colistina es el ácido 6-metil-octanoico.

La colistina es una sustancia anfifática, lo que la hace muy soluble en agua y en las membranas lipídicas eucarióticas y procarióticas. Su peso molecular es elevado (1.200 Da), lo que determina que no pueda penetrar a través de las porinas de las bacterias Gram negativas ni atravesar el peptidoglicano de las paredes celulares de las bacterias Gram positivas.

El producto actualmente en uso es el metansulfonato (MS) de colistina, que se obtiene mediante una reacción de sulfometilación de la amina primaria del ácido diaminobutírico.

Mecanismo de acción. El blanco de la actividad antimicrobiana de la colistina es la membrana celular bacteriana. La asociación inicial de la colistina con la membrana bacteriana se produce a través de interacciones electrostáticas entre el polipéptido catiónico del antibiótico y el lipopolisacárido aniónico de la membrana externa de la bacteria Gram negativa, produciendo la desintegración de la membrana celular. La actividad antibacteriana de las polimixinas no depende de la actividad metabólica de la bacteria. La colistina desplaza a los cationes magnesio y calcio que normalmente estabilizan a las moléculas de lipopolisacárido, produciendo disturbios locales en la membrana externa. El resultado de este proceso produce un aumento de la permeabilidad de la cubierta celular, pérdida del contenido celular y subsecuentemente muerte celular. Cuando se examinan con el microscopio electrónico, se visualizan numerosas proyecciones en la pared celular de las bacterias Gram

negativas expuestas a la colistina.

Un aspecto de importancia es la característica que presentan las polimixinas, única entre los antibióticos, de poseer una intensa actividad antiendotoxina. La colistina interactúa con el lípido A que es la endotoxina, inhibiendo tanto la gelificación del lisado del *Limulus* como la activación del complemento, la mitogénesis de células esplénicas, la producción de interferón, TNF α e interleuquinas inducidos por el lipopolisacárido liberado. Estas acciones podrían resultar muy beneficiosas en pacientes con sepsis por bacilos Gram negativos y endotoxemia.

Mecanismos de resistencia. Puede existir resistencia inherente (*Proteus* spp., *Providencia* spp, *Serratia* spp) debido a la incapacidad de la colistina de desplazar el lipopolisacárido de estas especies.

La resistencia por adaptación requiere la presencia continua del antibiótico y se considera de alto nivel. Los mecanismos probables son alteraciones en la composición de las moléculas de lipopolisacáridos o la sustitución del magnesio por la proteína H1 en la membrana externa. La proteína H1 es menos probable que sea desplazada de la membrana externa por las polimixinas que el magnesio. Este tipo de resistencia se ha observado cuando la droga se utiliza por largo tiempo en pacientes con fibrosis quística por vía de nebulizaciones.

Farmacocinética. La colistina puede administrarse por vía intramuscular o intravenosa. Luego de la administración intravenosa de 5 mg/kg/día, la C_{max} es de 5 mg/L con una $T_{1/2}$ de 2,76 horas, siendo el área bajo la curva de 23,43. Se une en muy baja proporción a las proteínas plasmáticas (15%). No presenta biotransformación metabólica y se excreta únicamente por vía renal, recuperándose de la orina entre el 70 y el 80% de la dosis. No se ha descrito excreción biliar en humanos. La concentración en tejidos es muy variable y existen pocos datos. Tiene aceptable penetración al líquido cefalorraquídeo.

Farmacodinamia. La colistina es rápidamente bactericida en una forma dependiente de concentración y presenta efecto postantibiótico. En general, la colistina requiere concentraciones entre 4 y 16 veces superiores a la CIM para producir muerte total a las 24 horas en curvas de letalidad. Su actividad farmacodinámica es C_{max}/CIM dependiente, aunque es más efectiva si coincide con una AUC_{24}/CIM favorable. El efecto postantibiótico de colistina es de tres a cuatro horas y se favorece con valores elevados de la droga.

Actividad antimicrobiana. La colistina tiene una excelente actividad bactericida contra muchos bacilos aerobios Gram negativos, incluyendo *Acinetobacter* sp., *P. aeruginosa*, *Klebsiella* sp., *Enterobacter* sp., *Escherichia coli*, *Salmonella* sp., *Shigella* sp., *Citrobacter* sp., *Yersinia pseudotuberculosis*, *Morganella morganii*, y *Haemophilus influenzae*. También tiene una considerable actividad *in vitro* contra *Stenotrophomonas maltophilia*. La colistina también se ha comprobado que es potencialmente activa contra varias especies de micobacterias, incluyendo *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium phle* y *Mycobacterium smegmatis*.

Las especies resistentes a colistina incluyen *Pseudomonas mallei*, *Burkholderia cepacia*, *Proteus* sp, *Providencia* sp., *Serratia* sp., *Edwardsiella* sp., y *Brucella* sp. En adición, la colistina no es activa contra los cocos aerobios Gram negativos y Gram positivos, los bacilos

aerobios Gram positivos, todos los anaerobios, hongos y parásitos.

Se ha demostrado que la colistina tiene efectos más favorables cuando se combina con rifampicina frente a *P. aeruginosa*, con ceftacídima frente a *P. aeruginosa*, con rifampicina frente a *Serratia marcescens*. Estudiando cepas multiresistentes de *Acinetobacter* se comprobó la triple sinergia de la combinación colistina, imipenem y rifampicina. Esta combinación resultó intensamente bactericida.

Hasta que existan más datos en la literatura, la colistina debe ser reservada para ser utilizada sólo cuando no se puedan utilizar otros antibióticos menos tóxicos o potencialmente más efectivos. Sin embargo, la emergencia reciente de un aumento de la resistencia a otros antibióticos en *P. aeruginosa* y otros gérmenes Gram negativos ha resultado en la necesidad ocasional del empleo de una polimixina inyectable.

Efectos adversos. Estudios recientes sugieren que las estimaciones iniciales de toxicidad con las polimixinas sobreestimaban la misma. La hipersensibilidad es inusual. Existe una nefrotoxicidad relacionada con la dosis producto de la lesión del epitelio tubular, que es habitualmente reversible luego de discontinuar la droga. La necrosis tubular aguda producida por las polimixinas se manifiesta por albuminuria, disminución del volumen urinario y aumento de la creatinina y de la urea en el suero.

Existe también una neurotoxicidad dosis dependiente reversible, que se manifiesta por bloqueo neuromuscular, pudiendo resultar en debilidad muscular y apnea. El bloqueo neuromuscular es más probable que ocurra con sobredosis de la droga en pacientes con insuficiencia renal o que están recibiendo drogas curariformes. Los amino-glucósidos pueden potenciar los efectos neurotóxicos.

Vías de administración y dosis. La colistina se puede administrar por vía intravenosa o intramuscular. La dosis recomendada es de 2,5-6 mg/kg/día (31.250-62.500 UI/kg/día) de acuerdo a la severidad de la infección. La dosis puede fraccionarse en dos a tres administraciones diarias. Estudios recientes de farmacodinamia avalan la posibilidad de utilizar la droga en una sola administración diaria. Se recomienda no superar una dosis diaria de 300 mg, aunque algunos autores han llegado a utilizar dosis de hasta 720 mg/día. Se recomienda efectuar inyecciones intravenosas lentas, durante tres a cinco minutos.

En pacientes con fibrosis quística la dosis sugerida es de 5 a 8 mg/kg/día en tres dosis divididas. Esta dosis parece razonable debido a las características de los pacientes con esta enfermedad: jóvenes con un estado hipermetabólico.

Los pacientes con insuficiencia renal requieren ajustes de dosis. En pacientes con disfunción renal moderada (creatinina sérica 1,6 a 2,5 mg/dl) se sugiere una dosis de 5-6 mg/kg/día dividida en dos administraciones, en pacientes con disfunción renal severa (creatinina sérica

2,6-4 mg/dl) se sugiere una dosis diaria única de 2,5 mg/kg/día, y en pacientes con disfunción renal grave o que serán sometidos a hemodiálisis, la dosis aconsejada es de 1 mg/kg/día en una dosis única.

Para el tratamiento de la meningitis por gérmenes Gram negativos, la polimixina E ha sido administrada por vía intratecal en dosis de 5 a 10 mg/día por los tres días iniciales de la terapéutica y luego día por medio. El colistimetato también ha sido utilizado en forma de nebulización en pacientes con fibrosis quística, en dosis de 40 mg cada 12 horas en pacientes con peso corporal de menos de 40 kg y de 80 mg cada 12 horas en pacientes con pesos superiores a 40 kg. La colistina está disponible como sulfato de colistin para el uso tópico y oral.

DROGAS ANTIMICÓTICAS

ANFOTERICINA B Y DERIVADOS

Estructura química. La anfotericina B es un antibiótico natural macrólido poliénico, constituido por siete dobles cadenas conjugadas, un ester interno, un grupo carboxilo libre y una cadena lateral glicosida con un grupo amino primario. Se obtiene a partir del *Streptomyces nodosus*. La droga es generalmente insoluble en los fluidos orgánicos, y es más soluble, pero inestable, en soluciones acuosas ácidas o alcalinas. La presencia de luz y de oxígeno aumenta la inestabilidad.

La anfotericina B forma un complejo con el desoxicolato sódico, el cual se dispersa como un coloide en agua. La preparación coloidal puede ser administrada por vía intravenosa. Por vía oral es pobremente absorbida y produce irritación gastrointestinal.

Las formulaciones lipídicas de la anfotericina B han demostrado tener una toxicidad reducida en comparación con el preparado convencional, aun a dosis elevadas. En la actualidad existen tres preparaciones con propiedades farmacocinéticas diferentes aprobadas en distintos países: complejo lipídico de anfotericina B (Abelcet®), anfotericina B liposomal (AmBisome®), y dispersión coloidal de anfotericina B (Amphotec®) (Tabla 116/16).

Mecanismo de acción. La anfotericina B actúa uniéndose al ergosterol de la membrana celular de los hongos. Esta unión resulta en una desorganización de la membrana, posiblemente por la formación de poros específicos compuestos de pequeños agregados de la droga y el ergosterol. Estos defectos producen despolarización de la membrana, un aumento de la permeabilidad a los protones y cationes monovalentes, y eventualmente muerte celular. El compuesto también se une con menos afinidad al colesterol, el principal esteroide de la membrana celular de los mamíferos, y esta unión sería responsable de la mayoría de sus efectos adversos. La droga también parece ejercer efectos adversos sobre las células fúngicas a través de un mecanismo que involucra la producción de radicales tóxicos de oxígeno, posiblemente debido a la

Tabla 116/16.- Propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas de las formulaciones lipídicas de anfotericina B.

	AmBisome	Anphotec	Abelcet
Transportador	HSPC/CSPC/Col	Colesterilsulfato	DMPC/DMPG
Tipo coloidal	Ulilaminal, liposoma	Disco lipídico	Núcleo lipídico
Tamaño de la partícula	80nm	122 nm x 4 nm	1-11 µm
Curva AUC (mg/l.h en dosis de 1 mg/kg)	70	10	14

autooxidación del compuesto.

Mecanismo de resistencia. A pesar de su amplio rango de actividad, no todas las especies de hongos son susceptibles a la anfotericina B. Patógenos importantes que tienen resistencia intrínseca a la droga incluyen *Pseudallescheria boydii* y especies *Fusarium*. Las especies *Trichosporon beigeli*, *Candida lusitanae*, *Candida guilliermondii* y *Candida krusei* tienen susceptibilidad variable a la anfotericina B. La resistencia primaria se ha asociado con variaciones cualitativas o cuantitativas en los esteroides de la membrana, pero también podría estar relacionada con un aumento de la actividad de catalasa con disminución de la susceptibilidad al daño oxidativo.

La resistencia adquirida a la droga es excepcional, y se produciría por una alteración en la biosíntesis celular, resultando en especies con contenido disminuido en ergosterol. Se ha demostrado que mutantes deficientes en P-450_{DM} carecen de ergosterol. Hasta el año 1996 se habían descrito solamente 22 casos bien documentados de resistencia a la anfotericina B en hongos patógenos, incluyendo *C.albicans*, *C.glabrata*, *C.guilliermondii*, *C.lusitanae* y *C.tropicalis*. Otra causa de resistencia a la anfotericina B podría ser una alteración en el contenido de β -1,3 glucanes en la pared celular del hongo.

Aunque el tratamiento combinado con dos agentes antifúngicos de diferente clase podría ser racional para superar o prevenir la resistencia, no hay estudios que hayan explorado en forma específica esta estrategia. En adición, el tratamiento combinado puede ser dificultoso en función del conocimiento limitado respecto a las interacciones entre los distintos agentes. La anfotericina B puede interactuar con otras drogas antifúngicas para producir efectos sinérgicos, aditivos o antagónicos. Con la excepción de la meningitis criptocócica, existen escasos resultados de ensayos clínicos controlados que soporten el empleo de terapéuticas combinadas en otras infecciones fúngicas.

Farmacocinética. La anfotericina B se absorbe mal por vía digestiva. Se debe administrar por vía intravenosa en las infecciones micóticas sistémicas.

La anfotericina B se une significativamente a las proteínas séricas (90 a 95%). Una vida media inicial de alrededor de 24 horas es seguida por una meseta de eliminación lenta de alrededor de 15 días. La droga puede detectarse en el suero siete a ocho semanas después de la suspensión de su administración.

La droga penetra mal en los compartimentos extravasculares. A pesar de que las concentraciones en LCR son indetectables, la anfotericina B es efectiva para el tratamiento de las infecciones micóticas del sistema nervioso central.

Las vías metabólicas son desconocidas. La concentración sérica es similar a la de la orina, y no se eleva en presencia de disfunción renal. Ni la hemodiálisis ni la diálisis peritoneal eliminan una cantidad significativa de anfotericina B.

Se dispone de tres formulaciones lipídicas de anfotericina B con distintas propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas (Tabla 116/16).

Farmacodinamia. La anfotericina B muestra actividad fungicida dependiente de concentración contra las especies susceptibles de *C. albicans*, *C. neoformans* y *Aspergillus fumigatus*. Estudios en animales con candidiasis diseminada sugieren que la relación C_{max}/MIC se correlaciona bien con la eficacia antifúngica *in vivo*. Ex-

hibe un efecto postantifúngico *in vitro* de más de 12 horas de duración contra *C.albicans* y *C.neoformans*. Estos hallazgos avalan la noción que las dosis elevadas son más efectivas y que es importante lograr una concentración pico óptima.

Espectro de acción. A pesar de su considerable toxicidad, la anfotericina B aún es considerada como el agente antifúngico más importante, lo cual se apoya en la aumentada resistencia a los antifúngicos azólicos. La anfotericina B es la droga de elección en el tratamiento de la candidiasis sistémica, de la criptococosis y de la mucormicosis, y es droga alternativa de los azoles en formas poco graves de blastomicosis, histoplasmosis y paracoccidioidomicosis.

La droga está indicada para prevenir la superinfecciones por hongos y para controlar las formas clínicas invasivas no demostradas de candidiasis sistémica en pacientes inmunodeprimidos.

Estudios en animales han demostrado que se requieren dosis elevadas cuando se utilizan formulaciones lipídicas de anfotericina B para lograr eficacia terapéutica. El alto costo de estos productos es una desventaja importante en comparación con la anfotericina B convencional.

Vías de administración y dosis. Debido a sus propiedades farmacológicas y a su toxicidad, la anfotericina B se debe administrar respetando ciertos recaudos técnicos, tal se indica en la Tabla 116/17.

La dosis estándar para la terapéutica empírica en pacientes neutropénicos con fiebre persistente es de 0,5 a 0,7 mg/kg/día. La dosis recomendada para la meningitis

Tabla 116/17.- Guías para la administración de anfotericina B.

- Mezclar la droga en dextrosa al 5% en agua, no en solución salina.
- No utilizar filtros en línea; no es necesario cubrir la droga cuando se infunde.
- Administrar una dosis test de 1 mg en 20 ml en 30 minutos sin premedicación para establecer la aparición de anafilaxia o arritmias.
- Para la infusión subsecuente, diluir la droga a una concentración de 0,1 mg/ml.
- Administrar la infusión por una línea central si es posible. Si se infunde por una vía periférica, adjuntar 1000 U de heparina a la solución para evitar la flebitis.
- Infundir la droga en dos a cuatro horas. En pacientes con reacciones relacionadas con la infusión, se puede prolongar el tiempo para lograr una mejor tolerancia.
- Evaluar la volemia previo al tratamiento, suspender los diuréticos, si es posible no restringir el sodio.
- Antes de cada dosis, infundir 500 ml de solución salina en una hora.
- En infecciones graves, infundir la dosis diaria deseada desde el inicio del tratamiento. Se recomienda administrar premedicación antes de la primera infusión: acetaminofen (650 mg), difenilhidramina (50 mg), hidrocortisona (50 mg), o meperidina (50 mg).
- Obtener niveles de base de creatinina, urea, electrolitos, magnesio, recuento hemático, tests de función hepática. Evaluar diariamente la creatinina y los electrolitos hasta la estabilización; luego cada 2 o 3 días.
- Si la creatinina se duplica, reevaluar el estado de la volemia y los electrolitos, aumentar el aporte de sodio. Si la creatinina aumenta a 3 mg/dl, suspender la droga por 1 a 2 días y reinstaurar la terapéutica cuando la misma disminuya.

criptocócica es 0,8 mg/kg/día; para la candidiasis, 0,6 mg/kg/día para la *Candida albicans* y 1 mg/kg para la *C. glabrata*, *C. tropicalis* y *C. krusei*; y para la aspergillosis o zigomicosis, 1,0 a 1,5 mg/kg/día. La infusión continua de anfotericina B se asocia con menos toxicidad, pero la experiencia clínica es limitada. La dosis total recomendada para un curso terapéutico es de 30 mg/kg (1 a 3 gramos total), la cual debe ser administrada en 6 a 10 semanas. Periodos más cortos pueden producir una respuesta inadecuada y generar recaídas. La escalación de la dosis parece ser una estrategia válida para el tratamiento de infecciones clínicamente refractarias por organismos susceptibles a la anfotericina B.

Las dosis recomendadas para las formulaciones lipídicas oscila entre 3 y 5 mg/kg/día. Los dosajes recomendados por los respectivos fabricantes son: ABLC: 5 mg/kg/día; ABCD: 3 a 6 mg/kg/día; y anfotericina B liposomal: 3 a 5 mg/kg/día. El favorable perfil de toxicidad de estos compuestos, y especialmente del AmBisone, los hacen atractivos como agentes de primera elección cuando el riesgo de nefrotoxicidad es elevado.

La anfotericina B se puede utilizar por vía intratecal en pacientes con meningitis candidiásica y criptocócica. Una dosis diaria de 0,3 mg produce niveles fungistáticos, pero también una discreta aracnoiditis. Estos pacientes deben recibir en forma conjunta terapéutica intravenosa.

Efectos colaterales y tóxicos. En la Tabla 116/18 se citan las reacciones adversas producidas por la anfotericina B.

Los efectos adversos más frecuentes son las reacciones relacionadas con la infusión, que incluyen escalofríos, fiebre, náuseas, vómitos, cefaleas y mialgias, y que ocurren en más de dos tercios de los pacientes tratados con anfotericina B. Estos efectos parecen ser mediados por la liberación de citoquinas o prostaglandinas por los macrófagos al tomar contacto con la droga. La administración de hidrocortisona intravenosa al comienzo de la infusión, en dosis de 25 a 50 mg, puede ser útil para disminuir la frecuencia de fiebre, escalofríos y náuseas. Otras drogas que se han demostrado eficaces son la aspirina y la clorpromacina. El desarrollo de tromboflebitis en el sitio de infusión es otra complicación frecuente.

Rara vez los pacientes presentan reacciones graves inmediatas a la infusión de anfotericina B, incluyendo anafilaxia, arritmias ventriculares, hipotensión o hipertensión. Aunque estas reacciones adversas son raras, las mismas constituyen la razón para iniciar la terapéutica con una dosis test de 1 mg de anfotericina para establecer la tolerancia del paciente a la droga.

La anemia es común con la administración de anfotericina B y puede ser grave. Se trata de una anemia normocítica y normocrómica sin reticulocitosis, que no responde a la administración de hierro.

La nefrotoxicidad es el efecto tóxico más significativo de la anfotericina B, manifestándose por azoemia, disminución de la capacidad de concentración urinaria, acidosis tubular renal, hipokalemia o pérdida renal de magnesio. Luego de la administración de una dosis intravenosa de anfotericina B, se produce una intensa vasoconstricción arteriolar intrarenal, con una disminución del flujo plasmático renal y de la filtración glomerular de hasta un 40%. El cambio en la filtración glomerular es independiente de la presión arterial y se estabiliza en un 20-60% del normal, con un aumento concomitante en la creatinina. El daño de los túbulos produce acidosis tubu-

Tabla 116/18.- Reacciones adversas producidas por la anfotericina B.

Frecuencia	Relación con dosis	Relación con infusión
Común	Insuficiencia renal (30%)	Fiebre (30-90%)
	Potasiuria	Escalofríos (30-70%)
	Magnesiuria	Náuseas (30%)
	Anemia	Vómitos
Poco frecuentes	Broncoespasmo	Cefaleas
	Hipotensión	Tromboflebitis
		Mialgias
Raras		Artralgias
	Asistolia o fibrilación ventricular	
	Bradicardia	
	Trombocitopenia	
	Neutropenia	
	Hipertermia maligna	

lar renal y pérdida de potasio. Los signos de nefrotoxicidad habitualmente se producen dentro de los primeros días del tratamiento.

La incidencia de nefrotoxicidad es variable, admitiéndose que oscila entre el 30 y el 50%. En el estudio de Harbart y col. sobre 494 pacientes, el 28% experimentó cierto tipo de nefrotoxicidad, de los cuales 58 (12%) presentaron lesión moderada a severa, y sólo el 3% presentó lesión muy severa, con niveles de creatinina superiores a 3 mg/dl. Los factores de riesgo asociados significativos fueron una dosis diaria media mayor de 35 mg, el sexo masculino, la presencia de insuficiencia renal crónica, un peso corporal de más de 90 kg, y el empleo concomitante de amikacina, ciclosporina o tacrolimus. Se han comunicado casos de insuficiencia renal irreversible cuando se administran dosis acumulativas de 4 a 5 g, pero el deterioro renal se detiene cuando se suspende la droga.

La pérdida renal de magnesio ocurre en la segunda semana de terapéutica, cuando se alcanza una dosis acumulativa de 200-300 mg. El desarrollo de hipokalemia y aumento de la excreción de potasio se desarrolla dentro de los 10 días del inicio de la terapéutica con anfotericina B. La hipokalemia puede ser refractaria al tratamiento hasta que no se corrige la hipomagnesemia.

El manejo preventivo de la toxicidad renal por anfotericina se basa en evitar la depleción salina y el empleo concomitante de antibióticos u otras drogas nefrotóxicas; y en realizar monitoreo diario de los niveles de creatinina, sodio, potasio y magnesio. La nefrotoxicidad habitualmente es reversible aumentando la carga de sodio, reduciendo la dosis, aumentando el intervalo entre las dosis, o suspendiendo en forma temporaria el tratamiento cuando los niveles de creatinina alcanzan aproximadamente 3 mg/dl. A pesar de mejorar el flujo sanguíneo al riñón, el manitol no previene la nefrotoxicidad y puede ser riesgoso cuando se adiciona a la anfotericina B, habiéndose descrito casos de acidosis metabólica.

El empleo de la anfotericina B en la mujer embarazada expone tanto a la madre como al feto a concentraciones de la droga mayores y más prolongadas que las obtenidas en un curso estándar de terapéutica. Esto es probable que se deba a una acumulación con liberación retardada de la anfotericina desde la placenta. Se han descrito en tales casos hipopotasemia prolongada en la madre y deterioro de la función renal en el recién nacido.

Se han realizado múltiples intentos para mejorar la to-

lerancia a la anfotericina B. El más importante y exitoso es la incorporación de la droga en preparaciones lipídicas, tales como liposomas, complejos lipídicos y dispersiones coloidales. Aunque varios estudios en animales han demostrado un alto índice terapéutico, con estas formulaciones se requiere el empleo de dosis elevadas para lograr eficacia terapéutica. No está definido cuando y en que dosis estas formulaciones pueden ser más útiles que la anfotericina B en el empleo clínico, teniendo en cuenta en particular su elevado costo. Algunos autores, como Ostrosky-Zeichner y col., han propuesto que dado su mejor perfil de seguridad las preparaciones lipídicas de anfotericina debieran ser consideradas como un reemplazo adecuado de la anfotericina B convencional para el tratamiento primario de muchas micosis invasivas en la práctica clínica y en la investigación.

Con las preparaciones lipídicas de anfotericina se han descrito reacciones pulmonares específicas. Con la preparación liposomal, se ha descrito una toxicidad manifiesta por la combinación de los siguientes escenarios clínicos: toxicidad pulmonar (dolor torácico, disnea e hipoxemia); dolor abdominal, en los flancos o en las piernas; o urticaria y reacción urticariana. En forma similar, con la dispersión coloidal se ha reportado hipoxia severa. La hipoxia también se ha informado en asociación con el uso de anfotericina B en complejos lipídicos. En un estudio, hasta el 20% de los pacientes experimentaron esta toxicidad. Es característico que los síntomas comiencen al segundo día de terapéutica en más del 70% de los pacientes.

5-FLUOROCITOSINA

Estructura química. La 5-fluorocitosina es un análogo fluorado de la citosina, sintetizada inicialmente en el año 1950 como un potencial agente antineoplásico.

Mecanismo de acción. Se han descrito dos mecanismos de acción para la fluorocitosina. Los mismos son la interrupción de la síntesis proteica por inhibición de la síntesis de ADN, y la alteración del pool de aminoácidos por inhibición de la síntesis de ARN. Esto ocurre en un proceso en etapas: inicialmente, la droga es captada por las células susceptibles por una permeasa específica, luego es convertida intracelularmente en 5-fluorouracilo, el cual en una serie de conversiones sucesivas se constituye en un potente inhibidor de la timidilato-sintetasa, enzima involucrada en la síntesis del ADN y en la división celular. El fluorouracilo no puede ser utilizado directamente como agente antifúngico debido a que no es captado por los hongos.

La combinación de anfotericina B con fluorocitosina es sinérgica, debido a que la anfotericina potencia la captación de la fluorocitosina por la célula fúngica por aumento de la permeabilidad de la membrana celular.

Mecanismo de resistencia. Muchos hongos son resistentes o desarrollan resistencia a la fluorocitosina. Se han descrito dos mecanismos de resistencia. El primero es una disminución mutacional de la actividad de la citosina permeasa o deaminasa, lo que lleva a una disminución de la captación o conversión de la droga. Este mecanismo es responsable de la resistencia primaria o intrínseca. El segundo es una pérdida de la actividad de la uracil fosforibosiltransferasa, una enzima responsable de la conversión del ácido 5-fluorouracilo a 5-fluorouridílico.

Farmacocinética. La fluorocitosina es un compuesto de bajo peso molecular soluble en agua. La absorción por

vía oral es rápida y prácticamente completa, proveyendo una adecuada biodisponibilidad. La unión a proteínas es muy escasa y la droga tiene una excelente penetración tisular con un volumen de distribución próximo al del agua corporal total.

La administración de 150 mg/kg/día resulta en concentraciones pico en el suero de 50 a 80 mg/L dentro de las dos horas, en adultos con función renal normal. La concentración en líquido cefalorraquídeo es de aproximadamente el 75% de la correspondiente concentración sérica, lo que explica su utilidad en el tratamiento de las micosis del sistema nervioso central.

La vida media de la fluorocitosina en adultos con función renal normal es de tres a cinco horas. Aproximadamente el 90% de la dosis se excreta sin cambios en la orina por filtración glomerular. En presencia de insuficiencia renal el compuesto se puede acumular y generar toxicidad, por lo que se debe reducir la dosis.

Farmacodinamia. La fluorocitosina ejerce su acción en función del tiempo en que la concentración de la droga permanece por encima de la CIM. En este sentido, se admite que la relación $T > CIM$ debe superar el 25% del intervalo entre dosis. La droga, por otra parte, no tiene efecto postantibiótico.

Espectro de acción. La fluorocitosina no se debe administrar como agente único debido al frecuente desarrollo de resistencia secundaria. La combinación de fluorocitosina con anfotericina B es más efectiva que cada una de las drogas separadas para el tratamiento de la meningitis criptocócica en pacientes infectados no HIV. También se han comprobado efectos sinérgicos o aditivos *in vivo* e *in vitro* contra *Candida albicans*.

La combinación de fluorocitosina con anfotericina B es la terapéutica recomendada para el tratamiento de la criptococosis y candidiasis del sistema nervioso central, la endoftalmitis por *Candida*, la candidiasis renal y hepatoesplénica, y la tromboflebitis por *Candida* de grandes vasos.

Efectos colaterales. Los efectos adversos más comunes son gastrointestinales: diarrea, náuseas y vómitos, afectando al 6% de los pacientes. Se han informado casos de aumento de las enzimas hepáticas.

La toxicidad más grave asociada con la administración de fluorocitosina es la depresión dosis dependiente de la médula ósea, que se manifiesta por neutropenia, trombocitopenia o pancitopenia. Estos efectos adversos se pueden controlar por el monitoreo de las concentraciones séricas, ajustando la dosis para mantener niveles pico en suero entre 40 y 60 mg/L.

Vías de administración y dosis. La fluorocitosina se administra por vía oral, en dosis de 150 mg/kg/día en adultos con función renal normal, dividida en cuatro dosis. En el comercio se provee en comprimidos de 500 mg. En presencia de deterioro de la función renal, se debe reducir la dosis a 100 mg/kg/día o menos, dividida en tres o cuatro dosis.

ANTIFÚNGICOS AZÓLICOS

Los antifúngicos azólicos son compuesto sintéticos con uno o más anillos azólicos de cinco miembros, conteniendo dos (imidazoles) o tres (triazoles) átomos de hidrógeno. En comparación con los imidazoles, los triazoles ofrecen una mayor estabilidad como drogas sistémicas y tienen un espectro de actividad mayor. En adición, presentan mayor selectividad sobre los hongos en relación

con las enzimas blanco de los mamíferos, lo que los hace menos tóxicos. Las ventajas de los triazoles ha reducido significativamente las indicaciones para los imidazoles en el tratamiento de las infecciones fúngicas invasivas. En la actualidad se encuentran en uso los triazoles fluconazol, itraconazol y voriconazol, y se encuentran en desarrollo avanzado una serie de azoles de segunda generación: posaconazol, ravuconazol. Mientras que el ravuconazol y el voriconazol están relacionados estructuralmente con el fluconazol, la estructura del posaconazol es similar a la del itraconazol.

Fluconazol

Mecanismo de acción. Los agentes antimicóticos azólicos actúan a través de la inhibición de una enzima dependiente del citocromo P450 que está involucrada en la síntesis del ergosterol. A nivel molecular, uno de los átomos de nitrógeno del anillo azólico se une a la unión hem de la enzima citocromo P450_{DM} lanosterol 14 α -demetilasa del hongo, interrumpiendo la conversión del lanosterol en ergosterol. En adición, los compuestos azólicos pueden inhibir las enzima citocromo-c oxidativas y peroxidativas.

En el caso particular del fluconazol, la droga es un inhibidor específico de las reacciones mediadas por el citocromo P450 de los hongos, mientras que tiene escasa actividad inhibitoria sobre las enzima de los mamíferos.

En adición a su actividad antimicótica, se ha comprobado que el fluconazol se une a receptores de superficie de los neutrófilos y sobrerregula las vías de señalización intracelulares, produciendo un aumento en la liberación de radicales libres de oxígeno y en la quimiotaxis *in vitro*. Se ha postulado que este efecto de inmunomodulación puede explicar, al menos en parte, los efectos beneficiosos del fluconazol en la evolución clínica de pacientes con perforación intestinal.

Mecanismos de resistencia. La resistencia a *Candida* se encuentra más comúnmente en la forma de una resistencia primaria o a través de la selección de subclones resistentes durante la exposición a los azoles. Se han propuesto varios mecanismos de resistencia, incluyendo pero no limitados a: 1) cambios en el eflujo activo, 2) falta de penetración de la droga debido a cambios en la permeabilidad de la pared celular, asociados con alteraciones en la calidad y el contenido de esteroides y fosfolípidos, 3) cambios en la P450, 4) en *C.glabrata* se ha comprobado una sobreexpresión de enzima blanco de los azoles, en particular la lanosterol demetilasa, con un aumento concomitante en la biosíntesis de ergosterol.

El ejemplo clásico de resistencia primaria es la *C. krusei*, que presenta resistencia innata al fluconazol. Antes

del advenimiento de la terapia antiretroviral altamente activa (HAART), la candidiasis orofaríngea y esofágica resistente a los azoles fue un problema clínico mayor en los pacientes VIH positivos. En adición, se ha observado la emergencia de *C.glabrata* y *C.krusei* en asociación con la profilaxis con fluconazol en los centros de trasplante de médula ósea, aunque la frecuencia y la mortalidad atribuible de estas infecciones parece ser muy baja. Aunque la resistencia cruzada de las especies de *Candida* a los azólicos es común, no es obligado que un paciente con una candidiasis mucosa resistente a fluconazol no responda al itraconazol o a los nuevos azoles. La resistencia adquirida a los azoles se ha documentado en pocos pacientes con meningitis por *C.neoformans* que han recibido tratamiento de mantenimiento. Es poco lo que se conoce sobre la frecuencia y los mecanismos de resistencia secundaria a los azoles en los hongos filamentosos.

Farmacocinética. Existen diferencias significativas en la farmacocinética de los distintos triazoles (Tabla 116/19). El fluconazol tiene propiedades farmacocinéticas que parecen ser independientes tanto de la ruta de administración como de la formulación. El bajo peso molecular y la solubilidad en agua del compuesto explican su rápida absorción y su alta biodisponibilidad. La absorción oral del fluconazol no depende del pH intragástrico, y no es afectada por el ayuno, ingesta o enfermedad gastrointestinal.

El fluconazol tiene un volumen de distribución que se aproxima al del agua corporal total. A diferencia de otros compuestos azólicos, se une escasamente a las proteínas plasmáticas, circulando en su mayor parte como droga libre. El fluconazol exhibe una larga vida media, entre 27 y 37 horas en adultos y 17 horas en niños. La droga penetra bien en todos los tejidos. De particular interés es su capacidad de penetrar en forma efectiva en el líquido cefalorraquídeo y en el parénquima cerebral, lo cual lo convierte en droga de elección para el tratamiento de infecciones micóticas meníngeas y subcorticales.

A diferencia de otros derivados azólicos, el fluconazol es relativamente estable a la conversión metabólica. Aproximadamente el 90% de la dosis es eliminada por excreción renal, recuperándose aproximadamente el 80% como droga no modificada. En pacientes con insuficiencia renal se deben realizar reducciones de dosis.

Farmacodinamia. El efecto de los azoles se caracteriza por una muerte independiente de concentración pero con una supresión prolongada del crecimiento, destacando la importancia de la concentración o de la cantidad total de droga administrada. Estudios farmacodinámicos realizados en un modelo murino de infección diseminada

Tabla 116/19.- Propiedades farmacocinéticas de los azoles.

	Ketoconazol	Itraconazol	Fluconazol	Voriconazol
Biodisponibilidad oral (%)	75	55	>90	>90
Tmax (h)	1-4	1,5-4	1-2	1-2
Cmax (ug/mL)	3-5	10	10	1,5-2,3
AUC0-24h (ug.h/mL)	12	15,4	170	19,4
Unión a proteínas (%)	> 85	>95	<12	58
Vd (L/kg)	1,16	10,7	0,7-0,8	2-4
Ruta principal de eliminación	Hepática	Hepática	Renal	Hepática
T 1/2 beta	6-10	21-37	27-37	6
Cl (mL/min.kg)	2,75	3,80	0,23	n/a
Droga sin cambio en orina (%)	2-4	<1	80	<2
Nivel relativo en LCR (%)	<10	<1	50-90	50-80

por *C. albicans* sugieren que la relación entre el área bajo la curva de concentración/tiempo y la concentración inhibitoria mínima (AUC_{24}/MIC) son los parámetros farmacodinámicos más predictivos del efecto del fluconazol.

Espectro de acción. El fluconazol es efectivo contra las especies de *C. albicans*, criptococo y coccidioidis. Se ha demostrado una eficacia comparable de la droga con la anfotericina B en el tratamiento de la candidiasis sistémica en individuos no neutropénicos. También se ha utilizado en el tratamiento de pacientes con candidiasis persistente hepatoesplénica y en sujetos con intolerancia a la anfotericina B. El fluconazol también se puede utilizar para la prevención y tratamiento de la candidiasis sistémica en pacientes granulocitopénicos.

Recientemente el USA National Committee for Clinical Laboratory Standards (CLSI) ha fijado los puntos de corte para la concentración inhibitoria mínima del fluconazol para *Candida*. En este sentido, se ha propuesto una susceptibilidad dependiente de dosis, de modo que las especies se consideran susceptibles si la CIM para el fluconazol es de 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ o menos, susceptible dependiente de dosis si la CIM oscila entre 16 y 32 $\mu\text{g}/\text{mL}$, y resistente si la CIM es de 64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ o más.

Efectos adversos. El fluconazol es bien tolerado, con escasos efectos indeseables. Se han descrito náuseas y otros síntomas gastrointestinales en el 5% de los pacientes que reciben la droga. La incidencia de elevación de las transaminasas hepáticas es del 12% en niños y mucho menos en adultos. Se han descrito efectos adversos severos que requirieron la suspensión de la droga en el 1,6%

de los pacientes tratados.

Los derivados azólicos fluconazol e itraconazol presentan una alta incidencia de interacciones medicamentosas (Tabla 116/20). La interacción medicamentosa más importante es el aumento de la toxicidad de la fenitoína, requiriendo monitoreo de la concentración de esta última cuando se administran asociados.

Vías de administración y dosis. El fluconazol puede ser administrado por vía oral o parenteral. La dosis recomendada para candidiasis sistémica oscila entre 400 y 800 mg/día, y en casos seleccionados, hasta 1.600 mg/día. El intervalo entre dosis debe aumentar de 24 a 48 horas si el *clearance* de creatinina es de 21 a 40 mL/min, y a 72 horas si es de 10 a 20 mL/min. Después de cada sesión de hemodiálisis se aconseja administrar una dosis de 100 a 200 mg de fluconazol.

Itraconazol

Los mecanismos de acción y de resistencia del itraconazol son similares a los del producto similar fluconazol.

Farmacocinética. El itraconazol es un bis-triazol de alto peso molecular, altamente lipofílico. Se encuentra disponible en cápsulas, como solución oral en hidroxipropil- β -ciclodextrina y como solución parenteral en el mismo diluyente. La absorción de las cápsulas es dependiente de un pH gástrico bajo y está disminuida en presencia de alimentos, siendo impredecible en pacientes granulocitopénicos y en pacientes con hipoclorhidria. La absorción se mejora cuando las cápsulas se toman con alimentos o con una bebida cola ácida. La solución oral

Tabla 116/20.- Interacciones medicamentosas de los agentes azólicos.

	Itraconazol	Fluconazol
Drogas que aumentan el metabolismo de los azoles		
Fenitoína	Posible monitoreo de los niveles de ambas drogas	Similar
Isoniazida	Posible monitoreo de los niveles de ambas drogas	Sin datos
Carbamazepina	Posible monitoreo de los niveles de ambas drogas	Similar
Fenobarbital	Posible monitoreo de los niveles de ambas drogas	Similar
Rifampicina, rifabutina	Evitar combinación	Posible monitoreo de los niveles de ambas drogas
Metabolismo de drogas afectado por los azoles		
Ciclosporina	Monitorizar nivel de ciclosporina	Similar
Warfarina y similares	Monitorizar tiempo de protrombina	Similar
Digoxina	Monitorizar nivel de digoxina y reducir la dosis	Sin datos
Sulfonilureas	Monitorizar glucemia y ajustar la dosis	Similar
Terfenadina, astemizol	Evitar la combinación	Sin datos
Zidovudina	Sin datos	Toxicidad por zidovudina
Drogas que disminuyen la absorción de los azoles		
Bloqueantes H_2	Evitar la combinación	Sin efectos
Omeprazol	Evitar la combinación	Sin datos, interacción poco probable
Antiácidos	Espaciar la administración	Sin datos, interacción poco probable
Sucralfato	Sin datos, interacción poco probable	Sin datos

provee una mejor biodisponibilidad, absorbiéndose mejor con el estómago vacío.

Luego de la administración oral, el pico plasmático se produce dentro de una a cuatro horas. Con una sola administración diaria, el estado estable se logra luego de 7 a 14 días, pero puede alcanzarse más rápidamente si se duplica la dosis en los primeros días. Luego de la administración intravenosa el producto y su excipiente se disocian y alcanzan una disposición independiente. La droga alcanza su pico plasmático luego de una hora de la infusión. El itraconazol se une fuertemente a las proteínas y se distribuye extensamente a través del organismo. La distribución tisular en distintos órganos, incluyendo el cerebro, excede a la concentración plasmática en dos a diez veces.

El itraconazol es extensamente metabolizado en el hígado y es excretado en su forma metabolizada en la bilis y la orina. El metabolito mayor, hidroxil-itraconazol, posee actividad antifúngica similar al itraconazol. El dosaje del itraconazol oral no debe ser ajustado en pacientes con insuficiencia renal ni diálisis. Debido a que el solvente de la forma intravenosa se elimina por filtración glomerular, la droga está contraindicada en pacientes con un ClCr de menos de 30 mL/min.

Farmacodinámica. El itraconazol ejerce efectos fungistáticos o fungicidas en función de las especies tratadas. Los experimentos de tiempo-muerte han demostrado actividad fungistática independiente de la concentración contra especies de *Candida* y *C. neoformans*. Contra las especies de *Aspergillus*, en cambio, el itraconazol ejerce una actividad fungicida dependiente de tiempo y de concentración.

Espectro de acción. El itraconazol es un agente útil para el tratamiento de las infecciones dermatofíticas, pitiriasis versicolor, y todas las formas de candidiasis cutáneo-mucosas; sin embargo, su eficiencia clínica contra la candidiasis invasiva no ha sido evaluada. La experiencia con itraconazol como terapéutica de inducción en la meningitis criptocócica es escasa, pero la droga puede ser utilizada con éxito para la consolidación y mantenimiento de esta condición en pacientes con infección por VIH. El itraconazol es droga de segunda línea para el tratamiento de la aspergillosis invasiva; existen pocos datos sobre su uso como tratamiento de primera línea en pacientes neutropénicos. El itraconazol puede ser útil en el manejo de infecciones por ciertos hongos dermatofíticos, pero no se ha documentado actividad contra zgomocosis y fusariosis. El itraconazol es el tratamiento de elección para la esporotricosis linfocutánea, e infecciones no graves por blastomices, histoplasma, coccidioides y paracoccidioides.

En un estudio reciente, Bogaerts y col. evaluaron el itraconazol intravenoso y oral contra anfotericina B como terapéutica empírica antifúngica en pacientes neutropénicos con fiebre persistente. La conclusión del estudio fue que la droga es segura y efectiva como terapia empírica en estas condiciones, presentando la ventaja sobre la anfotericina B de su menor toxicidad y la posibilidad de cambiar a tratamiento oral en algunos pacientes.

Efectos adversos. El itraconazol habitualmente es bien tolerado con efectos adversos similares al fluconazol. Eventos adversos que llevan a la suspensión de la droga se producen en aproximadamente el 4% de los pacientes tratados por infecciones sistémicas con dosis de 400 mg/día. Las reacciones más frecuentemente observadas son

transitorias e incluyen náuseas y vómitos, hipertrigliceridemia, hipokalemia, elevación de las transaminasas, rash cutáneo y prurito, cefaleas y edema de pantorrillas. Debido a su efecto depresor de la función ventricular, el itraconazol no es recomendable en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Como potente inhibidor de la citocromo P450 3A4 fúngica, el itraconazol también tiene cierta afinidad por la enzima humana, presentando importantes interacciones con otras drogas. Se debe evitar el uso concurrente con rifampicina, fenitoína, carbamacepina y fenobarbital. Los pacientes que reciben ciclosporina deben recibir una inmediata reducción de dosis (Ver Tabla 116/20).

Vías de administración y dosis. La dosis recomendada para el itraconazol oral es de 100 a 400 mg/día (cápsulas) y 2,5 mg/kg dos veces por día de la forma en solución. Para infecciones graves se pueden utilizar dosis más altas, hasta 600 a 800 mg/día durante 3 a 5 días seguidos por una dosis de mantenimiento de 400 a 600 mg/día, con control de los niveles séricos. La dosis aprobada de itraconazol intravenoso es de 200 mg dos veces por día durante dos días, seguida por 200 mg cuatro veces por día por un máximo de 12 días. El itraconazol no está aprobado para el tratamiento de pacientes menores de 18 años.

Voriconazol

El voriconazol es un triazol sintético de segunda generación derivado del fluconazol, disponible para empleo intravenoso y oral. Inhibe la enzima lanosterol 14 α -demetilasa de la *C. albicans* y del *A. fumigatus* con una potencia 16 y 160 veces mayor, respectivamente, que el fluconazol. A diferencia del fluconazol, el voriconazol también inhibe la 24 metileno-dihidrolanosterol demetilación de ciertos hongos. Esto explica porque es efectivo contra micosis que no responden al fluconazol. En definitiva, es un azol más potente y con un espectro de acción mayor que el fluconazol.

Presenta propiedades farmacocinéticas superiores al itraconazol, debido a que es mejor absorbido por vía oral y no es afectado por el pH gástrico. Presenta una biodisponibilidad oral del 96%. Se une a proteínas en aproximadamente el 58%. Permite una dosificación cada 12 horas. Es metabolizado extensamente por la enzima P450 2C19, con una cinética no lineal. Como esta enzima exhibe polimorfismo genético, la población puede dividirse en metabolizadores rápidos y lentos. Aproximadamente el 5 al 7% de los blancos presentan una deficiencia en la expresión de esta enzima. Los metabolitos del voriconazol son eliminados por vía urinaria. En pacientes con insuficiencia renal moderada o severa, se debe evitar la administración parenteral de la droga debido a la acumulación de sus ingredientes inactivos.

Sus efectos adversos más importantes son: disturbios visuales transitorios relacionados con la dosis, alteraciones cutáneas (rash y fotosensibilidad) y hepatotoxicidad. Los trastornos visuales son los más importantes; su mecanismo es desconocido, pero se manifiestan por fotopsias o visión anormal hasta en el 45% de los pacientes que reciben el tratamiento. En general los efectos son leves y transitorios, y desaparecen con la continuación del tratamiento. También se han descrito edemas periféricos, insuficiencia renal aguda y dolor abdominal. Como con otros azoles, existe la posibilidad de modificar el metabolismo de otras drogas, incluyendo la ciclosporina y la fenitoína.

El voriconazol es fungistático contra las especies de *Candida*, con una actividad 16 veces mayor que el fluconazol, y más activo que la anfotericina B contra las especies de *Candida* sensibles y resistentes a otros azoles, en particular *C. glabrata* y *C. krusei*. También tiene una potente actividad *in vitro* contra *Cryptococo neoformans*, siendo tan activa como la anfotericina B y el itraconazol contra los hongos dimórficos y filamentosos tales como especies de *Aspergillus*, *Ascomycetos*, especies *Bipolaris*, especies *Fusarium*, *B. dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, dermatofitos, *H. capsulatum*, *Malassezia*, *Scedosporium apiospermum*, *S. schenckii* y *Absidia corymbifera*. Presenta escasa actividad sobre las especies *Zygomycetos*. Herbrecht y col. completaron un estudio comparando el empleo de anfotericina B con voriconazol para el tratamiento inicial de la aspergillosis invasiva en pacientes inmunocomprometidos. La dosis empleada de voriconazol fue de 12 mg/kg el día 1, luego 8 mg/kg/día por al menos siete días, seguido por 200 mg por vía oral dos veces por día. En los pacientes tratados con voriconazol se obtuvo una sobrevida a 12 semanas del 70,8% en relación con el grupo tratado con anfotericina B de 57,9%. Los pacientes tratados con voriconazol, además, tuvieron menos efectos adversos, siendo frecuente sin embargo la presencia de disturbios visuales (44,8% de los pacientes). Voriconazol fue comparable con la anfotericina liposomal en el éxito terapéutico en terapia antifúngica empírica en pacientes neutropénicos, pero clínicamente superior en reducir la progresión comprobada de infecciones fúngicas, la toxicidad relacionada con la infusión y la nefrotoxicidad (Walsh T. y col. ICCAC 2000).

EQUINOCANDINAS

Estructura química. Las equinocandinas son lipopéptidos semisintéticos, compuestos de un hexapéptido cíclico unido a una cadena lateral lipídica de configuración variable. Las equinocandinas son sintetizadas a partir de un producto de fermentación del *Glarea lozoyensis*. Los productos disponibles son el acetato de caspofungina (Cancidas®), la anidulafungina y la micafungina. Debido a su mecanismo de acción distinto, las equinocandinas tienen el potencial de ser utilizadas en regímenes de combinación con los agentes antifúngicos disponibles.

Mecanismo de acción. Las equinocandinas inhiben la síntesis del $\beta(1,3)$ -D-glucano, un componente esencial de la pared celular de las especies susceptibles de *Aspergillus* y *Candida*. El $\beta(1,3)$ -D-glucano no se encuentra presente en las células de los mamíferos. Conjuntamente con la quitina, las fibrillas de glucano son responsables de la tensión y forma de la pared celular. Contribuyen a mantener la integridad osmótica de la célula fúngica y desempeñan un rol importante en la división y crecimiento celular. La caspofungina tiene actividad contra las especies de *Candida* y en las regiones de crecimiento activo de las hifas del *Aspergillus fumigatus*.

Mecanismo de resistencia. En un estudio en ratas infectadas con *C. albicans* y tratadas con dosis orales de caspofungina se ha sugerido un riesgo potencial de desarrollo de resistencia, pero se desconoce el mecanismo de la misma. En estudios sobre *S. cerevisiae* se ha comprobado que el hongo desarrolla resistencia a los lipopéptidos a través de mutaciones que alteran la proteína codificada por el gen *FKS1*, que es el blanco principal del antimicótico y que se presume que es el componente catalítico de la glucan-sintetasa de la pared del hongo.

Farmacocinética. La caspofungina se administra por vía intravenosa. La concentración plasmática de la droga declina de una manera polifásica siguiendo a la infusión IV de una hora. Una corta fase α se produce inmediatamente a la infusión, seguida por una fase β (vida media de 9 a 11 horas). La caspofungina es lentamente metabolizada por hidrólisis y N-acetilación, exhibiendo también una degradación química espontánea de uno de sus componentes. Un metabolismo adicional involucra la hidrólisis en sus aminoácidos constitutivos. Luego de una infusión intravenosa única de la droga, la misma se excreta en forma íntegra y como metabolitos en un 35% de la dosis en las heces y en un 41% en la orina.

En un estudio clínico de una dosis única de 70 mg, la farmacocinética de la caspofungina fue igual en voluntarios con insuficiencia renal moderada y en sujetos control. La insuficiencia renal moderada y severa, incluso la dependiente de diálisis, modifica moderadamente los niveles de caspofungina, no requiriéndose ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. La droga no es dializable, por lo que no se requieren dosis suplementarias luego de la hemodiálisis. Se debe reducir la dosis en pacientes con insuficiencia hepática moderada (escore de Child-Pugh de 7 a 9). No existe experiencia con la droga en pacientes con escore de Child-Pugh mayor de 9. En la Tabla 116/21 se indican las propiedades farmacocinéticas de las diversas equinocandinas.

Farmacodinamia. Las equinocandinas tienen una farmacodinamia comparable a la de la anfotericina. En efecto, exhiben una curva de muerte dependiente de concentración y presentan un efecto postantibiótico prolongado, siendo optimizada su eficacia con dosis elevadas administradas en una sola dosis diaria. La relación Cmax/CIM describe la actividad farmacodinámica de estas drogas, considerándose que la misma debe superar el valor 10.

Espectro de acción. La CIM de la caspofungina contra *C. albicans*, *C. glabrata* y *C. tropicales* es de 1 mg/L o menos. La CIM es más elevada para *C. parapsilosis*, *C. krusei* y *Candida lusitaniae*. En los estudios realizados, la dosis de 70 mg/día administrada por 14 a 21 días logra una concentración sérica de 1 mg/L o mayor en el primer día y 2 mg/L o más en el día 14. Es importante tener en cuenta que las equinocandinas no tienen actividad significativa contra *Cryptococcus neoformans* ni contra hongos filamentosos distintos de *Aspergillus*.

- La caspofungina está indicada para el tratamiento de:
- Candidemia e infecciones por *Candida* tales como abscesos intraabdominales, peritonitis e infecciones del espacio pleural. La droga no está estudiada en endocarditis, osteomielitis y meningitis por *Candida*.
 - Candidiasis esofágica.

Tabla 116/21.- Propiedades farmacocinéticas de las equinocandinas.

	Caspofungina	Micafungina	Anidulafungina
T1/2 de eliminación plasmática	9-11 h	11,6-15,2 h	29 h - 30 h
Volumen de distribución	9,67 L	14 L	41,2 L
Unión a proteínas	Extensa (97%)	Extensa (99%)	84%
Metabolismo	Hepático	Hepático	Hepático
Clearance	12 mL/min	13 mL/min	16 mL/min

- Aspergillosis invasiva en pacientes refractarios o intolerantes a otras terapéuticas, tales como anfotericina B, formulaciones lipídicas de anfotericina B, o itraconazol. La caspofungina no ha sido estudiada como terapéutica inicial de la aspergillosis invasiva.
- Existen pocos datos disponibles respecto a la asociación de las equinocandinas con la anfotericina B, pero en estudios *in vitro* y en modelos animales de aspergillosis se ha demostrado un efecto aditivo y posiblemente sinérgico.

Efectos adversos. Las equinocandinas son generalmente bien toleradas, y menos del 5% de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos han debido discontinuar la terapéutica debido a efectos adversos. Los efectos más frecuentemente reportados incluyen aumento de las transaminasas hepáticas, síntomas gastrointestinales y cefaleas. Se han informado síntomas relacionados con la posible liberación de histamina, incluyendo rash, edema facial, prurito y broncoespasmo. Se han reportado casos aislados de anafilaxia. La incidencia de otros efectos adversos es menor que con anfotericina B (28,9% vs 48,8%). La caspofungina no ha demostrado tener efectos mutagénicos ni genotóxicos, y la fertilidad y la performance reproductora no fue afectada por la droga en ensayos en ratas.

La interacción farmacológica más significativa es con la ciclosporina, habiéndose comprobado aumento de las transaminasas en caso de empleo combinado, no recomendándose tal combinación excepto en casos de excepción.

Dosis y vías de administración. La caspofungina debe administrarse por vía intravenosa en solución que no contenga dextrosa, ya que la droga no es estable en diluyentes que contengan esta sustancia. La dosis recomendada es de 70 mg como dosis de carga el primer día, seguida por 50 mg diarios a partir de allí. En pacientes con insuficiencia hepática grave (score de Child-Pugh 7 a 9) es recomendable administrar una dosis diaria de 35 mg. Los pacientes en tratamiento con rifampicina deben recibir una dosis diaria mayor de caspofungina (70 mg/día). La droga debe ser administrada por infusión intravenosa lenta en aproximadamente una hora. La duración del tratamiento debe establecerse en función del estado clínico y la respuesta microbiológica del paciente. En general, la terapéutica antifúngica debe continuarse por al menos 14 días luego del último cultivo positivo. Los pacientes con neutropenia persistente habitualmente requieren un curso prolongado de tratamiento, dependiente de la resolución de la neutropenia.

DROGAS ANTIVIRALES

ACICLOVIR

Estructura química. El aciclovir es un análogo acíclico de la guanosina, la 9-(2-hidroxi-etanoximetil)-guanina.

Mecanismo de acción. Para que el aciclovir actúe como un inhibidor de la síntesis del ADN viral debe ser fosforilado a monofosfato por una enzima viral, la timidina-quinasa. La captación y la activación por las células infectadas que expresan una timidina-quinasa es la explicación más importante del efecto antiviral selectivo del aciclovir, cuando se compara con sus efectos sobre células no infectadas. El monofosfato de aciclovir es convertido ulteriormente por una guanilato-quinasa celular a compuesto trifosfato.

Los virus grandes ADN presentan ADN-polimerasas

que constituyen los blancos específicos de la actividad antiviral y que difieren substancialmente de las ADN polimerasas celulares. El trifosfato de aciclovir inhibe *in vitro* a todas las ADN polimerasas de los virus herpes humanos.

La inhibición de la ADN polimerasa viral determina que la síntesis del ADN se interrumpa, ya que carece de un grupo 3'H terminal sobre el cual se produce la elongación del mismo. La incorporación del monofosfato de aciclovir en el ADN viral es irreversible.

Mecanismo de resistencia. Se puede desarrollar resistencia al aciclovir a través de mutaciones en dos genes del virus del herpes simple, que codifican la timidina quinasa y la ADN polimerasa. En todos los casos clínicos de resistencia al aciclovir, el mecanismo ha sido la selección de mutantes con timidina quinasa alterada.

Si bien no se han encontrado en clínica mutantes resistentes al aciclovir del virus varicella-zoster, se pueden aislar *in vitro* de una manera análoga al virus del herpes simple.

Farmacocinética. El aciclovir puede ser administrado por vía tópica, oral o intravenosa. La dosis a administrar debe lograr un nivel extracelular que sea mayor que la ID₅₀ (concentración inhibitoria media 50%) para el virus a tratar.

La biodisponibilidad del aciclovir oral varía de 10 a 30% y disminuye a medida que se aumenta la dosis. Las concentraciones plasmáticas máximas son de 0,4 a 0,8 µg/ml en promedio después de consumir dosis de 200 mg; y de 1,6 µg/ml después de una dosis de 800 mg. Luego de la administración intravenosa, las concentraciones plasmáticas máxima y mínima son de 9,8 µg/ml y 0,7 µg/ml en promedio, después de aplicar 5 mg/kg cada 8 horas, y 20,7 µg/ml y 2,3 µg/ml luego de administrar 10 mg/kg cada 8 horas, respectivamente.

El aciclovir se distribuye ampliamente en los líquidos corporales, incluyendo el de vesícula, humor acuoso y cefalorraquídeo. El aciclovir se concentra en leche materna, líquido amniótico y placenta, y los valores plasmáticos en los neonatos son similares a los de la madre.

La excreción renal del aciclovir se produce por filtración glomerular y secreción tubular, y el *clearance* plasmático es de aproximadamente tres veces el *clearance* de creatinina. En ausencia de función renal, el aciclovir es eliminado muy lentamente por vías no renales. En pacientes anúricos en hemodiálisis crónica, la T_{1/2} del aciclovir es de alrededor de 20 horas. Alrededor del 50% de la droga es eliminada del organismo en cada diálisis.

Espectro de acción. El espectro antiviral del aciclovir está limitado al grupo herpes virus y excluye al de la vacuna, adenovirus y un gran rango de virus ARN. *In vitro*, el trifosfato de aciclovir inhibe todas las ADN polimerasas del grupo herpes. Los efectos del aciclovir *in vitro* sobre células infectadas por los virus herpes simple, varicella-zoster, citomegalovirus y Epstein-Barr se correlacionan con su eficacia clínica. La concentración del aciclovir para la inhibición en un 50% (ID₅₀) del herpes simple tipo 1 es 0,1 µM, y para el herpes virus tipo 2 es de 1,6 µM. Las cepas de varicella zoster tienen una ID₅₀ de 3,5 µM, y los genomas del virus Epstein-Barr pueden ser inhibidos con una concentración de 1,5 µM. El citomegalovirus no presenta timidina-quinasa, y por lo tanto es inhibido con una ID₅₀ de 47,1 µM, similar a la de la célula huésped.

Recientemente se ha aceptado el empleo del aciclo-

vir en altas dosis para el tratamiento de la leucoplasia vellosa, una infección viral que presenta lesiones de la lengua.

Efectos adversos. El aciclovir es una droga poco tóxica y con buena tolerancia. Se han descrito irritación local y flebitis en los sitios de administración intravenosa, especialmente después de dosis elevadas.

El efecto adverso más significativo del aciclovir es sobre la función renal. Se han constatado elevaciones reversibles del nivel de creatinina sérica, especialmente con dosis mayores de 5 mg/kg cada ocho horas por vía intravenosa. La deshidratación, la preexistencia de insuficiencia renal y la infusión de dosis elevadas pueden predisponer a la cristalización del aciclovir en los túbulos renales o en los colectores, produciendo una nefropatía por cristales reversible.

Se han descrito casos aislados de toxicidad sobre el sistema nervioso central, caracterizados por la presencia de delirio, temblor, mioclonias, signos extrapiramidales, coma y alteraciones psiquiátricas, en particular asociados con administración de dosis elevadas o por tiempo prolongado de la droga.

El aciclovir puede ser utilizado durante el embarazo, no habiéndose demostrado ningún efecto teratogénico de la droga.

Vías de administración y dosis. En la Tabla 116/22 se muestran las indicaciones aceptadas y las dosis recomendadas de aciclovir en la práctica clínica.

VALACICLOVIR

El valaciclovir es el éster L-valil del aciclovir, y se encuentra disponible sólo para empleo oral. Luego de la ingesta, la droga es rápidamente convertida en aciclovir por la enzima valaciclovir hidrolasa en el aparato digestivo y en el hígado. Su biodisponibilidad oral es tres a cinco veces la del aciclovir. La dosis en sujetos con función renal normal es de 8 g/día divididos en cuatro dosis. La droga se elimina por vía renal, por lo que se deben realizar ajustes de dosis en pacientes con deterioro de la función renal. El efecto colateral más destacado es la presencia de alucinaciones. El valaciclovir se ha demostrado efectivo

para el tratamiento de las infecciones causadas por virus herpes simple y varicella-zoster, y en la profilaxis contra la enfermedad por citomegalovirus.

GANCICLOVIR

Estructura química. El ganciclovir es un análogo del nucleósido acíclico guanina, activo contra la mayoría de los herpes virus humanos, y particularmente activo contra el citomegalovirus (CMV). Por su estructura es similar al aciclovir, y difiere solamente por la adición de un grupo hidroximetilo terminal, en la posición 3' de la cadena acíclica.

Mecanismo de acción. El ganciclovir es un potente inhibidor de la ADN polimerasa viral. La droga debe ser convertida intracelularmente a trifosfato. En las células infectadas con virus del herpes simple y varicela zoster, la droga es fosforilada al derivado monofosfato por la timidina quinasa viral, y éste es ulteriormente fosforilado a trifosfato por quinasas celulares.

El ganciclovir es convertido a monofosfato mucho más rápidamente en las células infectadas con CMV que en las células no infectadas. Sin embargo, el CMV no sintetiza una timidina quinasa, y el mecanismo de esta conversión es desconocido.

El trifosfato de ganciclovir inhibe a las polimerasas ADN, incluyendo aquéllas del herpes simplex y del CMV, mediante la inhibición competitiva de la incorporación de la deoxiguanosina trifosfato en la cadena en elongación del ADN viral. Al incorporarse a la cadena creciente, el ganciclovir detiene la replicación viral. La actividad antiviral de la droga parece ser específica, ya que no inhibe el crecimiento y el metabolismo de las células de los mamíferos. Este agente es virustático más que virucida. Cuando la droga es removida del medio de cultivo, la síntesis viral de ADN y la replicación viral reaparecen.

Mecanismo de resistencia. El CMV puede adquirir resistencia al ganciclovir por uno de dos mecanismos: disminución de la fosforilación intracelular del fármaco a causa de mutaciones puntuales o deleciones en la fosfotransferasa viral codificada por el gen UL97, y también por mutaciones en la ADN polimerasa viral que culmina en resistencia parcial. Las cepas de CMV resistentes tie-

Tabla 116/22.- Indicaciones y dosis del aciclovir.

Indicaciones	Dosis
Vía tópica	
Episodio inicial de herpes simple genital	Crema 5% 6 veces por día durante 10 días
Episodios recurrentes de herpes simple genital	Crema 5% 6 veces por día durante 5 días
Vía oral	
Episodio inicial de herpes genital	200 mg 5 veces por día durante 10 días
Episodios recurrentes de herpes genital	200 mg 5 veces por día durante 5 días
Supresión de herpes genital recurrente	200 mg 2 veces por día durante 6 meses
Disminución de recurrencias de herpes mucocutáneo en el trasplante de médula ósea	200 mg 2 veces por día durante 5 semanas
Prevención de recurrencias de herpes simple en receptores de trasplante renal sero positivos	200 mg 2 veces por día durante 6 semanas
Herpes zoster	800 mg 5 veces por día durante 7 días
Vía intravenosa	
Episodio inicial grave de herpes genital	5 mg/kg cada 8 horas durante 10 días
Herpes simple mucocutáneo en inmunosuprimidos	5 mg/kg cada 8 horas durante 10 días
Queratitis necrotizante aguda por HSV	5 mg/kg cada 8 horas durante 10 días
Encefalitis por herpes simple	10-15 mg/kg cada 8 horas durante 15-21 días
Varicela zoster en inmunosuprimidos	10 mg/kg cada 8 horas durante 10 días
Herpes neonatal diseminado	10-15 mg/kg cada 8 horas durante 14 días

nen un incremento de 4 a 20 veces en las concentraciones inhibitorias.

Farmacocinética. Luego de la administración oral de 1.000 mg de ganciclovir tres veces por día, las concentraciones máximas y mínimas en suero son de 1,2 y 0,2 µg/ml, respectivamente. La biodisponibilidad oral del ganciclovir es de sólo el 6 al 9%. Estas concentraciones séricas, sin embargo, son proximas a la ED₅₀ de la mayoría de los aislamientos de CMV (0,2 a 1,6 µg/ml).

En adultos con función renal normal que reciben un curso de inducción de 2,5 mg/kg IV cada 8 horas, los picos y valles oscilan entre 4,5 a 6 µg/ml y 0,3 µg/ml, respectivamente. En el hombre, más del 90% del ganciclovir es excretado sin cambios por el riñón, sin que se produzca metabolización de la droga. La excreción se realiza por filtración glomerular y secreción tubular. En consecuencia, la vida media plasmática aumenta en forma casi lineal a medida que disminuye el *clearance* de creatinina, pudiendo llegar hasta 28 a 40 horas en personas con insuficiencia renal grave.

Espectro de acción. Los virus humanos sensibles al ganciclovir incluyen el citomegalovirus, los virus herpes simple 1 y 2, el virus de Epstein-Barr y el virus varicela zoster. Los estudios clínicos, sin embargo, se han limitado a la evaluación de la eficacia en pacientes con infección por CMV.

La dosis inhibitoria media de ganciclovir para el CMV humano evaluada *in vitro* en varias líneas celulares varía entre 0,2 y 1,5 µg/ml.

Efectos adversos. La neutropenia es el efecto adverso más frecuente asociado con el empleo de ganciclovir. Entre el 25 y el 68% de los pacientes que lo reciben muestran una reducción del 50% en el nivel absoluto de recuento de neutrófilos. La droga no debe ser administrada si el recuento absoluto de neutrófilos disminuye por debajo de 500 células por mm³. La neutropenia es reversible con la suspensión de la droga. En presencia de neutropenia severa se puede utilizar el Factor estimulante de colonias de granulocitos. En el 19% de los pacientes se han descrito trombocitopenias con valores de plaquetas por debajo de 50.000/mm³.

En 5 a 15% de los individuos se producen efectos adversos sobre el sistema nervioso central, cuya gravedad varía entre cefaleas y cambios conductuales hasta convulsiones y coma. En promedio, el 33% de los enfermos necesita discontinuar o interrumpir prematuramente el tratamiento por la toxicidad medular y sobre el sistema nervioso central. La azoospermia es constante en animales de experimentación, y se supone que algo similar puede ocurrir en el hombre.

Vías de administración y dosis. La terapéutica con ganciclovir en el caso de infecciones por CMV se realiza habitualmente en dos fases: una inicial de inducción en dosis de 2,5 mg/kg/IV cada ocho horas o 5 mg/kg/IV cada 12 horas por un periodo de 10 a 14 días. Cada infusión se debe realizar en un periodo de una hora. En pacientes con *clearance* de creatinina menor de 50 mL/min, se debe realizar ajuste de dosis de ganciclovir (Tabla 116/23). No es recomendable su empleo en pacientes con *clearance* menor de 10 mL/minuto.

Como se han observado recaídas clínicas y virológicas después de la inducción, se debe realizar una terapéutica de mantenimiento de largo plazo a continuación de la fase precedente. Se realiza administrando una dosis diaria intravenosa única de 5 a 10 mg/kg durante cinco a siete días por semana.

El ganciclovir oral parece tener ventajas prácticas para

la terapéutica de mantenimiento a fin de controlar la progresión de ciertas lesiones, especialmente en pacientes con retinitis por CMV en SIDA. También se ha recomendado para el tratamiento profiláctico en pacientes con trasplante de órganos sólidos. Basado en su T_{1/2} (2,1 a 3,3 hs), su biodisponibilidad y su actividad *in vitro* contra CMV, se ha postulado que las dosis orales múltiples de 20 mg/kg, si son toleradas, pueden producir concentraciones plasmáticas de la droga suficientemente elevadas como para inhibir la replicación viral.

PENCICLOVIR

El penciclovir es estructuralmente similar al ganciclovir, difiriendo solamente por la sustitución de un puente metileno por el éter oxígeno en la ribosa acíclica de la molécula. Su metabolismo y mecanismo de acción son similares a los del aciclovir, excepto en que no es un terminador obligado de la cadena ADN. El efecto inhibitorio *in vitro* del penciclovir sobre los virus herpes simple tipo 1 y 2 y varicela zoster es similar al del aciclovir.

La biodisponibilidad oral del penciclovir es mala. Al presente, sólo se ha aprobado para el uso tópico para el tratamiento del herpes labial, y por vía oral para el tratamiento del herpes zoster localizado en adultos inmunocompetentes.

FAMCICLOVIR

El famciclovir es un análogo diacetil-6-deoxi del penciclovir. Es bien absorbido luego de la administración oral y es rápidamente metabolizado a penciclovir por deacetilación en el aparato digestivo, sangre e hígado, luego de lo cual es oxidado por el hígado. La vida media intracelular de la droga activa penciclovir trifosfato es muy larga, sugiriendo la posibilidad del empleo en una sola dosis diaria. El famciclovir es efectivo en las infecciones por herpes genital y herpes zoster.

FOSCARNET

Estructura química. El foscarnet es la sal trisódica del ácido fosfonofórmico. El foscarnet inhibe la ADN polimerasa de cinco de los siete grupos conocidos de herpesvirus humanos, a saber: virus herpes simplex 1 y 2, varicela zoster, Epstein-Barr y citomegalovirus.

Mecanismo de acción. El foscarnet ejerce su efecto virustático contra el CMV inhibiendo en forma selectiva la ADN polimerasa inducida por el virus en las células infectadas, previniendo de tal forma la elongación de la cadena de ADN viral. La droga se une directamente a un sitio receptor en la enzima. El clivaje del pirofosfato desde los trifosfatos de los desoxinucleósidos es bloqueado, y la formación de una polimerasa inactiva previene la acción sobre la cadena de ADN viral. A diferencia de los compuestos aciclovir y ganciclovir, la actividad del foscarnet no depende de la conversión a un compuesto

Tabla 116/23. Ajuste de dosis de ganciclovir en pacientes con insuficiencia renal.

Clearance de creatinina mL/min/1.73 m ²	Creatinina sérica (mg/dl)	Dosis mg/kg	Intervalo dosis horas
>50	< 1,4	5,0	12
25-50	1,4-2,5	2,5	12
10-25	2,6-4,5	2,5	24
0-10	>4,5	1,25	24

activo trifosfato por la timidina quinasa viral. El foscarnet también es un inhibidor reversible no competitivo de la transcriptasa reversa del HIV.

La replicación viral es inhibida en presencia de foscarnet, pero el efecto es reversible. Una vez que las células infectadas por el virus no están expuestas a la droga, se reanuda la actividad de la polimerasa de ADN y por tanto la replicación viral.

Mecanismo de resistencia. Los virus herpéticos resistentes al foscarnet muestran mutaciones puntuales en su ADN polimerasa, y ello se acompaña de incrementos de tres a cinco veces en la concentración de droga necesaria para lograr una inhibición similar *in vitro*.

Farmacocinética. El foscarnet tiene una muy limitada absorción por vía oral, por lo que no se debe emplear por esta ruta. Luego de la infusión intravenosa continua durante tres a 21 días de una dosis de 0,15 mg/kg/min, se obtienen concentraciones plasmáticas variables entre 75 y 500 µmol/litro. En todos los pacientes, la concentración plasmática aumenta rápidamente dentro de las primeras 24 horas de infusión, y luego alcanza una meseta, alcanzándose el valor más alto en el día 3 de la infusión.

El foscarnet no se metaboliza luego de la administración intravenosa, siendo eliminado principalmente por vía renal. Una media del 83% de la dosis acumulativa se detecta sin cambios en la orina dentro de las 36 horas de la discontinuación de la infusión. El *clearance* extrarenal del foscarnet, que alcanza al 14 al 18%, se realiza fundamentalmente por captación por el hueso.

Especetro de acción. El foscarnet tiene efecto probado contra citomegalovirus, herpes simple resistente al aciclovir, y varicela zoster resistente al aciclovir. También tiene efectos posibles sobre los herpesvirus humanos 8 y sobre el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1. En EE.UU. se ha aprobado el uso del foscarnet intravenoso para tratar la retinitis por CMV e infecciones por virus herpes simple resistentes al aciclovir.

Efectos adversos. El deterioro de la función renal, habitualmente reversible, es el efecto adverso más frecuente durante la infusión continua de foscarnet. El mismo se evidencia clínicamente por un aumento de la creatinina sérica de dos a tres veces en el 20 al 60% de los pacientes con SIDA que reciben entre 130 y 230 mg/kg/día de la droga. El deterioro de la función renal puede ser minimizado si se ajusta la dosis de acuerdo al nivel de creatinina sérica; se mantiene una adecuada hidratación; se utilizan infusiones intermitentes, cada 8 a 12 horas, en lugar de continuas; y si es posible, se evita el empleo de otras drogas potencialmente nefrotóxicas.

La anemia es el efecto hematológico más grave del foscarnet. Entre el 20 y el 50% de los pacientes con SIDA presentan una disminución del valor de hemoglobina con el empleo de la droga. La trombocitopenia ocurre en el 6 al 10% de los pacientes.

La concentración de calcio sérico disminuye en alrededor del 20 al 60% de los pacientes durante la terapéutica con foscarnet. Esta disminución es solo marginal. La hiperfosfatemia ocurre en prácticamente todos los pacientes con SIDA luego de dos semanas de terapia de inducción con foscarnet. La hipocalcemia y la hiperfosfatemia parecen ser transitorias, restaurándose los niveles fisiológicos normales durante el tratamiento de mantenimiento.

Se han descrito otros efectos aisladamente: náuseas y vómitos, úlceras peenanas y convulsiones.

Vías de administración y dosis. El foscarnet debe administrarse solamente por vía intravenosa, ya sea en una vena central o luego de diluir en una vena periférica. Cuando se utiliza una vena periférica, la dilución no debe superar los 12 mg/ml, mientras que en la administración por una vía central se puede utilizar la solución estándar de 24 mg/ml.

En el tratamiento de pacientes inmunocomprometidos con retinitis por CMV, se debe administrar un bolo de foscarnet de 20 a 30 mg/kg en 30 minutos, seguido por una infusión intravenosa continua inicial de 180 a 200 mg/kg/día y luego realizar ajustes en relación con la creatinina sérica. Algunos autores prefieren una infusión intermitente, por ejemplo 60 mg/kg cada 8 horas o 100 mg/kg cada 12 horas, a un ritmo constante durante una hora, en lugar de la infusión continua. La fase de inducción se mantiene durante una a tres semanas, y luego se realiza terapia de mantenimiento, con una dosis de 90 a 120 mg/kg/día (individualizada en relación con la función renal) por infusión intravenosa a un ritmo constante en dos horas.

BIBLIOGRAFÍA

- Alrakiah F, Sacks S.: New antiherpes virus agents. *Drugs* 52:17-1996
- Alvarez-Lerma F, Palomar M., Grau S.: Management of antimicrobial use in the Intensive Care Unit. *Drugs* 61:763-2001
- Ambrose P, Bhvanani S., Owen R.: Clinical pharmacodynamics of quinolones. *Infect Dis Clin N Am* 17:529-2003
- Andes D.: Clinical pharmacodynamics of antifungals. *Infect Dis Clin N Am* 17:635-2003
- Andes D.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antifungals. *Infect Dis Clin N Am* 20:679-2006
- Babinchak T., Ellis-Grosse E., Dartois N.: The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of complicated intra abdominal infections: analysis of pooled clinical trial data. *Clin Infect Dis* 41:(Suppl.5) S354-2005
- Balkis M., Leidich S., Mukherjee P.: Mechanisms of fungal resistance. *Drugs* 62:1025-2002
- Boogaerts M., Winston D., Bow E.: Intravenous and oral itraconazole versus intravenous amphotericin B deoxycholate as empirical antifungal therapy for persistent fever in neutropenic patients with cancer who are receiving broad spectrum antibacterial therapy. *Ann Intern Med* 135:412-2001
- Bouza E., Muñoz P.: Linezolid: pharmacokinetic characteristics and clinical studies. *Clin Microbiol Infect* 7:(Suppl 4):75-2001
- Bradford P, Weaver Sands D., Petersen P.: In vitro activity of tigecycline against isolates from patients enrolled in phase 3 clinical trials of treatment for complicated skin and skin structure infections and complicated intra abdominal infections. *Clin Infect Dis* 41:(Suppl.5) S315-2005
- Burgess D.: Use of pharmacokinetics and pharmacodynamics to optimize antimicrobial treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Clin Infect Dis* 40:(Suppl 2):S99-2005
- Canuto M., Rodero F.: Antifungal drug resistance to azoles and polyenes. *Lancet Infect Dis* 2:550-2002
- Casellas J., Lovesio C., Notario R.: Colistina. Volver a vivir en el siglo XXI. *Regal, Suppl. Septiembre* 2004
- Cercenado E., Garcia Garrote F, Bouza E.: In vitro activity of linezolid against multiply resistant Gram positive clinical isolates. *J Antimicrob Chemoth* 47:77-2001
- Chandrasekar P, Sobel J.: Micafungin: a new echinocandin. *Clin Infect Dis* 42:1171-2006
- Chatellier D., Jourdain M., Mangalaboyi J.: Cefepime-induced neurotoxicity. *Intensive Care Med* 28:214-2002
- Craig W.: Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical

- applications to the use of β lactams, glycopeptides, and linezolid. *Infect Dis Clin N Am* 17:479-2003
- De Beule K., Van Gestel J.: Pharmacology of itraconazole. *Drugs* 6:(Suppl 1):S27-2001
- Del Mar F., Revilla N., Calvo M.: Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of vancomycin in ICU patients. *Intensive Care Med* 33:729-2007
- Deray G.: Amphotericin B nephrotoxicity. *J Antim Chemoth* 49:(Suppl 1):S37-2002
- De Roux A., Lode H.: Recent developments in antibiotic treatment. *Infect Dis Clin N Am* 17:739-2003
- Diekema D., Jones R.: Oxazolidinones: a review. *Drugs* 59:7-2000
- Dismukes W.: Antifungal therapy: lessons learned over the past 27 years. *Clin Infect Dis* 42:1289-2006
- Dodds Ashley E., Lewis R., Lewis J.: Pharmacology of systemic antifungal agents. *Clin Infect Dis* 43:S28-2006
- Drusano G.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobials. *Clin Infect Dis* 45:S89-2007
- Ellis Grosse E., Babinchak T., Dartois N.: The efficacy and safety of tigecycline in the treatment of skin and skin-structure infections: results of 2 double-blind phase 3 comparison studies with vancomycin-aztreonam. *Clin Infect Dis* 41:(Suppl.5) S341-2005
- Falagas M., Kasiakou S.: Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant Gram negative bacterial infections. *Clin Infect Dis* 40:1333-2005
- Finberg R., Moellering R., Tally F.: The importance of bactericidal drugs: future directions in infectious disease. *Clin Infect Dis* 39:1314-2004
- Finch R., Eliopoulos G.: Safety and efficacy of glycopeptide antibiotics. *J Antimicrob Chemoth* 55, Suppl. S2, ii5-2005
- Finlay J., Miller L., Poupard J.: A review of the antimicrobial activity of clavulanate. *J Antimicrob Chemoth* 52:18-2003
- Forrest G.: Role of antifungal susceptibility testing in patient management. *Curr Opin Infect Dis* 19:538-2006
- Giamarellou H., Antoniadou A.: Antipseudomonal antibiotics. *Med Clin N Amer* 85:19-2001
- Goldberg J., Owens R.: Optimizing antimicrobial dosing in the critically ill patient. *Curr Opin Crit Care* 8:435-2002
- Groll A., Gea-Banacloche J., Glasmacher A.: Clinical pharmacology of antifungal compounds. *Infect Dis Clin N Am* 17:159-2003
- Groll A., Kolve H.: Antifungal agents: in vitro susceptibility testing, pharmacodynamics, and prospects for combination therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 23:256-2004
- Groll A., Kolve H., Walsh T.: Azoles (clotrimazole, fluconazole, itraconazole, ketoconazole, miconazole, voriconazole) www.antimicrobe.org Consultado agosto 2007
- Hancock R.: Mechanisms of action of newer antibiotics for Gram-positive pathogens. *Lancet Infect Dis* 5:209-2005
- Harbarth S., Pestotnik S., Lloyd J.: The epidemiology of nephrotoxicity associated with conventional amphotericin B therapy. *Amer J Med* 111:528-2001
- Herbrecht R., Denning D., Patterson T., for the Invasive Fungal Infections Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the Global Aspergillus Study Group: Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 347:408-2002
- Hermesen E., Sullivan C., Rotschafer J.: Polymyxins: pharmacology, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and clinical applications. *Infect Dis Clin N Am* 17:545-2003
- Ho K., Lipman J., Dobb G.: The use of prophylactic fluconazole in immunocompetent high-risk surgical patients: a meta-analysis. *Critical Care* 9:R710-R717 (DOI 10.1186/cc3883): 2005
- Hooper D.: Fluoroquinolone resistance among Gram positive cocci. *Lancet Infect Dis* 2:530-2002
- Imhof A., Marr K.: Echinocandins. www.antimicrobe.org Consultado agosto 2007
- Kasiakou S., Michalopoulos A., Soteriades E.: Combination therapy with intravenous colistin for management of infections due to multidrug resistant Gram negative bacteria in patients without cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemoth* 49:3136-2005
- Kaye D.: Current use for old antibacterial agents: polymyxins, rifampin, and aminoglycosides. *Infect Dis Clin N Am* 18:669-2004
- Kollef M.: Limitations of vancomycin in the management of resistant staphylococcal infections. *Clin Infect Dis* 45:S191-2007
- Launay Vacher V., Izzedine H., Mercadal L.: Use of vancomycin in haemodialysis patients. *Critical Care* 6:313-2002
- Lee N., Yuen Y., Kumana C.: Clinical role of β lactam/ β lactamase inhibitor combinations. *Drugs* 63:1511-2003
- Levison M.: Pharmacodynamics of antimicrobial drugs. *Infect Dis Clin N Am* 18:451-2004
- Liu P., Derendorf H.: Antimicrobial tissue concentrations. *Infect Dis Clin N Am* 17:599-2003
- Livornese L., Slavin D., Gilbert B.: Use of antibacterial agents in renal failure. *Infect Dis Clin N Am* 18:551-2004
- Loeffler J., Stevens D.: Antifungal drug resistance. *Clin Infect Dis* 36 (Suppl 1):S31-2003
- Lundstrom T., Sobel J.: Antibiotics for gram-positive bacterial infections: vancomycin, quinupristin-dalfopristin, linezolid, and daptomycin. *Infect Dis Clin N Am* 18:651-2004
- Maertens J., Raad I., Sable C.: Multicenter, noncomparative study to evaluate safety and efficacy of caspofungin in adults with invasive aspergillosis refractory or intolerant to amphotericin, amphotericin B lipid formulations or azoles. ICCAC (abstract J-1103). Toronto, 2000
- Marchese A., Schito G.: The oxazolidinones as a new family of antimicrobial agents. *Clin Microbiol Infect* 7:(Suppl 4):66-2001
- Martin S., Kaye K.: Beta-lactam antibiotics: newer formulations and newer agents. *Infect Dis Clin N Am* 18:603-2004
- Masterton R., Kuti J., Turner P.: The OPTAMA programme: utilizing MYSTIC (2002) to predict critical pharmacodynamic target attainment against nosocomial pathogens in Europe. *J Antimicrob Chemother* 55:71-2005
- McKinnon P., Davis S.: Pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in the treatment of bacterial infectious diseases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 23:271-2004
- Mehrotra R., de Gaudio R., Palazzo M.: Antibiotic pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in critical illness. *Intensive Care Med* 30:2145-2004
- Merck & Co., Inc.: Cancidas. Informe para administración. 2001
- Micek S.: Alternatives to vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Clin Infect Dis* 45:S184-2007
- Mora-Duarte J., Betts R., Rotstein C.: Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 347:2020-2002
- Mouton R., Dudley M., Cars O.: Standardization of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) terminology for anti-infective drugs: an update. *J Antimicrob Chemoth* 55:601-2005
- Niederman M.: Appropriate use of antimicrobial agents: Challenges and strategies for improvement. *Crit Care Med* 31:608-2003
- Noskin G.: Tigecycline: a new glycylcycline for treatment of serious infections. *Clin Infect Dis* 41:(Suppl.5) S303-2005
- O'Donnell J., Gelone S.: The newer fluoroquinolones. *Infect Dis Clin N Am* 18:691-2004
- Ostrosky Zeichner L., Marr K., Rex J.: Amphotericin B: time for a new "gold standard". *Clin Infect Dis* 37:415-2003
- Pankey G., Sabath L.: Clinical relevance of bacteriostatic versus bactericidal mechanisms of action in the treatment of Gram positive bacterial infections. *Clin Infect Dis* 38:864-2004
- Patel S., Saravolatz L.: Monotherapy versus combination therapy. *Med Clin N Am* 90:1183-2006
- Pea F., Viale P., Furlanut M.: Antimicrobial therapy in critically ill patients. *Clin Pharmacokinet* 44:1009-2005

- Pinder M., Bellomo R., Lipman J.: Pharmacological principles of antibiotic prescription in the critically ill. *Anaesth Intensive Care* 30:134-2002
- Rybak M.: The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin. *Clin Infect Dis* 42:(Suppl 1):S35-2006
- Rybak M.: Pharmacodynamics: relation to antimicrobial resistance. *Amer J Med* 119 (6A):S37-2006
- Saravolatz L., Leggett J.: Gatifloxacin, gemifloxacin, and moxifloxacin: the role of 3 newer fluoroquinolones. *Clin Infect Dis* 37:1210-2003
- Scheld W.: Maintaining fluoroquinolone class efficacy: review of influencing factors. *Emerg Infect Dis* 9:1-2003
- Schentag J., Strenkoski L., Nix D.: Pharmacodynamic interactions of antibiotics alone and in combination. *Clin Infect Dis* 27:40-1998
- Schlossberg D.: Clinical approach to antibiotic failure. *Med Clin N Am* 90:1265-2006
- Sinha J., Barnes R.: Fungal infections in critical care: the appropriate use of antifungal agents. *Brit J Intensive Care* 89-Autumn 2003
- Soy D., Torres A.: Antibacterial dosage in intensive care unit patients based on pharmacokinetic/ pharmacodynamic principles. *Curr Opin Crit Care* 12:477-2006
- Steinbach W., Stevens D.: Review of newer antifungal and immunomodulatory strategies for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 37:(Suppl 3):S157-2003
- Stevens D.: The role of vancomycin in the treatment paradigm. *Clin Infect Dis* 42:(Suppl 1):S51-2006
- Thiim M., Friedman L.: Hepatotoxicity of antibiotics and antifungals. *Clin Liver Dis* 7:381-2003
- Trexler Hessen M., Kaye D.: Principles of use of antibacterial agents. *Infect Dis Clin N Am* 18:435-2004
- Trotman R., Williamson J., Shoemaker D.: Antibiotic dosing in critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy. *Clin Infect Dis* 41:1159-2005
- Turnidge J.: Pharmacodynamics and dosing of aminoglycosides. *Infect Dis Clin N Am* 17:503-2003
- Warkentin D., Ippoliti C., Bruton J.: Toxicity of single daily dose gentamicin in stem cell transplantation. *Bone Marrow Transpl* 24:57-1999
- Wong Beringer A., Jacobs R., Guglielmo B.: Lipid formulations of amphotericin B: clinical efficacy and toxicities. *Clin Infect Dis* 27:603-1998
- Wyncoll D., Bowry R., Giles L.: Antibiotics by continuous infusion: time for re-evaluation? En Vincent J.: Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine, Springer Berlin, 2002
- Zhanel G., Homenuik K., Nichol K.: The glycolcyclines: a comparative review with the tetracyclines. *Drugs* 64:63-2004

contra estafilococos y estreptococos pero que otros organismos como *Escherichia coli* eran resistentes. Poco tiempo después aparecieron los primeros reportes de estafilococos productores de penicilinasas y, actualmente la gran mayoría de los estafilococos que producen infección humana son resistentes a la penicilina. El término *resistencia* implica la capacidad de un microorganismo de seguir replicándose en presencia de un antimicrobiano específico. La determinación de la sensibilidad de las bacterias *in vitro* exige la definición de valores de corte dentro de cada especie y para cada antibiótico, los cuales a su vez dependen de las concentraciones que los mismos pueden alcanzar, los niveles máximos tolerables sin toxicidad, y el sitio de infección. Por otra parte, el fracaso clínico describe la falta de respuesta clínica en presencia de la administración adecuada de un antimicrobiano. La razón para el fracaso clínico puede incluir el desarrollo de resistencia antimicrobiana, pero otras causas tales como el deterioro inmunológico, la escasa biodisponibilidad de la droga o un acelerado metabolismo de la misma, pueden ser también responsables del fracaso del tratamiento.

Los antimicrobianos de uso clínico han sido desarrollados para inhibir sitios blanco específicos de las células procarióticas. Algunos ejemplos de sitios blanco incluyen la pared celular bacteriana, los ribosomas bacterianos y la ADN girasa. La resistencia refleja la capacidad de los microorganismos para evitar la actividad inhibitoria o letal de los agentes antimicrobianos. Es importante distinguir las distintas formas por las cuales un organismo puede evidenciar la resistencia.

La *resistencia intrínseca* caracteriza el tipo de resistencia que es un atributo inherente a una especie particular. Estos organismos carecen del sitio blanco susceptible a una droga o poseen una barrera natural que impide que el agente alcance dicho blanco. Algunos ejemplos incluyen la resistencia natural de las bacterias Gram negativas a la vancomicina debido a la incapacidad de la droga para penetrar la membrana externa de estos gérmenes, o la resistencia intrínseca de las proteínas de unión a penicilina (conocidas como PBP por sus siglas en inglés: *penicillin binding protein*) de los enterococos a los efectos de las cefalosporinas.

La *resistencia circunstancial* hace referencia a la diferencia entre los efectos *in vitro* e *in vivo* de los agentes antimicrobianos. Agentes que son activos en el laboratorio pueden no ser efectivos *in vivo* debido a la incapacidad de alcanzar el sitio de infección, tal es el caso de la imposibilidad de las cefalosporinas de primera generación para atravesar la barrera hematoencefálica. Como otro ejemplo, los aminoglucósidos pueden ser inactivados *in vivo* por factores locales como el pH bajo o la anaerobiosis, comunes en los abscesos infecciosos.

La *resistencia adquirida*, a la que se hará referencia en el presente capítulo, refleja un cambio verdadero en la composición genética de una bacteria. La resistencia adquirida puede desarrollarse como resultado de una mutación o por la adquisición de nuevos genes de resistencia.

Las mutaciones son cambios espontáneos únicos o múltiples en el ADN cromosómico de la bacteria, que ocurren a una frecuencia de alrededor de 10^{-9} a 10^{-5} por células, por ciclo de generación. Un ciclo de generación habitualmente se produce cada 20 minutos. Las mutaciones que causan resistencia son eventos que pueden ocurrir en presencia o no del antibiótico; una vez ocurrido, si el antibiótico en cuestión está presente, la/s célula/s bac-

CAPÍTULO 117

Resistencia bacteriana

DRES. ESTEBAN C. NANNINI Y CARLOS LOVESIO

INTRODUCCIÓN

La resistencia a los antibióticos se reconoce desde el inicio de la era de los agentes antimicrobianos. Cuando se introdujo la penicilina se sabía que era altamente activa

terianas en las que ha ocurrido la mutación tienen la capacidad de seguir multiplicándose y sobrepasar a las bacterias susceptibles. Para algunas drogas como la rifampicina, la tasa de mutaciones espontáneas es tan elevada que esta droga no debería utilizarse como monoterapia. Otros ejemplos de resistencia por mutaciones constituye la resistencia a estreptomycin y a fluoroquinolonas.

En cuanto a la adquisición de genes de resistencia, la misma puede ocurrir por fenómenos de conjugación, transducción o transformación, y es mediada por elementos genéticos generalmente extracromosómicos (aunque pueden incorporarse al cromosoma) transferibles y que se auto-repican llamados plásmidos, o por elementos genéticos especiales conocidos como transposones e integrones, que tienen la capacidad de integrarse tanto a los cromosomas como a los plásmidos, y se replican "junto" con estos (Murray). El desarrollo de tolerancia a una droga que previamente tenía actividad bactericida también debe considerarse como un tipo de resistencia adquirida, aun si el antibiótico todavía produce efecto inhibitorio, pero no letal, sobre el microorganismo.

ALCANCE DEL PROBLEMA

En los '80s los antibióticos eran tan efectivos para tratar infecciones que se llegó a pensar que se había ganado la batalla contra las mismas. Los siguientes años pudieron demostrar cuán desacertada era esa afirmación. La inexorable diseminación de la resistencia antimicrobiana es ahora un hecho preocupante de numerosas entidades a nivel mundial, incluyendo la Organización Mundial de la Salud. Indudablemente, la resistencia antimicrobiana ha sido alimentada por el uso inapropiado de antimicrobianos, especialmente aquellos dirigidos contra bacterias. Así, primero bacterias, luego hongos y parásitos, y finalmente virus, han sido capaces de evolucionar para sobrevivir desarrollando resistencia a agentes terapéuticos.

En los últimos 20 años se ha hecho evidente el aumento significativo del número de infecciones graves en los ambientes hospitalarios, lo que se ha asociado con un aumento concomitante de la resistencia bacteriana. En EE.UU, se ha informado una incidencia de más de 2.000.000 de infecciones nosocomiales por año, de las cuales el 50 al 60% serían producidas por cepas bacterianas resistentes a los antibióticos. Aproximadamente 250.000 infecciones son bacteriemias, contribuyendo o causando la muerte de más de 75.000 individuos por año, y un costo adicional de 5 a 10.000.000 de dólares.

La creciente y preocupante tasa de infecciones hospitalarias causadas por gérmenes resistentes en terapia intensiva se hace evidente en el último informe del siste-

ma de vigilancia de infecciones nosocomiales en EE.UU. (NNIS: National Nosocomial Infection Surveillance) (NNIS 2004). Según este informe y como se puede ver en la Tabla 117/1, la tasa de infección nosocomial causada por gérmenes resistentes en el año 2003 continuó aumentando para la mayoría de los gérmenes resistentes comparado con la tasa promedio de los cinco años previos; así enterococo vancomicino-resistente (EVR), *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente (EAMR), *Klebsiella pneumoniae* resistente a cefalosporinas de 3ª generación, y *Pseudomonas aeruginosa* resistente a imipenem, quinolonas y cefalosporinas de tercera generación, aumentaron un 12%, 11%, 47%, 15%, 9%, y 20% respectivamente (NNIS 2004).

Un estudio multinacional comprobó que dentro del espectro de distribución mundial de bacterias resistentes, América Latina tuvo las tasas más altas de *Klebsiella* spp. productora de β lactamasas de espectro extendido (BLEE) (36-47%) y de *P. aeruginosa* multi-resistente (19%) (Biedenbach y col.). Específicamente en Argentina, el análisis de estas BLEE en enterobacterias en hospitales públicos de Buenos Aires identificó a la enzima CTX-M-2 como la más frecuente, luego de PER-2 y SHV (Quinteros y col.), aunque esta distribución puede variar de hospital a hospital. Numerosos brotes de infecciones nosocomiales por *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE han sido reportados. En otro estudio internacional, el 43% de las bacteriemias nosocomiales causadas por cepas *K. pneumoniae* en pacientes en terapia intensiva eran productoras de BLEE (Paterson y col.). Después de realizar ajustes de variables, la administración previa de β lactámicos del grupo oximino (cefuroxima, cefotaxima, ceftriaxona, aztreonam) fueron asociadas a bacteriemias por estas cepas. Si bien en Argentina EVR no es un problema en la mayoría de los centros, se han descrito brotes epidémicos importantes de infecciones causadas por EVR, siendo en su mayoría cepas *Enterococcus faecium* portadores del gen *vanA* (Lopreto y colaboradores).

En el SENTRY Antimicrobial Surveillance Program Hospitals de 1997, la tasa de EAMR en 10 centros de América Latina (con el análisis de 600 cepas) fue el 29,2%, el 50% y el 31,6% para aislados de bacteriemias, neumonías, y heridas respectivamente. Del mismo estudio de vigilancia SENTRY, con datos del año 2002, se puede observar que las tasas de resistencia bacteriana en gérmenes gram-positivos (EAMR y EVR) son claramente superiores en América del Norte que en América Latina y Europa; sin embargo, la tasa de *Klebsiella* spp productora de BLEE y de *P. aeruginosa* multi-resistente (definida como resistente a ceftazidima, gentamicina, pi-

Tabla 117/1.- Promedio de la tasa de resistencia en unidades de terapia intensiva de EE.UU. en el año 2003 y el aumento de cada especie comparado con tasas de resistencia de cinco años previos (1998-2002).

Especie resistente	Promedio (aumento contra 5 años previos)
<i>Staphylococcus aureus</i> meticilino resistente	59,5% (11%)
<i>Staphylococcus no-aureus</i> meticilino-resistente	81,9% (1%)
Enterococo vancomicino-resistente	28,5% (12%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> R a quinolonas	29,5 (9%)
<i>P. aeruginosa</i> R a imipenem	21,1% (15%)
<i>P. aeruginosa</i> R a ceftazidima	31,9% (20%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> R a cef3	20,6% (47%)
<i>Enterobacter</i> spp. R a cef3	31,1% (-6%)
<i>Escherichia coli</i> R a cef3	5,8% (0%)

R: resistente; cef3: cefalosporinas de 3ª generación

Tabla 117/2.- Tasa (%) de resistencia de distintos patógenos aislados de hemocultivos en el año 2002 en centros participantes del estudio SENTRY en América del Norte, América Latina y Europa.

	América Latina	América del Norte	Europa
<i>Staphylococcus aureus</i> meticilino-resistente	35,3	39,1	28,5
Enterococo vancomicino-resistente	5,6	17,7	4,4
<i>Klebsiella</i> spp BLEE ³	35,8	4,9	17,3
<i>P. aeruginosa</i> multi-resistente ⁴	18,7	3	11,5

³BLEE: β lactamasa de espectro extendido. ⁴Resistente a ceftazidima, gentamicina, piperacilina, y ciprofloxacina.

peracilina y ciprofloxacina) predominan en América Latina (Biedenbach y col.) (Tabla 117/2). La preocupante tasa de resistencia en gérmenes Gram-negativos en América del Sur también se constata en el estudio MYSTIC (que incluye un número importante de cepas aisladas en Terapias Intensivas) donde entre el año 1997 y el 2003, el porcentaje de cepas productoras de BLEE en *E. coli*, *K. pneumoniae*, y *Proteus mirabilis* era del 18,1%, 51,9%, y 6,2%, respectivamente (Turner); similares patrones de resistencia se observaron en Europa del Este.

La creciente tasa de resistencia entre estos gérmenes gram-negativos en esta parte del mundo es realmente preocupante debido a la limitación de alternativas terapéuticas contra muchas de estas cepas. En Latinoamérica, en cepas de *P. aeruginosa* aisladas de múltiples sitios pero principalmente del tracto respiratorio inferior, la tasa de sensibilidad a múltiples antibióticos probados disminuyó de manera estadísticamente significativa entre el año 1997 y el 2001 (Tabla 117/3) (Andrade y colaboradores).

FACTORES DE RIESGO

La presión selectiva de los antibióticos sobre la flora microbiana se lleva a cabo en diferentes ecosistemas (Fig. 117/1).

Cuando se discuten las infecciones humanas producidas por bacterias resistentes a los antibióticos, es habitual que se consideren como entidades separadas las infecciones nosocomiales y las adquiridas en la comunidad. Aunque existen diferencias en las poblaciones de pacientes, el consumo de antibióticos y otros factores que pueden justificar esta división, es evidente que estos sistemas interactúan en forma estrecha. Esto es más cierto en la actualidad, en que muchos pacientes son dados de alta precozmente para completar sus tratamientos en forma domiciliaria o en geriátricos u otros centros de cuidados crónicos.

La administración no controlada de antibióticos a los animales, en particular como aditivos de la alimentación, también constituye un factor de riesgo significativo en la creación de un reservorio animal de bacterias resistentes. A partir de este reservorio, se pueden diseminar

cepas resistentes o genes de resistencia a los humanos a través de la cadena alimentaria, tal como se ha sugerido para enterococo vancomicino-resistente y *Campylobacter* resistente a fluoroquinolonas, a partir del empleo para refuerzo nutricional de animales para consumo del glicopéptido avoparcina y de fluoroquinolonas en distintas partes del mundo, respectivamente.

En los pacientes críticos, una serie de intervenciones médicas se asocian con un aumento significativo de la resistencia bacteriana (Fig. 117/2).

Luego de períodos variables de uso clínico, es habitual que se desarrolle resistencia bacteriana para cualquier antibiótico investigado. Sin embargo, el tiempo que requiere el desarrollo de esta resistencia, así como su extensión, son impredecibles, y para algunos gérmenes y algunos antibióticos, la misma solo recientemente se ha hecho evidente, tal el caso del *Streptococcus viridans*, del cual se han aislado en los últimos años algunas cepas resistentes a la penicilina en pacientes neutropénicos.

Algunas drogas pueden actuar como mejores selecto-

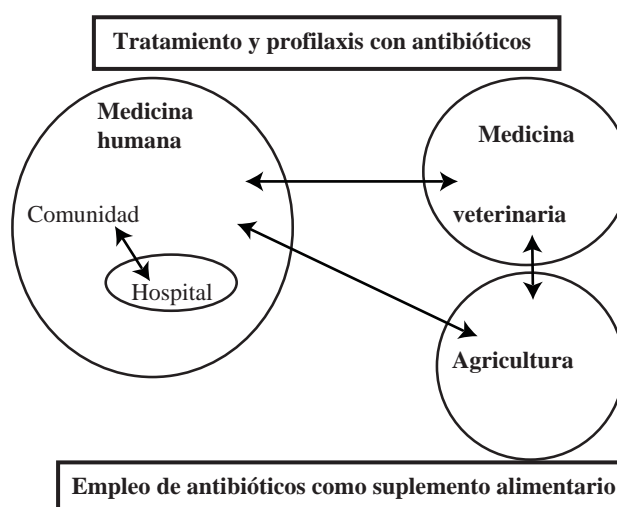


Fig. 117/1. Presión selectiva ejercida por los antibióticos en diferentes ecosistemas.

Tabla 117/3.- Evolución de la susceptibilidad a distintos antibióticos de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* en Latinoamérica (estudio SENTRY)

Antibióticos	Tasa (%) susceptible por año (número de cepas)		
	1997 (335)	2001 (407)	OR (IC 95%)*
Imipenem	77,1	62,2	2,07 (1,47-2,9)
Meropenem	83,0	64,4	2,7 (1,88-3,89)
Ceftazidima	66,6	56,3	1,39 (1,02-1,91)
Cefepima	66,2	54,8	1,53 (1,12-2,09)
Piperacilina/tazobactam	79,4	64,9	2,09 (1,48-2,96)
Ciprofloxacina	67,2	49,9	2,06 (1,51-2,81)
Amikacina	77,7	65,4	1,84 (1,31-2,59)

*OR (IC95%): Odds ratio (intervalo de confianza 95%)

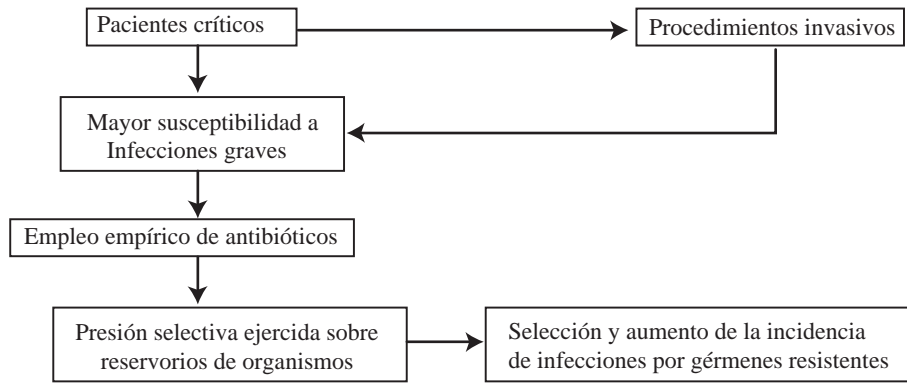


Fig. 117/2. Intervenciones médicas asociadas con el aumento de la resistencia bacteriana.

ras de resistencia que otras. La relación entre la presión selectiva creada por un antibiótico y el riesgo de emergencia de resistencia es compleja. Las diferencias entre varios antibióticos en este aspecto pueden ser explicadas por una serie de factores tales como su espectro antibacteriano, el impacto en la microflora humana normal, y las características farmacocinéticas y farmacodinámicas. La importancia de la selección de resistencia a nivel individual se analizó en un estudio sobre 3.000 episodios de infecciones neumocócicas invasivas en Toronto, en el cual se demostró que el uso previo de trimetoprima-sulfametoxazol, claritromicina, azitromicina y fluoroquinolonas era un factor de riesgo importante en la infección por una cepa de *Streptococcus pneumoniae* resistente a la misma clase de antibióticos, mientras que la relación entre el uso previo de penicilina y el aislamiento de una cepa resistente no fue tan claro (Vanderkooi y col.). Lo llamativo es que se observó que el uso previo de cualquier antibiótico se asociaba con la selección de cepas resistentes a agentes de otra clase de antibióticos. Esta co-selección fue especialmente observada con azitromicina, lo cual tendría que ver con la larga vida media de esta droga. Esta capacidad selectiva de los macrólidos en neumococos también fue analizada a nivel poblacional en Italia, donde tasas altas de resistencia a los macrólidos se asociaron con un mayor uso de los mismos en distintas áreas de ese país (Boccia y colaboradores).

En el ambiente hospitalario, así como en la comunidad, las malas condiciones de higiene (baja frecuencia de lavado de manos y alta carga laboral en trabajadores de salud) pueden facilitar la diseminación de resistencia bacteriana seleccionada por el empleo de antibióticos. La reducción de estos factores, así como la presencia de un sistema de control de infecciones en el hospital, contribuyen significativamente a disminuir la diseminación de la resistencia.

El desarrollo de resistencia bacteriana en una población determinada requiere una serie de etapas (Fig. 117/3). Primeramente, la bacteria debe generar un complejo genético que permita la expresión de resistencia al antibiótico, ya sea por mutación o por adquisición de genes de resistencia. Ello conduce a la alteración de la sensibilidad de la bacteria. Sin embargo, a fin de deprimir a la población bacteriana sensible y permitir el crecimiento de una población resistente, se debe ejercer una presión de selección apropiada en el medio por un antibiótico determinado. La resistencia a antibióticos le permite a la población de bacterias resistentes sobrevivir en un medio de presión selectiva antibiótica. Así, los lugares como

terapia intensiva donde hay una alta tasa de uso (y presión selectiva) de antibióticos y donde la diseminación de bacterias de persona a persona (transmisión horizontal) puede fácilmente ocurrir, suelen observarse altas tasas de resistencia antimicrobiana. En el caso que se suspenda la presión selectiva, la bacteria resistente podrá sobrevivir en el ecosistema específico, por ejemplo el tracto gastrointestinal o la mucosa de diferentes órganos. Desde este nicho ecológico, podrá luego diseminarse en el medio ambiente. Así, los factores claves para la emergencia de resistencia incluyen en general mutaciones en los genes bacterianos, el intercambio de genes de resistencia entre los microorganismos, la presión selectiva de antibióticos en los hospitales y en la comunidad, y finalmente la diseminación, a veces global, de cepas resistentes (clones).

La diseminación horizontal de resistencia antimicrobiana puede ocurrir en dos niveles: uno es la transmisión de genes de resistencia; esta transferencia ocurre a una alta frecuencia en el medio ambiente y puede involucrar a una variedad de distintas especies bacterianas, a su vez la contaminación del medio ambiente con antimicrobianos es probable que aumente la dispersión de estos genes de resistencia. El otro nivel incluye la diseminación de patógenos resistentes de un paciente a otro; este fenómeno conocido como *presión de colonización* indica que el riesgo para un paciente individual de ser colonizado por una cepa resistente es mayor cuando en la misma unidad (u hospital) hay otros pacientes colonizados o infectados con dicha cepa, lo cual ha sido descrito para EVR (Bonten y col.) y EAMR (Ferrer y col.), pero seguramente ocurre en otros microorganismos. Es en esta fase donde, depen-

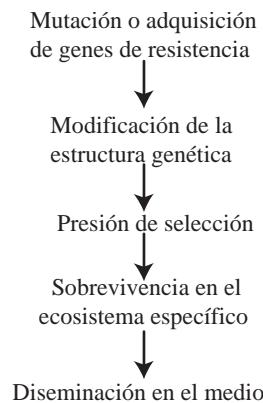


Fig. 117/3. Etapas específicas involucradas en el desarrollo de resistencia bacteriana.

diendo del patógeno y/o el grado de resistencia, se instituyen medidas hospitalarias de control de infecciones y cambios en la utilización de antibióticos. En general estas medidas son eficaces para controlar la diseminación de estas cepas resistentes.

Los factores de riesgo asociados a la presencia de microorganismos con determinado grado de resistencia son comunes a muchos de ellos y han sido descritos desde la emergencia de los mismos (Tabla 117/4).

Cuando emergieron cepas de enterococo resistente a ampicilina (principalmente en *E. faecium*) a fines de los 80s (Grayson y col.), se observó que la duración de la hospitalización, el uso previo de antibióticos, la adquisición de origen nosocomial, y una cirugía previa eran los factores de riesgo más importantes (Venditti y col.); asociaciones similares fueron descritas cuando se observó un aumento en la incidencia de infecciones por enterococo con alta resistencia a la gentamicina (Viagappan y col.). No es sorprendente que los factores de riesgo para enterococo resistente a la vancomicina sean similares, incluyendo empleo previo de antibióticos (vancomicina, cefalosporinas, ciprofloxacina, metronidazol, clindamicina, e imipenem), alto puntaje de APACHE II, días de antibióticos, tiempo de hospitalización total y en terapia intensiva, proximidad a alguien infectado o colonizado con EVR, haber sido atendido por una enfermera a cargo de un sujeto con EVR, antecedente de trauma o cirugía, insuficiencia renal, malignidad hematológica y trasplante de médula ósea. El uso de vancomicina y cefalosporinas de tercera generación ha sido correlacionado con una mayor colonización por EVR, lo cual generalmente precede la infección (Fridkin y col.). Sin embargo, como fue demostrado por Donskey y col., la concentración de ERV en materia fecal se ve altamente influenciada por el uso de antimicrobianos con actividad contra anaerobios, se cual fuera la clase de antibióticos, demostrando la importancia de la flora anaeróbica para evitar el sobrecreci-

miento de EVR en el tracto gastrointestinal.

Es interesante destacar las similitudes epidemiológicas entre EVR y *Clostridium difficile*, dado que muchos de los factores de riesgo son comunes a ambos gérmenes (tiempo de hospitalización, exposición a antibióticos de amplio espectro, severidad de enfermedad subyacente, contaminación del medio ambiente y de las manos de los trabajadores), haciendo que algunos sujetos puedan estar colonizados o infectados por ambos microorganismos. Por ello se ha estudiado como método eficiente de detección de portadores de ERV, el buscarlo en todas las muestras de materia fecal enviadas para detección de toxina de *C. difficile* (Leber y colaboradores).

En cuanto al EAMR adquirido en el hospital, los factores de riesgo típicamente descritos incluyen el uso previo de antibióticos, la hospitalización prolongada, la presencia de dispositivos vasculares y/o escaras, el antecedente de diabetes mellitus, enfermedad vascular periférica, insuficiencia renal, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, drogadicción endovenosa, y admisión a una unidad de terapia intensiva (Fong y col.). Hay pacientes que adquieren EAMR en la comunidad, aunque esta definición es un tanto confusa puesto que estos organismos pueden colonizar por meses o años después del alta hospitalaria, y tiende a persistir por más tiempo aún en ciertas poblaciones (drogadictos endovenosos, sujetos en hemodiálisis, etc.). De todas maneras, los factores de riesgo para la adquisición de EAMR de la comunidad incluyen hospitalización reciente, admisión de otro hospital, residencia en guarderías, uso de drogas intravenosas, uso previo de antibióticos, y enfermedades previas tales como patología cardiovascular o renal, diabetes, cáncer o enfermedades crónicas de la piel.

Fuera de estos grupos poblacionales especiales, desde fines de los 1990s se han comenzado a reportar infecciones ocasionadas por EAMR adquirido en la comunidad en ausencia de los factores de riesgo típicos para el

Tabla 117/4.- Factores de riesgo para la adquisición de gérmenes resistentes nosocomiales en general y en particular para algunos de ellos.

FACTOR DE RIESGO	COMENTARIOS
Tiempo de hospitalización	Aumenta las probabilidades de colonizarse por flora nosocomial
Exposición previa a antibióticos de amplio espectro	Presión selectiva que favorece el crecimiento de cepas resistentes
Internación previa en Terapia Intensiva	Mayor riesgo de colonización
Antecedentes de procedimientos invasivos, trauma o cirugía	Mayor riesgo de colonización y menor umbral para el paso de colonización a infección diseminada
Mayor severidad de enfermedad de base	
Presión colonizadora	Presencia de otros casos "cercaños" en la Unidad facilita la transmisión horizontal de gérmenes
Presencia de brote epidémico por cepa multiresistente	Aumenta las probabilidades de transmisión horizontal
MICROORGANISMOS MULTI-RESISTENTES	FACTORES DE RIESGO PARTICULARES
Enterococo resistente a vancomicina	Uso previo de vancomicina y agentes antianaerobios
<i>Staphylococcus aureus</i> meticilino-resistente	Diabetes / insuficiencia renal / VIH / drogadicción endovenosa / uso de quinolonas / AMR por tiempo prolongado
Enterobacterias productoras de β lactamasas de espectro extendido	Exposición a cefalosporinas de 3ª generación
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> multi-resistente	Antecedente de sinusitis nosocomial / AMR por tiempo prolongado / uso previo de quinolonas
<i>Acinetobacter</i> spp.	Estadía previa en UTI / AMR por tiempo prolongado
<i>Staphylococcus aureus</i> y bacilos Gram negativos productores de β lactamasas de espectro extendido	Empleo de fluoroquinolonas de primera generación durante tiempo prolongado

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana. UTI: Unidad de terapia intensiva. AMR: asistencia mecánica respiratoria.

aislamiento de estas cepas en sujetos sin contacto previo con el ambiente hospitalario. Estas cepas de EAMR se consideran genéticamente distintas a las cepas de EAMR adquiridos en forma nosocomial y, generalmente y por ahora, son sólo resistentes a β lactámicos (Weber). El origen de estas cepas es desconocido y no se descarta la transferencia horizontal del gen *mec* del EAMR nosocomial al SAMS de la comunidad.

Un problema creciente en las unidades de terapia intensiva de Argentina es la presencia de enterobacterias productoras de BLEE. Los factores de riesgo asociadas a las mismas se evaluaron en numerosos estudios, uno de los cuales fue prospectivo e internacional, observando que los episodios de bacteriemias por *K. pneumoniae* productoras de BLEE estuvieron significativamente asociados a la administración previa de β lactámicos conteniendo un grupo oximino (cefuroxima, cefotaxima, ceftiaxona, ceftazidima o aztreonam). En más del 70% de los hospitales participantes hubo evidencia genotípica de transferencia horizontal de estos microorganismos, remarcando la importancia de las medidas de control de infecciones para contener estas infecciones nosocomiales. En otros estudios los factores de riesgo para la adquisición de organismos con BLEE fueron los días en asistencia mecánica respiratoria, el uso previo de antibióticos, especialmente cefalosporinas de tercera generación, no siendo así para los β lactámicos con inhibidor de β lactamasas (Graffunder y colaboradores).

En cuanto a las infecciones por *P. aeruginosa* multi-resistente (definida como resistente a quinolonas, ceftazidima, imipenem, gentamicina y piperacilina) los factores de riesgo que aparecieron independientemente asociados a la misma fueron edad avanzada, infección por VIH, drogadicción endovenosa, y uso previo de quinolonas (Tacconelli y col.). Otro estudio reciente también describió que el antecedente de sinusitis, internación prolongada en terapia intensiva, mayor tiempo en asistencia respiratoria mecánica, o días de antibióticos previos estuvieron significativamente asociados a infecciones por *P. aeruginosa* multi-resistente. El uso previo de antibióticos de amplio espectro y la estadía en terapia intensiva son factores indispensables para padecer una infección por *Acinetobacter* spp. y otros bacilos gram negativos multi-resistentes como *Alcaligenes xylosoxidans* y *Agrobacterium* spp., entre otros. Certificando el desvío de selección descrito por Harris, Lee y col. encontraron que uno de los factores de riesgo para el desarrollo de infección por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenemes es justamente haber recibido alguno de estos antibióticos. Los factores de riesgo asociados a infección por *Stenotrophomonas maltophilia* en pacientes con cáncer fueron la severidad de la mucositis, la presencia de diarrea, el uso de metronidazol, el número promedio de antibióticos previos y el tiempo de hospitalización.

Es interesante reconocer los factores de riesgo para padecer una infección por un bacilo gram-negativo multi-resistente (al menos a tres clases de antibióticos) al momento de la admisión hospitalaria y no en pacientes previamente hospitalizados; un estudio prospectivo detectó que los mismos eran: edad \geq 65 años, exposición previa a antibióticos por más de 14 días, y residencia en un geriátrico o institución de salud cerrada.

El excesivo uso de antibióticos favorece el desarrollo de gérmenes resistentes en el hospital. Sin embargo, para un paciente individual, el riesgo de adquirir una cepa de

un germen resistente se incrementa si la proporción de otros pacientes con ese mismo organismo es mayor, fenómeno denominado "presión de colonización". Este fenómeno se ha aplicado a cepas de EVR, de EAMR, pero bien podría aplicarse a otros gérmenes multi-resistentes. Con este concepto, el aumento del número de pacientes colonizados o infectados por cepas resistentes provoca un aumento significativo en el riesgo de colonización o infección de pacientes nuevos admitidos a la unidad de terapia intensiva. Estas unidades, por la severidad de las enfermedades subyacentes y la presión antibiótica ejercida, son el escenario en donde los gérmenes resistentes son más comunes, pudiendo ocasionar un efecto en la mortalidad de los mismos. Además, desde terapia intensiva se distribuyen estas cepas al resto del hospital, y de allí a otros centros de salud. Es importante determinar y conocer el patrón local de susceptibilidades en una localidad o terapia intensiva determinada, puesto que esto modificará el esquema terapéutico a elegir cuando haya que iniciar un tratamiento empírico. Así, en lugares con alta tasa de resistencia a antibióticos, se tenderá a prescribir antibióticos de amplio espectro (y usualmente más caros). En ese sentido, un problema particularmente serio son las infecciones por cepas Gram-negativas productoras de BLEE en las cuales generalmente se requiere realizar tratamiento con carbapenemes (Paterson).

EFFECTOS SOBRE LA MORTALIDAD

Se han realizado numerosos estudios evaluando el costo, la morbilidad y la mortalidad en pacientes que padecen una infección por un germen resistente. En general, los gérmenes multi-resistentes sobreviven en medios de alta presión antibiótica como en terapia intensiva, donde a su vez se encuentra una población de pacientes que tiene comorbilidades importantes. Teniendo en cuenta estos factores, muchas veces resulta difícil evaluar el impacto de una infección causada por estos microorganismos en la mortalidad de estos pacientes. Además hay que tener en cuenta los siguientes factores al analizar la morbimortalidad de estas infecciones: 1) la diferente actividad intrínseca que pudieran tener los antibióticos utilizados en el tratamiento de las infecciones causadas por gérmenes sensibles y aquellos usados contra los gérmenes resistentes; 2) si el esquema antibiótico empírico inicial ejercía actividad contra los microorganismos resistentes; y 3) la falta de evidencia, en general, en modelos experimentales de la existencia de una mayor virulencia de una cepa resistente en comparación con una cepa sensible a determinado antibiótico.

En el caso de *S. aureus*, se ha estudiado exhaustivamente el impacto de las infecciones causadas por EAMR en la mortalidad. Uno de estos estudios ha observado un mayor costo hospitalario y mayor mortalidad a los 90 días en sujetos con infecciones de piel y partes blandas causadas por EAMR cuando se comparó con aquellos con infecciones causadas por *S. aureus* metilino-sensible (SAMS). Un meta-análisis de bacteriemias por *S. aureus* demostró también mayor mortalidad en aquellas causadas por cepas EAMR. Sin embargo, un estudio prospectivo más reciente no pudo corroborar la diferencia en mortalidad observada previamente. El efecto en la morbi-mortalidad de los pacientes con infecciones por EAMR no implica *per se* que estas cepas sean más virulentas que aquellas metilino-sensibles puesto que, como se describió más arriba, estos sujetos suelen tener

enfermedades subyacentes más graves y necesitan mayor cuidado por personal de salud (y quizás por ello también son colonizados más frecuentemente), y la eficacia de los glucopéptidos contra EAMR es menor que la de las penicilinas-resistentes a penicilinasas (y cefalosporinas de 1ª generación) contra SAMS. En definitiva, las consecuencias de la adquisición de EAMR en pacientes en terapia intensiva se ha asociado a una prolongación de la internación, a un aumento en el uso de antibióticos, y en las intervenciones invasivas, y un incremento significativo del costo hospitalario.

La determinación del efecto sobre morbi-mortalidad es aún más difícil en el caso de enterococo vancomicina-resistente (EVR) por haber diferencia entre las especies *Enterococcus faecium* y *Enterococcus faecalis*, en cuanto a la virulencia intrínseca y la tasa de resistencia a antibióticos. Diversos estudios han encontrado un aumento de la mortalidad cruda y atribuible en pacientes con infecciones por EVR en comparación con aquellos infectados por enterococos (misma especie) sensibles a la vancomicina. Sin embargo, estos estudios fueron realizados antes que estuvieran disponibles tratamientos antibióticos efectivos contra EVR. De hecho, estudios realizados posteriormente, en donde el porcentaje de pacientes recibiendo terapia efectiva era similar en ambos grupos, no encontraron diferencias significativas en cuanto a morbi-mortalidad. Así, la mayor mortalidad atribuible asociada a infecciones por EVR reportada en estudios iniciales, pudo haber estado relacionada, al menos en parte, a la falta de terapia antienterocócica efectiva. Un metaanálisis recientemente publicado documenta un aumento de la mortalidad en infecciones causadas por VRE.

El efecto de la antibioticoterapia sobre la evolución de estos pacientes es fundamental y debe enfatizarse. Por ejemplo, Kollef e Ibrahim encontraron una duplicación de la mortalidad de pacientes con neumonía asociada a respirador y de pacientes en Terapia Intensiva con bacteriemia cuando el tratamiento empírico inicial no era activo contra los gérmenes que luego se rescataban. Anteriormente se había demostrado que pacientes con peritonitis tratados inadecuadamente según cultivos iniciales

tenían significativamente mayor tasa de formación de abscesos y reoperación que los que habían recibido antibióticos activos contra los gérmenes aislados. Estudios sobre el uso de antibióticos para el tratamiento de bacteriemias por gérmenes gram-negativos productores de BLEE y el impacto sobre la mortalidad favorecen el uso de agentes distintos a las cefalosporinas, corroborando los datos de sensibilidad *in vitro*, aunque dependería de la patología de base que se esté tratando y la CIM del organismo a la cefalosporina. Es de destacar que en este estudio la demora en la iniciación de un tratamiento activo (con carbapenemes o quinolonas) no estuvo asociada a un aumento en la mortalidad. Sin embargo, otro estudio más reciente (Hyle y col.) con infecciones causadas por *K. pneumoniae* o *E. coli* productoras de BLEE demostró que la institución de un tratamiento empírico inapropiado se asoció a mayor mortalidad cuando el sitio de infección era no-urinario. Otro estudio sobre infecciones por *Proteus mirabilis* productor de BLEE observó una mayor mortalidad en este grupo cuando se lo comparó con otro grupo de infecciones por el mismo germen no productor de BLEE (Endimiani y colaboradores).

MECANISMOS DE RESISTENCIA

Las estrategias principales que emplean las bacterias para evitar la acción de los agentes antibacterianos se indican en la Tabla 117/5.

Dichas estrategias incluyen la limitación de la concentración intracelular del agente antimicrobiano por disminución del flujo o aumento del eflujo, la desnaturalización de la droga por enzimas que la inactivan en forma reversible o irreversible, la alteración del sitio blanco de modo que el agente no puede interferir con el mismo, y la eliminación del blanco conjuntamente con la creación de una nueva vía metabólica. Las bacterias pueden emplear o cambiar múltiples mecanismos contra un mismo agente o clase de agentes, o un mismo cambio puede resultar en el desarrollo de resistencia a varios agentes diferentes.

Cualquiera de los mecanismos precedentes está determinado por un cambio en la estructura genética de la bacteria. Existe una gran cantidad de genes de resistencia

Tabla 117/5. Mecanismos generales de resistencia a las drogas antimicrobianas.

Mecanismos de resistencia	Ejemplos específicos
<i>Disminución de la concentración intracelular</i>	
Aumento del eflujo	Tetraciclinas (Ej. tetA) Quinolonas (Ej. norA)
Disminución de la permeabilidad de la membrana externa	βlactámicos (Ej. OmpF) Quinolonas (Ej. OmpF)
Disminución del transporte en la membrana citoplasmática	Aminoglucósidos
<i>Inactivación enzimática de las drogas</i>	
	βlactámicos por βlactamasas Aminoglucósidos por enzimas de modificación Cloranfenicol por enzimas de inactivación
<i>Modificación de los sitios blanco</i>	
Cambios en los sitios blanco de ribosomas	Macrólidos, lincosaminas y estreptograminas (MLS _B) Estreptomina
Cambios en los sitios blanco de enzimas y precursores	βlactámicos (PBP) Quinolonas (ADN girasas y topoisomerasas IV) Rifamicinas (subunidad de la ARN polimerasa) Sulfas (dihidropteroato sintetasa) Glicopéptidos (VanA, B, C, D, E, G)
Producción en exceso del sitio blanco	Sulfas y trimetoprima Glicopéptidos (cepas VISA)

a los antibióticos en el medio, los cuales pueden ser adquiridos por una bacteria en particular por conjugación, transducción o transfección. Una vez adquiridos, estos genes pueden ser incorporados en el genoma bacteriano o ser transportados como elementos extracromosómicos llamados plásmidos. Sin embargo, cuando el antibiótico es eliminado del medio, la bacteria resistente pierde su ventaja de supervivencia en relación con los organismos susceptibles. Ello se asocia con la tendencia de los genes de resistencia a ser perdidos a través del tiempo, una vez que el antibiótico ha desaparecido.

MECANISMOS DE RESISTENCIA EN GÉRMESES HABITUALES

STAPHYLOCOCCUS AUREUS

Dentro de los gérmenes con resistencia a los antimicrobianos, el *S. aureus* es probablemente el que más preocupa debido a su virulencia intrínseca, su habilidad de producir múltiples infecciones, algunas que comprometen la vida, y su capacidad de adaptarse a diferentes condiciones ambientales. La mortalidad de la bacteriemia por *S. aureus* continúa

siendo del 20 al 40% a pesar de la disponibilidad de antimicrobianos efectivos. El *S. aureus* constituye en la actualidad la causa principal de infecciones nosocomiales, y a medida que más pacientes son tratados fuera del hospital, mayor es el riesgo de aparición de cepas resistentes en la comunidad. Es reconocido que a medida que se introducen nuevos antibióticos, el estafilococo desarrolla mecanismos eficientes para neutralizarlos (Tabla 117/6).

Resistencia a β lactámicos

La penicilina y otros antimicrobianos β lactámicos actúan uniéndose a enzimas denominadas proteínas de unión a penicilina (PBPs) que, en el estafilococo, median reacciones de transpeptidación y carboxipeptidación, importantes para la constitución del peptidoglicano de la pared bacteriana. La penicilina actúa provocando la disrupción de la síntesis del peptidoglicano, lo cual causa la eventual muerte y lisis de la bacteria.

Existen una serie de mecanismos que median la resistencia del *S. aureus* a los agentes β lactámicos. La producción de β lactamasas inactiva ciertos antimicrobianos susceptibles a través de la hidrólisis del anillo β lactámico. La resistencia a la meticilina o intrínseca se asocia con

Tabla 117/6.- Mecanismos de resistencia del *S. aureus* a los antimicrobianos.

Antibiótico	Gen de resistencia	Productos de los genes	Mecanismos(s) de resistencia	Localización
β lactámicos	1) <i>blaZ</i>	1) β lactamasas	1) hidrólisis enzimática del núcleo β lactámico	1) PI:Tn
	2) <i>mecA</i>	2)PBP2a	2) Afinidad reducida por PBP	2) C:SCCmec
Glicopéptidos	1) Desconocido (VISA)	1) Alteración del peptidoglicano	1) Atrapamiento de la vancomicina en la pared celular	1) C
	2)	2) D-Ala-D-Lac	2) Síntesis de dipéptidos con reducida afinidad por la vancomicina	2) PI:Tn
Quinolonas	1) <i>parC</i>	1) Componente ParC (o GrlA) de la topoisomerasa IV	1,2) Mutación en la región de resistencia a quinolona; reducida afinidad del complejo enzima-ADN por quinolonas	1) C
	2) <i>gyrA</i> o <i>Gyr B</i>	2) Componentes Gyr A o GyrB de la girasa		2) C
Aminoglucósidos	Enzimas de modificación	Acetiltransferasa, fosfotransferasa	Modificación del aminoglucósido	PI, PI:Tn
TMP-SMZ	1) Sulfonamida: <i>sula</i>	1) Dihidropteroato sintetasa	1) Superproducción de ácido p-amino-benzoico por la enzima	1) C
	2) TMP: <i>dfrB</i>	2) Dihidrofolato reductasa (DHFR)	2) Reducida afinidad por la DHFR	2) C
Oxazolidinonas	<i>rrn</i>	23S rRNA	Mutación en el dominio V del componente 23S rRNA del ribosoma 50S	C
Quinupristin-dalfopristin (Q-D)	1) Q: <i>ermA</i> , <i>ermB</i> , <i>ermC</i>	1) Metilasas ribosomales	1) Reducción de la unión a la subunidad 23S ribosomal	1) PI, C
	2)D: <i>vat</i> , <i>vatB</i>	2) Acetiltransferasas	2) Modificación enzimática del dalfopristin	2) PI

PI: plásmido; C: cromosoma, Tn: transposon

la producción de una PBP nueva denominada PBP2a que tiene una afinidad disminuida para la mayoría de los β lactámicos y cefalosporinas. La *resistencia borderline* para meticilina (cepas BORDA) es mediada por una serie de mecanismos, de los cuales el más frecuente sería la producción de una hiper β lactamasa.

Producción de β lactamasas. Las β lactamasas son enzimas que facilitan la hidrólisis del anillo cíclico de los derivados penicilínicos. Aproximadamente el 90% de las cepas de *S. aureus* producen estas enzimas, y hasta el 50% de las mismas son excretadas al medio que rodea a la bacteria. El producto hidrolizado carece de actividad antibacteriana. La resistencia se produce cuando la concentración del agente antimicrobiano activo disminuye por debajo de la CIM.

Las β lactamasas elaboradas por el *S. aureus* hidrolizan una amplia variedad de compuestos β lactámicos, incluidas las aminopenicilinas tales como la ampicilina, carboxipenicilinas como la carbenicilina y las ureidopenicilinas. En el *S. aureus* se han identificado cuatro variantes de β lactamasas (A, B, C y D) por su diferente tasa de hidrólisis a distintos antibióticos β lactámicos, y más recientemente por secuenciamiento del ADN del gen de la β lactamasa. La diferencia en la tasa de hidrólisis en los cuatro tipos de β lactámicos es importante puesto que por ejemplo, la β lactamasa tipo A tiene una tasa de hidrólisis para cefazolina 20 veces mayor que para la cefalotina.

En la actualidad, más del 90% de los aislamientos de estafilococos producen penicilinasas, independiente del contexto clínico. El gen para las β lactamasas es parte de un elemento transposable localizado en un plásmido grande, generalmente con genes adicionales de resistencia antimicrobiana (ej. gentamicina y eritromicina). La producción de β lactamasas en el estafilococo es codificada por un gen llamado *blaZ*, el que se encuentra bajo el control de dos genes adyacentes, uno antirrepresor denominado *blaR1* y uno represor denominado *blaI*. La interrupción de estos dos genes por la inserción de un transposoma elimina la función represora y resulta en la producción de una β lactamasa constitutiva.

Para evaluar la producción de β lactamasas, el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (ex National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)) recomienda la realización de tests de susceptibilidad en todos los aislamientos de estafilococos. Si se utiliza medición de CIM a penicilina, un valor entre 0,06 y 0,12 μ g/ml requiere la realización de un test de β lactamasa, generalmente con la cefalosporina cromogénica nitrocefina, para poder utilizar penicilina o sus derivados en el tratamiento de estas cepas.

Resistencia a meticilina (EAMR). La meticilina, introducida en el 1959, fue la primera penicilina semisintética resistente a las penicilinasas. Su introducción fue rápidamente seguida por informes de aislamientos meticilino-resistentes. A partir de allí, las cepas de EAMR se han asociado con la transmisión nosocomial. Se sabe que la colonización con EAMR predispone a la infección por el mismo germen durante la misma hospitalización. Los riesgos de colonización son elevados en los pacientes que han estado recientemente hospitalizados, que se encuentran en unidades de cuidado intensivo, que requieren procedimientos invasivos, tienen una larga estadía en el hospital, o ingresan a éste durante un brote de infección por EAMR. Recientemente se ha demostrado que los individuos colonizados con EAMR pueden ser portadores

del germen por un largo periodo de tiempo, hasta más de 40 meses. También es conocido que los pacientes que se recuperan de una infección invasiva por EAMR quedan más susceptibles a la reinfección. Manian y col. han demostrado que los factores de riesgo para el desarrollo de una infección postoperatoria con EAMR son la derivación al alta a una guardería, el empleo de antibióticos postoperatorios por más de un día, y la permanencia de drenajes quirúrgicos por más de un día. Cosgrove y col., por su parte, han comprobado que la bacteriemia debida a estafilococo aureus meticilino resistente se asocia con un aumento de la mortalidad en comparación con la bacteriemia por estafilococo aureus meticilino sensible. La diferencia ha sido atribuida a que se trata en general de pacientes más graves y ancianos, así como a la menor disponibilidad de antibióticos bactericidas para tratar estas infecciones, mas que al aumento de la virulencia de las cepas EAMR.

Muchos pacientes están colonizados con EAMR a partir de los primeros 5-7 días de estadía en la UTI. Estudios de patente genética realizados en hospitales con programas de control de infección activos revelan relativamente pocos ejemplos de propagación clonal, e indican que una minoría de estas infecciones se produce por transmisión cruzada entre los pacientes. En un pequeño subgrupo de pacientes con factores de riesgo, las infecciones subsecuentes con EAMR es probable que sigan a la colonización por el mismo germen. Es importante destacar que los procedimientos de control de infecciones sólo protegen a otros pacientes de adquirir EAMR a través de transmisión cruzada en el contexto de una propagación epidémica. Los procedimientos de control de infecciones están diseñados para prevenir la diseminación epidémica, pero no atacan la fuente de una población endémica de organismos. En muchas instituciones, en particular en las UTI, los EAMR son endémicos, haciendo que el EAMR constituya un problema de manejo de antibióticos debido a su génesis a partir de la presión selectiva ejercida por los antimicrobianos (Fig. 117/4).

A partir del año 1990, se ha informado un número creciente de casos de infección por EAMR provenientes de la comunidad en pacientes con o sin los factores de riesgo tradicionales para esta infección. Se han aislado dos tipos de EAMR provenientes de la comunidad: multiresistentes y no multiresistentes. Los primeros parecen haber sido transferidos desde hospitales o centros de salud por pacientes o trabajadores de la salud y se diseminan por contacto próximo; mientras que los segundos se han aislados de individuos que no han tenido contacto con ningún elemento del sistema sanitario. Estos últimos se consideran como verdaderos EAMR comunitarios (CA-MRSA), y se han identificado en pacientes tanto del medio rural como urbano.

Los EAMR adquiridos en la comunidad (CA-EAMR) se diferencian de los EAMR adquiridos en el hospital por su susceptibilidad a múltiples antibióticos no β lactámicos (clindamicina, trimetoprima-sulfametoxazol, cloranfenicol, fluoroquinolonas), relativamente mayor potencial patogénico (presencia de la leucocidina Pantón-Valentini capaz de producir necrosis tisular y destrucción leucocitaria, además de superantígenos tales como las enterotoxinas B y C), y mayor diversidad clonal. Producen en forma preferencial infecciones en piel y tejidos blandos, en particular en niños, y neumonías necrotizantes a posteriori de epidemias de influenza. El aumento de la ten-

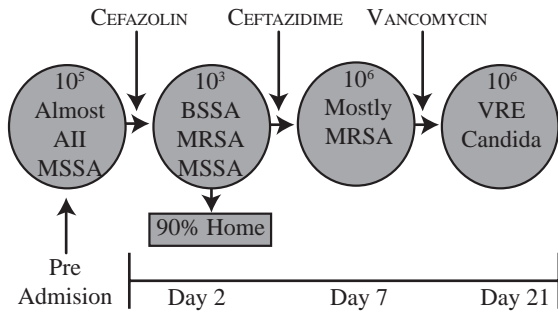


Fig. 117/4. Representación de los resultados de cultivar en forma seriada a un paciente colonizado con *Staphylococcus aureus*. La secuencia en el tiempo de eventos comienza antes de la hospitalización, cuando el paciente contiene en sus narinas 10^5 organismos, la mayoría de los cuales son estafilococos susceptibles a la meticilina (MSSA). La profilaxis quirúrgica con cefazolina hace que esta población se convierta en una mezcla heterogénea, a pesar de reducir el número total de organismos. La mayoría de los pacientes en esta situación son enviados a su domicilio luego de una corta estadía en el hospital, no existiendo cambios a largo tiempo en su flora, debido a que no existe una presión selectiva de antibióticos ulterior. El paciente que continúa en el hospital experimenta una serie de selecciones antimicrobianas, resultando inicialmente en el predominio de *S. aureus* multiresistente (MRSA), y luego, a partir del empleo de vancomicina, la selección de *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina y *S. aureus* susceptible borderline (cepas BORSA).

dencia de aparición de infecciones por CA-EAMR indica que estos gérmenes han comenzado a reemplazar a las cepas sensibles para establecerse como la flora natural final, al punto que en un estudio realizado en EE.UU. sobre 422 infecciones de piel y tejidos blandos inducidas por estafilococos, el 59% correspondían a CA-EAMR. Este escenario es similar al que ocurrió cuando el *S. aureus* productor de penicilinas reemplazó a su predecesor penicilino-sensible como miembro de la flora humana a partir del año 1940.

Los EAMR, tanto el *S. aureus* como los estafilococos coagulasa negativos, producen una proteína de unión a penicilina (PBP) única denominada PBP2' o 2a, proteína de 78 kDa. La proteína alterada PBP2a retiene una actividad de transpeptidasa efectiva, pero tiene una baja afinidad por los agentes β lactámicos. El gen que codifica esta nueva PBP se denomina *mecA*. El gen *mecA* es parte de un elemento genético móvil que se encuentra en todas las cepas EAMR. Katayama y col. demostraron que el *mecA* es parte de una isla genómica denominada *staphylococcal cassette chromosome mec* (*SCCmec*). Se han reconocido tres elementos *SCCmec* diferentes en los pacientes con EAMR nosocomiales (*SCCmec* I, II, III), variando en tamaño de 21 a 67 kb. En contraste con las numerosas cepas diferentes de *S. aureus* susceptibles a meticilina que causan infección, sólo un número limitado de clones son responsables de la diseminación epidémica del EAMR. Esta distinción refleja la restricción genética de la transferencia horizontal del elemento *mec* desde especies relacionadas de estafilococos hacia el *S. aureus*. La frecuencia de este evento de transferencia está sometida a debate, pero claramente es infrecuente.

La emergencia reciente de infecciones por EAMR adquiridas en la comunidad en diferentes países se aso-

cia con la detección de una forma distinta de *SCCmec*, correspondiente a los tipos IV y V. Este elemento, menor que los otros, parece ser más móvil genéticamente, y al presente no porta genes de resistencia adicionales. Parece ocurrir en un rango más diverso de cepas genéticas de EAMS, sugiriendo que existe una transferencia más heterogénea desde otras especies del germen. Ello se asociaría con un rápido incremento del reservorio de CA-EAMR. En EE.UU. los clones USA 300 y USA 400 se han asociado con mayor frecuencia a infecciones por EAMR adquiridas en la comunidad. Estos genotipos han demostrado tener el mismo patrón de resistencia y sensibilidad antibiótica, siendo el clon USA 300 el responsable de la mayor parte de las infecciones de piel y partes blandas por EAMR adquiridas en la comunidad.

Puesto que no existe un homólogo del *mecA* en las especies de estafilococos susceptibles a meticilina, se ha asumido que el *mecA* es adquirido de otras especies de estafilococos coagulasa-negativos. Couto y col. identificaron un gen *mecA* en el *Staphylococcus sciuri* con una homología del 88% en el nivel de aminoácidos con respecto al EAMR. La transducción del *mecA* del *S. sciuri* en un EAMS produce un aumento de la resistencia a la meticilina asociado con la presencia de la PBP2a. Robinson y col. han comprobado recientemente, utilizando un análisis de secuencia de multilocus, que las cepas virulentas, poseedoras de la leucocidina de Pantón-Valentine de CA-MRSA, son descendientes directos del clon de *S. aureus* resistente a la penicilina conocido como "phage type 80/81", que fue pandémico en los años 1950 y desapareció luego de la introducción de las penicilinas resistentes a las penicilinasas en los 1960.

La evidencia epidemiológica sugiere que un paso evolutivo importante de la susceptibilidad a la resistencia fenotípica es la de-represión del gen *mecA*. Dos genes regulatorios, llamados *mecRI* y *mecI*, que también se encuentran en el *SCCmec*, podrían participar en esta acción de de-represión. Se ha reconocido por otra parte, que la cantidad de PBP2a sintetizada por sí misma no establece el grado de expresión fenotípica de resistencia a la meticilina, requiriéndose la presencia de genes que sintetizan factores esenciales para la expresión de la resistencia (genes *fem*). Los productos de estos genes *fem* serían blancos potenciales para los antibióticos.

La expresión fenotípica de la resistencia a meticilina muestra una gran variabilidad, habiéndose dividido los aislamientos EAMR en cuatro grupos arbitrarios en función de la expresión de resistencia, desde formas heterogéneas a formas homogéneas. En los aislamientos homogéneos de EAMR, todas las bacterias son altamente resistentes a la meticilina, mientras que en poblaciones heterogéneas sólo una bacteria entre 10^4 a 10^7 , aunque todas tengan la PBP2a, expresa un alto nivel de resistencia a meticilina. En estas poblaciones heterogéneas, la cantidad de PBP2a producida no se correlaciona con los niveles de resistencia a la droga, sugiriendo que otros factores pueden intervenir para explicar la heterogeneidad de la expresión de la resistencia.

Las recomendaciones del CLSI para evaluar la resistencia a la meticilina en el estafilococo incluyen la realización de pruebas por método de difusión en disco sobre agar Mueller-Hinton. El compuesto a evaluar es la oxacilina; el inóculo se prepara directamente de una placa, y la incubación se realiza durante 24 horas a 35°C. Utilizando discos de 1 μ g de oxacilina, halos de ≥ 13 mm y ≤ 10 mm

son equivalentes a CIM <2 µg/ml y >4 µg/ml para susceptibilidad y resistencia en *S. aureus*, respectivamente. Debido a tener mayor sensibilidad para detectar EAMR, las últimas recomendaciones incluyen el uso de un disco de cefoxitina, considerándose sensible si el halo es ≥29 mm y resistente si es <29 mm.

El CLSI recomienda que todos los estafilococos resistentes a la meticilina, oxacilina o nafcilina sean reportados como resistentes a todas las penicilinas, cefalosporinas, carbapenemas, carbapenemes e inhibidores de βlactamasas, independientemente de la susceptibilidad aparente *in vitro*. En efecto, la resistencia a la meticilina conferida por el gen *mecA* resulta en una resistencia cruzada a todos los antibióticos βlactámicos, eliminando a todo el espectro como opción terapéutica.

En la Tabla 117/7 se indica la frecuencia de resistencia a la meticilina de cepas de *S. aureus* aisladas en el SENTRY Antimicrobial Surveillance Program Hospitals en 1997 en distintos países. Cabe destacar que si bien se ha sostenido que el EAMR es un germen hospitalario, en la actualidad hasta el 20% de las cepas de la comunidad son meticilino-resistentes, lo cual se atribuye a la presión selectiva ejercida por los antibióticos en la comunidad. Los factores de riesgo para la adquisición de una infección por estafilococo meticilino resistente de la comunidad incluyen hospitalización reciente, admisión de otro hospital, residencia en guarderías, uso de drogas intravenosas, uso previo de antibióticos, y enfermedades previas tales como patología cardiovascular o renal, diabetes, cáncer o enfermedades crónicas de la piel.

En nuestro país, según los informes del programa SIR, desde el año 1997 al 2003, la resistencia a meticilina en *S. aureus* intrahospitalario osciló entre 65% y 46%, y esta resistencia se asoció con resistencia simultánea a otros antibióticos (Soloaga y Faniglietti).

Resistencia borderline a meticilina (grupo BORSA). Recientemente se han reconocido aislamientos de estafilococos con CIM de 4 y 2 µg/ml de meticilina y oxacilina, respectivamente, valores cercanos a los límites de la susceptibilidad. Algunos son EAMR heterorresistentes, mientras que otros no producen PBP2a. Se han reconocido varios mecanismos que median esta resistencia. Algunos aislamientos hiperproducen βlactamasas. Esta cantidad aumentada de enzima rápidamente hidroliza a las bencilpenicilinas y pueden hidrolizar parcialmente a los antibióticos βlactámicos resistentes a las βlactamasas y a las cefalosporinas. La prevalencia de estas cepas *borderline* ha variado entre 0,9 y 12,5%. A diferencia de los aislamientos EAMR que producen PBP2a, las cepas *borderline* no se consideran resistentes a todos los otros βlactámicos.

Tolerancia. La tolerancia se define como una disociación entre la CIM y la CBM de un βlactámico. Los aislamientos no tolerantes tienen una relación CIM:CBM de menos o igual a 1:4, mientras que en las cepas tolerantes la relación es igual o mayor de 1:32. Se asume que el mecanismo de tolerancia reside en la incapacidad del an-

tibiótico βlactámico para activar las enzimas autolíticas presentes en la pared bacteriana. La relevancia clínica de la tolerancia es incierta.

Tratamiento. Moran y col. evaluaron la sensibilidad antibiótica de 320 cepas de CA-MRSA aislados de lesiones de piel y partes blandas, comprobando que la misma correspondía a trimetoprim-sulfametoxazole (100%), rifampicina (100%), clindamicina (95%), tetraciclina (92%), fluoroquinolonas (60%). A partir de estos datos, se han propuesto recomendaciones de tratamiento para los pacientes portadores de EAMR de la comunidad con resistencia exclusiva a βlactámicos. Las mismas incluyen trimetoprima-sulfametoxazol en dosis de 160 mg/800 mg dos veces por día, minociclina 100 mg cada 12 horas, doxiciclina 100 mg cada 12 horas o clindamicina 300-450 mg cada 6 horas. En pacientes con infecciones por EAMR hospitalarios, con multiresistencia, las drogas útiles son los glicopéptidos (vancomicina y teicoplanina), la linezolid, la daptomicina y el quinupristin-dalfopristin.

Resistencia a glicopéptidos

El aumento dramático en el empleo de vancomicina para tratar infecciones causadas por EAMR, estafilococos coagulasa-negativos, *Clostridium difficile* e infecciones por enterococos ha precedido la emergencia de estafilococos resistentes a la vancomicina.

En el año 1985 se describieron cepas de estafilococos coagulasa negativos resistentes a la teicoplanina (CIM>8 µg/ml) y susceptibles a la vancomicina (CIM<4 µg/ml). En el año 1987, se describieron cepas de *Staphylococcus haemolyticus* resistentes a la vancomicina. En 1996, se documenta la primera infección clínica por *S. aureus* con resistencia intermedia a glicopéptidos (GISA) o vancomicina (VISA). En el año 1997 fue informada la transmisión de cepas de *S. aureus* con resistencia heterogénea a la vancomicina en Japón (hetero-VRSA).

En EE.UU., el CLSI ha desarrollado guías para definir la susceptibilidad de los aislamientos de *S. aureus* (2007). Los aislamientos para los cuales la CIM para la vancomicina es ≤ 2 µg/ml son susceptibles, y los aislamientos para los cuales la CIM para vancomicina es de 4 a 8 µg/ml son de susceptibilidad intermedia (VISA). La resistencia se define por una CIM para la vancomicina de ≥ 16 µg/ml (VRSA). Los términos *S. aureus* glicopéptidos resistentes y *S. aureus* glicopéptidos intermedios se utilizan para hacer referencia a la resistencia a ambos glicopéptidos, vancomicina y teicoplanina. Todos los casos de resistencia a los glicopéptidos se producen en aislamientos concomitantemente resistentes a la meticilina.

En adición a los aislamientos de *S. aureus* que son identificados como VISA o VRSA, existen cepas que se refieren como "heterorresistentes". Estas cepas son susceptibles a la vancomicina (CIM 0,5-4 µg/ml); sin embargo, contienen subpoblaciones de organismos para las cuales la CIM de la vancomicina se encuentra en el rango intermedio. Estas subpoblaciones se hacen aparentes

Tabla 117/7. Incidencia de resistencia a meticilina de *S. aureus* en el estudio SENTRY en 1997

Región monitorizada (participantes/cepas)	Incidencia de resistencia por sitio de infección:			
	Sangre	Neumonía	Heridas	Tracto urinario
Estados Unidos (28/1956)	26,9	49,8	29,0	48,0
Canadá (8/682)	4,0	5,6	10,9	0,0
Latinoamérica (10/600)	29,2	50,0	31,6	0,0

cuando el aislamiento original es incubado en una placa conteniendo vancomicina, y se produce crecimiento bacteriano. El significado clínico de la heteroresistencia es un área de investigación activa, pero se supone que podrían ser el origen de las cepas resistentes. Han sido reportados algunos casos de falla terapéutica en pacientes infectados con cepas heteroresistentes, y en el modelo experimental de endocarditis, la respuesta a vancomicina fue significativamente afectada cuando fueron utilizadas cepas heteroresistentes.

La frecuencia de infecciones causadas por aislamientos VRSA parece ser extremadamente baja. Las características comunes de los casos documentados incluyen infección previa por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente, uso repetido y prolongado de vancomicina, diálisis, y mala respuesta clínica a la vancomicina. En Brasil se describió un brote en el que múltiples cepas VRSA y muchas cepas hetero-VRSA fueron identificados en un corto periodo de tiempo en una sala de guardia, sugiriendo que la resistencia puede ser transmitida dentro del hospital. Los gémenes del grupo VISA o GISA son susceptibles a la daptomicina, quinupristin/dalfopristin y linezolid, y en ocasiones también al trimetoprim/sulfametoxazol y a la rifampicina.

La adquisición de resistencia a vancomicina por el *S. aureus* es un fenómeno genético en múltiples pasos, pudiendo adquirirse la resistencia a través de distintas combinaciones de alteraciones genéticas. La más estudiada es la que afecta al locus donde se encuentran los genes regulatorios accesorios (*agr*). Se ha comprobado que el paso final en la adquisición de resistencia varía para las cepas VISA y VRSA. El factor primario que produce reducción de la susceptibilidad a la vancomicina en los aislamientos VISA corresponde al fenómeno de "engrosamiento de la pared celular". La vancomicina se une a los múltiples residuos D-Ala-D-Ala dentro de las láminas adicionales de peptidoglicano de la pared celular y nunca alcanza su sitio blanco en la membrana citoplasmática. Los mecanismos moleculares de estas alteraciones en la biosíntesis del peptidoglicano no se han explicado.

Informes recientes de infecciones causadas por cepas resistentes de *S. aureus* a vancomicina (VRSA) son de gran importancia debido a que reflejan tanto una resistencia completa como un mecanismo diferente para la diseminación. En contraste con la resistencia mediada cromosómicamente de las cepas VISA, las cepas VRSA adquieren resistencia por transferencia de conjugación con el operon *van A* del *Enterococcus faecalis*, abriendo la posibilidad de un modo más eficiente de diseminación de los genes de resistencia en las cepas de estafilococos. Estas cepas de VRSA demuestran una resistencia completa a la vancomicina, con CIM de ≥ 128 $\mu\text{g/ml}$. La resistencia en estos aislamientos es producida por cambio del péptido terminal de D-Ala-D-Lac en D-Ala-D-Ala. Estas cepas presentan ventajas ecológicas, y la resistencia de las mismas tanto a β lactámicos como a glicopéptidos incrementa la posibilidad que se conviertan rápidamente en cepas prevalentes.

Un problema adicional lo constituye el hecho que muchos laboratorios no cuentan con métodos adecuados para el reconocimiento y la confirmación de la presencia de estafilococos con distintos grados de resistencia a los glicopéptidos. Los test de rutina de susceptibilidad no detectan los hetero-VRSA.

Resistencia a aminoglucósidos

Los aminoglucósidos entran a las bacterias por una unión a la pared bacteriana independiente de energía y un transporte dependiente de energía a través de la membrana citoplasmática. El efecto antibacteriano es atribuido a la inhibición de la síntesis proteica, pero el mecanismo exacto es desconocido. En los estafilococos, la resistencia puede ser consecuencia de algunos de los siguientes hechos: 1) una mutación cromosómica que conduce a una alteración de la unión al ribosoma, 2) transporte inefectivo del antimicrobiano en la pared celular, y más frecuentemente 3) modificación enzimática del aminoglucósido por acetilación por aminoglucósido-acetiltransferasas, adenilación o fosforilación por enzimas específicas. Los aminoglucósidos modificados enzimáticamente no se unen a los ribosomas, y por lo tanto no inhiben la síntesis proteica.

Resistencia a quinolonas

La resistencia a quinolonas en el *S. aureus* emergió rápidamente, siendo más prominente entre las cepas meticilino-resistentes. Como resultado, la posibilidad de utilizar las fluoroquinolonas como agentes antiestafilocócicos se redujo dramáticamente. Las razones para la disparidad en la frecuencia de resistencia a las quinolonas entre las cepas EAMS y EAMR son inciertas. Un factor contribuyente probablemente sea la presión selectiva de los antibióticos, especialmente en el ámbito hospitalario, resultando en la selección y diseminación de las cepas más resistentes.

Los blancos primarios para la acción de las fluoroquinolonas son las topoisomerasas. Las topoisomerasas son enzimas bacterianas responsables de la síntesis del ADN bacteriano. Existen cuatro topoisomerasas, dos de las cuales son blanco de las fluoroquinolonas, la topoisomerasa II (ADN girasa) y la topoisomerasa IV (TOPO IV). La resistencia a las fluoroquinolonas se desarrolla como resultado de mutaciones cromosómicas espontáneas en los blancos del antibiótico, topoisomerasa IV o ADN girasa, o por la inducción de una bomba de eflujo a múltiples drogas.

La confluencia de una alta densidad bacteriana, la probable preexistencia de subpoblaciones resistentes, y la eventual limitada concentración de la droga en lugares de infección por estafilococos crea un ambiente que favorece la selección de mutantes resistentes. Cambios en los aminoácidos en regiones críticas del complejo ADN-enzima (*quinolone resistance-determining region* -QRDR-) reducen la afinidad de las quinolonas por los sitios blancos. Los sitios más comunes de mutaciones de resistencia son la subunidad ParC (GrlA en el *S. aureus*) de la topoisomerasa IV y la subunidad GyrA en la girasa. Las mutaciones en la topoisomerasa IV son las más críticas, puesto que esta es el blanco primario de la droga en el estafilococo. Si bien las mutaciones simples son suficientes para conferir resistencia clínica, para las fluoroquinolonas más activas parece necesaria la existencia de mutaciones adicionales.

Un mecanismo adicional de resistencia en el *S. aureus* es la inducción de la bomba de eflujo *NorA*. El aumento de la expresión de esta bomba en el *S. aureus* puede resultar en un nivel bajo de resistencia a quinolonas.

La resistencia documentada por el programa SIR durante los años 2000-2003 en *S. aureus* provenientes de

pacientes adultos y pediátricos fue de: rifampicina 22% y 21%, trimetoprim-sulfametoxazol 18% y 11%, minociclina 8% y 3,4%, respectivamente.

STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE

El *Streptococcus pneumoniae* es un importante patógeno en muchas infecciones respiratorias adquiridas en la comunidad, incluyendo la sinusitis bacteriana aguda, la otitis media aguda, la neumonía adquirida en la comunidad y las exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica, así como en infecciones más invasivas, tales como la meningitis y la bacteriemia. A partir del año 1967, en que se aisló un neumococo resistente tanto a penicilina (CIM 0,6 µg/mL) como a tetraciclina (CIM 5 µg/mL) de un paciente en Australia, el neumococo resistente se ha identificado en todo el mundo y en forma creciente, especialmente a partir de fines de 1980. La incidencia de resistencia a la penicilina en el neumococo alcanza a valores tan elevados como el 60% en algunos países de Latino América y el 80% en algunos países de Asia.

La diseminación mundial del neumococo resistente se relaciona con la presencia de pocos clones de alta resistencia, tales como los serotipos 6B, 19F y 23F, asociada a nuevas mutaciones (heterogéneas).

La emergencia global del neumococo resistente es muy probable que se haya producido como consecuencia de la selección de cepas mutantes resistentes y expansión clonal. Muchos estudios sugieren que este incremento es el resultado de una presión selectiva generada por el empleo de antimicrobianos. Consistente con este concepto, Campbell y Silberman hallaron que los factores de riesgo para la presencia de neumococo resistente incluyen hospitalización reciente, tratamiento previo con βlactámicos, residencia en una institución, extremos de edad (en particular menos de 6 años y más de 65 años), atención en un centro de cuidado de día, presencia de una enfermedad de base grave, abuso de alcohol, enfermedad pulmonar crónica, infección VIH o inmunosupresión.

Resistencia a penicilina

El CLSI (2002) considera que los puntos de corte para la CIM de la penicilina para el neumococo son de ≤ 0,06 µg/mL (susceptible), 0,12-1,0 µg/mL (intermedio) y ≥ 2,0 µg/mL (resistente). Los aislamientos clasificados como de resistencia intermedia o resistentes se consideran no susceptibles. Los valores precedentes son sin duda relevantes en pacientes con meningitis, lo que significa que los pacientes infectados con cepas resistentes según los valores citados habitualmente presentarán un fracaso terapéutico si son tratados con penicilina. En el caso de las infecciones respiratorias, en cambio, los valores citados no son predictivos de la evolución, ya que se obtienen resultados clínicos uniformemente favorables, aun en pacientes con cepas de sensibilidad intermedia o resistentes, excepto en pacientes con infección por virus VIH. Por ello, es que los puntos de corte para neumonía se han elevado, considerando cepas resistentes aquellas con una CIM ≥ 4,0 µg/mL.

Los puntos de corte con respecto a la neumonía para amoxicilina, con o sin clavulanato, son ≤ 2,0 µg/mL (susceptible), 4,0 µg/mL (intermedia), y ≥ 8,0 µg/mL (resistente). Los puntos de corte para las cefalosporinas individuales son variables, para el caso de la ceftriaxona y de la cefotaxima los valores reconocidos son de < 1 µg/mL (susceptible), 2 µg/mL (intermedia) y ≥ 4,0 µg/

mL (resistente). El cambio relativo en la CIM es constante independientemente del βlactámico; lo que difiere es la actividad intrínseca de varios βlactámicos sobre el *S. pneumoniae*. Agentes tales como la cefotaxima y la ceftriaxona son significativamente más activos que drogas tales como la cefazolina y el cefaclor, como resultado de lo cual sus respectivas CIM son más bajas.

Los antimicrobianos βlactámicos inhiben la síntesis de la pared bacteriana mediante su unión a las proteínas de unión a penicilina (PBPs), que son responsables del mantenimiento de la pared celular. La resistencia del *S. pneumoniae* a las penicilinas y otros βlactámicos se produce por varias mutaciones secuenciales de origen cromosómico de tres o cuatro de las cinco PBPs de alto peso molecular (1A, 1B, 2X y 3); el neumococo no produce βlactamasas. Es posible que el neumococo haya obtenido la resistencia a partir de genes provenientes del estreptococo viridans, en particular el *Streptococcus mitis* y el *Streptococcus oralis*; los determinantes luego se diseminaron por medio de transposones de neumococo a neumococo. Las alteraciones en las enzimas PBP conducen a una disminuida afinidad entre la PBP y la droga βlactámica.

Las cepas no susceptibles a la penicilina de *S. pneumoniae* presentan, en mayor o menor grado, resistencia cruzada con todos los antibióticos βlactámicos: carbenicilina, ticarcilina, aztreonam, y cefalosporinas de primera, segunda y tercera generación. En efecto, esta resistencia afecta a todos los antibióticos βlactámicos que tienen como blanco las PBP1 y PBP3 pero no afecta al imipenem y otros carbapenemes, que se unen preferentemente a las PBP2b. Como consecuencia, los carbapenemes son habitualmente los antibióticos βlactámicos más efectivos contra el *S. pneumoniae* penicilina resistente. En ocasiones, sin embargo, los neumococos con disminuida susceptibilidad a la penicilina y cefotaxima también son resistentes a los carbapenemes.

Resistencia a macrólidos

La resistencia del *S. pneumoniae* a los macrólidos y azólidos (claritromicina, eritromicina y azitromicina) ha aumentado a partir de fines del 1980. En el año 1999, el 20,4% de los neumococos en EE.UU. eran resistentes a los macrólidos *in vitro*. No existen ensayos prospectivos con respecto a la eficacia clínica de los macrólidos en el tratamiento de pacientes con infecciones causadas por neumococo con resistencia a macrólidos, y los datos existentes se derivan fundamentalmente del reporte de casos clínicos aislados de fracaso del tratamiento.

En 1996, el CLSI modificó los niveles de resistencia a la eritromicina de ≥ 1 a <4 µg/mL (intermedio) y ≥ 4,0 µg/mL (resistente) a 0,5 µg/mL (intermedio) y ≥ 1 µg/mL (resistente). Para el *S. pneumoniae*, la resistencia *in vitro* a la claritromicina es definida por una CIM ≥ 1 µg/mL; para la azitromicina, el punto de corte es ≥ 2 µg/mL. Se admite, por otra parte, que los niveles bajos de resistencia *in vitro* (< 8 µg/mL) no tendrían relevancia clínica para los nuevos agentes.

La resistencia a los macrólidos se produce primariamente por dos mecanismos: modificación del sitio blanco ribosomal (fenotipo MLS_B) o eflujo activo de la droga (fenotipo M) (Tabla 117/8). Los neumococos resistentes a la eritromicina por cualquier mecanismo también son resistentes a la azitromicina, claritromicina y roxitromicina. Es importante destacar que las modificaciones riboso-

Tabla 117/8.- Mecanismos de resistencia a los macrólidos en *Streptococcus pneumoniae*.

Modificación del sitio blanco ribosomal: fenotipo MLS _B
Gen de metilación del ribosoma de la eritromicina (<i>ermB</i>)
Mecanismo predominante en Europa y Sudáfrica
Puede ser transportado por cromosomas, plasmidos o transposones de conjugación
Confiere alta resistencia a la eritromicina
Confiere resistencia cruzada a macrólidos, lincosaminas y estreptograminas
Modificación de la bomba de eflujo: fenotipo M
Gen de eflujo de macrólidos (<i>mefE</i>)
Mecanismo predominante en EE.UU.
Cromosómico; puede ser transferido por conjugación
Niveles intermedios de resistencia a eritromicina
No afecta a los 16-macrólidos (josamicina), lincosaminas o estreptograminas
Mutaciones adicionales (no- <i>ermAB</i> , no- <i>mefE</i>): mutación en la proteína L ribosomal

males se asocian con resistencia a los macrólidos, lincosaminas (clindamicina) y estreptograminas, mientras que las mutantes por eflujo sólo afectan a los macrólidos.

Resistencia a quinolonas

La resistencia del neumococo a las quinolonas es relativamente baja, en general menor del 0,5%. Datos recientes de Canadá, España y Hong Kong sin embargo, hacen referencia a un aumento de la incidencia de resistencia del neumococo a la ciprofloxacina, con CIM $\geq 4,0$ $\mu\text{g/mL}$, lo cual se ha atribuido al amplio uso de esta droga en el tratamiento de las infecciones respiratorias en estos países. Se debe tener presente que las viejas quinolonas (ciprofloxacina y oxafloxacina) tienen mala actividad *in vitro* contra neumococo. La levofloxacina tiene una actividad mejor, y las nuevas quinolonas (gatifloxacina, gemifloxacina y moxifloxacina) son las más efectivas *in vitro*, teniendo además una mejor farmacodinamia para actuar contra *S. pneumoniae*. Se han identificado una serie de factores de riesgo que hacen posible que los pacientes se colonicen o infecten con neumococo resistente a las fluoroquinolonas, entre los que se incluyen edad por encima de los 64 años, historia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica y/o exposición previa a fluoroquinolonas.

Generalmente, las quinolonas inhiben la ADN girasa y la topoisomerasa IV, que modulan la síntesis del ADN, produciendo de tal modo la muerte celular. Los mecanismos por los cuales el neumococo desarrolla resistencia a las quinolonas incluyen una modificación del sitio blanco o la producción de un eflujo activo de la droga.

Las modificaciones en los sitios blanco incluyen dos mutaciones cromosómicas en la región de los genes que codifican las subunidades ParC y ParE de la topoisomerasa IV y las subunidades GyrA y GyrB de la ADN girasa. La resistencia se produce en una forma escalonada, con una primera modificación en un grupo de genes que produce un nivel bajo de resistencia y una segunda escalada de mutación en otro grupo, conduciendo a un nivel elevado de resistencia. Las nuevas quinolonas tienen una actividad aumentada contra la topoisomerasa IV y la ADN girasa, de modo tal que organismos con una mutación en la subunidad parC aún son susceptibles a la droga. Dentro de las nuevas quinolonas con actividad contra *S. pneumoniae*, la gemifloxacina es la que inhibe en forma más activa la topoisomerasa IV.

Un mecanismo de eflujo activo también está involucrado en la resistencia del neumococo a las quinolonas, resultando generalmente en un nivel bajo de resistencia. Este mecanismo es mediado probablemente por una proteína de eflujo propia del *S. pneumoniae*, la PmrA.

Resistencia a trimetoprin-sulfametoxazol

La resistencia del *S. pneumoniae* al trimetoprin-sulfametoxazol es atribuida a una resistencia al componente trimetoprin. Específicamente, las mutaciones en el gen de la dihidrofolato reductasa conducen a una reducida afinidad del trimetoprin por esta enzima blanco.

Resistencia a tetraciclinas

El mecanismo por el cual el *S. pneumoniae* desarrolla resistencia a la tetraciclina, así como a la doxiciclina y minociclina, es a través de una alteración en el gen *tetM*. Este gen codifica una proteína que protege al germen de la inhibición de la síntesis de una proteína ribosomal por parte del antibiótico. Es transportado en el mismo transposon que provee resistencia contra el trimetoprin-sulfametoxazol y el cloranfenicol.

Resistencia a múltiples drogas

Los neumococos resistentes a tres o más grupos separados de antibióticos se consideran multiresistentes. Las razones por las cuales el neumococo desarrolla resistencia simultánea a varias clases de antimicrobianos no están claras, pero ciertos determinantes de resistencia pueden ser transportados en forma conjunta en un mismo transposon.

En Sudáfrica se describieron neumococos con resistencia múltiple que involucran a las penicilinas, tetraciclinas, eritromicina, clindamicina, trimetoprin-sulfametoxazol y cloranfenicol. En la actualidad se han aislado neumococos con resistencia múltiple tanto en adultos como en niños prácticamente en todos los países del mundo. Aspa y col., en España, han comprobado que si la cepa de neumococo muestra disminuida susceptibilidad a la penicilina, en el 60,3% de los casos también mostrará disminuida susceptibilidad a la eritromicina, 88,5% a la cefuroxima, 73,4% al imipenem, 14,8% a la amoxicilina, 7,9% a la cefotaxima y 1,7% a la levofloxacina.

Consecuencias clínicas de la resistencia en pacientes con neumonía

Existe una razonable preocupación sobre el modo en que la resistencia a los antibióticos del neumococo influencia la mortalidad en pacientes con neumonía. En una revisión realizada por el grupo del CDC (Heffelfinger y col.), se hace referencia al hecho de que no existen evidencias de un aumento de la probabilidad de fracaso terapéutico en pacientes con neumonía causada por cepas de neumococo con CIM > 1 $\mu\text{g/mL}$ para penicilina. En cepas con valores de CIM de 2 a 4 $\mu\text{g/mL}$, algunos datos sugieren que no existe el riesgo de fracasos terapéuticos, mientras que otros apuntan a un aumento en la mortalidad o en la incidencia de complicaciones. Afortunadamente, las neumonías producidas por cepas con CIM > 4 $\mu\text{g/mL}$ son muy infrecuentes.

En una reciente revisión, se establece que existe un aumento del riesgo de fracaso terapéutico cuando se tratan neumonías con macrólidos, si el germen aislado presenta una CIM ≥ 4 $\mu\text{g/mL}$. La base molecular de la resistencia es irrelevante si la CIM está en el rango precitado. Los

antibióticos β lactámicos en alta dosis o las fluoroquinolonas con actividad aumentada contra patógenos Gram positivos constituyen las drogas de elección para el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad causada por neumococos resistentes.

ENTEROCOCOS

El enterococo es el tercer organismo más frecuentemente aislado en pacientes internados, siendo responsable de cerca del 12% de las infecciones nosocomiales. El enterococo es una causa común de infecciones urinarias nosocomiales, infecciones de heridas y bacteriemias. Los patógenos más frecuentes son el *Enterococcus faecalis* y el *E. faecium*. El enterococo forma parte normal de la flora humana gastrointestinal. Estos organismos sobreviven en las manos del personal del hospital y en fomites del ambiente hospitalario. Las cepas resistentes pueden persistir como parte de la flora gastrointestinal de los pacientes o del personal de salud. El aumento en la incidencia de infecciones nosocomiales producidas por enterococo, en particular *Enterococcus faecium*, es en parte debido a la gran variedad de mecanismos intrínsecos y adquiridos de resistencia, propios de estas especies.

Resistencia intrínseca

El enterococo tiene resistencia intrínseca a penicilinas semisintéticas-penicilinasas resistentes, cefalosporinas, bajos niveles de aminoglucósidos y de clindamicina, a quinupristina-dalfopristina (*E. faecalis*), a trimetoprima-sulfametoxazol (*in vivo*), y es sólo moderadamente susceptible a las fluoroquinolonas disponibles. La resistencia a vancomicina en *E. gallinarum* y *E. casseliflavus* es también intrínseca. La resistencia relativa del enterococo a β lactámicos es característica debido a la presencia de PBPs de baja afinidad por la penicilina. La CIM de penicilina para *E. faecalis* es generalmente entre 1 y 4 μ g/ml, aproximadamente 10 a 1.000 veces mayor que aquella para la mayoría de los estreptococos. La especie *E. faecium* es aún más resistente a β lactámicos con CIM de penicilina entre 8 y 32 μ g/ml, probablemente por mutaciones en la PBP con baja afinidad por β lactámicos. Ninguna de las cefalosporinas inhibe al enterococo lo suficiente como para ser usadas clínicamente, pudiendo producirse sobreinfecciones enterocócicas en pacientes que reciben estos antibióticos. Como con las penicilinas, los carbapenems son más activos contra *E. faecalis* que *E. faecium*. También es una característica del enterococo el bajo nivel de resistencia a clindamicina y a aminoglucósidos (4-64 μ g/ml para gentamicina y 32-500 μ g/ml para estreptomina), la cual parece estar relacionada con una limitada penetración celular.

Cepas de *E. faecium* habitualmente contienen un gene cromosómico, llamado *aac(6')II*, que codifica la enzima 6'-N-acetiltransferasa modificadora de aminoglucósidos, específica para esta especie.

Para la mayoría de los enterococos, la penicilina, la ampicilina, la vancomicina y la teicoplanina ejercen una actividad bacteriostática. Cuando se combina un aminoglucósido con agentes de pared celular como las penicilinas o vancomicina, se produce un marcado incremento de la penetración de aminoglucósidos generando un efecto sinérgico típico, convirtiendo la actividad bacteriostática en bactericida. La actividad bactericida es esencial cuando se tratan pacientes con endocarditis o meningitis, situaciones en las que se considera que el tratamiento

estándar es la combinación de un antibiótico que actúa sobre la pared celular, más un aminoglucósido.

Resistencia a macrólidos, lincosamidas y estreptograminas

El gen *ermB* (determinante de resistencia a eritromicina), comúnmente encontrado en cepas de enterococo codifica una enzima que produce la metilación de un residuo adenina específico en el ARN ribosomal 23S dentro de la subunidad ribosomal 50S, resultando en una reducida capacidad de unión a macrólidos, lincosamidas (clindamicina), y estreptograminas B (quinupristina), llamada resistencia MLS_B. Los macrólidos están también expuestos a una proteína de eflujo codificada por el gen *mef(A)* que expulsa estos antibióticos afuera de la célula. Otro gen, *vgb(A)*, responsable de la hidrólisis de estreptograminas B, ha sido también identificado en enterococo (cepas *E. faecium*). Por otra parte, las estreptograminas A pueden ser inactivadas por las acetiltransferasas codificadas por los genes *vat(D)* y *vat(E)*, también aislados en cepas *E. faecium*. La especie *E. faecalis* es naturalmente resistente a quinupristina-dalfopristina debido a la presencia de un gen intrínseco *lsa*, que codifica un transportador ABC que bombea afuera de la célula a lincosamidas y estreptograminas A (dalfopristina).

Resistencia a tetraciclinas y fluoroquinolonas

La resistencia a tetraciclina, encontrada en 60-80% de los enterococos, puede ser mediada por diferentes genes que codifican proteínas de eflujo, como ser *tet(K)* y *tet(L)*, o por otras, como *tet(M)*, *tet(O)*, y *tet(S)* (siendo *tet(M)* la más común) codificando proteínas citoplasmáticas que confieren protección ribosomal produciendo resistencia cruzada a todos los agentes de esta clase. La tigeiciclina, del grupo glicilciclinas, permanece activa frente a enterococos resistentes a minociclina y tetraciclina.

Las fluoroquinolonas son consideradas agentes con poca actividad contra enterococo. Aparentemente, la mayoría de los enterococos resistentes a fluoroquinolonas tienen mutaciones en los genes *gyrA* y *parC*, codificadas por subunidades de la ADN girasa y topoisomerasa IV, respectivamente.

Resistencia a alta carga de aminoglucósidos

Además del nivel intrínseco de resistencia a aminoglucósidos, numerosas cepas de enterococo tienen resistencia adquirida a alta carga de aminoglucósidos (CIM $\geq 2.000 \mu$ g/ml), lo que ocasiona resistencia al sinergismo entre los agentes de pared celular y el aminoglucósido. La resistencia a alta carga (RAC) de aminoglucósidos es más comúnmente determinada por la producción de una o más enzimas modificadoras de aminoglucósidos: fosfotransferasas (APH), nucleotidiltransferasas (ANT) y acetiltransferasas (AAC). Cepas de *E. faecalis* con RAC a gentamicina fueron reportadas por primera vez en 1979 y cepas con RAC a todos los aminoglucósidos en 1983. Estas cepas tienen ahora distribución mundial y han sido reportadas frecuentemente en los últimos años. Más del 90% de los enterococos con RAC a gentamicina contienen un plásmido con un gen que codifica una enzima bifuncional (2"-fosfotransferasa-6'-acetiltransferasa [APH(2")-AAC(6')], idéntico al gen descrito en estafilococos resistentes a gentamicina. Esta enzima produce resistencia a todos los aminoglucósidos disponibles actualmente, excepto estreptomina. Más recientemente se

han identificado otros genes como *aph(2'')Ib*, *aph(2'')-Ic*, y *aph(2'')-Id* codificando fosfotransferasas que confieren RAC a gentamicina y otros aminoglucósidos, pero no a todos ellos. Sin embargo, como la mayoría de las cepas con RAC a gentamicina posee la enzima bifuncional APH(2'')-AAC(6''), aún se recomienda realizar el chequeo usando concentraciones de alta carga sólo para gentamicina y estreptomina. Por otra parte, la RAC a estreptomina puede resultar de mutaciones en la subunidad ribosomal 30S o por modificación enzimática. Las cepas con resistencia ribosomal producen altas CIM para estreptomina (>32.000 µg/ml), mientras que la enzima ANT(6'') se asocia con una CIM entre 4.000 y 16.000 µg/ml.

Producción de βlactamasas y resistencia a penicilina por otros mecanismos

El primer enterococo productor de βlactamasas fue una cepa de *E. faecalis* aislado de un urocultivo en 1981 en EE.UU. Desde entonces se han reportado estas cepas en muchos otros países. El gen *blaZ* que codifica la βlactamasa en enterococo es idéntico a la βlactamasa tipo A encontrada en *S. aureus*. Como la cantidad de enzima producida por el enterococo es menor que la producida por el *S. aureus*, su presencia puede no ser detectada en el laboratorio a menos que se use un alto inóculo. Aunque estas cepas son raras, pueden causar brotes epidémicos e infecciones severas. Por esta razón, se considera conveniente evaluar en las cepas aisladas de pacientes con infecciones graves la producción de βlactamasas. Aunque ya se sabe que cepas de *E. faecium* son más resistentes a los βlactámicos que *E. faecalis*, cepas de *E. faecium* con mucho más alta CIM de penicilina (>64 µg/ml) han sido reportados en forma creciente. Los mecanismos que han sido implicados incluyen la sobreproducción de PBPs con baja afinidad por βlactámicos y/o mutaciones en la PBP que resultan en menor afinidad aún por los βlactámicos.

Resistencia a glicopéptidos

En los últimos años se ha producido una rápida emergencia de cepas de enterococos resistentes a la vancomicina (VRE). Las cepas VRE están establecidas en EE.UU. y Europa, pero son menos frecuentemente aisladas en Asia y Latino América. La prevalencia de VRE es baja en aislamientos de la comunidad en EE.UU., pero es notablemente elevada en Europa. Las cepas VRE se han aislado del alimento y de varias fuentes animales en Europa, y en un estudio de las heces en el 12% de individuos no hospitalizados. El uso previo de alimentos para animales conteniendo glicopéptidos puede explicar el aumento

de la prevalencia en algunas comunidades europeas. El aumento de la resistencia a glicopéptidos en EE.UU. siguió al aumento marcado en el empleo de vancomicina en muchos hospitales, como consecuencia del dramático incremento de las cepas meticilino-resistentes de *Staphylococcus aureus*.

El porcentaje de VRE aislados de unidades de terapia intensiva en EE.UU. se incrementó del 0,3% en 1989 al 23,9% en 1998, y al 27,5% en 2002. En la actualidad se acepta que entre el 20 y el 30% de las infecciones enterocócicas nosocomiales en ese país son resistentes a la vancomicina. En Argentina, el primer caso de infección por EVR se reportó en 1998 en una cepa de *E. faecium* (Marin, Mera y col.), y actualmente su presencia se ha constatado en numerosos centros del país.

La vancomicina y los otros glicopéptidos inhiben la síntesis de la pared bacteriana por unión al dipéptido terminal D-alanil-D-alanina (D-ala-D-ala) que forma parte de un pentapéptido precursor de la pared bacteriana. La base de la resistencia a la vancomicina es que la célula sintetiza un precursor con un terminal diferente, primariamente D-ala-D-lactato, al cual la vancomicina no se puede unir, y por tanto no puede inhibir la síntesis de la pared. El mecanismo de resistencia es más complejo, ya que no solamente requiere que se sintetice un precursor con un terminal alterado, sino que también es necesario que se suprima o se modifique la síntesis del terminal normal D-ala-D-ala.

El mecanismo genético de transmisión de resistencia consiste en un cluster de dos genes reguladores y cinco estructurales contenidos en un transposon generalmente contenido en un plasmido transmisible. Los fenotipos con resistencia VanA y VanB fueron descritos primeramente en *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*. Las cepas Van A, o clase A, son altamente resistentes a la vancomicina (CIM>64 µg/ml) y resistentes (CIM>16 µg/ml) a la teicoplanina. Las cepas Van B, o clase B, presentan resistencia a niveles más modestos de vancomicina (CIM entre 32 y 64 µg/ml) y permanecen susceptibles a la teicoplanina. Recientemente se han descrito otros tipos de resistencia. En la Tabla 117/9 se indican las características diferenciales de los distintos tipos de resistencia.

La resistencia a vancomicina debida al fenotipo *van A* es detectada por todos los métodos; mientras que la debida al fenotipo *van B* no siempre se detecta con el disco de vancomicina y los mejores resultados se han obtenido utilizando placas comerciales de BHI con 6 µg/ml de vancomicina o con tiras de E-test.

El impacto clínico más común de los VRE es la colonización intestinal, que no produce síntomas, pero que

Tabla 117/9.- Resistencia de los enterococos a los glicopéptidos.

Genotipo	Vancomicina CIM (µg/ml)	Teicoplanina CIM (µg/ml)	Expresión	Localización	Elemento de resistencia	Especies
van A	64-1.024	>16	Inducible	Plasmido	Transposón TN1546	<i>E. faecium</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>S. aureus</i>
van B	4-1.024	1	Inducible	Cromosoma	Transposón	<i>E. faecium</i> , <i>E. faecalis</i>
van C	2-32	<1	Constitutiva e inducible	Cromosoma	Desconocido	<i>E. gallinarum</i>
van D	64-256	4-32	Constitutiva e inducible	Cromosoma	Desconocido	<i>E. casseliflavus</i>
van E	16	0,5	Inducible	Cromosoma	Desconocido	
van G	16	0,5	Desconocida	Cromosoma	Desconocido	

puede persistir por largos periodos de tiempo y servir como un reservorio para la transmisión a otros pacientes. Ciertos pacientes colonizados con VRE están en riesgo de infección, incluyendo los pacientes hematológicos y oncológicos, aquellos en terapia intensiva y los recipientes de trasplante de órganos sólidos, especialmente abdominales.

El riesgo de colonización con VRE depende primero de la exposición al VRE, y segundo a la presencia de un huésped susceptible. Con respecto a la exposición a VRE, al menos en EE.UU. y en Latinoamérica, donde la presencia del VRE en la comunidad es rara, los factores más importantes son la proximidad con otros pacientes que están colonizados, especialmente aquellos con diarrea y los que portan un elevado número de VRE; y el tiempo de estadía en el hospital. Es importante destacar que cuando la proporción de pacientes colonizados con VRE es elevada, otros factores de riesgo pierden importancia. Cuando la proporción de pacientes colonizados es baja, adquieren importancia otros factores de riesgo. En este sentido, el aumento del riesgo para adquirir una colonización o infección con VRE se ha asociado con la exposición previa a vancomicina, cefalosporinas de tercera generación, especialmente ceftazidima o antianaeróbicos, o sea a la exposición global a antibióticos, más que a un antibiótico en particular; la severidad de la enfermedad de base, la presencia de inmunosupresión, de cirugía intraabdominal, la internación en terapia intensiva, unidad oncológica o renal y la duración de la hospitalización. Recientemente, la diarrea por *Clostridium difficile* se ha asociado con la adquisición de VRE. Los pacientes que presentan bacteriemia con VRE, habitualmente tienen un gran número de organismos en la materia fecal obtenida en forma concurrente.

El hallazgo de genes para la resistencia a la vancomicina en elementos conjugativos y transposables, plantea el riesgo de la posible transferencia de esta resistencia a otros organismos potencialmente más patogénicos. Tal situación ha sido comprobada por informes de transferencia experimental de resistencia a la vancomicina desde el enterococo al *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes* y *Strep. pyogenes*, y al hallazgo de estos genes en varias especies en la naturaleza. La transferencia de esta resistencia al estreptococo o al neumococo podría acarrear graves consecuencias comunitarias.

Tradicionalmente, la mayoría de las infecciones por enterococos se han atribuido a una fuente endógena dentro del paciente individual, pero en los últimos años se han descrito infecciones endémicas y epidémicas producidas por la transmisión de paciente a paciente, a través del contacto directo por las manos del personal o el equipo contaminado utilizado en el cuidado del paciente. La constante introducción y la subsecuente dispersión dentro de los hospitales de diferentes cepas de VRE a partir de pacientes transferidos desde otros servicios, más que la mutación de *novo* de los enterococos en un paciente en particular, podría ser una explicación de la extensa diversidad genética que se ha descrito entre distintas especies en un mismo instituto.

El empleo adecuado de la vancomicina (Tabla 117/10) es especialmente importante, debido a que el uso de esta droga ha aumentado dramáticamente en los últimos años, y la misma es uno de los factores de riesgo más importante para la colonización e infección por VRE. Las guías del CDC para prevenir la expansión de los VRE incluyen

recomendaciones para el uso prudente de la vancomicina, un programa de educación sobre los VRE para el personal hospitalario, el chequeo de rutina de todos los aislamientos de enterococo de sangre y fluidos estériles para establecer resistencia a vancomicina, la evaluación de todos los aislamientos de VRE y el uso apropiado de precauciones de aislamiento en los pacientes colonizados o infectados con estos gérmenes para prevenir la transmisión cruzada.

Presumiblemente, la mejor estrategia para prevenir la infección por VRE es evitar la colonización gastrointestinal. En el ámbito hospitalario, la prevención de la colonización VRE es posible por la adherencia a las precauciones de contacto, focalizadas en reducir la transmisión a los pacientes desde las manos del equipo de salud, ropas o equipos contaminados. Los pacientes son menos susceptibles a la colonización gastrointestinal si no son expuestos a agentes antimicrobianos especiales, tales como las cefalosporinas de tercera generación y los agentes con actividad antianaeróbica.

En un modelo murino, la vancomicina y los agentes antimicrobianos con potente actividad antianaeróbica (clindamicina, piperacilina/tazobactam, ticarcilina/clavulanato, metronidazol, ampicilina y ampicilina/sulbac-

Tabla 117/10. Recomendaciones para el uso de la vancomicina (Adaptado del CDC)

El uso de la vancomicina es apropiado o aceptable:	
1.	Para el tratamiento de infecciones serias causadas por microorganismos Gram positivos resistentes a los antibióticos β lactámicos
2.	Para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias Gram positivas en pacientes con alergia grave a los antibióticos β lactámicos
3.	Cuando una colitis asociada a antibióticos no responde al metronidazol o es severa como para comprometer la vida
4.	Para la profilaxis, tal lo recomendado por la American Heart Association, luego de ciertos procedimientos con alto riesgo de adquisición de endocarditis
5.	Para la profilaxis en procedimientos quirúrgicos mayores que involucran la implantación de materiales o dispositivos protésicos en instituciones que tienen una alta incidencia de infecciones causadas por EAMR o <i>S. epidermidis</i> meticilinorresistente. La vancomicina debe ser administrada inmediatamente antes de la cirugía y repetida si el procedimiento dura más de seis horas. La profilaxis no se debe extender más de dos días
No se debe utilizar la vancomicina para:	
1.	La profilaxis quirúrgica de rutina
2.	El tratamiento empírico de pacientes neutropénicos febriles, excepto que la evidencia indique que la infección del paciente es causada por bacterias Gram positivas y la prevalencia de infecciones por EAMR en el hospital sea elevada
3.	El tratamiento de un hemocultivo aislado para un estafilococo coagulasa negativo, si los otros cultivos tomados en el mismo momento son negativos
4.	Continuar un tratamiento empírico en pacientes cuyos cultivos son negativos para microorganismos Gram positivos resistentes a β lactámicos
5.	La profilaxis de infecciones o colonizaciones en catéteres venosos centrales o periféricos
6.	La decontaminación selectiva del tracto digestivo
7.	La erradicación de la colonización por EAMR
8.	El tratamiento inicial de la colitis asociada a antibióticos

tam) se asociaron con una persistente alta densidad de colonización intestinal con VRE, mientras que los agentes antimicrobianos que no tienen efecto antianaeróbico no lo hacen. Lo mismo se ha comprobado en humanos. Se debe tener presente, sin embargo, que los antibióticos solos no seleccionan para VRE, si la bacteria resistente no está efectivamente presente o si el paciente no entra en contacto con ella. El riesgo de adquisición nosocomial de VRE aumenta por la hospitalización prolongada así como por la proximidad con pacientes colonizados; cuidado por una enfermera que también controla pacientes colonizados por VRE; estadía prolongada en una UTI y hospitalización en una institución con una alta proporción de pacientes con colonización por VRE. La contaminación de objetos inanimados, tales como camas especializadas o termómetros rectales, también puede contribuir a la transmisión nosocomial, así como aquellos factores que aumentan la contaminación del medio ambiente o de la piel, tales como la diarrea.

En estudios realizados entre 1995 y 1997, la resistencia a la vancomicina se ha demostrado como un factor predictor independiente de muerte en la bacteremia enterocócica. Otros estudios, sin embargo, no han confirmado esta aseveración. Es controvertido si los VRE producen enfermedad más grave que las cepas vancomicina-susceptibles de enterococo. Se ha sugerido que la alta incidencia de mortalidad sería debida al hecho que los pacientes que desarrollan infección por VRE tienen un curso médico complicado y por lo tanto están en mayor riesgo de muerte, y que la colonización con VRE y la ulterior infección reflejarían la gravedad de la enfermedad y la hospitalización prolongada de estos individuos.

Antes de 1999, el arsenal terapéutico para las infecciones por VRE era limitado. A partir de 1999 se dispuso del quinupristin/dalfopristin para el tratamiento de las infecciones por *E.faecium* vancomicina resistente. Aunque esto significó un avance, la mayoría de las cepas de *Enterococcus faecalis* y muchos *Enterococcus* spp son intrínsecamente resistentes al quinupristin/dalfopristin. El linezolid, el primero de una nueva clase de agentes antimicrobianos, las oxazolidinonas, está disponible a partir del 2000. El linezolid puede ser administrado por vía oral o intravenosa, y es activo contra *E.faecium*, *E.faecalis*, *E.casseliflavus* y *E.gallinarum*. Un efecto colateral que puede limitar su empleo en ciertos pacientes es la trombocitopenia. Se debe tener presente que a partir del 2001 se han informado casos aislados de cepas de *E.faecium* con resistencia al linezolid, mediada por mutaciones G2567U o similares en el ribosoma 23S. La daptomicina tiene excelente actividad *in vitro* contra cepas vancomicina susceptible y resistentes de *E. faecium* y *E. faecalis*.

A la luz de las dificultades para tratar la infección por VRE, una alternativa es eliminar o suprimir los VRE del tracto gastrointestinal de los pacientes colonizados y con elevado riesgo de infección. La ramoplanina es un miembro de una nueva clase de antibióticos, los glicolipodepsíptidos. La ramoplanina bloquea la biosíntesis de la pared celular bacteriana interfiriendo con la producción del peptidoglicano por un mecanismo diferente al de los glicopéptidos. Es altamente activa *in vitro* contra los gérmenes Gram positivos y las bacterias anaerobias, incluyendo las especies de enterococo VRE. Un estudio en fase III se encuentra en la actualidad investigando su uso en la prevención de la bacteremia por VRE en pacientes

colonizados con VRE en EE.UU. La ramoplanina podría desempeñar un rol importante en una nueva estrategia de control de la infección por VRE.

BACILOS GRAM NEGATIVOS MULTIRRESISTENTES

Los microorganismos entéricos Gram negativos comenzaron a emerger como patógenos nosocomiales durante 1950 y 1960. En las décadas siguientes, las infecciones por Gram negativos hicieron necesaria la introducción de sucesivas clases de agentes β lactámicos de espectro extendido. El resultado de ello fue tanto la emergencia de cepas más resistentes de patógenos comunes como la *Klebsiella* y la *E.coli*, y la importancia creciente de organismos intrínsecamente más resistentes, tales como *E.cloacae*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Acinetobacter baumannii*.

A pesar de la elevada prevalencia de resistencia a los antibióticos en las bacterias Gram negativas que producen bacteriemia, las consecuencias clínicas de tal resistencia no son claras. En el estudio de Blot y col. se comprobó que la bacteriemia por gérmenes Gram negativos resistentes no se asocia con una mortalidad más elevada que la bacteriemia por gérmenes sensibles en los pacientes críticos. La bacteriemia por gérmenes resistentes se asocia con una estadía más prolongada en la UTI y en el hospital, pero esta mayor duración de internación depende de un periodo mayor de tiempo antes del inicio de la bacteriemia, mientras que la estadía en la UTI y en el hospital luego del inicio de la bacteriemia en los dos grupos de pacientes no difiere.

Resistencia a β lactámicos

Los antibióticos β lactámicos ejercen sus efectos antimicrobianos interfiriendo con la biosíntesis de la pared bacteriana en las bacterias susceptibles. Esto se produce por la unión de la droga en forma covalente a su sitio blanco, las proteínas de unión a penicilinas (PBPs). Estas PBPs son diversas enzimas involucradas en la síntesis de la pared bacteriana, y están fijadas a la membrana citoplasmática de la bacteria. La unión covalente del antibiótico a las PBPs interfiere con la síntesis de la pared bacteriana y en última instancia conduce a la muerte celular. Para alcanzar el blanco PBPs, los antibióticos β lactámicos deben penetrar a través de la membrana externa de las bacterias Gram negativas por poros proteicos llamados porinas, debido a que la naturaleza hidrofílica de estas drogas impide su pasaje a través de las porciones hidrofóbicas de la membrana externa. La resistencia a los β lactámicos se puede producir por uno de los siguientes mecanismos:

- 1) Una o más PBPs pueden cambiar, resultando en un blanco alterado con capacidad limitada o nula de unión al antibiótico.
- 2) Las porinas de la membrana externa pueden cambiar, resultando en una disminuida capacidad de la droga para penetrar a través de la membrana y alcanzar a las PBPs.
- 3) El organismo puede producir una o más β lactamasas que inactivan al antibiótico.

En los microorganismos Gram negativos, la interrelación entre dos o más de estos mecanismos juega un rol importante en la determinación de la resistencia.

Modificaciones de las PBPs. La resistencia a los antibióticos β lactámicos, debido a modificaciones en las PBPs, se produce por mutaciones en los genes cromosómicos que las codifican, o a través de la adquisición de

genes externos que codifican nuevas PBPs. Este mecanismo de resistencia es importante en los cocos Gram positivos, pero es mucho menos frecuente en las bacterias Gram negativas. Se ha descrito esta forma de resistencia en algunas especies de *Neisseriae* y raramente en el *Haemophilus influenzae*.

Cambios en la permeabilidad. Como ya se adelantó, los β lactámicos alcanzan sus sitios activos pasando a través de canales proteicos denominados porinas. Las alteraciones en estas porinas se asocian con una disminución de la capacidad de los antibióticos para entrar en la célula. Este mecanismo habitualmente conduce a una resistencia a múltiples antibióticos, ya que muchas drogas pueden compartir la misma porina. También puede ocurrir que un antibiótico tenga una porina específica, caso del imipenem en la *P. aeruginosa*, lo cual produce un tipo específico de resistencia. La impermeabilidad también contribuye a la resistencia al imipenem en *Enterobacter spp* y *Serratia spp*. En un estudio reciente, la prevalencia de bacterias Gram negativas deficientes en porinas para cefalosporinas fue del 6,4% para *Enterobacter aerogenes*, y aproximadamente 50% para las cepas multiresistentes del mismo germen.

Producción de β lactamasas. Las β lactamasas son el mayor mecanismo de defensa con que cuentan las bacterias Gram negativas contra los antibióticos β lactámicos. Las β lactamasas se dividen en dos grandes grupos: enzimas con un residuo serina en el sitio activo, similares a las proteínas de unión a penicilinas, de las cuales probablemente hayan evolucionado; y metaloenzimas con un ión zinc como cofactor y con una herencia separada.

Ambos grupos son ancestrales, estimándose que el grupo serina evolucionó con las bacterias desde hace más de dos billones de años.

Desde que los antibióticos β lactámicos fueron introducidos en el uso clínico, las β lactamasas evolucionaron con ellos. Los eventos iniciales comprendieron un aumento en su prevalencia en organismos en los cuales existían pero eran escasas, tales como el *Staphylococcus aureus*, y se diseminaron a organismos que previamente no las portaban, tales como el *Haemophilus influenzae* y la *Neisseria gonorrhoeae*. En los últimos 20 años, por su parte, se introdujeron antibióticos que eran resistentes a las β lactamasas comunes, incluyendo las cefalosporinas con una cadena lateral oximino (de tercera generación), las cefamicinas, los carbapenemes y el monobactam aztreonam. Las bacterias respondieron con una plétora de nuevas β lactamasas, incluyendo las β lactamasas de espectro extendido (BLEE), enzimas mediadas por plásmido AmpC, y las β lactamasas que hidrolizan carbapenemes (carbapenemasas) las que, con éxito variable, pueden conferir resistencia a todos los antibióticos precedentes. La producción de una cantidad necesaria de la enzima para afectar la eficacia del antibiótico depende en estos casos de la de-represión del gen que la induce, lo cual ha hecho que estas β lactamasas también se denominen cefalosporinasas cromosómicas de-reprimidas.

Se han descrito múltiples β lactamasas, y se han agrupado en distintas formas (Tabla 117/11). Una clasificación usual es en letras (A a D) propuesta por Ambler, otra en base a su estructura primaria (TEM, SHV, etc.). La nomenclatura no ha sido estandarizada, al punto que

Tabla 117/11. Clasificación y características de las β lactamasas (Jacoby G, y Muñoz-Price L. -2005-)

Clasificación de Ambler	Tipo de enzimas	Espectro	Inhibida por ácido clavulánico	Localización
A	β lactamasas de espectro restringido: TEM-1, TEM-2, SHV-1	Benzilpenicilina (penicilina G), aminopenicilinas (amoxicilina y ampicilina), carboxipenicilinas (carbenicilina, ticarciclina) ureidopenicilina (piperacilina) (cefalosporinas de espectro limitado (cefalotina, cefuroxima)	+++	Mediada por plasmidos y cromosomas
D	Familia OXA	Idem anterior más oxacilina, metilicina	+	
A	β lactamasas de espectro extendido: TEM-3 a TEM-29, TEM-42, TEM-43, TEM-51, SHV-2 a SHV-9, PER-1, CTX-M1, MEN-1, VEB-1, y TOHO-1	Sustratos del grupo anterior más oximino-cefalosporinas (cefotaxima, ceftazidima, ceftriazona) y monobactames	++++	Mediada por plasmidos
A	Familia CTX-M2	Idem anterior más cefepime	++++	Mediada por plasmidos
D	Familia OXA	Idem CTX-M	+	
C (AmpC)	ACC-1, ACT-1, CFE-1, CMY, DHA-1, DHA-2, familia FOX, familia LAT, MIR-1, MOX-1, MOX-2	Substratos del grupo BLEE más cefamicinas (cefotetan, cefoxitina y otras)	0	Mediadas por plasmidos
Carbapenemasa B	Familia IMP, familia VIM, GIM-1, SPM-1	Substratos del grupo BLEE más cefamicinas más carbapenemes	0	Mediadas por plasmidos
Carbapenemasa A	KPC-1, KPC-2, KPC-3	Substratos del grupo BLEE más cefamicinas más carbapenemes	+++	
Carbapenemasa D	OXA-23, OXA-24, OXA-25, OXA-26, OXA-27, OXA-40, OXA-48	Substratos del grupo BLEE más cefamicinas más carbapenemes	+	

el término TEM fue designado a partir del paciente (Temoneira) en que fue descubierta, el SHV denota una respuesta variable a los inhibidores sulfhidrilos, CTX a su habilidad para hidrolizar la cefotaxima, y así sucesivamente.

Al momento actual se han descubierto más de 70 grupos de BLEE, con más de 130 derivadas de la familia TEM, 40 de la familia SHV, 30 en la clase CTX-M y 15 derivadas del tipo OXA. Un sitio web mantiene una lista actualizada completa de todas las BLEE identificadas (http://www.lahey.org/studies/inc_webt.asp). Cada BLEE tiene sustituciones particulares de aminoácidos en los sitios activos de la enzima, afectando su punto isoeléctrico y la afinidad y actividad hidrolítica de la misma sobre los antibióticos β lactámicos.

Algunas β lactamasas son codificadas en forma característica por genes cromosómicos, mientras que otras son codificadas por plasmidos. Sin embargo, con el aumento de la movilidad del ADN bacteriano, los genes de β lactamasas que codifican enzimas específicas pueden hallarse en cualquier localización. En las bacterias Gram negativas, las β lactamasas inducibles son codificadas sólo por genes cromosómicos, mientras que las β lactamasas que se expresan en forma constitutiva pueden ser mediadas por cromosomas o por plasmidos.

Aunque las β lactamasas primitivas, tales como la TEM-1, TEM-2 y la SHV-1 que median la resistencia a la ampicilina y a otras penicilinas, son ubicuas en los gérmenes Gram negativos, tienen escasa actividad contra las cefamicinas y cefalosporinas de espectro extendido, y son inactivadas por los inhibidores de β lactamasas tales como el ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam.

En el laboratorio pueden crearse varias sustituciones de aminoácidos en varios sitios de las TEM-1 β lactamasas sin modificar su actividad. El cambio en el fenotipo de las β lactamasas produce un cambio en la configuración del sitio activo de la enzima, permitiendo su acceso a las oximino β lactamasas, convirtiéndola en una β lactamasa de espectro extendido (BLEE). Más de 130 enzimas TEM se han reconocido en la actualidad. Las TEM-10, TEM-12 y TEM 26 son las más comunes en América del Norte y del Sur.

Las SHV-1 comparten el 68% de sus aminoácidos con las TEM-1 y tienen una estructura general similar. Como en las TEM, las SHV con espectro extendido tienen varias sustituciones de aminoácidos en su sitio activo. Las BLEE tipo SHV son predominantes en cepas resistentes aisladas en Europa y América. Las SHV-5 y SHV-12 son las más comunes dentro de esta familia. En Francia, por su parte, un único clon epidémico (SHV-4) es responsable del 85% de los casos de resistencia a β lactamasas en terapia intensiva.

El grupo más común de BLEE no perteneciente a los grupos TEM o SHV son denominadas CTX-M, caracterizándose por tener mayor actividad contra cefotaxima que contra ceftazidima. Más de 40 CTX-M se conocen en la actualidad. Se debe tener en cuenta que en nuestro país las β lactamasas derivan de las familias CTX-M2 y PER-2, y menos frecuentemente de las SHV-2 y SHV-5, a diferencia de lo que ocurre en EE.UU., en que en general pertenecen a los grupos TEM (J.M.Casella).

Doce tipos de BLEE son derivadas de los grupos OXA-10, OXA-1 y OXA-2 por sustituciones de aminoácidos. Las mismas fueron halladas en especímenes de *P.aeruginosa* de Turquía y Francia. Muchos tipos OXA

son relativamente resistentes a la inhibición por ácido clavulánico. Algunas confieren resistencia predominantemente a la ceftazidima, pero la OXA 17 confiere mayor resistencia a la cefotaxima y al cefepime que a la ceftazidima.

Las AmpC β lactamasas, enzimas usualmente inducibles, son codificadas por genes cromosómicos en varios bacilos Gram negativos. Las mutaciones que aumentan su expresión son responsables de la amplia emergencia de resistencia a las cefalosporinas de amplio espectro en el *Enterobacter cloacae*. La enzima AmpC en la *E. coli* es pobremente expresada, y el gen AmpC se ha perdido en el cromosoma de *Klebsiella* y *Salmonella*. Han sido identificadas más de 20 β lactamasas AmpC como mediadas por plasmidos. En forma característica, las β lactamasas AmpC proveen resistencia a las cefamicinas así como a los oximino- β lactámicos, y son resistentes a la inhibición por ácido clavulánico.

En la actualidad, los agentes preferidos para el tratamiento de las infecciones graves causadas por gérmenes con BLEE son los carbapenemes. Estos antibióticos son altamente estables a la hidrólisis por β lactamasas, y la penetración a través de las porinas es facilitada por su tamaño y estructura. La susceptibilidad de la mayoría de las Enterobacteriaceae hace que en general sean útiles para el tratamiento de organismos multiresistentes. En los últimos años, sin embargo, se han hecho evidentes proporciones crecientes de bacterias también resistentes a los carbapenemes.

Las carbapenemasas son un grupo diverso de enzimas. Son infrecuentes pero deben ser consideradas por el hecho que confieren resistencia no sólo a los oximino-cefalosporinas y a las cefamicinas sino también a los carbapenemes. En la década de 1990 se han reconocido en Japón 17 variedades de carbapenemasas mediadas por plasmidos de tipo IMV, tanto en organismos Gram negativos como en *Pseudomonas* y *Acinetobacter*. Las enzimas IMP se han diseminado en forma lenta a otros continentes, incluyendo países de Europa, Canadá y Brasil.

Un segundo grupo de carbapenemasas, la familia VIM, fue descubierta en Italia en 1999 y en la actualidad incluye 10 miembros, que tienen una amplia distribución geográfica en Europa, Sud América y el Lejano Oriente. Por último, algunas β lactamasas tipo OXA tienen actividad de carbapenemasas, apareciendo en aislamientos clínicos que presentan mecanismos de resistencia adicionales tales como impermeabilidad o eflujo.

Los plasmidos son responsables de la diseminación de la mayoría de las nuevas β lactamasas, pero los genes que codifican estas enzimas también pueden estar localizados en cromosomas bacterianos. Los genes que codifican ciertas β lactamasas son transportados por transposones. Los genes de muchas de las nuevas β lactamasas se encuentran en integrones que además son portadores de resistencia a los aminoglucósidos, cloranfenicol, sulfonamidas, trimetoprim, tetraciclina y otros antimicrobianos, lo que limita la elección de terapéuticas alternativas. La frecuencia de resistencia a quinolonas también es elevada, lo que hace que al presente las drogas recomendadas para el tratamiento de infecciones producidas por estos gérmenes sean los carbapenemes, imipenem y meropenem.

A pesar de la amplia distribución universal de los antibióticos β lactámicos, la distribución de las enzimas responsables de la resistencia a las oximino-cefalosporinas

carbapenemes no es uniforme. Algunos hospitales en EE.UU. parecen no tener BLEE, mientras que en otros hospitales más del 40% de los aislamientos de *K. pneumoniae* son resistentes. Es más probable encontrar BLEE en cepas de *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* y *E. coli*, pero también han sido descritas en otros gérmenes entéricos Gram negativos y no fermentadores tales como *Acinetobacter baumannii*. La predilección de las BLEE por la *K. pneumoniae* refleja en parte el hecho de que esta bacteria puede sobrevivir más que otras en la piel y en las superficies, facilitando de tal modo la infección cruzada. En un estudio internacional reciente (Paterson y col.), el 30,8% de los episodios de bacteriemia nosocomial y el 43,5% de los episodios adquiridos en terapia intensiva debidos a *Klebsiella pneumoniae* fueron atribuidos a organismos productores de BLEE. En el momento actual se estima que en las unidades de terapia intensiva en la Argentina, producen BLEE el 60% de las cepas de *K. pneumoniae*, el 10% de las de *E. coli*, el 10% de las de *Proteus* y con menor frecuencia *Serratia* y *Enterobacter*. En un reporte reciente, por otra parte, se han aislado cepas de *Klebsiella* con al menos cinco genes diferentes de β lactamasas, la mayoría de los cuales son codificados por un único plásmido transferible.

Las BLEE pueden pasar inadvertidas en el laboratorio clínico si producen un aumento moderado de la resistencia. Para establecer la sensibilidad de estos gérmenes se recomienda realizar un test de susceptibilidad en presencia de inhibidores de β lactamasas, recomendándose en nuestro país la combinación cefotaxima-clavulánico. El punto de corte recomendado para establecer que una cepa es susceptible o resistente a cefotaxima ha sido descendido en 1999 de 8 a 2 μ g/ml. Si se evalúa sólo esta droga, muchas cepas de *K. pneumoniae* pueden ser consideradas susceptibles cuando en realidad hasta el 25% serán resistentes a nivel clínico. En efecto, a pesar de una aparente susceptibilidad, los pacientes con *K. pneumoniae* productora de BLEE fallan en su respuesta al tratamiento con oximino β lactámicos. La presencia de un halo de inhibición menor de 5 mm sugiere la presencia de BLEE, y en tal caso se requiere la realización de un test de confirmación cuantitativo.

Los estudios *in vitro* han mostrado que la concentración inhibitoria mínima de las cefalosporinas de tercera y cuarta generación contra Enterobacteriaceae productoras de BLEE se eleva varias veces cuando se utilizan inóculos altos en relación a inóculos estándares en los exámenes de susceptibilidad. Esto lleva a una situación en la cual los test *in vitro* indican que el aislamiento es susceptible a determinadas cefalosporinas, pero se produce un fallo clínico cuando estos agentes son utilizados. En un estudio de pacientes con bacteriemias por *K. pneumoniae* productoras de BLEE, el 54% de aquellos que recibieron tratamiento con una cefalosporina susceptible, determinada por métodos *in vitro*, experimentó fracaso clínico. Los datos actuales sugieren que una CIM de 8 μ g/ml se asocia universalmente con fracaso clínico, y que también se puede observar una alta incidencia de fracaso con CIM de 4 μ g/ml. Las recomendaciones actuales es que los laboratorios informen las cepas BLEE como resistentes a todas las penicilinas, cefalosporinas y aztreonam, independiente de los resultados *in vitro*.

Un hecho a destacar es que en EE.UU., en el año 1998 sólo el 32% de los laboratorios evaluaban la presencia de cepas productoras de BLEE, y de estos, el 83% utiliza-

ban métodos adecuados de reconocimiento y sólo el 17% utilizaban métodos para confirmar la presencia de estas enzimas. Tenover, en 1999, informó que el porcentaje de laboratorios que fracasaban en la detección de resistencia por BLEE o por genes Amp C oscilaba entre el 23,7% y el 31,6%. Estos problemas parecen persistir en la actualidad.

La diseminación mundial de las BLEE se produjo en paralelo con el aumento del consumo de las cefalosporinas de tercera generación. El rol de la presión de selección ejercido por el consumo de antibióticos, en especial el uso indiscriminado de cefalosporinas, se ha notado en numerosos brotes nosocomiales. Habitualmente estos brotes están limitados a unidades de terapia intensiva, y la adquisición de gérmenes con BLEE depende del tiempo de estadía en la unidad y del uso de procedimientos invasivos. Se han establecido múltiples factores asociados con infección producida por gérmenes BLEE además de la administración de antibióticos, incluyendo la presencia de catéteres arteriales o venosos, cirugía abdominal de emergencia, quemaduras extensas, presencia de tubos de gastrostomía, severidad de la enfermedad evaluada por APACHE, presencia de catéter urinario o de asistencia respiratoria mecánica. Se debe tener en cuenta que en ausencia de medidas de control de infecciones, los organismos productores de BLEE pasan horizontalmente de paciente a paciente.

Resistencia a aminoglucósidos

Existen tres mecanismos conocidos por los cuales las bacterias Gram negativas desarrollan resistencia a los aminoglucósidos.

La resistencia secundaria a una disminución de la captación del antimicrobiano puede ser intrínseca a la especie o adquirida por mutación cromosómica. La resistencia debida a una disminución de la captación generalmente confiere un nivel bajo y resistencia cruzada a todos los aminoglucósidos. La captación de aminoglucósidos es dependiente del potencial eléctrico de la célula, el cual es establecido por un sistema de transporte electrónico. Esto explica la relativa resistencia intrínseca de los organismos anaerobios deficientes en este sistema de transporte, y la disminuida susceptibilidad de anaerobios facultativos tales como enterococo, estreptococo y miembros de la familia Enterobacteriaceae cuando crecen en un medio anaerobio. Esto también explica por que la eficacia de los aminoglucósidos se reduce en el medio anaerobio y de bajo pH que existe en los abscesos. La resistencia adquirida a todos los aminoglucósidos en bacterias con una variedad de "deficiencias energéticas" también se debe, probablemente, a una disminuida captación.

Se ha demostrado que una mutación genética que resulta en alteraciones en la proteína ribosomal S12 determina una alta resistencia a la estreptomina. Esta resistencia se ha informado en aislamientos de *N. gonorrhoeae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* y *E. faecalis*. En las cepas resistentes de *M. tuberculosis*, se han demostrado alteraciones en el 16S rRNA y en la proteína ribosomal S12.

El mecanismo de resistencia más frecuente es debido a la acción de un plásmido R que media enzimas que inactivan a los aminoglucósidos. Han sido descritas al menos 12 enzimas de modificación, localizadas en el espacio periplasmático o más probablemente en el citoplasma, y que no son excretadas extracelularmente. Existen 3 acetiltransferasas, 4 adeniltransferasas y 5 fosfotransferasas.

En general, sólo las enzimas fosforilantes confieren un elevado nivel de resistencia. Habitualmente el nivel de resistencia es relativamente alto debido a que pocas moléculas no modificadas del antibiótico llegan a los ribosomas. La gentamicina y la tobramicina son susceptibles a la modificación por cinco o seis enzimas, mientras que la modificación enzimática de la amikacina sólo se produce por acetilación del grupo 6' amino. Por tanto, la mayoría de las Enterobacterias resistentes a gentamicina (>80%) y una gran proporción de cepas resistentes de *Pseudomonas* (25 a 85%) son sensibles a amikacina. No existen evidencias que el empleo rutinario de amikacina promueva resistencia a aminoglucósidos.

Los genes que codifican las enzimas modificadoras de aminoglucósidos generalmente son transportados en elementos genéticos móviles tales como los transposones o plásmidos autotransferibles que facilitan la transferencia horizontal entre diversos géneros. En adición, muchos de estos genes pueden localizarse en los llamados integrones que asisten en su diseminación. Los integrones consisten en un sitio de inserción y un gen de integración que codifican un sistema para la integración en un lugar específico de uno o más genes de resistencia. La capacidad de los integrones de adquirir múltiples determinantes de resistencia puede explicar parcialmente la aumentada prevalencia de cepas con resistencia múltiple a los aminoglucósidos.

Resistencia a fluoroquinolonas

El mecanismo más importante de resistencia de las enterobacterias a las quinolonas es la alteración de la DNA-girasa en la subunidad A o B, o la alteración de la topoisomerasa IV. En otras cepas mutantes, la alteración de las proteínas de la membrana externa es la responsable de la disminución de la concentración intracelular de las fluoroquinolonas. Esta disminución de la acumulación requiere de un mecanismo de eflujo activo del antibiótico. Las cepas con alto grado de resistencia a las quinolonas generalmente tienen alteraciones tanto en el blanco girasa como en la captación de la droga. Las alteraciones en las proteínas de la membrana externa pueden conferir resistencia a múltiples antibióticos tales como β lactámicos, quinolonas, cloranfenicol y tetraciclinas.

Ambos mecanismos de resistencia son causados por mutaciones cromosómicas. Más recientemente, ha emergido una resistencia mediada por plásmido en *K.pneumoniae* y en *E.coli*. El plásmido, pMG252, confiere resistencia a múltiples drogas y aumenta considerablemente la resistencia cuando es transferido a cepas deficientes en porinas de la membrana externa. El gen asociado con esta resistencia se ha denominado *qnr*.

De acuerdo con el informe del NNIS 2004, entre el 7,3 y el 8,2% de las cepas de *E. coli* aisladas en EE.UU., en terapia intensiva o en otras áreas del hospital, respectivamente, y un promedio del 3,6% de los pacientes ambulatorios presentan resistencia a las quinolonas. Se encuentran valores más altos de resistencia en cepas productoras de BLEE. Este problema se ha extendido considerablemente en nuestro país.

PSEUDOMONAS AERUGINOSA

La *P. aeruginosa* es responsable del 14% de las infecciones nosocomiales informadas por el NNIS System, y es la segunda entre los patógenos Gram negativos. Esta incidencia ha permanecido estable en el tiempo, siendo su

frecuencia particularmente alta en las unidades de terapia intensiva. La neumonía asociada a la asistencia respiratoria mecánica es la infección más prevalente ($\geq 25\%$), seguida en frecuencia por las infecciones de heridas, infecciones urinarias y bacteriemias. Las infecciones graves por *P. aeruginosa* son difíciles de curar y producen una elevada mortalidad. La mortalidad cruda y relacionada asociada con la neumonía asociada a la ventilación se ha informado próxima al 70 y 40%, respectivamente (Charre y colaboradores).

Las infecciones por *P. aeruginosa* en las unidades de terapia intensiva son el pico del iceberg; la verdadera carga bacteriana en este medio está representada por la incidencia de colonización. En general se detecta una colonización previa en los pacientes infectados. La colonización con *P. aeruginosa* puede ser detectada a la admisión a la unidad en una escasa proporción de pacientes, algunos de los cuales provienen de otras áreas del hospital y han recibido terapia antibiótica previa. El 15 al 25% de los pacientes se colonizan durante la estadía en la unidad, a partir de su flora endógena. La ruta de colonización en terapia intensiva en general no se conoce bien, pero es probable que se desarrolle una colonización endógena intestinal y respiratoria en pacientes portadores de inóculos muy bajos de este microorganismo en el momento de la admisión a UTI. La transmisión cruzada entre pacientes o a partir de una fuente ambiental exógena a través de los trabajadores del equipo de salud puede contribuir a mantener a la *P. aeruginosa* como endémica en la UTI. En definitiva, la colonización/infección endémica por *P. aeruginosa* es responsable de la mayoría de los casos detectados en terapia intensiva, y el empleo racional de antimicrobianos es la principal intervención destinada a reducir la incidencia de las mismas.

La *P. aeruginosa* muestra una resistencia intrínseca natural a muchos antibióticos, debido principalmente a que presenta β lactamasas AmpC inducibles y un sistema de bomba de eflujo que produce una resistencia mediada por impermeabilidad. Esto hace que el número de antimicrobianos con actividad efectiva contra *P. aeruginosa* sea limitado; incluye penicilinas y cefalosporinas antipseudomonadales, carbapenemes, fluoroquinolonas (especialmente ciprofloxacina) y aminoglucósidos. El cefepime, una cefalosporina de cuarta generación, tiene una afinidad menor por las β lactamasas que las cefalosporinas de tercera generación, penetra más efectivamente la membrana externa, y exhibe una mayor afinidad por ciertas PBP esenciales. El cefepime también exhibe una mayor actividad contra los organismos productores de AmpC que otras cefalosporinas.

Además de la resistencia intrínseca, el microorganismo presenta una alta habilidad para adquirir resistencia a través de mutaciones a diferentes antibióticos inicialmente activos. Las mutaciones de las topoisomerasas II y IV le confieren resistencia a las fluoroquinolonas más fácilmente que en otras enterobacteriaceas, debido a su susceptibilidad intrínseca pobre. La derepresión de β lactamasas inducibles cromosómicas reduce la susceptibilidad a penicilinas y cefalosporinas; el nivel de resistencia depende del grado de esta derepresión. La sobrerregulación de una bomba de eflujo por el sistema MexAB-OprM compromete a las fluoroquinolonas, penicilinas, cefalosporinas, y en cierta medida al meropenem, pero no al imipenem. La impermeabilidad mutacional es importante en la resistencia a carbapenemes. La pérdida de

la OprD, una porina que forma canales estrechos transmembrana, accesible a los carbapenemes pero no a otros β lactámicos, se asocia con la resistencia al imipenem y reducida susceptibilidad al meropenem. El OprD y otro sistema de eflujo, MexEF-OprN, son corregulados por el mismo gen *nfxC*; las mutantes *nfxC* tienen una forma sobrerregulada de MexEF-OprN y reducida de OprD con resistencia a las fluoroquinolonas, penicilinas, cefalosporinas, e imipenem, así como una reducida susceptibilidad al meropenem. Estas mutantes pueden ser seleccionadas por fluoroquinolonas pero no por carbapenemes. Esto ha llevado a Lister y Wolter a promover la asociación de levofloxacina con imipenem para prevenir la resistencia en cepas de *P. aeruginosa*, aun cuando estén presentes subpoblaciones resistentes a ambas drogas.

La *P. aeruginosa* también adquiere genes que codifican β lactamasas y varias enzimas modificadores de aminoglucósidos. Las β lactamasas más frecuentemente adquiridas están localizadas en plásmidos e hidrolizan a la piperacilina y a la ticarcilina. Por otra parte, ya están emergiendo β lactamasas que proveen mayor resistencia, tales como la PER-1, OXA-ESBL, e IMP y VIM metalo β lactamasas, y ya se han reportado brotes en áreas específicas. El espectro hidrolítico de estas enzimas incluye penicilinas, cefalosporinas, monobactames y en algunos casos, carbapenemes.

En definitiva, muy frecuentemente los pacientes infectados con *P. aeruginosa* son tratados con antibióticos que inicialmente muestran actividad clínica pero luego fracasan debido a la emergencia de subpoblaciones de mutantes altamente resistentes. Como ejemplo, durante el tratamiento de infecciones por *P. aeruginosa* con β lactámicos, puede emerger resistencia durante el curso de la terapéutica a través de la selección de mutantes que expresan altos niveles de cefalosporinas AmpC. Este fenómeno se ha observado en pacientes tratados con carbenicilina, ticarcilina, ticarcilina-clavulanato, piperacilina, aztreonam y cefalosporinas de espectro extendido, y se ha comprobado que se asocia con fracaso clínico en el 14 al 56% de los pacientes con infecciones por *P. aeruginosa*.

En el informe del sector europeo del programa SENTRY, incluyendo tanto infecciones comunitarias como adquiridas en el hospital, la susceptibilidad de la *P. aeruginosa* aislada en pacientes en terapia intensiva nunca alcanzó un nivel superior al 90% para ningún antibiótico. En la última evaluación realizada para el estudio SENTRY en nuestro país, se comprobó que la resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* alcanza al 25% para ceftazidima, 20% para imipenem, 10% para meropenem, 21% para ciprofloxacina y 6% para amikacina.

El hallazgo más interesante de las infecciones persistentes por *P. aeruginosa* en los pacientes con fibrosis quística es la selección de mutantes mucoides que producen el exopolisacárido alginato. Estas bacterias mutantes crecen dentro de un biofilm y sobreviven debido a que la matriz que las rodea las protege de la fagocitosis y de la actividad del complemento. La *P. aeruginosa* en el biofilm también es resistente a los antibióticos, incluyendo aminoglucósidos, β lactámicos, fluoroquinolonas y desinfectantes. Las causas del aumento de la resistencia en el biofilm son poco claras, pero se han atribuido al lento crecimiento, barreras de penetración, alta concentración de β lactamasas y otros factores. La *P. aeruginosa* también produce otros biofilms menos definidos, que son

esenciales en la colonización de los dispositivos intravasculares tales como los catéteres. El crecimiento dentro de los biofilms permite una gran diversidad genética, que por su parte, aumenta el potencial de resistencia contra los desinfectantes, antibióticos y el estrés ambiental. Un locus recientemente caracterizado dentro del genoma PAO1 de la *P. aeruginosa*, denominado *psl*, se comprobó que es responsable de la generación de la matriz de exopolisacárido necesaria para la formación del biofilm.

ESPECIES ACINETOBACTER

De acuerdo con la nueva clasificación, las dos especies más importantes por su frecuencia en UTI son el *A. baumannii* y el *A. calcoaceticus*. En las últimas dos décadas, el *A. baumannii* ha emergido como un importante patógeno nosocomial, y en distintos países del mundo se han informado brotes causados por este organismo, en particular en UTI. El *A. baumannii* adquiere multiresistencia con sorprendente velocidad y puede sobrevivir en la mayoría de las superficies, y estos factores justifican su capacidad de diseminarse y persistir en el ambiente hospitalario.

Debido a que el origen de estas infecciones es exógeno, su frecuencia varía ampliamente. Es prevalente en algunos hospitales con condiciones epidemiológicas específicas. El SENTRY Antimicrobial Surveillance Program informa la siguiente incidencia de infecciones por *Acinetobacter* en EE.UU-Canadá y Latino América: 1,1% y 4,4% para todas las bacteriemias, 2,2% y 4,5% para las infecciones de heridas, 2,6% y 9,3% para las infecciones respiratorias, y 0,7% y 2% para las infecciones urinarias. Se han descrito grandes brotes de infecciones por *Acinetobacter* en distintos países, incluyendo la Argentina.

Las principales condiciones predisponentes para la adquisición de *A. baumannii* son la severidad de la enfermedad, el tiempo de estadía en terapia intensiva, los días con procedimientos invasivos, y en forma uniforme, la administración previa de antibióticos. La colonización previa es una condición indispensable para el desarrollo de infección.

El *Acinetobacter* tiene baja virulencia, pero la mortalidad cruda de los pacientes con estas infecciones es muy alta (40 a 50%). Algunos autores han informado una mortalidad elevada asociada con la neumonía nosocomial o la bacteriemia debida a *A. baumannii*, aunque la mortalidad atribuible es extremadamente difícil de ser establecida. Estas infecciones ocurren en pacientes muy graves en terapia intensiva, sometidos a múltiples procedimientos invasivos, empleo de antibióticos, nutrición parenteral y asistencia respiratoria, lo que hace que sea difícil establecer si mueren por la infección o con la infección.

El *Acinetobacter* es un género que originalmente presenta resistencia innata a los antibióticos en la naturaleza, y además tiene una gran capacidad de desarrollar resistencia en forma extremadamente rápida, probablemente como consecuencia de su larga exposición evolutiva a los organismos productores de antibióticos en el suelo. Este atributo distingue al *Acinetobacter* de las bacterias más tradicionales, que parecen requerir más tiempo para adquirir mecanismos de resistencia efectivos en respuesta a su exposición a los antibióticos.

Se considera que el principal mecanismo de la resistencia innata es una marcada impermeabilidad a los antibióticos a través de la membrana externa; sin embargo, un sistema de bomba de eflujo podría contribuir a esta

escasa acumulación de antibióticos en el interior de la célula y a la resistencia natural. En adición a estos mecanismos, β lactamasas plasmídicas tipo TEM y tipo OXA, presentes en el 25 al 35% de estas cepas, y en particular el aumento de la producción de β lactamasas cromosómicas AmpC, prevalentes en el 80 al 90% de las cepas, desempeñan un rol importante en la resistencia a los antibióticos β lactámicos. Enzimas de modificación están involucradas en la resistencia a aminoglucósidos, y mutaciones en la *gyrA* y *parC* topoisomerasas en la resistencia a las fluoroquinolonas. La resistencia a los carbapenemes es conferida por múltiples mecanismos diferentes, incluyendo la producción de carbapenemasas del tipo IMP y VIM, producción de β lactamasas tipo OXA, reducción de la captación celular, mutaciones del blanco y alteraciones en las PBP.

En las últimas dos décadas, el *A. baumannii* ha exhibido una de las patentes más alarmantes de resistencia antimicrobiana, que incluye prácticamente todos los antibióticos disponibles. Las patentes de resistencia varían de acuerdo a distintas localidades geográficas, y debe ser tenida en cuenta la frecuente diseminación clonal de estos microorganismos, que puede influenciar los resultados de susceptibilidad. En la actualidad, la mayoría de las cepas aisladas en los hospitales de Europa y Latino América son resistentes a los β lactámicos, aminoglucósidos y fluoroquinolonas. Es altamente preocupante la resistencia creciente a carbapenemes, la última alternativa antibiótica reconocida. Ariza y col., del hospital Bellvitge de Barcelona, informan que el 80% de las cepas de *A. baumannii* en la UTI del hospital son sólo sensibles a las polimixinas.

La susceptibilidad del *A. baumannii* a los agentes antimicrobianos es considerablemente diferente en distintos países, en distintos centros y aun en distintas unidades de un determinado hospital. Estas diferencias pueden reflejar distintos tipos de empleo de antimicrobianos y diferentes situaciones epidemiológicas, incluyendo las medidas de control de infecciones. Las diferencias en la patente de resistencia entre los distintos aislamientos enfatiza la importancia de la vigilancia local para determinar la terapéutica más adecuada para las infecciones por *A. baumannii*.

Generalmente, el imipenem es el agente más activo contra el *A. baumannii*. Sin embargo, en la actualidad es cada vez más frecuente la descripción de resistencia a este antibiótico. Los mecanismos de resistencia sugeridos incluyen una reducida permeabilidad de la membrana externa, alteraciones de las PBP y producción de carbapenemasas. Las cepas resistentes al imipenem generalmente son multiresistentes. Los estudios experimentales sugieren que la adición de un aminoglucósido al imipenem no mejora los resultados obtenidos con la monoterapia.

El sulbactam es un inhibidor de las β lactamasas que tiene actividad bactericida *in vitro* contra las especies *Acinetobacter*. Algunos autores han demostrado que la eficacia del sulbactam en las infecciones experimentales causadas por cepas susceptibles de *A. baumannii* es similar a la del imipenem. La dosis sugerida de sulbactam es de un gramo cada ocho horas por vía intravenosa durante 10 a 14 días. También se han descrito cepas resistentes al sulbactam. En estos casos, la única alternativa terapéutica es la colistina. La dosis recomendada es de 2,5-5,0 mg/kg./día hasta una dosis máxima de 300 mg, que debe ser dividida en dos o tres dosis intravenosas. En pacien-

tes con insuficiencia renal la dosis debe ser ajustada. El efecto adverso principal es la insuficiencia renal. Un nuevo antibiótico perteneciente al grupo de las gliciliclinas, la tigeciclina, es el agente más activo luego del colistin sobre el *A. baumannii*, siendo más del 90% de las cepas inhibidas por 8 μ g/ml de la droga. Otros estudios *in vitro* han mostrado que la rifampicina en conjunto con la colistina o el sulbactam tiene efecto sinérgico contra cepas multiresistentes de *A. baumannii*, sugiriendo que esta combinación podría ser efectiva en pacientes con infecciones severas causadas por este germen.

STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA

La *Stenotrophomonas maltophilia* es un germen Gram negativo comensal común que puede producir infecciones nosocomiales en pacientes debilitados e inmunosuprimidos. Si bien la virulencia del microorganismo es baja, las infecciones producidas son difíciles de tratar debido a su resistencia intrínseca a múltiples agentes antimicrobianos, incluyendo los carbapenemes. En años recientes, ha surgido como un patógeno nosocomial, habiéndose descrito varios brotes, en particular en las unidades de cuidados intensivos. Esto es en parte atribuible al número creciente de pacientes inmunocomprometidos y al uso de agentes β lactámicos de amplio espectro y nuevas técnicas de asistencia ventilatoria.

Las condiciones de base asociadas con la colonización e infección por *S. maltophilia* incluyen enfermedades malignas, trasplante, enfermedades respiratorias crónicas, larga estadía en el hospital y en UTI, tratamientos antimicrobianos previos y empleo de dispositivos intravasculares. La *S. maltophilia* ha sido aislada de distintos lugares del hospital, en particular las fuentes de agua, que parecen constituir los orígenes más importantes de la adquisición nosocomial a través de la trasmisión cruzada relacionada con la sobrecarga de trabajo y la falta de cumplimiento de las medidas de higiene. El patógeno produce un amplio espectro de enfermedades en el humano, pero el tracto respiratorio es el sitio más frecuente de infección.

Muchas cepas de *S. maltophilia* producen una metaloenzima dependiente de zinc (L1) que destruye a los carbapenemes, ureidopenicilinas y cefalosporinas. Estas carbapenemasas que producen resistencia natural son mediadas cromosómicamente. Algunas cepas también tienen una cefalosporinasa. Dentro de los antibióticos β lactámicos, el más activo es ticarcilina-clavulanato. La resistencia a β lactámicos es prevalente en la región Asia-Pacífico. La *S. maltophilia* rápidamente desarrolla resistencia a las fluoroquinolonas por mutaciones en la membrana externa, pero no por mutaciones en la *girA* y *parC*.

El trimetoprim-sulfametozaxol continúa siendo la droga de elección para tratar las infecciones por *S. maltophilia*, pero se han descrito casos de resistencia. La minociclina es activa contra el 45 al 97% de las cepas, pero estos dos agentes son bacteriostáticos. La ticarcilina/clavulanato es el β lactámico más activo, y generalmente la primera alternativa, aunque existe resistencia en el 10 al 50% de los aislamientos. Los aminoglucósidos tienen poca actividad, con incidencia de resistencia del 75%. Dentro de las quinolonas, la moxifloxacina parece ser la más activa. El régimen más prometedor para el tratamiento de infecciones graves parece ser el de moxifloxacina más ticarcilina/clavulanato.

BACTERIAS ANAEROBIAS

La resistencia a los antibióticos en los gérmenes anaerobios comenzó a hacerse evidente a partir del año 1970. El anaerobio con resistencia a los antibióticos más frecuentemente aislado es el *Bacteroides fragilis*. Sin embargo, la resistencia también se constata en otros anaerobios que antes habían sido considerados altamente susceptibles a los antibióticos, creando dudas respecto a la conducta terapéutica empírica apropiada.

La resistencia a los antibióticos en las bacterias anaerobias fue ignorada por varias razones, incluyendo el hecho que muchas infecciones mixtas que involucran bacterias anaerobias responden al debridamiento o drenaje. En adición, la farmacocinética y penetración de los antibióticos al sitio lesional, la eficacia de los antibióticos contra organismos aerobios, y el estado general del paciente influyen significativamente la evolución. Por último, y no menos importante, la inadecuada identificación, aislamiento y evaluación de susceptibilidad de los anaerobios en pacientes con infecciones mixtas limita el análisis y la correlación con los aspectos clínicos.

Aunque la clindamicina fue considerada el *gold standard* para el tratamiento de las infecciones por bacterias anaerobias desde 1960, la resistencia a este antibiótico se ha incrementado considerablemente en los últimos 15 años. El estudio de gérmenes anaerobios realizado por el Tufts-New England Medical Center (Boston) ha informado frecuencias de resistencia en los grupos *B. fragilis* del 3% en 1987, 16% en 1996 y 26% en el 2000, respectivamente. En algunos centros médicos esta resistencia alcanza al 44%. La resistencia a clindamicina en otros anaerobios, tales como *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas* y *Peptostreptococcus* es generalmente mucho menor y oscila alrededor del 10%. Dentro de los anaerobios, el *Clostridium difficile* es el más resistente a la clindamicina, con más del 70% de los aislamientos mostrando resistencia.

Se han identificado varios determinantes genéticos de resistencia a la clindamicina en el grupo *B. fragilis* (*ermF*, *ermG*, *ermS*), *Clostridium perfringens* (*ermQ* y *ermP*), *C. difficile* (*ermZ*, *ermB*, y *ermBZ*) y *Porphyromonas*, *Prevotella* y *Peptostreptococcus* (*ermF*). Tanto en el *B. fragilis* como en el *C. difficile*, estos determinantes pueden estar localizados en el cromosoma, plásmidos o trasposones y son transferibles por conjugación. La resistencia es mediada por una metilasa 23S RNA para los macrólidos-lincosaminas-estreptograminas, similar a la del estafilococo.

Con el rápido incremento de la prevalencia de resistencia a la clindamicina, en particular en los organismos del grupo *B. fragilis*, este agente ya no se considera como terapéutica de primera línea para infecciones que involucren estos gérmenes.

Los antibióticos β lactámicos desempeñan un rol terapéutico importante en el tratamiento de infecciones que involucran anaerobios, aunque también se han informado niveles crecientes de resistencia a algunos de estos agentes. Dentro de los anaerobios, el grupo *B. fragilis* es el que presenta mayor prevalencia de resistencia a β lactámicos. Cerca del 97% de los organismos de este grupo son resistentes a la penicilina. En contraste, la cefoxitina presenta mayor actividad, aunque la prevalencia de resistencia está aumentando. En el periodo 1987-2000, en centros que evalúan la sensibilidad de los *B. fragilis* a distintos

antibióticos, se constató una incidencia de aislamientos resistentes a la cefoxitina del 8 al 14%.

Dentro de los agentes β lactámicos más activos, se encuentran las combinaciones de β lactámicos/ inhibidores de β lactamasas: ampicilina/sulbactam, ticarcilina/clavulanato y piperacilina/tazobactam. De acuerdo con los datos más recientes, menos del 2% de las cepas del grupo *B. fragilis* son resistentes a estos antibióticos. La resistencia a los agentes β lactámicos en los anaerobios no bacteroides es mucho menor que la observada para el *B. fragilis*, aunque puede ser muy variable. Los gérmenes anaerobios de importancia clínica son universalmente sensibles a los carbapenemes.

La resistencia a los antibióticos β lactámicos es mediada por uno de tres mecanismos mayores de resistencia: enzimas de inactivación (β lactamasas), baja afinidad a las proteínas de unión a penicilinas, o disminuida permeabilidad. La inactivación por β lactamasas es el mecanismo más común.

La resistencia de las bacterias anaerobias al metronidazol es rara. Estudios realizados en EE.UU. no han reportado cepas resistentes de *B. fragilis* con CIM para el metronidazol >16 μ g/ml, punto de corte para organismos resistentes. Sin embargo, se han reportado numerosos casos aislados en distintos países de Europa. La resistencia a metronidazol es más común en bacterias anaerobias Gram positivas, incluyendo muchos aislamientos de *Propionibacterium acnes* y *Actinomyces* spp., así como en ciertos estreptococos anaerobios.

Para actuar, el metronidazol debe ser reducido para formar un agente antibacteriano activo, que es estable sólo bajo condiciones de anaerobiosis. Los genes de resistencia a nitroimidazoles (*nim*) se han identificado en cepas con alta CIM para el metronidazol. En las especies *Bacteroides* se han descrito seis genes *nim* relacionados con cromosomas o plásmidos. Existiendo muy escasos aislamientos de anaerobios resistentes al metronidazol, este agente continúa siendo recomendable para el tratamiento combinado de infecciones mixtas. Sin embargo, se debe prestar atención al posible incremento en el número de cepas resistentes, debido a la reciente identificación de determinantes de resistencia transferibles.

MEDIDAS DESTINADAS A CONTROLAR EL DESARROLLO DE RESISTENCIA BACTERIANA

Existe un consenso general respecto a que la resistencia microbiana en los institutos de salud influencia la evolución de los pacientes y la alocación de recursos. En el presente apartado se describirán las estrategias destinadas a optimizar el empleo de antibióticos dentro de las unidades de cuidados críticos (Tabla 117/12).

Lavado de manos

Durante años se ha insistido en la utilidad del adecuado lavado de las manos con agua y jabón para prevenir el desarrollo de infecciones nosocomiales y de infecciones por gérmenes resistentes. En los últimos 10 años, sin embargo, se ha aceptado que el empleo correcto de esta técnica está lejos de ser óptimo en los hospitales en general, y en las UTI en particular. A partir de ello, se ha reconocido la utilidad del empleo de una técnica mucho más simple, que es el lavado con una solución alcohólica. Los argumentos que permiten aceptar este concepto incluyen:

a. El tiempo requerido para un lavado total y efectivo con agua y jabón es muy largo, y por ende, las recomendaciones

Tabla 117/12.- Estrategias clínicas para prevenir la resistencia antimicrobiana en las unidades de cuidados intensivos (Kollef M., Micek S.)

Reducción de la diseminación hospitalaria de bacterias resistentes a los antibióticos

- Utilizar precauciones de aislamiento en pacientes con sospecha o certificación de infección/colonización con bacterias resistentes a los antibióticos clínicamente importantes
- Promover programas de vigilancia activa mediante cultivos para identificar pacientes infectados/colonizados con bacterias resistentes a los antibióticos clínicamente importantes
- Utilizar técnicas asépticas para los procedimientos invasivos
- Utilizar tratamiento antimicrobiano inicial adecuado para las infecciones (adecuada selección de drogas, dosis, intervalo de dosis y duración de empleo)
- Desinfectar los instrumentos o dispositivos de empleo común (equipo de terapia respiratoria) y las habitaciones luego de cada cambio de paciente
- Optimizar las rutinas de control de infecciones (lavado de manos, interacción clínica)

Disminuir los procesos dependientes de antibióticos que promueven resistencia microbiana

- Disminuir el empleo innecesario de agentes antimicrobianos
- Evitar la administración profiláctica de antibióticos excepto que estén clínicamente indicados en pacientes de alto riesgo
- Utilizar técnicas de de-escalación o antibióticos de espectro limitado como terapia empírica inicial
- Realizar cambios cíclicos en el empleo de antibióticos
- Prescribir combinaciones de antibióticos
- Discontinuar los antibióticos luego de un tiempo prudencial de tratamiento
- Desarrollar y aplicar guías o protocolos para el uso de antibióticos
- Aplicar formularios selectivos para el control, remoción o restricción de agentes específicos

Prevenir la diseminación de patógenos resistentes introducidos desde fuera del hospital

- Realizar aislamiento empírico de pacientes transferidos de otros hospitales o guarderías
- Revisar todos los resultados de cultivos previos
- Mantener las precauciones de aislamiento hasta excluir la colonización/infección por gérmenes resistentes

del lavado no se cumplen correctamente, en particular en las UTI.

- Si se promociona adecuadamente, la desinfección de las manos con una solución de alcohol puede mejorar el cumplimiento de las recomendaciones del lavado de manos, y puede reducir la infección nosocomial y la frecuencia de transmisión. En situaciones de alta demanda, la solución de alcohol parece ser el único método que puede emplearse con una razonable posibilidad de cumplimiento.
- Varios estudios demuestran la mejor eficacia antimicrobiana de los productos de alcohol en relación con los jabones antisépticos conteniendo clorhexidina u otra sustancia similar.
- La desinfección de las manos con una solución en gel del alcohol es menos lesionante para la piel que el lavado regular con agua y jabón, y puede ejercer un efecto antimicrobiano prolongado.

Empleo de guías y protocolos

Las guías y protocolos para la administración de antimicrobianos desarrolladas localmente o por sociedades nacionales evitan potencialmente el empleo innecesario de antibióticos y aumentan su eficiencia terapéutica. Desgraciadamente, aun las guías y protocolos mejor desarrollados no se convierten en algoritmos de tratamiento ampliamente aceptados. Es esperable cierta desviación de los mismos debido a la toma de decisiones médicas guiadas por las características individuales de los pacientes y por el juicio y experiencia del médico a cargo. Las guías desarrolladas localmente tienen en este sentido la mejor posibilidad de ser aceptadas e implementadas por un grupo individual de médicos.

El beneficio potencial de las guías y protocolos ha sido bien demostrado en el Latter Day Saints Hospital en Salt Lake City, Utah, donde un sistema computarizado guía la administración de antibióticos. El sistema identifica automáticamente y minimiza los efectos adversos de los antibióticos, reduciendo la administración inadecuada en relación con las prescripciones realizadas por los médicos en forma individual. El sistema también se ha asociado con una patente estable de susceptibilidad a los antibióticos a través del tiempo, tanto en bacterias Gram negativas como Gram positivas. También se ha comprobado recientemente que reduce el número de drogas prescritas a pacientes alérgicos a las mismas, el número de eventos adversos causados por antibióticos, y el número total de dosis prescritas, así como el costo médico asociado con los agentes antimicrobianos.

Los sistemas no automatizados o parcialmente automatizados, habitualmente desarrollados por grupos médicos orientados a un aumento de la calidad, también han demostrado ser útiles. Dos grupos de investigadores recientemente desarrollaron protocolos para el manejo de la neumonía asociada a ventilador (NAV). Singh y col. utilizaron un sistema de puntaje para identificar pacientes con sospecha de NAV que fueron tratados durante tres días con antibióticos en oposición a la práctica convencional de 10-21 días. Los pacientes que recibieron el curso corto tuvieron igual evolución que los pacientes que recibieron el curso completo, pero presentaron menos superinfecciones atribuibles a patógenos resistentes. Ibrahim y col. emplearon un protocolo dirigido por farmacéuticos en UTI destinado a reducir la administración de antibióticos en pacientes con sospecha de NAV, logrando un descenso de 14,8 días promedio a 8,1 días.

Reducción del tiempo de estadía en terapia intensiva

Se ha demostrado que la duración de la estadía en UTI y el tiempo de asistencia respiratoria mecánica son factores de riesgo importantes para el desarrollo de infecciones producidas por bacterias resistentes. Por ello, los esfuerzos destinados a reducir la duración de la hospitalización o la exposición al medio de alto riesgo que es la UTI pueden contribuir a disminuir la ocurrencia de infección o colonización atribuible a patógenos resistentes a los antibióticos. La ventilación mecánica no invasiva es una metodología aceptada para minimizar la duración de la hospitalización en pacientes con insuficiencia respiratoria, y su uso se ha asociado con una disminución del riesgo de infección nosocomial.

Restricción del formulario terapéutico

La restricción del empleo de ciertos antibióticos o clases

de antibióticos se ha comprobado que reduce el costo de medicamentos y los efectos adversos para las drogas restringidas. Esta metodología generalmente se aplica para drogas con amplio espectro de acción, tales como el imipenem; cuando la resistencia antibiótica emerge rápidamente, como en el caso de las cefalosporinas de tercera generación; y cuando la toxicidad es elevada, caso de los aminoglucósidos. Sin embargo, no todas las experiencias han demostrado ser exitosas. El reemplazo de un antimicrobiano por otro sólo conduce al aumento del empleo de otro antimicrobiano, mas que al reemplazo, y no produce ninguna ganancia. Por otra parte, la restricción del uso de ciertos antimicrobianos puede promover el desarrollo de resistencia para aquellos utilizados.

Al presente, debido fundamentalmente a problemas metodológicos, es difícil demostrar que la restricción del formulario terapéutico sea efectiva para disminuir la emergencia de resistencia o mejorar la eficacia de los antimicrobianos. Sin embargo, la restricción ha sido útil en casos de brotes de infecciones con gérmenes resistentes, en conjunción con medidas de control de infecciones y protocolos de empleo de antibióticos. En este sentido, y como ya se indicó, el empleo adecuado de la vancomicina es especialmente importante en lugares con alta incidencia de EVR, debido a que el uso de esta droga ha aumentado dramáticamente en los últimos años, y la misma ejerce una presión selectiva para favorecer la colonización y la infección por este grupo de patógenos.

Cambios esquematizados en el empleo de antibióticos

Para combatir un brote de infección producido por *Klebsiella* con resistencia expandida para β lactamasas, Rahal y col. introdujeron una guía antibiótica en su hospital que significativamente restringió el empleo de cefalosporinas. El empleo de estas drogas se redujo en un 80,1%, lo cual fue acompañado por un 44% de reducción en la infección y colonización con la cepa descrita. Al mismo tiempo, sin embargo, el uso de imipenem aumentó en un 140,5% y ello se asoció con un aumento en la incidencia de *P. aeruginosa* resistente al imipenem del 68,5%.

Kollef y col. examinaron la influencia de cambios esquematizados en el empleo de antibióticos sobre la incidencia de infecciones nosocomiales en pacientes sometidos a cirugía cardíaca. La incidencia total de neumonías asociadas a la asistencia respiratoria mecánica (NAV) se redujo significativamente en los seis meses posteriores al cambio de esquema en comparación con los seis meses anteriores, debido primariamente a una reducción significativa en la incidencia de NAV atribuida a bacterias Gram negativas resistentes. Sin embargo, la eficacia a largo tiempo de un número limitado de cambios preestablecidos es desconocida, debido al potencial aumento de la resistencia a los nuevos antibióticos seleccionados.

Empleo de terapéutica antibiótica combinada

El empleo de una combinación de agentes antimicrobianos se ha propuesto como una estrategia para reducir la emergencia de resistencia bacteriana, como se ha empleado para el tratamiento del *Mycobacterium tuberculosis*. Desgraciadamente, no existen datos convincentes para validar la hipótesis que esta técnica sea útil para el tratamiento de la NAV y la bacteriemia en terapia intensiva. Sin embargo, existe cierta evidencia indirecta de que el empleo de una combinación de antimicrobianos puede ser útil.

En adición a prevenir potencialmente el desarrollo de

resistencia antimicrobiana, el empleo de una terapéutica combinada puede ser más efectivo para proveer un tratamiento inicial adecuado para gérmenes resistentes y producir una respuesta clínica y microbiológica más efectiva.

Rotación de antibióticos

El concepto de la rotación de clases de antibióticos se ha propuesto como una estrategia potencial para reducir la emergencia de resistencia antimicrobiana. En teoría, una clase de antibióticos o un agente específico es retirado del uso por un periodo definido de tiempo y reintroducido posteriormente en un intento de limitar la resistencia bacteriana hacia el o los agentes involucrados. Existen pocos datos clínicos que examinen la utilidad de esta técnica. Gruson y col. observaron una reducción en la incidencia de NAV luego de introducir un programa de antibióticos que consiste en la rotación supervisada y el empleo restringido de ceftazidima y ciprofloxacina, que eran ampliamente utilizadas antes de la implementación de la técnica. Observaron una disminución en la incidencia de NAV que fue primariamente debida a una reducción en el número de episodios atribuidos a bacterias Gram negativas potencialmente resistentes, incluyendo *P. aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Acinetobacter baumannii*.

De-escalación de antimicrobianos

Existen evidencias crecientes que sugieren que el tratamiento inicial de infecciones de alto riesgo documentadas microbiológicamente (NAV, bacteriemias) con agentes inadecuados se asocia con un aumento de la morbimortalidad. El tratamiento inicial inadecuado se define como la falta de un agente dirigido contra una clase específica de microorganismo (ausencia de terapéutica antifúngica en casos de infecciones por *Candida albicans*) o la administración de agentes antimicrobianos a los cuales el agente causal de la infección es resistente (administración de una cefalosporina en una infección producida por estafilococo metilino-resistente). Los patógenos más comunes asociados con la administración de un tratamiento antimicrobiano inadecuado en pacientes con NAV incluyen gérmenes Gram negativos (*P. aeruginosa*, especies *Acinetobacter*, *Klebsiella pneumoniae* y especies de *Enterobacter*) y *S.aureus* metilino resistente. En pacientes con bacteriemia intrahospitalaria, los gérmenes más comunes son el *S.aureus* metilino-resistente, el enterococo resistente a vancomicina y el estafilococo coagulasa negativo.

Se debe emplear una estratificación de riesgo para identificar a los pacientes con posibilidades elevadas de infección con bacterias resistentes. Estos factores de riesgo incluyen tratamiento previo con antibióticos durante la hospitalización, larga estadía en el hospital, y la presencia de dispositivos invasivos (catéteres venosos centrales, tubos endotraqueales, sondas vesicales).

Los pacientes con alto riesgo de infección con bacterias resistentes deben ser tratados inicialmente con una combinación de antibióticos que provean cobertura contra los patógenos más probables para cada situación en particular. Este tratamiento inicial debe ser modificado si se aísla un germen específico en el examen de un espécimen clínico apropiado, o incluso puede ser suprimido si no se demuestra una infección comprobada bacteriológicamente.

La de-escalación de la terapéutica antibiótica debe ser considerada como una estrategia destinada a balancear las

necesidades de proveer un tratamiento antibiótico inicial adecuado en los pacientes con alto riesgo, evitando a su vez el empleo innecesario de antibióticos que promueven el desarrollo de resistencia antimicrobiana.

Empleo de estrategias de decolonización

Se ha comprobado que la administración profiláctica de antibióticos parenterales reduce la ocurrencia de infecciones nosocomiales en pacientes específicos de alto riesgo que requieren cuidados intensivos. En forma similar, la administración tópica de antibióticos (decontaminación selectiva intestinal) con o sin la administración concomitante de antibióticos parenterales, se ha demostrado que es efectiva para reducir la infección nosocomial. Sin embargo, el uso rutinario de decontaminación selectiva digestiva se ha asociado con la emergencia de resistencia antimicrobiana, por lo que la administración rutinaria de decontaminación tópica del tracto aerodigestivo sólo se recomienda para pacientes específicos de alto riesgo o para contener un brote de infección por bacterias multiresistentes, en conjunto con prácticas de control de infecciones.

Empleo de tratamientos antibióticos de corta duración

La administración prolongada de antibióticos en los pacientes en UTI es un factor de riesgo importante para la emergencia de colonización e infección con bacterias multiresistentes. Por ello, recientemente se han realizado una serie de intentos para reducir la duración del tratamiento antibiótico en infecciones bacterianas específicas. Varios ensayos clínicos han comprobado que un tiempo de 7-8 días de tratamiento es aceptable para la mayoría de los pacientes no bacteriémicos con neumonía asociada al ventilador. En forma similar, cursos cortos de tratamiento antibiótico se han demostrado efectivos para el tratamiento de pacientes con pielonefritis y neumonía adquirida en la comunidad. En general, los regímenes cortos se han asociado con un riesgo significativamente menor de emergencia de resistencia antimicrobiana en comparación con los cursos tradicionales de 14 a 21 días.

Intervenciones múltiples

Varias experiencias recientes sugieren que las técnicas de control de infecciones destinadas a prevenir la diseminación horizontal de infecciones por gérmenes resistentes no tienen éxito excepto que se asocien con intervenciones destinadas a mejorar el empleo de antimicrobianos. Quale y col. comprobaron que, a pesar de un programa intensivo de empleo de barreras de precaución en pacientes con infecciones producidas por enterococo vancomicina resistente (EVR), incluyendo el aislamiento de los pacientes infectados, los lavajes con clorhexidina de las zonas de riesgo, el empleo de guantes y la eliminación de termómetros individuales, el 50% de los pacientes en su hospital presentaron colonización gastrointestinal con EVR. A los fines de controlar el brote, se modificó el empleo de antibióticos, restringiendo el empleo de vancomicina y de cefalosporinas de tercera generación y se adicionó ampicilina/sulbactam y piperacilina/tazobactam, debido a su actividad aumentada contra enterococo. Esta técnica se asoció con un decremento en la prevalencia de colonización fecal con EVR del 47 al 15%, así como con una disminución en el número de pacientes con aislamientos positivos para EVR. Este estudio sugiere que las estrategias que incluyen el empleo restringido de anti-

microbianos y el uso de medidas de control de infecciones son adecuadas para reducir la resistencia antimicrobiana y mejorar la eficacia de los antibióticos.

Dosificación

La medida clásica de la potencia antimicrobiana es la concentración inhibitoria mínima de un antibiótico particular para un patógeno determinado. Un concepto nuevo, aplicado inicialmente a las fluoroquinolonas, es la concentración preventiva de mutantes (MPC). La MPC es el umbral de concentración de una droga por encima de la cual un organismo requerirá dos mutaciones de resistencia simultáneas para poder crecer. En teoría, los datos de MPC pueden ser aplicados para construir esquemas de dosificación que permitan obtener niveles plasmáticos y tisulares de droga suficientes no sólo para inhibir el crecimiento sino también para prevenir la emergencia de mutantes resistentes. Sin embargo, es probable que subpoblaciones con primeras mutaciones preexistentes o aun subpoblaciones resistentes sean seleccionadas aun con niveles de droga por encima de la MPC, por lo que el rol práctico de este concepto aún necesita ser aclarado.

Las combinaciones de drogas, más comúnmente aquellas que involucran un β lactámico antipseudomonadal y un aminoglucósido o una fluoroquinolona, se han considerado por largo tiempo como el tratamiento antibacteriano óptimo para las infecciones por *P. aeruginosa*. Las ventajas teóricas de combinar dos drogas con actividad sinérgica *in vitro* incluyen el aumento de la eficacia clínica y la prevención de la emergencia de cepas resistentes. Un metaanálisis reciente (Paul M.), sin embargo, no demostró ventajas con la terapéutica combinada en relación a la monoterapia en términos de mortalidad o prevención de la resistencia, y las combinaciones descritas se asociaron con mayores efectos adversos, especialmente nefrotoxicidad. Una serie de consideraciones teóricas, incluyendo la actividad en el pulmón y en los abscesos y el mejor perfil de seguridad, sugieren que una combinación consistente en un β lactámico con una quinolona podría ser superior a una combinación con aminoglucósidos.

CONCLUSIONES

1. Los programas de vigilancia epidemiológica han documentado un grado alarmante de aumento de la incidencia de resistencia bacteriana entre los patógenos prevalentes, en especial en las especies Gram positivas.
2. El aumento de la importancia de las infecciones hematógenas y del tracto respiratorio, así como de otras infecciones nosocomiales causadas por gérmenes Gram positivos, requiere de una pauta antibiótica balanceada y un espectro de actividad que incluya a estos patógenos.
3. Las drogas utilizadas en los esquemas empíricos propuestos en la década del 80 se han hecho poco efectivas, debido a la importancia de la emergencia de gérmenes con alto grado de nuevas resistencias.
4. Dentro de los β lactámicos, los carbapenemes y el cefepime continúan siendo útiles para tratar las infecciones por estafilococos susceptibles a la oxacilina, importantes estreptococos, casi todas las Enterobacteriaceas y un número significativo de *P. aeruginosa*. La ceftazidima ha experimentado una declinación continuada en su espectro, a través de la disminución de su potencia contra las cepas resistentes a la penicilina de *S. pneumoniae*, estreptococos, bacilos entéricos productores de β lactamasas de espectro expandido, y cefalosporinas del grupo I en *Enterobacter*

- y *Citrobacter*.
5. La rápida emergencia de resistencia a las primeras quinolonas (ciprofloxacina, ofloxacina) ha comprometido su rol clásico en la quimioterapia. Las nuevas drogas (levofloxacina, moxifloxacina, gatifloxacina) parecen tener cierta utilidad contra los gérmenes Gram positivos, pero carecen del espectro favorable de las anteriores frente a bacilos Gram negativos.
 6. La combinación de drogas efectivas de acuerdo a lo demostrado por los programas de vigilancia antimicrobiana locales, pueden proveer el mejor esquema empírico, hasta tanto se disponga de nuevas estructuras moleculares o vacunas para minimizar las infecciones.
 7. La preservación de la utilidad de las drogas actualmente activas requiere una particular atención con respecto a:
 - 1) correcto diagnóstico,
 - 2) óptimo dosaje y
 - 3) indicación apropiada.
 8. Al momento actual, se encuentran en investigación un grupo de agentes antimicrobianos nuevos con efecto potencial contra los gérmenes resistentes. Entre ellos se incluyen:
 - a. Grupo MLSK: estreptograminas (Quinupristin/Dalfopristin); ketólidos (HMR-3647)
 - b. Everninomicinas: SCH27899
 - c. Oxazolidonas: Eprezolid, Linezolid
 - d. Glicopéptidos: LY33328
 - e. Gliciliclinas: tigeciclina
 - f. Fluoroquinolonas: clinafloxacina, gatifloxacina, moxifloxacina, SB-265805, sitafloxacina, sparfloxacina.
 9. En las UTI, la implementación de guías adecuadas para el manejo de las infecciones, se asocia con una reducción de los costos de la antibioticoterapia y de la resistencia

Tabla 117/13. Estrategias para mejorar el empleo de antimicrobianos.

1. Convencer a los médicos que sus acciones están relacionadas con la resistencia bacteriana.
2. Convencer a los pacientes y al público que sus acciones están relacionadas con la resistencia bacteriana.
3. Fijar como objetivo una mejor prescripción mas que un control o restricción de la misma.
4. Promover programas para mejorar la administración de drogas antimicrobianas:
 - a. Monitorear y mejorar los procedimientos para un adecuado dosaje, incluyendo un correcto intervalo de administración, una óptima duración del tratamiento y un control de los efectos adversos.
 - b. Mejorar la terapéutica empírica brindando mayor información a los médicos.
 - c. Mejorar el empleo profiláctico de antimicrobianos en cirugía.
 - d. Reducir el empleo innecesario de antibióticos.
 - e. Reducir la administración de drogas y el cambio frecuente de las mismas en un mismo paciente.
5. Implementar programas destinados a controlar la elección de drogas.
 - a. Remover drogas específicas del formulario.
 - b. Restringir drogas específicas a ciertos grupos de especialistas.
 - c. Promover las guías prácticas de tratamiento.
 - d. Rotar los antimicrobianos.
6. Incluir a todo el equipo de salud en los intentos de mejorar el uso de antimicrobianos.

- bacteriana, sin que ello afecte adversamente a los pacientes (Brooks y col, 1999).
10. Es necesario desarrollar nuevas estrategias para mejorar el empleo de las drogas antimicrobianas. En la Tabla 117/13, modificada de Mc Gowan J., se describen las posibles alternativas a implementar para reducir la incidencia de resistencia bacteriana.

BIBLIOGRAFÍA

- Abbo A., Navon Venezia S.: Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. Emerg Infect Dis 11:22-2005
- Andrade S., Jones R.: Increasing prevalence of antimicrobial resistance among *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Latin American Medical centres: 5 year report of the SENTRY Antimicrobial surveillance program (1997-2001). J Antimicrob Chemother 52:140-2003
- Apisarnthanarak A., Mayfield J.: Risk factors for *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia in oncology patients: a case control study. Infect Control Hosp Epidemiol 24:269-2003
- Appelbaum P.: Resistance among *Streptococcus pneumoniae*: implications for drug selection. Clin Infect Dis 34:1613-2002
- Appelbaum P.: Microbiology of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis 45:S165-2007
- Ariza J., Pujol M.: Nosocomial antibiotic resistance in GNB at the ICUs. Clin Pulm Med 11:71-2004
- Aspa J., Rajas O., de Castro F.: Current perspectivas on *Streptococcus pneumoniae* antibiotic resistance, with particular referente to isolates from Spain. Clin Pulm Med 12:210-2005
- Bartlett J.: The New York Course 2007: Developments in infectious diseases. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. http://www.medscape.com/viewprogram/7746_pnt Consultado octubre 2007
- Beltrami E., Singer D., Fish L.: Risk factors for acquisition of vancomycin-resistant enterococci among patients on a renal ward during a community hospital outbreak. AJIC Am J Infect Control 28:282-2000
- Biovasco F., Vignaroli C.: Glycopeptide resistance in coagulase negative staphylococci. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 19:403-2000
- Blot S., Vandewoude K., Bacquet D.: Nosocomial bacteremia caused by antibiotic-resistant Gram-negative bacteria in critically ill patients: clinical outcome and length of hospitalization. Clin Infect Dis 34:1600-2002
- Boccia D., Alegiani S.: The geographic relationship between the use of antimicrobial drugs and the pattern of resistance for *Streptococcus pneumoniae* in Italy. Eur J Clin Pharmacol 60:115-2004
- Brook I.: Beta-lactamase-producing bacteria and their role in infection. Rev Med Microb 16:91-2005
- Burgess D.: Use of pharmacokinetics and pharmacodynamics to optimize antimicrobial treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections. Clin Infect Dis 49:(Suppl 2)S99-2004
- Calfee D., Giannetta E., Durbin L.: Control of endemic vancomycin-resistant enterococcus among inpatients at a university hospital. Clin Infect Dis 37:326-2003
- Casellas J., Nannini E., Radice M.: An outbreak of extended spectrum beta-lactamase *Klebsiella pneumoniae* producers in a health care center from Rosario, Argentina. Rev Panam Infectol 7(4):21-2005
- Castaldo E., Yang E.: Severe sepsis attributable to Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging fatal problem. American Surgeon 73:684-2007
- CDC: *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin. United States 2002. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 51:565-2002
- CDC: Vancomycin resistant *Staphylococcus aureus*. Pennsylvania 2000. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 51:902-2002
- Chang S., Sievert D., Hageman J.: Infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* containing the *vanA* resistance gene. N Engl J Med 348:1342-2003
- Chastre J., Fagon J.: Ventilator-associated pneumonia. Am J Resp Crit

- Care Med 165:867-2002
- Chow J.: Aminoglycoside resistance in enterococci. *Clin Infect Dis* 31:586-2000
- Cisneros J., Rodriguez-Baño J.: Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical features and treatment. *Clin Microb and Infection* 8:687-2002
- Cosgrove S., Sakoulas G., Perencevich E.: Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 36:53-2003
- Cosgrove S., Carroll K., Perl T.: *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin. *Clin Infect Dis* 39:539-2004
- Cosgrove S., Qi Y.: The impact of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* bacteremia on patient outcomes: mortality, length of stay and hospital charges. *Infect Control Hosp Epidemiol* 26:166-2005
- Cui L., Ma X.: Cell wall thickening is a common feature of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 41:5-2003
- Cunha B.: Antibiotic resistance. *Med Clin N Am* 84:1407-2000
- Diaz E., Rello J.: Top ten list in antibiotic policy in the ICU. *Chest* 122:712-2002
- Deresinski S.: Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: an evolutionary, epidemiologic, and therapeutic odyssey. *Clin Infect Dis* 40:562-2005
- Diaz Granados C., Zimmer S.: Comparison of mortality associated with vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible enterococcal bloodstream infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 41:327-2005
- Doern G.: Antimicrobial resistance with *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *Sem Resp Crit Care Med* 21:273-2000
- Donskey C., Chowdhry T.: Effect of antibiotic therapy on the density of vancomycin-resistant enterococci in the stool of colonized patients. *N Engl J Med* 343:1925-2000
- Drlica K.: The mutant selection window and antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother* 52:11-2003
- Eliopoulos G.: Quinupristin-Dalfopristin and Linezolid: evidence and opinion. *Clin Infect Dis* 36:473-2003
- Endimiani A., Luzzaro E.: *Proteus mirabilis* bloodstream infections: risk factors and treatment outcome related to the expression of extended-spectrum beta lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 49:2598-2005
- Engemann J., Carmeli J.: Adverse clinical and economic outcomes attributable to methicillin resistance among patients with *Staphylococcus aureus* surgical site infection. *Clin Infect Dis* 36:592-2003
- Falagas M., Karveli E.: World Wide Web resources on antimicrobial resistance. *Clin Infect Dis* 43:630-2006
- File T.: Appropriate use of antimicrobials for drug resistant pneumonia: focus on the significance of β lactam resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 24(Suppl 1):S17-2002
- File T., Tan J.: International guidelines for the treatment of community-acquired pneumonia in adults: the role of macrolides. *Drugs* 63:181-2003
- Fish D., Ohlinger M.: Antimicrobial resistance: factors and outcomes. *Crit Care Clin* 22:291-2006
- Fridkin S., Edwards J., Courval J.: The effect of vancomycin and third-generation cephalosporins on prevalence of vancomycin-resistant enterococci in 126 U.S. adult intensive care units. *Ann Intern Med* 135:175-2001
- Garbutt J., Ventrapragada M.: Association between resistance to vancomycin and death in cases of *Enterococcus faecium* bacteremia. *Clin Infect Dis* 30:466-2000
- Gerding D.: Antimicrobial cycling: lessons learned from the aminoglycoside experience. *Infect Control Hosp Epidemiol* 21 (Suppl):S12-2000
- Gold H.: Vancomycin-resistant enterococci: mechanisms and clinical observations. *Clin Infect Dis* 33:210-2001
- Graffunder E., Preston E.: Risk factors associated with extended spectrum β lactamase producing organisms at a tertiary care hospital. *J Antimicrob Chemother* 56:139-2005
- Harbarth S.: Nosocomial transmission of antibiotic-resistant microorganisms. *Cur Opin Infect Dis* 14:437-2001
- Harbarth S., Pittet D.: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet Infect Dis* 5:653-2005
- Harris A., Smith D., Johnson J.: Risk factors for imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* among hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 34:340-2002
- Harris A., Samore M.: Control group selection importance in studies of antimicrobial resistance: examples applied to *Pseudomonas aeruginosa*, Enterococci, and *Escherichia coli*. *Clin Infect Dis* 34:1558-2002
- Hecht D.: Prevalence of antibiotic resistance in anaerobic bacteria: worrisome developments. *Clin Infect Dis* 39:92-2004
- Heffelfinger J., Dowell S., Jorgensen J.: Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance: a report from the Drug Resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. *Arch Intern Med* 160:1399-2000
- Henderson D.: Managing methicillin-resistant *Staphylococci*: a paradigm for preventing nosocomial transmission of resistant organisms. *Amer J Med* 119 (6A):S45-2006
- Hiramatsu K.: Vancomycin resistant *Staphylococcus aureus*: a new model of antibiotic resistance. *Lancet Infect Dis* 1:147-2001
- Hiramatsu K., Okuma K., Xue Ma X.: New trends in *Staphylococcus aureus* infections : glycopeptide resistance in hospital and methicillin resistance in the community. *Curr Opin Infect Dis* 15:407-2002
- Huang S., Platt R.: Risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection after previous infection or colonization. *Clin Infect Dis* 36:281-2003
- Hyle E., Lipworth A.: Impact of inadequate initial antimicrobial therapy on mortality in infections due to extended-spectrum β lactamase producing enterobacteriaceae: variability by site of infection. *Arch Intern Med* 165:1375-2005
- Ibrahim E., Sherman G.: The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 118:146-2000
- Ibrahim E., Ward S., Sherman G.: Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 29:1109-2001
- Jacoby G., Kollef M., Lynch J.: Resistant respiratory infections in critical care medicine. 30th International Educational and Scientific Symposium of the Society of Critical Care Medicine. San Francisco, California, february 13, 2001
- Jacoby G., Munoz-Price, L.. The new β lactamases. *New Engl J Med* 352:380-2005
- Jefes M., Isakow W., Doherty J.: Predictors of mortality for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* health-care-associated pneumonia. *Chest* 130:947-2006
- Kang C., Kim S.: Bloodstream infections due to extended-spectrum β lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for mortality and treatment outcome, with special emphasis on antimicrobial therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 48:4574-2004
- Kauffman C.: Therapeutic and preventative options for the management of vancomycin-resistant enterococcal infections. *J Antimicrob Chemother* 51:(Suppl 3), iii23-2003
- Kaye K., Engemann J., Fraimow H.: Pathogens resistant to antimicrobial agents: epidemiology, molecular mechanisms, and clinical management. *Infect Dis Clin N Am* 18:467-2004
- Kollef M.: Optimizing antibiotic therapy in the intensive care unit setting. *Critical Care* 5(4):189-2001
- Kollef M., Fraser V.: Antibiotic resistance in the Intensive Care Unit. *Ann Intern Med* 134:298-2001
- Kollef M., Micek S.: Strategies to prevent antimicrobial resistance in

- the intensive care unit. *Crit Care Med* 33:1845-2005
- Kollef M.: Gram-Negative bacterial resistance: evolving patterns and treatment paradigms. *Clin Infect Dis* 40:(Suppl 2):S85-2005
- Kowalski T., Berbari E., Osmon D.: Epidemiology, treatment, and prevention of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Mayo Clin Proc* 80:1201-2005
- Leber A., Hinder J.: Laboratory based surveillance for vancomycin resistant enterococci: utility of screening stool specimens submitted for *Clostridium difficile* toxin assay. *Infect Control Hosp Epidemiol* 22:160-2001
- Leclercq R.: Safeguarding future antimicrobial options: strategies to minimize resistance. *Clin Microbiol Infect* 7:(Suppl 3):18-2001
- Lee S., Kim N.: Risk factors for acquisition of imipenem resistant *Acinetobacter baumannii*: a case control study. *Antimicrob Agents Chemother* 48:224-2004
- Linden P.: Treatment options for vancomycin-resistant enterococcal infections. *Drugs* 62:425-2002
- Lister P., Wolter D.: Levofloxacin-Imipenem combination prevents the emergence of resistance among clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 40:(Suppl 2):S105-2005
- Livmore D.: Bacterial resistance: origins, epidemiology, and impact. *Clin Infect Dis* 36(Suppl 1):S11-2003
- Lopez Mendoza D., Darin M., Waterer G.: Update on *Stenotrophomonas maltophilia* infection in the ICU. *Clin Pulm Med* 14:17-2007
- Loprete C., Viegas Caetano J.: Detection of vancomycin resistant *Enterococcus faecium*: two years experience in a high complexity hospital. *Rev Argent Microbiol* 34:222-2002
- Lowy F.: Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Invest* 111:1265-2003
- Lynch J., Martinez F.: Clinical relevance of macrolide resistant *Streptococcus pneumoniae* for community acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 34 (Suppl 1):S27-2002
- Mandel L.: Antimicrobial resistance and treatment of community acquired pneumonia. *Clin Chest Med* 26:57-2005
- Manian F., Meyer L., Setzer J.: Surgical site infections associated with methicillin-resistant staphylococcus aureus: do postoperative factors play a role? *Clin Infect Dis* 36:863-2003
- Masterton R., Drusano G., Paterson D.: Appropriate antimicrobial treatment in nosocomial infections: the clinical challenges. *J Hosp Infect* 55:1-2003
- Masterton R., Ayrshire and Arran Acute Hospitals NHS Trust: Antibiotic resistance in nosocomial infections. <http://www.infection-academy.org>. Consultado setiembre 2005
- Marr K., Kollef M., Napolitano L., Reed R.: Evolving options in the management of multidrug-resistant and opportunistic infections in the critically ill patient. Symposium during the SCCM 36th Critical Care Congress. Orlando, Florida, February 2007
- McGowan J.: Strategies for study of the role of cycling on antimicrobial use and resistance. *Infect Control and Hosp Epidemiol* 21 Suppl. S36-2000
- McGowan J.: Resistance in nonfermenting gram-negative bacteria: Multidrug resistance to the maximum. *Am J Infect Control* 34:S29-2006
- Merrer J., Santoli F.: Colonization pressure and risk of acquisition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a medical intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 21:718-2000
- Merz L., Warren D., Kollef M.: The impact of an antibiotic cycling program on empirical therapy for Gram negative infections. *Chest* 130:1672-2006
- Miller L., Quan C., Shay A.: A prospective investigation of outcomes after hospital discharge for endemic, community-acquired methicillin-resistant and susceptible *Staphylococcus aureus* skin infection. *Clin Infect Dis* 44:283-2007
- Moran G., Krishnadasan A., Gorwitz R.: Methicillin-resistant *S.aureus* infections among patients in the emergency department. *N Engl J Med* 355:666-2006
- Moore M., Perdeaur F.: Vancomycin treatment failure associated with heterogeneous vancomycin intermediate *Staphylococcus aureus* in a patient with endocarditis an in the rabbit model of endocarditis. *Antimicrob Agent Chemother* 47:1262-2003
- Moroney J., Fiore A., Harrison L.: Clinical outcomes of bacteremic pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance. *Clin Infect Dis* 33:797-2001
- Murray B.: Vancomycin-resistant enterococcal infections *N Engl J Med* 342:710-2000
- Murray C., Hoshenthal D.: Treatment of multidrug resistant *Acinetobacter*. *Curr Opin Infect Dis* 18:502-2005
- Nannini E., Murray B.: Vancomycin resistant enterococci. Reemergence of established pathogens in the 21st century. Fong I., Drlica K (Edit). New York. Kluwer Academic Plenum 2003
- Nannini E., Singh K.: Relapse of type A beta-lactamase-producing *Staphylococcus aureus* native valve endocarditis during cefazolin therapy: revisiting the issue. *Clin Infect Dis* 37:1194-2003
- Nannini E., Murray B.: Vancomycin, teicoplanin, daptomycin and streptogramins. En Mandell G., Bennett J., Dolin R. (Edit.) Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th Edit. Philadelphia, Churchill Livingstone 2005
- Nicolau D.: Clinical and economic implications of antimicrobial resistance for the management of community acquired respiratory tract infections. *J Antimicrobial Chemoth* 50 (Suppl S1): 61-2002
- Noskin G.: Tigecycline: a new glycycline for treatment of serious infections. *Clin Infect Dis* 41: (Suppl5):S303-2005
- National Nosocomial Infections Surveillance System (NNIS) Report: Data summary from January 1992 through June 2004, Issued October 2004. *Am J Infect Control* 32:470-2004
- Navon Venezia S., Ben Ami R., Carmeli Y.: Update on *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* infections in the healthcare setting. *Curr Opin Infect Dis* 18:306-2005
- Nordmann P., Poirel L.: Emerging carbapenemas in Gram negative aerobes. *Clin Microbiol Infect* 8:331-2002
- Nseir S., Di Pompeo C., Soubrier S.: First generation fluoroquinolone use and subsequent emergence of multiple drug resistant bacteria in the intensive care unit. *Crit Care Med* 33:283-2005
- Nseir S., Di Pompeo C., Brisson H.: Intensive care unit-acquired *Stenotrophomonas maltophilia*: incidence, risk factors, and outcome. *Critical Care* 10:R143 (doi:10.1186/cc5063) 2006
- Ortega B., Groeneveld B.: Endemic multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in critically ill patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 25:825-2004
- Osmon S., Ward S., Fraser V.: Hospital mortality for patients with bacteremia due to *Staphylococcus aureus* or *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest* 125:607-2004
- Paradisi F., Corti G., Cinelli R.: *Streptococcus pneumoniae* as an agent of nosocomial infection: treatment in the era of penicillin resistant strains. *Clin Microbiol Infect* 7 (Suppl 4):34-2001
- Paramythiotou E., Lucet J., Timsit J.: Acquisition of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patients in intensive care units: role of antibiotics with antipseudomonal activity. *Clin Infect Dis* 38:670-2004
- Patel R.: Clinical impact of vancomycin-resistant enterococci. *J Antimicrob Chemoth* 51:(Suppl 3), iii13-2003
- Paterson D., Wen-Chien Ko, Gottberg A.: Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of production of extended-spectrum β lactamasas. *Clin Infect Dis* 39:31-2003
- Paterson D., Wen-Chien Ko, Gottberg A.: International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of extended-spectrum β lactamase production in nosocomial infections. *Ann Intern Med* 140:26-2004
- Paterson D.: Resistance in gram-negative bacteria: Enterobacteriaceae. *Am J Infect Control* 34:S20-2006

- Paul M., Benuri I., Soares Weiser K.: Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 328:668-2004
- Peset V., Tallon P.: Epidemiological, microbiological, clinical and prognostic factors of bacteremia caused by high level vancomycin-resistant *Enterococcus* species. *Europ J Clin Microbiol Infect Dis* 19:742-2000
- Pihlajamaki M., Kotilainen P., Kaurila T.: Macrolide resistant *Streptococcus pneumoniae* and use of antimicrobial agents. *Clin Infect Dis* 33:483-2001
- Pop-Vicas A., D'Agata E.: The rising influx of multidrug-resistant gram-negative bacilli into a tertiary care hospital. *Clin Infect Dis* 40:1792-2005
- Puzniak L., Mayfield J., Leet T.: Acquisition of vancomycin-resistant enterococci during scheduled antimicrobial rotation in an intensive care unit. *Clin Infect Dis* 33:151-2001
- Quinteros M., Radice M.: Extended-spectrum β lactamases in enterobacteriaceae in Buenos Aires, Argentina, public hospitals. *Antimicrob Agents Chemother* 47:2864-2003
- Rice L.: Antimicrobial resistance in gram-positive bacteria. *Am J Infect Control* 34:S11-2006
- Robinson D., Kearns A., Holmes A.: Re-emergence of early pandemic *Staphylococcus aureus* as a community-acquired methicillin resistant clone. *Lancet* 365:1256-2005
- Roghamm M., McGrail L.: Novel ways of preventing antibiotic-resistant infections: what might the future hold? *Am J Infect Control* 34:469-2006
- Rybak M.: Pharmacodynamics: relation to antimicrobial resistance. *Am J Infect Control* 34:S38-2006
- Rybak M.: Pharmacodynamics: relation to antimicrobial resistance. *Amer J Med* 119 (6A):S37-2006
- Sadfar N., Maki D.: The commonality of risk factors for nosocomial colonization and infection with antimicrobial resistant *Staphylococcus aureus*, enterococcus, Gram negative bacilli, *Clostridium difficile* and *Candida*. *Ann Intern Med* 136:834-2002
- Said-Salim B., Mathema B., Kreiswirth B.: Community acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging pathogen. *Infect Control Hosp Epidemiol* 24:451-2003
- Schentag J.: Antimicrobial management strategies for Gram positive bacterial resistance in the Intensive Care Unit. *Crit Care Med* 29:N100-2001
- Segal Maurer S., Urban C., Rahal J.: Current perspectives on multidrug resistant bacteria. *Infect Dis Clin North Amer* 10:939-1996
- Shlaes D., Rice L.: Emerging mechanisms of β lactam resistance: an update. *Infect Dis in Clin Practice* 4(3Suppl):S175-1995
- Shorr A.: Epidemiology of staphylococcal resistance. *Clin Infect Dis* 45:S171-2007
- Singh N., Rogers P., Atwood C.: Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 162:505-2000
- Soloaga R., Famiglietti A.: Cocos gram-positivos. Mecanismos de resistencia. En Durlach R., del Castillo M. (Edit.) *Epidemiología y control de infecciones en el hospital*. Ed. De la Guadalupe, Buenos Aires, 2007
- Souli M., Giamarellou H.: Effects of slime produced by clinical isolates of coagulase negative staphylococci on activities of various antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 42:939-1998
- Sundsford A., Skov Simonsen G., Courvalin P.: Human infections caused by glycopeptide-resistant *Enterococcus* spp: are they a zoonosis? *Clin Microbiol Infect* 7 (Suppl 4): 16-2001
- Stosor V., Peterson R.: *Enterococcus faecium* bacteremia: does vancomycin resistance make a difference? *Arch Intern Med* 158:522-1998
- Tacconelli E., Tumbarello M.: Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: analysis of trends in prevalence and epidemiology. *Emerg Infect Dis* 8:220-2002
- Tenover F., Mohammed M., Gorton T.: Detection and reporting of organisms producing extended-spectrum β lactamases: survey of laboratories in Connecticut. *J Clin Microbiol* 37:4064-1999
- Tenover F., Biddle J.: Increasing resistance to vancomycin and other glycopeptides in *Staphylococcus aureus*. *Emerg Infect Dis* 7:327-2001
- Tenover F., McDonald L.: Vancomycin-resistant staphylococci and enterococci: epidemiology and control. *Curr Opin Infect Dis* 18:300-2005
- The Hopital Propre II Study Group: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in French hospitals: a 2 month survey in 43 hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 20:478-1999
- Tice A.: Managing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* 2006. *Infectious Disease Special Edition* 9:47-2006
- Turner P.: Extended-spectrum β lactamases. *Clin Infect Dis* 41 (Suppl 4):S273-2005
- Urban C., Quin J.: Micromanaging *Klebsiella* resistance in the ICU. 29th Educational and Scientific Symposium of the SCCM. Orlando, Florida, 2000
- Van Banbeke F., Laethem Y., Courvalin P.: Glycopeptide antibiotics: from conventional molecules to new derivatives. *Drugs* 64:913-2004
- Vanderkooi O., Low D.: Predicting antimicrobial resistance in invasive pneumococcal infections. *Clin Infect Dis* 40:1288-2005
- Venditti M., Fimiani C.: Infections by ampicillin-resistant enterococci: a case control study. *J Chemother* 6:121-1994
- Verhoef J., Gupta R.: Surveillance of resistance against antimicrobial agents: a European perspective. *J Hospital Infect* 43, Suppl S93-1999
- Viagappan M., Holliman E.: Risk factors for acquisition of gentamicin-resistant enterococcal infection: a case controlled study. *Postgrad Med J* 75:342-1999
- Wayne P.: Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 17th informational supplement. Clinical and Laboratory Standards Institute M100-S17-2007
- Warren D., Kollef M., Seiler S.: The epidemiology of vancomycin-resistant enterococcus colonization in a medical intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 24:257-2003
- Webb M., Riley L., Roberts R.: Cost of hospitalization for and risk factors associated with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infection and colonization. *Clin Infect Dis* 33:445-2003
- Weber D., Raasch R., Rutala W.: Nosocomial infections in the ICU: The growing importance of antibiotic resistant pathogens. *Chest* 115:Suppl. S34-1999
- Webber M., Piddock J.: The importance of efflux pumps in bacterial antibiotic resistance. *J Antimicrob Chemother* 51:9-2003
- Weber J.: Community associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 41:(Suppl 4):S269-2005
- Wenzel R., Edmond M.: Vancomycin resistant *Staphylococcus aureus*: infection control considerations. *Clin Infect Dis* 27:245-1998
- Wiedemann B.: Epidemiology, control and treatment of multi-resistant Gram negative rods. *Drugs* 52:Suppl2:95-1996
- Yates R.: New intervention strategies for reducing antibiotic resistance. *Chest* 115: Suppl. S24-1999
- Yu V., Chiou C., Feldman C.: An international prospective study of pneumococcal bacteremia: correlation with in vitro resistance, antibiotics administered, and clinical outcome. *Clin Infect Dis* 37:230-2003
- Zaas A., Song X., Tucker P.: Risk factors for development of vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infection in patients with cancer who are colonized with vancomycin-resistant enterococci. *Clin Infect Dis* 35:1139-2002

LA NUTRICIÓN EN EL PACIENTE CRÍTICO

CAPÍTULO 118

Evaluación nutricional en el paciente crítico

DRES. HUGO BERTULLO Y ESTELA OLANO

INTRODUCCIÓN

Es importante reconocer y tratar la malnutrición como un problema generalmente similar al del diagnóstico primario. En la década del 1930 se reconoció que las complicaciones postoperatorias y la muerte eran más comunes en pacientes con malnutrición relacionada con la enfermedad. Las consecuencias fisiológicas reconocidas de la malnutrición incluyen el deterioro de la función de los músculos respiratorios con la consecuente reducción de la capacidad vital y de la ventilación minuto, la reducción de la contractilidad cardiaca, el aumento de la tromboгенicidad, y el deterioro de la función renal. Las manifestaciones de estas alteraciones incluyen hipoventilación que requiere intubación, fallo renal y dificultosa cicatrización de las heridas. Por otra parte, la malnutrición afecta las respuestas emocional y conductual, conduciendo a la apatía, que dificulta la recuperación funcional y exacerba la anorexia. El costo de todo ello es la prolongación de la estadía en terapia intensiva y la aparición de complicaciones (Fig. 118/1). La necesidad de identificar y tratar al paciente malnutrido es por lo tanto un aspecto crítico del manejo de estos individuos.

La evaluación del estado de nutrición consiste en dos componentes (Comité de Directores de A.S.P.E.N., *The American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*):

la evaluación nutricional y la evaluación metabólica. La evaluación nutricional utiliza mediciones estáticas de los compartimentos del organismo y examina las alteraciones causadas por la desnutrición. La evaluación metabólica incluye el análisis de la estructura y función de los sistemas orgánicos, de las alteraciones del metabolismo en la medida en que se relacionan con la pérdida de masa corporal u otros compartimentos orgánicos, y de la respuesta metabólica a la intervención nutricional, ya sea beneficiosa o desfavorable. El objetivo de una evaluación nutricional formal es identificar a los pacientes que están malnutridos o que están en riesgo de malnutrición; para recoger la información necesaria para crear un plan de cuidado nutricional, y controlar la adecuación de la terapéutica nutricional.

El paciente crítico sufre una injuria de grado variable, caracterizada por alteraciones metabólicas con tendencia al incremento del gasto metabólico y al aumento de las pérdidas de nutrientes. El resultado es un aumento de las necesidades de calorías, proteínas, vitaminas e iones, y si no se implementan medidas adecuadas, la desnutrición se instalará en forma rápida y grave. La carencia nutricional en el paciente crítico no es un hecho histórico ni patrimonio de la pobreza. Un estudio reciente en EE.UU., demostró una incidencia de desnutrición del 43% en los pacientes en Terapia Intensiva. Los pacientes desnutridos tuvieron mayor morbilidad y mortalidad y una estadía más prolongada, en comparación con un grupo de similar gravedad normonutrido. Estudios realizados en 4.000 pacientes no críticos en Brasil, y en un número más reducido de casos en dos hospitales de Uruguay, mostraron valores algo mayores. A pesar de esta elevada incidencia, el estado nutricional de los pacientes hospitalizados muy pocas veces es evaluado en la práctica clínica.

Para determinar adecuadamente la magnitud y la calidad

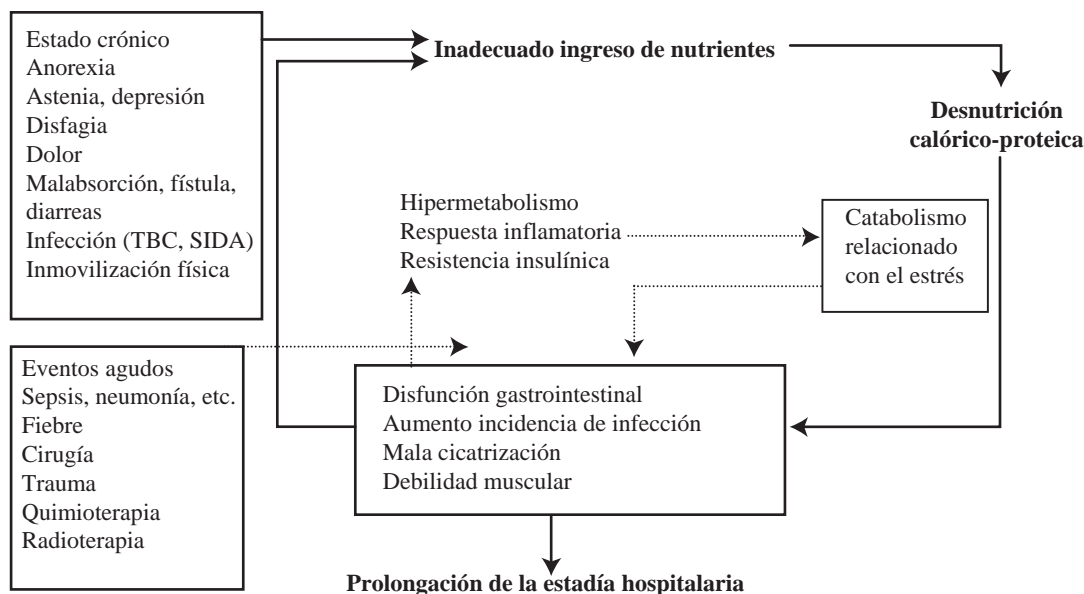


Fig. 118/1.- El círculo vicioso de la malnutrición calórico-proteica.

de la malnutrición hospitalaria, es necesario utilizar técnicas diagnósticas especiales que se reúnen bajo la denominación de evaluación nutricional. Este modo preciso de análisis constituye la piedra angular del diagnóstico nutricional.

La evaluación nutricional permite detectar y cuantificar la gravedad de la malnutrición calórico-proteica, presentando datos objetivos y fácilmente interpretables. Debe señalarse, sin embargo, que las técnicas de evaluación nutricional aproximan al diagnóstico de desnutrición, pero ninguna de ellas, en forma aislada, tiene la sensibilidad y especificidad, por ejemplo, de la gasometría arterial para el diagnóstico de la insuficiencia respiratoria.

En la Tabla 118/1 se indica la composición corporal del hombre expresada en forma porcentual. Los valores aproximados surgen de las dificultades de evaluar los distintos compartimientos por los métodos empleados y del factor de error que pueden introducir en los mismos los cambios del agua corporal.

ÍNDICES DE EVALUACIÓN NUTRICIONAL

Los datos más importantes de la historia clínica nutricional se incluyen en la Evaluación Global Subjetiva, que se analizará más adelante.

Los estudios objetivos, en oposición a la anterior, son un conjunto de mediciones que pueden ser divididas en estáticas y funcionales. Las primeras son determinaciones de la composición corporal, de marcadores de nutrición y de la respuesta del sistema inmunológico. Las segundas hacen referencia a la capacidad funcional y sus modificaciones en función del estado nutricional.

El análisis de la composición corporal se puede realizar mediante diferentes técnicas con niveles crecientes de complejidad. Las técnicas de activación de neutrones *in vivo*, absorbiotonometría dual de rayos X, tomografía axial computada y resonancia magnética por imágenes, requieren equipamiento y personal especializado, el transporte del paciente fuera de la unidad y la exposición a la radiación, además de ser de alto costo. Aunque son muy precisas, su uso está limitado a la investigación. Las mismas proveen información sobre la distribución de los compartimientos orgánicos (masa seca y grasa, contenido óseo, agua corporal total) y también sobre la actividad metabólica (fosfocreatina muscular, consumo cerebral de oxígeno). Es razonable anticipar que los avances tecnológicos en la próxima década permitirán un monitoreo complejo de algunos pacientes seleccionados en terapia intensiva con perturbaciones metabólicas severas y o estadía prolongada. Al momento actual, la composición corporal puede ser evaluada con métodos relativamente simples tales como la ultrasonografía, refractancia infraroja y análisis de impedancia bioeléctrica.

DETERMINACIONES ANTROPOMÉTRICAS

Incluidos entre los estudios estáticos se encuentran los valores antropométricos, que agrupan el peso, la altura, las dimensiones de los pliegues cutáneos y la circunferencia del brazo. Los pliegues cutáneos, de los cuales

el más utilizado es el tricípital (Fig. 118/2), estiman el compartimiento lipídico o graso. Las grasas de depósito constituyen un 80% del total existente en el organismo y dentro de éstas, la subcutánea es algo mayor al 35%. Por la facilidad de acceso se evalúa en la topografía señalada, para lo que es necesario un calibre especial que uniformice la presión de la medición. Existen errores imputables a la medición por el calibre empleado, el grosor de la medición o el error en la delimitación pliegue-músculo. Por otra parte, su empleo está limitado en los pacientes críticos por la frecuencia de alteraciones del tejido subcutáneo, incluyendo edema, flebitis, hematomas, etc., y su valor debe ser referido a tablas, cuyos inconvenientes se analizarán más adelante.

La circunferencia del brazo, que estima la masa proteica muscular, se mide en la parte media del brazo no dominante con una cinta métrica adecuada (Fig. 118/3). La sustracción del pliegue tricípital por la fórmula: circunferencia del brazo - $\pi \times$ pliegue tricípital, permite calcular la circunferencia media del brazo, más aproximada a la masa muscular real. La masa ósea es ignorada por la medición, habiéndose intentado mejores aproximaciones a la masa muscular, inclusive con técnicas imagenológicas. Se pueden hacer las mismas objeciones que para el pliegue tricípital, existiendo estudios recientes que de-

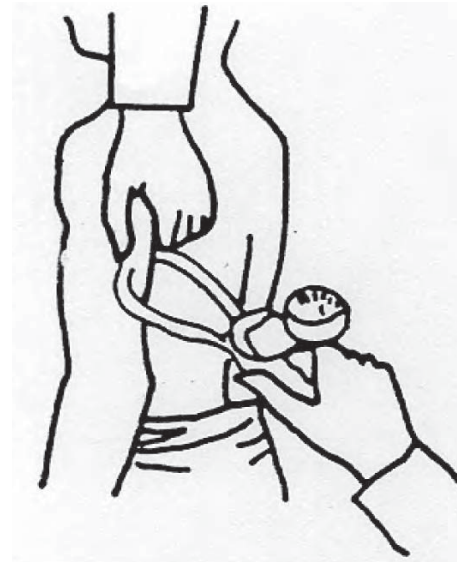


Fig. 118/2. Medición del pliegue tricípital con calibre.



Fig. 118/3. Medición de la circunferencia media del brazo.

Tabla 118/1. Composición corporal del hombre (70 kg)

Componente	Porcentaje
Agua intracelular	40%
Agua extracelular	20%
Lípidos	18%
Proteínas	15%
Sólidos extracelulares	7%

muestran la existencia de edema muscular con pérdida de las fibras musculares en los pacientes críticos.

Este grupo de parámetros no sólo tiene los inconvenientes que se han señalado en cuanto a la medición, sino que debe ser relacionado con tablas. Dichas tablas en general son confeccionadas en países desarrollados, se refieren en ocasiones a grupos de población particulares (soldados jóvenes, grupos étnicos dominantes), y se puede advertir que hasta el 20% de los individuos sanos tienen valores que serían patológicos según algunas de ellas. Tampoco son tomadas en cuenta la edad, que produce cambios en la distribución del tejido adiposo, ni la actividad física previa. Por último, ambas mediciones solo varían significativamente en lapsos prolongados, lo que hace relativa su utilidad en el paciente crítico.

El peso es una estimación global de la composición corporal. En la Tabla 118/1 se muestra la distribución aproximada de sus componentes en el individuo sano. Su valor actual puede ser comparado con el del peso habitual, o anterior a la enfermedad; o con el peso ideal, determinando la variación ponderal, que puede ser expresada en forma porcentual (Peso actual/Peso habitual expresado por ciento). La pérdida porcentual de peso es un dato de valor. Studley, en 1936, realizó un estudio en el cual comprobó la relación existente entre la pérdida de peso y la morbilidad quirúrgica en la úlcera gástrica. Algunos autores postulan que un 5% de disminución ponderal en los últimos seis meses debe ser considerado de riesgo nutricional, pero el punto de corte más aceptado en la literatura es la pérdida de un 10% de peso con relación al previo a la enfermedad.

El peso ideal, relacionado a la altura y a la edad, se obtiene de tablas, que tienen los inconvenientes ya comentados. Por ejemplo, el paciente con sobrepeso o en el límite superior de la normalidad, puede sufrir una pérdida apreciable de peso, sin llegar a ser considerado desnutrido. El peso habitual puede ser de utilidad si es recordado por el paciente o sus familiares. Sin embargo, los datos del interrogatorio del paciente crítico tienen frecuentemente la limitación que impone la intubación orotraqueal y las alteraciones del estado de conciencia.

El peso actual, de medición sencilla aunque infrecuente en el paciente internado en sala general, no es un parámetro fácil de obtener en el área de medicina intensiva. Para obtener el peso en un paciente en coma o ventilado, es necesario pesar al paciente y la cama, o desplazar al paciente a una balanza. Ambos procedimientos son engorrosos, imponen el riesgo de salidas no deseadas de sondas y catéteres y no son fáciles de instrumentar por el esfuerzo del personal encargado de realizarlo. El empleo de camas-balanza, ha simplificado considerablemente este inconveniente.

Las variaciones agudas del peso están relacionadas al importante volumen del agua corporal y no al de la masa magra. Como consecuencia, se hace imposible determinar, por este método solamente, las variaciones significativas del compartimiento celular. En estudios recientes Hill y Planck han cuantificado la retención hídrica intersticial, que puede ser de más de 10 litros, que se produce en pacientes sépticos, la cual es de mayor duración en los pacientes de mayor edad.

Es necesario conocer la altura tanto para la determinación del peso ideal como para calcular un índice de uso actual, el denominado Índice de Masa Corporal (*Body Mass Index*: BMI). El Índice de Masa Corporal establece

las diferencias en la composición del organismo definiendo el nivel de adiposidad de acuerdo a la relación entre peso y altura. El BMI se calcula dividiendo el peso por el cuadrado de la altura en metros (kg/m^2). Se consideran normales valores entre 20 y 25, los inferiores a 17 corresponden a desnutridos y en el rango de 17 a 20 coexisten normonutridos y desnutridos. Valores superiores a 25 indican sobrepeso y mayores a 30, obesidad. La altura es conocida frecuentemente por el paciente o sus familiares directos; su medición en decúbito sobrestima el valor obtenido de pie. Existen fórmulas que permiten estimarla a partir de mediciones parciales con calibres especiales, como la distancia hueco esternal-punta de los dedos de la mano, o cóndilos femorales-pie.

PARÁMETROS BIOQUÍMICOS

Los parámetros bioquímicos son determinaciones sanguíneas que miden las concentraciones de sustancias proteicas en el plasma. Las proteínas plasmáticas son sintetizadas en el hígado y conceptualmente el menor aporte exógeno de proteínas o el aumento de las pérdidas provocará una disminución de la síntesis y de su concentración sanguínea. Esta relación entre ingreso, egreso y concentración sanguínea es la que determina la utilidad de esta última como marcador de desnutrición. La proteína evaluada será más sensible en la medida en que su vida media y la cantidad total en el organismo sean menores, ya que los cambios negativos en el balance producirán una disminución más rápida de su nivel sanguíneo. Se debe tener en cuenta, por otra parte, que en el paciente injuriado (trauma, quemadura, infección, etc.) existen condiciones que alteran las mediciones. En estos enfermos agredidos, la síntesis de proteínas sufre un cambio cualitativo, mediado por citoquinas y otros compuestos, con aumento de las de fase aguda en desmedro de las viscerales, siendo éste un factor de variabilidad no ligado a la nutrición.

Las modificaciones rápidas en los líquidos corporales que acompañan a las enfermedades críticas, la presencia de un Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y las enfermedades hepáticas, son otros factores que alteran el valor de las proteínas sanguíneas.

La proteína visceral más ampliamente evaluada y de fácil determinación en la mayoría de los laboratorios clínicos es la **albúmina** plasmática. Su determinación por electroforesis subestima el valor real, por lo que es preferible el empleo de otros métodos para su medición. La albúmina es sintetizada en el hígado, tiene una vida media de 18 a 21 días, y constituye el principal compuesto en el mantenimiento de la presión oncótica intravascular. Se distribuye en el compartimiento vascular (60%) y en el intersticial (40%). El intercambio entre ambos es varias veces superior a la síntesis de la proteína, dependiendo de factores que se alteran frecuentemente en el paciente crítico, tal es el caso del aumento de la permeabilidad vascular. Sin embargo, el coeficiente entre ambos compartimientos tiende a mantenerse constante, por el aumento de la remoción de la albúmina intersticial por los linfáticos. Se le considera un fiel marcador del nivel nutricional, siempre que se reconozcan sus limitaciones como tal.

Por su vida media larga, y por su elevada cantidad en sangre periférica (3,5 a 4 g/dL), la albúmina no constituye un índice temprano de malnutrición. Esta se considerará leve cuando sus valores estén entre 3 y 3,5 g/dL, moderada entre 2,5 y 3 g/dL, y grave cuando sea inferior a 2,5 g/dL.

En el estado estable, se sintetiza y se degrada un total de 14 g (200 mg/kg) de albúmina por día. La malnutrición conduce a una disminución de la producción de albúmina debido a la carencia de nutrientes, que son fundamentales para su síntesis. Sin embargo, en los estados de malnutrición crónica, la concentración de albúmina plasmática generalmente está normal debido a los efectos compensatorios, que incluyen una menor degradación y un pasaje desde el compartimento extracelular al intracelular. En los estados de estrés agudo debido a infección, cirugía y politrauma, los niveles de albúmina están generalmente muy bajos como consecuencia de la disminuida síntesis, incrementada degradación, pasaje transcapilar y reemplazo fluido. Las pérdidas de albúmina desde el plasma hacia el espacio extravascular aumentan en tres veces en pacientes con shock séptico. La albúmina puede estar alterada debido a factores distintos a la malnutrición, tales como desordenes hepáticos, pérdidas extras de proteínas en fístulas, peritonitis, síndrome nefrótico y otros, y en casos de infección aguda o inflamación.

En numerosos estudios se ha comprobado la existencia de una relación directa entre hipoalbuminemia y morbimortalidad. En la cirugía digestiva electiva, la albúmina sérica tiene un rol importante como marcador nutricional para la morbilidad. Además, la hipoalbuminemia se asocia con otras variables desfavorables, como el aumento del tiempo de asistencia respiratoria mecánica, de los días de hospitalización y de la tasa de reingresos.

Sin embargo, su valor como marcador pronóstico no está relacionado con el estado nutricional. Los pacientes con anorexia nerviosa, una patología de causa psíquica, frecuente en adolescentes, que se caracteriza por una severa restricción voluntaria de la ingesta de nutrientes, presentan valores de albúmina dentro de límites normales, aunque presenten una desnutrición evidente, con severa pérdida de peso, carencias específicas de nutrientes y alteraciones funcionales. Pacientes sanos, con ayuno voluntario prolongado, tienen escasos cambios en su albuminemia. Por el contrario, los pacientes críticos traumatizados o con infecciones severas, presentan hipoalbuminemia importante en plazos breves aún recibiendo un adecuado aporte nutricional. La recuperación de los valores normales de la proteína sanguínea se relaciona con la mejoría de la respuesta inflamatoria, siempre que se mantenga el aporte adecuado de nutrientes.

La **transferrina** es una proteína sintetizada en el hígado, ligada al transporte del hierro sanguíneo, de vida media entre 8 y 10 días. Se ha postulado que su *pool*, que es menor que el de la albúmina, es menos influido por las alteraciones de los líquidos. Sin embargo, se altera por factores no relacionados con la nutrición, incluyendo la cantidad de hierro plasmático, cuya disminución deja más proteína libre, y ciertos efectos hormonales. La concentración normal en suero es de 250 a 300 mg/dL, existiendo un *pool* orgánico de aproximadamente 5,30 g. La depleción proteica leve se asocia con valores de transferrina entre 150 y 200 mg/dL, la moderada entre 100 y 150 mg/dL, y en la severa es inferior a 100 mg/dL.

La **trastiretina**, también conocida como prealbúmina, es una proteína tetramérica que se secreta principalmente por el hígado y por los plexos coroideos. Está ligada al transporte de hormonas tiroideas. Tiene una vida media corta, de dos días; su *pool* es menor al de la albúmina y la degradación se lleva a cabo parcialmente en el riñón. Su determinación se realiza por inmuno difusión radial, que

es un método algo costoso. Algunos estudios señalan una adecuada correlación entre su valor, el aumento de la ingesta proteica, la positivización del balance nitrogenado y la repleción nutricional, tanto en pacientes quirúrgicos como críticos. Esta relación no es tan directa en el caso de la albúmina. La funcionalidad hepática y otros factores relacionados con la respuesta inflamatoria sistémica también influyen sobre la trastiretina, aunque en menor grado que sobre las otras proteínas. El nivel sanguíneo de prealbúmina aumenta en la insuficiencia renal. El valor plasmático oscila entre 15 y 30 mg/mL. Se considera que valores entre 10 y 15 mg/mL indican depleción leve, entre 5 y 10, depleción moderada, y menores de 5 mg/mL, depleción grave. Un aumento semanal de los niveles de trastiretina mayores de 40 mg/l reflejan el pasaje al anabolismo. La trastiretina plasmática también parece ser muy sensible en la evaluación de la adecuación del ingreso calórico.

La **proteína ligada al retinol**, tiene características similares a la prealbúmina, por su producción hepática, su *pool* reducido y su corta vida media. La determinación requiere un equipamiento más complejo, siendo su concentración más afectada por las alteraciones hepáticas que la anterior. Su concentración sérica varía entre 2,5 y 2,7 mg/dL, y se incrementa artificialmente en casos de enfermedad renal.

El **factor de crecimiento símil-insulina 1** [*insulin-like growth factor 1* (IGF-1)] es el mediador del efecto anabólico de la hormona de crecimiento. Su concentración se regula por el aporte proteico. En el paciente crítico, la proteína específicamente ligada al IGF-1 disminuye y deja más factor libre. La medición del mismo permite una relación con el balance nitrogenado más lineal que las otras proteínas. Su dosificación es costosa.

El descenso de los niveles de **colesterol** se ha considerado como una herramienta predictiva de complicaciones y mortalidad. Los niveles de colesterol sérico por debajo de 160 mg/dL se consideran un reflejo de una baja de lipoproteínas y por lo tanto de niveles bajos de proteínas viscerales. La hipocolesterolemia parece ocurrir tardíamente en el curso de la malnutrición, limitando el valor del colesterol como elemento de detección inicial. El nivel de colesterol, sin embargo, es un elemento pronóstico útil.

El **índice creatinina/altura** se define como la relación entre la excreción urinaria de creatinina del paciente en 24 horas, y la excreción urinaria esperada en un adulto normal de la misma talla, valor este último que se obtiene a partir de tablas de referencia de valores normales. El índice se expresa como un porcentaje del valor estándar. Valores inferiores al 75% de lo normal son considerados como indicativos de reservas proteicas inadecuadas para la respuesta metabólica al trauma quirúrgico. Existen variaciones diarias en los individuos normales, y la infección y las patologías renales pueden provocar cambios importantes.

ESTUDIOS INMUNOLÓGICOS

Los exámenes inmunológicos más utilizados son el recuento absoluto de linfocitos y las reacciones cutáneas retardadas.

Para determinar la hiperreactividad cutánea se han empleado diferentes antígenos (tuberculina, candidina, tetanos, etc.). En el comercio se dispone de aplicadores con cabezales cargados con distintos antígenos y un control neutro. La lectura de los mismos se realiza a las 24 horas

de una inyección intradérmica del antígeno en una dilución determinada y se valora por el tamaño de la pápula de induración, considerada positiva si tiene 0,5 cm o más. La desnutrición es una de las causas de inmunosupresión, lo que ha sido demostrado sobre todo en pacientes pediátricos. En los pacientes críticos existen múltiples causas que disminuyen tanto la inmunidad local como general. Estas causas se relacionan con la enfermedad (infección, trauma, cirrosis, uremia, hemorragia) como con los tratamientos (anestesia, cirugía, medicación). Esta influencia multifactorial explica la utilidad relativa de estos exámenes en el grupo de pacientes considerado.

En la Tabla 118/2 se indican los resultados considerados como de utilidad para establecer una valoración objetiva del estado nutricional.

Los valores se han considerado para bien nutridos y desnutridos; existe una franja de pacientes dudosos, que deben ser considerados de riesgo aunque no francamente desnutridos.

BALANCE NITROGENADO

El balance nitrogenado establece la diferencia entre el ingreso y el egreso de nitrógeno. La evaluación del egreso de nitrógeno es un método indirecto de reconocimiento de la pérdida de la masa celular, compuesta por proteínas.

Aunque la calorimetría indirecta haya permitido demostrar que no existe una relación lineal entre pérdida de nitrógeno e hipermetabolismo, como fue propuesto por algunos autores, es evidente que el egreso de nitrógeno aumenta en las situaciones de injuria. La disminución de la masa celular ha sido estimada por Cahill y Long entre 97 y 175 g/día. Como se muestra en la Tabla 118/3, el tejido muscular constituye casi la mitad del compartimiento intracelular. En el paciente crítico se pierde predominantemente tejido muscular, en un porcentaje inicial del 2% diario, que puede llegar a un 70% del total en 40 días. Planck y Hill indican que la pérdida proteica se produce en dos fases: una inicial muscular y otra posterior que afecta a las proteínas viscerales.

La medición de la pérdida nitrogenada se puede realizar por dos tipos de métodos: directos o indirectos. Los métodos que miden directamente el nitrógeno excretado, basados en el de Kjeldahl, determinan la cantidad en los distintos líquidos orgánicos. Se estima que entre el 85 y el 90% de las pérdidas nitrogenadas son por vía urinaria, el resto se puede medir o puede ser estimado en forma razonable por constantes agregadas a la nitrogenuria. Existe actualmente un método automatizado, la quimioluminiscencia, que permite la medición del nitrógeno con adecuada exactitud. El inconveniente de los métodos directos es el costo y la dificultad para acceder a los mismos en algunos laboratorios.

Tabla 118/2. Valores de estudios objetivos en la evaluación nutricional

	Bien nutridos	Desnutridos
Índice de masa corporal	20-24	< 17
Variación de peso	< 5%	> 10%
Albúmina sérica	3,5 g/dL	< 3,5 g/dL
Transferrina	250 mg/dL	< 200 mg/dL
Prealbúmina	> 15 mg/mL	< 10 mg/mL
Linfocitosis absoluta	1.500 /mm ³	< 1.000/mm ³
Reacciones cutáneas	Normoergia	Anergia

Blackburn popularizó un método indirecto, la estimación de la pérdida nitrogenada a través de la urea urinaria. El 90% de la pérdida urinaria nitrogenada lo es en forma de urea, considerándose bastante constante el resto de los compuestos nitrogenados. La forma de estimar el nitrógeno total urinario a partir del nitrógeno de la urea urinaria se indica en el Capítulo de Requerimientos nutricionales.

EVALUACIÓN DE MICRONUTRIENTES

Electrolitos

En terapia intensiva se realiza en forma sistemática la evaluación y monitorización de algunos electrolitos; por la frecuencia de sus alteraciones y razones económicas, habitualmente son solicitados los dosajes de sodio, potasio, cloro, calcio y magnesio. Las alteraciones metabólicas de la injuria y carencias nutricionales previas inciden sobre el perfil electrolítico, alterando en más o en menos al fósforo, magnesio, calcio, zinc, manganeso, cobre, hierro y otros. Es importante la evaluación de estos iones en el ingreso, para establecer la situación actual; y en la evolución, para diagnosticar las alteraciones provocadas por la enfermedad y los tratamientos instituidos. No debe olvidarse que las determinaciones sanguíneas aisladas tienen valor relativo. Las carencias de algunos electrolitos pueden producir síntomas y signos específicos, pero más frecuentemente existen en forma subclínica, lo que hace necesario su monitoreo sanguíneo y/o urinario.

Un hecho importante a recordar es que en los pacientes críticos se suceden dos etapas diferentes desde el punto de vista metabólico: una inicial catabólica y otra, que aparece con la mejoría, anabólica. Ambas etapas provocan, en general, un flujo inverso de electrolitos; así, el potasio y el fósforo salen de la célula en la primera etapa y son necesarios para el anabolismo proteico en la segunda. Los iones sufren, además, alteraciones dependientes de la enfermedad, por pérdidas excesivas, a partir del tubo digestivo, riñón, drenajes quirúrgicos, o por disminución de la excreción, como ocurre en la insuficiencia renal.

La evaluación electrolítica mínima debería incluir sodio, potasio, cloro, calcio iónico, magnesio y fósforo. El zinc, al cual sería importante incluir, no es accesible en todos los laboratorios, aunque puede ser estimado en forma indirecta por la fosfatasa alcalina. Puede considerarse suficiente una evaluación inicial y un seguimiento diario de los tres primeros y bisemanal de los tres últimos, de acuerdo a la situación clínica y a los resultados obtenidos. El resto de los electrolitos, que constituyen los denominados elementos en trazas u oligoelementos (Mn, Se, Mb, etc.) por su presencia en cantidades mínimas, no se determinan habitualmente y se administran en dosis calculadas según requerimientos, que varían de acuerdo a la situación clínica del paciente.

Tabla 118/3. Composición proteica del organismo.

Componente	Porcentaje
Espacio extracelular	49%
Músculo	36%
Visceral	13%
Plasma	2%

Vitaminas

Las deficiencias de vitaminas aparecen habitualmente en forma subclínica o pauci sintomática poco característica; la presentación clínica florida es la excepción.

Las vitaminas liposolubles tienen en general depósitos que hacen que sus carencias sean poco frecuentes en los pacientes agudos. Algunas de ellas pueden ser dosadas en forma directa, caso de la vitamina A; otras se miden indirectamente como es el caso de la vitamina K, a través de su efecto fisiológico, reconocido a través del tiempo de protrombina, y algunas no son accesibles a la medición. Se reponen según requerimientos, debiendo ser controlada la posibilidad de hipervitaminosis.

Las vitaminas hidrosolubles, complejo B y C, no tienen depósitos importantes y producen los cuadros carenciales más típicos, como la neuropatía periférica y la encefalopatía de Wernicke, caracterizada por oftalmoplejía, nistagmo y alteraciones de conciencia, producidos por la carencia de tiamina; o el síndrome hemorrágico en el escorbuto, por carencia de vitamina C. La presencia de alteraciones cutáneas y mucosas (rash, lesiones periorificiales y de lengua, etc.) y las neuropatías periféricas son síntomas y signos de carencias en los que se puede asociar más de un compuesto.

Para evitar las carencias, se debe prestar una adecuada atención a los factores predisponentes, y se deben administrar dosis adaptadas a requerimientos y pérdidas.

EVALUACIÓN FUNCIONAL

La evaluación funcional se basa en un criterio diferente al utilizado con el empleo de los marcadores de nutrición estáticos. Con este grupo de pruebas se intenta determinar la disminución de la función que puede provocar la desnutrición en el sistema muscular, en general comparando dos situaciones del paciente, pre y postratamiento o enfermedad.

La prueba más económica y sencilla de realizar es la dinamometría, que mide la fuerza máxima desarrollada. Implica una colaboración importante del paciente, para obtener resultados comparables. Si bien se ha demostrado de utilidad en los enfermos quirúrgicos, es difícil de realizar en pacientes críticos, por alteraciones de conciencia, negativismo, falta de colaboración o dolor.

Con el objeto de solucionar los inconvenientes relacionados con la colaboración del paciente, se diseñó una técnica que mide la contracción del aductor del pulgar luego de la estimulación eléctrica del nervio cubital. Se ha empleado en diferentes grupos de pacientes, existiendo una correlación mejor entre este examen y la evolución del paciente que con otros habitualmente utilizados, como el peso, la circunferencia del brazo o las proteínas séricas. Una de las conclusiones interesantes del empleo de estos métodos, se refiere a la mejoría de la función lograda con la realimentación, no relacionada con incrementos en el potasio o nitrógeno celular. Su inconveniente es que son técnicas invasivas que pueden ser mal toleradas por el enfermo. Recientemente se ha comunicado la validez de una estimulación electromagnética, que ofrecería ventajas sobre la convencional, pero se encuentra todavía en etapa de validación.

La medición indirecta de la capacidad funcional de los músculos respiratorios a través de pruebas espirométricas, permite la evaluación de un sector muscular de relevancia en el área de Cuidado Intensivo. No debe dejar

de ser enfatizada la importancia de la función muscular durante la discontinuación de la asistencia respiratoria mecánica, en la cual la capacidad de contracción muscular y resistencia a la fatiga pueden establecer la diferencia entre el éxito y el fracaso. La medición del pico de flujo máximo es un procedimiento de fácil instrumentación, que se realiza al lado de la cama del paciente, permitiendo evaluaciones comparativas. La espirometría, con medida de los volúmenes y flujos pulmonares, al ser realizable con aparatos portátiles, evalúa con una mayor exactitud la funcionalidad respiratoria.

COMBINACIÓN DE PARÁMETROS

De lo expuesto previamente, se puede concluir que no existen parámetros aislados que puedan determinar con suficiente exactitud el estado nutricional de un paciente. El empleo de un grupo de ellos en forma conjunta pretende aumentar la sensibilidad y especificidad, explorando varios sectores. Blackburn, en una de sus primeras comunicaciones, propuso un grupo de evaluaciones que incluyen el peso, la altura, el pliegue tricéptico, la circunferencia del brazo, el índice creatinina/altura, la albúmina, la transferrina y los test cutáneos. Esta metodología de evaluación nutricional es una de las más conocidas, ha sido ampliamente utilizada, y aunque presenta algunas falencias tiene un innegable valor como base de trabajo.

En una línea algo diferente, otros autores han desarrollado fórmulas matemáticas que tratan de determinar el riesgo nutricional, o la morbimortalidad relacionada con la desnutrición. Buzby propuso una fórmula con la que calcula el riesgo quirúrgico, el denominado Índice de Pronóstico Nutricional (*Pronostic Nutritional Index, PNI*), que se expresa en porcentaje, a través de la siguiente fórmula:

$$\text{Índice de Pronóstico nutricional \%} = (158 - 16,6 \times \text{albúmina}) - (0,78 \times \text{pliegue tricéptico}) - (0,2 \times \text{transferrina}) - (5,8 \times \text{test cutáneos})$$

En un estudio posterior sobre nutrición preoperatoria de la Administración de Veteranos de EE.UU., el autor emplea solamente la pérdida de peso y la albuminemia como parámetros de evaluación nutricional, creando el denominado Índice de Riesgo Nutricional (NRI). En un estudio reciente, Butters, usando los parámetros antropométricos y bioquímicos, no encontró que los mismos fueran útiles en la evaluación de pacientes quirúrgicos.

El Índice de Pronóstico Inflamatorio y Nutricional (PINI) utiliza marcadores de respuesta inflamatoria (glicoproteína ácida $\alpha 1$ y proteína C reactiva) en combinación con parámetros de evaluación nutricional (albúmina y prealbúmina) para predecir las complicaciones infecciosas y la muerte.

Utilizando un criterio diferente, Destsky propuso la denominada Evaluación Global Subjetiva (EGS), que se basa en el análisis de un conjunto de síntomas y signos. La evaluación es subjetiva ya que no se realizan mediciones como el peso o la albuminemia, sino que se utilizan datos obtenidos por el interrogatorio y un examen sistemático, limitado y donde la impresión subjetiva del operador desempeña un rol fundamental.

A continuación se incluye un formulario de Evaluación global subjetiva.

Diagnóstico de la EGS

Clase A: pérdida de menos del 5% del peso corporal o más del 5% del peso corporal pero con reciente evidencia de ganancia de peso y mejoría del apetito (bien nutrido)

EVALUACIÓN GLOBAL SUBJETIVA

HISTORIA CLÍNICA

- 1) Cambios de peso corporal
Pérdida en últimos 6 meses ___ kg. % de pérdida ___ Cambio últimas 2 semanas
No ___ Aumento ___ Disminución ___
- 2) Cambio de dieta
Sin Cambio ___ Cambio ___ Tiempo ___ días
Tipo de dieta Habitual insuficiente ___ Líquida completa ___ Líquida insuficiente ___
Ayuno ___
- 3) Síntomas gastrointestinales (persistentes por más de 2 semanas)
Ninguno ___ Náuseas ___ Vómitos ___ Diarrea ___ Anorexia ___
- 4) Capacidad Funcional
Sin disfunción ___ Disfunción ___ Duración ___ días
Tipo: Disminución en trabajo ___ Ambulatorio ___ En cama ___
- 5) Enfermedad y requerimientos nutricionales
Diagnóstico Primario _____
Nivel de estrés : No ___ Bajo ___ Moderado ___ Alto ___

EXAMEN FÍSICO

- 0 =normal; 1 =disminución leve; 2 = moderado; 3 = severo
Estado de la grasa subcutánea (tríceps, tórax) ____
Estado de la masa muscular (cuadricéps, deltoides) ____
Edema pretibial ___ Sacro ___ Ascitis ___

Clase B: pérdida del 5% al 10% del peso corporal sin ganancia reciente de peso, pobre ingesta dietética, y pérdida leve a moderada de la grasa subcutánea (malnutrición moderada)

Clase C: pérdida de peso de más del 10% con severa pérdida de la grasa subcutánea y pérdida muscular, en general con edemas (malnutrición severa)

En la EGS se exploran la pérdida de peso en los últimos seis meses y en las últimas dos semanas, los cambios y el tipo de dieta o la existencia de ayuno y su duración, así como los síntomas gastrointestinales que se presenten por más de dos semanas. Beck y Ovesen sugieren que una pérdida de peso de más del 5% durante los 1-6 meses precedentes deben ser considerados significativos en la EGS en pacientes ancianos. La EGS incluye un criterio funcional diferente a los anteriormente expuestos, cual es el estudio de la capacidad de continuar realizando el trabajo habitual, estar ambulatorio sin poder hacerlo o incapacitado para abandonar la cama. Se incluye el diagnóstico de la enfermedad, si el mismo se asocia con riesgo de desnutrición, y se considera la ausencia de estrés o tres grados según su magnitud cuando está presente.

El examen físico, que debe ser calificado entre 0 y 3 dependiendo de la gravedad de la desnutrición, explora la pérdida de grasa subcutánea (tríceps, tórax), la de masa muscular (cuadricéps, deltoides) y la existencia de edema en miembros y sacro y ascitis. El diagnóstico permite diferenciar tres grados progresivamente mayores de desnutrición.

La EGS intenta explorar la composición corporal por los cambios de peso, la grasa subcutánea y el estado muscular de los miembros. Los cambios de dieta y los síntomas gastrointestinales informan del ingreso de nutrientes. La calidad de la dieta (líquida, habitual o hipocalórica) agrega información accesoria de las posibles carencias de nutrientes. El grado de estrés se relaciona con la pérdida de nutrientes, que será más elevada y con mayor repercusión celular en la medida en que aquél se incrementa. La exploración de la situación funcional del paciente completa la evaluación global, como otro factor relacionado a

la desnutrición. Se considera que un evaluador entrenado puede realizar la EGS en 15 minutos o menos, existiendo una variabilidad interobservador aceptable. No implica ningún costo agregado al trabajo médico, no hay retardo en la obtención de resultados y los errores sólo dependen del operador. Waitzberg y Correia, comparando la EGS con la evaluación por parámetros objetivos estáticos, no comprobaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos métodos.

Debe reconocerse que una evaluación basada en la anamnesis no parece útil en Medicina Intensiva, habiéndose insistido en las dificultades que existen en ese aspecto. Sin embargo, en un paciente internado en UTI, con asistencia respiratoria mecánica y en coma, son fáciles de objetivar los trastornos gastrointestinales, si hubo cambio de dieta o ayuno, y la situación funcional. El paciente tendrá una enfermedad con repercusión nutricional, estrés mediano o severo y el examen muchas veces demostrará alteración de su panículo, pérdida de masa muscular o edema. Por ejemplo, el traumatizado, a pesar de estar normalmente nutrido hasta el ingreso, tendrá un estrés severo y estará en riesgo de desnutrición.

Las mediciones objetivas tampoco soportan determinadas críticas. En efecto, es casi imposible establecer en qué medida un método complicado como la impedancia eléctrica puede ser de utilidad en un paciente traumatizado, teniendo en cuenta los trastornos del agua corporal que se producen con la reposición, o cuanta albúmina real tiene el paciente luego de la dilución o concentración producida, y la migración al espacio extravascular de la molécula por la respuesta inflamatoria.

El Comité de Educación de la Federación Latinoamericana de Nutrición Enteral y Parenteral aconseja en su Manual del Curso Terapia Nutricional Total (TNT) el empleo de la EGS. Debe señalarse que no sólo es útil la evaluación nutricional inicial del paciente, sino el control evolutivo del estado nutricional. Es necesaria la información sobre la repercusión de la enfermedad en el estado nutricional, y sobre la respuesta al tratamiento instituido. Sin embargo, es muy difícil saber cuales son los parámetros útiles para establecer la mejor predicción.

La prealbúmina y otras proteínas de vida corta han sido empleadas con ese fin, con resultados variables. El balance nitrogenado será útil en determinar la relación entre el ingreso y la pérdida nitrogenada, un valor fundamental en lograr el objetivo de la reposición. El peso tiene las limitaciones ya señaladas.

Como ha sido establecido por otros autores, los estudios comentados tienen valor en la evaluación nutricional en la medida que se reconozcan las limitaciones de los mismos. Es difícil actualmente hacer una recomendación definitiva, pero los autores consideran el criterio de costo-beneficio como prioritario en la elección de la metodología a emplear. La EGS, el peso y una proteína sérica son criterios suficientes para una evaluación nutricional inicial y evolutiva, pudiendo ser obtenidos incluso con las limitaciones económicas existentes en Latinoamérica.

Aunque la EGS es considerada un método clínico para la evaluación del estado nutricional, la misma fue desarrollada para identificar pacientes con mal pronóstico luego de la cirugía, o sea aquellos que pueden presentar complicaciones asociadas con la malnutrición. Baker y col. mostraron que los pacientes clasificados como malnutridos sufren más infecciones, requieren más antibióticos y tienen una estadía hospitalaria más prolongada. Una revisión reciente (Barbosa Silva y col.) ha comprobado que varios otros estudios han confirmado la validez predictiva de esta herramienta de evaluación. Cuando la mortalidad es el parámetro evolutivo de interés, la EGS también se demostró como un predictor independiente de sobrevida luego

del accidente cerebrovascular, el cáncer colorectal y la enfermedad renal crónica.

En los últimos años se han desarrollado nuevos métodos de evaluación nutricional. Tres de ellos -el *Malnutrition Universal Screening Tool (MUST)*, el *Nutritional Risk Screening (NRS 2002)* y el *Mini Nutritional Assessment (MNA)*- son recomendados en las guías más recientes de la European Society for Clinical Nutrition and Metabolism. Los mismos incluyen pocas preguntas y pueden ser aplicados en distintos escenarios. La EGS fue comparada con estas nuevas herramientas en varios estudios, concluyendo que los resultados son similares cuando se comparan en pacientes hospitalizados. En la Tabla 118/4 se comparan los parámetros incluidos en los distintos sistemas de evaluación nutricional.

VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LOS MÉTODOS DE EVALUACIÓN NUTRICIONAL

Los distintos métodos comúnmente utilizados para evaluar el estado nutricional de los pacientes presentan ventajas y desventajas que se explicitan en la Tabla 118/5. Estas ventajas y desventajas hacen difícil elegir uno de los métodos como *gold standard* para la evaluación nutricional. Sin embargo, la Evaluación Global Subjetiva, que inicialmente fue descrita en pacientes quirúrgicos, se ha demostrado fácil de utilizar y altamente eficiente en otros grupos de pacientes. La EGS evalúa diferentes aspectos conocidos como factores de desarrollo de malnutrición, tales como las alteraciones en la ingesta y el estrés metabólico.

Tabla 118/4.- Comparación de los parámetros incluidos en varios métodos de evaluación nutricional.

	MUST	NRS-2000	MNA	EGS	NRI	INA
Índice de masa corporal	X	X	X	X		
Pérdida de peso	X	X	X		X	
Efecto de enfermedad aguda	X	X	X	X		
Disminución de ingesta		X	X	X		
Síntomas gastrointestinales				X		
Capacidad funcional				X		
Edad >70 años		X				
Albumina					X	X
Linfocitos						X
Movilidad			X			
Problemas neuropsicológicos			X			
Estado físico				X		

Tabla 118/5. Ventajas y desventajas de los métodos utilizados para la evaluación nutricional.

Método de evaluación	Ventajas	Desventajas
Evaluación global subjetiva	Esencialmente clínica Bajo costo Alta sensibilidad y especificidad	Subjetiva Demanda entrenamiento del entrevistador
Tests bioquímicos	Buenos marcadores de respuesta inflamatoria, prediciendo la morbilidad y la mortalidad	Más costosos No siempre disponibles Sujetos a interferencia por otras enfermedades distintas de la malnutrición
Determinaciones antropométricas	Bajo costo Datos objetivos	Muchos factores de error Comparación con tablas derivadas de poblaciones sanas El edema altera los resultados
Exámenes de composición corporal	Más precisos para definir la composición corporal	Costosos Poco disponibles

BIBLIOGRAFÍA

- American College of Surgeons, Committee of pre and postoperative care. Manual of Surgical Nutrition. Saunders, Philadelphia 1975
- A.S.P.E.N. Board of Directors. Definition of terms used in ASPEN guidelines and standards. JPEN J Parenter Enteral Nutr 19:1-1995
- A.S.P.E.N. Board of Directors. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. JPEN J Parenter Enteral Nutr 26:N° 1 (Suppl):1-2002
- Barbosa Silva M., Barros A.: Subjective global assessment: a review of its validity after two decades of use. Arq Gastroenterol 39:181-2002
- Barbosa Silva M., Barros A.: Indications and limitations of the use of subjective global assessment in clinical practice: an update. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 9:263-2006
- Berger M., Cavadini G., Chioloero R., Guinchard S.: Influence of large intake of trace elements on recovery after major burns. Nutrition 10:327-1994
- Berger M., Cavadini C., Chioloero R.: Copper, selenium, and zinc status and balances after major trauma. J Trauma 40:103-1996
- Bernstein L., Pleban W.: Prealbumin and nutritional evaluation. Nutrition 12:255-1996
- Blackburn G., Bistrain B., Maini B.: Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patient. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1:11-1977
- Brodie D., Moscrop V., Hutcheon R.: Body composition measurements: a review of hydrodensitometry, antropometry and impedance methods. Nutrition 14:296-1998
- Brooks S., Gertsman B., Sucher K.: The reliability of muscle function analysis using different methods of stimulation. JPEN J Parenter Enteral Nutr 22:331-1998
- Butters M., Straub M., Kraft K.: Studies in nutrition status in general surgical patients by clinical, antropometric and laboratory parameters. Nutrition 12:405-1996
- Buzby G., Muller J., Matthews D.: Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery. Am J Surg 139:160-1980
- Campbell S., Avenell A., Walker A.: Assessment of nutritional status in hospital in-patients. Q J Med 95:83-2002
- Carlson D., Cioffi W., Mason A.: Evaluation of serum visceral proteins level as indicators of balance in thermally injured patients. JPEN J Parenter Enteral Nutr 15:440-1991
- Carney D., Meguid M.: Current concepts in nutritional assessment. Arch Surg 137:42-2002
- Cerra F., Benitez M., Blackburn G.: Applied nutrition in ICU patients: a consensus statement of American College of Chest Physicians. Chest 111:769-1997
- Clark M., Hentzen B., Plank G.: Sequential changes in insulin-like growth factor I, plasma protein, and total body protein in severe sepsis and multiple injury. JPEN J Parenter Enteral Nutr 20:363-1996
- Cheng A., Plank L., Hill G.: Prolonged overexpansion of extracellular water in elderly patients with sepsis. Arch Surg 133:745-1995
- Comité Ejecutivo de F.E.L.A.N.P.E.: Manual del curso Terapia Nutricional Total. Lerner, Bogotá 1997
- Demling R., de Biase M.: Micronutrients in critical illness. Crit Care Clin 11:631-1995
- Detsky A., McLaughlin J., Baker J.: What is Subjective Global Assessment of nutritional status? JPEN J Parenter Enteral Nutr 11:8-1987
- Doweiko J., Nompleggi D.: The role of albumin in human physiology and pathophysiology: albumin and disease state. JPEN J Parenter Enteral Nutr 15:476-1991
- Finn P., Plank L., Clark A.: Assessment of involuntary muscle function in patients after critical injury or severe sepsis. JPEN J Parenter Enteral Nutr 20:332-1996
- Kyle U., Piccoli A., Pichard C.: Body composition measurements: interpretation finally made easy for clinical use. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 6:387-2003
- Kinney J., Jeejeebhoy K., Hill G.: Nutrition and metabolism in patient care. Saunders, Philadelphia 1988
- Klein S., Kinney J., Jeejeebhoy K.: Nutrition support in clinical practice. Review of published data and recommendations for future research directions. JPEN J Parenter Enteral Nutr 21:133-1997
- Kontaki E., Cerra F.: Nutrition. En Bone R.: Pulmonary and Critical Care Medicine. Mosby, St. Louis 1993
- Korentz R.: Intravenous albumin and nutrition support: going for the quick fix. JPEN J Parenter Enteral Nutr 19:156-1995
- Kyle U., Genton L., Pichard C.: Hospital length of stay and nutritional status. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 8:397-2005
- Giner M., Laviano A., Meguid M.: In 1995 a correlation between malnutrition and poor outcome in critical ill patients still exists? Nutrition 12:23-1996
- Grant J.: Handbook of Total Parenteral Nutrition. Saunders, Philadelphia 1992
- Green C., Campbell I., McClelland P.: Energy and nitrogen balance and changes in midupper arm circumference with multiple organ failure. Nutrition 11:739-1995
- Griffiths R.: Muscle mass, survival and the elderly ICU patients. Nutrition 12:456-1996
- Manning E., Shenkin A.: Nutritional assessment in the critically ill. Crit Care Clin 11:603-1995
- Mears E.: Outcomes of continuous process improvement of a nutritional care program incorporating serum prealbumin measurements. Nutrition 12:475-1996
- National Institutes of Health Technology Assessment Conference Statements: Bioelectrical impedance analysis in body composition measurements. Nutrition 12:749-1996
- Plank L., Connolly A., Hill G.: Sequential changes in the metabolic response in severely septic patients during the first 23 days after the onset of peritonitis. Ann Surg 228:146-1998
- Pichard C., Fitting J., Chevrolet J.: Nutritional monitoring. En Tobin M. (Edit.): Principles and Practice of Intensive Care Monitoring. McGraw-Hill Inc. New York 1998
- Raguso C., Dupertuis Y., Pichard C.: The role of visceral proteins in the nutritional assessment of intensive care unit patients. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 6:211-2003
- Rombeau J., Caldwell M.: Clinical Nutrition: Parenteral Nutrition. Saunders, Philadelphia 1986
- Rombeau J., Caldwell M.: Clinical Nutrition: Enteral Nutrition. Saunders, Philadelphia 1986
- Studley H.: Percentage of weight loss: a basic indicator of risk in patients with chronic peptic ulcer. JAMA 106:458-1936
- Swagerty D., Zelenak J., Dimant J.: Nutritional assessment and care of nursing facility residents: a practical approach. JAMDA 186 May/June 2002
- The Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group: Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients. N Engl J Med 325:525-1991
- Thuluvath P., Triger D.: How valid are our reference standards of nutrition? Nutrition 11:731-1995
- Vanek V.: The use of serum albumin as a prognostic or nutritional marker and the pros and cons of IV albumin therapy. NCP 13:110-1998
- Vansant G., Van Gall L., De Leeuw W.: Assessment of body composition by skinfold anthropometry and bioelectrical impedance technique: a comparative study. JPEN J Parenter Enteral Nutr 18:427-1994
- Waitzberg D., Caiaffa W., Correia M.: Hospital malnutrition: the Brazilian national survey (IBRANUTRI): a study of 4000 patients. Nutrition 17:575-2001
- Waitzberg D., Correia M.: Nutritional assessment in the hospitalized patient. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 6:531-2003
- Watters J., Clancey S., Moulton S.: Impaired recovery of strength in older patients after major abdominal surgery. Ann Surg 218:380-1993

CAPÍTULO 119

Requerimientos nutricionales

DR. CARLOS LOVESIO

Los requerimientos nutricionales de un adulto normal que mantiene un peso corporal constante están directamente relacionados con la actividad orgánica y deben cubrir un gasto basal, más el gasto adicional determinado por la actividad, la digestión y la acomodación al ambiente. La enfermedad, la cirugía y la medicación se combinan muchas veces para producir una ingesta inadecuada, para acentuar las pérdidas de las reservas corporales y para alterar las funciones orgánicas, con el consiguiente desarrollo de hiponutrición o de estados específicos de deficiencia.

El aporte dietético recomendado es el nivel de ingreso de nutrientes esenciales que, a juicio de una organización especializada, como el Food and Nutrition Board de Estados Unidos, y sobre la base del conocimiento científico disponible, se considera adecuado para satisfacer las necesidades nutricionales conocidas prácticamente de todas las personas normales.

Los problemas que surgen con la utilización de tales recomendaciones consisten en la falta de datos suficientes respecto de los principios nutritivos requeridos por el hombre, la dificultad para establecer cuándo ha sido satisfecho el requerimiento y el obstáculo de evaluar la absorción y el procesamiento de esos nutrientes *in vivo*. A ello se agregan las diferencias creadas por el tamaño corporal, la actividad física, el clima, la edad y para el caso particular de los pacientes críticos, la enfermedad, la terapéutica y la rehabilitación.

REQUERIMIENTOS DE AGUA

El rango normal de recambio de agua alcanza al 6% del contenido corporal por día en el adulto y al 15% en los infantes.

La existencia de múltiples factores que modifican las pérdidas de agua determina la dificultad para establecer un nivel de ingreso uniforme. En circunstancias normales, una recomendación razonable es 1 mL/kcal para el adulto y 1,5 ml/kcal para el infante. Las necesidades de agua se modifican significativamente en individuos con dietas de alto contenido proteico y en pacientes con fiebre, poliuria, vómitos, insuficiencia renal y fístulas. Como norma general, el volumen basal requerido es de 1.500 ml/m², siendo la cantidad máxima aconsejable por día el doble de la necesidad basal, excepto en condiciones de pérdidas extras.

REQUERIMIENTOS DE ENERGÍA

Cuando los alimentos son metabolizados por el organismo, cierta parte de su energía se convierte en calor, otra parte es utilizada para realizar trabajo y el resto se almacena. El trabajo no solamente representa la actividad física del movimiento muscular sino también el necesario para modificar las uniones químicas en el organismo. Cuando el ingreso energético excede al gasto energético (calor + trabajo), se almacena energía, con el resultante

aumento de peso. Cuando el gasto energético supera al ingreso, las sustancias del organismo proveen el déficit y se produce una pérdida neta de peso.

El índice metabólico o gasto energético es una medida del calor perdido por el organismo. La conversión de la energía potencial en trabajo útil en los sistemas biológicos es un proceso intrínsecamente ineficiente, asociado con una pérdida de parte de la energía como calor. Por lo tanto, el gasto energético debe ser considerado como una medida indirecta de la actividad fisicoquímica o metabólica total.

El gasto energético total de un individuo es la suma de la energía empleada en su metabolismo basal, la termogénesis y la actividad física. La energía que se consume en estado de reposo en condiciones basales constituye el metabolismo basal. Este estado basal se caracteriza como la situación de reposo físico y mental, después del despertar, en situación termoestable y tras 12 horas de la última ingesta. Varía según la talla y la superficie corporal.

La termogénesis se define como las necesidades energéticas por encima del metabolismo basal en estado de reposo. En ella se incluyen los efectos de la ingesta de alimentos y de la exposición al frío, a agentes termogénicos y a todos los factores que aumentan las demandas energéticas, como la fiebre, los traumatismos y la sepsis.

Los métodos que se pueden utilizar para conocer el gasto energético son la calorimetría, los marcadores isotópicos y el cálculo a través del principio de Fick.

Calorimetría

La calorimetría se fundamenta en el hecho de que en el organismo existe un equilibrio entre la producción de calor y su eliminación. La medición directa de la eliminación del calor disipado por un organismo empleando cámaras termoneutras, denominada calorimetría directa, no es práctica para ser realizada en la clínica.

Dado que más del 95% de la energía consumida en el cuerpo es derivada de la reacción entre el oxígeno con los diferentes alimentos o combustibles, la tasa metabólica también puede ser calculada con un alto grado de precisión a partir de la tasa de utilización de oxígeno y de producción de dióxido de carbono, producto final de la combustión de los alimentos, metodología que se ha denominado calorimetría indirecta.

La calorimetría indirecta comprende la medida de la diferencia entre los volúmenes inspirado y espirado de gases para determinar la cantidad de oxígeno consumido y de dióxido de carbono producido. Tiene la ventaja de no ser invasiva y puede ser utilizada para realizar mediciones continuas. Su desventaja fundamental es que requiere de un equipo complejo para medir las concentraciones y volúmenes gaseosos. Las determinaciones realizadas a elevadas concentraciones de oxígeno, así como en los pacientes en asistencia respiratoria mecánica, plantean problemas especiales que deben ser considerados.

La espirometría y el intercambio gaseoso pueden realizarse utilizando circuitos cerrados, abiertos o mixtos. Se debe tener en cuenta que múltiples factores pueden afectar estas determinaciones, por lo cual la calibración y convalidación deben ser realizadas a intervalos regulares. La medida del consumo de oxígeno (VO₂) y de la producción de dióxido de carbono (VCO₂) requiere mucha precisión, ya que pequeños errores en la técnica pueden determinar cambios significativos en los resultados finales. De los dispositivos actualmente en uso, el Deltatrac®

de Datex ha sido validado por varios grupos de investigadores, y los resultados indican que el VO_2 puede ser medido con un error relativo de menos del 5% cuando la FiO_2 es de 0,6 o menos. A los efectos de lograr esta exactitud, debe ser estrictamente mantenida la estabilidad de la FiO_2 . La mayor limitación para su empleo corriente es su elevado costo.

Para la realización de la calorimetría indirecta se han diseñado dos tipos de técnicas. En la técnica de circuito cerrado se hace respirar al paciente en un volumen conocido de oxígeno, el dióxido de carbono es absorbido constantemente y se mide el descenso del volumen de gas del sistema, que supone el consumo de oxígeno. Con esta técnica no se determina la producción de CO_2 , y por lo tanto, se supone un cociente respiratorio. En las técnicas de circuito abierto el paciente inspira de un gas conocido y se recoge el gas espirado. Determinándose el VO_2 y el VCO_2 , se puede obtener el gasto energético diario a través de la siguiente fórmula, deducida por Weir:

$$GE = 1,44 \times [(3,9 VO_2 + 1,1 VCO_2) - 2,17 NUU]$$

donde:

GE: gasto energético en Kcal/día

VO_2 : consumo de oxígeno en mL/min

VCO_2 : producción de dióxido de carbono en mL/min

NUU: nitrógeno ureico urinario en g/día

La determinación del gasto energético por la ecuación precedente requiere la obtención de VO_2 , VCO_2 y una adecuada medida de la excreción del nitrógeno no proteico urinario. Se sabe que los errores de hasta el 100% en la medida de este último tienen un efecto despreciable (1 a 2%) sobre el cálculo del gasto energético, por lo cual esta determinación no es estrictamente necesaria para establecer el gasto energético, aún en los pacientes críticos con excreciones elevadas y variables de nitrógeno.

En la Tabla 119/1 se indican recomendaciones útiles destinadas a mejorar la exactitud de la calorimetría indirecta (Moreira da Rocha y colaboradores)

Existe un sistema modular compacto nuevo para la evaluación metabólica, el M-COVX, muy conveniente para los pacientes en terapia intensiva, que también provee una medida completa del gasto energético y cálculos metabólicos adecuados; sin embargo, se debe integrar a un sistema de monitorio en terapia intensiva y tiene un error de las mediciones del 5 al 6% comparado con el Deltatrac. Otro dispositivo manual reciente para la calorimetría indirecta es el MedGem, que ha sido validado en varias instancias clínicas; sin embargo, debido a sus características técnicas sólo puede ser utilizado en pacientes ambulatorios, en particular para establecer el monitoreo de los pacientes con enfermedades caquetizantes o que se encuentran en protocolos nutricionales.

Técnica radioisotópica

Los isótopos marcados, concretamente el agua-deuterio, permiten el cálculo del gasto energético. Esta técnica se basa en que las moléculas de oxígeno en el agua corporal y en el CO_2 espirado están en equilibrio isotópico. Después de una dosis de agua marcada el O^{18} es eliminado como agua y CO_2 , mientras que el deuterio es eliminado sólo como agua. La diferencia entre la eliminación de cada isótopo es por tanto proporcional a la producción de CO_2 y, por ende, al gasto energético.

Utilización del principio de Fick

El consumo de oxígeno y la producción de dióxido de carbono se pueden determinar en clínica utilizando el principio de Fick. Para su obtención se utiliza la siguiente versión de la ecuación de Fick:

$$VO_2 = (CaO_2 - CvO_2) \times VMC \times 10$$

$$VCO_2 = (CvCO_2 - CaCO_2) \times VMC \times 10$$

donde:

VO_2 : consumo de oxígeno

VCO_2 : producción de dióxido de carbono

CaO_2 : contenido arterial de oxígeno

CvO_2 : contenido venoso de oxígeno

$CaCO_2$: contenido arterial de dióxido de carbono

$CvCO_2$: contenido venoso de dióxido de carbono

VMC: volumen minuto cardiaco

Este método requiere la utilización de un catéter en la arteria pulmonar para la determinación del volumen minuto cardiaco y la obtención de una muestra de sangre venosa mezclada. Además, es preferible tener un catéter arterial para obtener las muestras de sangre arterial.

La ventaja del método es que muchos pacientes en te-

Tabla 119/1.- Recomendaciones para mejorar la exactitud de la calorimetría indirecta

- Los pacientes deben encontrarse en reposo en posición supina por más de 30 minutos antes del estudio para evitar los efectos de la actividad voluntaria sobre el REE (gasto energético en reposo)
- Los pacientes que reciben alimentación intermitente, por vía enteral o parenteral, deben ser estudiados aproximadamente 12 horas después de la alimentación si la termogénesis se incluye en el REE o 4 horas luego de la alimentación si no se incluye
- La tasa y composición de nutrientes infundidos en forma continua deben ser estables por al menos 12 horas antes y durante el estudio
- Las mediciones deben ser realizadas en un ambiente quieto y termoneuro
- Todas las fuentes de oxígeno suplementario deben ser retiradas durante las mediciones de rutina, si es posible
- La fracción de oxígeno inspirado (FiO_2) debe ser constante durante las determinaciones
- El estudio debe ser demorado por 90 minutos si se requieren cambios en la estrategia ventilatoria
- El paciente debe mantener su patente usual de actividad muscular durante el estudio
- No debe haber pérdidas en el sistema de toma de muestras
- Todos los datos utilizados para derivar el REE y el cociente respiratorio deben ser tomados durante un periodo de equilibrio que debe ser identificado de acuerdo a guías bien definidas
- El paciente no debe recibir anestesia dentro de las 6 a 8 horas previas al estudio
- Si el paciente tiene dolor o está agitado, se deben administrar analgésicos o sedantes por al menos 30 minutos antes del estudio, siempre que sea posible clínicamente
- El estudio debe demorarse de 3 a 4 horas luego de la hemodiálisis
- El estudio debe ser demorado una hora luego de realizar algún procedimiento que produzca dolor
- Los cuidados de rutina de enfermería u otras actividades sobre el paciente deben ser evitados durante el estudio

rapia intensiva tienen colocado un catéter en la arteria pulmonar y se medirá el volumen minuto cardíaco mediante termodilución. Al mismo tiempo, se pueden calcular los valores de contenido arterial de oxígeno a partir de la saturación de la hemoglobina y de la PaO₂, de acuerdo con la fórmula $CaO_2 = [(Hb \times 1,39 \times SatO_2\%) + (PaO_2 \times 0,003)]$, y similar para el contenido venoso.

La determinación de VCO₂ por termodilución se deriva de cálculos muy complejos del contenido total de CO₂ de la sangre. Es muy difícil obtener un cálculo adecuado del mismo a partir de la diferencia venoarterial de contenido de CO₂ y del volumen minuto cardíaco.

Teniendo presente las consideraciones precedentes, muchos autores aceptan como válida la determinación del gasto energético diario a partir de la fórmula: GE kcal/día = VO₂ x 4,838 x 1,44; donde 4,838 kcal/l es el valor calórico del oxígeno para un cociente respiratorio no proteico de 0,827; y 1,44 es el factor de conversión a kcal/día. Conviene utilizar el promedio de un grupo de valores de VO₂ obtenidos a través de las 24 horas para tener una buena estimación del gasto energético diario. Utilizando la fórmula precedente, no es necesario determinar el VCO₂ ni la excreción de nitrógeno no proteico urinario. En cambio, tales determinaciones son necesarias para estimar el grado de oxidación de grasas y carbohidratos, y en tal caso deberán obtenerse a través de calorimetría indirecta.

La mayoría de los autores han encontrado una relación satisfactoria entre el VO₂ determinado por el principio de Fick y el obtenido por calorimetría indirecta, si bien los datos de esta última generalmente son algo mayores que los obtenidos por termodilución. Se debe tener en cuenta, por otra parte, que la fórmula de Fick no toma en cuenta el oxígeno consumido por el pulmón, el cual puede representar hasta el 20% del consumo total en presencia de infecciones u otros procesos pulmonares.

Estimación del gasto energético

En la mayoría de las situaciones clínicas no se realiza la determinación directa del gasto energético por los métodos precedentes, sino que se estima o se predice utilizando alguna de las fórmulas derivadas de múltiples determinaciones. La fórmula más utilizada para predecir el gasto energético en reposo es la ecuación de Harris-Benedict, aunque también se dispone de otras.

$$GER(\text{hombre}) = 66,47 + 13,75 \times P + 5,0 \times A - 6,76 \times E$$

$$GER(\text{mujer}) = 655,1 + 9,56 \times P + 1,85 \times A - 4,68 \times E$$

$$GEB(\text{niños}) = 22,10 + 31,05 \times P + 1,16 \times A$$

Tabla 119/2. Efectos de la injuria sobre el gasto metabólico

Injuria	Aumento de la actividad metabólica %	Factor estrés
Cirugía electiva	0-5	1,0-1,05
Peritonitis	5-25	1,05-1,25
Fractura de huesos largos	15-30	1,15-1,30
Traumatismos múltiples	30-55	1,30-1,55
Injuria cerebral	30-50	1,30-1,50
Traumatismo y sepsis	50-75	1,50-1,75
Quemaduras		
10%	25	1,25
30%	70	1,70
50%	100	2,00
75%	100-110	2,0-2,10

donde: P: peso, A: altura, E: edad

Si se determina el gasto metabólico de un paciente lesionado bajo condiciones basales, se comprueba que suele ser mayor que el gasto metabólico predicho con las fórmulas precedentes. El grado de aumento es proporcional a la gravedad de la injuria, que a su vez parece relacionarse con la cantidad de tejido lesionado (Tabla 119/2).

Utilizando como base del requerimiento el gasto metabólico basal y corrigiéndolo para el incremento en la actividad y la presencia de factores agregados, diversos autores desarrollaron ecuaciones que permiten el cálculo del gasto energético diario total de diferentes grupos de pacientes. La fórmula más utilizada en este sentido es la que multiplica el gasto energético basal por un factor de actividad y por un factor de injuria.

$$\text{Requerimiento energético} = \text{GEB} \times \text{factor actividad} \times \text{factor injuria}$$

Factor actividad: encamado 1,20
 motilidad moderada 1,30
 Factor stress: moderado (cirugía, quimioterapia) 1,20
 fiebre 1,30 x cada grado > 37°
 infección grave (sepsis) 1,50
 traumatismos 1,20 a 1,30
 grandes quemaduras 1,80

Muchos investigadores han utilizado la capacidad de las ecuaciones precedentes para predecir el índice metabólico en los pacientes. El consenso general es que cuanto más grave se encuentra el paciente, menor es la capacidad de la fórmula para predecir tal índice. En este sentido es necesario tener en cuenta que, en los pacientes en terapia intensiva, existen variables no consideradas en las ecuaciones. Así ocurre con la mayor retención de fluidos, lo cual lleva a predicciones falsamente elevadas; el hecho de que los pacientes no respiran espontáneamente, la enfermedad de base y la sedación y relativa inmovilidad.

En la Tabla 119/3 se indican las diferencias obser-

Tabla 119/3. Factores que aumentan y disminuyen el GER en pacientes críticos

Aumentan	Disminuyen
Aumento del tamaño corporal	Edad
Fiebre	Empleo de antipiréticos
Termogénesis con o sin escalofríos	Hipotermia
Hiperventilación	Nutrición continua
Aumento del trabajo respiratorio	Hipoventilación
Hipermetabolismo por enfermedad de base	Ventilación controlada
Dolor, miedo, ansiedad	Hipometabolismo por shock
Inquietud y agitación	Sedantes y depresores
Actividad e hipertonia muscular	Sueño, coma y anestésicos
Catecolaminas, corticoides, aspirina	Curarizantes
Sobrealimentación artificial	Betabloqueantes
Nutrición enteral o parenteral cíclica	Ayuno prolongado
Maniobras terapéuticas o diagnósticas	
Maniobras de confort de enfermería	

vadas entre el gasto energético medido y el calculado en distintas situaciones patológicas.

Cálculo de la utilización diferencial de sustratos

La estimación de la cantidad de combustible a través de calorimetría indirecta se basa en el concepto de cociente respiratorio.

La combustión de cada nutriente conlleva una proporción constante de consumo de oxígeno y producción de dióxido de carbono. De ahí ha resultado el denominado cociente respiratorio (RQ), que es la relación entre la producción de dióxido de carbono (VCO_2) y el consumo de oxígeno (VO_2). Se ha encontrado que para los carbohidratos el RQ es de 1,00, para las grasas de 0,7 y para las proteínas de 0,8.

Si se mide el consumo de oxígeno y la producción de dióxido de carbono, y se establece el cociente respiratorio, se puede determinar el combustible que está siendo usado de preferencia por el organismo; si es de 0,7 el consumo será de grasas; si es de 0,8 será de proteínas; si es de 1,0 será de carbohidratos.

Este cociente respiratorio puede ser aún más específico si se determina el cociente respiratorio no proteico. En efecto, la proteína empleada como combustible es convertida primero a glucosa y el nitrógeno residual a urea que se excreta en la orina.

La medición del nitrógeno ureico urinario (NUU) permite calcular la cantidad de proteínas oxidadas, así como la cantidad de dióxido de carbono producido y oxígeno consumido que origina la oxidación de esa proteína. Si se descuenta de la producción total de dióxido de carbono y del consumo total de oxígeno lo correspondiente a la proteína, se puede obtener el cociente respiratorio no proteico (RQnp). Así, y utilizando ecuaciones de regresión, con el RQnp se puede determinar empíricamente la cantidad de sustratos utilizados a través de tablas como la de Lusk o de ecuaciones.

Utilizando los valores de VCO_2 , VO_2 y CRnp se pueden confeccionar una serie de ecuaciones, distintas para los estados de ayuno, postabsortivo, exceso de aporte nutricional y deficiencia energética, que permiten establecer el consumo de cada sustrato.

Estado de ayuno:

$$\text{Carbohidratos (g/min)} = -2,91 \times VO_2 + 4,12 \times VCO_2 - 2,56 \text{ NUU}$$

$$\text{Grasas (g/min)} = 1,69 \times VO_2 - 1,69 \times VCO_2 - 1,94 \text{ NUU}$$

$$\text{Proteínas (g/min)} = 6,25 \text{ NUU}$$

Estado postabsortivo:

$$GE = 5,083 \times VO_2 - 0,138 \times VCO_2 - 0,128 \text{ NUU}$$

$$\text{Carbohidratos (g/min)} = -2,854 \times VO_2 + 4,06 \times VCO_2 + 2,468 \text{ NUU}$$

$$\text{Grasas (g/min)} = 1,805 \times (VO_2 - VCO_2) - 1,618 \text{ NUU}$$

$$\text{Proteínas (g/min)} = 6,25 \text{ NUU}$$

Exceso energético:

$$GE = 3,88 \times VO_2 + 1,16 \times VCO_2 - 2,09 \text{ NUU}$$

$$\text{Carbohidratos (g/min)} = 1,36 \times VO_2 - 0,16 \times VCO_2 - 7,47 \text{ NUU}$$

$$\text{Grasas (síntesis)} = -1,67 \times VO_2 + 1,67 \times VCO_2 + 2,0 \text{ NUU}$$

$$\text{Proteínas} = 6,25 \text{ NUU}$$

Déficit energético:

$$GE = 4,36 \times VO_2 + 0,45 \times VCO_2 - 1,57 \text{ NUU}$$

$$\text{Cuerpos cetónicos} = 2,54 \times VO_2 - 3,59 \times VCO_2 + 2,05 \text{ NUU}$$

$$\text{Grasas} = 0,70 \times VCO_2 - 3,39 \text{ NUU}$$

Proteínas = 6,25 NUU

donde: GE: gasto energético en kcal/min

VO_2 : consumo de oxígeno en litros/min

VCO_2 : producción de dióxido de carbono en litros/min

NUU: nitrógeno urinario en g/min

REQUERIMIENTOS PROTEICOS

Los adultos sanos bien nutridos cuyos requerimientos energéticos son satisfechos con fuentes exógenas presentan una pérdida continua de proteínas y de nitrógeno. Esta pérdida obligatoria de proteínas se atribuye al recambio resultante de la síntesis y degradación de las proteínas del organismo. En efecto, parte de los aminoácidos liberados por el catabolismo proteico se usan para resintetizar nueva proteína, y el resto se utilizan como combustibles y para sintetizar glucosa en el proceso de neoglucogénesis; en ambos casos queda un residuo nitrogenado con el cual se forma urea que se excreta por la orina o se acumula en el organismo. En individuos normales con dieta habitual, alrededor del 80% del nitrógeno total urinario (NTU) corresponde al nitrógeno de la urea urinaria (NUU); este porcentaje varía en función del grado de catabolismo proteico y de la cantidad de proteína ingerida. En los pacientes injuriados o sépticos la pérdida urinaria de nitrógeno es proporcional al grado de catabolismo proteico.

Los métodos para medir el NTU son los de Kjeldahl y de piroquimioluminiscencia. Dado que no siempre están disponibles en la práctica diaria, lo habitual es estimar el NTU a partir del NUU de la siguiente manera:

- Cálculo de la urea urinaria (UU) de 24 horas; para ello se multiplica el dosaje de urea urinaria en gramos/litro, por la diuresis de 24 horas en litros.
- Cálculo del NUU: se multiplica la urea urinaria de 24 horas por 0,467, que es el factor de conversión de urea a nitrógeno de la urea.
- Cálculo del NTU: al nitrógeno de la urea urinaria (NUU) se le suma un factor fijo de dos gramos o variable del 20% del NUU, el cual corresponde a la fracción no ureica del nitrógeno urinario: creatinina, amonio, ácido úrico, etc. En los pacientes críticos, la proporción del nitrógeno no ureico es muy variable, por lo cual se aconseja medir el NTU en vez de estimarlo a partir del NUU. Recientemente, Perman y col. evaluaron los valores precedentes en un grupo de pacientes críticos en terapia intensiva, comprobando que el valor de NUU fue de $12,37 \pm 6,81$ gr/N/día, y el NTU de $16,02 \pm 7,84$ gr/N/día, siendo la ecuación de regresión para estimar el NTU a partir del NUU de $NTU = (NUU \times 1,10) + 2,35$.

Mediante el cálculo del balance de nitrógeno (ingresos menos egresos de nitrógeno durante un período determinado) se puede estimar el cambio neto de la masa proteica corporal, basado en la premisa de que casi todo el nitrógeno se incorpora a la proteína y que ésta contiene un 16 % de nitrógeno. La fórmula simplificada utilizada para el cálculo es:

Ingreso de nitrógeno = gramos de proteínas orales o enterales y aminoácidos endovenosos divididos por 6,25

Egreso urinario = NTU medido o estimado $[NTU = (NUU \times 1,10) + 2,35]$ + nitrógeno fecal = 1,5 a 2 gr/día + nitrógeno de otras fuentes = 7 mg/kg/día en el hombre y 8 mg/kg/día en la mujer.

En base a las pérdidas precedentes, el aporte diario recomendado para un adulto se expresa en la Tabla 119/4.

Tabla 119/4.- Requerimientos diarios de nitrógeno y proteínas

Dosis recomendada	g proteína /kg/día	g Nitrógeno /kg/día
Dosis mínima por día	0,45	0,072
Dosis basal recomendada	0,8	0,128
Dosis para estrés mínimo	1,25	0,200
Dosis para estrés moderado	1,5	0,240
Dosis para estrés severo	1,75-2,0	0,280-0,320

Se debe recordar que las dosis por día se expresan en gramos de proteínas, y que los preparados comerciales suelen indicar el contenido en gramos de nitrógeno, por lo que es necesario conocer que 6,25 g de proteínas o aminoácidos equivalen a 1 gramo de nitrógeno.

Un hecho importante para la correcta utilización de los aminoácidos administrados es que exista una adecuada relación entre la cantidad de nitrógeno y la cantidad de calorías no proteicas aportadas. Debe mantenerse una relación entre 120-160 kcal no proteicas por cada gramo de nitrógeno. Esta proporción puede ser modificada en la insuficiencia renal y hepática, donde es necesario reducir el aporte proteico. También se debe modificar en el estrés, en donde puede ser necesario llegar a valores de 80-100:1, particularmente en los pacientes hipermetabólicos o con sepsis grave.

Se debe tener en cuenta, por fin, que nueve de los aminoácidos derivados de las proteínas son esenciales para el hombre, es decir que deben ser aportados en forma exógena, ya que no existe síntesis endógena. Dichos aminoácidos son la histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina-cistina, fenilalanina-tirosina, trionina, triptofano y valina. Varios estudios recientes han demostrado que la glutamina puede ser un aminoácido potencialmente esencial durante los procesos críticos, particularmente en cuanto al soporte de los requerimientos metabólicos de la mucosa intestinal. En general, estos estudios demuestran que la glutamina de la dieta no es requerida durante los estados de buena salud, pero podría ser beneficioso su empleo en circunstancias de hipermetabolismo, sepsis e injuria.

REQUERIMIENTOS DE ELECTROLITOS

La importancia del reemplazo de líquidos y electrolitos para promover la perfusión tisular y el equilibrio iónico es evidente. Los procesos de malnutrición y de renutrición se asocian con cambios importantes en el equilibrio hidroelectrolítico. Durante la malnutrición existe una pérdida de iones intracelulares de potasio, magnesio y fósforo, con una ganancia de sodio y de agua. Por lo tanto, a los efectos de mantener un adecuado equilibrio durante la nutrición es necesario aportar potasio, magnesio y fósforo suplementarios, admitiendo la existencia de

un balance positivo obligado de agua y de sodio. Este proceso se ha denominado "edema de renutrición" y mejora en forma concomitante con el estado nutricional. En la Tabla 119/5 se indican las recomendaciones del empleo de electrolitos.

REQUERIMIENTOS VITAMÍNICOS

Las vitaminas participan en el metabolismo de la degradación e interconversión de proteínas y aminoácidos. También intervienen en la extracción de energía de los carbohidratos y grasas para cumplir fines anabólicos tales como la síntesis tisular y la formación de hueso. En la Tabla 119/6 se indican una serie de causas predisponentes para el desarrollo de una carencia de vitaminas. En la Fig. 119/1 se indica una clasificación de las vitaminas. En la Tabla 119/7 se resumen las características de ciertas vitaminas, y en la Tabla 119/8, las recomendaciones existentes con respecto a su administración.

La dosis diaria de vitaminas se debe administrar en la bolsa de nutrición parenteral. Existen vitaminas que no se pueden mezclar en la bolsa y, por lo tanto, se darán aparte. Ellas son la vitamina K1, que se administrará en dosis de 10 mg una vez por semana; la hidroxycobalamina (B12), que en dosis de 500 mcg se administrará al inicio de la nutrición parenteral y luego cada tres semanas; y el ácido fólico, que se administrará en dosis de 5 a 10 mg dos veces por semana.

REQUERIMIENTOS DE OLIGOELEMENTOS

Los microminerales, también referidos como elementos en traza, se encuentran en menos de una parte por millón de peso corporal. Los micronutrientes esenciales incluyen hierro, zinc, cobre, selenio, yodo, manganeso, molibdeno, cobalto, níquel y silicio. Los micronutrientes que no son esenciales incluyen el arsénico, cromo, flúor y vanadio. En la Tabla 119/9 se indican la función y dosis de algunos microminerales.

El estrés oxidativo se reconoce como fundamental en la fisiopatología de la enfermedad crítica, especialmente en el desarrollo de el fallo orgánico. Las especies reactivas de oxígeno (ROS) y las especies reactivas de nitrógeno-oxígeno (RNOS) desempeñan roles claramente identificados en la modulación de la señal celular, proliferación, apoptosis y protección celular. Sin embargo, los ROS y RNOS también son capaces de atacar proteínas, polisacáridos, ácidos nucleicos y ácidos grasos poliinsaturados, resultando en daño celular y disfunción celular. Se ha postulado que la administración exógena de elementos en traza y vitaminas podría ser útil para restablecer el balance entre oxidantes y antioxidantes en la enfermedad crítica. Sin embargo, la mayoría de estos estudios fueron realizados en poblaciones muy pequeñas de pacientes con trauma, quemaduras, sepsis y SDRA, y por lo tanto no tienen poder

Tabla 119/5. Empleo recomendado de electrolitos

Electrolito	Dosis recomendada	Observaciones
Sodio	1,4-2 mEq/kg/día	Aumentar en presencia de pérdidas digestivas. Disminuir en ancianos e insuficientes cardiacos.
Potasio	1,2-1,5 mEq/kg/día	Disminuir en insuficiencia renal. Aumentar en períodos de anabolismo o en presencia de pérdidas extras
Magnesio	300-350 mg/día	Aumentar en presencia de pérdidas digestivas
Calcio	800 mg/día	Aumentar en embarazo, lactancia y en la niñez
Fósforo	7-10 mmol por cada 1000 kcal	Aumentar cuando se aporta solamente glucosa

Tabla 119/6. Factores predisponentes de carencias vitamínicas

Enfermedades durante el embarazo	Edad avanzada, internación en guarderías
Infección de evolución prolongada (HIV)	Tratamientos prolongados con drogas
Alcoholismo, drogadicción	Malabsorción, fístulas digestivas
Dietas y regímenes inadecuados	Operaciones: gastrectomía, pancreatomecía

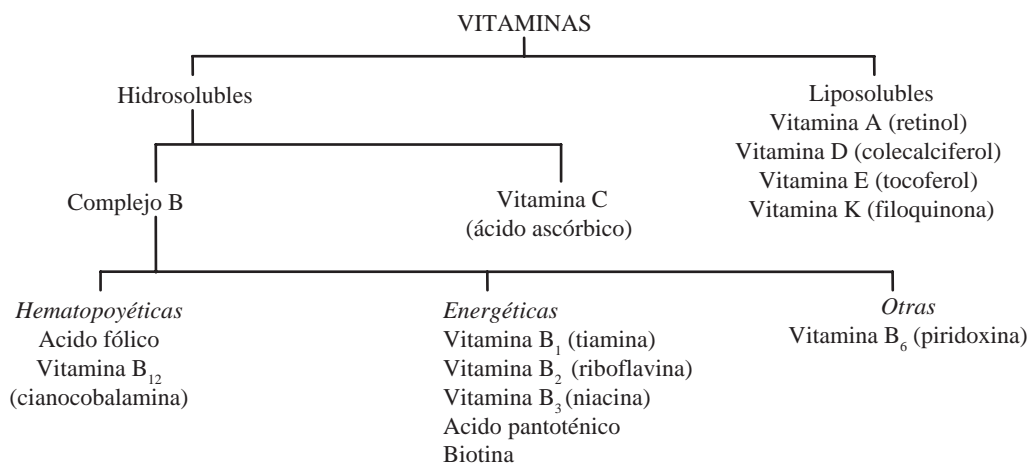


Fig. 119/1. Clasificación de las vitaminas.

Tabla 119/7. Funciones biológicas de las vitaminas

Vitamina	Función biológica	Síntomas deficitarios
A (retinol)	Visión, estabilización de la membrana celular	Trastornos visuales, queratomalacia
D (calciferol)	Formación de hueso, absorción de calcio en el intestino	Raquitismo, osteomalacia
E (tocoferol)	Antioxidante primario	Debilidad muscular, hemólisis
K	Síntesis de factores de coagulación	Hemorragias
B1 (tiamina)	Metabolismo de cetoácidos	Beriberi, anorexia, ataxia, depresión, letargia, insuficiencia cardíaca
B2 (riboflavina)	Sistema oxidativo enzimático	Crecimiento insuficiente. Alopecia
Niacina	Transporte celular de coenzimas	Debilidad, dermatitis, demencia, diarrea
B3 (ácido pantoténico)	Componente de la CoA	Fatiga, debilidad
B6 (piridoxina)	Coenzima metabólica	Dermatitis, glositis, linfopenia
Acido fólico	Síntesis de ARN y ADN	Anemia megaloblástica
B12 (cianocobalamina)	Síntesis de ADN	Anemia megaloblástica, alteración propioceptiva
C (ácido ascórbico)	Coenzima celular	Hemorragias, edemas, caídas dentarias

Tabla 119/8. Requerimientos diarios de vitaminas y su aporte

Vitamina	Dosis diaria en pacientes críticos		Polivitamínico Visineral (10 ml)
	Enteral	Parenteral	
A (UI)	25000 U	10000 U	10000 U
Tiamina (B ₁)	15-20 mg	10 mg	50 mg
Riboflavina (B ₂)	10 mg	10 mg	10 mg
Niacina (B ₃)	200 mg	200 mg	
Acido ascórbico (C)	2000 mg	2000 mg	500 mg
Nicotinamida (B ₅)	35 mg		30 mg
Vitamina D (UI)	400 U	200 U	1000 U
Piridoxina (B ₆)	20 mg	20 mg	15 mg
Vitamina E	400-1000 mg	No disponible	-
Cianocobalamina (B ₁₂)	20 mcg	20 mcg	-
Acido fólico	2 mg	2 mg	
Vitamina K	1,5 µg/kg/día	5 mg	

Tabla 119/9. Función, evaluación y dosis de los principales oligoelementos

Mineral	Función metabólica	Cofactor para enzimas	Evaluación	Dosis
Cromo	Uso de glucosa e insulina; potencia la acción de la insulina	No	Valor plasmático	200 mg
Cobalto	Requerido para la síntesis de Vit B12	No	No	
Cobre*	Desarrollo de tejido conectivo Empleo del hierro Para ceruloplasmina	Oxidasas, incluyendo citocromooxidasa, superoxidodismutasa	Ceruloplasmina plasmática	2-3 mg
Iodo	Hormonas tiroideas		Iodo plasmático	
Hierro	Para Hb y transporte de oxígeno Transferencia electrónica	Enzimas del hem Citocromo peroxidasa Catalasa	Hierro plasmático, transferrina, ferritina	10 mg
Manganeso*	Formación de procolágeno Función cerebral Función neuromuscular Síntesis ácidos grasos	Arginasa, piruvato carboxilasa		25-50 mg
Molibdeno	Metabolismo de purinas, pirimidinas Reacción redox	Xantino oxidasa Aldehído oxidasa	No	0,2-0,5 mg
Selenio*	Antioxidante y necesario para metabolismo de las grasas	Glutation peroxidasa	Valor plasmático	300-1.000 µg
Zinc*	Metabolismo energético Formación de colágeno Síntesis proteica Proliferación epitelial	Polimerasa DNA-RNA Anhidrasa carbónica Carboxipeptidasa	Nivel en leucocitos	25-50 mg

* Deficiencia bien reconocida en pacientes críticos

para detectar un efecto terapéutico sobre variables clínicas importantes.

En una revisión sistemática de la literatura realizada por Heyland y col., evaluando 11 ensayos con 886 pacientes, comprobaron una reducción estadísticamente significativa de la mortalidad asociada con la provisión de antioxidantes, en particular selenio. Estos elementos en traza no se asociaron con una reducción de las complicaciones infecciosas, sugiriendo que el efecto sobre la mortalidad fue mediado por otros mecanismos, probablemente relacionadas con la mejoría de la función orgánica. Es importante destacar que ninguno de los ensayos utilizando micronutrientes comprobó la existencia de efectos colaterales de estos productos, por lo que su administración se considera segura. La dosis de selenio utilizada en los ensayos con efectos beneficiosos sobre la mortalidad fue 5-20 veces mayor que la recomendada para la alimentación parenteral (300-1.000 µg por día).

RECOMENDACIONES NUTRICIONALES

Las consideraciones del presente capítulo pueden ser aplicadas para formular una guía aproximada del aporte de macronutrientes en tres situaciones principales observadas en la práctica médica: postoperatorio, pacientes con depleción y pacientes hipermetabólicos. Además de los aportes recomendados, todos estos pacientes deben recibir una cantidad adecuada de vitaminas, electrolitos y micronutrientes.

Pacientes posquirúrgicos

En términos de soporte nutricional, es generalmente aceptado que la nutrición precoz es mejor que la tardía, que la enteral es superior a la parenteral, que la calidad

de los nutrientes parece ser más importante que la cantidad, y que poblaciones seleccionadas pueden obtener beneficios adicionales con una suplementación específica de nutrientes. Los objetivos del soporte nutricional han cambiado en los últimos años de los intentos para preservar la masa corporal magra luego del estrés quirúrgico o traumático a un objetivo más específico cual es la atenuación de la respuesta hipermetabólica, la reversión de la pérdida de masa magra, la prevención del estrés oxidativo, la modulación favorable de la respuesta inmune con el empleo precoz de la nutrición enteral, el meticuloso control de la glucemia y la administración apropiada de macro y micronutrientes, incluyendo glutamina, arginina, ácidos grasos ω -3 y otros substratos novedosos.

En un esfuerzo para identificar qué pacientes se beneficiarían de una preparación nutricional preoperatoria, Kudsk y col. utilizaron los niveles de albúmina para estratificar el riesgo nutricional. En un estudio retrospectivo, los autores informaron que los niveles de albúmina son un indicador adecuado y de bajo costo de la morbilidad potencial. También notaron que el significado de la hipoalbuminemia preexistente es subreconocido y por lo tanto subtratado. Recomiendan que en cirugía esofágica, gástrica y pancreática, cuando la albúmina está por debajo de 3,25 g/dl, la operación debe ser pospuesta hasta obtener un mejor estado nutricional. Un estudio prospectivo ulterior confirmó las conclusiones precedentes (Daley y colaboradores).

En los últimos años se han reevaluado múltiples aspectos de las técnicas nutricionales posoperatorias, en particular las destinadas a pacientes con cirugías electivas o semielectivas. En tal sentido, el mayor interés se ha puesto en el reconocimiento de la relación costo/efectividad de la técnica implementada.

Recientemente, Miles revisó 19 estudios en los cuales el gasto energético basal (REE) fue medido utilizando calorimetría indirecta y comparado con el gasto energético basal estimado por la fórmula de Harris-Benedict (BEE). Si se excluyen los pacientes con quemaduras, trauma craneoencefálico y fiebre, que presentan un aumento del gasto energético basal, el resto de los pacientes podrían ser alimentados adecuadamente con un aporte energético igual al 100 al 120% del BEE estimado. Se admite que el impacto de la severidad de la enfermedad sobre el REE es incierto pero probablemente menor del estimado anti-guamente.

En relación a los macronutrientes específicos, los requerimientos de carbohidratos se estiman entre 3 y 6 mg/kg/min (alrededor de 200-300 g/día), de proteínas entre 1,25 y 2,0 g/kg/día, y de lípidos el 10 al 25% del total de calorías, dependiendo de la ruta y de la composición de los lípidos. Estas relaciones varían dependiendo de la condición específica del paciente. En forma ideal, se debe intentar proveer suficientes nutrientes para minimizar las pérdidas catabólicas asociadas con el estrés, injuria y cirugía y evitando a su vez los problemas asociadas con la sobrenutrición, tales como la hiperglucemia, azotemia, exceso de la producción de CO₂, etcétera.

Pacientes desnutridos

El objetivo a largo plazo de la terapéutica nutricional en estos pacientes es restaurar la masa celular perdida; la grasa perdida puede ser restaurada en la medida en que ello se considere necesario. Un objetivo más inmediato, dentro de lo posible, es restituir al paciente a un adecuado ingreso oral. Se debe tener en cuenta, sin embargo, que muchos pacientes mal nutridos requieren nutrición parenteral o dietas enterales definidas, ya que los mismos están desnutridos precisamente por una disfunción gastrointestinal.

La composición de la pérdida de peso depende de las condiciones bajo las cuales la misma se produce. La composición aproximada de esta pérdida debido a un ayuno crónico es una parte de masa celular orgánica por una parte de grasa. Esto es lo que ocurre en condiciones tales como la *anorexia nervosa* o la EPOC. En condiciones de ayuno agudo, la composición de la pérdida corporal es aproximadamente dos partes de masa celular orgánica por una parte de grasa. Cuando se acompaña de trauma o sepsis se puede alcanzar a perder cuatro partes de masa celular orgánica por una parte de grasa. Parece razonable intentar la recuperación del peso corporal con la misma composición que se pierde.

Los pacientes desnutridos que no puedan utilizar su vía digestiva deben recibir nutrición parenteral total con un contenido de 300-400 mg N/kg/día y un aporte calórico de 40% por encima de su gasto energético de reposo o un 20% por encima del gasto energético total estimado. Esta combinación proteico-energética provee una restauración tisular rápida con una relación de masa corporal seca:grasa de aproximadamente 2:1.

Pacientes hipermetabólicos

Shizgel y Martin determinaron los requerimientos calóricos de los pacientes hipermetabólicos a través de mediciones de la composición corporal total durante la nutrición parenteral total. En los pacientes no sépticos, el mantenimiento de la masa celular corporal se logra con un ingreso de 35 kcal/kg/día. Si se pretende lograr un in-

cremento de la masa celular corporal, el ingreso calórico debe exceder los niveles requeridos para el mantenimiento. El ingreso proteico, por su parte, debe realizarse en base a una relación de calorías no proteicas:nitrógeno, de 80:1 a 100:1.

Los pacientes injuriados en forma aguda o sépticos son resistentes a los nutrientes, en particular a la glucosa. La sobrecarga de la misma puede producir efectos desfavorables, y como estos pacientes habitualmente están bien nutridos, no cumple un propósito mayor. El objeto en estos casos es minimizar las pérdidas de masa celular orgánica, lo cual puede lograrse proveyendo energía a la mitad de lo que se pierde y proteínas en cantidad de 1,5-2,0 g/kg/día. Aunque deben ser administrados por lo menos 100 gramos por día de carbohidratos, el aporte energético adicional conviene administrarlo como carbohidratos y grasas, puesto que estos pacientes pueden tener una alta resistencia a la glucosa. Se debe tener en cuenta que la dosis máxima de glucosa para un paciente injuriado es de 5 mg/kg/min, aunque en pacientes críticos con fallas parenquimatosas la dosis recomendada es de 0,5 gr/kg/hora. La dosis habitual de lípidos en los adultos es de 1 a 2 g/kg/día; en los pacientes severamente injuriados se recomienda no utilizar más de 1 gr/kg/día, para minimizar el riesgo de complicaciones.

En estos pacientes, y en aquellos con deterioro nutricional crónico, se debe evitar el "síndrome de sobrealimentación". La sobrealimentación calórica se produce cuando la provisión de energía no proteica excede la capacidad del organismo para metabolizarla. La sobrealimentación por exceso de aporte de calorías no proteicas puede inducir hipertrigliceridemia, hiperglucemia, hiperinsulinemia, retención de líquidos, deterioro de la función inmune, disfunción hepática, aumento de la producción de CO₂, compromiso respiratorio y o descompensación cardíaca. Por su parte, el aporte en exceso de proteínas también puede tener efectos adversos. Cuando un paciente es provisto con grandes cantidades de proteínas, aumenta la tasa de deaminación oxidativa. Cuando el amonio liberado excede la capacidad del ciclo de la urea, o la urea formada excede el umbral renal de *clearance*, se producen hiperamoniemia o azotemia, respectivamente. La hiperamoniemia se asocia con encefalopatía, aunque su mecanismo y umbral es poco conocido en humanos. La azotemia progresiva aumenta la excreción de agua libre por el riñón, produce un estado de deshidratación hipertónica e hipernatremia. Se recomienda la medición seriada de la urea y del amonio en sangre para evaluar la adecuación del aporte proteico.

Una observación interesante es la de Krishnan y col., quienes evaluaron la consistencia del ingreso calórico en un grupo de pacientes en dos unidades de terapia intensiva en EE.UU., y la compararon con las recomendaciones del American College of Chest Physicians (25 kcal/kg o 27,5 kcal/kg en presencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica). Comprobaron que los pacientes que recibían un aporte calórico entre el 33 y el 65% de las recomendaciones del ACCP (aproximadamente 9 a 18 kcal/kg/día) presentaban mejor evolución que aquellos que recibían mayor aporte calórico.

BIBLIOGRAFÍA

- Anderson C., Loosbrock R., Moxness K.: Nutrient intake in critically ill patients: too many or too few calories? *Mayo Clin Proc* 61:853-1986
Ashworth A.: Practical aspects of dietary management during rehabili-

tation from severe protein energy malnutrition. *J of Human Nutrition* 34:360-1980

Caldwell M., Kennedy C.: Normal nutritional requirements. *Surg Clin N Am* 61:489-1981

Chiolero R., Kinney J.: Metabolic and nutritional support in critically ill patients: feeding the whole body or individual organs? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 4:127-2001

Daley J., Khuri S., Henderson W.: Risk adjustment of the postoperative morbidity rate for the comparative assessment of the quality of surgical care: results of the National Veterans Affairs Surgical Risk Study. *J Am Coll Surg* 185:328-1997

Damask M., Schwarz Y., Weissman C.: Energy measurements and requirements of critically ill patients. *Crit Care Clinics* 3: 71-1987

DeLany J., Lovejoy J.: Energy expenditure. *Endocr Metab Clin N Am* 25:831-1996

Demling R., DeBiaise M.: Micronutrients in critical illness. *Crit Care Clin* 11:651-1995

Dvir D., Cohen J., Singer P.: Computerized energy balance and complications in critically ill patients. *Clin Nutr* 25:37-2006

Elwyn D.: Nutritional requirements of adult surgical patients. *Crit Care Med* 8:9-1980

Heyland D., Dhaliwal R., Suchner U.: Antioxidant nutrients: a systematic review of trace elements and vitamins in the critically ill patient. *Intensive Care Med* 31:327-2005

Krishnan J., Parce P., Martinez A.: Caloric intake in medical ICU patients. Consistency of care with guidelines and relationship to clinical outcomes. *Chest* 12:124-2003

Kudsk K., Tolley E., DeWitt R.: Preoperative albumin and surgical site identify surgical risk for major postoperative complications. *JPN J Parenter Enteral Nutr* 27:1-2003

Martindale R., Maerz L.: Management of perioperative nutrition support. *Curr Opin Crit Care* 12:290-2006

Mechanic J., Brett E.: Nutrition and the chronically critically ill patient. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 8:33-2005

Meyer N., Muller M., Herndon D.: Nutrient support of the healing wound. *New Horizons* 2:202-1994

Miles J.: Energy expenditure in hospitalized patients: implications for nutritional support. *Mayo Clin Proc* 81:809-2006

Mora R.: Soporte nutricional especial. Edit. Médica Panamericana, Buenos Aires 1992

Moreira da Rocha E., Alves V., Barcellos da Fonseca R.: Indirect calorimetry: methodology, instruments and clinical application. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 9:247-2006

Patiño J., Echeverri de Pimiento S., Vergara A.: Hypocaloric support in the critically ill. *World J Surg* 23:553-1999

Perman M., Fecskes C., Camputarò L.: Soporte nutricional en pacientes críticos neurológicos y neuroquirúrgicos. En Lovesio C.: *Medicina Intensiva: Neurología y Neurocirugía*, Edit. Medi Libros 1997

Peters C.: Studies on calorie to nitrogen ratio for total parenteral nutrition. *Surg Gyn Obst* 151:1-1980

Rombeau J., Caldwell M.: Parenteral nutrition. WB Saunders Co, Philadelphia 1986

Shankar A., Prasad A.: Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. *Am J Clin Nutr* 68:Suppl:447S-1998

Sheridan R., Prelack K., Yin L.: Energy needs are poorly predicted in critically ill elderly. *J Intensive Care Med* 12:45-1997

Shizgal H., Martin M.: Caloric requirement of the critically ill septic patient. *Crit Care Med* 16:312-1988

Turnlund J.: Human whole body copper metabolism. *Am J Clin Nutr* 67:Suppl:960S-1998

Ulsewe K., van Acker B., von Meyenfeldt M.: Nutritional depletion and dietary manipulation: effects on the immune response. *World J Surg* 23:536-1999

Wernerman J.: Glutamine and acute illness. *Curr Opin Crit Care*

9:279-2003

Wernerman J.: Guidelines for nutritional support in intensive care unit patients: a critical analysis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 8:171-2005

Wilmore D.: Postoperative protein sparing. *World J Surg* 23:545-1999

Wolfe B., Chock E.: Energy sources, stores, and hormonal controls. *Surg Clin N Am* 61:509-1981

CAPÍTULO 120

Respuesta metabólica durante el ayuno, la sepsis y la injuria

DR. CARLOS LOVESIO

CAMBIOS METABÓLICOS EN EL AYUNO

Metabolismo energético

Todos los mamíferos, incluido el hombre, almacenan la energía como carbohidratos, grasas y proteínas. Los carbohidratos son almacenados como glucógeno en el hígado y en el músculo. El glucógeno hepático, alrededor de 75 gramos en un adulto normal, puede ser rápidamente movilizado como glucosa. Aunque el músculo almacena más glucógeno (200 a 400 g) que el hígado, el glucógeno muscular no está disponible, por ausencia de la enzima glucosa-6-fosfatasa, para liberar glucosa a la sangre. Sólo puede liberar lactato y piruvato, con la consiguiente transferencia de estas sustancias al hígado para la gluconeogénesis en el ciclo de Cori. La secreción incrementada de adrenalina y de glucagón estimula la movilización del glucógeno. Se pueden almacenar en total 1.500 kcal como carbohidratos, teniendo en cuenta que cada gramo de carbohidrato corresponde aproximadamente a 4 kcal. Sobre una base de peso, el almacenamiento de carbohidratos es ineficiente, ya que un gramo de glucógeno será complejado con dos gramos de agua, lo cual explica la muy limitada capacidad de almacenamiento de carbohidratos en el hombre.

Las grasas son almacenadas como triglicéridos en las células adiposas. La oxidación de un gramo de tejido graso libera 9 kcal. Este alto poder calórico depende del estado reducido de las grasas. Por otra parte, los triglicéridos se almacenan en una forma esencialmente anhídrica. Las grasas constituyen la mayor reserva energética de los mamíferos. El depósito total de grasas varía, pero en general representa más de 90.000 kcal. La hidrólisis de los triglicéridos es estimulada por las lipasas y libera glicerol (10%) y ácidos grasos libres (90%). El balance entre síntesis y almacenamiento de triglicéridos y su desintegración y liberación son controlados por las glándulas endocrinas. La insulina estimula la deposición de ácidos grasos y glicerol como triglicéridos en el tejido adiposo y bloquea la liberación de ácidos grasos. Inversamente, la epinefrina y el glucagón estimulan la lipólisis y la liberación de ácidos grasos libres.

Las proteínas también deben ser consideradas como un depósito energético, aunque todas las proteínas del or-

ganismo son funcionales y, por lo tanto, su movilización como fuente energética es perjudicial. Una serie de estudios sobre la composición del organismo indican que un hombre con un peso promedio de 70 kg tiene un contenido total de proteínas de 18,7 kg. Las proteínas viscerales representan 10,3 kg y las proteínas musculares 6,1 kg como peso seco. En consecuencia, teóricamente se pueden obtener 75.000 kcal de las proteínas, considerando que cada gramo provee 4 kcal. En realidad, las proteínas estructurales, tales como el colágeno, la matriz ósea y los tendones, se movilizan muy lentamente y no están disponibles como fuentes energéticas. Se estima que sólo 25.000 kcal podrían utilizarse a partir de las proteínas, en particular de las proteínas musculares.

En la Tabla 120/1, tomada de E.Du Bois, se establece la distribución de los depósitos calóricos del organismo.

En la Fig. 120/1 se representan esquemáticamente las relaciones entre los distintos sustratos metabólicos. Las uniones de alta energía del ATP son los principales intermediarios o transportadores energéticos en el hombre. La energía resultante del metabolismo de esos sustratos es capturada para la formación de uniones de fosfato, como ocurre en la conversión del ADP a ATP. La energía almacenada se utiliza luego para mantener los procesos metabólicos activos, tales como la síntesis proteica o la contracción muscular, por hidrólisis del ATP a ADP. El metabolismo anaerobio de la glucosa a piruvato y lactato (glucólisis anaerobia) libera solamente 2 moles de ATP por mol de glucosa, mientras que la oxidación aeróbica en el ciclo de Krebs libera 36 moles de ATP. La βoxidación de los ácidos grasos hace referencia a la remoción secuencial de dos unidades de carbono de la cadena y a la metabolización ulterior a acetil-CoA. Alrededor del 25% del total de energía liberada de la oxidación de los ácidos grasos parte de la β oxidación.

En la misma figura se observa la intercambiabilidad de los sustratos. Todos los aminoácidos, con excepción de la leucina, pueden actuar como precursores gluconeogénicos. En contraste, la vía piruvato-acetil CoA es irreversible, y los ácidos grasos no son gluconeogénicos. Cuando hay un excedente de glucosa en relación con las necesidades energéticas, se sintetiza un exceso de acetil-CoA, la cual da origen a ácidos grasos para la producción y almacenamiento de triglicéridos. Si no se forma acetil-CoA a partir de la glucosa, los ácidos grasos son rápidamente movilizad y utilizados para la formación de cetonas.

Metabolismo proteico

El metabolismo de los aminoácidos comienza con la ingestión y subsecuente digestión de las proteínas de la dieta. El borde libre de las células intestinales contiene proteínas específicas que transportan los aminoácidos hacia las células mucosas. Aunque una parte de los aminoácidos absorbidos entra al pool de aminoácidos libres y éstos pueden ser utilizados para la síntesis de proteínas y otros compuestos nitrogenados, la mayor parte de los mismos pasan al hígado por la vena porta. La excepción es la glutamina, que es metabolizada preferentemente por

el enterocito y sirve como fuente primaria de energía a nivel intestinal. El nitrógeno de la glutamina es liberado como amonio, alanina y citrulina, los cuales participan de la ureagénesis y gluconeogénesis en el hígado.

Los aminoácidos no esenciales generalmente son extraídos por el hígado en proporción al aporte recibido por la vena porta. En el caso de los aminoácidos esenciales, los mismos son catabolizados primariamente por el hígado, siendo la cantidad liberada a la circulación general dependiente de las necesidades orgánicas de ellos. Esto está determinado en parte por la concentración de aminoácidos en la sangre circulante. En contraste, los aminoácidos de cadena ramificada que llegan al hígado luego de una ingesta son transferidos intactos a la circulación sistémica, extrayendo los hepatocitos una muy pequeña cantidad.

Los aminoácidos de cadena ramificada liberados a la circulación sistémica son distribuidos en los órganos periféricos. El músculo esquelético es el principal aceptor de los mismos, que son almacenados en parte como proteínas miofibrilares. La captación de los aminoácidos de cadena ramificada por el músculo es facilitada por la acción de la insulina, que también estimula la síntesis proteica muscular e inhibe el catabolismo proteico.

Aunque los aminoácidos exógenos contribuyen a la síntesis proteica en todos los tejidos, la cantidad de proteína sintetizada diariamente (250-275 g) generalmente excede el ingreso diario normal (80-90 g). Aproximadamente un cuarto de la síntesis proteica está soportado por los aminoácidos liberados a la luz intestinal como consecuencia del recambio y de la secreción celular de proteínas y su ulterior reabsorción. El resto se origina en la degradación y recambio de numerosas proteínas circulantes e intracelulares. En definitiva, los aminoácidos liberados como resultado de las desintegración de las proteínas orgánicas son ampliamente reutilizados para la síntesis de nuevas proteínas.

En los individuos desnutridos y en aquéllos con escaso ingreso proteico, el organismo pone en marcha una serie de mecanismos de ahorro. La pérdida urinaria de nitrógeno se minimiza y el organismo se adapta al ayuno, convirtiéndose los cuerpos cetónicos en la fuente principal de energía. En contraste, los individuos que consumen un exceso de proteínas no retienen el nitrógeno extra; siendo éste excretado como urea.

Se debe tener presente que los humanos son incapaces de reutilizar el nitrógeno con una eficacia del 100%. Cierta pérdida de nitrógeno es inherente al metabolismo de los aminoácidos, lo que se ha denominado pérdida

Tabla 120/1. Composición energética tisular del hombre normal

Sustrato	Kg	Calorías
Grasas	15	140.000
Proteínas	6	25.000
Glucógeno	0,075	300

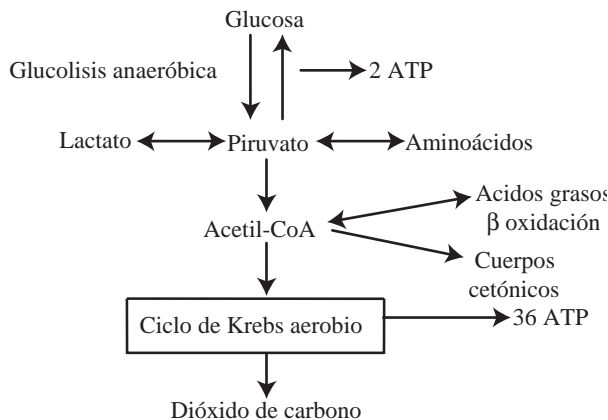


Fig. 120/1.- Intercambio de los sustratos energéticos.

obligada de nitrógeno. Se pueden tolerar períodos variables de supresión total de ingesta nitrogenada pero, en un momento dado, la pérdida de proteínas funcionales se hace incontrolable y el individuo muere. El grado de depleción de nitrógeno está marcadamente acelerado en pacientes sometidos a cirugía mayor, en particular si presentan complicaciones sépticas.

El catabolismo de todos los aminoácidos en el organismo es irreversible a partir de cierto punto. En los tejidos de los mamíferos, el α amino-nitrógeno de todos los aminoácidos, ya sean derivados de la dieta o de la desintegración de proteínas endógenas, es eliminado en la orina, habitualmente como urea. Una parte de la urea circulante penetra en la luz intestinal, para convertirse en amonio y mantener la ureagénesis.

La síntesis de urea involucra cuatro pasos importantes: transaminación, deaminación oxidativa, transporte de amonio y síntesis de la urea (Fig. 120/2 y 120/3).

Empleo de sustratos energéticos durante el ayuno

Considerando un consumo diario de 2.000 kcal, una persona alimentada normalmente dispone de combustible para alrededor de 80 días de ayuno. La respuesta metabólica al ayuno se asocia con cambios en las concentraciones hormonales y en la disponibilidad de sustratos. Estos cambios adaptativos intentan mantener la homeostasis de la glucosa en la fase aguda del ayuno y conservar la masa proteica del organismo en la fase prolongada de aquél.

El aporte energético de 24 horas en un individuo en reposo y en ayuno completo deriva del catabolismo de 160 g de triglicéridos provenientes del tejido adiposo, 180 g de carbohidratos provenientes del hígado y 75 g de proteínas provenientes del músculo. Puesto que las reservas de carbohidratos son muy limitadas, la depleción del glucógeno hepático es rápida durante el ayuno. El requerimiento de glucosa

por el cerebro continúa, y es provisto por la gluconeogénesis (ver más adelante), como se evidencia por el aumento del nitrógeno urinario, que alcanza a 12 g por día durante los primeros tres a cinco días de ayuno. Por la influencia de las bajas concentraciones de insulina y los elevados niveles de glucagón, el hígado se convierte en el mayor productor de glucosa, y para ello requiere de precursores provenientes del músculo y del tejido adiposo.

La fuente energética principal durante el ayuno deriva de la oxidación de las grasas. Como consecuencia del descenso de los niveles de insulina y el aumento del glucagón, los triglicéridos en el tejido adiposo se degradan en glicerol y ácidos grasos libres y, unidos a la albúmina, son transportados desde el tejido adiposo al corazón, esqueleto, hígado y corteza suprarrenal. El hígado obtiene su energía de la oxidación incompleta de los ácidos grasos libres a acetato, que es convertido a ácidos β hidroxibutírico y acetoacético. Se ha comprobado que los ácidos grasos libres y los cuerpos cetónicos inhiben la utilización y oxidación de la glucosa al disminuir el transporte de membrana de ésta a nivel hepático y muscular, por descenso de la actividad de la fosfofructoquinasa y de la piruvato deshidrogenasa.

Los metabolitos intermedios del ciclo del ácido cítrico son continuamente utilizados o perdidos del ciclo a través de las denominadas reacciones catapleróticas, debiendo ser continuamente recuperados a través de reacciones anapleróticas (Fig. 120/4). Durante el ayuno total y prolongado, los aminoácidos son los principales sustratos utilizables para la reposición de los intermediarios de 4 carbonos del ciclo, así como para suplir los requerimientos de la neogluconeogénesis. La importancia cuantitativa de los aminoácidos en las reacciones de cataplerosis y anaplerosis puede ser estimada por la medición de los múltiples intercambios regionales de los principales aminoácidos, así como por el balance de nitrógeno.

En la Tabla 120/2 se indica la utilización preferente de sustratos por distintos tejidos en condiciones de ayuno.

No obstante la limitada cantidad de carbohidratos de reserva, se requiere una cantidad mínima de glucosa para la vida. Cuando la concentración de glucosa en la circulación portal disminuye por debajo de la V_{max} de la hexoquinasa, el hígado comienza a elaborar glucosa a partir del glucógeno y de los precursores gluconeogénicos, y aporta glucosa a la circulación sistémica. En el estado de ayuno, la producción de glucosa por el hígado es de 125-150 mg/min o 180-220 g/24 horas. De esta cantidad, dos tercios o tres cuartos son consumidos por el sistema nervioso central, y el resto por los glóbulos rojos, médula ósea y médula renal. Alrededor de 115 g de glucosa son metabolizados por el cerebro en un período normal de 24 horas, en su mayor parte a dióxido de carbono y agua. Aun en el período tardío del ayuno, cuando la captación de glucosa por el cerebro disminuye, existe un requerimiento residual de este monosacárido. Otros tejidos,

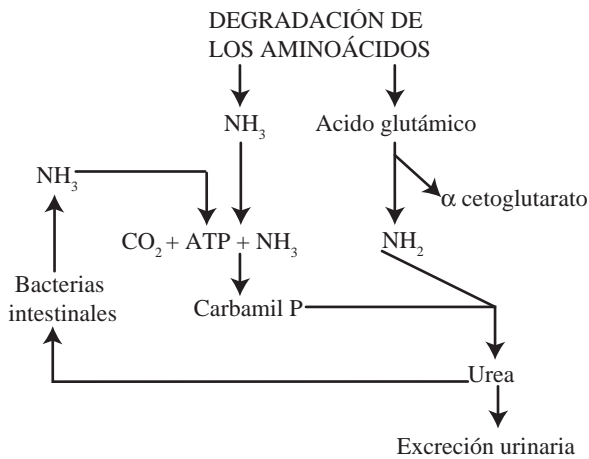


Fig. 120/2.- Vías de degradación de los aminoácidos y excreción de nitrógeno como urea.

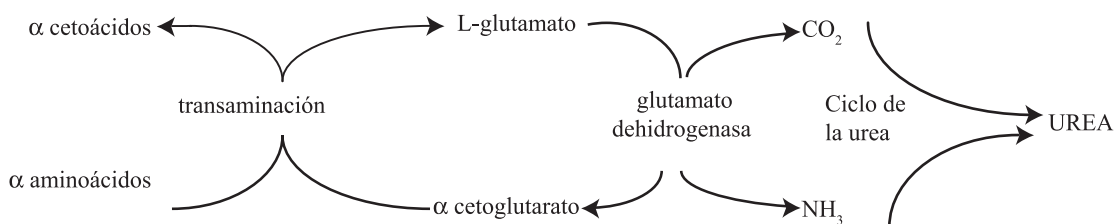


Fig. 120/3.- Formación de urea a partir de los alfa aminoácidos.

Tabla 120/2.- Utilización de sustratos en el ayuno simple

Organo	Lactato	Glucosa	Acidos grasos	Cuerpos cetónicos	Aminoácidos ramificados	Aminoácidos no ramificados
Corazón	++		++	++		
Músculo		+	++	++	++	
Hígado		+	++			++
Cerebro		+++		++		

como eritrocitos, médula renal y médula ósea, metabolizan alrededor de 35 g de glucosa por día, siendo los productos finales de tal metabolismo el lactato y el piruvato.

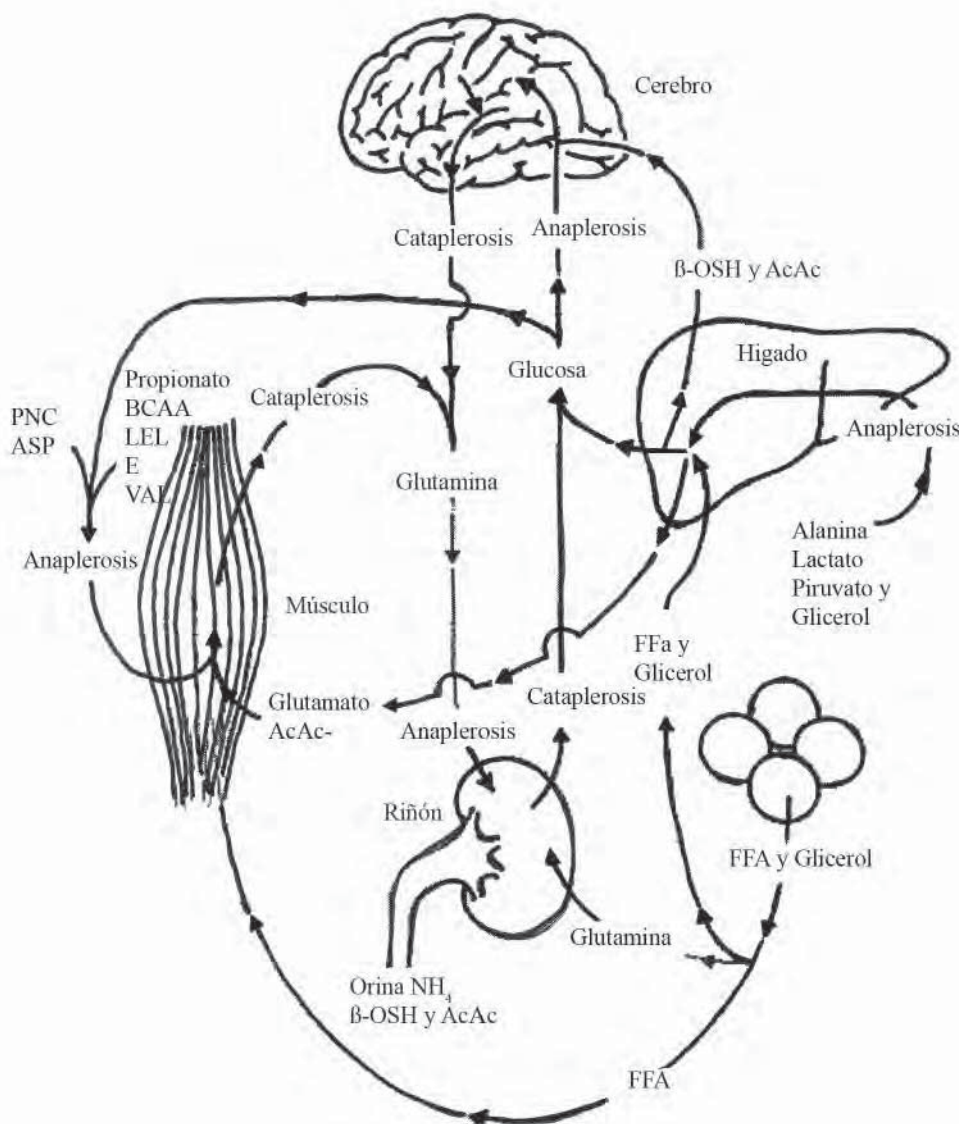
La gluconeogénesis

Con una utilización de glucosa de alrededor de 150 g por día en un individuo normalmente alimentado y en el período inicial del ayuno, es obvio, a partir de la Tabla 120/1, que los depósitos de glucógeno hepático no pueden cubrir siquiera un día de ayuno completo. De modo que una adaptación indispensable para la supervivencia durante el ayuno es la producción de glucosa *de novo*, proceso denominado gluconeogénesis.

En un principio se consideró posible la conversión de

grasas a carbohidratos, pero ello quedó descartado por el descubrimiento de la incapacidad, en los animales, de revertir la descarboxilación del piruvato a acetil-CoA. Se acepta, sin embargo, que parte del acetoacetato proveniente de la desintegración de los ácidos grasos puede reconvertirse a glucosa.

El lactato, producto final de la glucólisis, puede ser resintetizado a glucosa en el hígado y en el riñón. Este ciclo de Cori no provee, sin embargo, ganancia neta de glucosa ni de energía, por cuanto originariamente el lactato es un derivado de la glucosa, y la energía requerida para la resíntesis de ésta supera la derivada de la glucólisis. Las ventajas del ciclo de Cori, no obstante, son dos: a) la



AcAc-: acetoacetato; ASP: aspartato; βOHB-: β-hidroxitirato; BCAA: aminoácidos de cadena ramificada; FFA: ácidos grasos libres; LE-ILE: leucina, isoleucina; NH₃: amonio; NH₄⁺: amoniaco; PNC: ciclo de los nucleótidos de purina; VAL: valina.

Fig. 120/4. Reacciones catapleróticas y anapleróticas en los sistemas orgánicos mayores. Los flujos interorgánicos de nutrientes están representados por la glucosa y la glutamina.

energía para la síntesis de glucosa en el hígado es derivada de la oxidación de los ácidos grasos, y b) la síntesis de glucosa a partir de las proteínas se reduce por el reciclaje de los productos de la glucólisis.

Además de la provisión de energía para la síntesis de glucosa en el ciclo de Cori, las grasas desempeñan un papel más directo como fuentes de glucosa. El esqueleto de glicerol de los triglicéridos se puede convertir en glucosa, con una producción de alrededor de 18 g en 24 horas. Como la lipólisis se incrementa durante el ayuno, el glicerol liberado constituye un aporte significativo, aunque relativamente menor, para la síntesis de glucosa.

Los ácidos grasos libres provenientes del tejido adiposo son transportados en el plasma hacia el hígado, y por procesos de transporte aún no conocidos entran en el citoplasma de los hepatocitos, donde son activados a compuestos acil-CoA. El transporte hacia el interior de la mitocondria se lleva a cabo como éster de carnitina, después de un proceso de transacilación. El éster acil-CoA es regenerado dentro de la mitocondria, y a partir de allí se lleva a cabo la vía clásica de β oxidación de los ácidos grasos de cadena larga, que da origen a un número variable de restos de acetyl-CoA e igual cantidad de las coenzimas reducidas NADH y FADH. Estas entregan sus electrones a la cadena energética mitocondrial, regenerando ATP, y sus protones al oxígeno para formar agua. Un tercio de la energía metabólica potencial de los ácidos grasos de cadena larga es liberado de este modo, lo cual, en estados de bajos niveles de insulina y altos niveles de ácidos grasos, puede suplir todas las necesidades energéticas del hígado.

Recientemente se ha demostrado que alrededor de un tercio del acetoacetato formado metabólicamente a partir de los ácidos grasos libres se descarboxila a acetona y cerca de dos tercios de la acetona se convierten en glucosa. Si bien esta ruta metabólica sería muy larga, podría tener un papel importante durante el ayuno prolongado en el hombre.

El estado postabsortivo se caracteriza por la liberación periférica de aminoácidos, principalmente desde el músculo esquelético, pero también desde el pulmón. El músculo esquelético contiene el 80% del *pool* de aminoácidos libres, representado el 40% de la masa corporal total. Existe una liberación neta de aminoácidos desde el músculo esquelético, siendo los principales la alanina y la glutamina, que en conjunto constituyen más del 50%

del total de nitrógeno liberado. La alanina y la glutamina son derivadas del piruvato y del glutamato, respectivamente, por transaminación de los aminoácidos intracelulares, en particular los aminoácidos ramificados. En un hombre de 70 Kg, el ayuno determina la liberación de aminoácidos del músculo en una equivalencia de 50 g de proteínas diarias. El catabolismo proteico con la ulterior liberación de aminoácidos es facilitado por la disminución en la concentración de insulina característica del estado de ayuno.

Los aminoácidos liberados por el músculo esquelético y el pulmón son captados a nivel visceral. El principal sitio de captación de alanina es el hígado, siendo este aminoácido el principal sustrato gluconeogénico. La provisión de sustratos, primariamente como alanina, es el factor limitante de la gluconeogénesis en el hombre en ayuno. La glucosa que se incorpora al músculo se convierte, en anaerobiosis, en ácido pirúvico, el cual es transaminado con los aminoácidos derivados de la hidrólisis de las miofibrillas produciendo alanina, que a su vez va a ser liberada para ser utilizada en la gluconeogénesis hepática, completando el ciclo de la glucosa-alanina o ciclo de Felig (Fig. 120/5).

De acuerdo con este esquema, la alanina es sintetizada en el músculo por transaminación del piruvato derivado de la glucosa. La alanina es liberada luego por el músculo y captada por el hígado, donde su esqueleto de carbono es reconvertido en glucosa. Los grupos amino para la síntesis de alanina en el músculo provienen del catabolismo de la valina, leucina e isoleucina en el mismo músculo.

La glutamina del músculo es captada fundamentalmente por el intestino, donde actúa como sustrato energético. El nitrógeno es liberado como amonio y citrulina. Alrededor del 50% de la glutamina que entra en las células intestinales es convertida en alanina, que pasa al músculo. El resto del esqueleto de carbono es oxidado, generando 30 moles de ATP por mol de glutamina. El empleo de la glutamina como fuente energética en el intestino ahorra glucosa, que puede ser utilizada por los tejidos con vías glicolíticas obligatorias. Otro sitio de utilización de la glutamina es el riñón. A medida que el riñón debe aumentar la excreción de amonio para cubrir las pérdidas de ácidos, comienza a incrementarse su síntesis, especialmente a partir de la glutamina.

Mecanismos adaptativos en el ayuno

Durante períodos breves de ayuno, el músculo entra en

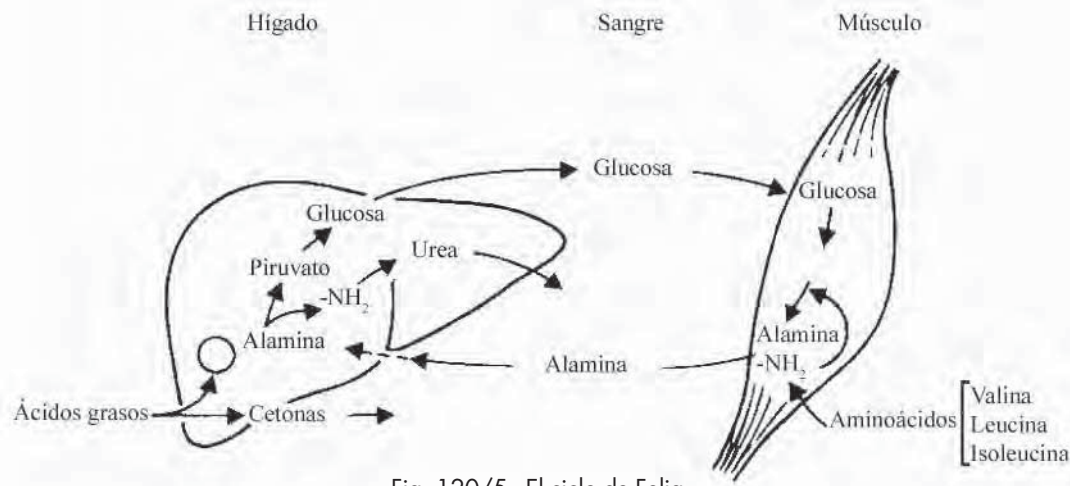


Fig. 120/5.- El ciclo de Felig.

un estado catabólico liberando alanina para su captación por el hígado. Durante las primeras 72 horas de ayuno, la salida de alanina se incrementa progresivamente. Además, aumenta la capacidad de captación de aminoácidos por el hígado. Como consecuencia del incremento de la liberación muscular y de la extracción hepática de precursores gluconeogénicos, la producción de glucosa es suficiente como para mantener los requerimientos cerebrales (Fig. 120/6).

Teniendo en cuenta que los tejidos de los mamíferos carecen de capacidad enzimática para formar glucosa a partir de los ácidos grasos libres, es lógico que la respuesta inicial de la gluconeogénesis del ayuno se logre a expensas de una rápida proteólisis. Puesto que la muerte por desnutrición no es la resultante de la hipoglucemia, pero puede ocurrir cuando de un tercio a la mitad de la proteína orgánica se pierde, la supervivencia en el ayuno prolongado exige una reducción de la velocidad de degradación proteica. La síntesis de glucosa a partir de los aminoácidos disminuye. Su producción decrece de 75 g por día durante los estadios iniciales del ayuno a 15 g por día al cabo de cinco a seis semanas, mientras que la producción de glucosa a partir del lactato y del glicerol no cambia. En el ayuno tardío, la gluconeogénesis se desvía en parte del hígado al riñón, de tal forma que la producción de glucosa por ambos órganos es aproximadamente igual (Fig. 120/7).

Benedict observó que el grado de pérdida de nitrógeno durante el ayuno no permanece constante. En los primeros días, la pérdida de urea alcanza hasta 12 gramos por día. Cuando el ayuno se extiende por más de una semana, la excreción de urea declina y llega a niveles de tres a cuatro gramos por día después de cuatro a seis semanas. Durante esta fase de conservación proteica la gluconeogénesis hepática se reduce, y se ha establecido que el factor limitante es la disminución del aporte de alanina al hígado.

Como los niveles de glucosa permanecen estables a partir de los tres días de ayuno, la adaptación al ayuno prolongado implica una reducción en la utilización de

glucosa. De tal manera, el cerebro, que normalmente consume de 100 a 125 g de glucosa por día, disminuye sus requerimientos a 40 g por día. En estas condiciones utiliza como sustrato de reemplazo a los cuerpos cetónicos. La captación y utilización de cuerpos cetónicos por el cerebro es proporcional a su concentración en la sangre, y como esta concentración en condiciones de ingreso energético adecuado es muy baja, su contribución a los requerimientos cerebrales suele ser despreciable. En pacientes en ayuno prolongado, la concentración media de cuerpos cetónicos alcanza a 7,89 mM/l, y su metabolismo alcanza a satisfacer al 60% del consumo de oxígeno cerebral.

La hipercetonemia de ayuno se acompaña de un marcado aumento en la cantidad de cuerpos cetónicos eliminados por filtración glomerular. Una significativa fracción del acetoacetato y del ácido beta hidroxibutírico escapa a la reabsorción tubular, resultando en una elevada cetonuria. Se admite que esta carga aniónica en el fluido tubular obliga a una excreción isoosmolar de cationes, principalmente NH_4^+ , para mantener la electroneutralidad urinaria. El NH_4^+ es derivado primariamente de la deaminación y de la deamidación de la glutamina. En definitiva, la cetonuria persistente se acompaña de una pérdida de energía significativa derivada de las grasas y tiene el riesgo potencial de depletar los depósitos proteicos que proveen NH_4^+ .

Se admite, por otra parte, que los cuerpos cetónicos cumplen en la etapa tardía del ayuno, además de su papel como sustratos energéticos, una función como señal limitante de la gluconeogénesis. En efecto, proveen una señal al músculo para reducir el catabolismo proteico y disminuir la emergencia de alanina. Al respecto se ha comprobado que la concentración de alanina en la sangre es inversamente proporcional a la concentración de cuerpos cetónicos. La hipoalaninemia resultante, por otra parte, se asocia con reducción de la gluconeogénesis hepática. El esquema propuesto, que adjudica un papel principal a los cuerpos cetónicos, expone un mecanismo para la reducción coordinada en la utilización y producción de glucosa en el ayuno prolongado.

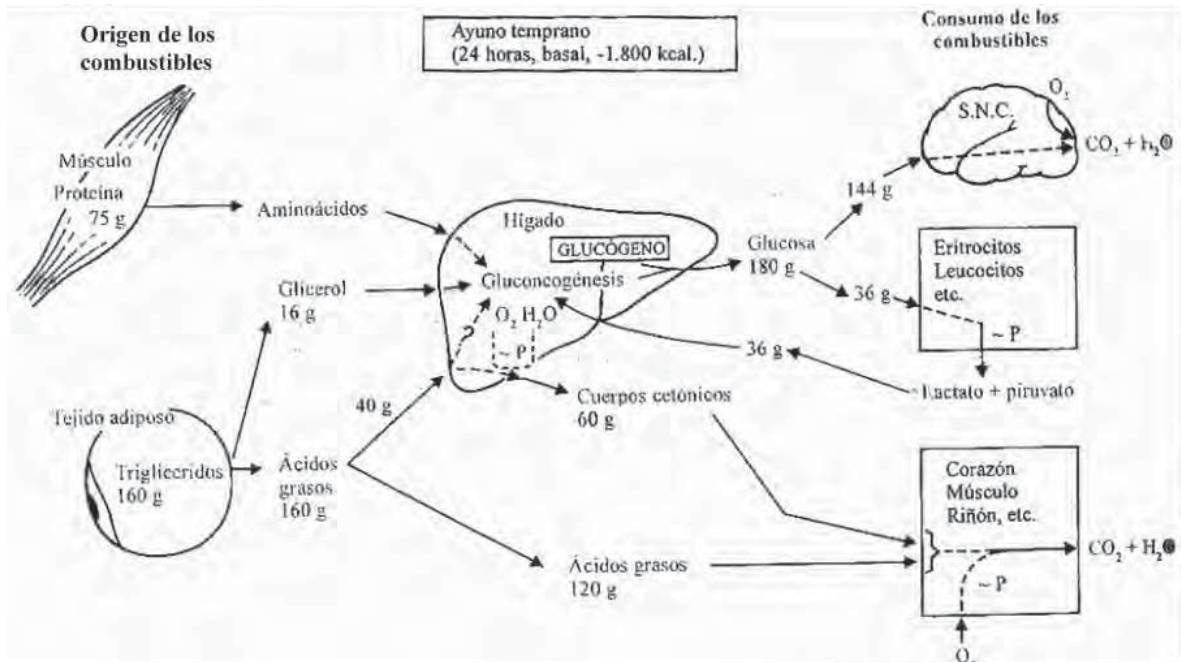


Fig. 120/6.- Situación metabólica en el período inicial del ayuno.

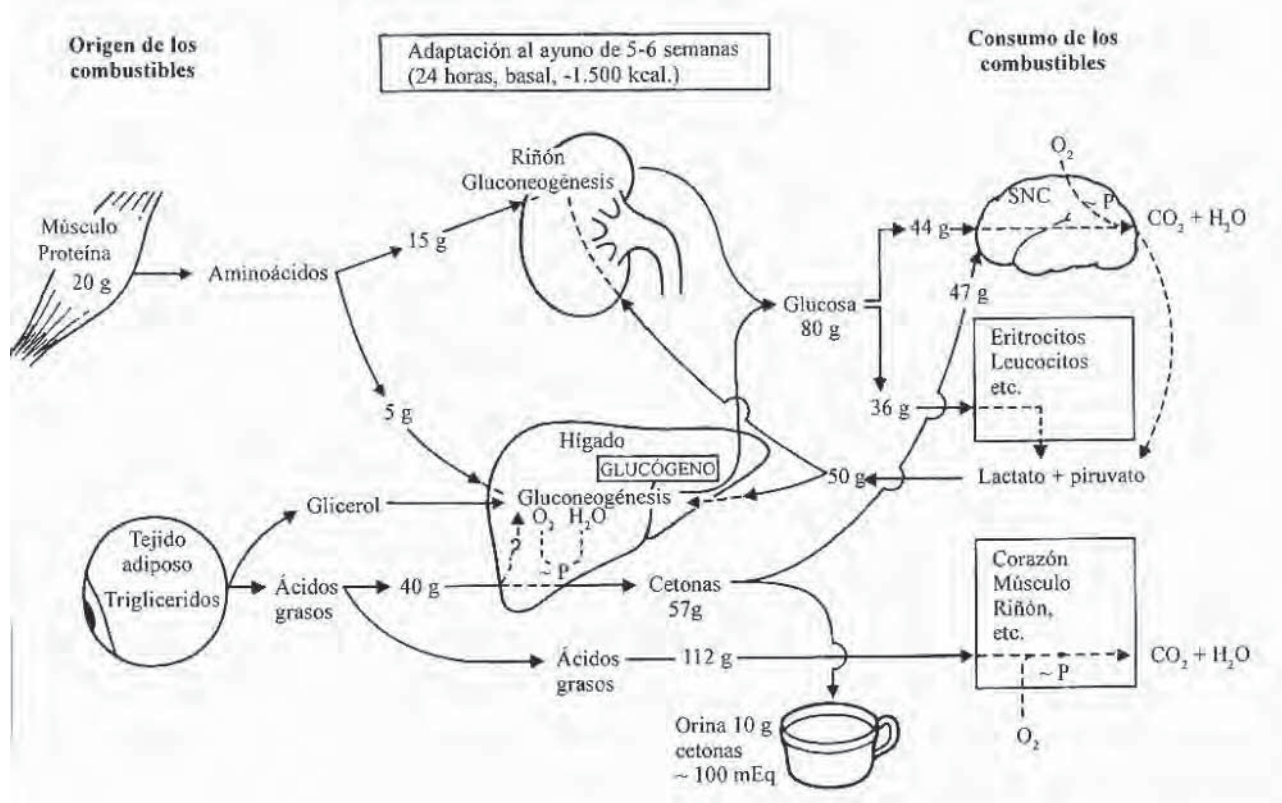


Fig 120/7.- Situación metabólica en el período tardío del ayuno

Respuesta al aporte de sustratos energéticos durante el ayuno

La administración de glucosa a un sujeto que ha mantenido un período de ayuno revierte los fenómenos metabólicos descritos. Si se aporta una pequeña cantidad de glucosa, ésta estimula la liberación de escasa cantidad de insulina, que anula la liberación de glucosa desde el hígado, probablemente suprimiendo al mismo tiempo la gluconeogénesis y la glucogenólisis. Este hecho determina un ahorro proteico y anula la degradación proteica periférica. Si se administra una cantidad grande de glucosa, tiene lugar una mayor liberación de insulina, y en este caso no solamente se produce un mecanismo hepático, sino que también es estimulada la captación periférica de glucosa. Si el aporte de glucosa supera los requerimientos energéticos del paciente, el exceso se acumula en el tejido adiposo en forma de grasas. La insulina aumenta la acumulación de lípidos en el tejido graso por tres mecanismos. Los niveles elevados de la hormona promueven la captación de glucosa y su conversión en lípidos. La insulina también estimula la captación de grasas neutras de la dieta o desde el hígado por aumento de la lipoprotein-lipasa y, por último, inhibe la lipólisis.

La insulina actúa asimismo a nivel del tejido muscular. La hormona facilita la captación de glucosa, aminoácidos y otros nutrientes, la iniciación de la síntesis de cadenas polipeptídicas y la agregación proteica a nivel ribosómico, todo lo cual determina un aumento en la síntesis y deposición proteica. La insulina probablemente también bloquea la proteólisis en forma directa, como se comprueba por la supresión de la liberación de aminoácidos desde el músculo en sujetos en ayuno a los cuales se les administra glucosa.

Luego de un ayuno prolongado, la administración de pequeñas cantidades de carbohidratos reduce significativamente la excreción urinaria de acetoacetato, β -hidroxibutirato y amonio.

La respuesta metabólica en distintas situaciones de estrés y durante la administración de nutrientes puede evaluarse mediante la determinación del cociente respiratorio (RQ). Los RQ asociados con los procesos metabólicos de oxidación de carbohidratos, de proteínas y de grasas y la lipogénesis a partir de la glucosa son de 1,0, 0,8, 0,7 y 9, respectivamente. El ayuno prolongado y el semiayuno se asocian con un RQ total de 0,7, lo cual indica que las grasas y sus derivados son la fuente energética principal en estas circunstancias.

RESPUESTA METABÓLICA DURANTE LA INJURIA Y LA SEPSIS

El gasto energético durante la injuria

El estudio de la actividad metabólica durante la injuria condujo en el pasado a la conclusión de que en la mayoría de los estados patológicos el gasto energético se incrementa. Este efecto hipermetabólico se relacionó con el estrés, la fiebre, y la estimulación del sistema nervioso simpático asociada con la enfermedad crítica. Cuando se utiliza la ecuación de Harris-Benedict como punto de referencia, la mayoría de los estudios recientes muestran que sólo el 35 al 65% de los pacientes críticos presentan esta respuesta hipermetabólica clásica. En efecto, entre el 30 y el 50% de los pacientes críticos muestran una patente de normometabolismo, con valores de gasto energético medido de $\pm 10\%$ con respecto al predecido; y hasta un 20% muestran una patente de hipometabolismo. El significado clínico de lo que parece ser una respuesta metabólica anormalmente baja no es claro, ya que este meta-

bolismo reducido podría representar un ajuste energético más eficiente con un buen pronóstico, o por el contrario, un deterioro masivo de las respuestas metabólicas con mal pronóstico.

Existen varios mecanismos fisiológicos por los cuales la enfermedad puede afectar directa o indirectamente el gasto energético. Los mecanismos directos están caracterizados por procesos mórbidos que llevan a lo siguiente: a) estimulación del sistema nervioso simpático o liberación de catecolaminas de la médula adrenal, b) aumento en la relación disponibilidad de oxígeno/extracción de oxígeno en los tejidos periféricos, c) aumento de la liberación de hormonas tiroideas, d) aumento de la temperatura corporal, o e) aumento de la actividad motora total. Los procesos mórbidos que producen una liberación de hormonas contrarreguladoras, tales como el glucagón, cortisol y ACTH, o mediadores inflamatorios como la IL-1 o el TNF α , también pueden aumentar indirectamente el gasto energético. Cualquier proceso que minimice o reduzca los factores precedentes conducirá a una disminución en el gasto energético.

Basado en los principios fisiológicos descritos, la respuesta esperada a la enfermedad, estrés o injuria es un aumento en el gasto energético. La patente de respuesta energética a la injuria ha sido bien estudiada, y comprende una fase *ebb* y una fase *flow*. La fase inicial *ebb* se caracteriza por una depleción de volumen intravascular e hipotensión, y dura entre 8 y 12 horas. Aunque las catecolaminas, el cortisol y otras hormonas contrarreguladoras son liberadas durante este período, existe un tiempo de latencia antes de que sus efectos se hagan evidentes en los tejidos periféricos. Como resultado, el gasto energético inicial puede permanecer igual o aún disminuir, acompañado por una disminución de la temperatura corporal. La progresión desde la fase *ebb* a la fase *flow* se asocia con un aumento dramático en el gasto energético, la magnitud del cual está relacionada con el tipo, la severidad y la extensión de la injuria. Se produce una respuesta fisiológica máxima o meseta con un nivel correspondiente al 200% del gasto energético basal, en cuyo momento las capacidades respiratoria y circulatoria son máximas y cualquier insulto ulterior no puede producir un incremento mayor en el gasto energético. La duración de la fase *flow* y el retorno a un gasto energético normal es de 7 a 10 días, excepto que se produzca un daño orgánico concomitante o que una sepsis sobreagregada complique el cuadro clínico.

El hallazgo de una respuesta metabólica inadecuadamente baja en un paciente crítico debe alertar sobre una serie de factores potenciales que pueden disminuir en forma artificial el gasto energético. Se deben eliminar los errores metodológicos de las mediciones directas de calorimetría o de los cálculos a partir de las fórmulas de gasto energético. Se deben evaluar los aportes nutricionales que pueden interferir en la interpretación de los resultados. El nivel de conciencia o de estimulación del sistema nervioso, las medicaciones y el momento de la medición deben ser adecuadamente indicados. Si se eliminan todos estos factores, la presencia de una disminución progresiva del consumo de oxígeno con el consecuente hipometabolismo puede reflejar una respuesta inapropiadamente patológica a la injuria. La ausencia o la terminación prematura de la respuesta hipermetabólica clásica puede ser un signo de mal pronóstico, reflejando un fallo del sistema neurohumoral para servirregular la

maquinaria metabólica, resultando en un fracaso en la producción de energía, reducción en la utilización tisular de sustratos, metabolismo anaeróbico y acidosis láctica y, en última instancia, falla pluriparenquimatosa.

Metabolismo de los hidratos de carbono

En 1877, Claude Bernard demostró un incremento de la glucosa sanguínea como una manifestación de la respuesta a la injuria, generando lo que se conoce como "diabetes del estrés o diabetes de la injuria". A partir de ese momento, numerosos autores confirmaron tal hallazgo. Giddings y col., estudiando la respuesta de la insulina a la administración de glucosa después de la cirugía, formularon la hipótesis de que la hiperglucemia postquirúrgica es secundaria a un aumento de la gluconeogénesis y no a una reducción de la captación periférica, lo cual sugiere que se necesita una mayor concentración de glucosa para mantener un rango normal de captación.

El estrés asociado con la enfermedad crítica se caracteriza por la activación del eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal, con la liberación de cortisol desde la glándula suprarrenal. En adición al aumento en la secreción de cortisol la respuesta del estrés se caracteriza por un marcado incremento en la liberación de norepinefrina y epinefrina así como de glucagón y hormona de crecimiento. Los niveles de insulina habitualmente son normales o disminuidos, a pesar de una resistencia periférica a la hormona. Se ha sugerido que la liberación de insulina puede estar suprimida como resultado de un aumento de la activación de los receptores alfa pancreáticos. En adición a producir resistencia insulínica, la interleuquina-1 y el TNF α inhiben la liberación de insulina, un efecto que parece ser dependiente de concentración. La disminución de los niveles de insulina asociados a la resistencia insulínica en presencia de un aumento de la secreción de hormonas contrarreguladoras, produce la hiperglucemia del estrés.

La sepsis se caracteriza por una marcada resistencia a la insulina. La resistencia a la insulina en esta situación es directamente proporcional a la severidad de la respuesta de estrés. Durante la sepsis, se deprime la fosforilación de la IRS-1 y la subsiguiente activación de la PI-3-kinasa inducida por la insulina, produciendo un defecto en la traslocación del receptor GLUT-4, responsable de la captación celular de glucosa mediada por la hormona. El mecanismo por el cual la sepsis induce esta alteración no es conocido, pero puede desempeñar un rol clave el aumento en los niveles de TNF α . Las catecolaminas también inhiben la unión de la insulina, la actividad de la tiroxina-kinasa, y la traslocación de GLUT-4, directamente a través del receptor o por un mecanismo posreceptor. El bloqueo de los receptores adrenérgicos α_2 se ha demostrado que reduce la resistencia a la insulina en ratas sépticas. Los glucocorticoides alteran la captación de glucosa mediada por insulina en el músculo esquelético. La hormona de crecimiento inhibe las vías de la insulina reduciendo los receptores insulínicos y modificando su activación a través de la fosforilación de residuos de tiroxina.

Long y col. comprobaron que la producción de glucosa está acelerada en pacientes con sepsis. El incremento en la producción de glucosa durante la sepsis quirúrgica es tan grande que no puede ser inhibido por la infusión de glucosa al 5%. Los estudios en animales han confirmado la existencia de gluconeogénesis y glucólisis acelerada en el hígado. La gluconeogénesis se intensifica durante la sepsis por la acción estimulante de varias hormonas so-

bre enzimas involucradas en la síntesis de glucosa o por la aumentada disponibilidad en el hígado de los sustratos gluconeogénicos: alanina y lactato. Aunque el riñón también puede producir glucosa, poco es lo que se sabe con respecto a su papel en la sepsis.

Durante la sepsis, el hígado emplea todos los sustratos habituales para producir glucosa, como lactato, piruvato, glicerol, alanina y otros aminoácidos gluconeogénicos, pero la relación de utilización de estos sustratos se modifica. El aumento de la gluconeogénesis se lleva a cabo fundamentalmente por el consumo de la alanina derivada de las proteínas del músculo esquelético. El lactato también es liberado en cantidades aumentadas por el músculo y por las zonas de inflamación, y se lo utiliza para la gluconeogénesis. Los carbonos del lactato sólo contribuyen al reciclaje de la glucosa, mientras que la alanina provee carbonos a partir de los aminoácidos para resintetizar la glucosa perdida por oxidación.

Las consecuencias de los cambios metabólicos precedentes son:

- a) Balances negativos de nitrógeno y de energía.
- b) Aumento en el *pool*, en la velocidad de recambio y en la velocidad de oxidación de la glucosa.
- c) Aceleración de la conversión de glucosa en grasas, con aumento de la lipogénesis.
- d) La oxidación de la alanina durante la sepsis no puede ser inhibida por la infusión de glucosa al 5%.
- e) Existe un catabolismo acelerado de los aminoácidos de cadena ramificada en los tejidos periféricos, el cual genera alanina, la que se utiliza como sustrato gluconeogénico.
- f) La magnitud del aumento de la síntesis de glucosa depende del aporte de suficiente cantidad de sustratos al hígado.

Las células del organismo difieren en su capacidad de utilización de glucosa durante la sepsis. El músculo esquelético puede usar la glucosa disponible, los cuerpos cetónicos y los aminoácidos de cadena ramificada, como sustratos energéticos, pero disminuye la utilización de ácidos grasos libres. Sin embargo, el aumento de la salida de lactato desde el músculo indica que la intensidad de la glucólisis aerobia se halla proporcionalmente disminuida. Al mismo tiempo, la disponibilidad de cuerpos cetónicos se encuentra reducida. Como consecuencia, el catabolismo acelerado de las proteínas del músculo parece ser el principal mecanismo utilizado por el organismo durante las enfermedades febriles para obtener aminoácidos como fuentes de energía. Este proceso, en definitiva, contribuye a la aumentada producción de alanina.

Las células fagocíticas obtienen la mayor parte de su energía de la oxidación de la glucosa, en particular por la vía de la pentosa-fosfato. Los monocitos y linfocitos, en cambio, utilizan preferentemente la glutamina.

Los tejidos en proceso de cicatrización emplean a la glucosa como sustrato fundamental. El componente celular de los tejidos lesionados utiliza la glucosa convirtiéndola a lactato, el cual es reciclado en el hígado y reprocesado a nueva glucosa. Además, la glucosa es captada por el cerebro y el riñón, que la metabolizan hasta su oxidación completa.

Mientras que la aceleración de la gluconeogénesis es característica de los períodos tempranos de infección, la síntesis de glucosa no se mantiene si ésta se hace extremadamente grave. Las horas terminales de una infección letal en roedores o primates se caracterizan por un descenso de la temperatura y una virtual desaparición de la glucosa de la sangre y del glucógeno de los tejidos. Los

mecanismos enzimáticos responsables de este deterioro final no son conocidos. La aparición clínica de hipoglucemia durante la sepsis en el hombre puede ser explicada por una depleción de sustrato o por una lesión directa de los hepatocitos.

Las infecciones agudas, si se producen en adultos jóvenes bien nutridos, se caracterizan por presentar una pérdida mensurable de nitrógeno orgánico. En contraste, en ancianos y en pacientes crónicamente debilitados, el balance de nitrógeno negativo suele ser mínimo. Tras la intensa pérdida inicial del nitrógeno total del organismo, los pacientes con una infección crónica entran en un estado de equilibrio relativo de nitrógeno, no obstante su aspecto caquético. La experiencia clínica en este grupo de pacientes sugiere que después de la depleción de los depósitos movilizables de proteínas, escasa proteína adicional puede ser degradada para generar gluconeogénesis, sin alterar las funciones vitales. La depleción prolongada de proteínas para la gluconeogénesis compromete los mecanismos de defensa y genera infección, mala cicatrización y alteración de la función de órganos vitales. Los pacientes con depleción proteica están en riesgo de hipoglucemia durante cualquier infección grave.

Metabolismo proteico

Para suplir el déficit energético que ocurre durante la injuria grave, el organismo oxida las proteínas. Este hecho se evidencia por el aumento de la pérdida de nitrógeno urinario y por el descenso del cociente respiratorio a valores de 0,83 a 0,85. Múltiples trabajos experimentales y clínicos han demostrado que el músculo esquelético es la mayor fuente de proteínas movilizables. En pacientes con traumatismo esquelético, Long y col. han comprobado que la desintegración proteica se incrementa en un 73%, mientras que la contribución muscular a esta desintegración alcanza al 60-65%. Simultáneamente con la degradación proteica aumentada, existe también un aumento de la síntesis de proteínas, pero no de la misma magnitud que la degradación.

El catabolismo proteico intracelular se lleva a cabo a través de tres vías diferentes. Primero, en el músculo esquelético existen proteínas lisosomales independientes de ATP y catepsinas B, L, H y D. Segundo, existen proteínas dependientes de Ca_2^+ y m-calpainas. Por último, existe el sistema de ubiquitina dependiente de ATP. Este último sistema parece ser el más importante en la desintegración de las proteínas microfibrilares en el músculo esquelético y parece desempeñar un rol mayor en la lisis proteica en la enfermedad crítica. Los sistemas de catepsinas y calpainas parecen desempeñar un rol más importante en las fases crónicas luego del trauma o la sepsis.

El empleo excesivo de las proteínas musculares para proveer energía y para la síntesis de proteínas vitales tiene como consecuencia una disminución de la masa muscular, pérdida de peso, aumento de la pérdida de nitrógeno y balance nitrogenado negativo, anergia y predisposición a la infección, alteración de la cicatrización de las heridas y finalmente falla pluriparenquimatosa y muerte. Se admite que en pacientes injuriados, pero no en normales, la insulina es capaz de revertir la pérdida masiva de nitrógeno desde el músculo sano mediante el aumento de la captación de aminoácidos de cadena ramificada a nivel celular y la disminución del flujo de nitrógeno del músculo esquelético.

Dependiendo de la gravedad de la injuria o de la sepsis, la proteína del organismo es catabolizada a razón de 75 a 150 g/día, con el resultado de una pérdida de más de 300

a 600 g de masa magra. Además de ser antieconómica en términos energéticos, la desintegración proteica también conduce a un déficit relativo de aminoácidos esenciales, en particular los de cadena ramificada, que son utilizados en forma selectiva, preferencial y ampliamente por el músculo como fuente energética y como sustrato para la gluconeogénesis, a través de su conversión a alanina.

Se ha comprobado que en la sepsis la depleción de glutamina es más severa y de más larga duración que la que se produce en el hipercatabolismo de la injuria, al punto que en esta situación este aminoácido puede comportarse como esencial. En adición al músculo esquelético, en la sepsis precoz el pulmón se constituye en un órgano de liberación neta de glutamina. La respuesta del pulmón es corta en duración. El riñón también es un órgano de liberación de glutamina en la sepsis. Esto se asocia con una disminución en la excreción de amonio urinario. Estos cambios se producen en asociación con insuficiencia renal y sugieren que el trastorno renal en la homeostasis del balance ácido base es secundario a la alteración del metabolismo de la glutamina. La captación de glutamina por el intestino está disminuida, con un aumento subsecuente en 10 veces de la captación hepática, indicando que el hígado es el órgano principal para la utilización de glutamina durante la endotoxemia. En estos casos, el aminoácido es utilizado por el hígado para la gluconeogénesis, ureagénesis y síntesis de proteínas, nucleótidos y glutatión, siendo este último un componente esencial del sistema de defensa de antioxidantes. Los linfocitos y los monocitos utilizan *in vitro* a la glutamina como el principal sustrato metabólico, por lo que se ha postulado que la activación del sistema inmune luego de la injuria podría asociarse con un aumento del consumo de este aminoácido.

La urea es el componente predominante de la pérdida nitrogenada, y se sintetiza primariamente en el hígado. Durante la gluconeogénesis acelerada, el grupo amino de la alanina contribuye de manera significativa a la síntesis de urea. El aumento en la utilización de aminoácidos como sustratos gluconeogénicos es suficientemente grande como para explicar el 100% del aumento de la excreción urinaria de urea durante la sepsis. Una parte del exceso de nitrógeno se excreta como amonio y contribuye a la pérdida total de nitrógeno.

La secuencia de acontecimientos que llevan a la pérdida incrementada de nitrógeno puede describirse del siguiente modo:

- a) Proteólisis acelerada dentro del músculo y otros tejidos somáticos.
- b) Aumento de la producción de alanina a partir de los aminoácidos ramificados en el músculo.
- c) Aumento de la liberación de alanina por el músculo.
- d) Acelerada captación de aminoácidos plasmáticos por el hígado.
- e) Acelerada gluconeogénesis hepática a partir de los aminoácidos, en particular alanina y glutamina.

La entrada del amonio en el ciclo de la urea en el hígado conduce inicialmente a la formación de carbamilo-fosfato, que reacciona con la ornitina para producir citrulina. El ácido aspártico provee el segundo átomo de nitrógeno de la urea por reacción con la citrulina para formar succinato de arginina. La urea se produce por la escisión de la arginina en ornitina y urea. Se requieren aproximadamente 35 a 40 kcal para sintetizar un mol de urea. El uso de sustratos aminoácidos para la gluconeogénesis

consume más energía que el empleo de lactato. En una base equimolar, los aminoácidos proveen 20% menos de energía que las cantidades equiparables de glucosa. Por lo tanto, el empleo de proteínas orgánicas como fuente energética es un proceso relativamente ineficiente.

Aunque existe una considerable pérdida de proteínas en relación con la infección sistémica, el balance nitrogenado también refleja el equilibrio entre los procesos anabólicos y catabólicos proteicos y la redistribución de nitrógeno dentro del organismo. Obviamente, el balance nitrogenado del músculo esquelético durante el estrés es negativo y la masa muscular se reduce. Sin embargo, todas las evidencias indican que hay una ganancia neta de nitrógeno por las proteínas del plasma, las cuales se sintetizan en el hígado a una velocidad acelerada durante la infección. En efecto, ciertos aminoácidos derivados de la proteólisis muscular se convierten en glucosa, mientras que otros se sintetizan en nuevas proteínas, lo cual se evidencia por el mayor eflujo de proteínas plasmáticas desde el hígado. Estas proteínas circulantes, denominadas reactivas de fase aguda, participan en la defensa del huésped contra la infección.

Se comprueba que las reservas proteicas del músculo, intestino y piel se liberan con el fin de mantener la biosíntesis en áreas más críticas para la recuperación. La provisión de proteínas y energía exógenas puede ser útil para reforzar el *pool* de aminoácidos y mantener esta respuesta metabólica.

Se admite que una respuesta exagerada de las hormonas de estrés ejercería una influencia mayor sobre el metabolismo proteico en la injuria. La adrenalina no parece ser responsable de las alteraciones del metabolismo proteico. El cortisol sería la hormona contrarreguladora con el mayor potencial para inducir un aumento del catabolismo proteico. El efecto del cortisol sobre la degradación proteica podría ser el resultado de una incapacidad de la insulina para antagonizar su efecto. El glucagón, por su parte, debe ser considerado una hormona catabólica sólo en ausencia de insulina. Por último, se admite que los efectos de la insulina sobre la cinética de las proteínas *in vivo* son dependientes del perfil particular de aminoácidos plasmáticos.

Las citoquinas, en particular el TNF α , la IL 1 y la IL 6, podrían ejercer un efecto directo u hormono-mediado sobre ciertos cambios proteicos que resultan de la injuria y de la inflamación. Se ha comprobado experimentalmente que los cambios en el metabolismo proteico que ocurren en la sepsis pueden ser inducidos por las citoquinas IL1 y el TNF α . En cultivos de tejidos, por su parte, sólo la IL 6 es capaz de estimular la captación de aminoácidos por los hepatocitos. Las citoquinas, en particular la IL 6, estimulan el hígado para aumentar la síntesis y secreción de un amplio espectro de proteínas plasmáticas de fase aguda.

Metabolismo de los lípidos

A las dos horas de un trauma se constata un aumento de los ácidos grasos libres y del glicerol en el plasma. A diferencia de la hiperglucemia, que se observa en forma concomitante y que no se acompaña de un aumento de la oxidación; la movilización de las grasas se acompaña de un aumento de la oxidación de las mismas, el cual se relaciona con la severidad de la injuria durante las primeras 24 horas. Los estudios experimentales demuestran un cociente respiratorio de 0,78 que indica que el combustible predominante utilizado en este período son las grasas. En otro grupo de pacientes estudiado dentro de las ocho horas del inicio de

la injuria, los ácidos grasos libres y el glicerol aumentaron en el trauma moderado, y la cetonemia se relacionó con la concentración de ácidos grasos libres. En el trauma severo, en cambio, tanto los ácidos grasos libres como los cuerpos cetónicos disminuyeron, mientras que el glicerol no varió. Aunque no se realizaron estudios de recambio, se admite que en la fase inicial del trauma la grasa se moviliza, mientras que la producción de cuerpos cetónicos está disminuida. Teleológicamente, en este estadio, el organismo injuriado moviliza los depósitos de grasa para producir energía para la recuperación durante el período en el que no existe ingesta oral. Esta traslocación de sustratos desde la periferia a los órganos viscerales es mediada por el aumento de la lipólisis, estimulada por las catecolaminas, glucagón, corticoides y probablemente el sistema nervioso simpático. Parece ser que la insulina no inhibe efectivamente la lipólisis en este período, aunque tanto la insulina como la glucosa podrían inhibir parcialmente la producción de cuerpos cetónicos por el hígado.

Esta patente de movilización precoz de las grasas en el trauma moderado y leve se diferencia de la fase *ebb* hallada en el trauma severo y en el shock. Como ya se destacó, con niveles severos de trauma tanto los ácidos grasos como los cuerpos cetónicos en sangre disminuyen más que aumentan. Esto se debería a cambios en la perfusión del tejido adiposo. Los factores productores de este descenso serían los altos niveles de catecolaminas, así como la presencia de lactato, vasopresina, hormona de crecimiento, insulina y glucagón.

Aunque las células periféricas pueden oxidar a los cuerpos cetónicos durante la infección, se ha comprobado que existe una inhibición de su producción acompañando a los cambios del metabolismo de los lípidos en el hígado. La síntesis de los cuerpos cetónicos se lleva a cabo dentro de la mitocondria. Su inhibición durante la infección puede producirse, en teoría, por uno o varios de los siguientes mecanismos: a) elevados niveles plasmáticos de insulina, b) deficiencia de carnitina en el hígado, la cual es requerida para permitir el transporte de ácidos grasos de cadena larga hacia la mitocondria en forma de ácido graso-acetilcarnitina, c) una falla en el sistema de transporte de electrones dentro de la mitocondria, d) una desorganización fisicoquímica de las funciones de la mitocondria, e) una falla en los mecanismos de β oxidación en la mitocondria, f) una inhibición de las enzimas cetogénicas y g) un efecto inhibitorio sobre la cetogénesis de la síntesis de ácidos grasos fuera del hígado. Otros autores consideran que un precursor de la síntesis de los ácidos grasos, la malonil-CoA, podría inhibir la cetogénesis por la interferencia en la formación y el transporte hacia la mitocondria de las moléculas de ácidos grasos de cadena larga-acetilcarnitina.

En definitiva, la mayor parte de los requerimientos metabólicos durante los estados hipercatabólicos es provista por las grasas. En una serie de estudios utilizando infusiones de glucosa y calorimetría indirecta, los pacientes con injuria por operación, trauma o sepsis presentaron un cociente respiratorio no proteico de 0,7-0,8. Por tanto, el 70 al 80% del gasto energético en reposo provenía de la oxidación de las grasas. El hallazgo de que en la mayoría de los estados hipermetabólicos las grasas continúan siendo oxidadas y utilizadas como la principal fuente calórica ha llevado a una mejoría en la terapéutica nutricional en tales casos. El desarrollo de soluciones grasas seguras, junto con los estudios que demuestran que esta

grasa exógena es efectivamente utilizada, ha conducido a un aumento en el empleo de las mismas en los regímenes de nutrición parenteral y enteral.

Respuesta metabólica al aporte energético durante el estrés y la sepsis

La demanda calórica total aumenta con el grado de estrés. Sin embargo, no es conveniente un aporte calórico masivo en condiciones de estrés grave. En general, el aporte de 1,2 por el gasto energético basal es suficiente con bajos niveles de estrés, y en condiciones críticas, el requerimiento por el gasto energético basal puede aumentar hasta 1,5-2.

Los requerimientos de distintos sustratos, por su parte, varían con la intensidad del estrés. Los niveles crecientes de estrés reducen la necesidad fraccional de glucosa y aumentan las necesidades fraccionales de ácidos grasos y aminoácidos. Por lo tanto, con elevados niveles de estrés, los requerimientos de aminoácidos aumentan a 1,5 a 2,5 g/kg/día, mientras que la demanda de glucosa disminuye a 80-100 cal/g de nitrógeno administrado.

En ausencia de aporte energético exógeno, la movilización de los triglicéridos del tejido adiposo provee la mayor parte del sustrato necesario para satisfacer los requerimientos energéticos. Los depósitos de triglicéridos hepáticos así como los ácidos grasos libres son metabolizados por las vías de la beta oxidación y de la cetogénesis. Por otra parte, los tejidos periféricos, tales como el corazón y el músculo esquelético, que son capaces de oxidar directamente los ácidos grasos libres, utilizan estas vías.

Cuando se administra una cantidad significativa de carbohidratos exógenos, la captación de los ácidos grasos libres disminuye en el tejido muscular y aumenta en el tejido adiposo, donde se acelera la reesterificación. La mayor parte de los requerimientos energéticos son satisfechos por la glucosa y la oxidación de las grasas se reduce significativamente. Además, la acetil-CoA derivada de la vía glicolítica se dirige hacia la lipogénesis. La síntesis de triglicéridos se incrementa por reesterificación de los ácidos grasos circulantes a nivel hepático y del tejido adiposo. Estos triglicéridos a su vez serán depositados o transportados como lipoproteínas de baja densidad o hidrolizados y reciclados a ácidos grasos.

Durante la nutrición parenteral total con aminoácidos y glucosa hipertónica, el RQ es de aproximadamente 1,0, lo cual indica que la glucosa es el principal sustrato energético en estas condiciones. Los RQ mayores de 1,0 son indicativos de lipogénesis. Trabajos recientes han demostrado que, en contraste con el concepto tradicional de mantener un periodo de ayuno preoperatorio, la administración de carbohidratos en este periodo no sólo reduce la resistencia a la insulina en el postoperatorio sino que también beneficia el balance de nitrógeno y la evolución clínica.

El entusiasmo inicial para la administración de dosis altas de glucosa en los regímenes de alimentación se ha atemperado por el hecho que cuando se infunden soluciones de glucosa a más de 6 mg/kg/min, se produce un aumento en el consumo de oxígeno y en la producción de CO₂, particularmente en los pacientes catabólicos, produciendo un agravamiento de la insuficiencia respiratoria con compromiso de la función ventilatoria (Tabla 120/3). Las altas dosis de glucosa también producen acumulación de grasas en el hígado, ictericia colostática y un aumento en el tejido adiposo. Se presume, sin embargo,

que la insulina puede evitar todos estos efectos de la glucosa. Adicionalmente se sostiene que la hiperglucemia puede aumentar el riesgo de infecciones. Investigaciones recientes han demostrado una asociación entre la hiperglucemia y el deterioro de la función inmune deprimiendo la actividad opsónica por glicosilación no enzimática de las inmunoglobulinas circulantes, disminución de la proliferación de linfocitos y depresión de la actividad bactericida de los leucocitos (ver más adelante).

Cuando a un paciente gravemente lesionado o séptico se le suministra un aporte elevado de carbohidratos, presenta una resistencia a su asimilación, a diferencia de lo que ocurre en el paciente con depleción. En el lesionado, las grasas endógenas continúan siendo la fuente principal de energía. De todos los estudios surge que la lesión y el estrés causan resistencia insulínica no sólo a nivel del metabolismo de carbohidratos, sino también en el de proteínas y lípidos, y que esto puede ser parcialmente contrarrestado mediante la administración de dosis farmacológicas de insulina.

Wolfe y col. demostraron que, por muchas semanas luego de la lesión térmica, existe un deterioro en la captación de aminoácidos por las células musculares, resultando en una reducción de la síntesis proteica. Este fenómeno puede ser controlado mediante la administración de dosis altas de insulina acompañadas por un aporte suficiente de aminoácidos para mantener un nivel normal de los mismos en el plasma. Se admite que la administración terapéutica de insulina puede inhibir la respuesta metabólica a la lesión, permitiendo que los sustratos administrados, incluyendo las proteínas o aminoácidos, sean utilizados en forma anabólica, permitiendo una más rápida recuperación.

Recientemente se ha propuesto el empleo de hormona de crecimiento, puesto que el balance negativo de nitrógeno en los pacientes críticos podría ser parcialmente atribuible a una resistencia a la misma y a la disminuida producción y acción del factor de crecimiento I similar a la insulina (IGF-I). Algunos estudios han demostrado que la administración de altas dosis de hormona de crecimiento en sujetos normales y en pacientes críticos mejoran el balance de nitrógeno. Sin embargo, en dos estudios prospectivos en pacientes críticos, el tratamiento con altas dosis de hormona de crecimiento se asoció con peor pronóstico y aumento de la mortalidad, por lo que los mismos fueron abandonados.

El control de la glucemia en el paciente crítico

Es bien conocido que cualquier tipo de enfermedad aguda o lesión resulta en resistencia insulínica, intolerancia a la glucosa e hiperglucemia, manifestaciones conocidas como "diabetes de la lesión". Las citoquinas proinflamatorias afectan la homeostasis de la glucosa en forma

indirecta, a través de la estimulación de la secreción de las hormonas contraregulatorias, y en forma directa, alterando las señales de los receptores de insulina.

A diferencia de los criterios rígidos que establecen el diagnóstico de diabetes, no existen guías claras para definir la hiperglucemia en el paciente crítico. Esto explica la amplia variación en la prevalencia informada de hiperglucemia en estos pacientes, que oscila entre el 3 y el 71%. Hasta recientemente, se consideró como adecuado tolerar niveles de glucosa en sangre de hasta 220 mg/dl en el paciente crítico en ayunas. Los motivos que llevaban a tratar a pacientes con niveles más elevados era la presencia de diuresis osmótica inducida por la hiperglucemia o los intercambios fluidos intra-extracelulares cuando la glucemia era muy elevada. Se aceptaba que la hiperglucemia moderada, de hasta 220 mg/dl, en el paciente crítico era beneficiosa para órganos tales como el cerebro y las células de la sangre, que utilizan sólo glucosa para su aporte energético.

Recientemente, un estudio prospectivo, randomizado y controlado ("Estudio de Leuven": van den Berghe y col -2001-) llevado a cabo en una Unidad de cuidados intensivos quirúrgicos, fue el primero en enfrentar el dogma de la hiperglucemia del estrés como respuesta beneficiosa, y examinar el efecto de un control estricto de la glucemia (niveles entre 80 y 110 mg/dl [4,4 a 6,1 mmol/L]) con el aporte exógeno de insulina sobre la mortalidad y la morbilidad en los pacientes críticos. En este trabajo, se comprobó que el control estricto de la glucosa en sangre reduce la mortalidad en terapia intensiva en los pacientes críticos en más del 40%. El efecto se hace evidente particularmente en la población de pacientes críticos con internación prolongada, en los cuales la mortalidad se reduce del 20,2% al 10,6%. El mismo grupo, años después repitió el estudio en una Unidad de cuidados intensivos médicos (van den Berghe y col. -2006-), constatando que en este caso, si bien la terapéutica insulínica estricta reducía la morbilidad, no afectaba la mortalidad, aunque el riesgo de muerte y de enfermedad se reducía en pacientes tratados por tres o más días, pero los mismos no podían ser identificados antes de la terapéutica. Cuando se juntan los datos de los dos estudios de Leuven, con una población total de 2.748 pacientes, se comprueba que la mortalidad hospitalaria se reduce del 23,6 al 20,4% (ARR, 3,2%; p=0,04) para todos los pacientes, y del 37,9 al 30,1% (ARR, 7,8%; p=0,002) para los pacientes que permanecen en terapia intensiva por la menos tres días.

A partir de estos estudios, fueron múltiples los ensayos realizados tendientes a confirmar dichos resultados. Además de reducir la mortalidad, la terapéutica intensiva con insulina también previene complicaciones tales como las infecciones nosocomiales severas, la insuficiencia renal aguda, la disfunción hepática, la polineuropatía del paciente crítico, la debilidad muscular y la anemia, reduciendo además el tiempo de estadía en terapia intensiva. La mejoría sustancial en la evolución con esta medida simple se considera un progreso mayor en la era moderna de la terapia intensiva.

Utilizando un análisis de multivariación los autores sugieren que la mejoría del control metabólico, tal como se refleja por la normoglucemia, mas que la dosis de insulina infundida por sí, es responsable de los efectos beneficiosos de la terapéutica insulínica intensiva; sin embargo, como la obtención de la normoglicemia y la administración de insulina están ligados, a partir de la evidencia

Tabla 120/3. Sumario de respuestas metabólicas ante el aporte de glucosa por encima de los requerimientos

	Desnutridos	Injuriados o sépticos
V CO ₂	↑	↑↑
V O ₂	→	↑
Oxidación de ácidos grasos libres	↓↓↓	↓
Lipogénesis	↑↑	→
Exceso de catecolaminas	→	↑
Deposición de glucógeno	↑	↑↑↑

disponible parece probable que ambos factores jueguen un rol similar en la mejoría de la evolución. Ellger y col., en un estudio en animales, comprobaron que los beneficios observados de la terapéutica insulínica intensiva son consecuencia fundamentalmente del mantenimiento de la normoglucemia; mientras que las acciones independientes de la glucemia de la insulina ejercen sólo efectos menores, específicos para algunos órganos.

Se admite que el control de la gluconeogénesis no es un factor mayor responsable de la normalización de los niveles de glucemia con la administración de insulina en el paciente crítico. En efecto, se ha confirmado que en el paciente crítico existe una severa resistencia insulínica a nivel del hígado, no superable por la administración exógena de la hormona. Las citoquinas proinflamatorias tales como el TNF α y la interleuquina-6 tienen el potencial de inducir un estado de resistencia insulina periférica y hepática. El TNF α se ha estudiado y supuestamente promueve la resistencia insulínica a través del compromiso de la fosforilación por tirosina del receptor de insulina, produciendo un deterioro de la activación de la fosfatidilinositol 3-kinasa, necesaria para la expresión a nivel de membrana del transportador GLUT 4. Las hormonas contrareguladoras tales como la epinefrina, cortisol y hormona de crecimiento también se asocian con una resistencia insulínica periférica, desconociéndose los mecanismos responsables de este efecto.

Para justificar los efectos favorables del control de la glucemia en el corto periodo de estadía del paciente crítico en terapia intensiva, se debe admitir que existe una acelerada toxicidad de la hiperglucemia en estos pacientes. Al momento actual se han brindado dos explicaciones para justificar tal toxicidad acelerada.

a.- *Sobrecarga celular de glucosa en el paciente crítico.* A pesar de las grandes fluctuaciones en el tiempo en el aporte y la demanda, los niveles de glucosa en plasma se mantienen normalmente dentro de un margen estrecho entre 80 y 125 mg/dl en el estado de ayuno. Es interesante que el 80% de la utilización sistémica de la glucosa en condiciones basales se produce por la captación no mediada por insulina, fundamentalmente por el sistema nervioso central. La captación muscular justifica sólo el 20% en el estado de ayuno, la mitad de la cual es mediada por insulina. Otro 30 a 40% de la glucosa es almacenada en el hígado en la forma de glucógeno.

El sistema nervioso central y periférico, los hepatocitos, las células endoteliales, epiteliales e inmune, son compartimentos celulares que captan la glucosa independientemente de la insulina. Tres transportadores de glucosa, GLUT-1, GLUT-2 y GLUT-3, facilitan el transporte de glucosa independiente de insulina en estos tejidos. En prácticamente todos los tejidos, el transportador GLUT-1 asegura la captación basal de glucosa debido a su bajo Km. En los hepatocitos, las células tubulares renales, las células beta del páncreas y de la mucosa gastrointestinal, el elevado Km del transportador GLUT-2 permite que la glucosa penetre a las células directamente en equilibrio con el nivel de glucosa extracelular. En las neuronas, el transportador GLUT-3 es predominante. En condiciones normales, la hiperglucemia subregula al transportador GLUT-1, protegiendo a las células de la sobrecarga de glucosa.

Las citoquinas, la angiotensina II, la endotelina 1, el TGF- β y la hipoxia producen una subregulación de la expresión y de la exposición en las membranas de los

transportadores GLUT-1 y GLUT-2 en diferentes tipos celulares. Esta respuesta de estrés puede sobrepasar a la protección normal de las células contra la hiperglucemia, permitiendo la sobrecarga de glucosa intracelular. Por ello, en los pacientes críticos, caracterizados por presentar altos niveles circulantes de estos mediadores, todos los órganos que captan glucosa en forma pasiva se encuentran en riesgo teórico de sobrecarga de glucosa. En contraste, los músculos esqueléticos y el miocardio, que normalmente captan la glucosa predominantemente por vía del transportador GLUT-4 dependiente de insulina, están relativamente protegidos contra los efectos tóxicos de la glucosa circulante.

b.- *Aumento de los efectos tóxicos asociados con la fosforilación oxidativa en el paciente crítico.* Además de la sobrecarga de glucosa, las células se encuentran vulnerables a la toxicidad por la glucosa debido al aumento de la generación y o deficiente eliminación de los derivados tóxicos del oxígeno producidos por la glicólisis activada y la fosforilación oxidativa. La glucosa en el citoplasma es sometida a la glicólisis, y su metabolito piruvato es transformado en acetyl-CoA, luego de lo cual, en presencia de oxígeno, participa de la cadena oxidativa generando ATP. Durante la generación de ATP por la cadena respiratoria mitocondrial, se produce en forma concomitante una pequeña cantidad de superóxido. Normalmente, 2 al 5% del oxígeno utilizado en la mitocondria es metabolizado a superóxido, el cual es luego detoxificado por la superóxido dismutasa. Cuando penetra mayor cantidad de glucosa a la célula y se forma más piruvato, también se genera mayor cantidad de superóxido. El superóxido interactúa con el NO para formar peroxinitrito, que se compleja con las proteínas. Durante la enfermedad crítica, se genera más peroxinitrito debido a que las citoquinas inducen la activación de la iNOS y ello genera mayor producción de superóxido. Es comprensible que cuando las células de los pacientes críticos son sobrecargadas con glucosa, se produce mayor cantidad de superóxido y de peroxinitrito. La nitración de los complejos proteicos mitocondriales teóricamente puede suprimir la actividad de la cadena de transferencia electrónica, deteriorar la detoxificación del superóxido, y derivar la glucosa hacia vías tóxicas, tales como la del poliol y la hexosamina, aumentando además la apoptosis.

La prevención de la disfunción mitocondrial inducida por la hiperglucemia en los sistemas celulares en los cuales la glucosa entra pasivamente, tales como el inmune y las células endoteliales, así como en el sistema nervioso central y periférico, puede explicar algunos de los efectos protectores de la terapéutica con insulina en el paciente crítico. El aumento de los niveles de glucosa en sangre se ha comprobado que se asocia con un aumento de las infecciones postoperatorias. La toxicidad directa de la glucosa también puede explicar, por contraparte, los efectos protectores de la normalización de la glucemia en el sistema nervioso central y periférico. La protección del sistema nervioso periférico se evidencia por la prevención del desarrollo de polineuropatía, y la protección del sistema nervioso central por un descenso de la presión intracraniana, menor incidencia de convulsiones, diabetes insípida y mejor rehabilitación a largo plazo.

La insulina ejerce otros efectos metabólicos además del control de la glucemia. Como en el paciente con diabetes mellitus, en el paciente crítico se observa un perfil lipídico anormal. Esta dislipidemia puede ser parcial-

mente corregida por la terapia insulínica intensiva, con reversión prácticamente completa de la hipertrigliceridemia y un sustancial aumento pero no la normalización de los niveles séricos de colesterol HDL y LDL. Análisis de regresión logística han demostrado que la mejoría de la dislipidemia con insulina en el Estudio de Leuven explica una parte significativa de los efectos beneficiosos sobre la mortalidad y el fallo orgánico, superando estos efectos los del control de la glucemia. Estos datos proveen un fuerte argumento en favor de la titulación de la insulina en las dosis que sean requeridas para lograr sus efectos metabólicos.

La enfermedad crítica también simula a la diabetes en la activación de la cascada inflamatoria, aunque la inflamación, como se refleja por los altos niveles circulantes de proteína C-reactiva en los pacientes críticos, es varias veces más pronunciada que en los pacientes diabéticos. La terapia insulínica intensiva previene la excesiva inflamación en los pacientes críticos, como lo indica el descenso de la PCR. El mecanismo exacto que explica estos efectos antiinflamatorios no se ha dilucidado.

La diabetes mellitus y la enfermedad crítica son estados hipercoagulables. En la enfermedad crítica ello puede contribuir al riesgo de fallo orgánico. Las causas en la diabetes incluyen la disfunción del endotelio vascular, el aumento de los niveles circulantes de varios factores de coagulación, la elevada activación de las plaquetas y la inhibición del sistema fibrinolítico. La terapéutica insulí-

nica intensiva también podría modificar favorablemente estos cambios bioquímicos.

Las similitudes entre la enfermedad crítica y la diabetes; el poderoso efecto preventivo de la terapia insulínica intensiva sobre la septicemia, el fallo orgánico múltiple y la mortalidad; la influencia de la terapia insulínica intensiva en la activación endotelial, y en el balance entre la coagulación y la fibrinólisis en el paciente crítico, deberán ser investigadas en detalle. Es claro que varios mecanismos están involucrados e interrelacionados en los efectos beneficiosos de la terapia insulínica intensiva en el paciente crítico. Es evidente que los efectos directos en la prevención de la hiperglucemia así como los distintos efectos metabólicos y no metabólicos de la insulina que ocurren en forma concomitante con el control de la glucemia desempeñan un rol. Sin embargo, no se conoce en el momento actual la contribución relativa de estos diferentes mecanismos.

Si bien las conclusiones de los estudios recientemente realizados son coincidentes en el sentido de la utilidad del mantenimiento de un control estricto de los niveles de glucemia, existen varios obstáculos para la implementación de esta metodología terapéutica en unidades que no cuentan con personal adecuadamente entrenado y médicos capaces de monitorear correctamente cada situación particular. Para cumplimentar los objetivos precedentes, es conveniente desarrollar y evaluar un protocolo de terapia insulínica intensiva. En nuestra Unidad hemos adop-

Tabla 120/4.- Protocolo de terapéutica insulínica intensiva (Kanji y col.).

Administrar una infusión de glucosa en cantidades aproximadas de 200 g/día

Preparar una infusión de insulina de concentración conocida (1U/mL o 0,1 U/mL)

Infusión inicial de insulina: realizar determinación de glucosa en sangre; cuando la glucosa supera los 110 mg/dl, iniciar la infusión de insulina según el siguiente esquema:

Glucosa en sangre (mg/dl)	<110	111-140	141-210	>210
Infusión de insulina (U/hora)	-	1	2	3

Ajuste de dosis: medir los niveles de glucosa en sangre cada 1-2 horas y ajustar la dosis de insulina como sigue:

Glucosa en sangre (mg/dl)	Ajuste de la infusión de insulina
0-45	Suspender la infusión de insulina. Administrar 25 ml de dextrosa 50% y reevaluar el nivel de glucosa en sangre en 30 min. Cuando el nivel de glucosa en sangre supere los 110 mg/dl reiniciar la infusión de insulina al 50% de la infusión previa
46-70	Suspender la infusión de insulina. Evaluar la glucosa en sangre en 30 minutos. Si es igual o menor que la lectura anterior a la suspensión de la insulina, infundir 25 ml de dextrosa al 50% y reevaluar en 30 minutos. Cuando el nivel de glucosa supere los 110 mg/dl, reiniciar la infusión de insulina al 50% de la infusión previa
71-80	Si se están infundiendo >5 U/hora, disminuir la infusión en 2 U/hora Si se están infundiendo ≤5 U/hora, disminuir la infusión en 0,5 U/hora
81-110	Continuar igual
111-145	Si el nivel de glucosa es menor que el examen anterior: no cambiar Si el nivel de glucosa es el mismo o mayor que el examen anterior: aumentar la infusión en 0,5 U/hora
146-180	Si el nivel de glucosa es menor que el examen anterior: no cambiar Si el nivel de glucosa es el mismo o mayor que el examen anterior: aumentar la infusión en 1 U/hora
181-250	Si el nivel de glucosa es menor que el examen anterior: no cambiar Si el nivel de glucosa es el mismo o mayor que el examen anterior: aumentar la infusión en 1,5 U/hora
251-400	Aumentar la infusión en 2 U/hora. Si el nivel de glucosa es mayor de 251 mg/dl por tres exámenes consecutivos, aumentar la infusión de insulina en un 50%. Evaluar el nivel de glucosa cada 30 minutos.
>400	Evaluación por especialista

Si la infusión de glucosa es suspendida en forma temporaria, también se debe suspender la infusión de insulina, excepto en los diabéticos tipo 1.

Si en cualquier momento la glucosa en sangre disminuye en >50%, disminuir la infusión de insulina en un 50% (Ej. de 8 U/h a 4 U/h) y reevaluar la glucosa en sangre en una hora

Si el nivel de glucosa no disminuye a menos de 180 mg/dl en ocho horas luego de la iniciación del protocolo, indicar una dosis en bolo de insulina

tado el protocolo de Kanji y col., tal como se indica en la Tabla 120/4.

Es importante destacar que los resultados citados previamente no se aplican en pacientes previamente diabéticos. En efecto, en este grupo poblacional no se observan los resultados beneficiosos sobre la sobrevida descritos, y el riesgo de mortalidad aparece mayor, aunque en forma insignificante, con niveles de glucosa en sangre <110 mg/día. Esta observación podría sugerir que la normalización rápida de los niveles de glucosa en pacientes con diabetes, cuyo nivel de glucemia presumiblemente estaba elevado antes de la admisión a UTI, podría ser desfavorable. La adaptación a la hiperglucemia crónica con reducción de la expresión de los transportadores GLUT en ciertos tipos celulares, podría desempeñar un rol. Hasta que se realicen nuevos estudios, parece recomendable mantener a este grupo de pacientes con un nivel de glucemia similar al que tenía antes del insulto agudo. Esta estrategia sería comparable al manejo de la presión arterial en pacientes críticos con hipertensión previa.

Otro hecho a destacar es el referido a la exactitud de los métodos destinados a evaluar la glucemia a "la cabecera de la cama". Finkielman y col., realizaron una revisión retrospectiva de los resultados de 1.192 admisiones a terapia intensiva para identificar las instancias en las cuales se realizó una medición simultánea de la glucemia con un detector digital y un analizador químico. Los límites de coincidencia entre las dos determinaciones, definidos por el autor como 2 SD, fueron de + 43,1 mg/dl y - 27,2 mg/dl. En otras palabras, si el valor de glucosa en plasma medido por el laboratorio central brindaba un resultado de 150 mg/dl, la determinación concomitante obtenida a la cabecera de la cama variaría, en el 95% de los casos, en un amplio rango de 123-193 mg/dl. Estos datos son fundamentales en el momento en que en muchas unidades de terapia intensiva se intentan instituir protocolos destinados a un control rígido y estricto de la glucemia, con valores de <110 mg/dl.

El control estricto de la glucemia en los pacientes críticos, especialmente con los niveles bajos propuestos en los ensayos recientes, invariablemente se asocia con un riesgo de episodios inadvertidos de hipoglucemia. La incidencia de hipoglucemia descrita alcanza del 0% a más del 30% en los estudios evaluados. En el metaanálisis de Pittas y col, en el cual se evalúa la prevalencia de hipoglucemia en diez estudios combinados, se halló que los pacientes que reciben terapéutica con insulina presentan tres veces más posibilidad de desarrollar hipoglucemia que aquellos sin terapéutica insulínica. En adición, los eventos hipoglucémicos se encuentran más frecuentemente en estudios que utilizan un protocolo destinado a mantener la euglucemia en comparación con aquellos destinados solamente a evitar una hiperglucemia excesiva. En función de estos hallazgos, dos estudios recientes destinados a evaluar esta terapéutica, el GluControl y el VISEP (*Volume Substitution and Insulin Therapy in Severe Sepsis*), fueron suspendidos antes de cumplir con las pautas propuestas. Se encuentra en desarrollo el estudio NICE-SUGAR (*Normoglycaemia in Intensive Care Evaluation and Survival Using Glucose Algorithm Regulation*), que toma como rango de control de glucosa los niveles de 80-110 vs. 140-180 mg/dl. El *Surviving Sepsis Campaign*, por su parte, en su "paquete de medidas" destinado al tratamiento de la sepsis grave y el

shock séptico, en su capítulo destinado al control de la glucemia, ha elevado el nivel máximo previamente recomendado de 110 mg/dl a 150 mg/dl.

BIBLIOGRAFÍA

- Angus D., Abraham E.: Intensive insulin therapy in critical illness. *Am J Respir Crit Care Med* 172:1358-2005
- Baue A.: Nutrition and metabolism in sepsis and multisystem organ failure. *Surg Clin N Am* 71:549-1991
- Boulanger B., Nayman R., McLean R.: What are the clinical determinants of early energy expenditure in critically injured adults? *J Trauma* 37:969-1994
- Cahill G.: Starvation in man. *N Engl J Med* 282:668-1970
- Chioloro R., Kudsk K.: Current concepts in nutrition delivery in critically ill patients: route, insulin, and economics. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 7:157-2004
- Clevenger F.: Nutritional support in the patient with the Systemic Inflammatory Response Syndrome. *Amer J Surg* 165:S68-1993
- Clowes G.: Energy metabolism and proteolysis in traumatized and septic man. *Surg Clin North Amer* 56:1169-1976
- Corstjens A., van der Horst I., Zijlstra J.: Hyperglycaemia in critically ill patients: marker or mediator of mortality? *Crit Care* 10:216-2006
- Corstjens A., Ligtenberg J., van der Horst C.: Accuracy and feasibility of point of care and continuous blood glucose analysis in critically ill ICU patients. *Critical Care* 10:R135 (doi:10.1186/cc5048) 2006
- Cuthbertson D.: Metabolic response to injury and its nutritional implications: retrospect and prospect. *J Parent Ent Nutr* 3:108-1979
- Cynober I.: Can arginine and ornithine support gut functions?. *Gut* S1:42-1994
- Egi M., Bellomo R., Stachowski E.: Intensive insulin therapy in postoperative intensive care unit patients. A decision analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 173:407-2006
- Egi M., Bellomo R., Stachowski E.: Variability of blood glucose concentration and short term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology* 105:244-2006
- Ellger B., Debove Y., Vanhorebeek I.: Survival benefits of intensive insulin therapy in critical illness. Impact of maintaining normoglycemia versus glycemia-independent actions of insulin. *Diabetes* 55:1096-2006
- Elwyn D.: Energy expenditure in surgical patients. *Surg Clin N Am* 61:545-1981
- Elwyn D.: Energy expenditure and artificial nutrition in critically ill patients. *Intens and Crit Care Digest* 11:45-1992
- Finkielman J., Oyen L., Afessa B.: Agreement between bedside and plasma glucose measurement in the ICU setting. *Chest* 127:1749-2005
- Friedman M.: Control of energy intake by energy metabolism. *Am J Clin Nutr* 62:S1096-1998
- Gore D., Chinkes D., Heggens J.: Association of hyperglycaemia with increased mortality after severe burn injury. *J Trauma* 51:540-2001
- Hermans G., Wilmer A., Meersseman W.: Impact of intensive insulin therapy on neuromuscular complications and ventilator dependency in the medical intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 175:480-2007
- Kanji S., Singh A., Tierney M.: Standardization of intravenous insulin therapy improves the efficiency and safety of blood glucose control in critically ill adults. *Intensive Care Med* 30:804-2004
- Krinsley J.: Perioperative glucose control. *Curr Opin Anaesthesiol* 19:111-2006
- Kudsk K., Miard G., Wojtysiak S.: Visceral protein response to enteral versus parenteral nutrition and sepsis in patients with trauma. *Surgery* 116:561-1994
- Lacherade J., Jabre P., Bastuji Garin S.: Failure to achieve glycemic control despite intensive insulin therapy in a medical ICU: incidence and influence on ICU mortality. *Intensive Care Med* 33:814-2007
- Langouche L., Van den Berghe G.: Glucose metabolism and insulin

- therapy. *Crit Care Clin* 22:119-2006
- Lindeman Read J., Cheng E.: Intensive insulin therapy for acute hyperglycemia. *AACN Advanced Critical Care* 18:200-2007
- Long C., Lowry S.: Hormonal regulation of protein metabolism. *J Parent and Enter Nutr* 14:555-1990
- Long C., Nelson K., Akin J.: A physiologic basis for the provision of fuel mixtures in normal and stressed patients. *J Trauma* 30:1077-1990
- Long C., Nelson K., Geiger J.: Effect of amino acid infusion on glucose production in trauma patients. *J Trauma, Injury, Infection and Crit Care* 40:335-1996
- Ljungqvist O., Thorell A., Efendic S.: Glucose infusion instead of preoperative fasting reduces postoperative insulin resistance. *J Am Coll Surg* 178:329-1994
- Marik P., Raghavan M.: Stress-hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis. *Intensive Care Med* 30:748-2004
- Martinez-Riquelme A., Allison S.: Insulin revisited. *Clinical Nutrition* 22:7-2003
- McMullin J., Brozek J., Jaeschke R.: Glycemic control in the ICU: a multicenter survey. *Intensive Care Med* 30:798-2004
- Meguid M.: Uncomplicated and stressed starvation. *Surg Clin N Am* 61:529-1981
- Meijering S., Corstjens A., Tulleken J.: Towards a feasible algorithm for tight glycaemic control in critically ill patients: a systematic review of the literature. *Critical Care* 10:R19 (doi:10.1186/cc3981) 2006
- Mesotten D., Van den Berghe G.: Clinical potential of insulin therapy in critically ill patients. *Drugs* 63:625-2003
- Meynaar I., Dawson L., Tangkau P.: Introduction and evaluation of a computerised insulin protocol. *Intensive Care Med* 33:591-2007
- Ortiz Leyba C., Ortiz Moyano C., Jimenez F.: Nutritional support in severe sepsis. *Clin Pulm Med* 10:26-2003
- Owen O., Smalley K., D'Alessio D.: Protein, fat, and carbohydrate requirements during starvation: anaplerosis and cataplerosis. *Amer J Clin Nutr* 68:12-1998
- Pittas A., Siegel R., Lau J.: Insulin therapy for critically ill hospitalized patients: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 164:2005-2004
- Plank J., Blaha J., Cordingley J.: Multicentric, randomized, controlled trial to evaluate blood glucose control by the model predictive control algorithm versus routine glucose management protocols in intensive care unit patients. *Diabetes Care* 29:271-2006
- Rady M., Johnson D., Patel B.: Influence of individual characteristics on outcome of glycemic control in intensive care unit patients with or without diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 80:1558-2005
- Rood E., Bosman R., del Spoel J.: Use of a computerized guideline for glucose regulation in the intensive care unit improved both guideline adherence and glucose regulation. *J Am Med Inform Assoc* 12:1762-2005
- Ruokonen E., Takala J.: Dangers of growth hormone therapy in critically ill patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 5:199-2002
- Santos J.: Nutrition, infection, and immunocompetence. *Infect Dis Clin North Amer* 8:243-1994
- Solano T., Totaro R.: Insulin therapy in critically ill patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 7:199-2004
- Souba W.: Interorgan ammonia metabolism in health and disease. *J Parent and Enter Nutr* 11:569-1987
- Stahl W.: Acute phase protein response to tissue injury. *Crit Care Med* 15:545-1987
- Stein T., Buzby G.: Protein metabolism in surgical patients. *Surg Clin North Amer* 61:519-1981
- Strein S., Hill G.: Nutritional support in the management of critically ill patients in surgical intensive care. *World J Surg* 11:194-1987
- Takala J., Ruokonen E., Webster N.: Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. *New Engl J Med* 341:785-1999
- Turina M., Christ-Crain M., Polk H.: Diabetes and hyperglycemia: strict glycemic control. *Crit Care Med* 34(Suppl):S291-2006
- Van den Berghe G., Wouters P., Weeks F.: Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 345:1359-2001
- Van den Berghe G., Wouters P., Bouillon R.: Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med* 31:359-2003
- Van den Berghe G.: How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? *J Clin Invest* 114:1187-2004
- Van den Berghe G., Wilmer A., Hermans G.: Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 354:449-2006
- Van den Berghe G., Wilmer A., Milants I.: Intensive insulin therapy in mixed medical/surgical intensive care units. Benefit versus harm. *Diabetes* 55:3151-2006
- Vanhorebeek I., Langouche L., Van den Berghe G.: Tight blood glucose control with insulin in the ICU. *Chest* 132:268-2007
- Vanhorebeek I., Langouche L., Van den Berghe G.: Tight blood glucose control: what is the evidence. *Crit Care Med* 35(Suppl):S496-2007
- Wilmore D.: Pathophysiology of the hypermetabolic response to burn injury. *J Trauma* 30: S84-1990
- Wilson M., Weinreb J., Soo Hoo G.: Intensive insulin therapy in critical care. A review of 12 protocols. *Diabetes Care* 30:1005-2007
- Wolfe R., Durkot M., Allsop J.: Glucose metabolism in severely burned patients. *Metabolism* 28:1031-1979
- Ziegler T., Gazzen C., Wilmore D.: Strategies for attenuating protein catabolic responses in the critically ill. *Annu Rev Med* 45:459-1994

CAPÍTULO 121

Nutrición enteral

DR. CARLOS LOVESIO

CONCEPTO

En la actualidad, la evidencia y la práctica médica han establecido la preferencia de la alimentación enteral sobre la parenteral en los pacientes críticos. La metodología habitual se basa en la administración a través de una sonda nasogástrica, aunque la popularización de la gastrostomía percutánea, el empleo de tubos gastroyeyunales a partir de gastrostomía, y la frecuencia de realización de yeyunostomías de alimentación en pacientes sometidos a cirugías complejas abdominales, han incrementado el empleo de la nutrición en el intestino delgado. En pacientes que no requieren laparotomías, la colocación bajo guía endoscópica o radiográfica de sondas de alimentación nasoyeyunales también ha contribuido a la generalización de esta técnica.

Lo ideal, aunque en ocasiones impráctico o imposible, es proveer nutrición por la vía enteral a todos los pacientes. Border y col. han comprobado que se obtienen beneficios mediante la nutrición enteral cuando alrededor de un tercio de los requerimientos nutricionales pueden ser provistos por esta vía. En estos casos, el resto de la nutrición se puede aportar por vía parenteral. En tal situación, la solución parenteral podrá ser más diluida y,

Tabla 121/1. Prioridades temporales de la nutrición

Inmediata (0-3 días)	Intermedia (3-7 días)	Final (>7 días)
Agua, sodio, glucosa, potasio, vitamina E, minerales (Zn)	Energía (al menos 50% de los requerimientos); aminoácidos (IV) vs. proteínas o hidrolizados (GI)	Energía (100% de los requerimientos); relación glucosa/lípidos 70:30

en algunos casos, podrá ser administrada por una vena periférica. La combinación de la ruta parenteral y la ruta enteral permite aprovechar lo mejor de cada una de ellas. En la medida en que el paciente mejore, se intentará incrementar el soporte enteral, a fin de discontinuar cuanto antes la administración parenteral.

Algunos pacientes, no obstante, no toleran la nutrición enteral y el soporte parenteral se convierte en esencial. La ASPEN considera como contraindicaciones absolutas de la nutrición enteral la presencia de peritonitis difusa, obstrucción intestinal, vómitos intratables, íleo paralítico o diarrea grave. En estos casos, si bien es recomendable el empleo lo antes posible de este tipo de nutrición, la investigación moderna ha demostrado que existe una secuencia de prioridades en cuanto a requerimientos nutricionales, y es aconsejable recurrir a una administración gradual y progresiva de los nutrientes, siguiendo las recomendaciones de la Tabla 121/1.

METABOLISMO INTESTINAL Y NUTRICIÓN ENTERAL

Dentro de las muchas razones para administrar nutrición enteral en los pacientes críticos se han investigado en detalle los efectos sobre la inmunidad intestinal, los efectos tróficos locales y la actividad nutriente intrínseca sobre el intestino. Se ha comprobado que el tejido linfático asociado con el intestino es preservado de la atrofia por la nutrición enteral, en comparación con cuando se utiliza tratamiento parenteral. Recientemente se ha descrito una asociación entre el tejido linfático intestinal y la inmunología del tracto respiratorio superior, que puede ser afectada por la nutrición enteral. La nutrición enteral mejora la recuperación de la tensión de oxígeno en el intestino, en comparación con la nutrición parenteral, cuando se utiliza en el postoperatorio. Una serie de metaanálisis han mostrado que la nutrición enteral precoz tiene efectos favorables sobre la incidencia de complicaciones infecciosas y sobre el tiempo de estadía en el hospital, lo cual es más evidente en pacientes con trauma, quemaduras y trauma craneano. En una revisión comparando el cuidado estándar y la nutrición enteral con la nutrición parenteral, se ha demostrado que el riesgo de infecciones se reduce cuando se utiliza nutrición enteral.

Cuando se analizan los estudios referidos a los efectos de la nutrición en los pacientes críticos, es importante distinguir los pacientes con sistema inmune normal de aquellos con sistema inmune estresado. En este sentido, se ha comprobado que el empleo de fórmulas inmunomoduladoras tiene efectos distintos dependiendo de la situación clínica en relación con el sistema inmunológico. Los resultados de estudios postoperatorios con inmunonutrición muestran efectos beneficiosos en términos de complicaciones infecciosas; lo cual no es coincidente con lo que ocurre en pacientes en terapia intensiva. Los estudios recientes han indicado una evolución clínica desfavorable cuando se utilizan dietas inmunomoduladoras en subgrupos de pacientes con neumonía y sepsis (Bertolini y colaboradores).

LA EFICACIA DE LA NUTRICIÓN ENTERAL

Heyland realizó, en 1998, una revisión crítica de la literatura existente destinada a establecer la relación entre el soporte nutricional y la morbimortalidad en los pacientes críticos. Las conclusiones de su trabajo se citan a continuación.

1. ¿La administración de soporte nutricional, comparada con la falta de soporte, se asocia con alguna diferencia en la evolución de los pacientes?

Varios ensayos randomizados en pacientes postoperatorios sugieren que la nutrición enteral precoz se asocia con una mejoría en la cicatrización de las heridas, una mejor evolución nutricional y una mejoría en la permeabilidad gastrointestinal. En pacientes quirúrgicos adultos, la introducción precoz de alimentación enteral se asocia con una reducción de las complicaciones y posiblemente con una menor estadía hospitalaria (evidencia de nivel II). La nutrición enteral es recomendable en pacientes críticos quirúrgicos y también podría ser considerada en otras poblaciones de pacientes críticamente enfermos.

2. ¿Cuál es el efecto de la nutrición enteral en comparación con la nutrición parenteral con respecto a la evolución infectológica?

Estudios experimentales en animales (evidencia de nivel IV) demuestran que la nutrición enteral mantiene la integridad de la mucosa y la función inmunológica del tracto gastrointestinal y respiratorio y disminuye la traslocación bacteriana, modera la respuesta inflamatoria sistémica a una carga de toxinas, y mejora la sobrevida en la hemorragia y peritonitis experimentales. Estudios randomizados demuestran que la nutrición enteral se asocia con menores costos, mejor evolución nutricional, menor permeabilidad mucosa y mejor cicatrización de las heridas en pacientes alimentados por esta vía (evidencia de nivel III).

En pacientes con trauma abdominal se debe utilizar, siempre que sea posible, la nutrición enteral. En pacientes con trauma craneano, tanto la nutrición enteral como parenteral constituyen métodos aceptables de soporte nutricional. En todos los otros enfermos críticos, la nutrición enteral es el método preferido de provisión de soporte nutricional.

3. ¿Cuál es el método preferido para aportar nutrición enteral?

La evidencia sugiere que la administración distal al estómago aumenta la tolerancia a la nutrición (evidencia de nivel II), pero no reduce efectivamente el riesgo de aspiración y neumonía (evidencia de nivel II y III). La nutrición enteral no debe ser demorada a la espera de establecer un acceso en el yeyuno. La alimentación en el intestino delgado debe ser reservada para aquellos pacientes que no toleran la nutrición gástrica. No existe suficiente evidencia en los estudios realizados en terapia intensiva para sugerir una preferencia para el lugar de administración; tanto el estómago como el intestino son aceptables.

4. ¿Afecta la composición de la fórmula nutricional la

incidencia de infecciones y la mortalidad en los pacientes críticos?

A pesar de la evidencia de que los productos nutricionales destinados a modular la respuesta inmunológica modifican las vías intermedias que conducen a la injuria y a la muerte en los pacientes críticos (evidencia de nivel III y IV), los resultados de los ensayos clínicos no han mostrado ningún beneficio consistente en términos de reducción de la morbilidad infecciosa, estadía en el hospital y mortalidad (evidencia de nivel I y II). No existe evidencia suficiente para indicar el uso rutinario de dietas inmunomoduladoras en pacientes críticos. Este concepto podría modificarse en el futuro próximo.

SELECCIÓN DE PACIENTES

Una adecuada evaluación clínica y nutricional permitirá establecer cuáles son los pacientes que requieren soporte nutricional. Una vez que se ha identificado la necesidad de terapéutica nutricional, se debe determinar la vía de administración. Como ya se adelantó, la vía enteral es la ideal, pero en algunos casos la misma no se puede utilizar, caso de los pacientes con vómitos incoercibles, diarrea severa originada en el intestino delgado (>1.500 ml/día), íleo severo de intestino delgado, obstrucción intestinal distal al sitio de acceso, enfermedad inflamatoria severa del intestino, peritonitis, fístula enterocutánea de alto débito o shock hipovolémico o séptico. En estos casos, se deberá recurrir a la nutrición parenteral.

En condiciones que requieran nutrición parenteral, si el tracto gastrointestinal funciona, por lo menos parcialmente, es aconsejable suministrar en forma concomitante

toda la alimentación enteral que el paciente pueda tolerar. La administración, aun en pequeñas cantidades, de sustratos intraluminales, contribuye a mantener metabólicamente al intestino y facilita sus múltiples funciones. Las pequeñas cantidades de alimentación enteral minimizan las pérdidas de nitrógeno del intestino, atenuando la atrofia por desuso.

En la Fig. 121/1 se indica una secuencia de toma de decisiones para establecer la mejor ruta de alimentación en un paciente determinado (*American Society of Parenteral and Enteral Nutrition*).

LOS ACCESOS ENTERALES

En la Fig. 121/2 se ilustran los sitios potenciales de acceso al aparato digestivo. En la elección de un método de acceso, se debe considerar si el mismo se requerirá por corto tiempo (menos de tres semanas) o por largo tiempo, y el riesgo de complicaciones potenciales asociado con el acceso elegido.

Vías nasoesentéricas

En los pacientes críticos en terapia intensiva, los tubos nasogástricos son especialmente recomendables. Los mismos sirven a varios fines: descomprimir el estómago, permitir la administración de drogas, administrar nutrición, monitorizar el pH gástrico.

La complicación más temible de los tubos nasogástricos es la aspiración. Esta es potencialmente posible debido a que el tubo suprime dos mecanismos de seguridad, que son los esfínteres esofágicos superior e inferior. Si bien se ha admitido que el diámetro del tubo es un factor importante condicionante de la aspiración, con un riesgo

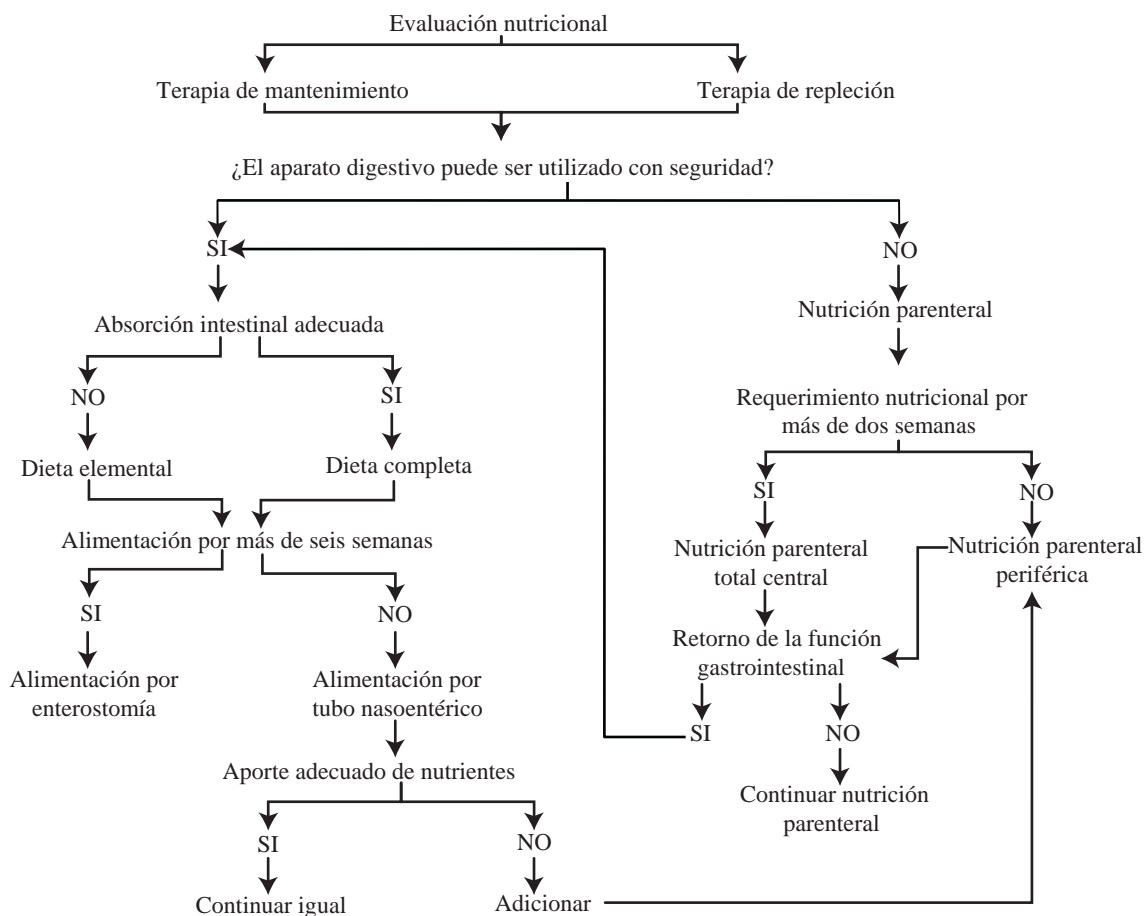


Fig. 121/1. Algoritmo de decisión clínico para establecer la ruta de soporte nutricional.

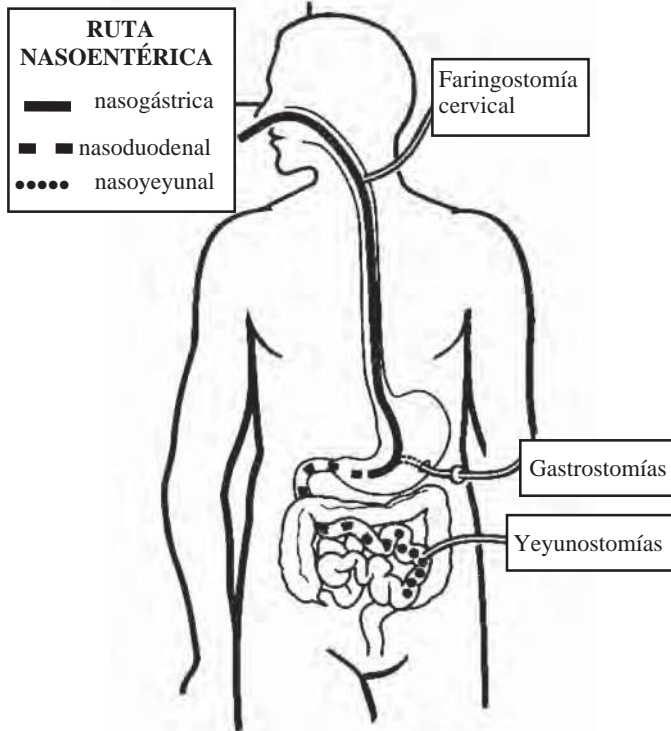


Fig. 121/2. Rutas de acceso para nutrición enteral.

incrementado con los tubos de mayor diámetro, recientemente se ha comprobado que la posición del paciente también es importante. Torres y col. comprobaron que la posición supina y el tiempo de permanencia en esta posición eran variables importantes en el número de episodios de aspiración traqueal en los pacientes con tubos nasogástricos que se encuentran en asistencia respiratoria mecánica.

En la actualidad, existe una proliferación de tubos nasoduodenales y nasoyeyunales en el mercado. Si bien se asume que cuanto más distalmente se administre el alimento, menor será el riesgo de aspiración, este hecho no ha sido comprobado en los estudios comparativos. Existen muchos métodos para colocar un tubo que supere el píloro. El modo tradicional es a la cabecera del paciente, requiriéndose una adecuada movilidad gástrica para permitir que el tubo supere el esfínter pilórico. Se han utilizado la metoclopramida y la eritromicina para acelerar el pasaje, con éxito variado. Si no se logra pasar el tubo en forma espontánea, se puede recurrir a la asistencia endoscópica o fluoroscópica. Debido a la posibilidad de que el tubo se encuentre malposicionado en el árbol traqueobronquial, se recomienda la confirmación radiográfica de la posición del extremo antes de iniciar la alimentación.

La colocación de cualquier sonda por vía nasal en un paciente con alteración del estado mental puede ser particularmente dificultosa. Sin la presencia del reflejo tusígeno, el tubo puede pasar inadvertidamente al pulmón, aun con la presencia de un tubo endotraqueal con manguito insuflado. Si bien el pasaje de estos tubos al pulmón se produce sólo en el 0,3% de los pacientes, se han descrito complicaciones graves tales como neumotórax, alimentación intrapulmonar, empiema y/o abscesos en estas circunstancias.

Enterostomías

Los pacientes que requieren nutrición enteral por largo tiempo deben tener un acceso más permanente. En

la actualidad, existen múltiples formas de realizar una enterostomía con tubo: 1) gastrostomía percutánea, con asistencia endoscópica o radiológica, 2) yeyunostomía percutánea, con asistencia endoscópica o radiológica, 3) gastroyeyunostomía endoscópica percutánea, 4) gastrostomía quirúrgica, y 5) yeyunostomía quirúrgica. Es recomendable que cada grupo de trabajo utilice la técnica con la que tenga mayor experiencia y con la que obtenga mejores resultados.

La gastrostomía es el método más común para el acceso prolongado debido a que elimina la irritación nasal, el estrés psicosocial de tener un tubo en la nariz, y los requerimientos de una bomba de infusión, debido a que la alimentación intragástrica puede ser administrada en forma de bolo. Los tubos gástricos, debido a su diámetro, también pueden ser utilizados para la descompresión gástrica, el monitoreo del pH, y la administración de medicamentos. La inserción puede ser realizada quirúrgicamente, por laparotomía o laparoscopia, o en forma percutánea con guía endoscópica o fluoroscópica.

Las yeyunostomías pueden ser colocadas en el momento de la laparotomía en pacientes en los que se desea un acceso intestinal. También se puede colocar un tubo gástrico con extensión yeyunal o realizar una colocación por vía endoscópica percutánea directa.

En la Tabla 121/2 se muestran las indicaciones y contraindicaciones de la colocación de sondas de enterostomía por vía percutánea con asistencia radiológica o endoscópica.

FORMAS DE ADMINISTRACIÓN DE LA NUTRICIÓN ENTERAL

Existen tres métodos básicos de administración de la nutrición enteral: por bolos, por infusión intermitente y por infusión continua. La administración en bolos e intermitente habitualmente no es tolerada por los pacientes críticos. Estos métodos se usan primariamente para alimentación intragástrica, debiendo evitarse su empleo en pacientes con vaciamiento gástrico retardado con riesgo elevado de aspiración.

La infusión continua es el método preferido en los pacientes graves. Se debe utilizar una bomba de infusión para controlar la velocidad de la misma. El volumen inicial de alimentación y la velocidad de incremento del mismo deben ser individualizados en función de los requerimientos nutricionales del paciente y de la función gastrointestinal. En general, la alimentación debe iniciar-

Tabla 121/2.- Indicaciones y contraindicaciones para la colocación de sondas de enterostomía por vía transcutánea

Indicaciones	Contraindicaciones
Descompresión	Ascitis
Alimentación	Coagulopatía
Ruta enteral por largo tiempo	Imposibilidad de transiluminación
Administración de medicamentos	Obstrucción intestinal
	Hepato o esplenomegalia marcada
	Obesidad mórbida
	Dialisis peritoneal
	Carcinomatosis peritoneal
	Hipertensión portal
	Gastrectomía previa

se lentamente. En el paciente cuyo aparato digestivo no haya sido utilizado por más de dos semanas, se debe iniciar el aporte con un volumen no mayor de 10 ml/hora. En los pacientes traumatizados con menos de 48 horas de ayuno, el volumen puede ser de 25 a 50 ml/hora. Es recomendable empezar la alimentación con soluciones isoosmolares. La velocidad de infusión se puede incrementar cada seis a 12 horas en función de la tolerancia del paciente (ausencia de cólicos, distensión, diarrea). En general es preferible avanzar primero la velocidad de infusión y luego la concentración de la solución. En la mayoría de los casos, se pueden cumplimentar los objetivos de alimentación preñados en no más de 48 horas. Sin embargo, si existe un cambio en las condiciones clínicas del paciente, el esquema de avance puede ser prolongado, e incluso se puede discontinuar temporariamente la nutrición enteral si el paciente presenta inestabilidad hemodinámica, distensión significativa, o si existe un gran contenido de residuo gástrico.

Frecuentemente es utilizada la determinación del residuo gástrico para controlar la seguridad y la eficacia de la alimentación por sonda. La movilidad gástrica es afectada por enfermedades, obstrucción mecánica y medicaciones. No existe acuerdo en relación al volumen aceptable de residuo gástrico para monitorizar la nutrición por sonda. El nivel de volumen residual de riesgo en los pacientes críticos parece ser de 200 ml. con un tubo colocado en el antro o fundus o 100 ml. para los tubos colocados en la pared gástrica anterior por gastrostomía. Mc Clave y col. compararon el residuo gástrico en pacientes críticos, pacientes estables alimentados por gastrostomía, y voluntarios normales. Hallaron que existe un pico de volumen residual precozmente, con una subsecuente reducción de dicho volumen en el tiempo. Lin y Van Critter, utilizando un modelo de simulación, comprobaron que los volúmenes residuales luego de la alimentación alcanzan un *plateau* similar al hallado en el estómago posprandial. Probablemente sea prudente evaluar el residuo gástrico cada cuatro o cinco horas cuando se inicia la alimentación, hasta que se logre un *plateau* de menos de 50 ml. Los pacientes con residuo gástrico persistentemente elevado probablemente se beneficien con la colocación de una sonda superando el ligamento de Treitz.

Si durante el período de instalación de la nutrición se desarrolla intolerancia, la velocidad de administración debe ser disminuida a la mitad del volumen. Luego de la resolución de los signos y síntomas de intolerancia, el esquema de avance se debe reinstaurar. En ocasiones, es necesario modificar la fórmula de nutrición para mejorar la tolerancia gastrointestinal, por ejemplo, cambiando una fórmula completa por una fórmula elemental con bajo contenido de grasas y de fibras, en caso de aparecer diarrea.

Recientemente, diversos autores han evaluado la adecuación de la nutrición enteral a las necesidades del paciente, comprobando que en muchos casos, estas no son adecuadamente satisfechas. Heyland y col., en un estudio prospectivo que incluyó 99 pacientes en UTI comprobaron que sólo la mitad alcanzaban una adecuada tolerancia y eficiencia del régimen nutricional (90% del gasto energético estimado por más de 48 horas). Adams y col., por su parte, en un estudio multicéntrico que involucró 193 pacientes durante 1.929 pacientes/días, comprobaron que el porcentaje de alimento prescrito que se administró alcanzó al 76%. Concluyen que el empleo de protocolos

bien definidos mejora significativamente el aporte. Sin embargo, Binnekade y col., a pesar de disponer de un protocolo de nutrición enteral y de la consulta diaria de un equipo de nutrición, lograron que sólo el 50% de los pacientes alimentados por vía enteral alcanzaran un ingreso satisfactorio al final de cinco días de tratamiento.

LAS FÓRMULAS ENTERALES

Selección de la fórmula

Cuando se selecciona una fórmula enteral, se debe tener en cuenta que dicha selección es un determinante fundamental del éxito de la nutrición, tanto en términos del aporte de las necesidades metabólicas como del logro de una adecuada tolerancia gastrointestinal.

Para la elección de una fórmula enteral, se deben tener en cuenta las siguientes consideraciones:

1. Las necesidades metabólicas en base a la condición clínica y o la enfermedad preexistente, incluyendo: calorías, volumen de líquidos, densidad calórica, requerimientos de proteínas/ nitrógeno, vitaminas, minerales y nutrientes condicionalmente esenciales.
2. Capacidad de digestión y absorción gastrointestinal.
3. Localización y diámetro de la sonda de alimentación.

Necesidades metabólicas

Kilocalorías. Las necesidades energéticas de la mayor parte de los pacientes hospitalizados pueden suplirse con 25 a 35 kcal/kg/día. Para evitar el estrés metabólico por administración excesiva de nutrientes, es conveniente establecer como objetivo terapéutico en los pacientes críticos un régimen eucalórico o ligeramente hipocalórico. La sobrealimentación se asocia con múltiples complicaciones metabólicas, incluyendo retención de CO₂, aumento del volumen minuto cardíaco y respiratorio, intolerancia a la glucosa, infiltración grasa del hígado, desequilibrio hidroelectrolítico e intolerancia intestinal.

Volumen de líquidos y densidad calórica. Los cálculos de las necesidades de agua se basan en varios factores que incluyen ingesta de calorías, área de superficie corporal, peso corporal y condición clínica. Cuando la ingesta de calorías es baja o la pérdida de agua se incrementa, el paciente puede necesitar un aporte extra de líquidos. Dado que los requerimientos de agua varían según el individuo y en distintos tiempos, cada paciente debe ser evaluado con frecuencia para realizar los ajustes necesarios. Una de las maneras más fáciles de medir el déficit o exceso de agua es obtener el peso corporal diariamente. Los cambios bruscos probablemente se asocien con un exceso o pérdida de agua.

El contenido de agua de una fórmula enteral depende de su densidad calórica. Las fórmulas que tienen una densidad calórica más alta proveen una menor cantidad de agua (Tabla 121/3).

Proteínas. Los pacientes con heridas abiertas, úlceras de decúbito, o hipermetabolismo producido por sepsis, quemaduras o trauma, normalmente se benefician con una ingesta con alto aporte proteico. La forma apropiada de proteína (intacta o parcialmente hidrolizada) dependerá de la función gastrointestinal y de si el paciente se encuentra o no en estado crítico. Los pacientes con enfermedades gastrointestinales o malabsorción pueden beneficiarse con una dieta con proteínas parcialmente hidrolizadas, conteniendo péptidos y aminoácidos.

Vitaminas y elementos en traza. La cantidad de micro-

Tabla 121/3.- Contenido aproximado de agua en fórmulas enterales en relación a la densidad calórica.

Densidad calórica de la fórmula en kcal/ml	Contenido de agua de la fórmula en ml H ₂ O/1.000 ml	Contenido de agua (%)
1,0-1,2	800-860	80-86
1,5	760-780	76-78
2,0	690-710	69-71

nutrientes suministrados por la alimentación enteral depende del volumen total de la alimentación administrada. Aunque un paciente reciba las calorías y proteínas adecuadas en un determinado volumen de alimentación, es posible que no reciba el total de las recomendaciones diarias de ingesta para vitaminas y minerales (ver Cap. de Requerimientos nutricionales).

Existen pacientes desnutridos con múltiples deficiencias de vitaminas y minerales, como el zinc, que cuando son alimentados por vía enteral pueden desarrollar síntomas clínicos debido a que incrementan los requerimientos de estos sustratos por la aumentada síntesis proteica. *Nutrientes potencialmente esenciales.* La glutamina, arginina, taurina y carnitina son considerados aminoácidos esenciales en condiciones específicas (NECE). En enfermedades graves o crónicas, las alteraciones metabólicas pueden asociarse con un requerimiento particularmente elevado de estos productos.

La glutamina es considerada como un aminoácido esencial en situaciones específicas, siendo un factor importante para las células de división rápida como enterocitos, colonocitos y linfocitos. Su deficiencia se asocia con disrupción de la barrera intestinal, disfunción inmunológica, esteatosis hepática y aumento de la permeabilidad vascular. El nivel sugerido para el suplemento de glutamina luego de un trauma quirúrgico mayor no complicado es de 12 a 14 g/día; y en sepsis, trasplante de médula o inmunosupresión severa, de 20 a 30 gr/día.

La taurina y la carnitina también constituyen aminoácidos esenciales en situaciones especiales. No se han determinado los requerimientos de estas sustancias en situaciones de estrés metabólico.

Capacidad digestiva y de absorción intestinal

Los pacientes pueden presentar alteraciones de la capacidad de digestión y/o absorción gastrointestinal debido al trauma, enfermedad severa, trastorno del intestino delgado o hipoalbuminemia.

Se ha comprobado que los pacientes con disfunción gastrointestinal presentan una mejor absorción y balance de nitrógeno, y tolerancia a la alimentación enteral cuando reciben fórmulas con una fuente de proteína parcialmente hidrolizada. En pacientes con hipoalbuminemia, se ha descrito la presencia de edema intestinal y dificultad en la absorción proteica, lo cual se resuelve con la administración de péptidos de cadena corta y media.

Localización y diámetro de la sonda

A menos que haya contraindicaciones específicas, las fórmulas con nutrientes intactos pueden utilizarse para alimentación gástrica, duodenal o yeyunal. Es posible que la alimentación en el duodeno o yeyuno tenga que ser administrada utilizando una bomba volumétrica, debido a que en esta situación no se puede regular la velocidad de pasaje por el vaciamiento gástrico. Cuando se utilizan sondas de pequeño diámetro, es necesario emplear soluciones menos viscosas para evitar la obstrucción frecuente de las mismas.

Tabla 121/4. Componentes de carbohidratos de las fórmulas enterales (Ideno, 1993)

Forma	Fuente	Características especiales	
Almidón	Almidón alimenticio modificado	Requiere capacidad digestiva y de absorción normales	
	Almidón de tapioca		
	Sólidos de cereales hidrolizados	Mínimo impacto en la osmolalidad de la fórmula	
Polímeros de glucosa (almidón de maíz parcialmente hidrolizado)	Maltodextrinas	Sufre una rápida hidrólisis intestinal	
	Oligosacáridos de glucosa	Son absorbidos más completamente que la glucosa libre	
	Polisacáridos de glucosa	Se incrementa la osmolalidad y solubilidad de la fórmula	
	Sólidos de jarabe de maíz Jarabe de maíz	Requiere menos digestión GI que el almidón	
Disacáridos		La sacarosa y la maltosa sufren rápida hidrólisis intestinal	
	Sacarosa (glucosa:fructosa)		
	Maltosa (glucosa:glucosa)	La mayoría de las fórmulas en el comercio son libres de lactosa	
	Lactosa (glucosa:galactosa)	Requiere menos digestión intestinal que los polímeros de la glucosa o del almidón	
Monosacáridos	Almidón	La galactosa y la mayor parte de la glucosa requieren transporte activo de las células de la mucosa para su absorción	
		Glucosa	Alguna glucosa puede ser absorbida de manera pasiva a través de un gradiente de concentración
		Galactosa	La fructosa se absorbe pasivamente
		Fructosa	Los monosacáridos aumentan en forma significativa la osmolalidad de la fórmula

CARACTERÍSTICAS DE LOS MACRONUTRIENTES

Las fórmulas enterales pueden estar compuestas en su totalidad por macronutrientes intactos (fórmulas poliméricas) o pueden incluir varias combinaciones de macronutrientes hidrolizados de manera parcial (fórmulas oligoméricas). Las fórmulas oligoméricas son consideradas como fórmulas químicamente definidas o elementales. Se prefieren las fórmulas con nutrientes intactos porque mantienen la fisiología digestiva normal y son apropiadas para satisfacer las necesidades de la mayoría de los pacientes.

Carbohidratos. Los carbohidratos se digieren y absorben con facilidad como una fuente de energía. Las concentraciones habituales de carbohidratos en las fórmulas enterales varían de 36 a 66% del total de calorías. Los carbohidratos están presentes en las fórmulas enterales como almidones, polímeros de glucosa, disacáridos y monosacáridos. A medida que una fuente de carbohidrato se hidroliza, aumenta la osmolalidad. En la Tabla 121/4 se describen los tipos de componentes de los carbohidratos utilizados en la mayoría de las fórmulas enterales. Los carbohidratos más utilizados son los polímeros de glucosa, sacarosa, lactosa y fructuosa.

Proteínas y aminoácidos. El aporte proteico se considera fundamental para mantener un adecuado estado nutricional. Se recomienda administrar entre 1,2 y 1,5 g/kg de proteínas por día, no superando los valores de 1,8 g/kg, excepto en pacientes con pérdidas extremas.

La proteína está presente en las fórmulas enterales como proteína intacta, como oligo o di y tripéptidos parcialmente hidrolizados, o como aminoácidos cristalinos completamente hidrolizados (Tabla 121/5). Las proteínas parcial o totalmente hidrolizadas aumentan la osmolalidad de la fórmula. Aunque la mayoría de los pacientes no tiene problemas con una fuente de proteína intacta, la

proteína en forma de di o tripéptidos puede ser mejor tolerada por pacientes en estado crítico y o con disfunción gastrointestinal o hipoproteïnemia severa.

La valina, leucina e isoleucina son aminoácidos esenciales de cadena ramificada. A pesar de haber sido estudiadas en forma extensa, las fórmulas de alimentación que contienen niveles aumentados de aminoácidos de cadena ramificada no han demostrado de manera clara su eficacia clínica.

Grasas. Las grasas son la principal fuente de energía que proporciona ácidos grasos y transporta vitaminas liposolubles. Siendo las dos fuentes principales de energía las grasas y los carbohidratos, tienen por lo general distribuciones calóricas inversamente correlacionadas entre sí. Ello hace que se puedan diseñar fórmulas balanceadas para situaciones especiales. Así, en caso de requerirse una menor producción de CO₂, se recurrirá a fórmulas con predominio de grasas, mientras que en las disfunciones gastrointestinales será conveniente utilizar fórmulas con mayor contenido de carbohidratos.

El componente de grasa en las fórmulas enterales está normalmente compuesto por diferentes combinaciones de ácidos grasos poliinsaturados (AGPI), ácidos grasos monoinsaturados (AGMI), triglicéridos de cadena media (TCM), productos de lípidos estructurados y ácidos grasos ω -3 (Tabla 121/6).

Fibras. Las fibras son un material de origen vegetal resistente a la digestión enzimática en el tracto gastrointestinal humano. Las fibras varían en cuanto a su cantidad de componentes, una cualidad a menudo denominada fibra dietaria total. La fibra dietaria total es la suma de celulosa, lignina y polisacáridos no celulósicos.

Las fibras se clasifican también en base a sus propiedades funcionales. Pueden ser solubles o insolubles, según su solubilidad en el tracto digestivo, y fermentables o no fermentables. En la mayoría de los casos, las fibras solu-

Tabla 121/5. Componentes de proteína de las fórmulas enterales (Ideno, 1993)

Forma	Fuente	Características especiales
Proteína intacta (proteína de mayor peso molecular)	Aislados de caseína	Requiere capacidad GI digestiva y absorptiva normal
	Aislado de proteína de soya	Promueve una mayor estimulación del factor de crecimiento y liberación de hormonas que los aminoácidos
	Lactalbúmina	Requiere una actividad normal de las enzimas pancreáticas
	Sólidos de clara de huevo	Está asociada a fórmulas de osmolalidad más baja
	Leche en polvo sin grasa Leche en polvo entera Suero de la leche	
Proteína parcialmente hidrolizada (oligo-peptidos)	Caseína	Indicada en casos de capacidad reducida de absorción del intestino delgado o insuficiencia pancreática exocrina
	Aislado de proteína de soya	Promueve una mayor estimulación del factor de crecimiento y liberación de hormonas que los aminoácidos
	Lactalbúmina	
Proteína parcialmente hidrolizada (di y tripéptidos)	Proteína de suero de leche	Es absorbida por difusión pasiva por la mucosa intestinal
	Caseína	La absorción puede ser mejor, comparada con aminoácidos libres o proteína intacta, en pacientes con compromiso de la función GI o hipoalbuminemia severa
	Aislado de proteína de soya	Está asociada con mejoría de la función hepática
Aminoácidos cristalinos	Lactalbúmina	Puede atenuar la diarrea promoviendo la absorción intestinal de agua y sodio
	Proteína de suero de leche	Estimula el balance del nitrógeno y el crecimiento más que los aminoácidos, pero menos que la proteína intacta con fibra
	L-aminoácidos	Requieren transporte activo por la bomba de sodio de las células mucosas para la absorción
		Están indicados en casos de reducción de la capacidad de absorción intestinal, insuficiencia pancreática exocrina o trastornos específicos del transporte de aminoácidos
		No disponible para administración oral
		Incrementan significativamente la osmolalidad de la fórmula

bles tienden a ser fermentables, mientras las insolubles tienden a no serlo.

CLASIFICACIÓN DE LAS FÓRMULAS DE ALIMENTACIÓN ENTERAL

Las fórmulas enterales pueden clasificarse según su indicación en diferentes situaciones clínicas, habiéndose definido:

- Fórmulas enterales estándar, indicadas para pacientes con función gastrointestinal normal.
- Fórmulas enterales específicas para quienes presentan aumento en las necesidades de proteínas, se encuentran en estado crítico, o presentan necesidades nutricionales especiales en relación con una patología particular.

Fórmulas enterales estándar. Las fórmulas enterales estándar se utilizan para pacientes con función gastrointestinal normal. Las mismas suministran nutrición completa y balanceada y pueden ser utilizadas como única fuente de alimentación durante largos períodos. Las fórmulas enterales estándar contienen mezclas balanceadas de proteínas, carbohidratos (50% de las calorías totales) y grasas (30% del total de calorías), y pueden o no estar suplementadas con fibra. El componente proteico es normalmente una proteína intacta, como la caseína o los aislados de proteína de soya. Otras características de estas fórmulas son: contener el 100% de los requerimientos de vitaminas y minerales, proveer una relación caloría-nitrógeno de 135:1 para promover un balance positivo de nitrógeno, posibilidad de fortificar con nutrientes específicos que se encuentren en deficiencia en pacientes alimentados por sonda a largo plazo.

Algunos pacientes pueden beneficiarse de una fórmula enteral estándar con una concentración de proteína más alta en relación con el total de calorías. Esto es recomendable en pacientes con heridas, con úlceras por decúbito, o necesidades mayores de proteína por presencia de procesos catabólicos.

Fórmulas enterales específicas. Estas fórmulas normal-

mente suministran una parte del componente proteico como péptidos de cadena corta o media, dado que son absorbidos con más facilidad que la proteína intacta o los aminoácidos libres. Del mismo modo, una porción del componente de grasa es suministrada a menudo como triglicérido de cadena media, el cual no requiere lipasa pancreática ni sales biliares para su absorción. Las fórmulas fortificadas con minerales y nutrientes esenciales para condiciones específicas aportan beneficios adicionales. Se debe tener presente que la selección de la fórmula es importante para lograr los mejores beneficios nutricionales, así como la tolerancia a la alimentación. En un capítulo individual se analizan los aspectos nutricionales de patologías seleccionadas, de presencia frecuente en terapia intensiva, y las fórmulas recomendables para cada situación.

COMPLICACIONES

Aunque la nutrición enteral se asocia con un número menor de complicaciones graves que la nutrición parenteral, de ningún modo está exenta de presentar complicaciones de variable gravedad. Para prevenir las complicaciones la alimentación enteral debe ser controlada de manera adecuada.

La complicación más frecuente que se atribuye a la alimentación por sonda es la diarrea. Sin embargo, este problema habitualmente es producido por factores no relacionados con la nutrición en sí, sino por medicamentos o enterotoxinas bacterianas. Otras complicaciones gastrointestinales con frecuencia se corrigen seleccionando una fórmula más adecuada, basada en la condición clínica del paciente o ajustando la velocidad o el esquema nutricional.

Las complicaciones relacionadas con la nutrición enteral se clasifican en gastrointestinales, infecciosas y metabólicas. Las complicaciones gastrointestinales e infecciosas se producen con mayor frecuencia que las metabólicas.

Tabla 121/6.- Componentes de grasa de las fórmulas enterales (Ideno 1993)

Forma	Fuente	Características especiales
Acidos grasos poliinsaturados (AGPI)	Aceite de maíz	Contiene al menos 14 carbonos, conteniendo los siguientes ácidos grasos esenciales: linoleico, araquidónico y linolénico. Requiere una actividad normal de las enzimas pancreáticas No contribuyen significativamente a la osmolalidad de la fórmula
	Aceite de cártamo	
	Aceite de girasol	
	Aceite de soya	
Acidos grasos monoinsaturados (AGMI)	Aceite de canola	Pueden mejorar el control de la glucemia
	Aceite de cártamo de alta oleosidad	
Triglicéridos de cadena media (TCM)	Aceite de coco	Indicados para casos de reducida capacidad de absorción o insuficiencia pancreática exocrina Absorbidos directamente a través del sistema hepático portal No requieren cantidades significativas de lipasa o de sales biliares para su absorción No contienen ácidos grasos esenciales Indicados para malabsorción de grasa o drenaje intestinal de linfáticos Compuestos por triglicéridos de 6 a 12 carbonos Solubles en agua
	fraccionado	
Productos de lípidos estructurados	AGPI de aceites vegetales y TCM transesterificados en la misma molécula de glicerol	Pueden ser útiles para modular la respuesta inmunológica Están asociados a una mejoría en el ahorro proteico
Acidos grasos ω-3	Aceite de sardina	Pueden ser útiles para modular la respuesta inmunológica
	Aceite de sábalo	
	Aceites de otros pescados	

Complicaciones gastrointestinales

Las manifestaciones gastrointestinales pueden incluir diarrea, cólicos, distensión abdominal, náuseas, vómitos y constipación. La mayoría de los síntomas abdominales en pacientes que reciben fórmulas enterales son atribuidos a efectos adversos de la administración, lo que conduce a una reducción o supresión del aporte enteral.

La diarrea es la complicación gastrointestinal más frecuente de la nutrición enteral, afectando entre el 2 y el 68% de los pacientes alimentados por sonda. Las causas de la diarrea son múltiples (Tabla 121/7). Una causa frecuente de diarrea es el empleo de medicamentos, en particular antibióticos, compuestos que contienen magnesio y antiácidos, elixires conteniendo sorbitol y drogas hiperosmolales.

Conviene establecer si la diarrea es de tipo osmótico o secretorio. Las diarreas osmóticas son producidas por la presencia de solutos osmóticamente activos en el tracto gastrointestinal. Este tipo de diarrea se asocia con intolerancia a la lactosa, atrofia de la mucosa intestinal, hipoalbuminemia, sobrealimentación o infusión rápida. Las diarreas secretorias, por su parte, se producen como resultado de la secreción activa de electrolitos y agua por el epitelio intestinal en la luz. Las mismas son producidas por enterotoxinas, *Clostridium difficile*, neoplasias, ácidos biliares y ácidos grasos de cadena larga o laxantes estimulantes. Los métodos diagnósticos útiles para iden-

tificar el tipo de diarrea incluyen la determinación de la diferencia osmótica de las heces y la búsqueda de toxina de *C. difficile*.

La diarrea osmótica se puede corregir seleccionando una fórmula más apropiada basada en la condición del paciente, disminuyendo la velocidad de infusión, o eliminando la fuente de contaminación de la fórmula. El empleo de fórmulas enriquecidas con fibra puede ayudar a solucionar el problema. Las diarreas secretorias requieren tratamiento específico en función de la etiología. Sólo después de eliminar las distintas causas de diarrea se recomienda la administración de *Lactobacillus acidophilus* o de antidiarreicos, en particular crema de bismuto. En la Fig. 121/3, modificada de Montejo González y col., se indica una secuencia de evaluación y tratamiento en los pacientes con diarrea asociada a la nutrición enteral.

Los otros síntomas gastrointestinales, como cólicos, flatulencia y distensión abdominal, así como las náuseas y los vómitos, en general son causados por una infusión rápida de una fórmula fría, o el empleo de alimentación intermitente con grandes volúmenes. La modificación de la técnica de nutrición contribuye a aliviar estos síntomas.

Tabla 121/7. Etiología de la diarrea asociada a la nutrición enteral (Montejo González J. y col.)

Factores relacionados con la dieta	
Hiperosmolaridad	Presencia de lactosa
Porcentaje calórico de las grasas superior al 20%	Bajo contenido de vitamina A (<10.000 UI/día)
Bajo contenido de sodio (<90 mEq/litro)	
Factores relacionados con la técnica de administración	
Régimen intermitente de administración	Elevado ritmo de infusión
Baja temperatura de la dieta	Vía de acceso transpilórica
Factores infecciosos	
Contaminación de la dieta	Sobrecrecimiento bacteriano
Gastroenteritis: <i>C.difficile</i> , <i>E.coli</i> , estafilococo, hongos, parásitos	
Factores farmacológicos	
Antibióticos	Agentes hiperosmolares: jarabes
Antiácidos, bloqueantes H2, laxantes	Drogas proquinéticas: cisapride, metoclopramida
Antiarrítmicos, inotrópicos, antihipertensivos	Drogas citotóxicas e inmunosupresores
Antiinflamatorios no esteroideos	
Factores relacionados con la patología del paciente	
Isquemia intestinal	Hipoperfusión intestinal: síndrome de bajo gasto, drogas vasoactivas
Obstrucción intestinal incompleta	Bolo fecal
Desnutrición severa e hipoalbuminemia	Síndromes de malabsorción
Ventilación mecánica	Fallo multiorgánico

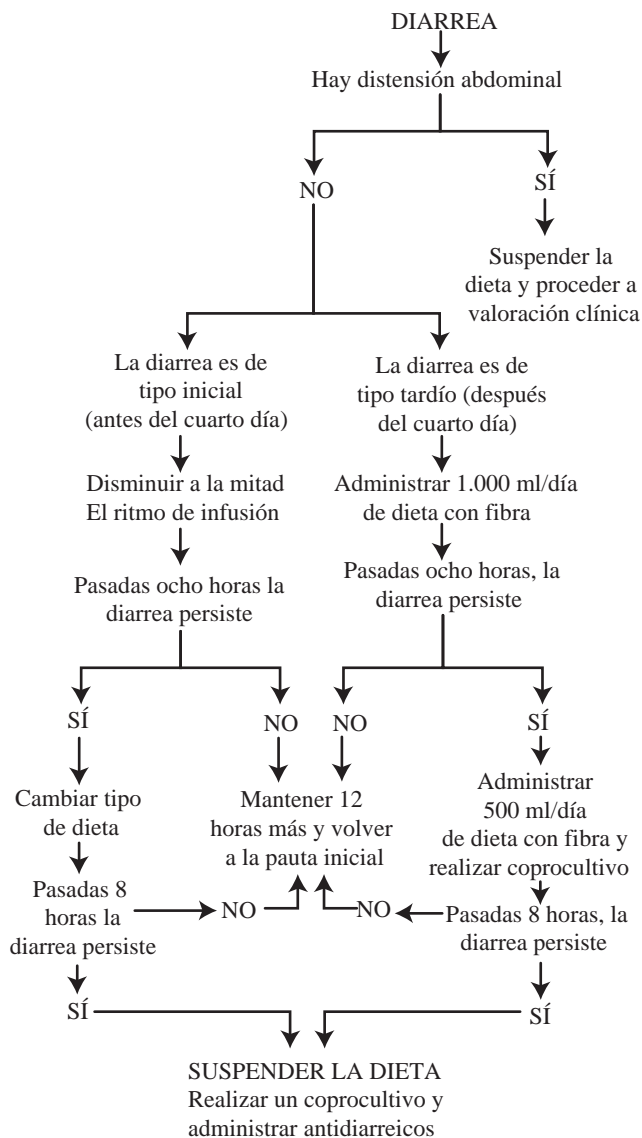


Fig. 121/3. Manejo de la diarrea en pacientes con nutrición enteral.

Una complicación rara pero generalmente fatal que se ha descrito en pacientes graves traumatizados con nutrición enteral por vía yeyunal es la necrosis intestinal no oclusiva. La misma se observa en forma característica en pacientes con trastornos hemodinámicos asociados con hipoperfusión tisular.

Complicaciones metabólicas

Las complicaciones metabólicas se pueden desarrollar en cualquier etapa durante la alimentación enteral, pero es más probable que ocurran cuando la misma se inicia, en especial en pacientes desnutridos o con enfermedad crónica. Se encuentran en riesgo particular de complicaciones metabólicas los pacientes con desnutrición crónica calórico-proteica y los pacientes sépticos.

Los parámetros metabólicos se deben controlar de forma rutinaria durante la nutrición enteral, en particular en pacientes con severa desnutrición o con fallo multiorgánico, que se encuentran en riesgo de desarrollar un síndrome de realimentación o una intolerancia severa a los nutrientes. La mayoría de estos problemas se corrigen

con ajustes del esquema nutricional, revalorizando los requerimientos calóricos y metabólicos o seleccionando una fórmula más apropiada basada en la patología de base del paciente.

En la Tabla 121/8 se indican algunos aspectos destacados de las complicaciones metabólicas durante la nutrición enteral.

Complicaciones infecciosas

Las complicaciones infecciosas con frecuencia se asocian con algún aspecto de la sonda. Las complicaciones más frecuentes incluyen: neumonía por aspiración, irritación faríngea, otitis y sinusitis.

La complicación infecciosa más grave es la neumonía por aspiración. Para disminuir el riesgo de neumonía por aspiración, es recomendable que los pacientes que reciben alimentación intragástrica se encuentren en posición sentada o con la cabecera de la cama elevada entre 25 y 35°. Siempre es conveniente realizar verificaciones periódicas de la posición de la sonda, para evitar la alimentación intraesofágica o incluso intrapulmonar.

Tabla 121/8. Complicaciones metabólicas de la nutrición enteral (Zaloga y col.)

Problema	Causa	Prevención y tratamiento
Deshidratación	Inadecuado aporte de líquidos Elevados requerimientos por pérdidas no contempladas Empleo de fórmulas con alta densidad calórica y elevado contenido proteico sin adición de agua	Administrar suplemento de agua Realizar balance diario de ingresos y egresos Pesar diariamente al paciente Controlar la densidad y los electrolitos urinarios
Sobrehidratación	Síndrome de realimentación rápida Ingesta excesiva de líquidos Insuficiencia cardiaca, hepática o renal	Reducir la velocidad de administración, en especial en pacientes con falla multi-orgánica Control de electrolitos y osmolalidad sérica Control de electrolitos y densidad urinaria Empleo de dietas específicas
Hiperglucemia	Diabetes mellitus Realimentación rápida Intolerancia a la glucosa: sepsis, cirrosis, empleo de esteroides	Emplear fórmulas con bajo contenido de carbohidratos Iniciar la alimentación a baja velocidad Empleo suplementario de insulina
Hipernatremia	Deshidratación hiperosmolar Ingesta excesiva de sodio	Realizar balance hidroelectrolítico diario Emplear cantidad adecuada de agua Evaluar el contenido de sodio de los productos administrados
Hiponatremia	Sobrehidratación acuosa Síndrome de secreción inapropiada de hormona anti-diurética Empleo de fórmulas con bajo contenido en sodio Pérdida excesiva de líquidos hiperosmolales	Valorar el balance hidroelectrolítico Restringir líquidos, si se considera necesario Administrar suplemento de sodio
Hiperfosfatemia	Insuficiencia renal Empleo de antiácidos con fósforo	Proporcionar terapia ligadora de fósforo Utilizar otros antiácidos
Hipofosfatemia	Síndrome de realimentación Empleo de insulina Empleo de ligadores de fósforo	Controlar niveles de fósforo sérico Repleción de los depósitos de fósforo
Hipercapnia	Aporte excesivo de carbohidratos en pacientes con deterioro respiratorio	Seleccionar una fórmula con bajo contenido en carbohidratos y alto en grasas
Hipokalemia	Realimentación agresiva en sujetos desnutridos Empleo de diuréticos Alcalosis metabólica	Control del nivel de potasio Empleo de suplemento de potasio
Hiperkalemia	Ingreso excesivo de potasio Insuficiencia renal Acidosis metabólica Síndrome de aplastamiento	Control del nivel de potasio Reducir la ingesta de potasio Empleo de quelantes de potasio Diálisis si es necesario

En un intento para disminuir el riesgo de la neumonía adquirida y lograr un mejor aporte nutricional con la nutrición enteral, varios autores han recomendado el empleo de nutrición nasoyeyunal y empleo de agentes gastroquinéticos. Los datos de la literatura, sin embargo, no son coincidentes. Si bien en algunos estudios se ha comprobado que la nutrición nasoyeyunal se asocia con menor residuo gástrico y mejor aporte de nutrientes, con la consiguiente reducción del riesgo de neumonía, otros ensayos individuales y un estudio multicéntrico llevado a cabo en España confirman que la nutrición nasoyeyunal no disminuye la incidencia de neumonía. Una conclusión similar se obtiene del uso de agentes que aumentan la motilidad gástrica, pero la evidencia es escasa. Un meta-análisis reciente (Booth y col.) no permite sacar ninguna conclusión sobre el empleo de estas drogas.

BIBLIOGRAFÍA

- Adam S., Batson S.: A study of problems associated with the delivery of enteral feed in critically ill patients in five ICUs in the UK. *Intensive Care Med* 23:261-1997
- Alpers D.: Why, how, and to which part of the gastrointestinal tract should forced enteral feedings be delivered in patients? *Curr Opin Gastroenterol* 20:104-2004
- Alverdy J., Burke D.: Influence of nutrient administration on the structure and function of the small intestine. *Problems in General Surgery* 8:111-1991
- A.S.P.E.N. Board of Directors: Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *J Parenter Enteral Nutr* 26:Suppl 1:1-2002
- Barr J., hecht M., Flavin K.: Outcomes in critically ill patients before and after the implementation of an evidence-based nutritional management protocol. *Chest* 125:1446-2004
- Baskin W.: Advances in enteral nutrition techniques. *Amer J Gastroenterol* 87:1547-1992
- Belknap D., Davidson L., Flurnoy D.: Microorganisms and diarrhea in enterally fed intensive care unit patients. *J Parent Enteral Nutr* 14:622-1990
- Bertolini G., Iapichino G., Radrizzani D.: Early enteral immunonutrition in patients with severe sepsis: results of an interim analysis of a randomized multicentre clinical trial. *Intensive Care Med* 29:834-2003
- Binnekade J., Tepaske R., Bruynzeel P.: Daily enteral feeding practice on the ICU: attainment of goals and interfering factors. *Crit Care* 9:R218-2005
- Booth C., Heyland D., Parterson W.: Gastrointestinal promotility drugs in the critical care setting: a systematic review of the evidence. *Crit Care Med* 30:1429-2002
- Border J., Hassett J., LaDuca J.: The gut origin septic state in blunt multiple trauma in the ICU. *Ann Surg* 206:427-1987
- Braga M., Gianotti L., Cestari A.: Gut function and immune and inflammatory responses in patients perioperatively fed with supplemented enteral formulas. *Arch Surg* 131:1257-1996
- Brown R., Dickerson R.: Parenteral and enteral nutrition in acute care settings. *Amer J Managed Care* 4: 115-1998
- DeBiaise M., Wilmore D.: What is optimal nutritional support? *New Horizons* 2:122-1994
- DeWitt R., Kudsk K.: Enteral nutrition. *Gastroent Clin North Amer* 27:371-1998
- Doig G., Simpson F.: Early enteral nutrition in the critically ill: do we need more evidence or better evidence? *Curr Opin Crit Care* 12:126-2006
- Eyer S., Micon L., Konstantinides F.: Early enteral feeding does not attenuate metabolic response after blunt trauma. *J Trauma* 34:639-1993
- FELANPE Comité Educativo. *Terapia Nutricional Total*. Bogotá, 1997
- Gianotti L., Alexander W., Gennary R.: Oral glutamine decreases bacterial translocation and improves survival in experimental gut origin sepsis. *J Parent Enteral Nutr* 19:69-1995
- Griffiths R.: Nutrition support in critically ill septic patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 6:203-2003
- Haslan D., Fang J.: Enteral access for nutrition in the intensive care unit. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 9:155-2006
- Heyland D., Cook D., Guyatt G.: Enteral nutrition in the critically ill patient: a critical review of the evidence. *Intensive Care Med* 19:435-1993
- Heyland D., Cook D., Winder B.: Enteral nutrition in the critically ill patient: a prospective survey. *Crit Care Med* 23:1055-1995
- Heyland D.: Nutritional support in the critically ill patient: a critical review of the evidence. *Crit Care Clin* 14:423-1998
- Ideno K.: Enteral nutrition. En Gottschlich M., Matarese L., Shronts E. (Edit): *Nutrition support dietetics core curriculum*. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. 1993
- Jeejeebhoy K.: Enteral feeding. *Curr Opin Gastroenterol* 20:110-2004
- Jolliet P., Pichard C., Biolo G.: Enteral nutrition in intensive care patients: a practical approach. *Intensive Care Med* 24:848-1998
- Kirby D., DeLegge M.: Enteral nutrition: the challenge of access. En Kirby D., Dudrick S. (Edit): *Practical Handbook of Nutrition in Clinical Practice*. CRC Press, Boca Raton 1997
- Kudsk K., Croce M., Fabian T.: Enteral versus parenteral feeding: effects on septic morbidity after blunt and penetrating abdominal trauma. *Ann Surg* 215:503-1992
- Kudsk K.: Gut mucosal nutritional support. *Gut Suppl* 1:S52-1994
- Kumar A., Singh N., Prakash S.: Early enteral nutrition in severe acute pancreatitis: a prospective randomized controlled trial comparing nasogastric and nasogastric routes. *J Clin Gastroenterol* 40:431-2006
- Mammarqvist F.: Can it all be done by enteral nutrition? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 7:183-2004
- Martindale R., Maerz L.: Management of perioperative nutrition support. *Curr Opin Crit Care* 12:290-2006
- Marvin R., McKinley B., McQuiggan M.: Nonocclusive bowel necrosis occurring in critically ill trauma patients receiving enteral nutrition manifests not reliable clinical signs for early detection. *Am J Surg* 179:7-2000
- Montejo J.C., Montero A.: Administración de la nutrición enteral en el paciente crítico. Tolerancia gastrointestinal a la dieta. En Sebastián Celaya Pérez (Edit): *Vías de acceso en nutrición enteral*. Edit. Multimedica, Barcelona 1995
- Muller T., Muller A., Bachem M.: Immediate metabolic effects of different nutritional regimens in critically ill medical patients. *Intensive Care Med* 21:561-1995
- Roy C., Bouthillier L., Seidman E.: New lipids in enteral feeding. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 7:117-2004
- Sax H., Souba W.: Enteral and parenteral feedings: guidelines and recommendations. *Med Clin N Am* 77:863-1993
- Schmidt H., Martindale R.: The gastrointestinal tract in critical illness: nutritional implications. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 6:587-2003
- Senkal M., Mumme A., Eickhoff U.: Early postoperative enteral immunonutrition: clinical outcome and cost-comparison analysis in surgical patients. *Crit Care Med* 25:1489-1997
- Simpson F., Doig G.: Parenteral vs. enteral nutrition in the critically ill patient: a meta-analysis of trials using the intention to treat principle. *Intensive Care Med* 31:12-2005
- Singer P., Theilla M., Fisher H.: Benefit of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid and gamma-linolenic acid in ventilated patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 34:1033-2006
- Smith D., Wigton R.: Modeling decisions to use tube feeding in seriously ill patients. *Arch Intern Med* 147:1242-1987
- Souba W.: Nutritional support. *N Engl J Med* 336:41-1997
- Torres A., Serra J., Ros E.: Pulmonary aspiration of gastric contents in mechanically ventilated patients: The effect of body position. *Ann Intern Med* 116:540-1992

CAPÍTULO 122

Nutrición parenteral

DR. CARLOS LOVESIO

CONCEPTO

El Dr. Stanley Dudrick, un residente de cirugía que trabajaba en el servicio del Dr. Jonathan Rhoads, inventó la nutrición parenteral total en el año 1968, proveyendo una terapéutica imprescindible para aquellos pacientes que no pueden alimentarse adecuadamente por vía enteral. La nutrición parenteral puede ser necesaria en pacientes con digestión o absorción inadecuadas, o cuando no se puede lograr el acceso gastrointestinal o una tolerancia aceptable a la alimentación. En la Tabla 122/1 se describen las indicaciones propuestas para el empleo de nutrición parenteral.

La nutrición parenteral se puede utilizar en combinación con la nutrición enteral, especialmente cuando la nutrición enteral se debe incrementar en forma lenta y la misma no alcanza a cubrir todos los requerimientos nutricionales. La nutrición parenteral en estas circunstancias es un suplemento de la nutrición enteral, a fin de proveer el balance de requerimientos nutricionales hasta que se pueda lograr una adecuada nutrición enteral completa.

La nutrición parenteral no debe utilizarse cuando los pacientes pueden ingerir y absorber suficiente cantidad de nutrientes por vía oral o mediante alimentación enteral por sonda; cuando no se puede definir claramente un objetivo para la terapia o para prolongar la vida de un paciente con una enfermedad terminal.

TIPOS DE NUTRICIÓN PARENTERAL

Según la vía utilizada, y en función de ello, la osmolalidad de las soluciones, pueden considerarse dos tipos de nutrición parenteral: la central y la periférica.

La *nutrición parenteral central*, a través del cateterismo de vasos centrales, permite la infusión de soluciones hiperosmolares y, por lo tanto, en dosis tan elevadas como sean necesarias.

La *nutrición parenteral periférica*, por su parte, se realiza a través de la venopuntura de vasos periféricos y sólo hace posible la infusión de soluciones isotónicas, lo cual limita la dosis total. La osmolalidad de una solución

Tabla 122/1. Situaciones en las cuales es aconsejable el empleo de nutrición parenteral

Tracto gastrointestinal no funcionante
Imposibilidad de empleo del tracto gastrointestinal
Presencia de vómitos incoercibles
Peritonitis
Obstrucción intestinal por debajo del sitio de administración de la solución enteral
Diarrea severa originada en el intestino delgado (>1.500 ml/día)
Ileo severo de intestino delgado
Fístula enterocutánea de alto flujo (> 500 ml/día)
Síndrome de intestino corto
Malabsorción severa
Enfermedades inflamatorias activas del intestino

para nutrición parenteral periférica no debería exceder los 700 mOsm, con una concentración de glucosa menor del 15%. Los sitios de acceso periférico deben cambiarse con frecuencia para prevenir la infiltración de la solución y para reducir la frecuencia de flebitis.

La *nutrición parenteral cíclica* se administra durante 12 a 16 horas por día, normalmente durante la noche. Esto permite que el paciente se encuentre libre de dispositivos de infusión durante el día. Los pacientes pueden recibir infusión cíclica una vez que se hayan estabilizado luego de un programa de infusión de 24 horas.

La *nutrición parenteral total* se basa en la administración de aminoácidos y dextrosa al 25 o 50%, utilizando emulsiones grasas únicamente para cubrir los requerimientos de ácidos grasos esenciales.

La *nutrición parenteral completa* se basa en el empleo de emulsiones grasas como fuente calórica. De esta manera se aproxima más a la dieta normal y por ello se denomina completa. En general se cubre un 35 a 45% del requerimiento calórico total con grasas.

La *dieta de ahorro proteico*, propuesta por Blackburn, utiliza exclusivamente aminoácidos isotónicos por vía periférica. Su empleo no se ha generalizado debido a que no se han demostrado cambios en el pronóstico, y su costo es elevado.

COMPOSICIÓN DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL

Fluidos. Los requerimientos de fluidos en los pacientes críticos son muy variables, por lo que el volumen de administración debe ser individualizado. La cantidad de líquido a administrar en la fórmula de nutrición parenteral depende del requerimiento hídrico total menos el ingreso a través de otras vías. En general se utiliza como solvente el agua estéril, a fin de ajustar el volumen de fluido necesario para satisfacer el ingreso previsto para cada 24 horas.

Carbohidratos. La fuente de carbohidratos de la nutrición parenteral es la glucosa monohídrica (dextrosa), la cual proporciona 3,4 kcal/gramo. Habitualmente se utiliza una solución concentrada de dextrosa, al 50 o 70%. La dextrosa puede utilizarse como la única fuente de energía, o combinarla con diferentes cantidades de emulsiones de lípidos.

La nutrición con dextrosa exclusivamente como fuente energética se puede asociar con hiperglucemia, hipoglucemia, deshidratación hiperosmolar, hipofosfatemia y deficiencia de ácidos grasos esenciales. Para prevenir la hiperglucemia durante la nutrición parenteral la infusión de dextrosa no deberá exceder los 5 mg/kg/min., que se considera como la tasa máxima de metabolización en el humano.

Aminoácidos. Las soluciones estándar de aminoácidos para nutrición parenteral están disponibles en concentraciones que van del 5 al 15%, compuestas normalmente por un 40-50% de aminoácidos esenciales y 50 a 60% de aminoácidos no esenciales. Los aminoácidos proporcionan 4 kcal/g. Estas calorías no están incluidas como parte de la energía total aportada, porque se considera que los aminoácidos serán incorporados a la proteína y no se utilizarán como fuente energética.

Aunque la relación óptima entre Kilocalorías no proteínas y nitrógeno (KNP:N) varía dependiendo de cada caso particular, una relación de 150:1 satisface las necesidades de la mayoría de los pacientes estables. Los

pacientes con sepsis o trauma se benefician de relaciones KNP:N algo más bajas.

Se pueden utilizar soluciones de aminoácidos con fórmulas especiales para necesidades metabólicas específicas, las cuales simplifican las órdenes médicas y la preparación de soluciones base para nutrición parenteral.

Para que una solución de aminoácidos sea aprovechada adecuadamente, se deben cumplir una serie de requisitos en cuanto a administración concurrente de calorías, tipos de aminoácidos y aporte de electrolitos (Tabla 122/2).

Recientemente se ha reconocido la necesidad de un aporte exógeno de glutamina, tirosina y cisteína en los pacientes con trauma severo o infección. Los compuestos precedentes se adicionan a la fórmula parenteral como dipéptidos, ya que las formas individuales son inestables en agua y poco solubles. Se ha comprobado que la adición de estos aminoácidos mejora el balance de nitrógeno, promueve la síntesis de proteína muscular, evita la atrofia de la mucosa intestinal asociada con la nutrición parenteral, y mejora la respuesta inmunológica.

Lípidos. Las emulsiones de lípidos se usan para prevenir la deficiencia de ácidos grasos esenciales y como fuente de Kilocalorías no proteicas, en especial en pacientes con tolerancia anormal a la glucosa o disfunción pulmonar. Los lípidos pueden proporcionar hasta el 30% de las Kilocalorías no proteicas, con la glucosa suministrando el resto. Para un eficiente metabolismo de la grasa es necesario un mínimo del 30% de Kilocalorías proporcionadas por la dextrosa. La cantidad óptima de lípidos a infundir es de alrededor de 80 mg/kg/hora, y no debe superar 1 g/kg/día. La perfusión continua durante 18 a 20 horas es preferible para un mejor *clearance* y tolerancia.

Las emulsiones de lípidos se encuentran en concentraciones del 10, 20 y 30% y proveen 1,1; 2 o 3 kcal/ml, respectivamente. Estas emulsiones proporcionan solamente ácidos grasos de cadena larga, o una combinación de ácidos grasos de cadena larga y ácidos grasos de cadena media, y son una fuente rica en los ácidos grasos esenciales linoleico y linoléico. Las emulsiones de grasas también contienen fosfátidos de huevo como emulsionante y glicerol para ajustar la osmolalidad.

Las emulsiones de lípidos son más o menos isotónicas y su administración junto con la solución base de la nutrición parenteral reduce la osmolalidad total de la solución. Son especiales para la administración de nutrición parenteral periférica.

Los regímenes de nutrición parenteral que incluyen emulsiones grasas están asociados con menor frecuencia de hiperglucemia, niveles menores de insulinemia y menor riesgo de daño hepático que los regímenes en los cuales se utiliza a la dextrosa como fuente única de calo-

orías no proteicas.

Recientemente se ha dirigido la atención hacia los ácidos grasos omega-3 debido a su rol como inhibidores de la respuesta inflamatoria y moduladores de la respuesta inmune. Un estudio de Wechtler y col. demostró que la nutrición parenteral enriquecida con ω -3 reduce la síntesis de leucotrienos B4 proinflamatorios y TNF α en pacientes sometidos a cirugía intestinal mayor.

Se puede presentar un metabolismo graso alterado en pacientes con insuficiencia hepática severa, insuficiencia renal, pancreatitis, sepsis y estados hipermetabólicos en general. En estos estados patológicos, si bien se pueden administrar lípidos, se debe realizar un adecuado control del *clearance* de los mismos, a través de la medición de la concentración de triglicéridos séricos en forma periódica. En presencia de una elevación de los mismos, el aporte de grasas se debe reducir al mínimo necesario para satisfacer los requerimientos de ácidos grasos esenciales.

Albúmina. La manera más efectiva de recuperar la albuminemia en los pacientes con malnutrición crónica es la adición de albúmina a las soluciones de nutrición parenteral. No existe explicación al momento actual de por qué la adición de albúmina es más efectiva cuando se asocia a nutrición parenteral que cuando se utiliza sola. La hipótesis más probable es que la infusión de aminoácidos podría suprimir los efectos de las citoquinas como inhibidoras de la síntesis de albúmina. De tal forma, la albúmina se sintetiza a mayor velocidad al mismo tiempo que se adiciona en forma directa.

La siguiente es una fórmula simple para estimar el déficit total de albúmina corporal:

Déficit total de albúmina corporal (ACT) (g/L) = ACT ideal - ACT determinada

ACT ideal = 2,5 (albúmina ideal x volumen plasmático ideal)

= 2,5 (4,0 x 0,5 x Peso corporal ideal en Kg)

ACT determinada = 2,5 (albúmina actual x volumen plasmático actual)

= 2,5 (albúmina actual x 0,5 x Peso corporal actual en Kg)

El factor 2,5 se deriva de la relación entre albúmina circulante y albúmina intersticial. Se estima que la albúmina intersticial representa el 60% de la albúmina corporal total. El volumen plasmático se estima como el 5% del peso corporal, de allí la multiplicación por 0,5, considerando que en la fórmula la albúmina se expresa en g/L.

Una vez estimado el déficit total de albúmina corporal, el objetivo es elevar la misma hasta obtener valores de proteínas totales en plasma mayores de 5,4 g/L, para lo cual se administra albúmina humana al 20%, adicionada a la solución de nutrición parenteral. La albúmina no se puede administrar en forma conjunta con las soluciones que contienen lípidos, por cuanto producen una cohesión de las partículas de grasas. En tal caso conviene administrarla por una vía independiente.

Vitaminas. Las vitaminas desempeñan un rol clave en numerosos procesos metabólicos. Su inclusión en todas las formulaciones de nutrición parenteral es importante para el apropiado y eficiente empleo de los otros nutrientes. Los requerimientos de vitaminas parenterales son significativamente menores que los requerimientos en la dieta, debido a que la ruta parenteral permite una asimilación total e inmediata de la cantidad aportada. En general se recurre al empleo de preparados comerciales multivitamínicos, que contienen la mayor parte de los requerimientos propuestos.

Tabla 122/2. Requisitos para un adecuado aprovechamiento de las soluciones de aminoácidos

Calorías concurrentes en forma de calorías no proteicas: 150-200 Kcal por gramo de nitrógeno
Carbohidratos concurrentes: > 20g/g N
Nitrógeno total adecuado
Presencia de todos los aminoácidos esenciales
Vestigios de aminoácidos no esenciales
Proporción óptima de aminoácidos esenciales respecto del total: E/T = 1:1,1 - 1:1,3
Todos los aminoácidos deben ser en forma L
Administración óptima de electrolitos concurrentes

La vitamina K no está incluida en estos productos, por lo que si se considera necesario su empleo se la debe adjuntar, al igual que la vitamina B₁₂.

Electrolitos. Los electrolitos que se suministran en la nutrición parenteral incluyen calcio, magnesio, fósforo, acetato, cloruro, potasio y sodio. La forma y la cantidad de cada electrolito adicionado se basa en la situación metabólica, las pérdidas de líquidos no renales, la función renal, el balance de electrolitos y líquidos, el equilibrio ácido base y la necesidad de compensar deficiencias pre-existentes. Las necesidades de electrolitos son dinámicas y la dosificación se debe ajustar frecuentemente durante la terapia de nutrición parenteral, en particular durante las primeras semanas. En nutrición parenteral prolongada, se deben utilizar elementos traza, como el zinc, cobre, cromo y manganeso, ya que su carencia puede producir manifestaciones clínicas específicas.

El hierro no se agrega de manera rutinaria a las soluciones de nutrición parenteral y no es un componente de las preparaciones habituales. Los pacientes con deficiencia de hierro previa o que se mantienen con nutrición parenteral durante períodos prolongados deberán recibir una suplencia adecuada. Se pueden agregar hasta 100 mg de dextrano férrico cada 24 horas hasta alcanzar la dosis total de suplencia.

FÓRMULAS DE NUTRICIÓN PARENTERAL

Nutrición parenteral total

La solución base de la nutrición parenteral se prepara combinando dextrosa concentrada (50 a 70%) y aminoácidos (5-15%), agregando luego electrolitos, vitaminas, minerales y micronutrientes. La osmolalidad de la dextrosa y los aminoácidos hace que la solución sea aproximadamente seis veces más concentrada que la sangre (>1.900 mOsm/kg), lo cual determina que la misma sólo se pueda administrar a través de una vena central.

En ocasiones se adicionan lípidos. Las emulsiones de lípidos se utilizan para prevenir la deficiencia de ácidos grasos esenciales y como fuente de Kilocalorías no proteicas, en particular en pacientes con tolerancia anormal a la glucosa o disfunción pulmonar.

No existe una solución ideal de nutrición parenteral que cubra los requerimientos de todos los pacientes. Los distintos elementos constitutivos deben ser modificados cuando el paciente presenta alguna patología particular: insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, insuficiencia respiratoria, insuficiencia hepática, encefalopatía.

En la actualidad se dispone de múltiples productos comerciales, ya sea como elementos base que se deben combinar en la farmacia del hospital para la confección de la fórmula deseada, o como productos prediseñados a nivel comercial, en los cuales se pueden realizar modificaciones puntuales en función de las características propias del paciente. En la Tabla 122/3 se indica la composición de algunas de las mezclas comerciales utilizadas en nuestro país.

Nutrición parenteral periférica

Como ya se adelantó, la administración de una solución para nutrición parenteral por vía periférica hace necesario que la misma tenga una osmolalidad inferior a 700 mOsm. Ello hace que en su constitución no se puedan utilizar soluciones de dextrosa con concentración superior al 15%. Sin embargo, la administración parenteral diaria de una cantidad tan baja como 500 calorías de dextrosa puede reducir significativamente el balance negativo de nitrógeno. De igual forma, las soluciones constituidas exclusivamente por aminoácidos en concentraciones del 3 al 3,5% también reducen el balance negativo de nitrógeno.

En las soluciones de nutrición periférica se adicionan normalmente lípidos para incrementar las calorías no proteicas y disminuir la osmolalidad de la solución final. Los lípidos deben ser limitados, de modo de brindar como

Tabla 122/3.- Soluciones de nutrición parenteral (Farmacia Nutrir®)

	Estándar (1)	Estándar (2)	Estándar (3)	Estándar + lípidos (1)	Estándar + lípidos (2)	Hiperca- tabólica	Estándar periférica	Insuficien- cia hepática	Insuficien- cia renal	Injuriados y sépticos
Glucosa	280 gr	425 gr	500 gr	275 gr	400 gr	500 gr	200 gr	280 gr	320 gr	250 gr
Aminoáci- dos	40 gr	60 gr	80 gr	60 gr	80 gr	110 gr	40 gr	40 gr *	27 gr**	68 gr
Lípidos	0 gr	0 gr	0 gr	50 gr	50 gr	50 gr	28 gr	0 gr	0 gr	50 gr
Fósforo	54 mEq	54 mEq	54 mEq	54 mEq	54 mEq	54 mEq	54 mEq	54 mEq	0 mEq	54 mEq
Sodio	92 mEq	92 mEq	92 mEq	92 mEq	92 mEq	92 mEq	92 mEq	0 mEq	0 mEq	92 mEq
Potasio	60 mEq	60 mEq	60 mEq	60 mEq	60 mEq	60 mEq	60 mEq	60 mEq	0 mEq	60 mEq
Cinc	3 mg	3 mg	3 mg	3 mg	3 mg	3 mg	3 mg	3 mg	0 mEq	3 mg
Magnesio	15,2 mEq	15,2 mEq	15,2 mEq	15,2 mEq	15,2 mEq	15,2 mEq	15,2 mEq	15,2 mEq	0 mEq	15,2 mEq
Cobre	1,5 mg	1,5 mg	1,5 mg	1,5 mg	1,5 mg	1,5 mg	1,5 mg	0 mg	0 mg	1,5 mg
Calcio	8 mEq	8 mEq	8 mEq	8 mEq	8 mEq	8 mEq	8 mEq	8 mEq	8 mEq	8 mEq
Proteínas	40 gr	60 gr	80 gr	60 gr	80 gr	110 gr	40 gr	40 gr	27 gr	68 gr
Cal. no proteicas	952	1.445	1.700	1.435	1.860	2.200	960	952	1.088	1.350
Kcal/ lípidos	0 %	0%	0 %	31 %	27 %	23 %	29 %	0 %	0 %	37 %
Nitrógeno	6.4 gr	9.6 gr	12.8 gr	9.6 gr	12.8 gr	17.6 gr	6.4 gr	6.4 gr	4.32 gr	10.9 gr
C a l . n o proteicas/ gr N	149/1	150/1	133/1	149/1	145/1	125/1	150/1	148/1	252/1	124/1
Volumen	2000 ml	2000 ml	2000 ml	2000 ml	2069 ml	2159 ml	2000 ml	2000 ml	725 ml	2000 ml

*aminoácidos hepáticos; ** aminoácidos renales

Todos los compuestos tienen Vitaminas: A (3.300 U); C (100 mcg); D (200 U); E (10 mcg); Tiamina (3,36 mcg); Riboflavina (3,6 mcg); Pirodoxina (4,86 mcg); Cianocobalamina (5 mcg); Acido fólico (400 mcg); Dexpantenol (15 mcg); Biotina (60 mcg); Niacinamida (40 mcg)

máximo el 30% del aporte total de calorías no proteicas. En la Tabla 122/4 se indican ejemplos de fórmulas para nutrición parenteral periférica.

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

La nutrición parenteral completa o total, por sus características de osmolaridad elevada, debe administrarse a través de un catéter cuyo extremo distal se encuentre en una vena central. Se utilizan diferentes catéteres venosos centrales y diferentes sitios de acceso para la administración de nutrición; cada uno con sus propias ventajas y desventajas.

La selección del sitio de acceso y del tipo de catéter se basará en las necesidades de cada paciente y en la duración esperada de la terapia. Los catéteres venosos centrales pueden ser temporales o permanentes y pueden tener un acceso externo o interno. Pueden disponer de una a tres vías de infusión. Independientemente del catéter utilizado, la nutrición parenteral debe administrarse a través de una vía específica del catéter y se deben evitar las interrupciones en la continuidad del procedimiento.

La cateterización de la vena subclavia utilizando la técnica de Seldinger es el método más común de inserción de los catéteres venosos para nutrición parenteral. Independientemente del método de inserción, toda colocación de un catéter venoso central se debe verificar radiográficamente, a fin de asegurar la correcta ubicación de la punta antes de la infusión de la nutrición parenteral.

Los accesos venosos centrales de corto plazo se insertan mediante técnica percutánea en la vena subclavia o yugular interna. En algunos casos, se pueden utilizar también las venas del miembro superior, o la vena femoral. La colocación percutánea se realiza a la cabecera del paciente, utilizando anestesia local. Los catéteres utilizados pueden ser de una o más vías; son de inserción, cambio y remoción fáciles y permiten un control adecuado de las infecciones. Presentan como desventajas la posibilidad de la remoción accidental, mayor propensión a las infecciones, restringen la actividad del paciente y pueden ser utilizados durante un tiempo limitado.

Los accesos permanentes requieren normalmente la colocación quirúrgica de un catéter subcutáneo mediante la tunelización o implantación de un reservorio de infusión. El acceso a largo plazo también se puede obtener utilizando un catéter central insertado por vía percutánea. Los mismos presentan como ventajas la menor frecuencia de infecciones, el menor riesgo de remoción accidental o desplazamientos, son de duración indefinida y pueden ser cuidados por el mismo paciente. Tienen como inconveniente la mayor incidencia de trombosis venosa, y las dificultades de su inserción y retiro en caso de sospecha de infección.

Tabla 122/4. Fórmulas de nutrición parenteral periférica

	Sin lípidos	Con lípidos
Dextrosa	500 ml de sol. al 10%	500 ml de sol. al 10%
Aminoácidos	500 ml de sol. al 3,5%	500 ml de sol. al 3,5%
Lípidos	--	100 ml de sol. al 20%
Volumen total	1.000 ml	1.100 ml
Proteínas	17,5 g/l	16,5 g/l
Kcal no proteicas	170 kcal/l	336 kcal/l
Osmolaridad aproximada	515 mOsm/l	496 mOsm/l

MODO DE ADMINISTRACIÓN DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL

En pacientes que no presentan intolerancia conocida a la glucosa, y no tienen factores predisponentes para generar esta intolerancia (ej.: sepsis, administración de corticoides, pancreatitis), se debe iniciar la nutrición parenteral a una velocidad de 40 a 50 ml/h, avanzando a intervalos de 40-50 ml/h cada seis horas, hasta lograr el volumen de infusión final deseado. En pacientes con intolerancia conocida o probable a la glucosa, la velocidad de infusión se debe avanzar más lentamente para permitir la evaluación de la glucemia, administrar insulina si está indicada y lograr la adaptación individual a la infusión.

Al inicio de la infusión, el paciente debe ser observado en búsqueda de signos y síntomas de intolerancia a la glucosa, desbalance hídrico y electrolítico, y tolerancia a los lípidos si éstos son empleados.

Cuando se debe discontinuar la nutrición parenteral, la velocidad se debe disminuir en 40 a 50 ml/h durante cuatro a seis horas, y luego puede ser suspendida.

En los pacientes estables, se puede utilizar la nutrición parenteral cíclica, en la cual la infusión se realiza en un periodo de 10 a 16 horas, especialmente durante la noche, a fin de permitir el descanso diario del paciente de los dispositivos de infusión.

CONTROL DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL

A diferencia de la nutrición enteral, la nutrición parenteral no tiene la ventaja del efecto del primer paso a nivel del hígado, el cual contribuye al mantenimiento de la homeostasis metabólica. Ante tal circunstancia, se incrementa la posibilidad de exceso y toxicidad de los nutrientes. Por ello, el control de la nutrición parenteral debe ser más frecuente y amplio que el requerido para la nutrición enteral. En la Tabla 122/5, modificada de Campbell, se indica un plan de control para los pacientes sometidos a nutrición parenteral.

En una Reunión de Consenso (Chest 111:771-1997), se establecieron una serie de pautas de monitoreo para los pacientes sometidos a nutrición parenteral total, que incluyen:

1. Evitar la sobrealimentación
 - Adherir a las guías generales de nutrición parenteral, en cuanto a dosis de nutrientes, relación entre los mismos y velocidad de administración.
 - Aunque en general no es necesario si se siguen las guías precedentes, la evaluación del gas espirado puede ser útil para establecer el cociente respiratorio. Un cociente respiratorio

Tabla 122/5. Plan de control sugerido para pacientes en nutrición parenteral

Parámetro	Frecuencia
Glucosa sanguínea	Cada seis horas
Signos vitales	Cada seis horas
Electrolitos en sangre	Diariamente
Nitrógeno ureico sanguíneo, creatinina	Diariamente
Calcio y fósforo en sangre	Diariamente
Magnesio, enzimas hepáticas y bilirrubina	Cada dos días
Triglicéridos, colesterol y albúmina	Una vez por semana
Nitrógeno ureico urinario de 24 horas	Una vez por semana
Estimación de la ingesta de nutrientes	Diariamente
Control de líquidos ingeridos y eliminados	Diariamente
Peso corporal	Diariamente

- mayor de 1 generalmente indica sobrealimentación.
- Una reducción en el aporte calórico total conduce a la disminución en la producción de CO₂, y ello puede ser útil en pacientes alimentados por vía parenteral con compromiso respiratorio.
2. Promover la retención nitrogenada y evitar el exceso de aporte de proteínas.
 - La evaluación periódica del balance de nitrógeno puede ser útil para ajustar la dosis de aminoácidos. La determinación cada cinco a siete días es adecuada para este propósito.
 - La excesiva azoemia prerrenal debida a la administración de proteínas es una indicación para disminuir el aporte. Niveles de <100 mg/dl en general son bien tolerados.
 - En general las fórmulas especiales para insuficiencia renal aguda no benefician la evolución de los pacientes.
 - Se debe considerar el empleo de las terapias dialíticas en sus diversas formas para permitir lograr los objetivos de soporte nutricional en los pacientes con fallo renal.
 3. Es recomendable la evaluación del *clearance* de triglicéridos.
 - Es difícil establecer definiciones precisas de los niveles excesivos de triglicéridos plasmáticos, aunque se admite que un nivel de hasta 500 mg/dl en pacientes que reciben una infusión continua de grasas puede ser aceptable.
 4. Es útil el control semanal de los niveles de proteínas viscerales en plasma: transferrina o prealbúmina. Se debe tener presente, sin embargo, que en UTI estos niveles pueden no ser indicativos de la respuesta a la alimentación y no se correlacionan con la evolución.
 5. Se requiere un monitoreo frecuente y estricto de fluidos y electrolitos, en particular potasio, fósforo, magnesio, calcio y zinc. Se deben mantener niveles dentro de los rangos considerados normales.
 6. Vitaminas y elementos en trazas.
 - No parece útil el monitoreo rutinario de estos elementos.
 - Se puede realizar el control en casos seleccionados en los cuales se presumen deficiencias específicas.
 7. Se deben realizar evaluaciones semanales de la función hepática con tests estándar de laboratorio.

COMPLICACIONES

Las complicaciones de la nutrición parenteral se relacionan con el catéter, con la homeostasis metabólica y con el riesgo incrementado de infecciones.

Complicaciones relacionadas con el catéter. Las complicaciones relacionadas con el catéter intravenoso pueden producirse en el momento de la inserción del mismo (neumotórax, hemotórax, punción de la arteria, punción de un nervio, quilotórax, embolismo gaseoso), o durante su permanencia (malposición, oclusión, ruptura, embolización, flebitis mecánica y trombosis). Las complicaciones más importantes se relacionan con el desarrollo de infección a partir del catéter.

Puede presentarse infección en el sitio de salida del catéter, en el reservorio implantado, o en el túnel del mismo. Además, la luz del catéter puede contaminarse o infectarse. La bacteriemia sistémica originada en el catéter es la complicación infecciosa más grave relacionada con el mismo.

La frecuencia de infección del catéter varía según el tipo de catéter, el sitio de inserción, los procedimientos y entrenamiento del personal encargado de la colocación, el estado del paciente y los materiales y protocolos de curación.

La solución de nutrición parenteral puede ser una fuente de colonización del catéter, de infección y bacteriemia sistémica. Si se sospecha que una solución de nutrición

parenteral es la fuente de contaminación, se debe suspender la infusión y realizarse un cultivo de la solución.

Complicaciones metabólicas. Las complicaciones metabólicas pueden surgir como consecuencia de un exceso o deficiencia de sustratos o por trastornos del metabolismo de la glucosa. La homeostasis metabólica puede ser difícil de lograr y mantener con la nutrición parenteral, en parte porque se altera la regulación hormonal del metabolismo y la captación de los nutrientes a partir del tracto gastrointestinal.

Una complicación importante de la alimentación parenteral es la hiperglucemia intensa y persistente, que puede concluir en un coma diabético hiperosmolar no cetogénico. La causa más frecuente de esta complicación es un excesivo aporte de glucosa, el cual puede ser prevenido. Se debe tener presente que en los pacientes sépticos o traumatizados, la tolerancia a la glucosa puede estar muy limitada.

Se ha demostrado que en la nutrición parenteral, la tasa máxima de infusión de dextrosa no deberá sobrepasar los 4 a 5 mg/kg/min. Las infusiones por encima de esta cantidad pueden exceder la tasa de metabolización, dando como resultado una hiperglucemia.

En presencia de hiperglucemia, se deberá recurrir al empleo de insulina exógena. La misma se podrá administrar por vía subcutánea, o adicionarse en la solución de nutrición. Se debe tener presente que en estas circunstancias se producirá un aprovechamiento celular del carbohidrato, por lo que también pasarán nutrientes y electrolitos al interior de las células. Esto puede precipitar ulteriores complicaciones metabólicas tales como hipokalemia e hipofosfatemia, pudiendo ser necesario suspender transitoriamente la infusión hasta corregir dicho trastorno.

La administración de excesiva cantidad de glucosa desvía el empleo oxidativo de la glucosa hacia la lipogénesis hepática. El aumento de la conversión de la glucosa a grasas determina una cantidad molar mayor de CO₂ producido por mol de O₂ consumido, con el consiguiente aumento en el cociente respiratorio. En pacientes con inadecuada reserva respiratoria, la glucosa puede inducir un aumento de la producción de CO₂ de tal magnitud que genere insuficiencia respiratoria. Este problema es particularmente serio en pacientes en asistencia respiratoria mecánica, en los cuales se puede producir una dependencia prolongada del respirador como consecuencia de este trastorno metabólico. En algunas instituciones, la infusión de nutrición parenteral se disminuye en un 50 a 75% del óptimo durante el procedimiento de retiro del respirador, para evitar esta complicación.

Los pacientes pueden desarrollar hipoglucemia como consecuencia de una suspensión brusca de la nutrición parenteral. La tasa de insulina deberá ajustarse según la tasa de infusión cuando la nutrición parenteral es cíclica, o se hace necesario suspenderla.

Se han descrito dos tipos de complicaciones metabólicas relacionadas con la infusión de emulsiones grasas: a) inmediatas o agudas, y b) crónicas o alejadas.

Dentro de las formas agudas se han identificado reacciones alérgicas, hiperlipemias, disnea, cianosis, somnolencia, eritema facial, cefaleas, vértigo, náuseas, vómitos, hipertermia, dolor torácico, trombocitopenia, hipercoagulabilidad y aumento transitorio de las enzimas hepáticas.

En las formas crónicas, secundarias a tratamientos

prolongados, se describen hepatomegalia, ictericia por colestasis centrolobulillar, esplenomegalia, trombocitopenia, leucopenia, aumento transitorio de las pruebas de función hepática, síndrome de sobrecarga y depósito de pigmento pardo en el tejido reticuloendotelial hepático.

Durante la nutrición parenteral se pueden producir múltiples trastornos hidroelectrolíticos: hiperpotasemia, hipopotasemia, hiperfosfatemia, hipofosfatemia, acidosis metabólica, hipomagnesemia (Ver Módulo de Trastornos endocrinometabólicos).

Complicaciones trombóticas. Con el empleo de nutrición parenteral durante períodos prolongados de tiempo se han descrito complicaciones trombóticas, que incluyen desde las venas periféricas hasta la vena cava superior, con

un síndrome oclusivo total o parcial. El diagnóstico se confirma por Ecodoppler o flebografía y se debe realizar heparinización sistémica para prevenir el tromboembolismo pulmonar. La hipercoagulabilidad de la sangre durante la nutrición parenteral se ha atribuido a un aumento de la actividad procoagulante de los monocitos.

ADDENDA

En el año 2003 se publicaron las guías propuestas por el *Canadian Critical Care Clinical Practice Guidelines Committee*, las cuales fueron resumidas y actualizadas en enero del año 2007, tal como se indica en la Tabla 122/6 (www.criticalcarenutrition.com).

Tabla 122/6.- Guías clínicas prácticas canadienses para nutrición en los pacientes críticos.

1	Nutrición enteral (NE) vs. nutrición parenteral (NP)	La NE en comparación con la NP resulta en mejor evolución en los pacientes críticos adultos?	Basado en un estudio de nivel I y 12 estudios de nivel II, cuando se considera soporte nutricional en pacientes críticos, es altamente recomendable utilizar NE con relación a NP
2	Aporte precoz versus aporte tardío de nutrientes	La NE precoz en comparación con la NE tardía resulta en mejor evolución en pacientes críticos adultos?	Basado en 11 estudios de nivel II, se recomienda la NE precoz (dentro de las 24-48 hs. luego de la admisión a UTI) en los pacientes críticos
3.1	Dosis de NE: Empleo de calorimetría indirecta vs. ecuación predictiva para la NE	El empleo de la calorimetría indirecta vs. una ecuación predictiva para determinar las necesidades energéticas resulta en mejor evolución en los pacientes críticos adultos?	Existen insuficientes datos para establecer una recomendación sobre el empleo de calorimetría indirecta vs. ecuaciones predictivas para determinar las necesidades energéticas para la nutrición enteral en los pacientes críticos
3.2	Dosis de NE: Obtener una dosis establecida de NE	El obtener una dosis preestablecida de NE resulta en mejor evolución en los pacientes críticos adultos?	Basado en 1 estudio de nivel II, cuando se inicia NE en pacientes con trauma encefálico, deben ser consideradas estrategias para optimizar el aporte de nutrientes (volumen determinado, determinación del volumen residual gástrico, aporte preferente en intestino delgado). En otros pacientes críticos, existen datos insuficientes para establecer una recomendación
4.1 (a)	Composición de la NE: Dietas inmunomoduladoras Dietas suplementadas con arginina y otros nutrientes selectos	En comparación con la nutrición enteral estándar, las dietas suplementadas con arginina y otros nutrientes seleccionados resultan en mejor evolución clínica en los pacientes críticos adultos?	Basado en 4 estudios de nivel I y 17 estudios de nivel II, no se recomienda el empleo de dietas suplementadas con arginina u otros nutrientes seleccionados en los pacientes críticos.
4.1 (b)	Composición de la NE: Dietas inmunomoduladoras Empleo de aceites de pescado	El empleo de NE con aporte de aceite de pescado, otros aceites o antioxidantes resulta en mejor evolución clínica en los pacientes críticos adultos?	En base a 1 estudio de nivel I y 2 estudios de nivel II, se recomienda el empleo de NE con aporte de aceites de pescado, otros aceites y antioxidantes en pacientes con SDRA
4.1 (c)	Composición de la NE: Dietas inmunomoduladoras: glutamina	En comparación con el cuidado estándar, la suplementación con glutamina en la NE resulta en mejor evolución clínica en los pacientes críticos adultos?	En base a 2 estudios de nivel I y 5 estudios de nivel II, el aporte enteral de glutamina debe ser considerado en quemados y traumatizados. Existen insuficientes datos para soportar el uso de rutina de la glutamina enteral en otros pacientes críticos
4.1 (d)	Composición de la NE: Ornitina cetoglutarato (OKG)	La suplementación de la nutrición enteral con OKG influencia la evolución de los pacientes críticos adultos?	Existen insuficientes datos para establecer una recomendación respecto al uso de OKG en pacientes quemados u otros pacientes críticos
4.2 (a)	Composición de la NE: CHO/FAT: Altas grasas, bajo CHO	Una fórmula enteral con alto contenido graso y bajo contenido de carbohidratos influencia la evolución de los pacientes críticos?	Existen insuficientes datos para establecer una recomendación respecto al empleo de fórmulas con alto contenido graso en los pacientes críticos

4.2 (b)	Composición de la NE: CHO/FAT: Bajas grasas, alto CHO	Una fórmula enteral con bajo contenido graso y alto contenido de carbohidratos influencia la evolución de los pacientes críticos?	Existen insuficientes datos para establecer una recomendación respecto al empleo de fórmulas con bajo contenido graso en los pacientes críticos
4.2 (c)	Composición de la NE: Altas proteínas vs. bajas proteínas	El empleo de fórmulas de NE con alto contenido proteico, en comparación con bajo contenido proteico, resulta en mejor evolución en los pacientes críticos adultos?	Existen insuficientes datos para establecer una recomendación respecto al empleo de dietas con alto contenido proteico en pacientes críticos
4.3	Composición de la NE: Proteínas/péptidos	El empleo de NE en base a péptidos, en comparación con fórmulas de proteínas completas, resulta en mejor evolución en los pacientes críticos adultos?	Basado en 4 estudios de nivel II, cuando se inicia la nutrición enteral, se recomienda el empleo de fórmulas proteicas completas (poliméricas) en los pacientes críticos
4.4	Composición de la NE: pH	La acidificación enteral (bajo pH) en comparación con la nutrición estándar resulta en mejor evolución de los pacientes críticos adultos?	Existen insuficientes datos para establecer una recomendación respecto al empleo de nutrición de bajo pH en los pacientes críticos
4.5	Composición de la NE: Fibras	La nutrición enteral con fibras, en comparación con la nutrición estándar, resulta en mejor evolución de los pacientes críticos adultos?	Existen insuficientes datos para soportar el empleo rutinario de fibras en las fórmulas de nutrición enteral en los pacientes críticos
5.1	Estrategias para optimizar el aporte y minimizar los riesgos de la NE: Protocolos de nutrición	El empleo de protocolos de nutrición resulta en mejor evolución en los pacientes críticos adultos?	Existen datos insuficientes de ensayos randomizados para recomendar el empleo de protocolos de nutrición en los pacientes críticos. Si se utiliza un protocolo, sobre la base de 1 estudio de nivel II, debe ser considerado como una estrategia un protocolo que incorpora prokinéticos (metaclopramida) al inicio y tolera un mayor residuo gástrico, para optimizar el aporte nutricional en los pacientes críticos
5.2	Estrategias para optimizar el aporte y minimizar los riesgos de la NE: Agentes de motilidad	En comparación con las prácticas estándar, el empleo rutinario de agentes de motilidad resulta en mejor evolución clínica en pacientes críticos adultos?	Sobre la base de una revisión sistemática y 2 estudios de nivel II, en los pacientes críticos que presentan intolerancia por alto residuo gástrico o vómitos, debe ser considerado el empleo de metoclopramida como agente de motilidad
5.3	Estrategias para optimizar el aporte y minimizar los riesgos de la NE: Nutrición en el intestino delgado	La nutrición enteral a través del yeyuno en comparación con la nutrición gástrica resulta en mejor evolución en los pacientes críticos adultos?	Sobre la base de 11 estudios de nivel II, la alimentación en el yeyuno en comparación con la nutrición gástrica puede asociarse con una reducción de la neumonía en los pacientes críticos. En unidades donde se puede obtener fácilmente el acceso al intestino, se recomienda el uso rutinario de la nutrición yeyunal. En unidades donde la obtención de este acceso tiene dificultades, se debe considerar la nutrición enteral en pacientes con alto riesgo de intolerancia a la NE (con tratamiento inotrópico, infusión continua de sedantes o agentes paralizantes, o pacientes con alto débito nasogástrico) o con alto riesgo de regurgitación y aspiración. Finalmente, en unidades donde no es posible el acceso intestinal, se debe considerar el aporte yeyunal en pacientes seleccionados que presentan en forma repetida alto residuo gástrico y no toleran cantidades adecuadas de NE en el estómago
5.4	Estrategias para optimizar el aporte y minimizar el riesgo de la NE: Posición corporal	La modificación en la posición corporal resulta en mejor evolución en los pacientes críticos adultos?	Sobre la base de 1 estudio de nivel I y 1 estudio de nivel II, se recomienda que los pacientes críticos reciban nutrición enteral con la cabeza elevada del lecho a 45°. Cuando esto no es posible, intentar elevar la cabeza del lecho tan pronto como sea posible

6.1	NE: Sistemas cerrados vs. sistemas abiertos	El empleo de sistemas cerrados de nutrición enteral resulta en mejor evolución cuando se comparan con sistemas abiertos en los pacientes críticos adultos?	Existen insuficientes datos para establecer recomendaciones sobre la administración de NE a través de sistemas abiertos o cerrados en los pacientes críticos
6.2	NE: Probióticos/Prebióticos/Simbióticos	La adición de Probióticos/Prebióticos/Simbióticos a la nutrición enteral resulta en mejor evolución en los pacientes críticos adultos?	Existen insuficientes datos para establecer una recomendación sobre el empleo de probióticos, prebióticos o simbióticos en los pacientes críticos
6.3	EN: Métodos continuos u otros para la administración	La administración continua de nutrición enteral en comparación con otros métodos de administración resulta en mejor evolución en los pacientes críticos adultos?	Existen insuficientes datos para establecer una recomendación sobre el empleo continuo vs. intermitente de administración en los pacientes críticos
6.4	EN: Gastrostomía vs. sonda nasogástrica	La administración enteral a través de una gastrostomía en comparación con sonda nasogástrica resulta en mejor evolución en los pacientes críticos adultos?	Existen insuficientes datos para establecer una recomendación sobre el empleo por gastrostomía o sonda nasogástrica en los pacientes críticos
7	NE en combinación con NP	El empleo de nutrición parenteral en combinación con nutrición enteral resulta en mejor evolución en los pacientes críticos adultos?	Sobre la base de 5 estudios de nivel II, en los pacientes críticos con nutrición enteral, no se recomienda iniciar al mismo tiempo nutrición parenteral. En los pacientes que no toleran una NE adecuada, existen datos insuficientes para establecer una recomendación sobre el aporte de NP. Se deben comparar los riesgos y beneficios de iniciar NP en pacientes que no toleran NE. Se recomienda no iniciar NP en los pacientes críticos hasta no haber agotado todas las estrategias para maximizar el aporte de NE.
8	NP: NP vs. cuidado estándar	En comparación con el cuidado estándar (fluidos IV, dieta oral, etc.) la NP resulta en mejor evolución en los pacientes críticos que presentan un aparato digestivo intacto?	Sobre la base de 5 estudios de nivel II, en los pacientes críticos con un tracto digestivo intacto, no se recomienda el empleo rutinario de NP
9.1	Composición de la NP: Ácidos grasos de cadena ramificada (BCAA)	La adición de BCAA a la nutrición parenteral influencia la evolución en los pacientes críticos adultos?	En los pacientes críticos que reciben NP, existen insuficientes datos para establecer recomendaciones relativas al empleo de BCAA.
9.2	Composición de la NP: Tipo de lípidos	El tipo de lípidos en la NP influencia la evolución en los pacientes críticos adultos?	Existen datos insuficientes para establecer recomendaciones sobre el tipo de lípidos a utilizar en los pacientes críticos que reciben NP
9.3	Composición de la NP: Zinc	El suplemento de zinc solo o en combinación con otros nutrientes resulta en mejor evolución en los pacientes críticos adultos?	Existen insuficientes datos para establecer una recomendación respecto a la suplementación con zinc en los pacientes críticos
9.4	Composición de la NP: Glutamina	La suplementación con glutamina de la nutrición parenteral influencia la evolución en los pacientes críticos adultos?	En base a 4 estudios de nivel I y 5 estudios de nivel II, cuando la NP es prescrita a pacientes críticos, la suplementación parenteral de glutamina, cuando está disponible, es recomendable. Existen datos insuficientes para generar recomendaciones para el aporte intravenoso de glutamina en pacientes críticos que reciben nutrición enteral.
10.1	Estrategias para optimizar beneficios y minimizar riesgos de NP: Dosis de NP	La dosis de nutrición parenteral influencia la evolución en los pacientes críticos adultos?	En base a 4 estudios de nivel II, en los pacientes críticos que no están malnutridos y toleran cierta NE, o cuando la nutrición parenteral es indicada por corto tiempo, se debe considerar NP de baja dosis. Existen insuficientes datos para establecer recomendaciones respecto al uso de dosis bajas de NP en los siguientes pacientes: aquellos que requieren NP por largo tiempo (>10 días), pacientes críticos obesos, y pacientes críticos malnutridos.

10.2	Estrategias para optimizar beneficios y minimizar riesgos de la NP: Uso de lípidos	La administración de lípidos en la nutrición parenteral influencia la evolución en los pacientes críticos adultos?	En base a 2 estudios de nivel II, en los pacientes críticos que no están malnutridos, toleran cierta NE, o cuando la NP es indicada por corto tiempo, no se recomienda la administración de lípidos. Existen insuficientes datos para establecer una recomendación respecto al empleo de lípidos en pacientes críticos que están malnutridos o que requieren NP por largo tiempo
10.3	Estrategias para optimizar beneficios y minimizar riesgo sen la NP: Modo de aporte de lípidos	El modo de aporte de lípidos influencia la evolución en los pacientes críticos adultos?	Existen insuficientes datos para establecer una recomendación sobre el modo de aporte de lípidos en pacientes críticos que se encuentran recibiendo NP
10.4	Estrategias para optimizar beneficios y minimizar riesgos en la NP: Terapia insulínica intensiva	El control estricto de la glucemia resulta en mejor evolución en los pacientes críticos adultos?	Sobre la base de 3 estudios de nivel II, en los pacientes críticos quirúrgicos que reciben soporte nutricional, debe ser considerada la terapéutica insulínica intensiva para obtener un control estricto de la glucosa entre 4,4 y 6,6 mmol/L. En los demás pacientes críticos, se recomienda evitar la hiperglucemia (glucosa en sangre >10 mmol/L) minimizando el aporte de dextrosa y utilizando insulina cuando sea necesario
11.1	Nutrientes suplementarios: antioxidantes, vitaminas y elementos en traza	La adición de antioxidantes combinados con vitaminas y elementos en traza resulta en mejor evolución en los pacientes críticos adultos?	Sobre la base de 3 estudios de nivel I y 10 estudios de nivel II, el uso de vitaminas y elementos en traza debe ser considerado en los pacientes críticos
11.2	Nutrientes antioxidantes suplementarios: Selenio parenteral	La suplementación parenteral con selenio (solo o en combinación con otros antioxidantes) resulta en mejor evolución en los pacientes críticos adultos?	Sobre la base de 1 estudio de nivel I y 7 estudios de nivel II, debe ser considerado el uso IV/NP de selenio solo o en combinación con otros antioxidantes en los pacientes críticos.

BIBLIOGRAFÍA

- A.S.P.E.N. Board of Directors: Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *J Parent and Ent Nutr* 26:Suppl 1: 1-2002
- Cerra F, Rios Benitez M., Blackburn G.: Applied nutrition in ICU patients. A consensus statement of the American College of Chest Physicians. *Chest* 111:769-1997
- Dhaliwal R., Jurewitsch B., Harrietha D.: Combination enteral and parenteral nutrition in critically ill patients: harmful or beneficial? A systematic review of the evidence. *Intensive Care Med* 30:1666-2004
- Detsky A., Baker J., O'Rourke K.: Perioperative parenteral nutrition: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 107:195-1987
- Driscoll D., Blackburn G.: Total parenteral nutrition 1990. A review of its current status in hospitalised patients, and the need for patient-specific feeding. *Drugs* 40:346-1990
- Drumi W., Fischer M., Ratheiser K.: Use of intravenous lipids in critically ill patients with sepsis without and with hepatic failure. *J Parent and Ent Nutr* 22:217-1998
- Dudrick S., Wilmore D., Vars H.: Long-term total parenteral nutrition with growth, development, and positive nitrogen balance. *Surgery* 64:134-1968
- FELANPE Comité Educativo: *Terapia Nutricional Total*. Santa Fé de Bogotá, 1997
- Forbes A.: Parenteral nutrition: new advances and observations. *Curr Opin Gastroenterol* 20:114-2004
- Forbes A.: Parenteral nutrition. *Curr Opin Gastroenterol* 22:160-2006
- Griffiths R.: Is parenteral nutrition really that risky in the intensive care unit? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 7:175-2004
- Guenst J., Nelson L.: Predictors of total parenteral nutrition induced lipogenesis. *Chest* 105:553-1994
- Hiele M.: Perioperative nutritional support. *Acta Clin Belgica* 52320-1997
- International glutamine symposium. *J Parenter Enteral Nutr* 14(Suppl)139S-1990
- Kaminski M., Haase T.: Role of albumin in total parenteral solutions. *Probl in General Surgery* 8:49-1991
- Klein S., Kinney J., Jeejeebhoy K.: Nutrition support in clinical practice: review of published data and recommendations for future research directions. *J Parent and Ent Nutr* 21:133-1997
- Macfie J., Nordenstrom J.: Full circle in parenteral nutrition. *Clinical Nutrition* 11:237-1992
- Ochoa J., Caba D.: Advances in surgical nutrition. *Surg Clin N Am* 86:1483-2006
- Orr M., Ryder M.: Vascular access devices: perspectives on designs, complications and management. *Nutr Clin Pract* 8:145-1993
- Richet H., Hubert B., Nitemberg G.: Prospective multicenter study of vascular catheter related complications and risk factors for positive central catheter cultures in ICU patients. *J Clin Microbiol* 28:2520-1990
- Schloerb P., Henning J.: Patterns and problems of adult total parenteral nutrition use in US Academic medical centers. *Arch Surg* 133:7-1998
- Simpson F., Doig G.: Parenteral vs. enteral nutrition in the critically ill patient: a meta-analysis of trials using the intention to treat principle. *Intensive Care Med* 31:12-2005
- Varga P., Griffiths R., Chioloro R.: Is parenteral nutrition guilty? *Intensive Care Med* 29:1861-2003
- Ward B.: Parenteral nutrition. *Curr Opin Gastroent* 8:296-1992
- Zanello M., Di Mauro L., Vincenzi M.: Therapeutic effects of artificial nutrition in intensive care patients: new insights. *Curr Anaesth & Crit Care* 17:375-2006

CAPÍTULO 123

Soporte nutricional en situaciones especiales

DRES. GLENN HERNÁNDEZ POBLET Y ALEJANDRO BRUHN

SOPORTE NUTRICIONAL Y METABÓLICO EN LA RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA, EL TRAUMA Y LA SEPSIS

Introducción

Las alteraciones metabólicas que acompañan al Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), incluyendo a la sepsis y al politrauma (Tabla 123/1), son factores determinantes para que el empleo de un esquema nutricional convencional sea de poca o nula utilidad, ya que por un lado contribuirá a incrementar las complicaciones metabólicas y, por otro, no ayudará a alcanzar las metas requeridas. Por lo tanto, en estas circunstancias es necesario rediseñar el aporte de nutrientes, tomando en consideración tanto el estado nutricional previo como el nivel de estrés metabólico y la presencia o no de complicaciones y de disfunción orgánica múltiple (SDOM).

El aporte de calorías y proteínas a los pacientes críticos hipercatabólicos no consigue detener la destrucción proteica, pero sí permite incrementar la síntesis de proteínas esenciales para la defensa y reparación de los tejidos injuriados. Este constituye el motivo fundamental por el cual una asistencia nutricional adecuada permite disminuir la morbimortalidad y acortar la recuperación en los pacientes críticamente enfermos.

En general, cuando se programa el soporte nutricional y metabólico de un paciente con trauma, sepsis/SRIS deben tenerse presente una serie de consideraciones previas que se indican en la Tabla 123/2. Además deben tenerse presentes en tal plan las metas generales del soporte nutricional y metabólico que se describen en los capítulos precedentes.

Durante la fase *ebb* del estrés metabólico en respuesta al trauma, en la cual existe una disminución tanto del consumo de oxígeno (O_2) como del gasto energético, la terapia deberá estar dirigida a restaurar el transporte y el consumo de O_2 ; para lo cual es necesario efectuar una adecuada reanimación mediante reposición de fluidos, uso de drogas vasoactivas, oxigenación, etc. El apoyo nutricional en esta etapa deberá ser mínimo. La administración de 600 a 900 calorías en forma de solución gluco-

sada puede ser suficiente; un mayor aporte de nutrientes puede ser inapropiado, ya que la capacidad del organismo para utilizar substratos exógenos está muy limitada.

Estimación de requerimientos energéticos y del grado de hipercatabolismo

La estimación del gasto energético en pacientes críticos mediante la ecuación de Harris-Benedict corregida, llevada durante muchos años a un aporte calórico en exceso de las necesidades, lo que se asocia con una serie de efectos indeseables, incluyendo el aumento de la producción de CO_2 y de la ventilación minuto, la excesiva formación de grasa y su depósito a nivel del hígado, el aumento del consumo de O_2 , estimulación del sistema neuroendocrino y de la respuesta inflamatoria, retención de agua, etcétera.

Cuando no es posible medir el gasto energético real mediante calorimetría indirecta, se puede efectuar una aproximación del aporte calórico: 20-30 kcal/kg/día en pacientes con injuria y/o sepsis severa o SDOM, 30-35 kcal/kg/día en pacientes con injuria moderada o con pocas alteraciones metabólicas y 40 kcal/kg/día si la injuria es leve y el paciente precisa de repleción nutricional.

Al momento de comenzar la nutrición, se debe aportar un tercio de las calorías estimadas y, de acuerdo a la tolerancia, se irá incrementando progresivamente el aporte calórico hasta completar los requerimientos energéticos en 48-72 horas.

En un estudio metabólico muy detallado, Uehara y col. comprobaron que en sepsis y trauma el gasto energético total de los pacientes críticos aumenta de 25 a 31 kcal/kg/día en la primera semana a 47 a 59 kcal/kg/día en la segunda semana. La relación entre el gasto energético total con respecto al gasto energético en reposo aumenta en la medida en que los pacientes están más despiertos y físicamente activos.

La medición del nitrógeno ureico urinario (NUU) es de gran utilidad para estimar el grado de hipercatabolismo. La medición del balance nitrogenado (BN) es una buena aproximación para evaluar el apoyo nutricional de los pacientes críticos. El cálculo del BN se realiza a través de la siguiente fórmula: $BN = \text{Nitrógeno aportado} - (\text{Nitrógeno urinario total (NUT) excretado en 24 horas} + \text{pérdidas extrarrenales de nitrógeno})$, todo expresado en gramos. Para convertir gramos de proteínas en gramos de nitrógeno, se dividen los gramos de proteínas por 6,25. Con fines prácticos se puede estimar el NUT como el $NUU + 2$. El nitrógeno extrarrenal es variable pero podría situarse en alrededor de 2 a 3 g/día. Cuando existe falla renal, se debe sumar al NUT la cantidad de urea.

La albúmina es un buen indicador del estado nutricional en pacientes desnutridos sin estrés metabólico; pero

Tabla 123/1.- Alteraciones metabólicas mayores en la sepsis y sus mediadores neuroendocrinos.

Metabolismo energético	Metabolismo glúcido	Metabolismo lipídico	Metabolismo proteico
Cambios			
Aumento del gasto energético	Aumento de la producción de glucosa Aumento de la gluconeogénesis Aumento de la producción de lactato Hiperglucemia Resistencia insulínica	Aumento de la lipólisis Aumento de la oxidación lipídica	Aumento de la proteólisis Degradación proteica Síntesis de proteínas de fase aguda
Mediadores principales			
Fiebre, pirógenos Epinefrina, citoquinas	Cortisol, glucagon, epinefrina, citoquinas	Cortisol, epinefrina, hormona de crecimiento	Cortisol, citoquinas

Tabla 123/2. Consideraciones para un plan nutricional óptimo en trauma, sepsis/SRIS

Causa y severidad del SRIS
Estado nutricional previo
Estado nutricional actual con énfasis en la tasa metabólica y las pérdidas
Estado de las funciones orgánicas
Duración estimada del suplemento nutricional
Disponibilidad y función del tracto gastrointestinal para nutrición enteral
Función inmune actual
Posibilidad de interacciones con fármacos o alergia
Estado del equilibrio hidroelectrolítico y ácido base y del volumen extracelular

en los pacientes críticos, si bien constituye un buen índice pronóstico, no tiene validez como indicador nutricional, ni tampoco permite evaluar la respuesta a la asistencia nutricional mientras el SRIS esté activo. Esto se debe fundamentalmente a la reorientación de la síntesis hepática de proteínas, favoreciendo la de proteínas de fase aguda y también a otros factores que incluyen la pérdida transcapilar de albúmina y las rápidas variaciones del volumen plasmático.

El aporte nutricional

Carbohidratos. La glucosa es el sustrato preferencial de varios tejidos vitales como cerebro, sistema inmune y también de los tejidos injuriados. La producción basal de glucosa endógena es de aproximadamente 250 g/día en voluntarios sanos. La infusión de glucosa en dosis que no excedan estos niveles producirá una reducción de la producción endógena de glucosa y un ahorro significativo de nitrógeno. Sin embargo, la infusión de glucosa a una tasa entre 4-8 mg/kg/min a pacientes sépticos produce sólo discretos cambios en el porcentaje de glucosa oxidada, en la capacidad de frenar la neoglucogénesis y en la capacidad de ahorrar proteínas. Por otra parte, la infusión de grandes cantidades de glucosa lleva el cociente respiratorio a valores superiores a 1, indicando que el aporte extra no está siendo oxidado, sino convirtiéndose en grasa. Por las razones anteriores, la recomendación en pacientes estresados es no sobrepasar los 4-5 mg/kg/min de glucosa. Este aporte debe constituir aproximadamente el 50% de las calorías totales aportadas y el 60% de las calorías no proteicas. Cada gramo de glucosa dihidra aporta 3,4 kcal.

Lípidos. De acuerdo con Carpentier, los compuestos grasos en la nutrición artificial deben reunir los siguientes criterios: deben servir como sustrato energético, proveer ácidos grasos esenciales y vitaminas liposolubles, participar en la composición y estructura de las membranas celulares en relación con su fluidez y la actividad de receptores, servir a la síntesis de reguladores eicosanoides, y regular la expresión de genes involucrados en las vías metabólicas de la lipogénesis y de la glicolisis, genes de respuesta rápida, y genes de mediadores de la respuesta inflamatoria, tales como el factor nuclear κ B. Un compuesto lipídico ideal al menos debe reunir los dos primeros criterios y también debe tener la menor capacidad inmunosupresora y antiinflamatoria.

Debido a que el hombre está capacitado para oxidar las grasas exógenas, su administración constituye un buen aporte nutricional. Bajo condiciones de estrés moderado, la glucosa y las grasas tienen efectos comparables sobre

el balance nitrogenado.

Los triglicéridos de cadena larga (TCL) (16-20 átomos de carbono), previo a su β oxidación en la mitocondria, requieren de la carnitina para ingresar al interior de aquélla. Por el contrario, los triglicéridos de cadena mediana (TCM) (6-12 átomos de carbono) son rápidamente hidrolizados y oxidados a ácidos grasos y cetonas, los cuales pueden ser fácilmente utilizados. Los TCM casi no se almacenan y para su metabolización no requieren de carnitina. Además no promueven la síntesis de prostaglandinas. Los pacientes desnutridos tienen dificultades para metabolizar los TCL, ya que se encuentran depletados de carnitina.

Menos del 10% de los TCL se oxida inmediatamente, mientras que el resto se almacena como grasas neutras. Autopsias practicadas a pacientes a los cuales se les han administrado TCL, muestran depósitos de grasa en riñones, hígado y corazón. Los TCL pueden además saturar al sistema retículo-endotelial, deprimir el sistema inmune e interferir con la función de los polimorfonucleares, asociándose de esta forma a un mayor número de infecciones. También pueden promover la síntesis de prostaglandinas e inducir hipoxemia. La administración de lípidos intravenosos a pacientes con Síndrome de dificultad respiratoria aguda puede aumentar el *shunt* intrapulmonar, lo que está influenciado por la velocidad de infusión. Esto se debería a una disminución de la vasoconstricción hipóxica mediada por prostaglandinas.

Cuando se asocian TCM con TCL se obtiene una mejor utilización de los mismos, ya que se aprovechan las ventajas de los TCM y se previene el déficit de ácidos grasos esenciales (ácido linoleico) que sólo están presentes en los TCL.

Las emulsiones lipídicas actuales son ricas en ácidos grasos omega 6 (75% de ácido linoleico), lo que puede llevar a inmunosupresión y a la producción de citoquinas por parte de los macrófagos. La adición de ácidos grasos ω -3 podría mejorar la respuesta inmune y disminuir la producción de factores proinflamatorios.

Para planificar una nutrición adecuada, el aporte de lípidos debe constituir del 25 al 30% de las calorías totales y del 30 al 40% de las calorías no proteicas; la dosis total no debe ser superior a 1,5 g/kg/día. Cuando los lípidos son administrados con el propósito de prevenir el déficit de ácidos grasos esenciales, debería al menos aportarse un 3% de las calorías totales en forma de grasas. Los lípidos se infunden en soluciones al 10 o 20%, y debido a su baja osmolaridad pueden ser administrados a través de una vena periférica. Cada gramo de lípidos aporta 9 kcal.

Proteínas. Como ya ha sido señalado, el paciente en condición crítica, debido a su elevado hipermetabolismo, tiene un alto requerimiento de proteínas. La mayoría de los pacientes sin compromiso de la función hepática y renal requiere de 1,5 a 2 g/kg/día, lo que representa un 15 a 17% de las calorías totales. Ingresos mayores no mejoran el balance nitrogenado y se asocian con un aumento de la proteólisis y de la ureagénesis. Para obtener una buena utilización de las proteínas es necesario, además, mantener una adecuada relación entre los gramos de nitrógeno y calorías no proteicas aportadas. El paciente severamente estresado requiere de una relación de 1:80 a 1:100, y cuando el SRIS va declinando, esta relación puede incrementarse progresivamente.

Modificando el contenido de los aminoácidos con-

vencionales sería posible obtener algunos beneficios adicionales en los pacientes sometidos a estrés metabólico. El uso de soluciones ricas en aminoácidos ramificados (BCAA) (45% contra 22% de las soluciones estándar) permitiría una mejor retención nitrogenada, una mayor síntesis proteica y una menor producción de urea que con los convencionales. Esto no ha sido comprobado a nivel clínico.

La L-arginina es un aminoácido semiesencial en condiciones fisiológicas normales, pero se ha postulado que se convierte en esencial durante las condiciones catabólicas, tales como la sepsis. La L-arginina se ha introducido en dosis elevadas en ciertas dietas inmunomoduladoras, pero los resultados no han sido coincidentes, al punto que en el momento actual no se recomienda su empleo en dosis por encima de las prácticas dietéticas estándar.

La glutamina no es considerado un aminoácido esencial, sin embargo, en el paciente estresado se comporta como tal, ya que en esta situación se encuentra aumentada su oxidación, al igual que su utilización por células intestinales y del sistema inmune, y además existe una disminución de su concentración tanto en el plasma como en el músculo. La glutamina actúa como precursor de la síntesis proteica e inhibe la degradación de proteínas, sirve como transportador de nitrógeno entre diferentes tejidos, participa de la regulación del equilibrio ácido-básico, y constituye un importante sustrato metabólico para el enterocito y células del sistema inmune. La evidencia reciente que la glutamina puede inducir las proteínas de shock de calor es otro efecto beneficioso de este aminoácido. En situaciones de hipermetabolismo e hipercatabolismo existe una disminución de la glutamina. Se ha demostrado, además, que existe una correlación directa entre el contenido de glutamina muscular y la tasa de síntesis proteica a ese nivel. La administración exógena de glutamina sólo ha demostrado tener un efecto anabólico cuando se administra a animales con catabolismo severo y a dosis elevadas. En pacientes con estrés crónico y desnutrición, Mechanick y Brett recomiendan un aporte adicional de glutamina de 0,3 g/kg/día por vía enteral, con control de la amoniemia y de la urea plasmática.

En un capítulo individual se analizan aspectos relacionados con el aporte de dietas inmunomoduladoras con distintas combinaciones de ácidos grasos ω -3, RNA, arginina o glutamina, al igual que los resultados del aporte parenteral de dipéptidos de glutamina.

Electrolitos, vitaminas y minerales. El aporte de electrolitos en la nutrición parenteral debe incluir sodio, potasio, calcio, fósforo y magnesio. Debido a que las necesidades de estos elementos en el paciente crítico son muy variables, su administración siempre debe considerar los niveles plasmáticos, las pérdidas por orina y otros fluidos, así como la existencia de un déficit o exceso previo. Los requerimientos de vitaminas y minerales en el paciente crítico con SRIS o sepsis son variables y aun poco conocidos.

En una revisión sistemática de la literatura realizada por Heyland y col., evaluando 11 ensayos con 886 pacientes, comprobaron una reducción estadísticamente significativa de la mortalidad asociada con la provisión de antioxidantes, en particular selenio. Estos elementos en traza no se asociaron con una reducción de las complicaciones infecciosas, sugiriendo que el efecto sobre la mortalidad fue mediado por otros mecanismos, probablemente relacionadas con la mejoría de la función orgánica. Es importante destacar que ninguno de los ensayos utili-

zando micronutrientes comprobó la existencia de efectos colaterales de estos productos, por lo que su administración se considera segura. La dosis de selenio utilizada en los ensayos con efectos beneficiosos sobre la mortalidad fue 5-20 veces mayor que la recomendada para la alimentación parenteral (300-1.000 μ g por día).

Las consecuencias clínicas y bioquímicas de la sobrenutrición en la sepsis se muestran en la Tabla 123/3.

En el año 2004, el *EAST Practice Management Guidelines Work Group* (Jacobs y col.) propuso un algoritmo para el tratamiento nutricional de los pacientes traumatizados (Fig. 123/1).

SOPORTE NUTRICIONAL EN LA INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

La insuficiencia renal aguda (IRA) es una complicación frecuente en los pacientes críticos, y se asocia con una alta mortalidad. A pesar de los avances en la terapia diálitica y cuidado intensivo, no se ha podido mejorar el pronóstico de esta condición. De allí que, en el último tiempo, se haya centrado la atención en mecanismos alternativos que pudieran incidir en el curso natural de la enfermedad. Uno de estos mecanismos sería el proceso catabólico y la desnutrición secundaria que normalmente se asocian a la IRA.

Está bien establecido que la IRA produce alteraciones metabólicas significativas. Los cambios metabólicos más profundos que ocurren inmediatamente después del desarrollo de la IRA incluyen acidosis metabólica, azotemia, uremia, desequilibrios electrolíticos y alteración de la glucemia. Estos cambios probablemente resultan del aumento de la producción y la disminución del *clearance* de productos metabólicos de desecho, acción de las citoquinas, proteasas y hormonas catabólicas circulantes, alteración del transporte de oxígeno y nutrientes, y probablemente insuficiente aporte de nutrientes. Aunque no se ha publicado ningún estudio prospectivo que documente los beneficios en términos de sobrevida del soporte nutricional en pacientes con IRA, se admite que la alimentación puede ayudar a restaurar y mantener el balance metabólico de esos pacientes. En adición, como muchos pacientes con IRA tienen otras condiciones coexistentes que son catabólicas (trauma, sepsis, quemaduras) y la presencia de malnutrición contribuye en estos casos a disminuir la sobrevida, es una práctica clínica aceptada iniciar un régimen de soporte nutricional en forma precoz

Tabla 123/3. Consecuencias de la sobrenutrición en la sepsis/SRIS

- Hipertrigliceridemia
- Hiperglucemia
— hiperosmolaridad
— diuresis osmótica y deshidratación
- Complicaciones respiratorias
— mayor producción de CO ₂
— aumento de la ventilación minuto
— soporte ventilatorio prolongado
- Disfunción hepática
— colestasis
— esteatosis
— hepatomegalia
- Azotemia
- Alteraciones de la función inmune

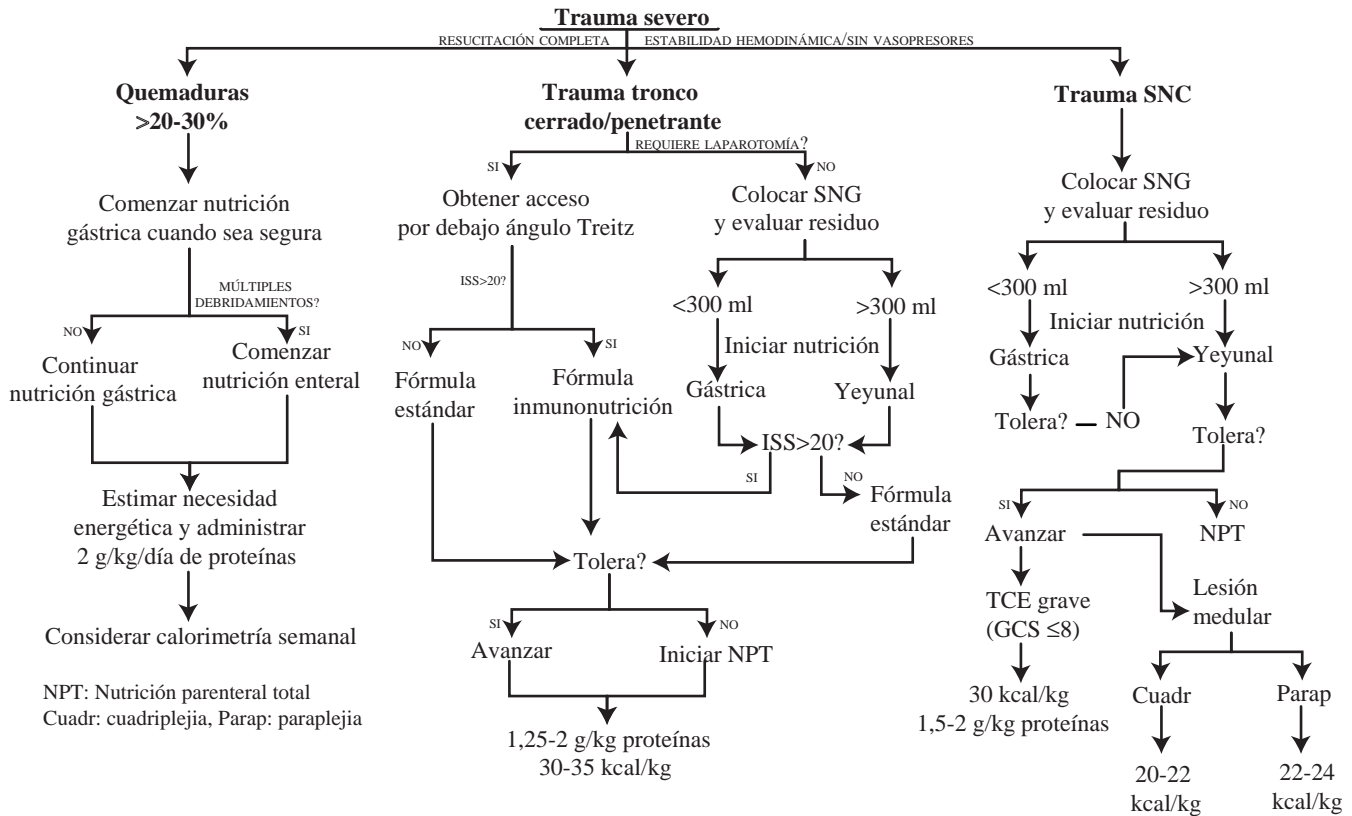


Fig. 123/1.- Algoritmo para el soporte nutricional de pacientes traumatizados.

en estos casos, siempre que se pueda controlar adecuadamente el progreso del mismo y las posibles complicaciones asociadas con su empleo.

El manejo nutricional de estos enfermos plantea el desafío de controlar el hipermetabolismo y catabolismo, manteniendo una restricción en el aporte de volumen y proteínas. Las alteraciones metabólicas que se presentan son consecuencia de la injuria de base, por un lado, y de la IRA, por otro.

Gasto y requerimientos energéticos y proteicos

Los requerimientos calóricos óptimos para pacientes con IRA continúan siendo controvertidos. Aunque la IRA generalmente se acompaña de un proceso catabólico, la IRA *per se* no parece aumentar en forma significativa el gasto energético. Un estudio reciente de Scheinkestel y col. en pacientes críticos que requirieron terapias continuas de depuración renal (CRRT), no demostró ninguna correlación entre el gasto energético medido y la severidad de la enfermedad, evaluada por el APACHE II. Un aporte calórico diario de 25-35 kcal/kg se considera adecuado. Sin embargo, es importante recordar que el requerimiento energético en estos pacientes puede estar afectado por condiciones coexistentes, como fiebre y sepsis, y por el tratamiento: administración de sedantes y drogas paralizantes. Como el riesgo de sobrenutrición puede superar los beneficios del soporte nutricional, se recomienda que el aporte energético total en pacientes críticos con IRA sea iniciado en forma conservadora y sea individualizado, evitando siempre la administración de un exceso de calorías.

La proteólisis es evidente en pacientes con IRA, especialmente si están graves. El proceso es causado fundamentalmente por un aumento en las citoquinas proinflamatorias circulantes, hormonas y otras proteasas en

la sangre. El aporte diario recomendado de proteínas en pacientes con IRA varía de 0,55 a 1,8 g/día, dependiendo de la presencia de factores de riesgo coexistentes, tales como severa malnutrición calórico proteica, la magnitud del estado catabólico, y si el paciente recibe hemodiálisis o diálisis peritoneal continua. Como el proceso de diálisis puede remover aminoácidos y proteínas intactas, los pacientes con regímenes dialíticos más intensos requieren un aporte mayor de proteínas. En pacientes en tratamiento con técnicas de depuración dialítica continuas puede ser necesario un aporte adecuado de proteínas y otros elementos nutricionales. Varios grupos de investigadores han evaluado recientemente las pérdidas de nitrógeno y el balance proteico en pacientes adultos que reciben CRRT. Los resultados de Bellomo y col. han sido confirmados por otros estudios, comprobando que la provisión de un aporte diario de proteínas de 2,5 g/kg parece promover un balance nitrogenado positivo.

Terapias de sustitución renal y su efecto catabólico

Existen métodos de depuración continuos e intermitentes que pueden reemplazar las distintas funciones del riñón. En general, los métodos continuos se reservan para pacientes hemodinámicamente inestables.

Se ha observado que la hemodiálisis convencional constituye un evento catabólico *per se*. Este catabolismo es consecuencia de una menor síntesis mas que de degradación proteica. Un paciente sometido a hemodiálisis, que se mantiene en ayunas desde la noche previa, y que se dializa con una solución libre de glucosa, puede llegar a perder hasta 13 g de proteínas por diálisis, disminuyendo los niveles plasmáticos de aminoácidos y la glucemia. Si se mantiene a estos pacientes con infusiones de glucosa y aminoácidos durante la diálisis, se evita la disminución de los niveles plasmáticos de ambos nutrientes.

El uso de los métodos continuos resulta en pérdidas proteicas significativamente menores respecto a la hemodiálisis convencional.

Soporte nutricional

Uno de los conceptos más aceptados es la necesidad de proveer calorías en cantidades suficientes para evitar un catabolismo excesivo. Los cálculos de requerimiento energético antes mencionados pueden servir de guía para el aporte calórico. Este aporte debe darse en forma de lípidos (30 a 40%) y de hidratos de carbono (20 a 50%). Los pacientes con IRA frecuentemente se encuentran hiperglucémicos debido a un aumento de la neogluco-génesis hepática y de la resistencia insulínica. Además, existe un defecto a nivel del catabolismo lipídico, que se traduce en eliminación prolongada de las infusiones de emulsiones lipídicas.

El aporte de proteínas debe guiarse de acuerdo con las pérdidas proteicas y con el balance nitrogenado. Los requerimientos proteicos durante la IRA dependen de la patología de base, del grado de catabolismo y de la necesidad de diálisis. Las pérdidas proteicas pueden estimarse a partir del cálculo de la producción de nitrógeno ureico:

- Si es menor de 5 g/día y el paciente no se encuentra con soporte dialítico ni presenta una desnutrición marcada, se recomienda aportar 0,6 g/kg/día de proteínas en forma de aminoácidos. Esto constituye una carga de nitrógeno relativamente escasa que podría permitir no llegar a terapia dialítica. Sin embargo, este régimen no debiera prolongarse más allá de dos semanas.
- Si existe una producción de nitrógeno ureico moderada (5 a 10 g/día), deben aportarse 0,8 a 1,2 g/kg/día de aminoácidos, tanto esenciales como no esenciales.
- En aquellos pacientes con alta generación de nitrógeno ureico (> 10 g/día), se debe intentar aportar 1,2 a 1,5 g/kg/día como forma de controlar el proceso catabólico. Frecuentemente se trata de pacientes que cursan injurias severas. En estos pacientes, es altamente recomendable medir el balance nitrogenado, ya que el régimen de soporte nutricional debe estar relacionado con las necesidades en un intento de obtener un balance nitrogenado positivo.

Las fórmulas basadas sólo en aminoácidos esenciales tienen el riesgo de producir hiperamonemia, ya que se requiere de los aminoácidos no esenciales para la detoxificación del amonio. De allí que no se recomienda usarlas por períodos prolongados. En general, debieran restringirse a aquellas situaciones en las cuales no sea posible acceder a diálisis. También se ha sugerido el uso preferente de aminoácidos de cadena ramificada en aquellos pacientes sépticos que cursan con IRA; sin embargo, ello no ha demostrado beneficios en los ensayos clínicos desarrollados al respecto. Por ahora, lo más prudente parece ser el uso de fórmulas en que se combinen aminoácidos esenciales con no esenciales.

Respecto a los requerimientos de vitaminas y minerales, no existen estudios específicos en pacientes que cursan con IRA y las recomendaciones derivan de los estudios en insuficiencia renal crónica. Debe evitarse administrar vitamina A. La vitamina D debe evaluarse de acuerdo a los niveles plasmáticos y la calcemia. La vitamina K debe administrarse en forma rutinaria en aquellos pacientes que se encuentran recibiendo nutrición parenteral. El hierro también resulta necesario en cualquier paciente con falla renal, sin embargo su uso en pacientes sépticos debe evitarse.

Los electrolitos deben ajustarse de acuerdo a los niveles plasmáticos en forma periódica. Es frecuente que se requiera restringir el aporte de potasio, fósforo y magnesio.

Formulaciones enterales y parenterales

Existen diversas formulaciones tanto enterales como parenterales diseñadas específicamente para pacientes con falla renal. Unas, caracterizadas por uso exclusivo de aminoácidos esenciales; otras, por restricción de proteínas, potasio, fósforo y algunas vitaminas. Todas estas formulaciones están calóricamente concentradas para evitar la sobrecarga de volumen. La relación de calorías no proteicas y nitrógeno varía según si el paciente se encuentra en tratamiento dialítico o no. En etapa pre-diálisis, pueden aplicarse relaciones de 400:1, mientras que en pacientes sometidos a diálisis sería más recomendable una relación cercana a 150:1.

El criterio para elegir la vía de administración de los nutrientes utiliza los mismos conceptos que para cualquier paciente crítico. La vía enteral tiene múltiples ventajas, entre las cuales destaca una disminución de la respuesta catabólica.

SOPORTE NUTRICIONAL EN LA INJURIA CEREBRAL AGUDA (ICA)

Se deben tener en cuenta diversas consideraciones teóricas para formular un buen plan de soporte metabólico-nutricional en pacientes con ICA aislada. Dentro de estas consideraciones, están las peculiares características del hipermetabolismo e hipercatabolismo, el rol negativo de la hiperglucemia y de las alteraciones del sistema inmune o de la función gastrointestinal, que se observan después de una injuria cerebral aguda grave. No se conoce el impacto de nutrientes específicos sobre la evolución del daño cerebral después de un traumatismo encefalocraneano o de una isquemia global o focal severa, siendo éste un tema de futuros estudios.

Respuesta metabólica a la ICA

Se ha demostrado que los niveles de hormonas catabólicas, incluyendo cortisol, epinefrina, norepinefrina y glucagon aumentan notablemente después de una injuria cerebral aguda. El aumento sería proporcional a la severidad de la injuria y en el caso de la norepinefrina, podría llegar hasta siete veces el valor normal. También se ha comprobado un aumento de los niveles de citoquinas tales como TNF α , IL-1 e IL-6 en el plasma y los ventrículos cerebrales.

El centro del control metabólico es dañado por la injuria primaria, y la respuesta sistémica es más intensa y prolongada que en otro tipo de injurias. Todo ello ocasiona un hipercatabolismo intenso que resulta en neogluco-génesis, movilización de aminoácidos desde el músculo esquelético, aumento de la excreción de nitrógeno urinario y pérdida acelerada de peso.

Estudios con calorimetría indirecta han mostrado claros aumentos del gasto energético basal (GEB) en pacientes con ICA, alcanzando niveles entre 128 y 170%. En general, dichos estudios se han efectuado en pacientes no sedados con barbitúricos, no relajados, ni en muerte cerebral. Se puede observar variaciones que a veces corresponden a la actividad muscular y a diferentes terapias nutricionales y metabólicas.

Un interesante estudio sobre los potenciales efectos de la terapia en el hipermetabolismo fue efectuado por Bruder. El estudio se llevó a cabo en dos fases. En la

fase 1, que era hasta cuatro días posinjurias, los pacientes estuvieron sedados, en ventilación mecánica, recibieron nutrición parenteral (NPTC) y mostraron un gasto energético medido (GEM) de 104% sobre lo predicho. En la segunda fase, que se efectuó 18 días después de la injuria, los pacientes no estaban sedados, ventilaban espontáneamente por traqueotomía, recibían NPTC o nutrición enteral (NE) y mostraron un GEM de 130%. Bruder concluyó que la terapia médica puede atenuar la respuesta hipermetabólica en la ICA.

Diversas terapias se han demostrado útiles para disminuir el hipermetabolismo en la ICA. Por ejemplo, el coma barbitúrico lo baja en un 30%, llevándolo incluso hasta un 14% por debajo del basal. El propranolol podría bajar el gasto energético en un 25% y los relajantes musculares hasta en un 42%. No se ha demostrado, sin embargo, que disminuir el hipermetabolismo con alguna intervención mejore el pronóstico de la ICA.

Respecto al hipermetabolismo puede señalarse que no se ha demostrado relación entre gasto energético e hipermetabolismo. La destrucción preferencial del músculo libera aminoácidos que son utilizados en la producción de energía, proteínas reparativas, citoquinas, hormonas y células. El hipermetabolismo puede producir desnutrición proteica que se asocia a pobre función inmunológica, menor síntesis proteica visceral, mayor morbilidad y mal pronóstico. La inmovilización y los esteroides aumentan el catabolismo y los barbitúricos lo disminuyen.

Es interesante señalar que el aporte calórico hasta por dos veces el gasto energético basal no disminuye el catabolismo, y que éste sólo disminuye después de varias semanas de ICA severa. Se ha probado el efecto de la nutrición enteral hiperproteica sobre el catabolismo. Una dieta de hasta 2,2 gr proteínas/kg/día en pacientes sin esteroides, logró equilibrar el balance nitrogenado (BN) pero también aumentó la excreción de nitrógeno y el BUN. En pacientes bajo terapia esteroidea hubo un aumento del BN negativo. Por lo tanto, no parece adecuado aumentar más las proteínas e incluso algún grado de BN negativo puede ser adaptativo.

También en esta área se ha probado el efecto de nutrientes específicos como los aminoácidos de cadena ramificada (BCAA) y la arginina, en el balance nitrogenado. Al utilizar, por ejemplo, fórmulas enterales o parenterales ricas en BCAA, se observó una menor excreción de nitrógeno y un mejor BN. Sin embargo, no se observó impacto en el pronóstico y el costo es elevado. Otro hallazgo importante en ICA es que rara vez se logra un BN equilibrado en las primeras dos semanas de evolución.

Rol de la hiperglucemia

Se han demostrado efectos deletéreos variables de la hiperglucemia en diversos modelos animales de ICA, dependiendo del tipo de isquemia (focal o global) y de la presencia de diabetes mellitus. Se ha sugerido una relación entre glucosa y acidosis local, pero esto no ha sido probado. También se ha sugerido, pero no probado, que la hiperglucemia puede empeorar el pronóstico neurológico después de la ICA, al inducir daño secundario. Young encontró una peor evolución en pacientes con ICA que presentaron un valor de glucemia de 24 horas mayor de 200 mg/dL y en otro estudio se observó una evolución peor en aquellos que retrospectivamente tuvieron glucemias más altas al ingreso o postquirúrgicas.

Para evitar un agravamiento de la hiperglucemia, se ha

sugerido el ayuno en la etapa precoz de una ICA severa. Sin embargo, los pacientes pueden desarrollar una severa desnutrición calórico-proteica precozmente después de la injuria y ello puede llevar a morbilidad agregada, incluyendo mala cicatrización de las heridas e inmunosupresión. Alternativamente, Robertson estudió el efecto de dos soluciones ahorradoras de proteína: aminoácidos al 3% con o sin glucosa, aportados en forma ciega y randomizada a 21 pacientes con ICA severa. No hubo diferencias en los niveles de glucosa en el líquido cefalorraquídeo en ambos grupos y hubo un menor BN negativo con este soporte.

Por otro lado, no se ha estudiado suficientemente la utilidad de substratos calóricos alternativos en el soporte nutricional enteral de pacientes con ICA. En general, una buena aproximación es tratar de minimizar el uso de nutrición parenteral total y utilizar más la NE. La NE no exacerba la hiperglucemia salvo en sobrealimentación. Se debe monitorear la glucemia y tratar los episodios mayores de 200 mg/dL con insulina. Se deben evitar los episodios de hipoglucemia.

Soporte nutricional en la ICA

Ott estudió el vaciamiento gástrico por medio de cefalografía en 12 pacientes con ICA moderada a severa. En la primera semana, observó que el 50% de los pacientes tenía un vaciamiento retardado, con mala tolerancia a la nutrición intragástrica. Los mecanismos de las alteraciones gastrointestinales no son claros. Podrían jugar un rol el aumento de la presión intracraneana (PIC), el efecto de las citoquinas y de diversos fármacos, incluyendo los opioides, la fenitoína y los relajantes musculares.

Las dificultades en el vaciamiento gástrico han llevado a utilizar la nutrición enteral postpilórica en pacientes con ICA. Diversas técnicas combinando fluoroscopia, endoscopia y prokinéticos, logran un 92% de éxito en posicionar correctamente las sondas.

En la práctica se recomienda iniciar la nutrición enteral en las primeras 48 horas de evolución. Se puede iniciar el soporte con una sonda enteral colocada en el estómago. Se puede comenzar con una fórmula enteral que contenga 54 g de proteína, 100 g de hidratos de carbono por litro y una caloría por ml. Se inicia una infusión a 20 ml/hr que se aumenta cada 12 horas hasta llegar a 80 ml/hr a las 48 horas. En caso de hiperglucemia, se puede disminuir la concentración a 0,5 cal/ml lo que aporta un 50% menos de hidratos de carbono. Durante la infusión se monitorea el residuo gástrico cada seis horas. La presencia de residuos persistentes de más de 200 ml por tres veces consecutivas aconsejan discontinuar la nutrición. En tal caso, se puede localizar activamente la sonda en posición pospilórica.

Las metas del soporte nutricional son de 1,5 a 2 gr/kg/proteína, una relación de 80 calorías no proteicas por gramo de nitrógeno aportado y unas 25 kcal/kg totales. No se ha estudiado específicamente en la ICA el potencial impacto de fórmulas inmunomoduladoras con arginina, ácidos grasos ω -3, glutamina y RNA. En todo caso, su contribución en pacientes sin ICA tampoco ha sido fehacientemente establecida. Tampoco está claro el rol específico de distintos micronutrientes o de oligoelementos. Un estudio randomizado mostró una mejor evolución de la escala de coma de Glasgow, al aportar zinc.

No es recomendable utilizar nutrición parenteral en la ICA aislada, excepto que fracasen reiteradamente los intentos de NE durante los primeros tres o cuatro días.

SOPORTE NUTRICIONAL EN LA INSUFICIENCIA HEPÁTICA

La insuficiencia hepática puede presentarse como una falla hepática fulminante en un paciente previamente sano, o más frecuentemente, como la descompensación o progresión de un daño hepático crónico.

La malnutrición es altamente prevalente en la cirrosis avanzada. Estudios utilizando métodos complejos para evaluar la composición corporal, tales como el análisis de activación de neutrones, sin embargo, sugieren que dicha malnutrición se desarrolla ya en las etapas iniciales de la enfermedad. El agua extracelular aumenta y el agua intracelular disminuye en los pacientes cirróticos en comparación con los controles. La masa celular corporal y la grasa corporal total están significativamente reducidos, especialmente en pacientes con enfermedad moderada y severa, pero ya se reconocen pérdidas significativas en pacientes de clase A de Child. En adición, se puede reconocer una patente de pérdida tisular determinada en función de la severidad de la enfermedad, con la pérdida simultánea de masa celular y de masa grasa en pacientes del grupo Child C.

Mecanismos de malnutrición

Los mecanismos productores de malnutrición en la cirrosis no son bien conocidos. Las causas potenciales incluyen la disminución de la ingesta de nutrientes debido a la anorexia o al empleo de dietas de escaso sabor, deterioro de la digestión o absorción debido a anomalías en la secreción pancreática o biliar, y disturbios en la utilización de substratos y en el gasto energético. En humanos, el mantenimiento del peso corporal y de la composición orgánica requiere un balance entre el ingreso energético diario y el gasto. La energía es provista por la oxidación de nutrientes y se utiliza para cubrir el gasto energético basal, la termogénesis y la actividad física.

Se ha evaluado el impacto de la etiología de la cirrosis sobre la prevalencia y severidad de la malnutrición asociada. El alcoholismo activo *per se* es una causa mayor de malnutrición y puede contribuir a su desarrollo en pacientes alcohólicos con cirrosis. Se ha comprobado que la cirrosis de etiología alcohólica se asocia con un estado nutricional peor que el relacionado con una etiología viral.

Riggio y col. evaluaron el gasto energético total, la ingesta de nutrientes y el balance energético en 74 pacientes con cirrosis estable, clasificados como malnutridos o bien nutridos. Se observaron dos patentes de depleción en los pacientes malnutridos con cirrosis: una reducción significativa en la masa grasa y en la masa libre de grasa fue observada en hombres, mientras que las mujeres mostraron una reducción sólo de la masa grasa. En el grupo de pacientes malnutridos con cirrosis, el ingreso energético equilibra al gasto, sugiriendo que las anomalías nutricionales no dependen de alteraciones del balance energético. Se debe tener en cuenta que el estudio se realizó en pacientes con condición clínica estable. Es posible que las complicaciones tales como infecciones o ascitis, que pueden aumentar el gasto energético, pueden afectar el balance energético y desempeñar un rol en el desarrollo de la malnutrición en pacientes con cirrosis.

Evaluación nutricional

No existe una pauta o examen único que pueda dar cuenta en forma confiable del estado nutricional de estos pacientes. Después de mucha investigación en este terreno, la

tendencia actual es priorizar el juicio clínico.

La albuminemia es útil al evaluar la situación inicial de los pacientes portadores de un daño hepático crónico; sin embargo, pierde valor en presencia de una descompensación aguda. En este escenario, queda sujeta a variables tan diversas que no es posible una evaluación específica del estado nutricional.

La evaluación estándar, mediante la determinación del peso corporal, masas musculares y depósitos de grasa subcutánea, se ve limitada por la presencia de ascitis y edema. Los balances nitrogenados negativos resultan subestimados por la disminución de la síntesis de urea y el aumento de la de amonio, propias de la insuficiencia hepática.

Un estudio reciente de Alvarez da Silva y col. comparó tres métodos de evaluación nutricional, la dinamometría, la Evaluación global subjetiva (EGS) y el Índice de pronóstico nutricional (IPN) en 50 pacientes con cirrosis, la mayoría compensados. La dinamometría resultó ser un buen índice de predicción de deterioro clínico en pacientes con cirrosis debido a complicaciones tales como ascitis refractaria, encefalopatía, peritonitis bacteriana espontánea y síndrome hepatorenal. En efecto, estas complicaciones se desarrollaron en 65% de pacientes malnutridos en comparación con 12% en pacientes bien nutridos. Estos hallazgos destacan la importancia funcional de la masa muscular en los cirróticos, y soporta estudios previos en los cuales la circunferencia media del brazo constituyó un predictor independiente de mortalidad en pacientes con cirrosis avanzada.

Soporte nutricional

Los pacientes con daño hepático crónico pero bien compensados, pueden tolerar una ingesta normal de proteínas (0,8 a 1,5 g/kg/día), mantener balances nitrogenados positivos y no siempre presentan estados catabólicos. En cambio, la sobrecarga de agua y sodio constituye un problema habitual.

Cuando se presentan descompensaciones agudas, los requerimientos de proteínas pueden elevarse a 1,5-2 g/kg/día, y los energéticos a 55 cal/kg/día. Es en estos casos en que la capacidad de satisfacer los requerimientos se limita por la aparición de encefalopatía y por la sobrecarga de volumen.

Aporte de proteínas. Los requerimientos proteicos aumentan durante situaciones de estrés severo o falla hepática fulminante. Cuando la encefalopatía hepática interfiere con el aporte proteico, se recomienda primeramente descartar y/o corregir los posibles factores agravantes (sepsis, hemorragia digestiva, constipación, etc.). Si persiste la encefalopatía, se debe restringir el aporte proteico a 0,5 g/kg/día y administrar lactulosa para mejorar la tolerancia a la carga proteica. Sólo en casos de coma hepático establecido se justifica suspender totalmente el aporte de proteínas.

Durante largo tiempo se estudió la posible utilidad de fórmulas parenterales con mayor porcentaje de aminoácidos ramificados y menos aminoácidos aromáticos, como una forma de controlar la aparición de encefalopatía. Se postulaba que los aminoácidos aromáticos, al atravesar la barrera hematoencefálica, desempeñarían un rol en la génesis de la encefalopatía, actuando como falsos neurotransmisores a nivel del sistema nervioso central. Sin embargo, tras múltiples resultados contradictorios, su uso rutinario ya no se recomienda.

Aporte energético. Un aporte calórico adecuado logra

prevenir la degradación excesiva del músculo como fuente de neoglucogénesis, y facilita un balance nitrogenado favorable. Este aporte calórico se puede proveer en forma de lípidos e hidratos de carbono, siendo ambas fuentes igualmente efectivas.

Los depósitos de glucógeno están disminuidos en pacientes con falla hepática fulminante. En estos casos, habitualmente se requieren infusiones de glucosa al 10 o 20% para prevenir la hipoglucemia. Debido a que el hígado sintetiza aproximadamente 150 gramos de glucosa cada 24 horas, los pacientes con enfermedad hepática deben recibir al menos seis gramos de glucosa por hora y posiblemente más si la gluconeogénesis hepática está inhibida. Si se presenta intolerancia a la glucosa, pueden usarse polímeros de glucosa por vía enteral.

Los lípidos endovenosos pueden metabolizarse sin problemas en la gran mayoría de los pacientes cirróticos. Las fórmulas enriquecidas con ácidos grasos de cadena mediana permiten una mejor corrección del déficit lipídico. En la actualidad se recomienda el empleo de una nutrición parenteral balanceada conteniendo alrededor de 50% de lípidos y 50% de carbohidratos como calorías no proteicas.

Aporte de vitaminas y micronutrientes. Todos los pacientes cirróticos pueden presentar deficiencias de vitaminas liposolubles y del complejo B, en especial los pacientes alcohólicos y los portadores de colangitis esclerosante primaria. La deficiencia de vitamina B12 y de ácido fólico puede a su vez ocasionar un síndrome de malabsorción. El déficit de zinc es otro hallazgo frecuente cuyas manifestaciones pueden confundirse con la encefalopatía de origen hepático.

En el año 1997, un consenso de ESPEN introdujo recomendaciones para la terapia nutricional en pacientes malnutridos con enfermedad hepática en estadio terminal que no pueden mantener un adecuado aporte nutricional por vía oral. La nutrición parenteral sólo debe ser utilizada cuando la nutrición enteral no es posible o impracticable. Cuando se administra nutrición parenteral, la energía debe ser provista en forma de calorías no proteínas como 50 a 65% de glucosa y 35 a 50% de lípidos. En adición, el consenso estableció recomendaciones para varias condiciones clínicas (Tabla 123/4).

Una situación particular plantean los pacientes con hepatitis alcohólica severa. En los últimos años, Cabré y col. publicaron los resultados de un ensayo con pocos pacientes tratados con nutrición enteral total asociada a 40 mg. de prednisona diarios. La nutrición fue mantenida por cuatro semanas, mientras que los esteroides fueron disminuidos en el momento en que la bilirrubina y la protrombina mejoraron en un 50%. Los resultados obtenidos sugieren que esta es una buena terapéutica, evitando la morbilidad y mortalidad de esta enfermedad.

Tabla 123/4. Recomendaciones para el tratamiento nutricional de pacientes con hepatopatías (ESPEN)

Condición clínica	Energía no proteica (kcal/kg/día)	Proteínas o aminoácidos (g/kg/día)
Cirrosis compensada	25-35	1,0-1,2
Cirrosis compensada Malnutrición	35-40	1,5
Encefalopatía I-II	25-35	0,5-1,5
Encefalopatía III-IV	25-35	0,5

Vías de administración de nutrientes

Un aspecto de importancia es la elección de la vía de administración de los nutrientes durante los períodos críticos. No existe acuerdo respecto de la mejor alternativa. La vía digestiva permitiría proteger la integridad de la mucosa intestinal, reducir la translocación bacteriana y aportar factores tróficos hepatoportales e intestinales. Hay evidencias de que por vía enteral se consiguen mayores aportes comparados con la vía parenteral. Sin embargo, la vía parenteral es preferida por aquellos que asignan al intestino un rol central en la etiopatogenia de la encefalopatía. Por el momento, parece claro que ante todo se debe priorizar un apoyo nutricional precoz y agresivo, cualquiera sea la vía de administración.

La mayoría de los autores consideran la nutrición enteral como la más segura y efectiva para proveer un adecuado suplemento nutricional en pacientes con enfermedad hepática avanzada. Pueden ser provistos suplementos orales en adición a la dieta regular en pacientes que pueden comer o beber sin grandes dificultades. En aquellos que requieren un manejo más intensivo, conviene colocar una sonda nasogástrica o nasoyeyunal para administrar grandes infusiones de alimento suplementario. Varios ensayos randomizados establecen que la alimentación enteral es más efectiva que la dieta convencional sola, y si es bien tolerada, en algunos casos puede producir una mejoría de los indicadores generales de función hepática.

SOPORTE NUTRICIONAL EN LA INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA

Introducción

Existe una relación clara entre la falla respiratoria aguda y la desnutrición, pudiendo ser la primera consecuencia de la segunda, o viceversa. También está establecida la relación entre la severidad del daño pulmonar crónico y la desnutrición asociada. Lo que no está claramente establecido es si la asistencia nutricional puede corregir los efectos deletéreos de la desnutrición sobre la función respiratoria.

Por otro lado, si bien se reconocen múltiples beneficios a una adecuada nutrición, la sobrealimentación puede traer consecuencias negativas en pacientes que cursan con falla respiratoria aguda. Este factor obliga al clínico a realizar una cuidadosa evaluación de los requerimientos individuales y a monitorizar en forma periódica los efectos metabólicos de la nutrición aportada.

En los pacientes portadores de daño pulmonar crónico o de limitación crónica al flujo aéreo se ha observado una alta prevalencia de desnutrición calórico-proteica, con distrofia muscular asociada, alteración en el metabolismo de los carbohidratos y mecanismos alterados de regulación de la ventilación. Estos efectos se ven acentuados durante los períodos de descompensación pudiendo incidir en el pronóstico final.

Existe evidencia de que la distrofia muscular que se observa en estos pacientes no sólo se debe a una disminución de las masas musculares sino que habría una alteración funcional a nivel de los músculos respiratorios. Asimismo, se ha observado que si los pacientes descompensados son mantenidos en ayuno, la función de su musculatura respiratoria sufre un rápido deterioro.

A nivel de la capacidad respiratoria, la desnutrición durante la falla respiratoria aguda se asocia con una con-

tracción muscular ineficiente, cambios estructurales en el parénquima pulmonar que comprometen la fisiología de la respiración, una disminución de la inmunidad a nivel local y una respuesta ventilatoria disminuida a la hipoxemia. Además, hay disminución en la producción de surfactante, lo cual puede comprometer aún más la función del pulmón.

Soporte nutricional

Los objetivos de la terapia nutricional son: 1) aportar las calorías necesarias, 2) evitar el desgaste de la masa muscular, 3) corregir el compromiso de la musculatura respiratoria, 4) evitar la producción excesiva de CO₂ y 5) revertir las problemas nutricionales derivados de la insuficiencia respiratoria.

El objetivo principal debe ser proveer la energía suficiente para satisfacer las demandas calóricas. Sin embargo, se debe tener la precaución de no sobrealimentar a estos pacientes, especialmente cuando se pretende el retiro de la ventilación mecánica. Un aporte excesivo de calorías puede determinar una producción de CO₂ desproporcionada en relación con la capacidad de los pulmones para eliminarlo. Es por ello que algunos autores recomiendan el uso rutinario de la calorimetría indirecta para estimar los requerimientos energéticos. Esta permitiría, además, evaluar el cociente respiratorio (QR), que puede orientar respecto a la composición de hidratos de carbono y lípidos que debe tener la nutrición.

Los hidratos de carbono tienen un QR de 1,0 comparado con 0,7 de los lípidos. Ello significa que el metabolismo de los hidratos de carbono genera más CO₂ que el de los lípidos, a igual generación de energía y consumo de oxígeno. Considerando esta situación, se recomienda que durante la falla respiratoria el aporte energético se provea en un 50-60% con lípidos, mientras que sólo un 50% como máximo deberá provenir de los hidratos de carbono. El aporte de proteínas debe guiarse por los mismos criterios que para cualquier paciente crítico, es decir, ajustarse de acuerdo a la actividad catabólica estimada y al balance nitrogenado.

Respecto a la vía de administración, los pacientes con falla respiratoria deben alimentarse por vía enteral, siempre que ello sea posible. En estos pacientes se deben tomar precauciones especiales para evitar una posible aspiración. Se recomienda usar sondas enterales posicionadas en el duodeno.

La nutrición parenteral ha sido señalada como causa precipitante de falla respiratoria y como un obstáculo al destete de la ventilación mecánica. Sin embargo, en ocasiones constituye la única vía posible de administración de los nutrientes. En esta circunstancia se debe tener en cuenta la alta prevalencia de hipofosfatemia. Esta puede afectar en forma crítica la contractilidad del diafragma y del miocardio, complicando el problema respiratorio. Se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos en forma frecuente y periódica, y suplementar fosfato en forma rutinaria.

Soporte nutricional en pacientes en asistencia respiratoria mecánica

En el año 2003 se publicaron las recomendaciones del *Canadian Critical Care Clinical Practice Guidelines Committee* (Heyland y col.) relativas al soporte nutricional en los pacientes adultos críticos en asistencia respiratoria mecánica. Las intervenciones revisadas y las recomendaciones formuladas se describen en el Capítulo 122, Tabla 122/6.

SOPORTE NUTRICIONAL EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA GRAVE

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares constituyen una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad en los países occidentales, y generan un gran número de admisiones a las unidades de cuidados intensivos. Muchos factores epidemiológicos contribuyen a esta alta prevalencia, pero la mayoría de ellos no se encuentran bajo la influencia de los intensivistas. En general, la unidad de terapia intensiva sólo se ve involucrada en el tratamiento de los estados tardíos o hiperagudos de estas condiciones, siendo las causas más frecuentes de admisión el infarto agudo de miocardio, la cirugía cardíaca y las cardiomiopatías descompensadas. Aun cuando la admisión a UTI se deba a una causa no cardíaca, las enfermedades cardiovasculares están presentes en una gran proporción de estos pacientes. En efecto, una gran número de pacientes está por encima de los 65 años de edad, siendo muy frecuente la enfermedad cardíaca crónica en esta población.

La relación entre enfermedad cardiovascular y nutrición es obvia cuando se considera que la aterosclerosis está asociada con desordenes nutricionales, en general del tipo de sobrenutrición (diabetes, obesidad, dislipidemias). En contraste, la malnutrición se presenta hasta en el 50% de los pacientes con insuficiencia cardíaca severa. Esta segunda categoría está particularmente expuesta a complicaciones relacionadas con la malnutrición. La caquexia cardíaca ha sido reconocida como un predictor independiente de mayor mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca, mientras que la obesidad moderada parece ser protectora. Considerando la alta prevalencia de fallo cardíaco en los pacientes en UTI, es importante analizar las consecuencias del soporte nutricional, y determinar los métodos específicos requeridos para una terapéutica adecuada.

En los últimos años se ha centrado la atención de los pacientes con insuficiencia cardíaca grave, en la posibilidad de intervenir a través de la nutrición, en las vías metabólicas celulares del miocardio. Esto podría contribuir a mejorar las funciones electromecánicas, sobre todo en los estados de aporte limitado de oxígeno o de daño preexistente de la función celular.

Existen dos procesos que se deben considerar al relacionar nutrición y corazón. Primero, que existe un continuo balance entre el aporte y la demanda de energía que requiere el miocardio para mantener la integridad estructural y continuar la función contráctil. En segundo lugar, en respuesta al estrés y al estado nutricional, los cambios dinámicos en los depósitos de grasa y tejido magro, incluyendo los del miocardio, se producen lentamente. Es importante entender ambos procesos para el desarrollo de las estrategias nutricionales adecuadas en los pacientes críticos.

Bioquímica del metabolismo cardíaco

El miocardio genera energía metabolizando distintos substratos, incluyendo la glucosa, ácidos grasos, triglicéridos, lactato, piruvato, cetonas y aminoácidos. Se desconoce cuál sería el sustrato ideal. La preferencia en una situación particular depende de condiciones específicas como concentración plasmática del substrato, disponibilidad de otros substratos, actividad mecánica, tasa de fosforilación oxidativa y concentración plasmática de ciertas hormonas.

Los ácidos grasos y la glucosa constituyen los principales combustibles del miocardio. En reposo, los ácidos grasos libres se usan de preferencia a la glucosa, alcanzando el 60-70% de todo el metabolismo oxidativo, y en condiciones aeróbicas todas las necesidades metabólicas se suplementan por la fosforilación oxidativa. En condiciones anaeróbicas, la mayor producción de energía es por glicólisis, y la utilización de hidratos de carbono puede aumentar varias veces. Las reservas de glicógeno cardíaco son pequeñas, pero pueden llegar a ser importantes en la génesis de energía en condiciones de anoxia.

Los ácidos grasos libres (AGL) con su alta producción de energía por gramo son utilizados por el miocardio en condiciones de metabolismo basal. Esto no es inocuo, ya que está asociado a un alto consumo basal de oxígeno. En este sentido, se ha constatado una mayor tasa de arritmias en corazones isquémicos con un alto nivel plasmático de ácidos grasos libres.

El rol del lactato como combustible miocárdico había sido subestimado hasta recientemente, en que se comprobó que miocitos en cultivo podían utilizar de forma preferencial el lactato o los AGL en vez de la glucosa. La extracción del lactato aumenta con el incremento plasmático del mismo hasta 4,5 mmol/L; a este nivel el 90% de las necesidades miocárdicas pueden ser cubiertas por el lactato. En reposo, los bajos niveles de lactato limitan su uso como combustible pero, durante la actividad, su contribución puede alcanzar al 60%.

La caquexia cardíaca

La caquexia cardíaca puede ser de dos tipos; el tipo clásico que se produce en algunos pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada (tipos New York Heart Association III o IV), y el tipo nosocomial, que se desarrolla en el periodo postoperatorio.

El primer caso involucra la depleción de la masa corporal seca, incluyendo órganos vitales tales como el corazón, y que conduce a una declinación en la performance funcional y en la función inmune. La presencia de caquexia se asocia con una disminución de la sobrevida en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.

La causa de la caquexia cardíaca es multifactorial. La fatiga de estos pacientes conduce a una disminución de la actividad física y por lo tanto de la masa corporal seca. La anorexia es un hallazgo común y puede estar relacionada con la medicación, edema intestinal que produce hipomotilidad gastrointestinal y náuseas, y el escaso sabor de la dieta, en particular por la restricción de sodio. El edema intestinal también puede producir un síndrome de malabsorción. La disnea puede producir un aumento del gasto energético basal. El aumento en el gasto energético también puede estar relacionado con una actividad compensatoria del sistema nervioso simpático. Una serie de investigaciones recientes se han focalizado en el rol de las citoquinas en la patogénesis de la caquexia cardíaca. En particular, se han observado niveles elevados de TNF α en pacientes con insuficiencia cardíaca, sobre todo si cursan con caquexia.

Otra población en riesgo potencial de caquexia cardíaca son los pacientes sometidos a cirugía cardíaca. En un estudio, el 5% de los pacientes que son sometidos a bypass cardiopulmonar desarrollan complicaciones postoperatorias que necesitan nutrición parenteral. La caquexia cardíaca se asocia con una mala evolución luego del trasplante cardíaco, con un aumento de la mortalidad a 30 días en los pacientes caquéticos.

Evaluación nutricional

El objetivo de la nutrición es mantener el balance de líquidos, aliviar los síntomas y prevenir las lesiones miocárdicas y extramiocárdicas asociadas con la caquexia cardíaca.

La evaluación debe ser cautelosa, ya que la retención de líquidos puede enmascarar la desnutrición. El peso puede permanecer igual o aumentar. Algunos marcadores bioquímicos de desnutrición, como la albúmina sérica y la transferrina, se pueden alterar por efecto dilucional por exceso de volumen extracelular. Se ha establecido que las mediciones antropométricas serían el mejor método para valorar el estado nutricional en estos enfermos, siendo la mejor la medición a nivel del tríceps, por ser un lugar magro con poca retención de agua por gravedad.

En forma práctica, el clínico debe considerar el peso actual, la pérdida reciente de peso, y la presentación clínica del paciente. Una pérdida de peso no intencional de más del 7,5% del peso normal previo se ha considerado un factor de riesgo independiente para la mortalidad en la insuficiencia cardíaca crónica.

Soporte metabólico y nutricional

El límite entre soporte metabólico y nutricional es estrecho (Tabla 123/5). El soporte metabólico en general debe ser provisto rápidamente luego de un insulto; incluye la provisión de sustratos aislados (electrolitos, glucosa, glutamina, antioxidantes), mientras que el soporte nutricional frecuentemente se debe considerar luego de tres a cinco días de ayuno, y provee un rango completo de nutrientes (glucosa, proteínas, lípidos y micronutrientes).

La optimización del metabolismo cardíaco es un nuevo concepto en el manejo del miocardio en falla. La manipulación del metabolismo tiende a lograr una desviación favorable en la utilización de sustratos desde los ácidos grasos a la glucosa. Durante muchas décadas se ha propuesto la administración de sustratos adecuados para la nutrición miocárdica (Sodi-Pallares y col.). La infusión de glucosa-insulina-potasio (GIK) podría soportar la recuperación del miocardio isquémico a través de las siguientes acciones:

- Reducción de la concentración de ácidos grasos libres y de la captación miocárdica
- Soporte de la síntesis de ATP durante la hipoxia
- Mantenimiento de la función del retículo sarcoplásmico y de la homeostasis del calcio, a través de la compartación

Tabla 123/5.- Tipos de soporte y momento del soporte metabólico y nutricional.

Tipo de soporte	Tiempo y condición
Metabólico	
GIK	Primeras 48 horas del infarto de miocardio. Postoperatorio cirugía cardíaca
Glutamina	Angina pectoris, cirugía cardíaca
Taurina	Insuficiencia cardíaca congestiva
Antioxidantes (selenio, manganeso, Co Q10)	Bypass cardiopulmonar, isquemia aguda, insuficiencia cardíaca aguda y crónica
Nutricional	
Vitamina B1	Insuficiencia cardíaca aguda y crónica
Acido fólico	Reducción de homocisteína
Acidos grasos ω 3	Insuficiencia cardíaca aguda y crónica

- mentalización de las vías glicolíticas y de la oxidación por ATPasa
- d. Efecto ahorrador de glucógeno por el aporte de un sustrato a las células durante la isquemia
 - e. Actividad de *scavenger* de radicales libres
 - f. Disminución de la resistencia arterial coronaria con lo que se lograría una mejor perfusión miocárdica.

Recientemente se ha hecho evidente que el control estricto de la glucemia es un factor determinante de la evolución de los pacientes en UTI, incluyendo una gran proporción de pacientes sometidos a cirugía cardíaca (van der Berghe y col.). El empleo de soluciones de apoyo nutricional durante la cirugía cardíaca con bypass ha sido evaluado recientemente, así como en pacientes con diabetes e infarto agudo de miocardio (DIGAMI y DIGAMI 2).

Aportes y vías de soporte nutricional

Los requerimientos energéticos dependen del peso corporal, de la actividad y de la gravedad de la enfermedad. Por ejemplo, en un paciente con sobrepeso y actividad limitada el objetivo es disminuir el peso y la actividad metabólica con una dieta hipocalórica de 1.000 a 1.200 Kcal/día; si está desnutrido y presenta una insuficiencia cardíaca severa, requerirá 30 a 50% más de energía por aumento de las demandas cardíacas y pulmonares; y si tiene caquexia cardíaca presentará un requerimiento aún mayor, ya que tendrá 1,8 veces el gasto energético de un paciente sin esta patología. Muchos autores postulan un aporte nutricional de 25 kcal/kg/día. En pacientes con shock cardiogénico persistente, los requerimientos son menores.

En las situaciones agudas, y en especial en el periodo perioperatorio, muchos autores recomiendan el empleo de nutrición parenteral, aunque la nutrición enteral sea considerada la ruta óptima en la mayoría de los pacientes críticos. En el compromiso circulatorio, la nutrición enteral es en ocasiones considerada como relativamente contraindicada, debido a que puede agravar la isquemia intestinal; el bajo flujo mesentérico es un factor de riesgo para la necrosis intestinal. Las guías recientes de ASPEN recomiendan ser cautos cuando se introduce la nutrición enteral en pacientes con insuficiencia cardíaca grave. En estos casos, se recomienda administrar entre 15-20 kcal/kg/día por ruta enteral, y si se considera necesario, suplementar con nutrición parenteral.

BIBLIOGRAFÍA

- Alvarez da Silva M., Reverbel da Silveira T.: Comparison between handgrip strenght, subjective global assessment, and prognostic nutritional index in assessing malnutrition and predicting clinical outcome in cirrhotic outpatients. *Nutrition* 21:113-2005
- Angstwurm M., Gaertner R.: Practicalities of selenium supplementation in critically ill patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 9:233-2006
- A.S.P.E.N. Board of Directors and The Clinical Guidelines Task Force: Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *JPEN J Paren Enter Nutr* 26:(Suppl 1):61SA-2002
- Barton R.: Immune-enhancing enteral formulas. Are they beneficial in critically ill patients? *NPC* 12: 51-1997
- Bellomo R., Tan H., Bhonagiri S.: High protein intake during continuous hemodiafiltration: impact on amino acids and nitrogen balance. *Int J Artif Organs* 25:261-2002
- Bengmark S., Gianotti L.: Nutritional support to prevent and treat multiple organ failure. *World J Surg* 20: 474-1996
- Berger M., Mustafa I.: Metabolic and nutritional support in acute cardiac failure. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 6:195-2003
- Broqvist M., Arnqvist H., Dahlstrom U.: Nutritional assessment and muscle energy metabolism in severe chronic congestive heart failure: effects of long-term dietary supplementation. *Eur Heart J* 15: 1641-1994
- Bruder N., Dumont J., Francois G.: Evolution of energy expenditure and nitrogen excretion in severe head-injured patients. *Crit Care Med* 19: 43-1991
- Cabre E., Rodriguez Iglesias P., Caballería J.: Short and long term outcome of severe alcohol-induced hepatitis treated with steroids or enteral nutrition: a multicenter randomized trial. *Hepatology* 32:36-2000
- Cabre E., Gassull M.: Nutrition in liver disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 8:545-2005
- Canaud B., Leblanc M., Leray-Moragues H.: Acute renal insufficiency: nutrition disorders and therapeutic consequences. *Nephrologie*;19:75-1998
- Castro J., Hernández G.: Asistencia nutricional en síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. En: Castro J., Hernández G. (Edit.) Sepsis y falla multiorgánica. Segunda edición. Libros Técnicos Mediterráneo, Santiago de Chile 1999
- Chan L.: Nutritional support in acute renal failure. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 7:207-2004
- Clifton G., Robertson C., Choi S.: Assessment of nutritional requirements of head-injured patients. *J Neurosurg* 64: 895-1986
- Fiaccadori E., Lombardi M., Leonardi S.: Prevalence and clinical outcome associated with preexisting malnutrition in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 10:581-1999
- Griffiths R.: Nutrition support in critically ill septic patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 6:203-2003
- Hardy G., Hardy I.: Selenium: an important component of sepsis therapy: *British J Intens Care* 15:25-2005
- Heyland D., Dhaliwal R., Drover J.: Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *JPEN J Parent Ent Nutr* 27:355-2003
- Heyland D., Dhaliwal R., Day A.: Validation of the Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients: results of a prospective observational study. *Crit Care Med* 32:2260-2004
- Heyland D., Dhaliwal R., Suchner U.: Antioxidant nutrients: a systematic review of trace elements and vitamins in the critically ill patient. *Intensive Care Med* 31:327-2005
- Ichida T., Shibasaki K., Muto Y. : Clinical study of an enteral branched-chain amino acid solution in decompensated liver cirrhosis with hepatic encephalopathy. *Nutrition* Mar-Apr; 11(2 Suppl): 238-1995
- Italian Multicentre Cooperative Project on Nutrition in Liver Cirrhosis. Nutritional status in cirrhosis. *J Hepatol*; 21:317-1994
- Jacobs D., Jacobs D., Kudsk K. For the EAST Practice Management Guidelines Work Group: Practice management guidelines for nutritional support of the trauma patient. *J Trauma* 57:660-2004
- Kalil A., Danner R.: L-arginine supplementation in sepsis: beneficial or harmful? *Curr Opin Crit Care* 12:303-2006
- Klein C.: Protein intake in patients with acute renal failure. *Renal Failure* 20: 545-1998
- Leverve X., Barnoud D.: Stress metabolism and nutritional support in acute renal failure. *Kidney Int Suppl* 66: S62-1998
- Lowry S., Thompson III W.: Nutrient modification of inflammatory mediator production. *New Horizons* 2: 164- 1994
- Malmberg K., Ryden L., Wedel H.: Intensive metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 26:650-2005
- Martindale R., Maerz L.: Management of perioperative nutrition support. *Curr Opin Crit Care* 12:290-2006

- Matos C., Porayko M., Ziller N.: Nutrition and chronic liver disease. *J Clin Gastroenterol* 35:391-2002
- McMahon M., Miles J.: Glycemic control and nutrition in the intensive care unit. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 9:120-2006
- Mechanick J., Brett E.: Nutrition and the chronically critically ill patient. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 8:33-2005
- Mouser J., Hak E., Kuhl D.: Recovery from ischemic acute renal failure is improved with enteral compared with parenteral nutrition. *Crit Care Med* 25: 1748-1997
- Nyren J., Thorell A., Ljungqvist O.: New developments facilitating nutritional intake after gastrointestinal surgery. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 6:593-2003
- Novak F., Heyland D., Avenell A.: Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence. *Crit Care Med* 30:2022-2002
- Ortiz Leyba C., Ortiz Moyano C., Jimenez F.: Nutritional support in severe sepsis. *Clin Pulm Med* 10:26-2003
- Ott L., Young B., Phillips R.: Altered gastric emptying in the head-injured patient: relationship to feeding intolerance. *J Neurosurg* 74: 738-1991
- Perman M.: Soporte nutricional. En: Pacin J., Dubin A., Galesio A. (Edit.) *Terapia Intensiva*. Segunda edición. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires 1995
- Pingleton S., Harmon G.: Nutritional management in acute respiratory failure. *JAMA* 257: 3094-1987
- Quinn T., Askanazi J.: Nutrition and cardiac disease. *Crit Care Clin* 3: 167-1987
- Revhaug A., Kjaeve J.: Nutrition in the acute catabolic state. En: Revhaug A. (Edit): *Acute catabolic state*. Update in Intensive Care and Emergency Medicine (21). Springer-Verlag, Berlín 1996
- Riggio O., Angeloni S.: Malnutrition is not related to alterations in energy balance in patients with stable liver cirrhosis. *Clin Nutr* 22:553-2003
- Robertson C., Goodman J., Grossman R.: Blood flow and metabolic therapy in CNS injury. *J Neurotrauma* 9: S579-1991
- Scheinkestel C., Kar L., Marshall K.: Prospective randomized trial to assess caloric and protein needs of critically ill, anuric, ventilated patients requiring continuous renal replacement therapy. *Nutrition* 19:909-2003
- Selberg O., Bottcher J., Tusch G.: Identification of high- and low-risk patients before liver transplantation: a prospective cohort study of nutritional and metabolic parameters in 150 patients. *Hepatology* 25: 652-1997
- Tappy L., Chiolerio R.: Substrate utilization in sepsis and multiple organ failure. *Crit Care Med*:(Suppl)S531-2007
- Todd Stravitz R., Kramer A., Davern T.: Intensive care of patients with acute liver failure: recommendations of the U.S. Acute Liver Failure Study Group. *Crit Care Med* 35:2498-2007
- Thomsen C.: Nutritional support in advanced pulmonary disease. *Respir Med* 91: 249-1997
- Toth M., Gottlieb S., Fisher M.: Daily energy requirements in heart failure patients. *Metabolism* 46: 1294-1997
- Twyman D.: Nutritional management of the critically ill neurologic patient. *Crit Care Clin* 13: 39-1997
- Uehara M., Plank L., Hill G.: Components of energy expenditure in patients with severe sepsis and major trauma: a basis for clinical care. *Crit Care Med* 27:1295-1999
- Van den Berghe G., Wouters P., Weekers F.: Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 345:1359-2001
- Wernerman J.: Glutamine and acute illness. *Curr Opin Crit Care* 9:279-2003
- Young B., Ott L., Dempsey R.: Relationship between admission hyperglycemia and neurologic outcome of severely brain-injured patients. *Ann Surg* 210: 466-1989

CAPÍTULO 124

Inmunonutrición

DRES. GLENN HERNÁNDEZ POBLETE Y

JUDITH BORDONES

La inmunonutrición involucra la administración de determinados nutrientes por vía enteral o intravenosa. La misma puede resolver alguno de los componentes desventajosos de la constitución de un paciente en particular (sexo, depleción de masa corporal, deterioro de las defensas antioxidativas, inmunosupresión, edad, genotipo, estado de hiperinflamación). Durante la inmunonutrición los nutrientes se administran en cantidades supranormales para obtener un efecto farmacológico sobre uno o más componentes de la respuesta a la cirugía, trauma o infección. Muchos nutrientes son potencialmente inmunonutrientes, sin embargo, la mayoría de los autores, cuando hacen referencia a este tema, lo aplican especialmente a los ácidos grasos omega-3, los aminoácidos con contenido de sulfuro, la glutamina y la arginina.

En los últimos años se han investigado con gran interés una serie de propiedades inmunomoduladoras de algunas sustancias químicas aportadas en la nutrición estándar. Los ensayos más recientes sugieren beneficios adicionales con dietas inmunomoduladoras en comparación con las fórmulas estándar cuando se eligen las poblaciones adecuadas. Más de 27 estudios prospectivos randomizados utilizando fórmulas inmunomoduladoras han llegado a conclusiones muy similares, demostrando una disminución de las complicaciones infecciosas y un acortamiento de la estadía hospitalaria sin cambios en la mortalidad global. Aun hoy día, en algunas editoriales se continúa defendiendo a las fórmulas inmunomoduladoras como verdaderas panaceas, mientras que en otras se hace referencia a las mismas como un producto tóxico.

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) se caracteriza por la activación en cascada de mediadores inflamatorios liberados por leucocitos y células parenquimatosas activadas, así como por la activación del sistema del complemento y de la coagulación.

La inmunomodulación, planteada en los últimos años como parte del manejo de estos pacientes, está dirigida principalmente a la regulación de la respuesta inflamatoria excesiva, pero también a la restauración de las respuestas inmunes deprimidas.

La intervención inmunológica en el SIRS puede realizarse en varios niveles: 1) en la inducción primaria (por ejemplo, con anticuerpos antilipopolisacáridos o previniendo la activación del complemento), 2) en las citoquinas (por ejemplo, con anticuerpos o bloqueadores del TNF α) y otros mediadores, y 3) en los órganos blanco (por ejemplo, aumentando las defensas antioxidantes).

Literalmente se han evaluado cientos de agentes y sustancias en animales de experimentación. Algunos de ellos son prometedores, y se están evaluando clínicamente. Sólo algunas decenas han sido evaluados en el hombre en ensayos clínicos apropiados.

Aunque la aplicación de la inmunoterapia en el tratamiento y prevención del SIRS creó inicialmente un gran

entusiasmo, especialmente a la luz de resultados exitosos en animales; fue ingenuo creer que realmente se habían conseguido las “balas mágicas” capaces de regular en forma rápida y segura estos complejos procesos. Hay una diferencia significativa entre los resultados de muchas de estas inmunoterapias en los ensayos preclínicos y los clínicos. Las explicaciones no son claras, pero es evidente que los modelos animales no reproducen en forma adecuada el SIRS humano. Además, hay insuficiente información sobre el tiempo óptimo, dosis y duración de estas terapias. Más importante aún, no se han delineado bien las estrategias óptimas de selección de los pacientes. A pesar de ello, la comprensión de la regulación de las citoquinas, de su transcripción y traslación aumenta constantemente, y se puede pensar que en el futuro se contará con terapias inmunológicas diseñadas específicamente para ser utilizadas en el momento adecuado en pacientes cuidadosamente seleccionados.

Las infecciones nosocomiales son típicas del SIRS-MODS (síndrome de disfunción orgánica múltiple) y generalmente ocurren al séptimo o décimo día de la injuria. Los sitios en que más frecuentemente se localizan son los senos paranasales, tracto respiratorio inferior, catéteres invasivos, prótesis y tracto urinario. Los organismos invasivos tienden a ser los de la flora intestinal normal que rápidamente colonizan la piel, intestino superior y tracto respiratorio en hasta el 80% de los pacientes. Los organismos más frecuentemente involucrados son *Pseudomonas sp*, *Enterobacter sp*, *Klebsiella sp*, *Candida sp* y *Staphylococcus epidermidis*; patógenos frecuentemente encontrados en aspirados de contenido gástrico, senos, catéteres y neumonías.

Hay dos hipótesis que explican cómo ocurre esta colonización, ambas originadas en la falla de la barrera intestinal. En una, el organismo migra desde el colon al intestino delgado, al estómago y al aparato respiratorio. En la otra, el organismo atraviesa la pared del intestino hasta el drenaje linfático y luego alcanza la circulación sistémica. La flora que migra es la aeróbica que está en el lumen, y no la anaeróbica de las criptas. Los mecanismos exactos no se conocen pero se piensa que influyen procesos tales como la isquemia-reperusión, que ocurre en el intestino durante el shock, la atrofia de la mucosa durante el reposo intestinal, la depresión del sistema inmune inespecífico, evidenciada por la disminución de la Ig A, y la respuesta inflamatoria en la misma viscera.

Se cree que el intestino sería también el productor de enormes cantidades de mediadores inflamatorios. La descontaminación digestiva selectiva dirigida a disminuir la flora colonizadora, ha reducido las tasas de infección nosocomial, pero no ha demostrado mejorar el pronóstico de los pacientes.

APORTE NUTRICIONAL EN LA RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA

La respuesta metabólica a la injuria aumenta los requerimientos de nutrientes y se pueden desarrollar rápidamente estados deficitarios en ausencia de provisión de cantidades adecuadas de los mismos. Esto se relaciona en parte con las necesidades metabólicas aumentadas, con la inaccesibilidad a las reservas sanguíneas durante la inflamación, y con pérdidas aumentadas en materia fecal, orina, músculo y fluidos. Así, una de las mayores modalidades terapéuticas que mantiene la función inmune es la

nutrición, ya sea enteral o parenteral.

Investigaciones recientes se han centrado en tratar de establecer el tiempo y la vía de administración de la nutrición como arma terapéutica para preservar o restaurar la función de barrera intestinal y reducir las infecciones nosocomiales. La nutrición enteral podría afectar directamente la barrera intestinal. Los estudios clínicos más ilustrativos se han efectuado en pacientes con trauma, en los cuales se ha establecido fehacientemente la utilidad de la nutrición enteral precoz antes de las 72 horas. Por el contrario, la nutrición enteral tardía no tendría influencia en el desarrollo del complejo SIRS-MODS. Un beneficio demostrado es la reducción de la incidencia de infecciones en aquellos pacientes alimentados dentro de los dos primeros días después de la injuria. Probablemente este efecto beneficioso sea el resultado de la acción de los nutrientes enterales sobre la barrera intestinal y las funciones inmunes.

Los nutrientes como moduladores de la respuesta inflamatoria

En los últimos años se ha considerado a la respuesta inflamatoria como un mecanismo patogénico para la disfunción de órganos, pudiendo ser el mayor factor contribuyente a la morbilidad, mortalidad y costo asociados en los pacientes con MODS. A partir de este concepto han surgido una serie de terapias destinadas a modular tal respuesta inflamatoria. Estas terapias son específicas e inespecíficas. Las terapias específicas están dirigidas a un mediador definido, como la endotoxina, receptores de IL-1 o TNF α . Han sido estudiados diversos anticuerpos monoclonales contra varios mecanismos involucrados en la patogénesis de la respuesta inflamatoria. Estos ensayos han arrojado resultados contradictorios. Se anticipa que en el futuro se probará la combinación de varias terapias, con múltiples agentes administrados juntos o a intervalos de tiempo variables.

El otro intento para modular la respuesta inflamatoria y la disfunción inmune asociada, no se focaliza en los mediadores inflamatorios, sino en la célula productora de estos mediadores y la célula receptora. Estas terapias inespecíficas se dirigen a los mecanismos de respuesta general como la generación de segundos mensajeros, liberación de eicosanoides desde las membranas celulares, y la regulación molecular del metabolismo. Algunos nutrientes específicos constituyen los agentes bajo investigación; estos nutrientes están diseñados para cumplir funciones celulares específicas. A esta aproximación se le llama farmacología de nutrientes o efectos farmacológicos de los nutrientes.

Los nutrientes más estudiados son aquéllos cuyo uso está dirigido a inhibir al macrófago sobreactivado y reducir la producción de IL, TNF y eicosanoides tales como PGE₂ y LTB₄, y a aquéllos destinados a estimular la producción linfocitaria en respuesta a la estimulación por un agente específico. Los primeros pueden incluir ácidos grasos omega-3, tales como ácido eicosapentanoico (EPA) y ácido docosahexanoico (DHA), y los últimos pueden incluir glutamina, arginina, uracilo o ácido ribonucleico (RNA).

La glutamina, que tradicionalmente se consideró un aminoácido no esencial en sujetos sanos, actualmente se considera como “condicionalmente esencial” en estados de enfermedad grave. En los estados catabólicos, se liberan grandes cantidades de aminoácidos desde el

músculo. La alanina y la glutamina comprenden el 50 al 70% de los aminoácidos liberados. Una hipótesis relativa a la liberación de glutamina en el estrés es que este aminoácido provee una fuente energética vital para los enterocitos del intestino delgado, leucocitos y macrófagos en el sistema inmune, y para la homeostasis ácido base en el riñón. Las células en rápida división consumen glutamina como fuente energética preferencial durante el estrés, y este aminoácido desempeña un rol esencial en la síntesis de ácidos nucleicos. A despecho de la significativa liberación de glutamina, sus niveles no parecen estar aumentados en la enfermedad crítica, pero sí se observa una significativa disminución de los niveles plasmáticos en estos estados. Se ha comprobado que los niveles plasmáticos descienden en un 58% luego de la enfermedad crítica y permanecen bajos por 21 días. Esta deficiencia se ha asociado con un aumento de la mortalidad en los pacientes críticos. Un mecanismo responsable de este aumento de la mortalidad es que la deficiencia de glutamina podría dificultar la actividad de los linfocitos y neutrófilos. También es posible que la deficiencia de glutamina contribuya a una deficiencia de glutatión, antioxidante mayor de las células. Otro mecanismo propuesto por el cual la glutamina podría proteger al huésped en la enfermedad crítica es a través de la preservación de la función de barrera intestinal.

Recientemente, Novak y col. realizaron una revisión de los trabajos publicados con relación a la terapéutica con glutamina en los pacientes críticos. Este metaanálisis sólo incluyó los estudios realizados en pacientes quirúrgicos, evaluando los efectos de la glutamina con el tratamiento estándar. Cuando los resultados fueron evaluados en relación con la mortalidad, la administración de glutamina demostró una tendencia beneficiosa. La administración de glutamina también se asoció con una menor incidencia de complicaciones infecciosas y una menor estadía hospitalaria. En pacientes críticos, por su parte, la suplementación de glutamina se asocia con una disminución de las complicaciones y de la mortalidad, en particular cuando se utilizan altas dosis por vía parenteral. Se admite que la fórmula ideal debe incluir el dipéptido alanil-glutamina en dosis de aproximadamente 0,5 g/kg/día.

La arginina es un potente secretagogo endocrino que puede estimular la liberación de hormona del crecimiento, prolactina, insulina y glucagón. En cultivos celulares es esencial para el crecimiento pero no para la viabilidad ni liberación de citoquinas. La arginina es esencial en la síntesis de poliaminas y ácidos nucleicos y por tanto es necesaria para las respuestas mitóticas. También es una gran fuente de óxido nítrico (ON). El ON es un importante mediador de la vasodilatación, de la síntesis proteica en los hepatocitos, y del transporte de electrones en la mitocondria hepática. Se han observado numerosos efectos inmunes con la administración de arginina, incluyendo sobrevida aumentada en los animales sépticos; aumento de la sobrevida de animales con tumores; aumento en el número de células T y respuestas de hipersensibilidad retardada en ratones atímicos, y aumento del rechazo a injertos en animales. Varios trabajos sugieren que el suplemento de arginina se puede asociar con la reducción de la estadía hospitalaria en pacientes operados de gran cirugía por cáncer.

Las purinas y pirimidinas son precursoras del ácido desoxirribonucleico (DNA) y del ácido ribonucleico (RNA). La restricción de los nucleótidos en la dieta

resulta en supresión de la respuesta inmune celular y prolongación de la sobrevivencia de los aloinjertos en roedores. La administración de uracilo en ratones puede restaurar la respuesta de tipo hipersensibilidad retardada a varios antígenos extraños, estimular las respuestas proliferativas antigénicas de células T y reducir la formación de abscesos por organismos Gram positivos. Los nucleótidos pueden ser también efectivos en promover la activación macrofágica de las poblaciones de inductores de T-helper. También se ha reportado que el uracilo revierte la inmunosupresión asociada a la transfusión sanguínea en modelos experimentales.

Los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) son el principal componente de las membranas celulares. Los mismos son responsables de la integridad estructural de las membranas, la producción y liberación de eicosanoides y la transducción de señales a través de las vías de segundo mensajero dependientes de fosfolípidos. Los principales PUFA constituyentes de las membranas son de la familia ω -6. Hay bajos niveles de la familia ω -3, que son los principales constituyentes de los aceites de pescado. La incorporación de los PUFA ω -3 tales como ácido eicosapentanoico (EPA) y ácido docosahexenoico (DHA) a los macrófagos ocurre entre las tres y seis horas en cultivos celulares y se establece a los pocos días *in vivo*. Una vez incorporados, aumenta la fluidez, disminuye la producción de inositol fosfato y la liberación de eicosanoides dienoicos, y se altera la liberación de interleuquina y del factor de necrosis tumoral en respuesta a los lipopolisacáridos. La liberación de los eicosanoides dienoicos y la liberación por los macrófagos de IL-1 y TNF α está relacionada a la relación ω -6/ ω -3 y al contenido total de PUFA ω -3 y ω -6 en la membrana celular. Los productos prostanoicos del ácido eicosapentanoico son menos proinflamatorios que los del ácido linolénico. Un exceso relativo de sustratos del ácido linolénico estimula la producción de PGE₂, que disminuye la capacidad de las citoquinas para estimular la síntesis de IL-2 por células endoteliales y suprime las respuestas proliferativas de células T a lectina y a la estimulación a agentes específicos. En modelos de rata con peritonitis bacteriana, la administración de PUFA ω -3 en la dieta se asoció con una reducción de la mortalidad.

Los triglicéridos de cadena media (MCTs) contienen de 6 a 12 átomos de carbono. Luego de la administración enteral o parenteral, estos ácidos grasos son rápidamente removidos desde el plasma y constituyen una fuente inmediatamente disponible de energía. En contraste con los ácidos grasos de cadena larga, el transporte de los MCTs hacia el interior de la mitocondria no requiere de carnitina. Los mismos no son utilizados para la formación de eicosanoides, ofreciendo por lo tanto una alternativa para reducir la síntesis de mediadores inflamatorios.

Heller y col. han descrito recientemente los efectos beneficiosos de los PUFA ω -3 en un gran estudio randomizado prospectivo que incluyó más de 600 pacientes quirúrgicos y de terapia intensiva. Los resultados muestran múltiples beneficios en la evolución clínica, que parecen ser proporcionales a la cantidad de ácidos grasos administrados. La administración de una dosis de 0,11 g/kg/día por una media de 8,7 días se asoció con una disminución de la mortalidad.

En el futuro, los pacientes podrán recibir una combinación de PUFAs n-6 para la provisión de ácidos grasos

esenciales, PUFAs ω -3 con efectos inmunomoduladores y MCTs como fuente rápidamente disponible de energía, que previenen además el compromiso del SRE. Estos ácidos grasos pueden ser incorporados en una molécula de glicerol para producir lo que se conocen como lípidos estructurados.

EXPERIENCIAS CLÍNICAS CON FÓRMULAS INMUNOMODULADORAS

Basado en los estudios antes citados, se han diseñado una serie de fórmulas comerciales para actuar sobre la respuesta inflamatoria e inmunológica, que incluyen PUFAs ω -3 y otros sustratos potencialmente inmunomoduladores, tales como la arginina y nucleótidos. En un estudio prospectivo randomizado, multicéntrico y doble ciego, Bower y col. comprobaron una significativa reducción en la estadía hospitalaria y en la frecuencia de infecciones adquiridas en UTI en pacientes tratados con nutrición enteral temprana con estas fórmulas experimentales. Desgraciadamente los trabajos se han efectuado con combinación de nutrientes y no se ha podido valorar el efecto individual de cada uno de ellos en el terreno clínico.

Si bien se ha demostrado que la nutrición enteral es superior a la nutrición parenteral en los pacientes que padecen afecciones graves, este efecto puede deberse en parte a la atrofia intestinal inducida por la NPT. En los modelos animales, la glutamina puede revertir parcialmente esta atrofia y el aumento de la permeabilidad asociado a la misma que, según se considera, induce traslocación bacteriana o absorción de otros mediadores proinflamatorios. Desafortunadamente, la administración de glutamina parenteral como procedimiento de rutina resulta difícil debido a la inestabilidad de la misma en forma de solución y a su escasa solubilidad. Existen, sin embargo, estudios recientes promisorios con dipéptidos de glutamina, que serían estables. Así, en Alemania se encuentran en uso los productos L-alanina-L-glutamina y L-glicina-L-glutamina.

El producto *Impact*® (Novartis) es una fórmula comercialmente disponible enriquecida con arginina, ácidos grasos ω -3 y RNA. Cerra, en pacientes críticos, mostró algunos beneficios en test *in vitro* de función inmune. En un estudio en trauma, el grupo con *Impact* tuvo una menor incidencia de SIRS y de MODS. Algunos estudios en pacientes oncológicos efectuados por Daly y col., obtuvieron resultados contradictorios. Aparentemente los pacientes tratados con la fórmula presentaron un número significativo menor de infecciones nosocomiales, pero se definió a éstas de manera imperfecta y no se estableció un buen balance entre grupo tratado y control. Bower, en un estudio en pacientes críticos, comprobó una mayor mortalidad con la fórmula y no halló diferencias en la incidencia de infecciones. Atkinson, por su parte, en otro grupo de pacientes críticos, encontró que la fórmula no cambiaba la mortalidad.

El *Immune-Aid*® es una fórmula enriquecida con glutamina, arginina y aminoácidos ramificados. Moore estudió la fórmula en 114 pacientes con trauma. No hubo diferencias en mortalidad o estadía hospitalaria, pero sí menos infecciones abdominales e incidencia de MODS. En otro estudio, Kudsk demostró menor número de infecciones y estadía hospitalaria en un grupo de pacientes con trauma severo.

Se han publicado tres grande estudios (Atkinson y col., Bower y col., y Galban y col.) (Tabla 124/1) en pacientes en terapia intensiva para evaluar la utilidad de la inmunonutrición. En uno de ellos no se constató una mayor mortalidad en el grupo de inmunonutrición, pero no se reconocieron beneficios de la técnica en el análisis de intención de tratamiento. La inmunonutrición redujo la mortalidad en otro, mientras que el tercero no demostró diferencias con el grupo control. Por ello es dificultoso recomendar inmunonutrición en esta población de pacientes.

Heys y col. concluyeron recientemente un metaanálisis de los estudios en que se utilizó la nutrición con suplementos (*Impact*, *Immune-Aid*) en pacientes con enfermedades críticas y con cáncer gastrointestinal, y comprobaron una significativa reducción en la incidencia de complicaciones infecciosas y en la estadía hospitalaria, pero sin efectos sobre la mortalidad.

Heyland y col. (2001), por su parte, realizaron una revisión de la evidencia con respecto al empleo rutinario de la inmunonutrición en los pacientes críticos, concluyendo que “en los pacientes críticos, la inmunonutrición no se asocia con ningún beneficio clínico aparente y puede ser riesgosa en cierto subgrupo de pacientes. Teniendo en cuenta los problemas metodológicos de los estudios primarios, el tamaño de las muestras, y la sugestión de que la inmunonutrición puede estar asociada con un aumento de la mortalidad en los pacientes críticos, no recomendamos la inmunonutrición en todos los pacientes críticos”. Existen, sin embargo, algunas recomendaciones específicas, como las indicadas en la Tabla 124/2.

Montejo y col., más recientemente, revisaron 26 estudios sobre inmunonutrición en pacientes críticos. La inmunonutrición se asoció con una menor incidencia de abscesos abdominales, neumonía nosocomial y bacteriemia. Los pacientes estuvieron menos tiempo en ventilación mecánica y tuvieron una menor estadía en terapia intensiva y en el hospital. La inmunonutrición, sin embargo, no redujo la mortalidad.

R. Grimble, en una revisión, llega a la siguiente conclusión: “La administración de nutrientes que tienen efectos nutritivos y farmacológicos (inmunonutrición) puede contrarrestar los efectos adversos de la malnutrición y del deterioro de la función inmune en pacientes hospitalizados, y mejorar la evolución. Los estudios realizados permiten establecer las siguientes conclusiones: a) la inmunonutrición es más efectiva cuando se administra por vía enteral que parenteral; b) los efectos beneficiosos se demuestran más fácilmente en pacientes malnutridos; c) la arginina y los lípidos intravenosos pueden tener tan-

Tabla 124/1. Sumario de los ensayos destinados a evaluar la inmunonutrición en pacientes en UTI.

Autor	N	Población	Fórmula	Comentarios
Atkinson y col.	390	UTI	<i>Impact</i> ®	Sin diferencia con el grupo control
Bower y col.	296	Injuria, cirugía, sepsis en UTI	<i>Impact</i> ®	Sin diferencia con el grupo control
Galban y col.	181	Sepsis en UTI	<i>Impact</i> ®	Reducción en la mortalidad y bacteremia

Tabla 124/2.- Aporte de nutrientes específicos en ciertas condiciones patológicas (Heyland D.)

Nutriente	Cirugía electiva	Paciente crítico				
		General	Séptico	Trauma	Quemado	ALI-SDRA
Arginina	Beneficio	No beneficio	Riesgo	No beneficio	No beneficio	No beneficio
Glutamina	Beneficio	NP: Beneficio	----	NE: Posible beneficio	NE: Posible beneficio	----
Acidos grasos ω 3	----	----	----	----	----	Beneficio
Antioxidantes	----	Posible beneficio	----	----	----	----

NP: nutrición parenteral, NE: nutrición enteral

to efectos beneficiosos como contraproducentes; y d) dependiendo de la población de pacientes a los cuales se administra, la corrección del estrés oxidativo e inflamatorio por la administración de antioxidantes y ácidos graso omega-3, respectivamente, mejora la evolución en un amplio rango de pacientes“.

BIBLIOGRAFÍA

- Alpers D.: Glutamine: do the data support the cause for glutamine supplementation in humans? *Gastroenterology* 130:S106-2006
- Barbul A., Uliyargoli A.: Use of exogenous arginine in multiple organ dysfunction syndrome and sepsis. *Crit Care Med:(Suppl)*S564-2007
- Beale R., Bryg D., Bihari D.: Immunonutrition in the critically ill: a systematic review of clinical outcome. *Crit Care Med* 27:2799-1999
- Bower R., Cerra F., Burshadsky B.: Early enteral administration of a formula (Impact®) supplemented with arginine, nucleotides, and fish oil in intensive care unit patients: Results of a multicenter, prospective, randomized, clinical trial. *Crit Care Med* 23:436-1995
- Braga M., Gianotti L., Cestari A.: Gut function and immune and inflammatory responses in patients perioperatively fed with supplemented enteral formulas. *Arch Surg* 131:1257-1996
- Braga M., Gianotti L., Vignali A.: Artificial nutrition after major abdominal surgery: Impact of route of administration and composition of the diet. *Crit Care Med* 26:24-1998
- Braga M., Gianotti L., Radaelli G.: Perioperative immunonutrition in patients undergoing cancer surgery. *Arch Surg* 134:428-1999
- Cynober L.: Immune-enhancing diets for stressed patients with a special emphasis on arginine content: analysis of the analysis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 6:189-2003
- Daly J., Weintraub F., Shou J.: Enteral nutrition during multimodality therapy in upper gastrointestinal cancer patients. *Ann Surg* 221:127-1995
- Galban C., Montejó J., Mesejo A.: An immune-enhancing enteral diet reduces mortality rate and episodes of bacteremia in septic intensive care unit patients. *Crit Care Med* 28:643-2000
- Georgieff M., Tugtekin I.: Positive role of immune nutrition on metabolism in sepsis and multi-organ failure. *Kidney Int* 53, Supp 64, S80-1998
- Goeters C., Wenn A., Mertes N.: Parenteral L-alanyl-L-glutamine improves 6-month outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 30:2032-2002
- Grimble R.: Immunonutrition. *Curr Opin Gastroenterol* 21:216-2005
- Heller A., Rossler S., Litz R.: Omega-3 fatty acids improve the diagnosis-related clinical outcome. *Crit Care Med* 34:972-2006
- Heyland D., Cook D., Guyatt G.: Does the formulation of enteral feeding products influence infectious morbidity and mortality in the critically ill patient: A critical review of the evidence. *Crit Care Med* 22:1192-1994
- Heyland D.: Nutritional support in the critically ill patient: A critical review of the evidence. *Crit Care Clinics* 14: 423-1998
- Heyland D., Novak F., Drover J.: Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. *JAMA* 286:944-2001
- Heyland D., Dhaliwal R., Drover J.: Canadian clinical practice guidelines for nutritional support in mechanically ill adult patients. *J Parenter Enteral Nutr* 27:355-2003
- Heys S., Walker L., Smith I.: Enteral nutritional supplementation with key nutrients in patients with critical illness and cancer. A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Ann Surg* 229:467-1999
- Hyltander A., Sadstrom R., Lundholm K.: Metabolic effects of structured triglycerides in humans. *Nutr Clin Pract* 10:91-1995
- Kelly D., Wischmeyer P.: Role of L-glutamine in critical illness: new insights. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 6:217-2003
- Kudsk K., Minard G., Croce M.: A randomized trial of isonitrogenous enteral diets after severe trauma: An immune-enhancing diet reduces septic complications. *Ann Surg* 224: 531-1996
- Luiking Y., Deutz N.: Exogenous arginine in sepsis. *Crit Care Med:(Suppl)*S557-2007
- Martindale R., Maerz L.: Management of perioperative nutrition support. *Curr Opin Crit Care* 12:290-2006
- McCowen K., Bistrian B.: Immunonutrition: problematic or problem solving? *Am J Clin Nutr* 77:764-2003
- Montejo J., Zarazaga A., Lopez Martinez J.: Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units. Immunonutrition in the intensive care unit. A systematic review and consensus statement. *Clin Nutr* 22:221-2003
- Novak F., Heyland D., Avenell A.: Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence. *Crit Care Med* 30:2022-2002
- Preiser J., Chioloro R., Wernerman J.: Nutritional papers in ICU patients: what lies between the lines? *Intensive Care Med* 29:156-2003
- Senkal M., Mumme A., Eickhoff U.: Early postoperative enteral immunonutrition: clinical outcome and cost-comparison analysis in surgical patients. *Crit Care Med* 25:1489-1997
- Sepúlveda C.: Terapia inmunológica del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. En: Castro J., Hernández G. (Edit.): *Sepsis y Falla Multiorgánica*. Libros Técnicos Mediterráneo Santiago 398:1999
- Tappy L., Chioloro R.: Substrate utilization in sepsis and multiple organ failure. *Crit Care Med:(Suppl)*S531-2007
- Weissman C.: Recent controversies in nutrition for the critically ill patient. *Inter J Intensive Care*. Spring 2000
- Wernerman J.: Glutamine and acute illness. *Curr Opin Crit Care* 9:279-2003
- Wischmeyer P., Liedel J., Lynch J.: Glutamine reduces Gram negative bacteremia in severely burned patients. *Crit Care Med* 29:2075-2001
- Wischmeyer P.: Glutamine: mode of action in critical illness. *Crit Care Med:(Suppl)*S541-2007
- Wojnar M., Hawkins W., Lang C.: Nutritional support of the septic patient. *Crit Care Clin* 11:717-1995
- Zaloga G.: Immune enhancing enteral diets: Where's the beef?. *Crit Care Med* 26:1143-1998

CAPÍTULO 125

Evaluación de los trastornos de la hemostasia

DR. CARLOS LOVESIO

RECUERDO FISIOLÓGICO

El término *hemostasia* hace referencia a los mecanismos fisiológicos responsables del cese del sangrado, lo cual constituye un proceso complejo que involucra sistemas hemostáticos primarios: vasos sanguíneos y plaquetas; y secundarios: proteínas de la coagulación. El proceso hemostático es regulado por el sistema fibrinolítico, los anticoagulantes naturales tales como las proteínas C y S y la antitrombina, y los inhibidores plaquetarios como la prostaciclina. Cuando un vaso sanguíneo es lesionado, se produce la interacción de tres mecanismos en forma local para controlar el sangrado: 1) la contracción de la pared vascular, 2) la formación de un trombo plaquetario, y 3) la formación de un coágulo de fibrina. Los tres mecanismos conducen a la formación del trombo, son esenciales para una adecuada hemostasia, y están interrelacionados a través de mecanismos de activación y de retroalimentación. El sistema hemostático mantiene un equilibrio muy delicado entre la trombosis y la hemorragia (Tabla 125/1).

La *trombosis* es un proceso patológico que conduce a la activación del sistema hemostático en un lugar y en un momento inadecuados, resultando en la formación de un trombo, generalmente con la consiguiente obstrucción vascular. Los mecanismos responsables de la formación de un trombo en estas circunstancias son múltiples, incluyendo una excesiva coagulación, una disminución de los inhibidores de la coagulación, una disminución de la actividad fibrinolítica o una injuria endotelial. En adición, existen muchos procesos adquiridos y factores de riesgo para la trombosis, aunque en muchos casos estos fenómenos permanecen desconocidos.

La *hemorragia*, o sangrado excesivo, puede ser debida a una ruptura vascular o a anomalías de la sangre que dificultan la coagulación. Los trastornos hemorrágicos congénitos generalmente son debidos a la existencia de una deficiencia de los factores de coagulación (Hemofilia A y B, enfermedad de von Willebrand), hiperfibrinólisis o disfunción plaquetaria. Las coagulopatías asociadas con hemorragia severa también pueden ser adquiridas, tales como las secundarias al empleo de drogas anticoagulantes, trombocitopenia severa, presencia de inhibidores específicos de la coagulación, enfermedades malignas, sepsis y enfermedades hepáticas.

HEMOSTASIA PRIMARIA

Vasos sanguíneos

Los vasos sanguíneos participan en la hemostasia primaria a través de dos mecanismos: vasoconstricción y fun-

ción endotelial. La vasoconstricción puede desempeñar un rol inmediato, produciendo la retracción del vaso, siendo más importante en las arterias que en las venas debido a la mayor cantidad de fibras musculares en las primeras. La vasoconstricción se inicia por la acción de sustancias vasoactivas tales como la serotonina y el tromboxano A₂, liberadas por las plaquetas durante la activación plaquetaria, así como por la endotelina, liberada por las células endoteliales.

Las células endoteliales participan activamente en la tromborresistencia normal y en la hemostasia, así como en la trombosis. Las propiedades antitrombóticas del endotelio normal en reposo son mantenidas por múltiples mecanismos, incluyendo la producción de prostaciclina, potente agente antiplaquetario y vasodilatador, así como por la unión de la antitrombina a los núcleos heparan-sulfato de las células endoteliales, y por la producción del activador tisular del plasminógeno, potente activador de la fibrinólisis. Por su parte, la trombomodulina, una glicoproteína de la membrana de las células endoteliales, se une a la trombina generada durante la coagulación. El complejo trombina-trombomodulina activa a la proteína C, que degrada a los factores Va y VIIIa, disminuyendo de este modo la ulterior formación de trombina.

Cuando son lesionadas, las células endoteliales rápidamente desarrollan propiedades protrombóticas, caracterizadas por la reducción de la actividad de trombomodulina, expresión de sitios de unión fosfolipídicos para los complejos de coagulación, y posiblemente la expresión de actividad del factor tisular (FT). Además de la injuria mecánica, muchos agentes pueden estimular la función protrombótica de las células endoteliales, tales como las endotoxinas bacterianas, las citoquinas como la interleucina 1 y el TNF, y la trombina por sí misma.

Plaquetas

Las plaquetas son pequeñas células de gran importancia para el mantenimiento de la hemostasia. Las plaquetas circulan en una concentración de 150 a 400 x 10⁹/l y tienen una vida media de 7 a 10 días. Las plaquetas humanas tienen de 0,5 a 4 µm de diámetro y contienen gránulos (α, densos, lisosomas), mitocondrias y retículo endoplásmico. Los gránulos densos contienen activadores plaquetarios tales como el Ca²⁺, ADP y serotonina. Los gránulos α contienen factores proteicos tales como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el factor von Willebrand (vWF) y fibrinógeno. La P-selectina y la GPIIb/IIIa (integrina α_{IIb}β₃) son proteínas de membrana almacenadas en los gránulos α. Las mismas son trasladadas a la membrana plasmática por exocitosis. Los gránulos densos contienen ADP y 5-HT o serotonina. A través de receptores de plaquetas, el ADP y la 5-HT aumentan la activación plaquetaria. Las plaquetas activadas producen tromboxano A₂ a través de la cascada del ácido araquidónico, que a su vez es también un autoagonista.

Antes de que se produzca la injuria vascular, las plaquetas son mantenidas en un estado de reposo por una combinación de factores inhibitorios que generan un umbral que debe ser superado a fin de que las mismas sean

activadas. Estos factores incluyen la prostaglandina I₂ y el óxido nítrico liberados por las células endoteliales, y el CD39 y la ADPasa de la superficie de las células endoteliales que hidrolizan las pequeñas cantidades de ADP que podrían causar una activación plaquetaria inapropiada.

La hemostasia primaria es el proceso por el cual se crea el trombo plaquetario en respuesta a la injuria endotelial. Cuando se produce una ruptura o erosión de placa en las arterias coronarias o cerebrales, se expone el tejido subendotelial a la luz vascular. El colágeno en este tejido recluta factor von Willebrand (vWF) de la sangre, el cual sufre un cambio conformacional que le permite interactuar con el complejo de glicoproteína Ib/V/IX en la superficie de las plaquetas. Esta interacción produce

el *rolling* de las plaquetas sobre la pared vascular. Subsecuentemente, las plaquetas se adhieren fuertemente a través de receptores de colágeno tales como la integrina $\alpha_2\beta_1$ (GPIa/IIa) y GPVI. La unión de estos receptores de superficie a sus ligandos activa cascadas de señales intracelulares a través de varios compuestos de tirosin-kinasas.

La activación precedente se asocia con cuatro cambios mayores en las plaquetas. Primero, el reordenamiento del citoesqueleto de actina produce un cambio en las plaquetas que permite sellar el defecto endotelial. Segundo, la activación de la fosfolipasa A₂ libera ácido araquidónico (AA) de los fosfolípidos de membrana. El AA es convertido a la prostaglandina tromboxano A₂ (TXA₂). Tercero,

Tabla 125/1. Regulación del estado hemostático

Componente hemostático	Mantiene la fluidez	Promueve la coagulación y la trombosis	Promueve la hemorragia
<i>Vasos sanguíneos</i>			
Células endoteliales	Prostaciclina Trombomodulina Moléculas símil-heparina tPA	Tromboplastina tisular tPA inhibidor vWF	
Subendotelio		Colágeno	
Lámina elástica	Tono vascular	Arteriosclerosis Venas varicosas	Vasos agrandados Flujo sanguíneo rápido
Músculo liso	Tono vascular Flujo sanguíneo rápido	Proliferación del músculo liso Placas ateromatosas	Vasos agrandados Flujo sanguíneo rápido
<i>Plaquetas</i>			
Membranas de superficie	PF3 Forma plaquetaria	GPI, IIa, IIIb, V PF3 Receptor para FV vWF Tromboxano A ₂ Receptor de trombina	Trombocitopenia Déficit genético de GPI,IIa, IIIb Déficit de FV Anticuerpos anti-plaquetarios Drogas antiplaquetarias
Zona de organelas		PF4 Serotonina, fibrinógeno PDGF	Déficit de fibrinógeno Déficit del <i>pool</i> de almacenamiento
<i>Factores de coagulación</i>			
Procoagulantes (Factores de coagulación)	Proenzimas no activadas: precalicreina, FXII, XI, X, IX, protrombina	Proenzimas activadas: kalicreina, FXIIa, XIa, Xa, IXa Cofactores activados, FVa, FVIIIa Trombina Fibrina FXIIIa Venenos de víbora	Deficiencia genética de factores XI, X, IX, VIII, V Deficiencia genética de fibrinógeno Terapia anticoagulante
Inhibidores	Antitrombina Proteína C y S	Disminuido nivel de inhibidores	
<i>Sistema fibrinolítico</i>			
Factores líticos	Plasmina tPA		Deficiencia de alfa ₂ -AP Terapéutica fibrinolítica
Inhibidores		Aumento actividad tPA inhibidor Alfa ₂ -AP Acido épsilon-amino-caproico	

Tabla 125/2. Propiedades moleculares de las proteínas de la coagulación

	Sitio de síntesis	Peso molecular	Características	Nivel plasmático	Localización cromosómica
Fibrinógeno (FI)	Hepatocito	330.000	Dimérico, con tres subcadenas en cada monómero	200-400 mg/dl	4
Protrombina (FII)	Hepatocito	72.000	Vitamina K dependiente	100 µg/ml	11
Factor tisular (FIII)	Múltiples células	37.000	Proteína de transmembrana	0	1
Factor V	Hepatocito megacariocito	330.000	Cofactor del factor Xa	10 µg/ml	1
Factor VII	Hepatocito	55.000	Vitamina K dependiente	0,5 µg/ml	13
Factor VIII	Hepatocito	33.000	Cofactor del factor IXa	0,1 µg/ml	X
Factor von Willebrand	Células endoteliales Megacariocito	220.000 (multímeros hasta 20x10 ⁶)	Transporta factor VIII en plasma	10 µg/ml	12
Factor IX	Hepatocito	55.000	Vitamina K dependiente	5 µg/ml	X
Factor X	Hepatocito	55.000	Vitamina K dependiente	10 µg/ml	13
Factor XI	Hepatocito	160.000	Homodimérico	5 µg/ml	4
Factor XII	Hepatocito	80.000	-	30 µg/ml	5
Factor XIII	Hepatocito	320.000	Tetramérico	10 µg/ml	1 (b) 6 (a)
Proteína C	Hepatocito	62.000	Vitamina K dependiente	5 µg/ml	2
Proteína S	Hepatocito	80.000	Vitamina K dependiente	25 µg/ml	3
Trombomodulina	Células endoteliales	75.000 a 105.000	Superficie endotelial	0	20
Antitrombina III	Hepatocito	60.000	Complejo con heparina	150 µg/ml	1
Inhibidores lipoproteicos	Células endoteliales	33.000	Circulan en plasma	115 µg/ml	2

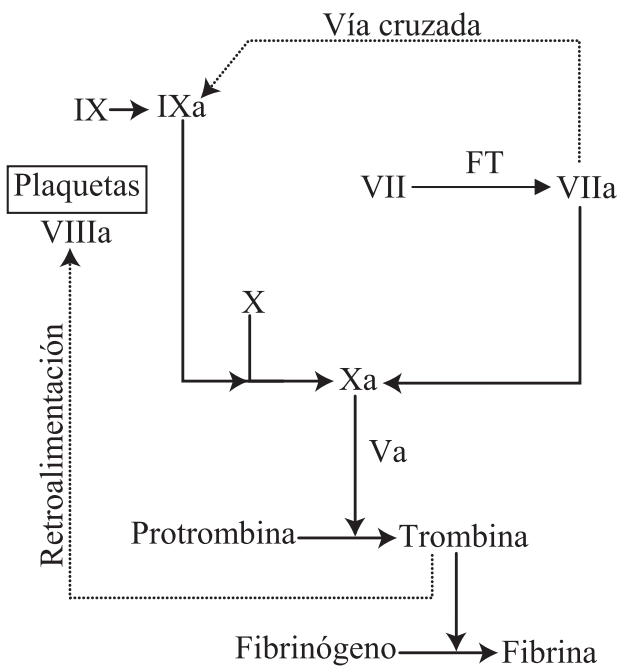


Fig. 125/2.- Vía de generación de la trombina a través de la formación del complejo FT/VIIa.

la membrana plaquetaria activa pequeñas cantidades de protrombina a trombina (nanomoles por litro), en forma muy ineficiente; esta trombina inicial, sin embargo, es esencial para acelerar el proceso sirviendo como activador de plaquetas, factor V, y factor VIII. Una vez que se forma el factor VIIIa, el factor IXa generado por el complejo factor VIIIa-FT se combina con el factor VIIIa sobre la membrana plaquetaria activada para formar el factor Xasa intrínseco, que se constituye en el mayor activador del factor X. El complejo factor IXa-factor VIIIa es 10⁵ a 10⁶ veces más activo que el factor IXa solo como activador del factor X y aproximadamente 50 veces más eficiente que el complejo factor VIIa-FT para catalizar la activación del factor X; en definitiva, el mayor volumen de factor Xa (90%) es producido por el complejo factor IXa-factor VIIIa. En ausencia de factor VIII o factor IX, el factor Xasa intrínseco no puede constituirse, y no se puede producir la amplificación de la generación del factor Xa. Este es el principal defecto observado en la hemofilia A y en la hemofilia B.

El factor Xa se combina con el factor Va sobre la membrana plaquetaria activada, y el complejo factor Va-factor Xa "protrombinasa" cataliza la conversión de protrombina a trombina. La protrombinasa es 300.000 veces más activa que el factor Xa solo para catalizar la activación de la protrombina.

Cuando la protrombina es activada, se produce trombina, que es una serino-proteasa similar a la tripsina compuesta de dos cadenas polipeptídicas unidas en forma covalente: cadenas A y B. La cadena B es la estructura funcional principal, donde se acomoda el sitio activo y los exositos I y II. La función enzimática de la trombina es catalizada por su sitio activo, que se encuentra en el centro de la molécula, rodeado por dos ejes de inserción: el eje-60, hidrofóbico, y el eje γ , hidrofílico. La trombina cliva en forma preferencial la terminal carboxilo de los residuos arginina de los sustratos.

En humanos, el factor XI, que está presente en el plasma y en las plaquetas, se ha asociado en ocasiones con patología hemorrágica. El factor XI es un substracto para la trombina, y ha sido involucrado en la denominada "vía revisada de la coagulación", sirviendo como otro contribuyente a la activación del factor IX. Estudios en sangre de individuos con deficiencia de factor XI ilustran la importancia de la activación por retroalimentación del factor XI, pero sólo en presencia de bajas concentraciones de factor tisular.

La trombina es generada en bajos niveles dentro de la vasculatura en condiciones fisiológicas, y en forma incrementada bajo la estimulación sistémica por citoquinas inflamatorias, tales como el factor de necrosis tumoral, que sobrerregula al FT en las células endoteliales y monocitos. Si la integridad vascular no está alterada, las bajas concentraciones de trombina intravasculares no precipitan una respuesta trombótica. Por el contrario, la trombina activa a la vía de la proteína C anticoagulante (PC) (ver más adelante).

El fibrinógeno es una proteína plasmática de gran tamaño, compuesta de dos pares de tres cadenas polipeptídicas. Los dos pares de cadenas polipeptídicas están unidos por puentes disulfúricos. La conversión de fibrinógeno a fibrina involucra el clivaje de los fibrinopéptidos A y B de las regiones $A\alpha$ y $B\beta$ n-terminales por la trombina para formar monómeros de fibrina, la agregación no covalente o polimerización de los monómeros de fibrina a través de una unión espacial, y la unión cruzada de las cadenas γ por el factor XIIIa para formar fibrina insoluble.

REGULACIÓN DE LA HEMOSTASIA

La hemostasia es regulada por inhibidores naturales tanto de las plaquetas como de la cascada de la coagulación. Existen cuatro sistemas mayores que contrarrestan la formación de trombos en el humano. Estos incluyen el sistema fibrinolítico, la antitrombina, el inhibidor de la vía del factor tisular y el sistema de proteína C-proteína S-trombomodulina. La depleción de estos sistemas contribuye al desarrollo de coagulopatía de consumo o trombosis microvascular en la sepsis.

El sistema fibrinolítico (Fig. 125/3). El sistema fibrinolítico está constituido por una serie de proteínas que se activan en una cascada y conducen a la degradación de la fibrina. La plasmina es la enzima de la cascada fibrinolítica que degrada a la fibrina. El plasminógeno es convertido a plasmina por enzimas conocidas como activadores del plasminógeno. Estos activadores pertenecen a dos grupos: activadores intrínsecos (factor XII, prekalicreína, kininógeno de alto peso molecular, y prourokinasa) y activadores extrínsecos (tPA, urokinasa, estreptoquinasa). La plasmina degrada a la fibrina, fibrinógeno, los factores V y VIII, y probablemente otras sustancias. En muchos paciente sépticos la generación de plasmina es abrupta-

mente subregulada por el aumento simultáneo en los niveles de inhibidores de la fibrinólisis, incluyendo los inhibidores del activador del plasminógeno PAI-1 y PAI-2. La fibrinólisis intravascular está mediada principalmente por la acción del activador tisular del plasminógeno sobre el plasminógeno, siendo su inhibidor principal el PAI-1. Los coágulos extravasculares son degradados principalmente cuando el activador del plasminógeno tipo urokinasa induce la formación de plasmina. El PAI-2 inhibe la actividad del activador del plasminógeno tipo urokinasa en el espacio extravascular.

El inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina (TAFI) es una procarboxipeptidasa B que es rápidamente activada por el complejo trombina-trombomodulina. El TAFIa que se genera remueve los residuos lisina del terminal carboxilo de la fibrina, disminuyendo la capacidad del plasminógeno y del activador tisular del plasminógeno para unirse a la fibrina, paso necesario para la lisis del coágulo.

Inhibidor de la vía del factor tisular. El inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI) es una proteína de 42 kD que consiste en tres dominios Kunitz estrechamente unidos. Estos dominios hacen que el TFPI funcione de una manera única. El factor Xa generado por el complejo FT-factor VIIa se une fuertemente e inactiva al factor Xa. Por virtud de la capacidad del factor Xa de unirse a fosfolípidos cargados negativamente, el resultante complejo interactúa con células dañadas, aumentando la concentración local de TFPI. El complejo TFPI-factor Xa se une luego al complejo FT-factor VIIa. Esta interacción es de baja afinidad. Debido a que este inhibidor rápidamente inhibe al factor VIIa unido al FT una vez que se forman las primeras moléculas de factor Xa, la activación alternativa del factor IX por el complejo FT-factor VIIa se convierte en un camino crítico para la generación de trombina y la hemostasia. A niveles terapéuticos, el TFPI anticoagula la sangre tanto por inhibición directa del factor Xa como por la inhibición dependiente del factor Xa del complejo FT-factor VIIa.

La dinámica de la actividad del TFPI en la microcirculación es muy compleja, y varía de acuerdo con la cantidad de TFPI unida al endotelio o almacenada en las vacuolas endoteliales. Estudios experimentales y clínicos indican que los niveles funcionalmente activos de TFPI en la microcirculación son inadecuados para prevenir la coagulación y la disfunción orgánica en la sepsis.

Antitrombina. Varias proteínas actúan para inhibir la cascada de la coagulación en forma directa. La antitrombina (AT-III) inhibe a la trombina y a otras serino-pro-

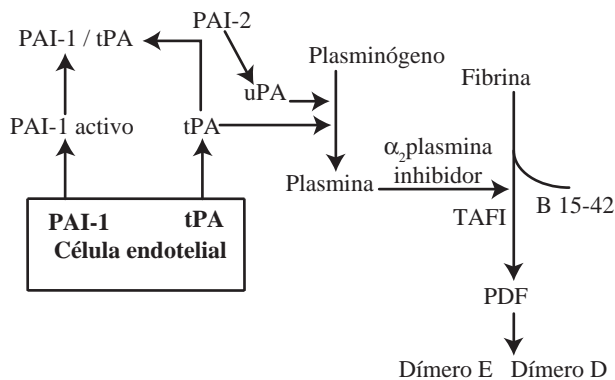


Fig. 125/3. El sistema fibrinolítico.

teas activadas de la coagulación (VIIa, Xa, IXa, XIa, kaliceína y plasmina) formando un complejo estable 1:1 con las enzimas. La AT-III actúa como un pseudosustrato, ya que cuando un factor activado (proteínasa) ataca su sitio reactivo se provoca un cambio conformacional en el inhibidor que compleja a la proteínasa en un complejo inactivo muy estable, por la formación de un enlace muy fuerte entre la Arg 393 de la AT-III y la serina de la trombina o de cualquier otro de los factores activados susceptibles de inactivación por AT-III, que rápidamente es retirado de la circulación. La AT-III es única entre las serpinas, ya que su sitio activo es normalmente inaccesible, y sólo se expone después de la adición de heparina. Para que la heparina funcione como un estimulador eficiente de la inhibición de la trombina, se requiere que la forma corresponda a la de alto peso molecular. La concentración normal de AT-III es de aproximadamente 140 µg/mL, y la vida media plasmática es de 60-70 minutos. La inhibición de la trombina mediada por la AT-III aumenta de 1.000 a 10.000 veces en presencia de heparina.

La acción anticoagulante de la antitrombina está relacionada con su capacidad de funcionar como un inhibidor endógeno potente de las serinoproteasas. La antitrombina es una proteína plasmática sintetizada en el hígado que es activada por un proceso de activación alostérica por la heparina y heparanes relacionados. La amplia actividad enzimática de la antitrombina hace que la misma desempeñe un rol central en la regulación de la coagulación. La antitrombina es rápidamente consumida en la sepsis por unión covalente y *clearance*, junto con los factores de coagulación activados.

Se ha demostrado recientemente que la antitrombina tiene efectos antiinflamatorios adicionales a través de la unión directa a receptores celulares de superficie de neutrófilos, linfocitos y monocitos, tales como el syndecan-4.

Otro inhibidor similar a la AT-III es el cofactor II de la heparina. A diferencia de la AT-III, el cofactor II de la heparina inhibe sólo a la trombina, y su actividad es acelerada por el dermatan sulfato en adición a la heparina. Otros inhibidores plasmáticos de la coagulación incluyen la α_2 macroglobulina, la antitripsina y el TFPI, ya descrito.

Vía de la proteína C activada. La vía de anticoagulación de la proteína C activada (APC) es un circuito de retroalimentación negativo iniciado por la generación dependiente de trombina del anticoagulante APC. La proteína C dependiente de vitamina K es transformada en APC por el cleavage proteolítico de 12 aminoácidos del terminal amino de la cadena pesada de la proteína C. Este paso de activación es catalizado muy lentamente por la propia trombina. La activación rápida de la proteína C se produce en la superficie luminal de las células endoteliales de los capilares. La trombina se une primeramente con un receptor específico unido a la membrana, la trombomodulina. La trombomodulina es una glicoproteína intrínseca de membrana que se encuentra en las células endoteliales y que forma un complejo molecular 1:1 con la trombina. A través de la unión a un sitio aniónico de la trombina, la trombomodulina altera la especificidad de sustrato de la trombina, haciendo que en vez de unirse al fibrinógeno se una a la proteína C. El complejo trombina-trombomodulina aumenta la velocidad de activación de la proteína C en 1.000 veces. La trombina actúa en este caso como una enzima anticoagulante convirtiendo al precursor inactivo proteína C en APC.

Recientemente se ha establecido el rol crucial de la integridad endotelial en el proceso de conversión de la proteína C a proteína C activada (APC). En los sujetos sanos, con función endotelial normal, la proteína C circulante es convertida a niveles relativamente bajos de APC circulante por el complejo trombina-trombomodulina y el receptor endotelial de la proteína C (EPCR). Los niveles de APC son dependientes de los niveles circulantes de proteína C y de trombina. En las enfermedades sin disfunción endotelial generalizada, la proteína C es convertida a APC, generando niveles sustancialmente incrementados, hasta 35 veces, de la misma, sin producir una reducción significativa en los niveles de proteína C. El aumento de la APC es la respuesta del organismo para mantener el balance hemostático, que es perturbado por la enfermedad produciendo un estado procoagulante. Durante la sepsis con disfunción endotelial generalizada, se admite que la conversión de la proteína C en APC está severamente limitada, debido a una disminución de la trombomodulina, de la EPCR o de ambas. Consecuentemente, la conversión de proteína C en APC en la sepsis es inadecuada, y el balance hemostático no puede ser restaurado. En este caso, se crea un desbalance que favorece la deposición endotelial de fibrina, causa potencial de el fallo orgánico múltiple.

La APC es una potente serinoproteasa que, en comparación con otras serinoproteasas, que habitualmente tienen una vida media de segundos, tiene una vida media en el plasma de aproximadamente 15 a 20 minutos. La actividad de la APC es facilitada varias veces por su unión reversible a otra proteína sintetizada en el hígado, conocida como proteína S.

En adición a la inhibición de la formación de fibrina a través de la degradación de los factores Va y VIIIa, la APC también promueve la fibrinólisis *in vitro* inhibiendo dos importantes inhibidores de la generación de plasmina, conocidas como PAI-1 y TAFI. Esta actividad profibrinolítica de la APC no es compartida por la antitrombina.

En reacciones mediadas por el receptor endotelial de proteína C (EPCR) y por el receptor efector receptor-1 activado por proteasas (PAR-1), la APC actúa directamente sobre las células para ejercer múltiples efectos citoprotectores, incluyendo 1) alteración de los perfiles de expresión genética; 2) actividades antiinflamatorias; 3) actividad antiapoptótica; y 4) protección de la función de barrera endotelial. Aunque potencialmente interrelacionadas, cada una de estas actividades de la APC es distinta y puede o no involucrar los mismos mecanismos intracelulares con su particular característica de dosis respuesta, dependiendo del perfil de receptores celulares y de la particular localización celular, condición o propiedad particular (Mosnier y colaboradores).

EVALUACIÓN DE LA COAGULACIÓN

Para el diagnóstico de la mayoría de los trastornos de la coagulación, es esencial una historia clínica completa, pero también deben ser realizados una serie de exámenes de laboratorio para establecer la naturaleza precisa del defecto hemostático.

En la historia clínica se deberán recabar datos referentes a sangrados quirúrgicos, en cirugías menores, como las extracciones dentarias, o en cirugías mayores, la presencia de sangrados menstruales exagerados, la presencia de epistaxis, la historia familiar en cuanto a trastornos de

la coagulación, y el empleo de medicaciones con posibles efectos sobre la coagulación, en particular aspirina y antiinflamatorios no esteroides. En el examen físico se deberán reconocer la presencia de petequias, anomalías vasculares, ictericia, palidez o equimosis, colecciones articulares, etcétera.

La metodología detallada de los estudios de coagulación escapa a los objetivos de la presente obra, por lo que se hará referencia exclusivamente a aspectos seleccionados del tema (Tabla 125/3), útiles a los fines de la evaluación y tratamiento de los pacientes críticos.

EVALUACIÓN DE LA HEMOSTASIA PRIMARIA

Tiempo de sangría. El tiempo de sangría se puede obtener con distintos métodos, como el de Duke, Ivy o Borchgrevink. Todos ellos determinan el tiempo de duración de una hemorragia provocada por una incisión en la piel, de características predeterminadas. La duración del tiempo de sangría por el método de Duke, que consiste en la realización de una incisión en el lóbulo de la oreja, varía entre 2 y 4 minutos. Se lo considera alargado cuando es superior a 6 minutos; si oscila entre 4 y 6 minutos deberá realizarse otra prueba, como la de Ivy.

En la Tabla 125/4 se indican los distintos diagnósticos diferenciales en presencia de una prolongación del tiempo de sangría.

Aunque fisiológicamente relevante, el tiempo de sangría no es específico. En adición, presenta un gran com-

ponente técnico manual, siendo poco reproducible y difícil de estandarizar. Por fin, se admite que el tiempo de sangría no predice ni la disfunción plaquetaria ni las complicaciones hemorrágicas.

Resistencia capilar. Se la denomina también prueba del lazo o de Rumpel-Leed. Consiste en apreciar la resistencia o fragilidad de los capilares del pliegue del codo mediante el recuento del número de petequias que aparecen después de una compresión con manguito de presión, de intensidad conocida (100 mm Hg) durante un tiempo predeterminado de cinco minutos.

La aparición de petequias con una presión inferior a 100 mm Hg se considera un signo de fragilidad vascular.

La prueba del lazo es el único procedimiento disponible en la clínica para la evaluación del componente vascular del sistema hemostático. Las enfermedades de los vasos sanguíneos identificadas por este test se asocian frecuentemente con infecciones virales, vasculitis inducidas por drogas y enfermedades del colágeno tales como el lupus eritematoso. También puede ser positiva en los ancianos.

Retracción del coágulo. Este método consiste en la valoración, cualitativa o cuantitativa, de la intensidad de la retracción del coágulo de fibrina, después de la coagulación de la sangre en un tubo de vidrio.

La retracción normal del coágulo, expresada de 0 a +++, está en función, a la vez, del número de plaquetas, la tasa de fibrinógeno y el porcentaje del hematocrito.

Tabla 125/3.- Procedimientos y exámenes destinados a evaluar el sistema de coagulación-lisis.

Examen	Identifica	Resultado del examen	Patogénesis	Manifestaciones clínicas
Vasos sanguíneos				
Prueba del lazo	Fragilidad capilar	Positivo: numerosas petequias	Infecciones virales Vasculitis por drogas Enfermedades del tejido conectivo	Púrpura Sangrado al lavar los dientes
Plaquetas				
Recuento plaquetario (N:150-400.000) por ml ³	Trombocitosis	Mayor de 400.000 por ml ³	Primario: trastornos mieloproliferativos Reactivos: inflamación crónica, infección aguda, posoperatorio, esplenectomía, drogas, hemorragias, hemólisis	Trombosis o hemorragias en caso de trombopatías
	Trombocitopenia	50.000 por ml ³	Producción disminuida Acelerada destrucción Hemorragia severa	Sangrado de encías Hemorragias bajo estrés
10.000 por ml ³		Idiopática, inmune, drogas citotóxicas, fallo médula ósea	Hemorragia espontánea, en especial en el SNC	
Tiempo de sangría N: 3 a 8 minutos	Funciones plaquetarias: adhesión, agregación y liberación	8-15 minutos	Niveles bajos de vWF Drogas antiplaquetarias Anticoagulantes circulantes Déficit de factores V o XI	Sangrado de encías Sangrado luego de cirugía o extracción dentaria Sangrado nasal
		Mayor de 15 minutos	Niveles muy bajos de vWF Defectos congénitos Trombocitopenia Afibrinogenemia Drogas antiplaquetarias	Sangrado espontáneo, en particular del SNC

Coagulación

Tiempo de protrombina: N= 10 a 13 seg.	Factores I, II, V, VII, X Selectivo para déficit de factor VII Sensible a los niveles de factores I, V, VII	Menos de 1 % de factores: FV: 48-50 seg. FVII:28-30 seg. FX:50-52 seg. Fibrinógeno: 6mg/dl= 32-25 seg. Rango de anticoagulación :1½ a 2 veces	Recién nacido: defec-tos congénitos Empleo de warfarina Enfermedad hepática Anticoagulante lúpico Policitemia Afibrinogenemia	Sangrado del cordón umbilical en el recién nacido Sangrado de herida quirúrgica o luego de trauma o parto
Tiempo parcial de tromboplastina activada (APTT) N:21,5-30,5 seg.	Factores de la fase de contacto: prekalicreina, HMW-K, FXII Factores de la vía intrínseca: FXI, IX, VIII Factores de la vía común: FI, II, V, X Selectivo para: Factores de la fase de contacto y vía intrínseca	Menos de 1% de factores: FXII:280-300 seg. FXI:138-140 seg. FIX:78-82 seg. FVIII:77-80 seg. FX:144-150 seg. FV:135-140 seg.	Déficit congénito Déficit congénito Déficit congénito Anticoagulante lúpico, terapia heparínica, enfermedad hepática, afibrinogenemia	Hemartrosis y sangrado muscular, sangrado en articulaciones, pseudo tumores
Tiempo de trombina	Fibrinógeno Inhibidores de la interacción-trombina-fibrinógeno, tales como fibrinógenos anormales y heparina Inhibidores de la agregación de fibrina, tales como IG del mieloma	1 unidad de actividad de trombina coagula 200 µL de fibrinógeno plasmático en 15 minutos	Afibrinogenemia hereditaria y disfibrinogenemia	Enfermedad hemorrágica prolongada
Fibrinólisis Test de lisis de euglobulinas N:90 min-6 horas	Actividad fibrinolítica del plasma citratado	Significativo si la lisis del coágulo se produce dentro de la primera hora	Déficit congénito de alfa 2 antiplasmina o de FXIII Hipofibrinogenemia	Sangrado del cordón Equimosis Hematomas Sangrado pos-traumático

Recuento de plaquetas. El recuento de plaquetas se puede realizar en forma directa a partir de un frotis tomado por punción del dedo (método indirecto de Fonio), o mediante el recuento en la cámara de Neubauer, el cual es mucho más exacto. El valor normal para este último método es de 300.000 a 500.000 plaquetas por ml³. El recuento de plaquetas es una técnica delicada, sujeta a numerosas causas de error, por lo que debe ser realizado por personal debidamente entrenado.

La mayoría de los analizadores hematológicos modernos miden el recuento plaquetario por impedancia eléctrica. Estos métodos han probado ser más exactos y reproducibles que el recuento manual, aunque existe el riesgo de falsas lecturas. El recuento plaquetario puede ser artificialmente bajo si las plaquetas se agregan con otras o se unen a los neutrófilos. Estas pseudotrombocitopenias pueden ser inducidas por un exceso de EDTA en la recolección. Si existen discrepancias en el recuento, se debe recurrir a la evaluación de un extendido o a un recuento en cámara.

Los recuentos plaquetarios por encima de 50.000/ml³ aseguran una adecuada hemostasia, excepto que el individuo sea sometido a situaciones de estrés tales como trauma, cirugía o alumbramiento. Los recuentos plaque-

tarios de 10.000/ml³ son peligrosamente bajos y pueden conducir a hemorragias espontáneas.

Los recuentos plaquetarios por encima de 500.000/ml³ constituyen las trombocitosis, y predisponen a la trombosis en la mayoría de los casos. En las enfermedades mieloproliferativas, pueden encontrarse recuentos plaquetarios de varios millones por ml³. En estas condiciones la función plaquetaria es defectuosa, y la trombocitosis se puede asociar con hemorragia así como con trombosis.

Estudio de la agregación plaquetaria. El cálculo de las variaciones de la transmisión óptica de un plasma rico en plaquetas, en presencia de diferentes agentes agregantes, constituye un método de estudio semicuantitativo de la agregación plaquetaria. Para su realización se requiere un instrumento especial, el agregómetro, del cual existen distintos tipos, y al que es necesario adosar un registrador.

El comportamiento de las plaquetas se estudia enfrentándolas a distintos agentes agregantes: ADP, adrenalina, colágeno polimerizado o trombina. Empleando ristocetina se puede medir la interacción de las plaquetas con el factor von Willebrand, siendo esta técnica la más corrientemente utilizada para el diagnóstico de la enfermedad homónima, así como para el diagnóstico de los defectos

de la glicoproteína Ib/IX (síndrome de Bernard-Soulier). Muchas drogas, incluyendo la aspirina, antiinflamatorios no esteroideos, antihipertensivos, antibióticos y anticonvulsivantes, pueden producir anomalías de la agregación plaquetaria.

El analizador de función plaquetaria (PFA-100; Da-de-Behring, Miami, Florida) es el prototipo de una nueva generación de analizadores rápidos para evaluar los defectos de la función plaquetaria en sangre entera. La sangre es pasada a través de una membrana recubierta con colágeno o epinefrina, midiendo el instrumento el denominado tiempo de cierre (CT), que es el tiempo requerido para que un trombo plaquetario ocluya la apertura del dispositivo y detenga el flujo. El PFA-100 CT está prolongado en pacientes con defectos congénitos o adquiridos de la función plaquetaria. La sensibilidad del método es muy baja para el diagnóstico de los trastornos de sangrado leves o moderados, pero parece ser particularmente útil para el control de pacientes que reciben aspirina, en particular para identificar la llamada "resistencia a la aspirina".

EVALUACIÓN DEL SISTEMA HUMORAL DE COAGULACIÓN

Para los fines descriptivos, los métodos que exploran el proceso de la coagulación se dividirán en dos grandes grupos; los que investigan la coagulabilidad global y los que investigan una fase especial de la coagulación o permiten el dosaje específico de alguno de los factores plasmáticos (métodos analíticos).

COAGULABILIDAD GLOBAL

Tiempo de coagulación. Es el tiempo necesario para la coagulación de la sangre *in vitro*. El tiempo de coagulación de la sangre total, en tubo de vidrio a 37°C, varía en el sujeto normal, de 8 a 10 minutos en el primer tubo y de 10 a 12 minutos para el segundo.

El tiempo de coagulación sobre sangre total sólo tiene un valor orientador y representa la primera fase de un estudio posterior, más completo, de la coagulación.

Tiempo de plasma recalcificado. El tiempo de coagulación del plasma citratado y luego recalcificado, que se conoce como tiempo de Howell, es una prueba simple, pero poco sensible, de la coagulabilidad global. El

Tabla 125/4. Tiempo de sangría prolongado (anomalía de la hemostasia primaria)

Con recuento de plaquetas disminuido: trombocitopenia
Con recuento de plaquetas aumentado: trombocitosis con trombocitopatía
Con recuento de plaquetas normal:
•Factor VIII disminuido y adhesividad plaquetaria disminuida: enfermedad de von Willebrand
•Fibrinógeno muy disminuido o ausente: hipofibrinogenemia o afibrinogenemia
•Con anomalías funcionales plaquetarias: trombocitopatías
•Fragilidad vascular: púrpuras vasculares, déficit de vitamina C
•Con deficiencia aislada y grave de factores de la coagulación: deficiencias de factores II, V, VII, IX, X y XI
•Sin otras anomalías: alargamiento aislado del tiempo de sangría
Por error técnico: variabilidad en la medida de la lesión
Ingesta de drogas con acción antiplaquetaria: antiagregantes plaquetarios

tiempo de recalcificación en tubo de vidrio del plasma normal rico en plaquetas varía entre 90 y 150 segundos; se encuentra alargado, y llega a tres a cuatro minutos, en ausencia de plaquetas.

VÍA EXTRÍNSECA DE LA COAGULACIÓN

Tiempo de protrombina. También se lo conoce como tiempo de Quick. El test se realiza adicionando un reactivo de tromboplastina que contiene factor tisular (que puede ser de origen recombinante o derivado de un extracto de cerebro, pulmón o placenta) y calcio al plasma y midiendo el tiempo de coagulación. El tiempo de protrombina mide en realidad la formación de trombina a partir de la protrombina, en presencia de factores V, VII y X. Constituye, por lo tanto, una prueba de la formación de protrombinasa por la vía extrínseca.

En condiciones normales, el tiempo de protrombina varía entre 12 y 14 segundos. Los resultados obtenidos para el plasma en estudio pueden expresarse en tiempos, o mejor, en porcentaje en relación con un plasma control, según la recta o curva lograda a partir de diferentes diluciones del plasma normal.

Se considera un alargamiento del tiempo de Quick una diferencia de al menos dos segundos en relación con el plasma control, en personas con tiempo de trombina normal y sin déficit de fibrinógeno.

La terapéutica con anticoagulantes orales y la deficiencia de vitamina K, que suprimen los niveles funcionales de proteínas vitamina K-dependientes (II; VII; IX; X; proteína C y S) afectan el tiempo de protrombina. Los reactivos existentes varían en su respuesta al descenso de los niveles de factores por lo que la WHO ha desarrollado un método estandarizado para la medición del tiempo de protrombina, denominado International Normalized Ratio, o INR. El INR se calcula según: $INR = (PT_{paciente} / PT_{medio normal})^{ISI}$; donde ISI es International Sensitivity Index, una medida de la sensibilidad del reactivo utilizado. El mismo se aplica en forma exclusiva al control del tratamiento con anticoagulantes orales.

En la Tabla 125/5 se indican las diferentes causas productoras de alargamiento del tiempo de Quick.

Dosaje diferencial de factores. Cuando se añade a un plasma en estudio, en una dilución óptima, un reactivo que contiene todos los factores necesarios para la formación de protrombinasa, a excepción del que se quiere dosificar, el

Tabla 125/5. Causas de prolongación del tiempo de protrombina

Déficit de varios factores
•II, VII, X: avitaminosis K, tratamiento con dicumarínicos
•II, V, VII, X: insuficiencia hepática, CID, fibrinolisis
Déficit aislados de factores
•Déficit congénito de factor II
•Déficit congénito de factor V
•Déficit congénito de factor V-VIII
•Déficit congénito de factor VII-X
Fibrinógeno menor de 100 mg %
Presencia de factores anormales
•Inhibidores, antitromboplastina, antifactor X, antitrombinas, heparina
Terapéutica fibrinolítica
Error técnico
•Muestra parcialmente coagulada, exceso de anticoagulante, temperatura, variaciones del hematocrito, cantidad de calcio, calidad de la tromboplastina

tiempo de coagulación en presencia del extracto tisular es directamente proporcional a la tasa de este factor. El principio de la dosificación diferencial, es por lo tanto, igual para los factores II, V, VII y X, y solo varía el reactivo.

Los resultados de estas pruebas se expresan en porcentaje de actividad en relación con el plasma control, según una recta control.

Determinación del anti-factor Xa. El ensayo de anti-factor Xa es utilizado para medir los niveles de heparina y de heparinas de bajo peso molecular (HBPM). Es un test cromogénico que utiliza un sustrato de factor Xa al cual se le une un cromóforo. El factor Xa cliva al sustrato cromogénico, liberando un compuesto coloreado que puede ser detectado con un espectrofotómetro y que es directamente proporcional a la cantidad de factor Xa presente. Cuando una cantidad conocida de factor Xa es adicionado al plasma conteniendo heparina o HBPM, la heparina aumenta la inhibición del factor Xa por la anti-trombina, dejando menos factor Xa disponible para clivar el sustrato. Correlacionando este resultado con una curva estándar producida por una cantidad conocida de heparina, se puede calcular la concentración de heparina en el plasma.

VÍA INTRÍNSECA DE LA COAGULACIÓN

Tiempo parcial de tromboplastina activada (APTT). Esta prueba identifica las anomalías de la coagulación de la fase de contacto y de las vías intrínseca y común de la activación plasmática. Los reactivos para la realización del APTT difieren en su composición, y también en especificidad y sensibilidad. Los materiales reactivos incluyen fosfolípidos y sustancias activadoras que pueden variar de acuerdo al fabricante. Aunque el tiempo de coagulación varía de acuerdo con el reactivo y el coagulómetro utilizado, el APTT varía en forma característica entre 22 y 40 segundos.

El APTT es sensible a la disminución en los niveles de los factores de la vía intrínseca (kininógeno de alto peso molecular, prekalicreina, XII, XI, IX, VIII) y en los de los factores de la vía final común (fibrinógeno, II, V, X). La heparina inhibe a la mayoría de los factores de la vía intrínseca, causando una prolongación proporcionalmente mayor del APTT que del tiempo de protrombina, siendo este método utilizado habitualmente para controlar el tratamiento heparínico.

Tabla 125/6. Causas de prolongación del tiempo de tromboplastina activada

Con tiempo de Quick anormal
• Anomalía probable de la vía final común X-V-II; presencia de inhibidores, hipofibrinogenemia o afibrinogenemia
Con tiempo de Quick normal: alteración de la vía intrínseca
Déficit de factor VIII
• Aislado: Hemofilia A
• Con inhibidor circulante: hemofilia A con inhibidor
• Inhibidor circulante solamente
• Tiempo de sangría prolongado y adhesividad plaquetaria disminuida: enfermedad de von Willebrand
Déficit de factor IX: hemofilia B
Déficit de Factor XII, IX, factor Fletcher
Déficit de cininógenos de alto peso molecular
Déficit de factor Passovoy
Presencia de inhibidores: anticoagulante lúpico
Tratamiento con heparina o fibrinolíticos

En la Tabla 125/6 se analizan las distintas causas que pueden prolongar el tiempo de tromboplastina activada.

Recientemente, Reddy y col. han evaluado la importancia del acortamiento del APTT, observando que los pacientes con un APTT anormalmente corto (< 23 segundos) tienen un riesgo aumentado de muerte, trombosis, sangrado y morbilidad total.

Tiempo de coagulación activado. El tiempo de coagulación activado (ACT) es un test de coagulación global utilizado para monitorizar la terapéutica con altas dosis de heparina o el tratamiento con bivalirudina. La dosis de heparina o bivalirudina requerida en este caso es mayor que el rango que puede ser medido con el APTT. La sangre total es colectada en un tubo que contiene un activador de la coagulación (celite, kaolín, o partículas de vidrio) y una barra magnética, y se mide el tiempo requerido para la coagulación de la sangre. El valor de referencia para el ACT varía entre 70 y 180 segundos. El rango deseable de anticoagulación depende de la indicación.

Dosificación específica de los factores VIII, IX, XI y XII. Se basa en el principio de la corrección del tiempo de recalcificación plasmática de un plasma con déficit congénito de los factores precedentes, mediante distintas diluciones del plasma testigo o del objeto de estudio, en presencia de caolín y de cefalina.

Los resultados se expresan en porcentajes, en relación con el plasma normal control, mediante una recta dada por tres diluciones del testigo. Según la mayoría de los autores, la tasa de los factores VIII, IX, XI y XII varía, en el sujeto normal, entre el 60 y el 150%.

FORMACIÓN DE TROMBINA

Tiempo de trombina. Es el tiempo de coagulación de un plasma citratado, en presencia de trombina. Explora la última fase del proceso de coagulación o de fibrinoformación, con excepción del factor XIII (Tabla 125/7).

Los resultados se expresan en segundos en relación con el control. El tiempo de trombina está en función del fibrinógeno y aparece alargado cuando aquél es inferior a 100 mg o superior a 600 mg. También están en función de la posible presencia de un inhibidor, o de una anomalía cualitativa del fibrinógeno. Se debe tener en cuenta que cualquier residuo de heparina modifica los resultados del tiempo de trombina.

Dosaje de fibrinógeno. Existen varios métodos de determinación del fibrinógeno: ponderal, colorimétrico, calorimétrico y con el empleo de reactivos comerciales,

Tabla 125/7. Causas de prolongación del tiempo de trombina

Inhibidores de la trombina
• Heparina
• Anticoagulantes símil heparina en neoplasias
Inhibidores de la polimerización de la fibrina
• Productos de degradación del fibrinógeno y de la fibrina
• Inhibidores asociados con paraproteínas o amiloidosis
• Disfibrinogenemia
• Marcada hiperfibrinogenemia
Severa hipofibrinogenemia
• Coagulación intravascular diseminada
• Tratamiento con L-asparaginasa
• Tratamiento fibrinolítico
• Hipofibrinogenemia congénita
• Trombolisis por veneno de víbora

como en el método de Clauss. Los valores normales para este último método oscilan entre 200 y 500 mg/dl.

EVALUACIÓN DE LA FIBRINOLISIS

Tiempo de lisis de euglobulinas. El tiempo de lisis del coágulo de las euglobulinas del plasma es un método sensible que permite apreciar una actividad lítica global.

El tiempo de lisis de las euglobulinas plasmáticas generalmente es igual o mayor a tres horas. Se denomina lisis aguda aquella cuyo tiempo oscila de 0 a 10 minutos; lisis franca, de 10 a 30 minutos; lisis subaguda, de 30 a 60 minutos; y lisis frustra, de 60 a 120 minutos.

En presencia de fibrinólisis aguda o de fibrinopenias importantes, la solución de euglobulinas puede ser incoagulable. En estos casos es conveniente añadir una solución de fibrinógeno humano o bovino en cada uno de los tubos de estudio.

Además del tiempo de lisis de euglobulinas plasmáticas, también se puede realizar la determinación del tiempo de lisis de euglobulinas sobre sangre total.

Medida de los productos de degradación del fibrinógeno. En ciertos síndromes hemorrágicos (fibrinólisis, CID, trombosis) aparecen en la sangre circulante derivados del fibrinógeno que poseen en común con éste, ciertas propiedades, como la de aglutinar a los estafilococos, o ciertos determinantes antigénicos. Estos derivados pueden proceder de la acción de la plasmina (PDF o Fib) o de la trombina (monómeros y complejos solubles) o de otras enzimas solubles.

Los PDF pueden ser medidos por distintos métodos: inhibición de la hemoaglutinación pasiva de glóbulos rojos tanados, aglutinación de estafilococos, aglutinación de partículas de látex.

En la última década, se han desarrollado una serie de exámenes para determinar diferentes marcadores de la activación de la coagulación y/o de la fibrinólisis. Estos incluyen la determinación del D-Dímero, los complejos trombina-antitrombina (TAT), y los fragmentos de la protrombina 1+2. El D-Dímero es un producto de degradación específico de la fibrina; los complejos TAT se forman por la inactivación de la trombina por su inhibidor natural, la antitrombina III, mientras que el fragmento 1+2 es un péptido liberado por la molécula de protrombina luego de degradar a la trombina. El D-Dímero es el de vida media más prolongada, y por tanto ha permitido una mejor determinación. Para ello se han utilizado distintos métodos, de los cuales el de ELISA parece ser el más

sensible y específico. Su utilidad principal reside en el descarte de la patología tromboembólica.

EVALUACIÓN DE LAS TROMBOFILIAS

Los defectos genéticos de la antitrombina (AT) o de alguno de los componentes de la vía de la proteína C se asocian con trombofilias hereditarias. En la actualidad se dispone de ensayos de laboratorio destinados a diagnosticar y tipificar a las trombofilias hereditarias debidas a deficiencia o disfunción de alguno de los factores anticoagulantes, incluyendo la antitrombina (AT), proteína C (PC) y proteína S (PS), así como de la resistencia a la PC activada, sin necesidad de recurrir a análisis genéticos. No existen sin embargo, tests funcionales para la mutante G20210A de la protrombina ni para las mutaciones de la trombomodulina, que deben ser diagnosticadas por tests basados en PCR o por análisis génico, respectivamente.

Las trombosis asociadas con trombofilias adquiridas pueden ocurrir en los lechos venosos, arteriales o en la microcirculación, y pueden producir una tormenta o crisis de eventos trombóticos en múltiples sitios, en forma concomitante o en rápida sucesión. Esta presentación devastadora es más común con la trombocitopenia inducida por heparina y con las manifestaciones catastróficas del síndrome antifosfolípídico. En función de ello, es que es conveniente una rápida evaluación e intervención para lograr un tratamiento adecuado. En la Fig. 125/4 se proponen los criterios para la selección de pacientes en los cuales se justifica realizar una serie de exámenes no rutinarios para descartar una condición trombofílica de base.

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LABORATORIO

Ante la presencia de un presunto trastorno hemostático, es habitual que se soliciten una serie de pruebas de laboratorio, que deberán ser adecuadamente interpretadas para poder establecer el diagnóstico etiológico más apropiado. En este sentido, conviene citar a Penner, referido por Hassouna: “El propósito del laboratorio es proveer respuestas, no números, y aplicar estas respuestas al diagnóstico, el pronóstico y la selección de la terapéutica”. En la Tabla 125/8 se indican resultados de laboratorio y los posibles diagnósticos asociados. Los valores considerados normales para los ejemplos citados son: Recuento de plaquetas: 150.000 a 400.000 por ml³; Tiempo de sangría: 3 a 8 minutos; Tiempo de protrombina: 10,3 a 12,7 segundos; APTT: 21,5 a 30,5 segundos; Tiempo de

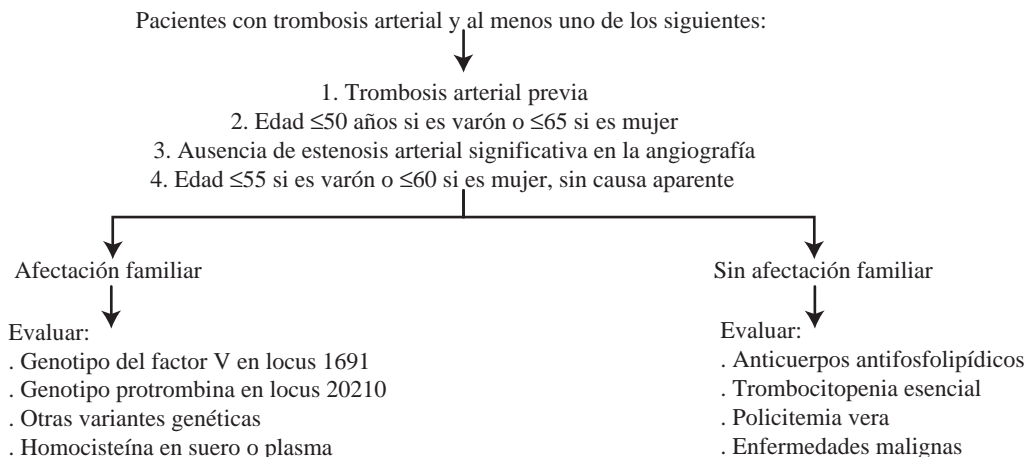


Fig. 125/4.- Criterios de evaluación de trombosis arteriales.

Tabla 125/8.- Diagnósticos posibles en función de los resultados de laboratorio.

Fragilidad capilar	Recuento de plaquetas (1.000 x ml ³)	Tiempo de sangría	Tiempo de protrombina	APTT	Tiempo de trombina	Desórdenes posibles	Exámenes específicos de confirmación
Positivo	200-400	5	10-11	21-31	7-8	Alergias Infección viral Sensibilidad a droga	Ninguno
Negativo	30	>10	10-11	21-31	7-8	Enfermedad plaquetaria inmune o idiópática	Anticuerpos plaquetarios
Negativo	80-150	>15	10-11	21-31	7-8	Bernard-Soulier Trombastenia	Agregación plaquetaria Retracción del coágulo
Negativo	150-400	>15	10-11	37-39	7-8	von Willebrand tipo I severo	Dosaje FVIII Nivel inmunorreactivo FVIII Adhesión plaquetaria con ristocetina
Negativo	150-400	8-15	10-11	31-33	7-8	von Willebrand tipo I, II, III	Dosaje FVIII Nivel inmunoreactivo FVIII Adhesión plaquetaria con ristocetina Multímeros FVIII
Positivo	150-200	3-5	14-16	40-60	7-8	Enfermedades del colágeno	Anticuerpo lúpico circulante
Positivo	350-500	3-5	10-11	39-50	7-8	Infección viral Intolerancia a drogas Alergias	Inhibidor símil lúpico
Negativo	50-60	>15	16-20	39-42	35	Trombosis intravascular aguda	Repetir recuento plaquetario y TP, nivel de fibrinógeno y PDF cada 2 horas
Negativo	150-400	>15	No coagulable	No coagulable	No coagulable	Afibrinogenemia	Dosaje de fibrinógeno
Negativo	150-400	3-5	11-12.8	21-31	12-14	Fibrinógeno fetal Metástasis hepática Hepatoma	Dosaje químico de factores
Negativo	150-400	3-5	11-12	> 40	>60	Heparina	Dosaje de heparina
Negativo	150-400	3-5	10-11	240-300	7-8	Déficit FXII	Dosaje FXII
Negativo	150-400	8-12	48-50	135-140	7-8	Déficit FV o FX	Dosaje FV o FX
Negativo	150-400	8-10	10-11	78-80	7-8	Déficit fase de contacto o factores intrínsecos Inhibidores adquiridos	Evaluar factor lúpico circulante Dosaje de factores específicos
Negativo	150-400	3-8	19-23	31-35	7-8	Inhibidor tipo lúpico Anticoagulantes orales Cefalosporinas	Dosaje FV o FIX
Negativo	150-400	8-10	19-23	42-45	12-14	Déficit Vitamina K Enfermedad hepática avanzada Muestra coagulada	Dosaje FV Repetir todos los exámenes
Negativo	150-400	8-10	14-16	21-31	16-18	Disfibrinogenemia Disproteïnemia	Dosajes químicos Electroforesis de proteínas
Negativo	150-400	3-5	26	21-31	7-8	Déficit FVII	Dosaje FVII

trombina: 7 a 8 segundos.

Es importante tener en cuenta que los exámenes de coagulación de rutina, tales como el recuento plaquetario, los exámenes globales de coagulación y la determinación de los factores de coagulación, pueden no reconocer defectos significativos de la coagulación que pueden contribuir al sangrado. Los defectos más importantes que pueden pasar desapercibidos son la disfunción plaquetaria y la hiperfibrinólisis.

La disfunción plaquetaria es frecuente en los pacientes críticos, en particular aquellos con uremia o falla hepática severa. Otra causa frecuente de defecto de la función plaquetaria es el empleo de agentes antiplaquetarios, tales como la aspirina y los DAINES, o inhibidores de la trombina como la hirudina. Los circuitos extracorpóreos pueden producir graves defectos de la función plaquetaria, presumiblemente debido a la activación de las plaquetas dentro de estos dispositivos.

La hiperfibrinólisis es una condición relativamente rara que puede producirse en pacientes con ciertos tipos de cáncer, tales como la leucemia promielocítica aguda o el carcinoma de próstata. Los pacientes sometidos a circuitos extracorpóreos también pueden presentar una marcada activación de la fibrinólisis debido a la liberación del activador del plasminógeno por las células endoteliales. Los pacientes tratados con agentes trombolíticos tienen un estado hiperfibrinolítico inducido. Esta patología puede ser sospechada si existen niveles muy elevados de productos de degradación de la fibrina y niveles muy bajos de fibrinógeno. El diagnóstico puede ser confirmado por la detección de niveles muy bajos de plasminógeno y $\alpha 2$ antiplasmina.

BIBLIOGRAFÍA

Adams G., Manson R., Turner I.: The balance of thrombosis and hemorrhage in surgery. *Hematol Oncol Clin N Am* 21:13-2007

Aird W.: Vascular bed-specific hemostasis: role of endothelium in sepsis pathogenesis. *Crit Care Med* 29 (Suppl 7):S28-2001

Aird W.: Sepsis and coagulation. *Crit Care Clin* 21:417-2005

Andreotti F., Becker R.: Atherothrombotic disorders: new insights from hematology. *Circulation* 111:1855-2005

Bachmann F.: Diagnostic approach to mild bleeding disorders. *Sem Hematol* 17:292-1980

Bates S., Weitz J.: Coagulation assays. *Circulation* 112:e53-2005

Chandler W.: The human fibrinolytic system. *Crit Reviews in Oncol Hematol* 24:27-1996

Dent T.: Evaluation of the bleeding patient. *Surg Gyn Obst* 151:817-1980

Ellison N.: Diagnosis and management of bleeding disorders. *Anesthesiology* 47:171-1977

Furie B., Furie B.: Molecular and cellular biology of blood coagulation. *N Engl J Med* 326:800-1992

Hassouna H.: Laboratory evaluation of hemostatic disorders. *Hematol Oncol Clin N Am* 7:1161-1993

Hoffman M., Monroe D.: Coagulation 2006: a modern view of hemostasis. *Hematol Oncol Clin N Am* 21:1-2007

Horiuchi H.: Recent advance in antiplatelet therapy: the mechanisms, evidence and approach to the problem. *Ann Med* 38:162-2006

Jagathambal K., Grunwald H.: Evaluation and management of the bleeding patient. *Med Clin N Am* 65:133-1981

Jesty J., Beltrami E.: Positive feedbacks of coagulation. Their role in threshold regulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25:2463-2005

Kamal A., Tefferi A., Pruthi R.: How to Interpret and Pursue an Abnormal Prothrombin Time, Activated Partial Thromboplastin Time, and Bleeding Time in Adults. *Mayo Clin Proceed* 82:864-2007

Kottke-Marchant K.: Laboratory diagnosis of hemorrhagic and thrombotic disorders. *Hematol Oncol Clin N Am* 8:809-1994

Levi M., Opal S.: Coagulation abnormalities in critically ill patients. *Critical Care* 10:222 (doi:10.1186/cc4975) 2006

Lind S.: Prolonged bleeding time. *Amer J Med* 77:305-1984

Lovesio C., Miroli A.: Hemorragias y trombosis en clínica y cirugía. Edit. El Ateneo, Buenos Aires 1987

Mann K.: Thrombin formation. *Chest* 124: (Suppl 3):S4-2003

Mann K., Butenas S., Brummel K.: The dynamics of thrombin formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23:17-2003

Martinez Canaveri A.: Hemostasia y trombosis. Departamento de Análisis Clínicos. Universidad de Buenos Aires. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Segunda edición, Buenos Aires 1981

Messmore H., Godwin J.: Medical assessment of bleeding in the surgical patient. *Med Clin N Am* 78:625-1994

Michiels J., Hamulyak K.: Laboratory diagnosis of hereditary thrombophilia. *Semin Thromb and Hemostasis* 24:309-1998

Mosnier L., Zlokovic B., Griffin J.: The cytoprotective protein C pathway. *Blood* 109:3161-2007

Norris L.: Blood coagulation. *Best Practice & Research Clin Obst & Gynaec* 17:369-2003

Olds R., Lane D., Mille B.: Antithrombin: the principal inhibitor of thrombin. *Semin Thromb and Hemost* 20:353-1994

Opal S., Esmon C.: Functional relationships between coagulation and the innate immune response and their respective roles in the pathogenesis of sepsis. *Critical Care* 7:23-2003

Rapaport S.: Blood coagulation and its alterations in hemorrhagic and thrombotic disorders. *Western J Med* 158:153-1993

Reddy N., Hall S., Mackintosh R.: APTT: prediction of adverse events and poor prognosis by low abnormal values. *Arch Intern Med* 159:2706-1999

Reich D., Yanakakis M., Vela Cantos F.: Comparison of bedside coagulation monitoring tests with standard laboratory tests in patients after cardiac surgery. *Anesth Analg* 77:673-1993

Rick M.: Protein C and Protein S. *JAMA* 263:701-1990

Riewald M., Ruf W.: Role of coagulation protease cascades in sepsis. *Critical Care* 6 (DOI 10.1186/cc 1825): 2002

Rijken D.: Plasminogen activators and plasminogen activator inhibitors: biochemical aspects. *Bailliere's Clin Haemat* 8:291-1995

Roberts H., Lozier J.: New perspectives on the coagulation cascade. *Hospital Practice* 97:1992

Rochon A., Shore-Lesserson L.: Coagulation monitoring. *Anesthesiology Clin* 24:839-2006

Rosenfeld K., Gralnick H.: Hematologic-oncologic monitoring. En Tobin M.: Principles and practice of intensive care monitoring. Mc Graw Hill New York 1998

Sakr Y., Youssef N., Reinhart K.: Protein C and antithrombin levels in surgical and septic patients. En Vincent J. (Edit.) Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Springer, Berlin 2008

Savage B., Cattaneo M., Ruggeri Z.: Mechanisms of platelet aggregation. *Curr Opin Hemat* 8:270-2001

Seegmiller A., Sarode R.: Laboratory evaluation of platelet function. *Hematol Oncol Clin N Am* 21:731-2007

Shore-Lesserson L.: Platelet inhibitors and monitoring platelet function: implications for bleeding. *Hematol Oncol Clin N Am* 21:51-2007

Stridge M.: Laboratory evaluation of the bleeding patient. *Med Clin N Am* 68:601-1984

Tanaka K., Levy J.: Regulation of thrombin activity-Pharmacologic and structural aspects. *Hematol Oncol Clin N Am* 21:33-2007

Ts'ao C., Neofotistos D.: The use and limitations of the INR system. *Amer J Hematol* 47:21-1994

Vincent J.: Microvascular endothelial dysfunction: a renewed appreciation of sepsis pathophysiology. *Critical Care* 5:S1-2001

Yan S., Dhainaut J.: Activated protein C versus protein C in severe sepsis. *Crit Care Med* 29:(Suppl 7):S69-2001

CAPÍTULO 126

Coagulopatías adquiridas en el paciente crítico

DR. CARLOS LOVESIO

CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN

Los trastornos de coagulación y el sangrado excesivo representan uno de los mayores problemas hallados en los pacientes críticos. Aunque la mayoría de estos pacientes no tiene anormalidades intrínsecas de la hemostasia, las características de la enfermedad de base o diversas terapéuticas pueden producir problemas de sangrado clínicamente significativos. Es importante el reconocimiento temprano de estas anormalidades, ya que su tratamiento adecuado permite reducir la morbimortalidad y los costos implícitos en el tratamiento.

En el presente capítulo se adoptará la clasificación propuesta por Parker (Tabla 126/1), para el análisis de los problemas de coagulación asociados con sangrado en los pacientes críticos.

COAGULOPATÍAS POR CONSUMO

Estos desordenes se caracterizan por el consumo anormal de factores de coagulación, y en ocasiones plaquetas, con el consiguiente sangrado producido como consecuencia de tal consumo. El ejemplo clásico de este tipo de desorden es la coagulación intravascular diseminada, entidad en la cual se consumen factores de coagulación, plaquetas y eritrocitos. Otros ejemplos de procesos de consumo en los cuales sólo algunos elementos son consumidos incluyen el síndrome urémico hemolítico (consumo de plaquetas y glóbulos rojos); la púrpura trombocitopénica trombótica (consumo de

Tabla 126/1. Patología de la coagulación en los pacientes críticos

Coagulopatías por consumo
•Coagulación intravascular diseminada aguda y crónica
•Síndrome urémico hemolítico
•Púrpura trombocitopénica trombótica
•Fibrinogenolisis y fibrinólisis primaria
Coagulopatías por deficiencia de factores
•Enfermedades hepáticas
•Deficit nutricional de vitamina K
Anormalidades plaquetarias
•Cuantitativas
Por destrucción mecánica:
síndrome urémico hemolítico
púrpura trombocitopénica trombótica inducida por drogas
Inmunológicas:
púrpura trombocitopénica idiopática inducida por drogas
•Cualitativas
Uremia
Acción de drogas
Iatrogénicas
•Transfusión masiva
•Empleo de anticoagulantes

plaquetas), y la fibrinogenolisis o fibrinólisis primaria (consumo de fibrinógeno o fibrina).

COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA

Definición. La coagulación intravascular diseminada (CID) es un síndrome caracterizado por el aumento de la actividad de los mecanismos hemostáticos normales, de carácter progresivo, desencadenado por variados estímulos y que tiene como consecuencia la deposición de fibrina en la microcirculación. Este hecho se acompaña de la activación secundaria del sistema fibrinolítico. Como resultado de tales procesos, varios factores de la coagulación son consumidos y degradados, y ello determina que sus niveles disminuyan. Los factores que experimentan la depleción más intensa son el fibrinógeno, las plaquetas y los factores V y XIII. Su disminución puede generar una diátesis hemorrágica, denominada coagulopatía por consumo.

El término CID es adecuado si se acepta que el concepto coagulación expresa ambas posibilidades: hemorragia y trombosis. Si bien la hemorragia es obvia y en ocasiones grave, habitualmente es fácil de compensar; mientras que la trombosis de los pequeños y grandes vasos, con entorpecimiento del flujo sanguíneo, isquemia y daño orgánico, es la que lleva a la morbimortalidad de estos pacientes. Esta última complicación es difícil de detener o revertir.

Bick considera que los criterios mínimos para definir una CID incluyen: "Un desorden trombohemorrágico sistémico producido en asociación con situaciones clínicas bien definidas, y en el cual existen evidencias de laboratorio de 1) activación procoagulante, 2) activación fibrinolítica, 3) consumo de inhibidores y 4) evidencia bioquímica de daño o fallo orgánico".

La CID no es una enfermedad en sí misma, sino una complicación de otros procesos patológicos, y ha sido definida por McKay como un mecanismo intermediario de enfermedad. En la actualidad se la considera como una manifestación del síndrome de falla pluriparenquimatosa.

Clasificación etiológica. Como ya se indicó, la CID puede ser desencadenada por variados estímulos y aparecer como un mecanismo intermediario de enfermedad en distintas afecciones. En la Tabla 126/2 se indica la clasificación de factores etiológicos descrita por Bick.

Fisiopatología. El síndrome de CID es el resultado de la formación de trombina en la sangre circulante, como consecuencia de un desequilibrio entre la activación y la inhibición del sistema de coagulación, y de una alteración del *clearance* de productos de degradación de la coagulación. El proceso determina la formación, localización y persistencia de depósitos de fibrina intravasculares.

El análisis fisiopatológico de la CID se puede realizar a través del estudio de los siguientes fenómenos:

- Activación del sistema de coagulación y rol de las citoquinas,
- Rol de los mecanismos celulares,
- Activación del mecanismo fibrinolítico y
- Rol de los inhibidores de la coagulación.

Activación del sistema de coagulación y rol de las citoquinas. Durante muchos años se admitió que en los pacientes con CID de origen séptico, la endotoxina activaría la coagulación a través del factor de contacto o factor XII. En la actualidad, sin embargo, se ha establecido que

Tabla 126/2. Entidades clínicas que pueden asociarse con coagulación intravascular diseminada

Coagulación intravascular fulminante	Coagulación intravascular de bajo grado
Accidentes obstétricos	Hemólisis intravascular
Embolia de líquido amniótico	Reacciones transfusionales
<i>Abruptio placentae</i>	Hemólisis mínima
Feto muerto y retenido	Transfusión masiva
Eclampsia	Sepsis
Aborto	Gram (-): endotoxina
Enfermedades metastásicas	Gram (+): mucopolisacárido
Leucemia	Viremias
Promielocítica aguda (M-3)	HIV, hepatitis, CMV
Mielomonocítica aguda (M-4)	Quemaduras
Trauma y necrosis de tejidos	Enfermedad hepática aguda
Dispositivos protésicos	Desordenes vasculares
<i>Shunt</i> de LeVeen, balón aórtico	Síndrome de aplastamiento

la endotoxina induciría la activación del sistema de coagulación a través de la liberación del factor tisular (FT). El FT es una proteína de transmembrana de 4,5 kD, que se expresa en forma constitutiva en una serie de células en el organismo. Estas células se encuentran principalmente en tejidos que no están en contacto directo con la sangre, tales como las capas adventicias de los grandes vasos sanguíneos. El tejido subcutáneo también contiene cantidades sustanciales de FT, e, histológicamente, el FT se presenta en todas las barreras entre la sangre y los tejidos. Cuando se expresa sobre la superficie celular, el FT puede interactuar con el factor VII, ya sea en su forma zimógeno o activada. En las células en contacto con la circulación sanguínea, el FT es inducido por la acción de varios compuestos incluyendo citoquinas, proteína C reactiva y productos finales glicosilados. El FT inducible es expresado predominantemente por los monocitos y los macrófagos.

El factor tisular expresado en la superficie celular, se une al factor VIIa y el complejo resultante puede activar rápidamente tanto al factor IX como al X, conduciendo a la formación de trombina. Los resultados experimentales indican que la respuesta procoagulante inicial a la endotoxina es mediada exclusivamente por la vía extrínseca de la coagulación. Estudios detallados de las respuestas biológicas a la inyección de endotoxinas muestran que la liberación de varias citoquinas tales como el TNF α y la IL-1 producen una respuesta procoagulante idéntica a la observada luego de la sepsis experimental en animales. Al presente, se admite que la IL-6 sería la citoquina con mayor capacidad para incrementar la liberación o expresión celular del factor tisular.

Participación celular en la CID. En relación a los mecanismos de activación de la coagulación en respuesta a las endotoxinas, existen ciertas evidencias favoreciendo el rol de los monocitos *in vitro*. En la sepsis meningocócica, se han aislado monocitos con elevada actividad de factor tisular.

El rol de las plaquetas en la coagulopatía de la sepsis está mal definido. La CID está en cierto modo asociada con trombocitopenia debido al aumento del consumo y en los casos de infección generalizada con reducción de la síntesis, lo que sugiere que las plaquetas se depositan junto con la fibrina.

Las células endoteliales probablemente desempeñan un rol importante en la CID. Las endotoxinas y sus

mediadores, TNF α e IL-1, inducen la síntesis del factor tisular en el endotelio incubado *in vitro*, aunque la generación del mismo es más lenta que en los monocitos. Dada la gran superficie del endotelio vascular, aun la expresión mínima del factor tisular puede ser de importancia clínica. En adición, las células endoteliales generan durante la endotoxemia moléculas de adhesión que unen a los neutrófilos y a los monocitos y por tanto aumentan las reacciones procoagulantes locales. En general, estos cambios desvían el equilibrio a nivel endotelial hacia la coagulación, agravado por el hecho de que se produce una subregulación de los inhibidores y de la fibrinólisis luego de la endotoxemia o de la exposición a citoquinas.

Rol de los inhibidores de la coagulación. Como ya se adelantó en otro capítulo, existen diversos sistemas inhibidores para prevenir la actividad procoagulante excesiva, incluyendo la antitrombina (ATIII), las proteínas C y S y la trombomodulina, y el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI).

Por varias razones, la antitrombina parece ser incapaz de regular adecuadamente la actividad de la trombina en la CID. Primero, los niveles de ATIII son continuamente consumidos por la formación continua de trombina y otras proteasas activadas que son susceptibles a la formación del complejo ATIII. Segundo, la ATIII es degradada por elastasas liberadas por los neutrófilos activados. Tercero, la síntesis dificultada de antitrombina, debido a la falla hepática en la sepsis y la pérdida extravascular de esta sustancia como consecuencia del síndrome de pérdida capilar, contribuyen a los bajos niveles circulantes de ATIII. Los estudios clínicos demuestran niveles de antitrombina por debajo del 30% en pacientes con sepsis severa.

Con respecto a la actividad de las proteínas C y S, se ha comprobado que durante la sepsis se produce un aumento de la concentración de la proteína de unión C4b, la cual inhibe a la proteína S por unión a su forma libre. Además, el TNF α subregula *in vitro* la síntesis de trombomodulina por las células endoteliales, siendo esta proteína fundamental para la acción de las proteínas C y S.

El tercer inhibidor mayor del sistema de coagulación está formado por la proteína de las células endoteliales denominada TFPI. Esta proteína es un inhibidor potente pero lento del complejo FVIIa-factor tisular. No se ha establecido con exactitud el comportamiento del mismo durante la sepsis y la CID.

Los mecanismos fisiológicos descritos conducen a una vía final común, que es la presencia en la circulación sistémica de trombina y plasmina. Cuando la trombina circula sistémicamente, los fibrinopéptidos A y B son clivados a partir del fibrinógeno, y dejan libres los monómeros de fibrina. Los monómeros de fibrina se polimerizan en fibrina (coágulo) en la circulación, produciendo trombosis micro y macrovascular, e interfiriendo con el flujo sanguíneo, desencadenando isquemia periférica y daño orgánico. El depósito de fibrina se asocia con atrapamiento plaquetario y la consecuente trombocitopenia.

El otro elemento que circula libre en esta circunstancia es la plasmina, la cual produce un clivaje del carboxilo terminal del fibrinógeno, produciendo productos de degradación de fibrina y de fibrinógeno (PDF), los llamados fragmentos X, Y, D y E. La plasmina también libera péptidos específicos, los B-β 15-42 y otros relacionados, que sirven como marcadores diagnósticos. Los PDF se combinan con los monómeros de fibrina circulantes antes de la polimerización, y los monómeros de fibrina se solubilizan. Estos complejos de PDF y monómeros de fibrina se denominan complejos solubles, los cuales forman la base de las llamadas reacciones de paracoagulación: el test de gelación del etanol y el test de sulfato de protamina.

Los PDF circulantes interfieren con la polimerización de los monómeros de fibrina; esto bloquea la hemostasia normal y conduce a la producción de hemorragias. Los fragmentos D y E, por su parte, tienen una alta afinidad por las membranas plaquetarias e inducen un profundo defecto funcional de las plaquetas.

La plasmina, a diferencia de la trombina, es una enzima proteolítica global y tiene igual afinidad por el fibrinógeno y por la fibrina. La plasmina biodegrada a los factores V, VIII:C, IX y XI y a otras proteínas plasmáticas. A medida que la plasmina degrada a la fibrina polimerizada, se producen productos de degradación específicos de la fibrina, uno de los cuales es el D-dímero, que es utilizado como test diagnóstico. La plasmina también activa al complemento y al sistema de cininas, lo cual conduce a un aumento de la permeabilidad vascular, con la consiguiente hipovolemia y shock.

En la medida en que la trombina se encuentra libre en la circulación, la consecuencia principal es la trombosis con deposición de fibrina en la microcirculación y

en ocasiones en los grandes vasos. Concomitantemente, la plasmina también circula libremente y es responsable primaria de la hemorragia observada en la CID. Los conceptos fisiopatológicos precedentes justifican porque los pacientes con CID presentan a la vez trombosis y hemorragia (Fig. 126/1).

El mecanismo fibrinolítico. La vía de la fibrinólisis es activada en el inicio de la CID inducida por la sepsis; sin embargo, en el momento de máxima activación de la coagulación, el proceso de fibrinólisis es inhibido. Este imbalance entre la generación excesiva de fibrina y la inadecuada degradación de la misma produce trombosis vascular y eventual isquemia e injuria tisular.

El periodo de inhibición de la fibrinólisis que se produce en la etapa ulterior al inicio de la sepsis está inducido por la activación del PAI-1. La evidencia de esta inhibición incluye el aumento de los niveles de PAI-1, la disminución de los niveles de PAP, y la aparición de complejos de tPA-PAI-1. Este aumento en la actividad del PAI-1 es producido por el TNFα. El aumento de la producción de PAI-1 se origina en las plaquetas, células endoteliales y polimorfonucleares. La inhibición de la liberación de TNF en ciertos modelos de sepsis atenúa el aumento de la actividad del PAI-1. Aunque los niveles de PAI-1 pueden ser normales en la sepsis moderada, generalmente están muy elevados en el shock séptico y son altamente predictivos de una mala evolución.

Estudios recientes han demostrado que una mutación funcional en el gen del PAI-1, el polimorfismo 4G/5G, no sólo influencia los niveles plasmáticos de PAI-1 sino que también está relacionado con la evolución clínica de la sepsis meningocócica. Los pacientes con el genotipo 4G/5G tienen concentraciones significativamente más altas de PAI-1 en el plasma y un mayor riesgo de muerte. Estos estudios son la primera evidencia que una diferencia genéticamente determinada en el nivel de fibrinólisis influencia el riesgo de desarrollar complicaciones en la infección por gérmenes Gram negativos.

Interacción entre inflamación y coagulación. Una vez activadas, las vías de la inflamación y de la coagulación interaccionan entre ellas para amplificar más aún la respuesta. Mientras que las citoquinas y los mediadores proinflamatorios pueden inducir coagulación, la trombina y posiblemente el FXa y también el complejo FT/VIIa pue-

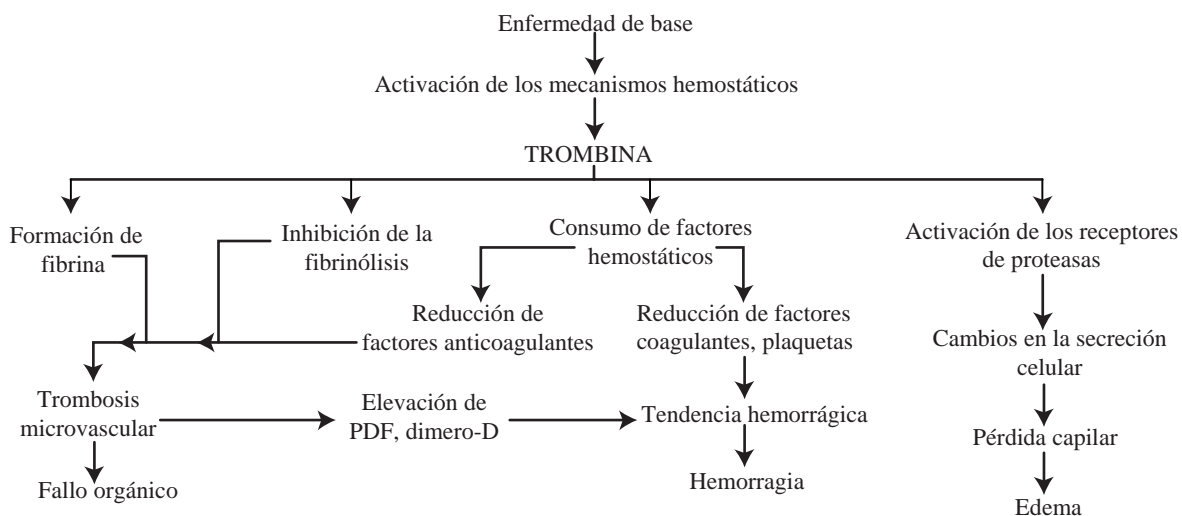


Fig. 126/1.- Mecanismos de producción de fallo orgánico y hemorragia en la CID.

den interactuar con los receptores de proteasas en las superficies celulares para promover una mayor activación e inflamación adicional. Los receptores de proteasas activados sobregulan a las moléculas de adhesión y desencadenan la producción de quemoquinas que activan a los neutrófilos y monocitos, cuyos productos pueden producir en forma directa injuria tisular. Este ciclo de eventos tipifica el daño patogénico de la isquemia reperusión. La concomitante perturbación subendotelial recluta macrófagos que pueden continuar con la activación de la inflamación. Cuando este proceso se generaliza, escapa a los mecanismos locales de contrarrespuesta y resulta en una respuesta inflamatoria sistémica, CID y eventualmente fallo multiorgánico.

Anatomía patológica. Las lesiones encontradas en la autopsia de los pacientes fallecidos con CID son de dos tipos, unas dependen de la etiología y otras están en relación con el shock y los fenómenos de CID.

Las primeras son muy variadas e inespecíficas, de acuerdo con el proceso o enfermedad causal.

Las lesiones dependientes del síndrome de CID son, en esencia, hemorragias y trombosis distribuidas irregularmente por diversos órganos.

Analizando en su conjunto los hallazgos morfológicos, se puede afirmar que la alteración más constante es una trombosis difusa a nivel de la microcirculación. El predominio y la mayor gravedad que alcanza en ciertos órganos están en relación con uno o varios factores, aún mal conocidos, pero no guarda una relación de dependencia con la etiología. La ausencia de estas microtrombosis no excluye el diagnóstico de CID, ya que la fibrinólisis reactiva puede eliminar los trombos de la microcirculación.

Evolución biológica. La CID evoluciona, según Raby, en tres períodos bien definidos:

Primer período. De duración variable, se caracteriza por la instalación de una hipercoagulabilidad de intensidad progresiva asociada a estasis vascular.

Esta hipercoagulabilidad revela generalmente una hiperactividad tromboplástica del sistema intrínseco o extrínseco, pero puede también ser causada por un aumento puro de la adhesividad plaquetaria.

En las formas agudas de CID, el período de hipercoagulabilidad en general es muy corto y pasa inadvertido, en cambio en las formas crónicas se puede prolongar y el potencial coagulante puede presentar variaciones cíclicas de su actividad.

Segundo período. Tiene una exteriorización clínica típica: la aparición del síndrome hemorrágico. Desde el punto de vista biológico, este período se caracteriza por la persistencia de una fuerte actividad tromboplástica, que no se hace evidente en las pruebas de laboratorio por el consumo de sustratos del sistema de coagulación a nivel de las microtrombosis diseminadas en la circulación capilar.

Tercer período. El síndrome hemorrágico se intensifica, puesto que al consumo de factores del segundo período se agrega la fibrinólisis reaccional inducida por los numerosos depósitos de fibrina diseminados en el curso de las etapas anteriores. La mayor parte de las hemorragias cataclísmicas provocadas por una proteólisis sobreaguda responden a la fibrinólisis secundaria del tercer período de la CID.

Cuadro clínico. Tres tipos de hallazgos han sido descritos en la CID:

1. Cuadro hemorrágico. Las hemorragias pueden ser localizadas, o más frecuentemente, difusas, cutáneas, mucosas o viscerales, espontáneas o provocadas, de intensidad variable entre un sangrado ligero y pérdidas masivas que conducen a un estado de shock. En este aspecto son dignas de destacar las hemorragias ginecológicas en pacientes que desarrollan CID como complicación de un proceso obstétrico. La tendencia a sangrar se origina en la depleción de factores de coagulación, en el efecto inhibitorio de los productos de degradación de la fibrina sobre la polimerización de los monómeros, en la fibrinólisis secundaria y en el efecto dilucional de la sangre transfundida.

2. Shock. El colapso puede depender de la hemorragia profusa provocada por la CID o ser independiente de ella. Habitualmente no responde al tratamiento sintomático bien conducido, y se asocia con acidosis persistente, insuficiencia renal e hipoxemia refractaria.

3. Fenómenos viscerales. Están relacionados con el órgano o sistema involucrado. A continuación se analizarán las distintas manifestaciones que puede ocasionar la CID en este sentido.

Piel y mucosas. Es frecuente la existencia de un síndrome hemorrágico cutáneo de extensión variable, constituido habitualmente por una púrpura petequial, a la que se asocian equimosis de distinto tamaño, de bordes bien delimitados y de distribución irregular, que afectan fundamentalmente la cara y los miembros. Es frecuente el sangrado de los puntos lesionales (canalizaciones, sitios de inyecciones). Otros enfermos presentan grandes hematomas por infartos isquémicos como consecuencia de la obstrucción de vasos mayores, que alcanzan una gran extensión en el curso de horas. En la sepsis se ha descrito la presencia de lesiones necróticas, denominadas ectima gangrenoso, que se asocian invariablemente con signos bioquímicos de CID (Fig. 126/2 y 126/3).

Aparato respiratorio. Blaisdell y Hardaway han tratado de atribuir la insuficiencia respiratoria grave de los estados de shock a un episodio de CID, admitiendo que ésta representaría un agente patogénico común en el desarrollo del Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).

Se ha atribuido a la CID un cuadro clínico denominado hemorragia pulmonar aguda. Se caracteriza por el comienzo brusco de disnea, taquipnea, hemóptisis, rales y un infiltrado difuso en la radiografía de tórax. La necropsia revela hemorragia y edema pulmonar extenso. Este proceso es interpretado como de origen séptico, y si no se instituye una terapéutica anticoagulante precoz, el cuadro es progresivo y el paciente fallece en insuficiencia respiratoria, con grave hemorragia pulmonar.

En los últimos años se ha insistido en la frecuencia de los fenómenos trombóticos y tromboembólicos, particularmente tromboembolismo pulmonar, en la etapa de salida de la CID. Se atribuyen a un fenómeno de rebote o de hipercoagulabilidad secundaria, en la fase de resolución del proceso de consumo de factores.

Riñón. La deposición de fibrina a nivel glomerular es importante en la génesis de la insuficiencia renal aguda (IRA) isquémica, en la cual se han demostrado coágulos intravasculares con técnicas de inmunofluorescencia y de microscopía electrónica.

La CID confiere a la insuficiencia renal aguda una gravedad inmediata, y aumenta la mortalidad precoz dentro de las 48 horas iniciales. Esta se vincula con un estado



Fig. 126/2.- Lesiones tromboticas distales en paciente con CID secundaria a sepsis sistémica.



Fig. 126/3.- Ectima gangrenoso en sepsis por *Pseudomonas aeruginosa*.

de shock irreversible o un cuadro hemorrágico grave, asociado a trastornos importantes de la hemostasia. La CID aumenta asimismo la mortalidad secundaria. Por otra parte, la asociación de CID con insuficiencia renal se acompaña de un alargamiento de la duración media de la anuria al doble de lo habitual. Una comprobación similar se puede hacer respecto de la duración de la hiperazoemia, que se prolonga en un 50% con respecto a la de la IRA sin coagulopatía. Se constata, además, un número mayor de portadores de secuelas en pacientes con CID. La complicación más grave es la necrosis cortical bilateral, caracterizada por infarto de la corteza de ambos riñones, con la subsecuente insuficiencia renal grave.

Aparato digestivo. Una manifestación frecuente de la CID es el desarrollo de infartos parcelares de la mucosa del tracto gastrointestinal. La mucosa se necrosa en forma focal a causa de la oclusión de los pequeños vasos por plaquetas y fibrina. La lesión es generalmente hemorrágica y se manifiesta por pérdida de sangre según el sitio de aquélla (hematemesis, melena, enterorragia).

Ocasionalmente, la lesión de la mucosa alcanza proporciones extremas y genera el cuadro denominado enterocolitis pseudomembranosa. La CID ha sido involucrada como mecanismo causal en algunas oportunidades.

La necrosis celular hepática es un hallazgo frecuente en portadores de coagulopatía de consumo. En algunas instancias, la necrosis se distribuye alrededor del espacio porta, mientras que en otras es totalmente irregular. Se debe tener en cuenta que en la cirrosis hepática y en la insuficiencia hepática aguda se ha mencionado la presencia de CID. La instalación de un síndrome de ictericia, hiperlipemia y anemia hemolítica, tal como el descrito por Zieve, puede tener su origen en la CID. Se han referido casos aislados de trombosis de las venas suprahepáticas en pacientes con CID.

Sistema nervioso central. En los afectados por CID grave son frecuentes las convulsiones, los signos neurológicos focales o el coma. Estos signos pueden aparecer en el estadio terminal de la enfermedad o presentarse como una manifestación temprana, seguida por una recuperación completa.

Las modificaciones patológicas en el tejido cerebral que acompañan a estos síntomas son trombos de plaquetas y fibrina en arteriolas y capilares, generalmente rodeados por hemorragias perivasculares de sangre fresca.

Sistema endocrino. Las lesiones de las cápsulas su-

prarrenales ocupan un lugar destacado por su frecuencia e importancia en la CID. En la septicemia meningocócica, la necrosis aguda hemorrágica de estas glándulas produce el síndrome de Waterhouse-Friderischen. No se ha esclarecido aún la relación entre esta lesión glandular y el estado de shock grave y refractario que desarrollan los pacientes.

El síndrome de Simmonds-Sheehan o panhipopituitarismo ha sido también vinculado a un episodio de CID con compromiso selectivo de la anterohipófisis.

Corazón. La endocarditis trombotica no bacteriana fue atribuida a un proceso de CID. Las válvulas más afectadas son la mitral y la aórtica, que presentan vegetaciones friables compuestas de fibrina, plaquetas y eritrocitos.

Se han descrito varios casos de hemopericardio por CID, algunos de ellos con evolución fatal por taponamiento cardiaco.

Laboratorio. Teniendo presente la compleja fisiopatología descrita previamente, es obvio que los hallazgos de laboratorio de la CID pueden ser muy variables, complejos y difíciles de interpretar, excepto que dicha fisiopatología se comprenda claramente y se ordenen los tests apropiados.

Los exámenes de investigación inicial para la CID incluyen el tiempo de protrombina, el tiempo parcial de tromboplastina activada, el tiempo de trombina, el dosaje de fibrinógeno y el recuento de plaquetas. Estos exámenes, especialmente cuando se utilizan en combinación, son diagnósticos para la CID en más del 75% de los casos. En adición, un extendido de sangre periférica puede mostrar deformaciones en los eritrocitos, tales como células fragmentadas, esquistocitos y células en raqueta, y pueden tener valor en la evaluación diagnóstica inicial. Sin embargo, la CID completa puede existir con exámenes basales prácticamente normales. En estos casos, se deben considerar otros test para confirmar el diagnóstico. En este sentido, el dosaje de D-dímero es particularmente útil en la CID.

En la Tabla 126/3 se indica una propuesta metodológica simple para evaluar a los pacientes con sospecha de coagulación intravascular diseminada.

Hemograma. En el 50% de los pacientes con CID se detectan esquistocitos y fragmentos de glóbulos rojos en el hemograma periférico. Muchos pacientes con CID aguda presentan una reticulocitosis y leucocitosis moderada, con desviación a la izquierda.

Tabla 126/3. Tests diagnósticos en la coagulación intravascular diseminada

Examen	Resultado
Basal	
Recuento plaquetario	< 100 x 10 ⁹ /L
Tiempo de protrombina	> 3 seg. prolongado
aPTT	Prolongado
Fibrinógeno	< 150 mg/dl
Confirmación	
D-dímero	Aumentado
Antitrombina	Disminuida
PDF	Aumentados

Recuento de plaquetas. La anormalidad más habitualmente observada en la CID es la plaquetopenia, por lo cual un recuento plaquetario menor de 100.000 debe alertar en este sentido. La vida media de las plaquetas es muy corta, y el recuento plaquetario puede bajar de 100.000 a menos de 10.000 en pocas horas. Después de un adecuado tratamiento con heparina, puede ser necesario un período de dos a tres días antes que las plaquetas retornen a su nivel.

En la fibrinólisis primaria, el recuento plaquetario es normal, y éste constituye un elemento de diagnóstico diferencial de mucho valor.

Tiempo parcial de tromboplastina activada (aPTT). El aPTT puede estar prolongado en la CID fulminante por varias razones, incluyendo la biodegradación inducida por plasmina de los factores V, VIII, IX y XI. El aPTT también puede estar prolongado por la existencia de una hipofibrinogenemia o por la presencia de productos de degradación del fibrinógeno circulantes. Sin embargo, tal prolongación solo se constata en el 50% de los casos y un aPTT normal no descarta una CID.

Tiempo de protrombina. El tiempo de protrombina puede ser anormal en la CID por varias razones, pero también puede ser normal, perdiendo en este caso utilidad. El mismo depende en última instancia de la conversión de fibrinógeno en fibrina y en la CID existe habitualmente una hipofibrinogenemia con PDF que interfieren con la polimerización de los monómeros de fibrina. Por otra parte, la lisis inducida por plasmina de los factores V y IX puede prolongar el tiempo de protrombina. El tiempo de protrombina está prolongado en alrededor del 75% de los pacientes con CID y en el 25% restante el mismo es normal o está acortado.

Tiempo de trombina. Es el tiempo necesario para que se coagule el plasma citratado en presencia de trombina. La prolongación del tiempo de trombina se produce en tres circunstancias: a) cuando existen PDF circulantes, b) cuando disminuye considerablemente el fibrinógeno, y c) cuando existe heparina circulante. En la CID, a causa de los bajos niveles de fibrinógeno y de la presencia de PDF, el tiempo de trombina generalmente se encuentra prolongado. Una observación útil es la de la lisis del coágulo formado en esta circunstancia. Si el coágulo no se disuelve en 10 minutos, es improbable que exista una fibrinólisis clínicamente significativa. Si el coágulo se comienza a lisar en este tiempo, en cambio, es indicio de que existe una cantidad significativa de plasmina circulante.

Dosaje de fibrinógeno. Los niveles de fibrinógeno plasmático pueden ser normales (entre 200 y 400 mg %) o bajos en la CID. Aparecen muy disminuidos en casos de *abruptio placentae*, donde la CID y la fibrinólisis secundaria son rápidas y graves. En la meningococemia y

en la sepsis por gérmenes Gram negativos, el nivel tiende a estar dentro del rango normal, ya que el incremento en la síntesis de fibrinógeno causado por la infección se equilibra con el decremento causado por el consumo. En la CID de los procesos obstétricos, el fibrinógeno puede ser normal, como consecuencia de la tasa habitualmente elevada durante el embarazo.

Dosaje de factores de coagulación. El dosaje de los factores de coagulación provee muy escasa información en los pacientes con CID. En la mayoría de los pacientes con CID fulminante, existen factores de coagulación activados en la circulación. Las técnicas de determinación habituales resultan no interpretables en estas circunstancias.

Dosaje de antitrombina. La AT-III es un inhibidor efectivo de las serinoproteasas. La determinación de AT-III es un test importante para el diagnóstico y el monitoreo de la terapéutica de la CID. Durante el período de activación de la CID, existe un acoplamiento irreversible de ciertos factores de coagulación activados circulantes con la AT-III, produciendo un decremento considerable de la actividad de AT-III funcional. Es característico el descenso de la AT-III en los pacientes con sepsis y con shock séptico, siendo ello indicativo de la activación de los factores de coagulación. Es necesario realizar un test que evalúe la actividad funcional de la AT-III, no siendo recomendable en estos casos utilizar los ensayos inmunológicos que pueden dar resultados bajos o normales en la CID.

Tiempo de lisis de euglobulinas. El tiempo de lisis de euglobulinas es un test que brinda escasa información útil para evaluar el sistema fibrinolítico en los desordenes clínicos, en particular la CID, y debe ser abandonado.

Productos de degradación del fibrinógeno (PDF). Los PDF están elevados en el 85 al 100% de los pacientes con CID. Estos productos sólo son diagnósticos de la degradación del fibrinógeno o de la fibrina por acción de la plasmina, y sólo indican la presencia de esta última. El test de sulfato de protamina y el test de gelación del etanol para la detección de los monómeros solubles, habitualmente son positivos. Al igual que los PDF, no son diagnósticos, ya que tanto los PDF como los monómeros solubles pueden existir en otras situaciones clínicas, incluyendo mujeres tomando contraceptivos, pacientes con embolismo pulmonar, infarto de miocardio, enfermedades renales o eventos tromboembólicos.

Dosaje de dímero D. El dímero D es un neoantígeno formado cuando la trombina inicia la transición del fibrinógeno a fibrina y se activa el factor XIII para estabilizar a la fibrina formada. Este neoantígeno se forma como resultado de la digestión por la plasmina de la fibrina en formación. El dímero D es, por ende, específico de la degradación de la fibrina, mientras que los PDF, los fragmentos X, Y, D y E, pueden ser derivados tanto del fibrinógeno como de la fibrina.

Al momento actual se utiliza un test de ELISA para el dosaje cuantitativo del dímero D. De los exámenes comunes utilizados en la evaluación de pacientes con CID, el dosaje del dímero D parece ser el más sensible y específico para confirmar esta patología.

Utilizando una batería de exámenes en pacientes con un cuadro clínico apropiado, la exactitud de cada uno de ellos para establecer el diagnóstico de CID es, en orden decreciente: dímero D (anormal en el 93%), nivel de AT-III (anormal en el 89%), nivel de fibrino-

péptido A (anormal en el 88%), y titulación de PDF (anormal en el 75%).

En resumen, un nivel elevado de dímero D, de productos de degradación de fibrinógeno-fibrina y un nivel bajo de AT-III, en conjunción con plaquetopenia y un test de paracoagulación positivo, son las determinaciones de laboratorio más exactas para confirmar un diagnóstico de CID en el contexto clínico adecuado y para monitorizar los resultados de la terapéutica. Yu y col. determinaron la sensibilidad, especificidad y eficacia diagnóstica para los tests utilizados en forma rutinaria para el diagnóstico de CID. Sus resultados indican que una combinación de PDF y dímero D tiene la mayor eficacia diagnóstica (95%), sensibilidad (91%) y especificidad (91%), sugiriendo que el mejor panel diagnóstico es la asociación de PDF y dímero D.

Los laboratorios de investigación pueden recurrir al empleo de marcadores moleculares para el diagnóstico diferencial de la coagulación intravascular diseminada, de la fibrinólisis primaria y de la púrpura trombocitopénica trombótica, pero los exámenes requeridos no son aplicables en la práctica clínica.

Para facilitar el diagnóstico de CID en la clínica, la subcomisión de CID de la Scientific and Standardization Committee of the Internacional Society of Trombosis and Haemostasis (ISTH) ha propuesto un sistema de score basado en la combinación de varios exámenes de laboratorio (Tabla 126/4). Una de las ventajas de este sistema es que utiliza exámenes de laboratorio simples, ampliamente disponibles en los laboratorios de rutina. Basado en estudios retrospectivos, fue elegido un punto de corte de 5; esto es, un score de ≥ 5 es compatible con el diagnóstico de CID evidente. Recientemente, Bakhtiari y col. han convalidado los resultados en un estudio prospectivo en pacientes en terapia intensiva. Angstwurm y col., por su parte, evaluando un total de 797 pacientes admitidos a una UTI, comprobaron que un aumento en el score para CID se asociaba con un aumento en el riesgo de muerte, especialmente en pacientes con infecciones graves.

En los últimos años, distintos autores se han ocupado de validar diversos scores destinados a reconocer la presencia de CID, en particular en pacientes con sepsis, y de establecer su valor predictivo en cuanto al desarro-

llo de fallos orgánicos o muerte. Los autores japoneses (Gando y col.), por su parte, describieron un nuevo score (JAAM system), comparable al descrito anteriormente y que sería adecuado para el reconocimiento precoz de pacientes con CID.

Mortalidad. La CID es un proceso con elevada mortalidad. Dos tercios de los pacientes mueren en el hospital. De estos, las dos terceras partes presentan hemorragia masiva o trombosis, en particular en el pulmón, sistema nervioso central o aparato digestivo. En muchos de estos casos, sin embargo, la muerte no es atribuible directamente a la CID, sino a otros factores tales como insuficiencia respiratoria, hipotensión prolongada, sepsis e insuficiencia renal o hepática.

Los pacientes que sobreviven habitualmente tienen, en el momento del diagnóstico, hemorragias de menor intensidad, resolución más simple del proceso de base y pruebas de laboratorio menos anormales.

Tratamiento. El tratamiento de la CID debe ser individualizado, en base a la patología que la condiciona, la edad del paciente, el estado hemodinámico, el sitio y la severidad de las hemorragias, el sitio y la severidad de las trombosis y otros factores clínicos pertinentes. En la Tabla 126/5, modificada de Bick, se indica una secuencia adecuada para el tratamiento de los pacientes con CID.

La modalidad terapéutica principal en un paciente con CID fulminante es el tratamiento del proceso patológico responsable de la misma. En los procesos obstétricos es esencial evacuar el útero, en los procesos sépticos tratar la infección, en los procesos neoplásicos utilizar terapéutica antitumoral.

En los pacientes en shock es imprescindible restaurar y mantener la volemia sin demora, controlando en forma constante la presión arterial, la presión venosa central y la diuresis horaria. Se debe recordar que el shock, la estasis circulatoria y la acidosis pueden contribuir al mantenimiento de la CID. En presencia de shock hemorrágico, está indicado el empleo de glóbulos concentrados a fin de restaurar la volemia sin agravar la coagulopatía.

El segundo aspecto terapéutico está dirigido a tratar el proceso de coagulación intravascular, recordando que la trombosis, habitualmente de los pequeños vasos, es la causa principal de la morbimortalidad. La mayoría de los pacientes, excepto aquéllos que presentan CID secundaria a accidentes obstétricos o a falla hepática aguda, pueden requerir terapéutica anticoagulante para detener el proceso de coagulación.

No existe un acuerdo unánime respecto a la dosis de heparina a utilizar en pacientes con CID. La recomendación de ten Cate y col. es el empleo de una dosis baja de heparina (300 a 500 U/hora IV) luego de una dosis de carga intravenosa de 5.000 U. Bick, por su parte, es partidario del empleo de heparina subcutánea en dosis de 80-100 U/kg cada cuatro a seis horas. Teniendo presente el riesgo potencial del tromboembolismo pulmonar en el período de rebote de la CID, la terapéutica heparínica debe mantenerse el tiempo necesario para cubrir tal período.

El principal inhibidor de la cascada de la coagulación es la ATIII. En pacientes con sepsis o shock con CID, la sustitución de ATIII produce una reducción en la generación de trombina. El aporte de ATIII reduce la actividad procoagulante y la generación de trombina, con lo cual se disminuye la deposición intravascular de fibrina. Los niveles de AT-III deben ser mantenidos por encima del

Tabla 126/4. Sistema de score para el diagnóstico de coagulación intravascular diseminada.

1.	Evaluación del riesgo: tiene el paciente un trastorno de base conocido como asociado con CID evidente? <i>Si sí, proceder; si no, no utilizar este algoritmo.</i>				
2.	Solicitar exámenes globales de coagulación: recuento de plaquetas, tiempo de protrombina, fibrinógeno, monómeros de fibrina solubles, productos de degradación de la fibrina o dímero-D.				
3.	Establecer el score de acuerdo al puntaje siguiente:				
	Puntaje	0	1	2	3
	Plaquetas, valor/nL	>100	≥ 50	<50	
	Dímero D $\mu\text{g/mL}$	$\leq 1,0$		1,0-5,0	>5,0
	Fibrinógeno, g/L	> 1,0	$\leq 1,0$		
	Protrombina %	>70	40-70	<40	

Si el score es ≥ 5 , compatible con CID declarada, repetir el score diariamente

Si el score es <5, sugestivo, pero no afirmativo de ausencia de CID, repetir cada dos o tres días

Tabla 126/5. Terapéutica secuencial recomendada para la coagulación intravascular diseminada

<i>Individualizar la terapéutica</i>	<i>Detener el proceso de coagulación intravascular</i>
Sitio(s) y severidad de la hemorragia	Heparina cálcica subcutánea
Sitio(s) y severidad de la trombosis	Heparina intravenosa
Estado de la enfermedad precipitante	Agentes antiplaquetarios (?)
Estado hemodinámico	Aprotinina (?)
Edad	<i>Reemplazo de factores si está indicado</i>
Otras consideraciones clínicas	Concentrados de plaquetas
<i>Tratar o remover el proceso desencadenante</i>	Glóbulos rojos lavados
Evacuar el útero	Concentrado de antitrombina III
Antibióticos	Plasma fresco congelado
Reemplazo de volemia	Complejo protrombínico
Mantener la presión arterial	Crioprecipitados
Esteroides (?)	<i>Inhibir la fibrinogenolisis residual</i>
Terapéutica antineoplásica	Acido epsilon amino caproico

80% y la heparina debe ser adicionada en las dosis precisadas para acelerar la actividad de la ATIII. Warren y col. realizaron un estudio multicéntrico con el fin de evaluar la utilidad de la ATIII en pacientes con sepsis severa o shock séptico, concluyendo que su empleo no tiene efecto sobre la mortalidad a los 28 días, e incluso en los pacientes tratados en forma concomitante con heparina, se aumentaba el riesgo de sangrado. En este momento no es recomendable el reemplazo con ATIII en esta patología.

En base al concepto que la depresión del sistema de proteína C puede contribuir significativamente a la fisiopatología de la CID, la suplementación de proteína C activada podría ser de beneficio. En el estudio multicéntrico PROWEST se utilizó la proteína C recombinante humana (aPC) en pacientes con sepsis grave. El grupo tratado presentó una reducción en el riesgo relativo de muerte del 19,4%, mientras que en aquellos con CID, la reducción del riesgo alcanzó al 38%. Los datos disponibles avalan el uso de la terapéutica con aPC en pacientes con sepsis grave y fallo orgánico, con un APACHE de 25 o mayor. Un estudio reciente demostró que los pacientes con CID tenían un beneficio mayor con el empleo de proteína C activada (Dhainaut y colaboradores).

No es necesaria la administración profiláctica de productos de la sangre para corregir la coagulopatía de laboratorio en pacientes que no están sangrando, y en los cuales la CID ha sido apropiadamente tratada revirtiendo la enfermedad de base.

Si el paciente continúa con hemorragia luego de un tratamiento adecuado de la causa desencadenante y del empleo de anticoagulantes, es probable que el motivo del sangrado sea una depleción de componentes de la coagulación. En estos casos, los componentes específicos en defecto y que se supone que contribuyen a la hemorragia deben ser aportados. La administración de ciertos componentes se asocia con riesgos potenciales en pacientes con CID en curso, y como regla general sólo se deben administrar concentrados y componentes libres de fibrinógeno, en especial si se constata una depresión severa de los niveles de ATIII. En efecto, en estos casos, el fibrinógeno administrado será degradado, aumentando los niveles circulantes de PDF y agravando el defecto hemostático. Si por el contrario, los niveles de ATIII, u otra modalidad específica de monitoreo demuestra que el proceso de CID se ha detenido, se puede administrar cualquier componente que se considere necesario. En general, los únicos componentes que se consideran seguros

en un paciente con CID activa no controlada son los concentrados globulares, los concentrados de plaquetas y la antitrombina.

En aquellas circunstancias en que el sangrado continúa luego del tratamiento precedente, es necesario evaluar la posibilidad de inhibir el sistema fibrinolítico. Esta conducta sólo es necesaria en el 3% de los casos. La terapéutica antifibrinolítica nunca debe ser utilizada en pacientes con CID activa, debido a que la plasmina es necesaria para remover los trombos de la circulación. La terapéutica antifibrinolítica sólo debe utilizarse cuando se documenta por laboratorio la presencia de cantidades significativas de plasmina circulante, en ausencia de signos de CID activa. En estos raros casos se debe utilizar el ácido epsilon-aminocaproico en dosis inicial de 5-10 g IV seguido por 2-4 g/hora durante 24 horas o hasta que se detenga el sangrado.

MICROANGIOPATÍAS TROMBÓTICAS

El término microangiopatía trombótica (TMA) fue introducido por Symmers en 1952. El mismo define una lesión de la pared vascular, en particular de arteriolas y capilares, con tumefacción o desprendimiento de las células endoteliales desde la membrana basal, acumulación de un material inespecífico en el espacio subendotelial, trombosis plaquetaria intravascular y obstrucción parcial o completa de la luz vascular. Esta lesión es común a varias enfermedades. Estos pacientes presentan en forma invariable anemia hemolítica y trombocitopenia, que reflejan el consumo y la disrupción de las plaquetas y eritrocitos en la microvasculatura. Los signos clínicos adicionales dependen de la diversa distribución de las lesiones microvasculares y de la consecuente disfunción orgánica. Dependiendo de la prevalencia de las lesiones en el riñón o el cerebro, se han distinguido dos entidades patológicas: el síndrome urémico hemolítico y la púrpura trombótica trombocitopénica.

SÍNDROME URÉMICO HEMOLÍTICO

Concepto. El síndrome urémico hemolítico (SUH) es una enfermedad de naturaleza no inmune caracterizada por la presencia de anemia hemolítica, trombocitopenia e insuficiencia renal, producido por la acumulación de trombos plaquetarios en la microcirculación del riñón.

Se trata especialmente de una enfermedad de los niños, pero los adolescentes y los adultos también la pue-

den sufrir. En estos últimos casos, se ha descrito asociada al embarazo y al puerperio, a la hipertensión arterial, a la infección por HIV y otros.

Etiología. Las causas productoras de síndrome urémico hemolítico se pueden agrupar en dos grandes categorías: a) aquellas asociadas con infección, usualmente por *Escherichia coli*, y b) aquellas sin un pródromo infeccioso (Tabla 126/6). El SUH relacionado con la infección por *E.coli* es habitual en el niño, mientras que las formas no infecciosas se presentan habitualmente en los adultos.

Varios agentes quimioterápicos, incluyendo la mitomicina, cisplatino, daunorubicina, citosina arabinosa y gemcitabine, han sido implicados en un síndrome de microangiopatía trombótica designado como SUH asociado con la quimioterapia. Otras drogas capaces de producir este síndrome son la ciclosporina, tacrolimus, OKT3, la quinina, la ticlopidina y el clopidogrel.

En los últimos años se han descrito un número creciente de casos de SUH postrasplante. Puede aparecer por primera vez en pacientes que nunca experimentaron la enfermedad, o puede afectar a pacientes cuya causa primaria de insuficiencia renal terminal fue un SUH. El SUH de *novo* postrasplante puede producirse en pacientes que reciben un trasplante renal o de otros órganos, como consecuencia del empleo de inhibidores de la calcineurina o del mTOR o de un rechazo humoral.

El SUH puede ocasionalmente desarrollarse como una complicación del embarazo. Algunas pacientes progresan a una variante grave de preeclampsia con severa trombocitopenia, anemia hemorrágica microangiopática, fallo renal y compromiso hepático. El SUH posparto se manifiesta dentro de los tres meses del parto en la mayoría de los casos. Su pronóstico es malo, con 50 a 60% de mortalidad, fallo renal residual e hipertensión arterial en las sobrevivientes.

En los últimos 20 años, se han descrito aproximadamente 140 casos de SUH y púrpura trombótica trombocitopénica de tipo familiar en 70 familias, con hallazgos predominantes de SUH en dos tercios de los pacientes. Se ha reconocido una forma autosómica recesiva y una forma dominante de herencia. En una minoría de casos se han descrito eventos precipitantes tales como embarazo, enfermedades virales o sepsis. Estudios recientes han documentado que el SUH familiar puede depender de anomalías genéticas de proteínas involucradas en la regulación del gen del factor H del complemento. Anormalidades genéticas similares se han hallado en casos esporádicos de SUH.

Una enfermedad rara pero potencialmente fatal que puede complicar la neumonía, o menos frecuentemente

la meningitis causada por el *Streptococcus pneumoniae* es el SUH asociado a la neuraminidasa. El cuadro clínico habitualmente es grave, con Síndrome de dificultad respiratoria aguda, anuria, compromiso neurológico y coma.

Por último, existe un pequeño subgrupo en el cual la enfermedad es idiopática, sin ningún síntoma precedente ni factores precipitantes.

Patogenia. En los últimos años se ha comprobado que hasta el 90% de los niños con SUH asociado a diarrea, tienen ciertas evidencias de infección por una cepa de *E. coli* productora de verotoxina (VTEC) o *Shiga-like toxin* (SLT). El serotipo 0157:H7, caracterizado por no fermentar el sorbitol, fue reconocido en alrededor del 70% de los pacientes.

El microorganismo se transmite a los humanos por los alimentos, animales o vegetales, y el agua, directamente de persona a persona, u ocasionalmente a través de la exposición ocupacional. Luego de la ingestión, la *E. coli* se une a receptores específicos en la mucosa colónica, se multiplica y produce la muerte celular. Este proceso habitualmente se asocia con diarrea, y las cepas capaces de producir verotoxinas como la *E.coli* 0157:H7 pueden dañar la vasculatura de la mucosa y producir colitis hemorrágica. Una vez que la toxina accede a la circulación sistémica, el daño microvascular se puede extender a una serie de órganos, produciendo el cuadro clínico del SUH, o más raramente, el de la púrpura trombocitopénica trombótica. Se admite que la manifestación clínica en órganos específicos está determinada por una especificidad de los receptores a los cuales se une la verotoxina.

Los lipopolisacáridos bacterianos pueden actuar en forma sinérgica con las verotoxinas para iniciar la reacción inflamatoria en los órganos blanco, a través de la inducción de la producción local de mediadores inflamatorios tales como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) o la IL-8. En particular, la producción de TNF- α parece ser fundamental en la patogénesis de la injuria vascular favoreciendo la adhesión de los neutrófilos a la pared vascular, con la subsecuente liberación de mediadores citotóxicos. Es interesante que la verotoxina y las endotoxinas bacterianas pueden inducir en forma sinérgica la producción de TNF- α en el riñón. Este hecho explica en parte el compromiso constante del riñón en el SUH asociado con las cepas VTEC.

A nivel de los vasos dañados del riñón se produce un aumento de la proteólisis del factor von Willebrand. Este fenómeno produce una activación plaquetaria, con la consiguiente propagación de la trombosis microvascular. Adicionalmente, una reducida biodisponibilidad de PGI₂ y de factor inhibidor del factor tisular (TFPI) y de proteínas anticoagulantes inhibitorias, y alternativamente un aumento de la concentración del PAI-1, podrían contribuir al mantenimiento del proceso microangiopático mediante la disminución de la tromborresistencia endotelial.

Se debe tener en cuenta que las células endoteliales no son el único blanco para la toxina en el riñón, y varios tipos de células renales, tales como las de los túbulos proximal y distal, células mesangiales y células epiteliales del glomérulo, tienen receptores para dicha toxina y son dañadas por la misma *in vitro*. Estos hallazgos sugieren que la injuria renal en el SUH no es simplemente la consecuencia del compromiso vascular en el proceso microangiopático, sino que refleja, al menos en parte, un daño primario de las células parenquimatosas.

Epidemiología. En EE.UU., la incidencia global del

Tabla 126/6.- Etiología del síndrome urémico hemolítico.

Infecciones	Causas no infecciosas
Diarrea asociada a <i>E. coli</i>	Idiopática
Diarrea asociada a <i>Shigella</i>	Familiar
Asociada a <i>S. pneumoniae</i>	Drogas
productora de neuraminidasa	Tumores
Infecciones por HIV	Embarazo
Otras	Lupus sistémico
	Transplante de órganos
	Esclerodermia
	Hipertensión maligna o
	acelerada

SUH se estima en 2,1 casos por 100.000 personas por año, con un pico de incidencia en niños menores de cinco años de edad. Se estima que luego de la exposición a la *E. coli* O157:H7, el 38 al 61% de las personas desarrollan colitis hemorrágica, pero sólo el 2 al 7% de estos pacientes progresan a un SUH.

En Argentina y Uruguay, las infecciones por *E. coli* son endémicas y el SUH es una causa común de insuficiencia renal en niños, con una incidencia estimada de 10,5 por 100.000/año. En nuestro país se ha comprobado que el 48% de los niños presentan verotoxina libre, pero sólo en el 2% de los casos se comprueba una infección por *E. coli* O157:H7, lo cual permite establecer que otros patógenos productores de esta misma toxina son una causa importante de SUH en la Argentina (serotipos O8, O25, O103, O112, O145, O171 y O174).

Cuadro clínico. La infección por *E. coli* es más común en los meses de verano. Habitualmente el SUH se produce 2 a 14 días después del comienzo de la diarrea, la cual es hemorrágica en el 70% de los casos. Se producen vómitos en el 30 al 60% de los casos y fiebre en sólo el 30%. Es habitual que exista leucocitosis con neutrofilia. Las complicaciones gastrointestinales más graves son gangrena, perforación e intususcepción intestinal. La infección por *E. coli* O157 se complica con SUH en el 3 al 7% de los casos esporádicos y en aproximadamente el 20% en las formas epidémicas. El síndrome completo se instala alrededor de los seis días después del inicio de la diarrea.

Los factores que se han asociado con un mayor riesgo de desarrollo de SUH luego de la infección por *E. coli* son: empleo de antibióticos y agentes para disminuir la motilidad intestinal, diarrea con sangre, fiebre, vómitos, leucocitosis, edad menor de cinco años y sexo femenino.

En adición al riñón, en el síndrome urémico hemolítico se pueden afectar el sistema nervioso central, corazón, pulmón, tracto gastrointestinal y páncreas. Las manifestaciones neurológicas mayores incluyen convulsiones y coma, y se constatan en el 5 al 20% de los niños con SUH por *E. coli*. Manifestaciones menos frecuentes son accidentes cerebrovasculares trombóticos y ceguera cortical. Manifestaciones más raras son Síndrome de dificultad respiratoria aguda, pancreatitis, disfunción miocárdica, rhabdomiólisis, úlceras necróticas de piel y parotiditis bilateral.

En el 50% de los adultos, se encuentran condiciones predisponentes que incluyen embarazo, enfermedad sistémica, hipertensión maligna, infección HIV, cáncer y tratamiento con drogas antineoplásicas. El curso es ocasionalmente crónico o recurrente, y los síntomas pueden simular los de la púrpura trombocitopénica trombótica.

La anemia puede ser lo suficientemente severa como para requerir la transfusión de sangre. La misma es debida a la hemólisis, lo cual se refleja por el hallazgo de eritrocitos crenados, aumento de los reticulocitos, aumento de la LDH, aumento de la bilirrubina y disminución de la haptoglobina. Las reacciones de Coombs son negativas, lo cual excluye la hemólisis mediada por proceso inmune. La trombocitopenia puede ser severa, con recuentos plaquetarios inferiores a 10.000, aunque en algunos pacientes el nivel de plaquetas puede ser normal. Los leucocitos están aumentados, reconociéndose que un recuento de $>20 \times 10^9/L$ se asocia con mal pronóstico. Los parámetros de coagulación son normales, pudiendo existir PDF circulantes. Es raro que exista sangrado evidente.

Pronóstico. El sexo masculino, la presencia de hipertensión, anuria prolongada o niveles de hemoglobina mayores de 10 g/L al inicio se asocian con mayor riesgo de secuela renal.

La severidad y la duración de la insuficiencia renal son los mayores predictores de la evolución a largo plazo. Sólo el 60% de los pacientes que requieren diálisis por más de ocho días tienen una función renal normal luego de 10 años. Los pacientes que requieren diálisis por más de 28 días nunca recobran una función renal normal.

Aunque la mortalidad en los niños en los países industrializados disminuye cuando se dispone de un servicio de diálisis adecuado, así como otros cuidados intensivos, la misma alcanza al 3 al 5% de los pacientes durante la fase aguda. La mortalidad durante la fase aguda es habitualmente consecuencia de complicaciones extrarrenales que aparecen tardíamente en el curso de la enfermedad, luego de la instalación de la insuficiencia renal. El compromiso del sistema nervioso central se asocia con un aumento de la mortalidad aguda.

En una revisión reciente que incluye 3.476 pacientes, Garg y col. concluyen que el SUH asociado con diarrea tiene una mortalidad del 12%, y el 25% de los sobrevivientes presentan secuelas renales a largo tiempo. La severidad de la enfermedad aguda, en particular la presencia de síntomas neurológicos y la necesidad de diálisis inicial, se asocia en forma significativa con un mal pronóstico a largo tiempo.

En forma colectiva, el SUH de origen no infeccioso tiene un mal pronóstico. Más del 50% de los casos progresan a la insuficiencia renal terminal o tienen daño cerebral irreversible, y el 25% fallece durante la fase aguda de la enfermedad.

Tratamiento. El cuidado de los niños con SUH se ajusta a las recomendaciones estándar para el tratamiento de pacientes pediátricos con insuficiencia renal aguda. Se debe minimizar la expansión del volumen fluido extracelular mediante la restricción del ingreso de sodio, y la hiperkalemia se debe prevenir restringiendo las fuentes de potasio. El reposo digestivo es fundamental, y el soporte nutricional se debe mantener por vía intravenosa.

La diálisis se debe iniciar cuando el paciente desarrolla oliguria o anuria por más de 72 horas. La diálisis peritoneal es habitualmente preferible a la hemodiálisis en los pacientes pediátricos.

Los antibióticos no son efectivos, excepto en los casos producidos por *Shigella dysenteriae*, y pueden aumentar el riesgo de desarrollar SUH en niños con colitis hemorrágica asociada con la *E. coli* O157:H7.

Los otros tratamientos propuestos, incluyendo el empleo de agentes antiplaquetarios o antitrombóticos, heparina, estreptoquinasa o gammaglobulina, no se han demostrado efectivos en los estudios más numerosos.

El empleo de infusión de plasma fresco o la realización de plasmaféresis parecería ser útil en los adultos y en todas las formas de SUH con compromiso neurológico. También se recomienda la terapia con plasma en las formas recurrentes y familiares. La dosis útil de plasma no ha sido establecida, pero Neild recomienda el empleo de un litro diario hasta que el recuento plaquetario haya retornado a lo normal y haya cesado la hemólisis.

El parto es la terapéutica de elección en el SUH asociado con el embarazo, y la terapia con reemplazo de plasma está recomendada en aquellas pacientes que continúan sintomáticas luego de 72 horas después del alumbramiento.

La administración de dosis elevadas de Vitamina E (1.000 mg/m²/día) es segura, y probablemente efectiva en la forma típica de SUH, por lo que correspondería evaluar tal eficacia en un ensayo controlado.

Se encuentran en evaluación una serie de agentes destinados a evitar la exposición orgánica a la verotoxina. El más promisorio es el Synsorb-PK, una resina compuesta de un carbohidrato sintético unida a un coloide de sílica que se une a la verotoxina, aunque en un estudio reciente (Trachtman y col.) la droga no demostró ventajas sobre placebo. También se ha investigado una *E. coli* modificada por recombinación que expresa sobre su superficie un receptor que adsorbe y neutraliza la verotoxina con gran eficacia. La administración oral del Synsorb o de la *E. coli* recombinante puede captar en forma eficiente a la toxina desde el intestino.

El trasplante renal es una terapéutica efectiva y segura en niños que progresan a una falla renal terminal. En efecto, la evolución en estos casos es buena, con una recurrencia variable entre el 0 y el 10%, y una sobrevida del injerto a los 10 años mejor que en niños trasplantados por otra patología.

El trasplante renal, en cambio, no es una buena opción en pacientes con SUH no dependiente de infección por *E. coli*. En efecto, aproximadamente el 50% de los pacientes que se han trasplantado presentan una recurrencia de la enfermedad en el injerto. La recurrencia ocurre en forma rápida, no existiendo tratamiento efectivo para la misma. El fallo del injerto se produce en más del 90% de los pacientes que experimentan una recurrencia, a pesar del empleo de plasmaferesis, altas dosis de prednisona y supresión de la ciclosporina. Los pacientes que presentan una recurrencia en un primer injerto no deben ser injertados nuevamente.

PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA TROMBÓTICA

Concepto. La púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) o Enfermedad de Moschowitz se caracteriza por la agregación reversible de las plaquetas en la microcirculación, produciendo isquemia fluctuante en varios órganos. Esta isquemia, si se mantiene, produce infartos tisulares. La enfermedad es rara y se ha reportado una incidencia en adultos del 3,7 por millón. La mujeres son afectadas más frecuentemente que los hombres, con una relación hombre: mujer de 1:2.

El flujo sanguíneo al cerebro está comprometido en alrededor del 50 al 75% de los pacientes con PTT. Otros hallazgos característicos de la PTT son la presencia de trombocitopenia severa, hemólisis intravascular con fragmentación eritrocitaria y elevaciones extremas de la enzima LDH en sangre. La confirmación diagnóstica requiere la demostración histológica de la lesión característica, una oclusión hialina difusa de las arteriolas terminales y de los capilares.

Con el fin de acceder prontamente al tratamiento efectivo con plasmaferesis, en la actualidad se ha simplificado el diagnóstico de la PTT, utilizando tal término para describir la "anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia que ocurren en adultos sin una causa alternativa aparente, con o sin anomalías neurológicas o renales, e independiente de la causa o condición asociada" (George J.).

Patogenia. Aunque la etiología y la patogenia de la PTT no se conocen con exactitud, se admite que la misma

podría tener muchos factores comunes con el Síndrome urémico hemolítico. En este aspecto, Neild considera que el término PTT debería reservarse para el grupo de adultos, generalmente mujeres, que tienen una forma crónica con recaídas, en la cual los hallazgos del síndrome urémico hemolítico se asocian con fiebre, compromiso del sistema nervioso central y de la piel. En este grupo existen una serie de anomalías hematológicas que no se observan en los pacientes con SUH.

Parker, por su parte, considera que la PTT y el SUH representan diferentes extremos de un espectro del mismo proceso fisiopatológico. El proceso básico en ambas entidades es la deposición de fibrina en la microcirculación con la hemólisis microangiopática y plaquetopenia subsecuente. Los hallazgos clínicos mayores en cada síndrome están determinados por el lecho capilar que actúa como órgano blanco: el riñón en el SUH y el cerebro en la PTT.

El mayor progreso en el conocimiento de la fisiopatología de la PTT fue realizado recientemente con el descubrimiento de una proteasa que degrada el factor von Willebrand (vWF). La proteasa de clivaje del vWF se encuentra severamente deficitaria en los pacientes con PTT debido a la presencia de un autoanticuerpo inhibitorio. La proteasa fue secuenciada, y caracterizada con el nombre ADAMTS-13 (A Disintegrin-like And Metalloprotease with ThromboSpondin type 1 repeats). La falta adquirida o hereditaria de actividad de ADAMTS-13 puede ser una de muchas razones para la presencia de grandes multímeros del vWF en el plasma. Moake y col. han postulado que estos multímeros producen agregación plaquetaria en la microvasculatura, generando las lesiones de la PTT. Esto explicaría la efectividad del reemplazo de plasma (aporte de ADAMTS-13) y de la plasmaferesis (remoción de los autoanticuerpos y de los multímeros del vWF) en el tratamiento de pacientes con PTT.

Cuadro clínico. La mayoría de los casos se producen entre los 10 y los 40 años de edad, con un pico de incidencia en la tercera década, estando afectadas especialmente las mujeres. La mayoría de los pacientes refieren síntomas inespecíficos antes del desarrollo de un síndrome completo, caracterizados por la presencia de dolor abdominal, náuseas, vómitos y debilidad generalizada. Aunque la PTT generalmente es descrita como una enfermedad aguda, un cuarto de los pacientes presentan síntomas por varias semanas antes del diagnóstico.

La tríada clásica de la enfermedad incluye trombocitopenia severa con anemia hemolítica con múltiples esquistocitos en sangre periférica, en conjunción con signos de isquemia en el sistema nervioso central.

La fiebre aparece como un signo evidente en más del 50% de los casos. Las manifestaciones hemorrágicas, frecuentes, incluyen petequias, púrpura o equimosis y hemorragias retinianas. Ocasionalmente se producen hemorragias digestivas y genitourinarias.

Las manifestaciones neurológicas afectan al 50% de los pacientes y comprenden cualquier síntoma o signo: cefaleas, coma, alteraciones mentales, apraxias, afasia, convulsiones, disartria, etcétera. Estas manifestaciones son remitentes y están sujetas a cambios rápidos y frecuentes, pudiendo desaparecer en horas o días.

El compromiso renal se manifiesta en el 60% de los pacientes, e incluye proteinuria significativa, hematuria, cilindruuria o azoemia. Otros síntomas y signos incluyen dolor abdominal, hepatomegalia, erupción cutánea y fe-

nómeno de Reynaud. No es infrecuente que exista dolor torácico, insuficiencia cardiaca congestiva y arritmias cardiacas.

En la Tabla 126/7 se indican los hallazgos de laboratorio más frecuentes en la PTT. El grado de trombocitopenia en la PTT refleja la extensión del atrapamiento intravascular de plaquetas. Es frecuente observar recuentos plaquetarios de menos de 10.000/ μ L en los episodios agudos. Aunque los esquistocitos en sangre periférica son característicos, en ocasiones aparecen al cabo de varios días luego de la presentación clínica. La hemólisis es predominantemente intravascular, y asociada a la isquemia tisular produce el incremento significativo de los niveles de LDH.

Se reconocen en la actualidad varios tipos clínicos de PTT. La forma más común es el episodio agudo aislado de la enfermedad, en la cual no existen recaídas subsecuentes. Más de un tercio de los pacientes que sobreviven al episodio inicial de PTT presentan recaídas subsecuentes, y se definen como portadores de PTT intermitente. Un pequeño número de pacientes con PTT crónica no remitente no se recuperan totalmente del episodio inicial y presentan trombocitopenia persistente y hemólisis continua. La forma más rara es la PTT crónica con recaídas; se trata de un desorden congénito, habitualmente presente en la infancia, y se caracteriza por episodios frecuentes de trombocitopenia y hemólisis a intervalos predecibles, aproximadamente cada 21 a 30 días.

Ocasionalmente el episodio inicial o la recaída son precipitados por una causa identificable resultante en la PTT secundaria. La PTT secundaria se produce en asociación con el embarazo, empleo de drogas: ticlopidina, clopidogrel, contraceptivos orales, ciclosporina y quinina; desordenes autoinmunes tales como el lupus sistémico, infecciones, en particular por virus VIH y post trasplante de médula ósea.

Pronóstico. La púrpura trombocitopénica trombótica tenía hasta hace algunos años un curso progresivo y fatal, y la mayoría de los pacientes morían dentro de los tres meses del comienzo de la enfermedad. En contraste con estadísticas antiguas, la experiencia acumulada en los últimos años demuestra un significativo aumento de la supervivencia, en función de las nuevas opciones terapéuticas. No es posible, en definitiva, predecir con certeza el destino ni la duración de la enfermedad en un caso aislado, dada la presencia ocasional de formas crónicas, pero se admite que la sobrevida alcanza al 78 al 90%, y la frecuencia de remisión al 70%.

Todos los informes destacan el rol crítico del inicio temprano de la terapéutica, durante las primeras 72 horas, confirmando el hecho que un retardo en el inicio del intercambio de plasma es un factor pronóstico de mala evolución.

Tratamiento. En la Tabla 126/8 se indican las recomendaciones actuales para el tratamiento de la PTT.

El *Canadian Apheresis Group* realizó un estudio

Tabla 126/7. Hallazgos de laboratorio en la PTT

Anemia	Esquistocitosis
Trombocitopenia	Reticulocitosis
Hematuria	Proteinuria
Azoemia	Hiperbilirrubinemia indirecta
Leucocitosis	Prueba de Coombs negativa
Aumento de la LDH	Disminución de la haptoglobina

prospectivo y randomizado comparando la plasmaféresis (45 a 60 mg/kg/día) con el aporte de plasma (15 ml/kg/día) en 102 pacientes con PPT, concluyendo que la plasmaféresis es más efectiva que el aporte de plasma. La respuesta nueve días y seis meses después de la entrada en el ensayo fue significativamente mayor en el grupo de plasmaféresis (49% y 78%) que en el grupo de aporte de plasma (25% y 48%). Se debe tener en cuenta que los pacientes en el grupo de plasmaféresis recibieron aproximadamente tres a cuatro veces mayor cantidad de plasma que los tratados con aporte de plasma exclusivamente. Otro estudio controlado realizado en Francia (Darmon y col.) también demostró una mejor tasa de sobrevida y remisión completa con el empleo de plasmaféresis en comparación con el aporte exclusivamente de plasma.

La eficacia y superioridad de la plasmaféresis en el tratamiento de la PTT es probable que se deba a dos mecanismos distintos, de acuerdo a la fisiopatología del síndrome. Primero, la plasmaféresis puede remover componentes patogénicos presentes en el plasma de estos pacientes tales como los multímeros ultragrandes del vWF y autoanticuerpos dirigidos contra el ADAMTS-13, y segundo, la gran cantidad de plasma infundido durante la plasmaféresis puede compensar la deficiencia de proteasa.

En función de los estudios precedentes la plasmaféresis debe ser considerada como la terapéutica de elección en la púrpura trombocitopénica trombótica. La plasmaféresis debe instituirse dentro de las 24 horas de la presentación debido a que el retardo puede resultar en un mayor número de fracasos de tratamiento y aumento de la mortalidad.

Si no se dispone de plasmaféresis dentro de las 24 horas de la presentación, se debe iniciar terapéutica con plasma (al menos 25 ml/kg/día), debido a que éste es claramente superior a no realizar terapéutica.

Es necesario continuar con la realización de plasmaféresis hasta la remisión, definida por la normalización del estado neurológico, la presencia de un recuento plaquetario mayor de 150.000, el aumento del hematocrito y la normalización de la LDH, respectivamente. La duración de la terapéutica con plasmaféresis requerida para lograr la remisión es muy variable, oscilando entre tres y más

Tabla 126/8. Tratamiento de la púrpura trombocitopénica trombótica

- Infusión inmediata de plasma fresco congelado (40 ml/kg/día)
- Plasmaféresis con intercambio de plasma fresco (3-4 L/día), comenzando tan pronto como sea posible, y no interrumpiendo hasta cuatro o cinco días después de la remisión completa
- Transfusión de glóbulos rojos si es necesario
- Transfusión de plaquetas sólo para las hemorragias intracerebrales u otras que comprometan la vida

Pacientes refractarios

- Intercambio de plasma diario con 3-4 L/día de criosupernadante (plasma libre de multímeros de factor vWf)
- Vincristina (<2 mg el día uno, luego 1 mg en días cuatro, siete y 10)
- Esplenectomía
- Azatioprina: Imuran, 100-150 mg día
- Ciclosporina
- Rituximab (anti CD20)

de 90 procedimientos. Ningún parámetro clínico predice la duración requerida de plasmaféresis. La suspensión de la plasmaféresis se asocia con exacerbación de la enfermedad con una frecuencia del 18 al 86%, requiriendo la reasunción de plasmaféresis diaria.

Los pacientes que no logran una remisión completa luego de siete días de plasmaféresis se definen como portadores de enfermedad refractaria. En estos casos el tratamiento es problemático, y no existen recomendaciones terapéuticas basadas en la evidencia. Estos pacientes deben ser manejados por manipulación de la plasmaféresis, o el empleo de drogas tales como la vincristina, ciclosporina y recientemente, rituximab (anti CD20).

FIBRINÓLISIS PRIMARIA

Concepto y etiología. La fibrinólisis primaria es la condición en la cual el sistema fibrinolítico es activado en forma independiente de la activación de la coagulación. Este hecho se asocia con la degradación patológica del fibrinógeno y de la fibrina por la plasmina.

Las condiciones patológicas asociadas con activación anormal de la fibrinólisis incluyen: neoplasias metastásicas (próstata, sarcoma), enfermedades hepáticas o cirrosis, infecciones (endotoxemia, rickettsias), golpe de calor, necrosis tisular, cirugía con circulación extracorpórea, amiloidosis, picadura de víboras.

La revisión de las comunicaciones sobre esta patología revelan que en la mayoría de los casos se trata de una fibrinólisis secundaria a una coagulación intravascular diseminada. Las entidades clínicas más frecuentes en las cuales el intensivista se enfrenta a esta patología son en los pacientes portadores de neoplasias metastásicas, en hepatopatías crónicas y en pacientes sometidos a cirugía con circulación extracorpórea.

Cuadro clínico. Los pacientes con fibrinólisis primaria generalmente no presentan sangrado importante, pero están expuestos a un alto riesgo de hemorragia debida a hipofibrinogenemia. El recuento plaquetario habitualmente es normal pero puede estar ligeramente disminuido. Una trombocitopenia importante debe orientar el diagnóstico hacia la CID. El elemento diagnóstico de mayor importancia para diferenciar la fibrinólisis primaria de la secundaria es la ausencia de D-dímero, y el hallazgo de un acortamiento del tiempo de lisis de euglobulina en la fibrinólisis primaria. En presencia de hemorragia significativa, el diagnóstico diferencial se torna muy difícil.

Tratamiento. A diferencia de la CID, el tratamiento de elección de la fibrinólisis primaria es el empleo de agentes antifibrinolíticos: ácido épsilon amino caproico, EACA o ácido traxenámico. En presencia de severa hipofibrinogenemia (nivel de fibrinógeno <75-100 mg/dl) se impone la transfusión de crioprecipitados.

COAGULOPATÍAS POR DEFICIENCIA DE FACTORES

COAGULOPATÍA HEPÁTICA

Los trastornos hepáticos conducen a una alteración de la síntesis de los factores e inhibidores de la coagulación, a una modificación del *clearance* de los componentes circulantes del sistema de coagulación, y a un aumento del

consumo de estos componentes. La síntesis alterada inicialmente conduce a una disminución de los factores dependientes de vitamina K (VII, II, X, IX), conjuntamente con la proteína C, seguido por todas las proteínas de la coagulación, con excepción del factor VIII:C, factor von Willebrand, t-PA, u-PA, y PAI-1, que son sintetizados en parte o totalmente fuera del hígado.

Concomitantemente existe un aumento de la actividad fibrinolítica. Aunque la fibrinólisis primaria inducida por altos niveles de t-PA debido a una alteración del *clearance* puede jugar cierto rol, el mecanismo más prominente es la fibrinólisis secundaria a la coagulación intravascular diseminada. La fibrinólisis primaria, sin embargo, desempeña un rol mayor en el trasplante ortotópico de hígado.

La coagulación intravascular y la coagulopatía de consumo son debidas a una alteración del *clearance* de las proteínas activadas de la coagulación y a la activación local por las células hepáticas necróticas. Adicionalmente, puede existir una alteración de la función plaquetaria. En muchos casos, los bajos niveles de fibrinógeno son consecuencia de una síntesis deficiente o de la presencia de una disfibrinogenemia.

Los sangrados espontáneos se producen sólo en los disturbios severos de la hemostasia. En la mayoría de los casos, las fuentes de sangrado local, como las várices esofágicas o gástricas y las úlceras, o los procedimientos médicos invasivos, son la causa inmediata del sangrado, y el desorden de coagulación contribuye a la severidad del proceso hemorrágico.

El tiempo de protrombina es el primero de los tests de evaluación global de la coagulación que se altera en las hepatopatías, pero en las formas graves también se pueden prolongar el aPTT y el tiempo de trombina. En ocasiones es difícil el diagnóstico diferencial entre la coagulopatía de la hepatopatía y la CID. Los marcadores más sensibles de la activación de la coagulación y el consumo consecuente son los niveles elevados de complejos trombina-antitrombina (TAT) y de dímero D.

Las indicaciones para la terapéutica de esta coagulopatía incluyen el tratamiento del sangrado evidente por una parte, y la prevención de episodios de sangrado, por otra. En presencia de sangrados localizados en el aparato digestivo, una serie de drogas y procedimientos invasivos pueden resolver el problema. Cuando es necesario el reemplazo de factores se recomienda el empleo de plasma fresco congelado.

Los concentrados de complejo protrombínico contienen los factores de coagulación II, VII, IX y X, pero su empleo puede producir complicaciones tromboembólicas fatales y CID, especialmente en enfermedades hepáticas, probablemente por su contenido en factores de coagulación activados. Sólo se recomienda su empleo cuando es necesario proceder a la corrección de un defecto de coagulación y están contraindicados grandes volúmenes de plasma fresco congelado.

Los concentrados plaquetarios se deben administrar en casos de trombocitopenia o sospecha de disfunción plaquetaria. Si el recuento plaquetario es menor de $50 \times 10^9/L$, y el paciente está sangrando, se debe realizar terapéutica sustitutiva.

En presencia de CID evidente se ha propuesto el tratamiento con bajas dosis de heparina y sustitución de antitrombina.

COAGULOPATÍA POR DEFICIENCIA DE VITAMINA K

La deficiencia de vitamina K es una causa frecuente de alteración de los exámenes de coagulación y de coagulopatías clínicas en los pacientes críticos. Este desorden está caracterizado por la disminuida producción de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K (factores II, VII, IX, X), de los cuales el más común es el descenso del factor VII, debido a su corta vida media.

Aproximadamente el 15% de los pacientes en las UTI desarrollan evidencias clínicas o de laboratorio de falla hepática; a pesar de ello, las anomalías en los test de coagulación o en la hemostasia se deben primariamente a la depleción de factores K dependientes. Por lo común, la prolongación del tiempo de protrombina y del tiempo parcial de tromboplastina no se asocian con manifestaciones clínicas.

Debido a que el humano no mantiene un depósito significativo de vitamina K, cualquier causa que interrumpa el aporte de esta vitamina con la dieta o a partir de la síntesis bacteriana en el intestino, puede resultar en la disminuida producción de los factores de coagulación K dependientes. Se admite en la actualidad que la vitamina K₁ de la dieta es la que realmente mantiene los niveles necesarios de la misma. En adición, el recambio del factor VII se incrementa considerablemente en la enfermedad aguda y en el posoperatorio, acentuando los efectos del déficit precedente. Los pacientes desnutridos y debilitados y aquellos con importante disfunción hepática son los que con más frecuencia presentan alteraciones de las pruebas de coagulación y eventualmente sangrado clínico.

En la deficiencia de vitamina K, el defecto hemostático resulta de la imposibilidad de producir la γ carboxilación de los factores II, VII, IX y X, debido a que este paso metabólico requiere de la vitamina K como cofactor. Los factores no carboxilados no son capaces de unirse al calcio iónico y son inactivos en la cascada de la coagulación. Debido a que el factor VII es el de vida media más corta, el tiempo de protrombina se prolonga primero y es el más sensible para detectar alteraciones de la función hepática y el estado de la vitamina K. En los casos severos, también se prolonga el tiempo parcial de tromboplastina debido a la depleción de los factores IX y X; una reducción marcada y aislada del fibrinógeno debido a una disminución de la síntesis es un signo ominoso y sugiere un daño hepático severo.

Rara vez los pacientes con estas alteraciones consultan por sangrado espontáneo, pero pueden experimentar un aumento del sangrado durante procedimientos invasivos o traumatismos, dependiendo la magnitud del mismo de la severidad de la coagulopatía. Son particularmente riesgosas las hemorragias del sistema nervioso central en pacientes que se encuentran en tratamiento con anticoagulantes orales que interfieren con la vitamina K y sufren traumatismos, aun banales.

En los pacientes que no presentan sangrado y demuestran una deficiencia de vitamina K, se debe administrar la vitamina. La vitamina K debe administrarse por vía parenteral, aunque existe un pequeño riesgo de anafilaxia cuando se administra por vía intravenosa. En caso de alteración severa de la coagulación, no es recomendable la vía intramuscular, pudiendo utilizarse la subcutánea. La respuesta a la vitamina K puede ser pobre en presencia de disfunción hepática; por lo tanto, la falla en responder a

la vitamina K parenteral es una evidencia presuntiva de la presencia de una enfermedad hepática severa. En general, los pacientes críticos responden menos rápidamente y menos completamente a la vitamina K que los individuos normales.

Los pacientes que no responden al tratamiento con vitamina K, que demuestran un aumento en la prolongación de los tiempos de protrombina y de tromboplastina parcial, o que deben ser sometidos a un procedimiento invasivo, pueden ser tratados con plasma fresco congelado. Debido a la corta vida media del factor VII, no mayor de seis horas, generalmente es necesario el soporte agresivo con plasma fresco congelado (2 a 4 U cada seis a ocho horas) para obtener una corrección adecuada de las anomalías de coagulación. Cuando el trastorno de coagulación es producido por la anticoagulación con warfarina, y existe sangrado activo o se planea una cirugía dentro de las seis horas, es preferible el empleo de concentrados de complejo protrombínico (Protromplex®), que contiene todos los factores dependientes de la vitamina K.

TRASTORNOS PLAQUETARIOS

Los desórdenes plaquetarios se dividen en defectos cuantitativos y cualitativos. Los desordenes cualitativos o defectos de la función plaquetaria pueden ser convenientemente divididos en hereditarios y adquiridos. Los desordenes hereditarios son muy raros, e incluyen padecimientos como el síndrome de Bernard-Soulier, la tromboastenia de Glanzmann, ciertas enfermedades por trastornos del almacenamiento y severos defectos de los factores de coagulación que dificultan la adhesividad plaquetaria.

Los trastornos adquiridos de la función plaquetaria o trombocitopatías, responden a múltiples causas en los pacientes críticos. Probablemente la causa más común sea el empleo de drogas. Dentro de éstas, las más conocidas son los antiinflamatorios no esteroideos tales como el ácido salicílico y compuestos similares. Otros grupos de drogas que tienen efectos adversos sobre la función plaquetaria incluyen antibióticos, antidepresivos, anestésicos, diuréticos, antihistamínicos e inhibidores de la fosfodiesterasa. En los pacientes sépticos no sólo se encuentra una trombocitopenia, sino también una trombocitopatía, en parte producida por efecto de los antibióticos. Los pacientes que reciben múltiples transfusiones también tienen una trombocitopatía. Los enfermos con insuficiencia renal experimentan una trombocitopatía tóxica, reversible por la hemodiálisis.

Los defectos cuantitativos hacen referencia a la disminución del número de plaquetas, lo que constituye las trombocitopenias. Los recuentos plaquetarios $<100 \times 10^9/L$ generalmente se definen como trombocitopenia, pero la hemostasia no se compromete a este nivel, siempre que las plaquetas sean funcionantes. Valores por encima de $50 \times 10^9/L$ habitualmente no producen sangrado. Las hemorragias espontáneas sólo se producen con recuentos plaquetarios por debajo de $20 \times 10^9/L$.

En un estudio reciente Stephan y col. comprobaron que la trombocitopenia es una complicación frecuente en los pacientes en UTI. La misma se asocia con varios factores de riesgo, pero principalmente con la sepsis. La incidencia de trombocitopenia de menos de $100 \times 10^9/L$ varía entre el 23 y el 41% en los pacientes críticos, mientras que la de menos de $50 \times 10^9/L$ afecta al 10 al 16%

de los mismos. Los autores citados comprobaron que la trombocitopenia por debajo de $50 \times 10^9/L$ se asocia con un aumento de la mortalidad y con un exceso en el consumo de productos de la sangre. Es característico que el recuento plaquetario disminuya durante los primeros cuatro días de estadía en terapia intensiva.

En la Tabla 126/9 se indican las principales causas de trombocitopenia, y en la Fig. 126/4 se describe un algoritmo para la evaluación de pacientes con trombocitopenia.

En forma simple, se puede reconocer que la reducción del número de plaquetas circulantes puede deberse a una pérdida de plaquetas de la circulación, a un aumento de la destrucción plaquetaria o a un defecto de producción medular.

Pérdidas de plaquetas de la circulación: esto es debido a sangrado y a transfusión masiva con sangre de banco. La cirugía con bypass cardiopulmonar con hemodilución y destrucción plaquetaria en el aparato de circulación extracorpórea también puede ser una causa. Se debe prestar especial atención a la hemodilución durante la resucitación volumétrica de los pacientes.

Aumento de la destrucción plaquetaria: esto es habitual que se produzca en sangre periférica en la sepsis y otras infecciones, por CID o síndromes relacionados (SUH-PTT), medicaciones o púrpura idiopática por autoanticuerpos. Una forma muy riesgosa es la trombocitopenia inducida por heparina, debido a que se puede asociar con una forma arterial de trombosis. Por su importancia, se analiza en el capítulo de Farmacoterapéutica en coagulación y trombosis. Recientemente, Nguyen y Carcillo han definido la trombocitopenia

asociado con el fallo orgánico múltiple como un espectro de patologías que incluye la PTT, la microangiopatía trombótica secundaria y la CID. No creemos conveniente esta agrupación, debido a que se trata de patologías con distintos cuadros clínicos, distinto pronóstico y fundamentalmente, distinta terapéutica.

La esplenomegalia de cualquier causa puede resultar en el secuestro de elementos de la sangre y producción de citopenia. Los hallazgos cardinales del hiperesplenismo son a) esplenomegalia, b) reducción de los niveles de uno o más de los elementos de la sangre en la circulación asociados con aumento de los precursores; y c) corrección de la citopenia luego de la esplenectomía. La trombocitopenia es habitualmente de severidad moderada y rara vez es menor de $40.000/\mu L$. En la mayoría de los casos, no es necesario el tratamiento específico de la trombocitopenia.

Alteración de la producción de plaquetas en la médula ósea: la misma puede ser debida a drogas, exposición a tóxicos, infiltración de la médula ósea o en conjunción con enfermedades infecciosas. En estos pacientes no sólo se produce un descenso de plaquetas, sino también de glóbulos rojos y blancos. En la biopsia de médula, la falta de megacariocitos facilita el diagnóstico. En las otras formas de trombocitopenia la médula ósea en general es hiperactiva, con un exceso de megacariocitos y precursores de las otras líneas celulares.

En la Tabla 126/10 se citan los hallazgos clínicos característicos que diferencian los desordenes hemostáticos primarios (trombocitopenia, defectos de función plaquetaria, y enfermedad de von Willebrand) de los desordenes de coagulación. Tres de estos hallazgos son particularmente útiles. Primero, las petequias son características de los desordenes hemostáticos primarios, y excepcionales en los trastornos de coagulación. Segundo, la hemartrosis es un hallazgo característico de los trastornos de coagulación, y por último, en el sitio de lesión, un sangrado excesivo inmediato sugiere un desorden primario de la hemostasia, mientras que el sangrado retardado sugiere un desorden de la coagulación.

El recuento plaquetario es importante para descartar la trombocitopenia en pacientes con petequias y púrpura, sangrado de las membranas mucosas y otros hallazgos sugerentes. Los métodos usuales para evaluar la función plaquetaria son el tiempo de sangría, la agregación plaquetaria y la lumiagregación.

El examen del extendido de sangre periférica para establecer el número y la morfología plaquetaria es crítico, debido a que se pueden obtener muchos datos de la evaluación de la morfología plaquetaria. Si se documenta un número normal de plaquetas en presencia de una historia sugestiva, el diagnóstico diferencial se debe establecer entre un defecto vascular y una alteración de la función plaquetaria, ambos sin embargo producen una prolongación del tiempo de sangría. En este caso es conveniente recurrir a una evaluación de la agregación plaquetaria, y si es posible, a una prueba de lumiagregación. Esta última ha aportado una nueva dimensión a la evaluación de la función plaquetaria, permitiendo observar en forma simultánea la reacción de liberación plaquetaria y la agregación plaquetaria.

Los pacientes con trombocitopenia o disfunción plaquetaria pueden presentar morbilidad y mortalidad por una hemorragia quirúrgica severa. El recuento plaquetario al cual es probable que los pacientes quirúrgicos y

Tabla 126/9.- Causas de trombocitopenia.

<i>Disminución de la producción de plaquetas debido a la supresión o daño de la médula ósea o subproducción de trombopoyetina</i>
Infecciones virales (rubéola, parotiditis, varicela, parvovirus, EBV, HIV, vacunación con vacunas de virus vivos atenuados)
Drogas o toxinas (alcohol, quimioterapia, radiación)
Deficiencias nutricionales (vitamina B ₁₂ , ácido fólico)
Desordenes congénitos o adquiridos de la hematopoyesis (aplasia o hipoplasia medular, síndromes mielodisplásicos o mieloproliferativos)
Enfermedad hepática
<i>Aumento de la destrucción plaquetaria debido a causas inmunes o no inmunes</i>
Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI)
PTI inducida por drogas (quinina, quinidina, heparina, ácido valproico, penicilina, DAINES, diuréticos, ranitidina, rifampicina)
PTI asociada a infección (EBV, CMV, HIV)
Destrucción aloinmune (postransfusión, neonatal, postransplante)
Coagulación intravascular diseminada
Púrpura trombocitopénica trombótica-síndrome urémico hemolítico
Síndrome antifosfolipídico
Síndrome HELLP
Destrucción física (bypass cardiopulmonar, hemangiomas gigantes)
<i>Causas dilucionales o distributivas</i>
Síndrome de transfusión masiva
Secuestro esplénico
<i>Trombocitopenia espurea</i>
Aglutinación dependiente de EDTA
Anticoagulación insuficiente de la muestra de sangre

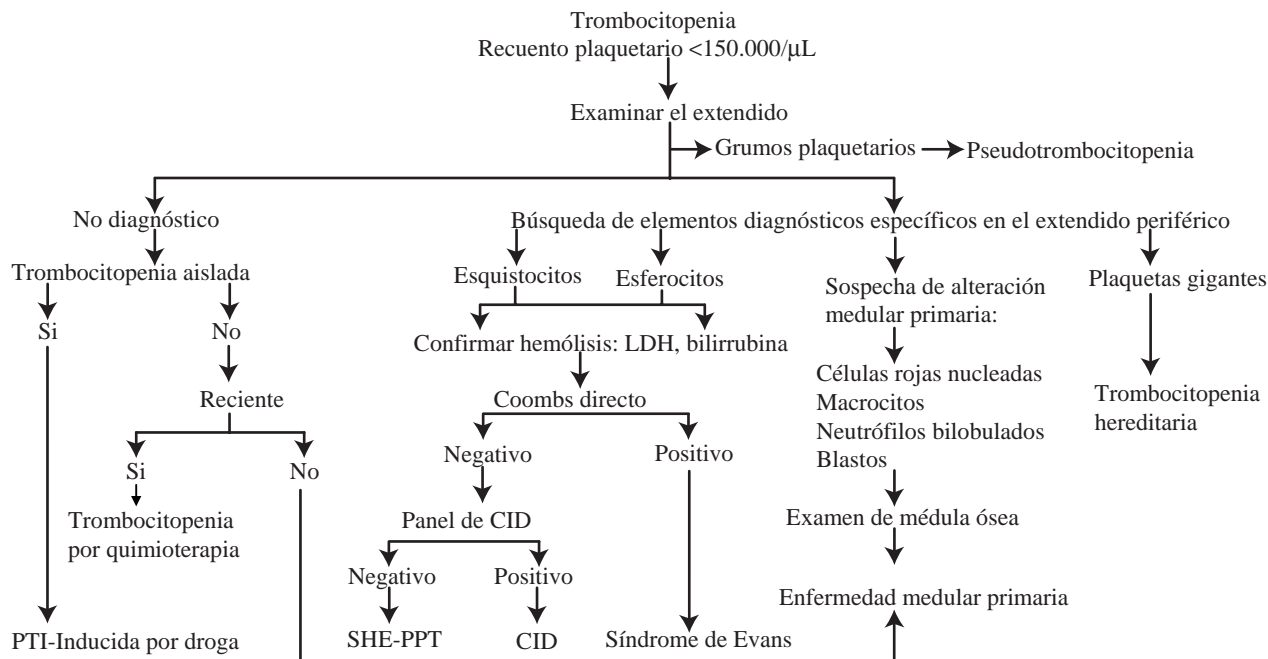


Fig. 126/4.- Algoritmo para la evaluación de la trombocitopenia.

las pacientes obstétricas experimenten un aumento del sangrado es desconocido. En los pacientes no quirúrgicos, el sangrado espontáneo es infrecuente con recuentos plaquetarios superiores a $20 \times 10^9/L$, y algunos estudios sugieren una baja incidencia de complicaciones en pacientes quirúrgicos con plaquetopenia. La realización de una paracentesis o de una toracocentesis no se asocia con aumento del sangrado en pacientes con recuentos plaquetarios entre $50-100 \times 10^9/L$.

Una serie de condiciones clínicas coexistentes influyen el valor del recuento plaquetario al cual se puede predecir la ocurrencia de un sangrado quirúrgico, y así se comprueba que la probabilidad de una trombocitopenia con significación clínica aumenta en proporción al número de unidades de sangre transfundidas. En un estudio de 39 pacientes transfundidos masivamente, se encontró un recuento plaquetario menor de $50 \times 10^9/L$ en el 75% de aquéllos que recibieron 20 o más unidades de glóbulos rojos, y en ninguno de aquéllos que recibieron menos de 20 unidades. El consumo de plaquetas, así como la simple dilución, puede producir sangrado microvascular, caracterizado por sangrado difuso en las heridas operatorias, mucosas, sitios de in-

serción de cánulas o tubo endotraqueal.

En presencia de plaquetopenia marcada y sangrado activo, se debe recurrir al reemplazo de plaquetas. Las recomendaciones para el empleo de plaquetas brindadas por la *American Society of Anesthesiologists* establecen:

1. La transfusión profiláctica de plaquetas es inefectiva y rara vez está indicada cuando la trombocitopenia es producida por un aumento de la destrucción plaquetaria (Ej: púrpura trombocitopénica idiopática);
2. La transfusión de plaquetas rara vez está indicada en pacientes quirúrgicos con trombocitopenia debida a una disminución de la producción de plaquetas, cuando el recuento es mayor de $100 \times 10^9/L$, y habitualmente está indicada cuando el recuento es menor de $50 \times 10^9/L$. En los pacientes con recuentos entre 50 y $100 \times 10^9/L$, la administración de plaquetas dependerá del riesgo de sangrado;
3. Los pacientes quirúrgicos y las pacientes obstétricas con sangrado microvascular habitualmente requieren transfusión de plaquetas si el recuento plaquetario es menor de $50 \times 10^9/L$, y rara vez requieren terapéutica si el mismo es mayor de $100 \times 10^9/L$. Con valores intermedios, la determinación se deberá basar en el riesgo de un sangrado más significativo;
4. La transfusión de plaquetas puede estar indicada a pesar de un recuento aparentemente adecuado, si se conoce la presencia de una disfunción plaquetaria y existe sangrado microvascular. Para evitar una hemorragia significativa, el sangrado de las membranas mucosas considerable hace necesario el empleo de transfusión de plaquetas independientemente del recuento plaquetario.

A las recomendaciones precedentes se puede agregar otro grupo de pacientes, que es el de aquellos que presentan sangrado activo con un recuento plaquetario $< 100 \times 10^9/L$ y hemorragia retiniana o intracerebral, o luego de bypass cardiopulmonar o de transfusión masiva ($>$ de un reemplazo de volemia en las últimas 24 horas).

Los concentrados de plaquetas (Pc) se obtienen habitualmente por centrifugación y separación a partir de la sangre de donantes individuales, y se transfunden en forma de un *pool* que contiene de 5 a 10 donaciones. La

Tabla 126/10.- Hallazgos clínicos característicos que diferencian los desordenes hemostáticos primarios de los desordenes de coagulación

	Desorden hemostático primario	Desorden de coagulación
Trastorno prototípico	Trombocitopenia, defecto de función plaquetaria, Enfermedad de VW	Hemofilia
Sangrado	Inmediato	Retardado
Petequias	Si	No
Hemartrosis	No	Si
Hematomas intramusculares	Infrecuentes	Comunes
Epistaxis	Común	Infrecuente
Menorragia	Común	Infrecuente

FDA requiere la recolección de un mínimo de 3×10^{10} plaquetas para que un producto sea considerado un Pc de donante individual, debiendo contener un volumen suficiente de plasma como para mantener un pH mayor de 6 durante cinco días de almacenamiento. En la actualidad, es recomendable el empleo de plaquetas obtenidas de un donante único por plaquetoféresis (SDP). La FDA requiere la colección de un mínimo de 3×10^{11} plaquetas para que un producto sea considerado como una unidad SDP. Este producto, contenido en un volumen de 200 a 400 ml, corresponde aproximadamente a seis concentrados de plaquetas, y ofrece las ventajas de la exposición a un donante único, pudiendo éste ser seleccionado en función de la compatibilidad inmunológica. Las SDP preparadas por aféresis se consideran leucoreducidas cuando contienen menos de 5×10^6 glóbulos blancos por unidad.

El número de plaquetas a transfundir puede ser calculado de acuerdo a una fórmula preestablecida que se indica a continuación, tomando en consideración el incremento deseado, el atrapamiento esplénico (30%) y el volumen de sangre del organismo.

$$\text{Dosis de plaquetas} = \frac{\text{Incremento (10}^9\text{/l) x volumen de sangre total}}{0,7}$$

Por lo tanto, se requerirán cuatro unidades de Pc obtenidas de sangre total o una unidad de Pc obtenida por aféresis, para lograr un aumento del recuento plaquetario de alrededor de $40 \times 10^9\text{/l}$ en un adulto de peso normal.

Determinando el recuento plaquetario antes y una hora después de una transfusión, y tomando en consideración la superficie corporal y el número de plaquetas transfundidas, se puede determinar la efectividad de la transfusión, a través del denominado Incremento correcto del recuento (CCI), según la fórmula:

$$\text{CCI} = \frac{\text{Plaquetas después} - \text{plaquetas antes de la transfusión (10}^9\text{/l) x superficie corporal (m}^2\text{)}}{\text{Número de plaquetas transfundidas x } 10^{11}}$$

Se considera que un individuo es refractario a la transfusión de plaquetas cuando el incremento obtenido es menor de 30.000/ μl .

COAGULOPATÍAS IATROGÉNICAS

Los desordenes iatrogénicos son el resultado de una intervención médica. El ejemplo más claro de esto en el tema en análisis es la sobredosis de anticoagulación con heparina o warfarina. Tal sobredosis puede ser consecuencia de la administración concurrente de otra droga que aumenta la acción del anticoagulante, a través de un efecto sobre el *clearance* o el metabolismo. También se pueden producir coagulopatías clínicamente significativas por activación medicamentosa de la fibrinólisis, o a través del lavado de factores de coagulación y plaquetas en el curso de un tratamiento con múltiples transfusiones.

COAGULOPATIA EN LA TRANSFUSIÓN MASIVA

El término "transfusión masiva" ha sido acuñado para la situación clínica en la cual se administran grandes volú-

menes de productos fraccionados de la sangre para mantener la oxigenación tisular y la hemostasia. Específicamente, la transfusión masiva puede ser definida como el reemplazo de un volumen de sangre en 24 horas o el reemplazo del 50% de la volemia en tres horas. En el contexto clínico agudo, es conveniente una definición más práctica de transfusión masiva. Esta definición incluye una historia de transfusión de cuatro o más concentrados de glóbulos rojos dentro de una hora cuando se espera que la necesidad de transfusión continúe. Este tipo de resucitación generalmente se asocia con el desarrollo de una coagulopatía por múltiples causas.

Existen varios mecanismos que participan de la génesis de la coagulopatía en la transfusión masiva. Estos incluyen hemodilución, hipotermia, administración de productos fraccionados de la sangre, acidosis y coagulación intravascular diseminada (CID).

Muchos pacientes traumatizados requieren una voluminosa resucitación como resultado de la pérdida de sangre. La resucitación inicial involucra la administración de soluciones cristaloides que reemplazan el volumen intravascular con fluidos acelulares desprovistos de proteínas de la coagulación y de plaquetas. Esto conduce a una deficiencia de estos componentes necesarios para la hemostasia. Las soluciones coloidales no sólo tienen las mismas propiedades en cuanto a la hemodilución que los cristaloides, sino que también producen una coagulopatía como resultado de la afectación de la función plaquetaria, en particular los dextranos de alto peso molecular.

Las reacciones asociadas con la cascada de coagulación dependen de una activación enzimática que opera en forma eficiente a temperaturas por encima de 35°C . La hipotermia, definida por una temperatura por debajo de 35°C , no sólo retarda el proceso enzimático de la coagulación, sino que también reduce la síntesis de factores de coagulación, afecta la función plaquetaria y la fibrinólisis. Wolberg y col. hallaron que entre 33°C y 37°C , el aumento del sangrado resulta primariamente de un defecto de la adhesión plaquetaria, mientras que a temperaturas por debajo de 33°C , tanto la disfunción plaquetaria como la actividad enzimática disminuida contribuyen a la coagulopatía.

A partir del año 1980, la resucitación se lleva a cabo con soluciones de glóbulos rojos (concentrados globulares) que contienen pequeñas cantidades de plasma y plaquetas. Estos productos pueden producir coagulopatía a través de varios mecanismos. Primero, el citrato, que es un aditivo común en los concentrados globulares y en el plasma fresco congelado, utilizado para unirse al calcio y actuar como anticoagulante, produce una hipocalcemia transitoria durante la transfusión. Esto habitualmente no es un problema si se utilizan pocas unidades. En un paciente que requiere una transfusión masiva, sin embargo, el citrato se une al calcio y produce hipocalcemia que puede alterar no sólo la hemodinamia sino también la hemostasia. Segundo, el almacenamiento de los glóbulos rojos se asocia con cambios químicos que incluyen un descenso del pH hasta 6,3 y un aumento del potasio. Tercero, la administración de grandes volúmenes de glóbulos rojos sin plasma ni plaquetas puede producir una coagulopatía dilucional luego del reemplazo de 0,5 a 1,5 volúmenes de sangre. Ello se asocia con la necesidad de la administración subsecuente de plasma fresco o plaquetas para mantener una hemostasia próxima a lo normal.

El shock hemorrágico que se desarrolla en los pacien-

tes traumatizados produce anoxia tisular, metabolismo anaerobio y eventualmente acidosis láctica. Varios estudios han demostrado una correlación entre el desarrollo de hipoperfusión y anomalías de la coagulación. El rol exacto que desempeña la acidosis en el desarrollo de coagulopatía es poco claro, habiéndose reportado resultados poco consistentes en cuanto a la disminución de los productos de la coagulación en un medio ácido.

La coagulación intravascular diseminada es un problema sistémico producido por la activación masiva de los productos de la coagulación y se caracteriza por la generación exagerada de trombina y fibrina con el consumo de plaquetas y factores de coagulación. Algunos estudios recientes sugieren que el consumo de factores de coagulación y plaquetas puede ser más importante que la hemodilución en la transfusión masiva. Por otra parte, el consumo de factores de coagulación y de plaquetas en el contexto de la transfusión masiva contribuye a los efectos de la hemodilución, haciendo que la coagulopatía sea más grave.

La coagulopatía asociada con la transfusión masiva se caracteriza clínicamente por la presencia de sangrado microvascular o de las mucosas, heridas y sitios de punción. Al presente, no existe un test rápido y simple que permita al clínico evaluar al paciente con transfusión masiva. Los tests disponibles cuantifican factores específicos de la coagulación en un intento de medir la función hemostática. Aunque imperfectos, estos exámenes constituyen la única herramienta disponible para el diagnóstico de un desorden de la coagulación. Los tests de coagulación rutinario subestiman el grado de coagulopatía en un paciente hipotérmico, debido a que habitualmente se realizan a 37°C, no a la temperatura del paciente. Cuando el tiempo de protrombina y el aPTT son realizados a bajas temperaturas, muestran una significativa prolongación.

A partir de la publicación de Miller sobre los defectos de coagulación asociados con la transfusión masiva de sangre, la trombocitopenia resultante de la hemodilución se ha considerado como la anomalía hemostática más importante asociada con esta situación. Sin embargo, la simple hemodilución y la resultante trombocitopenia no son suficientes para explicar la coagulopatía asociada con la transfusión masiva.

Existen controversias respecto al uso adecuado de los tests de coagulación para guiar el reemplazo de productos de la sangre en estas circunstancias. El tiempo de protrombina y el aPTT se encuentran prolongados cuando los niveles de factores V, VIII y IX son menos del 50% de los valores normales. Las prolongaciones moderadas de estos tiempos son pobres predictores de sangrado en los pacientes con transfusión masiva. Sólo las prolongaciones extremas del tiempo de protrombina y del aPTT probablemente sean significativas como para guiar el manejo clínico.

En el contexto de una coagulopatía en un paciente con transfusión masiva, se debe prestar particular atención a los cambios dinámicos en la regulación de la temperatura, el control del estado ácido base, los efectos de la hemodilución, la administración de productos de la sangre y la presencia de CID. El fracaso en normalizar estos parámetros puede resultar en la activación masiva de la cascada de coagulación, seguida por el consumo de los factores de coagulación y el desarrollo de hemorragia incontrolable. A ello se agrega que los pacientes traumatizados con lesión cerebral, hepática o pulmonar pueden desarrollar

una coagulopatía aun cuando los factores anteriores estén controlados. La liberación de tromboplastina tisular secundaria a la ruptura de la barrera hematoencefálica o a la presencia de contusiones pulmonares, puede activar la coagulación y desencadenar una CID.

Desde el punto de vista quirúrgico, la aproximación inicial óptima es obtener el control del sangrado y de la contaminación más que obtener una reparación definitiva de las injurias, concepto contenido en la denominación de "control del daño".

Con respecto al reemplazo de componentes de la sangre, no existe una estrategia universalmente aceptada. Cada práctica tiene ventajas y desventajas. No existen evidencias que la transfusión profiláctica de plasma fresco congelado o plaquetas luego de la administración de un cierto número de unidades de glóbulos rojos o una determinada cantidad de cristaloides prevenga la coagulopatía o impida el sangrado. Por ello, no existe consenso sobre la relación ideal de transfusión de concentrados globulares, plasma fresco congelado o plaquetas. Por otra parte, los exámenes de laboratorio tampoco contribuyen a resolver esta disyuntiva.

Se puede requerir la administración de plasma fresco congelado, crioprecipitados o plaquetas para mantener la hemostasia a medida que se aumenta la transfusión de glóbulos rojos concentrados, cristaloides y/o coloides. El plasma fresco congelado debe ser administrado en dosis de 5 a 20 ml/kg para aumentar los niveles de factores y mantenerlos por encima de un valor crítico. Algunos han sugerido que en pacientes traumatizados con hemorragia exanguinante, el plasma fresco debe ser administrado con la primera unidad de glóbulos rojos para prevenir en forma efectiva la coagulopatía dilucional. Los crioprecipitados, que consisten en fibrinógeno, factor VIII, factor XIII y factor von Willebrand, deben ser administrados luego, seguidos por la administración de plaquetas. En ocasiones los exámenes de laboratorio (TP o aPTT > 1,5 veces lo normal, recuento plaquetario < 50.000, o concentración de fibrinógeno < 1 g/L) pueden ayudar a guiar el tratamiento.

Cuando se desarrolla trombocitopenia durante la transfusión masiva, la administración de plaquetas debe quedar reservada para los pacientes que muestran sangrado microvascular y un recuento de plaquetas por debajo de $50 \times 10^9/L$. La transfusión también puede ser necesaria en pacientes con recuentos intermedios ($50-100 \times 10^9/L$) si existe la posibilidad de un sangrado mayor o en sitios de riesgo: retina o sistema nervioso central.

En los últimos años se ha recomendado el empleo del factor VII recombinante para el tratamiento de la hemorragia que sigue a la transfusión masiva. Un estudio controlado mostró que el rFVIIa disminuyó significativamente la necesidad de transfusión de glóbulos rojos concentrados en pacientes con trauma mayor, sin aumentar la incidencia de fallo orgánico. El *Israeli Multidisciplinary rFVIIa Task Force* estableció guías para el uso del rFVIIa en pacientes con sangrado no controlable en trauma. Recomienda que las condiciones previas óptimas para este tratamiento incluyan un fibrinógeno $\geq 0,5$ g/L, un recuento plaquetario ≥ 50.000 y un pH $\geq 7,2$.

SOBREDOSIS DE ANTICOAGULANTES

La sobredosis de anticoagulantes puede ser una causa de sangrado o de alteración de los exámenes de coagulación en los pacientes críticos.

Los anticoagulantes orales son antagonistas de la vitamina K que alteran la coagulación de un modo idéntico a lo que lo hace la deficiencia de la vitamina. La coagulopatía producida por la administración de estas drogas puede ser causada por una dosis excesiva de las mismas, por la reducción de la ingesta de vitamina K mientras se mantiene una dosis estable del anticoagulante, o por cambios en otras terapéuticas farmacológicas que pueden alterar el efecto anticoagulante de la warfarina o similar (ver Cap. Farmacoterapéutica en coagulación y trombosis). En adición a ello, el retiro de medicaciones que reducen los efectos de la warfarina resulta, en última instancia, en una excesiva anticoagulación si la dosis de warfarina no es apropiadamente ajustada.

El manejo de los pacientes con sobredosis de warfarina que no están sangrando consiste simplemente en suspender la administración de la misma mientras se recupera el tiempo de protrombina. Si se requiere una corrección rápida, pueden ser administrados plasma fresco congelado o vitamina K. Si se administra vitamina K, generalmente es difícil recuperar *a posteriori* los niveles de anticoagulación. En caso de ser necesaria una corrección rápida y efectiva de los niveles de coagulación para la realización de una intervención quirúrgica, se aconseja el reemplazo con complejo protrombínico (Protromplex®).

Algunos rodenticidas son antagonistas de la vitamina K con alta afinidad por la enzima γ -carboxilasa, y el tratamiento de las sobredosis con uno de estos agentes generalmente requiere la administración prolongada o de dosis relativamente elevadas de la vitamina (10 a 25 mg/día durante siete a 10 días).

La heparina ejerce su efecto anticoagulante aumentando la afinidad de la antitrombina por la trombina. La sobredosis de heparina en los pacientes sin sangrado activo se trata con la suspensión de la droga. La vida media de la heparina es dosis dependiente: una hora a una dosis de 100 U/kg, dos horas a 400 U/kg, y cinco horas a 800 U/kg. Si se requiere una corrección rápida de la sobredosis de heparina, se debe administrar sulfato de protamina. Como regla general, 1 mg de protamina neutraliza 100 U de heparina. La droga debe administrarse por bolo intravenoso lento durante ocho a 10 minutos y puede ser necesario repetir la dosis. La sobredosis, o la administración muy rápida de la protamina, puede producir hipotensión o una reacción anafilactoidea.

Las heparinas de bajo peso molecular inhiben la coagulación primariamente a través de una actividad anti-Xa. El tiempo parcial de tromboplastina activado no es tan sensible a la actividad anticoagulante de estos compuestos, y por lo tanto no es un buen indicador de una sobredosis con heparinas de bajo peso molecular. Si se sospecha esta situación, se debe realizar una investigación especial de anti-Xa. El efecto anticoagulante de los preparados de heparina de bajo peso molecular puede ser corregido sólo parcialmente por la protamina, y la vida media de estas heparinas es más larga que la de la heparina no fraccionada.

BIBLIOGRAFÍA

- Alford S., Hunt B., Rose P.: Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias. *Br J Haematol* 120:556-2003
- American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy: Practice guidelines for blood component therapy. *Anesthesiology* 84:732-1996
- Andreoli S.: The pathophysiology of the hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Nephrol Hypert* 8:459-1999
- Angstwurm M., Dempfle C., Spannagl M.: New disseminated intravascular coagulation score: A useful tool to predict mortality in comparison with Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and Logistic Organ Dysfunction Scores. *Crit Care Med* 34:314-2006
- Bakhtiari K., Meijers J., de Jonge E.: Prospective validation of the International Society of Thrombosis and Haemostasis scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med* 32:2416-2004
- Baughman R., Lower E., Flessa H.: Thrombocytopenia in the intensive care unit. *Chest* 104:1243-1993
- Bell W., Braine H., Ness P.: Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med* 325:398-1991
- Bernard G., Vincent J., Laterre P.: Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 344:699-2001
- Bick R.: Disseminated intravascular coagulation: objective criteria for diagnosis and management. *Med Clin North Amer* 78:511-1994
- Bick R.: Platelet function defects associated with hemorrhage or thrombosis. *Med Clin N Am* 78:577-1994
- Bick R., Strauss J., Frenkel E.: Thrombosis and hemorrhage in oncology patients. *Hemat Oncol Clin N Amer* 10:875-1996
- Bick R.: Disseminated intravascular coagulation: pathophysiological mechanisms and manifestations. *Sem Thromb and Hemost* 24:3-1998
- Bredbacka S., Blomback M., Pelzer H.: Laboratory methods for detecting disseminated intravascular coagulation: new aspects. *Acta Anaesthesiol Scand* 37:125-1993
- Carey J., Rodgers G.: Disseminated intravascular coagulation: clinical and laboratory aspects. *Am J Hematol* 59:65-1998
- Clark W., Rock G., Burskard N.: Therapeutic plasma exchange: an update from the Canadian Apheresis Group. *Ann Intern Med* 131:453-1999
- Colman R., Minna J., Robboy S.: Disseminated intravascular coagulation: a problem in critical care medicine. *Heart and Lung* 3:789-1974
- Cornu P., Soria J.: Coagulation intravasculaire disseminée aigue en milieu obstétrical. *Sem Hop Paris* 49:1419-1973
- Darmon M., Azoulay E., Thiery G.: Time course of organ dysfunction in thrombotic microangiopathy patients receiving either plasma perfusion or plasma exchange. *Crit Care Med* 34:2127-2006
- Drews R., Weinberger S.: Thrombocytopenic disorders in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 162:347-2000
- Esmon C.: Possible involvement of cytokines in diffuse intravascular coagulation and thrombosis. *Bailliere's Clin Haemat* 7:453-1994
- Feinstein D.: Diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation: the role of heparin therapy. *Blood* 60:284-1982
- Fontana S., Kremer Hovinga J., Sutdt J.: Plasma therapy in thrombotic thrombocytopenic purpura: review of the literature and the Bern experience in a subgroup of patients with severe acquired ADAMTS-13 deficiency. *Sem Hematol* 41:48-2004
- Gabriel D.: The use of antithrombin III in the treatment of DIC. *Sem Hematol* 31:Suppl1:60-1994
- Galanakis D.: Dysfibrinogenemia: a current perspective. *Clin Laboratory Med* 4:395-1984
- Gando S., Nanzaki S., Kemmotsu O.: Disseminated intravascular coagulation and sustained systemic inflammatory response syndrome predict organ dysfunctions after trauma. *Ann Surg* 229:121-1999
- Gando S., Iba T., Eguchi Y.: A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: Comparing current criteria. *Crit Care Med* 34:625-2006
- Garg A., Suri R., Barrowman N.: Long-term renal prognosis of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *JAMA* 290:1360-2003
- Gelinas J., Stoddart L., Snyder E.: Thrombocytopenia and critical care

- medicine. *J Intensive Care Med* 16:1-2001
- George J.: Thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 354:1927-2006
- Grainick H.: Intravascular coagulation. *Postgraduate Med* 62:68-1977
- Humphries J.: Transfusión therapy in acquired coagulopathies. *Hemat Oncol Clin North Amer* 8:1181-1994
- Kinasewitz G., Zein J., Lee G.: Prognostic value of a simple evolving disseminated intravascular coagulation score in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 33:2214-2005
- Kottke-Marchant K.: Laboratory diagnosis of hemorrhagic and thrombotic disorders. *Hemat Oncol Clin N Amer* 8:809-1994
- Lara P., Coe T., Zhou H.: Improved survival with plasma exchange in patients with TTP-HUS. *Amer J Med* 107:573-1999
- Lerner R.: The defibrination syndrome. *Med Clin N Amer* 60:871-1976
- Levi M., ten Cate H.: Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 341:586-1999
- Levi M.: Disseminated intravascular coagulation: what's new? *Crit Care Clin* 21:449-2005
- Levi M., Opal S.: Coagulation abnormalities in critically ill patients. *Critical Care* 10:222 (doi:10.1186/cc4975) 2006
- Levi M., de Jonge E., van der Poll T.: Plasma and plasma components in the management of disseminated intravascular coagulation. *Best Pract & Research Clin Haemat* 19:127-2006
- Levi M.: Disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med* 35:2191-2007
- Mammen E.: Coagulation defects in liver disease. *Med Clin N Am* 78:545-1994
- Mammen E.: Platelet function in the critically ill. 8th European Congress of Intensive Care Medicine (Athens). I. Main Lectures, Muzzzi Edit. Milán, 1995
- Mammen E.: Antithrombin: its physiologic importance and role in DIC. *Sem Thromb and Hemost* 24:19-1998
- Martinowitz U., Michaelson M.: Guidelines for the use of recombinant activated factor VII (rFVIIa) in uncontrolled bleeding: a report by the Israeli Multidisciplinary rFVIIa Task Force. *J Thromb Haemost* 3:640-2005
- Michelson A.: How platelets work: platelet function and dysfunction. *J Thromb and Thrombolysis* 16:7-2003
- Moake J., Chow T.: Thrombotic thrombocytopenic purpura: understanding a disease no longer rare. *Am J Med Sci* 316:105-1998
- Moake J.: Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med* 347:589-2002
- Nabhan C., Kwaan H.: Current concepts in the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematol Oncol Clin N Am* 17:177-2003
- Napolitano L., Warkentin T., AlMahameed A.: Heparin-induced thrombocytopenia in the critical care setting: diagnosis and management. *Crit Care Med* 34:2898-2006
- Neild G.: Hemolytic uremic syndrome/thrombotic thrombocytopenic purpura: Pathophysiology and treatment. *Kidney Int* 53, Suppl.64:S45-1998
- Nguyen T., Carcillo J.: Thrombocytopenia-associated multiple organ failure: a newly appreciated syndrome in the critically ill. *Critical Care* 10:235(doi:10.1186/cc5064) 2006
- Nimah M., Brill R.: Coagulation dysfunction in sepsis and multiple organ system failure. *Crit Care Clin* 19:441-2003
- Noris M., Remuzzi G.: Hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 16:1035-2005
- Owen C., Bowie E.: Chronic intravascular coagulation syndromes: a summary. *Mayo Clin Proc* 49:673-1974
- Parker R.: Etiology and treatment of acquired coagulopathies in the critically ill adult and child. *Crit Care Clin* 13:591-1997
- Pene F., Claessens Y., Mira J.: Severe thrombotic microangiopathy in critically ill patients. En Vincent J.: 2003 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Springer, Berlin 2003
- Penner J.: Managing the hemorrhagic complications of heparin therapy. *Hemat Oncol Clin N Am* 7:1281-1993
- Ponticelli C., Banfi G.: Thrombotic microangiopathy after kidney transplantation. *Transplant Intern* 19:789-2006
- Porcelijn L., Borne A.: Immune-mediated thrombocytopenias: basic and immunological aspects. *Bailliere's Clin Haemat* 11:331-1998
- Rapaport S.: Blood coagulation and its alterations in hemorrhagic and thrombotic disorders. *Western J Med* 158:153-1993
- Remuzzi G., Ruggenti P.: The hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 53: Suppl66:S54-1998
- Repetto H.: Epidemic hemolytic uremic syndrome in children. *Kidney Int* 52:1708-1997
- Riewald M., Riess H.: Treatment options for clinically recognized disseminated intravascular coagulation. *Sem Thromb and Hemost* 24:53-1998
- Rintels P., Kenney R., Crowley J.: Therapeutic support of the patient with thrombocytopenia. *Hemat Oncol Clin North Amer* 8:1131-1994
- Ruggenti P., Noris M., Remuzzi G.: Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney Int* 60:831-2001
- Ruggenti P., Aros C., Remuzzi G.: Thrombotic microangiopathies in the ICU: many questions, some answers. En Ronco C., Bellomo R., La Greca G.: Blood purification in intensive care. Karger, Basel 2001
- Rubin R., Colman R.: Disseminated intravascular coagulation: approach to treatment. *Drugs* 44:963-1992
- Sekhon S., Roy V.: Thrombocytopenia in adults: a practical approach to evaluation and management. *Southern Med J* 99:491-2006
- Shen Y., Frenkel E.: Acquired platelet dysfunction. *Hematol Oncol Clin N Am* 21:647-2007
- Sheridan D., Card R.: Use of desmopressin acetate to reduce blood transfusion requirements during cardiac surgery in patients with acetylsalicylic acid induced platelet dysfunction. *CJS* 37:33-1994
- Sherman L., Wessler S.: Therapeutic problems of Disseminated Intravascular Coagulation. *Arch Intern Med* 132:446-1973
- Soliman D., Broadman L.: Coagulation defects. *Anesthesiology Clin* 24:549-2006
- Staudinger T., Locker G., Frass M.: Management of acquired coagulation disorders in emergency and intensive care medicine. *Semin Thrombosis and Hemost* 22:93-1996
- Stephan F., Hollande J., Richard O.: Thrombocytopenia in a Surgical ICU. *Chest* 115:1363-1999
- Stephan F., Montblanc J., Cheffi A.: Thrombocytopenia in critically ill surgical patients: a case control study evaluating attributable mortality and transfusion requirements. *Crit Care* 3:151-1999
- Strauss R., Wehler M., Mehler K.: Thrombocytopenia in patients in the medical intensive care unit: bleeding prevalence, transfusion requirements, and outcome. *Crit Care Med* 30:1765-2002
- Taylor F., Toh C., Hoots W.: Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 86:1327-2001
- ten Cate H., Brandjes D., Wolters H.: Disseminated intravascular coagulation: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. *New Horizons* 1:312-1993
- Toh C., Downey C.: Back to the future: testing in disseminated intravascular coagulation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 16:535-2005
- Vinazzer H.: Antithrombin III in shock and DIC. *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis* 1:62-1995
- Vincent J., De Backer D.: Does disseminated intravascular coagulation lead to multiple organ failure? *Crit Care Clin* 21:469-2005
- Visentin G., Yan Liu C.: Drug-induced thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin N Am* 21:685-2007
- Voves C., Wuillemin W., Zeerleder S.: International Society on Thrombosis and Haemostasis score for overt disseminated intravascular coagulation predicts organ dysfunction and fatality in sepsis patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 17:445-2006
- Warren B., Eid A., Singer P.: High-dose antithrombin III in severe sep-

- sis: a randomized controlled trial. *JAMA* 286:1869-2001
- Wells P, Holbrook A, Crowther R.: Interactions of warfarin with drugs and food. *Ann Intern Med* 121:676-1994
- Wiesel M.: Coagulation intravasculaire disseminée et fibrinolyse. *J Med Strasbourg* 12:437-1981
- Winters J., Pineda A.: New directions in plasma exchange. *Current Opinion in Hematology* 10:424-2003
- Zijlstra J.: Hemolytic uremic syndrome/Thrombotic thrombocytopenic purpura in the ICU. En: Vincent J.: *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*, Springer, Berlín, 1999
- Yarranton H., Machin S.: An update on the pathogenesis and management of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Neurol* 16:367-2003
- Yu M., Nardella A., Pechet L.: Screening tests of disseminated intravascular coagulation: guidelines for rapid and specific laboratory diagnosis. *Crit Care Med* 28:1777-2000

CAPÍTULO 127

Los estados de hipercoagulabilidad

DR. CARLOS LOVESIO

La trombosis intravascular es uno de los acontecimientos patológicos más frecuente en los humanos, siendo responsable en última instancia de más del 50% de las muertes y de una gran variedad de síndromes clínicos. La evidencia actual sugiere que la fisura y disrupción de una placa aterosclerótica con la resultante deposición de plaquetas y formación de trombos, asociada a la vasoconstricción mediada por las plaquetas, juega un rol fundamental en la patogénesis de los síndromes isquémicos agudos, incluyendo la angina inestable, el infarto de miocardio, los ataques isquémicos transitorios y el accidente cerebrovascular isquémico. Los procesos trombóticos también complican las intervenciones intravasculares tales como la angioplastia coronaria, la aterotomía, endarterectomía y cirugía de revascularización miocárdica, resultando en una significativa morbilidad y mortalidad.

La trombosis también es una importante complicación de varias condiciones congénitas y adquiridas, referidas genéricamente como trombofilias o estados hipercoagulables, que con frecuencia presentan difíciles desafíos diagnósticos y terapéuticos en pacientes críticos. En el presente capítulo se analizarán los principales mecanismos fisiopatológicos responsables de los estados hipercoagulables y se evaluarán la frecuencia, historia natural, diagnóstico y manejo de estos desordenes clínicos.

RECUERDO FISIOLÓGICO

Los estados hipercoagulables son aquellas condiciones en las cuales el balance entre factores protrombóticos y antitrombóticos se distorsiona de tal modo que el individuo queda predispuesto a trombosis aisladas o a episodios de trombosis recurrentes. A continuación se realiza una breve revisión de la respuesta hemostática para comprender la fisiopatología del estado protrombótico.

La cascada de la coagulación se inicia cuando se pro-

duce una lesión endotelial que expone a las plaquetas circulantes a las sustancias trombogénicas localizadas en el subendotelio, tales como colágeno, fibronectina y laminina. Las plaquetas se adhieren a la superficie endotelial y se activan para liberar sustancias trombogénicas adicionales tales como el factor von Willebrand, fibrinógeno, trombospondina y ADP, lo cual se asocia con una mayor agregación plaquetaria. Cuando esto ocurre, se desencadena la cascada de coagulación, culminando en la activación del factor X, el cual, utilizando al factor V como cofactor, convierte a la protrombina en trombina. La trombina actúa sobre el fibrinógeno para formar fibrina, la cual asegura a las plaquetas agregadas en un coágulo insoluble.

En circunstancias normales actúan una serie de sistemas anticoagulantes para evitar la formación excesiva de coágulos. Entre los mismos se incluye la antitrombina, que se une y neutraliza a la trombina y a varios otros factores de la coagulación. La proteína C, un zimógeno dependiente de vitamina K, es activada por la trombina, un proceso que se amplifica por la interacción de la trombina con la trombomodulina. La proteína C ejerce su actividad anticoagulante inactivando a los factores Va y VIIIa, que son requeridos como cofactores en la cascada de la coagulación. En conjunto con la proteína S, también promueve la fibrinólisis por inactivación del factor inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1). La proteína S, también una proteína K-dependiente, se requiere como cofactor para la actividad anticoagulante de la proteína C. El inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI), también conocido como factor de coagulación asociado a lipoproteína (LACI), es un inhibidor natural de la vía extrínseca de la coagulación, que neutraliza al complejo factor VII/FT. Luego de la formación del coágulo, varios tipos de activadores del plasminógeno producen plasmina a partir del plasminógeno. La plasmina disuelve el coágulo formado por el clivaje de la fibrina en productos de degradación (PDF).

A través del resumen anterior y de la Fig. 127/1 se comprueba que la hemostasia está estrictamente regulada por una interacción dinámica constante entre fuerzas protrombóticas y antitrombóticas, que en circunstancias normales alcanzan un estado de equilibrio. Las causas que conducen al desarrollo de un proceso trombótico deben buscarse en la presencia de una tendencia trombótica intrínseca exacerbada, deficiencias en la capacidad antitrombótica o presencia de estímulos o factores precipitantes que alteran el equilibrio precedente.

De acuerdo a los conceptos anteriores, se podría predecir que la pérdida de anticoagulantes circulantes puede producir un desvío en el balance hemostático y promover una diátesis trombótica difusa. Esta predicción no se cumple. En efecto, las alteraciones sistémicas en los mecanismos hemostáticos habitualmente producen lesiones trombóticas localizadas en segmentos discretos del árbol vascular. La base fisiopatológica de esta observación es que las lesiones focales son atribuibles a defectos sobreimpuestos en la pared vascular o en el flujo sanguíneo. Actualmente se tiende a admitir que la naturaleza focal de las lesiones trombóticas es mejor interpretada en el contexto de un mecanismo de señalización específico a nivel del lecho vascular.

De acuerdo al modelo anterior, el endotelio integra diferentes señales extracelulares y respuestas celulares en

Tabla 127/1. Estados hipercoagulables

Desórdenes congénitos (Trombofilias)	Desórdenes adquiridos
Desórdenes del Grupo 1: Deficiencia de antitrombina Deficiencia de proteína C y S	1. Plaquetas a. Síndrome antifosfolípido b. Trombocitopenia por heparina c. Trastornos mielodisplásicos
Desórdenes del Grupo 2: Resistencia a la proteína C activada y Factor V Leiden Mutación en la secuencia regulatoria de la protrombina (variante G20210A) Disfibrinogenemia Niveles elevados de factores VIII, IX y XI	d. Dislipidemias e. Diabetes mellitus 2. Coagulación y fibrinólisis a. Enfermedades malignas b. Embarazo c. Uso de anticonceptivos orales d. Síndrome nefrótico e. Trombosis inducida por warfarina f. Disminución de la actividad fibrinolítica
En investigación: Deficiencia de plasminógeno Aumento de los niveles de PAFI Disminución de la fibrinólisis Mutaciones de la trombosmodulina Mutaciones en el receptor endotelial de la proteína C	3. Endotelio y reología a. Homocistinuria b. Estasis venoso c. Hiperviscosidad d. Púrpura trombocitopénica trombótica e. Arteritis

formación de coágulos dentro de segmentos venosos y arteriales particulares del lecho vascular, incluyendo los vasos de la retina y de la placenta. La necrosis inducida por warfarina de la piel se asocia con extensa trombosis de las venas postcapilares y pequeñas venas del tejido adiposo subcutáneo. Las lesiones características de la púrpura trombótica trombocitopénica y del síndrome urémico hemolítico son detectables en cualquier órgano, con la excepción del hígado y del pulmón.

Por otra parte, cada uno de estos desórdenes se caracteriza por una disfunción sistémica de las vías hemostáticas, causada por un defecto congénito o adquirido resultante en la ausencia de un anticoagulante natural circulante o la presencia de una membrana celular activada.

No existen dudas que el flujo sanguíneo limita la extensión de la respuesta procoagulante, y su deficiencia relativa puede agravar la tendencia al desarrollo de trombos en ciertas partes del árbol vascular. Sin embargo, el flujo sanguíneo no es el principal determinante del control hemostático en todos los lechos vasculares. La disrupción local de la integridad de la pared vascular también puede tener un efecto significativo en ciertos fenotipos trombóticos. Por ejemplo, los procedimientos quirúrgicos colocan a los pacientes con deficiencia congénita de proteína C, proteína S o antitrombina en un riesgo aumentado para el desarrollo de trombosis perioperatorias. Sin embargo, procedimientos similares en pacientes con factor V Leiden no confieren un riesgo aumentado de trombosis. Por otra parte, la pérdida de la integridad de la pared vascular causada por la ruptura de una placa coronaria ateromatosa no conduce a un aumento de la tendencia oclusiva en pacientes con defectos de las vías de la proteína C, S, o antitrombina. Las observaciones epidemiológicas anteriores brindan un fuerte soporte a la idea de la existencia de distintos balances hemostáticos en distintas regiones del lecho vascular.

ALTERACIONES PRIMARIAS

Se pueden reconocer dos amplios grupos de estados trombofílicos: las trombofilias asociadas con niveles reducidos de inhibidores de la cascada de coagulación

(desórdenes del grupo 1) y las trombofilias asociadas con aumento de los niveles o de la función de los factores de la coagulación (desórdenes del grupo 2) (Tabla 127/1). Esta clasificación permite varias generalizaciones. Primero, el riesgo de trombosis es similar dentro de cada grupo pero es mayor para los pacientes con desórdenes del grupo 1 que para los pacientes con desórdenes del grupo 2. Segundo, en pacientes con sospecha de trombofilia, los desórdenes del grupo 2 se encuentran al menos cinco veces más frecuentemente que los desórdenes del grupo 1. Tercero, aunque los desórdenes del grupo 2 sólo han sido descritos recientemente, su elevada frecuencia ha permitido un adecuado estudio de sus efectos. La evidencia reciente sugiere que los desórdenes del grupo 2, aunque predisponen a un primer evento trombótico, no constituyen factores de riesgo para trombosis recurrente.

Se ha generado un amplio debate sobre como evaluar para la presencia de una trombofilia a aquellos pacientes con tromboembolismo recurrente, familiares sintomáticos o asintomáticos de individuos que son portadores de condiciones trombofílicas congénitas y mujeres que han desarrollado complicaciones recurrentes durante el embarazo o requieren terapia con contraceptivos o reemplazo hormonal. Las razones para esta evaluación son la clarificación de la causa de problemas tromboembólicos o complicaciones del embarazo, conductas de manejo de portadores sintomáticos de trombofilias o portadores asintomáticos en situaciones de alto riesgo de trombosis venosa, y los beneficios potenciales de la prevención de las complicaciones del embarazo en mujeres portadoras de trombofilias de base genética. Buchanan y col. han propuesto una estrategia para la evaluación de laboratorio de pacientes con factores de riesgo para trombosis, en varias etapas (Tabla 127/2).

La British Society for Haematology ha propuesto las siguientes recomendaciones en cuanto a los individuos que deben ser investigados para la presencia de una trombofilia hereditaria:

- Tromboembolismo venoso antes de la edad de 40 a 45 años
- Trombosis venosa o tromboflebitis recurrente
- Trombosis en sitios inusuales, tales como las venas me-

Tabla 127/2.- Estrategia para la evaluación de laboratorio para factores de riesgo de trombosis.

Exámenes de primer orden

Ensayo funcional para resistencia a proteína C activada o análisis ADN para factor V Leiden

Análisis ADN para mutaciones del gen de la protrombina

Nivel de homocisteína

Panel de anticoagulantes lúpicos y anticuerpos anticardiolipina

Hemograma completo

Exámenes de segundo orden

Ensayo funcional para antitrombina

Ensayo funcional para proteína C

Ensayo funcional o inmunológico para proteína S

Exámenes de tercer orden

Dosje de fibrinógeno

Tiempo de trombina

Tiempo de reptilasa

Nivel de factor VIII

sentéricas o las venas cerebrales

- Trombosis neonatal inexplicable
- Trombosis arterial antes de la edad de 30 años
- Pacientes con una clara historia familiar de trombosis
- Pacientes con aborto recurrente

Deficiencia de antitrombina

La antitrombina (AT-III) o cofactor de la heparina es el mayor inhibidor fisiológico de la trombina. También desempeña un rol en la inhibición de otras serinoproteínas, incluyendo los factores IXa, Xa, XIa, y XIIa. La antitrombina comparte homología estructural y funcional con otros miembros de la familia de proteínas conocidas como inhibidores de serinoproteínas, o superfamilia de serpinas. El sitio reactivo de unión de la antitrombina se localiza en la unión Arg³⁹³-Ser³⁹⁴. El inhibidor actúa como un pseudosustrato para la proteína blanco (Fig. 127/2). El efecto inhibitor de la antitrombina se acelera considerablemente por la heparina.

La importancia de un adecuado nivel de antitrombina para el mantenimiento del balance hemostático queda ilustrado por el aumento de la incidencia de tromboembolismo en individuos con una deficiencia de esta sustancia.

La forma congénita de deficiencia de antitrombina se hereda como un factor autosómico dominante con penetrancia incompleta, y se asocia con una deficiencia cuantitativa o cualitativa de la actividad enzimática. Se han descrito tres tipos de deficiencia de antitrombina, producidos por más de 250 mutaciones diferentes. Los pacientes con la deficiencia homocigota tipo 3 tienen un fenotipo altamente trombótico.

La deficiencia de antitrombina es rara, ocurriendo en

alrededor del 0,2% de la población general y en el 0,5% al 7,5% de los pacientes que se presentan con tromboembolismo venoso. Los pacientes con deficiencia de antitrombina presentan riesgo más elevado de trombosis que los pacientes con cualquier otra trombofilia congénita; aproximadamente el 60% de los pacientes con esta deficiencia presentarán un episodio de trombosis venosa antes de los 60 años. La tendencia a la trombosis aumenta con el avance de la edad.

La deficiencia adquirida de antitrombina habitualmente resulta del empleo prolongado de heparina o estrógenos, pérdidas urinarias en el síndrome nefrótico, insuficiencia hepática, CID, y rara vez, por excesivo catabolismo proteico en individuos malnutridos, y luego de la terapia con asparaginasa.

Los pacientes con este desorden se caracterizan por un aumento de la incidencia de trombosis venosa, habitualmente desencadenada por un estímulo protrombótico, tal como el embarazo, cirugía, infección, trauma o empleo de anticonceptivos orales. Existe con frecuencia una historia familiar de trombosis venosa recurrente, en general en individuos jóvenes. Los pacientes habitualmente se presentan con trombosis de las venas profundas de las extremidades inferiores, embolismo pulmonar y, en ocasiones, trombosis mesentérica y de las venas cerebrales. En casos raros, se pueden producir trombosis arteriales, en particular en pacientes con enfermedad aterosclerótica.

La certificación diagnóstica del síndrome se realiza mediante la confirmación tanto por bioensayo (actividad funcional) como inmunoensayo (antigénico) de los niveles de AT-III. Los pacientes en general tienen niveles entre 25% y 60% de lo normal (140 µg/ml en plasma). Debido a que la heparina requiere de la AT-III como cofactor para producir su efecto anticoagulante, algunos pacientes se presentan con resistencia a la heparina que se manifiesta por una mínima prolongación del aPTT luego de dosis adecuadas de la droga.

En los portadores asintomáticos de deficiencia de AT-III no es necesaria profilaxis anticoagulante, excepto que se encuentren expuestos a un acontecimiento protrombótico, como la cirugía o el embarazo. Luego de un episodio trombótico, los pacientes deben recibir terapia con anticoagulantes orales durante tiempo prolongado. Los episodios agudos pueden ser tratados con heparina, pero si se demuestra resistencia a la droga, se debe administrar AT-III exógena conjuntamente con la heparina, ya sea en forma de plasma fresco congelado o concentrado purificado de AT-III. La AT-III tiene una vida media de alrededor de 60 horas, y la administración de 1 U/kg de AT-III aumenta la actividad plasmática en un 2%. La dosis promedio de AT-III es habitualmente de 20 a 50 U/kg en bolo, dependiendo de los niveles basales.

Deficiencia de proteína C

La vía de anticoagulación de la proteína C activada (APC) es un circuito de retroalimentación negativo iniciado por la generación dependiente de trombina del anticoagulante APC (Fig. 127/3). La proteína C dependiente de vitamina K es transformada en APC por el clivaje proteolítico de 12 aminoácidos del terminal amino de la cadena pesada de la proteína C. Este paso de activación es catalizado muy lentamente por la propia trombina. La activación rápida de la proteína C se produce en la superficie luminal de las células endoteliales de los capilares. La trombina se une primeramente con un receptor específico unido a la membrana, la tromboomodulina. La tromboomodulina es

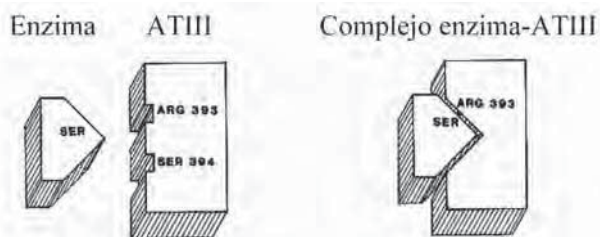


Fig. 127/2. Formación del complejo entre una molécula de AT y la enzima. El residuo serina en el sitio activo de la enzima se une a la arginina³⁹³-serina³⁹⁴.

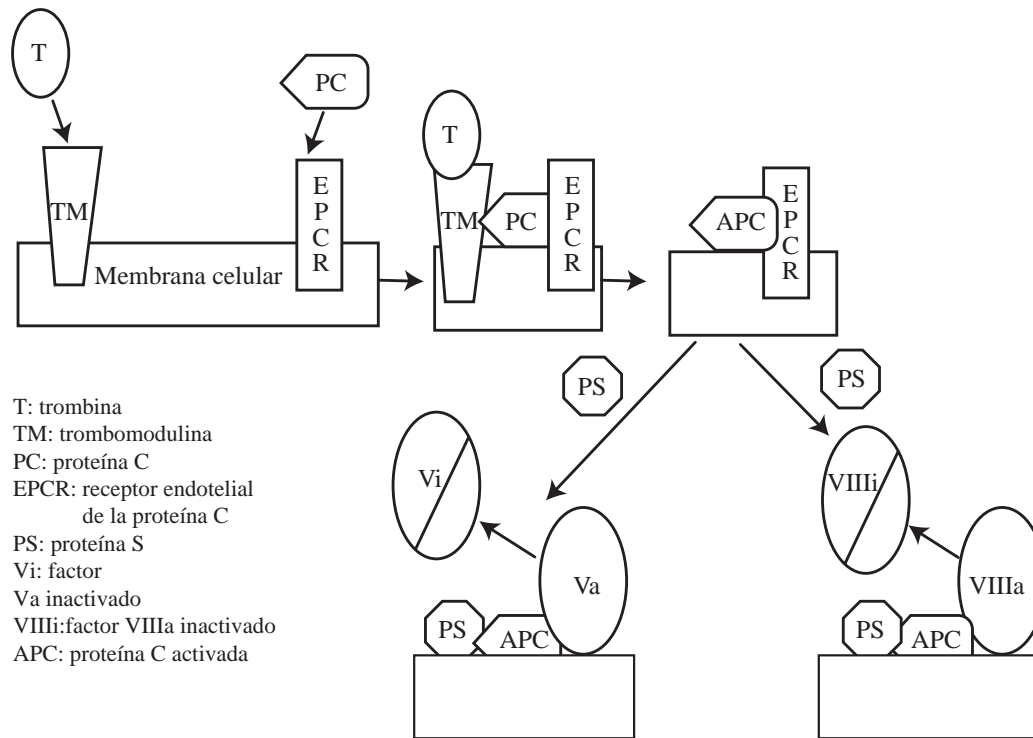


Fig. 127/3.- Representación esquemática de la activación de la proteína C.

una glicoproteína intrínseca de membrana que se encuentra en las células endoteliales y que forma un complejo molecular 1:1 con la trombina. A través de la unión a un sitio aniónico de la trombina, la trombomodulina altera la especificidad de sustrato de la trombina, haciendo que en vez de unirse al fibrinógeno se una a la proteína C. El complejo trombina-trombomodulina aumenta la velocidad de activación de la proteína C en 1.000 veces. La trombina actúa en este caso como una enzima anticoagulante convirtiendo al precursor inactivo proteína C en APC. La proteína C activada es un potente anticoagulante que inactiva los factores Va y VIIIa, una reacción que requiere un cofactor, la proteína S.

Las deficiencias de proteínas C y S se heredan de manera autosómica dominante con penetrancia parcial y expresividad variable. Se han descrito dos subtipos mayores de deficiencia de proteína C, debidos a más de 150 mutaciones. La deficiencia de proteína C también puede desarrollarse en ocasiones en pacientes con severa disfunción hepática y CID. La deficiencia heterocigota de proteína C se produce en el 0,2% de la población normal. Se ha demostrado una deficiencia de proteínas C en el 4 al 5% de los pacientes de edad menor de 45 años que presentan enfermedad venosa tromboembólica.

Los pacientes homocigotas para esta mutación desarrollan un síndrome caracterizado por trombosis venosa difusa en el periodo neonatal. Esta condición, conocida como *purpura fulminans* neonatal, puede ser fatal si el paciente no recibe APC. Los pacientes homocigotas para una mutación que presentan una reducción pero no ausencia de la producción de proteína C, o que heredan dos mutaciones diferentes asociadas con una reducción de la producción de proteína C, se pueden presentar con trombosis venosa profunda en la edad adulta o pueden presentar necrosis de la piel cuando se exponen a warfarina. Estos pacientes tienen niveles de proteína C por debajo del 20% de lo normal.

El diagnóstico se confirma por ensayos funcionales y antigénicos. La evaluación de laboratorio de los heterocigotas afectados revela niveles disminuidos de proteína C (40 al 60% de lo normal: 3 a 5 $\mu\text{g/ml}$) o proteína S (15 a 50% de lo normal: 23 $\mu\text{g/ml}$).

La terapéutica con warfarina oral es el tratamiento de elección para prevenir la trombosis. Se debe esperar un período de hipercoagulabilidad al inicio de la terapéutica con warfarina en pacientes con deficiencia de proteína C, debido a la corta vida media de ésta, en relación con los factores procoagulantes II, X o IX. Por lo tanto, se debe administrar heparina conjuntamente con warfarina en el inicio de la anticoagulación, y suspender la heparina al cabo de cinco a siete días. El manejo de los pacientes con APC no difiere de lo anterior: anticoagulación profiláctica en situaciones que inducen trombosis, y anticoagulación prolongada en pacientes con trombosis recurrente.

Recientemente se ha establecido el rol crucial de la integridad endotelial en el proceso de conversión de la proteína C a proteína C activada (APC). En los sujetos sanos, con función endotelial normal, la proteína C circulante es convertida a niveles relativamente bajos de APC circulante por el complejo trombina-trombomodulina y el receptor endotelial de la proteína C (EPCR). Los niveles de APC son dependientes de los niveles circulantes de proteína C y de trombina. En las enfermedades sin disfunción endotelial generalizada, la proteína C es convertida a APC, generando niveles sustancialmente incrementados, hasta 35 veces, de la misma, sin producir una reducción significativa en los niveles de proteína C. El aumento de la APC es la respuesta del organismo para mantener el balance hemostático, que es perturbado por la enfermedad produciendo un estado procoagulante. Durante la sepsis con disfunción endotelial generalizada, se admite que la conversión de la proteína C en APC está severamente limitada, debido a una disminución de la trombomodulina, de la EPCR o de ambas. Consecuentemente, la conversión de proteína C en APC en la sepsis

es inadecuada, y el balance hemostático no puede ser restaurado. En este caso, se crea un desbalance que favorece la deposición endotelial de fibrina, causa potencial de el fallo orgánico múltiple.

La APC es una potente serinoproteasa que, en comparación con otras serinoproteasas, que habitualmente tienen una vida media de segundos, tiene una vida media en el plasma de aproximadamente 15 a 20 minutos. La actividad de la APC es facilitada varias veces por su unión reversible a otra proteína sintetizada en el hígado, conocida como proteína S.

En adición a la inhibición de la formación de fibrina, la APC también promueve la fibrinólisis *in vitro* inhibiendo dos importantes inhibidores de la generación de plasmina, conocidos como PAI-1 y TAFI. Esta actividad profibrinolítica de la APC no es compartida por la antitrombina.

La APC tiene efectos antiinflamatorios directos en estudios experimentales que son independientes de las acciones antitrombóticas de este anticoagulante endógeno. La APC se une a receptores específicos sobre las células endoteliales y sobre los glóbulos blancos. El único receptor caracterizado es conocido como receptor endotelial de proteína C (EPCR). Este complejo APC-EPCR puede translocarse desde la membrana plasmática al núcleo, donde presumiblemente altera los perfiles de expresión genética.

Deficiencia de proteína S

La proteína S es un cofactor necesario para la inactivación de los factores Va y VIIIa por la proteína C activada. La deficiencia de proteína S se presenta en el 1,3% al 5% de los pacientes con trombosis venosa. La frecuencia de la deficiencia de proteína S en la población general no se conoce. Existen tres tipos de deficiencia de proteína S. La deficiencia homocigota de proteína S se asocia con *purpura fulminans* neonatal y necrosis de la piel asociada con el inicio del tratamiento con warfarina. Van Cott y col. han revisado recientemente la metodología diagnóstica utilizable ante la sospecha de una deficiencia de proteína C o S.

Resistencia a la proteína C activada y factor V Leiden

El diagnóstico inicial de la resistencia a la proteína C activada se realiza por un estudio de coagulación en el cual el aPTT y el tiempo de coagulación se miden en presencia o ausencia de APC exógena. La APC degrada a los factores Va y VIIIa y prolonga el aPTT en el plasma normal a >40 seg. La razón del aPTT en presencia y ausencia de APC exógena es normalmente >2,0 a 2,2; una relación de < 2,0 es altamente sugestiva de una resistencia anormal a la APC. En otras palabras, el aPTT de estos pacientes no se prolonga luego de la adición de APC al plasma. Varios grupos demostraron que alrededor del 90% de los pacientes con resistencia a la APC tienen un alelo del factor V que es resistente a los efectos proteolíticos de la proteína C. Este alelo, conocido como factor V Leiden, se caracteriza por un cambio único en los aminoácidos (Arg⁵⁰⁶ por Gln) en un sitio de la molécula donde la APC cliva al factor Va.

El factor V Leiden es muy común, estando presente en alrededor del 5% de los individuos sanos de origen europeo, en el 10% de los pacientes que se presentan con trombosis venosa, y en el 30 al 50% de los pacientes investigados por trombofilia. Constituye la causa más común de trombosis hereditaria.

Los pacientes con factor V Leiden tienen un riesgo relativamente bajo de trombosis. Se ha demostrado que

a los 65 años, sólo el 6% de los portadores del factor V Leiden tienen tromboembolismo venoso, ocurriendo la mayoría de los episodios trombóticos durante periodos de alto riesgo, tales como luego de la cirugía. A diferencia de los pacientes con desordenes del grupo 1, los pacientes homocigotas para el factor V Leiden no presentan desordenes trombóticos fulminantes, aunque se encuentran en mayor riesgo de trombosis venosa que los pacientes heterocigotas. En un estudio reciente de Khoon Ho y col., en que se evaluaron 10 trabajos que involucraron 3.104 pacientes con un primer evento de trombosis venosa profunda, se constató que el factor V Leiden estaba presente en el 21,4% de los pacientes, con un riesgo de recurrencia del 9,0%.

Mutación del gen de la protrombina

La mutación del gen de la protrombina (G20210A) fue descrita originalmente por Poort y col. en el año 1996. Observaron que el 18% de pacientes seleccionados con trombosis venosa y alrededor del 1% de un grupo comparable de individuos sanos tenían una mutación en la base 20210 del gen de la protrombina. Esta mutación, hallada en el extremo 3' no trasladado del gen, se asocia con un aumento de los niveles basales de protrombina funcional. En este estudio, el 85% de los individuos con esta mutación tenían un nivel de protrombina superior a 1,15 U/L. Esta mutación se encuentra en el 5 al 10% de los pacientes con trombosis venosa y alrededor del 15% de los pacientes investigados por trombofilia. El riesgo de trombosis venosa en pacientes con este desorden es relativamente bajo, y la mayoría de los pacientes con esta mutación no presentan un episodio de trombosis venosa antes de los 50 años. En un estudio reciente de Khoon Ho y col., en que se evaluaron nueve trabajos que involucraron 2.903 pacientes con un primer evento de trombosis venosa profunda, se constató que la protrombina G20210A estaba presente en el 9,7% de los pacientes. El riesgo atribuible de recurrencia fue del 6,7%.

Aumento de la concentración de los factores VIII, IX y XI

Cuando se comparan con controles sanos, los pacientes con una historia de trombosis venosa es más probable que presenten elevaciones persistentes de los niveles de los factores de coagulación VIII, IX y XI. Al presente, no se conoce por que los niveles elevados de factores de coagulación funcionalmente normales se asocian con trombosis venosa. La presencia de niveles elevados de estos factores es un factor de riesgo relativamente bajo para trombosis venosa.

Anormalidades de la fibrinólisis

En pacientes con síndromes de hipercoagulabilidad se han identificado varios trastornos de la fibrinólisis: displasminogenemia (plasminógeno anormal), hipoplasminogenemia, anomalía funcional del plasminógeno, liberación inadecuada del activador tisular del plasminógeno, aumentados niveles del inactivador del activador del plasminógeno (PAI-1) y deficiencia del factor XII. Estudios recientes sugieren que la liberación inadecuada de tPA y el aumento en los niveles de PAI-1 pueden ser factores patogénicos importantes hasta en un tercio de los pacientes con tromboembolismo venoso.

En la Tabla 127/3 se indican una serie de patologías en las cuales se pueden producir fenómenos trombóticos asociados con una inadecuada trombólisis.

Disfibrinogenemias

Las disfibrinogenemias son debidas a un defecto estruc-

Tabla 127/3. Desórdenes trombóticos adquiridos asociados con trombólisis defectuosa

Embarazo y parto	Estrés
Obesidad	Edad avanzada
Síndrome de hiperviscosidad	Diabetes
Hipertensión arterial	Hiperlipidemia
Cirugía, inmovilidad	Trauma
Insuficiencia renal	Cáncer
Vasculitis	Empleo de heparina
Homocistinemia	Accidente cerebrovascular
Trasplante de órganos	Síndrome antifosfolípidos
Radiación	Empleo de drogas

tural congénito de la molécula de fibrinógeno. Mientras que la mayoría de los pacientes con disfibrinogenemias son asintomáticos, algunos presentan una diátesis hemorrágica y otros una trombofilia, y ocasionalmente presentan combinaciones de ambas. En principio, las disfibrinogenemias son debidas a una liberación alterada de los fibrinopéptidos, defectiva polimerización de la fibrina o un complejamiento anormal por el factor XIIIa. Las disfibrinogenemias asociadas con trombofilia presentan alteraciones en algunas de las dos primeras formas. Se reconoce que algunos pacientes con moléculas de fibrinógeno anormal tienen defectos hemostáticos adicionales, tales como anomalías de la antitrombina, proteína C, proteína S, factor V Leiden y otros.

ALTERACIONES SECUNDARIAS

Ateroesclerosis

Existe una evidencia creciente que indica que la hipercoagulabilidad contribuye a la patogénesis de la enfermedad coronaria. Varios estudios prospectivos han mostrado que existe una asociación directa, independiente y estadísticamente significativa entre los niveles de fibrinógeno y la incidencia de enfermedad cardíaca. Se admite que esta asociación puede ser tan importante como la relación existente entre los niveles de colesterol y la enfermedad arterial. En un estudio prospectivo sobre más de 3.000 pacientes con angiografía coronaria que fueron seguidos por más de dos años, Thompson y col. comprobaron una incidencia aumentada de infarto de miocardio y muerte súbita en asociación con niveles basales mayores de fibrinógeno, factor antigénico de von Willebrand, y activador tisular del plasminógeno. Los autores concluyen que un aumento en la concentración de fibrinógeno es un predictor potente e independiente de riesgo cardiovascular en sujetos aparentemente sanos, así como en personas con enfermedad coronaria manifiesta. Los niveles bajos de fibrinógeno se asocian con un bajo riesgo de nuevos eventos coronarios, aún en pacientes con altos niveles séricos de colesterol. Se destaca la asociación entre concentraciones elevadas de fibrinógeno y proteína C reactiva y el aumento del riesgo de enfermedad coronaria como sugerente de que la concentración de fibrinógeno se encuentra elevada como consecuencia de reacciones inflamatorias que se producen en la aterosclerosis progresiva. Sin embargo, no es claro si el valor del fibrinógeno elevado es una consecuencia de la enfermedad vascular activa o si su elevación sería la causa del desarrollo de la enfermedad coronaria.

La lipoproteína a ($Lp_{(a)}$) es una lipoproteína de baja densidad identificada inicialmente por Berg. Sus niveles elevados, por encima de 30 mg/dl, están asociados con un

aumento de entre dos y cinco veces el riesgo de aterosclerosis con respecto a los sujetos normales. Es considerada un factor de riesgo independiente de enfermedad coronaria e infarto de miocardio. También está asociada con la oclusión carotídea, de las arterias cerebrales, de las de la retina y con la reestenosis de los puentes coronarios realizados con vena safena.

El *Northwick Park Heart Study* en Londres, fue el primer estudio en gran escala que informó una significativa correlación entre los niveles elevados de factor VII y el riesgo de subsecuente isquemia coronaria. Otros estudios también informaron una relación entre los niveles elevados de factor VII y el riesgo de trombosis arterial.

Miller y col. recientemente informaron de un aumento de la activación del sistema hemostático en el hombre con riesgo elevado de enfermedad coronaria fatal. En más de 3.000 hombres entre 50 y 61 años de edad, seis marcadores del estado hemostático se asociaron en forma positiva y significativa con mayor riesgo, brindando nueva evidencia sobre la presencia de un estado hipercoagulable en aquellos individuos con riesgo elevado de enfermedad coronaria fatal.

Síndrome antifosfolípido

Los anticuerpos antifosfolípidos fueron descritos originalmente por Wassermann y col. en pacientes con tests serológicos positivos para sífilis. Los anticuerpos antifosfolípidos están constituidos por un conjunto heterogéneo de anticuerpos que difieren por su especificidad, isotipo, características inmunológicas, requerimientos de unión a cofactores proteicos y patogenicidad. En años recientes, el término anticuerpos antifosfolípidos hacia referencia al anticoagulante lúpico, los anticuerpos anticardiolipina y los anticuerpos anti β_2 glicoproteína I. En la actualidad se han incorporado múltiples anticuerpos específicos para distintos fosfolípidos circulantes. Tanto el LAC como el ACA son inmunoglobulinas, pero su especificidad como anticuerpos, originalmente considerada como dirigida contra fosfolípidos cargados negativamente, en la actualidad se considera que está dirigida contra neoepítopes de proteínas plasmáticas, particularmente la β_2 glicoproteína I (β_2 GI) y la protrombina. Los neoepítopes son creados cuando la β_2 GI y la protrombina se unen a fosfolípidos aniónicos. Rand, por su parte, ha propuesto que los anticuerpos desplazarían a la anexina V, una proteína de unión a fosfolípidos aniónicos con potente actividad anticoagulante, de las superficies endoteliales, predisponiendo de este modo a la trombosis.

El anticoagulante lúpico, también referido como inhibidor inespecífico, es un anticuerpo que bloquea las superficies fosfolípidicas importantes para la coagulación, reduciendo el potencial coagulante del plasma y prolongando el tiempo parcial de tromboplastina activada (aPTT). La imposibilidad de corregir el tiempo prolongado luego de mezclar con plasma normal libre de plaquetas y la corrección luego de la adición de un exceso de fosfolípidos confirma la presencia del anticoagulante lúpico. Los anticuerpos anticardiolipina comparten una afinidad *in vitro* por la unión con cardiolipina y pueden ser detectados utilizando una técnica de ELISA. El isotipo de inmunoglobulina puede ser IgG, IgM o IgA. El isotipo IgG es el más asociado con trombosis. Los anticuerpos antifosfolípidos se encuentran en una gran variedad de estados (Tabla 127/4) y pueden ser asintomáticos o asociarse con múltiples manifestaciones clínicas.

Las manifestaciones del Síndrome antifosfolípido

Tabla 127/4. Prevalencia de anticuerpos antifosfolípidos

Sujetos sanos	1% a 14% (en relación con la edad)
Infección	Sífilis, SIDA (93%), enfermedad de Lyme (39%), mononucleosis infecciosa (20%), tuberculosis (20%), leptospirosis, infecciones por protozoarios, rubéola, hepatitis, parotiditis
Inducido por drogas	Fenotiazinas, procainamida, clorpromazina, hidralacina, fenitoina, valproato, quinidina, propranolol, clorotiazide, contraceptivos orales
Enfermedades malignas	Melanoma, carcinoma renal, carcinoma pulmonar, timoma, linfoma, leucemia
Enfermedades autoinmunes	Lupus sistémico (15 a 50%), Síndrome de Sjogren (42%), artritis reumatoidea (33%), artritis psoriásica (28%), esclerodermia (25%), enfermedad de Behcet (0 a 50%), artritis crónica juvenil (50%), espondilitis anquilosante, enfermedad de Takayasu, anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica idiopática
Enfermedades neurológicas	Miastenia gravis (68%), esclerosis múltiple (29%), Guillain-Barré, mielitis transversa

constituyen un espectro (Tabla 127/5). La presencia de anticuerpos en ausencia de complicaciones clínicas características no indica un síndrome antifosfolipídico, y existen pacientes positivos para estos anticuerpos que persisten largo tiempo asintomáticos. El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos puede ocurrir como una entidad primaria o idiopática, o secundariamente a otras enfermedades autoinmunes, en particular el lupus sistémico diseminado.

Un reciente consenso estableció criterios simples para el diagnóstico del síndrome antifosfolipídico (Tabla 127/6). Un paciente con el síndrome antifosfolipídico debe presentar al menos uno de dos criterios mayores (trombosis vascular o complicaciones del embarazo) y al menos uno de dos criterios de laboratorio. Ninguna de las manifestaciones clínicas proteiformes del síndrome, tales como la trombocitopenia, están incluidas en los criterios clínicos. Aunque tales hallazgos se han asociado con anticuerpos antifosfolipídicos, las mismas pueden ocurrir en una variedad de estados clínicos distintos de este síndrome.

Las manifestaciones clínicas del síndrome (Tabla 127/7) incluyen afectación arterial y venosa de vasos de

Tabla 127/5.- El espectro clínico de los anticuerpos antifosfolípidicos.

- Anticuerpos positivos en paciente asintomático
- Síndrome antifosfolipídico con eventos vasculares
- Síndrome antifosfolipídico catastrófico
- Síndrome antifosfolipídico con morbilidad exclusivamente en el embarazo
- Anticuerpos positivos con manifestaciones no trombóticas

cualquier calibre. Los eventos venosos que ocurren con mayor frecuencia, habitualmente afectan a áreas de tromboflebitis: venas superficiales o profundas de los miembros inferiores. El compromiso de sitios menos comunes, tales como la vena cava inferior, iliofemoral, axilar, renal, porta, hepática o retiniana también han sido descritos. Cuando la trombosis afecta a la circulación arterial, el cerebro es el más frecuentemente comprometido, con ataques isquémicos transitorios y accidentes cerebrovasculares. También se han descrito afectación de las arterias coronarias y viscerales (Fig. 127/4 y 127/5).

El compromiso orgánico mayor se puede manifestar como un deterioro agudo, subagudo o insidioso de la función. La disfunción renal puede resultar de compromiso no inflamatorio arterial, venoso o capilar glomerular. Las manifestaciones pulmonares incluyen embolismo pulmonar, trombosis arterial, hipertensión pulmonar y rara vez hemorragia alveolar. El espectro de manifestaciones neurológicas es variado, incluyendo oclusión focal difusa de vasos cerebrales, convulsiones, corea, demencia multiinfarto, mielitis transversa y migraña. El compromiso de las válvulas cardíacas no es infrecuente, y se han descrito casos de trombosis intracavitarias del corazón.

Hasta el 40% de los pacientes con el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos presentan cierto grado de trombocitopenia. La anemia hemolítica es menos común.

La pérdida fetal espontánea se ha identificado como un hallazgo consistente del síndrome. La misma ocurre en cualquier momento del embarazo pero es más común en el segundo o tercer trimestre. La pérdida fetal se ha observado en el 15 al 75% de las pacientes con este síndrome.

La detección del anticoagulante lúpico y de los anticuerpos anticardioplipina se puede realizar a través del estudio de la coagulación o por técnicas específicas de ELISA. Los LAC son inmunoglobulinas cuya presencia interfiere con los tests de coagulación dependientes de fosfolípidos, tales como el aPTT, el tiempo de trombina y el tiempo de Russell. En estos casos, la presencia de un LAC está indicada por la prolongación del test y la falta de corrección luego de la adición de igual cantidad de plasma normal. Los métodos de ELISA permiten detectar los distintos isotipos de anticuerpos y cuantificar los títulos de los mismos.

Tabla 127/6. Consenso Internacional de criterios preliminares para la clasificación del síndrome antifosfolipídico (Brandt y col.)

<i>Criterios clínicos</i>	
Trombosis vascular	Uno o más episodios de trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos, ocurriendo en cualquier órgano o tejido
Complicaciones del embarazo	Una o más muertes inexplicables de fetos morfológicamente normales a o luego de la 10ª semana de gestación; o Uno o más nacimiento prematuro de neonatos morfológicamente normales a o antes de la 34ª semana de gestación; o Tres o más abortos espontáneos consecutivos inexplicables antes de la 10ª semana de gestación
<i>Criterios de laboratorio</i>	
Anticuerpos anticardioplipina	
Anticuerpo lúpico anticoagulante	

Tabla 127/7. Manifestaciones clínicas del Síndrome antifosfolípídico

1. Enfermedad tromboembólica
 - a. Venosa: sitio más común en las venas profundas de los miembros inferiores, y viscerales (Fig. 127/4)
 - b. Arterial: isquemia cerebral, ACV transitorio, accidentes vasculares embólicos
2. Trastornos hematológicos
 - a. Trombocitopenia, anemia hemolítica, leucopenia, CID
3. Anomalías neurológicas
 - a. ACV, TIA, migraña severa, demencia multiinfarto, miastenia gravis
4. Anormalidades cardíacas
 - a. Anormalidades valvulares: endocarditis de Libman-Sacks
 - b. Trombos intracavitarios
 - c. Enfermedad coronaria
5. Dermatológicas
 - a. Lívido reticularis, úlceras de los miembros, púrpura necrotizante, isquemia distal (Fig. 127/5)
6. Obstétricas
 - a. Pérdida fetal, preeclampsia, parto prematuro, *corea gravidarum*, insuficiencia renal postparto

El tratamiento de estos pacientes es controvertido, pero habitualmente consiste en anticoagulación con warfarina con la posibilidad de empleo de altas dosis de esteroides para inmunosupresión. El tratamiento con heparina seguido por warfarina para mantener un INR >3, con o sin baja dosis de aspirina, es más efectivo que las bajas dosis de anticoagulación para prevenir futuras trombosis. En casos individuales deben ser considerados otros tratamientos, incluyendo plasmaferesis o gammaglobulina intravenosa. En la Fig. 127/6 se indica un algoritmo para el tratamiento antitrombótico de pacientes con anticuerpos antifosfolípidicos (Lim y colaboradores).

Estados hipercoagulables inducidos por drogas

Ciertas drogas tiene una tendencia aumentada para producir trombosis. Las altas dosis de quimioterapia en pacientes con cáncer se asocian con daño endotelial, que puede contribuir a eventos tromboembólicos, incluyendo enfermedad venooclusiva pulmonar (vincristina y vimblastina), enfermedad venooclusiva hepática, trombosis venosa profunda e infarto de miocardio. También se han reportado casos de deficiencia adquirida de proteína C, S y AT-III con el empleo de asparaginasa.

Los anticonceptivos orales conteniendo estrógenos se han implicado en un aumento del riesgo de enfermedad tromboembólica. El mecanismo exacto se desconoce, pero se han encontrado bajos niveles de AT-III y de proteína S en mujeres que toman estos agentes.

La ciclosporina y la mitomicina también se han asociado con un aumento del riesgo de tromboembolismo venoso, probablemente como consecuencia del desarrollo de una púrpura trombocitopénica trombótica.

Los dos anticoagulantes más utilizados, la heparina y los anticoagulantes orales, rara vez se complican con episodios trombóticos devastadores. Por sus características particulares, estas complicaciones se analizan en el Capítulo 128.

Hiperhomocisteinemia

Los niveles elevados de homocisteína se asocian con trombosis arterial y venosa. El mecanismo por el cual la hiperhomocisteinemia predispone a la trombosis no es claro; sin embargo, se han propuesto como mecanismos posibles la activación endotelial, la proliferación

de células musculares lisas, cambios en la producción de óxido nítrico endotelial, y cambios en el metabolismo endotelial de los esteroides. La hiperhomocisteinemia puede ser congénita o adquirida. Las formas adquiridas se encuentran en pacientes con deficiencias de folato, vitamina B₁₂ o vitamina B₆ de la dieta. La forma congénita es debida habitualmente a mutaciones que afectan al gen de la cistation β-sintetasa o al gen de la metilendetrahidrofolato reductasa (MTHFR). Esta última mutación es común, en algunas poblaciones, el 50% de pacientes no seleccionados son heterocigotas y 15% homocigotas para esta mutación. Esta mutación sólo se asocia con aumento de los niveles de homocisteína en pacientes homocigotas en presencia de una deficiencia de folato, vitamina B₁₂ o vitamina B₆. La relación entre esta mutación y la presencia de trombosis, aun en pacientes homocigotas, es controvertida.

Los pacientes con hiperhomocisteinemia severa deben ser tratados con 1 mg de ácido fólico, 5 mg de vitamina B₆ o 1 mg de vitamina B₁₂ por día. La dosis óptima y la combinación de vitaminas para producir la máxima reducción en la homocisteína y en el riesgo de enfermedad



Fig. 127/4.- Paciente con trombosis del territorio mesentérico portal, con necrosis intestinal, secundario a síndrome antifosfolípídico. Requirió resección intestinal.



Fig. 127/5.- Paciente con abortos a repetición que presenta una lesión cutánea trombótica luego de uno de los abortos. Se reconoce la presencia de anticuerpos antifosfolípidicos.

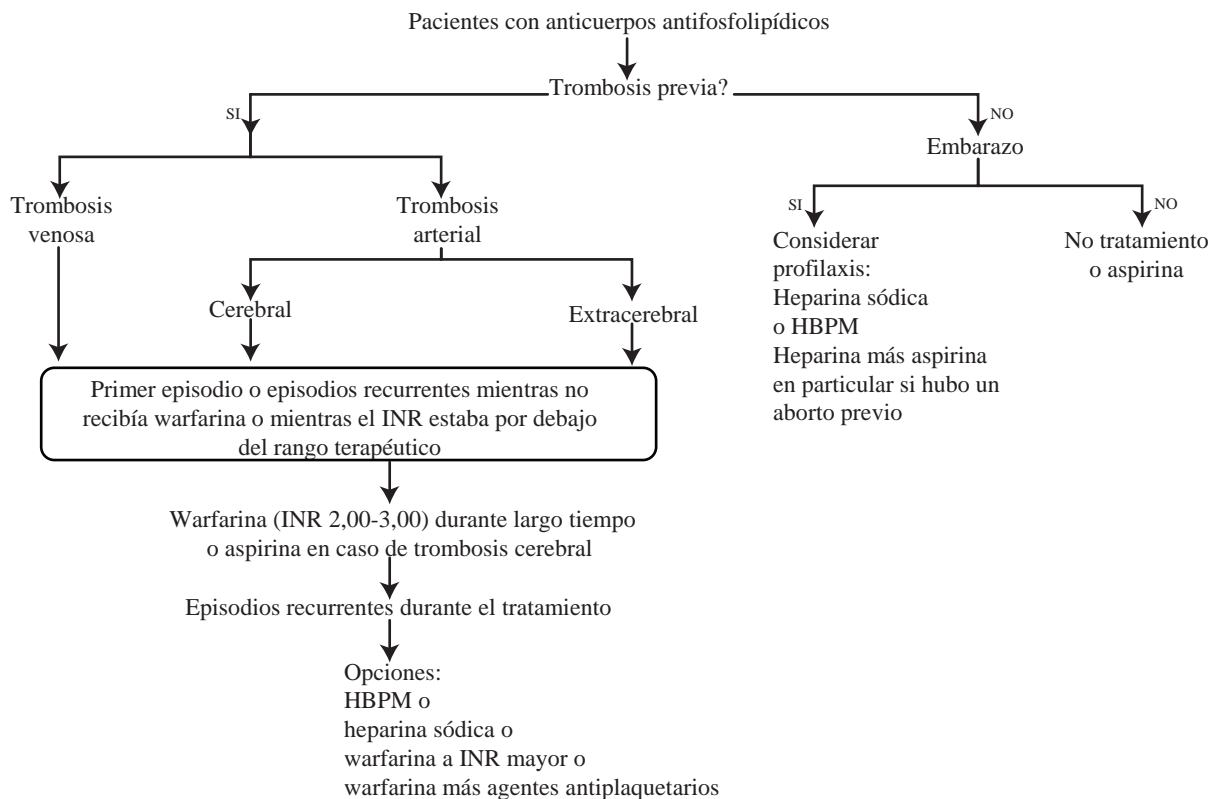


Fig. 127/6.- Algoritmo para tratamiento antitrombótico en pacientes con anticuerpos antifosfolípidicos.

cardiovascular aun no han sido establecidas.

Trombosis en pacientes oncológicos

La primera anomalía descrita de la hemostasia en las enfermedades malignas fue la hipercoagulabilidad y trombosis, correspondiendo a Trousseau la observación en sí mismo de la asociación de la tromboflebitis migratoria con el cáncer de páncreas.

En muchos estudios se ha demostrado la presencia de niveles elevados de factores de coagulación en los pacientes oncológicos, siendo los más comúnmente elevados, e implicados en la hipercoagulabilidad, los factores I, V, VII:C, IX y XI. También muchos pacientes con enfermedades malignas presentan un acortamiento del aPTT, una aceleración del tiempo de protrombina y del tiempo de coagulación. Aunque estos parámetros habitualmente se asumen como indicativos de "hipercoagulabilidad", no hay prueba de ello, y ninguno de estos valores de laboratorio se correlaciona con el desarrollo de un episodio trombótico clínico en pacientes individuales.

En muchos pacientes con cánceres diseminados se comprueba un aumento del catabolismo del fibrinógeno y de las plaquetas. También se detecta un aumento en los títulos de productos de degradación del fibrinógeno, dímero D, fragmentos 1-2 de la protrombina, fibrinopéptido A y B, monómeros de fibrina, factor plaquetario 4 y tromboglobulina, así como una alteración en los niveles de antitrombina. Estos hallazgos de laboratorio demuestran claramente que muchos pacientes con cáncer tienen un bajo grado de coagulación intravascular.

La coagulación intravascular puede ser más que un simple fenómeno de laboratorio y expresarse clínicamente por la presencia de trombosis localizada o tromboembolismo, y en los casos más graves manifestarse por una CID generalizada asociada con trombosis y hemorragia. Las enfermedades malignas más comúnmente asociadas con trombosis son las de colon, vejiga, estómago, pul-

món, ovario, páncreas, síndromes mieloproliferativos y desórdenes de las proteínas séricas. La incidencia general de trombosis en las enfermedades neoplásicas es de alrededor del 15%, pero puede ser mayor en tumores específicos, como el carcinoma de páncreas, en que ocurre en más del 50% de los pacientes. Los pacientes con cáncer tienen una mayor tendencia a desarrollar trombosis venosa profunda posoperatoria. En este sentido, la chance en los pacientes con cáncer del aparato digestivo alcanza al 40% en el posoperatorio.

La terapéutica antineoplásica se asocia con cierta corrección de las anomalías de la hemostasia, y esto es especialmente claro en el caso del carcinoma de próstata. Debido a ello, los pacientes tratados presentan una menor incidencia de trombosis y de tromboembolismo. El empleo de heparina y anticoagulantes orales se asocia con cierta corrección de los factores alterados de coagulación, pero se comprueba una resistencia notoria a la terapia anticoagulante, así como un aumento de los episodios de sangrado por las áreas tumorales en estos casos.

Cuando los pacientes con enfermedades malignas presentan trombosis venosas y tienen un nivel adecuado de antitrombina, el empleo de dosis bajas de heparina o de heparinas de bajo peso molecular es más útil y parece ser igualmente efectivo que el empleo de grandes dosis de heparina, y no se asocia con sangrado por las superficies tumorales, como ocurre frecuentemente con la heparina intravenosa.

Procesos mieloproliferativos

La leucemia promielocítica aguda (LPA), un subtipo de la leucemia mielocítica aguda, se caracteriza por una disrupción profunda de la hemostasia. La coagulopatía observada en la LPA tiene un perfil de laboratorio similar al observado en la coagulación intravascular diseminada. Clínicamente predomina la tendencia hemorrágica. Las anomalías son debidas a las características intrínse-

cas de las células leucémicas, que son capaces de activar en forma directa a la cascada de coagulación. Las células producen dos procoagulantes asociados al tumor: 1) el factor tisular, que se une al factor VII y activa los factores IX y X; y 2) un procoagulante específico, que activa al factor X independientemente del factor VII. Estas células también tienen activadores del plasminógeno.

Se ha observado un aumento del riesgo de eventos tromboembólicos en pacientes con policitemia vera y trombocitosis esencial. Las anomalías cualitativas y cuantitativas de las plaquetas, así como un aumento en la viscosidad de la sangre secundario al aumento en la masa de eritrocitos contribuyen a la patogénesis de este síndrome.

La hemoglobinuria paroxística nocturna se caracteriza por la presencia de anemia hemolítica, trombosis venosa y episodios recurrentes de dolor abdominal, que son presumiblemente secundarios a eventos trombóticos en las venas intraabdominales y al síndrome de Budd-Chiari que se produce en el 10 al 20% de estos pacientes.

Combinación de factores de riesgo

Las investigaciones recientes se han focalizado en la observación que muchos pacientes afectados tienen más de un factor de riesgo para trombosis venosa. Tales factores de riesgo pueden incluir condiciones hereditarias o combinaciones de factores hereditarios y adquiridos. Por ejemplo, los pacientes con más de un factor de riesgo hereditario se encuentran en mayor riesgo de trombosis venosa que los pacientes con un solo factor de riesgo. Así, la coexistencia del factor V Leiden y de mutaciones en el gen de la protrombina duplica el riesgo para trombosis venosa recurrente, comparada con portadores exclusivamente del factor V Leiden. Pacientes con condiciones trombofílicas congénitas que son colocados en situaciones de alto riesgo para trombosis, tales como el embarazo, el uso de contraceptivos orales o cirugía ortopédica, también parecen tener mayor riesgo de trombosis venosa que los pacientes similares que no tienen un estado trombofílico congénito.

LA TORMENTA TROMBÓTICA

Este proceso, al igual que la coagulación intravascular di-

Tabla 127/8.- Criterios preliminares para la clasificación del Síndrome catastrófico antifosfolipídico (Asherson y col.)

1. Evidencia de compromiso de tres o más órganos, sistemas y/o tejidos
2. Desarrollo de manifestaciones simultáneas o en menos de una semana
3. Confirmación por histopatología de oclusión de los pequeños vasos en al menos un órgano o tejido
4. Confirmación de laboratorio de la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos

Síndrome APS definitivo: todos los criterios

Síndrome APS probable: alguno de los siguientes:

- a. Los cuatro criterios, excepto que sólo se comprometen dos órganos, sistemas y/ o tejidos
- b. Los cuatro criterios, excepto por la ausencia de confirmación de laboratorio, debido a la muerte temprana del paciente nunca evaluado para la enfermedad antes del episodio catastrófico
- c. Criterios 1, 2 y 4
- d. Criterios 1, 3 y 4 y desarrollo de un tercer evento entre una semana y un mes luego de la presentación, a pesar de la anticoagulación

seminada y el síndrome de Trousseau, se reconoce principalmente por sus características clínicas más que por los hallazgos de laboratorio. La trombosis inicial generalmente es provocada por una situación clínica que sirve como provocación para futuras trombosis. Se admite que estos coágulos de nueva formación en pacientes con hipercoagulabilidad preexistente continúan promoviendo la formación de trombina. La fibrinólisis puede estar dificultada por el aumento de los inhibidores del activador del plasminógeno, proceso referido como "cortocircuito fibrinolítico". Si no se instala una terapéutica adecuada, el proceso trombótico se autoperpetúa y aparecen nuevas trombosis en sucesivos territorios.

El cuadro clínico puede ser muy florido, y el paciente, que puede comenzar con una trombosis aislada de los miembros o visceral, continúa desarrollando nuevas trombosis en otros territorios: sistema nervioso central, tromboembolismo pulmonar, trombosis venosa de las venas del abdomen, síndrome de Budd-Chiari, etc. En algunos pacientes se reconocen oclusiones arteriales que pueden comprometer las arterias mesentéricas, renales y de los miembros. La evolución puede ser desfavorable si no se instala un rápido y enérgico tratamiento. En general se requieren grandes dosis de heparina para alcanzar niveles terapéuticos, en ocasiones a pesar de existir sangrados activos. La respuesta clínica es buena cuando se alcanzan dichos niveles de anticoagulación.

Una forma particular de tormenta trombótica es el Síndrome catastrófico por anticuerpos antifosfolípidos. Se trata de una forma fulminante del síndrome caracterizada por deterioro multiorgánico agudo causado por trombosis diseminada de vasos pequeños y grandes. Los factores precipitantes incluyen infecciones, procedimientos quirúrgicos, suspensión de tratamiento anticoagulante, y el uso de drogas tales como los contraceptivos orales. Se puede observar gangrena e isquemia cutánea, hipertensión maligna, Síndrome de dificultad respiratoria aguda, deterioro del sistema nervioso central, insuficiencia renal aguda rápidamente progresiva, infarto intestinal y otras disfunciones orgánicas (Tabla 127/8). Se presentan altos títulos de anticuerpos IgG anticardiolipina o anticoagulante lúpico. El cuadro puede simular una púrpura trombocitopénica trombótica, una coagulación intravascular diseminada o un LES activo. La morbimortalidad asociada con el síndrome es muy elevada. Los métodos terapéuticos incluyen el empleo de anticoagulantes y esteroides asociados a plasmáferesis o inmunoglobulina intravenosa. También se han utilizado agentes fibrinolíticos tales como la estreptoquinasa y la uroquinasa.

BIBLIOGRAFÍA

- Amiral J., Fareed J.: Thromboembolic diseases: biochemical mechanisms and new possibilities of biological diagnosis. *Semin Thromb and Hemost* 22, Suppl 1:41-1996
- Asherson R., Cervera R., Piette J.: Catastrophic antiphospholipid syndrome: clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine* 77:195-1998
- Asherson R., Cervera R., de Groot P.: Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus* 12:530-2003
- Ballard J.: Anticoagulant induced thrombosis. *JAMA* 282:310-1999
- Bick R.: Coagulation abnormalities in malignancy: a review. *Semin Thromb and Hemost* 18:353-1992
- Bick R., Strauss J., Frenkel E.: Thrombosis and hemorrhage in oncolo-

- gny patients. *Hemat Oncol Clin N Am* 10:875-1996
- Brandt J., Triplett D., Alving B.: Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. *Thromb Haemost* 674:1185-1995
- Buchanan G., Rodgers G., Ware Branch D.: The inherited thrombophilias: genetics, epidemiology, and laboratory evaluation. *Best Pract & Research Clin Obst & Gynaec* 17:397-2003
- Cervera R., Font J., Gomez Puerta J.: Validation of the preliminary criteria for the classification of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 64:1205-2005
- Crowther M., Kelton J.: Congenital thrombophilic states associated with venous thrombosis: a qualitative overview and proposed classification system. *Ann Intern Med* 138:128-2003
- DeLoughery T.: Critical care clotting catastrophies. *Crit Care Clin* 21:531-2005
- Erkan D., Lockshin M.: Antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 18:242-2006
- Fareed J., Bick R., Hoppensteadt D.: Molecular markers of hemostatic activation. *Clin Appl Thrombosis Hemostasis* 1:87-1995
- Fareed J., Hoppensteadt D., Jerke W.: Acquired defects of fibrinolysis associated with thrombosis. *Semin Thromb and Hemostasis* 25:366-1999
- Fessler B.: Thrombotic syndromes and autoimmune diseases. *Rheumatic Dis Clin N Am* 23:461-1997
- Greaves M.: Antiphospholipid antibodies and thrombosis. *Lancet* 353:1348-1999
- Guba S., Fonseca V., Fink L.: Hyperhomocysteinemia and thrombosis. *Semin Thromb and Hemost* 25:291-1999
- Kitchens C.: Thrombotic storm: when thrombosis begets thrombosis. *Amer J Med* 104:381-1998
- Khoon Ho W., Hankey G., Quinlan D.: Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia: a systematic review. *Arch Intern Med* 166:729-2006
- Kuntz J., Cheesman J., Powers R.: Acute thrombotic disorders. *Amer J Emerg Med* 24:460-2006
- Levine J., Branch W., Rauch J.: The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 346:752-2002
- Lim W., Crowther M., Eikelboom J.: Management of antiphospholipid antibody syndrome. A systematic review. *JAMA* 295:1050-2006
- Mammen E.: Antithrombin: its physiological importance and role in DIC. *Semin Thromb and Hemost* 24:19-1998
- Mann K., Kalafatis M.: The coagulation explosion. *Cerebrovasc Dis* 5:93-1995
- Meade T., Mellows S., Brozovic M.: Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 2:533-1986
- Miller G., Wilkes H., Meade T.: Haemostatic changes that constitute the hypercoagulable state. *Lancet* 338:1079-1991
- Mosesson M.: Dysfibrinogenemia and thrombosis. *Semin Thromb and Hemost* 25:311-1999
- Norris L.: Blood coagulation. *Best Practice & Research Clin Obst Gynaec* 17:369-2003
- Olds R., Lane D., Mille B.: Antithrombin: the principal inhibitor of thrombin. *Semin Thromb and Hemost* 20:353-1994
- Nizzi F., Kaplan H.: Protein C and S deficiency. *Semin Thromb and Hemost* 25:265-1999
- Olson S., Bjork I.: Regulation of thrombin activity by antithrombin and heparin. *Semin Thromb and Hemost* 20:373-1994
- Pizzo S.: The physiologic role of antithrombin III as an anticoagulant. *Semin Hematol* 31:Suppl 1:4-1994
- Rand J.: Antiphospholipid antibody syndrome: New insights on thrombogenic mechanisms. *Am J Med Sci* 316:142-1998
- Rick M.: Protein C and Protein S. *JAMA* 263:701-1990
- Rijken D.: Plasminogen activators and plasminogen activator inhibitors: biochemical aspects. *Bailliere's Clin Haemat* 8:291-1995
- Rosenberg R., Aird W.: Mechanisms of disease: Vascular-bed-specific hemostasis and hypercoagulable status. *N Engl J Med* 340:1555-1999
- Rosendorf A., Dorfman D.: Activated protein C resistance and Factor V Leiden. A review. *Arch Pathol Lab Med* 131:866-2007
- Shapiro S.: The lupus anticoagulant/antiphospholipid syndrome. *Annu Rev Med* 47:533-1996
- Simioni P.: Who would be tested for thrombophilia? *Curr Opin Hematol* 13:337-2006
- Thomas D., Roberts H.: Hypercoagulability in venous and arterial thrombosis. *Ann Intern Med* 126:638-1997
- Thompson S., Kienast J., Pyke S.: Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *N Engl J Med* 332:635-1995
- Trimble M., Bell D., Brien W.: The antiphospholipid syndrome: prevalence among patients with stroke and transient ischemic attacks. *Amer J Med* 88:593-1990
- Van Cott E., Soderbergt B., Laposata M.: Hypercoagulability test strategies in the protein C and protein S pathway. *Clin Lab Med* 22:391-2002
- Warkentin T.: Heparin-induced thrombocytopenia: a ten year retrospective. *Annu Rev Med* 50:129-1999
- Zoller B., Hillarp A., Dahlback B.: Activated protein C resistance: clinical implications. *Clin Appl Thrombosis Hemostasis* 3:25-1997

CAPÍTULO 128

Farmacoterapéutica en coagulación y trombosis

DR. CARLOS LOVESIO

HEPARINA

La primera generación de heparinas está representada por la heparina no fraccionada (porcina, ovina, bovina), la segunda generación incluye las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y la tercera generación incluye las heparinas modificadas químicamente, derivados de la heparina, formulaciones orales de la droga y heparinomiméticos derivados de síntesis y de biotecnología. Uno de los mayores avances es la síntesis de un pentasacárido de heparina y sus derivados, que representan la porción de unión mínima de la heparina. A pesar del gran impacto de la tecnología de recombinación y de los métodos químicos avanzados, aún no se dispone de un sustituto completo de la heparina. La heparina continúa siendo el anticoagulante de elección para múltiples indicaciones terapéuticas y quirúrgicas.

Estructura química

Las heparinas son glicosaminoglicanos sulfatados con fuerte carga negativa, sintetizados en cierto tipo de células cebadas. Las heparinas son polímeros compuestos de cadenas de radicales alternantes de D-glucosamina y un

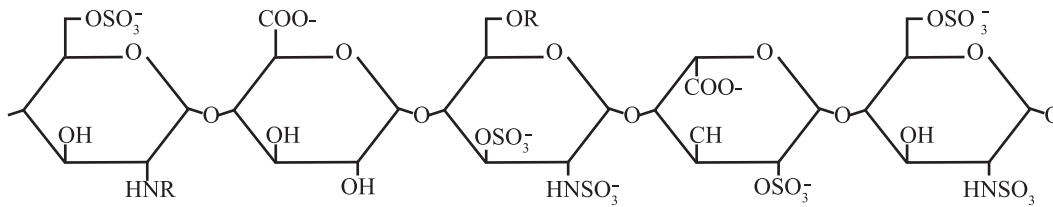


Fig. 128/1.- Estructura del pentasacárido de alta afinidad de la heparina.

ácido hexurónico: ácido glucurónico o L-irudónico. Las preparaciones comerciales de heparina no fraccionada, aisladas usualmente de mucosa intestinal porcina o pulmonar bovina, son una mezcla polidispersa de cadenas de polisacáridos que varían en forma, tamaño y densidad de carga, y de peso molecular variable entre 5.000 y 30.000 daltons, con un valor promedio de 12.000 a 15.000 daltons (aproximadamente 45 cadenas de monosacáridos).

Las heparinas comerciales contienen dos fracciones principales que se diferencian por su afinidad por la antitrombina (AT). La fracción de alta afinidad constituye aproximadamente un tercio del polisacárido, contiene la parte activa constituida por un pentasacárido (Fig. 128/1), y es responsable del 90% de la acción anticoagulante. Los dos tercios restantes tienen baja afinidad y prácticamente carecen de acción anticoagulante.

Mecanismo de acción

El mecanismo de la coagulación consiste en una cascada de reacciones, cada una de las cuales genera una enzima proteolítica. Los factores XII, XI, X, IX y VII, así como la protrombina, son componentes de la coagulación que en última instancia se activan a serinoproteasas. El resultado final es la formación de trombina, la que actuando sobre el fibrinógeno origina la fibrina, base de la estructura del coágulo. Los inhibidores plasmáticos actúan inactivando a la trombina y previniendo de este modo la formación del trombo.

Se ha demostrado que una molécula plasmática específica, la antitrombina (AT), del grupo genérico de las serpinas, neutraliza la acción de la trombina, y que la heparina actúa acelerando considerablemente su acción (Fig. 128/2). La actividad anticoagulante de la heparina está relacionada primariamente con su capacidad de acelerar la formación de un complejo molecular entre la AT y las serinoproteasas del sistema de coagulación, bloqueando la actividad enzimática de los factores de coagulación.

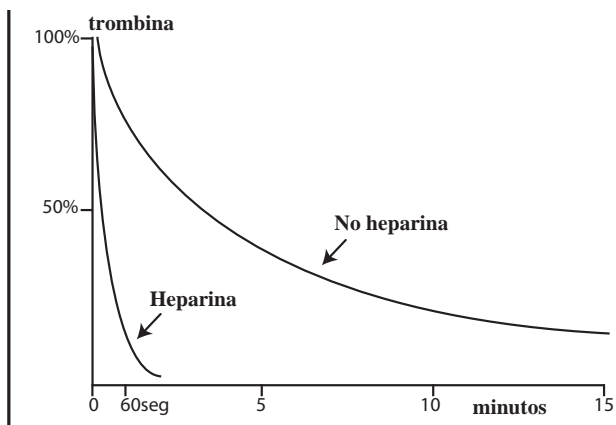


Fig. 128/2. La inactivación de la trombina por la AT en presencia y en ausencia de heparina.

La AT no sólo inhibe a la trombina, sino también a las formas activadas de numerosos factores de coagulación (XII, XI, IX y X) así como a la plasmina y a la calicreína. Sin embargo, la inhibición de la trombina y del factor Xa es particularmente importante y clínicamente relevante.

La trombina y la AT forman un complejo muy sólido, pero a una velocidad relativamente lenta. Un aspecto característico de esta interacción es la enorme aceleración que produce la heparina. Esta aceleración es debida a una alteración alostérica en la posición del residuo arginina de la AT, lo que la hace altamente disponible para la interacción con la trombina. No existe certeza respecto al sitio de la AT que se une a la heparina.

Las drogas que inhiben a la trombina pueden bloquear su acción por unión a tres dominios: el sitio activo o sitio catalítico y dos exositos. Localizado próximo al sitio activo, el exosito 1 actúa como un puente para sustratos tales como la fibrina, orientando al péptido apropiado para su unión al sitio activo. El exosito 2 sirve como un dominio de unión a heparina. Se forma un complejo heparina-trombina-antitrombina en el cual la heparina se une simultáneamente al exosito 2 en la trombina y a la antitrombina. Por otra parte, la heparina puede actuar como un puente entre la trombina y la fibrina por su unión tanto a la fibrina como al exosito 2. Debido a que ambos exositos de la trombina están ocupados cuando se forma un complejo fibrina-heparina-trombina, la actividad enzimática de la trombina está relativamente protegida de la inactivación por los complejos heparina-antitrombina. Por ello, la heparina tiene una reducida capacidad de inhibición de la trombina unida a la fibrina, lo cual es desfavorable, debido a que la trombina activa puede generar el crecimiento del trombo.

Se admite que es necesario un complejo triple en el cual la heparina, la AT y la trombina se unan entre sí, para lograr una inhibición máxima de la trombina por la antitrombina (Fig. 128/3). Para lograr una expresión total de la capacidad potencial de la AT para inhibir a la trombina, se necesitan por lo menos 16 a 20 monosacáridos por molécula de heparina, además de la presencia del pentasacárido específico. La unión de la trombina al complejo es de tipo electrostática y depende estrechamente del tamaño de la molécula de heparina; cuanto mayor sea la molécula...

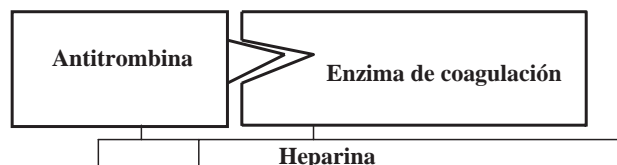


Fig. 128/3.- Formación del complejo entre la molécula de AT modificada por la heparina con la trombina y el factor Xa. Se observa que la heparina establece un sitio de unión específico con la molécula de trombina, el cual no es requerido con las otras enzimas del sistema de coagulación.

la, mayor será la capacidad de la trombina de difundir en la molécula de AT que se encuentra unida a la heparina. Existe evidencia que el efecto inhibitor principal de la heparina sobre la coagulación es a través de la inhibición de la activación inducida por trombina de los factores V y VIII.

La inhibición del factor Xa, por su parte, es debida a la formación de un complejo binario entre la AT y el factor Xa, en el cual la heparina se une y activa a la AT sin necesidad de unirse al Xa. Las moléculas pequeñas de heparina pueden inactivar al factor Xa, ya que presentan un núcleo de unión a la AT, pero son muy pequeñas para formar el complejo triple con la AT y la trombina. Por ello, las fracciones de heparina de bajo peso molecular pueden inhibir selectivamente al factor Xa.

El plasma humano normal contiene, además de la AT, otro cofactor para la acción anticoagulante de la heparina, el Cofactor II de la heparina, que tiene efecto únicamente sobre la trombina, no necesita el pentasacárido especial de alta afinidad en la molécula de heparina, y requiere al menos 24 unidades de monosacáridos para su acción.

La heparina interactúa con los componentes fibrinolíticos en los sistemas libres de plasmina e inhibe a la plasmina, aumenta la conversión del plasminógeno en plasmina, y retarda la activación del plasminógeno por el tPA. No modifica la trombolisis inducida por tPA *in vivo*, pero previene la retrombosis clínica luego de la fibrinólisis.

La heparina se une a las plaquetas *in vitro*, y dependiendo de las condiciones experimentales, puede inducir o inhibir la agregación plaquetaria. La interacción con las plaquetas y con las células endoteliales puede contribuir a la hemorragia inducida por heparina por un mecanismo que es independiente de sus efectos anticoagulantes.

Farmacocinética

La heparina es mal absorbida en el aparato digestivo, debiendo ser utilizada por vía intravenosa o subcutánea. Luego de la inyección, la droga circula unida a varias proteínas del plasma.

La heparina es eliminada mediante una combinación de un mecanismo rápido saturable y un mecanismo mucho más lento de primer orden. La fase saturable del *clearance* de heparina es debida a la unión a receptores de las células endoteliales y de los macrófagos, donde es depolimerizada. El mecanismo lento no saturable de *clearance* es fundamentalmente renal. A dosis terapéuticas, una considerable proporción de la heparina es eliminada a través del primer mecanismo.

En el rango de concentración de heparina utilizado en clínica, la implicancia de la cinética descrita es que la relación dosis-respuesta no es lineal; en efecto, la respuesta anticoagulante aumenta desproporcionadamente en intensidad y duración en la medida en que aumenta la dosis. Bjornsson y col. confirmaron el aumento dosis dependiente en la T 1/2 biológica aparente de la droga, y reportaron una T 1/2 de aproximadamente 30 minutos luego de una dosis endovenosa en bolo de 25 U/kg, de aproximadamente 60 minutos luego de una dosis de 100 U/kg, y de 150 minutos con un bolo de 400 U/kg. El volumen de distribución aparente fue entre 40 y 60 ml/kg.

La heparina se difunde parcialmente en los espacios extravasculares, pero a causa de su peso molecular no atraviesa las serosas (pleura, peritoneo, meninges) ni la placenta, lo cual explica que se la pueda administrar a

embarazadas sin riesgo de modificar la coagulabilidad del feto. Tampoco pasa a la leche materna, de modo que es posible su empleo durante la lactancia.

Técnica de administración

La vía intravenosa es la más fisiológica y permite obtener de la heparina su mayor eficacia. La presentación disponible es el heparinato de sodio en solución de 50 mg=5.000 U por mililitro.

La perfusión continua realizada a través de una bomba de infusión es el único método que asegura una heparinoterapia efectiva sin picos de hipocoagulabilidad o hipercoagulabilidad. Los estudios actuales demuestran la superioridad de la técnica de perfusión continua sobre las inyecciones discontinuas.

En caso de utilizar la técnica discontinua, las inyecciones deben ser realizadas teniendo presente la vida media de la heparina, que en pacientes sin insuficiencia renal es de 60 a 90 minutos. Se recomienda administrar una dosis cada cuatro horas.

La heparina se puede utilizar por vía subcutánea, en forma de heparinato de calcio concentrado al 25% (1 ml=250 mg). La información disponible permite reconocer la difusión regular de la droga, que determina una impregnación precoz, constante y duradera, lo cual hace posible realizar una terapéutica eficaz con dosis espaciadas cada 8 a 12 horas.

La dosis de mantenimiento diaria en 11 estudios que utilizaron la infusión intravenosa continua de heparina fue de 30.516 U/24 horas; en cinco estudios que utilizaron heparina subcutánea fue de 33.459 U/24 horas; y en seis estudios que utilizaron inyecciones endovenosas intermitentes fue de 36.062 U/24 horas. Con los tres métodos de administración la dosis inicial de heparina es crítica para repleccionar los receptores vasculares, pero lo es especialmente si la droga es administrada por vía subcutánea, puesto que no se logra un buen nivel de anticoagulación en las primeras 24 horas si no se utiliza una dosis inicial de carga, que habitualmente es de 5.000 U por vía endovenosa.

Control de la heparinoterapia

Los efectos anticoagulantes de la heparina habitualmente son monitorizados siguiendo los resultados del aPTT, un test sensible a los efectos inhibitorios de la heparina sobre la trombina, factor Xa, y factor IXa.

La respuesta anticoagulante a la heparina varía ampliamente entre pacientes con enfermedad tromboembólica, posiblemente debido a variaciones en las concentraciones plasmáticas de proteínas de unión a heparina. Existe la evidencia, en estudios de análisis de subgrupos, de la presencia de una relación entre los efectos de la heparina sobre el aPTT y su efectividad clínica en la prevención de la trombosis recurrente en pacientes con trombosis de venas proximales; de trombosis mural en pacientes con infarto agudo de miocardio; de isquemia recurrente en pacientes luego de terapéutica con fibrinolíticos por infarto agudo de miocardio; y de la reoclusión de arterias coronarias luego de la fibrinólisis con tPA. En todos los estudios, el riesgo relativo de eventos aumenta cuando el aPTT se encuentra por debajo del rango terapéutico. Por esta razón, la dosis administrada de heparina debe ser monitorizada y ajustada a fin de obtener niveles terapéuticos; este efecto anticoagulante se define como rango terapéutico, habiéndose establecido en un valor de aPTT

entre 1,5 y 2,5 del valor basal. Por el contrario, no se ha demostrado la existencia de una relación entre las complicaciones hemorrágicas y la presencia de niveles supratrapéuticos de la droga.

El tiempo parcial de tromboplastina-caolín (KPTT) es una prueba simple, reproducible y exacta para controlar la heparinoterapia. Se debe tener en cuenta, sin embargo, que existen diferencias considerables entre las cefalinas comerciales, lo cual es la mayor causa de la falta de uniformidad de la prueba. Utilizando el valor de aumento en 1,5 a 2,5 del valor basal, es probable que en muchos casos se utilicen niveles subterapéuticos de la droga. Hasta que se puedan desarrollar métodos alternativos, se aconseja establecer el rango terapéutico para cada laboratorio, mediante la titulación de la heparina con protamina, a los fines de que dicho rango corresponda a una concentración de heparina terapéutica, equivalente a 0,3 a 0,7 UI/ml para la inhibición del factor Xa para el tratamiento del tromboembolismo venoso. El rango terapéutico para las indicaciones coronarias no es conocido, pero es posible que tenga un límite superior de 0,6 UI/ml.

El aPTT es sensible en un rango de heparina entre 0,1 y 1,0 U/ml y por tanto, es un test útil para monitorizar la terapéutica con heparina en pacientes con tromboembolismo venoso, angina inestable e infarto de miocardio. Sin embargo, el aPTT generalmente se prolonga más allá de los niveles mensurables si la concentración de heparina es mayor de 1 U/ml. Por lo tanto, el aPTT no es útil para establecer la dosis de heparina en pacientes con angioplastia de alto riesgo que requieren niveles de heparina mayores de 1 U/ml. En adición, el aPTT no puede ser utilizado para monitorizar la heparina en pacientes con cirugía cardíaca con circulación extracorpórea, la que requiere niveles de heparina mayores de 5 U/ml para prevenir la coagulación de la sangre en el circuito. En estos procedimientos, el monitoraje de la heparina se realizará con el tiempo de coagulación activado, puesto que este test muestra una respuesta gradual a concentraciones de heparina en el rango de 1 a 5 U/ml.

Relación entre dosis, efecto terapéutico y riesgo hemorrágico

La relación entre la dosis de heparina y su eficacia y seguridad es compleja. De los datos disponibles se concluye que para obtener un efecto terapéutico satisfactorio, se requiere utilizar dosis adecuadas de heparina; al menos un bolo de 5.000 UI seguido de una infusión de 30.000 UI por 24 horas. También es importante ajustar las dosis de heparina en respuesta a los valores del aPTT, o niveles de heparinemia, en especial en pacientes que reciben dosis bajas, aunque terapéuticas, de la droga.

El ajuste apropiado de la dosis de la heparina intravenosa puede ser problemático. Para ello, se han recomendado diversos nomogramas de ajuste de dosis, de los cuales el más utilizado es el de Raschke y col. (Tabla 128/1).

Hull y Raskob, por su parte, han propuesto una conducta similar, pero utilizando dosis mayores (infusión inicial de 1.680 U/hora) con ajustes basados en los resultados del aPTT a partir de las cuatro horas del inicio de la infusión.

También es posible lograr niveles terapéuticos con la administración subcutánea de heparina en una dosis de 35.000 U por 24 horas en dos dosis divididas. El efecto anticoagulante de la heparina por vía subcutánea se retarda en aproximadamente una hora y los niveles pico se obtienen a las tres horas. Si se requiere un efecto rápido, la inyección subcutánea debe ser precedida por un bolo intravenoso de 5.000 U. El monitoraje debe ser realizado seis horas después de la inyección, a fin de mantener el aPTT en el rango terapéutico en tal momento.

Los niveles terapéuticos de heparina y los valores adecuados de aPTT se logran a las 24 horas en sólo el 37% de los pacientes que reciben inyecciones subcutáneas de heparina, en comparación con el 71% de aquellos que reciben la misma dosis total por infusión intravenosa continua.

No se ha comprobado que exista una relación entre la prolongación excesiva del aPTT y las complicaciones hemorrágicas, al menos durante el tratamiento de la trombosis venosa profunda. Existen en cambio evidencias en el sentido que factores relacionados con el paciente, tales como una cirugía reciente, anormalidades hemostáticas y lesiones locales, tales como una úlcera péptica o neoplasias, y el uso de otras medicaciones antitrombóticas, son importantes en la determinación del riesgo hemorrágico. En estos pacientes, es conveniente mantener un aPTT en niveles que se correlacionen con valores de heparina circulante por debajo de 0,4 UI/ml, por titulación con protamina.

Resistencia a la heparina

El término resistencia a la heparina se utiliza para definir a los pacientes que requieren dosis inusualmente elevadas de heparina a fin de prolongar el aPTT en rangos terapéuticos. Se han identificado varios mecanismos para la resistencia heparínica, incluyendo el déficit de AT, aumento del *clearance* de heparina, elevaciones en las proteínas de unión a heparina, y elevaciones en los niveles de factor VIII y fibrinógeno. Se ha informado que la aprotinina y la nitroglicerina pueden inducir una resistencia a la heparina. Todo ello se asocia con una disociación

Tabla 128/1.- Nomograma de ajuste de dosis de heparina (Modificado de Raschke y col.)

Dosis de carga: 80 U/kg en dosis en bolo.

Infusión de mantenimiento inicial: 18 U/kg por hora (20.000 U en 500 ml = 40 U/ml)

Ajuste de la infusión de mantenimiento: Medir el aPTT 6 horas después de iniciar la infusión de mantenimiento y ajustar como sigue:

aPTT, segundos	Bolo, U	Detener la infusión por ... minutos	Cambio de dosis de infusión en ml/h	Repetir el aPTT a las...
< 50	5.000	0	+3	6 horas
50-59	0	0	+3	6 horas
60-87	0	0	0	Mañana siguiente
88-95	0	0	-2	Mañana siguiente
96-120	0	30	-2	6 horas
>120	0	60	-4	6 horas

de los efectos anticoagulantes de la heparina, en cuanto a la medida de los niveles de heparina a través del aPTT en comparación con la medición de la actividad anti-factor Xa. Estudios realizados en pacientes con tromboembolismo venoso han mostrado que los pacientes con resistencia a la heparina presentan una evolución clínica similar con dosis menores de heparina cuando la actividad de la misma se ajusta para obtener una concentración de heparina anti-factor Xa de 0,35 a 0,7 UI/ml. Este es un método adecuado para utilizar en pacientes con tromboembolismo venoso que requieren dosis muy elevadas (>40.000 U por 24 horas) para lograr un nivel terapéutico de aPTT.

Empleo clínico

La heparina es efectiva en la prevención y tratamiento de la trombosis venosa y del embolismo pulmonar, en la prevención de la trombosis mural luego del infarto agudo de miocardio, en el tratamiento de pacientes con angina inestable e infarto agudo de miocardio, y en la prevención de la retrombosis de las arterias coronarias luego de la trombosis. La heparina también se utiliza para prevenir la trombosis en los circuitos extracorpóreos durante la cirugía cardiovascular y la hemodiálisis, para tratar casos seleccionados de coagulación intravascular diseminada y para tratar el retardo de crecimiento intrauterino.

La heparina es el anticoagulante de elección durante el embarazo debido a que no atraviesa la placenta y no produce efectos indeseables en el feto ni en el recién nacido cuando se administra a la gestante. La droga se debe administrar en dosis terapéutica de aproximadamente 15.000 U SC cada 12 horas para tratar mujeres embarazadas con válvulas protésicas o trombosis venosa profunda o tromboembolismo pulmonar.

En los capítulos respectivos se analizan en detalle las características del empleo clínico de la heparina en las indicaciones precitadas.

Complicaciones

Complicaciones hemorrágicas. Como en el curso de cualquier tratamiento anticoagulante, la complicación hemorrágica es la más frecuente y riesgosa, alcanzando a un 8 a 10% de los pacientes tratados.

La experiencia general ha demostrado que los episodios hemorrágicos son raros durante los dos primeros días de heparinización y que su frecuencia aumenta a partir de allí a razón del 1% por día para hemorragias graves y del 3% para episodios menores. Si bien no se ha establecido una relación entre los niveles supratrapéuticos de heparina y la incidencia de sangrado, Salzman y col. han comprobado que con la técnica continua intravenosa con controles periódicos de laboratorio la incidencia de sangrado mayor se reduce al 1%, mientras que con la dosis en bolo es mayor del 8%. El riesgo de la hemorragia asociada con heparina aumenta cuando se utilizan además drogas trombolíticas o inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa. El riesgo de sangrado también aumenta si el paciente ha sido sometido recientemente a cirugía, trauma, o procedimientos invasivos, o presenta defectos hemostáticos concomitantes.

Lenegre ha establecido la conducta que debe seguirse en presencia de una hemorragia durante el tratamiento anticoagulante:

- a.- Suspensión de la droga.
- b.- Transfusión de sangre para reponer el déficit globular si se produce compromiso hemodinámico.

c.- Exploración eventual del órgano afectado por la hemorragia.

d.- Reanudación del tratamiento una vez superado el accidente, si la hemorragia ha sido benigna o si la terapéutica anticoagulante es imperativa.

Osteoporosis. Aunque no existen estudios de nivel de evidencia I que establezcan la relación entre la exposición a la heparina y la osteoporosis, existe una evidencia creciente que la terapéutica prolongada con heparina produce osteoporosis en menos del 5% de los pacientes. El grupo más estudiado es el de las mujeres embarazadas que reciben heparina durante el curso del embarazo. La evidencia existente sugiere que existe un efecto de dosis. La terapéutica de corto tiempo (<14 días) es improbable que se asocie con osteoporosis clínicamente importante. La mayoría de los informes de osteoporosis asociada con heparina se refieren a pacientes tratados con al menos 15.000 U/día durante más de seis meses.

La osteopenia es causada por la unión de la heparina a los osteoblastos, que liberan factores que activan a su vez a los osteoclastos. En el caso de las heparinas de bajo peso molecular, el proceso estaría determinado por un cambio en la deposición de hueso nuevo. Existen evidencias que el riesgo es menor con las heparinas de bajo peso molecular que con la heparina no fraccionada.

Se recomienda que se evalúe la densidad ósea en pacientes que reciben heparina por más de seis meses a una dosis equivalente a 20.000 U/día anti-Xa y cada tres meses si se excede esta dosis. Además, se propone el empleo de suplemento de calcio en los mismos.

Trombocitopenia. La trombocitopenia es una complicación bien conocida de la terapéutica con heparina. Se han descrito dos formas de trombocitopenia: una forma precoz y una forma tardía. La trombocitopenia inducida por heparina (TIH) de rápido comienzo, o TIH tipo I hace referencia a pacientes que presentan una disminución significativa en el recuento plaquetario atribuible a anticuerpos antiplaquetarios dentro de las 24 horas del inicio de la heparina. Contrariamente a la asunción habitual, este fenómeno no es causado por una respuesta inmune anamnésica, sino que resulta de la administración de heparina a pacientes que presentan anticuerpos circulantes que son consecuencia de una exposición reciente a la heparina. Como regla general, la exposición dentro de los 100 días previos, y especialmente en el último mes, se asocia con el fenómeno de TIH precoz. Es importante destacar que la transitoriedad de los anticuerpos TIH permite la reexposición a la heparina en pacientes seleccionados (por ejemplo, para cirugía cardíaca) a pesar de una historia de TIH.

La forma inmunológica de trombocitopenia inducida por heparina (TIH) o TIH tipo II es la que tiene mayor importancia clínica. Visentin y col. han brindado una adecuada explicación fisiopatológica de la TIH. En el primer paso, la heparina inyectada se une al factor plaquetario 4 (PF4) formando un neopéptido. En el segundo paso se produce una respuesta inmune contra los complejos PF4/heparina, con formación de anticuerpos. En el tercer paso, el complejo de PF4/heparina y el anticuerpo específico se unen a las plaquetas, interaccionando la parte Fc del anticuerpo con el receptor de inmunoglobulina de la plaqueta FcγRIIa, constituyendo este el paso principal en la activación plaquetaria. En el próximo paso, las plaquetas activadas liberan gran cantidad de micro partículas procoagulantes que activan la generación de trombina.

A continuación, la asociación del PF4 con el heparan sulfato unido a las células endoteliales y la subsiguiente unión de anticuerpos resulta en la activación directa de las células endoteliales, acelerando la capacidad procoagulante. En el próximo paso, la activación de las células endoteliales conduce a la expresión del factor tisular, con mayor aumento en la generación de trombina. Por último, los monocitos activados por el complejo PF4/heparina/anticuerpos se unen al factor tisular.

La activación plaquetaria desempeña un rol central en la TIH; sin embargo, la activación plaquetaria no se produce como un evento fisiológico aislado. También se produce activación leucocitaria, unión de leucocitos a plaquetas, unión de leucocitos a células endoteliales, y activación de la cascada inflamatoria en presencia de anticuerpos dependientes de heparina.

Dependiendo del ensayo utilizado y el tipo de heparina, los anticuerpos heparina-PF4 se reconocen en el 20 al 61% de los pacientes sometidos a cirugía cardiovascular en el posoperatorio, 0 a 12% de pacientes sometidos a hemodiálisis, y 2 a 8% de los pacientes con enfermedades cardiovasculares.

La incidencia de TIH es incierta, aunque en un estudio reciente se ha estimado que aproximadamente 1% a los siete días y 3% a los 14 días de los pacientes que reciben heparina no fraccionada pueden estar afectados por esta patología. En los pacientes asistidos en terapia intensiva, la incidencia de TIH es llamativamente baja (Verma y col., Cook y col.). La TIH comienza entre cuatro y catorce días después del inicio de la terapéutica, pero se ha informado luego de horas del inicio de la misma en pacientes que previamente han estado expuestos a la droga. En el 5% de los pacientes, el comienzo de la trombocitopenia comienza varios días después de la suspensión de la heparina (TIH de inicio retardado). Este síndrome tardío es consistente con una naturaleza autoinmune transitoria de la TIH, habiéndose demostrado en estos pacientes anticuerpos reactivos PF4/heparina que pueden activar a las plaquetas aun en ausencia de heparina.

La frecuencia de TIH en pacientes expuestos a heparina es muy variable, siendo influenciada por la preparación de heparina (heparina bovina > heparina porcina > heparina de bajo peso molecular) y la población de pacientes expuesta. Se debe destacar que aun el empleo de cantidades mínimas de heparina utilizadas para el lavado de catéteres y el empleo subcutáneo de distintos tipos de heparinas puede desencadenar el síndrome. Los pacientes con mayor riesgo de TIH (1 a 5%) son aquellos que se encuentran en el posoperatorio de cirugía ortopédica, cardíaca y vascular que han recibido heparina no fraccionada por una o dos semanas. En los pacientes en terapia intensiva la incidencia parece ser mucho menor (0,48%, Selleng y col.). Smythe y col., por su parte, evaluando una población de 24.068 pacientes expuestos a heparina no fraccionada, comprobaron una incidencia de TIH de sólo el 0,2%, correspondiendo la mayor incidencia (0,76%) a aquellos pacientes que recibieron dosis terapéuticas de heparina intravenosa. Por lo tanto, dependiendo de estas consideraciones se deberá establecer cuando realizar recuentos plaquetarios y con que frecuencia.

La TIH es un diagnóstico clínico que se debe confirmar con exámenes de laboratorio. Las manifestaciones que permiten la sospecha de TIH se indican en la Tabla 128/2.

En forma característica, el nadir de recuento plaquetario se encuentra entre 20.000 y 150.000/mm³, con una

media de 60.000, aunque se han referido casos con recuentos plaquetarios tan bajos como 5.000/mm³. En pacientes en el periodo posoperatorio, el recuento basal de plaquetas no es el valor preoperatorio, sino el valor más alto posoperatorio que precede a la disminución de plaquetas asociadas con la TIH. Luego de la discontinuación de la heparina, el tiempo medio de recuperación es de alrededor de cuatro días, recuperándose el 90% de los pacientes dentro de la semana. En los pacientes que reciben profilaxis posoperatoria antitrombótica con heparinas no fraccionadas, se ha sugerido un recuento plaquetario cada dos días entre los días 4 y 14 del posoperatorio, o hasta la suspensión de la droga.

A pesar de la trombocitopenia, el sangrado es raro. Sin embargo, Wester y col. observaron una remarcable incidencia de complicaciones hemorrágicas en pacientes críticos con fallo multiorgánico y TIH comprobada por laboratorio, con o sin trombosis.

La TIH es un proceso altamente protrombótico, y cuando aparecen las trombosis el proceso se define como síndrome trombotico asociado con TIH (STTIH). Las trombosis clínicamente aparentes pueden ocurrir en hasta el 35% de los pacientes afectados dentro de los 30 días del comienzo de la trombocitopenia, con una elevada morbilidad (7-54% de incidencia de amputación) y mortalidad (9-36%).

La TIH es una condición protrombótica que se asocia con un aumento de la generación de trombina *in vivo*, como se evidencia por la presencia de elevados niveles de complejos trombina-antitrombina; y como tal debe ser considerado como un síndrome de hipercoagulabilidad adquirido. A diferencia de otros síndromes similares, la TIH es transitoria, con recuperación del recuento plaquetario a lo normal dentro de días o semanas, y la desaparición de los anticuerpos patogénicos en semanas o pocos meses. El mecanismo de este estado hipercoagulable es multifactorial, incluyendo: 1) activación *in vivo* de las plaquetas, con formación de micropartículas plaquetarias procoagulantes, 2) expresión del factor tisular en las células endoteliales que se activan debido a que los anticuerpos TIH reconocen al PF4 unido al heparan sulfato endotelial, y 3) expresión del factor tisular por los monocitos activados por anticuerpos TIH. El marcado aumento en la generación *in vivo* de trombina explica varios aspectos de la TIH, incluyendo su asociación con

Tabla 128/2.- Manifestaciones clínicas de la trombocitopenia inducida por heparina.

<i>Venosas:</i>	trombosis venosa profunda de los miembros inferiores (50%), tromboembolismo pulmonar (25%); trombosis venosa de los miembros superiores (10% con catéteres venosos centrales); necrosis de las suprarrenales; trombosis de senos venosos cerebrales, trombosis de venas mesentéricas
<i>Arteriales:</i>	trombosis arterial de los miembros (5-10%); accidente cerebrovascular trombotico (3-5%); infarto de miocardio (3-5%), trombosis arterial mesentérica, trombosis de la aorta distal, trombosis de arterias renales
<i>Microvascular:</i>	necrosis de la piel o gangrena venosa inducida por cumarínicos; isquemia de los dedos o lívido reticularis debido a coagulación intravascular diseminada
<i>Lesiones en piel:</i>	en sitios de inyección de heparina
<i>Reacciones sistémicas agudas:</i>	inflamatorias (fiebre, escalofríos, flushing), cardiorespiratorias (taquicardia, hipertensión, taquipnea, disnea, dolor torácico), neurológicas (cefaleas, amnesia global transitoria); gastrointestinales (diarrea)

trombosis arterial y venosa, la ocurrencia de coagulación intravascular en 5 a 10% de los pacientes con TIH, y el riesgo de la progresión de una trombosis venosa a una gangrena del miembro en pacientes tratados con warfarina u otro antagonista de la vitamina K.

En un estudio prospectivo sobre el empleo de heparina luego de cirugía electiva de cadera, el riesgo de trombosis se incrementó dramáticamente en los pacientes con TIH en comparación con los que no desarrollaron esta complicación. Aunque la mayoría de las series han enfatizado la asociación con trombosis arterial (síndrome de coágulo blanco), es mucho más frecuente la presencia de trombosis venosa (relación 4:1), en particular de las venas profundas de los miembros y tromboembolismo pulmonar, así como flebotrombosis sobre catéteres endovenosos. No son infrecuentes trombosis en sitios inusuales, incluyendo isquemia mesentérica, trombosis de las arterias espinales, infartos viscerales, infarto cerebral e infarto de miocardio.

En ocasiones, la presencia de una TIH se reconoce cuando el paciente desarrolla una reacción sistémica aguda dentro de los 5 a 30 minutos de la administración de un bolo intravenoso de heparina. Esta reacción sistémica incluye fiebre o escalofrío, hipertensión, taquicardia, disnea, dolor torácico y enrojecimiento facial. Se asocia con una abrupta declinación en el recuento plaquetario y presumiblemente refleja las consecuencias biológicas de una súbita activación plaquetaria generalizada.

En pacientes que reciben heparina o que han recibido heparina dentro de las dos semanas previas, se recomienda excluir el diagnóstico de TIH si el recuento de plaquetas disminuye $\geq 50\%$, y/o se produce un evento trombótico. El momento de comienzo de la trombocitopenia oscila entre cinco y 10 días desde el inicio del tratamiento heparínico en pacientes sin exposición previa o que han tenido una exposición remota (más de 100 días), mientras

que en pacientes con una historia reciente de exposición y niveles detectables de anticuerpos PF4-heparina se puede producir una declinación brusca de los niveles de plaquetas en horas. En ocasiones, el paciente ya no se encuentra recibiendo heparina cuando se produce la trombosis o la trombocitopenia. La nemotecnia de las cuatro T puede ser útil para evaluar pacientes con sospecha de TIH (Tabla 128/3).

Los exámenes de laboratorio para el diagnóstico de la TIH se basan en la detección inmunológica de anticuerpos dirigidos contra el complejo PF4/heparina o en el potencial funcional de los inmunocomplejos neoformados de activar las plaquetas. Los exámenes de laboratorio, si bien son importantes, no deben guiar las medidas terapéuticas iniciales que incluyen la suspensión de la heparina. Los resultados de los exámenes de laboratorio habitualmente no están disponibles de inmediato, y deben ser realizados en laboratorios especializados. A pesar de su asociación con efectos adversos durante largo tiempo, los anticuerpos circulantes contra heparina-PF4 son transitorios, detectables por una media de 50 a 85 días con la técnica de activación plaquetaria o ensayo antigénico, respectivamente.

Pueden ser utilizados distintos tests para el diagnóstico de la TIH. Con cualquiera de los dos exámenes funcionales basados en la activación plaquetaria (test de agregación plaquetaria y ensayo de liberación de serotonina) un resultado positivo confirma el diagnóstico. El tercer método es el ELISA, del cual existen dos kits comerciales disponibles. Este inmunoensayo detecta anticuerpos contra el complejo de PF4 unido a la heparina o a moléculas de polivinilsulfonato. Se debe ser precavido en la interpretación de los resultados de laboratorio en la PIH, ya que ningún test es óptimo (Tabla 128/4). No es recomendable la realización de rutina del test de anticuerpos TIH en ausencia de plaquetopenia, trombosis, lesiones

Tabla 128/3.- Sistema de puntaje de las cuatro T para pacientes con sospecha de TIH.

Categoría	2 puntos	1 punto	0 puntos
Trombocitopenia	Descenso de $>50\%$, o nadir de 20 a $100 \times 10^9/L$	Descenso de 30 a 50%, o nadir de 10 a $19 \times 10^9/L$	Descenso de $<30\%$ o nadir $<10 \times 10^9/L$
Tiempo del descenso plaquetario	Día 5 a 10, o ≤ 1 día si la exposición de heparina fue dentro de los últimos 30 días	>10 días o no claro, o ≤ 1 día si la exposición de heparina fue dentro de los últimos 30 a 100 días	≤ 4 días (no heparina reciente)
Trombosis u otras secuelas	Trombosis probada, necrosis de la piel, o reacción sistémica aguda luego de la administración en bolo	Trombosis progresiva, recurrente o silente, lesiones eritematosas en piel	Ninguna
Otras causas de trombocitopenia	Ninguna evidente	Posible	Definitiva

Puntaje y posibilidades: 6 a 8: alta; 4 a 5: intermedia; 0 a 3: baja

Tabla 128/4.- Comparación de los exámenes de laboratorio para detectar anticuerpos TIH.

Examen	Ventajas	Desventajas
EIA comercial PF4/polianión	Ampliamente disponible; alta sensibilidad	Detecta muchos complejos IgM no patogénicos, y anticuerpos IgG (moderada especificidad)
EIA PF4/heparina que sólo detecta IgG	La detección de sólo IgG mejora la especificidad	Sólo disponible para investigación
Test de agregación plaquetaria (plasma rico en plaquetas)	Disponible en muchos laboratorios (agregómetro)	Poca sensibilidad y especificidad; requiere donación de plaquetas
Ensayo de activación de plaquetas activadas (liberación de serotonina)	Alta relación sensibilidad/ especificidad	Difícil técnicamente; limitada disponibilidad, requiere donación de plaquetas

Tabla 128/5.- Modelo iceberg de la trombocitopenia inducida por heparina.

Población de pacientes	Anticuerpos ELISA	Ensayo funcional de activación plaquetaria	Trombocitopenia	TIH y trombosis
Cirugía a corazón abierto	50%	20%	2%	1%
Cirugía ortopédica con heparina no fraccionada	15%	10%	5%	3%
Cirugía ortopédica con HBPM	8%	3%	1%	0,5%
Pacientes en UTI	<1%	<1%	41-54%	-

cutáneas inducidas por heparina, u otras secuelas de la TIH.

El examen de un extendido de sangre en pacientes con TIH habitualmente sólo revela un reducido recuento plaquetario. Sin embargo, en una minoría de pacientes se pueden encontrar evidencias de coagulación intravascular diseminada, con fragmentos de glóbulos rojos (esquistocitos) o aun glóbulos rojos nucleados (normoblastos).

La interrelación entre los anticuerpos TIH, tal como se detectan utilizando un ensayo de activación (ej: ELISA) o un test antigénico (anti-PF4/heparina) con la trombocitopenia y la trombosis asociada, puede ser conceptualizada como un iceberg (T. Warkentin). Primero, los anticuerpos TIH son más fácilmente detectados utilizando el ensayo antigénico. Segundo, un grupo de anticuerpos detectados con este ensayo pueden tener propiedades activadoras de plaquetas, y por tanto pueden ser detectados en un ensayo de agregación plaquetaria. Tercero, los resultados de ambos tipos de estudios son positivos en pacientes que desarrollan TIH. Cuarto, la trombosis se produce en pacientes que desarrollan trombocitopenia, no en pacientes que desarrollan anticuerpos en ausencia de un descenso mayor del recuento plaquetario (Tabla 128/5).

Se han descrito distintos protocolos de tratamiento para la trombocitopenia asociada con heparina, tal como se indica en la Tabla 128/6.

Para la mayoría de los pacientes, la suspensión de la heparina y la institución de una terapéutica sustitutiva, es la aproximación básica para el tratamiento de la trombosis inducida por heparina. La heparina debe ser completamente eliminada para asegurar la restauración de las plaquetas circulantes. Aun las pequeñas cantidades de heparina utilizadas en los catéteres para mantener la permeabilidad pueden perpetuar el efecto trombocitopénico. La suspensión de la heparina no parece afectar la incidencia de eventos trombóticos en forma significativa, aunque el reconocimiento precoz de la complicación puede mejorar la sobrevida. En el estudio de Wallis y col., se presentaron trombosis en el 18,6% de los pacientes luego de la suspensión de la heparina, con un riesgo total de trombosis del 38%; en el de Warkentin y col., la incidencia fue del 51,6% y del 76,4%, respectivamente, y en el de Lewis y col., del 23% y del 42,2%, respectivamente. Por ello es que resulta imprescindible iniciar un tratamiento antitrombótico en forma inmediata.

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) están contraindicadas para el tratamiento de la TIH aguda. Aunque es menos probable que causen la formación de anticuerpos, presentan reacción cruzada con los anticuerpos preexistentes y producen trombocitopenia o trombosis recurrente.

La transfusión de concentrados de plaquetas debe ser evitada, puesto que pueden inducir o agravar las complicaciones tromboembólicas. A esto se agrega que las complica-

ciones hemorrágicas son eventos raros en la mayoría de los casos de TIH a pesar del bajo recuento plaquetario.

La warfarina predispone a la trombosis microvascular en pacientes con TIH aguda, produciendo la gangrena venosa de los miembros inducida por warfarina y el síndrome de necrosis de la piel. Los pacientes afectados presentan un nivel supratrapéutico de INR (>4,0) que corresponde a una severa depleción de proteína C y factor VII. Se recomienda no iniciar warfarina hasta que se haya recuperado totalmente la trombocitopenia. A su vez, se recomienda revertir los efectos anticoagulantes de la warfarina con vitamina K, lo cual minimiza el riesgo de necrosis inducida por cumarínicos.

El daparinato es una mezcla de glicosaminoglicanos polisulfatados no heparínicos. Aunque relacionado en su estructura con la heparina, el danaparoides difiere de ésta en el grado de sulfatación y en el peso molecular. El danaparoides ha sido utilizado en numerosos pacientes con TIH y en otras situaciones clínicas como hemodiálisis, plasmáferesis, tratamiento de la embolia pulmonar, trombosis venosa o arterial y durante la angina inestable. Aunque la droga es útil, tiene una serie de limitaciones, que incluyen reacciones positivas con las plaquetas en alrededor del 15% de los pacientes con PIH, una vida media larga, de alrededor de 25 horas, ausencia de pruebas para su control, falta de antagonistas, y carencia de guías de dosajes bien establecidas. La droga ha sido retirada de la venta recientemente en EE.UU.

Estudios clínicos bien diseñados han demostrado que la anticoagulación con los inhibidores de la trombina argatroban y lepirudina reduce significativamente el riesgo de trombosis y complicaciones tromboembólicas asociadas con la PIH. Este beneficio se obtiene con un margen aceptable de seguridad.

Tabla 128/6.- Protocolos de tratamiento de la TIH.

Hirudina recombinante (Lepirudina)

Para anticoagulación terapéutica rápida (infusión IV):

Dosis de carga: 0,4 mg/kg en bolo IV

Dosis de mantenimiento: 0,15 mg/kg/h IV, con ajuste para mantener el aPTT 1,5x a 2,5x el basal

Droga de excreción renal, no se recomienda su empleo en presencia de insuficiencia renal

Argatroban

Para anticoagulación terapéutica rápida (infusión IV):

Dosis de carga: no es necesaria

Dosis de mantenimiento: 2-10 µg/kg/min; ajustar la dosis para mantener el aPTT 1,5 a 3,0 de lo normal

Droga de metabolismo hepático y excreción biliar. No se recomienda su empleo en pacientes con disfunción hepática

Fondaparinux

Dosis: 7,5 mg cada 24 horas (<50 kg: 5,0 mg cada 24 hs; >100 kg: 10 mg cada 24 hs.)

El argatroban es un inhibidor sintético de la trombina derivado de la L-arginina. Se une en forma reversible a la trombina. Las concentraciones plasmáticas del argatroban aumentan en forma proporcional con dosis de hasta 40 µg/kg/min. La curva de dosis respuesta es predecible, permitiendo un gran margen de seguridad durante la titulación de la dosis. Los niveles estables de la droga se obtienen en una a tres horas. Al suspender la infusión, los niveles de argatroban en plasma revierten rápidamente, y los parámetros de coagulación retornan a valores pre-tratamiento en dos a cuatro horas. La droga se metaboliza en el hígado, debiendo realizarse ajustes de dosis en presencia de deterioro hepático. No se necesita ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. La interacción de drogas con trombolíticos y derivados de la warfarina puede afectar el riesgo de sangrado. Los pacientes tratados con argatroban deben recibir una dosis continua intravenosa de la droga, comenzando con 2 µg/kg/min, hasta un máximo de 10 µg/kg/min. El aPTT debe ser medido en forma diaria, y mantenido entre 1,5 y 3 veces el valor normal, sin superar los 100 segundos. Los pacientes pueden recibir hasta 14 días de tratamiento.

La terapéutica con argatroban ha sido evaluada en pacientes con diagnóstico clínico de PIH en dos ensayos multicéntricos con buenos resultados. En base a los datos obtenidos, el argatroban ha sido aprobado como anticoagulante para la profilaxis o el tratamiento de la trombosis en pacientes con PIH. El argatroban es el único anticoagulante alternativo aprobado en EE.UU. para el uso en pacientes con o en riesgo de TIH que deben ser sometidos a angioplastia coronaria.

La lepirudina es una hirudina recombinante, derivada de la hirudina natural proveniente de la sanguijuela *Hirudo medicinalis*. La lepirudina es un inhibidor bivalente de la trombina, uniéndose a la trombina soluble y a la presente en el coágulo. La vida media de la lepirudina es de 1,3 horas, se excreta por vía renal debiendo utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal o en hemodiálisis. La vida media en estos casos puede llegar a 150 horas. No se necesita ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática. La lepirudina ha sido aprobada para la profilaxis y el tratamiento de pacientes con PIH a fin de prevenir y tratar complicaciones tromboembólicas, en las dosis establecidas en la Tabla 128/6. Selleng y col. proponen dosis mucho menores: 0,005-0,01 mg/kg/h en presencia de compromiso renal y 0,05-0,10 mg/kg/h si la función renal es normal, en ambas situaciones omitiendo el bolo inicial. Esto permite aumentar la dosis si es necesario, y reduce el riesgo de sobredosis. Existen dos problemas mayores con el empleo de lepirudina. Uno es la tendencia a desarrollar anticuerpos antihirudina, que aumentan la actividad anticoagulante de la droga debido a la prolongada eliminación de los complejos droga-anticuerpo. Segundo, la falta de un antídoto hace necesario un control estricto, puesto que la sobredosis puede causar un sangrado excesivo. Recientemente, en Europa se han descrito casos fatales de shock anafiláctico con el empleo de esta droga.

En ausencia de los productos citados, se puede recurrir al empleo de dextrán o warfarina, pero la eficacia de estos es incierta. La warfarina está contraindicada como tratamiento único debido a su efecto depletor de la proteína C, que puede agravar el estado protrombótico. El dextran, por su parte, puede presentar reacciones cruzadas con los anticuerpos de la heparina. El fondaparinux no ha demostrado tener reactividad cruzada con anticuerpos

anti-heparina *in vitro* y en pequeños estudios clínicos, existiendo algunos casos reportados de su empleo en pacientes con TIH.

La duración del tratamiento con inhibidores directos de la trombina no ha sido bien definida. El riesgo de trombosis en pacientes con TIH puede persistir por al menos seis semanas luego de la cesación de la heparina. Por lo tanto, los antitrombóticos deben ser continuados por al menos dos o tres meses. Muchos pacientes que reciben tratamiento antitrombótico deben continuar con warfarina. El tratamiento con warfarina debe ser demorado hasta conseguir la anticoagulación terapéutica con argatroban o lepirudina, y en forma ideal hasta que se produzca una resolución sustancial de la trombocitopenia. Los antitrombóticos no deben ser discontinuados hasta aproximadamente cinco días de tratamiento combinado con warfarina y el INR se encuentre en rango terapéutico por dos días consecutivos. Se ha recomendado que los pacientes que se encuentran recibiendo warfarina cuando se diagnostica la TIH, reciban vitamina K para revertir la anticoagulación. Esto se propone para minimizar el riesgo de trombosis microvascular inducida por la warfarina así como para optimizar la terapéutica con drogas antitrombóticas. Se debe tener en cuenta que la transición a la terapéutica con warfarina puede ser difícil de controlar debido a los efectos de los antitrombóticos que inducen por sí elevaciones del INR.

Los estudios realizados con tratamiento antitrombótico en pacientes con TIH y STTIH han demostrado que éste es un proceso grave que se asocia con una elevada frecuencia de morbilidad y mortalidad. Aun cuando se trate con inhibidores directos de la trombina, el 9% al 22% de los pacientes mueren, y un adicional 6% a 18% requieren amputación o experimentan un nuevo evento tromboembólico.

Lesiones cutáneas. La heparina produce tres tipos diferentes de lesiones cutáneas. La más común se observa en pacientes tratados con heparina subcutánea. Se trata de pequeñas lesiones equimóticas, papulares o nodulares, muy dolorosas, y de menos de un centímetro de diámetro. Se producen en los sitios de inyección. Aunque se desconoce el mecanismo exacto de producción, se admite que podrían ser consecuencia de la liberación local de citoquinas.

Una segunda reacción cutánea se manifiesta por lesiones urticarianas, pruriginosas, en los sitios de inyección subcutánea. Se trata de reacciones alérgicas, habitualmente asociadas al vehículo de la heparina, pudiendo evitarse con el cambio del producto utilizado.

Las lesiones más graves son las necrosis de la piel inducidas por la heparina. Estas lesiones son similares a la necrosis producida por el coumadin, pero su mecanismo fisiopatológico es distinto. No se relacionan con el sitio ni la forma de administración de la heparina. Aparecen entre cinco y diez días del inicio del tratamiento y se localizan en las extremidades, pared abdominal o nariz. Es habitual que estos pacientes tengan los mismos anticuerpos que los portadores de TIH, por lo que la aparición de estas lesiones hace necesaria la inmediata suspensión de la droga.

Otras complicaciones. Con el uso cada vez más extendido de las distintas formas de heparina, se han descrito múltiples complicaciones, aunque con una limitada frecuencia. Entre ellas se destacan: shock anafiláctico, hiperkalemia con hipoadosteronismo, priapismo, alopecia, eosinofilia

y alteración de las pruebas de función hepática.

Antagonismo

La heparina presenta la ventaja de que su acción puede ser suprimida rápidamente suspendiendo la administración y utilizando su antagonista fisiológico, el sulfato de protamina en dosis de 1-1,5 mg por cada 100 U de heparina. La administración intravenosa rápida del sulfato de protamina puede producir hipotensión arterial, por lo cual es aconsejable administrarlo en forma lenta (1 a 3 minutos). Puesto que la vida media de la heparina es corta, una inyección de 50 mg de protamina es suficiente para revertir el efecto de 10.000 U de heparina administrada 30 a 60 minutos antes. Es conveniente un seguimiento secuencial de los efectos de la protamina con aPTT, ya que puede ocurrir un rebote del efecto de la heparina, probablemente por la disociación secundaria del complejo heparina-protamina. En esta circunstancia debe administrarse más protamina. Por su parte, la administración de una dosis excesiva de protamina, mayor de 100 mg, se asocia con un efecto anticoagulante por la unión a la trombina y la interferencia con su actividad proteolítica.

Los pacientes que han recibido previamente insulina con protamina, han sido sometidos a una vasectomía, o tienen una sensibilidad conocida al pescado, presentan un riesgo aumentado de desarrollar anticuerpos antiprotamina y experimentar reacciones alérgicas, incluyendo anafilaxia. Los pacientes que se encuentran en riesgo de alergia a la protamina deben ser pretratados con corticosteroides y antihistamínicos.

Contraindicaciones

Las contraindicaciones del tratamiento anticoagulante no son habitualmente absolutas, y siempre debe evaluarse el riesgo del tratamiento en función del riesgo de la enfermedad que lo impone.

La existencia de lesiones digestivas susceptibles de sangrar: hernia hiatal, diverticulosis colónica y sobre todo úlcera duodenal, es un problema frecuente. La úlcera activa es una contraindicación formal del tratamiento, pero el antecedente de úlcera no representa una contraindicación.

La hipertensión arterial es una contraindicación clásica, pero se debe distinguir la hipertensión arterial grave, con valores de presión diastólica mayores de 130 mm Hg, donde el riesgo de hemorragia intracerebral es elevado, de la hipertensión sistólica trivial del anciano.

La insuficiencia hepática y la renal son contraindicaciones relativas, y deben ser consideradas para realizar el ajuste posológico.

El antecedente de accidente cerebrovascular reciente fue considerado como una contraindicación, por el riesgo potencial de transformar un infarto blanco en un infarto rojo, y por la gravedad de las complicaciones hemorrágicas cerebrales. En el momento actual, con el empleo de la tomografía computada de cráneo, es posible diferenciar morfológicamente y sin dificultad ambas patologías, y se pueden utilizar los anticoagulantes sin riesgo en aquellas circunstancias en que están indicados, tales como la embolia cerebral.

Las lesiones oculares graves, tales como la retinitis diabética y, en principio, la retinopatía hipertensiva, pueden representar una contraindicación, ya que exponen a complicaciones hemorrágicas susceptibles de dejar secuelas visuales graves.

La asociación de medicamentos, si bien no representa una contraindicación, debe inducir a una vigilancia más estricta, clínica y biológica del tratamiento.

La existencia de una lesión vascular disecante, en particular el aneurisma disecante de aorta, es una contraindicación formal al empleo de heparina.

Como ya se citó, el antecedente de una TIH es una contraindicación absoluta para su empleo.

HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR

Estructura química

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) se obtienen a partir del fraccionamiento de la heparina, habitualmente de origen porcina, por despolimerización controlada ya sea utilizando medios químicos (óxido nítrico, hidrólisis alcalina o clivaje peroxidativo) o técnicas enzimáticas (heparinasa).

Las HBPM tienen un peso molecular entre 2.000 y 8.000 daltons. Existen varios productos disponibles para el uso clínico. Las distintas HBPM difieren en su perfil farmacológico en términos de biodisponibilidad, *clearance* plasmático, y liberación del inhibidor de la vía del factor tisular; y en modelos experimentales tienen distintas propiedades antitrombóticas y hemorrágicas. Ello hace que no se puedan generalizar recomendaciones para el empleo de las mismas, más aún cuando además de los productos originales, se cuenta con diversos derivados genéricos.

Existen varias preparaciones de HBPM disponibles en el mercado. En nuestro país, los productos más utilizados son la nadroparina cálcica (Fraxiparina®) y la enoxaparina sódica (Clexane®). La mayoría de las mismas han sido aprobadas para la profilaxis postquirúrgica de la trombosis venosa profunda y del tromboembolismo pulmonar. También se utilizan para la profilaxis de la trombosis en indicaciones médicas, y a partir de los últimos años se ha aceptado ampliamente su empleo terapéutico en la trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar instalados.

Comparadas con la heparina no fraccionada, las HBPM presentan las siguientes características:

1. Reducida capacidad para catalizar la inactivación de la trombina debido a que los pequeños fragmentos no pueden unirse a la trombina, pero retienen su capacidad de inactivar al factor Xa. Las HBPM comerciales tienen una relación anti-factor Xa/anti-IIa entre 2:1 y 4:1, dependiendo de su distribución de peso molecular;
2. Reducción de la unión no específica a las proteínas plasmáticas, con la correspondiente mejoría en la predictibilidad de sus relaciones dosis/respuestas;
3. Reducida unión a los macrófagos y células endoteliales, con el aumento asociado en la vida media plasmática;
4. Reducida unión a las plaquetas y al PF4, lo que puede explicar la menor incidencia de trombocitopenia;
5. Posiblemente reducida unión a los osteoblastos, lo que resulta en menor activación de los osteoclastos y una reducción de la pérdida ósea.

De todas estas ventajas potenciales, sólo las propiedades farmacocinéticas superiores son de clara importancia clínica.

Mecanismo de acción

Las HBPM, así como la heparina no fraccionada, ejercen su efecto anticoagulante principalmente a través de su

afinidad con la antitrombina y el Cofactor de heparina II. La antitrombina inhibe a los factores de coagulación activados, incluyendo la trombina, Xa, IXa, XIa, y XIIa, pero específicamente la inhibición de la trombina y del factor Xa es la responsable de su efecto anticoagulante. Tanto las HBPM como la heparina no fraccionada aumentan en más de 1.000 veces la velocidad de formación de complejos entre trombina y antitrombina, así como entre el factor Xa y la antitrombina. La actividad específica de estos agentes en los ensayos de anticoagulación varía entre 35 y 45 anti-IIA U/mg, mientras que la actividad específica en términos de anti Xa unidades está establecido entre 80 y 120 anti Xa U/mg.

Se ha demostrado que la inhibición del factor Xa por la antitrombina aumenta en una forma dosis dependiente en presencia de cadenas pequeñas de heparina de 8 a 16 unidades de monosacáridos, mientras que la inhibición de la trombina por la antitrombina no es catalizada por moléculas de heparina conteniendo menos de 18 unidades de monosacáridos, debido a que no se puede formar el complejo terciario necesario para inhibir a la trombina (Fig. 128/3). Por lo tanto, con la disminución del peso molecular, la influencia sobre el aPTT disminuye significativamente, mientras que la actividad anti-Xa continúa elevada. La pequeña fracción de la molécula de heparina que interactúa con la antitrombina es un pentasacárido de alrededor de 1.700 daltons, el cual exhibe solamente actividad anti-Xa. Se ha observado una correlación positiva entre la actividad anti-Xa en vivo y la acción antitrombótica, en dependencia del peso molecular de las fracciones de heparina utilizadas. En contraste, se ha demostrado una falta de actividad antitrombótica con fracciones ultralivianas de heparina, de menos de 3.000 daltons, aunque se puede determinar una alta actividad anti-Xa en plasma. Esto indica que las HBPM no sólo actúan por inhibición del factor Xa.

Los intentos iniciales destinados a estandarizar las HBPM en base a sus acciones biológicas tales como la potencia anti-Xa, han fracasado. La designación de la potencia en base a la actividad anti-Xa representa solamente una de varias propiedades de estos agentes. Muchas de las acciones farmacológicas de las HBPM están basadas en acciones distintas de su efecto anti-Xa. Estas incluyen la liberación del TFPI, del t-PA, la inhibición de la liberación de moléculas de adhesión, la disminución en el factor von Willebrand circulante y en la modulación del flujo sanguíneo. Debido a que las HBPM son drogas policomponentes con múltiples sitios de acción, estos agentes son capaces de controlar la trombogénesis en varios sitios blanco.

Metabolismo

Luego de la inyección subcutánea de HBPM, se alcanzan niveles plasmáticos máximos dentro de las dos a tres horas. En comparación con la heparina no fraccionada, la vida media de las HBPM es de alrededor de cuatro horas, el doble de la de aquella. En adición, la biodisponibilidad de las HBPM es de alrededor del 90%, mientras que la de la heparina no fraccionada es de alrededor del 20%. El pico de actividad anti-factor Xa se produce tres a cinco horas luego de la inyección subcutánea, con una relación dosis respuesta más predecible. También la vida media de eliminación de las HBPM es más larga (tres a seis horas luego de la inyección subcutánea) y no es dosis dependiente como es la vida media de la heparina no

fraccionada. Estas mejores propiedades farmacocinéticas de las HBPM administradas por vía subcutánea permiten que la utilización profiláctica de las mismas se pueda realizar con una sola inyección subcutánea por día. Se debe tener en cuenta, sin embargo, que las HBPM producidas por distintos métodos deben ser consideradas como compuestos farmacológicos individuales, y por lo tanto se deben establecer las características farmacocinéticas para cada una de ellas.

Las HBPM no cruzan la placenta y no son detectadas en la leche de las mujeres que se encuentran amamantando.

Las HBPM son eliminadas principalmente por vía renal, y su vida media biológica aumenta en pacientes con insuficiencia renal. No se dispone de recomendaciones respecto al ajuste de dosis en estos casos, por lo que se aconseja monitorizar la actividad antifactor Xa, y realizar ajustes apropiados de dosis en función de ello.

Empleo clínico

Durante los últimos años fueron investigados los efectos antitrombóticos de diferentes fracciones de HBPM comparados con placebo o heparina no fraccionada en numerosos ensayos clínicos.

La mayor parte de los estudios estuvieron destinados a establecer la utilidad de estas drogas en la profilaxis de la trombosis venosa profunda y del tromboembolismo pulmonar en distintas situaciones clínicas y quirúrgicas. Dos grandes estudios examinaron los beneficios de las HBPM en la prevención de la TVP y del TEP en pacientes médicos con patología aguda (estudios MEDENOX y ARTEMIX). Por su parte, tres ensayos clínicos evaluaron las HBPM en comparación con la heparina no fraccionada (PRIME, PRINCE y Hilborm y col.). Utilizando la incidencia de trombosis venosa profunda como criterio de eficacia en la mayoría de los estudios, las HBPM se demostraron superiores al placebo y equipotenciales cuando se compararon con la heparina no fraccionada en pacientes sometidos a cirugía general, y se demostraron superiores en pacientes ortopédicos, en particular en aquellos sometidos a reemplazo de cadera o de rodilla, y en los politraumatizados. Dos metaanálisis confirmaron la superioridad de las HBPM en los pacientes de alto riesgo. En nuevos estudios utilizando como punto de eficacia la incidencia de tromboembolismo pulmonar o muerte, las HBPM también presentaron una tendencia a una mayor eficacia.

Las HBPM también han sido evaluadas en pacientes médicos, incluyendo pacientes con ACV isquémicos y pacientes mayores de 65 años con alto riesgo de trombosis venosa profunda. Los hallazgos indican que las HBPM producen una reducción relativa del riesgo entre el 60 y el 90% cuando se comparan con placebo, y también parecen ser más efectivas que las dosis bajas de heparina no fraccionada. En el metaanálisis reciente de Wein y col., tanto las heparinas no fraccionadas como las HBPM redujeron el riesgo de tromboembolismo en pacientes médicos hospitalizados, pero ningún agente redujo la mortalidad. Cuando se compararon en forma directa, las HBPM fueron más efectivas para prevenir la trombosis venosa profunda.

Los pacientes con trombosis venosa profunda establecida de los miembros inferiores se encuentran en alto riesgo de desarrollo de embolismo pulmonar y síndrome postflebitico. Varios estudios clínicos han probado que el

tratamiento con HBPM administradas en forma subcutánea es tan seguro y posiblemente más eficaz que los regímenes de administración intravenosa de heparina no fraccionada. También se ha aconsejado el empleo de las HBPM en pacientes con tromboembolismo pulmonar sin deterioro hemodinámico.

La combinación de heparina y aspirina es el tratamiento antitrombótico de elección en pacientes con síndromes isquémicos agudos sin elevación del segmento ST (IMSEST). Cinco ensayos randomizados compararon la heparina no fraccionada con placebo y dos ensayos compararon las HBPM (dalteparina, nadroparina) con placebo en el IMSEST. En estos ensayos, la heparina no fraccionada se asoció con una reducción del 34% en la incidencia de muerte o infarto de miocardio, y las HBPM se asociaron con una reducción del 61% en la muerte o infarto. Cinco ensayos randomizados en esta misma población compararon directamente las HBPM (dalteparina, enoxaparina o nadroparina) con heparina no fraccionada. Tomados en conjunto, las HBPM se asociaron con una reducción no significativa del 1,1% y relativa del 11% en el riesgo de muerte e infarto de miocardio a los 30 días en comparación con la heparina no fraccionada. Un reciente metaanálisis (Petersen y col.) de seis ensayos de enoxaparina versus heparina no fraccionada comprobó que la enoxaparina es superior en la reducción de la muerte o infarto de miocardio a 30 días cuando se administra tempranamente en el síndrome coronario agudo, no demostrándose diferencias según los subgrupos de edades.

Eikelboom y col., realizaron un metaanálisis de los ensayos destinados a evaluar el rol de la heparina no fraccionada y de las HBPM como adyuvantes de la trombolisis en pacientes tratados con aspirina con IAM con elevación del ST. Comprobaron que la heparina no fraccionada no previene el reinfarto o la muerte, pero las HBPM administradas por cuatro a ocho días en comparación con placebo reducen el reinfarto en aproximadamente un cuarto y la muerte en un 10% y cuando se comparan directamente con la heparina no fraccionada reducen el reinfarto a la mitad. Estos datos sugieren que las HBPM serían las drogas antitrombóticas preferidas en este contexto.

Los estudios siguientes se realizaron en el contexto de una aproximación más agresiva hacia la revascularización precoz y el empleo más frecuente de clopidogrel y antagonistas de las glicoproteínas IIb/IIIa. Los ensayos más recientes A to Z (*Aggrastat to Zocor*) y *SYNERGY (Superior Yield of the New Strategy of Enoxaparina, Revascularization and Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors)* demostraron una tendencia estadísticamente no significativa hacia una mayor reducción en la muerte y el infarto de miocardio con la enoxaparina, asociado a un sangrado más excesivo. Las diferencias de los hallazgos en los distintos estudios han generado dudas respecto a la utilidad y beneficio entre ambas terapéuticas antitrombóticas, aunque la tendencia actual es a utilizar las HBPM, con reducción de dosis en poblaciones especiales, particularmente ancianos.

En adición a los usos aprobados, estas drogas están siendo utilizadas para otras indicaciones. Las HBPM se encuentran en evaluación para el manejo de la fibrilación auricular, ACV isquémico y trombótico, trasplante de órganos, enfermedad inflamatoria intestinal, cáncer y sepsis, y para el uso como antitrombótico en intervenciones percutáneas y procedimientos quirúrgicos. Las HBPM son seguras en el embarazo, ya que no cruzan la barrera placentaria.

Vías de administración y dosis

Debido a que el perfil farmacológico para cada una de estas drogas es diferente y algunos de los estudios han demostrado diferencias en la performance clínica, es probable que la dosis óptima de cada agente pueda ser significativamente diferente de la de los otros y pueda requerir una dosificación individual. Por lo tanto, es importante considerar a cada uno de estos productos como una droga diferente y elegir cual de las distintas HBPM es la recomendable para una indicación específica.

Para la profilaxis de la trombosis venosa profunda, las HBPM se administran por vía subcutánea una o dos veces por día, en una dosis fija sin ajuste en función del peso, excepto en situaciones particulares como la prevención en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de cadera o de rodilla, o en pacientes de alto riesgo. En todos estos casos no es necesario realizar monitoreo de coagulación.

El empleo profiláctico de HBPM en pacientes con insuficiencia renal requiere una consideración separada. Aunque se ha observado un aumento de la actividad anti-factor Xa en pacientes con insuficiencia renal que reciben múltiples dosis de enoxaparina (ej. 40 mg/día), el pico medio de valor anti-factor Xa sólo fue de 0,6 UI/ml y el valle fue menor de 0,2 UI/ml. Si se elige la enoxaparina para la trombopprofilaxis en pacientes con insuficiencia renal, la dosis de 40 mg/día parece ser preferible a la de 30 mg dos veces por día.

Para el tratamiento de la trombosis venosa instalada y del tromboembolismo pulmonar, las HBPM pueden ser administradas por inyección subcutánea una o dos veces por día, comenzando en el momento del diagnóstico. La mayoría de las HBPM disponibles son igualmente efectivas cuando se administran una vez por día en comparación con la administración cada 12 horas. Los esquemas de dosis aprobados para las HBPM en EE.UU. son: tinzaparin 175 Xa μ /kg una vez por día, dalteparina 200 Xa μ /kg una vez por día, y enoxaparina 1 mg/kg dos veces por día.

Se debe realizar un recuento plaquetario antes del comienzo de la terapéutica y luego cada dos días mientras se administra la HBPM. La terapéutica con anticoagulantes orales puede iniciarse en el día 1, y la HBPM debe continuarse por cinco días o hasta que el INR se encuentre en rango terapéutico (2,0 a 3,0) por dos días consecutivos.

Control del efecto antitrombótico

Habitualmente las heparinas de bajo peso molecular se administran en dosis fijas para la trombopprofilaxis, o en dosis ajustadas por peso corporal total para obtener efectos terapéuticos. En pacientes con insuficiencia renal y en obesos severos, se sugiere un monitoreo de la acción farmacológica de la droga. El test actualmente recomendable es el monitoreo de la actividad anti-factor Xa por método cromogénico.

Luego de la administración de una dosis ajustada por peso de HBPM por vía subcutánea, la actividad anti-factor Xa alcanza su pico aproximadamente cuatro horas después, y este es el momento en el que se recomienda realizar el control. Se debe tener en cuenta que el valor obtenido varía con las distintas preparaciones de HBPM debido a las variaciones en la farmacocinética. Un rango terapéutico conservador para el efecto pico con dos dosis de enoxaparina o nadroparina se encontraría entre 0,6 y 1,0 UI/ml para pacientes tra-

tados por tromboembolismo venoso. Se deben evitar niveles superiores a 1,0 UI/ml para disminuir el riesgo de hemorragia.

Efectos adversos

Se ha comprobado que las HBPM tienen menos complicaciones graves tales como sangrado, osteoporosis y plaquetopenia inducida por heparina que la heparina no fraccionada. Se ha acumulado una evidencia adecuada en el sentido de que estas complicaciones son menos serias y menos frecuentes con el empleo de HBPM. Un informe de la FDA alerta sobre el empleo de enoxaparina en pacientes con válvulas cardíacas protésicas, en los cuales se han reportado casos de trombosis valvulares, en particular en mujeres que recibieron la droga durante el embarazo.

Estas drogas no cruzan la placenta, y en pequeñas series de casos se han demostrado seguras y efectivas en el embarazo. Un informe reciente, sin embargo, reconoce la existencia de problemas potenciales en el embarazo con el empleo de HBPM, habiéndose descrito anomalías congénitas en infantes nacidos de mujeres que recibieron enoxaparina durante el embarazo, incluyendo anomalías cerebrales, de los miembros, hipospadias, malformaciones vasculares periféricas y defectos cardíacos.

Se han descrito más de 80 casos de formación de hematomas epidurales o espinales en pacientes sometidos a anestesia espinal o epidural o punción lumbar durante el tratamiento con heparinas de bajo peso molecular. En este sentido, se deben observar las recomendaciones de cada producto sobre el tiempo de administración de la droga en relación al momento de realización de la colocación o retiro del catéter.

Debido a su menor tamaño molecular, las HBPM tienen una menor capacidad de unirse a los epítopes PF4 plaquetarios, alterar su configuración y producir la generación de anticuerpos productores de trombocitopenia inducida por heparina (TIH). Las HBPM también se unen menos a otras proteínas de unión a heparina, reduciendo la posibilidad de formación de un complejo inmunogénico con HBPM. Levine y col., evaluando 10 estudios, comprobaron que la incidencia de TIH en pacientes tratados previamente con heparina que desarrollan nuevas trombosis venosas es de 12,4% en pacientes que reciben heparina no fraccionada contra 0,7% en pacientes que reciben HBPM. Sin embargo, estas drogas tienen reacción cruzada con la heparina no fraccionada, y por tanto no pueden ser utilizadas como terapéutica alternativa en pacientes que desarrollan trombocitopenia inducida por heparina.

Si se requiere revertir el efecto anticoagulante de las HBPM, se debe administrar sulfato de protamina. Este último puede neutralizar la actividad anti IIa de las HBPM rápida y completamente; sin embargo, la actividad anti Xa de las mismas sólo es neutralizada parcialmente en un 40 a 70%. No existen estudios en humanos que permitan certificar el efecto beneficioso de la protamina en el tratamiento del sangrado relacionado con el uso de HBPM. A pesar de ello, en las situaciones clínicas en las cuales se deben revertir los efectos antitrombóticos de las HBPM, se recomienda el siguiente esquema terapéutico: si la HBPM fue administrada dentro de las ocho horas, se debe administrar protamina en una dosis de 1 mg por cada 100 unidades anti-factor Xa de HBPM (1 mg de enoxaparina equivale a 100 unidades anti-factor

Xa). Se debe administrar una segunda dosis de 0,5 mg de protamina por cada 100 unidades de anti-factor Xa si el sangrado continúa. Si la heparina fue inyectada más de ocho horas antes del evento que requiere neutralización, la dosis de protamina debe ser menor.

PENTASACÁRIDO SINTÉTICO DE HEPARINA

FONDAPARINUX

El pentasacárido sintético de la heparina Fondaparinux (Arixtra®) es el primero de una nueva clase de agentes antitrombóticos. Al igual que el pentasacárido de la heparina investigado originalmente, este inhibidor selectivo sintético del factor Xa (FXa) simula el sitio de la heparina que se une a la antitrombina. Debido a su estructura muy corta para actuar como puente entre la antitrombina y la trombina, el Fondaparinux no tiene actividad antitrombina.

El Fondaparinux forma uniones covalentes transitorias con la antitrombina y cataliza un cambio conformacional que expone un residuo arginina, que se une con el factor Xa. La exposición de este sitio de unión potencia la actividad inhibitoria de la antitrombina en más de 300 veces. Luego de la unión de la antitrombina al factor Xa, el Fondaparinux es liberado y puede subsecuentemente catalizar más actividad de la antitrombina. La generación y actividad del Factor VIIa *in vitro* es inhibida de una manera tiempo y dosis dependiente por el Fondaparinux en presencia de antitrombina. El Fondaparinux no inactiva a la trombina (Factor II activado). *In vitro*, el Fondaparinux no inhibe la agregación plaquetaria y por lo tanto, no ejerce efecto anticoagulante a través de este mecanismo. Tampoco se une en forma significativa al factor plaquetario 4 en el plasma de pacientes con trombocitopenia inducida por heparina, y por lo tanto, es improbable que provoque esta complicación.

El Fondaparinux tiene varias ventajas potenciales importantes sobre otros productos antitrombóticos, que incluyen: es sintético; no tiene contaminantes virales ni otros productos animales; tiene una estructura molecular bien definida, pura y homogénea; tiene una vida media relativamente larga; tiene una biodisponibilidad superior; tiene un efecto predecible en función de dosis; no interactúa con el PF4; y no presenta reacción cruzada con los anticuerpos de la heparina.

La actividad anti-Xa de las HBPM varía entre 140 y 160 U/mg, en contraste con la actividad específica del pentasacárido, que es de aproximadamente 650 U/mg. La actividad anti-IIa de las HBPM varía entre 59 a 26 U/mg, pero el pentasacárido no tiene ninguna actividad anti-IIa. Aunque depende de la antitrombina para inhibir al FXa y por ende la generación de trombina, el Fondaparinux es distinto de la heparina y de las HBPM, y tiene un perfil terapéutico único, aparentemente basado en su acción selectiva sobre el FXa. La unión reversible del Fondaparinux a la antitrombina resulta en un aumento en 300 veces en la magnitud de inhibición del factor Xa. Se caracteriza por una biodisponibilidad completa cuando se administra por vía subcutánea, rápido comienzo de acción, ausencia de metabolismo, y excreción renal. Consecuentemente, se deben realizar ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal, y no debe ser utilizado en aquellos con un *clearance* de creatinina menor de 30 mL/min. En base a su vida media de 14 a 20 horas, y su farmacocinética

ca predecible en estudios en voluntarios sanos, una sola dosis diaria es suficiente, no requiriendo monitoreo para su uso clínico. Los niveles plasmáticos sólo pueden ser determinados por ensayos de factor anti-Xa. No existe un antídoto establecido para este agente. Si se produce un sangrado no controlable con Fondaparinux, se debe utilizar una sustancia procoagulante tal como el factor VIIa recombinante.

El Fondaparinux es un oligosacárido de bajo peso molecular que puede cruzar la placenta y la barrera hematoencefálica. Por ello, su empleo en la mujer embarazada y en los pacientes con compromiso de la barrera hematoencefálica es cuestionado. El uso prolongado de este agente puede producir acumulación de la droga con complicaciones hemorrágicas.

La FDA ha aprobado el Fondaparinux para la profilaxis del tromboembolismo venoso luego de la cirugía ortopédica. Se realizaron dos estudios en fase III en paciente sometidos a cirugía electiva de cadera. En el estudio EPHE-SUS, el Fondaparinux redujo en forma significativa la incidencia de tromboembolismo venoso en el día 11, en comparación con la enoxaparina, con una reducción relativa del riesgo del 55,9%. En el ensayo PENTATHLON, la incidencia de tromboembolismo venoso también fue reducida en comparación con la enoxaparina. Se realizó un tercer ensayo (PENTAMAKS) en pacientes sometidos a reemplazo electivo de rodilla, un tipo de cirugía particularmente refractario a la anticoagulación profiláctica. La incidencia de tromboembolismo venoso fue reducida en forma significativa del 27,8% con enoxaparina al 12,5% con Fondaparinux, una reducción relativa del riesgo del 55,2%. Su perfil farmacocinético hace que esta droga sea óptima para la profilaxis de la trombosis prolongada en domicilio, pero se requieren nuevos estudios para establecer la seguridad en forma crónica.

El Fondaparinux también ha sido evaluado para la trombopprofilaxis en pacientes médicos y de cirugía general. En estudios comparativos con heparinas de bajo peso molecular, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas. En el subgrupo de pacientes con cáncer, el Fondaparinux redujo la incidencia de fenómenos tromboembólicos de 7,7 a 4,6%.

En el ensayo MATISSE Investigators se evaluó el Fondaparinux en pacientes con tromboembolismo pulmonar, en forma comparativa con heparina no fraccionada. Se incluyeron más de 1.000 pacientes en cada grupo. En otro estudio el mismo grupo (Buller H., y col.) evaluó el Fondaparinux contra HBPM para el tratamiento inicial de la TVP. Los pacientes asignados a Fondaparinux recibieron una inyección única de la droga por vía subcutánea de 5,0 mg, si el peso corporal era de menos de 50 kg, 7,5 mg si el peso corporal era de 50 a 100 kg, y de 10,0 mg si el peso superaba los 100 kg. La eficiencia y la incidencia de efectos adversos fueron similares para las dos terapéuticas. Resultados similares se obtuvieron en el estudio Rembrandt. En base a los estudios precedentes, debido a su simplicidad, la dosis única subcutánea de Fondaparinux sin necesidad de controles de anticoagulación podría reemplazar a la administración de heparina no fraccionada en la mayoría de los pacientes con trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. La incidencia de eventos adversos de sangrado fue similar con Fondaparinux, HBPM y heparina no fraccionada en los ensayos MATISSE y Rembrandt.

El Fondaparinux fue aprobado en Europa y en EE.UU.

para el tratamiento de la trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar cuando se administra en conjunción con warfarina. También fue aprobado en EE.UU. y Europa para la prevención del tromboembolismo venoso luego de la cirugía ortopédica mayor y, en Europa, para la prevención del tromboembolismo en pacientes médicos que se encuentran en alto riesgo. Recientemente fue aprobado en EE.UU. y Europa para el uso en pacientes sometidos a cirugía abdominal que se encuentran en riesgo de complicaciones tromboembólicas.

Un efecto inesperado en los ensayos clínicos con pentasacárido es la elevada prevalencia de trombocitopenia inducida por heparina tipo II (TIH II). En estos estudios, una TIH II moderada se encontró en el 2,9% de los pacientes, mientras que la incidencia de TIH II asociada con eventos trombóticos alcanzó al 0,9%. Este efecto probablemente represente una acción indirecta de este agente. También es llamativo que los pacientes tratados con una dosis relativamente baja de pentasacárido (2,5 mg) exhibían una incidencia relativamente alta de sangrado. Una explicación posible de este efecto es la elevada afinidad de la droga con la antitrombina que está unida al endotelio vascular.

El Fondaparinux se provee en jeringas prellenadas conteniendo 2,5, 5,0 y 7,5 mg de la droga en una solución de inyección. Para la prevención de los eventos trombóticos venosos, la dosis indicada es de 2,5 mg. En pacientes con trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar sintomáticos, la dosis recomendada de Fondaparinux subcutáneo es de 5,0 mg/día en pacientes de menos de 50 kg de peso, 7,5 mg en pacientes entre 50 y 100 kg, y 10 mg/día en pacientes de más de 100 kg. El tratamiento se debe continuar por al menos cinco días y hasta que la terapéutica con warfarina alcance rango terapéutico. El Fondaparinux es eliminado por vía renal y no debe ser administrado en pacientes con $\text{ClCr} < 30 \text{ mL/min}$.

En el lado arterial, el Fondaparinux ha sido evaluado para el tratamiento de los síndromes coronarios agudos. En base a los resultados de dos estudios de fase II, se encuentran en vías de realización o concluidos varios estudios en síndromes coronarios.

IDRAPARINUX

El idraparinux es un derivado altamente sulfatado del Fondaparinux, que se une a la antitrombina con tan alta afinidad que su vida media plasmática de 130 horas es similar a la de la antitrombina. Debido a esta larga vida media, el idraparinux puede ser administrado por vía subcutánea en una sola dosis semanal. En un ensayo de fase II, la terapéutica con idraparinux fue comparada con warfarina en 659 pacientes con trombosis venosa proximal. Luego de cinco a siete días de tratamiento inicial con enoxaparina, los pacientes fueron randomizados para recibir una sola dosis subcutánea de idraparinux (2,5, 5,0, 7,5 o 10 mg) o warfarina por 12 semanas. El punto final primario, los cambios en el estudio ultrasónico de miembros inferiores y en el centellograma pulmonar, fueron similares en todos los grupos de idraparinux y no difirieron de los del grupo warfarina. No existió una clara relación dosis respuesta para el sangrado en pacientes que recibieron idraparinux, con una frecuencia inaceptablemente elevada para aquellos que recibieron la dosis de 10 mg. Los pacientes que recibieron la dosis más baja de idraparinux tuvieron menos sangrado que aquellos que recibieron warfarina. En base a estos resultados, se está

llevando a cabo un ensayo en fase III de idraparinux con una sola dosis semanal de 2,5 mg.

ANTICOAGULANTES ORALES

Estructura química

Existen dos grandes grupos de anticoagulantes orales, los derivados de la 4-hidroxycumarina y los derivados de la 1,3-indandiona. El primer compuesto, descubierto por Campbell y Link, fue la bishidroxycumarina. Esta droga presenta algunos inconvenientes, tales como la larga duración de su acción y su absorción irregular, que impiden un adecuado control, por lo que se han sintetizado otros productos, entre los cuales los más utilizados son la warfarina (Coumadin®) y el acenocumarol (Sintron®).

Mecanismo de acción

Los anticoagulantes orales producen su efecto anticoagulante a través de la interferencia con la interconversión cíclica entre la vitamina K y su derivado 2,3 epóxido o vitamina K epóxido. La vitamina K es un cofactor para la carboxilación postraslacional de los residuos de glutamato a γ -carboxiglutamato (Gla) en las regiones N-terminales de las proteínas dependientes de vitamina K. El proceso de γ -carboxilación permite que las proteínas de la coagulación experimenten un cambio conformacional en presencia de iones calcio. Este cambio es necesario para que las proteínas vitamina K dependientes se unan a sus cofactores en las superficies de fosfolípidos y para su actividad biológica.

La carboxilación de los factores de coagulación vitamina K dependientes es catalizada por una carboxilasa que requiere de la forma reducida de la vitamina K (vitamina KH_2), oxígeno molecular y dióxido de carbono. Durante esta reacción, la vitamina KH_2 es oxidada a vitamina K epóxido, la cual es reciclada a vitamina K por una epóxido reductasa, la que a su vez es reducida a vitamina KH_2 por una vitamina K reductasa.

Los antagonistas de la vitamina K ejercen su efecto anticoagulante inhibiendo a la vitamina K epóxido reductasa, y posiblemente a la vitamina K reductasa. Este proceso conduce a la depleción de la vitamina KH_2 y limita la γ -carboxilación de las proteínas de coagulación vitamina K-dependientes, que incluyen la protrombina, factor VII, factor IX, y factor X, además de los factores anticoagulantes proteínas S y C.

Inhibiendo la conversión cíclica de la vitamina K, los anticoagulantes orales determinan la producción y secreción hepática de proteínas parcialmente carboxiladas y decarboxiladas. La reducción del número normal de residuos Gla de 13 a 9 en la molécula de protrombina resulta en una reducción de un 30% en su capacidad coagulante, mientras que una reducción mayor se asocia con una pérdida de más del 95% de la actividad coagulante. La velocidad de decremento de la actividad de los factores depende de sus vidas medias. El factor VII tiene la vida media más corta (aproximadamente cinco a seis horas). Las otras proteínas K dependientes (IX, X y protrombina) tienen vidas medias variables entre 24 y 48 horas. La proteína C tiene una vida media similar a la del factor VII, por lo que su depleción inicial en el curso del tratamiento puede dar lugar a un período precoz de hipercoagulabilidad.

Los efectos anticoagulantes de la warfarina pueden ser contrarrestados por dosis bajas de vitamina K1, debido a

que la forma oxidada de la vitamina puede ser reducida a través de una enzima reductasa resistente a la warfarina, que opera cuando existen altas concentraciones tisulares de la vitamina. Por esta razón, los pacientes desarrollan resistencia a la warfarina por más de una semana si reciben dosis elevadas de vitamina K1.

El efecto antitrombótico de los anticoagulantes orales se ha atribuido a su efecto anticoagulante, que a su vez es mediado por la reducción de los cuatro factores de coagulación dependientes de vitamina K. Recientemente, sin embargo, se ha sugerido que los efectos anticoagulantes y antitrombóticos pueden ser disociados, y que la reducción de la protrombina y posiblemente del factor X es más importante que la reducción de los factores VII y IX para el efecto antitrombótico.

Metabolismo

Los anticoagulantes orales son rápidamente absorbidos del tracto gastrointestinal y alcanzan sus concentraciones máximas en sangre en 90 minutos. La warfarina tiene una vida media de 36 a 42 horas; circula unida a las proteínas plasmáticas y se acumula rápidamente en el hígado donde los dos isómeros son transformados metabólicamente por distintas vías.

La relación entre la dosis de anticoagulantes orales y la respuesta es modificada por factores genéticos y ambientales que pueden influenciar la absorción, la farmacocinética y la farmacodinámica de la droga utilizada.

Varios factores genéticos influyen en la relación dosis respuesta de los anticoagulantes orales: 1) Existe una mutación común en el gen que codifica el citocromo P450 2C9 hepático, que es responsable del metabolismo oxidativa del isómero S de la warfarina. Esta mutación es responsable de los menores requerimientos de warfarina observados en individuos con polimorfismo para esta estructura genética; 2) Existe una resistencia hereditaria a la warfarina, atribuible a una alteración de la afinidad del receptor de warfarina, que resulta en un aumento de los niveles plasmáticos requeridos de la droga para lograr acción terapéutica; 3) Una mutación en el factor IX pro péptido causa una reducción selectiva en el factor IX durante el tratamiento sin excesiva prolongación del tiempo de protrombina. Estos factores genéticos pueden alterar la relación dosis respuesta de los anticoagulantes orales, aumentando el riesgo de efectos colaterales. Factores externos también pueden contribuir a la variabilidad de la respuesta, incluyendo variaciones en los resultados de los tests de laboratorio, mala *compliance* del paciente y mala comunicación entre el paciente y el médico.

Una serie de drogas pueden influenciar la farmacocinética de los anticoagulantes orales, ya sea reduciendo su absorción desde el intestino como alterando su *clearance* metabólico. Por su parte, la farmacodinamia de la droga también puede ser afectada por múltiples factores que pueden influenciar sus efectos anticoagulantes. Se han descrito casos de resistencia congénita a la droga. Los sujetos que reciben warfarina durante largos periodos de tiempo son sensibles a las fluctuaciones de los niveles de vitamina K en la dieta, la cual se obtiene predominantemente de la filoquinona de los vegetales. La disfunción hepática, así como los estados hipermetabólicos, pueden potenciar la respuesta a la warfarina.

La warfarina se metaboliza a nivel hepático. La detoxificación se lleva a cabo en la célula hepática y puede estar estimulada por ciertos medicamentos como los bar-

bitúricos. Una vez metabolizada por el hígado, se excreta con la bilis como compuesto inactivo. En el intestino sufre una desconjugación y es reabsorbida por la mucosa intestinal y excretada por el riñón. El acenocumarol no es metabolizado por el hígado y se elimina sin cambios con la orina.

Se debe tener presente que los anticoagulantes orales atraviesan la barrera placentaria y por lo tanto pueden influir sobre el feto. Puesto que solamente aparece en la leche materna una forma inactiva de la warfarina, es posible administrar esta droga sin riesgos en la mujer durante la lactancia.

Interacciones farmacológicas

Las formas más importantes de la vitamina K son las filoquinonas (vitamina K₁) y las menaquinonas (vitamina K₂). Las filoquinonas se encuentran en los vegetales de hoja, tales como la espinaca, coles y brócoli. La deficiencia de estos vegetales en la dieta puede causar una deficiencia de vitamina K, mientras que la ingesta de excesiva cantidad puede revertir los efectos de los anticoagulantes orales. Las menaquinonas se encuentran en varios alimentos tales como el yogur y las carnes. También son producidas por la flora bacteriana del colon y posiblemente del intestino delgado. Los factores que interfieren con la producción o absorción de estas menaquinonas, tales como los antibióticos de amplio espectro, pueden llevar a una deficiencia de vitamina K e interferir con el control de los anticoagulantes. La mayoría de los depósitos de vitamina K en el hígado son menaquinonas, y es probable que la mayor parte de los mismos se origine en la dieta más que en la flora intestinal.

El potencial de interacción de los anticoagulantes orales con otras drogas e incluso alimentos, resulta en cambios en sus efectos anticoagulantes. Es necesario tener en cuenta que la mayoría de los informes de interacciones de drogas hacen referencia a series pequeñas de casos, reportes de casos aislados, o extrapolación de datos *in vitro* o datos en animales. Estos hechos hacen difícil establecer la verdadera importancia del fenómeno en la práctica clínica. Wells y col., realizaron una extensa investigación bibliográfica destinada a establecer con el mayor grado de aproximación la evidencia existente respecto a las interacciones posibles. Establecieron al respecto cuatro

niveles de evidencia: 1: altamente probable; 2: probable; 3: posible; y 4: dudosa. A partir de allí surgen las conclusiones que se indican en la Tabla 128/7. La recomendación práctica para realizar en este sentido es que en los pacientes que reciben warfarina, cuando se inicia o se discontinúa una terapéutica farmacológica concomitante, se debe tener en cuenta la posibilidad de aparición de efectos adversos, por lo cual el monitoreo del estado de anticoagulación deberá ser intensificado.

Control del tratamiento

El método habitualmente utilizado para el control de la terapéutica anticoagulante oral es el tiempo de protrombina. La prolongación del tiempo de protrombina es consecuencia de la disminución de tres de las cuatro proteínas K dependientes de la coagulación (factores II, VII, y X). Estos productos son reducidos por la warfarina a una velocidad relacionada con sus respectivas vidas medias. Durante los primeros días de terapia, el tiempo de protrombina refleja la depresión del factor VII, cuya vida media es de aproximadamente seis horas. Subsecuentemente, el test se prolonga por la depresión asociada de los factores X y II.

Las tromboplastinas utilizadas para la realización del tiempo de protrombina varían considerablemente en su respuesta a los efectos de los anticoagulantes orales, dependiendo del tejido de origen y el método de preparación. Debido a la variable respuesta y a las diferentes maneras de informarlo, el resultado del tiempo de protrombina de un paciente tratado con anticoagulantes orales no es intercambiable entre distintos laboratorios.

La mayor variable analítica en el monitoreo del tratamiento anticoagulante es la selección del reactivo de tromboplastina. Los resultados discrepantes a partir del uso de diferentes tromboplastinas condujeron a esfuerzos para estandarizar el tiempo de protrombina, con lo cual se mejora la seguridad y eficacia del tratamiento. A través de los trabajos de Poller, la WHO reconoció una tromboplastina de referencia (British Comparative Thromboplastin/de origen en cerebro humano). Con la disponibilidad de una Tromboplastina de Referencia Internacional (IRT), se desarrolló el concepto de INR. Para obtener el INR, es necesario obtener una relación de tiempo de protrombina (TP del paciente en el numerador y una media

Tabla 128/7.- Interacciones de drogas y alimentos con warfarina por el nivel de evidencia de soporte y el tipo de interacción (Wells P., Holbrook A.: Ann Intern Med 121:676-1994)

Nivel de evidencia	Potenciación	Inhibición	Sin efectos
1	alcohol (con enfermedad hepática concomitante), amiodarona, cimetidina, clofibrate, cotrimoxazol, eritromicina, fluconazole, isoniacida, metronidazol, miconazol, omeprazol, fenilbutazona, piroxican, propafenona, propranolol, sulfinpirazona	barbitúricos, carbamacepina, clordiazepóxido, colestiramina, griseofulvina, nafcilina, rifampicina, sucralfato, alimentos con alto contenido en vitamina K	alcohol, antiácidos, atenolol, bumetanida, diflunisal, exonacina, famotidina, felodipina, ketorolac, metoprolol, naproxeno, nitrazepan, ranitidina
2	acetaminofen, esteroides anabólicos, aspirina, ciprofloxacina, destropropoxifeno, disulfiram, itraconazol, quinidina, fenitoina, sinvastatina, tamoxifeno, tetraciclina, vacuna de influenza	dicloxacilina	ibuprofeno, ketoconazol, ketoprofen
3	disopiramida, 5-fluorouracil, ifosfamida, lovastatin, metolazone, ácido nalidixico, norfloxacin, ofloxacin, salicilatos tópicos, sulindac	azatioprina, ciclosporina, tradozone	
4	cefamandole, cefazolin, heparina, indometacina		diltiazem, tabaco, vancomicina

de rango normal en el denominador) y tener un Índice de Sensibilidad Internacional (ISI) válido para la tromboplastina utilizada. El valor ISI refleja la respuesta de la tromboplastina utilizada. Cuanto menor sea el ISI, mayor será el grado de prolongación del tiempo de protrombina. Un ISI de 1,0 representa una tromboplastina que actúa similar a la IRT.

$$\text{INR} = \frac{(\text{TP del paciente})^{\text{ISI}}}{\text{TP media normal}}$$

La seguridad y eficacia de la terapéutica con anticoagulantes orales depende críticamente del mantenimiento del INR dentro de un rango terapéutico. El impacto del mantenimiento de un buen control de anticoagulación fue reconocido en un reanálisis de la prevención primaria en la fibrilación auricular. Los resultados mostraron que la mayoría de los eventos tromboembólicos y de sangrado se produjeron cuando el tiempo de protrombina se encontraba fuera del rango terapéutico designado, y tanto la eficacia como la seguridad de la anticoagulación se aumentaron manteniendo un buen control de laboratorio.

Si bien en la actualidad, en la mayoría de los laboratorios se informa el valor del tiempo de protrombina como INR, se han reconocido una serie de problemas con esta metodología, que se indican en la Tabla 128/8.

En los pacientes hospitalizados, el control del tiempo de protrombina se debe realizar en forma diaria luego de la segunda o tercera dosis, hasta que se obtenga el rango terapéutico y se mantenga por al menos dos días consecutivos. Luego se realizarán controles dos o tres veces por semana, luego menos frecuentemente, dependiendo de la estabilidad de los resultados del INR. Cuando la respuesta del INR es estable, la frecuencia de control puede ser reducida a un intervalo mensual. Si se requieren ajustes de dosis, el ciclo de controles más frecuentes debe ser repetido hasta obtener una nueva estabilidad.

Dosificación

Los determinantes más importantes para lograr la eficacia y seguridad terapéutica con el empleo de anticoagulantes orales son el empleo de una correcta intensidad de anticoagulación y el mantenimiento del paciente en el rango terapéutico.

La elección del producto y de la dosis dependerá del peso del paciente, de la edad, del estado general, de la función renal y hepática, de la ingesta de otros medicamentos, etc. Habitualmente se comienza con un comprimido por día, sin dosis de carga. El primer control de laboratorio se realiza 48 horas después de la ingesta de la primera

dosis. El control del tiempo de protrombina se realizará en forma diaria hasta que se logre el rango terapéutico, y se mantiene por al menos dos días consecutivos; luego se hace dos o tres veces por semana durante dos semanas; y luego, dependiendo de la estabilidad de los resultados, se puede espaciar a una vez por mes. Algunos pacientes que reciben warfarina son difíciles de manejar debido a que presentan fluctuaciones inesperadas en la respuesta a una dosis determinada. La gran variabilidad de acción de estos medicamentos entre un paciente y otro implica una posología individual. Ya se destacaron las distintas variables farmacocinéticas y farmacodinámicas que pueden influir sobre la dosificación, así como las posibles interacciones medicamentosas.

Cuando en un paciente se debe pasar de la administración de heparina a la de un anticoagulante oral, se acepta que debe recibir ambas drogas en forma conjunta por un período variable de dos a cuatro días, dado el retardo de acción de los anticoagulantes orales sobre la respuesta del tiempo de protrombina, a lo cual se debe agregar el posible efecto protrombótico inicial por la supresión de la síntesis de la proteína C.

Se ha comprobado que se requieren alrededor de cuatro días para que el INR retorne a lo normal cuando se suspende la terapéutica con warfarina en pacientes cuyo INR se encuentra entre 2,0 y 3,0.

Indicaciones

Los anticoagulantes orales han demostrado ser efectivos en la prevención primaria y secundaria del tromboembolismo venoso, en la prevención del embolismo sistémico en pacientes con válvulas cardíacas protésicas o con fibrilación auricular, en la prevención del infarto agudo de miocardio en pacientes con enfermedad arterial periférica, en la prevención del accidente cerebrovascular, infarto recurrente y muerte en pacientes con infarto agudo de miocardio, y en la prevención del infarto de miocardio en hombres con alto riesgo.

El rango terapéutico recomendado para la terapéutica con anticoagulantes orales varía con la patología. En la profilaxis de la trombosis venosa profunda en cirugías de alto riesgo, en el tratamiento de la trombosis venosa, en el tratamiento del embolismo pulmonar, en la prevención de embolismo sistémico en pacientes con válvulas protésicas tisulares, infarto de miocardio, enfermedad valvular o fibrilación auricular, el valor de INR recomendado es de 2,0 a 3,0. En pacientes con válvulas protésicas mecánicas con alto riesgo, el INR debe variar entre 2,5 y 3,5. En válvulas protésicas mecánicas bivalvas en posición aórtica, el valor debe oscilar entre 2,0 y 3,0. Para la prevención de la recurrencia del infarto de miocardio, se recomienda un INR de 2,5 a 3,5.

Tratamiento de pacientes con valores altos de INR

Diferentes aproximaciones empíricas han sido propuestas para tratar a los pacientes con niveles elevados de INR. Las recomendaciones de la 7ª ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy (2004) incluyen:

1. Si el INR está por encima del rango terapéutico pero por debajo de 5,0, y el paciente no está sangrando, ni requiere una rápida reversión por razones de intervención quirúrgica, la dosis se debe reducir o la próxima dosis se debe omitir, y la terapéutica será reinstalada a una dosis menor cuando el INR se encuentre en rango terapéutico. Si el INR se encuentra solo levemente por encima del rango,

Tabla 128/8.- Problemas potenciales con el INR.

1. Falta de precisión del INR cuando se utiliza en el inicio de la terapéutica anticoagulante, y para la evaluación de una coagulopatía en pacientes con enfermedad hepática.
2. Relación entre la precisión de la determinación del INR y el ISI del reactivo.
3. Efecto de la instrumentación en los valores ISI.
4. Falta de precisión de los valores del ISI provistos por los fabricantes.
5. Cálculo incorrecto del INR resultante del empleo de plasma control inapropiado.
6. Problemas con la concentración de citrato e interferencia con el anticoagulante lúpico en tromboplastinas con valores de ISI bajos.

se aconseja no reducir la dosis.

2. Si el INR está por encima de 5,0 pero por debajo de 9,0 y el paciente no está sangrando, se puede elegir entre dos opciones. Si el paciente no tiene otros factores de riesgo de sangrado, se deben omitir las próximas una o dos dosis y el INR controlado más frecuentemente, siendo reinstituída la terapéutica con warfarina a dosis más bajas cuando el INR se encuentre en rango terapéutico. En forma alternativa, la próxima dosis del anticoagulante debe ser omitida y se debe administrar vitamina K1 en dosis de 1 a 2,5 mg por vía oral. Esta segunda opción es preferible si el paciente se encuentra en riesgo de sangrado.
3. Si se requiere una reversión más rápida porque el paciente debe ser sometido a una cirugía de urgencia o a una extracción dentaria, la vitamina K1 puede administrarse en dosis de 2 a 4 mg por vía intravenosa, con la expectativa de que el INR se normalice en 24 horas. Si el INR permanece alto a las 24 horas, se puede administrar una dosis adicional de 1 a 2 mg de vitamina K1.
4. Si el INR está por encima de 9,0 y el paciente no está sangrando, se debe administrar una dosis de vitamina K1 de 5 a 10 mg, por vía oral, con la expectativa que el INR se reduzca sustancialmente en 24 a 48 horas. Se deben realizar controles más frecuentes y se debe utilizar vitamina K1 adicional si es necesario. Se reasumirá la terapéutica con una dosis más bajas hasta alcanzar niveles terapéuticos.
5. En pacientes con sangrado intenso e INR elevado, se recomienda suspender la terapéutica anticoagulante y administrar vitamina K1 (10 mg) por infusión intravenosa lenta suplementada con plasma fresco, complejo protrombínico o factor VIIa recombinante, dependiendo de la urgencia de la situación. La administración de vitamina K1 se puede repetir cada 12 horas.
6. En pacientes con sangrado que compromete la vida e INR elevado, se debe suspender la terapéutica anticoagulante y administrar complejo protrombínico o factor VIIa recombinante suplementado con vitamina K1, 10 mg por infusión IV lenta.

Una situación particular se presenta en pacientes que se encuentran recibiendo anticoagulantes orales y deben ser sometidos a una cirugía mayor. La decisión terapéutica se debe basar en el riesgo percibido de continuar o suspender la terapéutica anticoagulante y sobre el costo de las opciones alternativas tales como la hospitalización para la administración de heparina. El concepto principal es el riesgo de trombosis cuando se discontinúa la terapéutica antitrombótica. A continuación se indican las recomendaciones actuales en función de las distintas situaciones.

1. En pacientes con bajo riesgo de tromboembolismo, suspender la terapéutica anticoagulante aproximadamente cuatro días antes de la cirugía, permitiendo que el INR retorne a valores casi normales; rápidamente utilizar profilaxis postoperatoria (si la intervención aumenta el riesgo de trombosis) con dosis bajas de heparina no fraccionada o dosis profilácticas de HBPM, y simultáneamente comenzar terapéutica con anticoagulantes orales. En forma alternativa, se pueden utilizar dosis bajas de heparina no fraccionada o dosis profilácticas de HBPM en el preoperatorio.
2. En pacientes con riesgo intermedio de tromboembolismo, suspender la anticoagulación oral aproximadamente cuatro días antes de la cirugía, permitiendo que el INR disminuya; cubrir a los pacientes comenzando dos días antes de la cirugía con dosis bajas de heparina no fraccionada o dosis profilácticas de HBPM, y luego comenzar

terapéutica con dosis bajas de heparina no fraccionada o dosis profilácticas de HBPM y anticoagulantes orales en el postoperatorio.

3. En pacientes con alto riesgo de tromboembolismo, suspender los anticoagulantes orales aproximadamente cuatro días antes de la cirugía para permitir que el INR retorne a lo normal en el momento de la cirugía; comenzar terapéutica con dosis plena de heparina no fraccionada o de HBPM cuando el INR comienza a descender. La heparina debe ser suspendida aproximadamente cinco horas antes de la cirugía. Luego comenzar con dosis bajas de heparina no fraccionada o dosis profilácticas e HBPM y anticoagulación oral en el postoperatorio.
4. En pacientes con bajo riesgo de sangrado, continuar la terapéutica con anticoagulantes orales a una dosis más baja y operar con un INR de 1,3 a 1,5. La dosis de anticoagulantes orales debe ser disminuida cuatro o cinco días antes de la cirugía. Los anticoagulantes orales deben ser reinstalados en el postoperatorio, y suplementados con dosis bajas de heparina no fraccionada o dosis profilácticas de HBPM si es necesario.

Efectos adversos

El sangrado es la principal complicación de la terapéutica con anticoagulantes orales. El riesgo de sangrado está influenciado por la intensidad de la terapéutica anticoagulante, por el cuadro clínico de base, y por el empleo concomitante de aspirina que altera la función plaquetaria y produce erosiones gástricas.

Cuatro estudios randomizados han demostrado que el riesgo de sangrado clínicamente importante se reduce si el rango terapéutico se mantiene en un INR entre 2,0 y 3,0. El riesgo de sangrado mayor aumenta con edades mayores de 65 años, historia de accidente cerebrovascular o sangrado intestinal, fibrilación auricular, y la presencia de condiciones comórbidas graves como insuficiencia renal o anemia.

La terapéutica con anticoagulantes orales en los ancianos presenta problemas asociados. La mayoría de estos pacientes requieren una terapéutica prolongada debido a su enfermedad de base, y al mismo tiempo están más predispuestos a presentar causas asociadas de sangrado incluyendo cáncer, pólipos intestinales, fallo renal y accidente cerebrovascular. En adición, están más propensos a experimentar caídas. El requerimiento diario de warfarina para mantener el rango terapéutico también disminuye con la edad, presumiblemente debido a una disminución de la *clearance* de la droga.

El efecto adverso más importante luego del sangrado de los anticoagulantes orales es la necrosis de la piel. Esta complicación rara se observa habitualmente entre el 3° y 8° día de tratamiento, y es causada por la trombosis extensa de las vénulas y capilares dentro de la grasa subcutánea. La patogénesis de esta complicación no es conocida, aunque podría estar relacionada con una deficiencia de proteína C o S.

Los anticoagulantes orales cruzan la placenta y pueden producir en el primer trimestre del embarazo una embriopatía caracterizada por la presencia de hipoplasia nasal y una alteración epifisaria similar a la condroplasia punctata; y durante el segundo y tercer trimestre anomalías fetales del sistema nervioso, incluyendo anomalías del sistema ventricular (malformación de Dandy-Walker, displasia dorsal de la línea media y atrofia óptica; o sangrado fetal). Por ende, el uso de anticoagulantes orales está contraindicado en cualquier momento durante el em-

barazo, y no deben ser utilizados en mujeres que están planeando un embarazo.

INHIBIDORES DIRECTOS DE LA TROMBINA

En ausencia de heparina, la trombina es neutralizada en forma escasa por inhibidores endógenos, tales como el Cofactor II de la heparina y la antitrombina, y debido a su masa, estos inhibidores son incapaces de neutralizar en forma adecuada a la trombina unida al coágulo. Los inhibidores directos de la trombina (IDT) son una nueva clase de anticoagulantes que se unen directamente a la trombina y bloquean su interacción con sus substratos. Algunos IDT, tales como las hirudinas recombinantes, bivalirudina, y ximelagatran, solos o en combinación con melagatran, han sido sometidos a una extensa evaluación en ensayos de fase III para la prevención y el tratamiento de la trombosis arterial y venosa. La evidencia relativa a la aplicabilidad clínica de otros IDT, tales como el argatroban y el dabigatran, está limitada a estudios de fase II. En EE.UU., la FDA ha aprobado la hirudina y el argatroban para el tratamiento de la trombocitopenia inducida por heparina, a la bivalirudina como una alternativa de la heparina en intervenciones coronarias percutáneas, y a la desirudina como profilaxis contra el tromboembolismo venoso en el reemplazo de cadera.

Mecanismo de acción

Puesto que los IDT actúan en forma independiente de la antitrombina, pueden inhibir a la trombina unida a la fibrina o a los productos de degradación de la fibrina. Los IDT bivalentes bloquean la trombina tanto a nivel del sitio activo como del exosito 1, mientras que los IDT univalentes se unen sólo al sitio activo. Los IDT ejercen su efecto anticoagulante inhibiendo las reacciones catalizadas o inducidas por la trombina, incluyendo la formación de fibrina, activación de los factores de coagulación V, VIII y XIII; proteína C y la agregación plaquetaria.

El grupo de IDT bivalentes incluye la hirudina y la bivalirudina, mientras que el argatroban, melagatran, ximelagatran y dabigatran son IDT univalentes. La hirudina nativa y la lepirudina forman una unión irreversible con la trombina. En contraste con otras hirudinas, la bivalirudina produce sólo una inhibición transitoria de la trombina.

Por otra parte, estas drogas inhiben la activación del factor plaquetario 4, contribuyendo de este modo a delimitar la trombogénesis. Puesto que los IDT no se unen a las proteínas plasmáticas, estos agentes producen una respuesta más predecible que la heparina no fraccionada y pueden ser más efectivos que las heparinas de bajo peso molecular debido a que inhiben a la trombina unida a la fibrina.

Clasificación

Los inhibidores directos de la trombina pueden ser clasificados de acuerdo a su origen, estructura, y tipo de interacción en endógenos, análogos de substratos naturales, recombinantes y sintéticos. Algunos de estos agentes actúan directamente contra el sitio catalítico de la trombina, mientras que otros se unen a exositos de la trombina. En adición, algunos son inhibidores reversibles, mientras que otros son irreversibles.

La hirudina es un inhibidor potente de la trombina, hallada en la saliva de la sanguijuela *Hirudo medicinalis*. Es un polipéptido único estabilizado en forma conformacional por tres puentes disulfido. La hirudina recombinante carece de un grupo sulfato en la tirosina 63,

habiéndose denominado disulfato-hirudina (desirudina). Tanto la hirudina nativa como la desirudina se administran por vía parenteral. La vida media plasmática es de 60 minutos luego de la inyección intravenosa, y 120 minutos luego de la inyección subcutánea. La eliminación es por excreción renal, no debiendo utilizarse en pacientes con insuficiencia renal.

El Hirulog (bivalirudina) es un polipéptido de 20 aminoácidos modelado después de la hirudina, que actúa interaccionando con los sitios activos y con el exosito 1 de la trombina. La bivalirudina también se administra por vía parenteral, con una vida media de 25 minutos. La eliminación es por degradación por peptidasas endógenas.

El argatroban es un derivado sintético, de molécula pequeña que interactúa sólo con los sitios activos de la trombina. El argatroban se administra por vía parenteral y se metaboliza en el hígado, con una vida media plasmática de 45 minutos.

El melagatran es un dipéptido que simula la región del fibrinopéptido A que interactúa con el sitio activo de la trombina, inhibiendo tanto la generación como la actividad de la trombina. El ximelagatran es una prodroga del melagatran que es bien absorbido por vía oral y que no interactúa con los alimentos ni con otras drogas. Luego de la absorción, el ximelagatran es rápidamente convertido a melagatran, con una vida media de aproximadamente tres horas, debiendo administrarse dos veces por día. El melagatran no es metabolizado y es eliminado por excreción renal. El *clearance* de melagatran se correlaciona con el *clearance* calculado de creatinina. Debido a su vida media corta, la mayoría de los efectos anticoagulantes del melagatran se disipan en 12 a 24 horas de la última dosis. En caso de sangrado grave con ximelagatran, la suspensión del tratamiento combinado con diuresis forzada es lo único que se requiere para manejar el evento. No existe ningún antídoto aprobado para la reversión rápida de los efectos de los inhibidores directos de la trombina, aunque se ha propuesto, en casos de sangrado significativo, el uso de factor VIIa recombinante, desmopresina o concentrados de complejo protrombínico. El efecto colateral más importante del ximelagatran es la elevación de las enzimas hepáticas. Aproximadamente el 4 al 10% de los pacientes que reciben tratamiento prolongado con la droga desarrollan un aumento en los niveles de alanina aminotransferasa. Este aumento generalmente es asintomático y reversible, aun si se continúa el tratamiento. Sin embargo, y debido a este efecto, el producto ha sido retirado de la venta.

Farmacocinética y farmacodinámica

La ruta de administración, vida media plasmática, y sitios de *clearance* de los distintos IDT se indican en la Tabla 128/9. Los IDT con un *clearance* predominantemente renal tales como la hirudina, melagatran y dabigatran es probable que se acumulen en pacientes con deterioro de la función renal. Estudios en animales sugieren que las concentraciones excesivas de melagatran pueden ser manejadas por hemodiálisis o por la administración de concentrados de complejo protrombínico. La bivalirudina es sólo parcialmente excretada por el riñón, contribuyendo a su metabolismo la acción hepática y la proteólisis. El argatroban es eliminado predominantemente por metabolismo hepático y requiere de ajuste de dosis en pacientes con disfunción hepática.

Tabla 128/9.- Características farmacocinéticas de los inhibidores directos de la trombina

Características	Lepirudina	Bivalirudina	Argatroban	Ximelagatran y melagatran	Dabigatran
Ruta de administración	IV, SC	IV	IV	IV, SC (melagatran), oral (ximelagatran)	Oral
Vida media plasmática	IV: 60 min; SC: 120 min	36 min	39-51 min	IV y SC: 2-3 hs, Oral: 3-5 hs	12 hs
Sitio de <i>clearance</i>	Renal	Riñón, proteolítica	Hígado	Riñón	Riñón

Aplicaciones clínicas

Teniendo en cuenta el rol crítico de la trombina en los eventos tromboticos y cardiovasculares, se ha considerado que la inhibición de la misma sería una manera eficiente de controlar todos los procesos mediados por ella.

Lepirudina. La hirudina recombinante (lepirudina) ha sido aprobada para el tratamiento de la trombosis arterial o venosa que complica la trombocitopenia inducida por la heparina, y es una alternativa de la heparina para la cirugía con circulación extracorpórea en estos pacientes.

La hirudina es al menos tan efectiva como la heparina para el tratamiento de pacientes con angina inestable, infarto sin elevación del ST y con elevación del ST, y es más efectiva que las HBPM y la heparina no fraccionada para la prevención de la trombosis venosa en pacientes sometidos a artroplastia de cadera. Debido a su escasa ventana terapéutica y al riesgo asociado de sangrado, sin embargo, es probable que la hirudina no sea aprobada para el tratamiento de los síndromes coronarios. Aunque la droga parece ser promisoría para la prevención y el tratamiento de la trombosis venosa, el desarrollo clínico para estas indicaciones no ha sido continuado.

Bivalirudina. Con su respuesta anticoagulante predecible y su corta vida media, la bivalirudina es una droga conveniente para tratar pacientes sometidos a intervenciones coronarias percutáneas. En este contexto, la bivalirudina parece ser al menos tan efectiva como la heparina y produce menos sangrado. En pacientes con un riesgo leve a moderado de sangrado que son sometidos a intervenciones coronarias percutáneas y que no reciben antagonistas GP IIb/IIIa, la bivalirudina puede ser una mejor elección que la heparina. La droga también puede ser utilizada en lugar de la heparina en forma conjunta con la estreptoquinasa para el tratamiento de pacientes con infarto de miocardio agudo con elevación del ST. La droga requiere control de laboratorio, y ajuste de dosis para reducir el riesgo de sangrado.

Argatroban. El argatroban se ha aprobado para el tratamiento de la trombocitopenia inducida por heparina. Aunque se han realizado estudios en fase II para evaluar la droga en el tratamiento de la angina inestable, como adyuvante de la trombolisis y como alternativa terapéutica de la heparina en pacientes sometidos a angioplastia coronaria, los estudios son pequeños y ninguno mostró ventajas definitivas de la droga sobre la heparina.

Ximelagatran. El ximelagatran ha sido evaluado para la trombotprofilaxis en pacientes ortopédicos de alto riesgo, para el tratamiento del tromboembolismo venoso, para la prevención de eventos cardioembólicos en pacientes con fibrilación auricular, y para la prevención de la isquemia recurrente en pacientes con infarto de miocardio reciente. Se requieren nuevos estudios para establecer el verdade-

ro nicho de empleo de esta nueva droga. Como ya se adelantó, en febrero del 2006, el laboratorio productor retiró del mercado al producto por su toxicidad hepática.

A pesar de muchos ensayos clínicos bien realizados, existen pocas indicaciones clínicas para los IDT. Para los síndromes coronarios agudos, ninguno de los IDT han mostrado una eficacia superior combinada con una seguridad similar en comparación con el tratamiento actual con heparina y agentes antiplaquetarios. Para pacientes con angina inestable que son sometidos a intervenciones coronarias por vía percutánea, la bivalirudina puede ser superior a la heparina más los inhibidores GPIIb/IIIa, en caso de complicaciones durante el procedimiento. Ningún IDT ha demostrado convincentemente ser eficaz y seguro para el tratamiento a largo tiempo luego de un síndrome coronario agudo. En contraste, los datos de eficacia del ximelagatran en la fibrilación auricular son prometedores, pero deben ser resueltos aspectos relacionados con la toxicidad hepática con el tratamiento crónico. Cuando se inicia trombotprofilaxis luego de una cirugía ortopédica mayor, los regímenes con ximelagatran son menos efectivos que el tratamiento con heparinas de bajo peso molecular, pero son superiores a la terapéutica con warfarina con un perfil de seguridad similar. El inicio preoperatorio de desirudina es una alternativa al tratamiento estándar, pero la iniciación preoperatoria de melagatran más ximelagatran aumenta el riesgo de sangrado. Se encuentran en vías de realización estudios destinados a evaluar la utilidad del argatroban conjuntamente con la fibrinólisis con tPA en pacientes con accidentes cerebrovasculares.

DROGAS ANTIPLAQUETARIAS

Mecanismos de acción

La monolamina de células endoteliales que normalmente constituye la íntima de los vasos sanguíneos es una superficie tromboresistente que segrega una serie de productos con potente actividad inhibitoria sobre las plaquetas. Los dos inhibidores mejor conocidos son la prostaciclina (PGI₂) y el óxido nítrico (NO), que inactivan a las plaquetas a través del aumento de los niveles de adenosin monofosfato cíclico (AMPc) y guanosin monofosfato cíclico (GMPc), respectivamente. Estos autacoides también se segregan en la pared vascular para relajar al músculo liso. Su efecto neto, en definitiva, será preservar la fluidez de la sangre. En los sitios de injuria vascular, el endotelio tromboresistente es interrumpido y se exponen una serie de constituyentes subendoteliales con actividad procoagulante, que producen la activación de las plaquetas.

La activación plaquetaria sigue una serie de pasos definidos (Fig. 128/4), cada uno de los cuales puede ser afectado por mecanismos farmacológicos particulares, lo

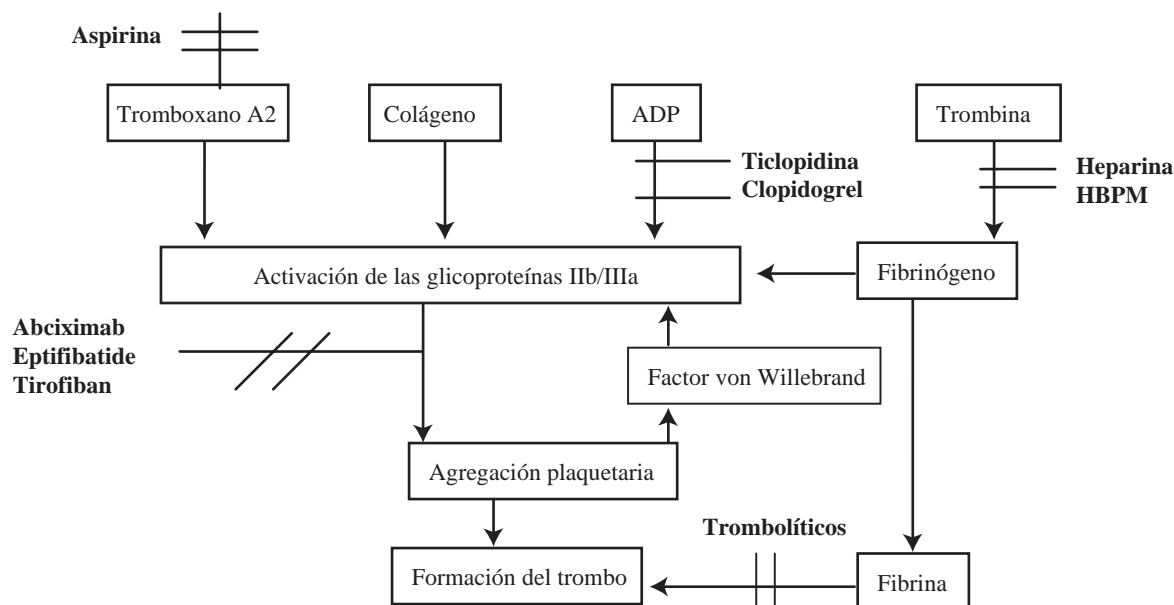


Fig. 128/4.- Pasos de la activación plaquetaria y los posibles sitios de interferencia farmacológica.

que ha llevado al desarrollo de una serie de drogas con actividad antiplaquetaria.

ASPIRINA

La aspirina ha sido evaluada como droga antiplaquetaria y ha demostrado ser efectiva para prevenir la muerte de origen vascular en aproximadamente un 15% y los eventos vasculares no fatales en aproximadamente un 30% en metaanálisis de más de 100 ensayos de prevención secundaria.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción mejor caracterizado de la droga está relacionado con su capacidad de inactivar en forma permanente la actividad ciclooxigenasa (COX) de la prostaglandin (PG) H-sintasa-1 y de la prostaglandin H-sintasa-2, también conocidas como COX-1 y COX-2. Estas isoenzimas catalizan el primer paso de la biosíntesis de los prostanoideos, es decir la conversión del ácido araquidónico en PGH_2 . La PGH_2 es el precursor inmediato de la PGD_2 , PGE_2 , PGF_2 , PGI_2 y el tromboxano (TX)- A_2 . La COX-1 y la COX-2 son hemodímeros de aproximadamente 72-kd unidades monoméricas.

El mecanismo molecular de inactivación permanente de la actividad COX por la aspirina está relacionado con el bloqueo del canal COX como consecuencia de la acetilación de un residuo serina, lo que impide el acceso del sustrato al sitio catalítico de la enzima. Debido a que la aspirina tiene una vida media corta (15 a 20 min.) en la circulación humana y es aproximadamente 50-100 veces más potente como inhibidor de la COX-1 plaquetaria que la COX-2 de los monocitos, es ideal para actuar sobre las plaquetas anucleadas, induciendo un defecto permanente en la función plaquetaria dependiente de TXA_2 . Por otra parte, puesto que la aspirina probablemente también inactiva a la COX-1 en los megacariocitos relativamente maduros, y puesto que sólo el 10% del *pool* plaquetario es repuesto cada día, una sola dosis diaria de aspirina es suficiente para mantener una inhibición virtualmente completa de la producción de TXA_2 plaquetario.

Las plaquetas y las células del endotelio vascular

procesan la PGH_2 para producir primariamente TXA_2 y prostaciclina (PGI_2), respectivamente. El TXA_2 induce la agregación plaquetaria y la vasoconstricción, mientras que la PGI_2 inhibe la agregación plaquetaria e induce vasodilatación. La aspirina es antitrombótica en un amplio rango de dosis. Mientras que el TXA_2 es fundamentalmente un producto derivado de la COX-1 plaquetaria y por lo tanto altamente sensible a la inhibición por la aspirina en condiciones fisiológicas, la PGI_2 vascular puede derivar de ambas COX, la COX-1, que es sensible a la inhibición transitoria por la aspirina; y en mayor medida, aun bajo condiciones fisiológicas, de la COX-2. No se ha establecido si la supresión más intensa de la formación de PGI_2 por dosis mayores de aspirina es suficiente para iniciar o predisponer a la trombosis.

La relación entre las plaquetas y la aspirina es única. Las plaquetas son células anucleadas, por lo que son incapaces de sintetizar RNAm, por lo cual no pueden sintetizar nuevas proteínas y por tanto no pueden reemplazar una enzima inactiva tal como la ciclooxigenasa modificada por la aspirina. Por otra parte, luego de la ingesta oral, la aspirina es absorbida desde el tracto gastrointestinal superior en el mismo tiempo en que el *pool* total de plaquetas pasa por el hígado, por lo cual en el tiempo de absorción de la aspirina, la masa entera de plaquetas es expuesta a suficiente cantidad de aspirina como para inhibir prácticamente en forma completa la síntesis de TXA_2 . Luego de un tránsito a través de la circulación portal, la aspirina es parcialmente desacetilada e inactivada en el hígado. Por último, el efecto de la aspirina, si bien es permanente, es limitado a la acción agregante del TXA_2 , por cuanto las otras vías de activación plaquetaria no son afectadas, lo que hace que se preserve cierto grado de función plaquetaria.

Se ha informado que la aspirina tiene efectos sobre la hemostasia que no están relacionados con su capacidad de inactivar las COX. Estos incluyen una inhibición dosis dependiente de la función plaquetaria, una aceleración de la fibrinólisis, y una supresión sobre la cascada de coagulación plasmática. En contraste con la inhibición saturable y bien caracterizada de la COX-1 por la aspirina, estos mecanismos de la droga sobre la hemostasia son

dosis dependientes y menos claramente definidos.

La supresión de la coagulación plasmática por la aspirina responde a varios mecanismos. El primero es causado por una acción anti-vitamina K de la droga. Requiere dosis muy altas de aspirina y no contribuye a los efectos antitrombóticos cuando la droga es utilizada en dosis menores de 1.500 mg/día. El segundo mecanismo es dependiente de plaquetas y se caracteriza por la inhibición de la generación de trombina. Una dosis única de 500 mg de aspirina deprime la generación de trombina. Por último, las dosis elevadas de aspirina pueden alterar la coagulación *in vitro* por acetilación directa de uno o más factores de coagulación.

Farmacocinética

La aspirina es rápidamente absorbida en el estómago y en la parte alta del intestino. Los niveles pico plasmáticos se producen entre 30 y 40 minutos después de la ingesta y la inhibición de la función plaquetaria se hace evidente al cabo de una hora. En contraste, son necesarias de tres a cuatro horas para alcanzar niveles pico en el plasma luego de la administración de aspirina con capa entérica. La concentración plasmática de aspirina sufre un decremento rápido, con una vida media de 15 a 20 minutos. A pesar de este rápido *clearance* de la aspirina de la circulación el efecto inhibitorio plaquetario es persistente, debido a que la droga inhibe en forma irreversible a la prostaglandin-sintetasa. En función de la vida media de las plaquetas humanas y de su velocidad de recambio, se admite que luego de cinco a seis días de la administración, se normaliza aproximadamente el 50% de la función plaquetaria.

Resistencia a la aspirina

El término resistencia a la aspirina se utiliza para describir una serie de fenómenos diferentes, incluyendo la incapacidad de la aspirina para: 1) proteger a individuos de complicaciones trombóticas; 2) causar una prolongación del tiempo de sangría; 3) reducir la producción de TXA₂; o 4) producir un efecto anticipado en uno o más tests *in vitro* de función plaquetaria. Desde el punto de vista terapéutico, es importante establecer en qué medida la resistencia a la aspirina puede ser superada aumentando la dosis, pero desafortunadamente existen pocos datos para resolver esta situación. El hecho que algunos enfermos presenten eventos vasculares recurrentes a pesar de la terapéutica prolongada con aspirina debe considerarse como un fracaso de tratamiento más que como una resistencia a la droga. El fracaso del tratamiento es un fenómeno común que ocurre con todas las drogas. Teniendo en cuenta la naturaleza multifactorial de la aterosclerosis y la posibilidad de que la trombosis mediada por plaquetas no sea responsable de todos los eventos vasculares, no es sorprendente que sólo una fracción, habitualmente un cuarto a un tercio, de todas las complicaciones vasculares pueda ser prevenido con una estrategia aislada.

Dosis

Múltiples ensayos bien diseñados han demostrado que la aspirina es un agente antitrombótico efectivo cuando se utiliza en dosis que varían entre 50 y 100 mg/día (Nivel A1) y existe la sugerencia de que es efectiva en dosis tan bajas como 30 mg/día (nivel A2). La dosis efectiva mínima de la aspirina para varias patologías se indica en la Tabla 128/10.

Existen tanto razones teóricas como prácticas para

elegir la dosis efectiva mínima de aspirina. Los efectos colaterales gastrointestinales de la aspirina parecen ser dosis dependientes, y para muchas situaciones clínicas, el tratamiento con aspirina está indicado por un periodo indefinido de tiempo.

Empleos clínicos

Utilizada en forma adecuada en los pacientes apropiados, la aspirina reduce la incidencia de muerte de origen vascular en alrededor del 15% y los eventos vasculares no fatales en alrededor del 30%, beneficio clínico dramático que resulta del efecto único de la droga sobre las plaquetas.

La eficacia y seguridad de la aspirina ha sido documentada por el análisis de más de 70 ensayos clínicos randomizados que incluyeron aproximadamente 115.000 pacientes con riesgo variable de complicaciones trombóticas de la aterosclerosis. La terapia a largo tiempo con aspirina confiere un beneficio neto sobre el riesgo de infarto de miocardio subsecuente, accidente cerebrovascular y muerte de causa vascular en sujetos con riesgo intermedio o alto de complicaciones vasculares. Esto incluye pacientes con angina crónica estable, infarto de miocardio previo, angina inestable, y pacientes con ACV transitorio y ACV menor, así como otras categorías de riesgo.

Las indicaciones para cada una de las situaciones pre-citadas se formulan en las secciones específicas de la obra.

Efectos adversos

El balance entre la prevención de la oclusión vascular y la complicación de sangrado excesivo con aspirina depende fundamentalmente del riesgo trombótico absoluto versus el riesgo hemorrágico del paciente individual. Así, en individuos que presentan bajo riesgo de oclusión vascular, un pequeño beneficio absoluto puede ser superado por la exposición de un gran número de sujetos sanos a complicaciones hemorrágicas. Por el contrario, en pacientes con alto riesgo de complicaciones cardiovasculares o cerebrovasculares, el beneficio absoluto sustancial de la profilaxis con aspirina claramente supera el riesgo potencial de sangrado.

La aspirina no produce sangrado generalizado, excepto si se administra a pacientes con un defecto hemostático de base, tal como hemofilia, uremia, o terapia anticoagulante. La aspirina no aumenta el volumen de sangrado en cirugía general, pero se ha comprobado un aumento del sangrado operatorio o postoperatorio en pacientes que son heparinizados para ser sometidos a cirugía cardíaca

Tabla 128/10. Dosis efectiva mínima de la aspirina en varios desordenes vasculares.

Patología	Dosis mínima efectiva (mg/día)
Hombres con alto riesgo cardiovascular	75
Hipertensión	75
Angina estable	75
Angina inestable	75
Infarto agudo de miocardio	160
Isquemia cerebral transitoria y ACV isquémico	50
ACV isquémico agudo	160
Estenosis carotídea severa	75

con circulación extracorpórea. El deterioro de la hemostasia primaria inducido por la aspirina no puede ser separado de sus efectos antitrombóticos, y es similarmente independiente de la dosis.

En un metaanálisis de 16 ensayos con 55.462 participantes, se comprobó que el tratamiento con aspirina se asociaba con un aumento del riesgo absoluto de ACV hemorrágico de 12 eventos por 10.000 pacientes. La hipertensión ha sido considerada una contraindicación para la aspirina debido al riesgo potencial de sangrado cerebral. Los resultados del componente aspirina en el estudio HOT (Hansson y col.) contradicen este concepto, puesto que los pacientes hipertensos cuya presión arterial es bien controlada, son protegidos del infarto de miocardio por la aspirina sin un aumento en el número de accidentes cerebrovasculares hemorrágicos o isquémicos.

Los efectos adversos principales de la aspirina son a nivel del tracto gastrointestinal, están relacionados con la dosis, y se reducen con dosis menores de 325 mg/día. La lesión inducida por aspirina en el aparato digestivo puede ser aguda o crónica. El empleo durante corto tiempo de aspirina produce erosiones gástricas y hemorragia gástrica, mientras que el empleo prolongado puede producir úlceras gástricas, anemia, y hemorragia gastrointestinal. La causa exacta de esta acción de la aspirina sobre el estómago no ha sido dilucidada. Un mecanismo potencial propuesto es la inhibición de la síntesis de prostaglandinas a nivel de la mucosa gástrica. La única estrategia actual para minimizar el riesgo de la toxicidad digestiva de la aspirina es el empleo de la dosis mínima de la droga considerada efectiva (Tabla 128/10). La supresión de la secreción ácida reduce el riesgo de úlceras asociado con el uso regular de antiinflamatorios. En pacientes que requieren tratamiento continuo con aspirina y que presentan úlcera o más de 10 erosiones en el estómago o el duodeno, el omeprazol cicatriza y previene la úlcera más efectivamente que la ranitidina.

Las dosis bajas de aspirina no se ha demostrado que afecten la función renal ni el control de la presión arterial, lo cual es consistente con su falta de efecto sobre la síntesis de prostaglandinas a nivel renal.

DIPIRIDAMOL

El dipiridamol es un derivado pirimido-pirimidínico con propiedades vasodilatadoras y antiplaquetarias. El mecanismo de acción del dipiridamol como agente antiplaquetario es controvertido. Se ha sugerido que actúa ya sea por inhibición de la fosfodiesterasa que degrada el AMP a AMP-5', produciendo la acumulación intraplaquetaria de AMPc; o bloqueando la captación de adenosina.

La absorción del dipiridamol de la formulación habitual es muy variable y puede resultar en una baja biodisponibilidad sistémica de la droga. Se ha producido una fórmula modificada, combinada con aspirina, que mejora la biodisponibilidad. El dipiridamol se elimina primariamente por excreción biliar como un conjugado glucorónico y está sujeto a una circulación enterohepática. La T_{1/2} es de 10 horas.

Aunque la eficacia clínica del dipiridamol, solo o en combinación con aspirina, ha sido cuestionada en base a los primeros ensayos, el tema se ha reevaluado a la luz del estudio ESPS-2 (Diener y colaboradores). En este estudio de pacientes con ACV transitorio o ACV previo, el riesgo de un nuevo ACV en comparación con placebo fue reducido en un 18% por la aspirina a baja dosis, en un

16% por el dipiridamol solo, y en un 37% por la combinación de aspirina más dipiridamol. El estudio ESPRIT, por su parte, llegó a resultados similares.

TIENOPIRIDINAS

La ticlopidina y el clopidogrel son tienopiridinas relacionadas estructuralmente que tienen propiedades inhibitorias sobre las plaquetas. Ambas drogas inhiben en forma selectiva la agregación plaquetaria inducida por ADP, sin efectos directos sobre el metabolismo del ácido araquidónico. Varias líneas de investigación sugieren que el clopidogrel, y muy probablemente también la ticlopidina, induce alteraciones irreversibles en el receptor plaquetario que participa de la activación por el ADP (receptor P_{2Y}₁₂). Las drogas base no afectan la agregación plaquetaria inducida por ADP, lo que sugiere que es necesaria una transformación hepática *in vivo* para ejercer los efectos antiplaquetarios.

Hasta el 90% de una dosis oral única de ticlopidina es absorbida rápidamente por el humano. La concentración plasmática pico se produce una a tres horas después de una dosis oral única de 250 mg. Más del 98% de la ticlopidina se une en forma reversible a la albúmina. La ticlopidina es metabolizada rápida y totalmente, habiéndose identificado 13 metabolitos en el humano. De éstos, los derivados 2-keto son más potentes que el compuesto base para inhibir la agregación plaquetaria mediada por ADP. La T_{1/2} de eliminación de la ticlopidina es de 24 a 36 horas.

La dosis recomendada de ticlopidina es de 250 mg dos veces por día. La ticlopidina no es útil cuando se requiere un efecto antiplaquetario rápido.

En la actualidad, la ticlopidina es recomendada por algunos expertos para el uso clínico en pacientes con isquemia cerebral cuando la aspirina ha fracasado, no es tolerada, o está contraindicada. La ticlopidina en combinación con la aspirina, se ha demostrado recientemente efectiva para la prevención secundaria en sujetos con *stents* coronarios. Esta recomendación limitada está relacionada con los efectos colaterales de la droga, que incluyen hipercolesterolemia y neutropenia, a lo que se agrega su costo más elevado en comparación con la aspirina. La terapéutica con ticlopidina también se ha asociado con trombocitopenia presente como una púrpura trombocitopénica trombótica clásica con trombocitopenia severa, anemia hemolítica microangiopática, insuficiencia renal y cambios neurológicos. El diagnóstico se basa en la visión del preparado periférico y en la presentación clínica. La PTT asociada con la ticlopidina se produce entre dos y 12 semanas del inicio de la terapéutica.

La farmacocinética del clopidogrel es distinta de la de la ticlopidina. Luego de una dosis única de 200 mg o de dosis repetidas de 100 mg, no es posible detectar el compuesto inicial en la sangre venosa. El metabolito sistémico principal es el derivado carboxílico. El clopidogrel es transformado metabólicamente por el hígado en un inhibidor plaquetario de acción corta de estructura desconocida.

A partir de las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de la droga se ha comprobado que es necesaria la administración de una dosis de carga de 300 mg, continuando con una dosis de mantenimiento de 75 mg/día. Sin embargo, el tiempo óptimo y la magnitud de dosis para lograr efectos adecuados son sustancialmente inciertos, debido a la marcada variabilidad interindividual

en su efecto inhibidor de la función plaquetaria. Como en el caso de la aspirina, la función plaquetaria retorna a lo normal siete días después de la última dosis de clopidogrel. A pesar de su vida media corta en la circulación, la droga se debe administrar en una sola dosis diaria, debido a la naturaleza acumulativa de su acción inhibitoria.

El clopidogrel también puede producir púrpura trombocitopénica trombótica, pero su incidencia es mucho menor que con la ticlopidina, apareciendo dentro de las primeras dos semanas del uso de la droga.

Del mismo modo que con la resistencia a la aspirina, la resistencia al clopidogrel se ha convertido en una fuente de controversia y confusión. El término genérico resistencia al clopidogrel se ha utilizado para describir diversos procesos tales como la variable respuesta interindividual a la droga, el fracaso clínico de la terapéutica, o una combinación de los mismos. No se ha definido la conducta a adoptar en pacientes con respuesta variable al clopidogrel.

El clopidogrel fue evaluado en un gran ensayo de fase III, el CAPRIE, el cual mostró una modesta diferencia en actividad comparado con aspirina. La mayor parte de la diferencia en efectividad se obtuvo en pacientes con enfermedad arterial periférica sintomática. En el estudio citado se comprobó que el clopidogrel es bien tolerado sin producir neutropenia significativa. El estudio CAPRIE es único entre los estudios que han comparado en forma directa agentes antiplaquetarios con aspirina por el hecho que incorpora tres grupos de pacientes todos los cuales se sabe que presentan un riesgo incrementado de eventos isquémicos recurrentes: aquellos que han experimentado un ACV o infarto de miocardio reciente, y aquellos que presentan una enfermedad arterial periférica sintomática. Mientras que la combinación de aspirina y clopidogrel se ha constituido en el tratamiento estándar durante un mes luego de la colocación de un *stent* coronario, otro ensayo ha demostrado que el tratamiento durante un año con la droga puede disminuir significativamente el riesgo de eventos vasculares mayores luego de las intervenciones coronarias percutáneas.

Aunque la terapéutica antiplaquetaria dual con aspirina y una tienopiridina, habitualmente el clopidogrel, tiene efectos satisfactorios en pacientes con enfermedad arterial coronaria, en particular aquellos con síndromes coronarios agudos y luego de la angioplastia, los mismos deben ser balanceados contra el aumento del riesgo de sangrado asociado con esta terapéutica. En pacientes con síndromes coronarios agudos sin elevación del ST, los datos del estudio CURE demuestran un aumento significativo tanto en el sangrado mayor como menor en aquellos que reciben clopidogrel más aspirina en comparación con la aspirina sola. En pacientes con infarto de miocardio con elevación del ST (STEMI), no existieron diferencias en el sangrado total en los pacientes que recibieron terapéutica antiplaquetaria dual en los estudios CLARITY-TIMI 28 y COMMIT; sin embargo, existió un aumento significativo en el sangrado menor con el uso de clopidogrel en el estudio COMMIT. Adicionalmente, el estudio CHARISMA demostró un aumento significativo en el sangrado moderado con el uso a largo tiempo de la combinación de aspirina más clopidogrel tanto en pacientes en riesgo como en aquellos con enfermedad aterotrombótica documentada. En conclusión, la relación riesgo/beneficio favorece el empleo de terapéutica antiplaquetaria dual en pacientes con síndromes coronarios

agudos o luego de la angioplastia; sin embargo, no parece ser adecuado el empleo de esta terapéutica como tratamiento preventivo primario en los pacientes en riesgo de enfermedad coronaria o cerebrovascular.

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR INTEGRINA α IIB/ β 3 (GPIIb/IIIa)

El receptor α IIB/ β 3 integrina, conocido como GpIIb/IIIa, es un receptor de adhesión específico de las plaquetas con una amplia especificidad por varios ligandos, en particular fibrinógeno, factor von Willebrand (vWF) y protrombina. En las plaquetas inactivadas, el GpIIb/IIIa se encuentra en una conformación inactiva, incapaz de unirse al fibrinógeno con alta afinidad. Cuando las plaquetas son estimuladas por cualquiera de sus agonistas, se produce un cambio conformacional calcio dependiente en el GpIIb/IIIa, permitiendo que se una al fibrinógeno con alta afinidad. Debido a que el fibrinógeno es bivalente, su unión al GpIIb/IIIa conduce a la unión con otras plaquetas. El cambio conformacional del GP IIb/IIIa no es debido a ninguna acción directa de los agonistas sobre el receptor sino que resulta de la estimulación mediada por aquellos de vías de señalización intracelulares, que finalmente aumentan la afinidad por el ligando del GPIIb/IIIa (*inside-out signaling*).

Los compuestos antiplaquetarios antes citados (aspirina, clopidogrel, ticlopidina) inhiben vías específicas de activación plaquetaria. Específicamente interfieren con las vías de inducción de señales por el tromboxano o el ADP, resultando en un menor número de receptores activados GP IIb/IIIa. Esto reduce la unión del fibrinógeno circulante e inhibe la subsiguiente formación de agregados plaquetarios. En contraste, los antagonistas de GpIIb/IIIa incluyen anticuerpos monoclonales contra el receptor que compiten con el fibrinógeno, el factor von Willebrand y otros ligandos, para la ocupación del mismo, constituyendo los agentes antiplaquetarios más potentes conocidos. Una ocupación de alrededor del 80% de los receptores activables parece ser necesaria para la obtención de una inhibición clínicamente relevante de la actividad trombogénica de las plaquetas. El bloqueo de más del 90% puede producir sangrado debido a que la función hemostática de las plaquetas es dependiente de la misma vía.

El primer compuesto de esta serie introducido en la clínica como un antagonista GpIIb/IIIa es el fragmento quimérico Fab de un anticuerpo monoclonal, el abciximab. Otros dos compuestos fueron introducidos seguidamente, el heptapéptido cíclico eptifibatide y el compuesto no peptídico tirofiban.

Los datos farmacocinéticos del abciximab indican que luego de la administración de un bolo intravenoso, la concentración plasmática disminuye rápidamente, con una vida media de alrededor de 30 minutos, como resultado de la unión a los receptores plaquetarios GpIIb/IIIa, estando aproximadamente el 65% de los anticuerpos inyectados fijados a las plaquetas en la circulación y en el bazo. Se ha comprobado que una dosis en bolo de 0,25 mg/kg produce el bloqueo de más del 80% de los receptores plaquetarios y reduce la agregación plaquetaria. El efecto pico se observa a las dos horas, con una gradual recuperación de la función plaquetaria en el tiempo, retornando el tiempo de sangría a lo normal en 12 horas. El bloqueo de receptores, la inhibición de la agregación

plaquetaria y la prolongación del tiempo de sangría producidos por la dosis en bolo de 0,25 mg/kg pueden ser mantenidos por 12 horas administrando abciximab en infusión a 10 µg/min. durante este periodo de tiempo. La droga fue utilizada para prevenir la reestenosis luego de la angioplastia coronaria, pero estudios ulteriores no comprobaron eficacia, excepto en pacientes diabéticos en los cuales se colocaron *stents* coronarios.

Los efectos colaterales del abciximab son la hemorragia y la plaquetopenia. Aproximadamente 1 a 2% de pacientes tratados con abciximab presentan disminución severa del recuento plaquetario. Por ello, se recomienda obtener un recuento plaquetario dos a cuatro horas luego de iniciar la terapéutica, permitiendo la rápida identificación de pacientes que desarrollan trombocitopenia. En la mayoría de los casos, la trombocitopenia se resuelve con la suspensión de la droga y si es necesario, con la administración de transfusiones de plaquetas.

El tirofiban es un derivado no peptídico de la tiroxina que inhibe selectivamente al receptor GP IIb/IIIa, con efecto mínimo sobre el receptor vitronectina. Tanto la excreción renal como biliar contribuyen al *clearance* de tirofiban, hallándose la droga sin cambios en la orina y las heces. Cuando se administra a humanos a un ritmo de 0,15 µg/kg/min. durante cuatro horas, el tirofiban produce un aumento en 2,5 veces el tiempo de sangría y una inhibición del 97% en la capacidad de agregación plaquetaria inducida por ADP. Su vida media en plasma es de 1,6 horas. Cuando se suspende la terapéutica, el tiempo de sangría retorna a lo normal en cuatro horas. En el estudio COMPARE, se evaluaron los efectos de dos regímenes de dosis de tirofiban. En forma precoz, la administración de tirofiban alcanza menos inhibición que la del abciximab, pero más tardíamente sus niveles de inhibición son mayores que para esta droga.

En paciente con insuficiencia renal, con *clearance* de creatinina menor de 30 mL/min, el *clearance* de tirofiban se reduce y la vida media se prolonga, por lo que se recomienda reducir tanto la dosis en bolo como la dosis de infusión en un 50%. Se han informado casos de trombocitopenia severa pero reversible en un pequeño porcentaje de pacientes tratados con tirofiban.

El eptifibatide es un heptapéptido sintético. Estudios preliminares han sugerido que el eptifibatide produce menos prolongación del tiempo de sangría que otros inhibidores GpIIb/IIIa a dosis que producen una inhibición comparable de la agregación plaquetaria. Puesto que el *clearance* renal es un importante componente del catabolismo del eptifibatide, los pacientes con insuficiencia renal pueden tener una inhibición prolongada de la función plaquetaria luego de recibir la droga.

La eficacia y seguridad de los antagonistas GpIIb/IIIa

fue evaluada inicialmente en pacientes sometidos a procedimientos endovasculares transcutáneos. Más de 20.000 pacientes han sido enrolados en nueve estudios de abciximab, eptifibatide y tirofiban. Por otra parte, cinco estudios completos han examinado la eficacia y seguridad de estas drogas en aproximadamente 25.000 pacientes con síndrome coronario agudo con elevación persistente del ST que fueron randomizados para recibir un antagonista GpIIb/IIIa o placebo, en adición a terapéutica antitrombótica convencional. El perfil de riesgo beneficio de los productos actualmente disponibles es incierto en pacientes con síndromes coronarios agudos que no son sometidos a revascularización precoz; sin embargo, los resultados del metaanálisis de Boersma y col., sugieren que en pacientes con alto riesgo de complicaciones trombóticas se debe considerar el tratamiento con estas drogas en forma inmediata a la admisión, y continuarlo hasta tomar una decisión respecto a la revascularización precoz. Por otra parte, en los pacientes sometidos a revascularización por angioplastia, la intensificación de la terapéutica antiplaquetaria lograda por la adición de un antagonista GpIIb/IIIa intravenoso es una estrategia apropiada para reducir el riesgo de complicaciones trombóticas relacionadas con el procedimiento. Estudios en fase II de pacientes con infarto agudo de miocardio tratados con abciximab, eptifibatide y lamifiban han sugerido beneficios potenciales del bloqueo GpIIb/IIIa como adyuvante de la trombolisis. En la Tabla 128/11 se indican las características de los inhibidores de la GpIIb/IIIa.

En pacientes que sobreviven a un episodio de isquemia de miocardio, la activación del sistema hemostático puede persistir por meses luego del evento agudo. Una serie de inhibidores de los receptores GpIIb/IIIa activos por vía oral se encuentran en evaluación. Al momento actual, se han completado cinco ensayos clínicos de gran escala y ha sido publicado un metaanálisis de cuatro de ellos (Chew y col.). Los hallazgos consistentes de estos trabajos que involucraron más de 40.000 pacientes son que la terapéutica con antagonistas GpIIb/IIIa orales (xemilofiban, orbofiban, sibrafiban y lotrafiban) no es más efectiva que la aspirina o, cuando se combinan con la aspirina, no son superiores que el placebo y pueden aumentar la mortalidad. Un mecanismo potencial responsable de estos hallazgos es la presencia de una actividad agonista parcial con el resultante aumento de la respuesta intracelular, expresión de moléculas de adhesión y unión de fibrinógeno con agregación plaquetaria. Otras explicaciones posibles incluyen el polimorfismo de la fosfolipasa A₂ y otros factores genéticos, aumento de la apoptosis de los miocitos a través de la activación de la caspasa 3, y el empleo de dosis subóptimas con inadecuada inhibición de la agregación plaquetaria.

Tabla 128/11.- Características de los inhibidores de la GpIIb/IIIa.

Característica	Abciximab	Eptifibatide	Tirofiban
Mecanismo	Anticuerpo quimérico	Inhibidor cíclico heptapéptido	Inhibidor no-peptídico
Dosis de carga	0,25 mg/kg x 1	180 µg/kg x 2 (intervalo 10 min)	0,4 µg/kg/min x 30 min
Dosis de infusión	0,125 µg/kg/min x 12 hs	2 µg/kg/min x 18-24 h	0,1 µg/kg/min x 18-24 h
Vida media plasmática	30 min	2,5 h	2 h
Reducción de dosis en insuficiencia renal crónica	Ninguna	Carga: no; infusión 50%	Carga: 50%; infusión 50%
Reversión con infusión de plaquetas	Si	No	No
Remoción x hemodiálisis	No	Si	Si

DROGAS TROMBOLÍTICAS

Mecanismo de acción

El mecanismo básico de acción de los agentes trombolíticos consiste en aumentar significativamente la producción de plasmina, la cual actúa lisando la fibrina dentro del trombo. En el estado fisiológico normal, el daño endotelial produce un coágulo hemostático que inicialmente está formado por plaquetas que se adhieren a la superficie endotelial. El coágulo hemostático primario es una superficie de fosfolípidos que permite que sobre él se desarrolle la cascada de la coagulación. El punto final es la activación de la protrombina para producir trombina. La trombina generada produce el clivaje del fibrinógeno a fibrina, la cual estabiliza el coágulo plaquetario en un coágulo de fibrina insoluble. La trombina también produce la liberación del activador tisular del plasminógeno (tPA), responsable de la fibrinólisis que modela y eventualmente remueve el coágulo formado.

Cuando se ha constituido la fibrina, las glicoproteínas plasminógeno y activador tisular del plasminógeno (tPA) se unen a la fibrina en sitios específicos. La acción del tPA es convertir a la proenzima plasminógeno en plasmina, que produce una fibrinólisis localizada dentro del coágulo liberando productos de degradación de la fibrina. El tPA por su parte es inhibido por la glicoproteína inhibidor del activador del plasminógeno PAI-1, y la plasmina por la glicoproteína alfa 2 antiplasmina. Estos inhibidores inhiben escasamente al tPA y a la plasmina unidos a la fibrina, pero son muy eficientes para inhibir al tPA y a la plasmina circulantes. La plasmina produce la disolución del coágulo de fibrina pero también produce el clivaje del fibrinógeno, factor V y factor VIII en el plasma circulante. La fragmentación de la fibrina y del fibrinógeno lleva a la formación de productos de degradación de la fibrina que pueden inhibir la polimerización de la fibrina y también la agregación plaquetaria, produciendo, en conjunto con el descenso de los factores antes descritos, lo que se ha denominado "estado lítico". En condiciones fisiológicas, la fibrinólisis se localiza casi exclusivamente en el coágulo de fibrina, con escasa actividad sistémica.

En adición a activar el sistema fibrinolítico intrínseco, los agentes trombolíticos inducen un estado hipercoagulable. Al estimular el sistema fibrinolítico, se activan el complemento y la quinina y se genera más trombina. Además, los fibrinolíticos aumentan la agregación plaquetaria. El efecto procoagulante es mayor con la estreptoquinasa que con el

rt-PA. Este efecto procoagulante es el que hace necesario el empleo de anticoagulación luego del tratamiento con fibrinolíticos del infarto agudo de miocardio.

Agentes fibrinolíticos

Las drogas fibrinolíticas actualmente disponibles incluyen la primera generación de agentes: estreptoquinasa y urokinasa, y la segunda generación: activador tisular del plasminógeno recombinante y complejo activador aislado plasminógeno-estreptoquinasa (APSAC) (Tabla 128/12). Dependiendo de la extensión y principal sitio de acción, los agentes fibrinolíticos han sido clasificados como inespecíficos para la fibrina, tales como la estreptoquinasa y la urokinasa; moderadamente específicos para la fibrina, como el APSAC; y altamente específico para la fibrina, que es el caso del tPA recombinante.

Estreptoquinasa. Se trata de una proteína de cadena simple con un peso molecular de aproximadamente 50.000 daltons, producida por cultivos de la cepa C del estreptococo β hemolítico. La estreptoquinasa actúa en un proceso en dos etapas. Es un activador indirecto del plasminógeno a través de la combinación primaria con el plasminógeno en el plasma formando un complejo 1:1 estreptoquinasa-plasminógeno. La formación de este complejo produce un cambio conformacional en la molécula de plasminógeno, que expone de este modo un sitio activo. El plasminógeno modificado en el complejo es luego convertido a plasmina. Tanto el complejo estreptoquinasa plasminógeno como estreptoquinasa plasmina son ambos potentes activadores del plasminógeno. La plasmina libre que se forma produce la fibrinólisis. El nivel de plasmina libre formada excede la capacidad inhibitoria de la $\alpha 2$ antiplasmina y produce la lisis del fibrinógeno y de la fibrina. De tal modo, la estreptoquinasa es un agente trombolítico no específico.

Urokinasa. La urokinasa es un activador del plasminógeno aislado inicialmente de la orina humana, y que se obtiene en la actualidad de cultivos de células renales y por tecnología de recombinación de ADN. Actúa como un activador no específico del plasminógeno pero no requiere formar un complejo intermediario inicial como ocurre con la estreptoquinasa. El nivel de plasmina generado también supera los efectos inhibitorios de la $\alpha 2$ antiplasmina, lo cual genera plasmina libre que actúa sobre el fibrinógeno sistémico.

APSAC (anistreplase). El APSAC es producido por la unión de la estreptoquinasa al plasminógeno. El sitio activo del complejo es luego acetilado, de tal modo que es

Tabla 128/12.- Características de los agentes trombolíticos disponibles.

	Estreptoquinasa	APSAC	Uroquinasa	rt-PA
Vida media (min)	15-25	50-90	15-20	4-8
Especificidad por la fibrina	no	parcial	no	si
Dosis habitual	1.500.000 U	30 U	2.000.000 U	100 mg
Antigenicidad	si	si	no	no
Aplicación	Infusión de 60 minutos	Infusión de 5 min.	1.000.000 en bolo 1.000.000 infusión de 60 minutos	15 mg en bolo más infusión de 50 mg en 30 min más infusión de 35 mg en 60 min
Indicaciones aprobadas	IAM, TVP, EP, EOAP, (ACV)	IAM	IAM, TVP, EP, EOAP (ACV)	IAM, EV, TVP, (ACV)

IAM: infarto agudo de miocardio; TVP: trombosis venosa profunda; EP: embolismo pulmonar; EOAP: enfermedad arterial periférica oclusiva; ACV: accidente cerebrovascular isquémico.

inactivo hasta que se desacetila en el coágulo o en la circulación. El proceso de desactivación es más pronunciado en el coágulo que en la circulación y la plasmina que se forma en la circulación puede ser rápidamente neutralizada por la antiplasmina circulante. Este hecho le confiere un cierto grado de especificidad por la fibrina del coágulo, en comparación con los productos anteriores.

Activador tisular del plasminógeno recombinante (tPA). El tPA es producido por tecnología de recombinación utilizando *Escherichia coli* y puede ser producido en forma de cadena única (alteplase) o doble (duteplase). La forma de cadena única es la más utilizada. El tPA exhibe una afinidad por la fibrina unida al plasminógeno y como tal es específico para la fibrina. Existe un límite para esta selectividad, de modo que con dosis elevadas también produce fibrinólisis sistémica.

Nuevos agentes. En la actualidad, aún no se ha logrado un agente trombolítico que reúna cualidades ideales. Los avances más recientes para lograr mejorar las propiedades trombolíticas de los activadores del plasminógeno incluyen la construcción y evaluación de activadores mutantes del plasminógeno, moléculas químicas que comprenden diferentes porciones de activadores del plasminógeno unidos a anticuerpos monoclonales (antifibrina, antiplazquetas) específicos, y activadores del plasminógeno de origen animal o bacteriano.

Los productos que han llegado al mercado son el reteplase y el tenecteplase. El reteplase (r-PA) es un mutante del t-PA con una vida media más larga, que se administra en dos bolos de 10 mg separados por 30 minutos. Los estudios originales cuando se utilizó en el tratamiento del infarto de miocardio demostraron un flujo coronario mejor a los 90 minutos comparado con el t-PA, pero estudios subsiguientes mostraron una incidencia de mortalidad igual a los 30 días. Otro producto es el tenecteplase (TNK-tPA), producido por ingeniería genética a partir del t-PA, que se caracteriza por tener una mayor vida media, resistencia al PAI-1 y mayor especificidad por la fibrina. El TNK-tPA se administra en bolo único de 30 a 50 mg, ajustado por peso. Su efecto es similar al del t-PA, pero su empleo es más simple.

Metabolismo

La estreptoquinasa puede ser administrada por bolo endovenoso, por infusión intravenosa continua, o en forma de infusión localizada en el sitio de trombosis. Luego de la inyección la droga tiene una vida media de aproximadamente 25 minutos. Aproximadamente el 20% de los adultos tiene anticuerpos contra la estreptoquinasa, y su administración produce un aumento significativo de los mismos, lo cual limita su eficacia.

La uroquinasa no es antigénica en el hombre y tiene una vida media de aproximadamente 10 minutos.

El APSAC tiene una vida media de aproximadamente 90 minutos, resultando en una actividad fibrinolítica sostenida luego de su administración. Debido a su similitud con la estreptoquinasa, tiene los mismos problemas antigénicos que aquella.

El rtPA tiene una vida media de cuatro a ocho minutos, por lo que requiere ser administrado por infusión intravenosa continua.

Indicaciones

La terapéutica trombolítica ha sido utilizada en el manejo de la oclusión vascular en los últimos 40 años, y es única en el sentido de ofrecer un tratamiento no quirúrgico a

este problema.

En la actualidad, la terapia trombolítica se ha convertido en uno de los pilares del tratamiento del infarto agudo de miocardio, del accidente cerebrovascular trombótico y de la trombosis venosa profunda de los miembros inferiores y del tromboembolismo pulmonar grave. En los capítulos respectivos se analizan los aspectos de empleo de estas drogas en cada circunstancia particular.

Los fibrinolíticos disponibles en el comercio son la estreptoquinasa, la uroquinasa, el APSAC y el tPA. En la Tabla 128/12 se indican distintas características de las drogas citadas.

Efectos adversos

Como regla general, los efectos adversos de la terapéutica con trombolíticos pueden ser divididos en complicaciones hemorrágicas y no hemorrágicas, incluyendo estas últimas reacciones inmunológicas, hipotensión y eventos cardíacos. Los efectos precedentes pueden ocurrir en las distintas patologías en las cuales son utilizados, pero con características particulares en función de la indicación.

La complicación más frecuente y severa de la terapia fibrinolítica es la hemorragia, habiéndose establecido una serie de factores de riesgo para distintas circunstancias (Tabla 128/13).

En la actualidad, el empleo más frecuente de terapia trombolítica es en la recanalización de arterias coronarias enfermas. En tal sentido, se han utilizado distintos métodos, que involucran empleo de fibrinolíticos solos, con otros anticoagulantes, con cirugía, etc. En cada una de estas circunstancias, la incidencia de hemorragia es variable. Así, en el estudio GISSI 2, que utilizó estreptoquinasa asociada a heparina y aspirina, la incidencia de sangrado mayor fue del 0,6%, mientras que con el empleo de rtPA con heparina y aspirina fue del 0,9%. En el estudio TIMI I, que involucró la realización de angiografía previa, el empleo de estreptoquinasa con heparina y warfarina se asoció con una incidencia de sangrado mayor del 3,9%, mientras que cuando se utilizó rtPA en el mismo estudio el sangrado mayor afectó al 4,1% de los tratados.

En tres estudios de terapia trombolítica para el tratamiento de trombosis venosa profunda la incidencia de hemorragias mayores en pacientes varió entre el 8 y el 38%, mientras que la misma varió entre 0 y 12% en los tratados con heparina. En el tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico, el empleo de rtPA se asocia con una incidencia de hemorragia próxima al 7%.

Las reacciones alérgicas descritas varían entre síntomas menores como fiebre, escalofríos y rash cutáneo hasta reacciones anafilácticas severas con broncoespasmo y shock. Los compuestos de estreptoquinasa y anistreplase son los más inmunogénicos.

El mecanismo de la hipotensión producida por los agentes trombolíticos no es claro. Los pacientes con infarto agudo de miocardio puede estar hipotensos como consecuencia de la disfunción ventricular más que por efecto de la terapia trombolítica. La terapia trombolítica puede aumentar la posibilidad de hipotensión debido a reacciones anafilácticas, pérdida de sangre y actividad autonómica refleja. Se admite que el rtPA es el que se asocia con menos episodios hipotensivos.

Arritmias de cualquier tipo son comunes en las horas que siguen al infarto de miocardio. Estas pueden ser exacerbadas por el empleo de drogas trombolíticas (arritmias de reperfusión).

Tabla 128/13.- Factores de riesgo de sangrado en regímenes trombolíticos.

Categoría de riesgo	Sangrado periférico o sistémico	Sangrado intracraneal
Mayor (terapia trombolítica contraindicada)	Cirugía mayor o biopsia de órgano en las últimas seis semanas Trauma mayor dentro de las últimas seis semanas Sangrado gastrointestinal o genitourinario en los últimos seis meses Historia de diátesis hemorrágica Disección aórtica conocida o sospechada Pericarditis conocida o sospechada	Tumor intracraneal conocido Neurocirugía previa ACV dentro de los últimos seis meses Trauma craneano en el último mes
Importante (contraindicación relativa para trombolisis)	Punción de un vaso no compresible Resucitación cardiopulmonar por más de 10 minutos	Hipertensión aguda severa ACV trombótico antiguo Ataque isquémico transitorio reciente
Menor (aumento del riesgo de sangrado, pero sin contraindicación para trombolisis)	Retinopatía diabética Resucitación cardiopulmonar por menos de 10 minutos Edad avanzada Sexo femenino Pequeño tamaño corporal	Edad avanzada Historia de hipertensión Sexo femenino Pequeño tamaño corporal

Tratamiento de las hemorragias por fibrinolíticos

Como se ha destacado, la terapia trombolítica produce una coagulopatía debido a la hipobrominemia y al aumento de los productos de degradación de la fibrina. En adición, se reducen los niveles de factor V y VIII.

La coagulopatía puede ser tratada con crioprecipitados, que contienen fibrinógeno y factor VIII, y plasma fresco congelado (FFP). Los crioprecipitados contienen 150-300 mg de fibrinógeno y 80-120 U de factor VIII por unidad de 10 a 20 ml, requiriéndose 10 a 20 unidades de crioprecipitados para corregir el déficit de fibrinógeno. El plasma fresco congelado contiene una cantidad menor de fibrinógeno y factor VIII por mililitro que el crioprecipitado.

AGENTES HEMOSTÁTICOS

Están disponibles una variedad de agentes destinados a mejorar la hemostasia y reducir la pérdida de sangre en múltiples escenarios clínicos. Estos agentes se utilizan habitualmente para reducir el sangrado cuando existe un defecto hemostático de base. Algunos agentes nuevos tienen el potencial de disminuir la pérdida de sangre aun en ausencia de un defecto hemostático obvio.

Acetato de desmopresina

El acetato de desmopresina (DDAVP) es un análogo sintético de la hormona arginina vasopresina, que produce una liberación rápida, dosis dependiente, del factor von Willebrand (vWF) de los depósitos preformados celulares y aumenta el vWF y el factor VIII (FVIII) en sujetos normales y en pacientes con hemofilia A y con enfermedad de von Willebrand.

Con la administración intravenosa o subcutánea de una dosis de 0,3 µg/kg. o una dosis intranasal de 300 µg/kg. de DDAVP, la actividad del FVIII y del vWF aumenta tres a cinco veces. El nivel pico plasmático se logra en 30 a 60 minutos cuando se administra por inyección intravenosa y en 90 a 120 minutos cuando se administra por vía subcutánea o intranasal. La vida media plasmática del factor VIII es de cinco a ocho horas y del factor vWF de ocho a 10 horas.

El DDAVP está indicado en pacientes con hemofilia A y enfermedad de von Willebrand, cuando la actividad

inicial de FVIII es mayor del 5%, y también puede ser beneficioso en la corrección del sangrado urémico. Cuando se administra por vía intravenosa 30 minutos antes de un procedimiento quirúrgico, el DDAVP también es suficiente para mantener la hemostasia durante y luego de la cirugía y terminar un episodio de sangrado espontáneo o traumático en estos pacientes. El DDAVP no es apropiado en pacientes con hemofilia B ni en pacientes con anticuerpos contra FVIII o FIX.

El DDAVP aumenta la liberación del factor von Willebrand desde los depósitos endoteliales y en forma secundaria mejora la adhesión plaquetaria a los defectos endoteliales. La administración del producto es recomendada para superar la disfunción plaquetaria inducida por ácido acetilsalicílico y otros antiplaquetarios.

En pacientes tratados en forma repetida a intervalos de 12 a 24 horas, se puede producir taquifilaxia, presumiblemente debido a que se depletan los depósitos intracelulares. Cuando el DDAVP se administra a intervalos de 24 horas, se produce una disminución del 30% en la respuesta a la segunda y subsecuentes administraciones. En estos casos puede ser necesario administrar preparaciones de FVIII con alto contenido de vWF.

Factor VII recombinante

El factor VII recombinante (rFVIIa - Novoseven®) es una glicoproteína K dependiente que actúa localmente en el sitio de lesión tisular o disrupción de la pared vascular, uniéndose al factor tisular expuesto, generando pequeñas cantidades de trombina que son suficientes para activar las plaquetas. El rFVIIa promueve la hemostasia a través de dos mecanismos: uno que es dependiente del factor tisular y otro independiente del mismo. En el sistema dependiente del factor tisular, el rFVIIa se une al factor tisular en el sitio de daño tisular, produciendo la activación del factor X. En el sistema independiente del factor tisular, el rFVIIa se une a la superficie de las plaquetas activadas, activando al factor X. Estos efectos activan el proceso normal de coagulación, resultando en una "explosión de trombina" más rápida y pronunciada. La formación del coágulo es estabilizada por inhibición de la fibrinólisis, debido a la activación mediada por el factor VIIa del inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina.

Inicialmente el factor VIIa recombinante fue utilizado en pacientes con hemofilia congénita o adquirida con anticuerpos inhibitorios contra los factores VIII o IX, para los cuales la dosis recomendada es de 90 µg/kg., seguida o no por una dosis de 16,5 µg/kg./hs. En años recientes se ha explorado el potencial del factor VIIa recombinante para actuar como agente prohemostático en otras categorías de pacientes (Enomoto y col.), con defectos de coagulación o en pacientes con sistema de coagulación previamente normal en el cual se produce un sangrado excesivo, por ejemplo, como resultado de trauma o cirugía (Tabla 128/14).

Se ha propuesto el uso del factor VIIa recombinante en pacientes con enfermedad hepática y sangrado activo o en aquellos que deben ser sometidos a procedimientos invasivos. Otra indicación serían los pacientes con trauma mayor, en los cuales el manejo adecuado del sangrado puede ser crítico para asegurar la sobrevivencia. También se ha propuesto su empleo para reducir el crecimiento de los hematomas intracerebrales, en pacientes con sangrado espontáneo o en presencia de tratamiento anticoagulante.

Es interesante que la administración del factor VIIa recombinante puede ser capaz de generar un estado prohemostático en sujetos tratados con la nueva generación de anticoagulantes, para los cuales no existen otros antidotos.

Recientemente un grupo de expertos europeos (J. Vincent y col.) han establecido recomendaciones para el empleo del rFVIIa como tratamiento adyuvante en el sangrado masivo. Las mismas establecen que el rFVIIa puede ser utilizado como adyuvante a la cirugía y al uso de productos de la sangre para controlar el sangrado en pacientes con trauma cerrado; puede ser beneficioso para controlar el sangrado postoperatorio luego de la cirugía cardíaca; puede ser considerado para el control del sangrado quirúrgico si todas las otras opciones han fracasado; y puede ser utilizado para el tratamiento de la hemorragia posparto que compromete la vida, pero no sustituye a la cirugía o a la embolización. Por su parte, el rFVIIa no es corrientemente recomendado en el manejo de la hemorragia masiva asociada con el trauma penetrante, la cirugía electiva, la cirugía hepática y el sangrado por cirrosis.

Un hecho a tener en cuenta es que la incidencia de efectos adversos trombóticos y de otro tipo es relativamente baja. Al momento actual, no existe ningún método

validado que permita monitorear la seguridad y o la eficacia del tratamiento con rFVIIa.

El dosaje de rFVIIa utilizado en las publicaciones varía con la población de pacientes, enfermedad, tipo de injuria, etc., y parece ser en gran parte empírico, entre 40 y 120 µg/kg. El laboratorio recomienda utilizar 90 µg/kg, repetido cada dos horas hasta que se controle la hemorragia.

Vitamina K

La vitamina K es un cofactor esencial para la γ -carboxilación, necesaria para la actividad biológica de los factores de coagulación K dependientes, II, VII, IX y X y los anticoagulantes endógenos, proteínas C y S. La warfarina, un antagonista de la vitamina K, es un inhibidor de baja potencia de la vitamina K epóxido reductasa, el complejo enzimático requerido para regenerar la forma activa de la vitamina K. Es habitual encontrar una coagulopatía caracterizada por una disminución de los factores II, VII, IX y X, en los pacientes tratados con warfarina. La administración subcutánea, intravenosa, intramuscular u oral de la vitamina K es efectiva para revertir la deficiencia de factores resultante de una sobredosis de warfarina, ingesta de rodenticidas, deficiencia de la dieta, fallo hepático o malabsorción causada por obstrucción biliar o por falta de un ileon funcional.

La dosis apropiada y la ruta de administración son determinadas por la causa y la severidad de la coagulopatía. Los rodenticidas producen el mismo defecto hemostático, pero su potente inhibición de la vitamina K epóxido reductasa y el bajo *clearance* de los mismos resulta en un alto requerimiento de vitamina K, de hasta 125 mg/día por periodos prolongados de tiempo, ocasionalmente por varios meses. Para los pacientes con insuficiencia dietaria, fallo hepático o malabsorción, es suficiente una dosis subcutánea de 10 mg/día durante tres días para recomponer los depósitos orgánicos, pudiendo ser repetida cuando sea necesario para mantener una actividad normal de factores II, VII, IX y X.

Drogas antifibrinolíticas

El ácido traxenámico (AMCA) y el ácido ϵ -aminocaproico (EACA) son análogos de la lisina que estabilizan la formación del coágulo por inhibición competitiva con los sitios lisina de unión de la plasmina y el plasminógeno. Los análogos de la lisina pueden ser administrados por vía intravenosa, oral o tópica, y en pacientes no quirúrgicos su vida media es de aproximadamente 1½ a 2 horas. Los análogos de la lisina pueden ser administrados antes de los procedimientos quirúrgicos para inhibir la formación de plasmina durante el trauma quirúrgico. Estos agentes reducen la pérdida de sangre en la cirugía cardiorádica y en el trasplante de hígado. También pueden controlar la hemorragia mucosa en pacientes trombocitopénicos. El uso oral de estas formulaciones es especialmente útil en procedimientos dentales en pacientes con hemofilia o enfermedad de von Willebrand, debido a que la saliva contiene altas concentraciones del activador del plasminógeno y carece de inhibidores endógenos de la fibrinólisis.

El ácido traxenámico tiene siete a diez veces mayor potencia que el ϵ -aminocaproico. Las dosis habituales de AMCA son 10 a 15 mg/kg IV cada 8 a 12 horas o 20-25 mg/kg oral cada seis a ocho horas. Para el EACA, la dosis es de 50-60 mg/kg IV cada seis horas o 50-60 mg/kg cada cuatro horas por vía oral. Ambas drogas son eliminadas

Tabla 128/14.- Ensayos clínicos utilizando el factor VII recombinante activado (rFVIIa).

Tratamiento de sangrado debido a:
Trombocitopenia post trasplante alogénico de células madre
Trauma cerrado o penetrante severo asociado a coagulopatía
Hemorragia intracranial
Sangrado alto gastrointestinal en pacientes cirróticos
Sangrado en cirugía cardíaca
Sangrado asociado a transfusión masiva
Sangrado asociado a deficiencia de factor VII
Exceso de dosis de anticoagulantes orales
Sangrado por déficits plaquetarios: trombostenia de Glanzmann
Prevención de sangrado durante:
Hepatectomía parcial en pacientes cirróticos
Hepatectomía parcial en pacientes no cirróticos
Trasplante ortotópico de hígado

sin cambio por el riñón y el dosaje debe reducirse en pacientes con fallo renal. La toxicidad es dosis dependiente, siendo principalmente gastrointestinal, náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea.

La aprotinina es un derivado de pulmón bovino. Se trata de una serino proteasa inhibidora de la plasmina y de la kaliceína, utilizada habitualmente para reducir la pérdida de sangre y el requerimiento trasfusional en pacientes con cirugía cardíaca, en particular aquellos en tratamiento con aspirina. La dosis es de 2.000.000 KIU infundida por vía intravenosa en forma preoperatoria seguida por una infusión continua de 0,5 millón KIU/h. La aprotinina sale rápidamente del plasma y entra a los tejidos, teniendo una vida media de 0,7 horas, siendo excretada por el riñón. Recientemente esta droga ha sido retirada de la comercialización.

BIBLIOGRAFÍA

- Ali O.: Images in heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Thrombolysis* 10:(Suppl 1):S27-2000
- Ansell J., Hirsh J., Poller L.: The pharmacology and management of the vitamin K antagonist. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 126:204S-2004
- Arepally G., Ortel T.: Heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 355:809-2006
- Baker W.: Thrombolytic therapy: current clinical practice. *Hematol Oncol Clin N Am* 19:147-2005
- Barman N., Bhatt D.: Antithrombotic therapy for percutaneous coronary intervention. *Cardiol Clin* 24:175-2006
- Bhatt D., Fox K., Hacke W., for the CHARISMA Investigators: Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 354:1706-2006
- Bick R., Haas S.: Thromboprophylaxis and thrombosis in medical, surgical, trauma, and obstetric/gynecologic patients. *Hematol Oncol Clin N Am* 17:217-2003
- Bick R., Frenkel E., Walenga J.: Unfractionated heparin, low molecular weight heparins, and pentasaccharide: basic mechanism of actions, pharmacology, and clinical use. *Hematol Oncol Clin N Am* 19:1-2005
- Blazing M., de Lemos J., White H.: Safety and efficacy of enoxaparin vs unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes who receive tirofiban and aspirin. *JAMA* 292:55-2004
- Boersma E., Harrington R., Moliterno D.: Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 359:189-2002
- Buller H., Davidson B., Decousus H.: Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 349:1695-2003
- Buller H., Davidson B., Decousus H.: Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 140:867-2004
- Chew D., Bhatt D., Sapp S.: Increased mortality with oral platelet glycoprotein GP IIb/IIIa antagonists: a metaanalysis of phase III multicenter randomized trials. *Circulation* 103:201-2001
- Chiara O., Cimbanassi S., Vesconi S.: Critical bleeding in blunt trauma patients. En Vincent J. (Edit.): 2006 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Springer, Berlín, 2006
- Chiu J., Ketchum L., Reid T.: Transfusion-sparing hemostatic agents. *Curr Opin Hematol* 9:544-2002
- Christians K., Brasel K., Garlitz J.: The use of recombinant activated factor VII in trauma-associated hemorrhage with crush injury. *J Trauma* 59:742-2005
- Chun R., Orser B., Madan M.: Platelet glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors: overview and implications for the anesthesiologist. *Anesth Analg* 95:879-2002
- Cook D., Crowther M., Meade M.: Deep venous thrombosis in medical-surgical ICU patients: prevalence, incidence and risk factors. *Critical Care* 7(Suppl):S54-2003
- Cruickshank M., Levine M., Hirsh J.: A standard heparin nomogram for the management of heparin therapy. *Arch Intern Med* 151:333-1991
- Di Nisio M., Middeldorp S., Buller H.: Direct thrombin inhibitors. *N Engl J Med* 353:1028-2005
- Eikelboom J., Quinlan D., Mehta S.: Unfractionated and low-molecular-weight heparin as adjuncts to thrombolysis in aspirin-treated patients with ST-elevation acute myocardial infarction. A meta-analysis of the randomized trials. *Circulation* 112:3855-2005
- Enomoto T., Thorborg P.: Emerging off-label uses for recombinant activated factor VII: grading the evidence. *Crit Care Clin* 21:611-2005
- Eriksson B., Dahl O.: Prevention of venous thromboembolism following orthopaedic surgery. Clinical potential of direct thrombin inhibitors. *Drugs* 64:577-2004
- Frenkel E., Shen Y., Haley B.: The direct thrombin inhibitors: their role and use for rational anticoagulation. *Hematol Oncol Clin N Am* 19:119-2005
- Gustafsson D.: Oral direct thrombin inhibitors in clinical development. *J Intern Med* 254:322-2003
- Hassell K.: The management of patients with heparin induced thrombocytopenia who require anticoagulant therapy. *Chest* 127:(Suppl) S1-2005
- Heit J.: The potential role of direct thrombin inhibitors in the prevention and treatment of venous thromboembolism. *Chest* 124:(Suppl 3):40S-2003
- Hillbom M., Erila T., Sotaniemi K.: Enoxaparin vs heparin for prevention of deep vein thrombosis in acute ischaemic stroke: a randomized, double blind study. *Acta Neurol Scand* 106:84-2002
- Hirsh J., Heddle N., Kelton J.: Treatment of heparin-induced thrombocytopenia: a critical review. *Arch Intern Med* 164:361-2004
- Hirsh J., Raschke R.: Heparin and low-molecular weight heparin. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 126: 188S-2004
- Hoppensteadt D., Walenga J., Fareed J., Bick R.: Heparin, low-molecular-weight heparins, and heparin pentasaccharide. Basic and clinical differentiation. *Hematol Oncol Clin N Am* 17:313-2003
- Husted S., Becker R., Kher A.: A critical review of clinical trials of low-molecular-weight heparin therapy in unstable coronary artery disease. *Clin Cardiol* 24:492-2001
- James A., Abel D., Bracazio L.: Anticoagulants in pregnancy. *Obst Gynecol Survey* 61:59-2005
- Jang I., Hursting M.: When heparins promote thrombosis: review of heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 111:2671-2005
- Januzzi J., Ik-Kyung Jang: Fundamental concepts in the pathobiology of heparin induced thrombocytopenia. *J Thromb Thrombolysis* 10:(Suppl 1)S7-2000
- Karen A., Newby K., Cannon C.: Acute coronary care in the elderly, part I. Non-ST-Segment-Elevation Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 115:2549-2007
- Karen A., Newby K., Cannon C.: Acute coronary care in the elderly, part II. ST-Segment-Elevation Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 115:2570-2007
- Kelton J.: The pathophysiology of heparin induced thrombocytopenia. Biological basis for treatment. *Chest* 127:(Suppl)9S-2005
- Kleber F., Will C., Vogel G.: A randomized comparison of enoxaparin with unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism in medical patients with heart failure or severe respiratory disease: THE PRINCE study group. *Am Heart J* 145:614-2003
- Kyung Jang I., Hursting M.: When heparins promote thrombosis. Review of heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 111:2671-2005
- Leizorovicz A., Cohen A., Turpie A.: A randomized placebo controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism

- in acutely ill medical patients. *Circulation* 110:874-2004
- Leo A., Winteroll S.: Laboratory diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia and monitoring of alternative anticoagulants. *Clin and Diagn Lab Immunology* 10:731-2003
- Levi M., Peters M., Buller H.: Efficacy and safety of recombinant factor VIIa for treatment of severe bleeding: A systematic review. *Crit Care Med* 33:883-2005
- Levi J., Hursting M.: Heparin-induced thrombocytopenia, a prothrombotic disease. *Hematol Oncol Clin N Am* 21:65-2007
- Levine R., McCollum D., Hursting M.: How frequently is venous thromboembolism in heparin treated patients associated with heparin-induced thrombocytopenia? *Chest* 120:681-2006
- Mahaffey K., Cohen M., Garg J.: High-risk patients with acute coronary syndromes treated with low-molecular-weight or unfractionated heparin: outcomes at 6 months and 1 year in the SYNERGY trial. *JAMA* 294:2594-2005
- Matthai W.: Thrombocytopenia in cardiovascular patients. Diagnosis and management. *Chest* 127:(Suppl):46S-2005
- McRae S., Ginsberg J.: New anticoagulants for venous thromboembolic disease. *Curr Opin Cardiol* 20:502-2005
- Meadows T., Bhatt D.: Clinical aspects of platelet inhibitors and thrombus formation *Circ Res* 100:1261-2006
- Mehta R., Johnson M.: Update on anticoagulant medications for the interventional radiologist. *J Vasc Interv Radiol* 17:597-2006
- Messmore H., Jeske W., Wehrmacher W.: Benefit-risk assessment of treatments for heparin-induced thrombocytopenia. *Drug Safety* 26:625-2003
- Messmore H., Jeske W., Wehrmacher W.: Antiplatelet agents: current drugs and future trends. *Hematol Oncol Clin N Am* 19:87-2005
- Michelson A.: Platelet inhibitor therapy: mechanisms of action and clinical use. *J Thromb and Thrombolysis* 16:13-2003
- Napolitano L., Warkentin T., AlMahameed A.: Heparin induced thrombocytopenia in the critical care setting: diagnosis and management. *Crit Care Med* 34:2898-2006
- Nasraway S., Guzzi L., Hassell K.: Prevention and optimal treatment of venous thromboembolism and heparin-induced thrombocytopenia. Breakfast Symposium. Society of Critical Care Medicine. Orlando, Florida, February 2007
- Nguyen C., Harrington R.: Glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists. *Am J Cardiovasc Drugs* 3:423-2003
- Patrono C., Collier B., Fitzgerald G.: Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 126:234S-2004
- Petersen J., Mahaffey K., Hasselblad V.: Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. A systematic overview. *JAMA* 292:89-2004
- Petitou M., Duchaussoy P., Herbert J.: The synthetic pentasaccharide Fondaparinux. *Semin Thromb and Hemostasis* 28 :393-2002
- Pineo G., Hull R.: Coumarin therapy in thrombosis. *Hematol Oncol Clin N Am* 17:201-2003
- Pineo G., Hull R.: Vitamin K antagonists and direct thrombin inhibitors: present and future. *Hematol Oncol Clin N Am* 19:69-2005
- Powner D., Hartwell E., Hoots W.: Counteracting the effects of anticoagulants and antiplatelet agents during neurosurgical emergencies. *Neurosurgery* 57:823-2005
- Rembrandt Investigators: Treatment of proximal deep vein thrombosis with a novel synthetic compound with pure anti-factor Xa activity: a phase II evaluation. *Circulation* 102:2726-2000
- Robinson D., Wellington K.: Fondaparinux sodium: a review of its use in the treatment of acute venous thromboembolism. *Am J Cardiovasc Drugs* 5:335-2005
- Rose L.: Recombinant factor VIIa. Review of current "off license" indications and implications for practice. *AACN Advanced Critical Care* 18:141-2007
- Schorr K., Weber A.: Comparative pharmacology of GP IIb/IIIa antagonists. *J Thromb and Thrombolysis* 15:71-2003
- Selleng K., Warkentin T., Greinacher A.: Heparin-induced thrombocytopenia in intensive care patients. *Crit Care Med* 35:1165-2007
- Simpson D., Siddiqui A., Scott L.: Reteplase: a review of its use in the management of thrombotic occlusive disorders. *Am J Cardiovasc Drugs* 6:265-2006
- Smythe M., Koerber J., Mattson J.: The incidence of recognized heparin induced thrombocytopenia in a large, tertiary care teaching hospital. *Chest* 131:1644-2007
- Sugg R., Pary J., Uchino K.: Argatroban tPA Stroke Study. *Arch Neurol* 63:1057-2006
- The CURE Trial Investigators: Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 345:494-2001
- The ESPRIT Study Group: Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 367:1665-2006
- The Matisse Investigators: Subcutaneous Fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 349:1695-2003
- The SYNERGY Trial Investigators: Enoxaparin vs unfractionated heparin in high risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy. *JAMA* 292:45-2004
- The THRIVE III Investigators: Secondary prevention of venous thromboembolism with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran. *N Engl J Med* 349:1713-2003
- Triplet D.: Current recommendations for warfarin therapy. *Med Clin N Am* 82:601-1998
- Uhlmann E., Eby C.: Recombinant activated factor VII for non-hemophilic bleeding patients. *Curr Opin Hematol* 11:198-2004
- Verma A., Levine M., Shalansky S.: Frequency of heparin induced thrombocytopenia in critical care patients. *Pharmacotherapy* 23:745-2003
- Verstraete M.: Pharmacotherapeutic aspects of unfractionated and low molecular weight heparins. *Drugs* 40:498-1990
- Verstraete M., Lijnen H., collen D.: Thrombolytic agents in development. *Drugs* 50:29-1995
- Vincent J., Rossaint R., Riou B.: Recommendations on the use of recombinant activated factor VII as an adjunctive treatment for massive bleeding: a European perspective. *Critical Care* 10:R120 (doi:10.1186/ cc5026) 2006
- Visentin G., Ford S., Scott J.: Antibodies from patients with heparin-induced thrombocytopenia/thrombosis are specific for platelet factor 4 complexed with heparin or bound to endothelial cells. *J Clin Invest* 93:81-1994
- Walenga J., Frenkel E., Bick R.: Heparin-induced thrombocytopenia, paradoxical thromboembolism, and other adverse effects of heparin-type therapy. *Hematol Oncol Clin N Am* 17:259-2003
- Walenga J., Prechel M., Jeske W.: Unfractionated heparin compared with low-molecular-weight heparin as related to heparin-induced thrombocytopenia. *Curr Opin Pulm Med* 11:385-2005
- Warkentin T., Levine M., Hirsh J.: Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 332:1330-1995
- Warkentin T.: Laboratory testing for heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Thrombolysis* 10:(Suppl 1):S35-2000
- Warkentin T., Greinacher A.: Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 126:311S-2004
- Warkentin T.: Heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 110:e454-2004
- Warkentin T.: New approaches to the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Chest* 127:(Suppl)35S-2005

- Warkentin T., Cook D.: Heparin, low molecular weight heparin, and heparin-induced thrombocytopenia in the ICU. *Crit Care Clin* 21:513-2005
- Warkentin T.: Heparin induced thrombocytopenia. *Dis Mon* 51:141-2005
- Warkentin T.: Heparin induced thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin N Am* 21:589-2007
- Wein L., Wein S., Haas S.: Pharmacological venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized medical patients. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 167:1476-2007
- Weitz J.: New anticoagulant strategies. *Drugs* 48:485-1994
- Weitz J.: Low molecular weight heparins. *N Eng J Med* 337:688-1997
- Weitz J., Hirsh J.: New antithrombotic agents. *Chest* 114:(Suppl)S 715-1998
- Weitz J.: New anticoagulant drugs. *J Thromb and Thrombolysis* 12:7-2001
- Weitz J., Hirsh J., Samama M.: New anticoagulant drugs. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 126:265S-2004
- Wells P., Holbrook A., Crowther N.: Interactions of warfarin with drugs and food. *Ann Intern Med* 121:676-1994
- Wester J., Haas F., Biesma D.: Thrombosis and hemorrhage in heparin-induced thrombocytopenia in seriously ill patients. *Intensive Care Med* 30:1927-2004
- Wilde M., Markham A.: Danaparoid. *Drugs* 54:903-1997
- Wolf H.: Low molecular weight heparin. *Med Clin North Amer* 78:733-1994
- Wolozinsky M., Yavin Y., Cohen A.: Pharmacological prevention of venous thromboembolism in medical patients at risk. *Am J Cardiovasc Drugs* 5:409-2005

CAPÍTULO 129

Vasculitis sistémicas

DRES. CARLOS BATTAGLIOTTI Y

GUILLERMO BERBOTTO

INTRODUCCIÓN

El diagnóstico de las vasculitis, en particular en el paciente crítico, plantea múltiples dificultades. Las vasculitis pueden ser confundidas con otras enfermedades sistémicas. En numerosas ocasiones presentan una progresión rápida poniendo en peligro la vida del paciente, aun antes de que los diagnósticos diferenciales hayan sido dilucidados. En estas circunstancias, puede ser necesario instituir terapéuticas agresivas, opuestas en su acción, intentando revertir el proceso de la enfermedad.

El tiempo del que se dispone es escaso, y sólo una evaluación diagnóstica profunda y agresiva, donde la historia clínica y el examen físico son las herramientas de mayor utilidad, permitirán tomar el camino adecuado, evitando la confusión que pueden producir una serie de informes de métodos complementarios que oscurecen el diagnóstico definitivo de la enfermedad.

En la Tabla 129/1 se indican las situaciones médicas en las cuales se debe sospechar el diagnóstico de vasculitis sistémicas.

Los vasos sanguíneos responden en forma estereotipada a la injuria con aumento de la permeabilidad, debilitamiento de la pared con formación de aneurismas o rupturas, y proliferación de la íntima con trombosis que resultan en obstrucción al flujo e isquemia local. Las manifestaciones constitucionales y de laboratorio tienden a ser poco específicas, por lo tanto las principales herramientas para el diagnóstico serán el patrón de compromiso visceral, las anomalías serológicas asociadas y la presencia o no de una enfermedad subyacente.

Es difícil establecer cuando un vaso sanguíneo ha sido dañado por la inflamación. Las lesiones que en la angiografía pueden parecer de origen vasculítico en ocasiones tienen otras causas: hipertensión arterial, vasoespasmo, displasia, etc., y las manifestaciones cutáneas características, tales como la púrpura palpable o las úlceras cutáneas, pueden responder a causas infecciosas e inmunológicas.

Las enfermedades que simulan una vasculitis pueden agruparse, según el mecanismo fisiopatológico implicado, en enfermedades embólicas, enfermedades que producen estenosis o espasmo, y enfermedades que originan trombosis vascular. Las causas más frecuentes de confusión con el síndrome vasculítico, y que plantean mayor dificultad en el diagnóstico diferencial, son las enfermedades embólicas de origen cardíaco, como la endocarditis infecciosa y el mixoma auricular; o de la propia pared de los grandes vasos, cuyo ejemplo más evidente es la embolia colesterínica o ateromatosa, y el síndrome de anticuerpos antifosfolípicos dentro de las trombosis vasculares.

Las vasculitis pueden constituir un proceso inflamatorio primario de la pared de los vasos sanguíneos (Fig. 129/1 y 129/2), o formar parte de las manifestaciones clinicopatológicas de diversos procesos patológicos. Las causas infecciosas, como la tuberculosis, micosis, infección por el VIH y otras, pueden desencadenar fenómenos vasculíticos o provocar lesiones viscerales que deben incluirse en el diagnóstico diferencial. Desde un punto de vista práctico, es importante señalar que las lesiones vasculíticas pueden constituir la manifestación clínica más evidente de la existencia de un proceso infeccioso y constituir el elemento clave que conduce al diagnóstico (Fig. 129/3). Las lesiones vasculíticas también son características de las reacciones a drogas (Fig. 129/4).

A continuación se describen las situaciones clínicas originadas en los síndromes vasculíticos que con mayor frecuencia pueden requerir de asistencia en las unidades de terapia intensiva.

Tabla 129/1. Condiciones que conducen a la sospecha de vasculitis sistémicas

Enfermedad multisistémica
Nefropatía compatible con glomerulonefritis activa
Signos y síntomas de isquemia, en especial en paciente joven (infarto cerebral, miocárdico, intestinal, etcétera)
Púrpura palpable
Lesiones cutáneas nodulares
Mononeuritis múltiple y/o compromiso del sistema nervioso central
Dolor o distensión abdominal y/o signos de perforación intestinal
Infiltrados, nódulos y/o cavernas pulmonares
Síndrome febril de origen desconocido

VASCULITIS Y SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Los síndromes neurológicos asociados con las vasculitis son variables, de inicio insidioso o fulminante, de curso autolimitado o crónico, lo que dificulta el manejo clínico.

Las vasculitis que afectan al SNC pueden ser de origen idiopático o primario, o secundarias a la acción de toxinas, infecciones, neoplasias, o formando parte del complejo sintomático de las enfermedades autoinmunes.

Vasculitis primarias

De todas las formas de vasculitis que comprometen al sistema nervioso, las angeitis primarias son las que se asocian con el mayor desafío diagnóstico. En este gru-

po se incluyen la angeitis primaria del sistema nervioso central (APSNC), el Síndrome de Cogan, la enfermedad de Eale y la arteritis de la médula espinal. A los fines del presente capítulo sólo se describirá la angeitis primaria.

Los primeros informes relacionados con la angeitis primaria del sistema nervioso central datan de la década del 50. Su etiología es desconocida, habiendo variado el pronóstico desde el momento en que se aplicaron tratamientos más precoces y agresivos. La enfermedad afecta pequeñas arterias del cerebro y médula espinal, en leptomeninges y parénquima. Resulta particular el complejo sintomático originado en la disfunción del SNC sin evidencias clínicas de compromiso sistémico, aunque se han descrito pequeños focos de vasculitis en órganos

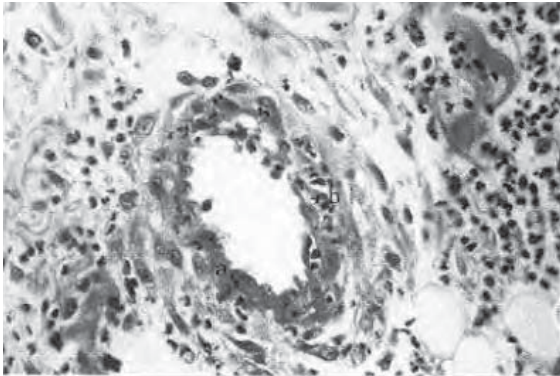


Fig. 129/1.-Necrosis fibrinoide. Pared venular reemplazada por tejido fibrinonecrótico.

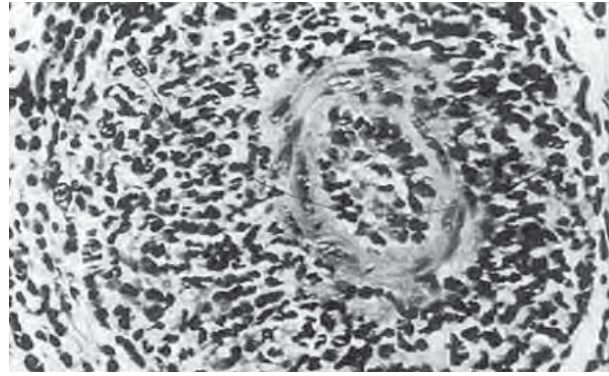


Fig. 129/2.-Panarteritis nodosa con vasculitis necrotizante. Infiltrados neutrofilicos agrediendo la pared vascular.

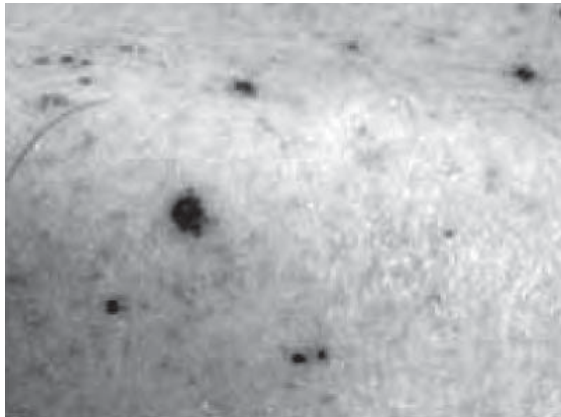


Fig. 129/3.- Lesiones vasculíticas características en sepsis estafilocócica.

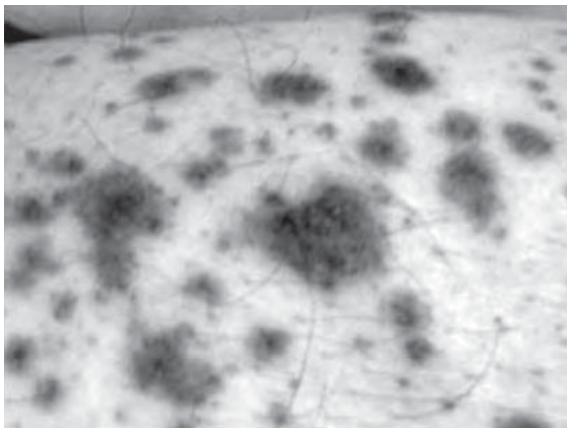
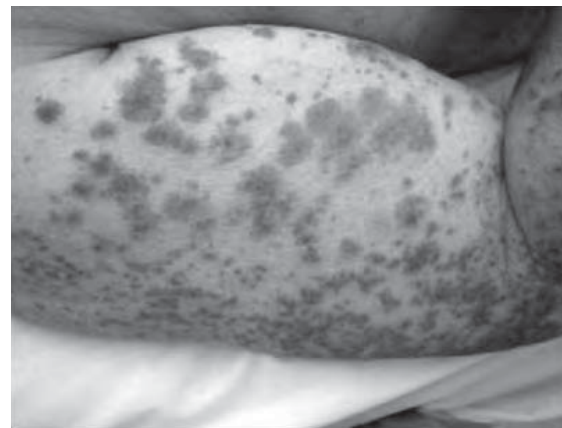


Fig. 129/4.- Vasculitis leucocitoclástica inducida por cefalosporinas.



extracraneales en los exámenes de autopsia, incluyendo arterias temporales, pulmón y riñón.

Calabrese y Mallek sugieren como criterios definitivos para el diagnóstico de la angeitis primaria del sistema nervioso central a: 1) un déficit neurológico adquirido que permanece inexplicable luego de una evaluación completa; 2) un angiograma cerebral diagnóstico que incluye áreas difusas de estrechamiento simétrico de vasos con áreas de dilatación o de alteración vascular, desplazamiento de los vasos u oclusión de los mismos; 3) ausencia de evidencia de una vasculitis sistémica o cualquier otra condición que pueda ser semejante desde el punto de vista angiográfico.

En la actualidad, la APSNC se ha dividido en enfermedad de los pequeños vasos y enfermedad de los vasos medianos, difiriendo sustancialmente en su curso clínico. La enfermedad de pequeños vasos responde al tratamiento con drogas inmunosupresoras, pero sus recaídas durante periodos prolongados en todos los pacientes en tratamiento de mantenimiento, con o sin retiro del tratamiento, produce una lesión recurrente, severa e irreversible del sistema nervioso central. La enfermedad de vasos medianos, en cambio, tiene episodios aislados de presentación, con escasas recaídas durante prolongados periodos de tiempo. La similitud entre la APSNC de pequeños vasos y la poliarteritis microscópica sugiere que la primera representa una forma limitada de esta última.

El cuadro clínico es inespecífico, pudiendo incluir cefaleas, confusión, trastornos psiquiátricos, cambios de personalidad, parestias, pérdida de conciencia, neuropatías craneales, convulsiones, hemorragia cerebral, trastornos medulares y fiebre. La forma de presentación más común está caracterizada por un desorden neurológico progresivo, crónico, con déficits focales y manifestaciones difusas. Se puede afectar cualquier sector del sistema nervioso, lo que justifica la amplia gama de manifestaciones descritas. Un hecho característico es la alta incidencia de recaídas que presenta la enfermedad que afecta pequeños vasos.

Cuando se analizan exclusivamente los pacientes con vasculitis confirmada por biopsia o autopsia, las características de la enfermedad incluyen: predominio en el sexo masculino, mayor edad de comienzo, mayor duración de los síntomas, menor frecuencia de episodios de isquemia aguda y mayor incidencia de disfunción neurológica difusa.

Los exámenes de laboratorio muestran aumento de la velocidad de eritrosedimentación, serología para sífilis negativa, e inespecificidad de los anticuerpos antinucleares y anticitoplasmáticos (ANCA). El LCR es anormal en el 90% de las APSNC con confirmación histológica, siendo menor la sensibilidad en los casos de diagnóstico exclusivamente angiográfico. Los hallazgos son característicos de una meningitis aséptica con pleocitosis leve, glucosa normal, proteínas elevadas y cultivos negativos.

La angiografía cerebral revela cambios localizados o difusos en arterias cerebrales grandes, medianas o de pequeño calibre. Se observan aneurismas, estrecheces y dilataciones, irregularidades circunferenciales o excéntri-

cas, oclusiones o efectos de masa avasculares. Ninguno de estos hallazgos es específico.

En los desordenes vasculíticos, ni la TAC ni la MRI son específicas. La TAC es menos sensible, resultando normal en el 50% de los pacientes con vasculitis. La MRI es más sensible pero no específica. Suelen observarse imágenes bilaterales de infartos supratentoriales incluyendo lesiones en la corteza, sustancia blanca profunda y/o leptomeninges. Si se consideran solamente los pacientes con APSNC documentada histológicamente, la sensibilidad de la MRI alcanza al 100%. No existe experiencia con el empleo de SPECT, PET o angiorresonancia en el diagnóstico de esta enfermedad. La biopsia cerebral es indispensable para el diagnóstico. En un caso de cada cuatro, sin embargo, puede mostrar resultados falsos negativos, probablemente como consecuencia de limitaciones técnicas.

El tratamiento brinda en la actualidad resultados promisorios. En pacientes con enfermedad progresiva confirmada por biopsia, se recomienda la terapia combinada con prednisona en altas dosis más ciclofosfamida, por vía oral o intravenosa. En la Tabla 129/2 se indica una propuesta terapéutica.

Vasculitis secundarias

Vasculitis sistémicas y otros síndromes reumáticos. Las vasculitis del SNC asociadas a enfermedades reumáticas pueden o no estar en relación con vasculitis sistémicas. Generalmente existen manifestaciones clínicas no neurológicas, lo cual, con la ayuda de los exámenes complementarios, facilita el diagnóstico final.

Es importante reconocer que los pacientes portadores de enfermedades reumatológicas sistémicas pueden presentar manifestaciones neurológicas cuyo origen no corresponde a un proceso vasculítico. Se debe tener presente que en general, la causa del compromiso difuso del sistema nervioso central en los pacientes con lupus sistémico, esclerodermia o artritis reumatoidea, no es un proceso de inflamación vascular.

Las manifestaciones neurológicas de las vasculitis sistémicas habitualmente aparecen precozmente en el curso de la enfermedad, imitando su cuadro clínico afecciones primarias del sistema nervioso central o periférico. El sistema nervioso central puede ser afectado en el 20 al 40% de los pacientes con vasculitis sistémicas, produciendo accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico, encefalopatía, convulsiones, o un cuadro de meningitis o meningoencefalitis. La disfunción global también puede ser el resultado de una disfunción metabólica secundaria al compromiso multiorgánico en las etapas finales de la enfermedad. En la Tabla 129/3 se indican las manifestaciones neurológicas más comunes en los pacientes portadores de vasculitis sistémicas.

Panarteritis nodosa (PAN). Entre el 50 y el 70% de los pacientes con PAN presentan afectación del sistema nervioso periférico, bajo forma de mononeuritis múltiples o de polineuritis.

En las mononeuritis múltiples se comprometen troncos nerviosos no simétricos: nervio ciático, peroneo y ramas

Tabla 129/2.- Tratamiento recomendado en la angeitis primaria del sistema nervioso central.

Tratamiento de inducción	Prednisona 60 mg/día, descendiendo hasta 20 mg, con ciclofosfamida 1,5 mg/kg/día por tres meses
Mantenimiento	Prednisona disminuyendo hasta suspensión, con azatioprina 1,5 mg/kg/día durante dos años
Re-inducción	Como la inducción

Tabla 129/3. Manifestaciones neurológicas en las vasculitis sistémicas

Manifestación	PAN	SCS	GW	GL	VH	Secundarias
Encefalopatía	++	++	+	++	+	+++
Convulsiones	++	++	+	+	+	++
Hemorragia subaracnoidea	+	+	+	+	++	++
Crisis hipertensiva	++	+	+	+	-	-
Diabetes insípida	+	-	+	-	-	-
Mielopatías	++	+	+	+	-	-
Mononeuritis múltiple	++	++	++	+	-	++

PAN: panarteritis nodosa - SCS: Síndrome de Churg-Strauss - GW:

Granulomatosis de Wegener - GL: Granulomatosis linfomatoidea - VH:

Vasculitis por hipersensibilidad

tibiales. En la polineuritis, el compromiso es bilateral y simétrico. La primera es la forma más frecuente. Sólo el 2% de los pacientes presentan neuropatías craneales. Las manifestaciones clínicas que sugieren compromiso del sistema nervioso central son infrecuentes y tardías.

Síndrome de Churg-Strauss. Se trata de una rara enfermedad, que comienza por encima de los 40 años de edad, de etiología desconocida y mecanismos patogénicos similares a la PAN. Se caracteriza por la presencia de vasculitis sistémicas e infiltrados pulmonares en un paciente con diagnóstico anterior de asma de años de evolución. Entre el 60 y el 75% de los pacientes presentan neuropatías periféricas, en general bajo la forma de mononeuritis múltiples. Su recurrencia hace sugestivo este diagnóstico. Las neuropatías craneales son menos frecuentes, siendo la más común la neuritis óptica isquémica. El SNC raramente es afectado, habiéndose descrito casos aislados de alteraciones psiquiátricas y hemorragias cerebrales.

Poliangeítis microscópica. La poliangeítis microscópica se considera como una enfermedad distinta de la PAN clásica, y se define como una vasculitis necrotizante sistémica con un cuadro clínico patológico que es consecuencia de la afectación de vasos microscópicos, sin producción de granulomas. Si bien pueden afectarse múltiples órganos y sistemas, el compromiso renal y pulmonar domina el cuadro clínico. Sólo el 15 al 20% de los pacientes presentan alteraciones del sistema nervioso central.

Arteritis de la temporal. Se trata de una entidad frecuente, que afecta en especial a individuos de raza blanca, presentando una mayor incidencia en personas de edad mediana y ancianos. Se lesionan las arterias de mediano y gran calibre, en particular las ramas de la carótida, no estando el proceso limitado a las arterias temporales. Las manifestaciones neurológicas están dominadas por la presencia de ceguera uni o bilateral. Una minoría de pacientes presentan síntomas o signos previos a la ceguera, como amaurosis fugaz, diplopía o escotomas centelleantes. Con menor frecuencia se puede constatar la afectación isquémica de los pares craneales oculomotores y de la musculatura extraocular. Si bien habitualmente la circulación intracranial está respetada, se han descrito casos de accidentes vasculares con compromiso de las arterias cerebral media, cerebral posterior, vertebrobasilar o medulares. La presencia de síntomas sistémicos, tales como fatiga, mal estado general, pérdida de peso, y signos, en particular fiebre y un aumento de la velocidad de eritrosedimentación, parece asociarse con una menor incidencia de complicaciones

isquémicas craneales. El diagnóstico se realiza mediante biopsia de la arteria temporal. El tratamiento de elección son los corticoides en dosis de 40-60 mg/día de prednisona, pudiendo utilizarse en los casos con compromiso ocular pulsos endovenosos de metilprednisolona en dosis de 1.000 mg cada 12 horas durante cinco días, y luego dosis de prednisona de 20 mg/día.

Granulomatosis de Wegener. Se trata de una enfermedad de etiología desconocida, caracterizada por el complejo clínico patológico de vasculitis necrotizante granulomatosa del tracto respiratorio superior e inferior, glomerulonefritis y afectación vascular de distintos órganos y sistemas. La afectación del sistema nervioso puede producirse en cualquier momento de la enfermedad, aunque es habitual que se produzca en los estadios avanzados. El sistema nervioso es afectado en el 30% de los casos como consecuencia de vasculitis o inflamación granulomatosa. También puede comprometerse por continuidad a partir de las lesiones destructivas de los senos paranasales, órbitas o canal auditivo. El diagnóstico se confirma por la presencia de anticuerpos ANCA y c-ANCA, y por histopatología.

La enfermedad de Wegener en el sistema nervioso central se presenta con tres manifestaciones clínicas predominantes: paquimeningitis crónica hipertrófica, compromiso de la glándula pituitaria, y vasculitis cerebral. La paquimeningitis hipertrófica hace referencia a un engrosamiento inflamatorio de la duramadre, que también puede observarse en otras enfermedades, tales como la tuberculosis y la sarcoidosis.

Las manifestaciones neurológicas más comunes de la granulomatosis de Wegener son la mononeuritis múltiple y las neuropatías craneales. Estas complicaciones pueden resultar de compresión o infarto debido a la invasión granulomatosa o como resultado de una vasculitis focal. Los especímenes de biopsia de nervio sural pueden mostrar hallazgos consistentes con vasculitis o axonopatía.

Considerando la rareza y heterogeneidad del compromiso neurológico en la granulomatosis de Wegener, es que no existen recomendaciones terapéuticas. La combinación de ciclofosfamida y altas dosis de corticoides constituye el tratamiento de elección de la forma sistémica de la enfermedad, con datos recientes que indican que cuando se ha obtenido la remisión, se pueden utilizar drogas menos supresoras, como la azatioprina, para el mantenimiento.

VASCULITIS Y APARATO RESPIRATORIO

El compromiso del aparato respiratorio es frecuente en pacientes portadores de vasculitis sistémicas. Las manifestaciones clínicas presentan una notable variación, desde formas leves y asintomáticas hasta aquéllas que ponen en peligro la vida, obligando a un rápido diagnóstico y tratamiento.

La insuficiencia respiratoria puede ser la vía final común de las lesiones pulmonares en las vasculitis. La afectación inicial puede localizar en el árbol traqueobronquial, en el parénquima pulmonar o en la vasculatura pulmonar.

Obstrucción del tracto respiratorio superior

La obstrucción del tracto respiratorio superior se constata con poca frecuencia en las vasculitis sistémicas. No obstante, algunas condiciones patológicas generan situaciones críticas de difícil diagnóstico y manejo terapéutico.

En la Granulomatosis de Wegener los síntomas habi-

tuales de presentación están relacionados con la vía aérea superior, incluyendo rinorrea persistente, descarga nasal sanguinolenta o purulenta, úlceras nasales y/u orales, dolor sinusal, hipoacusia, estridor, otalgia o disfonía.

El compromiso laringotraqueal se produce entre el 10 y el 25% de los pacientes en el curso de la enfermedad. Puede ser asintomático o producir obstrucciones que ponen en peligro la vida. La lesión característica es la estenosis subglótica, la cual se produce en el 16% de los adultos y en el 48% de los niños. El examen laringoscópico directo puede revelar una lesión eritematosa activa, una mucosa friable o una cicatriz blanda que produce estrecheces circunferenciales o extendidas en varios centímetros. Los estudios tomográficos o de resonancia magnética definen la lesión. En el 80% de los casos el diagnóstico se realiza cuando las lesiones ya son fijas e irreversibles.

Para el tratamiento es indispensable establecer si la estenosis es provocada por un proceso inflamatorio en actividad, por tejido fibrótico o por ambos. Si existe inflamación ésta puede ser controlada con el empleo de corticoides o inmunosupresores. Ante lesiones severas puede ser necesaria la realización de una traqueostomía transitoria o definitiva. En el momento actual resulta de gran utilidad la resección local de las lesiones estenosantes a través de fibroscopía con técnica Laser.

Patología parenquimatosa

La hemorragia pulmonar se puede presentar en un grupo de desordenes inmunológicos, incluyendo el lupus eritematoso sistémico, las vasculitis sistémicas, la enfermedad por anticuerpos antimembrana basal, o ser inducida por drogas (D-penicilamina, nitrofurantoína, cocaína), infecciones, coagulopatías, neoplasias, estenosis mitral; o aún ser de tipo idiopático, constituyendo la hemosiderosis pulmonar idiopática. Las formas inmunológicas se asocian habitualmente con glomerulonefritis, constituyendo el conjunto de síndromes pulmonorenales (Tabla 129/4) los que pueden evolucionar a la insuficiencia renal.

La lesión pulmonar en la mayoría de los casos de síndrome pulmonorenal es una vasculitis de pequeños vasos, caracterizada por un proceso inflamatorio destructivo que involucra arteriolas, vénulas y capilares alveolares (capilaritis necrótica pulmonar). Estas lesiones producen una disrupción de la perfusión y la continuidad de la pared vascular, permitiendo que la sangre se extravase en el espacio alveolar y se exprese clínicamente como una hemorragia pulmonar. La patología renal en la mayoría de los casos es una glomerulonefritis proliferativa focal con formación de semilunas.

Desde el punto de vista clínico, la tríada característica incluye hemoptisis, presencia de infiltrados radiológicos difusos y anemia. La presencia de sangre en el esputo suele ser evidente, pero existen formas sin hemoptisis. Otros síntomas incluyen disnea, fiebre y pérdida de peso. Rara vez existe insuficiencia respiratoria grave que hace necesaria la asistencia respiratoria mecánica.

Es importante reconocer la presencia de compromiso extrapulmonar, ya que la hemorragia pulmonar secundaria con frecuencia se asocia con manifestaciones clínicas que permiten establecer el diagnóstico de certeza. Con excepción de la hemosiderosis pulmonar idiopática, en que la lesión se localiza exclusivamente en el pulmón, la mayoría de los pacientes presentan una glomerulonefritis asociada, caracterizada por la presencia de hematuria, ci-

lindros hemáticos, hematíes dismórficos en orina, etc. La presencia de lesiones cutáneas, articulares, mononeuritis múltiple u otro indicador de lesión sistémica debe ser prolijamente buscada.

La radiografía de tórax muestra infiltrados característicos. La tomografía de tórax en ocasiones es útil para determinar la etiología de la hemorragia alveolar, ya que puede revelar lesiones difusas responsables de la hemorragia pulmonar (Fig. 129/5) o cavidades características de la infiltración granulomatosa (Fig. 129/6).

Si bien el diagnóstico puede resultar evidente, la confirmación de la hemorragia pulmonar se obtiene a través de la medición de la capacidad de difusión del monóxido de carbono, la realización de broncofibroscopía con lavado broncoalveolar, o por biopsia pulmonar. El diagnóstico de certeza de la enfermedad inmunológica exige la realización de exámenes especializados de laboratorio, que incluyen la detección de anticuerpos antimembrana basal, anticuerpos antinucleares, anti ADN, ANCA. La biopsia renal puede revelar patentes características de compromiso glomerular.

El examen serológico más importante para el diagnóstico de las vasculitis es el de anticuerpos anticitoplasmáticos antineutrófilos (ANCA). Los ANCA están relacionados con la granulomatosis de Wegener y la poliangeitis microscópica. Existen dos patentes de ANCA, los citoplasmáticos

Tabla 129/4. Síndromes pulmonorenales

Síndrome pulmonorenal asociado con anticuerpos anti MBG:
Síndrome de Goodpasture
Síndrome pulmonorenal en vasculitis sistémicas ANCA positivas:
Granulomatosis de Wegener
Poliangeitis microscópica
Síndrome de Churg Strauss
Otras vasculitis
Síndrome pulmonorenal en vasculitis sistémicas ANCA negativas:
Púrpura de Henoch Schonlein
Crioglobulinemia mixta
Enfermedad de Behcet
Nefropatía IgA
Síndrome pulmonorenal ANCA positivos sin vasculitis sistémicas:
Glomerulitis pauci-inmune necrótica y capilaritis pulmonar
Síndrome pulmonorenal en vasculitis ANCA positivas asociadas con drogas:
Propiltiouracilo, D-penicilamina, hidralazina, alopurinol, sulfasalazina
Síndrome pulmonorenal en pacientes con anti MBG y anti ANCA positivos
Síndrome pulmonorenal en enfermedades reumáticas autoinmunes:
Lupus eritematoso sistémico
Esclerodermia
Polimiositis
Artritis reumatoidea
Enfermedad mixta del tejido conectivo
Síndrome pulmonorenal en la microangiopatía trombótica:
Síndrome antifosfolípido
Púrpura trombocitopénica trombótica
Infecciones
Neoplasias
Hemorragia alveolar difusa complicando la glomerulonefritis idiopática pauci-inmune

(c-ANCA) (Fig. 129/7) y los perinucleares (p-ANCA) (Fig. 129/8), definidos por su apariencia en inmunofluorescencia indirecta. El antígeno blanco principal de los c-ANCA es la proteinasa 3 (PR3). Los p-ANCA tienen un gran rango de especificidad, pero en las vasculitis sistémicas, habitualmente son específicos de la mieloperoxidasa. La mayoría de los pacientes con granulomatosis de Wegener tienen ANCA específicos anti-PR3, los pacientes con síndrome de Churg-Strauss y poliarteritis nodosa tienen ANCA anti MPO, y los pacientes con poliangeítis microscópica pueden tener cualquier tipo.

Las vasculitis sistémicas deben ser tratadas con ciclofosfamida (3 mg/kg/día), combinada con prednisona. Luego de tres meses, la ciclofosfamida puede ser sustituida por la azatioprina. En pacientes con hemorragias graves, son recomendables altas dosis de corticoides en pulsos endovenosos. Se ha postulado como beneficioso el empleo de plasmaféresis para controlar la hemorragia pulmonar en pacientes con enfermedad por anticuerpos

contra la membrana basal.

La terapéutica de soporte en las hemorragias severas que requieren asistencia respiratoria mecánica no difiere del de otras situaciones similares como el Síndrome de dificultad respiratoria aguda. Resulta indispensable la aspiración reiterada con el fin de liberar la vía aérea de la presencia de sangre. Si el sangrado es profuso, se deben utilizar tubos endotraqueales de 8 mm o mayores. Se deben tratar todos los trastornos de coagulación concomitantes.

Ante sangrados profusos, la formación de coágulos puede obstruir el tubo endotraqueal. En estos casos puede ser necesaria la realización de una broncofibroscopía de urgencia o proceder al cambio del tubo. La administración endotraqueal de fibrinolíticos (30 a 80 ml de estreptoquinasa, en concentración de 1.000 U/ml, en alícuotas de 10 a 15 ml, permitiría la lisis de los coágulos en 5 a 10 minutos). Las transfusiones de sangre se deben utilizar para mantener niveles de hemoglobina por encima de 10 g/L.

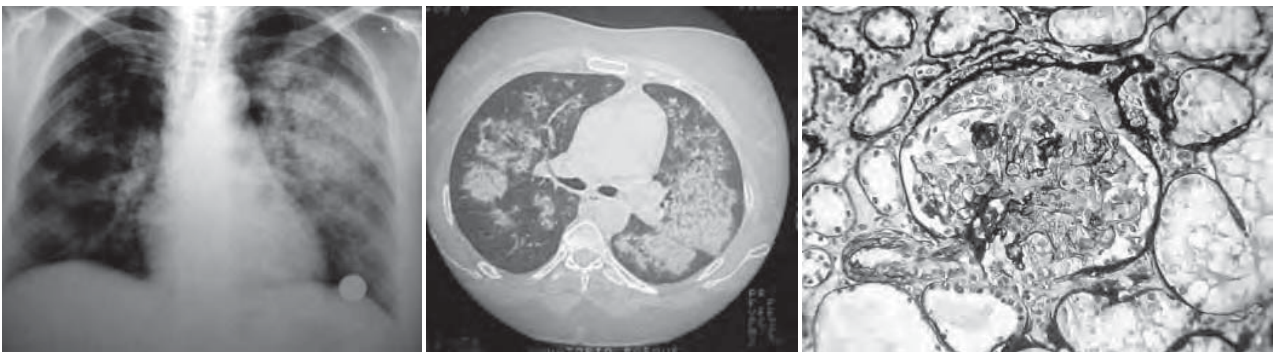


Fig. 129/5.- Hemorragia pulmonar asociada a glomerulonefritis por anticuerpos antimembrana basal glomerular (Síndrome de Goodpasture).

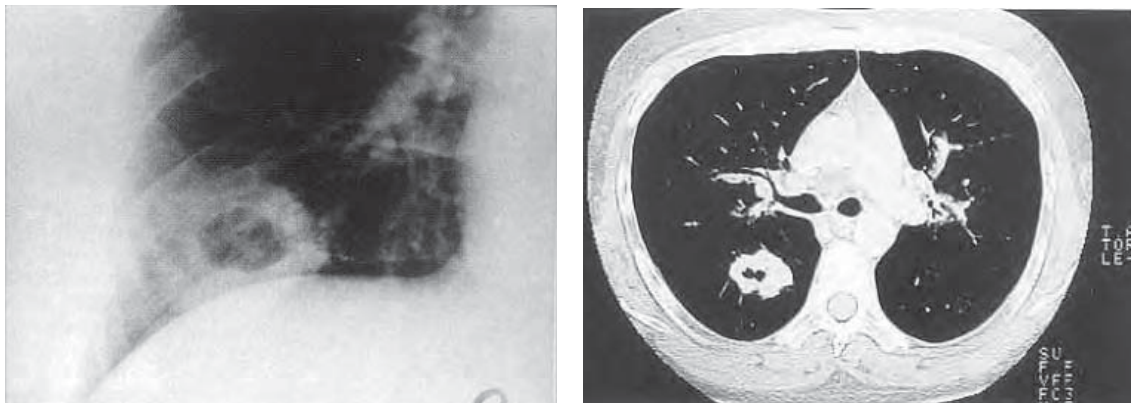


Fig. 129/6. Cavitación pulmonar en paciente con Granulomatosis de Wegener.

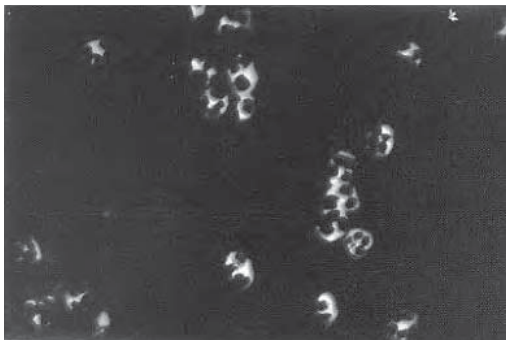


Fig. 129/7.- Anticuerpos c-ANCA.

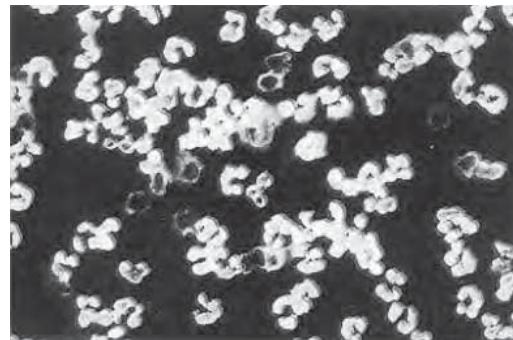


Fig. 129/8.- Anticuerpos p-ANCA.

Vasculitis pulmonares

El compromiso pulmonar de las vasculitis se puede identificar en una serie de entidades clínico patológicas bien definidas (Tabla 129/5).

Granulomatosis de Wegener. El pulmón es el órgano más frecuentemente comprometido; en general en las etapas tardías de la enfermedad, aunque puede ser el órgano en el cual asiente la lesión inicial, y aun ser el único afectado.

Los estudios por imágenes suelen mostrar en el pulmón nódulos de cinco mm a 10 cm, en general en número menor de 10, algunos de ellos cavitados. El derrame pleural es excepcional. Los infiltrados pulmonares pueden tener distinta etiología, siendo necesario recurrir a métodos diagnósticos adecuados para establecer la terapéutica específica. Dichos infiltrados pueden corresponder a hemorragia pulmonar, rara vez a enfermedad pulmonar intersticial fibrótica, o a infecciones secundarias (estafilococo, tuberculosis, *P. jiroveci*). La TAC puede reconocer imágenes no vistas en las radiografías, poner de manifiesto cavidades no sospechadas dentro de los nódulos y sugerir el diagnóstico de vasculitis.

La Granulomatosis de Wegener es el prototipo de las vasculitis granulomatosas, debiendo ser diferenciada de otras entidades con imágenes similares en la histología como linfomas, aspergilosis broncopulmonar o infecciones por micobacterias u hongos. La determinación de los anticuerpos ANCA puede ser útil para establecer el diagnóstico diferencial.

Si bien el tratamiento con corticoides mejora la evolución de la enfermedad, rara vez el efecto se mantiene en el tiempo, por lo que en el 90% de los casos se requerirá la asociación con ciclofosfamida. El tratamiento recomendado incluye la administración de 1 mg/kg/día de prednisona o equivalente y 3 mg/kg/día de ciclofosfamida. El 91% de los pacientes mejoran y el 75% entran en remisión. Si bien el empleo de trimetoprim/sulfametoxazol ha demostrado ser de cierta utilidad en las fases iniciales y formas limitadas de la enfermedad, su valor es controvertido. En los casos graves que comprometen la vida se puede recurrir al empleo de plasmaféresis.

Poliangeítis microscópica. Se acepta en la actualidad que la forma microscópica de las arteritis necrotizantes es una entidad distinta de las descripciones originales de la panarteritis nodosa clásica. En la poliangeítis microscópica las lesiones afectan fundamentalmente al riñón y al pulmón, a diferencia de la PAN, en la que las estructuras más afectadas son el aparato locomotor, tracto digestivo y sistema nervioso. El compromiso pulmonar se asocia con mal pronóstico, pudiendo presentarse el paciente con hemorragia pulmonar masiva por capilaritis en asociación con lesión renal. En la poliangeítis microscópica es habitual la detección de anticuerpos c-ANCA circulantes.

El tratamiento inicial se realiza con prednisona 1 mg/kg/día. En presencia de lesiones severas o que comprometen la vida, se utilizarán pulsos intravenosos de metilprednisolona, 1.000 mg/día durante tres días, continuando luego con una dosis oral de 40-50 mg de prednisona por día. Las drogas citotóxicas deben quedar reservadas para los fallos terapéuticos con corticoides o para los pacientes con síntomas graves o riesgo de muerte.

Síndrome de Churg-Strauss. Este síndrome se caracteriza por la presencia de asma severo, hipereosinofilia y compromiso multivisceral como consecuencia de una vasculitis sistémica. El compromiso pulmonar corresponde al asma, que en general es corticoide-dependiente, severo, de años de evolución y que empeora al desarrollarse la vasculitis. Es habitual que coexista con rinitis alérgica, obstrucción nasal, sinusitis recurrente y poliposis nasal. No existen anomalías específicas de laboratorio, siendo el hallazgo más característico la hipereosinofilia periférica. Los signos radiológicos incluyen infiltrados pulmonares uni o bilaterales, que pueden modificarse en forma espontánea o con el tratamiento con corticoides. En el 25 al 60% de los casos puede existir derrame pleural. El diagnóstico se confirma por la biopsia pulmonar quirúrgica. El tratamiento se realiza con corticoides, en dosis de 0,5 a 1,5 mg/día de prednisona. Las dosis más elevadas se deben utilizar en pacientes con vasculitis, en particular si existe compromiso renal, cardíaco o del sistema nervioso central. La respuesta terapéutica se puede monitorizar con los valores de eritrosedimentación y el recuento de eosinófilos. En situaciones críticas se puede recurrir al empleo de drogas citotóxicas, plasmaféresis o inmunoglobulinas por vía intravenosa.

Vasculitis secundarias

El aparato respiratorio puede afectarse por fenómenos vasculíticos secundarios a enfermedades infecciosas, neoplásicas y autoinmunes. Se han descrito casos de hipertensión pulmonar en pacientes con vasculitis reumatoidea o vasculitis secundaria al lupus eritematoso sistémico.

Se han reconocido numerosos síndromes producidos por la infección del virus C de la hepatitis, entre ellos crioglobulinemias con compromiso pulmonar y vasculitis urticarianas hipocomplementémicas, que terminan produciendo enfermedad pulmonar intersticial.

Varios agentes infecciosos, tales como el citomegalovirus, hongos y micobacterias pueden producir vasculitis pulmonares secundarias.

VASCULITIS Y RIÑÓN

La detección precoz y el tratamiento del compromiso glomerular se han reconocido como determinantes críticos en la sobrevida renal en pacientes con vasculitis renal de pequeños vasos, tales como la granulomatosis de Wege-

Tabla 129/5. Compromiso pulmonar en las vasculitis

Enfermedad	Arterias pulmonares grandes	Arterias de pequeño y mediano calibre	Capilares, venas, vénulas
Granulomatosis de Wegener		Necrosis del parénquima	Condensación, hemorragia alveolar
Síndrome de Churg-Strauss			Condensación pulmonar
Enfermedad de Behcet	Aneurismas y estenosis		Condensación, hemorragia alveolar
Poliangeítis microscópica			Hemorragia intraalveolar

ner, la poliangeítis microscópica y el síndrome de Churg-Strauss. En pacientes que se presentan con manifestaciones extrarenales prominentes de estas enfermedades, en general existe la oportunidad de identificar precozmente las formas tratables de glomerulonefritis.

Las lesiones microscópicas características de la vasculitis de pequeños vasos a nivel renal son la necrosis segmentaria y la glomerulonefritis crescénica. A pesar de los altos niveles de complejos inmune circulantes en estas enfermedades, los estudios con microscopio de inmunofluorescencia muestran pocos depósitos de inmunoglobulinas o componentes del complemento.

Las vasculitis pueden producir múltiples manifestaciones renales, tal como se indica en la Tabla 129/6.

Los síndromes renales de las vasculitis sistémicas pueden presentarse en forma simultánea al compromiso de otros órganos, o afectar en forma exclusiva al riñón.

Se consideran manifestaciones de mal pronóstico de las vasculitis sistémicas con compromiso renal, las señaladas en la Tabla 129/7.

Insuficiencia renal aguda y vasculitis. La insuficiencia renal aguda es un hallazgo común en los síndromes vasculíticos asociados con la poliangeítis microscópica, la granulomatosis de Wegener, la púrpura de Schönlein-Henoch, la glomerulonefritis necrotizante focal y segmentaria pauciinmune, y con menor frecuencia en otros síndromes vasculíticos.

La insuficiencia renal aguda en los pacientes con vasculitis renal o sistémica tiene una presentación clínica característicamente nefrítica. En el 50% de los casos existe hipertensión arterial. Los edemas periféricos y el posible edema pulmonar son consecuencia de la retención renal de sodio y agua. Son frecuentes síntomas sistémicos tales como fatiga, pérdida de peso, fiebre, tos, hemoptisis, artralgias y mialgias.

En la mayoría de los pacientes se constata hematuria microscópica, con hematuria macroscópica afectando al 30% de los mismos. La presencia de cilindros hemáticos, hematíes dismórficos en orina o microcitos, sugiere lesión glomerular. Es habitual la presencia de cilindros granulares, celulares y piuria. La insuficiencia renal aguda frecuentemente es oligúrica, requiriendo diálisis temporaria el 25 al 50% de los pacientes.

La inclusión de los pacientes en una categoría diagnóstica específica: granulomatosis de Wegener, poliangeítis microscópica, síndrome de Churg-Strauss, púrpura de Schönlein-Henoch, se debe basar en los hallazgos clínicos, las pruebas de laboratorio y los eventuales estudios histopatológicos.

En los pacientes con vasculitis sistémica, la insufi-

Tabla 129/6. Manifestaciones clínicas de las vasculitis que comprometen al riñón

1. Síndrome nefrítico: hematuria macro o microscópica, edema, hipertensión arterial, insuficiencia renal leve a severa, cilindria con cilindros hemáticos, granulados, hialinos o leucocitarios.
2. Síndrome nefrítico: proteinuria > 3,5 g/día, disproteinemia, edema, dislipidemia, con o sin hipertensión arterial.
3. Hematuria macroscópica recurrente.
4. Hipertensión arterial: asociada a lesión de las arterias renales o por afectación de pequeñas arteriolas.
5. Insuficiencia renal aguda.
6. Insuficiencia renal rápidamente progresiva.
7. Insuficiencia renal crónica.

ciencia renal aguda puede no estar relacionada con el proceso vasculítico. En tales casos, se debe descartar la insuficiencia renal pre renal por disfunción cardiovascular o deshidratación, la insuficiencia renal por toxicidad por drogas y la IRA postrenal, además de enfermedades no relacionadas como la nefropatía diabética o hipertensiva. Una detallada historia clínica y examen físico, asociada a estudios complementarios básicos, como análisis de orina, electrolitos urinarios y ecografía renal, son útiles para distinguir casos de uremia pre renal reversible, obstrucción de las vías urinarias y enfermedades renales intrínsecas.

En los casos de IRA de etiología no conocida, la biopsia renal desempeña un rol fundamental para establecer diagnósticos tales como glomerulonefritis proliferativa aguda, nefritis intersticial aguda y lesiones vasculares.

En los últimos años se han realizado progresos continuos en el tratamiento de las vasculitis renales. El crecimiento del conocimiento en relación a la inmunopatología junto con la expansión de los agentes terapéuticos capaces de actuar directamente sobre la patología inmunológica, han aumentado la posibilidad de actuar sobre mecanismos efectores que están involucrados en la patogénesis de la enfermedad. Sin embargo, hasta que el tiempo certifique la utilidad de nuevas terapéuticas tales como los anticuerpos monoclonales, el tratamiento de base continúa siendo el empleo de regímenes que combinan glucocorticoides y un agente citotóxico: ciclofosfamida, metotrexate, azatioprina, y más recientemente micofenolato mofetilo.

VASCULITIS Y APARATO DIGESTIVO

Las enfermedades reumáticas frecuentemente comprometen el aparato digestivo. La lesión inflamatoria vascular del territorio mesentérico constituye un desafío diagnóstico y terapéutico.

Panarteritis nodosa

Entre el 44 y el 62% de los pacientes con panarteritis nodosa presentan afectación del aparato digestivo. Los síntomas más frecuentes son náuseas, vómitos y dolor abdominal. Dependiendo de la severidad del compromiso del flujo sanguíneo a través de la arteria mesentérica superior o de sus ramas, las manifestaciones varían desde el cuadro clínico de angina abdominal (Fig. 129/9) y esteatorrea a verdaderas emergencias quirúrgicas, incluyendo hemorragias digestivas, hemoperitoneo y perforación intestinal. Estos cuadros presentan un pronóstico reservado y alta mortalidad si no se someten rápidamente a una intervención quirúrgica. La recidiva después del tratamiento médico o quirúrgico constituye un signo de mal pronóstico. Con menos frecuencia se han descrito úlceras gástricas, enteritis ulcerosa aguda, colitis isquémica y

Tabla 129/7. Factores de mal pronóstico de las vasculitis sistémicas con compromiso renal

1. Manifestaciones generales de la enfermedad en otros órganos.
2. Manifestaciones renales: presencia de insuficiencia renal, de hipertensión arterial o de componente nefrítico
3. Lesiones en la biopsia renal: semilunas > 60%, mesangiolisis, trombosis capilar, infarto renal, lesiones necrotizantes.
4. Inadecuada respuesta a la terapéutica.

pancreatitis. La colecistitis y la apendicitis pueden ser la primera manifestación de la enfermedad.

La PAN asociada al virus de la hepatitis B se caracteriza por presentarse en pacientes menores de 40 años, en conjunción con hipertensión arterial maligna, infartos renales, orquiepididimitis y compromiso gastrointestinal, principalmente bajo la forma de emergencias quirúrgicas. La combinación de una terapéutica inicial con corticoides, seguida por la administración de antivirales y plasmaferesis, produce una excelente tasa de recuperación con seroconversión serológica.

Púrpura de Schönlein-Henoch

En general, el compromiso digestivo en la púrpura de Schönlein-Henoch suele ser autolimitado. Las formas severas se caracterizan por la presencia de perforación, hemorragia, intususcepción, obstrucción o infarto. El tratamiento requiere del empleo de altas dosis de corticoides, con la asociación eventual de gammaglobulina endovenosa. La cirugía desempeña un rol fundamental en presencia de perforación intestinal o infarto intestino-mesentérico.

Lupus eritematoso sistémico

La vasculitis gastrointestinal es una de las complicaciones más graves del lupus eritematoso sistémico. Afecta al 2% de los pacientes, y presenta una mortalidad por encima del 50%.

Las lesiones vasculíticas se pueden presentar como ulceraciones, hemorragias, perforación o infarto (Fig. 129/10). Es menor la frecuencia de pancreatitis, gastritis, ileocolitis, colecistitis, etc. El cuadro se suele presentar en el contexto de una enfermedad lúpica activa. En general se trata de lesiones de pequeños vasos, lo que hace dificultoso el diagnóstico angiográfico.

El manejo terapéutico requiere de una pronta hospitalización, reposo del aparato digestivo y nutrición parenteral. La toma de conductas terapéuticas se dificulta por lo poco demostrativo del cuadro clínico. La presencia de signos de irritación peritoneal, leucocitosis o fiebre hace necesaria la consulta quirúrgica, dado que el deterioro clínico se puede producir en horas. Ante la sospecha de perforación intestinal está indicada la laparotomía exploradora. Confirmada la vasculitis es necesario realizar tratamiento con pulsos diarios de metilprednisolona, en dosis de un gramo por día durante tres días. En general, es necesaria la administración concomitante de ciclofosfamida endovenosa.

VASCULITIS Y APARATO CARDIOVASCULAR

Arteritis coronaria

Dentro de los síndromes vasculíticos, la arteritis coronaria constituye un verdadero problema diagnóstico y terapéutico. Aunque la enfermedad arterial coronaria habitualmente es de origen aterosclerótico, el compromiso inflamatorio de los vasos coronarios puede ser responsable de enfermedad cardíaca isquémica en cualquier grupo etario. El cuadro debe ser particularmente sospechado cuando las manifestaciones clínicas se producen en pacientes jóvenes o cuando se manifiestan en el contexto clínico de una enfermedad vasculítica previa. El diagnóstico de certeza es difícil, debido a que rara vez se puede confirmar por anatomía patológica.

Los síndromes vasculíticos más frecuentemente asociados con arteritis coronaria son la panarteritis nodosa, el síndrome de Churg-Strauss, la enfermedad de Kawasaki, las arteritis asociadas a otras enfermedades del tejido conectivo y la enfermedad de Takayasu. Un tipo particular de arteritis se asocia con el trasplante cardíaco.

Para el diagnóstico de las vasculitis coronarias es importante tener un alto nivel de sospecha clínica, en particular en pacientes portadores de vasculitis sistémicas que presentan disnea, palpitaciones, dolor torácico, síncope o insuficiencia cardíaca, o signos de isquemia sin otra patología que lo justifique. El laboratorio puede poner en evidencia manifestaciones asociadas con los distintos síndromes vasculíticos; el ecocardiograma puede mostrar la presencia de aneurismas en pacientes con enfermedad de Kawasaki, y la angiografía muestra lesiones compatibles con una arteritis. El diagnóstico definitivo del compromiso vasculítico de los pequeños vasos coronarios puede lograrse con la biopsia endomiocárdica, no obstante, dicho aporte diagnóstico en general es limitado.

Enfermedad de Kawasaki

La enfermedad de Kawasaki, causa principal de enfermedad cardíaca adquirida en los niños en los países en desarrollo, actualmente se considera como un riesgo potencial para la enfermedad coronaria y la muerte súbita en el adulto joven. La enfermedad de Kawasaki se expre-



Fig. 129/9.- Infarto intestino mesentérico de origen vasculítico en paciente con panarteritis nudosa.

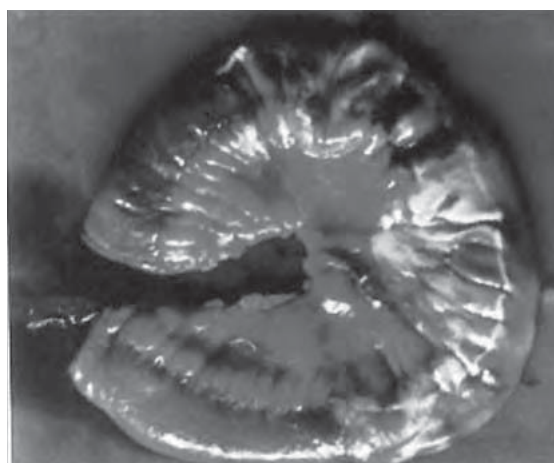


Fig. 129/10.- Infarto intestinal segmentario en paciente con lupus eritematoso sistémico.

sa con mayor frecuencia en las poblaciones asiáticas, en particular en Japón.

La etiología de la enfermedad de Kawasaki es desconocida. Se han sugerido numerosos factores, incluyendo la infección por adenovirus, coronavirus "New Haven", *Mycoplasma pneumonia* e incluso el polen, pero ninguno se ha demostrado como el causal de la enfermedad. Se ha propuesto que una serie de superantígenos, provenientes del estafilococo y del estreptococo, podrían actuar como estímulo para desencadenar una intensa respuesta inflamatoria mediada por células T, y ello ser la causa del daño vascular.

La inflamación orgánica en adición al compromiso arterial es característica de la enfermedad. En las fases aguda y subaguda de la enfermedad se produce una elevación de diferentes proteinasas, que debilitan la pared de los vasos, y pueden desempeñar un rol potencial en la generación de aneurismas.

Los pacientes con el síndrome mucocutáneo gangliónar o enfermedad de Kawasaki cursan una fase aguda febril con erupción cutánea, lesiones de la mucosa oral, adenopatías cervicales y eritrosedimentación acelerada (Tabla 129/8). La presencia de vasculitis y aneurismas coronarios en el 25% de los pacientes se asocia con infarto de miocardio y muerte. En los pacientes tratados, la incidencia de estas complicaciones se reduce al 5%.

En pacientes de menos de tres meses, la enfermedad de Kawasaki presenta una forma atípica o incompleta con persistencia de la inflamación que conduce a un rápido y severo daño coronario. En esta edad, el diagnóstico generalmente pasa desapercibido, por lo que el ecocardiograma es mandatorio en todo caso sospechoso. Aun cuando el ecocardiograma constituye el *gold standard* en la evaluación cardíaca de niños con la enfermedad, ya que puede detectar los aneurismas de las arterias coronarias proximales, en ocasiones se requieren métodos más invasivos. En la actualidad la tomografía computada *multislice* se considera el método más adecuado para la evaluación de estos pacientes.

En contraste con los aneurismas pequeños (de >4 mm) que pueden regresar en tamaño y resolverse con el tiempo, los aneurismas de ≥ 8 mm rara vez mejoran, y generalmente desarrollan áreas de estenosis con isquemia de miocardio ulterior. Las lesiones de las arterias coronarias se asocian con una hiperplasia intimal progresiva aun muchos años después que se manifieste la enfermedad. Existe la posibilidad que los niños con enfermedad de Kawasaki estén predispuestos a una aterosclerosis prematura en la edad adulta.

Tabla 129/8.- Criterios diagnósticos de la Enfermedad de Kawasaki.

1. Fiebre no justificada por más de 5 días
2. Por lo menos cuatro de los signos siguientes:
 - Inyección conjuntival sin secreción
 - Uno de los cambios siguientes en la orofaringe: enantema, labios secos y fisurados, lengua frambuesa
 - Cambios en las extremidades: eritema de palmas y plantas, induración de manos y pies, descamación periungueal
 - Eritema polimorfo
 - Adenopatía aguda cervical no supurativa

Los pacientes con menos de cuatro de los cinco signos pueden ser diagnosticados como Enfermedad de Kawasaki incompleta si presentan anomalías de las arterias coronarias

El tratamiento de los niños con enfermedad de Kawasaki incluye la administración de inmunoglobulina intravenosa (2 g/kg) asociada a aspirina (50 a 100 mg/kg), dentro de los 10 días del comienzo de la fiebre. No existen guías sobre el manejo de los pacientes refractarios en los cuales persiste la fiebre y en los cuales existe el riesgo de secuelas arteriales coronarias. En todos los niños con fiebre persistente o recurrente, se recomienda un segundo curso de tratamiento con IVIG y altas dosis de aspirina. En niños con aneurismas gigantes secundarios a la enfermedad de Kawasaki se recomienda la anticoagulación oral prolongada.

Enfermedad de Takayasu

La enfermedad de Takayasu es una vasculitis de grandes vasos que compromete fundamentalmente la aorta, sus ramas y las arterias pulmonares. De acuerdo al territorio vascular afectado, se han reconocido cuatro variantes de la enfermedad: tipo I: aorta ascendente, arco aórtico y sus ramas, tipo II: aorta toracoabdominal, tipo III: arco aórtico y aorta toracoabdominal, y tipo IV: arterias pulmonares.

En casi todos los casos existen signos de compromiso vascular, tales como soplos arteriales (85%), o ausencia de pulsos (98%). Las arterias más comprometidas son la radial, cubital y carótida. La claudicación de los miembros superiores es característica, siendo menos frecuente la de los miembros inferiores.

Dentro de las manifestaciones cardiovasculares se destacan la insuficiencia cardíaca (33%), la hipertensión arterial y la hipertensión pulmonar, esta última habitualmente sin repercusión clínica. Se han documentado casos de miocarditis e incompetencia valvular aórtica por dilatación del anillo valvular.

La angiografía, si bien se considera como el método diagnóstico de elección, no permite diferenciar la actividad de las lesiones crónicas. Los hallazgos deben ser interpretados en el contexto clínico de cada caso. El ecodoppler ha demostrado gran sensibilidad y especificidad para el reconocimiento de lesiones estenóticas en vasos carotídeos. La resonancia magnética nuclear es útil para establecer el grosor de la pared vascular, la presencia de trombos murales, de lesiones valvulares, de alteraciones de la circulación pulmonar, y para la evaluación seriada de la permeabilidad de puentes y zonas de angioplastias.

El tratamiento se debe realizar con corticoides, en dosis de 1 mg/kg/día de prednisona. Si existen recaídas o no se obtiene respuesta a los esteroides, se pueden utilizar ciclofosfamida o metotrexate. El tratamiento quirúrgico está indicado en ciertas situaciones particulares, incluyendo la presencia de hipertensión en pacientes con estenosis de la arteria renal, isquemia de las extremidades con limitación de la actividad, presencia de isquemia cerebral, insuficiencia aórtica o estenosis coronaria.

EVALUACION DIAGNÓSTICA Y PRONÓSTICA GENERAL

Las observaciones prolongadas de pacientes que sobreviven a su episodio inicial de vasculitis muestran que la mayoría no alcanzan una remisión duradera libre de enfermedad. Los pacientes continúan acumulando daño por progresión de la enfermedad, cicatrices, infección, efectos de las drogas y recaídas. El daño orgánico causado por las vasculitis puede ser complicado por los efectos

causados por los tratamientos u otros factores. En presencia de compromiso renal, por ejemplo, la hipertensión contribuye al daño renal agregado y de otros órganos.

La determinación clínica de la actividad de la enfermedad se utiliza como evaluación básica en los ensayos clínicos de vasculitis, con el objeto de proveer una evidencia objetiva de los beneficios comparativos de diferentes regímenes terapéuticos. Se dispone para ello de varias herramientas, todas las cuales requieren cierto entrenamiento. La más utilizada es el denominado *Birmingham Vasculitis Activity Score* (BVAS), una herramienta genérica para la evaluación de las vasculitis sistémicas. El BVAS está basada en las manifestaciones clínicas comunes de la vasculitis activa. El *Disease Extent Index* (DEI), por su parte, fue diseñado específicamente para ser utilizado en la Granulomatosis de Wegener.

Una vez que se ha establecido una lesión por una vasculitis, la patente y severidad de la misma puede afectar la función de otros órganos, haciendo que sean más susceptibles al daño por otras influencias tales como la infección, hipertensión o aterosclerosis. En efecto, existen muchas evidencias que las vasculitis están implicadas en la patogénesis de la aterosclerosis. El daño en las vasculitis es atribuible a la enfermedad y al tratamiento. La evaluación del daño puede ser informativo del pronóstico, como se demuestra por el uso del Vasculitis Damage Index (VDI). El VDI es el índice de daño más utilizado en las vasculitis. El mismo es una evaluación clínica objetiva basada en once sistemas orgánicos. Difiere de las medidas de actividad, sin embargo, debido a que también incluye las consecuencias crónicas de las vasculitis y de su terapéutica.

Dentro de los indicadores pronósticos de las vasculitis, el ANCA es un predictor importante de severidad de la enfermedad, como lo sugiere un estudio de 107 pacientes con poliangeitis microscópica, en los cuales el riesgo de muerte fue 3,78 veces mayor para pacientes con c-ANCA que para aquellos con p-ANCA. En términos de medidas clínicas, el VDI y el DEI son valores predictivos en vasculitis, pero la herramienta pronóstica más ampliamente aplicada es el *Five Factor Score* (FFS) desarrollado por Guillevin y col. El FFS fue diseñado en pacientes con poliarteritis nodosa y síndrome de Churg-Strauss. La presencia de uno o más factores en el diagnóstico (cardiomiopatía, proteinuria, deterioro renal, compromiso del aparato gastrointestinal y del sistema nervioso central) afecta el pronóstico y se utiliza para estratificar la terapéutica. No es una medida efectiva de actividad de la enfermedad.

La mortalidad actual de las vasculitis es del 6 al 20% a uno y cinco años, comparado con una sobrevida mucho menor si no se utiliza terapéutica citotóxica. Desgraciadamente, la calidad de vida no es buena. Las recaídas, en asociación con la morbilidad crónica y los efectos de la terapéutica, determinan un deterioro progresivo del estado de salud, haciendo necesario que el desarrollo terapéutico se continúe incrementando.

BIBLIOGRAFÍA

Amano J., Suzuki A.: Coronary artery involvement in Takayasu arteritis. Collective review and guideline for surgical treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 102:554-1991
 Balagopal V., da Costa P., Greentone M.: Fatal pulmonary hypertension and rheumatoid vasculitis. *Eur Respir J* 8:331-1995
 Bardin T., Gaudouen C., Kuntz D.: Necrotizing vasculitis in human

immunodeficiency virus infection. *Arthritis Rheum* 30:105-1987
 Battagliotti C., Berbotto G.: Vasculitis sistémicas. En Battagliotti C., Greca A.: Temas seleccionados de terapéutica clínica. Enfoque fisiopatológico (Tomo II) UNR Editora. Rosario 1996
 Bessone F.: Crioglobulinemia y virus de la hepatitis C. *Gastroenterol y Hepatol* 20:193-1997
 Bessone F., Tanno H.: Manifestaciones gastrointestinales del lupus eritematoso sistémico. En Battagliotti C.: *Lupus Eritematoso Sistémico. Aspectos clínicos y terapéuticos*, 2ª. Edic. Editores Asociados, Buenos Aires 1998
 Battagliotti C.; Pons-Estel B., Berbotto G., Kilstein J.(Edit.): *Vasculitis sistémicas: toma de decisiones*. UNR Editora, Rosario 1999
 Brovet J., Clauvel J., Danon F.: Biological and clinical significance of crioglobulins: a report of 86 cases. *Amer J Med* 57:775-1974
 Buttner T., Heye N., Przuntek H.: Temporal arteritis with cerebral complications: report of four cases. *Eur Neurol* 34:162-1994
 Calabrese L., Mallek J.: Primary angiitis of the CNS: report of 8 new cases, review of the literature, and proposal for diagnostic criteria. *Medicine* 67:20-1987
 Calabrese L.: Vasculitis of the central nervous system. En Mandell B. (Edit.): *Acute rheumatic and immunological diseases. Management of the critically ill patient*. Marcel Dekker, Inc. New York 1995
 Calabrese L., Hoffman G., Guillevin L.: Therapy of resistant systemic necrotizing vasculitis. *Rheum Dis Clin North Amer* 21:41-1995
 Calabrese L., Duna G., Lie T.: Vasculitis in the central nervous system. *Arthritis Rheum* 40:1189-1997
 Chin R., Latov N.: Central nervous system manifestations of rheumatologic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 17:91-2004
 Cockwell P., Allen M., Page R.: Vasculitis related to hepatitis B vaccine. *Br Med J* 301:1281-1990
 Cohen S.: Diffuse pulmonary hemorrhage: evolutionary flaw or consequence of evolutionary progress? *Am J Med Sci* 323:130-2002
 Cordier J., Valeyre D., Guillevin L.: Pulmonary Wegener's granulomatosis. A clinical and imaging study of 77 cases. *Chest* 97:906-1990
 Couser W.: Rapidly progressive glomerulonephritis: classification, pathogenetic mechanisms and therapy. *Amer J Kidney Dis* 11:449-1988
 Duna G., Galperin C., Hoffman G.: Wegener's Granulomatosis. *Rheum Dis Clin N Am* 21:949-1991
 Falcini F.: Kawasaki disease. *Curr Opin Rheumatol* 19:33-2006
 Ferri C., Mascia M.: Cryoglobulinemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 18:54-2006
 Frankel S., Cosgrove G., Fischer A.: Update in the diagnosis and management of pulmonary vasculitis. *Chest* 129:452-2006
 Greenan T., Grossman R., Goldberg H.: Cerebral vasculitis: MR imaging and angiographic correlation. *Radiology* 182:65-1992
 Griffith M., Brett S.: Pulmonary vasculitis. *Thorax* 58:543-2003
 Guillevin L., Le Thi Hong D., Godeau P.: Clinical findings and prognosis of polyarteritis nodosa and Churg Strauss angiitis: a study in 165 patients. *Br J Rheumatol* 27:258-1988
 Guillevin L., Lhote F., Gayraud M.: Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg Strauss syndrome. *Medicine* 75:17-1996
 Hammar S.: Granulomatous vasculitis. *Semin Respir Infect* 10:107-1995
 Hoffman G., Kerr G., Leavitt R.: Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 116:488-1992
 Jayne D., Rasmussen N., and the European Community Systemic Vasculitis Clinical Trials Study Group: Treatment of antineutrophil cytoplasm autoantibody associated systemic vasculitis. Initiatives of the European Community Systemic Vasculitis Clinical Trials Study Group. *Mayo Clin Proc* 72:737-1997
 Jayne D.: Update on the European Vasculitis Study Group Trials. *Curr Opin Rheumatol* 13:48-2001
 Jeffrey S., Parrillo J.: Coronary vasculitis. En Brian F, Mandell L.: *Acute rheumatic and immunological diseases*. Marcel Dekker Inc, New York 1995
 Jennette J., Falk R.: Nomenclature of systemic vasculitides. *Arthritis*

- Rheum 37:187-1994
- Johnson J., Gretch D., Yanabe H.: Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 328:465-1993
- Kerr G.: Takayasu arteritis. *Rheum Dis Clin N Am* 21:1041-1995
- Khan S., Subla M., Behl D.: Outcome of patients with small-vessel vasculitis admitted to a medical ICU. *Chest* 131:972-2007
- Lane S., Watts R., Shepstone L.: Primary systemic vasculitis: clinical features and mortality. *Quart J Med* 98:97-2005
- Langford C., Balow J.: New insights into the immunopathogenesis and treatment of small vessel vasculitis of the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 12:267-2003
- Lhote F., Guillevin L.: Polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis and Churg Strauss syndrome. *Rheum Dis Clin N Am* 21:911-1995
- Luqmani R., Bacon P., Moots R.: Birmingham vasculitis activity score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *Quar J Med* 87:671-1994
- Luqmani R.: Assessing disease activity in the systemic vasculitides. *Curr Opin Rheumatol* 14:23-2002
- Mandell B., Hoffman G.: Differentiating the vasculitides. *Rheum Dis Clin North Amer* 20:409-1994
- MacLaren K., Gillespie J., Shrestha S.: Primary angiitis of the central nervous system: emergin variants. *Quar J Med* 98:643-2005
- Mubashir E., Ahmed M., Hayat S.: Wegener granulomatosis: a case report and update. *Sourth Med J* 99:977-2006
- Nordborg E., Norborg C., Malmvall D.: Giant cell arteritis. *Rheum Dis Clin N Am* 21:1013-1995
- Owena G.: Respiratory insufficiency in patients with connective tissue disease. En Brian F, Mandell L. (Edit.): *Acute rheumatic and immunological disease*. Marcel Dekker Inc., New York 1995
- Mouthon L., Lhote F., Guillevin I.: Pulmonary vasculitides. En Ansell B., Bacon P. (Edit.) *The vasculitides*. Chapman and Hall, London 1996
- Papiris S., Manali E., Kalomenidis I.: Pulmonary-renal syndromes: an update for the intensivist. *Critical Care* 11:213(doi:10.1186/cc5778)-2007
- Puett D.: Vasculitis. *Bulletin on the Rheum Dis* 44(7)4-1995
- Rodriguez Pla A., Stone J.: Vasculitis and systemic infections. *Curr Opin Rheumatol* 18:39-2006
- Seror R., Mahr A., Ramanoelina J.: Central nervous system involvement in Wegener granulomatosis. *Medicine* 85:54-2006
- Serra A., Cameron J., Turner R.: Vasculitis affecting the kidney: presentation, histopathology and long term outcome. *Quar J Med* 53:181-1984
- Sigal T.: The neurologic presentation of vasculitic and rheumatologic syndromes: a review. *Medicine* 66:157-1987
- Sigal L.: Isolated central nervous system vasculitis. En Koopman W. (Edit.): *Arthritis and Allied conditions*. Williams and Wilkins, Baltimore 1997
- Somer T., Finegold S.: Vasculitides associated with infections, immunization, and antimicrobial drugs. *Clin Infect Dis* 20:1010-1995

complicaciones, algunas de ellas graves y con riesgo para la vida. En tales circunstancias, se impone la consideración de su ingreso a la unidad de terapia intensiva. En esta situación, se deben tomar en cuenta una serie de variables para establecer la conveniencia de tal acceso, incluyendo el tipo y momento evolutivo de la enfermedad de base, las características de la complicación, la utilidad y magnitud del tratamiento a brindar en la unidad, y las preferencias propias y de los familiares del paciente.

En el presente capítulo se analizarán una serie de complicaciones graves que pueden presentarse en los pacientes oncológicos, destacando el concepto de que en estos enfermos, más que en cualquier otro, el diagnóstico correcto y el tratamiento rápido y adecuado pueden marcar una gran diferencia en la sobrevida y la calidad de vida futura.

EMERGENCIAS HEMATOLÓGICAS

El paciente neutropénico febril

Los mecanismos de defensa están constituidos por una variedad de funciones interrelacionadas, que se han clasificado en inmunocelular, humoral, fagocíticas y de barrera tegumentaria. Las respuestas inmunocelulares incluyen la función de los neutrófilos, fagocitos circulantes, respuesta de linfocitos, y activación de los sistemas de quininas, citoquinas, complemento, etc. Los mecanismos de defensa inmunocelulares están alterados en muchos pacientes que reciben quimioterapia. Estos defectos celulares pueden ser agravados por la presencia de malnutrición, catabolismo proteico y disfunción orgánica (insuficiencia hepática, asplenia). El resultado final es un paciente susceptible a una variedad de infecciones, tanto virulentas como oportunistas.

El manejo de los pacientes neutropénicos febriles, con un recuento absoluto de neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$, es un desafío clínico. El diagnóstico diferencial de la fiebre es muy amplio, pero es necesario establecer como primera prioridad el descartar las causas infecciosas e iniciar un inmediato tratamiento empírico con antibióticos. Teniendo en cuenta la frecuencia y gravedad de este problema, es que se analiza en un capítulo particular.

El riesgo de sangrado

La trombocitopenia inducida por la quimioterapia y la coagulación intravascular diseminada constituyen las dos causas principales de sangrado en esta población de pacientes. Para los individuos con hipoplasia medular secundaria a la quimioterapia, se ha comprobado que el riesgo de sangrado se aumenta en forma significativa cuando el recuento de plaquetas disminuye a < 10.000 a $20.000/\mu\text{L}$, aun en ausencia de una diátesis hemorrágica. La administración empírica de plaquetas a estos pacientes limita significativamente la morbilidad y la mortalidad. Si se va a realizar un procedimiento invasivo, se recomienda aumentar el nivel de plaquetas a $> 50.000/\mu\text{L}$.

La coagulación intravascular diseminada es una consecuencia catastrófica tanto de la enfermedad crítica como de una variedad de enfermedades malignas (ej.: leucemia mieloide aguda tipo M3). El consumo de proteínas procoagulantes y plaquetas conduce a la formación generalizada de trombos microvasculares y al sangrado difuso. La administración de compuestos de sangre (plasma fresco congelado, plaquetas, crioprecipitados) debe ser reser-

CAPÍTULO 130

Emergencias oncológicas

DR. CARLOS LOVESIO

Los pacientes oncológicos, por su enfermedad de base y por los efectos producidos por los múltiples tratamientos a los cuales son sometidos, están expuestos a una serie de

vada para pacientes con sangrado clínico significativo o aquéllos que requieren procedimientos invasivos, ya que la administración de estos productos puede agravar el consumo simplemente por proveer un sustrato adicional. Los distintos aspectos diagnósticos y terapéuticos de esta complicación se analizan en el capítulo de Coagulopatías adquiridas en el paciente crítico.

El síndrome de hiperviscosidad

El síndrome de hiperviscosidad es un conjunto característico de signos y síntomas producido por estados de hiperviscosidad que aparecen en las disproteinemias y en ciertas leucemias. En casos raros, el síndrome puede complicar a la policitemia vera y a la esferocitosis. La viscosidad es la resistencia que un líquido exhibe al flujo de una lámina sobre otra. La elevación excesiva de ciertas paraproteínas o la marcada leucocitosis pueden determinar un significativo decremento de la velocidad de perfusión en la microvasculatura. El retardo circulatorio es más notable en los vasos retinianos, cerebrales, cardíacos y periféricos, produciendo una serie de trastornos oculares, neurológicos y cardíacos. La tríada de hallazgos clásicamente asociada con el síndrome de hiperviscosidad incluyen sangrado, signos y síntomas visuales, y manifestaciones neurológicas. Ocasionalmente se ha descrito priapismo en el hombre.

La causa más común de síndrome de hiperviscosidad es la macroglobulinemia de Waldenström, que justifica hasta el 90% de los casos. El 15% de los pacientes con esta enfermedad desarrollan el síndrome, que puede ser la forma de presentación en el 10 al 30% de los mismos. La otra causa común es el mieloma. La hiperviscosidad en el síndrome de Waldenström está relacionada con los elevados niveles de grandes moléculas de IgM. Los síntomas de hiperviscosidad son raros en las gammopatías monoclonales que no involucran la IgM, aunque los pacientes con mieloma que producen IgA parecen ser más susceptibles a desarrollar síntomas de hiperviscosidad que los pacientes con mieloma IgG debido a la tendencia de la IgA a polimerizarse. Los pacientes con macroglobulinemia es difícil que desarrollen síntomas si la concentración sérica de IgM es menos de 4 g/L.

En pacientes con leucemia se puede producir un síndrome de hiperviscosidad cuando existe una marcada elevación de los glóbulos blancos. Esto ocurre más comúnmente en la leucemia mieloide crónica, pero también se ha observado en leucemias agudas y en la leucemia linfocítica crónica. Existe riesgo de síndrome de hiperviscosidad cuando el valor de granulocitos supera los

100.000 y el de linfocitos los 750.000/mm³.

En los pacientes leucémicos, el síndrome es diferente del clásico. En este caso se habla de síndrome de leucostasis, y el mismo incluye como síntomas disnea y distress respiratorio, cambios del estado mental, anormalidades visuales, insuficiencia renal y el riesgo potencial de hemorragia del sistema nervioso central, debido a la formación de agregados leucocitarios y trombos en la microcirculación. La unión de las plaquetas a las paraproteínas puede dar lugar a un síndrome hemorragíparo.

Cuando se diagnostica una hiperviscosidad secundaria a una gammapatía monoclonal, es importante ser muy cauteloso con las transfusiones de glóbulos rojos en caso de anemia, debido a que el aumento del hematocrito incrementa significativamente la viscosidad plasmática.

El tratamiento inicial del síndrome de hiperviscosidad incluye la rehidratación y la diuresis. Esto se debe instituir mientras se dispone la realización de una plasmaféresis en pacientes con disproteinemias o una leucoféresis en pacientes con leucemias. Si no se puede realizar una terapia definitiva, se puede recurrir a una flebotomía. Aunque la plasmaféresis y la leucoféresis pueden aliviar rápidamente las manifestaciones clínicas, es importante que el paciente reciba tratamiento definitivo de la enfermedad de base para prevenir la recidiva.

En el síndrome de leucostasis, la leucoféresis puede reducir el recuento de glóbulos blancos en un 20 a 60% en un periodo de dos o tres días, pero debe ser seguida por quimioterapia. Aunque continúa siendo controvertido, la radiación craneal con 600 cGy en uno a tres días permite destruir las células leucémicas en el sistema nervioso y estabilizar las membranas celulares, previniendo la hemorragia intracranial.

EMERGENCIAS METABÓLICAS

Hipercalemia

Entre el 10 y el 30% de todos los pacientes con neoplasias pueden desarrollar una hipercalemia significativa en algún momento de su enfermedad, siendo ésta la emergencia metabólica más frecuente en oncología. Las neoplasias más comunes asociadas con hipercalemia son el cáncer de mama y de pulmón y el mieloma múltiple. Un grupo de estos pacientes puede presentar complicaciones graves que comprometen la vida. La hipercalemia en general se asocia con un mal pronóstico, en particular si es producida por un aumento de la proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP).

Tabla 130/1.- Tipos de hipercalemia asociadas con cáncer

Tipo	Frecuencia (%)	Metástasis óseas	Agente causal	Tumores frecuentes
Hipercalemia osteolítica local	20	Común, extensas	Citoquinas, quemoquinas, PTHrP	Cáncer de mama, mieloma múltiple, linfomas
Hipercalemia humoral de las enfermedades malignas (HHM)	80	Mínimas o ausentes	PTHrP	Tumores escamosos (cabeza y cuello, esófago, cérvix, pulmonar), cáncer renal, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, linfomas, cáncer de mama
Linfomas secretores de 1,25(OH) ₂ D	1	Variable	1,25(OH) ₂ D	Linfoma de cualquier tipo
Hiperparatiroidismo ectópico	1	Variable	PTH	Variable

La hipercalcemia asociada con cáncer puede ser clasificada en cuatro tipos (Tabla 130/1). En pacientes con hipercalcemia osteolítica local, la hipercalcemia resulta de un aumento marcado de la reabsorción ósea osteoclástica en áreas que rodean a las células malignas dentro del espacio medular. La condición conocida como hipercalcemia humoral de las enfermedades malignas (HHM) es producida por la secreción sistémica de una proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP) por los tumores malignos. La PTHrP produce aumento de la reabsorción ósea y aumenta la retención renal de calcio. Los tumores que más comúnmente producen HHM se citan en la Tabla 130/1, pero esencialmente cualquier tumor puede causar este síndrome. Algunos linfomas secretan la forma activa de la vitamina D, 1,25-dihidroxitamina D(1,25-(OH)₂D), produciendo hipercalcemia como resultado de la combinación de una reabsorción ósea osteoclástica aumentada y un aumento de la absorción intestinal de calcio. Finalmente, la secreción ectópica de una PTH auténtica es una causa rara de hipercalcemia, habiendo sido documentada en sólo ocho pacientes hasta la fecha.

En la Tabla 130/2 se indican las manifestaciones clínicas de la hipercalcemia relacionada con el cáncer. Los síntomas son múltiples e inespecíficos. Los síntomas clásicos incluyen letargia, confusión, anorexia, náuseas, constipación, poliuria y polidipsia. En el examen clínico es característico que el paciente se presente severamente hipovolémico debido a la excesiva pérdida de fluidos y al deterioro del ingreso. La hipercalcemia se diagnostica por la determinación del calcio iónico. Si se determina el calcio sérico total, se debe hacer la corrección para los niveles de albúmina.

El tratamiento agudo generalmente es efectivo cuando se instituye rápidamente (Tabla 130/3). El conocimiento del tratamiento crónico también es importante, dado que estos pacientes pueden ingresar a terapia intensiva con algún tipo de tratamiento destinado a este objetivo. En general, en la hipercalcemia aguda el tratamiento debe estar orientado a la hidratación, y la terapéutica debe ser guiada de acuer-

Tabla 130/2. Manifestaciones clínicas de la hipercalcemia en los pacientes neoplásicos

Constitucionales: fatiga, letargia, pérdida de peso, anorexia
Neurológicas: psicosis, confusión, obnubilación, coma, debilidad muscular, convulsiones
Endocrinológicas: polidipsia, poliuria, anorexia, prurito
Cardíacas: bradicardia, intervalo PR prolongado, intervalo QRS prolongado, acortamiento del QT, arritmias ventriculares y supraventriculares
Gastrointestinales: náuseas, vómitos, constipación, íleo
Renales: insuficiencia renal

do a la signología (ver Cap. 85). Existen dos advertencias importantes: a) estos pacientes no deben recibir diuréticos tiacídicos, y b) los pacientes con hipercalcemia están más expuestos a la intoxicación digitálica.

Trastornos endocrino-metabólicos

La insuficiencia suprarrenal se puede presentar como un shock de causa inexplicable. La causa habitual es iatrogénica, debido a la brusca suspensión de una fuente exógena de corticoides. El 20% de los pacientes con cáncer metastásico y agrandamiento adrenal en la tomografía pueden desarrollar insuficiencia adrenal aguda en algún momento de su evolución (ver Cap. 98).

Los pacientes con insuficiencia adrenal aguda se presentan con debilidad, pérdida de peso, hipotensión postural o hipotensión refractaria. En la mayoría de los casos no se presenta hiperpigmentación ni trastornos electrolíticos característicos. El tratamiento se debe realizar con hidrocortisona intravenosa en dosis de 100 mg cada seis u ocho horas.

Además de los trastornos del metabolismo del potasio, la perturbación electrolítica más común en esta población de pacientes es la hiponatremia. Las causas paraneoplásicas del síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética son comunes. La terapéutica varía con el estado de la volemia y la cronicidad de la hiponatremia. Se debe prestar particular atención a la corrección lenta de la hiponatremia, para evitar el desarrollo de una mielolisis centropontina (ver Cap. 83).

COMPLICACIONES DE LA QUIMIOTERAPIA

Toxicidad cardiopulmonar. Múltiples drogas antineoplásicas se asocian con toxicidad cardíaca y pulmonar, que en ocasiones puede ser fulminante en su presentación. Esto es especialmente cierto cuando existe una enfermedad cardíaca o pulmonar de base, o cuando la quimioterapia es utilizada con otras modalidades potenciadoras, tales como la radioterapia u otros agentes citotóxicos. Estos pacientes pueden presentarse con una falla aguda a pesar de haberse utilizado dosis aparentemente seguras de las drogas. En las Tablas 130/4 y 130/5 se indican las distintas drogas con su toxicidad potencial. Las opciones terapéuticas son limitadas, independientemente de la discontinuación de la droga. Para algunas manifestaciones tóxicas pulmonares, los corticoides pueden ser de cierto beneficio.

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

La insuficiencia renal aguda es una complicación grave de las neoplasias que se asocia con una morbilidad y mor-

Tabla 130/3.- Tratamiento de la hipercalcemia

Droga	Dosis	Comienzo de acción	Respuesta	Seguridad
Solución salina	2.000-3.000 ml en 3 a 6 hs	Inmediato	80%	+++
Fursemida	20-40 mg/2 hs, 80-160 mg/24 hs	Inmediato	90%	++
Calcitonina	4-8 MRCU/Kg SC cada 6-12 hs	1-2 hs	75%	+++
Mitramicina	25 µg/Kg EV cada 2-7 días	12-24 hs	89%	+
Hidrocortisona	200-300 mg/día EV durante 3-5 días	1-5 días	50%	++
Etidronato	7,5 mg/Kg/día EV tres días seguidos		80%	++
Pamidronato	30, 60 o 90 mg en 24 hs	24-48 horas	88%	+++
Clodronato	300 mg/día EV durante cinco días	2 a 3 días	70%	+
Zoledronato	4 mg/IV en 15 minutos	2 a 3 días	90%	+++
Díálisis		Inmediato	100%	++

Tabla 130/4. Drogas quimioterápicas asociadas con toxicidad cardiaca

Agente	Toxicidad	Potenciación
Antracíclicos		
Doxorrubicina	Fibrosis miocárdica, bloqueo cardiaco	Terapia radiante, ciclofosfamida, actinomicina D
Daunorrubicina	Arritmias ventriculares y supraventriculares	Mitomicina C, dacarbazina
Ciclofosfamida	Necrosis cardiaca	Terapia radiante, antracíclicos
Busulfan	Fibrosis endocárdica	Terapia radiante, antracíclicos
Mitomicina C	Fibrosis miocárdica	Terapia radiante, antracíclicos
Cisplatino	Trastornos de conducción	Terapia radiante, antracíclicos

Tabla 130/5. Agentes quimioterápicos asociados con toxicidad pulmonar

Agente	Toxicidad	Potenciación
Antibióticos		
Bleomicina	Neumonitis	Radiación
Mitomicina C	Fibrosis pulmonar	FiO ₂ >50%
Doxorrubicina	Hipersensibilidad	
Antimetabolitos		
Metotrexate	Neumonitis por hipersensibilidad	Terapia radiante
Citocina arabinosa	Edema pulmonar (pérdida capilar)	
6-mercaptopurina	Neumonitis	
Agentes alquilantes		
Nitrosureas, busulfan, melfalan, ciclofosfamida, clorambucil	Neumonitis intersticial Fibrosis pulmonar	Terapia radiante FiO ₂ >50%
Misceláneos		
Clorambucil, L-asparaginasa	Hipersensibilidad aguda Broncoespasmo	

alidad sustancial. De los pacientes críticos con cáncer, el 12 al 49% presentan IRA y el 9 al 32% requieren del empleo de una técnica de reemplazo renal durante su estadía en UTI. El riesgo de IRA parece ser mayor en los pacientes críticos con cáncer que en otros pacientes críticos. En esta población, la disfunción renal aguda habitualmente se produce en el contexto de múltiples disfunciones de órganos y se asocia con una incidencia de mortalidad que oscila entre el 72 y el 85% cuando se requiere tratamiento dialítico.

En definitiva, el pronóstico de esta población parece ser peor que el pronóstico de los grupos control de pacientes críticos sin cáncer que requieren terapia de reemplazo renal. En adición a la mortalidad hospitalaria, el desarrollo de una IRA puede hacer dificultoso o imposible el tratamiento óptimo del cáncer, debido a que es necesario disminuir la dosis de quimioterápicos o evitar el empleo de tratamientos potencialmente curativos.

Múltiples causas se asocian con IRA en los pacientes críticos con cáncer, pudiendo aparecer en forma combinada (Tabla 130/6). Aunque alguna de estas causas son comunes a la población general de UTI (sepsis, shock, empleo de aminoglucósidos), algunas son específicas de la enfermedad maligna por sí o de su tratamiento.

Síndrome de lisis tumoral agudo

El Síndrome de lisis tumoral (SLT) es una complicación potencialmente fatal del tratamiento del cáncer en pacientes con enfermedades extensas, de alta replicación celular y quimiosensibles. El SLT resulta de la rápida destrucción de células malignas, con la brusca liberación de iones, proteínas y metabolitos intracelulares en el espacio extracelular. La IRA que se desarrolla en este síndrome tiene como mecanismo principal la formación de cristales de ácido úrico en los túbulos renales en forma

secundaria a la hiperuricemia. Otra causa puede ser la deposición de fosfato de calcio en relación con la hiperfosfatemia.

El SLT puede desarrollarse en forma espontánea antes del tratamiento, pero habitualmente se desarrolla inmediatamente después de la iniciación del tratamiento quimioterápico. Los pacientes con insuficiencia renal crónica están predispuestos al desarrollo del síndrome y son más vulnerables a sus efectos.

Aunque este síndrome se produce en forma característica en pacientes con enfermedades hematológicas malignas de alto grado (linfoma de Burkitt, linfoma linfoblástico, leucemia aguda), se han descrito casos aislados en otras enfermedades malignas, incluyendo linfomas de bajo grado Hodgkin y no-Hodgkin, y en tumores sólidos como el cáncer testicular, neuroblastoma, meduloblastoma, neoplasias del aparato digestivo, etc. Los factores de riesgo reconocidos para su desarrollo incluyen tumores de rápido crecimiento, quimiosensibles, presencia de una LDH >1.500 U/l, compromiso extenso de la médula ósea, hipokalemia o hipofosfatemia, e insuficiencia renal preexistente. Se han implicado distintos agentes quimioterápicos, incluyendo cisplatino, etopósido, fludarabina, metotrexate intratecal, paclitaxel, rituximab, interferon, corticoides, tamoxifeno y radiaciones ionizantes.

El reconocimiento temprano de pacientes con alto riesgo de SLT puede permitir el empleo de medidas profilácticas. La presentación clínica es variable, incluyendo síntomas gastrointestinales, insuficiencia renal o letargia, siendo característicos los hallazgos de laboratorio: hiperkalemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia e hiperuricemia. Cairo-Bishop han realizado una clasificación del Síndrome de lisis tumoral en función de las manifestaciones clínicas del mismo (Tabla 130/7). Los datos de laboratorio incluidos en la clasificación incluyen un valor

Tabla 130/6. Causas de insuficiencia renal aguda en los pacientes con cáncer.

IRA prerrenal	Sepsis Deshidratación extracelular (diarrea, vómitos) Síndrome de obstrucción sinusoidal (enfermedad veno-oclusiva hepática) Drogas (inhibidores de la calcineurina, inhibidores de la ACE, DAINEs) Síndrome de pérdida capilar (IL2)
Insuficiencia renal parenquimatosa	
Necrosis tubular aguda	Isquemia (shock, sepsis severa) Agentes nefrotóxicos (sustancias de contraste, aminoglucósidos, anfotericina, ifosfamida, cisplatino) Coagulación intravascular diseminada Hemólisis intravascular
Nefritis intersticial aguda	Nefritis inmunoalérgica Pielonefritis Infiltración neoplásica (linfoma, metástasis) Nefrocalcinosis
Nefritis vascular	Microangiopatía trombótica Obstrucción vascular
Glomerulonefritis	Amiloidosis (leucemia, mieloma, carcinoma renal, enfermedad de Hodgkin) Glomerulonefritis membranosa Glomerulonefritis IgA, glomeruloesclerosis focal
Insuficiencia renal posrenal	Obstrucción intrarenal (cristales de urato, cadenas livianas, aciclovir, metotrexate) Obstrucción extrarenal (fibrosis retroperitoneal, cáncer de uréter, vejiga o próstata)

de ácido úrico ≥ 8 mg/dL o un aumento del 25% del valor basal, un valor de potasio ≥ 6 mEq/L o un aumento del 25% del valor basal, un valor de fosforo $\geq 6,5$ mg/dL o un aumento del 25% del valor basal, y un valor de calcio ≤ 7 mg/dL o un descenso del 25% del valor basal.

La prevención del SLT incluye la adecuada hidratación previo a la inducción de la quimioterapia y el empleo de agentes que disminuyen la síntesis de ácido úrico (allopurinol, uricozime, rasburicase).

La hidratación debe comenzar dos días antes y continuar dos o tres días después de la quimioterapia, en dosis de 2-6 litros /m²/día o 125-250 ml/m²/hora con el fin de mantener un volumen urinario de 100 ml/m²/hora y una gravedad urinaria <1.010 . La expansión de volumen con solución salina isotónica reduce la concentración sérica de ácido úrico, fosfato y potasio. Excluyendo los pacientes que presentan riesgo de sobrecarga de volumen, la administración agresiva de fluidos ha sido recomendada en todos los pacientes con riesgo de desarrollo del síndrome, constituyendo la intervención más importante en pacientes con SLT instalado.

La base de la prevención y tratamiento de la hiperuricemia incluye tanto la inhibición de la formación de ácido úrico como el aumento de su *clearance* renal. La alcalinización de la orina, que fue recomendada para prevenir la precipitación del ácido úrico en los túbulos renales, está controvertida, puesto que el empleo de los inhibidores de síntesis reduce considerablemente el riesgo de

la precipitación de ácido úrico, y la alcalinización de la orina puede inducir la deposición de fosfato de calcio. Si se utiliza, el objetivo es obtener un pH urinario de $> 7,0$, lo cual se logra administrando bicarbonato de sodio isotónico en 0,45% de solución salina con 5% dextrosa a una velocidad de 150 a 300 ml/hora. La alcalinización no es necesaria si se utiliza rasburicasa.

La xantino-oxidasa cataliza la conversión de la hipoxantina y de la xantina en ácido úrico. El allopurinol es un análogo estructural de la hipoxantina y un inhibidor competitivo de la xantino oxidasa. La dosis oral de allopurinol recomendada para el tratamiento del síndrome de lisis tumoral es de 600 mg inicialmente seguida por 300 mg/día. Su comienzo de acción demora entre dos y tres días.

Recientemente se ha incorporado una forma recombinante de la urato oxidasa (Rasburicase®), que convierte el ácido úrico en alantoína, una forma más soluble para facilitar su excreción. El producto es eficiente y bien tolerado, demostrándose que disminuye significativamente los niveles plasmáticos de ácido úrico dentro de las cuatro horas de la primera dosis. La dosis recomendada es de 0,15-0,20 mg/kg por vía intravenosa en treinta minutos, durante cinco días. Sus efectos desfavorables incluyen fiebre, hemólisis, reacciones de hipersensibilidad y metahemoglobinemia.

Los tratamientos de reemplazo renal deben ser utilizados cuando la resolución de la insuficiencia renal inducida por el síndrome de lisis tumoral es improbable, o

Tabla 130/7.- Clasificación de Cairo-Bishop del Síndrome de lisis tumoral.

	Grado O	Grado I	Grado II	Grado III	Grado IV	Grado V
LSLT	No	Si	Si	Si	Si	Si
Creatinina	$\leq 1,5 \times n$	$1,5 \times n$	$1,5-3,0 \times n$	$3,0-6,0 \times n$	$>6 \times n$	Muerte⊗
Arritmias cardíacas	No	Intervención no necesaria	Intervención necesaria pero no urgente	Sintomática y mal controlada medicamento o controlada con marcapaso	Compromete la vida (ICC, shock o hipotensión)	Muerte⊗
Convulsiones	No	No	Una breve, generalizada, controlada con drogas	Deterioro de conciencia, mal control de las convulsiones con drogas	Status epilepticus	Muerte⊗

LSLT: laboratorio de Síndrome de lisis tumoral; x n: límite superior para la edad y sexo; ⊗ atribuible probable o definitivamente al SLT

cuando existe un desorden electrolítico o una sobrecarga de volumen que comprometan la vida. Las técnicas de reemplazo renal deben ser instituidas en forma rápida y agresiva cuando se comprueba que el tratamiento conservador no es efectivo. Los principios generales incluyen la normalización del potasio, calcio, fósforo y ácido úrico para evitar un insulto renal mayor y para reducir la acumulación de productos nitrogenados y permitir una mayor flexibilidad en el manejo de la nutrición y del balance de fluidos.

Las otras causas de insuficiencia renal aguda en los pacientes neoplásicos se analizan en el Capítulo de Insuficiencia renal aguda en situaciones especiales, del Módulo Insuficiencia renal aguda.

LESIONES NEUROLÓGICAS

Deterioro agudo del sistema nervioso central. Muchos pacientes que se presentan con metástasis cerebrales son neoplásicos conocidos. Menos frecuentemente, las metástasis cerebrales son la presentación inicial de una enfermedad maligna. En casos raros, las metástasis cerebrales son el único sitio conocido de la enfermedad (metástasis cerebrales de un primario desconocido). Los síntomas pueden ser focales o generalizados y dependen de la localización de la lesión o lesiones dentro del cerebro. Las metástasis cerebrales generalmente se asocian con la aparición gradual de síntomas que pueden ser menores, y sólo el 50% de los pacientes presentan cefaleas.

El desarrollo de metástasis cerebrales con aumento de la presión intracraneana representa una verdadera emergencia. Por desgracia, la sintomatología rara vez es específica y puede ser confundida con otras complicaciones médicas del cáncer. Los síntomas incluyen cefaleas (53% de los pacientes), signos focales (40%), alteración del estado de conciencia (30%) y cambios de conducta (20%). En presencia de tumores sólidos (pulmón, mama, gastrointestinal, urinario, tiroides), la aparición de alguno de los síntomas precedentes debe inducir la sospecha diagnóstica, la cual se certificará con un diagnóstico por imágenes: tomografía axial computada o resonancia magnética por imágenes.

La progresión desde signos inespecíficos hasta signos neurológicos focales, herniación y muerte puede ser rápida. La terapéutica debe incluir la administración de manitol y dexametasona. Esta es una de las pocas indicaciones útiles de los corticoides en la patología neurológica. Si no hay signos de aumento de la presión intracraneana, el régimen inicial es de 16 mg de dexametasona por día en dosis dividida. Si no hay mejoría clínica, o hay evidencias de hipertensión endocraneana, se pueden administrar hasta 100 mg/día durante varios días. Aunque los esteroides inicialmente pueden beneficiar al 60-70% de los pacientes, sin radioterapia o resección quirúrgica éstos rara vez sobreviven más de algunas semanas. La terapia radiante provee alivio en la mayoría de los pacientes con metástasis cerebrales. Si la metástasis es única, se puede realizar la ablación quirúrgica.

Si la tomografía de cráneo no es diagnóstica, se debe considerar la posibilidad de una meningitis carcinomatosa. Esta complicación se asocia más frecuentemente con el cáncer de mama, linfomas, leucemia y tumor de células pequeñas de pulmón. El diagnóstico de la meningitis carcinomatosa se establece por el examen citológico del líquido cefalorraquídeo. Se deben evaluar al menos cinco

mililitros de líquido para establecer el diagnóstico, aunque en ocasiones son necesarias varias punciones lumbares para la certificación. La terapéutica incluye radiación y quimioterapia intratecal. Sin tratamiento, los pacientes fallecen en cuatro a seis semanas. La quimioterapia intraventricular a través de un reservorio de Ommaya es preferible a las inyecciones lumbares, que pueden distribuir la droga sólo en los espacios epidural o subdural. Las drogas más frecuentemente utilizadas son el metotrexate, tiotepa y citosina arabinosa.

Compresión medular aguda. La complicación más grave que altera la calidad de vida de un paciente oncológico es la compresión medular. La misma se ha descrito en el 5% de los pacientes que mueren de cáncer. Los mecanismos de producción pueden ser: 1) extensión directa del tumor a partir de los cuerpos vertebrales comprometidos, 2) extensión del tumor a través de los orificios de conjugación, 3) metástasis intramedular (menos común).

Aproximadamente el 50% de los casos de metástasis compresivas en los adultos se originan en tumores de mama, pulmón o próstata. Otros cánceres frecuentes incluyen linfoma, melanoma, cáncer de riñón, sarcoma y mieloma múltiple. En los niños los tumores más frecuentes son sarcoma, neuroblastoma y linfoma.

La compresión se localiza a nivel torácico en aproximadamente el 70% de los casos, lumbar en 20%, y cervical en 10%. En el 10 al 30% de los casos puede afectar múltiples niveles.

El síntoma más común de la compresión medular es el dolor. El 90% de los pacientes presentan dolor aproximadamente tres meses antes del desarrollo de signos clínicos de compresión. El dolor en general es en cinturón, irradiado hacia adelante en una banda característica. A diferencia del dolor por enfermedades degenerativas, que alivia con el reposo, el dolor de la compresión medular por neoplasia es prominente a la noche y en las primeras horas de la mañana, y se resuelve en el curso del día. El mecanismo propuesto refleja las variaciones diurnas en la secreción endógena de esteroides, que decrece durante la noche.

El desarrollo de una mielopatía es consistente con la presencia radiográfica de una compresión medular. La compresión medular de origen tumoral es el resultado del crecimiento de tejido blando epidural en el espacio epidural, y rara vez refleja la presencia de hueso en el canal espinal. Los síntomas iniciales son reflejos hiperactivos, una respuesta de Babinski y debilidad con un nivel sensitivo por compromiso temprano de los tractos espinotalámicos. El compromiso temprano de los tractos espinotalámicos refleja la patente más común de compresión epidural, que se extiende desde el cuerpo vertebral alrededor del ligamento longitudinal posterior para comprimir la médula lateralmente. El nivel sensitivo puede ser seguido por debilidad motora (tracto corticoespinal) y alteraciones propioceptivas. Es interesante que algunos pacientes se presentan con severa ataxia con propiocepción normal y debilidad muscular, reflejando el compromiso precoz de los tractos espinocerebelosos. El compromiso simpático con pérdida de las funciones intestinal y vesical frecuentemente es un hallazgo tardío, con la posible excepción de la compresión del cono medular o de los nervios sacros.

La compresión medular debe ser sospechada en todo paciente con una neoplasia que presenta dolor de espalda. Se debe realizar una radiografía directa del área compro-

metida. En presencia de compromiso radiológico, o ante la fuerte sospecha lesional, se debe realizar una resonancia magnética de columna, que certificará la presencia y la extensión lesional. Si la resonancia está contraindicada o no está disponible se debe realizar una tomografía computada con mielografía.

La toma de decisiones en el tratamiento de las metástasis espinales refleja cuatro consideraciones fundamentales: neurológica, oncológica, inestabilidad mecánica y enfermedad sistémica y comorbilidades. El árbol de decisiones se refiere como NOMS (N: neurológico, O: oncológico; M: inestabilidad Mecánica; y S: enfermedad Sistémica. La recomendación actual es que un paciente con un tumor radiosensible, independientemente del grado de compresión espinal o mielopatía, sea irradiado en forma estándar. Para aquellos sin compresión la quimioterapia puede ser una alternativa.

El tratamiento de los pacientes con compresión medular incluye la administración inicial de esteroides, con el fin de reducir el edema tumoral y evitar el edema de rebote secundario a la radioterapia. La dosis es variable, aunque se han propuesto altas dosis de dexametasona, de hasta 100 mg diarios por tres días en dosis divididas, con ulterior disminución de las mismas. Una vez que los esteroides han comenzado a actuar, se debe proceder a la radioterapia, disponiéndose en el momento actual de técnicas modernas tales como la radiocirugía y la terapia de radiación modulada guiada por imágenes (IGIMRT). En la mayoría de los pacientes, los corticosteroides y la radiación son el tratamiento definitivo, pero recientemente se han descrito buenos resultados con la descompresión anterior en pacientes seleccionados.

Aunque quedan por definir muchas de las indicaciones quirúrgicas de los pacientes con compresión medular neoplásica, se ha sugerido que la cirugía debe ser considerada en las siguientes circunstancias: en pacientes en los cuales la lesión espinal es dudosa, en aquellos con deterioro neurológico debido a compresión epidural metastásica en un nivel irradiado previamente, en pacientes con signos neurológicos progresivos durante la radioterapia a pesar de dosis plenas de esteroides, y en aquellos con inestabilidad espinal sintomática o compresión ósea de las estructuras neurales. La cirugía también se debe considerar en pacientes con tumores radiorresistentes y dolor intratable.

El pronóstico de recuperación es mejor en los pacientes con compresión medular que sólo presentan dolor. Una vez que se han desarrollado signos neurológicos, la chance de recuperación es escasa. Son signos de mal pronóstico la progresión rápida de los síntomas, la presencia de paresias y la disfunción autonómica. Los pacientes que están paraparéticos en el momento del diagnóstico tienen menos de un 15% de chance de recuperar totalmente la función. A pesar del manejo agresivo de la enfermedad epidural, los pacientes en general recurren localmente. En una serie de Klekamp y Samii, la recurrencia local fue del 69% al año y 96% a los cuatro años. El seguimiento con resonancia magnética es importante luego del tratamiento quirúrgico o radiante para evaluar la recurrencia de la enfermedad.

SÍNDROME DE VENA CAVA SUPERIOR

El síndrome de vena cava superior es un conjunto de síntomas causado por la obstrucción al flujo sanguíneo a

través de la vena cava superior hacia la aurícula derecha. Con el aumento del hábito de fumar, el síndrome de vena cava superior es producido en el 97% de los casos por una enfermedad neoplásica. El mayor porcentaje corresponde al cáncer de pulmón (75%). La localización central frecuente del tumor de células pequeñas y del tumor pavimentoso pulmonar justifican porque estos tumores se asocian con frecuencia con un síndrome de vena cava superior. Los linfomas siguen al cáncer de pulmón en frecuencia, siendo responsables del 20% de los casos. Otras enfermedades malignas asociadas con este síndrome son el timoma, el tumor de células germinales y tumores metastásicos en el mediastino. En algunos pacientes el síndrome de vena cava puede no tener un origen maligno y depender de una trombosis asociada con un catéter intravenoso o un alambre de marcapaso. También se puede producir un síndrome de vena cava luego de grandes cirugías resectivas de tumores pleurales o mediastinales, en los cuales la oclusión se evidencia en el posoperatorio inmediato o alejado. Recientemente, Rice y col., analizando 78 pacientes con síndrome de vena cava superior, comprobaron que las enfermedades malignas fueron responsables del síndrome en 60% de los pacientes, mientras que 40% tenían procesos benignos. El carcinoma broncogénico fue la causa maligna más común, mientras que los dispositivos intravasculares fueron responsables de la mayoría de las etiologías benignas.

La severidad del síndrome depende de la rapidez de comienzo de la obstrucción y de su localización. Cuanto más rápido es el inicio, más severos serán los síntomas debido a que las venas colaterales no tienen tiempo para distenderse y acomodarse al aumento de flujo. Si la obstrucción es por encima de la entrada de la ácigos, el síndrome es menos pronunciado debido a que el sistema ácigos puede distenderse para acomodar el flujo sanguíneo. Los síntomas del síndrome de vena cava superior incluyen edema de la cara y extremidades superiores, cefaleas, letargia, disnea y tos. Los signos habituales son quemosis, cianosis facial, distensión venosa yugular, dilatación de las venas de la parte anterosuperior del tórax y alteración del estado mental. En ocasiones se puede presentar un síndrome de Horner o una parálisis de las cuerdas vocales. La radiografía de tórax muestra una masa en el área del hilio derecho o en el mediastino.

El diagnóstico de certeza se realiza con una cavografía o mediante un estudio con radionucleótidos. Recientemente se ha comprobado la alta eficiencia de la angiersonancia magnética por imágenes, no sólo para el diagnóstico del síndrome, sino para establecer el compromiso mediastinal atribuible al tumor original.

En ausencia de obstrucción traqueal, el síndrome de vena cava superior es improbable que sea una verdadera emergencia, y el tratamiento debe posponerse hasta definir la etiología. Si el síndrome es la primera manifestación del tumor, se debe proceder a la identificación histopatológica del mismo. En estos casos, se debe recurrir a la metodología más simple para acceder al mismo: citología de esputo, broncofibroscopía, biopsia de ganglios periféricos, o eventualmente la biopsia con aguja fija de la masa mediastinal. Esto es particularmente necesario debido a que dos de los tumores que habitualmente lo producen, que son el tumor de células pequeñas del pulmón y el linfoma de Hodgkin, son exquisitamente sensibles a la quimio y radioterapia, por lo que ante la certificación diagnóstica se procederá con esta terapéutica. En

una revisión reciente de 125 pacientes con síndrome de vena cava superior producido por enfermedades malignas, la radioterapia a altas dosis iniciales (3 a 4 Gy diarias por tres fracciones) permitió la remisión en menos de dos semanas en el 70% de los pacientes. La combinación de radiación con quimioterapia no mejoró la respuesta total. Sin embargo, esto es difícil de evaluar, dependiendo del tipo de tumor tratado.

Debido a que la vena cava superior es de paredes finas, es fácilmente compresible, demostrándose la trombosis en sólo un tercio de los casos. Se debe sospechar tal trombosis cuando el síndrome no remite pese al tratamiento radiante o quimioterápico. En estos casos puede estar justificado intentar un tratamiento con fibrinolíticos, seguido por anticoagulación permanente. Los corticoides disminuyen el edema asociado con la reacción inflamatoria que sigue a la necrosis tumoral por irradiación. Si se observa un agravamiento inmediato al inicio de la radioterapia, se aconseja administrar corticoides por tres a siete días. Recientemente, se han descrito resultados favorables con el empleo de prótesis endovasculares.

TAPONAMIENTO CARDIACO

En la autopsia, hasta el 20% de los pacientes neoplásicos tienen metástasis cardiacas o pericárdicas. El taponamiento cardíaco neoplásico se ha observado con varios tipos de tumores, siendo más común con el cáncer de pulmón, mama, aparato digestivo, linfomas y melanoma.

El taponamiento habitualmente se produce como consecuencia de la compresión cardíaca por un derrame voluminoso, aunque en ocasiones se puede producir un síndrome tipo pericarditis constrictiva por la invasión tumoral directa o a consecuencia de una pericarditis postradiación. Los síntomas y signos del taponamiento neoplásico son similares a los del taponamiento de cualquier otra etiología. Los síntomas incluyen debilidad, disnea, disconfort abdominal y edema de las extremidades. Los signos de taponamiento cardíaco incluyen distensión de las venas del cuello, que aumenta con la inspiración (signo de Kussmaul), hipotensión, pulso paradójico, disminución de los ruidos cardíacos, hepatomegalia con reflujo hepatoyugular, ascitis y edemas periféricos.

Más de la mitad de los pacientes con derrame pericárdico presentan agrandamiento cardíaco, ensanchamiento mediastinal o adenopatías hiliares en la radiografía de tórax.

El ECG puede mostrar cambios inespecíficos: complejos de bajo voltaje, taquicardia sinusal, elevaciones del ST y cambios en la onda T. El ecocardiograma es el método no invasivo más sensible y específico para el diagnóstico del derrame pericárdico, debiendo ser realizado en forma inmediata a la sospecha clínica (Fig. 130/1). En presencia de derrame pericárdico se debe realizar una pericardiocentesis con fines diagnósticos y terapéuticos. El fluido debe ser analizado para recuento celular, citología, y cultivos adecuados. La citología habitualmente es positiva en pacientes con carcinoma metastásico, pero frecuentemente no es concluyente en pacientes con linfoma o mesotelioma. Si es necesaria la certificación diagnóstica, se puede realizar una biopsia pericárdica.

Si el paciente se presenta con un volumen minuto bajo, se debe hacer una pericardiocentesis de emergencia antes de iniciar un tratamiento local definitivo para prevenir la recurrencia. La pericardiocentesis de emergencia se debe realizar cuando el paciente presenta cianosis, disnea, shock, trastorno de conciencia, pulso paradójico o hipotensión arterial. El taponamiento recidiva rápidamente si no se implementa un tratamiento definitivo. Las opciones terapéuticas dependerán de la sensibilidad del tumor primario, de los tratamientos previos y de la expectativa de vida. Los métodos disponibles son la realización de una ventana pericárdica, el empleo de agentes esclerosantes, la radioterapia, el empleo de drogas antineoplásicas y la pericardiectomía. Recientemente se han informado resultados favorables con la esclerosis pericárdica mediante el empleo de una instilación única de bleomicina (30 a 60 mg) a través de un catéter local.

EL PACIENTE CON TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA

En la actualidad, el trasplante de médula ósea (TMO) es parte del tratamiento de la leucemia aguda, leucemia mieloide crónica, aplasia medular, síndromes de inmunodeficiencia congénitos, linfomas y otras neoplasias sólidas. Las células madre hematopoyéticas pueden ser obtenidas de la médula ósea, de sangre periférica o del cordón umbilical. Dependiendo de la fuente de estas células madres, el TMO se clasifica como autólogo si las células son obtenidas del mismo paciente y almacenadas hasta la reinfusión luego de la quimioterapia con alta dosis, o alogénico si las células madre son donadas por otro

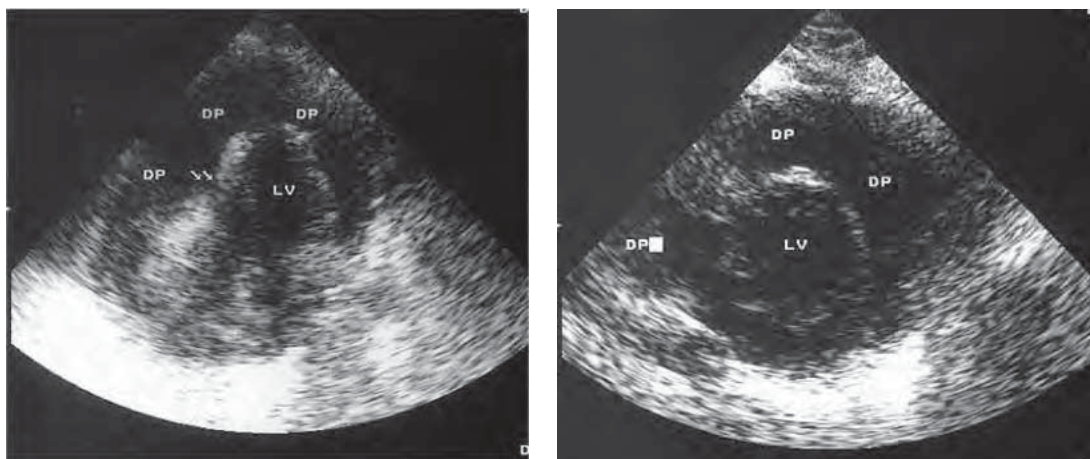


Fig. 130/1.- Taponamiento cardíaco en paciente con pericarditis neoplásica por metástasis de cáncer de pulmón.

individuo, que puede o no ser relacionado. En el caso del trasplante alogénico, el régimen condicionante antes del trasplante puede ser mieloablativo, en el cual se requieren dosis supraletales de quimioterapia e irradiación, produciendo una significativa toxicidad e inmunosupresión.

A pesar de los avances en el TMP, el procedimiento continúa estando limitado por la alta incidencia de complicaciones severas que generalmente están relacionadas con la toxicidad del régimen condicionante, la inmunosupresión, y la enfermedad injerto versus huésped. Estas complicaciones habitualmente se asocian con enfermedad crítica y requieren la admisión o la transferencia a la unidad de cuidados intensivos. El rango de transferencia a la UTI es entre 11% y 40% de todos los recipientes. Más del 60% de estos pacientes requieren ventilación mecánica, lo que se asocia con una elevada mortalidad.

Existe un amplio espectro de complicaciones en los pacientes críticos recipientes de TMO. Estas complicaciones habitualmente se desarrollan en los primeros 100 días luego del trasplante y se asocian con una elevada mortalidad. Las complicaciones severas en estos pacientes tienden a seguir un curso predecible en el tiempo, lo que ayuda en la aproximación diagnóstica y terapéutica.

Complicaciones infecciosas

Las infecciones severas son la complicación mayor luego del TMO. Se estima que son la causa de la admisión o transferencia a UTI en el 23% de los pacientes. Por la importancia del tema, se analizan específicamente en el Capítulo 111.

Complicaciones respiratorias

Un motivo frecuente de ingreso a UTI de los pacientes con TMO es el desarrollo de insuficiencia respiratoria. De los 115 pacientes ingresados en UTI descritos por Price, Thall y col., 49 lo hicieron por una patología pulmonar, de los cuales 22 correspondieron a insuficiencia respiratoria, 13 a neumonía, seis a hemorragia pulmonar y el resto a causas varias.

Se han descrito al menos tres tipos de complicaciones pulmonares graves específicas asociadas con el TMO, independientemente de las infecciones. Un síndrome conocido como *hemorragia alveolar difusa* afecta al 5% de los pacientes sometidos a TMO, y constituye el 40% de todas las causas de insuficiencia respiratoria admitidas a UTI. Este síndrome probablemente esté relacionado con la lesión pulmonar por las altas dosis de quimioterapia, siendo más frecuente en los pacientes que reciben un trasplante autólogo; otros factores asociados son la edad avanzada, la recuperación de glóbulos blancos y la insuficiencia renal. Se manifiesta por fiebre, taquipnea, hipoxia e infiltrados pulmonares en los primeros 30 días que siguen al trasplante. La hemoptisis es rara. La radiografía de tórax muestra infiltrados intersticiales y alveolares que tienden a ser perihiliares y en los lóbulos inferiores. El lavado broncoalveolar es el mejor método diagnóstico. El tratamiento es de soporte, recomendándose el empleo de metilprednisolona en dosis de 125-250 mg cada seis horas por cuatro o cinco días, con disminución progresiva. El pronóstico es malo, con una mortalidad del 72%.

Un segundo síndrome se produce entre el segundo y el tercer mes luego de un trasplante alogénico. Este proceso, conocido como *síndrome de neumonía idiopática* afecta al 10% de los pacientes. Los factores de riesgo principales son la edad avanzada, enfermedades malig-

nas distintas de la leucemia, serología positiva para citomegalovirus, altas dosis de quimioterapia, presencia de síndrome de injerto versus huésped y presencia de fallo multiorgánico. Los criterios de diagnóstico incluyen: 1) evidencia de lesión alveolar difusa incluyendo síntomas y signos de neumonía, infiltrados multilobares, y evidencia de un aumento del gradiente alvéolo arterial de oxígeno y 2) ausencia de infección del tracto respiratorio luego de una adecuada evaluación, incluyendo lavado broncoalveolar. El tratamiento es de soporte. La mortalidad alcanza al 74%, muriendo en general los pacientes de fallo multiorgánico.

La *neumonía organizada por bronquiolitis obliterante* es otra causa tardía de lesión pulmonar luego del TMO. El síndrome está relacionado con el injerto versus huésped y se caracteriza por la presencia de granulaciones intraluminales en las vías aéreas, ductos y alvéolos. No existen infiltrados de linfocitos ni macrófagos. Los pacientes se presentan con disnea, tos seca, fiebre e hipoxemia. Pueden requerir asistencia ventilatoria mecánica. El diagnóstico se confirma por biopsia quirúrgica. Estos pacientes tienen una buena respuesta al tratamiento prolongado con corticoides. La mortalidad es del 21%.

Estudios recientes han comprobado que los pacientes con trasplante de células progenitoras de sangre periférica, si requieren asistencia respiratoria mecánica, presentan un pronóstico más favorable que los pacientes sometidos a trasplante autólogo o alogénico de origen medular. En estos pacientes, la insuficiencia respiratoria puede estar determinada por un síndrome recientemente descrito, denominado "*engraftment syndrome*". El mismo se produce cuando se inicia la recuperación hematopoyética, y se caracteriza por la presencia de un síndrome de pérdida capilar, con hipoalbuminemia severa, ganancia de peso, infiltrados pulmonares bilaterales, hipoxia y fiebre de origen no infeccioso. La patogénesis se ha atribuido a una liberación de factor de necrosis tumoral y otras citoquinas durante la implantación. El pronóstico de este tipo de insuficiencia respiratoria es favorable, si el paciente es sometido a balance hídrico negativo, asistencia respiratoria mecánica con PEEP y se suspende la administración de factores de crecimiento. La mortalidad alcanza al 25%.

La mortalidad en el grupo de Price, Thall y col. fue del 53,9%, sin embargo, la mortalidad entre los individuos intubados alcanzó al 81,2% (39 de 48), mientras que la mortalidad de los no intubados fue del 34,4% (23 de 67). Este hecho establece la elevada mortalidad de los pacientes que requieren asistencia respiratoria mecánica en esta circunstancia.

En el grupo descrito por Rubinfeld y Crawford, la sobrevivencia de los pacientes recipientes de TMO que requirieron intubación fue de cero si se asociaba injuria pulmonar con el requerimiento de más de cuatro horas de drogas vasoactivas, o presentaban insuficiencia renal o hepática. Los mismos autores comprobaron que los índices habituales para predecir riesgo de muerte, como el APACHE o SAPS, no son útiles en estos casos, ya que subestiman la probabilidad de muerte. Teniendo en cuenta estos hechos, es que se ha propuesto un enfoque realista de los pacientes con insuficiencia respiratoria y TMO, para evitar esfuerzos fútiles en circunstancias terminales.

El estudio de Jackson y col., por su parte, propone la admisión a UTI de un grupo seleccionado de pacientes con TMO, ya que en su serie el 23% de todos los pacientes y el 17% de los pacientes ventilados sobrevivieron

y fueron dados de alta del hospital. Como en los casos anteriores, la presencia de fallo multiorgánico establece un pésimo pronóstico.

Recientemente se ha propuesto el empleo de la ventilación no invasiva (VNI) para evitar la intubación endotraqueal en los pacientes inmunocomprometidos, con lo cual se reduciría la incidencia de complicaciones infecciosas y hemorrágicas. Varios estudios (Antonelli y col., Hilbert y col., Rocco y col.) han demostrado la factibilidad del empleo de esta técnica, con reducción de las complicaciones infecciosas y el tiempo de estadía en terapia intensiva. Los grupos estudiados incluyen pacientes con trasplante de órganos sólidos, inmunosuprimidos por tratamiento farmacológico y pacientes con VIH y neumonía por *P. jiroveci*.

Complicaciones cardíacas

Las complicaciones cardíacas luego del TMO afectan al 2 al 28% de los pacientes y son la causa de ingreso a UTI en 19% de los pacientes. Las complicaciones principales incluyen insuficiencia cardíaca congestiva, derrame pericárdico y arritmias.

Insuficiencia cardíaca congestiva. La insuficiencia cardíaca que conduce al edema pulmonar es la complicación cardíaca más importante que determina el ingreso de estos pacientes a UTI. Los factores que se asocian con insuficiencia cardíaca postrasplante incluyen una fracción de eyección pretrasplante <50%, sobrecarga fluida, presencia de insuficiencia renal aguda, sepsis severa y anemia. Las altas dosis de quimioterapia que incluyen ciclofosfamida, citosina arabinosa, paclitaxel, etopósido y cisplatino pueden asociarse con significativa toxicidad. Otro factor tóxico luego del TMO es el dimetil sulfoxido, producto utilizado para la criopreservación, responsable de insuficiencia cardíaca, bradicardia e incluso paro cardíaco.

Las complicaciones cardíacas se desarrollan 5 a 16 días después de la infusión, con depresión de la función ventricular, disfunción diastólica, cambios electrocardiográficos y derrame pericárdico. El ecocardiograma es un examen complementario que puede permitir la diferenciación entre el edema agudo de pulmón cardiogénico y no cardiogénico. Aunque la mayoría de los cambios cardíacos son reversibles, la mortalidad debida a toxicidad cardíaca asociada con altas dosis de ciclofosfamida alcanza al 2%. El tratamiento incluye restricción de fluidos, diuresis forzada, empleo de inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina, corrección de los disturbios electrolíticos, y en ocasiones drogas inotrópicas como la dobutamina.

Derrame pericárdico. El derrame pericárdico luego del TMO es raro y habitualmente está relacionado con toxicidad por ciclofosfamida, síndrome viral, enfermedad injerto versus huésped crónico, fallo renal, y rara vez infecciones bacterianas. El ecocardiograma es el mejor estudio para diagnosticar y evaluar la significación clínica del derrame pericárdico. Cuando el derrame se asocia con compromiso hemodinámico, debe ser drenado por una pericardiotomía subxifoidea.

Arritmias cardíacas. En ocasiones los pacientes sometidos a TMO presentan arritmias cardíacas, que en general se asocian con anormalidades electrolíticas, hipoxemia, sepsis, falla multiparenquimatosa o empleo de agentes vasopresores. La bradicardia se ha descrito con la infusión de dimetilsulfoxido. La arritmia más frecuente,

sin embargo, es la fibrilación auricular.

Complicaciones gastrointestinales

Es frecuente que los pacientes con TMO presenten problemas gastrointestinales. Las complicaciones severas se presentan como dolor abdominal, diarrea o hemorragia gastrointestinal. En adición a las causas comunes de dolor abdominal agudo en el paciente crítico tales como úlceras pépticas, pancreatitis, colecistitis aguda; deben ser consideradas otras condiciones que son únicas de los recipientes de trasplante, incluyendo la quimioterapia, la enfermedad injerto versus huésped intestinal, la pseudo-obstrucción intestinal, las infecciones intestinales, y el síndrome de enterocolitis neutropénica.

Enterocolitis neutropénica. La enterocolitis neutropénica es una complicación grave de la quimioterapia en pacientes con leucemia o tumores sólidos, que aparece durante el periodo de neutropenia severa. También se puede desarrollar en individuos con anemia aplásica o neutropenia cíclica que no han recibido tratamiento citotóxico.

Los mecanismos patogénicos que conducen a la enterocolitis neutropénica probablemente son varios, y la neutropenia por sí es un factor contribuyente. Otros factores involucrados son la destrucción de la arquitectura normal de la mucosa por la quimio o radioterapia, con posibles infiltrados leucémicos o linfomatosos coexistentes; la hemorragia intramural debida a la trombocitopenia severa; y la modificación de la flora gastrointestinal normal debido a los antibióticos, antimicóticos, y la colonización nosocomial por la flora hospitalaria.

Macroscópicamente, los segmentos intestinales involucrados, generalmente el ciego, intestino delgado terminal y resto del colon, se muestran edematosos y con las paredes engrosadas, con grados variables de ulceración y hemorragia, produciéndose la perforación en el 5 al 10% de los casos. Los hallazgos microscópicos incluyen edema submucoso, hemorragia y necrosis, y escaso infiltrado inflamatorio.

La enterocolitis neutropénica debe ser sospechada en los pacientes severamente neutropénicos con dolor abdominal, fiebre y diarrea, aunque se deben descartar otros diagnósticos tales como la infección por *C. difficile*, colitis isquémica, apendicitis aguda o intususcepción intestinal. El diagnóstico diferencial puede ser imposible de establecer sobre la base de los hallazgos clínicos exclusivamente.

La radiografía de abdomen muestra hallazgos inespecíficos, y muchas veces puede ser normal. Los hallazgos típicos en la ecografía son el engrosamiento ecogénico de la mucosa y de la pared intestinal. La TAC es muy útil para el diagnóstico, siendo el hallazgo principal el engrosamiento de la pared del ciego, aunque en ocasiones también están comprometidos el resto del colon y parte del ileon terminal.

El daño severo de la mucosa explica la alta incidencia de episodios de bacteriemia en los pacientes con enterocolitis neutropénica, a pesar del empleo de combinaciones de antibióticos de amplio espectro. El 44% de los pacientes tienen al menos un cultivo positivo en sangre durante el episodio.

No se ha recomendado una estrategia de manejo única para todos los casos de enterocolitis neutropénica. El manejo debe ser individualizado, recomendándose el reposo digestivo, el empleo de antibióticos de amplio espectro y

eventualmente nutrición parenteral, y la consulta quirúrgica. Recientemente se han propuesto como indicaciones de tratamiento quirúrgico la persistencia del sangrado gastrointestinal a pesar de la resolución de la neutropenia, trombocitopenia y anomalías de coagulación; la presencia de una perforación libre en la cavidad abdominal; y el deterioro clínico sugestivo de sepsis no controlada.

Complicaciones hepáticas

La falla hepática es otro problema significativo en los pacientes críticos con TMO, y habitualmente se relaciona con sepsis y fallo multiorgánico. Sin embargo, otras condiciones pueden producir insuficiencia hepática severa luego del trasplante de médula, incluyendo la enfermedad veno-oclusiva hepática, la enfermedad injerto versus huésped aguda, la hepatitis viral y ciertas drogas.

Enfermedad veno-oclusiva hepática. La enfermedad veno-oclusiva es una complicación grave y potencialmente fatal de las altas dosis de quimioterápicos, por lo cual es descrita con más frecuencia en los pacientes con TMO. La frecuencia es variable, entre 1 a 2% en el trasplante alogénico, hasta el 64% en pacientes que reciben un segundo TMO por enfermedad recurrente. La enfermedad veno-oclusiva hepática es parte de un espectro de lesión orgánica que incluye neumonitis idiopática, hemorragia alveolar difusa, microangiopatía trombótica y síndrome de pérdida capilar. Existen evidencias que indican que la lesión del endotelio vascular, ya sea en forma directa por el régimen condicionante o en forma indirecta a través de la elaboración de citoquinas, puede ser crucial en la patogénesis de este síndrome de lesión orgánica múltiple.

Los factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad veno-oclusiva hepática pueden ser divididos en pre-TMO y relacionados con el trasplante. Los factores pre-TMO incluyen edad avanzada, mal estado general, sexo femenino, enfermedad avanzada, radiación abdominal previa, número de días expuestos a vancomicina, anfotericina B y/o aciclovir, y número de días con fiebre pre-TMO. Los factores relacionados con el trasplante incluyen radiación corporal total, dosis de busulfan en combinación con ciclofosfamida, y la administración de gemtuzumab ozogamicina, un anticuerpo monoclonal anti-CD33.

El mecanismo de lesión no es claro, pero la anatomía patológica muestra fibrosis subendotelial en las vénulas hepáticas terminales y en las venas sublobulares, con necrosis de los hepatocitos pericentrales. Esta lesión produce la obstrucción del flujo hepático sinusoidal. El cuadro clínico se caracteriza por la presencia, dentro de las tres semanas del trasplante, de hepatomegalia dolorosa, ascitis, ictericia, ganancia de peso, coagulopatía, encefalopatía y eventualmente insuficiencia hepática fulminante. Los criterios de Baltimore para el diagnóstico del síndrome incluyen la presencia de hiperbilirrubinemia de ≥ 2 mg/dL dentro de los 21 días del trasplante con al menos dos de los siguientes: hepatomegalia, ganancia de $>5\%$ de peso en relación al basal, y presencia de ascitis. El ultrasonido Doppler de los vasos hepáticos muestra la reversión o disminución del flujo sanguíneo portal. El diagnóstico de certeza se realiza por el examen anatómopatológico, que muestra las características antes descritas, pero la biopsia transcutánea se asocia con un alto riesgo de sangrado.

El curso clínico de la enfermedad venooclusiva varía desde una disfunción hepática leve y autolimitada a una enfermedad rápidamente fatal asociada con fallo multiorgánico,

incluyendo insuficiencia renal aguda e insuficiencia respiratoria aguda que requiere ventilación mecánica. La insuficiencia respiratoria habitualmente es debida a la sobrecarga de fluidos o aspiración. La enfermedad veno-oclusiva hepática es fatal en el 25-50% de los pacientes.

La terapéutica es de soporte, aunque en los últimos años se han descrito algunas evoluciones favorables con el empleo de rTPA. El ácido ursodeoxicólico es útil para disminuir los niveles de bilirrubina y puede prevenir una mayor injuria hepática causada por los radicales libres generados por los ácidos biliares. El defibrotide es un oligonucleótido polidisperso que se ha comprobado que modula la injuria de las células endoteliales sin aumentar el sangrado, y protege el endotelio sinusoidal sin comprometer los efectos antitumorales de la terapéutica citotóxica. En estudios recientes se ha comprobado que la droga es efectiva para prevenir el síndrome veno-oclusivo hepático, con una respuesta completa en el 36% de los pacientes y una sobrevida total al día +100 del 35%. La dosis activa es de aproximadamente 25 mg/kg/día, y la respuesta se hace evidente dentro de los primeros siete días de tratamiento.

Enfermedad injerto vs. huésped. La enfermedad injerto vs. huésped se desarrolla en el TMO alogénico cuando: a) el injerto contiene células donantes inmunocompetentes, b) el receptor aparece como un extraño para el injerto (el huésped tiene aloantígenos de trasplante de los que carece el donante), y c) el donante no aparece extraño para el receptor (el receptor no desencadena una respuesta inmunológica hacia el injerto). La forma aguda de la enfermedad habitualmente se presenta dentro de los tres meses del trasplante e involucra numerosos sistemas orgánicos. La forma más grave compromete al hígado (insuficiencia hepática), a la piel (síndrome de Stevens-Johnson difuso), al intestino (diarrea, hemorragia, edema mucoso), y se asocia con alteraciones inmunológicas. El tratamiento se realiza con un ajuste de la inmunosupresión, que incluye dosis elevadas de corticoides y empleo de ciclosporina A.

Complicaciones renales

La insuficiencia renal aguda es un problema común y grave que complica al TMO. La prevalencia descrita de insuficiencia renal aguda luego del TMO varía entre el 9 y el 53%. La presencia de insuficiencia renal aguda afecta en forma significativa la mortalidad de los recipientes de trasplante de médula. Entre el 5 y el 33% de estos pacientes requieren terapéutica dialítica. La mortalidad en los pacientes que requieren hemodiálisis es alta, con rangos entre 84 y 100%.

La insuficiencia renal aguda luego del TMO habitualmente se desarrolla en el contexto de una falla multiparenquimatosa secundaria a sepsis u otras causas. Existen, sin embargo, patogénesis específicas de la insuficiencia renal que son únicas del TMO. Estas condiciones tienden a ocurrir en momentos determinados del periodo postrasplante, lo que contribuye a su definición etiológica

La insuficiencia renal aguda en la primera semana que sigue al trasplante generalmente está relacionada con el síndrome de lisis tumoral o la infusión de células de la médula. En el primer mes luego del trasplante, la insuficiencia renal aguda se asocia habitualmente con la enfermedad veno-oclusiva. La insuficiencia renal aguda luego del primer mes del trasplante puede estar relacionada con el síndrome urémico hemolítico, la cistitis hemorrágica o

la toxicidad por ciclosporina A. Todas estas variantes son analizadas en el Módulo de Insuficiencia renal aguda en el paciente crítico.

Complicaciones hematológicas

Púrpura trombocitopénica trombótica. El diagnóstico de la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) en el contexto del trasplante de médula ósea puede ser dificultoso. Los pacientes tienen cierto grado de insuficiencia renal luego del trasplante, y no es infrecuente que presenten cambios neurológicos en presencia de fiebre y anemia. La fragmentación de células rojas también se ha observado en los extendidos periféricos luego del TMO. También es importante diferenciar otras comorbilidades que pueden causar cambios similares a los de la PTT, incluyendo infecciones que involucran el hígado y otros órganos, la enfermedad venooclusiva y la sepsis.

Schriber, en una revisión de los casos de PPT post-TMO comprobó que aquellos que tenían una evolución fatal desarrollaban la PTT precozmente en el curso del trasplante (<120 días post-TMO), habían recibido un trasplante alogénico, estaban tratados con ciclosporina o FK 506 para evitar el síndrome de injerto versus huésped, y presentaban anomalías neurológicas y renales. Aunque existe poca información respecto a la etiología de la PPT post trasplante, la ciclosporina desempeña un rol importante en el fenómeno, especialmente en pacientes de alto riesgo.

El tratamiento de la PTT asociada con el trasplante puede ser diferente de la PTT idiopática. No existen grandes series que confirmen los beneficios de la plasmáferesis, aunque habitualmente es utilizada. Se pueden transfundir plaquetas en forma segura cuando se temen complicaciones hemorrágicas. La discontinuación de los agentes inmunosupresores tales como la ciclosporina, debe ser la primera intervención.

BIBLIOGRAFÍA

- Afessa B., Tefferi A., Hoagland H.: Outcome of recipients of bone marrow transplants who require intensive care unit support. *Mayo Clin Proc* 67:117-1992
- Agusti C., Ramirez C., Picado C.: Diffuse alveolar hemorrhage in allogeneic bone marrow transplantation. *Amer J Respir Crit Care Med* 151:1006-1995
- Antonelli M., Conti G., Bui M.: Noninvasive ventilation for treatment of acute respiratory failure in patients undergoing solid organ transplantation: a randomized trial. *JAMA* 283:235-2000
- Armitage J.: Allogeneic bone marrow transplantation: problems and prospects. *Mayo Clin Proc* 67:195-1992
- Bilsky M., Smith M.: Surgical approach to epidural spinal cord compression. *Hematol Oncol Clin N Am* 20:1307-2006
- Cairo M., Bishop M.: Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol* 127:3-2004
- Chen J., Bongard F., Klein S.: A contemporary perspective on superior vena cava syndrome. *Amer J Surg* 160:207-1990
- Cohen L., Baslow J., Magrath T.: Acute tumor lysis syndrome. *Amer J Med* 68:486-1980
- Crawford W., Petersen F.: Long term survival from respiratory failure after marrow transplantation for malignancy. *Amer J Respir Crit Care Med* 145:510-1992
- Darmon M., Thiery G., Ciroldi M.: Intensive care in patients with newly diagnosed malignancies and a need for cancer chemotherapy. *Crit Care Med* 33:2488-2005
- Darmon M., Ciroldi J., Thiery G.: Specific aspects of acute renal failure in cancer patients. *Critical Care* 10:211 (DOI 10.1186/cc4907) 2006
- Davidson M., Thakkar S., Hix J.: Pathophysiology, clinical consequences and treatment of tumor lysis syndrome. *Am J Med* 116:546-2004
- Farmer J.: Critical care emergencies in hematology/oncology patients. En Zimmerman J. (Edit.): *Critical Care Refresher Course 2*. SCCM, San Antonio, Texas 1998
- Feinstein L., Storb R.: Reducing transplant toxicity. *Curr Opin Hematol* 8:342-2001
- Haire W.: Multiple organ dysfunction syndrome in hematopoietic stem cell transplantation. *Crit Care Med* 30:(Suppl)S257-2002
- Halfdanarson T., Hogan W., Moynihan T.: Oncologic emergencies: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 81:835-2006
- Hilbert G., Gruson D., Vargas F.: Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med* 344:481-2001
- Jackson S., Tweeddale M., Barnett M.: Admission of bone marrow transplant recipients to the intensive care unit: outcome, survival and prognostic factors. *Bone Marrow Transpl* 21:697-1998
- Klastersky J.: Adverse effects of the humanized antibodies used as cancer therapeutics. *Curr Opin Oncol* 18:316-2006
- Klekamp J., Samii H.: Surgical results for spinal metastases. *Acta Neurochir (Wien)* 140:957-1998
- Loblaw A., Laperriere N.: Emergency treatment of malignant extradural spinal cord compression: an evidence base guideline. *J Clin Oncol* 16:1613-1998
- Marin D., Berrade J., Ferra C.: Engraftment syndrome and survival after respiratory failure post bone marrow transplantation. *Intensive Care Med* 24:732-1998
- Markman M.: Diagnosis and management of superior vena cava syndrome. *Clev Clin J Med* 66:59-1999
- McDonald G., Hinds M., Fisher L.: Venooclusive disease of the liver and multi-organ failure following marrow transplantation: a prospective study of 355 patients. *Ann Intern Med* 118:255-1993
- Nabhan C., Kwaan H.: Current concepts in the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematol Oncol Clin N Am* 17:177-2003
- Neilan B.: Oncologic emergencies. Treating acute problems resulting from cancer and chemotherapy. *Post Grad Med* 95:125-1994
- Olyaei A., Mattos A., Bennett W.: Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: new insight and preventive strategies. *Curr Opin Crit Care* 7:384-2001
- Patchell R., Tibbs P., Regine W.: Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet* 366:643-2005
- Paz H., Crilley P., Weinar M.: Outcome of patients requiring medical ICU admission following bone marrow transplantation. *Chest* 104:527-1993
- Price K., Thall P., Kish S.: Prognostic indicators for blood and marrow transplant patients admitted to an intensive care unit. *Amer J Respir Crit Care Med* 158:876-1998
- Rice T., Rodriguez M., Light R.: The superior vena cava syndrome: clinical characteristics and evolving etiology. *Medicine* 85:37-2006
- Rocco M., Dell'Utri D., Morelli A.: Noninvasive ventilation by helmet or face mask in immunocompromised patients. *Chest* 126:1508-2004
- Rubinfeld G., Crawford W.: Withdrawing life support from mechanically ventilated recipients of bone marrow transplants: a case for evidence based guidelines. *Ann Intern Med* 125:625-1996
- Rushing Lynch G.: Oncologic crises. En Taylor R., Dellinger R. (Edit.): *Critical Care Medicine Review*, Vol. 1. Society of Critical Care Medicine, California 1989
- Schriber J., Herzig G.: Transplantation associated thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. *Semin Hematol* 34:126-1997
- Shelton B., Baker L., Stecker S.: Critical care of the patient with hematologic malignancy. *AACN Clinical Issues* 7:65-1996
- Shulman H., Fisher L., Schoch G.: Venooclusive disease of the liver

- after marrow transplantation: histological correlates of clinical signs and symptoms. *Hepatology* 19:1171-1994
- Soubani A.: Critical care considerations of hematopoietic stem cell transplantation. *Crit Care Med* 34 (Suppl): S251-2006
- Stewart A. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med* 352:373-2005
- Thiery G., Azoulay E., Darmon M.: Outcome of cancer patients considered for intensive care unit admission: a hospital-wide prospective study. *J Clin Oncology* 23:4406-2005
- Wadleigh M., Ho V., Momtaz P.: Hepatic veno-occlusive disease: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Curr Opin Hematol* 10:451-2003
- Yellin A., Rosen A., Reichert N.: Superior vena cava syndrome: the myth and the facts. *Amer Rev Respir Dis* 141:1114-1990

CAPÍTULO 131

La transfusión de sangre en el paciente crítico

DR. CARLOS LOVESIO

INTRODUCCIÓN

La decisión de transfundir a un paciente puede ser muy difícil. En terapia intensiva, los productos de la sangre se aportan en tres circunstancias distintas: 1) en pacientes con shock hipovolémico por hemorragia; 2) en pacientes con trastornos de coagulación; y 3) en pacientes con anemia.

La anemia es uno de los hallazgos de laboratorio más comúnmente encontrado en los pacientes en terapia intensiva, y muchos de estos pacientes recibirán transfusiones de sangre durante su estadía. Sin embargo, los determinantes de cuales pacientes deben ser transfundidos continúan siendo pobremente definidos y han sido objeto de considerable debate en los últimos años. Se han planteado dudas respecto a la seguridad de las transfusiones de sangre, en parte debido al riesgo de la transmisión de enfermedades infecciosas, tales como el virus de la inmunodeficiencia humana, los virus de la hepatitis, y más recientemente la encefalitis espongiiforme bovina, y en parte relacionados con las observaciones que las transfusiones de sangre pueden aumentar el riesgo de infecciones, por efectos complejos agrupados en forma colectiva bajo la denominación de "inmunomodulación relacionada con la transfusión". Como resultado de estos hechos y varios estudios que han sugerido que con un umbral de transfusión más bajo se obtienen resultados similares o mejores, existe una opinión general en el sentido de disminuir el umbral de transfusión desde los 10 g/dL de hemoglobina utilizados en el pasado; y muchos médicos actualmente esperan que la concentración de hemoglobina se encuentre próxima a 7 g/dL para transfundir.

ETIOLOGÍA DE LA ANEMIA EN UTI

Los pacientes críticos con frecuencia desarrollan anemia durante su estadía en terapia intensiva. Un estudio prospectivo, multicéntrico, observacional en EE.UU. (CRIT), que incluyó 4.892 pacientes en UTI, comprobó que alrededor de dos tercios de los mismos tenían una concentra-

ción de hemoglobina <12 g/dL (Corwin y col.). La etiología de la anemia es multifactorial (Tabla 131/1).

Aunque la pérdida primaria de sangre por trauma, cirugía, sangrado gastrointestinal u otros es una causa primaria de anemia en estos pacientes, la concentración de hemoglobina puede disminuir aun en aquellos sin sangrado evidente. La patogénesis de esta disminución en la concentración de hemoglobina en pacientes sin sangrado, probablemente resulte de una combinación de pérdidas por flebotomía y procedimientos menores, reducida producción de glóbulos rojos, y probable aumento de la destrucción de los mismos.

La obtención repetida de muestras de sangre puede producir una pérdida significativa. Corwin y col. comprobaron que la flebotomía es responsable de más del 30% del total de la sangre transfundida en pacientes en UTI. En el estudio *Anemia and Blood Transfusion in Critical Care*, el promedio de sangre obtenida por día por flebotomía fue de 41 mL (Vincent J. y colaboradores).

La producción de glóbulos rojos en los pacientes críticos generalmente es anormal, y está involucrada en el desarrollo y mantenimiento de la anemia. La fisiopatología de esta anemia es compleja, e incluye la disminuida producción de eritropoyetina (EPO), menor respuesta medular a la EPO, y reducida sobrevivencia de los glóbulos rojos. Los pacientes críticos tienen concentraciones inapropiadamente bajas de EPO, independientemente de la presencia de insuficiencia renal aguda. La supresión de la producción de EPO por inhibición de los genes EPO, y la resistencia a la EPO están mediadas por una variedad de mediadores inflamatorios, incluyendo interleuquina 1 y el TNF α . Por otra parte, la IL-1, IL-6 y el TNF α suprimen la eritropoyesis por inhibición directa de la producción de glóbulos rojos por la médula ósea, siendo estos efectos revertidos por la administración de EPO exógena.

Más del 90% de los pacientes en UTI tienen hierro sérico, capacidad de unión total al hierro y relación hierro/capacidad total de unión al hierro bajos, pero tienen un nivel normal o elevado de ferritina sérica. En forma similar, se han observado parámetros de hierro bajos y niveles elevados de ferritina en pacientes con disfunción orgánica múltiple. Recientemente la hepcidina, un péptido regulador de origen hepático de la homeostasis del hierro, se ha reconocido como mediador fundamental de la hipoferrremia en la inflamación. Esta sustancia actuaría como un regulador negativo de la absorción de hierro a nivel intestinal, resultando en una reducida disponibilidad del mismo.

Las bajas concentraciones de vitamina B₁₂ y de ácido fólico, que son esenciales para la formación normal de

Tabla 131/1.- Causas de anemia en pacientes en terapia intensiva

Pérdidas de sangre
Cirugía, trauma
Sangrado gastrointestinal
Otras fuentes de sangrado
Procedimientos menores
Obtención de muestras de sangre en forma repetida
Disminución de la producción de glóbulos rojos
Disminución de la síntesis de eritropoyetina
Resistencia a la eritropoyetina
Deficiencia de hierro
Disminución de la vida media de los glóbulos rojos
Hemólisis

glóbulos rojos, también pueden contribuir a una inefectiva eritropoyesis en los pacientes críticos. Recientemente, Rodríguez y col. informaron una deficiencia de hierro en el 9% de los pacientes en UTI, de vitamina B₁₂ en el 2% y de ácido fólico en otro 2%.

La vasodilatación secundaria a la respuesta inflamatoria puede asociarse con un aumento del volumen de sangre, que se asocia con una disminución del hematocrito a pesar de una masa celular constante. El aumento de la captación de las células rojas por el sistema reticuloendotelial debido a alteraciones de membrana de las mismas, también puede contribuir al desarrollo de anemia en los pacientes críticos.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA TRANSFUSIÓN EN UTI

Con la elevada incidencia de anemia, muchos pacientes en UTI recibirán una transfusión de sangre en algún momento de su estadía, con una incidencia estimada entre el 20 y el 53%. En un estudio canadiense que involucró 5.298 pacientes, Hebert y col. informaron que el 25% de los mismos recibieron una transfusión de sangre durante su estadía en terapia intensiva. En Inglaterra, el 53% de 1.247 pacientes críticos recibieron una transfusión de sangre durante su estadía en UTI (Rao y col.). El estudio ABC, realizado en Europa y que incluyó 3.534 pacientes, comprobó que el 37% habían recibido al menos una transfusión durante su estadía en UTI. El estudio CRIT (Corwin y col.), llevado a cabo en EE.UU., que incluyó 4.892 pacientes, documentó que el 44% de los pacientes recibieron una o más transfusiones de glóbulos rojos mientras estuvo en la UTI, con una media de transfusión de $4,6 \pm 4,9$ unidades. El número de unidades transfundidas fue un predictor independiente de mala evolución clínica. El número de pacientes transfundidos aumenta con el tiempo de estadía en UTI (25% para aquellos que están menos de dos días, 56% para aquellos que están más de dos días, y 73% para aquellos que están más de siete días). En el reciente estudio SOAP (*Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients*), el 33% de los pacientes recibieron una transfusión durante su estadía (Vincent J. y colaboradores).

Es interesante destacar que en el estudio CRIT, la concentración media de hemoglobina pretransfusión fue de $8,6 \pm 1,7$ g/dL. Este estudio documenta que desde la publicación del estudio TRICC (ver más adelante) en el año 1999, poco ha cambiado en la práctica de la transfusión de sangre en los pacientes críticos.

FISIOLOGÍA DE LA ANEMIA

La función principal de los glóbulos rojos es el transporte de oxígeno desde el pulmón a los capilares periféricos. La disponibilidad de oxígeno (DO₂) se define como el producto del volumen minuto cardíaco (VMC) por el contenido arterial de oxígeno (CaO₂): $DO_2 = VMC \times CaO_2$. El contenido arterial de oxígeno se expresa en la siguiente fórmula:

$$CaO_2 = (SaO_2 \times 1,34 \times [Hb]) + (0,0031 \times PaO_2)$$

Donde: CaO₂: contenido arterial de oxígeno en mL/dL; SaO₂: saturación arterial de oxígeno por ciento; 1,34 es la capacidad de transporte de la hemoglobina en mL/g; [Hb] es la concentración de hemoglobina en g/dL; 0,0031 es la solubilidad del oxígeno en el plasma a 37°C; y PaO₂ es la presión parcial de oxígeno en sangre arterial en mm Hg.

La relación entre el consumo de oxígeno (VO₂) y la

DO₂ se define como el índice de extracción de oxígeno (O₂ER). Bajo condiciones normales, el O₂ER es del 20 al 30%, puesto que la DO₂ (800 a 1.200 mL/mi) excede al VO₂ (200-300 mL/min) tres a cinco veces. Por debajo de un umbral crítico de concentración de hemoglobina y de DO₂, se alcanza una dependencia del consumo en relación con el aporte. Ello significa que por debajo de este umbral, cualquier decremento en la DO₂ o en la Hb se asociará con una disminución en el VO₂ y la concomitante hipoxia tisular. En sujetos jóvenes, sanos y consciente, se admite que la DO₂ crítica es <7,3 mL de oxígeno/kg/min. En estudios de hemodilución euvolémica en animales, se ha demostrado que el nivel de hemoglobina correspondiente a una DO₂ crítica es de aproximadamente 3 a 3,5 g/dL, lo que sería similar en el humano. En estudios de shock hemorrágico en ratas, se ha comprobado que dicho nivel se eleva a 4 g/dL o más si se emplea sangre de banco como reemplazo de volemia.

El conocimiento de la respuesta fisiológica a la anemia es un requisito para tomar decisiones con respecto a las transfusiones. Aunque la magnitud de los mecanismos compensatorios ante la anemia aguda puede variar dependiendo de factores tales como la enfermedad de base del paciente, los principios básicos continúan siendo los mismos. En la medida en que se asume que la hipovolemia por pérdida de sangre es corregible primariamente por la infusión de cristaloides y coloides, se hará referencia a continuación exclusivamente a la situación de la anemia normovolémica.

Cambios en el flujo sanguíneo. La anemia aguda normovolémica resulta en un aumento en el volumen minuto cardíaco. La disminución de la viscosidad sanguínea facilita el retorno venoso con un aumento de la precarga y una disminución de la poscarga. En adición, la estimulación simpática aumenta el inotropismo, contribuyendo al aumento del volumen minuto cardíaco. En humanos sanos, a medida que la concentración de hemoglobina disminuye, la disponibilidad de oxígeno continúa sin cambios hasta que la concentración cae por debajo de 7 g/dL.

La alteración del flujo sanguíneo a nivel regional se caracteriza por una redistribución desde órganos no vitales a órganos vitales tales como el corazón y el cerebro. Finalmente, los cambios en la microcirculación conducen a un reclutamiento de capilares y a un flujo sanguíneo homogéneo a través del lecho capilar, con lo que se aumenta la extracción de oxígeno.

Curva de disociación de la oxihemoglobina. La anemia resulta en un aumento de la concentración de 2,3-difosfoglicerato en los glóbulos rojos. Ello produce una desviación de la curva de disociación de la hemoglobina a la derecha, favoreciendo la liberación de oxígeno a nivel periférico, lo cual hace innecesario el aumento del volumen minuto cardíaco. Este efecto es particularmente eficaz en la anemia crónica.

Tolerancia a la anemia en la enfermedad. La tolerancia individual a la anemia es uno de los factores más importantes para establecer el umbral de transfusión. Es fundamental evaluar la capacidad de cada paciente para compensar una disminución aguda en la concentración de hemoglobina.

En presencia de una disminución en el CaO₂, el miocardio sólo puede compensar su actividad metabólica aumentando el flujo sanguíneo coronario. Los pacientes con enfermedad coronaria están en riesgo particular de desa-

rollar complicaciones tales como isquemia de miocardio en situaciones de anemia. Spahn y col. muestran que los pacientes con enfermedad coronaria toleran una hemodilución isovolémica moderada con concentraciones de hemoglobina de hasta 9,9 g/dL. La hemodilución normovolémica aguda (HNA) hasta valores de hematocrito de 28% antes de la cirugía de revascularización coronaria no sólo parece ser bien tolerada en términos de función sistólica y diastólica, sino que también sería cardioprotectora y mejoraría la evolución. El análisis de un subgrupo de pacientes en el estudio *Transfusion Requirements in Critical Care* (TRICC) (Hebert y col.) mostró que no existen diferencias en la mortalidad entre el grupo de transfusión liberal (hemoglobina 10-12 g/dL) en relación con el grupo de transfusión restrictiva (hemoglobina 7-9 g/dL), en pacientes con enfermedades cardiovasculares. Se considera que un umbral de transfusión de 7 g/dL es seguro en pacientes críticos con enfermedad cardiovascular. Como estos estudios pueden tener algunas limitaciones, la conclusión es que los "pacientes con enfermedad coronaria deben ser transfundidos cuando comienzan a desarrollar signos de inadecuado aporte de oxígeno al miocardio".

Pacientes ancianos. Se ha demostrado que la edad *per se* en ausencia de enfermedad cardíaca no disminuye la tolerancia a la hemodilución con niveles de hemoglobina de $8,8 \pm 0,3$ g/dL. Por otra parte, en pacientes ancianos con enfermedad coronaria, el aumento en el índice cardíaco y la extracción de oxígeno en respuesta a la hemodilución es independiente de la edad.

UMBRAL DE TRANSFUSIÓN

La resucitación es el proceso de restauración de la fisiología normal luego de un episodio de shock, y puede ser dividido en dos fases: resucitación precoz y tardía. Se define la resucitación precoz como el periodo en el cual el paciente presenta sangrado activo. La terapéutica estará destinada a establecer la fuente del sangrado y controlarla, así como mantener un estado hemodinámico lo suficientemente adecuado como para evitar el daño secundario. Los aspectos relacionados con esta etapa se analizan en el capítulo de Shock hipovolémico.

La resucitación tardía, por su parte, es aquella que se realiza una vez obtenida una adecuada hemostasia y el paciente se encuentra estable desde el punto de vista hemodinámico. Una serie de datos obtenidos en la última

Tabla 131/2.- Evolución luego de la transfusión: el ensayo TRICC.

Parámetro/evolución	Restrictiva (n = 418)	Liberal (n = 420)	P
Hemoglobina promedio (g/l)	85 ± 5	107 ± 7	< 0,01
Unidades transfundidas	2,6 ± 4,1	5,6 ± 5,3	< 0,01
Score MOD	10,7 ± 7,5	11,8 ± 7,7	0,03
Mortalidad hospitalaria (%)	22,2	28,1	0,05

década han documentado que el empleo de transfusiones de sangre para el tratamiento de la anemia en pacientes críticos hemodinámicamente estables no se asocia con una mejor evolución. El estudio TRICC (*Transfusion Requirements in Critical Care*, Hebert y col.), realizado en Canadá, concluyó que el empleo de una estrategia restrictiva de transfusión de glóbulos rojos (transfundir sólo si la concentración de hemoglobina es menor de 7 g/dL y mantenerla entre 7 y 9 g/dL) es al menos tan efectiva y posiblemente superior a una estrategia de transfusión liberal (transfundir si la concentración de hemoglobina es menor de 10 g/dL y mantenerla entre 10 y 12 g/dL) en los pacientes críticos, con la posible excepción de pacientes con infarto agudo de miocardio y angina inestable (Tabla 131/2).

Las guías para indicar una transfusión deben tener en cuenta la capacidad individual del paciente para tolerar y compensar la disminución aguda en la concentración de hemoglobina. Por ello, no existe un umbral de hemoglobina "universal" que permita establecer cuando transfundir a un paciente. Los elementos útiles a tomar en cuenta son la aparición de signos de inadecuada perfusión tisular que pueden ocurrir a concentraciones variables de hemoglobina dependiendo de la enfermedad de base del paciente. Este umbral de transfusión fisiológica puede basarse en signos y síntomas de deterioro de la oxigenación tisular, global o regional. Sin embargo, antes de indicar una transfusión en base a este umbral fisiológico, se debe estar seguro de que se ha realizado una adecuada resucitación volumétrica con cristaloides y coloides. En la Tabla 131/3 se indican una serie de elementos que se han tomado en cuenta en este sentido. Basada en un estudio de Weiskopf y col. se ha propuesto un umbral de transfusión adicional que podría ser útil en el futuro: la latencia P300.

Tabla 131/3.- Indicaciones sugeridas para la transfusión de glóbulos rojos (Madjdpour y col.)

Variable	Basado en la evidencia	Intraoperatoria y UTI	Postoperatorio y sala general
Hipotensión relativa (PAM <60 mm Hg o <70% del basal)	Si	Si	Si
Taquicardia relativa (>110-130 por minuto)	Si	Si	Si
Depresión segmento ST >0,1 mV	Si	Si	Si
Elevación segmento ST > 0,1 mV	Si	Si	Si
Motilidad parietal cardíaca anormal	Si	Si	Si
PvO ₂ mm Hg	< 25	<32	No aplicable
O ₂ ER	> 50	> 40	No aplicable
SvO ₂ %	< 50	60	No aplicable
Umbral de transfusión Hb g/dL	< 6	7-9	7-8
En pacientes con SaO ₂ < 90 %		8-9	8-9
En pacientes con coronariopatía severa		8	8-9
P300 latencia	Prolongación ≥ 300 msec	Prolongación ≥ 300 msec	Prolongación ≥ 300 msec

Tabla 131/4.- Administración de productos de la sangre en la sepsis severa y en el shock séptico.

Luego de la resolución de la hipoperfusión tisular, y en ausencia de enfermedad coronaria significativa o hemorragia aguda, transfundir glóbulos rojos cuando la concentración de hemoglobina disminuye de 7,0 g/dL, manteniendo un nivel entre 7,0 y 9,0 g/dL

No utilizar plasma fresco congelado para corregir anomalías de coagulación de laboratorio excepto que exista sangrado o que se planee un procedimiento invasivo

Administrar plaquetas cuando el recuento es $<5.000/\text{mm}^3$ independientemente de la existencia de sangrado. Transfundir plaquetas cuando el recuento es entre 5.000 y $30.000/\text{mm}^3$ y existe un riesgo significativo de sangrado. Se requieren niveles mayores ($\geq 50.000/\text{mm}^3$) en caso de cirugía o procedimientos invasivos específicos.

En el año 2004, *The Surviving Sepsis Campaign* estableció guías para el tratamiento de la sepsis severa y del shock séptico, entre las cuales se incluyen las relativas al empleo de sangre y hemoderivados en los pacientes sépticos (Tabla 131/4).

Wall y Prielip, por su parte, recomiendan los siguientes umbrales para transfusión: en el grupo de "bajo riesgo", consistente en pacientes menores de 55 años sin evidencias de enfermedad cardíaca y escores APACHE II de <20 , se debe realizar transfusión de glóbulos rojos sólo cuando la hemoglobina es menor de 6-7 g/dL; para el grupo de "riesgo moderado", consistente en pacientes con enfermedad cardíaca bien compensada y estable, se debe utilizar un umbral de transfusión de 8 g/dL de hemoglobina. Los pacientes mayores de 55 años y aquellos con complicaciones posoperatorias que no pueden aumentar el volumen minuto cardíaco para compensar la anemia deben ser transfundidos para lograr un nivel de hemoglobina >10 g/dL.

COMPLICACIONES DE LA TRANSFUSIÓN DE SANGRE

Complicaciones infecciosas

Aunque raras, las complicaciones infecciosas, especialmente de origen bacteriano, pueden ser identificadas como causas de morbilidad y mortalidad en los incidentes transfusionales. Las infecciones transmitidas por las transfusiones pueden ser bacterianas, virales, fúngicas o parasitarias. Se han descrito infecciones por comensales de la piel tales como el *Staphylococcus epidermidis* y el *Bacillus cereus*, en general luego de la infusión de plaquetas, ya que estas son conservadas a temperatura ambiente. La presentación clínica es variable y oscila entre fiebre moderada hasta sepsis aguda, hipotensión y muerte.

El comienzo de los síntomas relacionados con una infección viral puede ocurrir varias semanas a años luego de la transfusión. Las infecciones virales más comunes incluyen la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), hepatitis A (HAV), hepatitis B (HBV), hepatitis C (HCV), virus linfotrófico de células T humano (HTLV), citomegalovirus (CMV), parvovirus B19, virus Epstein-Barr (EBV), y virus del Oeste del Nilo. Recientemente se han descrito casos de infecciones parasitarias, tales como *Trypanosoma cruzi*. También se ha puesto énfasis en la posibilidad de la transmisión de la enfermedad espongiiforme bovina. El riesgo de infecciones

virales por transfusiones ha disminuido como resultado de la implementación de la evaluación de la sangre del donante con inmunoensayos de creciente sensibilidad, y más recientemente por procedimientos de detección de ADN/ARN virales durante el periodo de ventana; y en algunos países, la introducción del empleo de rutina de sangre depletada de leucocitos para la prevención del CMV (Tabla 131/5).

Riesgo inmunológico

Reacciones hemolíticas agudas. Las reacciones hemolíticas agudas son infrecuentes en relación con las transfusiones, y se producen como resultado de la existencia en el receptor de anticuerpos preformados y la subsecuente destrucción de las células rojas del donante.

Las reacciones hemolíticas catastróficas inician una secuencia de respuestas, incluyendo la activación del complemento y del sistema hemostático, así como respuestas neuroendocrinas, que ocurren predominantemente cuando los anticuerpos del receptor atacan a los antígenos de los glóbulos rojos de la sangre incompatible del donante. Generalmente estas reacciones involucran la presencia de anticuerpos IgM preformados a los antígenos ABO, lo que produce una hemólisis mediada por la fijación de complemento y la formación de complejos inmunes. Las reacciones transfusionales fatales son raras pero pueden ocurrir con tan solo 30 mL de sangre incompatible.

La tríada clásica de fiebre, dolor en el flanco y orina marrón rara vez se observa. Algunos signos premonitorios de una reacción hemolítica aguda incluyen dolor en el sitio de infusión, fiebre, escalofrío, dolor retroesternal, cambios en el estado mental, disnea, cianosis y coagulación intravascular. El shock, la insuficiencia renal aguda y la muerte pueden ocurrir si la reacción no es reconocida y tratada; si se sospecha una reacción hemolítica, la transfusión debe interrumpirse en forma inmediata, y el paciente así como la sangre que se está transfundiendo deben ser examinados. Se deben realizar exámenes en sangre que incluyan hemoglobina, bilirrubina, haptoglobina, creatinina y reacción de Coombs; la orina debe ser examinada para reconocer productos de la hemoglobina. El paciente debe ser tratado con reemplazo de fluidos para mantener un volumen urinario de más de 150 mL/hora. El tratamiento debe incluir manitol (dosis inicial 100 mL/m² de la solución al 20% en 30-60 minutos; dosis de mantenimiento 30 mL/m²/hora por 12 horas). La administración de pulsos de furosemida, dopamina y la alcalinización de la orina también pueden ser útiles para proteger de la nefropatía.

Reacciones hemolíticas retardadas. Las reacciones hemolíticas retardadas son más frecuentes y se producen luego de la reexposición a un antígeno previamente en-

Tabla 131/5.- Riesgo de infección asociada con transfusiones (Busch y col.).

Infección	Riesgo
Hepatitis A	1:1 millón
Hepatitis B	1:220.000
Hepatitis C	1:1.600.000
HIV	1:1.800.000
Bacteriemia	1:100.000 (plaquetas); 1:500.000 (glóbulos rojos)
Enfermedades parasitarias	Rara
Enfermedad Creutzfeldt-Jakob	?
Virus del oeste del Nilo	Rara

contrado como resultado de una transfusión, trasplante o embarazo (riesgo 1:4.000-12.000). El antígeno es habitualmente un miembro de la clase Kidd o Rh. Ante la reexposición al antígeno, los anticuerpos aumentan rápidamente su título. Habitualmente se produce una hemólisis gradual de los eritrocitos del donante; pero dependiendo del grupo de antígenos, la hemólisis puede ser inmediata. Las manifestaciones clínicas incluyen anemia, esferocitosis, fiebre moderada, aumento de la bilirrubina no conjugada, ictericia, hemoglobinuria y disminución de la haptoglobina. El diagnóstico se realiza cuando se indica una nueva transfusión y se detectan anticuerpos en el examen de compatibilidad. Estas reacciones generalmente no requieren tratamiento.

Reacciones febriles. Las reacciones febriles son las más comunes y se producen en aproximadamente el 1% de las transfusiones. Las mismas se producen en respuesta a una transfusión de sangre completa y resultan de la presencia de anticuerpos antileucocitarios existentes como consecuencia de exposiciones previas a la sangre y por la presencia de citoquinas tales como la IL-1, IL-8 y TNF α , que se acumulan en la sangre almacenada. Las reacciones febriles son autolimitadas, y los pacientes pueden o no estar en riesgo de reacciones febriles recurrentes. En estos casos se debe descartar la presencia de hemólisis. La incidencia de estas reacciones puede disminuirse hasta en un 50% utilizando sangre sometida a leucoreducción, y las mismas pueden ser prevenidas con el tratamiento previo con acetaminofeno. Debido a la dificultad de descartar una contaminación bacteriana o una reacción transfusional más seria, es conveniente discontinuar la transfusión.

Reacción alérgica anafilactoidea. Las reacciones alérgicas son el resultado de la infusión de un producto de la sangre ante el cual el paciente presenta anticuerpos preformados. La incidencia estimada de reacciones anafilácticas transfusionales oscila entre 1 por 170.000 hasta 1 por 18.000 transfusiones de productos de la sangre. Estudios recientes indican que los componentes plaquetarios producen la mayor frecuencia de reacciones alérgicas y anafilactoideas, seguidos por el plasma fresco congelado. Se ha propuesto que micropartículas derivadas de la membrana plaquetaria serían las responsables de la alta incidencia de reacciones a los concentrados plaquetarios.

Los síntomas pueden variar entre urticaria moderada y prurito hasta una severa anafilaxia. Los síntomas de shock, hipotensión, angioedema y distress respiratorio en un paciente que está recibiendo una transfusión requieren una pronta y agresiva respuesta, debido a que pueden representar una emergencia médica.

Si se produce una reacción alérgica, la transfusión debe ser interrumpida. Se debe iniciar apoyo con medidas de soporte tales como asistencia respiratoria y administración de antihistamínicos, bloqueantes H₂ y corticoides. Se deben administrar fluidos intravenosos para el control de la volemia y vasopresores si existe hipotensión persistente. Si se requieren nuevas transfusiones, las mismas deben ser realizadas con concentrados globulares o plaquetas.

Trastornos electrolíticos

Intoxicación por citrato. El citrato es utilizado como un anticoagulante y preservante para la preparación de sangre para transfundir. En la transfusión masiva, el exceso de citrato puede unirse al calcio sérico y producir una

severa hipocalcemia. Adicionalmente, cada milimol de citrato genera 3 mEq de bicarbonato, por lo que se pueden generar hasta 23 mEq de bicarbonato por unidad de sangre. Si la función renal del paciente está comprometida, el exceso de bicarbonato puede no ser excretado y generarse una alcalosis metabólica.

Alcalosis metabólica. Secundaria a la presencia de ácido cítrico en la sangre transfundida, el pH de una unidad de sangre es de aproximadamente 7,10. El pH puede disminuir en aproximadamente 0,1 unidad por semana durante el almacenamiento, en forma secundaria a la producción de ácidos láctico y pirúvico. Sin embargo, no se produce acidosis durante la transfusión en la medida en que se mantenga la perfusión tisular. A la inversa, se puede producir una alcalosis metabólica como resultado de la toxicidad por citrato.

Hipocalcemia. La infusión de citrato puede asociarse con una captación directa del calcio iónico. La transfusión masiva de sangre puede resultar en una hipocalcemia clínica y subsecuente hipotensión, tetania, y arritmias cardíacas. Para prevenir esta complicación, el calcio sérico debe ser evaluado cada cinco a siete unidades de sangre. Si es bajo, el paciente debe ser tratado con 10 o 20 mL de una solución de gluconato de calcio al 10% o de cloruro de calcio al 10%.

Hiperkalemia. La presencia de hiperkalemia luego de la transfusión de sangre almacenada es un evento raro. Se debe tener precaución, sin embargo, cuando se transfunden neonatos o pacientes con insuficiencia renal crónica. La hiperkalemia puede ocurrir como resultado de la difusión pasiva de potasio fuera de los glóbulos rojos en aproximadamente 1 mEq/L por día. Este potasio no retrodifunde a las células, y por ello es transfundido en forma libre.

Edema agudo de pulmón cardiogénico

El edema pulmonar es la anormal acumulación de agua extravascular en el pulmón debido a un imbalance entre la filtración y la reabsorción de fluidos. Tradicionalmente se ha dividido en hidrostático o cardiogénico y por aumento de la permeabilidad o no cardiogénico, dependiendo del mecanismo presumido de producción. Cuando el edema pulmonar y la resultante hipoxemia se producen dentro de las seis horas de una transfusión de sangre, se necesita establecer la distinción entre edema pulmonar cardiogénico y edema pulmonar por aumento de la permeabilidad. El diagnóstico diferencial, sin embargo, puede no ser sencillo.

El edema agudo de pulmón cardiogénico (EAPC) parece ser una complicación relativamente común aunque poco reconocida de la transfusión de sangre. Algunos estudios han definido la incidencia del EAPC entre un 1 y un 8%, habiendo siendo referida esta última cifra en pacientes ancianos luego de cirugía de reemplazo de cadera.

La presentación clínica del EAPC es similar a otras causas de edema pulmonar hidrostático. En adición a la disnea, taquipnea y distensión venosa yugular, es habitual que el paciente se presente hipertenso. Aunque es habitual que existan signos de sobrecarga fluida previo a la transfusión, la transfusión habitualmente precipita el edema pulmonar. La reducción rápida con diuresis de la volemia habitualmente resulta en una rápida mejoría, pero en algunos pacientes se requiere el empleo de asistencia respiratoria mecánica. En pacientes con sospecha de disfunción cardíaca previa, se recomienda un ritmo

de transfusión que no supere los 1 mL/kg/hr, y el aporte concomitante de diuréticos.

Aunque una historia de enfermedad cardíaca, un balance de fluidos positivo, hallazgos físicos consistentes con hipertensión sistémica o pulmonar, y la ausencia de factores de riesgo para el desarrollo de Síndrome de dificultad respiratoria aguda, establecen una probabilidad a favor de un EAPC, en algunas instancias la clasificación del edema pulmonar resulta dificultosa. La apariencia general de la radiografía de tórax no identifica el mecanismo específico del edema. Aunque las determinaciones ecocardiográficas de la fracción de eyección ventricular pueden ser útiles para el diagnóstico de la falla sistólica, un valor normal no excluye el EAPC originado en una disfunción diastólica. La velocidad del flujo Doppler a través de la mitral (E/Ea) es mucho más específica para determinar la falla diastólica, pero la utilidad para diferenciar el EAPC del SDRA aún es discutible. Otros exámenes, como la determinación de las presiones de lleno por catéter de arteria pulmonar, la concentración de proteínas en el fluido del edema pulmonar y el dosaje del péptido natriurético atrial tipo B, generalmente no se requieren para la resolución diagnóstico-terapéutica en pacientes con edema de pulmón ulterior a una transfusión.

Injuria pulmonar aguda relacionada con la transfusión (TRALI)

El término injuria pulmonar aguda relacionada con la transfusión (TRALI) fue acuñado en 1983 por Popovsky y col. para describir una constelación de hallazgos clínicos y de laboratorio observados dentro de las seis horas de una transfusión de productos de la sangre conteniendo plasma, incluyendo la sangre entera, los concentrados de glóbulos rojos, el plasma fresco congelado, los concentrados de plaquetas, y rara vez, inmunoglobulina humana o crioprecipitados.

La incidencia reportada de TRALI varía entre los autores, con una estimación de 1 en 5.000 componentes de la sangre infundidos, 1 en 7.900 unidades de plasma fresco concentrado, y 1 en 432 unidades de plaquetas derivadas de sangre entera. Se admite que el riesgo es mayor con la transfusión de plasma fresco congelado o de plaquetas que con la de glóbulos rojos.

En los últimos años, se han propuesto diferentes definiciones para el TRALI. Un *Working Party on Definitions of Adverse Transfusion Events del European Haemovigilance Network* sugiere los siguientes elementos mínimos para definir clínicamente un TRALI: 1) ocurrencia de un síndrome de dificultad respiratoria aguda durante o dentro de las seis horas de una transfusión; 2) ausencia de signos de sobrecarga de fluidos; 3) evidencia radiográfica de infiltrados pulmonares bilaterales. La *Canadian Consensus Conference* de Toronto (2004) (Kleinman y col.) estableció criterios de definición para TRALI y Posible TRALI, tomando como base los criterios de definición de la injuria pulmonar aguda (ALI) de la Conferencia de Consenso Europea-Americana para ALI-SDRA (Tabla 131/6). Una definición similar fue propuesta por el National Heart, Lung and Blood Institute Working Group sobre TRALI (Toy y col.), destacando la posibilidad de la existencia de un TRALI en pacientes con otros factores de riesgo para ALI.

Las definiciones precedentes son completamente clínicas y no dependen de ningún tipo particular de examen de laboratorio que indique la presencia de anticuerpos con-

Tabla 131/6.- Criterios de la Canadian Consensus Conference para TRALI y Posible TRALI.

Criterios para TRALI

- Injuria pulmonar aguda (ALI)
Comienzo agudo
Hipoxemia: relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ o $\text{SaO}_2 < 90\%$ respirando aire
Infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax de frente
Ausencia de evidencias de hipertensión auricular izquierda
- Ausencia de ALI antes de la transfusión
- Producción dentro de las seis horas de la transfusión; y
- Ausencia de relación temporal con un factor de riesgo alternativo para ALI

Criterios para Posible TRALI

- Criterios de ALI (ver previamente)
- Ausencia de ALI antes de la transfusión
- Producción dentro de las seis horas de la transfusión; y
- Presencia de un factor alternativo de ALI sin relación temporal

tra antígenos de los glóbulos blancos ni la presencia de productos dependientes del almacenamiento de sangre.

Existen evidencias que en la injuria pulmonar aguda relacionada con la transfusión están involucrados anticuerpos leucocitarios existentes en los productos de la sangre. Los antígenos leucocitarios humanos (HLA) de clase I y clase II, y anticuerpos específicos contra neutrófilos en el plasma de la sangre del donante y del receptor se han implicado en la patogénesis del TRALI. La mayor atención se ha centrado en dos mecanismos patogénicos posibles: la hipótesis de los anticuerpos y la hipótesis de los dos eventos. La vía final común en ambas es el aumento de la permeabilidad capilar pulmonar con el resultante aumento en la transudación de plasma hacia el alvéolo pulmonar, causando edema pulmonar.

Un grupo de Denver ha postulado que el TRALI, al igual que la injuria pulmonar aguda y el SDRA, es el resultado de al menos dos insultos clínicos: el primero está relacionado con la condición clínica del paciente (cirugía, sepsis, trauma, transfusión masiva, enfermedad hematológica maligna, enfermedad cardíaca) que produce la activación del endotelio pulmonar, conduciendo al secuestro de polimorfonucleares en el lugar. Estos polimorfonucleares están activados y son funcionalmente hiperactivos, produciendo la generación y liberación de componentes del arsenal microbicida, tanto oxidativos como no oxidativos. El segundo evento es la infusión de anticuerpos específicos dirigidos contra antígenos en la superficie de los polimorfonucleares y/o sustancias contenidas en los componentes de la sangre almacenada (modificadores de la respuesta biológica) que activan a estos polimorfonucleares hiperactivos, produciendo un daño endotelial, síndrome de pérdida capilar e injuria pulmonar aguda.

A pesar de la confusión existente sobre distintos aspectos del TRALI, existe un acuerdo general en que los síntomas de dificultad respiratoria deben aparecer en las primeras dos a seis horas desde el inicio de la transfusión. En la Tabla 131/7 se indican los signos y síntomas de TRALI y su frecuencia relativa en distintos estudios sobre el tema. Los pacientes frecuentemente presentan disnea o un franco distress respiratorio. El comienzo de estas manifestaciones habitualmente es abrupto, con cambios que se observan en minutos. Estos síntomas iniciales son causados por el inicio del edema pulmonar. Este edema

Tabla 131/7.- Hallazgos clínicos de la injuria pulmonar aguda relacionada con la transfusión.

Hallazgos clínicos	Frecuencia
Disnea, distress respiratorio que requiere oxígeno	Virtualmente todos
Requiere asistencia respiratoria mecánica	70%
Hipoxemia documentada	Virtualmente todos
Cianosis	Frecuente
Hipotensión	Frecuente
Fiebre	Muy frecuente
Hipertensión	Inusual

se observa primero en áreas dependientes del pulmón, o en ocasiones en las zonas perihiliares, pero rápidamente tiende a generalizarse (Fig. 131/1 y 131/2).

Un hallazgo interesante es la remarcable dicotomía entre el florido edema pulmonar radiológico acompañado de una significativa hipoxemia, con los escasos signos auscultatorios, lo que en ocasiones permite la diferenciación con el edema agudo de pulmón cardiogénico. En pacientes intubados, es habitual que se recoja gran cantidad de fluido de edema por el tubo endotraqueal, con una relación proteica fluido de edema/plasma $>0,75$. Un hallazgo de laboratorio habitual es la leucopenia, la cual puede pasar desapercibida debido a su transitoriedad. Los exámenes de antígenos y anticuerpos leucocitarios son costosos y varían en su disponibilidad, por lo que no resultan útiles a la cabecera del paciente.

El diagnóstico diferencial del TRALI incluye la injuria pulmonar aguda de otra etiología, tal como sepsis, trauma, aspiración de líquido gástrico, coagulación intravascular diseminada, injuria producida por el respirador, edema agudo de pulmón cardiogénico por sobrecarga de volumen, reacciones anafilácticas/anafilactoideas, contaminación bacteriana de los productos de la sangre o reacciones hemolíticas transfusionales.

El TRALI es un proceso de buen pronóstico. Generalmente está limitado a 24-48 horas, y en muchos casos, la situación del paciente se resuelve espontáneamente antes de que el diagnóstico sea claramente establecido. En todas las series, la mortalidad es muy baja ($\approx 10\%$).

Debido a que la fisiopatología y la etiología del TRALI no están bien definidas, y debido a la falta de un test diagnóstico específico rápido, no se han formulado recomendaciones respecto a la prevención. Sin embargo, y teniendo en cuenta que los anticuerpos preformados en la sangre del donante parecen desempeñar un rol fundamental, y considerando que estos pueden estar presentes en mujeres multíparas, es que se ha recomendado limitar el empleo de sangre proveniente de estas donantes. En EE.UU., algunos bancos de sangre utilizan como estrategia preventiva la evaluación de todos los donantes para la presencia de anticuerpos antileucocitarios.

El manejo del TRALI es de soporte, y similar al de cualquier paciente con edema agudo de pulmón por aumento de la permeabilidad. En general, los pacientes requieren intubación y asistencia respiratoria mecánica. Se acepta que las técnicas de protección pulmonar con bajos volúmenes corrientes son adecuadas para el manejo de estos pacientes. La hipotensión arterial es generalmente manejable con la administración de fluidos, pero en ocasiones se requieren agentes presores, en particular cuando la hipotensión es profunda, prolongada, o no responde a la infusión de líquidos. Es importante la diferenciación

con el edema pulmonar hemodinámico, ya que en el TRALI están contraindicados los diuréticos, que pueden agravar el estado de hipovolemia. Es discutible el empleo de corticosteroides en este grupo particular de pacientes.

Inmunomodulación relacionada con la transfusión (TRIM)

Las transfusiones de sangre pueden inducir inmunomodulación (TRIM) de dos maneras opuestas. Pueden causar aloinmunización o inducción de tolerancia. Los síndromes clínicos asociados con activación inmune en el recipiente incluyen una variedad de reacciones transfusionales, enfermedad injerto versus huésped asociada a transfusión, injuria pulmonar relacionada con la trans-

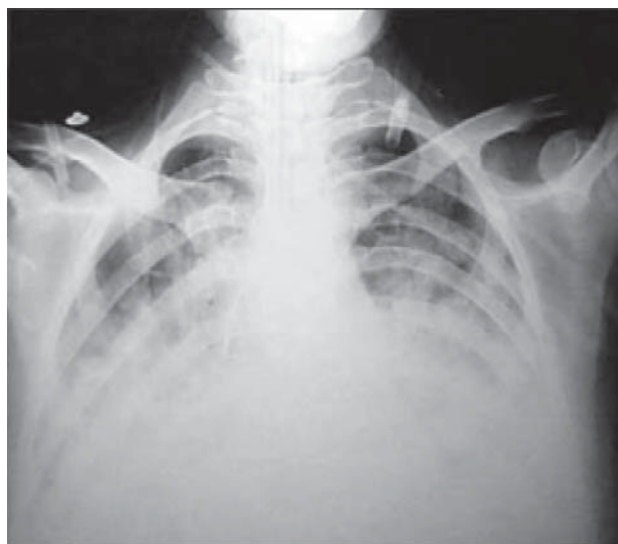


Fig. 131/1.- Paciente con trasplante de médula ósea que desarrolla severo edema agudo de pulmón en relación con una transfusión de plaquetas (TRALI).

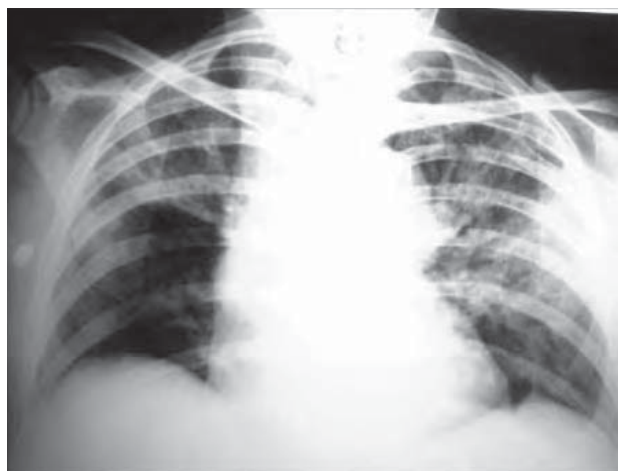


Fig. 131/2.- TRALI en paciente que recibe transfusión. Diagnóstico basal: linfoma de Burkitt.

fusión (TRALI), aloinmunización y el posible desarrollo de varias enfermedades autoinmunes. Los síndromes asociados con la inducción de tolerancia e inmunosupresión incluyen una aumentada predisposición al desarrollo de infecciones, recurrencia de cáncer, microquimerismo y aumento de la sobrevida de varios injertos en el recipiente. La inmunización se refleja por la inducción de aloanticuerpos HLA y activación de células T, mientras que la inducción de tolerancia es sugerida por la prolongación de la sobrevida de injertos renal, hepático, cardíaco, pancreático y de piel en recipientes transfundidos en relación con no transfundidos. La presencia o ausencia de antígenos autólogos HLA-DR en los leucocitos del donante desempeña un rol decisivo en cuanto al desarrollo de inmunización o de supresión inmune. Las transfusiones que comparten al menos un antígeno HLA-DR con el recipiente pueden inducir tolerancia, mientras que la no correspondencia completa en los antígenos HLA-DR se asocia con inmunización. La importancia del grado de correlación HLA-DR sugiere un rol central de las células T regulatorias CD4+. Sin embargo, cuando se introducen una multitud de antígenos en el huésped por las transfusiones de sangre, la respuesta de éste a algunos de estos antígenos puede estar disminuida, y producirse una tolerancia inmunológica.

Diferentes mecanismos biológicos pueden estar involucrados en cada una de las manifestaciones propuestas del TRIM. Cuatro mecanismos posibles se han postulado para justificar la aparente asociación de las transfusiones con infecciones bacterianas. Los mismos incluyen a) efecto inmunomodulador mediado por los glóbulos blancos alogénicos inmunológicamente activos, que subregulan la función inmune del recipiente, predisponiendo a la infección; b) efecto inmunomodulador mediado por modificadores de la respuesta biológica, liberados de una manera tiempo dependiente de los gránulos de los neutrófilos en el supernadante durante el almacenamiento; c) efecto inmunomodulador mediado por antígenos HLA u otros mediadores solubles que circulan en el plasma alogénico; y d) un efecto posiblemente no inmunomodulador, en el cual las transfusiones podrían incidir en la producción de fallo multiorgánico, que a su vez puede predisponer a la infección.

Un metaanálisis reciente de 20 estudios (Hill y col.), incluyendo 13.152 pacientes, documentó la asociación entre la transfusión de sangre y la producción de infecciones bacterianas postoperatorias. Un análisis de regresión logística estableció que la transfusión se asocia con un aumento significativo en el riesgo de infecciones postoperatorias. En el subgrupo de pacientes traumatizados, la transfusión de sangre se asocia con un riesgo elevado de infecciones bacterianas. Shorr y col., por su parte, en un análisis secundario de una gran cohorte de pacientes que recibieron transfusiones de sangre y ventilación mecánica, notaron que la transfusión aumenta en forma independiente el riesgo de neumonía asociada al ventilador. A resultados similares arribaron Taylor y col., y Claridge y col. Estos estudios proveen una razón importante para intentar evitar la transfusión de sangre en los pacientes críticos e injuriados.

Los constituyentes específicos de la sangre que median el efecto TRIM permanecen desconocidos. Tanto los datos experimentales como en humanos sugieren que este efecto probablemente sea mediado por los glóbulos blancos transfundidos, y si este fuera el caso, dicho efec-

to podría ser disminuido o abolido si se empleara sangre sometida a leucoreducción. Sin embargo, los distintos estudios destinados a confirmar esta posibilidad no son concluyentes, al punto que un metaanálisis de cinco estudios controlados que compararon recipientes de transfusiones alogénicas y autólogas con leucoreducción o con sangre entera no demostraron un aumento en el riesgo de infecciones postoperatorias en asociación con la transfusión de sangre entera.

LA TRANSFUSIÓN DE DERIVADOS DE LA SANGRE

Recientemente, un grupo de trabajo de la American Society of Anesthesiologists, estableció guías prácticas para el aporte de derivados de la sangre en pacientes con coagulopatías. El manejo intraoperatorio y postoperatorio de los pacientes con una coagulopatía potencial o actual incluye: 1) evaluación por visualización directa del campo quirúrgico y monitoreo de laboratorio para el reconocimiento de la coagulopatía; 2) aporte de plaquetas; 3) transfusión de plasma fresco congelado; 4) transfusión de crioprecipitados; 5) administración de drogas para el tratamiento del sangrado excesivo (desmopresina, hemostáticos tópicos); y 6) administración de factor VII recombinante activado (NovoSeven®).

Transfusión de plaquetas. Si es posible, se debe realizar un recuento plaquetario antes de la transfusión de plaquetas en un paciente con sangrado, y en aquellos con sospecha de una disfunción plaquetaria de origen medicamentoso, un test funcional.

Las plaquetas pueden ser obtenidas por dos métodos diferentes; preparando concentrados de plaquetas a partir de unidades de sangre entera, o por procedimientos de aféresis. Una unidad de plaquetas derivada de una unidad de sangre contiene en promedio 8×10^{10} plaquetas (la FDA requiere un mínimo de $5,5 \times 10^{10}$ plaquetas/concentrado). La administración de una unidad de este tipo produce un aumento del recuento plaquetario de al menos $10.000/\mu\text{L}$, requiriéndose un promedio de una unidad por cada 10 kg de peso corporal. Una unidad de plaquetas de aféresis, por su parte, contiene en promedio $4,2 \times 10^{10}$ plaquetas (la FDA requiere al menos $3,0 \times 10^{11}$ plaquetas/unidad de aféresis), lo que equivale al menos a cinco unidades de plaquetas obtenidas de una unidad de sangre.

Existen tres parámetros que pueden ser evaluados luego de una transfusión de plaquetas para determinar la eficacia de la misma: a) cuantas de las plaquetas transfundidas circulan inmediatamente después de la transfusión, b) cual es el intervalo hasta la próxima transfusión, y c) si las plaquetas transfundidas han prevenido o controlado un sangrado activo.

Normalmente, alrededor de un tercio de las plaquetas liberadas desde la médula ósea o transfundidas son retenidas en el bazo. En pacientes asplénicos, el 90% de las plaquetas transfundidas circulan, y en pacientes con hipersplenismo, el número de plaquetas circulantes se reduce en forma proporcional al tamaño del bazo. Existen diversos métodos para determinar la respuesta inicial a la transfusión de plaquetas: 1) determinar el recuento plaquetario luego de la transfusión; 2) evaluar el incremento de plaquetas en el recuento postransfusión menos el recuento pretransfusión; 3) determinar el porcentaje de recuperación de plaquetas transfundidas (PPR), o 4) calcular el incremento de plaquetas corregido (CCI). Las dos últimas determinaciones se calculan por las fórmulas

siguientes, y ambas requieren conocer el número de plaquetas transfundidas y una estimación del volumen sanguíneo del paciente.

$$PPR = \frac{(\text{incremento de plaquetas}/\mu\text{L}) \times (\text{peso en Kg} \times 75 \text{ mL})}{(\text{recuento plaquetario del producto}/\mu\text{L}) \times (\text{volumen de plaquetas mL})} \times 100$$

$$CCI = \frac{(\text{incremento de plaquetas}/\mu\text{L}) \times (\text{superficie corporal en m}^2)}{(\text{Número de plaquetas transfundidas} \times 10^{11})}$$

En base a los valores promedios, un concentrado de plaquetas debe aumentar el recuento plaquetario una hora después de la transfusión en 7.000 a 10.000 plaquetas/ μL en un sujeto de 75 kg. La dosis usual de plaquetas de *pool* o una afección debe producir un CCI de 10.000 a 20.000.

Un problema que no se ha resuelto es cuando están indicadas las transfusiones profilácticas de plaquetas en pacientes con trombocitopenia crónica para prevenir el sangrado, o si es igualmente efectiva una estrategia que demora la transfusión hasta que se haga evidente un sangrado activo. Esta última estrategia se ha documentado como segura en pacientes seleccionados, por ejemplo aquellos sometidos a trasplante de médula autóloga.

En estudios antiguos, se consideró que un recuento de plaquetas $\leq 20.000/\mu\text{L}$ era una indicación para la transfusión profiláctica. Sin embargo, cuatro estudios randomizados prospectivos que compararon un umbral de 10.000 plaquetas/ μL contra 20.000 plaquetas/ μL no demostraron diferencia en el riesgo de sangrado. El empleo de este umbral más bajo permite evitar transfusiones innecesarias.

En el caso de procedimientos invasivos, se considera que recuentos de 40.000 a 50.000 plaquetas/ μL son suficientes para realizar un procedimiento tal como la laparotomía, craniotomía, traqueotomía, inserción de catéteres, extracción dentaria, biopsia de hígado y biopsia transbronquial, siempre que no existan anomalías de coagulación asociadas. Otros procedimientos tales como el aspirado y la biopsia de médula ósea pueden ser realizados sin riesgo con recuentos de 20.000/ μL . Para la punción lumbar, el recuento plaquetario debe ser mayor de 20.000/ μL .

La transfusión de plaquetas se considera terapéutica si la misma se realiza para controlar un sangrado activo debido a trombocitopenia y/o disfunción plaquetaria. La transfusión habitualmente está indicada cuando existe un sangrado Grado 2 WHO (sangrado grosero incluyendo melena, hematemesis, hematuria o hemoptisis) en pacientes con trombocitopenia crónica. En casos de sangrado grado 3 o 4, se admite que otros factores contribuyen a la magnitud del sangrado, por lo que la transfusión sola de plaquetas puede no prevenir ni controlar la hemorragia en estas circunstancias.

En pacientes quirúrgicos u obstétricas con función plaquetaria normal, la transfusión plaquetaria rara vez está indicada si el recuento plaquetario es mayor de 100.000/ μL ; y habitualmente está indicada cuando el recuento es menor de 50.000/ μL , en presencia de un sangrado excesivo. La transfusión plaquetaria puede estar indicada a pesar de un recuento aparentemente adecuado de plaquetas si se reconoce la presencia de una disfunción plaquetaria (empleo de drogas antiplaquetarias, bypass cardiopulmo-

nar) y sangrado microvascular.

Cuando la trombocitopenia es debida a un aumento de la destrucción plaquetaria (trombocitopenia inducida por heparina, púrpura trombocitopénica trombótica, púrpura trombocitopénica idiopática) la transfusión de plaquetas es inefectiva y rara vez está indicada.

Al igual que lo que ocurre con la transfusión de otros productos de la sangre, la transfusión de plaquetas se puede asociar con efectos adversos, incluyendo la transmisión de patógenos virales (virus HIV, hepatitis B, hepatitis C y citomegalovirus) y bacterianos, aloinmunización, reacciones febriles, injuria pulmonar inducida por transfusión (TRALI), anafilaxia, enfermedad injerto versus huésped, hemólisis e hipotensión arterial.

Si bien el desarrollo de factores de crecimiento trombopoyéticos (FCT) de primera generación fue suspendido por la generación de autoanticuerpos, los estudios realizados demostraron que los desordenes asociados con severa trombocitopenia podían ser favorecidos con su empleo. En la actualidad se han desarrollado una serie de FCT de segunda generación, entre los cuales el AMG 531 y el eltrombopag se encuentran en las fases finales de desarrollo clínico; habiéndose demostrado altamente efectivos en el tratamiento de la púrpura trombocitopénica idiopática. El eltrombopag también produce un aumento en el recuento plaquetario en pacientes trombocitopénicos con hepatitis C, y se está ensayando en otros desordenes trombocitopénicos. Su empleo podría reducir los requerimientos de trasfusiones de plaquetas.

Transfusión de plasma fresco congelado. El plasma fresco congelado (PFC) es un componente para transfusión preparado ya sea de sangre entera o de plasma colectado por aféresis, congelado por un periodo y a una temperatura que permita el adecuado mantenimiento de las proteínas plasmáticas, incluyendo los factores de coagulación lábiles. El PFC consiste en 80% de plasma del donante y 20% de anticoagulante citrato. El plasma fresco congelado se provee en bolsas de 200-300 ml.

Si es posible, se deben obtener exámenes de coagulación (tiempo de protrombina o INR y aPTT) antes de administrar PFC en un paciente con sangrado. La transfusión de PFC no está indicada si el tiempo de protrombina, el INR y el aPTT son normales. La transfusión de PFC está indicada para: 1) corrección de sangrado microvascular excesivo en presencia de un tiempo de protrombina mayor de 1,5 el valor normal o un INR superior a 2,0, o un aPTT mayor de dos veces el normal; 2) corrección de sangrado microvascular excesivo secundario a una deficiencia de factores de coagulación en un paciente transfundido con más de una unidad de volumen sanguíneo, y cuando el tiempo de protrombina y el aPTT no pueden ser obtenidos en forma inmediata; 3) reversión urgente de terapia con warfarina; 4) corrección de deficiencias conocidas de factores de coagulación cuando no se dispone de preparados específicos; 5) en presencia de un déficit de antitrombina en un paciente que requiere heparina; o 6) para el tratamiento inicial o asociado a plasmaferesis de la púrpura trombocitopénica trombótica o el síndrome urémico hemolítico del adulto.

El PFC debe administrarse en dosis calculada para lograr un mínimo de 30% de los factores de coagulación, habitualmente ello se logra con la administración de 10-15 ml/kg de plasma; excepto para la reversión urgente de la anticoagulación con warfarina, en la cual 5-8 ml/kg son suficientes.

Transfusión de crioprecipitados. Los crioprecipitados están constituidos por la fracción crioglobulina del plasma fresco congelado cuando es calentado a 4°C. Las proteínas precipitadas que constituyen el crioprecipitado son fibrinógeno (140-300 mg/U), el factor VIII (70 UI/ml), el factor von Willebrand, el factor XIII y la fibronectina. El crioprecipitado es almacenado congelado a -30°C. Como una unidad de crioprecipitado está contenida en un pequeño volumen (20-40 ml), puede ser calentado y administrado rápidamente. La dosis de crioprecipitado es generalmente 2 ml/kg de peso corporal y una unidad puede aumentar el nivel de fibrinógeno en 0,1 g/L.

Si es posible, se debe obtener un dosaje de fibrinógeno antes de administrar crioprecipitados en un paciente con sangrado. La transfusión de crioprecipitados rara vez es necesaria si la concentración de fibrinógeno es superior a 150 mg/dL. La transfusión de crioprecipitados está indicada: 1) cuando la concentración de fibrinógeno es menor de 80-100 mg/dL en presencia de excesivo sangrado microvascular; 2) para corregir un sangrado microvascular excesivo en un paciente que ha recibido transfusión masiva y no se dispone de un dosaje de fibrinógeno; y 3) pacientes con deficiencia congénita de fibrinógeno. Los pacientes con enfermedad de von Willebrand deben ser tratados con concentrados específicos si están disponibles; en caso contrario, está indicado el empleo de crioprecipitados. Cada unidad de crioprecipitado contiene 150-250 mg de fibrinógeno. Cada unidad de plasma fresco congelado contiene 2 a 4 mg de fibrinógeno por mililitro, por lo que una unidad de plasma fresco congelado provee una cantidad equivalente de fibrinógeno a la de dos unidades de crioprecipitado.

Concentrado de complejo protrombina. El concentrado de complejo protrombina (CCP) es un producto del plasma que contiene los factores vitamina K dependientes. Existen diferentes productos en el comercio. Un vial generalmente contiene protrombina (400-960 UI), factor IX (400-600 UI) y factor X (450-1.200 UI). El factor VII está presente en alguno pero no en todos los productos de CCP. Para prevenir la activación de estos factores, muchos CCP contienen heparina y antitrombina. También contienen los factores inhibidores de la coagulación proteína C, proteína S y proteína Z. El CCP es beneficioso en pacientes con sangrado masivo persistente y deficiencia conocida de los factores del complejo protrombina, tales como la deficiencia de vitamina K o el exceso de coagulación con warfarina. La dosis de CCP es la requerida para alcanzar 50-100% del nivel de los factores del complejo protrombina, o 30 UI/kg del contenido de factor IX. Como el CCP tiene efectos trombogénicos, se deben considerar los riesgos y beneficios antes de ser utilizado. Con su empleo se han descrito casos de tromboembolismo y coagulación intravascular diseminada.

Empleo de factor VIIa recombinante. El rFVIIa fue desarrollado para el tratamiento de los pacientes que presentan hemofilia A y B en presencia de inhibidores de los factores VIII y IX, respectivamente, y para tratar pacientes que tienen una deficiencia severa de vWF por enfermedad de von Willebrand tipo 3 que han desarrollando anticuerpos al vWF.

Se han descrito usos adicionales del rFVIIa incluyendo el tratamiento de la deficiencia congénita o adquirida del factor VII, deficiencia congénita del factor XI o factor V, coagulopatía de la disfunción hepática severa, cambios hemostáticos subsecuentes a la cirugía mayor y

trauma, reversión de la anticoagulación excesiva inducida por la warfarina, ciertos desordenes congénitos de la función plaquetaria (tromboastenias de Glanzmann y Bernard-Soulier, síndrome de Hermansky-Pudlak) y sangrado por trombocitopenia que es debido a anticuerpos antiplaquetarios que impiden los efectos de la transfusión de plaquetas.

El rFVIIa actuaría por dos mecanismos. El primero es un mecanismo dependiente del factor tisular (TF) e involucra la formación, luego de una injuria vascular, de un complejo TF-FVIIa, que a su vez activa al FX produciendo la conversión de protrombina a trombina. La segunda vía involucra un mecanismo independiente del Factor tisular, en el cual el rFVIIa a altas dosis activaría directamente al factor X produciendo una cantidad importante de trombina adicional. En todos los casos, el rFVIIa parece aumentar la generación de trombina en la superficie plaquetaria. Un mecanismo dependiente de plaquetas explica porque el rFVIIa no produce una activación sistémica de la coagulación, debido a que las plaquetas activadas sobre las que actúa el rFVIIa se encuentran localizadas en el lugar de injuria tisular.

La dosis mínima efectiva de rFVIIa para el tratamiento de estos desordenes hemorrágicos es incierta; las dosis de rFVIIa varían entre 3 y 320 µg/kg en distintos estudios y dependen del desorden hemorrágico específico. Aunque una dosis única de rFVIIa tan baja como 15 a 20 µg/kg permite lograr una adecuada hemostasia en pacientes con excesivo efecto anticoagulante por warfarina, los pacientes con hemofilia requieren dosis en el rango de 90 a 120 µg/kg para lograr una adecuada hemostasia. En las otras indicaciones, la dosis sugerida oscila entre 60 y 120 µg/kg, administrados como inyección en bolo intravenoso, pudiendo repetirse cada dos o tres horas. Se ha comprobado que la temperatura y el pH modifican significativamente la actividad del rFVIIa, por lo que la corrección de la acidosis y de la hipotermia son esenciales para obtener la máxima eficacia con este producto.

Sangre sometida a leucoreducción. Debido a la observación de un aumento de la incidencia de infecciones bacterianas y a la disminución de la sobrevida en pacientes neoplásicos sometidos a transfusión, al rol posible de los leucocitos transfundidos sobre la inmunomodulación, y a la posible transmisión del CMV y del HTLV-I y HTLV-II por los leucocitos, se ha propuesto el empleo de glóbulos rojos y plaquetas sometidos a leucoreducción. La leucoreducción es un proceso en el cual los glóbulos blancos presentes en la sangre obtenida para transfundir, son intencionalmente reducidos en número.

La leucoreducción se puede realizar durante la colección y procesamiento de la sangre o a la cabecera de la cama utilizando un filtro descartable cargado en forma negativa o positiva. La mayoría de los centros sólo proveen productos de la sangre sometidos a leucoreducción en las siguientes indicaciones: 1) prevención de la aloinmunización contra antígenos HLA-I (pacientes con trasplante de médula ósea, pacientes que necesitan transfusiones por grandes periodos de tiempo, como anemia aplásica o talasemia, y transfusiones intrauterinas); 2) para evitar la transmisión del CMV, y 3) para la prevención de reacciones febriles transfusionales serias.

Por otra parte, para prevenir la enfermedad injerto versus huésped transfusional, los productos de la sangre pueden ser tratados con 25-50 Gy de radiación, que inhiben en forma completa la respuesta proliferativa a mitó-

genos de los linfocitos pero preservan la función de los glóbulos rojos, plaquetas y granulocitos. También puede ser utilizada con el mismo fin la radiación ultravioleta.

Recientemente, Hebert y col. publicaron los resultados de un estudio retrospectivo llevado a cabo en Canadá luego de la adopción universal de la leucoreducción. Los resultados mostraron una reducción de la mortalidad desde el periodo antes de la implementación de la leucoreducción hasta la práctica actual. Otros estudios similares, sin embargo, han brindado resultados diversos. Dzik y col. mostraron que no existen diferencias de mortalidad entre pacientes que reciben sangre sin leucoreducción y aquellos con leucoreducción. Baron y col. tampoco observaron diferencias entre ambos tipos de productos de la sangre. Vamvakas informó un metaanálisis que incluye 14 estudios randomizados que evaluaron la mortalidad en pacientes que recibieron sangre con y sin leucoreducción. Aunque no se reconocieron diferencias en la mortalidad, un análisis de subgrupos reveló que los pacientes sometidos a cirugía cardiaca que recibieron sangre sin leucoreducción presentaron un aumento de la mortalidad en el corto plazo.

En conjunto, se admite que existen evidencias que demuestran que la transfusión de sangre sometida a leucoreducción se asocia con un menor riesgo de reacciones transfusionales febriles no hemolíticas, transmisión de citomegalovirus, y refractariedad a las plaquetas debido a la aloinmunización HLA. En 1999, el Reino Unido, Irlanda y Portugal implementaron una política de leucoreducción universal en los bancos de sangre. Al mismo tiempo, Francia y Canadá también implementaron esta conducta. En EE.UU., el Advisory Committee on Blood Safety and Availability de la FDA ha recomendado la leucoreducción universal y ha notado que su uso se justifica desde una perspectiva riesgo-beneficio. Sin embargo, varios expertos en el área han expresado su desacuerdo por estas recomendaciones en relación con los datos existentes en la actualidad.

BIBLIOGRAFÍA

- American Society of Anesthesiologists: Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies. *Anesthesiology* 105:198-2006
- Baron J., Gourdin M., Bertrand M.: The effect of universal leukodepletion of packed red blood cells on postoperative infections in high risk patients undergoing abdominal aortic surgery. *Anesth Analg* 94:529-2002
- Belsher J., Khan H., Gajic O.: Transfusion as a risk factor for ALI and ARDS. En Vincent J. (Edit.) 2006 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine, Springer, Berlín, 2006
- Boshkov L.: Transfusion-related acute lung injury and the ICU. *Crit Care Clin* 21:479-2005
- Boucher B., Hannon T.: Blood management: a primer for clinicians. *Pharmacotherapy* 27:1394-2007
- Busch M., Kleinman S., Nemo G.: Current and emerging infectious risks of blood transfusions. *JAMA* 289:959-2003
- Chant C., Wilson G., Friedrich J.: Anemia, transfusion, and phlebotomy practices in critically ill patients with prolonged ICU length of stay: a cohort study. *Critical Care* 10:R140 (doi:10.1186/cc5054) 2006
- Claridge J., Sawyer R., Schulman A.: Blood transfusions correlate with infections in trauma patients in a dose-dependent manner. *Am Surg* 68:566-2002
- Corwin H., Gettinger A., Pearl R.: The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill: current clinical practice in the United States. *Crit Care Med* 32:39-2004
- Corwin H.: Anemia and blood transfusion in the critically ill patient: role of erythropoietin. *Critical Care* 8(Suppl 2):S42-2004
- Curtis B., McFarland J.: Mechanisms of transfusion-related acute lung injury (TRALI): anti-leukocyte antibodies. *Crit Care Med* 34:(Suppl.):S118-2006
- Despotis G., Zhang L., Lublin D.: Transfusion risks and transfusion-related pro-inflammatory responses. *Hematol Oncol Clin N Am* 21:147-2007
- Dutton R., Carson J.: Indications for early red blood cell transfusion. *J Trauma* 60:S35-2006
- Dzik W., Anderson J., O'Neill E.: A prospective, randomized clinical trial of universal WBC reduction. *Transfusión* 42:1114-2002
- Erber W., Perry D.: Plasma and plasma products in the treatment of massive haemorrhage. *Best Pract & Research Clin Haemat* 19:97-2006
- Fakhry S., Fata P.: How low is too low? Cardiac risks with anemia. *Critical Care* 8(Suppl 2):S11-2004
- Fink M.: Pathophysiology of intensive care unit-acquired anemia. *Critical Care* 8(Suppl 2):S9-2004
- Franchini M., Veneri D., Lippi G.: The potential role of recombinant activated FVII in the management of critical hemato-oncological bleeding: a systematic review. *Bone Marrow Transpl* 39:729-2007
- Gajic O., Gropper M., Hubmayr R.: Pulmonary edema after transfusion: how to differentiate transfusion-associated circulatory overload from transfusion-related acute lung injury. *Crit Care Med* 34:(Suppl.5):S109-2006
- Gilstad C.: Anaphylactic transfusion reactions. *Curr Opin Hematol* 10:419-2003
- Goodnough L., Brecher M., Kanter M.: Blood transfusion. *N Engl J Med* 340:438-1999
- Gould S., Cimino M., Gerber D.: Packed red blood cell transfusion in the intensive care unit: limitations and consequences. *Amer J Crit Care* 16:39-2007
- Grounds R., Bolan C.: Clinical experiences and current evidence for therapeutic recombinant factor VIIa treatment in nontrauma settings. *Critical Care* 9(Suppl 5):S29-2005
- Hebert P., Wells G., Martin C.: Variation in red cell transfusion practice in the intensive care unit: a multicentre cohort study. *Crit Care (Lond)* 3:57-1999
- Hebert P., Wells G., Blajchman M.: A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med* 340:409-1999
- Hebert P., Fergusson D., Blajchman M.: Clinical outcomes following institution of the Canadian universal leukoreduction program for red blood cell transfusions. *JAMA* 289:1941-2003
- Hebert P., Tinmouth A., Corwin H.: Controversies in RBC transfusion in the critically ill. *Chest* 131:1583-2007
- Hess J., Hiippala S.: Optimizing the use of blood products in trauma care. *Critical Care* 9(Suppl 5):S10-2005
- Hill G., Frawley W., Griffith K.: Allogenic blood transfusion increases the risk of postoperative bacterial infection: a meta-analysis. *J Trauma* 54:908-2003
- Jansen A., van Rhenen D., Steegers E.: Postpartum hemorrhage and transfusion of blood and blood components. *Obst and Gynecol Survey* 60:663-2005
- Khan H., Belsher J., Yilmaz M.: Fresh-frozen plasma and platelet transfusions are associated with development of acute lung injury in critically ill medical patients. *Chest* 131:1308-2007
- Kleinman S., Caulfield T., Chan P.: Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: statement of a consensus panel. *Transfusión* 44:1774-2004
- Kuter D.: New thrombopoietic growth factors. *Blood* 109:4607-2007
- Lauzier F., Cook D., Griffith L.: Fresh frozen plasma transfusion in critically ill patients. *Crit Care Med* 35:1655-2007
- Licker M., Ellenberger C., Sierra J.: Cardioprotective effects of acute

- normovolemic hemodilution in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Chest* 128:838-2005
- Looney M., Gropper M., Matthay M.: Transfusion-related acute lung injury: a review. *Chest* 126:249-2004
- MacLennan S., Williamson L.: Risks of fresh frozen plasma and platelets. *J Trauma* 60:S46-2006
- Madjdpour C., Spahn D., Weiskopf R.: Anemia and perioperative red blood cell transfusion: a matter of tolerance. *Crit Care Med* 34:(Suppl.5):S103-2006
- Marshall J.: Transfusion trigger: when to transfuse? *Critical Care* 8(Suppl 2):S31-2004
- Moore S.: Transfusion related acute lung injury (TRALI): Clinical presentation, treatment, and prognosis. *Crit Care Med* 34:(Suppl.5):S114-2006
- Napolitano L.: Current status of blood component therapy in surgical critical care. *Curr Opin Crit Care* 10:311-2004
- Napolitano L.: Cumulative risks of early red blood cell transfusion. *J Trauma* 60:S26-2006
- Ness P., Campbell-Lee S.: Single donor versus pooled random donor platelet concentrates. *Curr Opin Hematol* 8:392-2001
- Norda R., Tynell E., Akerblom O.: Cumulative risks of early fresh frozen plasma, cryoprecipitate and platelet transfusion in Europe. *J Trauma* 60:S41-2006
- Park K., Chandhok D.: Transfusion associated complications. *Intern Anesthes Clin* 42:11-2004
- Patchen Dellinger E., Anaya D.: Infectious and immunologic consequences of blood transfusion. *Critical Care* 8(Suppl 2):S18-2004
- Popovsky M., Abel M., Moore S.: Transfusion-related acute lung injury associated with passive transfer of anti-leucocyte antibodies. *Am Rev Respir Dis* 128:185-1983
- Popovsky M.: Transfusion-related acute lung injury. *Curr Opin Hematol* 7:402-2000
- Raghavan M., Marik P.: Anemia, allogenic blood transfusion, and immunomodulation in the critically ill. *Chest* 127:295-2005
- Rao M., Boralessa H., Morgan C.: Blood component use in critically ill patients. *Anaesthesia* 57:530-2002
- Rodriguez R., Corwin H., Gettinger A.: Nutritional deficiencies and blunted erythropoietin response as causes of the anemia of critical illness. *J Crit Care* 16:36-2001
- Santoso J., Saunders B., Grosshart K.: Massive blood loss and transfusion in obstetrics and gynecology. *Obst and Gynecol Survey* 60:827-2005
- Shander A., Popovsky M.: Understanding the consequences of transfusion-related acute lung injury. *Chest* 128:598S-2005
- Shapiro M.: To filter blood or universal leukoreduction: what is the answer? *Critical Care* 8(Suppl 2):S27-2004
- Sheppard C., Logdberg L., Zimring J.: Transfusion related acute lung injury. *Hematol Oncol Clin N Am* 21:163-2007
- Shorr A., Dub M., Kelly K.: Red blood cell transfusion and ventilator-associated pneumonia: a potential link? *Crit Care Med* 32:666-2004
- Shorr A., Jackson W.: Transfusion practice and nosocomial infection: assessing the evidence. *Curr Opin Crit Care* 11:468-2005
- Shorr A., Jackson W.: Transfusion practice in the ICU: when will we apply the evidence? *Chest* 127:702-2005
- Slichter S.: Platelet transfusion therapy. *Hematol Oncol Clin N Am* 21:697-2007
- Silliman C.: The two-event model of transfusion-related acute lung injury. *Crit Care Med* 34:(Suppl.5):S123-2006
- Spahn D., Schmid E., Seifert B.: Hemodilution tolerance in patients with coronary artery disease who are receiving chronic beta-adrenergic blocker therapy. *Anesth Anal* 82:687-1996
- Spahn D., Cerny V., Coats T.: Management of bleeding following major trauma: a European guideline. *Critical Care* 11:R17 (doi:10.1186/cc5686) 2007
- Spieß B.: Red cell transfusions and guidelines: a work in progress. *Hematol Oncol Clin N Am* 21:185-2007
- Stroncek D., Rebullia P.: Platelet transfusions. *Lancet* 370:427-2007
- Taylor R., O'Brien J., Trotter S.: Red blood cell transfusions and nosocomial infections in critically ill patients. *Crit Care Med* 34:2302-2006
- Toy P., Popovsky M., Abraham E., The National Heart, Lung and Blood Institute Working Group on TRALI: Transfusion-related acute lung injury: definition and review. *Crit Care Med* 33:721-2005
- Vamvakas E.: WBC-containing allogeneic blood transfusion and mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Transfusión* 43:963-2003
- Vamvakas E.: Pneumonia as a complication of blood product transfusion in the critically ill: transfusion-related immunomodulation (TRIM). *Crit Care Med* 34:(Suppl.5):S151-2006
- Vincent J., Baron J., Reinhart K.: Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA* 288:1499-2002
- Vincent J., Sakr Y., Le Gall J.: Is red blood cell transfusion associated with worse outcome? Results of the SOAP study. *Abstr Chest* 124:S125-2003
- Vincent J., Rossaint R., Riou B.: Recommendations on the use of recombinant activated factor VII as an adjunctive treatment for massive bleeding: a European perspective. *Critical Care* 10:R120 (doi:10.1186/cc5026) 2006
- Vostal J.: Efficacy evaluation of current and future platelet transfusion products. *J Trauma* 60:S78-2006
- Wall M., Prielipp R.: Transfusion in the operating room and the intensive care unit: current practice and future directions. *Intern Anesthes Clin* 38:149-2000
- Webert K., Blajchman M.: Transfusion-related acute lung injury. *Curr Opin Hematol* 12:480-2005
- Weiskopf R., Toy P., Hopf H.: Acute isovolemic anemia impairs central processing as determined by P300 latency. *Clin Neurophysiol* 116:1028-2005
- Williams A., Gettinger A.: Transfusion therapy in the intensive care unit. *Curr Opin Anaesthesiol* 19:127-2006

PATOLOGÍA CRÍTICA EN EL EMBARAZO Y PARTO

CAPÍTULO 132

Patología respiratoria crítica durante el embarazo

DR. STEPHEN LAPINSKY

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia respiratoria aguda es un problema relativamente infrecuente durante el embarazo. Si bien la evaluación y el manejo de las pacientes embarazadas son similares en algunos aspectos a los de las enfermas no embarazadas, existen importantes diferencias. Los cambios cardiorrespiratorios que se producen en el embarazo alteran la fisiología de la madre y afectan los valores de laboratorio y fisiológicos. Por otra parte, la paciente embarazada está expuesta a una serie de enfermedades específicas del embarazo que pueden producir insuficiencia respiratoria aguda, en general de comienzo abrupto; en adición a una aumentada predisposición a ciertas patologías que también pueden afectar a la mujer no embarazada. La presencia del feto puede hacer necesario modificar algunos aspectos de la metodología diagnóstica y del manejo terapéutico. Si bien la mortalidad materna es infrecuente, la insuficiencia respiratoria continúa siendo una causa predominante de morbilidad y mortalidad en esta población de pacientes jóvenes.

FISIOLOGÍA MATERNA DURANTE EL EMBARAZO

Fisiología respiratoria

El embarazo afecta al sistema respiratorio por cambios en las vías aéreas, la caja torácica y el estímulo respiratorio.

Durante el embarazo, los niveles de agua corporal total y de fluido intersticial se encuentran aumentados. La ganancia neta en el agua corporal total y el edema generalizado pueden producir edema en la orofaringe, nasofaringe y tracto respiratorio. El nivel elevado de estrógenos y el aumento en el volumen de sangre asociados con el embarazo contribuyen al edema mucoso y a la hipervascularidad de la vía aérea superior y del sistema respiratorio. El edema faringolaríngeo y de las cuerdas vocales puede dificultar el pasaje del tubo endotraqueal, de modo que se recomienda el empleo de tubos de pequeño diámetro en la intubación. Debido a la tumefacción de la mucosa y al aumento de la vascularización, se deben tomar precauciones durante la manipulación de la nasofaringe y en los intentos repetidos de intubación, debido a que se puede producir epistaxis, que puede asociarse con sangrado progresivo y edema de la vía aérea. El edema mucoso severo puede aparecer en pacientes con una ganancia excesiva de peso durante el embarazo, preeclampsia, sobrecarga fluida iatrogénica, múltiples manipulaciones

de la vía aérea y con los esfuerzos expulsivos maternos.

El aumento del tamaño del útero produce un desplazamiento hacia arriba del diafragma, pero la función diafragmática permanece normal. La capacidad pulmonar total disminuye en un 4 a 5%. El aumento del contenido abdominal produce una disminución progresiva de la capacidad residual funcional (CRF), la cual se reduce en un 10 al 25% hacia el final del embarazo. El volumen residual (VR) puede disminuir ligeramente durante el embarazo, y existe también una disminución del volumen de reserva espiratorio. Para compensar estos cambios se produce un aumento en los diámetros anteroposterior y transversal de la caja torácica. Como resultado, la capacidad vital permanece sin cambios, y la capacidad pulmonar total disminuye solo mínimamente durante el embarazo. La *compliance* pulmonar no cambia, pero las *compliance* de la pared torácica y respiratoria total se reducen al final del embarazo.

Los tests fisiológicos de la función de la vía aérea, tales como el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV_1), la capacidad vital forzada (FVC), la relación FEV_1/FVC y el índice de flujo espiratorio pico, permanecen sin cambio. El flujo espiratorio forzado medido durante la mitad de la capacidad vital forzada (FEF_{25-75}) tampoco se afecta en el embarazo. Estas medidas fisiológicas continúan siendo indicadores útiles del control del asma y constituyen una herramienta satisfactoria en el diagnóstico y el seguimiento de las pacientes asmáticas.

Se produce un aumento significativo de la ventilación minuto, comenzando en el primer trimestre y alcanzando al 20 al 40% de los valores basales a término. Esto depende de dos factores: a) el aumento en la producción de CO_2 metabólico que aumenta entre un 34 y un 50% en el tercer trimestre, y b) el efecto hormonal de la progesterona. La mayor ventilación es el resultado de un aumento en el volumen corriente de alrededor del 30 al 35%. La frecuencia respiratoria permanece relativamente constante o aumenta levemente. La disnea del embarazo comienza en el primer trimestre, antes de que el útero grávido sobreeleve al diafragma. La misma se produce en más del 60% de las mujeres embarazadas. Se considera que es mediada por los efectos de la progesterona sobre el centro respiratorio. El grado de hiperventilación durante el embarazo se correlaciona con la concentración sérica de esta hormona.

El aumento de la ventilación minuto conduce a la hiperventilación normal del embarazo, que se asocia con una alcalosis respiratoria crónica leve con una acidosis metabólica compensatoria. Los gases en sangre arterial normales en una mujer embarazada son un pH de 7,40 a 7,47, una $PaCO_2$ de 32 mm Hg y una PaO_2 normal o ligeramente elevada. El riñón compensa parcialmente la alcalosis aumentando la excreción de bicarbonato, lo que hace que el bicarbonato sérico oscile entre 18 y 21 mEq/L, con un déficit de base de -3 a -4 mEq/L.

La diferencia alvéolo-arterial de oxígeno y la relación espacio muerto/volumen corriente permanecen similares a los valores de la mujer no embarazada, y la PaO_2 arterial generalmente es mayor de 100 mmHg durante el

embarazo. Sin embargo, puede desarrollarse una hipoxemia leve y un aumento de la diferencia alvéolo-arterial de oxígeno en la posición supina debido al cierre de la vía aérea a medida que disminuye la CRF.

Durante el embarazo el consumo de oxígeno aumenta entre 32 y 58 mL/min y el consumo máximo de oxígeno en reposo varía entre 249 y 331 mL/min. El consumo extra se distribuye del siguiente modo: feto a término 12 mL/min; placenta 4 mL/min; aumento del volumen minuto cardíaco y de la ventilación 7 y 2 mL/min, respectivamente; riñones 7 mL/min; y tejido mamario y uterino extra 5 mL/min. La combinación de una CRF disminuida y un aumento en el consumo de oxígeno determina una reducción en la reserva de oxígeno, haciendo que la mujer embarazada sea particularmente susceptible al desarrollo de hipoxia en respuesta a la hipoventilación o a la apnea.

Durante el período activo del parto, la taquipnea debida al dolor y/o a la ansiedad puede producir una hipocapnia marcada y alcalosis respiratoria. Esto puede afectar en forma adversa la oxigenación fetal reduciendo el flujo sanguíneo uterino. A la inversa, la ansiedad y el dolor severo pueden producir una respiración rápida y superficial con hipoventilación alveolar y atelectasias, generando hipoxemia. El adecuado tratamiento del dolor con narcóticos o analgesia epidural produce una significativa disminución de la hiperventilación y puede corregir las alteraciones del intercambio gaseoso asociadas con el parto.

Fisiología cardiovascular

La fisiología cardiovascular cambia significativamente durante el embarazo, comenzando los cambios en el primer trimestre y continuando en el período posparto. El volumen de sangre materno aumenta progresivamente, alcanzando un valor hasta el 40% por encima del valor normal en el tercer trimestre, siendo los cambios mayores en las gestaciones de embarazos gemelares. El volumen de glóbulos rojos aumenta sólo 20 a 30%, lo que produce la hemodilución y la anemia relativa del embarazo. El aumento en el volumen de sangre provee de cierta protección contra la pérdida sanguínea periparto. La pérdida sanguínea promedio de 600 ml luego de un parto vaginal no complicado y hasta 1.000 ml luego de una cesárea habitualmente es bien tolerada, sin cambios en el hematocrito.

El aumento del volumen sanguíneo se asocia con una elevación del volumen minuto cardíaco, comenzando tan precozmente como en la quinta semana de gestación. El volumen minuto cardíaco aumenta entre un 30 y un 50% por encima del valor basal entre las 25 y 32 semanas, debido a un aumento tanto en la frecuencia cardíaca como en el volumen de eyección y a una disminución de la postcarga. La frecuencia cardíaca aumenta a partir de las 5 a 12 semanas de gestación, alcanzando un valor máximo del 10 al 30% por encima de los valores preparto en las 32 semanas. Las dimensiones de fin de diástole de la aurícula izquierda y del ventrículo izquierdo aumentan, así como el grosor de la pared ventricular izquierda (28% por encima del valor basal) y la masa ventricular izquierda (25% por encima del valor basal), resultando en una disminución de la *compliance* ventricular.

La presión arterial sistémica disminuye levemente durante el embarazo. La presión diastólica disminuye alrededor de un 10 a 20%, alcanzando su nadir a las 28

semanas. La presión arterial sistólica disminuye en menor magnitud, resultando en un aumento de la presión de pulso. La presión arterial aumenta durante el tercer trimestre pero permanece por debajo de los valores de preembarazo.

El perfil hemodinámico obtenido con el catéter de arteria pulmonar en la paciente próxima al parto revela un aumento en el volumen minuto cardíaco de alrededor del 40% por encima del valor de base obtenido tres meses después del parto (Tabla 132/1). Tanto la resistencia vascular sistémica como la resistencia vascular pulmonar están disminuidas en un 20 a un 30%. La presión venosa central y la presión capilar pulmonar permanecen sin cambios en comparación con los valores anteriores al embarazo. En los embarazos gemelares, los cambios fisiológicos usuales del embarazo están exagerados, aumentando el volumen minuto cardíaco un 15% por encima del embarazo de un feto único.

Cerca del término, el flujo sanguíneo uterino alcanza a 500 mL/min o aproximadamente el 10% del volumen minuto cardíaco. El útero agrandado puede comprimir las estructuras vasculares adyacentes, resultando en una compresión aortocava. La compresión de la vena cava en la posición supina produce una disminución en el retorno venoso con un descenso en el volumen de eyección y en el volumen minuto cardíaco, asociado en ocasiones con un efecto reflejo vasovagal. En el embarazo avanzado, el volumen minuto cardíaco puede aumentar en un 20% cuando la paciente pasa de la posición supina al decúbito lateral.

Durante el parto y en el período inmediato posparto se producen cambios hemodinámicos importantes. El volumen minuto cardíaco aumenta en alrededor del 10 al 15% durante el trabajo de parto, aumentando más durante las contracciones. Las contracciones uterinas producen un aumento de la precarga debido a la autotransfusión de 300 a 500 ml de sangre. Las fluctuaciones de la frecuencia cardíaca atribuibles a las contracciones pueden

Tabla 132/1. Cambios fisiológicos cardiovasculares y respiratorios hacia el final del embarazo

Parámetro	Cambio con relación a valores preembarazo
Cardiovascular	
Frecuencia cardíaca	Aumento del 10 al 30%
Presión arterial media	Cambios mínimos
Presión capilar pulmonar	Sin cambios
Volumen minuto cardíaco	Aumento del 30 al 50%
Resistencia vascular sistémica	Disminución del 20 al 30%
Resistencia vascular pulmonar	Disminución del 20 al 30%
Respiratorio	
VEF ₁	Sin cambios
Capacidad residual funcional	Disminución del 10-25%
Capacidad pulmonar total	Disminución mínima
Volumen corriente	Aumento del 30-35%
Ventilación minuto	Aumento del 20-40%
PaCO ₂ arterial	Disminución a 28-32 mm Hg
Gradiente A-a O ₂	Sin cambio
Bicarbonato sérico	Reducción a 18-21 mEq/L
Consumo de oxígeno	Aumento del 20-30%

ser minimizadas con una adecuada anestesia regional. Inmediatamente después del parto se produce un aumento de la precarga, debido a la autotransfusión desde el útero contraído y a la liberación de la compresión aortocava, resultando en un aumento del volumen minuto cardíaco equivalente al nivel obtenido durante el trabajo de parto. El volumen minuto cardíaco permanece en sus valores elevados por dos días luego del parto, y a partir de allí declina gradualmente a los valores preembarazo durante un período de dos semanas. Las dimensiones de fin de diástole del ventrículo izquierdo y de la aurícula izquierda gradualmente retornan a lo normal en un período de dos semanas, mientras que el grosor de la pared ventricular se normaliza en un lapso de 24 semanas.

Determinantes de la oxigenación fetal

El manejo de la madre críticamente enferma con insuficiencia respiratoria requiere de un conocimiento de los mecanismos normales de control de la oxigenación fetal. El aporte de oxígeno a la placenta y al feto es dependiente del contenido de oxígeno arterial de la madre, de la concentración de hemoglobina y del flujo sanguíneo uterino. Una serie de factores influyen en el flujo sanguíneo a la unidad útero-placentaria. En la medida en que la vasculatura uterina está normalmente dilatada al máximo, una disminución del volumen minuto cardíaco materno puede afectar adversamente la oxigenación fetal. La hipotensión materna así como las catecolaminas endógenas o exógenas pueden producir vasoconstricción de la arteria uterina. El flujo sanguíneo uterino también está afectado por la alcalosis materna, la cual produce una disminución de la perfusión uteroplacentaria, así como una disminución de la transferencia de oxígeno, por una desviación a la izquierda de la curva de disociación de la HbO₂ en la madre. La perfusión uterina disminuye significativamente durante las contracciones uterinas, en forma proporcional a la magnitud de la contracción. La administración de oxígeno a la madre mejora una serie de índices de vitalidad fetal.

La circulación en la placenta es tal que la sangre materna y fetal discurren en la misma dirección mientras se produce la equilibración de la tensión de oxígeno y se produce la transferencia de éste. En realidad, la equilibración no se logra y la sangre venosa umbilical retorna al feto con una menor tensión de oxígeno que la sangre venosa uterina (30-37 ml Hg.). El feto tiene varios mecanismos protectivos para asegurar su capacidad de extracción de oxígeno. El feto tiene una elevada concentración de hemoglobina (15-16 g/dL). La hemoglobina fetal está saturada en un 80-90% con una PO₂ de 35 mm Hg, a diferencia de la hemoglobina del adulto que sólo lo está en el 30% a esta PO₂. Esta diferencia es consecuencia de la desviación a la izquierda de la curva de disociación de la hemoglobina fetal. El feto tiene el ductus arterioso, que provee al mismo con dos ventrículos para suplir la circulación. Aun cuando la PO₂ en la vena umbilical del feto es relativamente baja (35 mm Hg), el contenido de oxígeno fetal es relativamente alto debido a la alta concentración y saturación de la hemoglobina. El aumento de la fracción de oxígeno inspirado en la madre no afecta significativamente la PO₂ fetal.

En el manejo de cualquier paciente embarazada críticamente enferma deben ser consideradas una serie de alternativas terapéuticas destinadas a mejorar la oxigenación fetal. Dependiendo de la edad gestacional, la in-

tervención más apropiada es la provocación del parto. Si esta opción no es posible, se debe maximizar la disponibilidad de oxígeno uteroplacentaria. Esto puede ser logrado aumentando la capacidad de transporte de oxígeno mediante transfusión de sangre, mejorando el volumen minuto cardíaco materno u optimizando la oxigenación materna. Una elevación de la concentración de oxígeno en la mezcla inspirada por la madre puede producir solamente un aumento pequeño (2-10 mmHg) en la PO₂ fetal. Sin embargo, este pequeño cambio puede resultar en un gran cambio en la saturación de oxígeno fetal, ya que el feto opera en la porción ascendente de la curva de disociación de la HbO₂. Además de aportar oxígeno, la simple maniobra de colocar a la paciente en la posición lateral izquierda, para aumentar el volumen minuto cardíaco, puede ser de gran utilidad.

CAUSAS DE INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA

Las enfermedades pulmonares en el embarazo pueden ser la consecuencia de complicaciones del embarazo, de condiciones que se asocian o se agravan con el embarazo, o de otras enfermedades independientes del mismo (Tabla 132/2). El especialista en terapia intensiva no está familiarizado con la mayoría de las enfermedades específicas del embarazo, las que serán discutidas con cierto detalle en este capítulo. Las otras condiciones se describirán haciendo referencia específicamente a las diferencias de presentación o de manejo propios de la mujer embarazada.

ENFERMEDADES ESPECÍFICAS DEL EMBARAZO

Embolia de líquido amniótico

Concepto. El embolismo de líquido amniótico es un grave síndrome caracterizado por la presencia de fluido amniótico, conteniendo restos tales como mucina y células de descamación epitelial dentro de las arterias pulmonares de la madre. El embolismo de líquido amniótico es una complicación obstétrica catastrófica con una incidencia habitual de 1/8.000 a 1/80.000 nacidos vivos, y con una

Tabla 132/2. Causas de enfermedad pulmonar aguda en el embarazo

Específicas del embarazo	Preeclampsia Edema agudo de pulmón por tocolíticos Miocardiopatías periparto Embolismo de líquido amniótico Corioamnionitis Embolismo trofoblástico Síndrome de hiperestimulación ovárica
Riesgo aumentado en el embarazo	Tromboembolismo pulmonar Asma agudo grave Aspiración de jugo gástrico Pielonefritis Sepsis Embolismo aéreo Neumonía Hemorragia masiva/transfusión
Inespecíficas	Trauma Drogas, tóxicos Pancreatitis

mortalidad materna reportada variable entre el 10 y el 86%. Esta amplia variación en la mortalidad es indicativa del hecho de que, a pesar de tratarse de una enfermedad bien documentada, la misma es poco reconocida e inadecuadamente entendida. En la actualidad se admite que la mortalidad es de aproximadamente el 26%. La embolia de líquido amniótico es responsable del 10% de las muertes maternas en los países desarrollados. Se debe tener presente que la mayoría de las muertes maternas ocurren en los países en desarrollo, y la incidencia del embolismo de líquido amniótico es relativamente insignificante en este contexto.

Factores predisponentes. El embolismo de líquido amniótico se asocia habitualmente con el trabajo de parto y el parto, pero también puede ocurrir en relación con otras manipulaciones uterinas, trauma uterino o en el período posparto inmediato. El mecanismo permanece incierto, pero parece involucrar el pasaje de fluido amniótico a la circulación a través de las venas endocervicales o de lesiones uterinas. El contenido de partículas celulares o de factores humorales en el fluido amniótico puede ser responsable de los efectos hemodinámicos agudos.

Morgan comprobó que el embolismo de líquido amniótico se produce en general en mujeres mayores de 30 años de edad, por lo general multíparas. Las complicaciones obstétricas durante el parto pueden asociarse con un riesgo aumentado de embolismo amniótico. Taylor comprobó que en el 45% de sus casos, existían evidencias de desprendimiento prematuro de placenta. La muerte fetal intraútero es común, ocurriendo en el 40% de los casos. En la mayoría de los casos, los signos de muerte fetal preceden a la evidencia clínica de embolismo de líquido amniótico. Otro factor de riesgo identificado fue la presencia de meconio en el fluido amniótico, lo cual se constata en el 35% de los casos.

Si bien los hallazgos precedentes se han destacado en series pequeñas, Clark y col., en un análisis de un registro nacional en EE.UU. que evaluó 46 casos de embolia de líquido amniótico, no pudieron detectar factores predisponentes maternos. En efecto, la edad, raza, paridad, historia obstétrica, ganancia de peso y presión arterial fueron similares a las esperadas en la población obstétrica general.

Fisiopatología. El volumen de líquido amniótico aumenta de 50 ml a las 12 semanas de gestación a cerca de un litro al término de la misma. En la medida en que las membranas fetales permanezcan intactas, el fluido amniótico no puede entrar a la circulación materna. En adición a la ruptura de las membranas, para que se produzca una embolia de líquido amniótico tiene también que producirse una disrupción de las venas uterinas, y un gradiente de presión que favorezca la entrada del fluido desde el útero a la circulación materna. Existen dos sitios posibles de entrada en el torrente circulatorio materno: las venas uterinas en el sitio de separación placentaria, y los pequeños desgarros en la parte inferior del útero y en el cuello uterino. Estos desgarros son comunes y parecen ser la puerta de entrada más probable.

Se admite que la fisiopatología de este síndrome es humoral. El cuadro clínico de colapso cardiovascular, insuficiencia cardíaca izquierda y coagulación intravascular diseminada se asemeja a la sepsis y a la anafilaxia, lo que ha llevado a proponer el término *síndrome anafilactoide del embarazo* para su definición. Se postula que la exposición a productos fetales incita una respuesta in-

munológica en la madre que desencadena una cascada de mecanismos que culminan en shock profundo. El fluido amniótico contiene una multitud de mediadores que pueden contribuir directamente a los cambios hemodinámicos observados en esta patología. Se sospecha que el síndrome podría tener una base inmunológica debido a que ocurre más frecuentemente en fetos masculinos y hasta el 41% de las pacientes presentan antecedentes de alergias a drogas. Los datos hemodinámicos corroboran la premisa de una causa humoral más que embólica.

La hipoxia inicial probablemente sea debida a una severa alteración de la relación ventilación/perfusión, que parece desarrollarse desde el inicio del evento embólico. Otra explicación de esta hipoxia precoz puede ser un edema pulmonar cardiogénico, que se desarrolla como consecuencia de una disfunción ventricular izquierda (ver más adelante). El broncoespasmo es una causa menos probable de insuficiencia respiratoria e hipoxia, ya que sólo se reconoce en el 15% de los pacientes. Una fase tardía de hipoxia se observa en pacientes con embolismo de líquido amniótico. Aunque la falla ventricular izquierda puede contribuir a esta hipoxia tardía, hasta el 79% de las pacientes que sobreviven a las primeras horas desarrollan un edema agudo de pulmón no cardiogénico coincidente con la mejoría de la función ventricular izquierda. La existencia de un síndrome de pérdida capilar se evidencia por la presencia de un líquido exudativo que contiene una elevada concentración de proteínas y detritus de líquido amniótico. Aunque este edema no cardiogénico es severo y parecer resultar de un daño de la membrana alvéolo capilar, el mismo tiende a resolverse más rápidamente que el que se evidencia en el síndrome de dificultad respiratoria aguda convencional. La hipoxia, tanto en la fase inicial como tardía del embolismo de líquido amniótico se ha implicado en el desarrollo del daño neurológico y de la eventual muerte cerebral observada en muchas pacientes. La causa de estos cambios neurológicos es una encefalopatía anóxica y pueden ser particularmente severos cuando la hipoxia es prolongada y se asocia con crisis convulsivas.

La hipotensión es otra manifestación precoz de la embolia de líquido amniótico, y está presente en forma uniforme en las pacientes con enfermedad grave. La etiología del shock más comúnmente descrita es la falla ventricular izquierda con shock cardiogénico. Inmediatamente después de una fase transitoria de aumento de la presión arterial sistémica y pulmonar, la presión arterial disminuye bruscamente y se manifiesta el shock. La etiología del shock en esta fase inicial puede ser multifactorial. La presencia de disfunción ventricular izquierda ha sido bien documentada utilizando ecocardiografía y mediciones con catéter de arteria pulmonar, pudiendo estar presente tanto en la fase inicial como tardía del síndrome. También pueden aparecer arritmias cardíacas incluyendo bradicardia, asistolia, fibrilación ventricular y disociación electromecánica, complicando el manejo. En adición al shock cardiogénico, varios informes han demostrado la presencia de shock obstructivo con función ventricular izquierda normal y deterioro de la función ventricular derecha.

El shock durante la fase tardía del síndrome también puede responder a otras causas. Aunque pueden persistir evidencias de shock cardiogénico y obstructivo, en esta etapa es más evidente un shock con índices cardíacos elevados, sugiriendo un proceso similar shock séptico, proba-

blemente atribuible a una respuesta inflamatoria sistémica. La hipovolemia y la hemorragia pueden desarrollarse en pacientes con coagulopatía de consumo.

En el 83% de las pacientes con embolismo de líquido amniótico se evidencian signos de coagulación intravascular diseminada (CID). Las manifestaciones incluyen hemorragia severa o sangrados difusos. El comienzo de la CID es variable, y puede observarse en la fase inicial o tardía del síndrome. La coagulopatía puede presentarse en forma conjunta con los síntomas cardiopulmonares, luego de ellos o sin ellos, constituyendo la principal manifestación clínica.

Anatomía patológica. En la autopsia, los hallazgos no son específicos y se corresponden con el cuadro clínico, pudiendo evidenciarse edema pulmonar, dilatación de las cavidades cardiacas derechas y cambios consistentes con coagulación intravascular diseminada. La clave del diagnóstico reside en la identificación microscópica de restos de líquido amniótico (células escamosas fetales, pelos fetales, mucus) dentro de la microvasculatura pulmonar de la madre. Estos hallazgos pueden ser mínimos. Se han descrito varias técnicas para la identificación de los émbolos de líquido amniótico, incluyendo la polarización y varias tinciones especiales (ácido-periódica de Schiff, *alcian blue*, mucicarmín, tricrómica de Masson). También pueden aparecer evidencias de coagulación intravascular diseminada en distintos órganos.

Cuadro clínico. La presentación clínica es variable, pero habitualmente se caracteriza por el comienzo agudo de disnea severa, hipoxemia y colapso cardiovascular, en ocasiones acompañados por alteraciones del estado mental por una encefalopatía hipóxica o convulsiones. La actividad convulsiva puede estar presente hasta en el 50% de las pacientes y puede ocurrir antes, durante o inmediatamente después del desarrollo de la encefalopatía. Presentaciones menos comunes son con hemorragia debida a coagulación intravascular diseminada o con dolor pelviano intenso. El deterioro súbito de la frecuencia cardíaca fetal asociado con una mala evolución del feto, a pesar de un rápido tratamiento, debe plantear la posibilidad de una embolia de líquido amniótico. Una proporción significativa, entre el 25 y el 50% de las pacientes pueden morir dentro de la primera hora, y las sobrevivientes a este período inicial están expuestas a desarrollar complicaciones de la CID y del SDRA.

Clark y col. publicaron la experiencia de un registro nacional en EE.UU. sobre 46 pacientes con embolismo de líquido amniótico. Todas las pacientes presentaron hipotensión y distress fetal; 93%, edema agudo de pulmón o SDRA; 80%, un paro cardíaco, y 83%, cianosis y coagulopatías. La disnea se hizo evidente en el 49%, convulsiones en 48%, apnea en 23%, broncoespasmo en 15% e hipertensión transitoria en 11%. La mayoría de los episodios se produjeron dentro de las dos horas del inicio del trabajo de parto. Sólo el 15% de las sobrevivientes no presentó daño neurológico residual.

Observaciones recientes han indicado que existe una forma menos severa de presentación del embolismo de líquido amniótico con una incidencia variable de síntomas mayores y un curso clínico más favorable que en el caso en que existe el síndrome completo. Estas observaciones pueden expandir el criterio clínico del síndrome y en el futuro pueden resultar en una menor incidencia global de mortalidad.

El diagnóstico de embolismo de líquido amniótico

habitualmente se basa en el cuadro clínico típico. Se ha utilizado el examen citológico de especímenes de sangre obtenidos a partir de un catéter de arteria pulmonar para el diagnóstico. Las células escamosas fetales en el aspirado apoyan el diagnóstico, pero no constituyen un hallazgo específico. Una serie de técnicas diagnósticas menos invasivas y muy novedosas, como el uso de anticuerpos monoclonales a la mucina fetal o la medida de la zinc-coproporfirina sérica en la madre, podrían ser más específicas. La sugerencia que el embolismo de líquido amniótico está relacionado con un proceso anafilactoideo ha llevado a determinar los niveles de tripsina sérica, ya que se ha comprobado que esta enzima se encuentra aumentada en cualquier reacción anafilactoidea.

El diagnóstico diferencial del embolismo de líquido amniótico debe incluir el shock séptico, tromboembolismo pulmonar, embolia gaseosa, anafilaxia, atonía uterina, eclampsia, *abruptio placentae*, neumotórax a tensión o evento isquémico miocárdico.

Respuesta hemodinámica. Datos en animales y evaluaciones hemodinámicas en mujeres sugieren que existe una fisiología bifásica en el desarrollo del embolismo de líquido amniótico. Los datos hemodinámicos demuestran una fase precoz con un cor pulmonale agudo, hipertensión pulmonar e hipotensión sistémica. Muy probablemente la falla ventricular derecha resulta de la embolización de fluido amniótico y de restos fetales (células escamosas, mucina) con oclusión y vasoespasmo del lecho vascular pulmonar materno. Estos cambios hemodinámicos se resuelven rápidamente en 15 a 30 minutos en el modelo animal, por lo que habitualmente no son demostrables en las mujeres con embolismo de líquido amniótico. Los cambios clínicos característicos en la mujer son los del fallo ventricular izquierdo agudo con edema pulmonar y shock cardiogénico con severa inestabilidad hemodinámica. Estos cambios clínicos son consistentes con los datos hemodinámicos obtenidos con el catéter de arteria pulmonar y por ecocardiografía. Los mismos demuestran un aumento de la presión de lleno ventricular izquierda con un aumento de la presión de oclusión pulmonar y disminución de la contractilidad miocárdica evidenciada por una caída del volumen minuto cardíaco. Estos datos hemodinámicos soportan una etiología humoral más que tromboembólica del evento. Los valores hemodinámicos obtenidos pueden estar modificados por las medidas terapéuticas que incluyen el reemplazo de volumen y el empleo de drogas inotrópicas y vasopresoras. Los hallazgos clínicos de falla ventricular izquierda, inestabilidad hemodinámica y coagulopatía representan la segunda fase fisiopatológica del síndrome. Estos hallazgos pueden estar influenciados por la hipoxia profunda de la primera etapa, que puede producir un fallo orgánico múltiple.

Evolución. En la serie de Clark y col., 40 sobre 46 pacientes, o sea el 87%, presentaron paro cardíaco, y 4 más arritmias graves sin llegar al paro. La mortalidad afectó a 28 pacientes, o sea el 61%. Sin embargo, sólo el 7% de las 46 pacientes sobrevivieron sin secuela neurológica. En la serie, 28 pacientes tuvieron el síndrome con el feto vivo en el útero. De éstos, sobrevivieron 22 (79%), pero sólo 11 (50%) fueron neurológicamente normales. La sobrevivencia fetal total sin daño neurológico fue del 39%.

La muerte materna se produce por uno de tres mecanismos: 1) paro cardíaco súbito, 2) hemorragia debida a una coagulopatía, o 3) sobrevivencia inicial con muerte ulterior debida a Síndrome de dificultad respiratoria aguda y

fallo orgánico múltiple.

Estudios poblacionales más recientes sugieren una mortalidad de menos del 30%, y datos de un registro del Reino Unido para los casos reportados en los años 1997-2000 indican una mortalidad del 16%. El cambio en la mortalidad probablemente sea el resultado de un mejor cuidado en terapia intensiva y del reconocimiento del hecho que pueden existir casos leves.

Si la paciente sobrevive, pueden ser afectados múltiples órganos, y el médico debe estar preparado para manejar las complicaciones de modo de reducir la significativa morbilidad asociada con el síndrome (Tabla 132/3).

En las pacientes que sobreviven al episodio de embolismo de líquido amniótico, las secuelas a largo tiempo son raras, excepto que se haya producido una lesión neurológica durante el período de reanimación. No se ha descrito la recurrencia del síndrome en sucesivos embarazos.

Tratamiento. El tratamiento del embolismo de líquido amniótico involucra el empleo de una serie de medidas rutinarias de resucitación y soporte, que necesariamente deben ser aplicadas en forma vigorosa y rápida. Las mismas se basan en intentar: 1) mantener la oxigenación materna; 2) optimizar el estado hemodinámico; y 3) corregir la coagulopatía con sangre y otros componentes hemáticos. Cuando sea posible, es conveniente contar con un catéter de arteria pulmonar para guiar la terapéutica. Para mejorar la evolución del recién nacido, se recomienda monitoreo fetal continuo. La oxigenación materna se debe mantener por encima de 60 mm Hg con oxígeno por máscara o eventual intubación endotraqueal y asistencia respiratoria mecánica. El tratamiento del colapso hemodinámico debe ser realizado con infusión rápida de volumen y aporte de inotrópicos. En menos de cuatro horas, la mitad de las pacientes que sobreviven la fase inicial desarrollan una coagulación intravascular diseminada, con hemorragia masiva, que requiere aporte de grandes cantidades de sangre, plasma y crioprecipitados.

Como tratamiento inespecífico se ha sugerido el empleo de corticoides (metilprednisolona 500 mg cada 6 horas IV), y el reemplazo de factores de coagulación en las pacientes con coagulopatía.

Una de las mayores dificultades con el embolismo de líquido amniótico es la velocidad con la que se desarrolla. Se requiere una rápida resucitación, debiendo enfatizarse la importancia del parto y alumbramiento como parte de este proceso. En caso de producirse un paro cardíaco en la madre, se debe proceder a una cesárea inmediata, admitiéndose que la misma debe ser dispuesta dentro de los cinco minutos del inicio del paro.

En años recientes se han descrito nuevas estrategias para el tratamiento del embolismo de líquido amniótico, todas ellas referidas en general a casos individuales, in-

cluyendo el empleo de balón de contrapulsación aórtica, la oxigenación extracorpórea, el empleo de bypass cardiopulmonar, la plasmaféresis, el empleo de óxido nítrico y prostaciclina inhalada y la embolización de las arterias uterinas.

Edema pulmonar inducido por ticolíticos

Los agonistas β adrenérgicos, en particular la ritodrina y la terbutalina, se utilizan para inhibir las contracciones uterinas en situaciones tales como el trabajo de parto de pretérmino y para la versión cefálica externa. La terapéutica con β agonistas puede complicarse con hiperglucemia, hipokalemia, retención de sodio y de agua y taquiarritmias. Una complicación única en la mujer embarazada es la asociación de esta terapéutica con el desarrollo de edema pulmonar.

La frecuencia de edema pulmonar inducido por ticolíticos varía, en las series publicadas, entre el 0,3% y el 9%. Sciscione informó que el uso de terapéutica ticolítica fue responsable del 25% de todos los casos de edema pulmonar en su serie de pacientes embarazadas. El mecanismo de producción no es claro, pero se han propuesto varias hipótesis. Podrían estar implicados fenómenos cardíacos inducidos por las drogas, tales como el aumento de la frecuencia cardíaca y del volumen de eyección. La exposición prolongada a catecolaminas también puede provocar disfunción miocárdica, pero los datos disponibles no apoyan un daño cardíaco directo. El aumento de la permeabilidad capilar, inducido ya sea por los agentes β miméticos o por una infección oculta, puede jugar un rol. Muchas pacientes con edema pulmonar por ticolíticos han recibido grandes volúmenes de fluidos intravenosos, en general en respuesta a la taquicardia e hipotensión inducidos por la β estimulación. Los glucocorticoides son generalmente administrados en el parto prematuro para aumentar la maduración pulmonar del feto, y pueden retener fluidos debido a sus efectos mineralocorticoides. Es probable que una combinación de los factores antes mencionados, asociada con la reducida presión coloidosmótica existente durante el embarazo, sea responsable del edema pulmonar.

Los síntomas mayores del edema pulmonar inducido por ticolíticos son disnea, dolor torácico y tos con expectoración. Los mismos aparecen habitualmente antes del parto y rara vez ocurren pasadas las 12 horas del alumbramiento. El examen físico revela taquipnea y taquicardia, y en la auscultación se presentan rales bibasales sin evidencias clínicas de insuficiencia cardíaca. La hipoxemia y la reducción del hematocrito como resultado de la vigorosa hidratación son característicos. La radiografía de tórax demuestra un infiltrado bilateral intersticial difuso, siendo infrecuente el derrame pleural. El examen ecocardiográfico del corazón habitualmente se encuentra dentro de los límites normales.

El tratamiento es de soporte, debiendo administrarse oxígeno y diuréticos. La ventilación mecánica rara vez es requerida. Si el edema pulmonar no se resuelve dentro de las 12 a 24 horas, se deben buscar causas alternativas del síndrome respiratorio. El reconocimiento precoz y el manejo adecuado de esta condición evitan la necesidad de realizar un monitoreo hemodinámico invasivo y ventilación mecánica en la mayoría de las pacientes. Los datos actuales sugieren que la tocolisis no mejora significativamente la evolución neonatal en el parto de pretérmino, y el uso y complicaciones de estos agentes se

Tabla 132/3. Secuelas del embolismo de líquido amniótico.

Fallo cardíaco con deterioro ventricular izquierdo, edema pulmonar cardiogénico, arritmias, o isquemia e infarto de miocardio
Fallo respiratorio con edema pulmonar no cardiogénico y broncoespasmo refractario
Compromiso neurológico con convulsiones y alteraciones mentales
Insuficiencia renal aguda oligúrica o no oligúrica
Compromiso hematológico con coagulación intravascular diseminada, hemorragia o trombosis

están haciendo menos comunes.

Preeclampsia y edema pulmonar

La preeclampsia es una condición que ocurre predominantemente en el tercer trimestre del embarazo, caracterizada por hipertensión, edema y proteinuria. El edema pulmonar es una complicación que se produce en alrededor del 2,9% de las pacientes con preeclampsia severa. Sciscione y col. notaron que el 18% de los casos de edema pulmonar en pacientes embarazadas eran secundarios a preeclampsia. El 30% de los casos se desarrollan en el periodo anteparto, y el 70% en el periodo posparto.

La paciente preecláptica habitualmente se encuentra depletada de volumen, pero el edema de pulmón ocurre por lo general en el posparto debido a la autotransfusión de sangre desde el útero a la circulación, o se asocia con un agresivo reemplazo de fluidos durante el parto. Los niveles séricos de albúmina están reducidos en la preeclampsia, predisponiendo al desarrollo de edema pulmonar. La poscarga ventricular izquierda elevada, así como la disfunción miocárdica sistólica o diastólica, pueden jugar un rol. El aumento de la permeabilidad capilar se ha implicado en la patogénesis, y esto puede estar agravado por condiciones concomitantes tales como la sepsis, *abruptio placentae*, o hemorragia masiva. Se describe un aumento en la incidencia de edema pulmonar en pacientes preeclápticas con complicaciones médicas, quirúrgicas u obstétricas. Benedetti observó que el desarrollo de edema pulmonar en pacientes con preeclampsia parece ser multifactorial de acuerdo con el monitoreo hemodinámico. En 10 pacientes que fueron evaluadas con un catéter de arteria pulmonar, dos presentaron edema de pulmón cardiogénico, tres presentaron un síndrome de pérdida capilar, y cinco tenían una reducción del gradiente presión coloidosmótica/presión capilar, como causal o contribuyente al desarrollo del edema pulmonar.

Las pacientes con preeclampsia que desarrollan edema pulmonar se presentan con taquipnea, taquicardia e hipoxemia. La radiografía de tórax revela infiltrados pulmonares. El manejo del edema pulmonar que complica a la preeclampsia no difiere de otros similares, incluyendo la restricción de fluidos, la administración de oxígeno suplementario y de diuréticos. Puede ser necesario el empleo de ventilación mecánica. El monitoreo invasivo puede ser útil si se plantea la necesidad del empleo de drogas inotrópicas o vasodilatadoras. Se debe tener la precaución de no reducir la presión de lleno al punto de que el volumen minuto cardíaco se reduzca, ya que esto comprometerá la perfusión placentaria.

El estado de preeclampsia sólo se resuelve con el parto. Otras medidas de soporte para esta condición incluyen el control de la presión arterial y la prevención de la eclampsia (convulsiones). Los agentes parenterales para el control de la presión arterial incluyen la hidralazina, labetalol y nitroprusiato. Estas últimas drogas deben ser evitadas hasta que el feto haya sido sacado del antro materno. El sulfato de magnesio se ha demostrado más efectivo que la fenitoína o el diazepam para el tratamiento de las convulsiones en el contexto de la eclampsia.

Un grupo de pacientes embarazadas crónicamente hipertensas y obesas puede desarrollar edema pulmonar asociado con la preeclampsia. Los datos hemodinámicos y ecocardiográficos sugieren que en estos casos la disfunción diastólica ventricular izquierda es la responsable

de la elevación de la presión de enclavamiento pulmonar. Esto está relacionado con la hipertrofia ventricular izquierda debida a la combinación de un largo período de hipertensión arterial y obesidad, precipitándose el edema pulmonar por la sobrecarga de volumen del embarazo y el estrés hemodinámico de la preeclampsia. El manejo requiere una diuresis adecuada, asegurando que las presiones de llenado no disminuyan excesivamente y comprometan el volumen minuto cardíaco y la perfusión placentaria.

La mortalidad materna en pacientes con preeclampsia y edema pulmonar puede alcanzar al 11%. La mortalidad perinatal, que está relacionada con la edad gestacional, varía entre el 9 y el 23%.

Cardiomiopatía periparto

La cardiomiopatía periparto (CMPP) es una rara cardiomiopatía dilatada de causa desconocida que ocurre durante el periodo periparto. Este periodo se extiende entre el último mes de embarazo y hasta cinco meses después del parto. A pesar de la rara ocurrencia de la CMPP, constituye la quinta causa de muerte materna en los países desarrollados. La CMPP es fatal en el 20 al 50% de los casos, y las sobrevivientes pueden presentar desde fatiga al ejercicio causada por disfunción ventricular izquierda hasta el requerimiento de trasplante cardíaco.

La definición corriente de la CMPP incluye la evidencia ecocardiográfica de cardiomiopatía idiopática y tres criterios clínicos: 1) aparición durante el periodo de seis meses que incluye el último mes de embarazo y los primeros cinco meses después del parto; 2) ocurrencia como diagnóstico nuevo, excluyendo las pacientes que presentan fallo cardíaco preexistente que se agrava durante el embarazo; y 3) debido a que la CMPP es un problema idiopático, se deben excluir otras causas identificables de cardiomiopatía. Los criterios ecocardiográficos son los mismos utilizados para describir la cardiomiopatía idiopática dilatada: disminución de la fracción de eyección (<45%) o fracción de acortamiento de menos del 30%, y una dimensión de fin de diástole ventricular izquierda de más de 2,7 cm./m². Si la evaluación identifica una enfermedad cardíaca preexistente u otra patología de base, la CMPP debe ser descartada.

La incidencia de la insuficiencia cardíaca periparto varía entre 1 caso por 100 a 4.000 embarazos, y la CMPP puede ocurrir excepcionalmente, alcanzando a un caso por 15.000 partos.

La ocurrencia de CMPP es mayor en mujeres por encima de los 30 años, pero también ha sido referida en mujeres embarazadas de cualquier edad. La multiparidad y el embarazo múltiple se asocian con CMPP. La preeclampsia puede acompañar a la CMPP; sin embargo, la hipertensión de la preeclampsia puede afectar en forma independiente a la función ventricular izquierda. Existe una fuerte asociación entre la miocardiopatía periparto y la hipertensión gestacional. La incidencia de hipertensión gestacional en la miocardiopatía periparto es de aproximadamente 43%, sustancialmente mayor a la incidencia del 8 al 10% en la población general de embarazadas. La incidencia de CMPP varía con la etnia y la localización geográfica, siendo más común en la raza negra y en África.

La hipótesis predominante para explicar la patogénesis de la CMPP es que se trata de una miocarditis originada por una infección viral o por una respuesta inmune

anormal al embarazo.

Cuando se informa la incidencia en biopsias endomiocárdicas, el porcentaje de pacientes con miocarditis varía significativamente (0%-62%). La miocarditis en la población general es causada por infección, toxinas, alérgenos u otras causas. La infección viral (enterovirus, en especial coxsackie) es la causa más común, postulándose una respuesta autoinmune a las proteínas del corazón producida por el daño viral a las células cardíacas. Existen escasos datos sobre la causa de la miocarditis en pacientes con CMPP.

Durante el embarazo, células fetales cruzan la placenta y acceden a la circulación materna. Las mismas no son destruidas debido a la presencia de un estado de tolerancia inmunológica en la madre durante el embarazo o debido a la escasa inmunogenicidad de los haplotipos paternos del antígeno quimérico. El rebote inmunológico que se produce durante la fase terminal de la gestación y en el periodo postparto inmediato permite el ataque de estas células quiméricas en el miocardio. Esta reacción inmune puede ser exacerbada por la exposición previa a antígenos paternos del sistema mayor de histocompatibilidad en embarazos anteriores.

Los síntomas de la CMPP incluyen ortopnea, hemoptisis, palpitaciones y tos. La presión arterial habitualmente está aumentada, y frecuentemente se ausculta un tercer ruido cardíaco. También se pueden reconocer el aumento de la presión venosa yugular, nuevos soplos de regurgitación y rales pulmonares. Las pacientes que se presentan precozmente luego del parto generalmente presentan síntomas dramáticos y signos de insuficiencia cardíaca aguda. Los estudios adicionales incluyen electrocardiograma, radiografía de tórax y ecocardiograma. Las anomalías en el ECG incluyen taquicardia sinusal, fibrilación auricular, voltaje bajo, PR e intervalo QRS prolongados, y cambios inespecíficos en el segmento ST y la onda T. La radiografía de tórax muestra cardiomegalia y otros signos de fallo cardíaco, tales como derrame pleural, congestión venosa pulmonar y edema alveolar. La evaluación de laboratorio es más importante para excluir otras causas tratables de insuficiencia cardíaca. Ya se describieron las características ecocardiográficas que permiten la definición de la CMPP.

El clínico debe pensar en la CMPP en cualquier paciente con enfermedad inexplicable. Es común la presencia de trombos en el ventrículo izquierdo en pacientes con una fracción de eyección de menos del 35%. Con la progresión de la enfermedad, se produce dilatación de las cuatro cámaras, con la formación de trombos en la aurícula izquierda y en el corazón derecho. La embolización periférica es posible en cualquier parte del organismo, incluyendo la oclusión arterial de las extremidades inferiores, la embolización cerebral con hemiplejía, afasia u otros signos neurológicos, la oclusión arterial mesentérica con un síndrome de abdomen agudo secundario al infarto intestinal, y el infarto agudo de miocardio secundario a la embolización de las arterias coronarias. La hemoptisis puede estar presente como hallazgo de un embolismo pulmonar, para el cual estas pacientes están particularmente predisuestas. En un caso reciente (C. Lovesio y col.) la paciente presentó un edema agudo de pulmón inmediatamente después del parto, estableciéndose en forma retrospectiva el diagnóstico de miocardiopatía periparto, requiriendo tratamiento inicial con asistencia respiratoria mecánica, dobutamina y dopamina, y luego con β bloqueantes, inhibidores de la ACE y levosimendan, con

recuperación ulterior total de la función cardíaca.

La presencia de una cardiomiopatía dilatada en el periodo periparto es frecuentemente diagnosticada como CMPP. Otras causas incluyen enfermedad isquémica del corazón, enfermedad valvular, hipertensión crónica, cardiomiopatía familiar, exposición a tóxicos, desórdenes metabólicos o endocrinos, miocarditis infecciosa, manifestaciones cardíacas de patologías sistémicas, manifestación de una distrofia neuromuscular, procesos infiltrativos (hemocromatosis, amiloidosis, sarcoidosis) o cardiomiopatía mitocondrial. Muchas de estas posibilidades pueden ser descartadas por la evaluación clínica; sin embargo, puede ser necesaria la biopsia endomiocárdica para verificar que no existe otra causa conocida de una miocardiopatía.

El tratamiento inicial de la CMPP es similar al tratamiento de otras formas de insuficiencia cardíaca. Para reducir la precarga, se debe restringir la ingesta de sodio, y se pueden administrar diuréticos. La poscarga ventricular se puede reducir con vasodilatadores. Puede ser útil el soporte inotrópico con digoxina. El manejo de la cardiomiopatía después del parto incluye inhibidores de la ACE, β bloqueantes y amlodipina. Aunque ninguno de estos agentes ha sido estudiado específicamente en pacientes con CMPP, si se extrapolan los datos obtenidos de otros casos de insuficiencia cardíaca y cardiomiopatía dilatada, los inhibidores de la ACE constituyen la medicación preferida para reducir la precarga, recordando que no pueden ser utilizados durante el embarazo; los β bloqueantes suelen mejorar la evolución en la cardiomiopatía dilatada, y la amlodipina es probable que reduzca la mortalidad. No existen datos sobre el uso de nesiritide en pacientes con CMPP, aunque podría ser útil como en otros pacientes con insuficiencia cardíaca severa. Los pacientes con CMPP presentan una elevada incidencia de tromboembolismo, por lo que se recomienda la anticoagulación profiláctica en estas circunstancias, en particular en pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda menor del 20%.

En pacientes que se asisten en terapia intensiva es habitual que se requieran medicaciones intravenosas. La terapéutica con nitroglicerina, nitroprusiato, o agentes inotrópicos deberá ser dirigida por monitoreo hemodinámico invasivo. Cuando se tratan pacientes antes del parto, se deben conocer los riesgos que estas medicaciones presentan para el feto.

En pacientes que no responden al tratamiento convencional luego de dos semanas, se ha propuesto el empleo de tratamiento inmunosupresor. Esta terapéutica se intenta para suprimir la respuesta a complejos inmunes y habitualmente está justificada por el hallazgo de una miocarditis linfocitaria en pacientes con CMPP. Los estudios de inmunosupresión en pacientes con CMPP han involucrado un pequeño número de pacientes, y las drogas utilizadas han sido los corticosteroides, inmunoglobulina intravenosa y pentoxifilina.

En ocasiones las pacientes con CMPP no responden a ninguna terapéutica y requieren un soporte cardiovascular mecánico con balón de contrapulsación aórtico o dispositivos de asistencia ventricular. Los dispositivos mecánicos actúan como puente para el trasplante cardíaco en pacientes que son candidatas adecuadas. El trasplante es una terapéutica importante para el pequeño número de pacientes en las que fracasa la terapéutica estándar. Los casos publicados informan trasplantes con éxito en estas

pacientes, e incluso embarazos exitosos luego del trasplante cardíaco.

La historia natural y el pronóstico de la CMPP parece ser diferente de otras formas de cardiomiopatía dilatada, con una disminución observada en la cardiomegalia y mejoría funcional en hasta el 50% de las pacientes. La mortalidad informada varía entre el 15 y el 50%, aunque en las series más recientes la mortalidad se ha reducido al 9%. Amos y col., en una serie de 55 pacientes con un seguimiento de 43 meses, comprobaron que en comparación con la fracción de eyección inicial, el 62% de las pacientes mejoraron, 25% no cambiaron, y 4% mostraron una declinación; ninguna paciente murió, y el 10% requirió trasplante. Las causas de muerte incluyen insuficiencia cardíaca no controlable, arritmias y eventos tromboembólicos. La progresión de la insuficiencia cardíaca en general ocurre en forma rápida y lleva a la muerte en meses. Cuando se produce la recuperación de la función ventricular, la misma habitualmente se produce dentro del año. Las opiniones difieren sobre la correlación existente entre la sobrevida y la severidad de la disfunción ventricular izquierda en el momento del diagnóstico de la CMPP. No existe consenso sobre las recomendaciones relativas a embarazos subsecuentes en pacientes que han sobrevivido a un episodio de CMPP, aunque se desaconseja el embarazo en aquellas pacientes que no recuperan una capacidad funcional total.

Embolismo trofoblástico

Esta es una complicación infrecuente pero que compromete la vida, asociada a la mola hidatiforme. El embolismo ocurre más frecuentemente en el momento de la manipulación uterina o de la evacuación de la mola, pero puede producirse en forma espontánea. El cuadro clínico se caracteriza por edema pulmonar, preeclampsia, anemia y coagulopatía. En muchas pacientes con enfermedad trofoblástica estos síntomas pueden estar relacionados con otras condiciones tales como edema pulmonar, preeclampsia o sepsis. El cuadro clínico es corto, con mejoría gradual luego de 48 horas y resolución completa a las 72 horas. El tratamiento es de soporte con administración de oxígeno y asistencia respiratoria mecánica si fuera necesario.

Síndrome de hiperestimulación ovárico

El síndrome de hiperestimulación ovárico (OHSS) es una complicación iatrogénica que se asocia con las modernas técnicas de fertilización *in vitro*. El síndrome se asocia en forma característica con el aporte de gonadotropinas exógenas, pero también ha sido descrito, aunque rara vez, durante la administración de clomifeno para inducir la ovulación o en forma espontánea durante el embarazo. Las formas severas del síndrome deben ser asistidas en terapia intensiva.

Las técnicas de fertilización *in vitro* incluyen el uso de agonistas y antagonistas de la gonadotropin-releasing-hormone (GnRH), y drogas gonadotróficas que estimulan a los ovarios y a la gonadotropina coriónica humana (hCG) para iniciar la ovulación y mantener la fase lútea. Estos cambios están destinados a aumentar el número de ovocitos recogidos, de embriones obtenidos y de embarazos logrados. La estimulación ovárica en estas circunstancias puede resultar en una excesiva respuesta, que conduce al OHSS. El síndrome se asocia con la presencia de hCG, producto de la administración exógena o de la

presencia de embarazo. Consiste en un agrandamiento ovárico acompañado por la sobreproducción de hormonas y otra serie de sustancias vasoactivas por el ovario, que en forma conjunta pueden producir un estado de aumento de la permeabilidad capilar con el consiguiente secuestro agudo de líquido en un tercer espacio para formar ascitis, hidrotórax y anasarca.

La hCG induce la liberación de un mediador que tiene efectos potentes sobre el sistema vascular, y que puede ser responsable de las consecuencias clínicas del OHSS, pudiendo desempeñar un rol crucial en el desarrollo de este síndrome. Varios factores adicionales están involucrados en la progresión del OHSS, incluyendo el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), estradiol, renina-angiotensina ovárica, interleuquina 6, prostaglandinas, insulina, factor Von Willebrand y otras citoquinas. El VEGF es probablemente la principal citoquina involucrada en la patogénesis del OHSS. Es el principal agente angiogénico que conduce al incremento de la permeabilidad de la membrana capilar, siendo responsable de la gran pérdida de fluidos característica del OHSS.

La prevalencia de OHSS moderado o severo oscila entre 1 y 10% en los programas de fertilización *in vitro*. Existen variaciones en la incidencia informada entre diferentes grupos. Esta discrepancia puede ser explicada por el uso de diferentes clasificaciones del OHSS y de diferentes protocolos de estimulación en las poblaciones estudiadas. Aunque la incidencia de formas severas de OHSS es baja, su incidencia está aumentando progresivamente.

Los factores de riesgo que se han asociado con el OHSS son la edad menor de 35 años, la presencia de hábito asténico, los niveles elevados de estradiol sérico, la presencia de ovarios poliquísticos, la presencia de múltiples folículos, la gestación, la suplementación con hCG o los protocolos que utilizan GnRH.

En 1967, Rabau y col. clasificaron al OHSS en tres categorías clínicas (leve, moderada, severa) y en seis grados, basados en la severidad de los síntomas, signos y hallazgos de laboratorio. En 1992, Navot y col. propusieron una nueva categoría: OHSS crítico o que compromete la vida. Los criterios para este estadio son ovarios agrandados en forma variable, presencia de SDRA, ascitis a tensión, hidrotórax, derrame pericárdico, oliguria, nivel de creatinina de 1,6 mg/dl o más, hemoconcentración severa (hematocrito >55%), leucocitosis marcada (≥ 25.000 cel/ml) y presencia de fenómenos tromboembólicos.

El mecanismo patológico básico responsable de los hallazgos clínicos del OHSS parece ser una extravasación de fluido intravascular hacia el espacio extravascular como consecuencia de un aumento de la permeabilidad capilar. La acumulación masiva de exudado extravascular se puede manifestar clínicamente por ascitis, derrame pleural o pericárdico, desbalance electrolítico, oliguria, hemoconcentración o hipovolemia con o sin shock hipovolémico. El comienzo de vómitos o diarrea dentro de las 48 horas de la administración de hCG, disnea u oliguria indicando la acumulación de ascitis sugieren una enfermedad potencialmente severa. Los ovarios se agrandan en forma significativa y pueden ser palpables en el abdomen. En los casos severos, se evidencia compromiso respiratorio o fallo multiorgánico, así como las secuelas de eventos tromboembólicos.

Los datos de laboratorio se caracterizan por anorma-

lidades electrolíticas, incluyendo hiperkalemia e hiponatremia dilucional. Esta reducción en el sodio sérico se asocia con un descenso de la osmolalidad. Frecuentemente se observa hemoconcentración, leucocitosis y trombocitosis. En las formas severas, se observa aumento de la creatinina sérica, pero en la mayoría de los casos de OHSS los niveles de creatinina se encuentran dentro de los límites normales. En aproximadamente el 30% de los pacientes con formas severas de OHSS se observan anomalías de los tests de función hepática, con aumento moderado de las transaminasas. La hipoalbuminemia es habitual. También se observan niveles significativamente bajos de inmunoglobulinas, específicamente IgG e IgA.

La dificultad respiratoria en los pacientes con OHSS puede ser consecuencia de la restricción pulmonar causada por la ascitis, grandes quistes ováricos, o derrame pleural o pericárdico. Las manifestaciones pulmonares de las formas severas de OHSS incluyen hidrotórax, SDRA, embolismo pulmonar, edema pulmonar y hemorragia intraalveolar. El derrame pleural se desarrolla en aproximadamente el 20% de los pacientes con OHSS severo. Habitualmente es bilateral y se asocia con ascitis.

Los eventos tromboembólicos son una complicación riesgosa de las formas severas de OHSS que pueden producirse a pesar de una terapéutica apropiada y que pueden conducir a la muerte. La incidencia de eventos tromboembólicos en esta patología es desconocida, pero se ha reportado una incidencia de aproximadamente 10% en pacientes con las formas severas de la enfermedad. La causa de la enfermedad tromboembólica asociada al OHSS no es claramente conocida, pero puede estar relacionada con la elevada concentración de estrógenos y la hemoconcentración. Se han notado casos de localización infrecuente de trombosis, como los miembros superiores y los vasos cerebrales y cardiacos.

Otra complicación observada en pacientes con OHSS es la presencia de infecciones, que en los casos severos se pueden presentar como sepsis. La incidencia de fiebre alcanza al 82,3%. El 20% de estos casos pueden ser atribuidos a infección del tracto urinario, 3,8% a neumonía, 3,3% a infección del tracto respiratorio superior, 2,0% a flebitis, 1% a celulitis, y 0,5% a abscesos glúteos en el sitio de inyección de progesterona.

El examen con ultrasonidos de pacientes con OHSS permite evidenciar ovarios grandes con numerosos quistes foliculares y ascitis (Fig. 132/1).

Las medidas preventivas del OHSS en pacientes con

parámetros de alto riesgo incluyen el retardar la administración de hCG hasta que se obtenga un nivel aceptable de estradiol, utilizar progesterona en lugar de hCG en la fase lútea, y empleo profiláctico de albúmina intravenosa (20-50 g).

No existe un tratamiento específico para el OHSS, siendo la terapéutica fundamentalmente de soporte hasta que se resuelve la condición. El síndrome es autolimitado, y la resolución corre paralela con la declinación de los niveles séricos de hCG (alrededor de siete días en las pacientes no embarazadas y 10 a 20 días en las embarazadas). El manejo incluye el control diario del peso y del volumen urinario, el aporte adecuado de fluidos, el control del hematocrito y la concentración sérica de electrolitos y creatinina. La evaluación del estado respiratorio y hemodinámico es fundamental en el manejo de pacientes con la forma severa o que compromete la vida del OHSS. Estas pacientes necesitan la colocación de una vía central para aporte de fluidos y control de presión venosa central.

Todas las pacientes con formas graves del síndrome deben ser evaluadas diariamente con respecto al recuento globular, concentración de hemoglobina y nivel de electrolitos séricos y enzimas hepáticas. El *clearance* de creatinina debe ser calculado diariamente. El examen con ultrasonido del abdomen es necesario para evaluar el tamaño de los ovarios y determinar la presencia de ascitis. Si la paciente presenta disnea, se realizará un estudio de gases en sangre y eventual centellograma pulmonar para descartar tromboembolismo.

El tratamiento médico del OHSS severo debe estar dirigido a mantener el estado hemodinámico y movilizar el fluido intraabdominal. Inicialmente se deben aportar fluidos isotónicos con el fin de controlar la hemoconcentración y permitir una adecuada diuresis. En los casos severos con hipovolemia significativa o ascitis severa, se debe administrar albúmina como expansor plasmático. Si se presenta un SDRA y se requiere ventilación mecánica, la misma no difiere de otras situaciones de insuficiencia respiratoria. En los casos severos, la administración de anticoagulación profiláctica debe formar parte del cuidado rutinario. En caso de presentarse un episodio tromboembólico se deberá utilizar anticoagulación terapéutica.

Las indicaciones para paracentesis en pacientes con OHSS incluyen la necesidad de lograr alivio sintomático, presencia de ascitis a tensión, oliguria, aumento de la creatinina y hemoconcentración que no responde a la

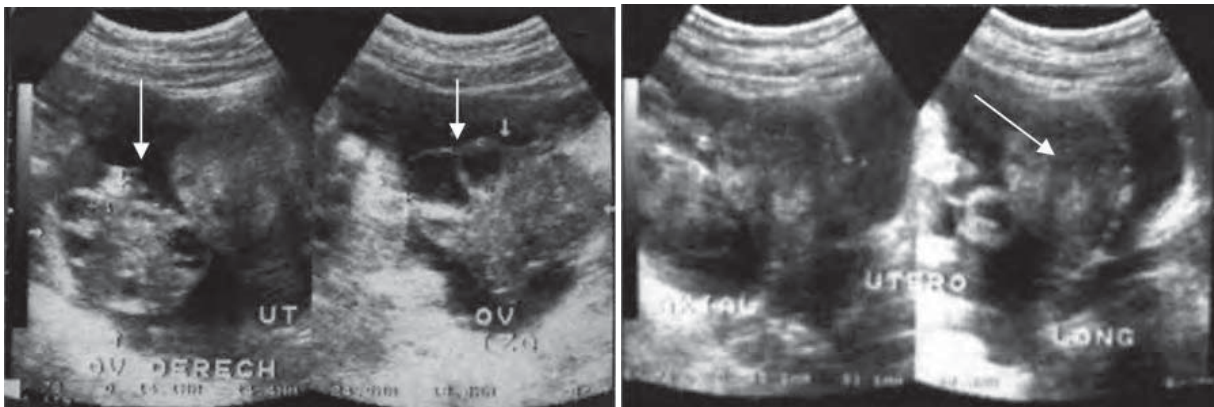


Fig. 132/1.- Síndrome de hiperestimulación ovárico. En la foto de la izquierda se observan los múltiples quistes foliculares distendidos. En la derecha, el útero rodeado por líquido ascítico.

terapéutica médica. En esta situación se debe realizar una paracentesis guiada por ultrasonidos, con lo cual se puede producir una mejoría dramática en la función renal. En casos de ascitis severa, el tratamiento puede requerir el drenaje de fluido dos o tres veces por semana. En pacientes con falla renal, el empleo de dosis bajas de dopamina y diuréticos puede contribuir a incrementar el flujo sanguíneo renal, la filtración glomerular y la diuresis.

En pacientes con torsión de los anexos, ruptura de quistes ováricos o hemorragia intraquística puede ser necesaria una intervención quirúrgica. Una disminución del hematocrito en este contexto puede ser un signo de hemorragia más que de resolución de la hemoconcentración.

CONDICIONES NO ESPECÍFICAS DEL EMBARAZO

Tromboembolismo venoso

El tromboembolismo venoso (TEV) es una causa principal de morbilidad y mortalidad durante el embarazo y el puerperio. Los eventos tromboembólicos incluyen la tromboflebitis superficial, la trombosis venosa profunda, la trombosis de las venas ováricas, la tromboflebitis séptica de la pelvis y el embolismo pulmonar.

El riesgo de tromboembolismo venoso es cinco a seis veces mayor en mujeres embarazadas que en mujeres no embarazadas de edad similar. En un estudio reciente realizado en EE.UU. (James y col.) se evaluaron las admisiones por embarazo y postparto en el periodo 2000-2001, con un total de 9.058.162 embarazos y 73.834 postparto. El riesgo de trombosis venosa profunda fue de 1,36 por 1.000 nacimientos y el riesgo de tromboembolismo pulmonar fue de 0,36 por 1.000 nacimientos, con un riesgo global de tromboembolismo venoso del 1,72 por 1.000 nacimientos. El 50% de los casos se produjeron durante el embarazo y el 50% en el posparto. El riesgo de muerte por enfermedad tromboembólica fue de 1,1 por 100.000 nacimientos.

La trombosis venosa profunda no tratada puede resultar en embolismo pulmonar hasta en el 24% de las pacientes embarazadas, con una mortalidad asociada de aproximadamente 15%, produciéndose dos tercios de estas muertes dentro de los 30 minutos del evento embólico. El tratamiento apropiado con anticoagulación disminuye la incidencia de embolismo pulmonar al 4,5% con una mortalidad de menos del 1%. En el estudio precitado de James y col., la tasa de mortalidad para todos los casos de embolismo pulmonar fue del 2,4%.

No se ha demostrado una preponderancia de TEV en ningún trimestre en particular, aunque existe una fuerte predisposición a la ocurrencia de trombosis venosa profunda en el miembro inferior izquierdo (aproximadamente 90%), posiblemente debido a que durante el embarazo existe una exageración del efecto compresivo de la arteria iliaca derecha sobre la vena iliaca izquierda cuando se cruzan. El aumento del riesgo para TEV persiste luego del parto, existiendo evidencias que sugieren que el riesgo es mayor luego de la operación cesárea, en particular si es de emergencia, que luego del parto vaginal.

Actualmente se considera que el tromboembolismo venoso en la embarazada es un trastorno multifactorial en el cual participan factores genéticos y adquiridos interactuando en forma dinámica. Los principales factores

de riesgo de TEV en asociación con el embarazo son aquellos que promueven la estasis venosa y la hipercoagulabilidad: trombofilias, parto por cesárea, obesidad, inmovilidad, trombosis venosa superficial previa, embarazo múltiple y edad mayor de 35 años. En estudios poblacionales se ha comprobado que el hábito de fumar es un factor de riesgo para el desarrollo de TEV durante el embarazo. Aunque los factores de riesgo principales han sido establecidos, el riesgo particular para cada paciente en estos grupos es menos conocido.

Las mujeres con una historia de TEV tienen un aumento del riesgo de TEV recurrente durante el embarazo de aproximadamente 3,5 veces. Otros factores de riesgo para TEV incluyen peso mayor de 80 kg, varicosidades, trauma, infección, insuficiencia cardíaca, deshidratación, shock, cáncer diseminado, policitemia vera, anemia, síndrome antifosfolípido, síndromes mieloproliferativos, válvulas cardíacas mecánicas e historia familiar.

El embarazo normal induce un estado hipercoagulable. Este estado hipercoagulable es multifactorial y se considera que depende de una combinación de factores físicos y hormonales así como de cambios hematológicos.

Los cambios físicos y hormonales del embarazo comienzan en el primer trimestre. La progesterona induce un aumento de la distensibilidad y de la capacitancia venosa, produciendo un aumento de la estasis venosa. La TVP relacionada con el embarazo tiene una gran predominancia en el lado izquierdo, y aunque el mecanismo exacto no es conocido, se admite que depende de un mayor estasis en dicho lado. El útero aumentado también puede inducir una compresión selectiva de la vena ilíaca común izquierda.

Los cambios hematológicos del embarazo también son importantes en la fisiopatología de la enfermedad tromboembólica; incluyen un aumento en el nivel circulante de los factores de coagulación así como cambios en la generación de fibrina y en la fibrinólisis. Los niveles de múltiples factores de coagulación, incluyendo los factores I, II, VII, VIII, IX y X se han encontrado elevados en el embarazo y el puerperio. Los niveles de proteína S se han demostrado disminuidos en la gestación avanzada. La actividad plaquetaria está aumentada, así como la generación de fibrina, en particular en el tercer trimestre, y la actividad fibrinolítica está disminuida. La combinación de estos factores resulta en un estado de hipercoagulabilidad.

Aproximadamente el 50% de los episodios de TEV durante el embarazo se asocia con una trombofilia hereditaria. La mutación G1691 en el gen del factor V (factor V R506Q -factor V Leiden-) y la mutación G20210A en el gen de la protrombina son factores de riesgo independientes determinantes de TVP durante el embarazo y el puerperio. La resistencia a la APC (factor V Leiden) se ha encontrado en el 46 al 60% de las mujeres con tromboembolismo venoso durante el embarazo y el puerperio. El riesgo relativo de TVP en mujeres con una mutación en el gen de la protrombina G20210A varía entre 4 y 15. El aumento del riesgo durante el embarazo sugiere una interacción entre esta mutación y alteraciones hormonales de la coagulación relacionadas con el embarazo. La deficiencia de Proteína C se hereda como un factor autosómico dominante; en su presencia, el riesgo de trombosis en el embarazo alcanza al 10 al 30% de las pacientes.

Las trombofilias adquiridas son estados hipercoagulables secundarios a distintas etiologías. En particular, du-

rante el embarazo los riesgos están exagerados debido a los cambios fisiológicos ya citados. La causa más común de trombofilia adquirida en el embarazo es el síndrome antifosfolípido. El síndrome antifosfolípido (APS) es un desorden multisistémico complejo que se ha asociado con diversas complicaciones médicas y obstétricas. Los dos anticuerpos antifosfolípidos que más significativamente se asocian con abortos a repetición y tromboembolismo durante el embarazo son los anticuerpos anticardiolipina y el anticoagulante lúpico. Con la terapéutica actual, que incluye el empleo de heparinas de bajo peso molecular y aspirina, más del 70% de los embarazos pueden llegar a buen término, y el riesgo de enfermedad tromboembólica se reduce significativamente.

El síndrome de hiperestimulación ovárico puede acompañarse de fenómenos tromboembólicos. La causa exacta de esta asociación no se conoce completamente; sin embargo, las características del síndrome que incluyen elevada concentración de estrógenos, hemoconcentración y reducción del volumen sanguíneo circulante pueden explicar parcialmente la ocurrencia de trombosis venosa y arterial. La inmovilidad y la disminución del retorno venoso debido al aumento del tamaño de los ovarios pueden desempeñar un rol. Los elevados niveles de factores de coagulación y de inhibidores de la fibrinólisis se han asociado con el síndrome de hiperestimulación ovárica.

La trombosis limitada a las venas superficiales del sistema safeno se trata con analgesia, medias elásticas y reposo. Si no se produce mejoría o se sospecha un compromiso del sistema profundo, se deben realizar exámenes diagnósticos apropiados; la anticoagulación está indicada si se diagnostica una trombosis profunda. Los factores de riesgo para la tromboflebitis superficial incluyen la presencia de varicosidades o como secuela de una cateterización intravenosa.

La mayoría de las trombosis venosas profundas (TVP) no presentan signos o síntomas definidos. Por otra parte, dentro de las pacientes con sospecha clínica de TVP, menos del 50% tienen un diagnóstico confirmado por exámenes objetivos. Los signos y síntomas de TVP incluyen dolor, edema, cordón palpable, cambio en el color del miembro, y aumento de la circunferencia de más de 2 cm. La mayoría de las TVP se producen en el miembro izquierdo. La TVP en el embarazo puede presentarse o estar asociada con dolor en el hemiabdomen inferior como consecuencia de la presencia de circulación colateral periovárica o extensión de la trombosis. La técnica de compresión por ultrasonido es actualmente la más aplicada para la investigación de la TVP en el embarazo. La presencia de un trombo intraluminal puede ser confirmada por la compresión del vaso con el transductor ultrasónico (Fig. 132/2). Si no existe trombo, se observa la coaptación de la pared de la vena. La compresión venosa por ultrasonido ha sido validada contra la venografía, mostrando una sensibilidad del 95% y una especificidad del 98%. La extrapolación de estos datos a las pacientes embarazadas, sin embargo, no es sencilla. En tal caso es dificultoso evaluar las venas iliofemorales cuando pasan por detrás del útero grávido. El ultrasonido duplex Doppler permite la medición de las fluctuaciones en la velocidad de flujo venoso con la respiración; la ausencia de flujo indica una oclusión proximal. El embarazo no parece afectar las fluctuaciones del flujo, permitiendo evaluar de esta manera el sistema iliaco proximal en estas circunstancias.

La tomografía computada y la resonancia magnética por imágenes han sido utilizadas para reconocer los fenómenos trombóticos en las venas ilíacas, pero sólo la MRI ha mostrado un alto grado de sensibilidad y especificidad en estos territorios.

Como ya se citó, en mujeres que presentan trombosis durante el embarazo o en el periodo posparto, se detecta con frecuencia una trombofilia, y es conveniente realizar una evaluación para su reconocimiento. Si el chequeo es realizado durante el embarazo, se debe recordar que el mismo induce cambios en los parámetros de hemostasia, especialmente una disminución en la proteína S.

El tromboembolismo pulmonar (TEP) involucra un significativo riesgo de morbilidad y mortalidad materna. Los signos y síntomas incluyen disnea, taquipnea, tos, dolor pleurítico, taquicardia, fiebre, ansiedad, cianosis, hemoptisis o shock. El examen inicial debe incluir oximetría de pulso y gases en sangre, electrocardiograma y radiografía de tórax. Aunque se ha propuesto el empleo del dímero D como test de exclusión del TEP, el mismo no es exacto en el embarazo. Recientemente, Chan y col. han revalorizado el rol del centellograma de ventilación perfusión en el embarazo. En un estudio que incluyó 120 pacientes con sospecha de TEP, comprobaron que el 73,5% de los centellogramas fueron interpretados como normales, el 24,8% como no diagnósticos y sólo el 1,8% como de alta probabilidad. Esto difiere considerablemente de los resultados obtenidos en pacientes no obstétricas. A partir de este estudio, los autores recomiendan: a) realizar tratamiento en las pacientes con centellograma de alta probabilidad; b) no realizar tratamiento en las pacientes con centellograma interpretado como normal; c) evaluar con ultrasonido de miembros inferiores a las pacientes con centellogramas no diagnósticos; si el resultado es positivo realizar tratamiento, si es negativo la necesidad de nuevos estudios deberá basarse en la probabilidad clínica pretest. La baja incidencia de centellogramas de alta probabilidad en mujeres embarazadas pone en evidencia la ocurrencia frecuente de causas no trombóticas de dolor torácico y disnea en el embarazo, en particular en los trimestres segundo y tercero. Recientemente, la tomografía de tórax helicoidal se ha demostrado útil para el diagnóstico de TEP, con una elevada sensibilidad y especificidad (94%) en la mujer no embarazada. La TAC helicoidal es más sensible para la detección de émbolos en las arterias centrales y menos sensible en las embolias subsegmentarias. Si el resultado es negativo, puede ser útil para detec-

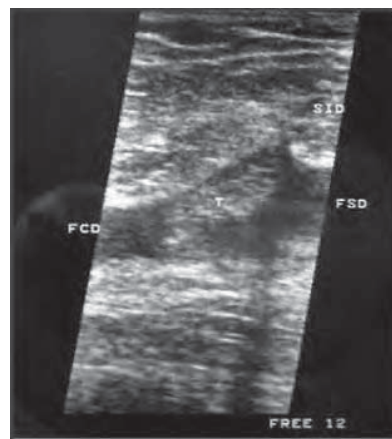


Fig. 132/2.- TVP femoral superficial.

Tabla 132/4. Manejo de la enfermedad tromboembólica en el embarazo: exposición fetal a la radiación.

Investigación	Exposición fetal a radiación	Comentario
Ecodoppler	Ninguna	Procedimiento inicial de elección, resultados falsos positivos cuando se utiliza solo
Radiografía de tórax (frente y perfil)	<0,001 rad	Riesgo mínimo
Centellograma de ventilación/perfusión		Bajo riesgo, comenzar con centellograma de perfusión
Perfusión	0,006-0,012 rad	
Ventilación	0,004-0,035 rad	
Angiografía pulmonar vía femoral	0,220-0,400 rad	Realizar si está indicado
TAC helicoidal		Método de elección si el centellograma no es diagnóstico
Primer trimestre	0,00033-0,0020 rad	
Segundo trimestre	0,00079-0,0076 rad	
Tercer trimestre	0,0051-0,013 rad	
TAC convencional de tórax	0,016 rad	Escasa sensibilidad
MRI y MRA	Ninguna	

tar y diagnosticar otras anomalías que pueden causar los síntomas de la paciente.

En la Tabla 132/4 se indican los riesgos fetales de los procedimientos diagnósticos durante el embarazo. Estudios epidemiológicos han demostrado que la exposición a dosis de radiación de menos de un total de 5 rad no se asocian con riesgo de injuria fetal significativa.

Una complicación particularmente grave es el tromboembolismo séptico asociado con las infecciones del parto. Habitualmente, la tromboflebitis séptica de la pelvis es un diagnóstico de exclusión. Clínicamente, simula la endometritis, con fiebre persistente, dolor abdominal, pesadez en el bajo vientre, a pesar del tratamiento antibiótico adecuado. Los émbolos pulmonares sépticos pueden ser una complicación y asociarse con hemocultivos positivos. La tromboflebitis séptica habitualmente se produce luego de la operación cesárea, y la flebitis se origina en las venas ováricas. El diagnóstico puede ser clarificado por estudios Doppler, tomografía axial computada (Fig. 132/3) o resonancia magnética de la pelvis. La confirmación del diagnóstico requiere el tratamiento con heparina en adición a antibióticos de amplio espectro, con cobertura para gérmenes anaerobios.

Los anticoagulantes disponibles para la prevención y tratamiento del tromboembolismo venoso durante el embarazo y el puerperio incluyen la heparina no fraccionada y las heparinas de bajo peso molecular. Las mismas no cruzan la placenta y por lo tanto, no tienen el riesgo potencial de causar teratogenicidad o sangrado fetal, aunque se puede producir hemorragia a nivel de la unión uteroplacentaria. Ninguna de estas drogas es secretada en

la leche materna y pueden ser administradas sin riesgo en la mujer que amamanta. Las heparinas de bajo peso molecular tienen ventajas potenciales sobre las heparinas no fraccionadas durante el embarazo, debido a que producen menos trombocitopenia inducida por heparina de tipo II, presentan mejor farmacocinética por lo que pueden ser administradas en una sola dosis diaria y tienen menor riesgo de inducir osteoporosis y alergia.

El tratamiento del embolismo pulmonar es similar al de la paciente no embarazada. El manejo de soporte inicial debe estar dirigido a optimizar la oxigenación y tratar la hipotensión. Puede ser necesario el soporte inotrópico, pero se debe recordar que la paciente embarazada puede mejorar su presión arterial simplemente colocándola en la posición lateral izquierda. Si se requiere soporte inotrópico, la droga de elección es la dopamina.

El anticoagulante de elección es la heparina, que no cruza la placenta, no se asocia con efectos adversos sobre el feto y puede ser rápidamente revertido en sus efectos. El dosaje debe ajustarse para obtener un aPTT de aproximadamente dos veces el normal o un nivel de heparina de 0,2 a 0,4 U/mL. Las heparinas de bajo peso molecular también parecen ser seguras en el embarazo. Muy pocos estudios han evaluado la farmacocinética y la farmacodinamia de la heparina durante el embarazo, y la mayoría de ellos se han realizado con la administración subcutánea de heparina no fraccionada. Hasta que se disponga de esos estudios, se recomienda la realización de exámenes de laboratorio frecuentes para reconocer los efectos farmacológicos de la droga. En pacientes que presentan trombosis venosa o tromboembolismo pulmonar durante



Fig. 132/3. A la izquierda, TAC de pelvis donde se comprueba la existencia de restos intracavitarios en el útero. A la derecha, radiografía de tórax con lesiones de embolismo séptico en ambas bases pulmonares.

el embarazo se deben administrar dosis plenas de heparina no fraccionada por infusión intravenosa durante 5 a 10 días y luego continuar con heparina subcutánea cada 12 horas en dosis plenas hasta el parto.

Aunque las heparinas de bajo peso parecen ser seguras para su empleo durante el embarazo, el dosaje en estas circunstancias no está definido. Los requerimientos de heparina durante el embarazo están aumentados. Para lograr una anticoagulación segura, se requiere el monitoreo de los niveles de anti-Xa y frecuentes ajustes de dosis, en forma similar a lo que ocurre con la heparina no fraccionada. La dosis terapéutica de anticoagulación con enoxaparina es de aproximadamente 1 mg/kg cada 12 horas; con dalteparina el dosaje es de 100 U/kg cada 12 hs. El nivel deseado de anti-Xa varía entre 0,4 y 1,0 U/ml. tres horas después de la dosis, de acuerdo a la heparina de bajo peso molecular utilizada.

A los efectos de evitar un efecto anticoagulante no deseado durante el parto, en especial si se utiliza una anestesia neuroaxial, en pacientes que reciben dosis ajustadas de heparina no fraccionada, se sugiere que la droga se discontinúe 24 horas antes de la inducción electiva del parto o la operación cesárea. Si se produce un parto espontáneo en pacientes que están recibiendo heparina, se requiere un control previo del aPTT. Si está marcadamente prolongado próximo al parto, se debe administrar sulfato de protamina para reducir el riesgo de sangrado. Aunque las complicaciones hemorrágicas son menos frecuentes en pacientes que reciben heparinas de bajo peso molecular (HBPM), se sugiere la misma metodología para las mujeres que reciben dosis terapéuticas de las mismas, o sea la discontinuación 24 horas antes de la inducción electiva del parto o de la operación cesárea.

A las seis horas de haberse producido el parto o la cesárea, se reiniciará el tratamiento con heparina no fraccionada o HBPM, conjuntamente con warfarina. La anticoagulación deberá ser administrada por al menos seis semanas postparto.

Los anticoagulantes orales deben ser evitados en el embarazo. El tratamiento durante el primer trimestre se asocia con el desarrollo de una embriopatía caracterizada por la presencia de hipoplasia nasal y alteraciones epifisarias que simulan un tipo de condroplasia punctata; y la exposición durante el segundo y tercer trimestre se puede asociar con anomalías del sistema nervioso central. La incidencia de estas anomalías oscila entre el 10 y el 25% de los individuos expuestos. En adición, los anticoagulantes orales producen un efecto anticoagulante en el feto, que es de riesgo en particular en el momento del parto, cuando la combinación del efecto anticoagulante y el trauma del parto puede producir el sangrado en el neonato.

La heparina y las HBPM no son secretadas en la leche materna y pueden ser administradas en forma segura en mujeres que amamantan. Se ha comprobado que la warfarina no induce un efecto anticoagulante en infantes que reciben leche materna cuando la droga es administrada a la madre. Por ende, el empleo de warfarina en la mujer que amamanta es seguro.

En mujeres con deficiencia de AT, se recomienda utilizar concentrados de AT conjuntamente con la heparina en la fase aguda de la trombosis a dosis para obtener un nivel plasmático de alrededor del 80%. Se ha recomendado el empleo de concentrados de antitrombina en el momento del parto en pacientes con deficiencia de este factor para reducir el riesgo de trombosis venosa, sin aumentar el

riesgo de sangrado materno. Una dosis de carga de 30 a 50 UI/kg se ajusta para lograr un nivel de AT plasmático del 80% por varios días.

Una revisión de la literatura revela que aproximadamente 200 pacientes fueron tratadas con éxito con trombolíticos durante el embarazo. Cuando se administran con adecuadas precauciones, la estreptoquinasa y el activador tisular del plasminógeno han demostrado ser seguros y eficaces, aun en la etapa final del embarazo. La urokinasa atraviesa la placenta, por lo que no se recomienda su empleo en el embarazo. Las complicaciones hemorrágicas son infrecuentes (8%), pero la trombólisis debe ser evitada en el período periparto inmediato. La mortalidad materna es muy baja, aproximadamente 1%, y existe una baja incidencia de pérdida fetal (6%) y de parto prematuro (6%). El estado lítico puede ser revertido con aprotinina más que con ácido aminocaproico, que cruza la placenta.

Los filtros de vena cava inferior han sido utilizados en el embarazo, y sus indicaciones son las mismas que en la población de no embarazadas. Las pacientes con tal indicación incluyen: 1) pacientes con TEV agudo y contraindicación para la anticoagulación, 2) pacientes que tienen un episodio de TEV agudo mientras están adecuadamente anticoaguladas, y 3) pacientes que se encuentran críticamente enfermas y en riesgo de embolismo recurrente, que si se produce puede ser fatal. En pacientes con compromiso hemodinámico por tromboembolismo pulmonar, un nuevo evento puede ser catastrófico. Cuando está clínicamente indicado es posible la colocación de un filtro en la vena cava inferior, aunque existe cierto riesgo de desplazamiento debido a la dilatación del sistema venoso y a la presión ejercida durante el trabajo de parto.

Los riesgos y beneficios de la tromboprolifaxis durante el embarazo, y por tanto qué grupos de mujeres podrían beneficiarse con su empleo, al momento actual no son conocidos, debido a que no existen ensayos controlados que hayan evaluado esta terapéutica. Recientemente, Gattes y col. realizaron una revisión sistemática de la tromboprolifaxis durante el embarazo y el periodo inmediato postparto, incluyendo ocho ensayos randomizados. Todos ellos eran de pequeño tamaño (entre 40 y 107 mujeres), por lo que la revisión no permitió obtener ninguna conclusión sobre los efectos de la tromboprolifaxis sobre la evolución, incluyendo incidencia de eventos tromboembólicos y efectos colaterales de la terapéutica heparínica. En el Reino Unido el Perinatal Trials Service ha intentado realizar estudios en este sentido (estudios APPLE, PEACH y TULIP), pero las dificultades de reclutamiento han impedido obtener resultados definitivos (ver www.npeu.ox.ac.uk)

Recientemente el ACCP (American College of Chest Physician) ha actualizado las recomendaciones para el empleo profiláctico y terapéutico de anticoagulantes durante el embarazo (Bates y col.), las que se detallan a continuación.

Conceptos generales. Cuando se describen los distintos regímenes de heparina no fraccionada (HNF) y de HBPM, se utilizan las siguientes formas:

- Minidosis de HNF: 5.000 U SC cada 12 h
- Dosis moderada HNF: HNF SC cada 12 h en dosis ajustadas para lograr un nivel anti-Xa de 0,1 a 0,3 U/mL.
- Dosis ajustada de HNF: HNF SC cada 12 h en dosis ajustadas para obtener un aPPT en rango

terapéutico en la mitad del intervalo.

- Dosis profiláctica de HBPM: dalteparina 5.000 U SC cada 24 h o enoxaparina 40 mg SC cada 24 h.
- Dosis intermedia de HBPM: dalteparina 5.000 U SC cada 12 h o enoxaparina 40 mg SC cada 12 h.
- Dosis ajustada de HBPM: dosis ajustada por peso, administrada una o dos veces por día (ej. enoxaparina 1 mg/kg/12 horas).
- Anticoagulación postparto: warfarina por cuatro a seis semanas manteniendo un INR de 2,0 a 3,0, con HNF o HBPM al inicio durante 4-5 días.
- El término vigilancia hace referencia al control clínico y a la investigación agresiva de mujeres con síntomas sospechosos de trombosis venosa profunda o tromboembolismo pulmonar.

1.0 Manejo de mujeres que reciben tratamiento con antagonistas de vitamina K antes del embarazo

- 1.1 Para mujeres que requieren tratamiento prolongado con anticoagulantes orales y que desean embarazarse, se sugiere realizar exámenes de embarazo frecuentes y sustituir la warfarina por HNF o HBPM cuando se produce el embarazo.

2.0 Tratamiento del TEV durante el embarazo

- 2.1 En mujeres con TEV, se recomienda el empleo de dosis ajustadas de HBPM a través del embarazo o HNF IV durante al menos cinco días, seguido por dosis ajustadas de HNF o HBPM por el resto del embarazo. La anticoagulación se debe mantener por al menos seis semanas después del parto.
- 2.2 En mujeres que reciben dosis ajustadas de HBPM o HNF, se recomienda la discontinuación 24 horas antes de la inducción electiva del parto.

3.0 Prevención del TEV durante el embarazo

3.1 Embarazo y TEV previo

- 3.1.1 En pacientes con un episodio único de TEV asociado con un factor de riesgo transitorio que no está presente, se recomienda la vigilancia clínica y la anticoagulación en el posparto. Si el evento previo ocurrió en un embarazo o existen factores de riesgo adicionales (obesidad) se sugiere la profilaxis antenatal.
- 3.1.2 En pacientes con un episodio único idiópático de TEV, que no están recibiendo anticoagulantes, se sugiere la profilaxis con HBPM o minidosis de HNF, o vigilancia clínica con anticoagulación posparto.
- 3.1.3 En pacientes con un episodio único de TEV y trombofilia o fuerte historia familiar de trombosis y que no reciben anticoagulantes, se sugieren dosis profilácticas o intermedias de HBPM, o minidosis o dosis moderadas de HNF, más anticoagulación posparto.
- 3.1.4 En mujeres con déficit de antitrombina, heterocigotos combinadas para protrombina G20210A y factor V Leiden y homocigotos para esta condición con historia de TVE, se sugiere dosis intermedia de HBPM o dosis moderada de HNF.
- 3.1.5 En pacientes con múltiples episodios de TEV o recibiendo tratamiento anticoagulante, se sugiere dosis ajustada de HNF o dosis ajustada de HBPM, seguida por reanudación de la anticoagulación prolongada

en el posparto.

- 3.1.6 En todas las mujeres con trombosis venosa profunda previa, se sugiere el empleo de medias de compresión elástica graduadas durante el embarazo y en el posparto.

3.2 Trombofilia y TEV asociado con embarazo

- 3.2.1 En mujeres con deficiencia de antitrombina, trastorno compuesto heterocigoto para protrombina G20210A y factor V Leiden, y homocigotos para estas condiciones sin TEV previo, se sugiere profilaxis activa.
- 3.2.2 En todos los otros pacientes sin TEV previo y trombofilia se sugiere vigilancia o profilaxis con HBPM o minidosis de HNF, más anticoagulación posparto.
- 3.2.3 En pacientes con anticuerpos antifosfolípidos y sin antecedentes de TEV o pérdida de fetos, se debe considerar que existe un aumento del riesgo de TEV. Se sugiere una de las siguientes alternativas: vigilancia, minidosis de heparina, dosis profilácticas de HBPM, y/o dosis bajas de aspirina (75 a 162 mg/día).

Síndrome de dificultad respiratoria aguda

El Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA) fue reconocido como una entidad clínica individual a partir de la descripción original de Ashbaugh, Petty y col. en 1967. El SDRA se caracteriza por el inicio agudo de un daño de la membrana alveolocapilar acompañado de un incremento significativo de la permeabilidad de la misma. El aumento de la permeabilidad alveolocapilar produce la acumulación de líquido en el espacio alveolar, con la consiguiente alteración del intercambio gaseoso. El SDRA es una entidad nosológica asociada con una alta mortalidad y morbilidad.

En una reunión de consenso americana-europea (AECC), se establecieron los criterios de definición de la Injuria pulmonar aguda y del Síndrome de dificultad respiratoria aguda (Ver Cap. 11).

Aunque la ocurrencia de SDRA durante el embarazo es rara, la enfermedad puede ser letal y se ha considerado como un factor mayor de mortalidad materna en los países desarrollados. No existen estudios que dilucidan la verdadera incidencia del SDRA y ALI en la población obstétrica, citándose valores de 1 caso cada 6.227 nacimientos hasta un caso cada 10.113 nacimientos.

Numerosas causas pueden producir SDRA. Estos insultos pueden ser categorizados como relacionados con una injuria pulmonar directa (Ej. neumonía, contusión pulmonar, aspiración de contenido gástrico, ahogamiento) o con una injuria pulmonar indirecta (Ej. sepsis, transfusiones múltiples, pancreatitis, trauma masivo). Los factores de riesgo de SDRA en las mujeres embarazadas pueden ser divididos en aquellos que son específicos del embarazo y aquellos que no son únicos del embarazo, pudiendo o no ser afectados por éste (Tabla 132/5).

Clínicamente, las pacientes experimentan una falla respiratoria aguda hipoxémica, en general acompañada de disnea, taquipnea y taquicardia. Se auscultan rales bibasales y broncoespasmo, y en la radiografía de tórax existe un infiltrado alveolar bilateral difuso, siendo difícil la diferenciación con la insuficiencia cardíaca o la sobrecarga de fluidos. Con frecuencia se afectan otros órganos, conduciendo a un síndrome de falla pluriparen-

Tabla 132/5.- Patogénesis del SDRA en el embarazo.

No afectados por el embarazo	Modificados por el embarazo	Específicos del embarazo
Directo/pulmonar	Aspiración de contenido gástrico	Edema pulmonar asociado a tocolíticos
Neumonía bacteriana	Neumonías virales	Embolismo de fluido amniótico
Injuria por inhalación	Blastomycosis	Embolismo trofoblástico
Neumonitis química	Coccidioidomicosis	Preeclampsia
Ahogamiento	Listeriosis	Eclampsia
Contusión pulmonar	Embolismo venoso aéreo	Síndrome HELLP
Embolismo grasa	Pielonefritis	Corioamnionitis
Indirecto/extrapulmonar	Malaria	Endometritis
Sepsis		<i>Abruptio placentae</i>
Trauma		Hemorragia obstétrica
Quemaduras cutáneas		Aborto séptico
Pancreatitis aguda		Síndrome de hiperestimulación ovárica
ARDS en relación a transfusiones		

quimatosa.

Es importante considerar la posibilidad de un edema agudo de pulmón cardiogénico en el diagnóstico diferencial del SDRA en el embarazo debido a la elevada prevalencia de la cardiomiopatía periparto. Otros imitadores del SDRA que deben ser considerados incluyen la neumonía intersticial aguda, la neumonía eosinofílica, la hemorragia alveolar difusa y la neumonitis por hipersensibilidad.

Se ha descrito una interesante asociación entre la pielonefritis y el desarrollo de SDRA en el embarazo, admitiéndose que el 7% de las mujeres embarazadas con pielonefritis pueden presentar una insuficiencia respiratoria. Una asociación similar entre el desarrollo de SDRA y apendicitis aguda también ha sido notada en el embarazo. El mecanismo es poco claro, pero ciertos factores iatrogénicos, tales como una excesiva administración de fluidos y el empleo de tocolíticos podrían desempeñar un rol. La corioamnionitis, o infección intraamniótica, puede ser responsable de un síndrome de dificultad respiratoria aguda no explicable por otra causa durante el embarazo.

Existe escasa información respecto a la historia natural del edema pulmonar en la mujer embarazada. Los cambios cardiopulmonares del embarazo predisponen a las pacientes al desarrollo de edema pulmonar. Estos cambios se caracterizan por producir un aumento del 50% en el volumen minuto cardíaco, un aumento del 50% en el volumen de sangre circulante, un aumento del 30 al 50% en el volumen plasmático, y un 10 a 15% de aumento en la frecuencia cardíaca. La presión osmótica de las proteínas disminuye en un 20% a medida que el embarazo progresa. En el periodo posparto, existe otro 30% de reducción en la presión coloidosmótica del plasma. Las mujeres embarazadas con preeclampsia experimentan un 20% más de reducción en la presión osmótica en comparación con la presión de las mujeres embarazadas normotensas. Asociado con una reducción en la presión coloidosmótica plasmática, cualquier cambio en la presión capilar pulmonar puede producir un edema pulmonar. Estos cambios fisiológicos pueden explicar el desarrollo de edema pulmonar con elevaciones mínimas o nulas de la presión capilar pulmonar en mujeres embarazadas. En ocasiones, es difícil establecer si una paciente presenta edema pulmonar hidrostático o por aumento de la permeabilidad, y ambos pueden coexistir en la misma paciente.

El SDRA tiene cuatro efectos mayores sobre el embarazo: 1) el deterioro de la oxigenación materna produce distress fetal; 2) la enfermedad de base materna o el

SDRA pueden producir un parto prematuro; 3) limitada posibilidad de evaluar el estado fetal debido a las terapéuticas utilizadas para tratar el SDRA; y 4) exposición del feto a la acción de drogas utilizadas en el manejo rutinario de las pacientes con SDRA.

Debido a la curva de disociación de la hemoglobina, el feto no es afectado en la medida en que la PaO₂ materna se mantenga por encima de 60 mm Hg sin afectación del volumen minuto cardíaco y del flujo sanguíneo uteroplacentario. Las alteraciones hemodinámicas en pacientes con SDRA relacionado con sepsis pueden comprometer la vitalidad fetal por afectación del flujo sanguíneo uteroplacentario. En la preeclampsia, la patología de base afecta el flujo uteroplacentario a pesar de la hipertensión materna.

El monitoreo materno del volumen minuto cardíaco y de la saturación de sangre venosa mezclada puede ser útil, pero puede no reflejar adecuadamente la oxigenación y flujo sanguíneo fetal durante periodos de redistribución del flujo sanguíneo total.

El manejo de mujeres embarazadas con SDRA incluye el diagnóstico, la estabilización materna, el monitoreo fetal, la investigación y tratamiento de las causas de base, la evaluación del posible parto, y el empleo de asistencia ventilatoria mecánica.

El diagnóstico del SDRA se realiza en base a las características clínicas y radiológicas. Es importante destacar que puede ser difícil establecer la naturaleza hemodinámica o lesional del edema pulmonar. Para los casos leves de ALI, el empleo de oxígeno suplementario en la madre y el monitoreo fetal pueden ser suficientes. Si el estado respiratorio se deteriora, se deberá recurrir a la intubación electiva y ventilación mecánica. El manejo ventilatorio en el embarazo se describe *a posteriori*. Es de importancia evitar la hipoxemia o la alcalosis excesiva, que pueden afectar en forma adversa la oxigenación fetal. La acidosis materna parece ser razonablemente bien tolerada por el feto. Informes aislados documentan el uso con éxito de la oxigenación extracorpórea con oxigenador de membrana y la remoción externa de CO₂ en el embarazo. En la situación inusual de una paciente con SDRA severo en trabajo de parto, la anestesia epidural puede proveer un efecto beneficioso mediante la reducción del aumento de la demanda de oxígeno producida por las contracciones uterinas.

Si bien el embarazo puede potencialmente afectar en forma adversa la evolución del SDRA debido a los altos requerimientos de oxígeno de la madre y del feto, la

evolución parece ser similar, o incluso mejor, que en la población general. A pesar de ello, en una serie de 83 pacientes obstétricas con SDRA, la mortalidad anteparto fue del 23% y la mortalidad posparto alcanzó al 50% (Cantanzarite y col.). En otra serie de 28 pacientes, la mortalidad fue del 39% y tres de las sobrevivientes presentaron secuelas a largo tiempo.

En la mayor parte de las pacientes con SDRA secundario a amnionitis, *abruptio placentae*, embolismo de fluido amniótico y preeclampsia se requiere el parto inmediato. En pacientes inestables con SDRA, el consumo de oxígeno y las demandas cardíacas pueden aumentar si se continúa el embarazo. La elevada incidencia de muerte fetal, parto de pretérmino y alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal en el parto y el alto riesgo de asfixia perinatal sugieren que la mejor opción para el tratamiento del SDRA en pacientes embarazadas luego de la 28 semana de gestación es la provocación inmediata del parto. En estos casos, el parto debe ser considerado como una opción terapéutica.

Aspiración gástrica

La aspiración de contenido gástrico es una de las causas más comunes de SDRA de origen no obstétrico en la paciente embarazada, constituyendo una de las complicaciones más riesgosas de la anestesia general en estas pacientes. En su clásico trabajo, Mendelson describió 66 casos de aspiración pulmonar en 44.016 embarazos, con una incidencia de un caso cada 668 partos. Observó sólo dos casos fatales.

Los cambios fisiológicos y anatómicos que ocurren durante el embarazo e inmediatamente después del parto son los factores primarios que aumentan el riesgo de aspiración pulmonar. La paciente parturienta es vulnerable a la aspiración debido a la relajación del esfínter gastroesofágico, a la elevación de la presión intragástrica debido al agrandamiento uterino, a la disminución de la motilidad gástrica, y a la disminución del vaciado gástrico durante el parto.

La anestesia neuroaxial se utiliza habitualmente para el parto por cesárea. La anestesia espinal, la toxicidad anestésica y la eclampsia pueden contribuir a la aspiración en estas pacientes. La hipotensión resultante de la anestesia neuroaxial puede inducir náuseas y vómitos. La anestesia regional puede conducir a la debilidad de los músculos intercostales, deprimiendo la capacidad de la paciente para toser y expectorar. Los opioides y los sedantes pueden interferir con los reflejos laringeos. La combinación de náuseas, vómitos y depresión de los reflejos laringeos puede conducir a la aspiración pulmonar. La profilaxis con antiácidos, antagonistas H_2 o inhibidores de la bomba de protones es recomendable previo a la cirugía de cesárea, ya que reduce el riesgo de aspiración ácida.

El diagnóstico de neumonía por aspiración requiere un alto índice de sospecha en caso de no ser observada en forma directa. La aspiración puede pasar desapercibida. El primer signo de alarma puede ser la aparición de contenido gástrico en la faringe o en la boca durante la laringoscopia. El comienzo de los síntomas puede ser inmediato o presentarse luego de un periodo de varias horas. La presencia de taquicardia inesperada, cianosis, disnea, broncoespasmo, taquipnea e hipotensión debe llevar a sospechar una posible aspiración. Los gases en sangre revelan una hipoxemia que no mejora con oxígeno suplementario. La severidad

del evento de aspiración se correlaciona con la cantidad aspirada, el pH del aspirado y la presencia de contenido sólido. La radiografía de tórax generalmente revela infiltrados difusos o en parches, similar a lo que ocurre en la bronconeumonía. El comienzo brusco de un edema agudo de pulmón en ausencia de signos de fallo cardíaco debe hacer sospechar una neumonía por aspiración.

Los casos leves de neumonía por aspiración se resuelven en cuatro a cinco días con terapia de soporte. El espectro clínico de la neumonía aspirativa varía desde las formas leves hasta el SDRA con fallo multiorgánico y eventualmente muerte. El tratamiento es de soporte con oxígeno y si es necesario ventilación mecánica. La broncoscopia puede ser de valor para remover las partículas o cuerpos extraños. Los corticoides han sido utilizados para el manejo de la neumonitis química, pero no han probado ser de utilidad. La terapéutica antibiótica está indicada sólo para las pacientes que desarrollan signos de infección.

Infecciones pulmonares

El embarazo se considera un estado de relativa inmunosupresión. Se ha comprobado un descenso en la inmunidad mediada por células en la mujer embarazada. Los linfocitos maternos obtenidos durante el segundo y tercer trimestre del embarazo exhiben una disminución en la respuesta proliferativa tanto a los antígenos solubles como a los linfocitos alogénicos. Una disminución en los linfocitos T helper durante el comienzo del embarazo se asocia con una disminución de la relación helper/supresor causando disminución en la producción de anticuerpos. Los leucocitos polimorfonucleares también presentan una disminuida respuesta quimiotáctica durante el embarazo. Los niveles alterados de hormonas tales como progesterona, gonadotropina coriónica, α fetoproteína y cortisol pueden contribuir a la inmunosupresión.

La prevalencia estimada de neumonía antepartum varía entre 0,78 y 2,7 por 1.000 partos. Esta incidencia es similar a la de la población no embarazada, con una tasa de hospitalización por neumonía del 1,51 por 1.000 partos versus 1,47 por 1.000 controles no embarazadas. A pesar de esta incidencia similar, las complicaciones asociadas con la neumonía son más frecuentes durante el embarazo, incluyendo la necesidad de ventilación mecánica en el 10 al 20%, bacteriemia en el 16% y empiema en el 8% de los casos. La insuficiencia respiratoria debida a una neumonía es la tercera indicación para intubación durante el embarazo. Neumotórax, fibrilación auricular y taponamiento pericárdico complican otro 4% de casos de neumonía antepartum. Antes del empleo de los antibióticos, la incidencia de mortalidad de la neumonía asociada con el embarazo era extremadamente elevada; sin embargo, a partir del advenimiento de los antibióticos, la mortalidad es excepcional.

La neumonía durante el embarazo también tiene efectos adversos sobre el feto. En las series descritas por Madinger y col., se produjo un parto prematuro en el 44% de los casos de neumonía antepartum, con una tasa de nacimientos prematuros del 36%. Munn y col., demostraron que los embarazos complicados con neumonía resultan en una significativa incidencia de recién nacidos de bajo peso.

Las causas más frecuentes de neumonía en el embarazo son bacterianas, virales y por aspiración. Los organismos productores de neumonía en la mujer embarazada son similares a los hallados en la mujer no embarazada. Del mismo

modo que fuera del embarazo, el agente etiológico no se identifica en el 40 al 61% de las neumonías adquiridas en la comunidad. El *Streptococcus pneumoniae* es el patógeno más frecuentemente identificado, justificando el 30 al 50% del total de las neumonías en esta población (Fig. 132/4). Otros patógenos bacterianos incluyen *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, y *Staphylococcus aureus*. El *Mycoplasma pneumoniae* es la causa más frecuente de neumonía atípica. Agentes micóticos y parasitarios (*N. jiroveci*) pueden afectar a mujeres embarazadas, habitualmente en poblaciones inmunocomprometidas.

Los síntomas clínicos de neumonía incluyen fiebre, tos, dolor pleurítico, escalofríos y disnea. Durante el embarazo, el 60% de las pacientes refieren tos productiva el 32,3% disnea, y 27% dolor pleurítico. El examen físico habitualmente revela taquipnea, matidez a la percusión, y rales gruesos. El examen físico es sólo 47-69% sensible y 58-75% específico para neumonía, por lo que todos los casos con sospecha de esta enfermedad, aun en el embarazo, deben ser confirmados con radiografía de tórax. Esta es positiva en el 98% de los casos, con hallazgos que incluyen infiltrados, atelectasias, derrame pleural, neumonitis o edema pulmonar. Se debe intentar identificar el agente etiológico mediante el extendido y cultivo del esputo y hemocultivos.

El manejo de la neumonía en el embarazo incluye la admisión, iniciación de tratamiento antimicrobiano, evaluación fetal y mantenimiento de una función respiratoria normal en la madre. La mayoría de las guías de tratamiento recomiendan el empleo de antibióticos macrólidos para las enfermedades leves a moderadas, con la adición de un β lactámico para la enfermedad severa. Los macrólidos y los β lactámicos tienen un perfil de seguridad satisfactorio en el embarazo y proveen una cobertura adecuada para la mayoría de los organismos comunes. En pacientes con un riesgo aumentado de neumonía adquirida en el hospital o neumonía por aspiración, es recomendable la adición de un aminoglucósido para la cobertura de gérmenes entéricos Gram negativos y *Pseudomonas*.

La varicela y la influenza son los patógenos más comunes asociados con neumonía viral en el embarazo. Otros patógenos excepcionalmente pueden producir esta patología, incluyendo rubéola, Hantavirus y SARS. La invasión viral del pulmón resulta en una neumonitis intersticial, exacerbada por la respuesta inmune del huésped a la infección. Ello resulta en un deterioro significativo del

intercambio de gases, lo cual es mal tolerado por la mujer embarazada. La neumonía viral se puede complicar con insuficiencia respiratoria, infección bacteriana secundaria y síndrome de dificultad respiratoria aguda.

La influenza tipo A, una causa frecuente de neumonía viral, se asocia con una mayor mortalidad en la mujer embarazada. Debido a su elevada mortalidad, se debe administrar vacuna polivalente a todas las mujeres embarazadas si se prevé una epidemia de influenza.

La infección aguda por virus varicella-zoster afecta al 0,5-0,7 de 1.000 embarazos. Las complicaciones de la infección primaria, más comunes en adultos, incluyen celulitis bacteriana secundaria, encefalitis o neumonía.

El compromiso pulmonar en la infección primaria por el virus varicella-zoster se reconoce en el 16% de los casos. La neumonía varicelar complica al 5,5-16% de los casos de varicela primaria en el adulto. Los factores de riesgo para la neumonía varicelar incluyen edad gestacional avanzada, historia de tabaquismo, y compromiso cutáneo con más de 100 vesículas. Antes de la introducción de la terapéutica antiviral, la mortalidad para la neumonía varicelar en el embarazo era significativamente elevada (41%). El empleo de aciclovir reduce la mortalidad materna al 13% y la mortalidad fetal fue reducida del 48% al 6% (serie de Broussard y colaboradores).

Aproximadamente tres a cinco días luego del comienzo del rash, aparecen signos y síntomas de neumonía, incluyendo un rash vesicular, lesiones orales, disnea, tos con esputo hemorrágico, mal estado general y pleuresía. El diagnóstico de neumonía por varicela se confirma por la presencia de una patente intersticial, nodular o de infiltrados focales en la radiografía de tórax en una paciente con síntomas de varicela primaria, incluyendo el rash característico y fiebre. La presencia de IgM o la conversión de IgG confirma el diagnóstico pero se requieren hasta dos semanas para la conversión. El cultivo viral o la identificación del ADN viral por PCR de las lesiones puede confirmar el diagnóstico de varicela primaria.

La hipoxia prominente debida a la neumonía varicelar se asocia con una alta incidencia de falla respiratoria. Puede requerirse ventilación mecánica en hasta el 40-57% de las pacientes con neumonía varicelar. La necesidad de ventilación mecánica aumenta la incidencia de mortalidad al 25%. El empleo de aciclovir reduce el riesgo de insuficiencia respiratoria.

El manejo de la exposición materna a la varicela durante el embarazo se basa en el estado inmune de la madre. La presencia de infección varicelar previa, de vacunación, o la presencia de IgG específica en el suero, confiere inmunidad y no existe riesgo materno ni fetal a la exposición. En la mujer embarazada, es recomendable la administración de inmunoglobulina específica dentro de las 96 horas de la exposición para prevenir la enfermedad materna. En mujeres embarazadas con infección varicelar primaria se recomienda la administración de aciclovir oral (800 mg cuatro veces por día) para prevenir complicaciones tales como la neumonía, siendo más efectivo si se administra dentro de las primeras 24 horas del comienzo del rash. En mujeres embarazadas con neumonía varicelar se debe administrar aciclovir en dosis de 10 mg/kg cada ocho horas por vía intravenosa por al menos cinco días.

La adición de corticoides a los antibióticos y a la terapéutica con oxígeno ha demostrado que mejora la función respiratoria en condiciones graves tales como el síndrome de dificultad respiratoria aguda y la neumonía



Fig. 132/4.- Neumonía aguda en el embarazo.

viral. La adición de corticoides a la terapéutica antiviral en pacientes en UTI con neumonía varicelar resulta en una reducción del tiempo de estadía y mejoría de la sobrevida. En una serie reciente, la mortalidad en pacientes tratadas con aciclovir exclusivamente fue del 10,3%, mientras que la adición de corticoides resultó en una sobrevida del 100% (Cheng y col.). La dosis recomendada de hidrocortisona es de 200 mg intravenoso cada seis horas durante 48 horas.

Aunque hasta el 0,1% de las mujeres embarazadas que residen en áreas endémicas están infectadas con tuberculosis, los estudios no han mostrado un aumento del riesgo de desarrollo de tuberculosis activa ni enfermedad más agresiva durante el embarazo. Si se excluye la enfermedad activa, se recomienda profilaxis en la embarazada que presenta una conversión del PPD dentro de los dos años del embarazo y en mujeres que conviven con una persona con enfermedad activa. En caso de tuberculosis activa, se recomienda terapéutica con isoniacida y rifampicina en forma inicial, y luego etambutol si se prevé resistencia a la isoniacida, por lo menos por nueve meses. El impacto de la tuberculosis sobre la morbimortalidad parece ser similar a la que se produce en mujeres no embarazadas.

En pacientes VIH positivas, las infecciones habituales son la neumonía neumocócica, la tuberculosis y la infección por *P. jiroveci*.

Si bien la neumonía se asocia con cierta mortalidad en la mujer embarazada, esto es más probable en pacientes con enfermedades de base significativas. También pueden ocurrir complicaciones fetales, con un aumento de la incidencia de parto prematuro.

Asma

El asma es una de varias entidades específicas que se incluyen en la categoría general de enfermedades obstructivas pulmonares, que se caracteriza por la limitación del flujo aéreo que generalmente es más marcada durante la espiración que en la inspiración y que resulta en una fase espiratoria prolongada. El asma puede presentar varios grados de obstrucción bronquial, hiperrespuesta bronquial, y edema de la vía aérea que se acompaña por infiltración eosinofílica y linfocitaria. Involucra una compleja interacción de células inflamatorias, mediadores celulares y desencadenantes externos. Es una enfermedad crónica con exacerbaciones agudas que se caracteriza por episodios recurrentes de disnea y espasmo que resultan de la obstrucción de la vía aérea. La vía aérea de los asmáticos presenta una respuesta incrementada a estímulos tales como alérgenos, infecciones virales, poluentes ambientales, ejercicio y aire frío.

Teniendo en cuenta la elevada prevalencia del asma en la población general, no es sorprendente que el asma sea una de las complicaciones más comunes del embarazo, afectando al 3,7% al 8,4% de las mujeres embarazadas en EE.UU.

Clark ha hecho referencia a los efectos potencialmente adversos del asma sobre el embarazo. Estos efectos adversos fueron evaluados a partir de múltiples estudios epidemiológicos e incluyen un aumento de la incidencia de parto prematuro, infantes de bajo peso, preeclampsia y morbilidad perinatal. En pacientes asmáticas mal controladas se ha observado un aumento de la incidencia de recién nacidos de bajo peso o prematuros, hipoxia neonatal, complicaciones durante el parto, y mortalidad perinatal y materna. Las embarazadas que están afectadas por asma presentan un riesgo aumentado de hiperemesis gravida-

rum, nacimiento de pretérmino, preeclampsia, diabetes gestacional, retardo de crecimiento intrauterino y mortalidad neonatal. La hemorragia materna es dos veces más común en asmáticas, con mayor riesgo en aquellas que reciben tratamiento con corticoides.

La evolución materna en pacientes con asma leve no difiere de las mujeres no asmáticas. La mortalidad materna por asma parece ser muy baja. Aunque la muerte materna por asma es infrecuente, la misma habitualmente ocurre en pacientes que presentan estado de mal asmático. Las complicaciones potencialmente fatales del asma severa incluyen neumotórax, neumomediastino, cor pulmonale agudo y paro respiratorio.

Los efectos del embarazo sobre el asma son impredecibles. Una revisión de varios estudios con más de 1.000 embarazos complicados con asma demostró que el 50% de las pacientes asmáticas permanecen estables, 30% mejoran y 20% agravan su enfermedad. Otro estudio prospectivo informó que algo más de un tercio de las asmáticas deterioran su estado durante el embarazo, y requieren terapéutica más intensa. Si el asma se va a agravar, habitualmente lo hará entre las 24 y 36 semanas de gestación. La predicción de cual mujer agravará su estado asmático durante el embarazo es difícil; sin embargo, las pacientes con enfermedad más severa fuera de la concepción presentan un riesgo mayor de deteriorar su estado que aquellas que presentan enfermedad moderada. Existe una tendencia a que el curso del asma sea concordante en los sucesivos embarazos. El sexo fetal puede influenciar el asma, habiéndose comprobado que es más probable que en las madres de fetos varones mejoren los síntomas del asma durante el embarazo.

Hasta el 40% de las mujeres asmáticas experimentan una exacerbación durante el parto y el alumbramiento. El periodo posparto es peligroso para las asmáticas; el 24 al 46% de las mujeres experimentan una exacerbación del asma luego del parto.

Las causas sugeridas de deterioro del asma durante el embarazo incluyen refractariedad al cortisol, broncoconstricción mediada por prostaglandina F₂, infección viral o bacteriana respiratoria, reflujo gastroesofágico, estrés, aumento de mediadores inflamatorios, y reducción de la capacidad residual funcional.

La evaluación clínica de la mujer embarazada asmática no difiere de la de la no embarazada. La disnea fisiológica del embarazo puede influenciar el grado de dificultad respiratoria. Los valores espirométricos pueden ser comparados con los del preembarazo, ya que el embarazo por sí mismo no afecta a estos valores. Los cambios en los gases en sangre que son secundarios al asma aguda se superponen a la alcalosis respiratoria fisiológica del embarazo. Por lo tanto, una PaCO₂ normal o elevada asociada con un episodio de asma agudo indica un compromiso respiratorio de mayor severidad en el embarazo que fuera de él. La disnea del embarazo debe ser diferenciada de la disnea que es causada por el asma.

Las mujeres embarazadas que presentan asma deben ser aleccionadas respecto a que las medicaciones del asma se asocian con menos riesgo para el feto que un ataque de asma severo. El asma mal tratado o pobremente controlado puede causar hipoxemia materna y fetal, que puede producir complicaciones del embarazo y mala evolución fetal. Varios factores influyen el control de las pacientes asmáticas, incluyendo la naturaleza dinámica de la enfermedad, la mala adherencia a la terapéutica, la

ignorancia de los efectos de condiciones comórbidas sobre el tratamiento, e inadecuado control prenatal.

Se sugiere que la paciente asmática sea monitorizada en cada visita prenatal utilizando exámenes objetivos de función pulmonar. La mejor medida de la función pulmonar para evaluar la severidad del asma es el FEV₁. Otra medida objetiva es el PEFR. El PEFR se correlaciona con el FEV₁ y se puede medir con un *flow-meter* individual.

La terapéutica farmacológica de la mujer embarazada con asma debe ser individualizada y basada en la severidad de la enfermedad. Las pacientes con enfermedad leve intermitente, deben recibir su medicación diaria habitual. Es preferible la medicación inhalada, debido a que provee el fármaco directamente al árbol bronquial, disminuyendo el potencial para efectos sistémicos. Si se produce una exacerbación severa la misma deberá ser tratada con un ciclo de corticosteroides sistémicos. Las medicaciones deben ser recibidas en forma regular, no cuando se agravan los síntomas. Las mujeres que no responden a dosis máximas de corticoides y broncodilatadores inhalados deben ser consideradas como portadoras de asma severa, y deben ser internadas.

Las pacientes con asma moderada presentan síntomas más de dos veces por semana; los síntomas persisten por varios días, afectan el sueño, o requieren consulta al departamento de emergencia. El PEFR habitualmente es 60 a 80% del basal. Se deben adicionar corticosteroides inhalados al régimen habitual de broncodilatadores.

Las pacientes con asma severa crónica presentan síntomas continuos, actividad limitada, y exacerbaciones nocturnas frecuentes que requieren tratamiento en emergencia u hospitalización. El PEFR puede ser menor del 60% de lo normal. Se recomienda el empleo de corticosteroides inhalados, cromoglicolato inhalado, y agonistas β₂ inhalados. Puede ser necesario el empleo de corticosteroides sistémicos.

Un ataque de asma bronquial que no es tratado en forma inmediata puede progresar a un ataque severo o estado de mal asmático. El estado de mal es una emergencia médica. El asma severa de cualquier tipo que no responde luego de 30 a 60 minutos de terapéutica intensiva constituye un estado de mal asmático. En alrededor del 0,05 al 2% de los casos el asma constituye una afección que compromete la vida.

Las mujeres hospitalizadas con asma agudo deben ser evaluadas adecuadamente y trasferidas en el momento adecuado a terapia intensiva, especialmente si se evidencia fatiga materna, distress fetal o fallo respiratorio con hipoxemia y normo o hipercapnia. El episodio de asma agudo puede producir una oxigenación fetal peligrosamente baja. El manejo básico de las exacerbaciones agudas del asma durante el embarazo tiene como objetivo inmediato la prevención y corrección de la hipoxemia (PaO₂ <60 mm Hg) con oxígeno suplementario o asistencia ventilatoria mecánica, reducción de la hipercapnia (PaCO₂ >40), reversión del broncoespasmo con agonistas β₂ y esteroides sistémicos, y prevenir el agotamiento de la madre. Se debe evitar la administración de epinefrina durante el embarazo debido a sus efectos teratogénicos potenciales.

En presencia de asma agudo grave durante el embarazo, se debe utilizar el siguiente esquema terapéutico:

- a. Salbutamol nebulizado (2-4 mg en 3 cc de solución salina). Puede repetirse cada 20-30 minutos, controlando la frecuencia cardíaca y los gases en sangre. A medida que el cuadro cede, se pasará a dosis de mantenimiento cada

cuatro horas.

- b. Metilprednisolona endovenosa. Se debe emplear en pacientes corticodependientes, y en aquéllas con pobre respuesta luego de una hora de tratamiento con agonistas β₂. Se debe emplear una dosis de 125 mg cada cuatro a seis horas en el inicio del tratamiento, y luego disminuirla progresivamente.
- c. En pacientes con escasa respuesta, se puede adicionar bromuro de ipratropio, dos o cuatro inhalaciones utilizando una aerocámara.
- d. Considerar el empleo de aminofilina endovenosa en pacientes que no se encuentran en tratamiento con esta droga. En tal caso, se administraran 5 mg/kg en 30 minutos y luego se pasará a dosis de mantenimiento. En pacientes en tratamiento, es recomendable obtener un valor de teofilinemia antes de su empleo.

Es importante que las consideraciones sobre los efectos fetales de las drogas no conduzcan al médico y a la paciente al empleo inapropiado de éstas, por cuanto como ya se adelantó, son mayores los riesgos de la descompensación del asma que los de las drogas utilizadas en el tratamiento.

En pacientes embarazadas con asma agudo grave, puede ser necesaria la intubación y la asistencia ventilatoria mecánica, especialmente en aquellas que desarrollan hipercapnia (PaCO₂ >45 mmHg), acidosis respiratoria, alteración de la conciencia, agotamiento materno o distress fetal. Más adelante en este capítulo se hace referencia a la técnica de asistencia ventilatoria en la mujer embarazada.

En las pacientes con respuesta inadecuada a pesar de la ventilación mecánica, se puede obtener una evolución favorable con el empleo de una mezcla de helio y oxígeno. En raras ocasiones, el asma se hace totalmente refractaria a pesar de la terapéutica intensiva y la asistencia ventilatoria mecánica. En tales casos se debe terminar el embarazo mediante una operación cesárea.

Edema pulmonar cardiogénico

El edema pulmonar cardiogénico es una consideración importante en el diagnóstico diferencial de la insuficiencia respiratoria aguda en el embarazo. Las mujeres con enfermedad cardíaca preexistente, particularmente estenosis mitral y aórtica, se encuentran en riesgo de descompensar su función cardíaca entre las 28 y 32 semanas de la gestación. El fallo cardíaco puede producirse aun en ausencia de enfermedad cardíaca previa, como resultado de la enfermedad hipertensiva del embarazo o de la cardiomiopatía periparto.

En mujeres con lesiones valvulares estenóticas o disfunción miocárdica, la taquicardia y el aumento de los requerimientos de volumen minuto durante el trabajo de parto y el período inmediato al parto pueden precipitar hipotensión o edema pulmonar. El manejo no difiere del de la mujer no embarazada. El monitoreo hemodinámico invasivo puede ser de valor para optimizar las presiones de lleno. La anestesia epidural puede ser usada para reducir las grandes fluctuaciones del volumen minuto.

Embolismo gaseoso

El embolismo gaseoso venoso puede ocurrir en varias circunstancias en la mujer embarazada. Esta complicación puede aparecer durante el trabajo de parto, el alumbramiento, en abortos, anomalías placentarias, procedimientos quirúrgicos y sexo orogenital. El embolismo gaseoso puede ocurrir en cualquier momento durante el trabajo de

parto, siendo más común durante la operación cesárea.

El mecanismo es atribuido a la entrada de aire a nivel de los senos venosos subplacentarios, con pasaje al ventrículo derecho, produciendo el bloqueo del flujo sanguíneo en el tracto de salida o la creación de una interfase aire-sangre patológica. Esta interfase conduce a la injuria plaquetaria, formación de microtrombos plaquetarios, microembolismo pulmonar, y liberación de citoquinas, conduciendo al SDRA.

El embolismo gaseoso masivo se presenta como un evento brusco, dramático y devastador con hipertensión, taquicardia, taquipnea, diaforesis, hipoxemia y paro cardíaco. El embolismo venoso causa compromiso hemodinámico significativo en sólo el 0,7 al 2,0% de las pacientes parturientas y con un cuadro menos dramático. Se asocia con dolor torácico en el 50% de los casos, hipoxemia en el 25%, y disnea en el 20 al 50%. El examen físico puede revelar el clásico signo auscultatorio del frote de cuero sobre el precordio.

En presencia de un foramen oval permeable, que se halla en el 25 al 30% de la población normal, se puede producir un embolismo arterial paradójal, produciendo obstrucción de arterias terminales. La oclusión arterial coronaria resulta en isquemia de miocardio, arritmias y paro cardíaco. El bloqueo de los vasos cerebrales produce convulsiones, comienzo agudo de síntomas y signos neurológicos, deterioro de conciencia y recuperación demorada de una anestesia general.

Las pacientes con comienzo agudo de dolor precordial, disnea e hipotensión deben plantear el diagnóstico de embolismo gaseoso. Se deben tomar medidas para evitar mayor embolismo. En caso de estar realizándose una operación cesárea, se recomienda cubrir el campo con solución fisiológica. La paciente debe recibir oxígeno al 100% a fin de remover el nitrógeno de las burbujas aéreas. Se debe iniciar soporte respiratorio y cardiovascular. La paciente debe ser colocada en posición decúbito lateral izquierdo y en Trendelenburg para permitir el pasaje de sangre a través del tracto de salida ventricular derecho. Se admite que hasta el 1% de las muertes maternas pueden ser secundarias al embolismo gaseoso. A los fines médico-legales, en caso de producirse una muerte por presunto embolismo gaseoso, se recomienda realizar una radiografía de tórax posmortem, y en caso de realizar una necropsia, examinar primero el cerebro, observar la eventual presencia de burbujas subcutáneas y en otros tejidos, y abrir el corazón bajo agua.

INSUFICIENCIA RESPIRATORIA CRÓNICA EN EL EMBARAZO

Enfermedad intersticial pulmonar

Como la mayoría de las enfermedades intersticiales pulmonares se inician en edad avanzada, ésta es una asociación infrecuente con el embarazo. Los cambios fisiológicos en el sistema respiratorio que acompañan al embarazo no afectan significativamente los volúmenes pulmonares. Sin embargo, debido a la reducida capacidad de difusión, puede haber dificultad para alcanzar el aumento en el aporte de oxígeno requerido por el aumento del consumo durante el embarazo. Por otra parte, la presencia de hipertensión pulmonar se asocia con un riesgo significativo cuando aumenta el volumen minuto cardíaco materno. Existen pocos datos respecto al manejo y a

la evolución de estas pacientes, pero las enfermedades leves o moderadamente restrictivas parecen ser bien toleradas. Las pacientes con una capacidad vital menor de un litro y aquéllas con hipertensión pulmonar secundaria deberían evitar el embarazo. Algunas condiciones, en particular la linfangioleiomiomatosis y posiblemente el lupus sistémico, se deterioran significativamente durante el embarazo.

El manejo involucra una adecuada evaluación y monitoreo de las funciones cardíaca y respiratoria. La intolerancia al ejercicio es común y las pacientes pueden requerir terapia suplementaria con oxígeno precozmente en el embarazo para evitar los episodios de hipoxemia que pueden ser dañinos para el feto. Durante el trabajo de parto, los esfuerzos maternos deben ser limitados y se debe monitorizar la saturación de oxígeno. El monitoreo hemodinámico invasivo puede estar indicado en presencia de hipertensión pulmonar.

Fibrosis quística

Los avances en el manejo de los pacientes con fibrosis quística han llevado a un aumento de la expectativa de vida, llegando muchas mujeres con esta enfermedad a la edad gestante. Aunque la fertilidad puede estar comprometida, se debe considerar un embarazo planeado. Los datos disponibles indican que el embarazo no aumenta la mortalidad en las pacientes con enfermedad estable en comparación con mujeres con la enfermedad no embarazadas, pero puede ocurrir una mala evolución en aquéllas con enfermedad avanzada. Las pacientes con una capacidad vital forzada preembarazo de menos del 50% del predictivo o con hipertensión pulmonar se encuentran en mayor riesgo. La mortalidad perinatal está aumentada, en relación fundamentalmente con el parto prematuro, que puede ser espontáneo o inducido por complicaciones maternas de la enfermedad. El manejo de las exacerbaciones respiratorias en la embarazada requiere un accionar multidisciplinario, con tratamiento precoz y agresivo. Deben ser tomados en cuenta la toxicidad fetal potencial de antibióticos tales como los aminoglucósidos y las quinolonas, y la alterada farmacocinética materna. Se debe realizar un estricto control nutricional y de los niveles de glucemia.

Hipertensión pulmonar

El embarazo en pacientes con hipertensión pulmonar se asocia con un riesgo extremadamente elevado de mortalidad. El aumento del volumen sanguíneo y del volumen minuto cardíaco que se produce en el tercer trimestre puede precipitar la descompensación ventricular derecha. Esto resulta en una disminución del llenado ventricular izquierdo con el desarrollo de shock. Es recomendable la hospitalización precoz en el tercer trimestre, con monitoreo estricto, anticoagulación y terapéutica con oxígeno. Los efectos cardiovasculares del trabajo de parto colocan a la paciente en un riesgo particular, siendo mal tolerada la hemorragia. El monitoreo hemodinámico invasivo puede ser de valor.

Las malformaciones arteriovenosas pulmonares se expanden durante el embarazo debido al aumento en el volumen sanguíneo y en la distensibilidad venosa, aumentando el riesgo de sangrado. Las pacientes deben ser seguidas clínicamente y con radiografías seriadas de tórax. Se ha utilizado la embolización y el tratamiento quirúrgico en algunos casos seleccionados.

TRATAMIENTO

El manejo de la paciente embarazada con patología crítica en la UTI involucra la terapia específica para la enfermedad de base, la terapia de soporte de la insuficiencia respiratoria, y una atención estricta a aspectos de manejo general, incluyendo la nutrición y las medidas de profilaxis. El aumento de peso de la madre se correlaciona con el aumento de peso fetal y con una evolución exitosa. Durante el semiaayuno, los depósitos maternos están protegidos a expensas del feto. La nutrición óptima, preferiblemente por vía enteral, es esencial. La nutrición parenteral se ha utilizado con éxito por períodos prolongados durante el embarazo. La glucosa sanguínea debe ser medida frecuentemente debido a la predisposición a la hiperglucemia. Las medidas profilácticas deben estar destinadas a prevenir la trombosis venosa y las úlceras gástricas. La posición de la madre debe estar orientada a reducir el riesgo de reflujo, utilizando la posición semisentada en el lecho, siendo altamente recomendable el decúbito lateral izquierdo.

Terapia específica

La terapia específica para las distintas patologías ha sido descrita precedentemente. Durante cualquier intervención terapéutica deben considerarse los riesgos y beneficios, tanto para la madre como para el feto. Varias drogas que se utilizan en las pacientes críticas se sabe que tienen efectos deletéreos sobre el feto, tales como los cumarínicos, los inhibidores de la enzima de conversión y los aminoglucósidos. A pesar de ello, se debe recordar que el feto depende de una madre sana, y que las intervenciones generales que mejoran el estado materno terminan beneficiando al feto.

Manejo de la insuficiencia respiratoria

Terapia con oxígeno. La administración de oxígeno suplementario no difiere en la mujer embarazada con respecto a la mujer no embarazada. Los requerimientos de oxígeno pueden estar aumentados debido a la elevación del consumo. A fin de optimizar la oxigenación fetal, la saturación de oxígeno en la madre debe ser de más del 95%. Esta aumentada concentración de oxígeno inspirado en la madre puede causar sólo pequeños incrementos en la PO_2 fetal, pero un gran cambio en la saturación de oxígeno del feto, ya que éste opera en la porción ascendente de la curva de disociación de la hemoglobina fetal. El oxígeno suplementario mejora el estado ácido base fetal, modifica las patentes anormales de frecuencia cardíaca y revierte la redistribución de flujo que ocurre en el feto hipóxico.

Ventilación no invasiva. La ventilación no invasiva se realiza con una máscara facial o nasal, y se utiliza con frecuencia creciente en el manejo de la insuficiencia respiratoria, tanto hipercápnica como hipóxica. Esta modalidad evita los efectos potenciales adversos de la intubación endotraqueal, que incluyen el trauma de la vía aérea, un aumento del riesgo de neumonía nosocomial y las complicaciones de la sedación.

La intubación en el embarazo se asocia con un riesgo aumentado, haciendo que el soporte no invasivo sea muy atractivo. Esta modalidad también es ideal para el soporte ventilatorio de corto tiempo, en el caso de algunas complicaciones obstétricas que revierten rápidamente. El mayor problema de la ventilación con máscara durante

el embarazo es el riesgo de los vómitos y la aspiración. La mujer embarazada presenta una mayor incidencia de reflujo, debido al aumento de la presión intraabdominal, retardo en el vaciamiento gástrico y reducción de la presión del esfínter esofágico inferior. La ventilación no invasiva debe ser reservada para la paciente que está alerta, que es capaz de proteger su vía aérea y en la que existe la expectativa de un corto tiempo de soporte ventilatorio.

Manejo de la vía aérea. La intubación endotraqueal en la paciente embarazada presenta un riesgo considerable. En estas pacientes, el fracaso en la intubación ocurre con una frecuencia ocho veces mayor que en otras intubaciones anestésicas. Varios factores contribuyen a esta dificultad en el manejo de la vía aérea durante el embarazo. En esta circunstancia existe una reducida reserva de oxígeno, como consecuencia de la menor capacidad residual funcional de la madre y del aumento en el consumo de oxígeno. La desaturación ocurre rápidamente en respuesta a la apnea o hipoventilación y la intubación debe ser realizada en forma rápida y eficiente. Es conveniente la oxigenación previa con oxígeno al 100%, evitando la alcalosis respiratoria. En vista del vaciamiento gástrico retardado y de la elevada presión intraabdominal, siempre se debe considerar que la paciente tenga un estómago vacío, tomando las precauciones apropiadas para evitar la aspiración de ácido gástrico. El pretratamiento con antiácidos o antagonistas histamínicos puede reducir el riesgo. La hiperemia de la vía aérea superior y el edema pueden hacer dificultosa la inserción del tubo endotraqueal. La visualización puede estar reducida y hay un aumentado riesgo de sangrado. La ruta nasal debe ser evitada, y siempre se debe disponer de un tubo de pequeño diámetro.

Ventilación mecánica. El manejo ventilatorio de la mujer embarazada con insuficiencia respiratoria es similar al de la paciente no embarazada, con algunas diferencias. Las indicaciones de intubación y ventilación mecánica en el embarazo son esencialmente las mismas que en la paciente no embarazada, pero en la interpretación de los gases en sangre arterial debe considerarse que la $PaCO_2$ normal en esta circunstancia es de alrededor de 30 mmHg.

Aunque los cambios fisiológicos en la función respiratoria y en el metabolismo son bien conocidos, existen pocos datos relativos a la ventilación mecánica prolongada en el embarazo. Los datos sobre la ventilación mecánica en el embarazo surgen de la experiencia con la ventilación anestésica para la operación cesárea. En ausencia de problemas ácido base, es apropiado tratar de mantener una $PaCO_2$ de alrededor de 30 mm Hg, normal en el embarazo. Se debe evitar la alcalosis respiratoria, puesto que los estudios en animales sugieren que la hiperventilación afecta en forma adversa el flujo sanguíneo uterino y la oxigenación fetal. Los estudios clínicos han demostrado efectos variables de la hiperventilación materna sobre el feto. El pH fetal parece aumentar con la hiperventilación modesta, pero disminuye con una hiperventilación marcada ($PaCO_2 < 17$ mmHg), debido a la disminución de la perfusión uteroplacentaria. La disminución del flujo sanguíneo uterino puede ser el resultado de la alcalemia, o ser debido a los efectos mecánicos de la ventilación a presión positiva, que reduce el volumen minuto cardíaco. Si bien la oxigenación fetal durante la hiperventilación materna puede disminuir, este hallazgo no es constante y la evolución fetal no parece ser afectada en forma adversa.

La tendencia actual en ventilación mecánica en la pa-

ciente no embarazada es evitar la excesiva distensión pulmonar limitando la presión y permitiendo una hipercapnia permisiva, pero los efectos de esta modalidad no han sido evaluados en el embarazo. Las estrategias tendientes a restringir la distensión alveolar habitualmente limitan la presión en la meseta a 35 cm H₂O. La *compliance* parietal disminuida en el embarazo avanzado, a causa del aumento del contenido abdominal, resulta en una disminución del 25% en la *compliance* total del sistema respiratorio. Por tanto, la presión traspulmonar puede no estar elevada a una presión en la meseta de 35 cm H₂O. Presiones ventilatorias elevadas pueden ser aceptables en la mujer embarazada a término. La hipercapnia materna, con una PaCO₂ de hasta 50 mmHg, con un adecuado aporte de oxígeno en la mezcla inspirada, no parece ser perjudicial para el feto, y parece incluso mejorar la oxigenación fetal; sin embargo, no existen datos en humanos respecto a los efectos de la hipercapnia permisiva sobre la circulación uteroplacentaria y umbilical. Si se produce una excesiva acidosis por hipercapnia permisiva, algunos recomiendan el empleo de bicarbonato. El rol del bicarbonato en el manejo de la acidosis materna durante el embarazo permanece controvertido. Los estudios en animales sugieren que el bicarbonato cruza la placenta pobremente, con lo que se puede exacerbar en forma paradójica la acidemia fetal. La placenta humana puede diferir en la capacidad de transferencia del bicarbonato, y los estudios clínicos han demostrado cierta mejoría en la acidemia fetal con una infusión lenta de bicarbonato.

La presencia del feto puede agravar en forma potencial la insuficiencia respiratoria por varios mecanismos. El aumento del consumo de oxígeno puede hacer que sea difícil alcanzar una adecuada disponibilidad del mismo. El útero distendido puede comprometer mecánicamente la ventilación, así como el manejo hemodinámico. Si bien el parto mejora la oxigenación materna, no se debe esperar una mejoría dramática en la función respiratoria. Las indicaciones para el parto deben basarse, por tanto, en criterios obstétricos, o cuando la insuficiencia respiratoria es producida por una condición que se agrava por el embarazo.

No existen datos sobre las drogas sedantes o analgésicas ideales para ser utilizadas durante la ventilación mecánica prolongada en la mujer embarazada. Las drogas comúnmente usadas, tales como la morfina y las benzodiazepinas, probablemente sean adecuadas, aunque su uso prolongado puede poner en riesgo al feto. En la eventualidad de un parto realizado cuando la mujer está ventilada, es importante tener presente que el feto puede ser afectado por cualquier sedante o bloqueante neuromuscular administrado a la madre. El médico responsable del cuidado del recién nacido debe estar en conocimiento de cualquier droga administrada a la madre.

BIBLIOGRAFÍA

- Ahearn G., Hadjiliadis D., Govert J.: Massive pulmonary embolism during pregnancy successfully treated with recombinant tissue plasminogen activator. *Arch Intern Med* 162:1221-2002
- Amos A., Jaber W., Russell S.: Improved outcomes in peripartum cardiomyopathy with contemporary. *Am Heart J* 152:509-2006
- Aurangzeb I., George L., Raoof S.: Amniotic fluid embolism. *Crit Care Med* 20:643-2004
- Avecillas J., Falcone T., Arroliga A.: Ovarian hyperstimulation syndrome. *Crit Care Clin* 20:679-2004
- Ayoub C., Zreik T., Dabbous A.: Amniotic fluid embolus: can we affect the outcome? *Curr Opin Anaesthesiol* 16:257-2003
- Bandi V., Munnur U., Matthay M.: Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome in pregnancy. *Crit Care Clin* 20:577-2004
- Bates S., Greer I., Hirsh J.: Use of antithrombotic agents during pregnancy. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 126:627S-2004
- Bowles L., Cohen H.: Inherited thrombophilias and anticoagulation in pregnancy. *Best Pract & Research Clin Obst & Gynaecol* 17:471-2003
- Budev M., Arroliga A., Falcone T.: Ovarian hyperstimulation syndrome. *Crit Care Med* 33:Suppl 10:S301-2005
- Burns M.: Emerging concepts in the diagnosis and management of venous thromboembolism during pregnancy. *J Thrombosis and Thrombolysis* 10:59-2000
- Burton R., Belfort M., Anthony J.: Management of the pregnant ICU patient. *Clin Pulm Med* 9:87-2002
- Catanzarite V., Willms D., Wong D.: Acute respiratory distress syndrome in pregnancy and the puerperium: causes, courses, and outcomes. *Obstet Gynecol* 97:760-2001
- Chan W., Ray J., Murray S.: Suspected pulmonary embolism in pregnancy. *Arch Intern Med* 162:1170-2002
- Chasen S.: Peripartum and perioperative management of the anticoagulated patient. *Obstet Gynecol Clin N Am* 33:493-2006
- Cheng V., Tang B., Wu A.: Medical treatment of viral pneumonia including SARS in immunocompetent adult. *J Infect* 49:262-2004
- Chesnutt A.: Physiology of normal pregnancy. *Crit Care Clin* 20:609-2004
- Cole D., Taylor T., McCullough D.: Acute respiratory distress syndrome in pregnancy. *Crit Care Med* 33: Suppl 10:S269-2005
- Conard J., Horellou M., Samama M.: Inherited thrombophilia and gestational venous thromboembolism. *Sem Thromb and Hemostasis* 29:131-2003
- Danilenko-Dixon D., Heit J., Silverstein M.: Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism during pregnancy or post partum: a population-based, case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 184:104-2001
- Doyle N., Monga M.: Thromboembolic disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am* 31:319-2004
- Fennira S., Demiraj A., Khouaja A.: La cardiomyopathie du peripartum. *Ann Cardiol Angeiol* 55:271-2006
- Gardner M., Doyle N.: Asthma in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am* 31:385-2004
- Gates S.: Thromboembolic disease in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 12:117-2000
- Gates S., Brocklehurst P., Davis L.: Prophylaxis for venous thromboembolic disease during pregnancy and the early postnatal period (Cochrane review). In *The Cochrane Library*, Issue 3, 2002
- Gei A., Vadhera R., Hankins G.: Embolism during pregnancy: thrombus, air and amniotic fluid. *Anesthesiology Clin N Am* 21:165-2003
- Gerhardt A., Scharf R., Beckmann M.: Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *N Engl J Med* 342:374-2000
- Ginsberg J., Greer I., Hirsh J.: Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 119:122S-2001
- Goodnight W., Soper D.: Pneumonia in pregnancy. *Crit Care Med* 33:Suppl 10:S390-2005
- Graves C.: Acute pulmonary complications during pregnancy. *Clin Obst Gynecol* 45:369-2002
- Greer I.: The challenge of thrombophilia in maternal-fetal medicine. *N Engl J Med* 342:424-2000
- Greer I.: Inherited thrombophilia and venous thromboembolism. *Best Pract & Research Clin Obst & Gynaecol* 17:413-2003
- Gris J., Lissalde Lavigne G., Quere I.: Prophylaxis and treatment of thrombophilia in pregnancy. *Curr Opin Hematol* 13:376-2006
- Gris J., Lissalde Lavigne G., Quere I.: Monitoring the effects and managing the side effects of anticoagulation during pregnancy. *Obstet*

- Gynecol Clin N Am 33:397-2006
- Guy E., Kirumaki A., Hanania N.: Acute asthma in pregnancy. *Crit Care Clin* 20:731-2004
- Hahania N., Belfort M.: Acute asthma in pregnancy. *Crit Care Med* 33:Suppl 10:S319-2005
- Ie S., Rubio E., Alper B.: Respiratory Complications of Pregnancy. *Obstet Gynecol Survey* 57:39-2002
- James A., Jamison M., Brancazio L.: Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Amer J Obst Gynecol* 194:1311-2006
- Khare M., Nelson Piercy C.: Acquired thrombophilias and pregnancy. *Best Pract & Research Clin Obst & Gynaecol* 17:491-2003
- Krivak T., Zorn K.: Venous thromboembolism in obstetrics and gynecology. *Obstet Gynecol* 109:761-2007
- Lapinsky S.: Cardiopulmonary complications of pregnancy. *Crit Care Med* 33:1616-2005
- Lim W., Eikelboom J., Ginsberg J.: Inherited thrombophilia and pregnancy associated venous thromboembolism. *Brit Med J* 334:1318-2007
- Martin S., Foley M.: Intensive care in obstetrics: an evidence-base review. *Amer J Obst Gynec* 195:673-2006
- McColl M., Greer I.: Low-molecular-weight heparin for the prevention and treatment of venous thromboembolism in pregnancy. *Curr Opin Pulm Med* 10:371-2004
- Mishra T., Swain S., Routray S.: Peripartum cardiomyopathy. *Intern J Gynec Obst* 95:104-2006
- Moore J., Baldisseri M.: Amniotic fluid embolism. *Crit Care Med* 33:Suppl 10:S279-2005
- Munnur U., Suresh M.: Airway problems in pregnancy. *Crit Care Clin* 20:617-2004
- Muralli S., Baldisseri M.: Peripartum cardiomyopathy. *Crit Care Med* 33:Suppl 10:S340-2005
- Prahlow J., Barnard J.: Pregnancy related maternal deaths. *Am J Forensic Med Pathol* 25:220-2004
- Schoening A.: Amniotic Fluid Embolism: Historical Perspectives & New Possibilities. *MCN, Amer J Maternal Child Nursing* 31:78-2006
- Sciscione A., Ivester T., Largoza M.: Acute pulmonary edema in pregnancy. *Obstet Gynecol* 101:511-2003
- Sliwa K., Fett J., Elkayam U.: Peripartum cardiomyopathy. *Lancet* 368:687-2006
- Smedstad K., Cramb R., Morison D.: Pulmonary hypertension and pregnancy: a series of eight cases. *Can J Anaesth* 41:502-1994
- Stone S., Morris T.: Pulmonary embolism and pregnancy. *Crit Care Clin* 20:661-2004
- Stone S., Morris T.: Pulmonary embolism during and after pregnancy. *Crit Care Med* 33:Suppl 10:S294-2005
- Susanti I., Rubio E., Alper B.: Respiratory complications of pregnancy. *Obst and Gynecol Survey* 57:39-2001
- Tata L., Lewis S., McKeever T.: A comprehensive analysis of adverse obstetric and pediatric complications in women with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 175:991-2007
- Tidswell M.: Peripartum cardiomyopathy. *Crit Care Clin* 20:777-2004
- Toglia M., Nolan T.: Venous thromboembolism during pregnancy: a current review of diagnosis and management. *Obstet Gynecol Survey* 52:60-1996
- Tuffnell D.: Amniotic fluid embolism. *Curr Opin Obstet Gynecol* 15:119-2003
- Turner E., Greenberger P., Patterson R.: Management of the pregnant asthmatic patient. *Ann Intern Med* 93:905-1980
- Zotz R., Gerhardt A., Scharf R.: Prediction, prevention, and treatment of venous thromboembolic disease in pregnancy. *Sem Thromb and Hemostasis* 29:143-2003
- Wong S., Chow K., Leung T.: Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. *Amer J Obst Gynecol* 191:292-2004

CAPÍTULO 133

Emergencias hipertensivas en el embarazo

DRES. CARLOS LOVESIO Y LUIS SABATTINI

Los procesos hipertensivos constituyen la complicación médica más frecuente durante el embarazo, afectando al 10 al 20% de todas las gestaciones. La preeclampsia complica al 5 al 14% de los embarazos en todo el mundo, y afecta al 5 al 8% de las mujeres embarazadas en EE.UU., siendo responsable del 7,5% de las muertes maternas. En el año 1994, en Inglaterra se estimaba que la incidencia anual de eclampsia alcanzaba al 4,9 por 10.000 embarazos, siendo la hipertensión arterial la causa del 20% de las muertes maternas. En los países en desarrollo, la preeclampsia-eclampsia puede producir hasta el 30% de las muertes maternas. La hipertensión también contribuye significativamente a la morbimortalidad perinatal. En nuestro país se estima que el 40% de las muertes fetales y el 34% de las muertes neonatales están relacionadas con trastornos hipertensivos durante el embarazo. Se debe tener en cuenta que algunas de estas muertes son evitables.

Las mujeres embarazadas pueden presentar dos tipos característicos de hipertensión arterial: a) la hipertensión inducida por el embarazo, y b) la hipertensión independiente del embarazo y por lo común preexistente a éste.

DEFINICIÓN

De acuerdo a los criterios establecidos por el National Heart Lung and Blood Institute/National Institutes of Health (NHLBI/NIH), en la mujer embarazada la hipertensión se define como un nivel de presión arterial sistólica de 140 mm Hg o más o un nivel de presión arterial diastólica de 90 mm Hg o más. El Working Group ha recomendado que el término hipertensión gestacional reemplace al término hipertensión inducida por el embarazo para describir los casos en los cuales la elevación de la presión arterial sin proteinuria se desarrolle en una mujer luego de 20 semanas de gestación, con retorno de los niveles de presión arterial a lo normal luego del parto. Un cuarto de las mujeres con hipertensión gestacional desarrollan proteinuria, cuadro que constituye la preeclampsia.

La preeclampsia es un síndrome de etiología desconocida caracterizado por el desarrollo secuencial de edema facial y de los miembros inferiores, hipertensión arterial y proteinuria después de las 20 semanas de gestación. La proteinuria se define por una concentración de proteínas de 1 g/L o más en al menos dos muestras de orina al azar tomadas con seis horas de diferencia, o más de 300 mg/L en un período de 24 horas. La proteinuria puede ser una manifestación tardía de la preeclampsia.

Una paciente con preeclampsia puede desarrollar crisis convulsivas, en cuyo caso el proceso se define como eclampsia. La eclampsia es una enfermedad potencialmente fatal tanto para la madre como para el feto, lo cual depende de múltiples factores, siendo el más significativo la edad gestacional.

CLASIFICACIÓN

Ante una paciente embarazada con hipertensión arterial,

es importante establecer si dicha hipertensión depende del embarazo o es una enfermedad independiente del mismo.

El American College of Obstetricians and Gynecologists, en el año 1972, propuso la siguiente clasificación de los trastornos hipertensivos en el embarazo: 1) preeclampsia-eclampsia, 2) hipertensión crónica, 3) hipertensión crónica con preeclampsia-eclampsia sobreagregada, y 4) hipertensión transitoria. Esta constituye probablemente la clasificación más simplificada existente, que ha sido ratificada recientemente por el National High Blood Pressure Education Working Group Report (2000), que ha modificado el concepto de hipertensión transitoria reemplazándolo por el de hipertensión gestacional.

Clínicamente, la preeclampsia se caracteriza por la presencia de hipertensión arterial con proteinuria, edemas o ambas cosas, apareciendo habitualmente a partir de las 20 semanas de gestación. El diagnóstico de eclampsia se basa en la presencia de convulsiones en una paciente con hipertensión y proteinuria o edema generalizado, luego de las 20 semanas de gestación o dentro de las 48 horas ulteriores al parto. En un estudio reciente realizado en Inglaterra, se comprobó que la eclampsia se desarrollaba antes del parto en el 38% de los casos, intraparto en el 18% y posparto en el 44%.

La mayoría de las pacientes con hipertensión crónica son reconocidas como hipertensas previamente al embarazo o durante las primeras 20 semanas de éste, siendo su etiología la hipertensión esencial, nefropatías, tumores suprarenales, coartación de aorta u otras. Las hipertensas crónicas tienen de dos a cinco veces más posibilidades de desarrollar una preeclampsia (preeclampsia sobreimpuesta a una hipertensión crónica). Estas mujeres habitualmente son multíparas, presentan un aumento rápido de la presión arterial, con proteinuria de grado variable, edemas periféricos, alteraciones de la coagulación, insuficiencia renal e hipertensión intratable. El diagnóstico se basa en la preexistencia de hipertensión arterial y en el desarrollo en el embarazo de proteinuria y edemas. Existen varias dificultades con este diagnóstico. Las mujeres hipertensas no diagnosticadas pueden aparecer normotensas en el inicio del embarazo, debido al descenso normal de la presión arterial que comienza en el primer trimestre. Esto puede enmascarar la hipertensión preexistente, y cuando la hipertensión se hace evidente tardíamente en el embarazo puede interpretarse como gestacional. En ocasiones el diagnóstico se realiza varios meses después del parto, cuando la presión arterial no se normaliza como es de esperar con la hipertensión gestacional. Por otra parte, la preeclampsia rara vez puede aparecer antes de las 20 semanas de gestación y puede ser mal interpretada como una hipertensión crónica. Esta es la forma clínica con peor pronóstico fetal, acompañándose generalmente de retardo de crecimiento intrauterino.

La hipertensión gestacional es la que se desarrolla durante el tercer trimestre o en el puerperio, sin signos de preeclampsia (edema, proteinuria) y sin el reconocimiento de una hipertensión arterial crónica. La misma complica del 6 al 7% de los embarazos, y se resuelve luego del parto. El riesgo de preeclampsia sobreimpuesta es del 15 al 26%, pero este riesgo es influenciado por el momento de la gestación en el cual se desarrolla la hipertensión. La hipertensión gestacional debe ser redefinida luego de 12 semanas del parto. Si la misma se resuelve, se define como hipertensión transitoria, mientras que si persiste se

considera como hipertensión crónica.

FACTORES DE RIESGO

Se han reconocido una serie de factores de riesgo para el desarrollo de la preeclampsia, incluyendo un primer embarazo antes de los 20 años de edad, que constituye el factor de riesgo más común para la preeclampsia. La preeclampsia es un desorden principalmente del primer embarazo. Otros factores de riesgo incluyen gestaciones múltiples, preeclampsia en un embarazo previo, hipertensión crónica, diabetes pregestacional, enfermedades vasculares y del tejido conectivo, nefropatías, mayor índice de masa corporal, edad de 35 años o más y raza afro-americana. La eclampsia en un embarazo es predictiva de su aparición en los sucesivos, y en un estudio se comprobó una incidencia de 46,8% en el segundo embarazo.

Estudios epidemiológicos recientes sugieren que las mujeres multíparas con diferentes padres tienen un riesgo aumentado de preeclampsia con respecto a las multíparas de un mismo padre, probablemente debido a un efecto protector de la exposición repetida a antígenos específicos. En un sentido similar, las mujeres con exposición sexual previa prolongada presentan menor riesgo de eclampsia que las mujeres con embarazo inmediato al inicio de su exposición a antígenos paternos.

Recientemente se ha identificado una asociación de la preeclampsia con trombofilias, en particular con la deficiencia heterocigota del factor V Leiden, la resistencia a la proteína C activada, homocistinemia y síndrome antifosfolípido. Las mujeres que poseen ciertos desordenes metabólicos hereditarios parecen estar en riesgo de preeclampsia, específicamente aquellas que son heterocigotas para alteraciones de la β oxidación. Este último grupo es especialmente susceptible al desarrollo de hígado graso agudo del embarazo.

Varias líneas de evidencia sugieren que en la génesis de la preeclampsia se encuentran involucrados varios factores genéticos. Se han estudiado modelos genéticos, y parece que la presencia de diversas variantes genéticas o polimorfismos, posiblemente en conjunción con factores ambientales, pueden predisponer al desarrollo de preeclampsia. Los genes que se han asociado con el riesgo de desarrollar preeclampsia son numerosos, e incluyen el antígeno G leucocitario humano, el TNF α , la angiotensina, la mutación del factor V Leiden, y la metilentetrahidrofolato reductasa. Recientemente se ha descrito una asociación entre la preeclampsia y el gen de la óxido nítrico-sintetasa endotelial en posición 298; esta variante genética también se ha asociado con otros desordenes vasculares tales como la hipertensión, el infarto de miocardio y el accidente cerebro vascular. Ha sido sugerida una nueva asociación entre un polimorfismo en el receptor β_2 adrenérgico y la preeclampsia; los individuos homocigotos para la glutamina en posición 27 en este gen parecen estar protegidos contra el desarrollo de preeclampsia.

FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de la preeclampsia se ha dividido en dos estadios: alteraciones de la perfusión placentaria (estadio 1) y síndrome materno (estadio 2).

Estadio 1. A partir de los estudios de Wallenburg se admite que el defecto inicial de la preeclampsia sería una placentación anormal. La placenta se desarrolla primariamente a partir de células fetales conocidas como trofoblásticas. El trofoblasto inicialmente se diferencia en

dos tipos, el citotrofoblasto, que constituye el elemento precursor de todas las células trofoblásticas subsecuentes y el sinciotrofoblasto, que es responsable de la invasión de la decidua, y en particular, de las arterias espiraladas maternas. Existen dos ondas de invasión trofoblástica, una al inicio del embarazo y la otra alrededor de las 14 a 16 semanas de gestación. La invasión del sinciotrofoblasto en las arterias espiraladas produce una dilatación de éstas de aproximadamente cuatro a seis veces el tamaño original, aumentando de este modo el flujo sanguíneo disponible para el desarrollo del feto y de la placenta. En la preeclampsia, la invasión trofoblástica y la subsecuente remodelación de las arterias espiraladas, especialmente durante la segunda onda de invasión, es deficiente, resultando en un diámetro arterial de alrededor del 40% del correspondiente al embarazo normal. El resultado es la isquemia y la inadecuada perfusión placentaria en mujeres que eventualmente desarrollarán el cuadro clínico de preeclampsia.

Existen cuatro factores principales probablemente involucrados en el desarrollo de la preeclampsia: 1) maladaptación inmune, 2) isquemia placentaria, 3) estrés oxidativo, y 4) susceptibilidad genética. Estas categorías no son mutuamente excluyentes, y en realidad, la causa de la preeclampsia probablemente sea una combinación de las cuatro.

Durante la diferenciación normal del trofoblasto, la expresión de las moléculas de adhesión cambia de la de las células epiteliales (ej.: integrina α -6/ β 1, α w/ β 5, E-cadherina) a la de las endoteliales (ej., integrina α -1/ β 1, α w/ β 3, VS-cadherina). Este proceso se conoce como pseudo-vasculogénesis. El trofoblasto obtenido de mujeres con preeclampsia no presenta evidencias de pseudo-vasculogénesis. En forma simultánea, se producen otros cambios en el trofoblasto extravilloso, en la expresión de las células natural killer y en las células EVT. Se ha postulado que la alteración del balance entre estos grupos celulares en la preeclampsia conduce a una implantación defectuosa del trofoblasto.

Se admite que el desbalance entre los sistemas vasodilatadores y vasoconstrictores sería de la mayor importancia en la fisiopatología de la preeclampsia-eclampsia. En este sentido, los productos más estudiados son los eicosanoides tromboxano y prostaciclina (PGI_2). Un estudio multicéntrico reciente (Mills y col.) comprobó que muchos meses antes del inicio clínico de la preeclampsia se produce una reducción de la síntesis de prostaciclina pero no un aumento de la del tromboxano A_2 , habiéndose atribuido a la deficiencia inicial de PGI_2 , el mecanismo iniciador de la enfermedad.

La ausencia de una estimulación normal del sistema renina-angiotensina, a despecho de una hipovolemia significativa, y un aumento de la sensibilidad vascular a la angiotensina II y a la noradrenalina se han explicado por el mismo mecanismo: el defecto en la producción y o activación de las prostaglandinas vasodilatadoras.

El aumento de la relación tromboxano/prostaciclina puede ser la causa de la destrucción selectiva de las plaquetas, en ocasiones acompañada por hemólisis microangiopática, reducción del flujo sanguíneo uteroplacentario con trombosis de las arterias espiraladas e infarto placentario.

Aunque el concepto de desbalance tromboxano/prostaciclina permite explicar la mayoría de los hallazgos clínicos de la preeclampsia, no se ha probado que dicho

desbalance sea el único mecanismo patogénico involucrado. Las células endoteliales sintetizan muchas otras sustancias activas, incluyendo fibronectina, heparansulfato, interleukina 1, activador tisular del plasminógeno, factor de relajación vascular (óxido nítrico) y varias endotelinas vasoconstrictoras. No se conoce con exactitud el rol preciso que pueden desempeñar cada una de estas sustancias en la fisiopatología de la preeclampsia-eclampsia.

El sistema de coagulación ha sido extensamente estudiado en la preeclampsia-eclampsia. La mayoría de los estudios demuestran una disminución del nivel de antitrombina, un aumento en los niveles del complejo AT-trombina, un descenso en los niveles de proteína C y de plaquetas. Si bien algunos autores intentaron establecer un rol patogénico a estas modificaciones, la tendencia actual es a aceptar que las mismas son secundarias a la disfunción endotelial. La evidencia morfológica del daño endotelial generalizado la provee la glomeruloendoteliosis, lesión renal patognomónica del síndrome.

En los últimos años, Redman y col. han propuesto una nueva hipótesis, sugiriendo que la disfunción endotelial sería parte de una reacción inflamatoria intravascular generalizada, que involucra a los leucocitos, así como a los factores de coagulación y al sistema del complemento. La propuesta es que la preeclampsia se produce cuando la respuesta inflamatoria intravascular al embarazo, propia de todas las embarazadas, se descompensa, ya sea porque el estímulo o la respuesta materna son exageradas. La conclusión es que no habría una causa específica para el desorden, sino que éste debe ser considerado como el extremo de un espectro de adaptación materna al embarazo.

Una serie de ensayos clínicos recientes, nuevos estudios fisiológicos y observaciones sobre la patogénesis han modificado el pensamiento sobre el origen de la preeclampsia. El factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) es un mitógeno endotelial específico que desempeña un rol clave en la promoción de la angiogénesis. Su actividad es mediada primariamente por la interacción con dos receptores de tirosin-kinasa de alta afinidad: el *kinase-insert domain region* (KDR) y el *fms-like tyrosine kinase-1* (Flt-1), que se expresan en forma selectiva sobre la superficie celular del endotelio vascular. La modificación del Flt-1 resulta en la producción de una proteína endógena secretada referida como sFlt-1. El sFlt-1 no se adhiere a las membranas celulares y es secretado en la sangre materna. Allí puede antagonizar al VEGF circulante por su unión selectiva, impidiendo su adhesión a los receptores endógenos. El sFlt-1 también se une y antagoniza al factor de crecimiento placentario (PIGF), otro miembro de la familia VEGF que es producido predominantemente por la placenta. Estudios *in vitro* indican que un exceso de la producción de sFlt-1 placentario induce un estado antiangiogénico en el suero de pacientes preeclámpticas.

Se admite que el exceso de sFlt-1 producido por placentas preeclámpticas puede ser el responsable de la hipertensión y de la proteinuria induciendo una deficiencia de VEGF y PIGF y creando un estado antiangiogénico. El VEGF estimula la angiogénesis así como promueve la vasodilatación por aumento de la producción de óxido nítrico y prostaciclina, moléculas que se encuentran disminuidas en la preeclampsia. Estas nuevas observaciones abren la posibilidad de una mejor comprensión del fenómeno de la preeclampsia y de diseñar nuevas líneas de tratamiento.

Estadio 2. El segundo estadio de la preeclampsia involucra la conversión de la maladaptación útero-placentaria

en el síndrome sistémico materno, con sus proteiformes manifestaciones. El fracaso en producir los cambios cardiovascular normales del embarazo resulta en hipertensión, reducción en el volumen plasmático, y alteraciones de la perfusión en virtualmente todos los órganos del cuerpo.

En el primer trimestre se produce un descenso de la presión arterial causado por vasodilatación activa, consecuencia de la acción de mediadores locales tales como la prostaciclina y el óxido nítrico. Esta reducción en la presión arterial afecta primariamente a la presión diastólica, evidenciándose un descenso de 10 mm Hg entre la 13 y la 20 semana de gestación. La presión arterial continúa disminuyendo hasta las 22-24 semanas, cuando se alcanza un nadir. Luego de esto, se produce un aumento gradual hasta el parto, cuando se logran los niveles de preembarazo. Inmediatamente después del parto la presión arterial habitualmente desciende, con un aumento en los cinco días siguientes.

En el embarazo normal, se produce una serie de cambios endocrinos que inducen la retención de agua y sal. Hacia el final del embarazo, se han retenido de seis a ocho litros de agua, que se distribuyen entre el feto, el fluido amniótico y los espacios viscerales. Todos los compartimentos fluidos se expanden. El volumen sanguíneo aumenta en un 40 a 50%. El volumen intravascular aumenta primariamente como resultado de un aumento del volumen plasmático y secundariamente por un aumento en el volumen celular, resultando en la anemia fisiológica del embarazo. El aumento en el volumen intravascular produce un incremento en la dimensión del ventrículo izquierdo al final de la diástole. Los cambios en el volumen activan los receptores de volumen y estos receptores activan una serie de efectores que restauran la homeostasis variando la resistencia vascular, el volumen minuto cardíaco y la excreción renal de sodio y agua. El aumento de la frecuencia cardíaca y del volumen de eyección producen un aumento del 40% del volumen minuto cardíaco. La resistencia vascular periférica disminuye durante el embarazo normal debido a vasodilatación.

Como resultado de los defectos en la placentación se produce una falla en la progresión de las adaptaciones precedentes. La circulación hiperdinámica inicial del embarazo normal se convierte en una circulación de alta resistencia con bajo volumen cardíaco al inicio de la preeclampsia, a lo cual se asocia el síndrome de pérdida capilar y la proteinuria. Muchos autores sostienen que la cadena de eventos que conduce a la preeclampsia se inicia con la exacerbación del daño endotelial, seguido por un agotamiento de las funciones de rescate vasodilatador del endotelio, resultando en el estado de hipovolemia y vasoconstricción de la preeclampsia severa. El aumento de la resistencia vascular sistémica sería en parte secundario y compensatorio a la disminución del volumen minuto cardíaco y del volumen sanguíneo circulante. La conjunción de estos factores se manifiesta por hipertensión arterial.

En mujeres con preeclampsia, el flujo sanguíneo a los órganos está reducido, y pueden producirse hemorragias y necrosis. En el hígado, por ejemplo, se encuentran evidencias de reducción de la perfusión con necrosis secundaria y hemorragia. En el corazón puede producirse una necrosis subendocárdica similar a la que se observa en el shock hipovolémico.

Una pregunta que no tiene respuesta es por qué la reducción en la perfusión de la placenta produce el síndrome materno. Es obvio que la reducción de la perfusión por sí no es suficiente para explicar esta situación. Algunos autores

han postulado que la reducción de la perfusión puede interactuar con factores maternos para producir el síndrome materno. Estos factores pueden ser genéticos, conductuales o ambientales, incluyendo la hipertensión previa, obesidad, resistencia insulínica, diabetes, trombofilias y otros. Recientemente, se ha propuesto al estrés oxidativo como el punto de unión entre los dos estadios de la preeclampsia.

El estrés oxidativo se ha considerado como un mecanismo patogénico relevante en múltiples enfermedades, y su rol en la preeclampsia se ha propuesto desde hace más de 50 años. El estrés oxidativo queda definido por un exceso de especies reactivas de oxígeno en relación con los mecanismos de contraregulación representados por los antioxidantes endógenos. Las citoquinas producen la liberación de radicales libres como parte de su mecanismo de acción, mientras que los monocitos y neutrófilos activados liberan radicales libres cuando se ponen en contacto con el endotelio activado. El estrés oxidativo puede desencadenar la apoptosis en la placenta, produciendo la liberación de partículas de las microvellosidades que contienen lípidos oxidados, que pueden actuar en forma sistémica. El factor s-Flt descrito está aumentado con la hipoxia, y acompañado por la reperusión, también puede aumentar la generación de radicales libres. En la actualidad se encuentran en estudio diversos protocolos para evaluar la eficacia de la terapéutica antioxidante en la prevención y tratamiento de la preeclampsia, con resultados discordantes (ver más adelante).

CUADRO CLÍNICO

La preeclampsia es un desorden proteinúrico hipertensivo que se desarrolla en la segunda mitad del embarazo. La misma se define por los hallazgos clínicos, que se indican en la Tabla 133/1. Los valores de presión arterial requeridos para el diagnóstico de preeclampsia incluyen una presión arterial sistólica por encima de 140 mm Hg y/o una presión diastólica mayor de 90 mm Hg (desaparición del latido -fase V de Korotkoff-) determinadas en dos ocasiones separadas por lo menos por cuatro horas. También se requiere una excreción de proteínas en orina igual o mayor de 300 mg en 24 horas para certificar el diagnóstico.

En teoría son requeridos todos los signos clásicos para el diagnóstico, pero no siempre están presentes desde el comienzo, y no son predictivos de la posible aparición de complicaciones de la enfermedad. Se admite que el síndrome clínico es una manifestación de una enfermedad que comienza en los inicios del embarazo. La evolución del síndrome clínico puede ser dividida en tres fases, que comienza con cambios a nivel celular, progresa a cambios visibles dentro de la vasculatura, y culmina con el desarrollo de una enfermedad multiorgánica en pacientes con preeclampsia severa.

De acuerdo con el tipo y magnitud de las manifestaciones clínicas existentes, la preeclampsia se ha clasificado en leve y severa (Tabla 133/2).

DISFUNCIÓN ORGÁNICA EN LA PREECLAMPSIA SEVERA

Manifestaciones cardiovasculares. Si bien los datos obtenidos durante la preeclampsia no son uniformes, los estudios realizados en pacientes sin tratamiento demuestran un volumen minuto cardíaco disminuido y un aumento de las resistencias periféricas. Se sugiere al respecto que

Tabla 133/1. Manifestaciones clínicas que definen la preeclampsia

A. Manifestaciones clínicas clásicas	
Gestación	> 20 semanas
Hipertensión	Sistólica \geq 140 mm Hg o diastólica \geq 110 mm Hg o > 90 mm en dos días seguidos
Proteinuria	\geq 300 mg en 24 horas
B. Signos clínicos y hallazgos de laboratorio posibles	
Signos fetales	Retardo de crecimiento Hipoxemia
Signos maternos	Excesiva ganancia de peso Edemas generalizados, edema laríngeo Ascitis Hemólisis, trombocitopenia Hemoconcentración, hipoalbuminemia Hipocalciuria, hiperuricemia Elevación de enzimas hepáticas Coagulopatía

la característica de la preeclampsia es una resistencia vascular sistémica que es inapropiadamente elevada en relación al valor del volumen minuto cardíaco. Tanto la presión capilar pulmonar como la presión venosa central parecen estar en los rangos inferiores de la normalidad.

En pacientes con preeclampsia severa, la albúmina plasmática está disminuida, habitualmente como resultado de la excreción en la orina y de la pérdida de albúmina a nivel capilar. Como resultado, la presión coloidoosmótica disminuye significativamente.

Uno de los criterios mayores de la definición tradicional de preeclampsia es la presencia de edema. El mismo, sin embargo, no es actualmente utilizado por muchas autoridades debido a que la mayoría de las mujeres grávidas normales desarrollan edema de decúbito, el cual puede ser generalizado en el 30% de las mismas. En un estudio epidemiológico no se constató que el edema ni el aumento de peso materno se asocien con efectos fetales adversos. Por otra parte, se ha comprobado que hasta el 40% de las mujeres eclámpicas no presentan edemas.

Una de las complicaciones más severas de la preeclampsia es el edema agudo de pulmón. Sibai y col. establecieron una incidencia de edema pulmonar en la preeclampsia severa del 2,9%. Comprobaron además que el edema agudo de pulmón habitualmente no ocurre como una complicación aislada, sino que se presenta en asociación con la disfunción de otros órganos y sistemas. El edema agudo de pulmón en estas pacientes es secundario a varios mecanismos que pueden actuar aisladamente o en asociación, pudiendo ser cardiogénico o no cardiogénico, dependiendo del mecanismo involucrado.

Sólo el 30% de los casos de edema pulmonar en el contexto de la preeclampsia se produce antes del parto. La gran mayoría de estas pacientes presentan hipertensión crónica de base, y es más probable que se trate de múltiparas o de mujeres de edad avanzada. En el contexto de la hipertensión crónica con preeclampsia sobrepuesta, la resistencia vascular sistémica y las presiones de llenado izquierdas están aumentadas. Esto conduce a una disminución en el volumen minuto cardíaco y un aumento de la presión pulmonar, que culmina con el desarrollo de edema pulmonar. Un hecho adicional que puede predisponer al desarrollo de edema pulmonar es un aumento de la permeabilidad capilar con la consiguiente extravasación de fluido al intersticio.

Manifestaciones renales. Los especímenes de biopsia

Tabla 133/2. Clasificación de la preeclampsia en función de su gravedad

Manifestación clínica	Leve	Severa
Presión arterial sistólica	< 150 mm Hg	\geq 160 mm Hg
Presión arterial diastólica	< 100 mm Hg	\geq 110 mm Hg
Proteinuria	\geq 300 mg	\geq 5 g/24 hs.
Cefaleas	no	sí
Alteraciones visuales	no	sí
Dolor abdominal (epigastria)	no	sí
Convulsiones	no	sí (eclampsia)
Creatinina sérica	normal	elevada
Recuento plaquetario	\geq 100.000	< 100.000
Aumento enzimas hepáticas	no	sí (HELLP)
Oliguria	no	< 400 ml/24 hs.
Retardo de crecimiento fetal	no	sí
Edema agudo de pulmón	no	sí

renal de mujeres con preeclampsia revelan un cambio que no se observa en ninguna otra forma de hipertensión. Denominada glomerulo-endoteliosis, la lesión consiste primariamente en un agrandamiento del glomérulo causado por una hipertrofia de las células endoteliales. Este hallazgo constituyó la base de la hipótesis que sostiene que los diversos cambios fisiopatológicos de la preeclampsia serían producidos por un blanco común, la célula endotelial. En este sentido, se encuentran presentes numerosos marcadores de activación endotelial en la circulación de mujeres preeclámpicas semanas o meses antes de la evidencia clínica de la enfermedad.

La mayoría de las mujeres con preeclampsia presentan una disminución leve o moderada de la perfusión renal con descenso de la filtración glomerular y elevación de los niveles de creatinina plasmática y de ácido úrico. Se debe tener en cuenta que los valores de estas determinaciones se encuentran disminuidos durante el embarazo (creatinina sérica normal $0,46 \pm 0,06$ mg/dl, ácido úrico 2 a 4 mg), y que valores aparentemente normales pueden representar la pérdida del 50% o más del funcionamiento renal.

Si bien la proteinuria, de origen glomerular, se considera un elemento definitorio de la preeclampsia, la misma habitualmente aparece en forma tardía en el curso de la enfermedad, y en algunas mujeres puede aparecer luego de la externación. Usualmente la proteinuria es no selectiva, ya que la permeabilidad incrementada provoca la pérdida de proteínas de alto peso molecular, tales como la transferrina y las globulinas. La excreción elevada de albúmina se acompaña por lo tanto de la eliminación de otras proteínas. La proteinuria habitualmente disminuye o desaparece dentro de la primera semana ulterior al parto y al descender la tensión arterial, pero en algunos casos la misma puede persistir por más de un mes.

El *clearance* de ácido úrico disminuye en la preeclampsia, y la hiperuricemia puede ser un elemento útil de diagnóstico. Los decrementos en el *clearance* de ácido úrico preceden a las alteraciones de la filtración glomerular, y la magnitud de la hiperuricemia se ha correlacionado con la contracción de volumen, la severidad de la preeclampsia y el pronóstico fetal.

Una proporción no establecida de pacientes con preeclampsia grave desarrollan oliguria en el curso de la enfermedad. El diagnóstico de oliguria debe basarse en un período de observación no menor de cuatro horas. Sibai y Mabie sugieren utilizar un volumen de orina de 100 ml

en cuatro horas como criterio de oliguria. Otros autores definen la oliguria como menos de 500 ml en 24 horas. La misma puede ser secundaria a la hemoconcentración y a la disminución de la perfusión renal. La oliguria persistente puede ser indicativa de una necrosis tubular aguda, que es el tipo más frecuente de insuficiencia renal aguda observado en la preeclampsia.

Manifestaciones hepáticas. En la preeclampsia severa existen alteraciones de las pruebas funcionales hepáticas, incluyendo elevación de las aminotransferasas. La lesión histológica más frecuentemente encontrada es la necrosis hemorrágica periportal, con depósitos de fibrina en los sinusoides hepáticos.

Weinstein describió un grupo particular de pacientes con preeclampsia grave caracterizadas por la presencia de hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas y disminución del recuento plaquetario, al que definió como Síndrome HELLP (*Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count*). Estas pacientes presentan náuseas y vómitos (86%), dolor epigástrico o en el hipocondrio derecho (84%) y edemas periféricos (67%). Las aminotransferasas y la LDH se encuentran siempre elevadas, mientras que existe una hiperbilirrubinemia a predominio indirecto en el 62% de las enfermas. El 53% presentan elevación de la urea y de la creatinina, y existe proteinuria en el 96% de ellas. Los hallazgos hematológicos incluyen plaquetopenia, evidencias de anemia hemolítica microangiopática, siendo normales los otros exámenes de coagulación.

La incidencia estimada del síndrome HELLP es de 20% de las pacientes con preeclampsia grave o eclampsia. Su presencia se asocia con una elevada mortalidad materna (16,7%), una mayor incidencia de crisis eclámpicas (50%), hipertensión severa (33%) y episodios de insuficiencia renal aguda (66%). También se han descrito casos de ruptura espontánea del hígado. La mortalidad perinatal es variable (entre el 8 y el 23%), pero el 24% de los recién nacidos presentan trombocitopenia.

Manifestaciones neurológicas. La patología cerebral está determinada por la lesión vascular producida por la hipertensión y por la predisposición a las coagulopatías. La hipertensión puede producir una extravasación de líquido al espacio intersticial produciendo edema, o a la inversa, inducir vasoespasmo con cambios isquémicos asociados. Con el aumento de la hipertensión, la autorregulación cerebral es excedida, produciendo daño en los vasos y capilares, disrupción de las uniones finas, petequias corticales, hemorragia pericapilar y microinfartos. La isquemia, el edema o las hemorragias de varios tamaños pueden afectar la mayor parte del neuroeje, en particular las zonas de circulación límite, específicamente en las regiones parietooccipitales, pero también más anteriormente en el tronco encefálico. Existen evidencias angiográficas y de Doppler transcraneal de elementos vasoespásticos en la patología cerebral.

El diagnóstico de eclampsia se realiza cuando aparecen convulsiones en una paciente con hipertensión y proteinuria o edema generalizado, luego de las 20 semanas de gestación o dentro de las 48 horas del parto. La eclampsia puede ser clasificada de acuerdo al momento de presentación. La eclampsia anteparto se presenta cuando las convulsiones se producen antes del parto. Si ocurre antes de las 28 semanas, se refiere como eclampsia anteparto temprana. Si las manifestaciones clínicas se producen durante el trabajo de parto, se refiere como eclampsia intraparto. Luego del parto también se puede

presentar la eclampsia. Aproximadamente la mitad de todos los casos de eclampsia son anteparto, y aproximadamente tres cuartos son intraparto o dentro de los dos días del parto. Varias series de pacientes demuestran que una significativa proporción de ellas tienen convulsiones luego del nacimiento. La eclampsia posparto tiene un peor pronóstico que la que ocurre antes del parto, debido a que se asocia más frecuentemente con síndrome de dificultad respiratoria aguda o coagulación intravascular diseminada. La causa más común de convulsiones en el embarazo es la eclampsia, pero se deben descartar otras causas, tal como se indica en la Tabla 133/3.

Si bien el cuadro clínico de la eclampsia es precedido habitualmente por manifestaciones de preeclampsia, un informe reciente revela que en el comienzo de las convulsiones, el 23% de las pacientes tienen hipertensión leve o ausente, el 19% no tienen proteinuria y el 32% no tienen edemas. Los signos premonitorios más frecuentes incluyen cefaleas persistentes, visión borrosa, irritabilidad, fotofobia, dolor epigástrico, náuseas y vómitos. Estas características han determinado que algunos autores consideren a la eclampsia como una forma particular del síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible, característico de las crisis hipertensivas, aunque en el caso de la eclampsia en general no se asocia con un aumento marcado de la presión arterial.

La eclampsia se asocia con un riesgo aumentado de accidente cerebrovascular en el embarazo y el puerperio. Algunas pacientes presentan cambios neurológicos persistentes consistentes con infarto cerebral, pero pueden regresar a la normalidad en días o semanas, sin secuelas alejadas. Aproximadamente el 3,5% de las malformaciones arteriovenosas sangran durante el embarazo, y la mortalidad en estos casos aumenta del 10% fuera del embarazo al 28%.

La aparición de una encefalopatía hipertensiva con valores de presión arterial más bajos en la eclampsia que en otras patologías es consecuencia de la pérdida de la autorregulación cerebral en forma más precoz que en pacientes con hipertensión crónica. En el cerebro de pacientes jóvenes en particular, el *plateau* de autorregulación es excedido con presiones más bajas, con afectación particular de los territorios de la arteria cerebral media. La zona parieto-occipital es particularmente vulnerable debido al menor control vasoconstrictor simpático de la circulación basilar, lo que explica la presencia de alteraciones visuales. Antes de la producción de convulsiones, las pacientes pueden experimentar durante varios días cefaleas

Tabla 133/3.- Causas de convulsiones en el embarazo.

Problemas cerebrovasculares	Infarto cerebral Hemorragia cerebral, aneurismas Trombosis venosa cerebral: déficit de proteínas C y S, presencia Factor V Leiden, anticuerpos antifosfolípidos
Hipertensión	Edema cerebral e hipertensión maligna
Anormalidades estructurales	Tumores cerebrales Abscesos cerebrales Malformaciones arteriovenosas
Infecciones	Meningitis, encefalitis
Toxicidad	Anfetamina, cocaína, teofilina, antipsicóticos (clozapina)
Alteraciones metabólicas	Hiponatremia, hipocalcemia e hiperglucemia
Epilepsia	
Migraña	

crecientes y destellos luminosos, alucinaciones visuales o pérdida de la visión, con progresión a la confusión y a las convulsiones. La percepción de destellos luminosos es el fenómeno del cual surge el término eclampsia, que en griego significa relámpago.

Sheehan y Lynch han descrito los cambios anatómopatológicos asociados con la eclampsia, que incluyen hemorragias petequiales en la corteza cerebral, múltiples áreas pequeñas de necrosis isquémica, pequeñas áreas de hemorragia en las regiones subcorticales o en los límites de la sustancia blanca, grandes áreas únicas de hemorragia o zonas de sangrado masivo en los ganglios basales o protuberancia, que pueden comunicarse con los ventrículos y producir hemorragia subaracnoidea.

La tomografía axial computada de cráneo es la mejor modalidad para la detección de una hemorragia cerebral. Rara vez la preeclampsia/eclampsia se asocia con una hemorragia subaracnoidea primaria. Esta se localiza habitualmente sobre la convexidad cerebral, y la cantidad de sangre es escasa en contraste con los hallazgos usuales en el sangrado de un aneurisma, en el cual grandes volúmenes de sangre se acumulan en las cisternas basales. Otras causas de hemorragia cerebral, tales como malformaciones arteriovenosas o tumores, también son bien reconocidas por la TAC. Los hallazgos característicos de la eclampsia incluyen hipodensidades difusas en la sustancia blanca. Estos cambios son transitorios y en general se resuelven en días, lo que hace que no se recomiende la realización rutinaria de una TAC de cráneo en mujeres con eclampsia. Esta es recomendado el estudio en la paciente ecláptica que presenta la primera convulsión, o que no responde al tratamiento. Las mujeres que presentan convulsiones en el posparto, que desarrollan signos neurológicos focales o psicosis, o que persisten en coma, deben ser evaluadas con TAC o resonancia magnética por imágenes.

La resonancia magnética por imágenes (RMI) es más sensible que la TAC para la identificación de las lesiones del sistema nervioso central relacionadas con la eclampsia. Los hallazgos característicos incluyen lesiones hiperintensas en imagen T2 o de densidad protónica, afectando la sustancia blanca y la zona gris adyacente de los lóbulos occipital y parietal; sin embargo, también pueden estar afectadas las estructuras de la sustancia blanca profunda, los ganglios basales, y la sustancia blanca de los lóbulos frontal, temporal y tronco encefálico.

Digre y col. fueron de los primeros en reconocer que la preeclampsia severa y la eclampsia se asocian con lesiones específicas en la RMI. La mitad de las mujeres estudiadas presentaban estudios anormales con focos no específicos de aumento de señal en la sustancia blanca profunda en las imágenes de T2. Estos hallazgos son consistentes con las descripciones de necrosis de edema cortical y hemorragias petequiales. Las lesiones de los ganglios basales también son comunes.

La RMI-angiografía puede ser normal o demostrar vasoespasmo reversible cerebral. A pesar de los reportes iniciales que asociaban a la eclampsia con el vasoespasmo, actualmente se sugiere que la causa predominante de las manifestaciones neurológicas de la eclampsia es la encefalopatía hipertensiva.

Los términos leucoencefalopatía reversible posterior, síndrome de edema cerebral reversible posterior, o síndrome de encefalopatía reversible posterior (PRES) hacen referencia a una entidad clínico-radiológica caracterizada por cefaleas, confusión, disturbios visuales, convulsiones

y cambios transitorios en el territorio posterior en la RMI. Las lesiones típicas, con predominio en la sustancia blanca posterior, con compromiso del cortex adyacente hiperintensas en T2, hipointensas o isointensas en imágenes de difusión, con un aumento del coeficiente de difusión, indican edema vasogénico. La patogénesis es incompletamente conocida, aunque parece estar relacionada con una pérdida de la autorregulación y disfunción endotelial. Este síndrome se asocia con distintas patologías, incluyendo la encefalopatía hipertensiva, la eclampsia, la neurotoxicidad por ciclosporina, tacrolimus, cisplatino o esteroides, la porfiria aguda intermitente, la púrpura trombocitopénica trombótica, las convulsiones prolongadas, la hipercalcemia severa y el síndrome MELAS.

Manifestaciones visuales. Con cierta frecuencia se presentan alteraciones visuales en la preeclampsia-eclampsia, que incluyen fotofobia, diplopía, escotomas o visión borrosa. La amaurosis o ceguera cortical, sin embargo, parece ser rara. En menos del 10% de las pacientes eclápticas y en el 1 a 2% de las pacientes con preeclampsia se han descrito desprendimientos de retina, que pueden ser bilaterales y que generalmente se resuelven con retorno de la visión dentro de las dos semanas de su aparición sin necesidad de tratamiento intervencionista.

Complicaciones posparto. Las pacientes con preeclampsia-eclampsia, si bien en general resuelven sus manifestaciones clínicas luego del parto, pueden también presentar complicaciones en el posparto. Se incluyen dentro de dichas complicaciones las siguientes:

1. Agravamiento persistente de la hipertensión arterial, que no responde a las medicaciones tradicionales.
2. Agravamiento persistente del deterioro renal con oliguria o anuria.
3. Persistencia o desarrollo rápido de un síndrome HELLP.
4. Desarrollo de eclampsia.
5. Desarrollo de otras alteraciones neurológicas, incluyendo alteración del estado mental, aparición de signos neurológicos focales, edema de retina o ceguera.
6. Desarrollo de severa hipotensión que no responde al soporte médico habitual.
7. Dolor abdominal severo, alteración de las enzimas hepáticas y evidencia de infarto o ruptura hepática.
8. Ascitis persistente y severa, edema pulmonar, edema de laringe.
9. Coagulación intravascular diseminada.
10. Evidencia de trombosis central o periférica, en particular embolia pulmonar.
11. Sepsis que no responde al tratamiento antibiótico intenso.
12. Daño pulmonar agudo, SDRA, falla pluriparenquimatosa.

Toda paciente que ha presentado una preeclampsia-eclampsia debe ser mantenida en observación adecuada luego del parto, hasta que se estabilice la presión arterial, se normalicen los datos de laboratorio y se presente una diuresis adecuada. Habitualmente, esto se produce luego de 24 a 48 horas de haberse producido el alumbramiento, pero en algunas pacientes puede requerir varios días. Aun en presencia de una recuperación aparentemente satisfactoria, se han descrito crisis convulsivas luego de tres a cuatro semanas posparto.

LABORATORIO

El diagnóstico de eclampsia no depende de ningún dato

de laboratorio específico. La frecuencia de hallazgos anormales (renales, hepáticos, coagulación) está influenciada por múltiples factores tales como la presencia de complicaciones asociadas, calidad del cuidado obstétrico y adecuación de los mecanismos fisiológicos de compensación. Los estudios de laboratorio en mujeres con eclampsia incluyen hematocrito, recuento plaquetario, creatinina sérica, electrolitos, enzimas hepáticas, uricemia y densidad urinaria. La hemoconcentración y el aumento de la viscosidad de la sangre son característicos de la preeclampsia. La hemólisis activa se puede evidenciar por el aumento de la bilirrubina libre y por la fragmentación eritrocitaria. La coagulación intravascular diseminada es rara excepto en presencia de *abruptio placentae*. Sin embargo, el recuento plaquetario por debajo de 150.000 por mm³ se evidencia hasta en el 20% de los casos, pudiendo alcanzar al 50% de las pacientes con preeclampsia severa. Los niveles de ácido úrico se encuentran por encima de 6 mg/dl en el 69% de los casos. Otros test de función renal como la creatinina sérica y el *clearance* de creatinina son anormales en el 50 al 70% de los casos. Las enzimas hepáticas pueden estar elevadas hasta en el 50% de las pacientes. Los valores de albúmina pueden estar disminuidos aun en ausencia de proteinuria franca, y están relacionados con el síndrome de pérdida capilar propio de la preeclampsia.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA HIPERTENSIÓN DURANTE EL EMBARAZO

El diagnóstico diferencial fundamental que se debe establecer en una paciente embarazada con hipertensión arterial es si la misma está relacionada con el embarazo o es independiente del mismo.

Del análisis simple se desprende que uno de los elementos más importantes para incluir a una gestante en alguno de los grupos es el hecho de haber podido controlar la tensión arterial desde el inicio de la gestación, e idealmente, desde antes que ésta se iniciara.

En la Tabla 133/4 se indican algunas de las características diferenciales útiles para establecer los diagnósticos precedentes.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA PREECLAMPSIA SEVERA

Existen distintas patologías obstétricas, médicas y quirúrgicas que comparten muchos de los hallazgos clínicos y de laboratorio de la preeclampsia severa, en particular de su variedad HELLP. Los imitadores de la preeclampsia

severa son emergencias que comprometen la vida y que se pueden desarrollar durante el embarazo o en el periodo postparto. Estas condiciones se asocian con elevada mortalidad materna, y las sobrevivientes pueden enfrentar secuelas a largo plazo. La morbimortalidad perinatal también es elevada en muchas de estas condiciones. Las anormalidades fisiopatológicas incluyen microangiopatía trombótica, trombocitopenia, y anemia hemolítica. Algunos de estos desordenes incluyen el hígado graso agudo del embarazo, la púrpura trombocitopénica trombótica, el síndrome urémico hemolítico y las exacerbaciones agudas del lupus eritematoso sistémico. En la Tabla 133/5 (B. Sibai) se indican las características diferenciales de estas patologías.

COMPLICACIONES MATERNAS

El examen con ultrasonido simple y Doppler color de las arterias uterinas puede demostrar el aumento de la resistencia vascular placentaria, resultado del fracaso del trofoblasto para invadir las arterias espiraladas. En adición a la medición de los índices de resistencia, se puede evaluar la presencia de una onda de pulso anormal en la arteria uterina. Estos exámenes se deben realizar en las mujeres de alto riesgo entre las 20 y 24 semanas de embarazo, presentando un poder predictivo útil (para preeclampsia severa: sensibilidad 80-90%; resultados falsos positivos: 5-7%). Una mujer con un Doppler uterino normal en esta etapa del embarazo debe ser considerada de bajo riesgo, mientras que aquellas que presentan un Doppler anormal presentan una chance aproximada del 20% de desarrollar preeclampsia, y requieren una vigilancia más estricta.

Las complicaciones maternas se relacionan con: 1) los efectos de la preeclampsia sobre órganos individuales, como ya se adelantó; 2) aquellas asociadas con la hipertensión, y 3) las asociadas con el parto. Las complicaciones del parto están aumentadas en las mujeres con preeclampsia y pueden incluir hemorragia, *abruptio placentae*, coagulación intravascular diseminada, edema pulmonar y sangrado postoperatorio. Las complicaciones son mayores si la preeclampsia es severa o si se produce eclampsia. Las mujeres con eclampsia tienen un riesgo del 10% de desarrollar *abruptio placentae*, un 11% de riesgo de síndrome HELLP, un 6% de riesgo de coagulación intravascular, un 6% de riesgo de déficit neurológico, un 7% de riesgo de neumonía por aspiración, un 5% de riesgo de edema pulmonar, un 4% de riesgo de paro cardiorespiratorio, un 4% de riesgo de insuficiencia renal y un 1% de riesgo de muerte.

Una serie de estudios recientes han provisto evidencias que el riesgo cardiovascular se encuentra aumentado

Tabla 133/4. Diagnóstico diferencial de la hipertensión arterial durante el embarazo.

Característica	Hipertensión crónica	Preeclampsia
Comienzo de la HTA	Antes del embarazo o durante las primeras 20 semanas de gestación	Después de la 20ª semana de gestación
Duración de la HTA	Permanente. Persiste después del parto	Habitualmente desaparece en las seis semanas posparto
Antecedentes familiares	A menudo positivos	En general negativos
Edad	En general madura	En general joven
Paridad	En general multípara	En general primípara
Fondo de ojo	Cruces arteriovenosos, arteriolas tortuosas, exudados, hemorragias	Espasmo vascular, edema, rara vez exudados
Proteinuria	En general ausente	En general presente
Presencia de CID	No	Posible
Dosaje de AT	Normal	Disminuida

Tabla 133/5. Frecuencia de varios signos y síntomas en los imitadores de la preeclampsia-eclampsia.

Signos y síntomas	Síndrome HELLP	HGAE	PTT	SHE	Exacerbaciones del LES
Hipertensión	85	50	20-75	80-90	80 con AAF, nefritis
Proteinuria	90-95	30-50	Con hematuria	80-90	100 con nefritis
Fiebre	Ausente	25-32	20-50	?	Común
Ictericia	5-10	40-90	Rara	Rara	Ausente
Nauseas y vómitos	40	50-80	Común	Común	Sólo con AAF
Dolor abdominal	60-80	35-50	Común	Común	Sólo con AAF
SNC	40-60	30-40	60-70	?	50 con AAF

HELLP: síndrome de hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y plaquetopenia; HGAE: hígado graso agudo del embarazo; PTT: púrpura trombocitopénica trombótica; SHE: síndrome urémico hemolítico; LES: lupus eritematoso sistémico; AAF: anticuerpos antifosfolípidos; SNC: sistema nervioso central. Los números indican porcentajes.

en mujeres con preeclampsia en comparación con sujetos control, particularmente cuando el recién nacido es prematuro o de bajo peso, situaciones generalmente observadas en mujeres con preeclampsia. Smith y col. comprobaron que el parto de un infante de bajo peso para su edad gestacional aumenta el riesgo de enfermedad isquémica del corazón o muerte en 1,9. El parto prematuro se asocia con un riesgo de 1,8, siendo la asociación aditiva. Irgens y col., por su parte, comprobaron que las mujeres con preeclampsia y con parto prematuro presentan un riesgo 2,7 veces mayor que las mujeres sin esta condición para todas las causas de muerte. El riesgo de muerte por una causa cardiovascular aumenta ocho veces en mujeres con preeclampsia con un niño de bajo peso al nacer. Wilson y col., comprobaron que la presencia de hipertensión en el embarazo aumenta el riesgo para hipertensión y accidente cerebrovascular en el futuro. El riesgo relativo para accidente cerebrovascular se incrementa en mujeres con preeclampsia por un factor de 3,59. Brown y col., por último, comprobaron que las pacientes que habían presentado preeclampsia durante el embarazo tenían un 60% más de posibilidades de presentar un accidente cerebrovascular isquémico fuera del embarazo, que las pacientes sin historia de preeclampsia.

RIESGO FETAL

La hipertensión crónica moderada se asocia con un 33% de partos prematuros y 11% de nacimientos de niños de bajo peso en relación a su edad gestacional. En el caso de la hipertensión crónica severa (PAS >180 mm Hg o PAD >110 mm Hg) el parto pretérmino se produce en alrededor del 62-70% de los embarazos y nacen infantes de bajo peso en el 40%.

La mortalidad perinatal en los embarazos con eclampsia oscila entre 9 y 23%, y está estrechamente relacionada con la edad gestacional. Por ejemplo, la mortalidad perinatal en una serie de 54 parturientas con eclampsia antes de las 28 semanas de gestación fue del 93%; esta incidencia fue de sólo el 9% en otra serie en la cual la edad gestacional media al parto fue de 32 semanas. Las muertes perinatales son primariamente el resultado del parto prematuro, *abruptio placentae* y asfixia intrauterina.

La evolución perinatal dependerá de uno o más de los siguientes factores: severidad de la enfermedad hipertensiva, presencia de embarazo gemelar, antecedentes de hipertensión arterial o enfermedad renal, edad gestacional en que comienza la enfermedad y edad gestacional en el momento del parto.

Las complicaciones fetales en la preeclampsia son el resultado de la inadecuada perfusión placentaria y/o del parto de pretérmino. Friedman y col. comprobaron que la mortalidad fetal se asocia con la magnitud de la elevación

de la presión arterial diastólica así como con el grado de proteinuria.

El parto prematuro se asocia con un aumento de la mortalidad y con disminución de la capacidad neurológica a largo tiempo. La preeclampsia también aumenta el riesgo de restricción de crecimiento intrauterino (IUGR). Estos infantes de bajo peso al nacer no sólo tienen problemas agudos sino que se ha postulado que podrían tener un mayor riesgo cardiovascular de futuro.

El pronóstico perinatal en el síndrome HELLP no es bueno. En una revisión reciente, la mortalidad perinatal en 309 recién nacidos de madres con esta condición fue del 23%. La evolución perinatal mejora con el diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado.

En mujeres diabéticas, la presencia de preeclampsia durante el embarazo agrava el pronóstico fetal. La mortalidad perinatal por 1.000 nacimientos es de 60 para las diabéticas preeclámpicas y de 3,3 para las diabéticas normotensas.

Una serie de estudios recientes demuestran la utilidad del ecodoppler para establecer el pronóstico fetal en función del grado de vasoconstricción umbilical y de vasodilatación del territorio cerebral.

PREVENCIÓN

La posibilidad de prevenir la preeclampsia se ha visto limitada por el inadecuado e incompleto conocimiento de su fisiopatología. La piedra angular de la prevención en pacientes con preeclampsia ha sido la identificación precoz de aquellas mujeres con riesgo elevado de desarrollo de hipertensión inducida por el embarazo, seguida por un estrecho control clínico y de laboratorio para poder reconocer la enfermedad en sus períodos iniciales.

El rol de las dosis bajas de aspirina ha sido estudiado en varios ensayos con alto número de pacientes, incluyendo el *Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy* (CLASP) que no demostró ningún efecto benéfico de la aspirina en la prevención de la preeclampsia. Aunque el estudio fue diseñado para incluir mujeres con alto riesgo, la incidencia de preeclampsia en el grupo placebo fue sólo del 7,6%, similar al de la población general. En el año 1998, el National Institutes of Health publicó los resultados de un estudio randomizado contra placebo sobre el rol de la dosis baja de aspirina en la prevención de la preeclampsia en 2.539 mujeres de alto riesgo (historia de hipertensión crónica, diabetes mellitus insulino-dependiente, gestaciones múltiples y preeclampsia en embarazo previo). El beneficio demostrado fue muy escaso para justificar la profilaxis de rutina: se necesitaron tratar 69 mujeres para prevenir un caso de preeclampsia, 18 en caso de alto riesgo de preeclampsia y 188 en caso de pacientes con bajo riesgo. Para prevenir una muerte fetal se

necesitan tratar 227 mujeres.

Aunque existe cierta controversia con respecto al empleo de suplementación de calcio para prevenir la preeclampsia, estudios controlados randomizados no han demostrado beneficios en poblaciones con niveles de calcio sanguíneo normal. Un estudio reciente de la World Health Organization (Villar y col.), sin embargo, comprobó que en mujeres con baja ingesta de calcio, la suplementación con 1,5 g/día del catión, si bien no previene la preeclampsia, reduce su severidad, la morbilidad materna y la mortalidad neonatal.

En marzo de 2006, Lucilla Poston y col. (*Vitamins in Preeclampsia Trial Consortium*) publicaron los resultados de un estudio controlado aleatorizado de vitaminas C y E para la prevención de la preeclampsia en mujeres con riesgo aumentado para esta patología. El análisis final se basó en 2.395 pacientes. El tratamiento no redujo la frecuencia de preeclampsia (15% vs 16%). Sin embargo, nació un número mayor de neonatos de bajo peso (<2.500 g) de mujeres randomizadas para recibir vitaminas C y E que del grupo placebo (28% vs 24%, riesgo relativo 1.15). Los análisis *post hoc* revelaron una serie de hallazgos inesperados. Las pacientes que recibieron vitaminas presentaron una mayor frecuencia de hipertensión gestacional y recibieron sulfato de magnesio, terapia intravenosa para la hipertensión y esteroides antenatales más frecuentemente que las del grupo placebo. Por otra parte, el número de partos prematuros también fue mayor en las mujeres que recibieron vitaminas que en el grupo placebo.

Rumbold y col., por su parte, en un estudio australiano que incluyó 1.877 mujeres, asignadas en forma aleatoria a tratamiento con vitamina C (1.000 mg/día) y vitamina E (400 UI/día) o placebo, comprobaron que la suplementación con vitaminas durante el embarazo no reduce el riesgo de preeclampsia en mujeres nulíparas, ni el riesgo de restricción del crecimiento intrauterino, ni de muerte u otros eventos adversos en el infante. Por otra parte, las mujeres en el grupo de vitaminas debieron ser admitidas más frecuentemente que el grupo placebo por hipertensión arterial, y debieron ser tratadas con drogas antihipertensivas. A partir de estos resultados no se recomienda la suplementación rutinaria con vitaminas C y E durante el embarazo para prevenir la preeclampsia u otros eventos adversos perinatales.

TRATAMIENTO

Al momento actual no existe evidencia clínica suficiente para establecer cual es la mejor terapéutica farmacológica, cuando comenzar el tratamiento, cuan vigoroso debe ser el mismo, o cuando suspender el tratamiento y permitir que los efectos hipotensivos del embarazo normal se pongan en marcha para controlar la presión arterial. Los ensayos clínicos no han demostrado un efecto beneficioso sobre la evolución del embarazo con el tratamiento de la hipertensión moderada; no existe una reducción en la mortalidad perinatal, en la incidencia de *abruptio placentae*, ni de preeclampsia sobreimpuesta. Debido al efecto desconocido a largo tiempo sobre el infante de estos tratamientos, los estudios realizados han establecido como recomendación tratar solamente aquellos casos con una presión lo suficientemente elevada como para poner en riesgo potencial agudo a la mujer. Se desconoce si esta es la estrategia adecuada. Estudios pequeños y de dudoso diseño han postulado que el tratamiento de las elevacio-

nes moderadas de la presión arterial podría prevenir la progresión a la preeclampsia. Aun en mujeres con elevación de la presión arterial suficiente como para justificar la terapéutica por su propio beneficio, no es claro en que medida el tratamiento es beneficioso o perjudicial para el feto. En varios estudios, el tratamiento de las mujeres hipertensas se asoció con un aumento del riesgo de retardo de crecimiento en los infantes. No se conoce si esto es una consecuencia inevitable del hecho de disminuir la presión arterial durante el embarazo, o si es debido a una excesiva disminución, aun transitoria, de la presión, o incluso si no depende de la droga específica utilizada.

En la práctica, el tratamiento de las mujeres embarazadas con hipertensión arterial varía de acuerdo al tipo clínico de hipertensión, a la magnitud de la misma y a la presencia o no de complicaciones específicas. En este sentido, conviene distinguir tres situaciones clínicas: la preeclampsia, variando en este caso la conducta terapéutica de acuerdo a su gravedad y a la edad gestacional; la eclampsia, y la hipertensión crónica durante el embarazo.

Tratamiento de la preeclampsia moderada

De los dos criterios que se utilizan para definir la preeclampsia, la hipertensión y la proteinuria, no se ha encontrado ningún remedio para reducir el grado de proteinuria, pero si para controlar la hipertensión. Sin embargo, se postula que el empleo de agentes antihipertensivos podría reducir la aparición de hipertensión severa, pero no ofrece un beneficio inmediato para el feto. Es admisible que se debe lograr el control de la presión arterial, pero sin que existan datos confirmatorios sobre los beneficios de esta medida. En una reciente revisión del grupo Cochrane, fue evaluada la elección del tratamiento antihipertensivo para la hipertensión moderada del embarazo (PAD: 90-110 mmHg). Todos los estudios demostraron que el tratamiento farmacológico es más efectivo que el placebo para reducir la incidencia de hipertensión severa, pero no previene la preeclampsia. Por otra parte, el tratamiento de la hipertensión moderada en el embarazo no reduce la mortalidad perinatal, pero puede incrementar el retardo de crecimiento fetal reduciendo la perfusión uteroplacentaria.

Hambling fue el primero en describir la utilidad de la hospitalización y el reposo en el tratamiento de la hipertensión inducida por el embarazo. El reposo se deberá realizar fundamentalmente en decúbito lateral izquierdo, evitando de este modo la compresión de la vena cava inferior por el útero grávido. En un estudio reciente que evaluó los cambios fisiológicos en mujeres con preeclampsia, un régimen de hospitalización con reposo en cama completo se comparó con otro de ambulancia liberal. La función renal no mejoró, mientras que la función placentaria mostró algunas sugerencias de mejoría con el reposo. La conclusión más importante fue que el reposo completo permitió una detección más precoz de una morbilidad en curso, y por tanto, una intervención más temprana.

Actualmente se acepta que la dieta hiposódica puede ser perjudicial debido a que la paciente con preeclampsia tiene una hipovolemia marcada, que puede ser agravada con la restricción salina, contribuyendo a la disminución del riesgo uteroplacentario y renal. Existen pacientes, sin embargo, en las cuales es aconsejable la restricción de sodio, incluyendo las hipertensas previas sódiosensibles, las insuficientes renales y aquéllas que presentan signos de insuficiencia cardíaca.

Según Fábregas, se debe indicar tratamiento no farmacológico cuando la presión arterial diastólica se encuentra entre 90 y 100 mm Hg, y tratamiento farmacológico cuando la presión arterial diastólica es mayor de 100 mm Hg, o cuando encontrándose entre 90 y 100 mm Hg se asocia con proteinuria, edema significativo o aumento de la uricemia. Siempre se deberán evitar los descensos bruscos de la presión arterial. Para el tratamiento farmacológico, son múltiples las drogas que se han ensayado, pero al momento actual la mayoría de los autores coinciden en la utilidad demostrada de la alfa-metildopa, los β bloqueantes y la nifedipina.

La alfa-metildopa ejerce su efecto a través de su acción agonista sobre los receptores α_2 cerebrales. Es la droga más segura y con la que se tiene mayor experiencia durante la gestación. La dosis usual oscila entre 750 y 2.000 mg. diarios, dividida en tres tomas. No afecta la interpretación del monitoreo fetal y se puede utilizar durante la lactancia sin efectos adversos sobre los recién nacidos. Si bien se ha demostrado que reduce en forma significativa la presión arterial, habitualmente modifica poco la incidencia de proteinuria. La metildopa debe ser evitada en mujeres con historia previa de depresión, debido al riesgo aumentado de producir depresión postnatal.

Los β bloqueantes han sido utilizados extensamente durante la hipertensión en el embarazo. Actualmente se tienden a utilizar las drogas con efecto cardiosselectivo, existiendo una adecuada experiencia con el atenolol. En relación con la alfa-metildopa, se ha comprobado que el atenolol permite una mayor prolongación del embarazo y reduce la incidencia de proteinuria, siendo ésta la mayor ventaja de la utilización de esta droga. Un aspecto que aún no ha sido aclarado es si el atenolol modifica el monitoreo fetal. Es discutible la dosis óptima a utilizar. En dosis de hasta 150 mg/día no produce disminución del peso de los recién nacidos, cosa que si ha constatado Rubin con dosis de 200 mg/día. Otra droga utilizada es el labetalol en dosis de 20 mg en bolo intravenoso seguido por 40 mg si no se obtiene respuesta en 10 minutos; luego 80 mg cada 10 minutos hasta una dosis total máxima de 220 mg. El empleo prolongado de β bloqueantes durante el embarazo podría asociarse con retardo de crecimiento intrauterino, hipoglucemia neonatal e hipotermia neonatal.

La nifedipina es un bloqueante cálcico que actúa disminuyendo la resistencia periférica y aumentando el volumen minuto. No debe usarse durante el primer trimestre de gestación, ya que se han publicado casos de embriopatías. Tampoco debe ser administrada en forma sublingual, ya que se han descrito hipotensiones marcadas y casos de muerte fetal con esta forma de administración. Se ha constatado un efecto sinérgico de la nifedipina con el sulfato de magnesio, que explica ciertos casos de severa hipotensión y bloqueo neuromuscular en grávidas en las cuales ambas drogas fueron administradas simultáneamente, lo que hace no recomendable el empleo de esta asociación. La nifedipina produce pocos efectos colaterales (cefaleas, palpitaciones) y su uso está indicado en pacientes con hipertensión arterial severa que se encuentran medicadas ya sea con alfa-metildopa o con atenolol y el feto se encuentra inmaduro y es necesario un tiempo para lograr la maduración pulmonar y evitar el desarrollo de distress respiratorio. La dosis recomendada es de 10 a 40 mg diarios, dividida en dos o tres tomas.

Se debe destacar que una serie de drogas hipotensoras están contraindicadas durante el embarazo, incluyendo a

los inhibidores de la enzima de conversión y al diazóxido, y otras presentan contraindicaciones relativas, debiendo utilizarse sólo en situaciones especiales (clonidina, diuréticos, prazosin). Los inhibidores de la ACE se asocian con retardo del crecimiento, oligohidramnios, insuficiencia renal fetal/neonatal irreversible, hipoplasia pulmonar y muerte neonatal. Recientemente se han descrito casos de muerte fetal o neonatal con el empleo de sartanes, antagonistas de la angiotensina II.

El manejo de la preeclampsia moderada podría beneficiarse con el empleo de sulfato de magnesio para la profilaxis de las convulsiones. El estudio reciente *Maggie Trial Collaborative Group Study* demostró la eficacia superior del sulfato de magnesio comparado con placebo para prevenir la eclampsia (reducción del 50%); sin embargo, no fueron analizadas en forma separada las pacientes que tenían enfermedad moderada o severa. El 25% de las participantes tenían preeclampsia severa al momento del enrolamiento. Aunque el empleo de sulfato de magnesio en casos de preeclampsia severa estaría firmemente indicado como una manera de prevenir la eclampsia, su empleo en casos de enfermedad moderada requiere un análisis más profundo.

En la actualidad se está llevando a cabo el estudio LAMPET (*Labetalol versus Magnesium Sulfate for the Prevention of Eclampsia Trial*) (Belfort y col.), destinado a comparar el efecto anticonvulsivante del labetalol parenteral y/o oral versus el sulfato de magnesio parenteral en pacientes con preeclampsia moderada a severa que están en suficiente riesgo como para requerir profilaxis de las convulsiones con sulfato de magnesio (www.labetalol.org).

A continuación se expone un esquema terapéutico para pacientes con hipertensión arterial inducida por el embarazo.

Si la presión arterial diastólica es igual o mayor de 100 mm Hg se comenzará tratamiento farmacológico (alfa-metildopa: 500 a 1.000 mg, o atenolol: 25 a 50 mg) y se controlará a la paciente a las 48 horas. Si la presión se ha controlado se continuará con el mismo esquema. Si la presión continúa alta se aumentará la dosis de alfa-metildopa a 2.000 mg o la de atenolol a 100 mg, controlando nuevamente a la paciente en 48 a 72 horas. Si la presión se ha controlado se continuará con el mismo esquema y con controles semanales. Si la presión continúa elevada se procederá a la hospitalización.

El momento del parto en casos de preeclampsia moderada debe considerarse en el contexto de la progresión de la enfermedad. Dicha progresión sigue una patente no predecible; por lo tanto, el extender el periodo anteparto más allá de las 37 semanas de gestación es cuestionable. Cuando se considera que aumenta la posibilidad de *abruption placentae*, fallo placentario, muerte fetal, y deterioro de la fisiología materna, la relación riesgo-beneficio parece favorecer el parto a las 37 semanas de gestación. Por otra parte, existen una serie de argumentos que sugieren que la prolongación del embarazo más allá de las 34 semanas de gestación ofrece ventajas reales para el feto. Si no existe ninguna complicación, lo recomendable es el empleo de esteroides antenatales para reducir la morbilidad del feto producida por la prematuridad, y extender el embarazo hasta las 37 semanas de gestación.

Tratamiento de la preeclampsia grave

El tratamiento de la hipertensión severa (PAD >110

mmHg) está orientado primariamente a la prevención de la morbilidad materna: hemorragia cerebral, ruptura hepática, insuficiencia renal, *abruptio placentae*; y a evitar el parto prematuro. Las drogas de elección en esta situación son la hidralazina, el labetalol y la nifedipina (ver más adelante).

En las pacientes con preeclampsia grave, la decisión respecto al momento del parto deberá tomarla un obstetra con experiencia en este tipo de problema, aunque la recomendación más frecuente es inducir el parto cuando la edad gestacional alcanza a las 34 semanas. Haddad y Sibai proponen que en mujeres con preeclampsia severa que alcanzan las 34 semanas de gestación, no se debe continuar con un manejo expectante, debido a que los riesgos maternos son mayores que los posibles beneficios perinatales. En la actualidad se recomienda la derivación precoz a un centro que cuente con obstetras y neonatólogos expertos, ya que ello es esencial para el pronóstico materno y perinatal en casos de preeclampsia grave de comienzo temprano.

El tratamiento agresivo de la preeclampsia severa del segundo trimestre y del síndrome HELLP con el parto inmediato se asocia con una alta mortalidad neonatal. Sibai y col. han propuesto un nuevo protocolo de tratamiento para pacientes con preeclampsia severa en el segundo trimestre. Proponen la terminación del embarazo para aquellos casos con edad gestacional por debajo de 24 semanas, y un manejo expectante con monitoraje agresivo materno y fetal para aquéllos con edad gestacional de entre 24 y 27 semanas. Se ha comprobado que entre las edades gestacionales de 28 y 34 semanas, el manejo expectante luego de la administración de esteroides para la maduración pulmonar fetal resulta en una prolongación del embarazo (2 vs. 7 días) sin aumentar significativamente la morbilidad materna y fetal.

En la Tabla 133/6 y 133/7 se establecen las indicaciones maternas y fetales para un parto expeditivo dentro de las 48 horas en mujeres con preeclampsia severa (Haddad y Sibai -2005-).

Tratamiento de la eclampsia

Los principios básicos del tratamiento de la eclampsia incluyen las siguientes medidas:

- Soporte de las funciones vitales de la madre
- Control de las convulsiones y prevención de su recurrencia
- Corrección de la hipoxemia y/o acidosis materna
- Control de la hipertensión arterial
- Control de la hipertensión endocraneana

Tabla 133/6.- Indicaciones maternas para un parto expeditivo en mujeres con preeclampsia severa

Hipertensión severa no controlable (≥ 160 mm Hg de presión sistólica o ≥ 110 mm Hg de presión diastólica) a pesar de dosis máximas de al menos dos agentes antihipertensivos
Eclampsia
Edema pulmonar
<i>Abruptio placentae</i>
Oliguria ($< 0,5$ mL/kg/hs) que no se resuelve con la administración de fluidos o creatinina $>1,4$ mg/dL
Signos de eclampsia inminente (cefalea persistente o disturbios visuales)
Dolor epigástrico persistente o tensión en el hipocondrio derecho
Síndrome HELLP o recuento plaquetario $<100.000/\mu\text{L}$

- Reemplazo adecuado de volemia
- Mantenimiento de la función renal
- Inicio del parto.

a. *Soporte de las funciones vitales de la madre.* Las convulsiones de la eclampsia constituyen una emergencia médica. La primera actitud terapéutica debe estar destinada a evitar las lesiones maternas durante el episodio convulsivo, incluyendo el mantenimiento de una adecuada vía aérea, evitando la broncoaspiración y asegurando una buena oxigenación. Es imprescindible asegurar un pronto traslado a una unidad de cuidados intensivos.

b. *Control de las convulsiones y prevención de su recurrencia.* Tanto en EE.UU. como en nuestro país, la droga de elección para el tratamiento y prevención de las convulsiones en la eclampsia es el sulfato de magnesio. El mecanismo de acción sugerido para el sulfato de magnesio es su efecto antivasoespástico. Al revertir el vasoespasmo, se produce un aumento en el flujo sanguíneo cerebral lo que previene el insulto isquémico, minimizando una causa mayor de irritabilidad cortical. El sulfato de magnesio aumenta la producción de prostaciclina, que actúa como vasodilatador endotelial, y ha probado ser superior a la nimodipina para prevenir la eclampsia. El estudio con Doppler ha revelado que el vasoespasmo del territorio de la arteria cerebral media puede ser revertido con sulfato de magnesio intravenoso.

La dosis anticonvulsivante habitual para suprimir las convulsiones de la eclampsia es de cuatro a seis gramos administrados por vía intravenosa en un período de 15 a 20 minutos, seguido por una infusión endovenosa continua de 2 a 3 g/hora. Si la paciente presenta convulsiones recurrentes luego de la administración de la dosis de carga, se puede utilizar otra dosis en bolo de dos a cuatro gramos en cinco minutos. La ventaja principal del sulfato de magnesio consiste en que durante su administración la madre está despierta y alerta, manteniendo los reflejos laríngeos, lo cual la protege contra la broncoaspiración. El sulfato de magnesio se debe continuar administrando durante el parto y por lo menos en las 24 horas que siguen al mismo, para evitar la eclampsia posparto. A pesar de esta recomendación, no existen trabajos que demuestren que la prolongación del tratamiento evite el desarrollo potencial de la eclampsia. En caso en que no se obtenga una adecuada vía venosa, el sulfato de magnesio puede ser administrado por vía intramuscular en dosis de 10 gramos (5 g intramuscular profundo en cada nalga); y repetirse en dosis de 5 gramos cada cuatro horas.

Se ha cuestionado el empleo profiláctico del sulfato de magnesio en todas las mujeres con preeclampsia. Sin embargo, si se toma la decisión de tratar a todas las mujeres profilácticamente durante el trabajo de parto y parto, el sulfato de magnesio es la droga ideal.

Debido a que el magnesio se excreta en la orina, los niveles sanguíneos dependen del volumen minuto urinario. Los niveles séricos ideales para el tratamiento de la pre-

Tabla 133/7.- Indicaciones fetales para un parto expeditivo en mujeres con preeclampsia severa

Desaceleraciones tardías repetitivas
Desaceleraciones variables severas
Variabilidad de corto tiempo < 3 ms
Peso fetal estimado <5 th percentilo
Reversión del flujo de fin de diástole
Oligohidramnios severo
Perfil biofísico ≤ 4 en dos ocasiones separadas por cuatro horas

eclampsia son de 4 a 6 mEq/l (4,8 a 8,4 mg/dL). Los efectos tóxicos del magnesio dependen de su concentración sérica. Con 3 a 4 mEq/l se presentan vasodilatación cutánea, náuseas, vómitos, hipotensión y bradicardia. Con 5 mEq/l disminuyen los reflejos tendinosos profundos y se observan sedación y cambios electrocardiográficos. Con 10 mEq/l se produce parálisis muscular, depresión respiratoria y narcosis, que puede simular la anestesia profunda. Con 14 mEq/l puede sobrevenir un paro cardíaco. En caso de intoxicación con magnesio se debe administrar como antagonista gluconato de calcio, en dosis de un gramo en 3-4 minutos por vía intravenosa.

Si a pesar del empleo del sulfato de magnesio las convulsiones persisten, se recomienda administrar un barbitúrico de acción corta como el tiopental en dosis de 250 mg EV, con control en una unidad de cuidados intensivos.

En otros países, como Inglaterra y Australia, el estado convulsivo de la eclampsia se trataba hasta muy recientemente como los otros estados de mal epiléptico, utilizando diazepam y difenilhidantoína. Habitualmente se administra una dosis de 10 mg de diazepam intravenoso para suprimir la convulsión. Luego de ello, se administra una dosis de carga de difenilhidantoína de 10 mg/kg intravenosa en 15-20 minutos, seguida por 100 mg cada ocho horas.

Los resultados del *Collaborative Eclampsia Trial*, que evaluó en forma comparativa la eficacia de estas tres drogas en el tratamiento de las convulsiones de la eclampsia, permiten establecer que el sulfato de magnesio continúa siendo la droga de elección para el manejo de rutina de las mismas. A partir de la publicación del estudio citado, en los países europeos se está imponiendo el empleo del sulfato de magnesio, a tal punto que en una encuesta realizada en el año 1998, el 60% de los obstetras en Inglaterra lo utilizaban para el tratamiento de la eclampsia.

c. Corrección de la hipoxemia y/o acidosis. Luego del control de las convulsiones maternas, se debe obtener una radiografía de tórax y una evaluación de gases en sangre y de estado ácido base, a los efectos de descartar la broncoaspiración y asegurar una adecuada oxigenación arterial. La hipoxemia y la acidosis pueden ser secundarias a las convulsiones repetidas, a la depresión respiratoria por drogas, a la aspiración o a una combinación de factores. La corrección de la hipoxemia y de la acidosis debe ser previa a cualquier intento de inducción del parto.

La patogénesis del edema pulmonar en la preeclampsia severa es multifactorial, incluyendo el aumento de la presión capilar pulmonar por aumento de la resistencia vascular o por disfunción ventricular izquierda, la presencia de hipooncoidad, el desarrollo de un síndrome de pérdida capilar, o la sobrecarga fluida iatrogénica. Para distinguir entre estas diferentes causas puede ser necesario colocar un catéter de arteria pulmonar.

El tratamiento del edema pulmonar puede requerir la

administración de diuréticos, oxígeno y eventualmente la realización de asistencia respiratoria mecánica.

d. Control de la hipertensión arterial. Una vez suprimidas las convulsiones y asegurada la oxigenación tisular, se debe tratar de llevar la presión arterial de la embarazada a un rango de seguridad razonable (PAS < 160 mm Hg o PAD < 100 mm Hg). Los objetivos del tratamiento de la hipertensión arterial severa son la prevención de los accidentes cerebrovasculares y de la insuficiencia cardíaca aguda en la madre. Cuando se intenta disminuir la presión arterial en la mujer con hipertensión severa, el objetivo es reducir la presión diastólica inmediatamente por debajo de 100 mm Hg y no intentar "normalizar" la presión, debido a los efectos potencialmente deletéreos sobre el feto de esta última intención. En la Tabla 133/8 se indican algunas características de las drogas más frecuentemente utilizadas para el tratamiento de la hipertensión aguda severa durante el embarazo.

La hidralazina es una droga que se ha utilizado por más de 45 años en esta situación. La droga debe administrarse en bolos intermitentes de 5 a 10 mg por dosis cada 20 minutos para obtener una PAS entre 140 y 150 mm Hg o una PAD entre 90 y 100 mm Hg. La hidralazina debe ser administrada luego de haber realizado una adecuada reposición de fluidos, para reducir la taquicardia refleja y la hipotensión abrupta precipitada por vasodilatación en una circulación con un volumen contraído. En el neonato, se han descrito trombocitopenia y un síndrome lupus-like luego del tratamiento materno con hidralazina en el tercer trimestre. Un metaanálisis reciente (Magee y col.) concluye que la hidralazina no debe ser la droga de primera línea para el tratamiento de la hipertensión severa en el embarazo. Las guías europeas de tratamiento de hipertensión arterial, por su parte, descartan totalmente su uso. Se ha comprobado que es menos efectiva que la nifedipina e igual de efectiva que el labetalol, pero se asocia con peor pronóstico materno y perinatal. También es menos tolerada que otros antihipertensivos. El aspecto más problemático del tratamiento agudo con hidralazina, al igual que con otros antihipertensivos, es el desarrollo de hipotensión.

El labetalol es un bloqueante selectivo α_1 (postsináptico) y no selectivo β , con mayor efecto β que α , constituyendo en la actualidad el agente más comúnmente usado para el tratamiento de la hipertensión severa aguda en el embarazo. El labetalol disminuye la resistencia vascular sistémica y la frecuencia cardíaca, disminuyendo el consumo de oxígeno por el miocardio. No influye la función renal. Los efectos más frecuentes sobre la madre son mareos, náuseas, cefaleas y fatiga. En el neonato se han descrito hipotensión, hipoglucemia, hipotermia y bradicardia. La droga está contraindicada en pacientes con asma, enfermedad miocárdica previa o insuficiencia cardíaca descompensada. El labetalol no afecta el flujo sanguíneo

Tabla 133/8.- Medicaciones utilizadas para el tratamiento de la hipertensión severa en el embarazo.

Agente	Clase	Dosis
Hidralazina	Vasodilatador arterial periférico	Bolo IV de 5-10 mg cada 15-20 min. hasta una dosis máxima de 30 mg
Labetalol	Bloqueante adrenérgico α/β	Bolo IV de 20 mg; si no hay respuesta, duplicar la dosis y repetir cada 15 min., hasta una dosis acumulativa máxima de 300 mg
Nifedipina	Bloqueante de los canales cálcicos	Dosis oral de 10 mg, repetir cada 15 minutos hasta un máximo de 30 mg. Interacción riesgosa con el magnesio
Nitroprusiato de sodio	Vasodilatador	0,20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min.}$ (aumentar en 0,25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min.}$ cada 5 min.) hasta un máximo de 4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min.}$

uteroplacentario ni la frecuencia cardíaca fetal.

Aunque el labetalol puede ser administrado por infusión continua (1 mg/kg), la administración en bolo intravenoso es la más frecuentemente utilizada. El bolo inicial no debe ser mayor de 20 mg debido al riesgo de disminución brusca de la presión arterial. Si no se obtiene respuesta con el primer bolo, se deben dar dosis incrementales (40, 80, 80 y 80 mg) cada 15 minutos hasta una dosis acumulativa máxima de 300 mg. El comienzo de acción luego de la administración intravenosa se produce a los cinco minutos, con un efecto pico a los 10-20 minutos y una duración de acción de seis horas.

La nifedipina es un bloqueante de los canales cálcicos de empleo oral que ha sido utilizada tanto para tocolisis (prevención del parto pretérmino) como para el manejo de la hipertensión en el embarazo. De acuerdo a trabajos recientes, la nifedipina oral controla la hipertensión más rápidamente que el labetalol intravenoso, tan pronto como una hora luego de la administración inicial. La droga también actúa como vasodilatador arteriolar renal selectivo y natriurético, produciendo un aumento significativo del volumen urinario. A diferencia del labetalol, que no modifica el índice cardíaco, la nifedipina lo aumenta, hecho ventajoso en condiciones de severa preeclampsia. La nifedipina disminuye la presión arterial sin reducir el flujo sanguíneo uteroplacentario y sin modificar la frecuencia cardíaca fetal. El régimen recomendado es cápsulas de 10 mg. por vía oral, repetidas cada 15-30 minutos hasta un máximo de 30 mg. Los efectos colaterales sobre la madre incluyen taquicardia, palpitaciones, cefaleas, enrojecimiento facial y edema de miembros inferiores. Se han descrito casos de disminuciones impredecibles de la presión arterial cuando se utilizan los preparados de absorción rápida por vía sublingual, por lo que los mismos han sido descartados para esta indicación. También se han descrito casos de bloqueo neuromuscular y severa hipotensión con muerte materna cuando se utiliza en combinación con el sulfato de magnesio, aunque estos efectos no se han reproducido en ensayos recientes.

El nitroprusiato es un vasodilatador que actúa a través de la liberación de óxido nítrico produciendo una potente reducción tanto de la precarga como de la poscarga ventricular. Mejora la función ventricular izquierda, produciendo una reducción de la congestión pulmonar y de la demanda de oxígeno del miocardio. El nitroprusiato no debe ser utilizado luego de un infarto agudo de miocardio. El nitroprusiato también puede reducir la perfusión cerebral, no siendo recomendable su empleo en pacientes con aumento de la presión endocraneana, obstrucción del tracto de salida ventricular izquierdo o hipotiroidismo.

El nitroprusiato sólo debe ser utilizado en el embarazo

en casos complicados de hipertensión severa, preferiblemente luego de que otros agentes hayan sido inefectivos, y su empleo debe ser guiado a través del monitoreo de la presión arterial con un catéter intraarterial en una unidad de terapia intensiva. La infusión inicial debe ser de 0,20 µg/kg/min, aumentando cada cinco minutos, hasta un máximo de 4 µg/kg/min. La infusión debe ser utilizada por pocas horas en la mujer embarazada, para evitar el riesgo de la acumulación de derivados cianhídricos.

Las drogas utilizadas en la madre pueden ejercer efectos desfavorables en el feto por una acción farmacológica directa de la droga luego del pasaje transplacentario o por una acción indirecta producida por el compromiso de la perfusión uteroplacentaria. En la Tabla 133/9 se indican los efectos sobre el feto y neonatales de las drogas antihipertensivas utilizadas en la preeclampsia.

En pacientes con hipertensión crónica, los diuréticos pueden potenciar marcadamente la respuesta a las drogas antihipertensivas. El empleo continuo de diuréticos durante el embarazo puede estar justificado, en particular en pacientes con hipertensión en presencia de insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca congestiva o edema pulmonar. En la preeclampsia, sin embargo, su empleo no es recomendable, debido a que existe una restricción de volumen. Los diuréticos no se deben utilizar cuando se sospecha una reducción de la perfusión uteroplacentario ni en casos de retardo del crecimiento fetal.

Las pacientes deben ser adecuadamente monitorizadas durante este período por el riesgo de desarrollar edema agudo de pulmón por sobrecarga de fluidos y compromiso de la función renal. La administración de fluidos no debe superar los 150 ml/hora. Se debe realizar control horario de la diuresis. En caso de desarrollarse edema agudo de pulmón, es aconsejable realizar monitoreo hemodinámico con catéter de arteria pulmonar.

e. Control de la hipertensión endocraneana. El aumento de la presión endocraneana es una grave complicación de la eclampsia, debiendo ser considerado en las mujeres que continúan en coma luego de un episodio convulsivo, o que presentan edema de papila o cambios pupilares. Si se sospecha un aumento de la presión endocraneana, se debe realizar una tomografía computada de cráneo a los fines de descartar un hematoma cerebral, tumores u otra patología expansiva. Si se supone que dicho aumento está determinado por edema cerebral, es aconsejable realizar un control directo de la presión endocraneana a los fines de establecer una terapéutica adecuada, tal como se indica en la Tabla 133/10. Dicho tratamiento se debe instituir cuando la PIC supera los 20 mm Hg.

f. Reemplazo de volemia. La expansión del volumen plasmático aumenta las presiones de lleno ventriculares

Tabla 133/9.- Pasaje transplacentario y efectos sobre el feto y el neonato de las drogas antihipertensivas utilizadas en la preeclampsia.

Droga	Transmisión transplacentaria	Efectos fetales y en el neonato
Hidralazina	Alta (igual a la madre)	Distress fetal debido a la disminución brusca de la presión arterial materna. No se conocen efectos adversos neonatales
Metildopa	Alta (igual a la madre)	Extensa cantidad de datos no muestran efectos adversos
Labetalol	Intermedia (40 a 80% de los niveles maternos)	Posible retardo de crecimiento intrauterino Efectos bloqueantes en el feto (hipoglucemia, bradicardia)
Nifedipina	Alta (igual a la madre)	En fetos animales respuesta acidémica, no confirmada en humanos

Tabla 133/10. Prevención y tratamiento del edema cerebral

1. Transferencia precoz a una unidad de terapia intensiva
2. Colocación de un dispositivo de monitoreo de PIC y de PAM
3. Determinación de la presión de perfusión cerebral
4. Evitar la hipercapnia
5. Evitar la administración de fluidos hipotónicos
6. Cabeza elevada a 25°
7. Evitar la compresión de los vasos del cuello
8. Minimizar los movimientos de la paciente
9. Reducción de la PIC en caso de superar los 20 mm Hg
 - a. Infusión rápida de manitol (0,5 g/kg) excepto en presencia de insuficiencia renal
 - b. Hiperventilación a una PaCO₂ de 30 a 35 mm Hg
 - c. Si existe hiperpirexia disminuir la temperatura
 - d. Si existe anuria realizar hemofiltración o hemodiálisis
 - e. Infusión de tiopental (en perfusión endovenosa durante 15 minutos y hasta un máximo de 500 mg, manteniendo luego la perfusión en lo mínimo posible para tener una PIC por debajo de 20 mm Hg).

y produce un aumento del volumen minuto cardiaco, y en la preeclampsia severa puede reducir la resistencia vascular sistémica. La expansión de volumen aumenta significativamente la disponibilidad y el consumo de oxígeno, y en la preeclampsia no tratada puede llevar estos índices a sus valores normales. Sehgal y Hitt realizaron un estudio randomizado administrando dextran 40, expansores plasmáticos o solución de dextrosa al 5% a un grupo de pacientes. La expansión de volumen aumentó el volumen plasmático medido y produjo un descenso del hematocrito. También se comprobó un aumento en el volumen minuto urinario.

Mientras que la expansión de volumen es beneficiosa y se convierte en un prerrequisito esencial antes de administrar vasodilatadores, también puede ser perjudicial debido a que estas pacientes presentan una *compliance* ventricular izquierda reducida, lo que puede asociarse con el desarrollo de edema pulmonar. En pacientes críticas, el reemplazo de volemia debe realizarse bajo control estricto de las presiones de lleno ventriculares.

g.- Preservación de la función renal. Las pacientes con preeclampsia severa pueden desarrollar fallo renal; esto es debido habitualmente a la presencia de factores prerrenales, pero puede terminar en una insuficiencia renal aguda parenquimatosa.

Las pacientes oligúricas, con un volumen urinario menor de 30 ml/h., requieren expansión de volumen. El volumen administrado no debe superar los 500 ml. Una respuesta inadecuada a la expansión de volumen debe sugerir la presencia de isquemia prerrenal crítica o una IRA parenquimatosa establecida. En este caso se debe recurrir al empleo de diuréticos de asa como la furosemida. En ausencia de una respuesta rápida, es recomendable colocar un catéter de arteria pulmonar para evaluar la situación hemodinámica.

Las pacientes que persisten oligúricas o anúricas luego de la corrección de los factores prerrenales deben ser consideradas como portadoras de una insuficiencia renal aguda y ser sometidas al manejo estándar de esta situación, incluyendo restricción de fluidos y eventual tratamiento dialítico.

h. Inducción del parto. El parto y el alumbramiento son el tratamiento definitivo de la eclampsia. Una vez que las convulsiones y la hipertensión arterial severa se

han controlado, se debe iniciar el proceso del parto. Todas las pacientes deben recibir un monitoreo materno y fetal en estas condiciones. El tipo de parto a realizar debe quedar a cargo de un obstetra experto.

Luego del nacimiento, la paciente debe permanecer bajo vigilancia en una Unidad de Cuidados Intensivos durante al menos 24 horas. Durante este tiempo, se mantendrá la perfusión de sulfato de magnesio y se realizará un control estricto de ingresos y egresos hídricos, de presión arterial y de función cardiovascular y renal.

Se debe recordar, por último, que hasta el 20% de los casos de eclampsia pueden aparecer después del parto, imponiendo un control directo durante el posparto de toda paciente que ha presentado hipertensión arterial inducida por el embarazo.

Tratamiento de la hipertensión crónica durante el embarazo

El tratamiento de una paciente con hipertensión crónica debe comenzar antes de la concepción. Deben ser suspendidas las drogas que puedan tener acción teratogénica (antagonistas de la enzima de conversión, clonidina y nifedipina) y aconsejar a la paciente que una vez que esté confirmado el embarazo consulte a la brevedad. Si la paciente consulta durante el primer trimestre de gestación se suspenderán las drogas que esté tomando en caso de que sea una hipertensión leve o moderada y se recomendará el tratamiento con alfa metildopa si la presión arterial diastólica es igual o mayor de 100 mm Hg. Se debe tener en cuenta que no todas las embarazadas responden a la terapéutica antihipertensiva de forma uniforme. Es conveniente iniciar un tratamiento aceptado y tener presente que el mismo puede ser modificado en caso de presentar efectos colaterales, existir una potencial interacción de drogas, o fallo terapéutico. En pacientes que requieren más de tres drogas antihipertensivas se debe recomendar la hospitalización para control permanente de la madre y del feto, y evaluar el desarrollo de una preeclampsia sobreimpuesta.

Las embarazadas con hipertensión crónica deben vigilarse cada dos a tres semanas durante el primer trimestre y semanalmente en el segundo y tercer trimestre hasta el parto. Se deben registrar datos basales sobre función renal, hepática, cardiovascular y hematología. Un cambio rápido de la presión arterial o la aparición de proteinuria presuponen el diagnóstico de preeclampsia sobreañadida y hace recomendable la internación para evaluación y tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Aagard-Tillery K., Belfort M.: Eclampsia: morbidity, mortality and management. *Clin Obst Gynecol* 48:12-2005
- Askie L., Duley L., Henderson D.: Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 369:1791-2007
- Belfort M., Kennedy A., Rassner U.: Novel techniques for cerebral evaluation in preeclampsia and eclampsia. *Clin Obst Gynecol* 48:387-2005
- Belfort M., Clark S., Sibai B.: Cerebral hemodynamics in preeclampsia: cerebral perfusion and the rationale for an alternative to magnesium sulfate. *Obst and Gynec Survey* 61:655-2006
- Bodnar L., Catov J., Klebanoff M.: Prepregnancy body mass index and the occurrence of severe hypertensive disorders of pregnancy. *Epidemiology* 18:234-2007
- Brown D., Dueker N., Jamieson D.: Preeclampsia and the risk of ischemic stroke among young women. *Stroke* 37:1055-2006

- Cahill A., Macones G., Obido A.: Magnesium for seizure prophylaxis in patients with mild preeclampsia. *Obst & Gynecol* 110:601-2007
- Cipolla M.: Cerebrovascular function in pregnancy and eclampsia. *Hypertension* 50:14-2007
- Davison J., Homuth V., Jeyabalan A.: New aspects in the pathophysiology of preeclampsia. *J Am Soc Nephrol* 15:2440-2004
- Duley L., Meher S., Abalos E.: Management of pre-eclampsia. *Brit Med J* 332:463-2006
- Ehrenberg H., Mercer B.: Abbreviated postpartum magnesium sulfate therapy for women with mild preeclampsia. *Obstet Gynecol* 108:833-2006
- Flack J., Peters R., Mehra V.: Hypertension in special populations. *Curr Probl Cardiol* 194-February 2003
- Ganzevoort W., Rep A., Bonsel G.: Plasma volume and blood pressure regulation in hypertensive pregnancy. *J Hypertens* 22:1235-2004
- Gleicher N.: Why much of the pathophysiology of preeclampsia-eclampsia must be of an autoimmune nature. *Am J Obstet Gynecol* 196:5.e1-2007
- Gregg A.: Hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am* 31:223-2004
- Gupta S., Agarwal A., Sharma R.: The role of placental oxidative stress and lipid peroxidation in preeclampsia. *Obst Gynecol Survey* 60:807-2005
- Haddad B., Sibai B.: Expectant management of severe preeclampsia: proper candidates and pregnancy outcome. *Clin Obst Gynecol* 48:430-2005
- Hanff L., Visser W., Vulto A.: Pharmacological management of severe pre-eclampsia. *Eur Clinics Obstet Gynaecol* 2:9-2006
- Henry C., Biedermann S., Campbell M.: Spectrum of hypertensive emergencies in pregnancy. *Crit Care Clin* 20:697-2004
- Hofmeyr G., Duley L., Atallah A.: Dietary calcium supplementation for prevention of pre-eclampsia and related problems: a systematic review and commentary. *BJOG* 114:933-2007
- James P., Nelson Piercy C.: Management of hypertension before, during, and after pregnancy. *Heart* 90:1499-2004
- Jeyabalan A., Caritis S.: Antioxidants and the prevention of preeclampsia: unresolved issues. *N Engl J Med* 354:1841-2006
- Levine A., Karumachi J.: Circulating angiogenic factors in preeclampsia. *Clin Obst Gynecol* 48:372-2005
- Longo S., Dola C., Pridjian G.: Preeclampsia and eclampsia revisited. *Southern Med J* 96:891-2003
- Magee L., Cham C., Waterman E.: Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. *Brit Med J* 327:955-2003
- Mancia G.: Guía Europea de práctica clínica para el tratamiento de la hipertensión arterial 2007. *Rev Esp Cardiol* 60:968.e1-2007
- Martin S., Foley M.: Intensive care in obstetrics: an evidence-based review. *Amer J Obst Gynecol* 195:673-2006
- Menzies J., magee L., Li J.: Instituting surveillance guidelines and adverse outcomes in preeclampsia. *Obst & Gynec* 110:121-2007
- Milne F., Redman C., Walker J.: The pre-eclampsia community guideline (PRECOG). *Brit Med J* 330:576-2005
- Montan S.: Drugs used in hypertensive diseases in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 16:11-2004
- Papageorghiou A., Campbell S.: First trimester screening for preeclampsia. *Curr Opin Obstet Gynecol* 18:594-2006
- Poston L., Briley A., Seed P.: Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for preeclampsia (VIP trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 367:1145-2006
- Ramanathan J., Bennett K.: Pre-eclampsia: fluids, drugs, and anesthetic management. *Anesth Clin N Am* 21:145-2003
- Roberts J., Gammill H.: Preeclampsia: recent insights. *Hypertension* 46:1243-2005
- Romero R., Garite T.: Unexpected results of an important trial of vitamins C and E administration to prevent preeclampsia. *Amer J Obst Gynecol* 194:1213-2006
- Rumbold A., Crowther C., Haslam R.: Vitamins C and E and the risks of preeclampsia and perinatal complications. *N Engl J Med* 354:1796-2006
- Saftlas A., Beydoun H., Triche E.: Immunogenetic determinants of preeclampsia and related pregnancy disorders. *Obst Gynecol* 106:162-2005
- Said J., Dekker G.: Pre-eclampsia and thrombophilia. *Best Pract & Research Clin Obst & Gynaecol* 17:441-2003
- Servillo G., Striano P., Striano S.: Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) in critically ill obstetric patients. *Intensive Care Med* 29:2323-2003
- Sibai B.: Imitators of severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 109:956-2007
- Solomon C.: Preeclampsia: searching for the cause. *N Engl J Med* 350:641-2004
- Spinnato J., Livingston J.: Prevention of preeclampsia with antioxidants: evidence from randomized trial. *Clin Obst Gynecol* 48:416-2005
- Spinnato J.: New therapies in the prevention of preeclampsia. *Curr Opin Obstet Gynecol* 18:601-2006
- Stella C., Sibai B.: Thrombophilia and adverse maternal perinatal outcome. *Clin Obst Gynecol* 49:850-2006
- Todd Fontenot M., Lewis D., Frederick B.: A prospective randomized trial of magnesium sulfate in severe preeclampsia: use of diuresis as a clinical parameter to determine the duration of postpartum therapy. *Amer J Obst Gynec* 192:1788-2005
- Van Pampus M., Arnoudse J.: Long term outcomes after preeclampsia. *Clin Obst Gynecol* 48:489-2005
- Vidaef A., Carroll M., Ramin S.: Acute hypertensive emergencies in pregnancy. *Crit Care Med* 33; Suppl 10: S307-2005
- Von Dadelszen P., Magee L.: Antihypertensive medications in management of gestational hypertension-preeclampsia. *Clin Obst Gynecol* 48:441-2005
- Widmer M., Villar J., Benigni A.: Mapping the theories of preeclampsia and the role of angiogenic factors. *Obstet Gynecol* 109:168-2007
- Wilson B, Watson M., Prescott G.: Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. *Brit Med J* 326:845-2003
- Yankowitz J.: Pharmacologic treatment of hypertensive disorders during pregnancy. *J Perinat Neonat Nurs* 18:230-2004
- Zeeman G.: Obstetric critical care: A blueprint for improved outcomes. *Crit Care Med* 34(Suppl):S208-2006

CAPÍTULO 134

Sepsis en obstetricia

DRES. HOMERO BAGNULO Y MIGUEL BARBATO

CONCEPTO

Se definen como sepsis de origen obstétrico a aquellas cuyo foco de origen asienta en el útero y se vinculan con la gravidez. Cuando esta patología se produce como consecuencia de la interrupción por maniobras terapéuticas o criminales del embarazo, se está en presencia de una sepsis posaborto. Condiciones obstétricas relativamente comunes y complicaciones tales como la corioamnionitis, pielonefritis y las infecciones puerperales también

son factores significativos en la génesis de infecciones graves. A los fines del presente capítulo, y mientras no se indique lo contrario, se hará referencia exclusivamente a la sepsis posaborto.

El interés de esta patología reside en la frecuencia relativamente elevada de la misma en los países en vías de desarrollo y en aquellos en los cuales el aborto es una práctica ilegal que se realiza habitualmente en condiciones inadecuadas, frecuentemente por personal no idóneo.

En los últimos 25 años, los autores han presentado tres series de pacientes que permitieron establecer las conclusiones y conductas que se exponen en el presente capítulo. La primera (1971-1979) reunió a 39 pacientes con una mortalidad del 54%; la segunda (1980-1984), luego de haber protocolizado el tratamiento médico-quirúrgico, permitió un abatimiento considerable de la mortalidad: de 22 pacientes sólo fallecieron dos. En la serie más reciente (1990-1998), de 30 pacientes fallecieron seis (20%).

Problemas significativos asociados con esta patología son el hecho de que habitualmente afecta a pacientes jóvenes, que tienen una evolución complicada y prolongada, que demandan altos costos de atención y que con frecuencia pierden su capacidad reproductora.

En los últimos años, se ha comprobado una disminución significativa del número de sepsis posaborto en los servicios asistenciales. Ello parece estar relacionado con el empleo de una mejor técnica abortiva, mediante la evacuación uterina por aspiración, con la consiguiente disminución del número de perforaciones uterinas, y con el empleo sistemático de antibioticoterapia profiláctica.

ANÁLISIS DE UNA SERIE

Entre los años 1990 y 1998, los autores asistieron en el Hospital Maciel de Montevideo, Uruguay, 30 pacientes con aborto séptico, con una edad promedio de 28 ± 5 años (21-42), con un promedio de estadía en la unidad de 6,4 días (1 a 61). El SAPS II al ingreso fue de 32 (20-66).

El número de abortos provocados alcanzó a 27, siendo 25 ilegales y dos terapéuticos. Se reconocieron tres abortos espontáneos y siete asociados con el empleo de tóxicos (ruda, perejil).

En esta serie se constató un promedio de 2,5 disfunciones orgánicas por paciente. En el grupo de las pacientes fallecidas, el número de fallas promedio fue de 4,7, mientras que en las sobrevivientes sólo de dos. Las fallas por órgano incluyeron: distress respiratorio agudo, 10 pacientes; falla hemodinámica, 14 pacientes; falla hepática, 15 pacientes; falla renal, 12 pacientes; plaquetopenia, 18 pacientes; CID, cinco pacientes, y fallo neurológico, tres pacientes. En nueve pacientes se diagnosticó un tromboembolismo pulmonar séptico.

Los tratamientos de apoyo incluyeron: soporte ventilatorio mecánico, 15 pacientes; hemodiálisis, seis pacientes. El tratamiento quirúrgico consistió en legrado simple, 15 pacientes, en ocho de las cuales fue suficiente para solucionar el foco. Fueron sometidas a cirugía compleja 21 pacientes; 18 de las cuales incluyeron histerectomía, anexectomía bilateral y ligaduras venosas, y tres histerectomía con anexectomía.

La mortalidad de la serie afectó a seis pacientes (20%), cinco de las cuales fallecieron antes de las 36 horas del ingreso.

Se realizaron estudios anatomopatológicos en 10 pacientes: dos necropsias y ocho evaluaciones de piezas operatorias. Se encontró endometritis en las 10 pacientes,

compromiso del miometrio en nueve (dos perforaciones, cinco abscesos, dos miometritis simple), tromboflebitis en nueve (intramurales en cinco e intra y extramurales en cuatro), y anexitis en cuatro pacientes.

BACTERIOLOGÍA

Los microorganismos determinantes de la infección en la sepsis posaborto pueden originarse en dos fuentes: la microflora normal del canal genital femenino, o el exterior a partir de las maniobras abortivas realizadas en condiciones de asepsia inadecuadas.

Con frecuencia se reconoce en las sepsis posaborto una flora polimicrobiana, constituida por gérmenes aerobios y anaerobios. Finegold señala que la cifra mínima de incidencia de anaerobios en infecciones genitales diversas es vecina al 50%, alcanzando un máximo de 70% en la sepsis posaborto. Ledger y Tally, y Gorbach también señalan una incidencia de gérmenes anaerobios cercana al 70%.

En la serie de los autores, los hemocultivos fueron positivos en casi la mitad de los casos. Si bien predominaron los hallazgos de bacterias aerobias, esto estuvo determinado por problemas de técnicas de cultivo. Predominó en la etiología la *Escherichia coli*. También se aislaron un número elevado de *Staphylococcus aureus*, que se supone que fueron ingresados desde el exterior durante la realización de las maniobras abortivas. Se comprobó también la presencia de otros gérmenes Gram negativos: *Proteus*, *Serratia*, *Pseudomonas aeruginosa* y estreptococo.

CUADRO CLÍNICO

En la sepsis posaborto se han reconocido cuatro presentaciones clínicas características:

1. Síndrome completo. La paciente admite haber sido sometida a maniobras de evacuación uterina; se encuentran signos orientadores del foco tanto en el examen genital como en el examen abdominal, y se constatan fiebre, leucocitosis y repercusiones sistémicas. En la actualidad es infrecuente observar el cuadro de gangrena uterina, en el cual existe hemólisis masiva, orinas amarronadas, shock profundo, y necrosis con crepitación uterina (síndrome de Mondor). El cuadro completo antes descrito se presentó en el 85% de las pacientes asistidas por los autores.

2. Síndrome incompleto. Este puede ser incompleto por desconocimiento de las maniobras abortivas, ya sea porque la paciente las niega o no está en condiciones de relatar las mismas y la familia las ignora. Esto ocurrió en el 8% de las pacientes asistidas.

El síndrome también puede ser incompleto por ausencia de signos de foco, con examen genital negativo. Esto ocurre cuando transcurre un cierto lapso entre la maniobra y la consulta, lo que hace que desaparezcan al examen los signos genitales. Esta situación ha sido constatada en el 7% de los casos.

3. Presentación como sepsis peritoneal. En estos casos predomina la signología peritoneal, habitualmente vinculada a la presencia de una perforación uterina. También se constataron perforaciones de asas intestinales e incluso atricción de toda la cara anterior del recto y de la vejiga. En toda paciente joven que ingresa con un cuadro de hemiabdomen inferior es necesario pesquisar la realización de maniobras abortivas y realizar un cuidadoso examen genital.

4. Presentación con signología predominantemente pulmonar. La frecuencia de tromboembolismo pulmonar séptico en el curso del aborto séptico es elevada, si

bien se presenta habitualmente en forma tardía en la evolución. Ocasionalmente, en pacientes con escasas manifestaciones locales, el cuadro clínico inicial puede afectar a la esfera pulmonar, en general en forma diferida con respecto a la realización de la maniobra abortiva.

Manifestaciones locales

En el 85% de las pacientes la historia tocoginecológica aporta datos orientadores hacia la existencia del foco de sepsis. El examen genital es positivo en un porcentaje aún mayor, cercano al 90%, y se caracteriza por la presencia de un útero doloroso, aumentado de tamaño con parametrios alterados, loquios fétidos o purulentos, y ocasionalmente presencia de restos ovulares. Se debe tener presente, sin embargo, que el examen genital normal, de ningún modo excluye el diagnóstico de sepsis genito-obstétrica.

En un elevado porcentaje de casos, cercano al 50%, existe dolor abdominal y algún grado de defensa.

Manifestaciones sistémicas

A punto de partida en el foco y por la diseminación de microorganismos y de sus productos tóxicos, se producen alteraciones clínicamente evidentes en parénquimas a distancia, lo que da origen a las denominadas disfunciones orgánicas o repercusiones sistémicas de la sepsis. Este cuadro es común a todas las sepsis, y la única peculiaridad que han observado los autores en las sepsis de origen obstétrico es la presencia de una mayor incidencia de afectación pulmonar. Ello se debe al compromiso directo del pulmón por émbolos sépticos provenientes del foco ginecológico.

La colonización bacteriana del endometrio y del miometrio se extiende en proximidad, comprometiendo a los anexos, la cavidad peritoneal y los paquetes venosos del útero grávido, produciendo tromboflebitis supuradas. El cuadro de tromboflebitis séptica de la pelvis es conocido desde principios de siglo, ya que Trendelenburg, en 1900, ya se refiere al mismo y al tratamiento por ligadura venosa. En 1950, Collins insiste en la elevada frecuencia de trombosis pelviana en el curso de los procesos infecciosos de origen uterino y recomienda la ligadura venosa para prevenir su diseminación.

Desde el punto de vista histopatológico, la infección bacteriana que afecta al útero da origen a microabscesos, con ulterior extensión a las venas intramurales. Desde éstas, el proceso se extiende y afecta a los vasos extramurales, llegando así a las venas ováricas, hipogástricas, lumboováricas, pudiendo incluso alcanzar la vena cava inferior, llegando en definitiva al pulmón, donde se produce la colonización local (Fig. 134/1).

Se debe tener presente que en las pacientes obstétricas existe un riesgo mayor de trombosis venosa, asociado a la presencia de hiperfibrinogenemia y reposo prolongado, y en el caso particular de la sepsis obstétrica, por la participación del *Bacteroides*, germen que presenta toxinas que inactivan a la heparina y facilitan las trombosis locales.

Lo descrito explica la mayor frecuencia y gravedad del compromiso pulmonar en las sepsis de origen obstétrico, ya que están presentes dos mecanismos de agresión: 1) las alteraciones parenquimatosas a distancia, o sea el síndrome de dificultad respiratoria aguda, y 2) la afectación pulmonar directa por los microorganismos a través del tromboembolismo séptico. Estos cuadros pueden presentarse en forma independiente uno del otro o

ser concomitantes. Esto último parece ser relativamente común, si bien es difícil poderlo asegurar únicamente por la clínica o la radiología, ya que el proceso de edema pulmonar lesional oculta frecuentemente a las manifestaciones clínicas y radiológicas del tromboembolismo pulmonar séptico. La presencia de cavitación, documentada por la radiología o la tomografía computada, se asocia habitualmente a embolias sépticas, del mismo modo que el derrame pleural con características de empiema.

DIAGNÓSTICO

La presunción diagnóstica se basa en la clínica, y muy a menudo ésta es suficiente como para adoptar una conducta terapéutica urgente. La realización de cultivos (hemocultivos, cultivos de líquido peritoneal) resulta de utilidad para adaptar la antibioticoterapia durante la evolución, en caso de que el plan empírico inicial no resulte adecuado o que la respuesta no sea satisfactoria, si bien esto es infrecuente. Los cultivos de loquios carecen de valor y no resulta aconsejable su realización.

La ecografía, técnica de rápida realización, puede practicarse en la misma unidad de cuidados intensivos, y resulta de gran utilidad con la condición de que quien la realice sea un operador experimentado. Resulta especialmente útil en los cuadros de presentación incompleta. En ellos, la observación de restos ovulares, ocupación de la cavidad uterina, etc., orientará hacia dicho foco y eventualmente contribuirá a establecer la terapéutica más adecuada.

COMPLICACIONES

La morbilidad y la mortalidad del aborto séptico son significativas en las pacientes en las cuales el aborto es ilegal o poco accesible. La mortalidad informada varía entre el 0 y el 34% (Finkielman y col.). Las complicaciones incluyen peritonitis, hemorragia que requiere transfusión, perforación uterina, fallo renal, coagulopatía, disfunción hepática

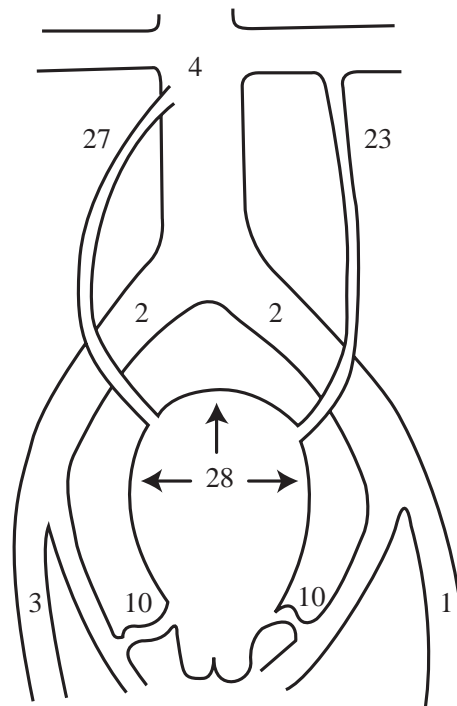


Fig. 134/1. Sitios y frecuencias de las tromboflebitis sépticas de la pelvis (Según Collins).

y lesión del tracto genitourinario inferior. En los países en los cuales el aborto es legal, la mortalidad por aborto es infrecuente, y el aborto séptico una situación excepcional.

En la Argentina, el aborto es ilegal y la proporción estimada de mortalidad materna debida a abortos oscila alrededor del 30% (Ministerio de Salud).

FACTORES PRONÓSTICOS

La presencia de peritonitis, ya sea en el inicio o en la evolución, que estuvo presente entre el 45 y el 60% en las series analizadas por los autores; complica el curso clínico, puesto que implica frecuentemente la necesidad de relaparotomías y un elevado riesgo de supuración parietal.

Como en todo cuadro séptico, el número de disfunciones orgánicas está directamente relacionado con la mortalidad. Dentro de estas manifestaciones, las que presentaron mayor peso pronóstico negativo fueron la coagulación intravascular diseminada, el shock séptico y el compromiso neurológico. No presentaron relación con el pronóstico la presencia de compromiso hepático ni la plaquetopenia aislada.

En las sepsis posaborto frecuentemente existe un retardo entre la realización de la maniobra y el ingreso de la paciente en un servicio con experiencia en el tratamiento. Es obvio que la precocidad del diagnóstico y la realización de una terapéutica apropiada influirán en la evolución. En la primera serie analizada por los autores el tiempo medio entre el comienzo de los síntomas y el envío fue de ocho días, lo que parece excesivo. Además, mientras que para las sobrevivientes la media fue de 5,3 días, en el caso de las fallecidas, la media fue de 9,4 días, significativamente mayor. Dividiendo el grupo según fueran enviadas antes o después del cuarto día se pudo documentar que las enviadas tardíamente presentaron una mortalidad casi tres veces mayor que las enviadas antes del cuarto día.

En la actualidad, se ha disminuido considerablemente el lapso de tiempo entre el ingreso de las pacientes y la toma de una decisión quirúrgica, siendo tratadas por cirugía antes de las 72 horas el 90% de las sepsis posaborto, mientras que en la primera serie analizada sólo el 57% fueron operadas antes del tercer día. En la última serie estudiada, las pacientes intervenidas quirúrgicamente lo fueron en las primeras 48 horas que siguieron al ingreso. Se estima que esta precocidad terapéutica contribuyó significativamente a la menor mortalidad.

TRATAMIENTO

Es fundamental que la iniciación del tratamiento no se demore mientras se realizan estudios diagnósticos. El objetivo inmediato de las medidas de soporte agresivo se focalizan en la rápida expansión de volumen para mantener un volumen minuto cardíaco normal y una adecuada perfusión tisular. La expansión volumétrica inicial se realiza con cristaloides del tipo de la solución salina normal o del Ringer lactato. Se recomienda la infusión inicial de uno a dos litros de cristaloides. Si la hipotensión no responde al tratamiento con soluciones cristaloides y/o coloidales, o si existe alguna evidencia de edema pulmonar, es aconsejable colocar un catéter de arteria pulmonar para el control directo de la respuesta hemodinámica. Cuando la performance cardíaca continúa siendo refractaria a la resucitación con fluidos, es recomendable la administración de vasopresores o inotrópicos del tipo de la dopamina, dobutamina o norepinefrina. Rivers y col. recientemente han demostrado la utilidad de un tratamiento

agresivo de los pacientes con sepsis grave durante las primeras seis horas de ingreso del paciente a la guardia del hospital, con control de presión arterial, presión venosa central y saturación venosa de oxígeno.

Como en todo cuadro séptico, el tratamiento se inicia con el sostén de las funciones en falla, pero en este caso particular, el mismo se debe acompañar de una rápida y efectiva solución del foco de sepsis. La solución del mismo es un pilar fundamental del tratamiento. De acuerdo a la magnitud de la lesión locorregional y a la gravedad del cuadro séptico se pueden utilizar dos planes posibles de tratamiento.

Plan menor. Este planteo terapéutico se aplicará en aquellas pacientes con signos de sepsis de gravedad moderada (disfunciones multiorgánicas presentes pero que no necesitan soporte artificial de la función alterada, incluyendo diálisis, ventilación mecánica o empleo de inotrópicos), sin signos de peritonitis ni indicaciones locales de histerectomía a juicio del equipo quirúrgico actuante, y sin tromboembolismo pulmonar séptico ostensible.

El plan menor consiste en antibioticoterapia adecuada (ver más adelante), evacuación uterina instrumental y anticoagulación con heparina sódica. Se impone una vigilancia continua y una conducta quirúrgica oportuna en caso de que el cuadro clínico no se resuelva en un tiempo prudencial.

En las pacientes derivadas a unidades de medicina intensiva, únicamente el 20% podrán ser tributarias de este plan menor. Sin embargo, la enorme mayoría de las pacientes tratadas en salas de obstetricia o en servicios de nefrología evolucionarán bien con este plan. Esto explica las inútiles discusiones mantenidas hace alrededor de 30 años entre intensivistas y nefrólogos sobre la utilidad eventual de las soluciones quirúrgicas radicales. Se discutía sobre la base de poblaciones diferentes de pacientes en cuanto a la magnitud lesional existente. Una adecuada caracterización permite la selección de la mejor estrategia ante cada caso particular.

Plan mayor. Serán tributarias de este planteo médico-quirúrgico aquellas pacientes que presenten signos sistémicos de gravedad, y que generalmente requieren soporte de las funciones en falla mediante ventilación mecánica, empleo de drogas inotrópicas, hemodiálisis, etc., o que tienen signos evidentes de tromboembolismo pulmonar séptico. También se incluyen en este grupo las pacientes con signos de peritonitis u otros signos locales que a juicio del equipo quirúrgico hagan necesaria la cirugía. Por otra parte, si al cabo de 24 horas de aplicación del plan menor antes descrito las funciones en falla no han mejorado o tienden a agravarse, se deberá pasar al plan mayor.

El plan mayor consiste en la realización de histerectomía con anexectomía bilateral y ligadura de los pedículos venosos, incluyendo la vena cava inferior y la vena lumbocava izquierda que desemboca directamente en la vena renal izquierda. Se administrará una antibioticoterapia orientada al foco previo al acto quirúrgico; puede ser de utilidad la heparinización posterior al mismo en caso de que el cirujano esté convencido de haber realizado una adecuada hemostasia del lecho quirúrgico. Previo a la remoción del foco, algunos autores recomiendan el empleo de una dosis de hidrocortisona.

Se discute si las ligaduras venosas deben ser realizadas en forma sistemática o solamente ante la presencia de pedículos venosos trombosados comprobados durante la cirugía, o presencia de tromboembolismo pulmonar

séptico. Dado que la presencia de tromboflebitis séptica intramural uterina es extremadamente frecuente, los autores consideran recomendable la realización sistemática de las ligaduras descritas.

El plan mayor debe aplicarse solamente a las sepsis tributarias del mismo, o sea cuando existe un compromiso vital dependiente de las repercusiones sistémicas o de la gravedad locorregional del foco. Una vez indicado debe completarse desde el inicio, ya que en oportunidades se ha hecho necesario reoperar pacientes para realizar ligaduras venosas en forma diferida por dificultades técnicas en el abordaje de los respectivos pedículos.

La sistemática descrita ha determinado en la casuística local una muy importante disminución de la mortalidad, si bien es posible que otros factores también influyeran en este mejor pronóstico, incluyendo un reconocimiento precoz del cuadro con rápido envío a unidades de cuidado intensivo; un intervalo menor de tiempo entre el ingreso y la realización de la cirugía; una mejor antibioticoterapia de inicio y una mayor tendencia a reintervenir a las pacientes en forma precoz cuando se evidencia una peritonitis difusa o lesiones del recto, intestino delgado o vejiga.

Antibioticoterapia. El tratamiento antibiótico de inicio se seleccionará de acuerdo a la flora descrita previamente. Se deben incluir antibióticos eficaces contra gérmenes anaerobios, enterobacterias y cocos Gram positivos. Es aconsejable el empleo de una combinación de clindamicina con un aminoglucósido, gentamicina o amikacina, siendo preferible esta última cuando la paciente ha recibido tratamiento previo. La clindamicina es sumamente eficaz frente a gérmenes anaerobios, incluyendo *Clostridium*, y frente a *Staphylococcus aureus*. La droga también es efectiva frente a estreptococos, germen que ha reaparecido como productor de cuadros graves en la última década. Los aminoglucósidos tienen un espectro de acción satisfactorio frente a gérmenes Gram negativos. En presencia de falla renal, que ocurre en más de la mitad de los casos, es aconsejable utilizar en lugar del aminoglucósido una quinolona fluorada, siendo en nuestro medio la más empleada la ciprofloxacina. Otra asociación recomendable es la de ampicilina-sulbactam, que provee una excelente cobertura frente a anaerobios y aceptable frente a enterobacterias. Es recomendable asociarla a ciprofloxacina.

Si se sospecha la presencia de *Clostridium*, fundamentalmente por la existencia de hemólisis masiva, es aconsejable asociar penicilina en dosis de 30 MU/IV día. En algunas sepsis posaborto se puede encontrar *Pseudomonas aeruginosa*, en cuyo caso la amikacina es útil, debiendo monitorizarse

los niveles hemáticos en presencia de fallo renal. También se puede utilizar ceftazidima. En pacientes evolucionadas puede aparecer el enterococo cuando el plan inicial fue clindamicina asociada a aminoglucósidos o ciprofloxacina. En estos casos se rotará a ampicilina sulbactam, que brinda una cobertura adecuada frente a este germen.

Si bien los nitroimidazoles tienen acción satisfactoria frente a *Bacteroides fragilis*, no son tan efectivos como los otros antibióticos señalados contra el *Clostridium*, y no tienen actividad frente a estafilococo, por lo que no es recomendable su empleo en pacientes con sepsis posaborto.

INFECCIONES OBSTÉTRICAS POST-CESÁREAS

La incidencia de operaciones cesáreas continúa aumentando como resultado de una serie de factores médicos, sociales y legales. Las infecciones son las complicaciones maternas más comunes del parto por cesárea y la causa principal de rehospitalización. Los sitios más comunes de infección son el tracto urinario, la incisión abdominal y la cavidad uterina. El empleo profiláctico de antibióticos disminuye la incidencia de infecciones postoperatorias, mientras los factores que aumentan el riesgo incluyen la cesárea luego de un trabajo de parto prolongado, el tiempo transcurrido desde la ruptura de membranas, la presencia de anemia, excesiva pérdida de sangre, obesidad o diabetes.

La endometriometritis posparto luego de la cesárea es común, pudiendo alcanzar al 10% aun con un tratamiento antibiótico profiláctico adecuado. Aproximadamente el 10% de las mujeres con infecciones puerperales presentan un curso complicado, que incluye infecciones de la pared abdominal, celulitis de los ligamentos anchos, flemones parametriales, tromboflebitis séptica de la pelvis, peritonitis y necrosis de la incisión uterina.

Una grave complicación infecciosa luego de la cesárea es la necrosis de la incisión uterina. Su prevalencia es desconocida, aunque se ha sugerido que puede alcanzar a 1 en 700 a 1 en 2.400 nacimientos por cesárea. Los factores de riesgo para esta complicación no se conocen, pero probablemente sean los mismos que predisponen a otras complicaciones infecciosas post-cesáreas. La presencia de hematomas en la línea de sutura puede constituir un núcleo para el crecimiento bacteriano.

Las manifestaciones clínicas son oscuras, incluyendo fiebre persistente, dolor en hipogastrio, signos de peritonitis difusa. Si la infección se localiza en la pelvis y no involucra la cavidad peritoneal, se puede formar un absceso localizado que se extiende hasta la incisión abdominal. Los estudios de TAC en las infecciones puerperales son útiles

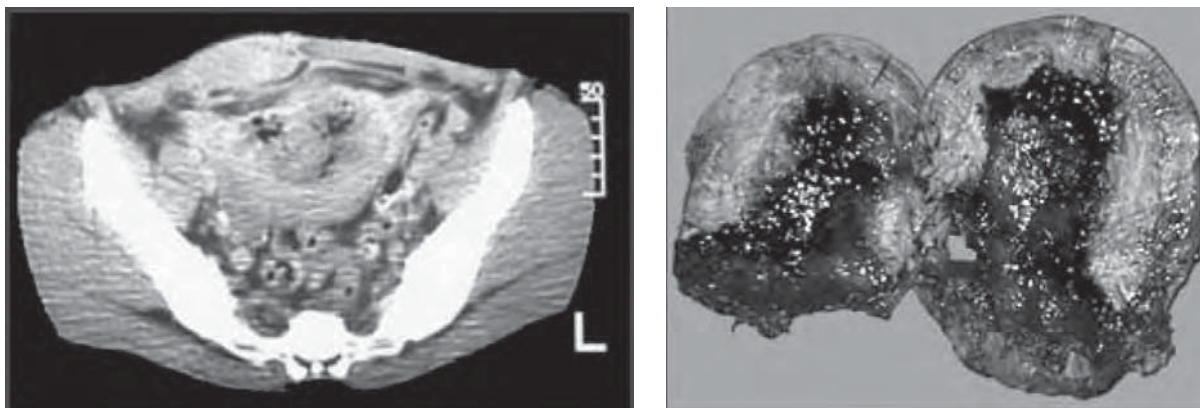


Fig. 134/2.- Necrosis uterina post-cesárea.

para identificar masas pelvianas y colecciones fluidas, así como tromboflebitis séptica de la pelvis; sin embargo, no existe una correlación estrecha entre los hallazgos tomográficos y la magnitud de la respuesta clínica.

Si bien algunos autores han propuesto que en las formas leves a moderadas de la afección se recurra al tratamiento médico, con expansión de volumen y tratamiento con antibióticos, en la mayoría de los casos el diagnóstico de la dehiscencia uterina sólo se hace durante la cirugía exploratoria. En la práctica, estas pacientes deben ser sometidas a una histerectomía con o sin anexectomía. La decisión final debe ser tomada por el cirujano tocoginecólogo en función de la gravedad del cuadro sistémico y de las manifestaciones locales a nivel del útero (Fig. 134/2).

BIBLIOGRAFÍA

- Bagnulo H.: Aborto séptico e insuficiencia renal aguda. Criterios de tratamiento. Arch Med Interna (Uruguay) 1:53-1979
- Bagnulo H., Correa H.: Sepsis posaborto. En: Lovesio C.: Patología crítica infectológica. Edit. Profesional, Buenos Aires 1997
- Bagnulo H., Correa Rivero H., Bianchi A., Olazabal M.: Tromboembolismo pulmonar séptico en obstetricia. Arch Med Interna (Uruguay) 4:1-1982
- Belloso A., Correa Rivero H., Bagnulo H.: Evaluación de un plan terapéutico para sepsis de origen obstétrico. En Segundo Congreso Panamericano de Infectología. Buenos Aires, Argentina, 1984
- Brown T., Minsck R.: Puerperal ovarian vein thrombophlebitis: a syndrome. Amer J Obst Gynec 109:263-1971
- Cane R., Rivlin M., Buchanan N. The management of septic abortion in an intensive care unit. Eur J Intensive Care Med 2:135-1976
- Chow A., Marshall J., Guze L.: Anaerobic infections of the female genital tract: prospects and perspectives. Obstet Gynecol 30:477-1975
- Collins C., Mac Callum E.: Suppurative pelvic thrombophlebitis. Incidence, pathology and etiology. Surgery 30:298-1951
- Collins C., Nelson E.: Suppurative pelvic thrombophlebitis. Symptomatology and diagnosis. Surgery 30:311-1951
- Collins C., Ayers W.: Suppurative pelvic thrombophlebitis. Surgical technique. Surgery 30:319-1951
- Collins C., Ayers W.: Suppurative pelvic thrombophlebitis. Amer J Obst Gynec 105:681-1970
- Correa Rivero H., Bagnulo H., Olazabal M.: Sepsis en obstetricia. En Bagnulo H., Bagattini J. (Edit.) Seminarios en Medicina Interna, Montevideo. Prensa Académica Latinoamericana, 1982
- Dirección de estadísticas e información de salud (2002). Estadísticas vitales. Información básica año 2001. Ministerio de Salud, Buenos Aires, Argentina, 2002
- Douglas G., Simmons R.: Infections of the female genital tract. En Simmons R., Howard R. (Edit) Surgical infectious diseases. Appleton, New York 1982
- Finogold S.: Anaerobic bacteria in human disease. Academic Press, New York 1977
- Finkielman J., de Feo F., Heller P.: The clinical course of patients with septic abortion admitted to an intensive care unit. Intensive Care Med 30:1097-2004
- Griffith G., Kimball M., Sachatello C.: Septic pulmonary embolization. Surg Gynecol Obstet 144:105-1977
- Hazelgrove J., Price C., Pappachan V.: Multicenter study of obstetric admissions to 14 intensive care units in southern England. Crit Care Med 29:770-2001
- Jaffe R., Koshmann E.: Septic pulmonary emboli. Radiology 96:527-1970
- Josey W., Staggers S.: Heparin therapy in septic pelvic thrombophlebitis: a study of 48 cases. Amer J Obst Gynec 112:228-1974
- Lanari A., Firmat J., Paz R.: Septic abortion with acute renal insuffi-

- ciency. Study of 150 cases. Medicina (B Aires) 33:331-1973
- Le Gall J.: Les septicémies d'origine uterine. Reanimations et Medicine d'urgence. Paris, 1973
- Louriea D., Sen P.: Anaerobic infections of the pelvis. Obst and Gynecol 55:1148-1980
- Martin S., Foley M.: Intensive care in obstetrics: an evidence-based review. Amer J Obst Gynecol 195:673-2006
- Maupin R.: Obstetric infectious disease emergencies. Clin Obst Gynecol 45:393-2002
- Rivers E., Nguyen B., Havstad S.: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 345:1368-2001
- Rivlin M., Carroll S., Morrison J.: Infectious necrosis with dehiscence of the uterine repair complicating cesarean delivery. A review. Obstet Gynecol 59:833-2004
- Vic Dupont V.: Les septiques pyoemies postabortum et postpartum. Ann Med Inter 124:290-1973

CAPÍTULO 135

Patología hepática crítica durante el embarazo

DRES. CARLOS LOVESIO Y FERNANDO BESSONE

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades hepáticas constituyen una complicación rara en el embarazo, pero cuando se hacen presentes pueden adoptar una forma grave tanto para la madre como para el feto.

El diagnóstico diferencial de la ictericia con o sin insuficiencia hepática durante el embarazo incluye enfermedades no relacionadas con el mismo, tales como las hepatitis virales o tóxicas, y enfermedades asociadas con la gestación, tales como el hígado graso agudo del embarazo, la colestasis del embarazo, el síndrome HELLP y las manifestaciones hepáticas de la preeclampsia (Tabla 135/1).

Las enfermedades hepáticas que pueden aparecer durante el embarazo pueden ser clasificadas por su relación

Tabla 135/1.- Clasificación de la patología hepática durante el embarazo.

<i>Enfermedades hepáticas propias del embarazo</i>	
	Colestasis gravídica
	Esteatosis aguda del embarazo
	Hiperemesis gravídica
	Eclampsia y preeclampsia (Síndrome HELLP)
<i>Enfermedades hepáticas sobrepuestas al embarazo</i>	
	Hepatitis viral (A, B, C, D, E, herpética)
	Litiasis biliar y colecistitis
	Síndrome de Budd-Chiari
	Tumores hepáticos
<i>Enfermedades hepáticas preexistentes al embarazo</i>	
	Hepatitis crónica
	Cirrosis hepática
	Cirrosis biliar primaria
	Enfermedad de Wilson
	Síndrome de Dubin-Johnson

con el tiempo gestacional. Las enfermedades que no están asociadas etiológicamente con el embarazo, tales como las hepatitis virales o tóxicas, pueden presentarse en cualquier momento del mismo. Las enfermedades crónicas del hígado pueden descompensarse en el curso del embarazo, siendo el tercer trimestre el período más común para manifestarse. Las enfermedades que se asocian con el embarazo, en cambio, aparecen en general en momentos predecibles de la gestación (Tabla 135/2).

ENFERMEDADES DEL HÍGADO PROPIAS DEL EMBARAZO

HIPEREMESIS GRAVÍDICA

La hiperemesis gravídica se define por la presencia de náuseas y vómitos intratables durante el embarazo, lo suficientemente graves como para requerir hospitalización. Su verdadera incidencia no ha sido documentada, oscilando entre el 0,3 y el 1%.

La hiperemesis gravídica es un desorden del primer trimestre, comenzando entre la cuarta y la décima semana de gestación, resolviéndose habitualmente alrededor de las 20 semanas. Las pacientes afectadas presentan náuseas y vómitos incoercibles asociados con deshidratación, cetosis y trastornos hidroelectrolíticos. El ptialismo o salivación excesiva es frecuente. La hiperemesis gravídica se ha asociado a otros procesos patológicos, incluyendo hipertiroidismo, hiperparatiroidismo y dislipidemias.

Los datos de laboratorio incluyen cetosis, aumento de la densidad de la orina, aumento de la urea y del hematocrito por hemoconcentración. El sodio, potasio y cloro pueden estar disminuidos.

La afectación hepática se caracteriza por un aumento de las transaminasas en el 50% de los casos y rara vez signos de colestasis, evidenciados por un aumento moderado de la bilirrubina, que no supera los 4 mg/dl, y que afecta a ambas fracciones, y de la fosfatasa alcalina. El mecanismo de la hiperbilirrubinemia es desconocido. El compromiso hepático se hace evidente en los casos más severos y la normalización de las enzimas y el descenso de la bilirrubina acompañan a la mejoría clínica de la paciente.

A similitud de lo que ocurre con otros pacientes deshidratados, las mujeres con hiperemesis gravídica requieren particular atención en la reposición hídrica y electrolítica, la cual se deberá realizar en forma inicial por vía parenteral. Muchas pacientes mejoran significativamente con este tratamiento. Las pacientes con severo desequilibrio hidroelectrolítico y que no toleran la nutrición oral deberán ser tratadas con nutrición parenteral.

COLESTASIS DEL EMBARAZO

La colestasis intrahepática del embarazo, proceso de

patogénesis desconocida pero seguramente relacionado con las modificaciones hormonales del mismo, presenta una baja incidencia en EE.UU., Canadá y Europa (0,1 a 0,2%), pero constituye la causa más frecuente de ictericia durante el embarazo en Escandinavia y en Chile (10%).

La fisiopatología de la enfermedad posiblemente se asocie con factores endocrinos, ambientales y hereditarios, aunque la etiología exacta permanece desconocida. Desde un punto de vista endocrino, es posible que el aumento de los niveles de estrógenos durante el embarazo contribuya al desarrollo de la colestasis intrahepática. Se ha sugerido como mecanismo productor un déficit de selenio, lo cual produciría una disminución de la actividad de la glutatión peroxidasa, con el consiguiente aumento de radicales libres de oxígeno y producción de colestasis.

La colestasis intrahepática comienza habitualmente entre el segundo y el tercer trimestre, con un promedio habitual en las 30 semanas de gestación. La mujer se presenta con un prurito de severidad creciente, que afecta al tronco, extremidades, palmas y plantas, y que puede exacerbarse durante la noche. El mismo es producido por el aumento de los niveles de ácidos biliares. La mitad de los casos presentan prurito exclusivamente, y la otra mitad asocian coluria e ictericia varias semanas después. Es notable la ausencia de vómitos, anorexia, fiebre o dolor abdominal. A diferencia de las hepatitis, las pacientes se encuentran bien. El prurito y la ictericia persisten hasta el parto, desapareciendo luego en forma más o menos rápida. No existe ni hepato ni esplenomegalia. Hasta el 60% de las pacientes presentan episodios recurrentes de ictericia y prurito en embarazos sucesivos, en general con manifestaciones más floridas.

Los exámenes de laboratorio muestran una patente de colestasis, incluyendo aumento de los ácidos biliares en el suero, de la bilirrubina, no superior a 6 mg/dl; de la fosfatasa alcalina hasta cuatro veces los valores normales y de la 5-nucleotidasa. La normalidad de la gamma-glutamyl-transpeptidasa (GGT) es característica de la colestasis del embarazo y contribuye al diagnóstico diferencial con otras afecciones colestáticas. Las transaminasas están aumentadas en el rango de 100 a 200 UI.

La colestasis del embarazo es una enfermedad benigna para la madre, pero se asocia con un riesgo incrementado de hidramnios, prematuridad, bajo peso al nacer y mortalidad perinatal, los cuales se correlacionan con la severidad del prurito y de la ictericia. Las mujeres con un nivel de ácidos biliares en suero >40 µmol/L presentan una incidencia significativamente elevada de complicaciones. En un estudio realizado en Inglaterra (Williamson y col.) sobre 337 pacientes con colestasis intrahepática del embarazo, se comprobó que el 38% de los fetos nacieron prematuramente y que el 7% de las mujeres experimentaron un retardo de crecimiento intrauterino. La mortalidad fetal oscila entre el 11 y el 20% si no se realiza tratamiento.

Se ha reportado un 20% de hemorragia posparto en pacientes con colestasis intrahepática, la cual se debe a un descenso de los niveles de factores K dependientes por inadecuada absorción de la vitamina K.

La colestasis intrahepática es un signo de embarazo de alto riesgo, recomendándose la atención del embarazo y parto en un centro especializado. El tratamiento de la colestasis intrahepática del embarazo se realiza con colestiramina 4 a 24 g/día en dosis divididas, y vitamina K profiláctica administrada a la madre y al recién nacido.

Tabla 135/2. Tiempo de ocurrencia de las enfermedades hepáticas en el embarazo

Primero o segundo trimestre	Tercer trimestre
Ictericia con hiperemesis gravídica	Colestasis del embarazo
Colestasis del embarazo	Hígado graso agudo del embarazo
	Eclampsia
	Síndrome HELLP
	Rotura hepática

Para el tratamiento del prurito se recomienda el empleo de ácido ursodeoxicólico, que reduce significativamente la molestia y el nivel de ácidos biliares en el suero. El ácido ursodeoxicólico altera la distribución de los ácidos biliares en la circulación fetal.

HÍGADO GRASO AGUDO DEL EMBARAZO

Definición. El hígado graso agudo del embarazo fue reconocido como una entidad clínica específica a partir de la publicación inicial de Stander y Cadden en 1934. La enfermedad es poco frecuente. Se caracteriza por la acumulación de microvesículas de grasa dentro de los hepatocitos, que producen ictericia de comienzo en el tercer trimestre del embarazo, asociada a cefaleas, náuseas y vómitos, dolor abdominal, estupor, insuficiencia hepática progresiva y una elevada mortalidad materno-fetal.

Frecuencia. Aunque el hígado graso agudo del embarazo se considera una entidad poco frecuente, el reconocimiento de casos leves y moderados ha aumentado su frecuencia, al punto que se sugiere una incidencia de aproximadamente 1 en 13.000 partos. Castro y col., en Boston, analizando 200.000 nacimientos en un periodo de 15 años, comprobó una incidencia de 1 en 6.659 alumbramientos.

Las más afectadas son las primíparas y las mujeres que presentan embarazo gemelar o fetos varones. El proceso también se ha descrito en múltiparas.

Fisiopatología. Recientes avances moleculares sugieren que el hígado graso agudo del embarazo resulta de una disfunción mitocondrial. La espiral de β oxidación de los ácidos grasos a nivel mitocondrial consiste en una serie de múltiples pasos de transporte y cuatro reacciones enzimáticas. Los ácidos grasos son transportados a la membrana mitocondrial interna por transportadores especiales. A nivel de la membrana interna, los mismos son desintegrados por una serie de cuatro enzimas. La tercera enzima es la 3-hidroxiacil-CoA dehidrogenasa de cadena larga (LCHAD), cuya deficiencia resulta en un aumento de la excreción y acumulación de ácidos grasos de cadena media y larga. Los niños que nacen con este defecto no crecen y están predispuestos a una insuficiencia hepática por esteatosis microvesicular, hipoglucemia y muerte. Este defecto se ha localizado en una mutación G1528C en la subunidad α del exón que conduce a la inactivación del dominio catalítico.

Las madres heterocigotas para la deficiencia de LCHAD tienen un riesgo mayor de desarrollar esta enfermedad. Se debe destacar que no todas las mujeres con deficiencia de LCHAD desarrollan hígado graso agudo del embarazo. La razón exacta por la cual algunas mujeres con esta deficiencia están expuestas al padecimiento no se conoce con exactitud.

Cuadro clínico. La enfermedad comienza habitualmente en forma abrupta, entre las 30 y 40 semanas del embarazo. En casos aislados se la ha descrito después del parto. Desde el comienzo se trata de una enfermedad grave.

La paciente presenta una historia de una a dos semanas de astenia progresiva, pérdida de peso, vómitos persistentes, dolor abdominal e ictericia. Hasta el 46% de las pacientes presentan signos indicadores de preeclampsia, como hipertensión arterial y proteinuria. A menudo se instala somnolencia, que puede evolucionar hacia el coma hepático en un período variable.

El compromiso hepático no siempre es de comienzo evidente. La ictericia es poco intensa y puede no apare-

cer en el inicio del cuadro, siendo el prurito excepcional. Una marcada hipoglucemia, habitualmente asintomática, es un elemento fundamental en el diagnóstico.

Las complicaciones extrahepáticas son muy frecuentes. En alrededor del 50% de las formas graves existe hemorragia digestiva alta, producida por ulceraciones esofágicas, gástricas o duodenales. El deterioro de la función renal es muy frecuente, comprobándose niveles elevados de urea y creatinina, los cuales pueden depender de una insuficiencia prerrenal o de una lesión intrínseca del órgano. En un tercio de los casos de autopsia se detecta una pancreatitis aguda, que habitualmente es leve y no tiene traducción clínica.

Las complicaciones tardías incluyen hemorragias ginecológicas dependientes de los trastornos de coagulación, en particular en las pacientes sometidas a cesárea, y complicaciones infecciosas, incluyendo endometritis, miometritis, abscesos pelvianos e infecciones urinarias.

Se ha descrito la presencia de encefalopatía hepática en el 50% de las pacientes, especialmente en las formas graves. Si bien se admite que la misma mejora luego de la evacuación del útero, se han descrito casos de agravamiento tras el parto. El mantenimiento del coma más allá de las 48-72 horas se considera índice de mal pronóstico.

Si no se reconoce o no se trata, el hígado graso agudo del embarazo puede progresar a una insuficiencia hepática fulminante con ictericia, encefalopatía, CID, hemorragia gastrointestinal o uterina incontrolable, convulsiones, coma y muerte.

La ecografía hepática puede revelar un aumento difuso de la ecogenicidad del órgano. La tomografía axial computada puede mostrar una disminución de la atenuación sobre el hígado. Ninguno de estos métodos es suficientemente sensible como para certificar el diagnóstico de hígado graso agudo del embarazo.

Laboratorio. La elevación de la bilirrubina no es significativa, cuando ello ocurre depende de la gravedad del cuadro o de la coexistencia de sepsis. Las transaminasas están elevadas, entre tres y 10 veces los valores normales. Es excepcional encontrar cifras similares a las halladas en las hepatitis virales. La fosfatasa alcalina se encuentra elevada, aunque en valores no muy superiores a los habituales del embarazo. La GGT es normal o poco elevada. Los niveles de colinesterasa se encuentran disminuidos. La hipalbuminemia es habitual. Los niveles de amilasa y lipasa suelen estar elevados por una pancreatitis concomitante.

La eritrosedimentación está elevada, siendo llamativa además una leucocitosis de 15-20.000 elementos con neutrofilia. La identificación de signos de hemólisis microangiopática con glóbulos rojos fragmentados y de eritrocitos nucleados ha sido considerada como elemento de valor diagnóstico.

La hipoglucemia es un dato de importancia diagnóstica, debiendo hacer suponer el diagnóstico al obstetra cuando se reitera en estudios realizados en horas sucesivas.

Habitualmente existen evidencias de laboratorio de CID. El recuento de plaquetas está disminuido, el tiempo de protrombina y el aPTT están prolongados, y el nivel de fibrinógeno se encuentra por debajo de los valores normalmente elevados del embarazo. Habitualmente existen PDF y dímero D positivos. Estos hallazgos son de mal pronóstico, ya que la presencia de CID contribuye a la morbilidad.

Los niveles de urea y creatinina suelen estar elevados, y el ácido úrico frecuentemente se encuentra alto.

Diagnóstico. Con criterio práctico, el obstetra debe sospechar esta entidad cuando se detectan transaminasas elevadas asociadas a hipoglucemia o prolongaciones en el tiempo de protrombina en el curso del tercer trimestre. En estos casos, un frotis periférico que muestre eritrocitos nucleados confirmará el diagnóstico. El mejor estándar para el diagnóstico de hígado graso agudo del embarazo es la biopsia hepática teñida con técnicas especiales para grasas, donde se reconoce un esteatosis microvesicular sin elementos inflamatorios asociados.

Pronóstico materno-fetal. Hasta el año 1980, la mortalidad materno-fetal del hígado graso agudo del embarazo era de alrededor del 85%. Informes más recientes, sin embargo, citan una mortalidad materna cercana al 20% y fetal del 18%. Esto se debe probablemente a un mejor reconocimiento de los casos leves, a la realización precoz del parto y a los avances en los cuidados de soporte.

Una vez superado el cuadro no quedan secuelas, habiéndose descrito en forma excepcional la repetición en embarazos ulteriores.

Tratamiento. El reconocimiento del cuadro, especialmente el de sus formas menos sintomáticas, ha mejorado considerablemente el pronóstico. Una vez que se sospecha el diagnóstico, el útero debe ser evacuado. No se han descrito casos de mujeres que se recuperen sin realizar el parto. La técnica a emplear depende de las condiciones obstétricas.

El tratamiento, una vez diagnosticado el caso y decidida la maniobra obstétrica, está basado en la administración de soluciones glucosadas hipertónicas y albúmina, en especial en los casos prolongados y si presentan ascitis. La administración oral de lactulosa y vitamina K por vía parenteral complementa la terapéutica. Se deberá realizar un estricto control infectológico a los fines de detectar precozmente y tratar en forma específica las posibles complicaciones infecciosas.

El correcto tratamiento hemodinámico puede prevenir el deterioro renal. En caso de producirse insuficiencia renal aguda, se tratará de acuerdo a las técnicas convencionales.

Es aconsejable realizar prevención de la hemorragia digestiva con alcalinos, sucralfato o bloqueantes H_2 . No existen estudios definitivos respecto a la utilidad de esta profilaxis.

Se debe tener en cuenta la posibilidad del desarrollo de infecciones tardías. La evaluación de la paciente por ecografía o tomografía computada permite la identificación de focos sépticos pelvianos, secundarios habitualmente a hematomas infectados.

Recientemente se han publicado casos en los que el agravamiento del estado general por la insuficiencia hepática ha hecho necesario recurrir al trasplante hepático. Pereira y col., sugieren que el trasplante debe ser reservado para "aquellas pacientes con ruptura hepática complicada con necrosis hepática, indicada por los hallazgos de la TAC, la presencia de encefalopatía hepática, una severa acidosis metabólica, asociada con coagulopatía progresiva y altos requerimientos de plasma fresco congelado".

SÍNDROME HELLP

Definición. El acrónimo "Síndrome HELLP" fue acuñado por Weinstein en 1982, para hacer referencia a la patología crítica asociada con el embarazo caracterizada por la presencia de hemólisis, elevación de las enzimas

hepáticas y descenso del número de plaquetas.

El síndrome HELLP se considera como una variante severa de la preeclampsia, parte del espectro del proceso patológico involucrado en la preeclampsia-eclampsia. El síndrome afecta al 0,1 al 0,6% de todos los embarazos, y del 4 al 12% de las mujeres con preeclampsia severa. El síndrome HELLP es más común en mujeres multíparas mayores, mientras que la preeclampsia es más común en nulíparas jóvenes.

Fisiopatología. El hallazgo de niveles elevados de activación del plasminógeno tisular y del PAI-1 en mujeres embarazadas con síndrome HELLP ha sugerido que la activación plaquetaria y las alteraciones en la activación del plasminógeno contribuyen a la patogénesis del mismo. El endotelio vascular puede dañarse por vasoespasmo segmentario, produciendo una matriz de fibrina en el sitio de daño orgánico. La alteración de las membranas plaquetarias y la liberación de mediadores vasoactivos se asocia con vasoconstricción, vasoespasmo y aceleración de la agregación plaquetaria.

En fetos de mujeres con síndrome HELLP se ha detectado un error congénito del metabolismo de la oxidación de ácidos grasos, debido a una deficiencia en la enzima 3-hidroxil-acil-coenzima A dehidrogenasa de cadenas largas (LCHAD), algo similar a lo que ocurre en mujeres con hígado graso agudo del embarazo.

En definitiva, se admite que el síndrome HELLP es la consecuencia del daño hepático celular desencadenado por proteínas derivadas de la placenta, considerando al mismo como una condición inflamatoria aguda y un desorden inmunológico desencadenados por la placenta, y teniendo como órgano blanco al hígado.

Patología. La lesión hepática clásica asociada con el síndrome HELLP es una necrosis parenquimatosa periportal o focal, en la cual se observan depósitos de hialina o material similar fibrina en los sinusoides. En forma alternativa y menos frecuente, se puede detectar una lesión de vasos mayores con cambios tales como infarto hepático o formación de hematomas subcapsulares.

Cuadro clínico. Las pacientes se encuentran habitualmente en el tercer trimestre del embarazo, entre la 27 y 36 semana de gestación. Un tercio de los casos se producen en el periodo posparto. Las pacientes refieren ganancia importante de peso (60%), náuseas o vómitos (30 al 50%), cefaleas o visión borrosa (30%). El dolor en el hipocondrio derecho o en el epigastrio es frecuente, al punto que se considera que toda mujer embarazada que en la segunda mitad de la gestación se presenta con dolor epigástrico o en el hipocondrio derecho, particularmente si se asocia con náuseas y vómitos, debe ser considerada como portadora de un HELLP hasta que se demuestre lo contrario. Hasta un 40% de las mujeres con toxemia gravídica con compromiso hepático desarrollan ictericia. En el examen físico el hígado aparece aumentado de tamaño, a diferencia del tamaño pequeño del hígado graso agudo.

Si bien es frecuente que las pacientes con síndrome HELLP presenten edemas generalizados, la hipertensión arterial severa no es un hallazgo constante ni siquiera frecuente. En la serie de Sibai sólo el 66% de las pacientes presentaron una hipertensión diastólica superior a 110 mm Hg. Los cambios en el estado mental son menos frecuentes que en el hígado graso agudo del embarazo. Se describen casos con insuficiencia renal aguda, oligúrica o no oligúrica. Una complicación rara pero interesante del síndrome HELLP es la diabetes insípida nefrogénica transitoria.

Se debe tener en cuenta que el síndrome HELLP puede producirse en pacientes con presión arterial normal o mínimamente elevada y sin proteinuria. Se ha sugerido evaluar con hemograma completo, recuento plaquetario y determinación de enzimas hepáticas a cualquier mujer embarazada que se presenta con dolor en el cuadrante superior derecho o dolor epigástrico.

Laboratorio. La hemólisis, definida por la presencia de anemia hemolítica microangiopática, es uno de los elementos claves de la definición del síndrome. La misma se confirma por la observación sensible, pero no específica, de células rojas crenadas, contraídas y distorsionadas, con proyecciones espiculadas en su periferia, esquistocitos, y policromasia en el extendido de sangre periférica. La fragmentación de los hematies se produce como consecuencia de su pasaje a través de los vasos sanguíneos menores con daño intimal y deposición de fibrina. Se debe incluir en el diagnóstico de hemólisis la presencia de niveles elevados de LDH (>600 UI/L) y de bilirrubina y el descenso del nivel de haptoglobina.

La obstrucción de los sinusoides hepáticos produce injuria hepatocelular, la que se manifiesta por la elevación de las enzimas hepáticas y eventualmente de la bilirrubina. El aumento de las enzimas hepáticas es variable, entre dos veces los valores normales y más de 5.000 UI.

La disminución de las plaquetas circulantes es secundaria a un aumento del consumo a nivel del endotelio vascular lesionado. El valor plaquetario aceptado para el diagnóstico de plaquetopenia es <100.000/mm³. El medulograma demuestra un aumento de los megacariocitos, que pueden pasar a la sangre circulante. La trombocitopenia es secundaria al aumento del recambio plaquetario, reducción de la vida media plaquetaria, y adherencia de las plaquetas al colágeno expuesto a nivel de los sitios vasculares dañados.

En el 20% de las pacientes con síndrome HELLP se encuentran signos de coagulación intravascular diseminada, incluyendo descenso del número de plaquetas, prolongación del tiempo de protrombina y del KPTT, descenso de los niveles de fibrinógeno y presencia de PDF circulantes.

La urea y la creatinina aparecen elevadas. El ácido úrico se halla elevado a más de 6 mg/dl, en contraste con los valores bajos de la gestación normal.

Aunque variable, el comienzo y la progresión del síndrome HELLP habitualmente son rápidos (35-50% de decremento en las plaquetas cada 24 horas; reducción diaria media de 40.000/μL plaquetas), mientras que la LDH y las transaminasas aumentan hasta 24 a 48 horas después del parto, cuando los valores de laboratorio se comienzan a recuperar.

Clasificación. Se han creado sistemas de clasificación con el objeto de identificar a las pacientes en riesgo de morbilidad significativa, para guiar las intervenciones terapéuticas, y para establecer una guía para la comparación entre las distintas series clínicas. Los dos sistemas más utilizados para el diagnóstico y la clasificación son los de Tennessee y Mississippi (Tabla 135/3).

La Clasificación de Tennessee define al síndrome HELLP verdadero o completo cuando todos los criterios siguientes están presentes: 1) moderada a severa trombocitopenia, con recuento plaquetario de 100.000/μL o menos; 2) disfunción hepática con AST 70 UI/L o más; y 3) evidencia de hemólisis con un extendido periférico

anormal, además de un aumento de la LDH por encima de 600 UI/L o la bilirrubina por encima de 1,2 mg/dL. Si el paciente exhibe sólo algunos de estos parámetros se denomina parcial o incompleto, variando de acuerdo a las alteraciones existentes. El sistema de Clasificación triple de Mississippi divide a los pacientes en tres clases en base fundamentalmente al recuento plaquetario. La asignación final a un grupo se basa en el menor recuento plaquetario registrado durante el curso de la enfermedad. Se admite que los sistemas propuestos son insuficientes para describir la multitud de escenarios clínicos (anteparto vs postparto, presencia o ausencia de dolor epigástrico, grado de anomalías de laboratorio, diferentes edades gestacionales) encontrados en la práctica clínica.

Diagnóstico diferencial. Varias condiciones simulan el síndrome HELLP; el momento de aparición de la enfermedad y manifestaciones específicas pueden diferenciarlo de otros procesos. El diagnóstico diferencial incluye hepatitis virales, púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome urémico hemolítico, hígado graso agudo del embarazo y otras patologías menos frecuentes (Tabla 135/4).

En la Tabla 135/5, por su parte, se describen las características diferenciales entre el Síndrome HELLP y el hígado graso agudo del embarazo

Pronóstico materno-fetal. La mortalidad materna en el síndrome HELLP varía entre el 0 y el 24%, según las series. En una revisión de 54 muertes maternas asociadas con este síndrome, se constató una demora en el diagnóstico en el 51%. Los eventos asociados con muerte materna incluyen hemorragia cerebral, que constituye la causa más frecuente de muerte (45%), paro cardiorespiratorio (40%), CID (39%), SDRA (28%), insuficiencia renal (28%), sepsis (23%), hemorragia hepática (20%), y encefalopatía hipóxica (16%). En adición, las madres con síndrome HELLP tienen un riesgo aumentado de parto pretérmino, *abruptio placentae*, CID, edema pulmonar y hematoma subcapsular hepático.

La mayoría de las muertes en las pacientes con síndrome HELLP se produce en la enfermedad clase 1 de

Tabla 135/3.- Sistemas de clasificación del síndrome HELLP.

Clase HELLP	Clasificación de Mississippi	Clasificación de Tennessee
1	Recuento plaquetario ≤50.000/μL AST o ALT ≥70 UI/L LDH ≥ 600 UI/L	Recuento plaquetario ≤100.000/μL AST ≥70 UI/L LDH ≥600 UI/L
2	50.000/μL ≤plaquetas ≤100.000/μL AST o ALT ≥70 UI/L LDH ≥ 600 UI/L	
3	100.000/μL ≤plaquetas ≤150.000/μL AST o ALT ≥40 UI/L LDH ≥ 600 UI/L	
Síndrome HELLP parcial		Preeclampsia severa + alguno de los siguientes: plaquetopenia, aumento enzimas hepáticas, hemólisis

Tabla 135/4.- Diagnóstico diferencial del síndrome HELLP.

Coagulopatías trombóticas	Desordenes por consumo	Misceláneas
Síndrome urémico hemolítico	Hígado graso agudo del embarazo	Lupus sistémico
Púrpura trombocitopénica trombótica	Sepsis	Síndrome antifosfolipídico
Anemia hemolítica por drogas	Coagulación intravascular diseminada	Colecistitis
Sepsis	<i>Abruptio placentae</i>	Apendicitis
Coagulación intravascular diseminada	Embolia de líquido amniótico	Hepatitis virales

las clasificaciones precitadas (60%), y las anormalidades neurológicas debidas principalmente a accidentes cerebrovasculares hemorrágicos o isquémicos son las más frecuentes en la autopsia. El retardo en el diagnóstico parece ser un factor principal en la mitad de las muertes, no produciéndose ningún caso fatal en la serie de Isler y col. ni en subsiguientes informes en pacientes que recibieron tratamiento agresivo con corticosteroides.

El pronóstico fetal depende de la severidad de la toxemia y del grado de compromiso hepático. La mortalidad perinatal alcanzaba al 37%, pero en la actualidad se estima que es sólo del 10%; no se ha hallado diferencia significativa con respecto a la mortalidad perinatal de otras formas de preeclampsia-eclampsia. La mortalidad fetal es resultante de asfixia intrauterina, prematuridad o *abruptio placentae*. Las complicaciones neonatales incluyen distress respiratorio (43%), hiperbilirrubinemia (45%), asfixia perinatal (21%), persistencia del ductus arteriosus (16%), trombocitopenia neonatal (34%) e hipoglucemia (15%).

Tabla 135/5.- Características diferenciales del síndrome HELLP y el Hígado graso agudo del embarazo.

Síndrome HELLP	Hígado graso agudo del embarazo
Precoz	Precoz
Recuento plaquetario 50.000-150.000/mm ³	Recuento plaquetario >100.000/mm ³
LDH: 600-1.400 UI/L	Acido úrico: elevado +++
Bilirrubina, TP: normales	LDH: normal
	TP: prolongado +++
	Bilirrubina: elevada +
Tardío	Tardío
Recuento plaquetario <50.000/mm ³	Recuento plaquetario: <100.000/mm ³
LDH: >1.400 UI/L	LDH: < 600 UI/L
Bilirrubina: elevada +	Hipoglucemia
TP: prolongado	TP: prolongado +++

Tratamiento. Las pacientes con síndrome HELLP deben ser referidas a un centro de nivel terciario, y el manejo inicial debe ser similar al de cualquier paciente con preeclampsia severa. La primera prioridad es evaluar y estabilizar las condiciones maternas, particularmente las anormalidades de coagulación. Estas pacientes deben recibir sulfato de magnesio como profilaxis contra las convulsiones y tratamiento antihipertensivo para mantener la presión arterial sistólica por debajo de 160 mm Hg y/o la presión arterial diastólica por debajo de 100 mm Hg (Ver Capítulo de Trastornos hipertensivos del embarazo).

Se ha sugerido que los corticoides (dos dosis de betametasona de 12 mg) podrían mejorar las alteraciones bioquímicas de la enfermedad. El próximo paso consiste en evaluar el estado de viabilidad fetal. Finalmente, se debe tomar una decisión respecto a la indicación de la provocación inmediata del parto.

Si el síndrome se desarrolla después de las 34 semanas de gestación, o si existe evidencia de madurez pulmonar del feto, o si existe un riesgo materno importante antes de este período, el parto es la terapéutica obligada. Si no existen evidencias de CID y el pulmón fetal no ha madurado, se pueden administrar dos dosis de esteroides para acelerar la maduración y proceder al parto 48 horas después. Durante este período se deben evaluar en forma continua las condiciones maternas y fetales. En la Fig. 135/1 se presenta un algoritmo para el tratamiento del síndrome HELLP.

En la actualidad se considera indispensable la administración de dexametasona en aquellas mujeres con trombocitopenia aislada o que presentan el espectro completo del síndrome HELLP. Los objetivos de este tratamiento son un aumento en el recuento plaquetario materno así como la mejoría en la función hepática, en la presión arterial y en la diuresis. También se ha informado que la dexametasona puede permitir una resolución más rápida del síndrome HELLP postparto. El tratamiento con esteroides no es curativo pero permite crear una "ventana de oportunidad"

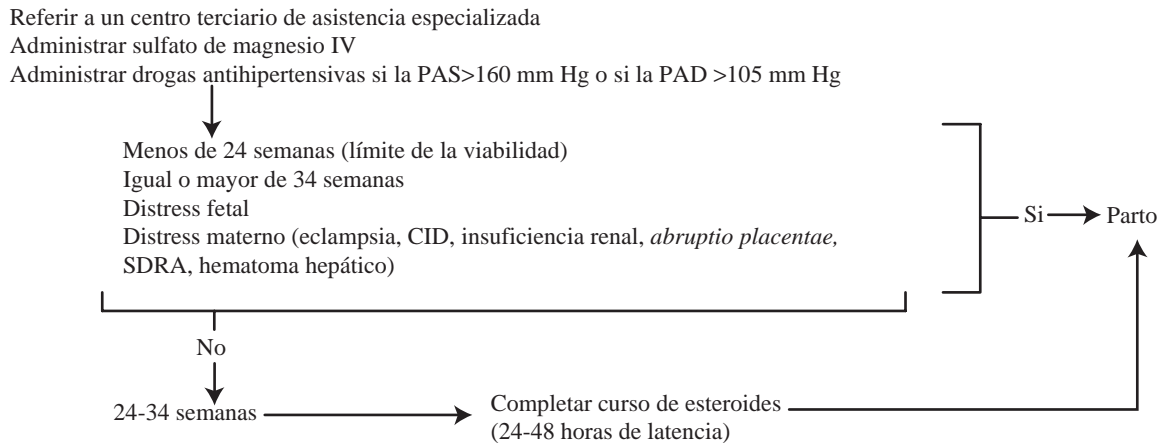


Fig. 135/1.- Manejo del Síndrome HELLP (Sibai B.)

Tabla 135/6.- Empleo de corticoides en pacientes con síndrome HELLP.

Para la mayoría de las pacientes con síndrome HELLP, administrar 10 mg de dexametasona IV cada seis horas por dos dosis, seguida por 6 mg IV de dexametasona cada seis horas por dos dosis adicionales

Para pacientes seleccionadas de alto riesgo, incluyendo aquellas con trombocitopenia profunda ($<20.000/\text{mm}^3$) o con disfunción del sistema nervioso central (ceguera, parálisis) administrar 20 mg IV de dexametasona cada seis horas por cuatro dosis

para otras intervenciones antes que la condición de la madre se deteriore más aún. En la Tabla 135/6 se indican las recomendaciones de O'Brien y col. para el empleo de corticoides en pacientes con síndrome HELLP. Martín y col., por su parte, recomiendan el empleo de dosis de 10 mg de dexametasona intravenosa cada 12 horas hasta el momento del parto. Un régimen similar se recomienda para el síndrome que aparece después del parto.

La presencia del síndrome no es una indicación para realizar una intervención cesárea. Esta última puede ser desfavorable tanto para la madre como para el feto. Las pacientes con buena dinámica uterina deben realizar un parto vaginal si no existen contraindicaciones obstétricas. Si la paciente requiere una cesárea se debe realizar bajo anestesia general y previa corrección de la plaquetopenia con transfusiones de plaquetas. Se recomiendan administrar 10 unidades de plaquetas si el recuento plaquetario es menor de $50.000/\text{mm}^3$. O'Brien recomienda realizar una operación cesárea en presencia de retardo de crecimiento con marcada anormalidad en la velocidad de flujo en la arteria umbilical, y considerar el parto vaginal si el cervix es inducible, habitualmente después de las 32 semanas de gestación, y el estado fetal es satisfactorio.

Luego del parto, las pacientes deben ser controladas en una Unidad de Cuidados Intensivos durante al menos 48 horas. La mayoría de las pacientes resuelven el proceso en este periodo. Algunas, sin embargo, pueden presentar agravación del mismo. Martín y col. recomiendan emplear plasmaféresis con recambio de plasma en pacientes con síndrome HELLP que persiste más de 72 horas desde el alumbramiento y en las cuales existen evidencias de una grave microangiopatía.

HEMATOMA SUBCAPULAR Y ROTURA HEPÁTICA

Las secuelas más dramáticas del compromiso hepático en la preeclampsia son el desarrollo de infarto hepático segmentario, hemorragia parenquimatosa extensa, hematoma subcapsular o rotura hepática. El 80% de los casos se asocia con una preeclampsia o eclampsia, y en particu-

lar con el síndrome HELLP. En contraste con la toxemia típica, que ocurre más frecuentemente en las primíparas, la hemorragia hepática tiende a ocurrir en mujeres multíparas. En general se producen en el tercer trimestre de la gestación, y un cuarto de los casos dentro de las 24 horas subsiguientes al parto. La incidencia reportada oscila en 1 cada 45.000 a 1 cada 225.000 nacimientos.

La triada clásica de presentación incluye preeclampsia, dolor en el hipocondrio derecho y shock inexplicable sin hemorragia externa. El dolor es de comienzo agudo y constante y su importancia diagnóstica es tal que el desarrollo de dolor abdominal en una mujer embarazada con preeclampsia severa o síndrome HELLP debe llevar inevitablemente a descartar la presencia de lesiones hepáticas. La hemorragia afecta al lóbulo derecho del hígado en el 75% de los casos. Si se rompe la cápsula de Glisson se produce hemoperitoneo con signos peritoneales. Con frecuencia existe un derrame pleural derecho.

El hematocrito desciende en horas o días del comienzo del dolor. Muchas pacientes presentan plaquetopenia, y pueden aparecer signos de coagulación intravascular y aumento de las enzimas hepáticas, formando parte del síndrome HELLP.

La comparación de las características clínicas y las evaluaciones de laboratorio en pacientes con imágenes hepáticas normales y anormales demuestra una significativa diferencia en el recuento plaquetario, comprobándose que las pacientes con hemorragias hepáticas presentan una plaquetopenia más severa.

El diagnóstico definitivo se realiza con un método de diagnóstico por imágenes, siendo el preferido la tomografía axial computada de abdomen, que permite visualizar la magnitud de la lesión hepática, el estado de otros órganos abdominales y la presencia de fluido libre en la cavidad peritoneal sugestivo de rotura de la cápsula hepática (Fig. 135/2 y 135/3).

La morbimortalidad maternofetal ha disminuido significativamente en los últimos años en función del diagnóstico precoz a través de los métodos de diagnóstico por imágenes y del adecuado tratamiento de sostén.

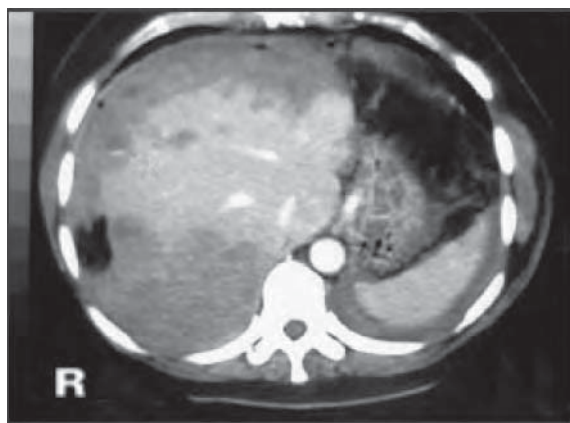


Fig. 135/2.- TAC de abdomen. Rotura de hígado en paciente con eclampsia.

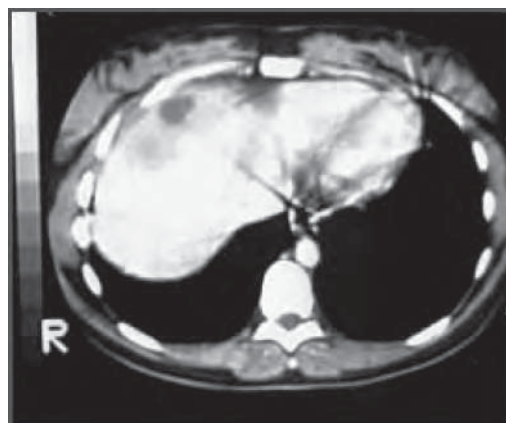


Fig. 135/3.- TAC de abdomen. Hematoma subcapsular del hígado. Síndrome HELLP.

La presencia de un hematoma subcapsular hepático roto con shock constituye una emergencia quirúrgica que requiere un tratamiento multidisciplinario. La resucitación consiste en la administración de transfusiones masivas de sangre, corrección de la coagulopatía con plasma fresco y plaquetas, y laparotomía inmediata. Las opciones en la laparotomía incluyen taponamiento y drenaje, ligadura quirúrgica del segmento hepático sangrante o embolización de la arteria hepática del segmento involucrado. Aun con tratamiento apropiado, la mortalidad materna y fetal puede superar al 30%. La mortalidad se asocia con exanguinación y coagulopatía. Las sobrevivientes presentan un aumento del riesgo de desarrollo de síndrome de dificultad respiratoria aguda, edema pulmonar e insuficiencia renal aguda en el periodo posoperatorio.

Aunque existe uniformidad de criterio en el sentido de que las pacientes con inestabilidad hemodinámica deben ser sometidas a una laparotomía exploradora, las opiniones varían en el manejo de mujeres estables hemodinámicamente o que presentan hematomas hepáticos sin signos de rotura. En estos casos existe una fuerte tendencia a mantener una conducta conservadora. Existen casos reportados de embolización transcutánica de la arteria hepática para reducir el flujo arterial de áreas selectivas de sangrado.

Estudios recientes han descrito el empleo posible del factor VIIa recombinante en el tratamiento del hematoma subcapsular espontáneo. El factor VII estimula la formación de un tapón hemostático en el sitio de hemorragia. Merchant y col., utilizaron este tratamiento en tres pacientes que desarrollaron inestabilidad hemodinámica luego de la formación de un hematoma subcapsular del hígado. El tratamiento se encuentra en fase experimental.

ENFERMEDADES DEL HÍGADO NO RELACIONADAS CON EL EMBARAZO

HEPATITIS VIRALES

Las hepatitis virales son la causa más frecuente de ictericia en la mujer embarazada, justificando el 40% de todos los casos, aunque durante el embarazo no parece existir un riesgo aumentado de adquirir hepatitis en relación con la población general.

La hepatitis A es producida por un virus ARN, cuya transmisión ocurre primariamente por la ingestión de alimentos contaminados y por el contacto persona a persona a través de la contaminación fecal-oral. Los síntomas habitualmente se desarrollan dentro de las dos a siete semanas de la exposición, manifestándose la infección aguda como un tipo de enfermedad digestiva. El diagnóstico de la hepatitis A se establece cuando un paciente que se presenta con fiebre de poca intensidad, dolor hepático, náuseas y vómitos, elevación de las enzimas hepáticas y otros síntomas gastroenterológicos, presenta un título elevado de IgM antihepatitis A.

La hepatitis A aguda en el embarazo no parece tener un pronóstico diferente del que ocurre en la mujer no embarazada, y no hay evidencias de que la embarazada sea más susceptible a adquirir la enfermedad. No existen efectos teratogénicos del virus durante el embarazo, y la hepatitis A no parece transmitirse al feto en el útero, aunque la transmisión al neonato de una madre infectada es posible por la ruta usual fecal-oral, tanto durante el parto como en el posparto. No es claro cuan frecuentemente se produce la transmisión vertical, ya que la enfermedad clínica es infre-

cuenta en los neonatos infectados con este virus.

El factor de riesgo más común para la hepatitis B es la actividad heterosexual. Con la introducción de la vacuna contra la hepatitis B en los países desarrollados, la incidencia de esta enfermedad ha disminuido significativamente. No existen evidencias que esta infección sea más común durante el embarazo, o que su curso y pronóstico sea modificado por éste. El diagnóstico de hepatitis aguda B se realiza cuando la paciente presenta ictericia, dolor en el cuadrante superior derecho, náuseas y vómitos y los datos de laboratorio revelan elevación de las enzimas de función hepática. De acuerdo al momento de la enfermedad, los datos positivos pueden ser antígeno de superficie para hepatitis B y o anticuerpo IgM anticore, y o anticuerpo IgG anticore. Con más frecuencia, una mujer embarazada presenta un antígeno de superficie positivo para hepatitis B en el momento de la primera visita prenatal.

La hepatitis B tiene una alta incidencia de transmisión vertical. Los tres modos posibles de transmisión de la madre al infante son la infección *in utero*, la inoculación directa durante el parto, y la transmisión posnatal durante el amamantamiento. La infección del feto *in utero* se considera infrecuente excepto en el contexto de una infección adquirida durante el tercer trimestre, como consecuencia de la infección de los capilares placentarios. La inoculación directa al feto durante el parto representa la forma más común de transmisión. Cuando el feto pasa a través del canal vaginal, ingiere sangre materna. Hasta el 95% de los infantes nacidos de madres con antígeno B positivo presentan el antígeno en el jugo gástrico. El momento de la infección materna también es importante para establecer el riesgo de transmisión. Euler y col. informan que madres positivas para el antígeno B de superficie y para el antígeno e (indicando alta infectividad) tienen un riesgo del 90% de infectar al feto. Los informes sobre transmisión de la infección HBV por la leche materna no son convincentes, por lo cual no se aconseja recurrir a la lactancia artificial.

Varios estudios se han focalizado en el empleo de agentes farmacológicos para prevenir la transmisión del virus de la hepatitis B de la madre al infante. La lamivudina es un análogo de la citosina que actúa como un inhibidor de la transcriptasa reversa que ha sido utilizada para tratar la infección por hepatitis B durante el embarazo. Estudios en China han demostrado que en pacientes infectadas crónicamente con hepatitis B, la terapéutica con lamivudina durante el embarazo disminuye significativamente la transmisión perinatal y retarda la hepatitis activa en la madre.

La drogadicción parece ser el factor de riesgo más común para la infección por virus de la hepatitis C durante el embarazo. La mayoría de las infecciones por virus C resultan en un estado de portador crónico asintomático. La hepatitis C es una enfermedad leve a moderada, generalmente subclínica, y que no parece aumentar el riesgo de complicaciones obstétricas. Aunque existen datos importantes en la actualidad, la información sobre la transmisión vertical del virus aún es escasa. En estudios limitados a madres VIH negativas, la incidencia de transmisión vertical parece rara (5%), pero se incrementa hasta un 80% en madres VIH reactivas. La infección por hepatitis C adquirida durante el embarazo tiene en el neonato un curso más lento e indolente. El uso de la ribavirina, un agente antiviral común en el tratamiento de la infección por hepatitis C, está contraindicado en la mujer embarazada debido a que es un potente teratógeno. Las mujeres que amamantan

tampoco pueden utilizar ribavirina.

Una situación particular plantea la hepatitis E epidémica que se observa en Arabia Saudita, India y Pakistán, la cual es producida por un *Caliciviridae*. En estos países, la incidencia de ataque para la mujer embarazada parece ser alta, y el HEV tiene una elevada mortalidad durante el embarazo (10-20%), en particular durante los trimestres segundo y tercero. No hay evidencias de producción de una infección crónica, y la mayoría de los casos son moderados y autolimitados, e incluso pueden ser subclínicos. Parece ser que la transmisión vertical del HEV puede ocurrir con una significativa morbilidad y mortalidad perinatal; sin embargo, la frecuencia de esta ocurrencia no es conocida. Al momento actual no existe vacuna contra el HEV, y la inmunoglobulina no se ha demostrado efectiva para prevenir la infección.

El tratamiento de la hepatitis viral aguda durante el embarazo es, como en la mujer no embarazada, de soporte. Debido a que la hepatitis aguda se acompaña generalmente de náuseas, vómitos y anorexia, la deshidratación es frecuente. La deshidratación puede producir hipovolemia, disminución del flujo sanguíneo uterino y actividad uterina de pretérmino. Algunas embarazadas con hepatitis se benefician de la hospitalización para asegurar una adecuada hidratación y para monitorizar el estado fetal.

Se han descrito un número limitado de hepatitis por herpes simple durante el embarazo. Aunque la enfermedad es rara, la morbilidad es alta para la madre y el feto, con una mortalidad materna del 43%. Las características de esta afección incluyen su aparición en el tercer trimestre (edad gestacional media 31 semanas), un cuadro prodrómico con lesiones vesiculares vulvares u orofaríngeas, ausencia de ictericia, presencia de coagulopatía en el 91% de los casos y elevación significativa de las transaminasas en ausencia de un aumento marcado de la bilirrubina. La tomografía computada muestra lesiones bastante características, con áreas múltiples de baja densidad que no refuerzan con el contraste y que corresponden a focos de necrosis hemorrágica del hígado. Si no se realiza un diagnóstico correcto y se inicia terapéutica específica, la paciente puede presentar un deterioro rápido, con el desarrollo de una diátesis hemorrágica difusa, anuria, coma, insuficiencia respiratoria y muerte.

En la hepatitis herpética la biopsia hepática muestra una patente de necrosis focal que puede hacerse extensiva y con focos hemorrágicos, con escaso infiltrado inflamatorio mononuclear. El diagnóstico de certeza se realiza por la presencia de inclusiones intranucleares acidófilas típicas.

Es fundamental realizar un diagnóstico precoz por biopsia hepática, ya que la enfermedad responde favorablemente al tratamiento con aciclovir en dosis de 30 mg/kg/día, permitiendo una buena evolución de la madre y del feto sin necesidad de acelerar el parto.

SÍNDROME DE BUDD-CHIARI

No existen datos sobre la incidencia de la trombosis de las venas suprahepáticas (síndrome de Budd-Chiari) durante el embarazo. Las causas más comunes de la trombosis venosa hepática son los desordenes mieloproliferativos tales como las trombofilias hereditarias, la policitemia vera y los síndromes mielodisplásicos. Los anticonceptivos también se han documentado como factores de riesgo. El embarazo puede exacerbar estas condiciones por su estado hipercoagulable. En la mayoría de los casos asociados con el embarazo, la trombosis de las venas suprahepáticas

ocurre en relación con el parto o en los dos meses que siguen a éste. Se han descrito casos más precoces.

Las pacientes se presentan con dolor abdominal, hepatomegalia y ascitis de comienzo brusco. El 50% presentan esplenomegalia. La ictericia y las hemorragias digestivas altas por hipertensión portal son habituales. Las características de laboratorio, así como las del líquido ascítico, no son específicas.

El diagnóstico se puede presumir por ecografía Doppler, tomografía axial computada o centellograma hepático, pero el diagnóstico definitivo se realiza por estudio angiográfico del sistema venoso hepático o por biopsia hepática.

El pronóstico materno es malo, muriendo la mayoría de las pacientes dentro de los tres años del diagnóstico por insuficiencia hepática refractaria al tratamiento médico. Este último incluye medidas de sostén y empleo de anticoagulantes. Como tratamiento quirúrgico se han propuesto diferentes procedimientos de descompresión del sistema portal y el trasplante hepático.

TROMBOFILIAS

Las trombofilias son un grupo distintivo de anomalías que pueden inducir un estado procoagulante. Las mismas se pueden presentar con abortos espontáneos recurrentes, trombosis venosas y arteriales durante el curso del embarazo, afectando los vasos hepáticos, produciendo insuficiencia hepática y complicando el embarazo. Dentro de los desordenes procoagulantes existen una serie de trastornos hereditarios tales como las deficiencias de proteína S, proteína C y antitrombina, mutaciones y polimorfismos para el factor V Leiden, metileno-tetrahidrofolato reductasa, enzima convertidora de angiotensina y genes de protrombina; hiperhomocisteinemia; y combinaciones de estas patologías. Otros desordenes procoagulantes comúnmente observados son aquellos asociados con el lupus eritematoso sistémico. El LES se asocia con anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico, y anticuerpos anti β_2 glicoproteína; todos los cuales pueden producir un síndrome antifosfolípido, y anomalías hepáticas que varían entre un infarto hepático y embolismos venosos.

OTRAS HEPATOPATÍAS DURANTE EL EMBARAZO

La intoxicación por drogas es infrecuente, dado el uso prudente de fármacos durante el embarazo, siendo la ingesta de paracetamol con fines suicidas la causa más común de insuficiencia hepática en el Reino Unido. En este caso particular debe agregarse a la terapéutica convencional el empleo de acetilcisteína. Las tetraciclinas pueden inducir cambios hepáticos que son histológicamente similares a los del hígado graso agudo del embarazo.

Las pacientes con severo daño hepático como consecuencia de una enfermedad crónica difícilmente se embarazan dada la falta de metabolización de los estrógenos propios, comportándose como pacientes que toman anticonceptivos orales. Sin embargo, mujeres con enfermedades más leves, tales como hepatitis crónica persistente, enfermedad de Wilson tratada o hepatitis autoinmune, pueden llevar a buen término un embarazo, sin efectos desfavorables sobre la enfermedad materna. En el segundo y tercer trimestre existe un riesgo aumentado de insuficiencia hepática y hemorragias por várices esofágicas. El riesgo de hemorragias uterinas posparto también está aumentado por la presencia de anomalías de la coagulación.

En años recientes se han descrito embarazos con buena evolución materna y fetal en mujeres con trasplante hepático.

PATOLOGÍA BILIAR

El espectro de enfermedades biliares durante el embarazo incluye la colecistitis aguda y crónica, la coledocolitiasis y la pancreatitis aguda. Su incidencia es variable, dependiendo de la población estudiada y de su tendencia genética y por dieta al desarrollo de patología biliar.

El dolor abdominal es común en la mujer embarazada. Los cambios fisiológicos y anatómicos hacen más dificultoso el diagnóstico de las patologías quirúrgicas. En general, se debe evitar la evaluación radiológica para no someter al feto a la exposición radiante. La ultrasonografía es el examen complementario de elección debido a que puede reconocer la patología biliar en más del 90% de los casos.

Siempre que sea posible, el tratamiento debe ser médico, tratando de retardar la operación hasta el segundo o tercer trimestre. Se debe tener particular cuidado con el empleo de antibióticos, recomendando en caso necesario el empleo de penicilinas y cefalosporinas. Hasta el 90% de los padecimientos biliares durante el embarazo pueden ser tratados clínicamente, requiriéndose la cirugía en el 5 al 15% restante.

BIBLIOGRAFÍA

- Abell T., Riely C.: Hyperemesis gravidarum. *Gastroent Clin N Am* 21:835-1992
- Abroug F., Boujdaria R.: HELLP syndrome: incidence and maternal-fetal outcome: a prospective study. *Intensive Care Med* 18:274-1992
- Araujo A., Leao M., Nobrega M.: Characteristics and treatment of hepatic rupture caused by HELLP syndrome. *Amer J Obst Gynecol* 195:129-2006
- Barton J., Sibai B.: Care of the pregnancy complicated by HELLP syndrome. *Gastroent Clin N Am* 21:937-1992
- Baxter J., Weinstein L.: HELLP Syndrome: the state of the art. *Obst Gynecol Survey* 59:838-2004
- Caroline A., Riely P., Lathan S.: Acute fatty liver of pregnancy. *Ann Inter Med* 106:703-1987
- Castro M., Fassett M., Reynolds T.: Reversible peripartum liver failure: a new perspective on the diagnosis, treatment and cause of acute fatty liver of pregnancy based on 28 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 181:389-1999
- Dinsmoor M.: Hepatitis in the obstetric patient. *Infec Dis Clin N Am* 11:77-1997
- Dworkin R., Karagianes T.: Critical care for the pregnant patient. *Anesth Clin North Amer* 8:203-1990
- Ebert E., Sun E.: Does early diagnosis and delivery in acute fatty liver of pregnancy lead to improvement in maternal and infant survival? *Dig Dis and Science* 29:453-1984
- Everson G.: Pregnancy and gallstones. *Hepatology* 17:156-1993
- Fesenmeier M., Coppage K., Lambers D.: Acute fatty liver of pregnancy in 3 tertiary care centers. *Amer J Obst Gynecol* 192:1416-2005
- Gray J.: Liver disease and pregnancy. *Gastroent Intern* 2:217-1989
- Guntupalli S., Steingrub J.: Hepatic disease and pregnancy: an overview of diagnosis and management. *Crit Care Med* 33:Suppl 10:S332-2005
- Hawker F.: The liver: critical care management. W B Saunders Co Ltd London 1993
- Hiatt J., Hiatt J., Williams R.: Biliary disease in pregnancy: strategy for surgical management. *Am J Surg* 151:263-1986
- Isler C., Barrilleaux S., Magann E.: A prospective, randomized trial comparing the efficacy of dexamethasone and betamethasone for the treatment of antepartum HELLP syndrome. *Am J Obst Gynecol* 184:1332-2001
- Kingham J.: Liver disease in pregnancy. *Clinical Medicine* 6:34-2006
- Klein N., Mabie W.: Herpes simplex virus hepatitis in pregnancy. *Gastroenterology* 100:239-1991
- Knox T., Kaplan M.: Pregnancy and liver disease. In Taylor M.: *Gastrointestinal Emergencies*. Williams and Wilkins Baltimore 1992
- Lagrew D., Furlow T., Hager D.: Disseminated herpes simplex virus infection in pregnancy. *JAMA* 252:2058-1984
- Lidman K., Magnius L., Sterner G.: Viral hepatitis in pregnant women at term. *Scand J Infect Dis* 71: Suppl 39-1990
- Mabie W., Dacus J.: Computed tomography in acute fatty liver of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 158:142-1988
- Mabie W.: Acute fatty liver of pregnancy. *Gastroent Clin N Am* 21:951-1992
- MacKenna J., Dover J.: Pre-eclampsia associated with hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets: an obstetric emergency. *Obstet Gynecol* 62:751-1983
- Manas K.: Hepatic hemorrhage without rupture in preeclampsia. *N Engl J Med* 312:424-1984
- Majerus B., Desnault H., Jauli T.: Ruptured subcapsular hepatic hematoma secondary to HELLP Syndrome. *Acta chir bel* 95:251-1995
- Martin J., Blake P.: Pregnancy complicated by preeclampsia-eclampsia with the syndrome HELLP: How rapid is postpartum recovery? *Obstet Gynecol* 76:737-1990
- Martin J., Files J.: Plasma exchange for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 162:126-1990
- Martin J., Rose C., Briery C.: Understanding and managing HELLP syndrome: the integral role of aggressive glucocorticoids for mother and child. *Amer J Obst Gynecol* 195:914-2006
- Merchant S., Mathew P., Vanderjagt T.: Recombinant factor VIIa in management of spontaneous subcapsular liver hematoma associated with pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 103:1055-2005
- Minkoff H.: Human immunodeficiency virus infection in pregnancy. *Obstet Gynecol* 101:797-2003
- Mutimer D.: The role of antiviral agents in the management of viral hepatitis. *Clinical Medicine* 6:29-2006
- O'Brien J., Barton J.: Controversies with the diagnosis and management of HELLP Syndrome. *Clin Obst Gynecol* 48:460-2005
- Ockner S., Brunt E.: Fulminant hepatic failure caused by acute fatty liver of pregnancy treated by orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 11:59-1990
- Pereira S., O'Donohue J., Wendon J.: Maternal and perinatal outcome in severe pregnancy-related liver disease. *Hepatology* 26:1258-1997
- Rahman T., Wendon J.: Severe hepatic dysfunction in pregnancy. *Q J Med* 95:343-2002
- Reyes H., Gonzalez M., y col.: Prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in Chile. *Ann Inter Med* 88:487-1978
- Riely C.: Acute fatty liver of pregnancy. *Semin Liver Dis* 7:47-1987
- Riely C.: Case studies in jaundice of pregnancy. *Semin Liver Dis* 8:191-1988
- Rolfes D., Ishak K.: Liver disease in toxemia of pregnancy. *Amer J of Gastroent* 81:1138-1986
- Rolfes D., Ishak K.: Acute fatty liver of pregnancy: a clinicopathologic study of 35 cases. *Hepatology* 5:1149-1985
- Rustgi V., Hoofnagle J.: Viral hepatitis in pregnancy. *Semin Liver Dis* 7:40-1987
- Sibai B., Taslimi M.: Maternal perinatal outcome associated with the HELLP syndrome in severe preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 155:501-1986
- Sibai B.: Diagnosis, controversies, and management of the Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol* 103:981-2004
- Snydman D.: Hepatitis in pregnancy. *N Engl J Med* 313:1398-1985
- Steingrub J.: Pregnancy-associated severe liver dysfunction. *Crit Care Clin* 20:768-2004

- Swisher S., Schmit P., Hunt K.: Biliary disease during pregnancy. *Amer J Surg* 168:576-1994
- Van Runnard Heimel P., Franx A., Schobben M.: Corticosteroids, pregnancy and HELLP syndrome: a review. *Obst Gynecol Survey* 60:57-2004
- Weinstein L.: Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynec* 142:159-1982
- White H., Peters M.: Severe liver disease in pregnancy. *J Intensive Care Med* 5:104-1990
- Wilkinson M.: Diagnosis and management of liver disease in pregnancy. *Adv Intern Med* 35:289-1990
- Williamson C., Hems L., Goulis D.: Clinical outcome in a series of cases of obstetric cholestasis identified via a patient support group. *Br J Obstet Gynecol* 111:676-2004
- Young E., Killam A.: Disseminated herpesvirus infection: association with primary genital herpes in pregnancy. *JAMA* 235:2731-1976
- Zeidman L., Videnovic A., Bernstein L.: Lethal pontine hemorrhage in postpartum syndrome of hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count. *Arch Neurol* 62:1150-2005

CAPÍTULO 136

Insuficiencia renal aguda en el embarazo

DRES. DANIEL H. SARANO Y CLAUDIO MASCHERONI

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia renal aguda (IRA) en el contexto del embarazo constituye un importante desafío clínico. Mientras que la IRA relacionada con el embarazo se ha convertido en una patología infrecuente en el mundo desarrollado, la misma continúa estando asociada con una significativa mortalidad y morbilidad a largo tiempo. El cuidado de las mujeres embarazadas con IRA es un desafío debido a que se necesitan considerar dos pacientes: la madre y el feto. Es esencial en este contexto un enfoque multidisciplinario, con un grupo integrado por un especialista en cuidados críticos, especialista en medicina materno-fetal, nefrólogo y neonatólogo.

INCIDENCIA

En los últimos años se ha producido una declinación en la cantidad de casos de insuficiencia renal aguda (IRA) relacionados con causas obstétricas. Coincidente con esta disminución, sin embargo, se han producido pocos cambios en la mortalidad total y en la morbilidad a largo plazo. Mientras que la incidencia de IRA que requiere diálisis se estima en menos de 1 en 10.000 a 15.000 embarazos, un reconocimiento exacto de la incidencia de grados leves de insuficiencia renal es dificultoso. La IRA se observa más frecuentemente durante el período posparto.

El decremento en la frecuencia ha sido atribuido a la disminución en el número de los abortos sépticos y a

la mejoría del cuidado perinatal, incluyendo una acción rápida y agresiva en aquellas situaciones que potencialmente pueden llevar al fallo renal. Estas situaciones incluyen *abruptio placentae*, pielonefritis aguda, hemorragia posparto, preeclampsia y cualquier otra enfermedad que pueda producir infección sistémica, deshidratación y/o hipotensión. Otras entidades que pueden producir IRA durante el embarazo, tales como el hígado graso agudo y la microangiopatía trombótica, afortunadamente son infrecuentes.

En adición al impacto estimado de la IRA en pacientes previamente sanas, es conocido que en mujeres con enfermedad crónica de base (creatinina sérica >1,4 mg/dl), existe un aumento significativo del riesgo de deterioro renal durante el embarazo (43%), y se estima que el 10% de las pacientes presentan un deterioro rápido y significativo de la función renal.

FISIOLOGÍA RENAL DURANTE EL EMBARAZO

Los cambios fisiológicos en el sistema renal asociados con el embarazo se incluyen en varias categorías de alteraciones: anatómicas, hemodinámicas, manejo de substratos y regulación del estado ácido base.

A partir del tercer trimestre se produce una dilatación del sistema colector renal así como un aumento del tamaño renal. Existe una lateralidad de estos cambios, siendo más significativos en el lado derecho, en particular en la gestación avanzada. Estas alteraciones están relacionadas con efectos hormonales sobre el músculo liso ureteral y con la compresión extrínseca de los uréteres en el anillo pelviano, más marcada a la derecha.

Los cambios hemodinámicos que afectan el flujo sanguíneo renal son coincidentes con y parcialmente causantes de algunos de los cambios cardiovasculares generales del embarazo. La disminución muy temprana de la resistencia vascular periférica en el embarazo es debida en parte a una disminución de la resistencia vascular renal que puede estar relacionada con el efecto de hormonas maternas tales como la relaxina. Esta vasodilatación se asocia con un respuesta sistémica que incluye un aumento marcado del volumen minuto cardíaco, aproximadamente 50% por encima del valor pre-embarazo; y del volumen plasmático, aproximadamente 40% por encima del basal. Aunque este aumento en el volumen plasmático se acompaña de un aumento de la masa globular, este es menor, produciendo la anemia relativa del embarazo. Esta disminución en la resistencia vascular periférica también se acompaña de una disminución de la presión arterial, con un nadir alrededor de la mitad de la gestación y un retorno al nivel basal al término de la misma.

Se producen cambios en la tasa de filtración glomerular y en el flujo plasmático renal. Ambos aumentan durante la primera mitad del embarazo y subsecuentemente se estabilizan, con aumentos en el orden del 40-65% y del 50-85% para ambos valores, respectivamente. Estos cambios predicen la disminución en el nivel de creatinina sérica que se observa durante la gestación. En la Tabla 136/1 se muestran distintos valores normales de laboratorio durante el embarazo.

Existe una disminución fisiológica de la osmolalidad plasmática durante la primera parte de la gestación, alcanzando su nadir alrededor de la décima semana y permaneciendo estable por el resto del embarazo. Esto se ha atribuido a un "reseteo del osmostato", con una respuesta apropiada de vasopresina a este nivel modificado.

Tabla 136/1.- Valores de laboratorio normales durante el embarazo.

Variable	Valor normal durante el embarazo
BUN	9,0 mg/dl (promedio)
Creatinina	0,5 mg/dl (promedio)
Tasa de filtración glomerular	40% por encima del basal
Clearance de creatinina	25% por encima del basal
PCO ₂	10 mm Hg por debajo del basal
HCO ₃	18-20 mEq/l
Proteínas urinarias	Máximo 300 mg/24 horas
Osmolalidad plasmática	10 mOsm/kg H ₂ O por debajo del normal

En términos del manejo de substratos, se reconoce cierto grado de proteinuria (<300 mg/24 hs) como normal durante la gestación avanzada y no es indicativo de compromiso renal. Esto se debe a un aumento del GFR y a una alteración en la carga de la membrana glomerular que aumenta su permeabilidad a las proteínas cargadas negativamente. También es común cierto grado de glucosuria.

El riñón desempeña un rol importante en la homeostasis ácido base. La alteración primaria en el embarazo resulta de un aumento en la ventilación minuto, que produce una alcalosis respiratoria relativa. Como resultado de ello, se desarrolla una acidosis metabólica compensadora con una disminución del nivel de bicarbonato sérico. Esta disminución del bicarbonato puede limitar la capacidad de tamponamiento durante el embarazo.

PRINCIPIOS DIAGNÓSTICOS GENERALES

Conceptualmente, la IRA ha sido descrita como “un deterioro de la función renal en un periodo de horas o días, resultando en el fracaso del riñón para excretar los productos de desecho nitrogenados y para mantener la homeostasis de fluidos y electrolitos”. Los criterios diagnósticos específicos varían en los distintos trabajos, al punto que J. Vincent, en un trabajo reciente, reconoció más de 25 definiciones de IRA. Con el objeto de estandarizar estas definiciones, *The Acute Dialysis Quality Initiative* desarrolló un modelo para el diagnóstico de la IRA, conocido como RIFLE (Ver Capítulo de Insuficiencia Renal Aguda en el Módulo de Patología renal en el paciente crítico).

La IRA ha sido dividida tradicionalmente en tres categorías etiológicas: prerrenal, renal y posrenal. La IRA prerrenal se produce como consecuencia de una disminución de la perfusión renal. Esto puede ocurrir debido a hipovolemia, como en la pérdida aguda de sangre, plasma o líquidos biológicos; hipotensión, como en el shock séptico; o disminución del volumen minuto cardíaco, como en el shock cardiogénico. Si no se corrige, la IRA prerrenal puede llevar a un daño renal intrínseco y a una IRA parenquimatosa. La corrección adecuada e inmediata de la perfusión renal es la intervención terapéutica crucial que puede prevenir esta evolución y mejorar el daño a largo tiempo.

La IRA parenquimatosa se produce por efectos específicos sobre el parénquima renal a través de isquemia, acción de toxinas o mecanismos inmunológicos.

La IRA postrenal refleja la obstrucción del tracto de salida genitourinario. Esto puede ocurrir como consecuencia de la obstrucción de ambos uréteres o de uno si existe un solo riñón funcional. También puede ser producida por una patología vesical o uretral.

A pesar de que los principios de manejo son simila-

res en las pacientes embarazadas y no embarazadas, es conveniente tener presente ciertas precauciones. Una cuidadosa historia clínica y examen físico puede revelar antecedentes de aborto, hiperemesis gravídica severa, hemorragias, sensibilización a drogas, transfusión de sangre incompatible y/o preeclampsia.

Antes de adscribir la anuria u oliguria a la IRA, debe descartarse la obstrucción de las vías urinarias con un examen ultrasonográfico. Esto es particularmente necesario en la práctica obstétrica, debido a que existe la probabilidad de producir daño ureteral cuando se efectúan cirugías en las emergencias obstétricas, tales como la hemorragia posparto, que por sí misma es causa de insuficiencia renal aguda.

Algunas determinaciones de laboratorio anormales para una paciente no embarazada deberán ser interpretadas en el contexto de las variaciones propias del embarazo, ya que pueden ser normales en esa situación, como el valor del pH sanguíneo mayor de 7,44, del bicarbonato sérico de 20 mEq/L, atribuible a la compensación metabólica de la alcalosis respiratoria, y la natremia de 135 mEq/L por hemodilución.

Muchas series recientes de biopsias renales realizadas utilizando la guía ultrasónica sugieren que en una población bien seleccionada, el diagnóstico histológico puede dirigir el manejo en el 66-100% de los pacientes. En la paciente embarazada, la biopsia puede ser necesaria ante dudas diagnósticas específicas, tales como el diagnóstico de glomerulopatías o de síndromes microangiopáticos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Una vez que el diagnóstico de IRA ha sido considerado como posibilidad, se debe profundizar en las múltiples causas que la pueden producir (Tabla 136/2).

La anuria total o los períodos alternantes de anuria y poliuria sugieren fuertemente la presencia de una obstrucción, pero volúmenes normales de orina no excluyen la misma. La presencia de anuria completa y/o evidencias de coagulación intravascular diseminada son sugestivas de necrosis cortical aguda, pero este diagnóstico sólo se puede efectuar con la biopsia renal.

La insuficiencia renal aguda parenquimatosa en el

Tabla 136/2. Diagnóstico diferencial de la insuficiencia renal aguda en el embarazo y en el período posparto

Prerrenal	Hemorragia Hiperemesis gravídica
Renal	Necrosis tubular aguda (secundaria a sepsis, hemorragia, <i>abruptio placentae</i> , muerte fetal intraútero, etcétera) Necrosis renal cortical bilateral (secundaria a <i>abruptio placentae</i> , hemorragia, preeclampsia, aborto séptico, etcétera) Preeclampsia Síndrome HELLP Hígado graso agudo del embarazo Microangiopatías del embarazo: PTT, SUH Insuficiencia renal idiopática posparto Glomerulonefritis aguda (crisis lúpica desencadenada por el embarazo, síndrome antifosfolípido)
Postrenal	Utero grávido Nefrolitiasis Lesión quirúrgica

embarazo puede ser producida por cualquiera de las enfermedades que se asocian con fallo renal en la población general. Existen, no obstante, ciertas condiciones asociadas al embarazo que pueden producir IRA en esta población, y que varían según se considere la primera o segunda mitad del embarazo.

En el embarazo reciente, los problemas más comunes son la hipovolemia debida a hiperemesis gravídica o la necrosis tubular aguda producida por un aborto séptico. En etapas tardías del embarazo, deben considerarse algunas enfermedades poco frecuentes que llevan a la IRA incluyendo las microangiopatías trombóticas: púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome urémico hemolítico posparto, y la preeclampsia severa, habitualmente asociada con el síndrome HELLP. La preeclampsia leve a moderada no participa de este diagnóstico diferencial, debido a que la función renal en general se encuentra conservada en esta situación.

A continuación se realiza un análisis de algunas formas particulares de IRA durante el embarazo.

Sepsis sistémica

La sepsis de cualquier etiología puede producir hipotensión y disminución de la perfusión renal, resultando en una isquemia prerrenal y potencialmente en una necrosis tubular aguda. Las causas más comunes de sepsis en el embarazo son la pielonefritis, la corioamnionitis y la neumonía.

La pielonefritis es la infección más común que complica el embarazo. Aunque la incidencia de bacteriuria asintomática no está aumentada en el embarazo, existe una alta posibilidad de infección ascendente y pielonefritis. La pielonefritis en el embarazo también se asocia con un riesgo mayor de inflamación sistémica y sepsis. Este riesgo elevado ha sido atribuido a varias de las adaptaciones fisiológicas del sistema renal en el embarazo, incluyendo la dilatación ureteral, la flacidez de la pared vesical, y el aumento de la sensibilidad al daño tisular inducido por las endotoxinas. Un hallazgo frecuente en las pacientes embarazadas que desarrollan sepsis por pielonefritis aguda es la asociación con Síndrome de dificultad respiratoria aguda. Los gérmenes más comunes productores de pielonefritis en el embarazo son la *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* y *Klebsiella pneumoniae*. La *Pseudomonas aeruginosa*, los estreptococos grupo B y el enterococo son también patógenos potenciales. La elección del tratamiento antibiótico debe estar definida por los organismos involucrados, en base al conocimiento epidemiológico o documentado por los resultados de cultivos.

El aborto séptico, especialmente cuando es producido por gérmenes del género *Clostridium*, es un cuadro con alto riesgo para la vida. El inicio puede ser súbito, desde horas hasta dos días luego del aborto, y está caracterizado por fiebre alta (40°C o más), mialgias, vómitos y diarreas sanguinolentas. Los dolores musculares son muy intensos en brazos, tórax y abdomen. El cuadro clínico puede confundirse con una enfermedad inflamatoria intestinal, especialmente cuando el antecedente de aborto provocado es negado. El sangrado vaginal puede estar ausente. La paciente puede estar ictericia y tener una particular coloración bronce, combinación de ictericia, vasodilatación cutánea, cianosis y palidez (síndrome tricolor de Mondor). Puede desarrollar rápidamente hipotensión, disnea y progresar al shock.

En el laboratorio se evidencia anemia severa con hipobilirrubinemia marcada, debido a la hemólisis, evi-

dencias de coagulación intravascular diseminada y leucocitosis.

La radiografía abdominal puede mostrar aire en el útero, por la presencia de organismos formadores de gas; o en el abdomen, por perforación uterina o de asas intestinales.

En un pequeño porcentaje de casos se produce la muerte en pocas horas. La mayoría de las pacientes responden al tratamiento antibiótico y al reemplazo de volumen, requiriendo el tratamiento adicional de la IRA. La causa de ésta en general es una necrosis tubular aguda, pero en ocasiones puede presentarse una necrosis cortical, de pronóstico más ominoso en cuanto a la recuperación de la función renal.

La terapéutica inicial requiere un soporte hemodinámico y respiratorio vigoroso, y el empleo de antibióticos de amplio espectro. En función de la gravedad inicial del cuadro y del tiempo de respuesta al tratamiento implementado, podrá ser necesario recurrir al tratamiento quirúrgico. Las pautas terapéuticas recomendadas en esta situación se analizan en un capítulo específico del corriente módulo.

En los casos de aborto séptico por corioamnionitis, se debe tener en cuenta que la penetración de los antibióticos a la cavidad uterina es subóptima, siendo necesaria la evacuación del contenido uterino para lograr un efectivo tratamiento.

Shock hipovolémico

La depleción de volumen puede producir una IRA a partir de una isquemia prerrenal. En el embarazo, la causa más común de depleción de volumen es la hemorragia obstétrica, que puede ocurrir en cualquier momento de la gestación y en el posparto inmediato. Los casos severos de hiperemesis gravídica, que conducen a náuseas y vómitos refractarios, si no son adecuadamente tratados, también resultan en un deterioro de la perfusión renal.

La hemorragia obstétrica se puede producir en el primer trimestre del embarazo, debido a un aborto espontáneo o provocado. Es más común la hemorragia del tercer trimestre, debida a placenta previa, *abruption placentae*, o hemorragia posparto. Estos procesos también se pueden asociar con una coagulopatía de consumo, que puede exacerbar el proceso, o con una coagulación intravascular diseminada, que causa daño intrarrenal directo.

El tratamiento de la hemorragia capaz de producir isquemia renal incluye el aporte de volemia, el reemplazo de los productos de la sangre y la corrección de la coagulopatía. En el periodo anteparto, está indicado el parto, ya sea vaginal o por cesárea, dependiendo de las perspectivas obstétricas. En el postparto, se debe reconocer el problema causal. Para el sangrado persistente, están indicadas dos opciones, la embolización terapéutica de las arterias de la pelvis o el tratamiento quirúrgico.

La hiperemesis gravídica es una complicación común del embarazo, considerando que el 70 al 85% de las mujeres embarazadas experimentan cierto grado de náuseas y vómitos, y el 1-2% presentan síntomas severos. En general, la hiperemesis puede ser manejada con medicaciones antieméticas por vía oral. En algunos casos, se requiere un manejo agresivo con hidratación enteral y o parenteral. En casos raros, la hipovolemia severa puede resultar en isquemia prerrenal e IRA.

IRA posrenal u obstructiva

El útero grávido puede provocar una compresión significati-

va del sistema genitourinario, particularmente en condiciones de sobredistensión tales como el polihidramnios, la gestación múltiple o el útero fibromatoso. Aunque raros, se han reportado varios casos de insuficiencia renal aguda en estas situaciones. La presencia de anomalías genitourinarias maternas o de cirugías previas también puede aumentar la susceptibilidad, particularmente en el contexto de un riñón único o de trastornos del sistema colector.

La nefrolitiasis es otra causa potencial de anuria obstructiva a considerar. La incidencia de litiasis renal en la embarazada es similar a la de la población de mujeres no reproductoras en edad gestante.

El tratamiento de la anuria obstructiva incluye la cistoscopia y la colocación de un dispositivo ureteral por vía retrógrada o por nefrostomía percutánea. Si es posible el parto, éste puede mejorar la obstrucción genitourinaria. Los casos publicados indican un excelente pronóstico para la restauración de la función renal una vez que se ha liberado el componente obstructivo.

DISFUNCIÓN RENAL INTRÍNSECA EN EL EMBARAZO

Un importante y difícil diagnóstico diferencial en el embarazo avanzado lo constituye la presencia de insuficiencia renal aguda asociada con anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia. En esta situación se deben considerar tres entidades principales: la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), el síndrome urémico hemolítico posparto (SHH), y la preeclampsia severa con síndrome HELLP (hemólisis, aumento de las enzimas hepáticas y plaquetopenia).

Preeclampsia/síndrome HELLP

La preeclampsia es una condición específica del embarazo que se diagnostica por el inicio nuevo de hipertensión y proteinuria luego de las 20 semanas de gestación. Aunque es una de las causas más importantes de IRA asociada con el embarazo, la mayoría de las pacientes preeclámpicas no desarrollan insuficiencia renal. Dos estudios recientes sugieren una incidencia total de IRA en la preeclampsia del 1,5 al 2%, aunque varían las definiciones. Otro estudio sugiere que esta incidencia aumenta a más del 7% en pacientes con síndrome HELLP. La mortalidad materna en estos estudios fue del 0 al 10%, y la mortalidad perinatal varió entre 34 y 41%.

Las entidades específicamente asociadas con la preeclampsia con mayor riesgo de desarrollo de insuficiencia renal son la *abruption placentae*, la coagulación intravascular diseminada, el síndrome HELLP (variante de preeclampsia severa con hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y plaquetopenia) y el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.

La preeclampsia se asocia con cambios específicos en la histología renal. La lesión patognomónica de la preeclampsia es la glomeruloendoteliosis. Se caracteriza por una disminución del tamaño glomerular con un aumento del volumen citoplasmático de las células endoteliales y la resultante disminución en el diámetro de la luz capilar, en ocasiones con obliteración capilar completa. Estos cambios ocurren en más del 70% de las pacientes con preeclampsia y persisten en el periodo postparto inmediato, pero se resuelven completamente en la mayoría de los casos. Coincidentemente con estos cambios histopatológicos, se produce una disminución en la tasa de filtración

glomerular y en el flujo sanguíneo renal efectivo en la preeclampsia en comparación con el embarazo normal.

En adición a los efectos primarios de la preeclampsia sobre la función renal, otros factores predisponen a estas pacientes a la IRA a través de efectos secundarios de depleción relativa del volumen intravascular, vasoconstricción y activación de las cascadas inflamatoria y de coagulación. En este contexto, el insulto sobrepuesto por la hemorragia, ya sea por *abruption placentae* o hemorragia postparto, puede tener un efecto significativo sobre la perfusión renal, aumentando el riesgo de deterioro renal.

Como en los otros casos de IRA, el tratamiento incluye en primera instancia el de la enfermedad de base. Al momento actual no hay otra estrategia efectiva en la preeclampsia que el parto. En el caso de IRA asociada con la preeclampsia está indicado el parto. Los principios generales de soporte incluyen el mantenimiento de un adecuado volumen intravascular, y en caso necesario el empleo de técnicas de reemplazo de la función renal.

El manejo de las pacientes con preeclampsia y oliguria es complicado por la dificultad para evaluar el estado de la volemia. Es adecuado iniciar el tratamiento con un aporte de soluciones hidroelectrolíticas y eventualmente una perfusión de dosis bajas de dopamina. Si esto no resuelve el cuadro, es aconsejable recurrir al monitoreo hemodinámico con catéter de arteria pulmonar, debido a los riesgos de edema pulmonar y cerebral. Como las otras manifestaciones de la preeclampsia, la oliguria revierte luego de la inducción del parto.

Púrpura trombocitopénica trombótica/Síndrome urémico hemolítico

La púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) y el síndrome urémico hemolítico (HUS) son patologías caracterizadas por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e isquemia sistémica con falla de múltiples órganos. Aunque no específicos del embarazo, estos desórdenes en general se incluyen en el diagnóstico diferencial de la preeclampsia con IRA.

Clásicamente, la PTT se identifica por una pentada de hallazgos clínicos: trombocitopenia, anemia hemolítica, fiebre, anomalías neurológicas y disfunción renal. El HUS es similar, pero con menos alteraciones neurológicas y manifestaciones renales más significativas. Estos trastornos se producen en el embarazo al menos con la misma frecuencia que en la población general, y se admite que el conjunto PTT/HUS relacionado con el embarazo representa el 10 al 25% del total de los casos.

La insuficiencia renal aguda se produce en los dos tercios de estas pacientes. La mortalidad materna ha disminuido con el tiempo y oscila entre el 8 y el 44%; la mortalidad perinatal permanece elevada, entre el 30 y el 80%. La mayoría de estas pacientes presentan insuficiencia renal persistente e hipertensión, y en el largo tiempo muchas de ellas requieren diálisis y trasplante.

El diagnóstico diferencial entre PTT-SUH y preeclampsia severa es sumamente importante por razones terapéuticas y pronósticas. Los hallazgos clínicos e histológicos son muy similares, por lo que establecer el diagnóstico correcto es siempre difícil. Los elementos más importantes que se deben evaluar son los antecedentes y el momento del inicio del cuadro. Con respecto a los primeros, la presencia de proteinuria e hipertensión previa están a favor de la preeclampsia. La preeclampsia se presenta habitualmente en el tercer trimestre, con has-

Tabla 136/3. Diagnóstico diferencial de la IRA en el tercer trimestre del embarazo.

Características	Preeclampsia	SUH	PTT
Inicio	Tercer trimestre	Posparto	2º ó 3º trimestre
Antecedentes	Proteinuria/HTA	Ninguno	Ninguno
Hemostasia	Aumento TP y KPTT	Normal	Normal
Anemia microangiopática	Sólo en HELLP	Frecuente	Frecuente
Trombocitopenia	Sólo en HELLP	Frecuente	Frecuente
Resolución	Espontánea posparto	Insuficiencia renal severa	Insuficiencia renal leve

ta un 30% de casos que se inician en el período posparto, en el primero o segundo día, en particular si se asocia un síndrome HELLP. La PTT casi siempre se desarrolla antes de las 24 semanas o en el tercer trimestre. El SUH en general es una enfermedad del período posparto. Los síntomas pueden iniciarse antes del nacimiento, pero en la mayoría de los casos se produce luego de 48 horas o más del alumbramiento.

El desarrollo de insuficiencia renal permanente es característico del SUH y contrasta con la preeclampsia, en la cual el fallo renal es raro excepto que se produzca una necrosis cortical asociada con una CID. Es habitual la resolución completa, aún cuando la preeclampsia se produzca en el posparto. La insuficiencia renal permanente en el SUH posparto refleja la deposición de fibrina en los grandes vasos renales, en particular las arterias interlobulares y las arteriolas aferentes.

En la Tabla 136/3 se indican las características diferenciales de distintas patologías que pueden producir IRA en el tercer trimestre del embarazo.

En la Fig. 136/1, por su parte, se indica la conducta a seguir en presencia de una microangiopatía trombótica durante el embarazo (Ruggenenti y colaboradores).

La plasmaféresis es el tratamiento de elección para PTT/HUS, asociado con una disminución de la mortalidad del 90% al 20%. No existe un beneficio claro con el parto, y la anticoagulación con heparina es potencialmente riesgosa. El tratamiento de soporte incluye la administración de fluidos, transfusión de sangre y terapia de

reemplazo renal cuando se considere oportuno.

Necrosis cortical renal

La necrosis cortical renal bilateral, o en casos menos severos, la necrosis tubular aguda, pueden ser inducidas en el embarazo por complicaciones severas tales como el desprendimiento normoplacentario, la placenta previa, la muerte fetal intrauterina prolongada o la embolia de líquido amniótico.

Se ha propuesto como evento inicial de esta enfermedad a la coagulación intravascular diseminada primaria y a la isquemia renal severa, que conducen a un daño endotelial y al depósito secundario de fibrina en la microvasculatura renal. Cuando se produce la injuria endotelial, la liberación local de óxido nítrico (factor relajante derivado del endotelio) habitualmente minimiza el grado de formación de trombos por la disminución de la agregación plaquetaria. Si la disfunción endotelial es muy marcada, disminuye la liberación del óxido nítrico, acelerándose la tendencia a la trombosis.

Las pacientes afectadas por las condiciones antedichas tienen un inicio súbito de oliguria o anuria, acompañado frecuentemente de hematuria macroscópica, dolor lumbar e hipotensión. La tríada anuria, hematuria macroscópica y dolor lumbar es muy poco frecuente en las otras causas de insuficiencia renal en el embarazo.

El diagnóstico se puede establecer por ultrasonografía o TAC, en las que se demuestran áreas hipoeoicas o hipodensas en la corteza renal. Se puede efectuar una biopsia renal, pero en la mayoría de los casos no se necesitan

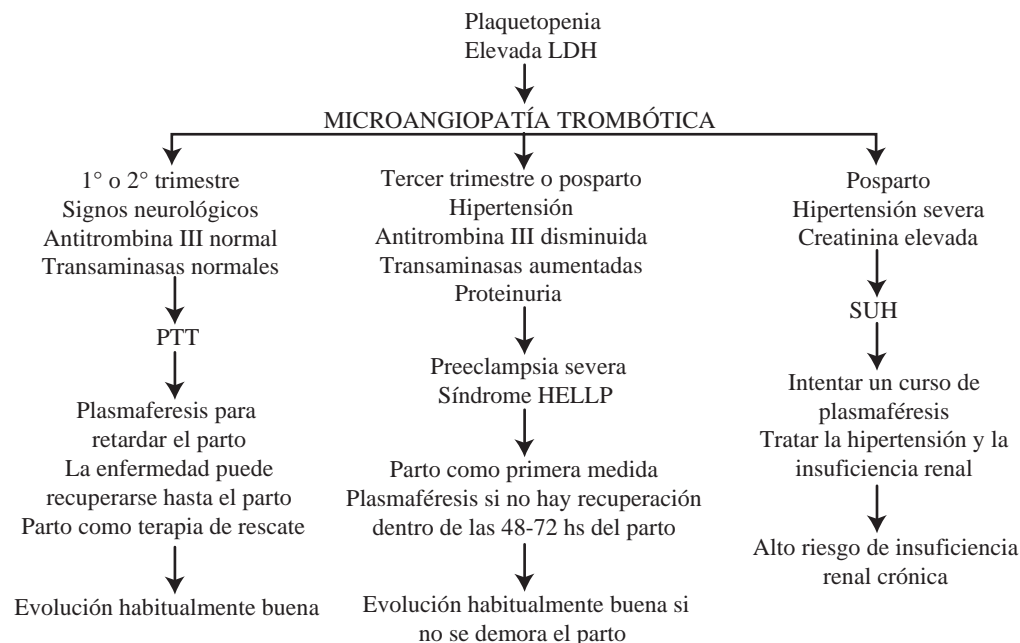


Fig. 136/1.- Estudio observacional y hallazgos clínicos en pacientes con microangiopatía trombótica asociada al embarazo y parto (Ruggenenti y col.).

Tabla 136/4.- Consideraciones específicas para la diálisis en el embarazo.

Variable	Aspectos específicos durante el embarazo
Hemodinamia	Atención especial para evitar la hipotensión, las fluctuaciones de fluido y los cambios de volumen. La hipertensión debe ser tratada si es severa
Niveles séricos de urea	Mantener <60 mg/dl
Peso materno	El aumento de peso en el embarazo debe ser de 1-2,5 kg. total en el primer trimestre y 0,3-0,5 kg./semana en el segundo y tercer trimestre
Nivel de bicarbonato sérico	Recordar la presencia de acidosis compensadora de la alcalosis respiratoria, con niveles de bicarbonato normales de 20 mEq/l
Contracciones	Evaluar la presencia de contracciones pretérmino y trabajo de parto pretérmino asociados con la diálisis
Suplemento de vitaminas y folatos	Requeridos en el embarazo y removidos por diálisis: aumentar la suplementación
Niveles de calcio sérico	Evitar la hipercalcemia, se debe reducir la dosis de calciferol

procedimientos invasivos para establecer el diagnóstico. Las calcificaciones renales en una placa de abdomen, que aparecen al cabo de dos meses de iniciada la enfermedad, también sugieren la presencia de necrosis cortical.

Ningún tratamiento específico ha demostrado ser efectivo en esta enfermedad. La mayoría de las pacientes requieren diálisis de mantenimiento, pero un 20 a 40% de las mismas presentan una recuperación funcional renal parcial con *clearances* de creatinina estabilizados entre 15 y 50 mL/minuto.

PRINCIPIOS GENERALES DE TRATAMIENTO

El tratamiento de la insuficiencia renal aguda durante el embarazo no difiere del descrito para la insuficiencia renal aguda fuera del embarazo. En efecto, los principios generales de manejo incluyen: a) el tratamiento de las causas de base; b) la prevención de un daño ulterior, y c) las medidas de soporte hasta que se produzca la recuperación. Las medidas terapéuticas relacionadas con diagnósticos específicos del embarazo se analizan en capítulos individuales, en particular el tratamiento de la preeclampsia-eclampsia. En este capítulo se describirán algunos aspectos particulares relacionados con las técnicas de reemplazo renal durante el embarazo.

Si las medidas de soporte son insuficientes para el manejo de la IRA, el próximo paso en el tratamiento es el inicio de una técnica de reemplazo renal (RRT). Los beneficios teóricos de las técnicas de reemplazo continuo de la función renal parecen ser particularmente aplicables a la mujer con IRA asociada con el embarazo. Esto está avalado por la mejor evolución en la mujer embarazada con insuficiencia renal crónica utilizando técnicas de diálisis intensiva. Se conoce que durante el embarazo, las alteraciones hemodinámicas asociadas con la diálisis intermitente pueden afectar negativamente la perfusión uteroplacentaria y aumentar el riesgo de estrés oxidativo placentario con la hipoperfusión y reperfusión cíclica de la placenta. Esto puede afectar en forma negativa el crecimiento fetal. Por otra parte, se reconoce que la uremia, que resulta en un aumento del aporte de urea al feto y un aumento de la carga de solutos, puede asociarse con diuresis fetal y resultante polihidramnios, aumentando el riesgo de nacimientos pretérmino y ruptura prematura de membrana.

Se ha especulado que un medio intrauterino azotémico puede contribuir al aumento del riesgo de retardo de desarrollo observado en pacientes con insuficiencia renal crónica. Es razonable especular que, minimizando las fluctuaciones tanto en el volumen como en la carga de solutos, las técnicas de reemplazo renal continuo pueden mejorar los riesgos descritos. Sin embargo, no hay datos

publicados que reconozcan en forma directa los beneficios de estas técnicas en el embarazo.

En la Tabla 136/4 se indican algunas consideraciones para el empleo de técnicas dialíticas durante el embarazo.

BIBLIOGRAFÍA

- Barton J., Sibai B.: Care of the pregnancy complicated by HELLP syndrome. *Gastroent Clin North Amer* 21:937-1992
- Black R.: Vascular diseases of the kidney. En Rose B. (Edit.): *Pathophysiology of renal disease*, Second Ed. McGraw-Hill, New York-1987
- Davison J.: Renal disorders in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 13:109-2001
- Deering S., Seiken G.: Acute renal failure. En Dildy G (ed.) *Critical Care Obstetrics*. Blackwell Science, Malden MA, 2004
- Egerman R., Witlin A., Friedman S.: Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome in pregnancy. Review of 11 cases. *Am J Obstet Gynecol* 175:950-1996
- Einer C.: Thrombotic microangiopathy in pregnancy and the postpartum period. *Semin Hematol* 24:119-1987
- Ferris T.: Preeclampsia and postpartum renal failure: examples of pregnancy-induced microangiopathy. *Amer J Med* 99:343-1995
- Gammill H., Jeyabalan A.: Acute renal failure in pregnancy. *Crit Care Med* 33:Suppl 10:S372-2005
- Grunfeld J., Peruiset N.: Acute renal failure in pregnancy. *Am J Kidney Dis* 9:359-1987
- Holley J., Reddy S.: Pregnancy in dialysis patients: a review of outcomes, complications and management. *Semin Dial* 16:384-2003
- Krane, N.: Acute renal failure in pregnancy. *Arch Intern Med* 148:2347-1988
- Lapinsky S., Kruczynski K., Slutsky A.: Critical care in the pregnant patient. *Am J Respir Crit Care Med* 152:427-1995
- Magee C., Coggins M., Foster S.: Case 2-2008. *N Eng J Med* 358:275-2008
- Martin J., Blake P., Perry K.: The natural history of HELLP syndrome: Patterns of disease progression and regression. *Am J Obstet Gynecol* 164:1500-1991
- McCrae K., Samuels P., Schreiber A.: Pregnancy associated thrombocytopenia: Pathogenesis and management. *Blood*: 80:2697-1992
- Ruggenti P., Aros C., Remuzzi G.: Thrombotic microangiopathies in the ICU: many questions, some answers. En Ronco C., Bellomo R., La Greca G. (edit.): *Contribut Nephrol Karger*, Basel 2001
- Sibai B., Villar M., Mabie B.: Acute renal failure in hypertensive disorders of pregnancy: pregnancy outcome and remote prognosis in thirty one consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 162:777-1990
- Sibai B., Ramadan M.: Acute renal failure in pregnancies complicated by hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. *Am J Obstet Gynecol* 168:1682-1993
- Stratta P., Canavese C., Dogliani M.: Pregnancy related acute renal failure. *Clin Nephrol* 32:14-1989
- Stubblefield P., Grimes D.: Septic abortion. *N Engl J Med* 331:310-1994

Thomson C., Verani R., Evanoff G.: Suppurative bacterial pielonephritis as a cause of acute renal failure. *Am J Kidney Dis.* 8:271-1986

Usta I., Barton J., Amon E.: Acute fatty liver of pregnancy: An experience in the diagnosis and management of fourteen cases. *Am J Obstet Gynecol* 171:1342-1994

CAPÍTULO 137

Hemorragia posparto

DRES. CARLOS LOVESIO Y LUIS SABATTINI

DEFINICIÓN

La hemorragia obstétrica, y en particular la hemorragia posparto, continúa siendo una de las causas importantes de morbilidad y mortalidad materna. Su presentación inesperada obliga a detectar a la paciente de riesgo a fin de realizar un tratamiento precoz.

Clásicamente, la hemorragia posparto se define por la pérdida estimada de más de 500 ml de sangre luego de un parto. Se considera que la hemorragia es inmediata si se produce dentro de las primeras 24 horas del alumbramiento, y retardada si ocurre luego de las primeras 24 horas del puerperio. Una serie de investigaciones han establecido que la pérdida promedio de sangre luego de un parto vaginal es de alrededor de 500 ml, mientras que luego de un parto por cesárea se aproxima a los 1.000 ml. La pérdida posparto de hasta 1.000 ml de sangre es habitualmente bien tolerada por la madre, con cambios mínimos en la presión arterial y en el volumen minuto cardíaco. Por ello, una definición más razonable de hemorragia posparto y que tiene mayor utilidad clínica es la que establece que se debe definir como hemorragia posparto aquella que se asocia con una pérdida de más de 1.000 ml, independientemente del modo de parto.

Una serie de estudios han demostrado que la cuantificación de la pérdida sanguínea luego del parto por la estimación clínica exclusivamente es muy falaz, con una tendencia a subestimar la incidencia de hemorragia posparto del 30 al 50%. Como resultado de ello, muchos autores han intentado establecer métodos más objetivos para el diagnóstico de esta patología. El American College of Obstetrics and Gynecology define la hemorragia posparto como aquella que produce un descenso del hematocrito desde la admisión hasta el período posparto de 10 o más puntos de porcentaje, o la necesidad de transfundir a la paciente luego del parto como resultado de la pérdida de sangre. Con esta definición, la hemorragia posparto se presenta en alrededor del 3,9% de los partos vaginales y del 6,4% de los partos por cesárea.

La hemorragia es la tercera causa de muerte materna en EE.UU., siendo la hemorragia posparto la responsable del 4% de las muertes maternas. En los países en desarrollo, la hemorragia posparto es responsable de más de un tercio de las muertes maternas, constituyendo la causa más importante de mortalidad relacionada con el embarazo.

ETIOLOGÍA

Una clasificación simple de la hemorragia posparto esta-

blece dos variedades: hemorragia de origen uterino o de origen extrauterino. El sangrado uterino es responsable del 90% de las hemorragias posparto y generalmente es más grave. En la Tabla 137/1 se indican distintas causas de hemorragia posparto, siguiendo la clasificación precitada.

En el tercer trimestre del embarazo, la volemia y el volumen minuto cardíaco se han incrementado en un 50% con respecto a los niveles previos al embarazo. En adición, el 20% del volumen minuto cardíaco, o sea 600 mL/min de sangre, perfunden al útero grávido. En el posparto son dos los mecanismos que aseguran que la pérdida sanguínea no se exagere luego de expulsada la placenta; uno es la buena retracción del miometrio, y el otro es la presencia de un mecanismo de coagulación satisfactorio.

La atonía uterina es la causa más frecuente de hemorragia posparto (50% de los casos). No es raro que una incapacidad del miometrio para contraerse adecuadamente luego del tercer nivel del parto transforme un embarazo, parto y alumbramiento normales, en una emergencia obstétrica. Existen múltiples causas posibles de atonía uterina, incluyendo el trabajo de parto prolongado, la multiparidad, las infecciones, la sobredistensión uterina causada por fetos macrosómicos, gestas múltiples o polihidramnios, y ciertos fármacos tales como el sulfato de magnesio, los β adrenérgicos, el diazóxido, el halotano y los bloqueantes de los canales de calcio.

El diagnóstico de atonía se confirma por la presencia de un sangrado persistente luego del alumbramiento en asociación con un útero grande y flácido a la palpación realizada luego de una adecuada evacuación vesical.

Una separación inadecuada de la placenta con frecuencia se asocia con una atonía uterina. La separación parcial de la placenta con hemorragia subsecuente debe ser tratada por la remoción manual de la misma. Además de ser una causa común de hemorragia del posparto inmediato, la retención de restos placentarios es la causa más común de hemorragia tardía.

La placentación anormal o placenta acreta es rara, ocurriendo en uno de cada 2.000 - 4.000 partos, pero se produce en el 5% de las pacientes con placenta previa. La placenta previa, por su parte, tiende a ser más frecuente en pacientes con cesáreas previas o con un endometrio lesionado antes del embarazo. El sangrado del sitio de separación placentaria durante una operación cesárea por placenta previa generalmente es importante, debido a que el músculo localmente no está tan bien desarrollado en el segmento uterino inferior. Por otra parte, es frecuente que se produzca una hemorragia incontrolable cuando se intenta remover una placenta acreta. Como resultado de ello, la implantación anormal de la placenta es una causa primaria de histerectomía posparto de emergencia, por sangrado incontrolable.

El sangrado a partir de una laceración cervical es una causa común de hemorragia posparto inmediata. Aunque estas laceraciones en general se asocian con procedimientos operativos vaginales u operaciones cesáreas, muchas ocurren luego de partos espontáneos. Ello hace

Tabla 137/1. Causas de hemorragia posparto

Causas uterinas	Causas no uterinas
Atonía	Laceraciones del tracto genital inferior
Placenta retenida	Hematomas
Placentación anormal	Coagulopatías
Laceraciones y ruptura uterina	
Inversión uterina	

necesario obtener una buena exposición y visualización del tracto genital inferior y del cérvix en presencia de una hemorragia posparto, a fin de solucionar cualquier problema local.

La ruptura uterina es una catástrofe obstétrica, que presenta signos y síntomas de hipovolemia grave.

Luego del alumbramiento se pueden producir hemorragias a partir de laceraciones del tracto genital inferior y de la episiotomía. En ausencia de signos y síntomas de atonía uterina, se debe considerar esta etiología en toda hemorragia posparto inmediata.

Las grandes hemorragias obstétricas originadas en un trastorno de la coagulación sanguínea no son frecuentes, habiéndose descrito un accidente de este tipo por cada 2.000 nacimientos. La aparición de una hemorragia por defecto de coagulación puede complicar cualquier parto, aun el más normal en apariencia. Ni la edad ni la paridad tienen un papel importante. Sin embargo, por lo general se encuentra asociada una patología primaria: embolia de líquido amniótico, retención prolongada de feto muerto, infección, hematoma retroplacentario y síndrome preeclampsia-eclampsia. En ocasiones, más de una causa puede estar involucrada en forma simultánea o sucesiva en una hemorragia posparto; no siendo infrecuente que un defecto de coagulación se superponga a un sangrado severo con transfusión masiva de sangre o componentes de la sangre deficitarios en uno o más de los factores de la coagulación.

CUADRO CLÍNICO

Excepto en las hemorragias que siguen a un intento frustrado de extirpación de una placenta acreta, en las cuales la hemorragia se produce en pleno acto quirúrgico, el síndrome hemorrágico generalmente aparece con cierto retardo respecto al alumbramiento. Lo más común es que se produzca en los minutos u horas siguientes, y se traduce por una hemorragia, sobre todo genital, que si bien puede ser intensa y dramática de inicio, también puede ser progresiva, lenta, escasa y no inquietante. En un período más o menos corto se instala un estado de shock, con todo su cortejo sintomático. En algunas ocasiones, el shock precede a la hemorragia visible.

Cualquier causa mecánica de sangrado debe ser meticulosamente excluida, mediante la palpación del globo uterino, el examen cuidadoso de la vagina y del cuello uterino, y la revisión de la persistencia de restos placentarios. Las hemorragias por hipocoagulabilidad sanguínea se caracterizan porque la sangre que sale no se coagula, y en ocasiones aparecen hemorragias difusas, con hematomas en los puntos de punción, epistaxis, gingivorragias y hematuria.

Siempre que se constate un sangrado importante, y en casos en que se requieren transfusiones de grandes volúmenes de sangre, es conveniente realizar una evaluación de laboratorio del estado de coagulación. Las pruebas útiles incluyen el recuento plaquetario, el tiempo de protrombina, el aPTT, el dosaje de fibrinógeno y el reconocimiento de la presencia de PDFs o de dímero D. Se debe tener en cuenta que el cuadro clínico de la coagulación intravascular diseminada puede ser desencadenado por distintos procesos obstétricos.

PREVENCIÓN

Existe una serie de factores de riesgo que conviene identificar antes del tercer estadio del trabajo de parto, y que hacen aconsejable tomar medidas para limitar la pérdida san-

guínea. Estos factores predisponentes son la obesidad, los trastornos de coagulación, la edad mayor de 35 años, las cesáreas previas, la nuliparidad, preeclampsia, embarazo múltiple, inducción del parto, falta de rotación y descenso de la presentación e instrumentación durante el período expulsivo. Algunos de ellos pueden ser reconocidos y se pueden prevenir sus consecuencias, pero otros no.

Una situación particularmente riesgosa es la presencia de una placenta previa con la posibilidad de una placenta acreta. En esta circunstancia, algunos autores recomiendan una política de detección destinada a plantear una cesárea y eventual histerectomía en el momento oportuno (Fig. 137/1).

Algunas de las maniobras recomendables incluyen el clampeo rápido del cordón umbilical y la tracción suave del mismo conjuntamente con la infusión de ocitocina antes de la eliminación de la placenta. Se ha comprobado que esto reduce significativamente la pérdida de sangre posparto. Durante el parto por cesárea, la pérdida de sangre puede ser reducida hasta en un tercio si el operador infunde ocitocina intravenosa, realiza un masaje externo suave del útero y aplica una tracción suave del cordón para el desprendimiento de la placenta. En ambas vías de parto la aplicación de alumbramiento manual en caso de pérdida excesiva de sangre o prolongación del alumbramiento disminuye la magnitud de la hemorragia.

MANEJO MÉDICO

Debido a que la atonía uterina es la causa más común de hemorragia posparto y frecuentemente complica otras causas de hemorragia, muchos obstetras administran de forma rutinaria una infusión de ocitocina luego del tercer estadio del parto. Una concentración de ocitocina de 20 U en 500 ml de suero fisiológico, infundido a 125 ml o más por hora, generalmente produce una activación de las contracciones uterinas con disminución de la pérdida de sangre. Si el sangrado continúa y no existen signos visibles de laceración del tracto genital inferior, y a la palpación se constata un útero blando y atónico, se deben utilizar otros preparados farmacológicos que incluyen

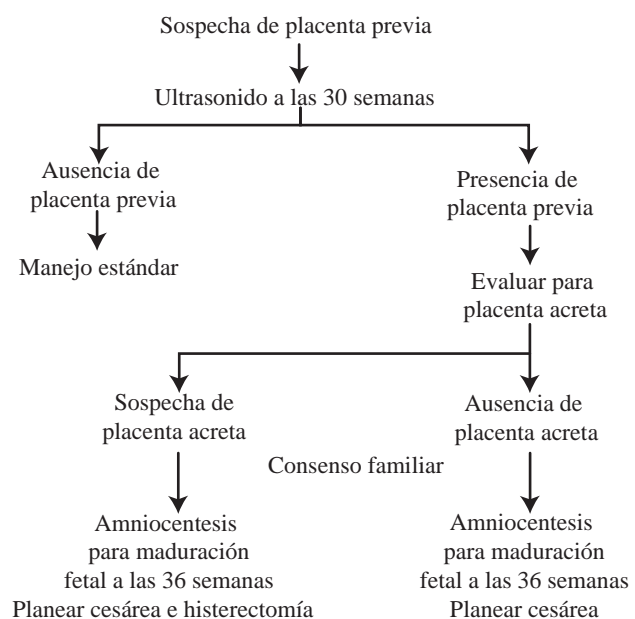


Fig. 137/1.- Evaluación clínica en pacientes con riesgo de hemorragia obstétrica grave.

derivados del ergot (maleato de metilergonovina 0,2 mg IM, que se pueden repetir a los 5-10 minutos) o derivados de las prostaglandinas (Prostaglandina F_{2a} 0,25 mg IM una o dos dosis, o Prostaglandina E₂, supositorios de 20 mg por vía vaginal o rectal). Una maniobra posible es el taponaje intrauterino.

En forma conjunta con la administración de agentes ocitócicos para el manejo inicial de la hemorragia posparto, se debe restaurar rápidamente la volemia materna, a fin de mantener una adecuada perfusión y oxigenación de los órganos vitales. Se recomienda colocar dos gruesas vías de infusión y un catéter urinario para el control de la diuresis. En general, en ausencia de terapéutica diurética, un volumen minuto urinario de 30 ml o más por hora indica una adecuada perfusión renal.

Inicialmente se recomienda restaurar el volumen intravascular mediante la administración de soluciones electrolíticas. En general, las pérdidas de sangre posparto de hasta 1.000 ml son bien toleradas, con escaso o nulo cambio en la presión arterial y en el volumen minuto urinario. Por tanto, cualquier paciente que experimente signos o síntomas de hipovolemia se debe asumir que ha tenido una pérdida de sangre mayor de 1.000 ml, y requiere un volumen de resucitación inicial de 3.000 ml de soluciones cristaloides. Debido a la tendencia a subestimar la pérdida sanguínea, y a la posibilidad de que el sangrado sea intraperitoneal, se deben reconocer los signos y síntomas de hipovolemia para iniciar y seguir la respuesta a la terapéutica, más que la impresión subjetiva de la pérdida hemática externa.

En ausencia de preeclampsia/eclampsia, sepsis, o enfermedad cardíaca, las pacientes en el puerperio pueden perder hasta el 30% de la volemia sin que se hagan evidentes los clásicos signos del shock. Si los parámetros de pulso, presión arterial, y evidencias de perfusión periférica mejoran y permanecen estables luego de los primeros 3.000 ml de infusión de cristaloides, dicha infusión se puede continuar con un plan de mantenimiento, y establecer la necesidad de administrar sangre a través del estado clínico y los niveles de hemoglobina. En esta situación clínica se recomienda mantener un nivel de hemoglobina de al menos 8,0 g/dL cuando se estabilizan las condiciones hemodinámicas. Se debe recordar que luego de una pérdida aguda de sangre, el nivel del hematocrito y de la hemoglobina sólo desciende al cabo de cuatro horas. Si no se obtiene mejoría o la misma es transitoria luego de la administración de 3.000 ml de solución cristaloides, se debe iniciar la infusión de sangre y establecer otras medidas destinadas a detener la hemorragia.

Una complicación potencial y grave de las pacientes que presentan hemorragias masivas y que requieren grandes volúmenes de sangre es el desarrollo de una coagulopatía. Debido a la remoción de plaquetas y plasma durante el proceso de preparación, los glóbulos rojos concentrados no contienen cantidades significativas de estos elementos. Como resultado de la hemorragia en curso, el sangrado puede exacerbarse por una coagulopatía de consumo. Los defectos mayores que se desarrollan son la trombocitopenia y la hipofibrinogenemia. En pacientes en las cuales se reconoce la presencia de una coagulopatía, se deben administrar los componentes en defecto, lo cual habitualmente se logra con el reemplazo de plaquetas y plasma fresco congelado.

El empleo de concentrados plaquetarios o plasma en el sangrado masivo se basa habitualmente en los valores

de laboratorio. Una recomendación es su empleo en presencia de un aPTT y un tiempo de protrombina de más de 1,5 veces el valor de referencia, un recuento plaquetario menor de 50.000/mm³ y una concentración de fibrinógeno por debajo de 0,8 g/L. No existe un consenso para la política de transfusión en el shock hipovolémico, aunque la mayoría de las guías recomiendan transfusiones "ciegas" de glóbulos rojos concentrados y plasma.

Recientemente se ha recomendado el empleo del factor VIIa recombinante (rFVIIa: NovoSeven®) para el tratamiento del sangrado masivo. El rFVIIa fue originalmente desarrollado para el tratamiento del sangrado en pacientes con hemofilia A o B con inhibidores para los factores VIII o IX. En distintos trabajos se ha comprobado que este compuesto puede ser útil en otros desordenes hemorrágicos que comprometen la vida. Ahonen y col. describieron su empleo en la hemorragia masiva relacionada con el parto.

MANEJO INVASIVO

Si la hemorragia posparto persiste a pesar del tratamiento médico, se debe realizar una inspección adecuada de la vulva, vagina y cérvix para descartar cualquier laceración. Si el origen del sangrado es desde el tracto genital superior, la cavidad uterina debe ser explorada en busca de productos retenidos, perforación, ruptura o inversión. En adición al aporte continuo de sustancias ocitócicas, se puede estimular la contracción uterina mediante el masaje y la compresión del útero. Es importante que la mano en la vagina eleve el útero a fin de estirar las arterias uterinas, con lo cual disminuye el flujo sanguíneo al órgano.

El taponamiento con gases del útero es un procedimiento dificultoso, que requiere tiempo, en general poco efectivo y por lo tanto peligroso. Ha sido reemplazado con ventajas, si se considera necesario, por la inserción e insuflación de un balón catéter hidrostático urológico tipo Rush en la cavidad uterina. El procedimiento es extremadamente simple y rápido. En nuestro medio, si no se dispone de dicho catéter, puede ser reemplazado por un balón de Sengstaken-Blakemore. La porción del catéter distal al balón gástrico se debe cortar antes de la inserción. Se introduce el catéter en la cavidad uterina y se insufla el balón gástrico con 500 ml de solución salina caliente. El balón se adapta al contorno de la cavidad uterina y ejerce una presión en toda la pared. Se debe dejar *in situ* durante 24 horas. Se administra en forma concomitante una infusión de ocitocina para mantener el tono uterino. Su empleo ayuda a evitar cirugías innecesarias con la subsecuente disminución en la morbilidad y mortalidad.

Cuando el manejo médico, con o sin un intento de compresión manual o taponamiento, no es suficiente para detener la hemorragia posparto, se hace necesario utilizar un método operativo. Hasta recientemente, la opción más utilizada era la intervención quirúrgica, mediante la ligadura de los vasos aferentes o la histerectomía, lo cual era dependiente del deseo de la paciente de futuros embarazos, el grado de hemorragia y la estabilidad hemodinámica, así como la experiencia del cirujano. En general, la ligadura bilateral de la arteria uterina es relativamente simple de realizar y muy efectiva en ausencia de ruptura uterina o de un gran hematoma ligamentario. En 1995, O'Leary publicó una casuística de 265 casos de hemorragia poscesárea tratados mediante la ligadura de la arteria y vena uterina. Esta técnica fue exitosa en más del 95% de las pacientes y las complicaciones fueron solamente

dos hematomas del ligamento ancho. Otros autores han confirmado un éxito similar utilizando variantes de la técnica. AbdRabbo ha propuesto una técnica en etapas, comenzando por la ligadura de los vasos uterinos, continuando por los ováricos, para lograr el cese de la hemorragia postparto sin necesidad de llegar a la histerectomía. La ligadura de las arterias hipogástricas, en cambio, se asocia con una incidencia de fracaso del 50%, probablemente por la extensa circulación colateral de la pelvis. Cuando las medidas médicas y el tratamiento quirúrgico conservador fracasan, la histerectomía de emergencia es un procedimiento aceptable para el control de la hemorragia posparto. La placentación anormal constituye en el momento actual la indicación más común de histerectomía periparto por hemorragia.

En la actualidad, la embolización arterial bajo guía radiológica se ha constituido en la técnica más recomendable para el tratamiento de la hemorragia posparto, siempre que la paciente pueda tolerar el traslado al departamento de hemodinamia y el tiempo necesario para implementar la técnica. En adición a su eficacia en casos en los cuales han fracasado otras técnicas médicas e incluso quirúrgicas, la embolización de la arteria uterina tiene una serie de otras ventajas, entre las cuales se incluyen que no requiere una laparotomía, no necesita anestesia general, la cual puede ser dificultosa en una paciente hemodinámicamente

inestable, y tiene menos posibilidad de presentar sangrado persistente por la presencia de circulación colateral, debido a que la oclusión es más distal que con otras técnicas. Además, preserva la fertilidad de la paciente.

La técnica de embolización exige un equipo médico entrenado. El procedimiento se inicia con el abordaje de la arteria femoral y su canalización con técnica de Seldinger. Luego que el catéter es avanzado en la aorta distal, se realiza un angiograma de la pelvis. Después se realizan arteriografías de ambas arterias ilíacas internas. En la mayoría de los casos se reconoce el sitio de sangrado, en cuyo caso se orienta el catéter hacia el lugar apropiado, y allí se realiza la embolización con Gelfoam o productos similares. Si la pérdida de sangre se origina en el útero, deben ser ocluidas ambas arterias uterinas, debido a la existencia de múltiples anastomosis vasculares entre ambos lados del útero. A esta altura del embarazo, las arterias uterinas son de diámetro suficiente como para permitir una fácil cateterización. Luego se realiza una arteriografía de control para eliminar la posibilidad de sitios adicionales de sangrado. El procedimiento insume alrededor de tres horas, el porcentaje de éxitos es muy elevado y el riesgo de complicaciones mínimo (6%). La embolización es la técnica más recomendable en aquellos centros en que se puede realizar, porque con la misma se controla la hemorragia, desaparecen los trastornos de

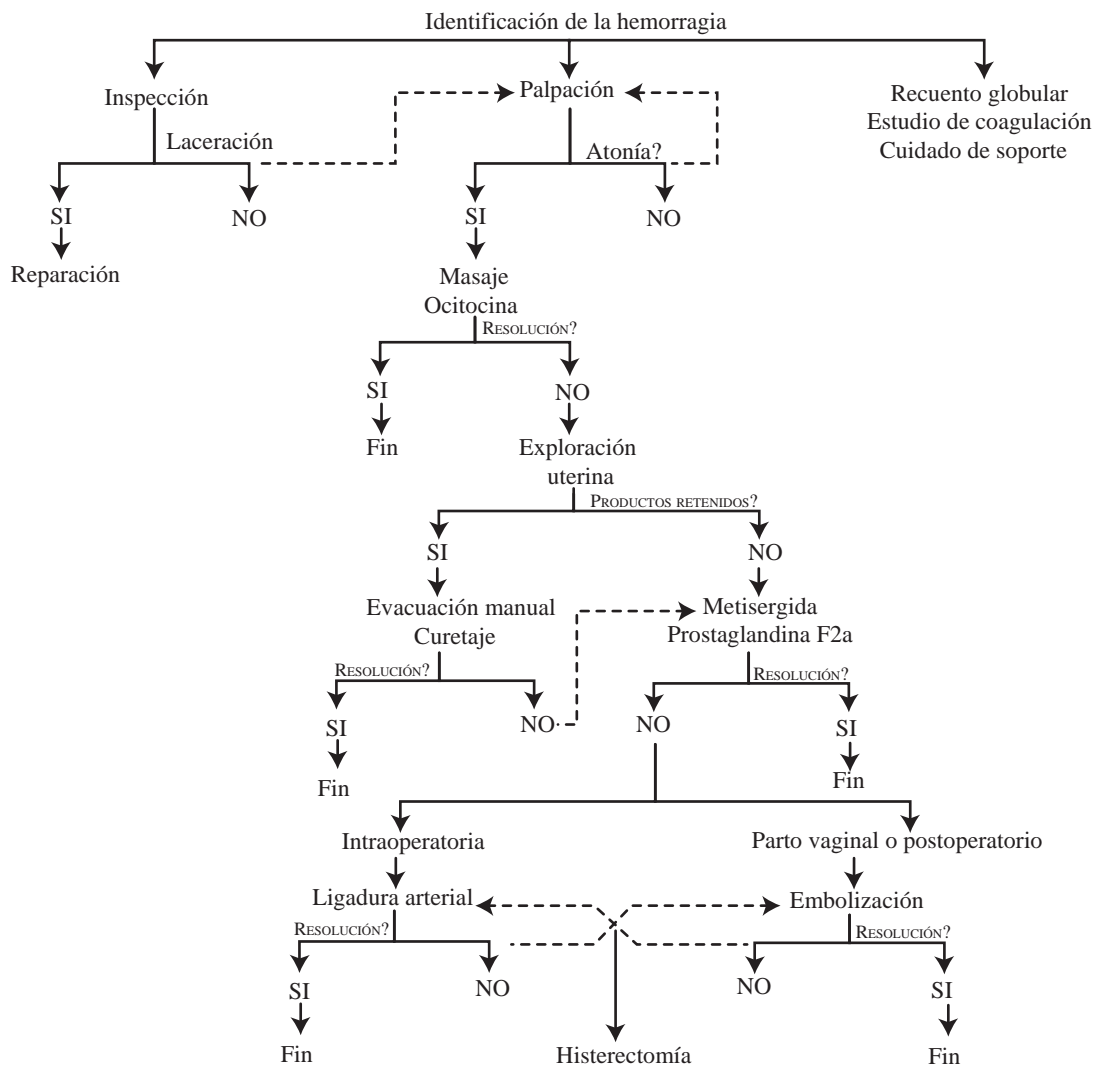


Fig. 137/2.- Protocolo para el tratamiento de la hemorragia posparto.

coagulación y se limita el número de transfusiones, sin necesidad de realizar una laparotomía.

En la Fig. 137/2 se propone un protocolo para el tratamiento de la hemorragia posparto.

BIBLIOGRAFÍA

- Abd-Rabbo S.: Stepwise uterine devascularization: a novel technique for management of uncontrollable postpartum hemorrhage with preservation of the uterus. *Am J Obstet Gynecol* 171:694-1994
- Ahonen J., Jokela R.: Recombinant factor VIIa for life threatening post-partum haemorrhage. *Br J Anaesth* 94:592-2005
- Alfirevic Z., Elbourne D., Pavord S.: Use of Recombinant Activated Factor VII in Primary Postpartum Hemorrhage: The Northern European Registry 2000-2004. *Obst Gynecol* 110:1270-2007
- Amy J.: Management of severe postpartum haemorrhage: an updated protocol. *Eur Clinics Obstet Gynaecol* 2:146-2006
- Freedman R., Bauer K., Neuberg D.: Timing of postpartum enoxaparin administration and severe postpartum hemorrhage. *Blood Coagul Fibrinol* 19:55-2008
- Gilbert L., Porter W., Brown V.: Postpartum hemorrhage: a continuing problem. *Br J Obstet Gynaecol* 94:67-1987
- Greenwood I., Glickman M., Schwartz P.: Obstetric and nonmalignant gynecologic bleeding: treatment with angiographic embolization. *Radiology* 164:55-1987
- Hendeles S., Vekemans M.: Les troubles de la coagulation en gynécologie et en obstétrique. *J Gyn Obst Biol Repr* 2:1073-1973; 3:291-1974
- Jansen A., van Rhenen D., Steegers E.: Postpartum hemorrhage and transfusion of blood and blood components. *Ostet Gynecol Surv* 60:663-2005
- Johanson R., Kumar M., Obhrai M.: Management of massive postpartum haemorrhage: use of a hydrostatic balloon catheter to avoid laparotomy. *Br J Obstet Gynaecol* 108:420-2001
- Mason B.: Postpartum hemorrhage and arterial embolization. *Curr Opin Obst Gynecol* 11:475-1998
- McCurdy C., Magann E., McCurdy D.: The effect of placental management at cesarean delivery on operative blood loss. *Am J Obstet Gynecol* 167:1363-1992
- Mitty H., Sterling K., Alvarez M.: Obstetric hemorrhage: prophylactic and emergency arterial catheterization and embolotherapy. *Radiology* 188:183-1993
- Mousa H., Walkinshaw S.: Major postpartum haemorrhage. *Curr Opin Obstet Gynecol* 13:595-2001
- Nansen A., van Rhenen J., Steegers E.: Postpartum hemorrhage and transfusion of blood and blood components. *Obstet Gynecol Survey* 60:663-2005
- Norin P., Delavert P.: Les hemorragies obstétricales par incoagulabilité sanguine. *Rev Praticien* 24:4059-1974
- O'Leary J.: Uterine artery ligation in the control of postcesarean hemorrhage. *J Reprod Med* 40:189-1995
- Pahlavan P., Nezhat C., Nezhat C.: Hemorrhage in obstetrics and gynecology. *Curr Opin Obst Gynecol* 13:419-2001
- Roberts W.: Emergent obstetric management of postpartum hemorrhage. *Obst Gynecol Clin N Am* 22:283-1995
- Salman M., Cil B., Esin S.: Late Postpartum Hemorrhage Due to von Willebrand Disease Managed With Uterine Artery Embolization. *Obst Gynecol* 111:573-2008
- Skupski D., Lowenwirt I., Weinbaum E.: Improving hospital systems for the care of women with major obstetric hemorrhage. *Obst Gynecol* 107:977-2006
- Strong T.: Hemorragia obstétrica. En Foley M., Strong T. (Edit.): Cuidados intensivos en obstetricia. Edit. Médica Panamericana, Buenos Aires 1997
- Tomacruz R., Bristow R., Montz F.: Management of pelvic hemorrhage. *Surg Clin N Am* 81:925-2001

CAPÍTULO 138

Patología neurológica crítica durante el embarazo

DR. CARLOS LOVESIO

En distintas publicaciones referentes a la patología crítica del embarazo que requiere asistencia en terapia intensiva se destaca que hasta el 50% de los ingresos se asocian con patologías neurológicas. Las manifestaciones neurológicas pueden resultar de una variedad de enfermedades obstétricas, incluyendo eclampsia, hígado graso agudo del embarazo y embolismo de líquido amniótico. En algunas pacientes, la preexistencia de patologías médicas tales como hipertensión arterial, desordenes autoinmunes o neoplasias intracraneales puede asociarse con un agravamiento durante el embarazo o puerperio, resultando en una descompensación aguda. El embarazo por sí predispone a algunas condiciones médicas que también pueden ocurrir en la mujer no grávida pero que pueden aumentar su severidad o frecuencia: trombosis de los senos venosos cerebrales, hepatitis viral E, y en algunos países, malaria cerebral.

SÍNDROMES NEUROLÓGICOS

Alteraciones de la conciencia y coma

La alteración del estado de conciencia es la manifestación neurológica más frecuente observada en pacientes obstétricas en UTI. Al menos dos estudios han demostrado que la magnitud del compromiso de conciencia definido por la Escala de Coma de Glasgow (GCS) es un predictor independiente de mortalidad materna. Mujeres con fallo neurológico, definido por un GCS ≤ 8 presentan un *odds ratio* de 4,7 para riesgo de muerte, en comparación con pacientes cuyo score es > 8 . Las causas habituales de coma se indican en la Tabla 138/1. La presencia de trastornos neurológicos focales y/o signos de irritación meníngea contribuyen al diagnóstico clínico de la causa del coma.

Las patologías comunes que producen coma con déficits neurológicos focales son el infarto cerebral, la hemorragia intracerebral, la trombosis de los senos venosos, el absceso cerebral y las neoplasias cerebrales. El coma con signos de irritación meníngea puede estar presente en la meningitis bacteriana, tuberculosa, viral o fúngica y en la hemorragia subaracnoidea. Los exámenes complementarios indispensables en estas circunstancias son los que permiten el diagnóstico por imágenes: tomografía axial computada o resonancia magnética por imágenes; y el examen del líquido cefalorraquídeo obtenido por punción lumbar. La ausencia de déficits focales y de signos meníngeos en una paciente con alteración del estado de conciencia sugiere una causa metabólica o tóxica o la presencia de una infección sistémica.

Convulsiones

La causa más común de convulsiones durante el embarazo es la preexistencia de una epilepsia. La presencia de convulsiones *de novo* en una paciente que no presenta hipertensión arterial debe conducir a la investigación de una patología parenquimatosa cerebral, una infección del sistema nervioso central o un trastorno metabólico tal como la hipoglucemia. La presencia de hipertensión, proteinuria y convulsiones en el embarazo define el es-

Tabla 138/1.- Causas comunes de alteración del estado de conciencia y coma durante el embarazo.

Vasculares	Infecciones
Infarto de cerebro	Meningitis bacteriana
Hemorragia intracerebral	Encefalopatía séptica
Trombosis de los senos venosos	Malaria cerebral
Hemorragia subaracnoidea	Masas ocupantes de espacio
Encefalopatía hipertensiva	Gliomas
Desordenes metabólicos	Meningiomas
Hipoglucemia	Tumores pituitarios
Encefalopatía hepática: hígado graso agudo del embarazo,	Tuberculoma
hepatitis viral	Drogas y toxinas
Hiponatremia y otros desordenes electrolíticos	Sulfato de magnesio
Misceláneas	Sobredosis de sedantes
Epilepsia	Etanol
Eclampsia	Drogas ilícitas
Púrpura trombocitopénica trombótica	
Necrosis hipofisaria (Síndrome de Sheehan)	

tado de eclampsia. La falla hepática fulminante debida al hígado graso agudo del embarazo o a la hepatitis viral aguda también puede cursar con convulsiones y coma.

Parálisis

El comienzo agudo de debilidad muscular puede ser consecuencia de una patología de la médula espinal, de los nervios periféricos o de la unión neuromuscular. El compromiso medular puede ser consecuencia de un trauma o de una enfermedad desmielinizante (esclerosis múltiple o mielitis transversa aguda). La neuropatía periférica debida a un síndrome de Guillain-Barré o a una porfiria puede reconocerse durante el embarazo, así como una exacerbación de una miastenia gravis preexistente. Estos desordenes pueden ser graves, requiriendo asistencia respiratoria mecánica. Por otra parte, la debilidad muscular también puede interferir con los esfuerzos maternos durante el parto.

PATOLOGÍAS NEUROLÓGICAS COMUNES DURANTE EL EMBARAZO

Epilepsia

Se estima que el 7% de las pacientes epilépticas se embarazan, y el 0,5% de todos los embarazos se complican con convulsiones. En un estudio de Helsinki, el 22% de 784 pacientes con epilepsia tipo gran mal presentaron al menos una convulsión durante el embarazo (Barret y col.). En el estudio EURAP, que incluyó el análisis del control y tratamiento de las convulsiones en 1.882 pacientes embarazadas con epilepsia, el 58,3% de las mismas no presentaron convulsiones durante el embarazo. Sólo el 1,8% de las embarazadas presentaron un *status epilepticus*.

Aproximadamente un tercio de las pacientes presentan un deterioro en el control de la epilepsia durante el embarazo; las pacientes con mal control antes del embarazo es más probable que presenten un aumento de la frecuencia de convulsiones durante el embarazo. Esto es debido al estrés psicológico, alteración de la disposición de las drogas, o una restricción a la medicación debido al miedo a la teratogenicidad. El nivel elevado de estrógenos puede reducir el umbral convulsivo. Los niveles séricos de drogas antiepilépticas pueden disminuir durante el embarazo debido al gran volumen de distribución, la reducción de la unión a las proteínas, el aumento del *clearance* renal, a la inducción enzimática hepática y a la disminuida absorción intestinal.

Las convulsiones en la madre se asocian con acidosis

láctica severa, aumento del volumen minuto cardiaco, elevación transitoria de la presión arterial y de la presión intraabdominal, y redistribución del flujo sanguíneo hacia el cerebro y los músculos, con la subsecuente disminución en el flujo sanguíneo hacia el útero. Aunque una convulsión aislada en la madre no parece tener efectos adversos directos sobre el feto, el *status epilepticus* se asocia con elevada mortalidad materna y fetal. En una serie de 29 pacientes, nueve madres y 14 fetos murieron durante o inmediatamente después de un episodio de *status epilepticus* (Pennel y colaboradores).

La mortalidad perinatal es 1,2 a 3 veces mayor en pacientes con epilepsia. Otras complicaciones fetales en pacientes con convulsiones epilépticas incluyen feto de bajo peso, prematuridad, anomalías congénitas, enfermedad hemorrágica en el recién nacido, hemorragia intracranial y bajo score de Apgar. Las mujeres con epilepsia tienen una mayor incidencia de *hiperemesis gravidarum*, preeclampsia, trabajo de parto prematuro, y operación cesárea. Otros estudios, sin embargo, no comprueban un aumento significativo de complicaciones ni intervenciones obstétricas en este grupo de mujeres (Richmond y col.).

El riesgo de desarrollar una convulsión durante el trabajo de parto es nueve veces mayor que durante el resto del embarazo. Una convulsión durante el trabajo de parto puede resultar en bradicardia fetal profunda que persiste por al menos 20 minutos. Estos recién nacidos presentan hipoxia perinatal y bajo score de Apgar. El trauma asociado con las convulsiones puede provocar ruptura de membranas o *abruptio placentae*.

Las convulsiones durante el embarazo deben ser tratadas agresivamente. La paciente debe ser colocada en posición lateral izquierda para aumentar el flujo sanguíneo uterino y prevenir la aspiración. Se debe administrar oxígeno. La droga de elección es el lorazepam, administrado por vía intravenosa en bolos de 2 mg, repetidos cada cinco minutos si se requiere. Una alternativa es el diazepam en bolos de 5-10 mg. Se deben obtener muestras de sangre para la determinación de los niveles de glucosa, electrolitos, calcio y drogas antiepilépticas. Se debe administrar dextrosa al 50% y tiamina si se sospecha alcoholismo o hipoglucemia. En forma simultánea se debe administrar una dosis de carga de fenitoina (18 mg/kg intravenoso a una velocidad no mayor de 50 mg/min) en pacientes que no están recibiendo esta medicación. Si las convulsiones se asocian a una eclampsia la droga de elección es el sulfato de magnesio (ver capítulo de Emer-

gencias hipertensivas del embarazo). Si las convulsiones persisten, puede ser necesario recurrir a una infusión continua de benzodiazepina o fenobarbital, en cuyo caso la paciente debe ser estrictamente controlada por el riesgo de depresión respiratoria.

Alrededor de uno en 200 embarazos están expuestos a drogas anticonvulsivantes (DAC). Los niños que han estado expuestos a DAC *in utero* tienen un mayor porcentaje de malformaciones que aquellos que no han estado expuestos. Se ha comprobado que los niños expuestos a más de un tipo de droga durante el embarazo tienen un riesgo mayor de malformaciones, por lo que es recomendable la monoterapia. Estas malformaciones pueden afectar diversos sistemas orgánicos, incluyendo el sistema nervioso central, el tracto gastrointestinal y el aparato cardiovascular. Una malformación de particular interés es el defecto del desarrollo del tubo neural. Se ha comprobado que el ácido fólico está involucrado en el proceso de cierre del tubo neural, y se sabe que tres DAC comunes, la carbamazepina, la fenitoina y el valproato de sodio, interfieren con el metabolismo del ácido fólico. El valproato en particular, se ha asociado con un riesgo del 1-2% de espina bífida. Las drogas de segunda línea (gabapentin, camotrigin, lamotrigina, tiagabina y levatiracetam), no parecen tener efectos teratogénicos en animales, pero existen muy pocos estudios en mujeres embarazadas.

Las mujeres epilépticas embarazadas deben ser informadas sobre la posibilidad de cambios en la frecuencia de las convulsiones durante el embarazo, el mayor riesgo de malformaciones fetales, y el riesgo de transmisión genética de la epilepsia. Se debe enfatizar el cumplimiento con el régimen terapéutico instaurado, evitándose el cambio de tratamiento. El tratamiento más seguro es aquel que consigue un control óptimo de las convulsiones con los menores efectos colaterales, siendo preferible la monoterapia a la politerapia.

Eclampsia

La eclampsia se define como el desarrollo de convulsiones durante el embarazo o en el periodo posparto en una paciente con preeclampsia. Aunque la preeclampsia afecta al 6 al 8% de los embarazos, la incidencia de eclampsia en los países desarrollados ha disminuido al 0,04-0,1%. En los países en desarrollo, la incidencia es mucho mayor, alcanzando al 14% en hospitales públicos de la India.

El mecanismo exacto de las convulsiones en la eclampsia no es claro. Los mecanismos propuestos incluyen vasoespasmo cerebral, encefalopatía hipertensiva, alteración de la autorregulación cerebral, edema cerebral, microhemorragias cerebrales y encefalopatía metabólica. La eclampsia representa una de las complicaciones de la preeclampsia severa.

Es difícil predecir que paciente con preeclampsia desarrollará convulsiones. La presencia de cefalea occipital o frontal precede a las convulsiones en el 50 al 75% de las pacientes; y el 20 al 30% presentan trastornos visuales o ceguera cortical. El 50% de las pacientes desarrollan las convulsiones en el periodo anteparto, el 20% durante el trabajo de parto, y el 11 al 44% en el posparto inmediato. El diagnóstico se realiza por la presencia de hipertensión, proteinuria y convulsiones luego de las 20 semanas de embarazo. Se debe tener en cuenta que el 15% de las pacientes no presentan hipertensión, y la proteinuria está ausente en el 14% de los casos.

El estudio por imágenes del cerebro en las pacientes

con eclampsia revela edema cerebral. Algunas pacientes presentan la imagen clásica de la leucoencefalopatía reversible posterior, caracterizada por la presencia de edema simétrico bilateral de la sustancia blanca en la porción posterior de los hemisferios cerebrales, especialmente en las regiones parietooccipitales.

Las pacientes con eclampsia requieren cuidados intensivos por las manifestaciones neurológicas y por la presencia eventual de otras condiciones, incluyendo *abruptio placentae*, coagulación intravascular diseminada, edema agudo de pulmón, insuficiencia renal aguda, síndrome HELLP, hemorragia intracranial y neumonía por aspiración.

El tratamiento de la paciente ecláptica requiere una asistencia multidisciplinaria, con participación del obstetra, intensivista, neonatólogo y neurólogo. En el Capítulo 133 se encuentra una descripción detallada del tratamiento.

Accidente cerebrovascular

El accidente cerebrovascular durante el embarazo es raro, pero se convierte en un evento devastador. Aparte de su mortalidad estimada entre el 8 y el 15%, las sobrevivientes pueden presentar una marcada discapacidad futura. James y col. evaluaron una extensa base de datos en EE.UU., que incluyó más de 9.000.000 de nacimientos, constatando una incidencia de accidentes cerebrovasculares de 34,2 por 100.000 nacimientos en este grupo. La mortalidad alcanzó al 1,4 por 100.000. Casi la mitad de los episodios se produjeron en el periodo postparto, el 11% durante el embarazo, y el 41% durante el trabajo de parto. Los accidentes isquémicos fueron responsables del 27% de los episodios, los accidentes hemorrágicos del 25%, eventos cerebrovasculares relacionados con el embarazo del 46%, y la trombosis de los senos venosos del 2%. En general, el riesgo de ACV aumenta con la edad, pero fue mayor en mujeres de menos de 20 años de edad que en aquellas con edades comprendidas entre 20 y 34 años. En mujeres de más de 35 años de edad, el riesgo aumenta en forma significativa. Los factores asociados más frecuentes fueron migraña, trombofilias, lupus, enfermedades cardíacas y anemia. Bateman y col. comprobaron que el ACV hemorrágico se produce preferentemente en el periodo postparto, y que los factores predisponentes más importantes son la edad materna avanzada, la presencia de trastornos hipertensivos o coagulopatía, y el abuso de tabaco. Martin y col., por su parte, comprobaron que en pacientes con preeclampsia severa que desarrollan un ACV, el factor independiente más importante es el valor de presión arterial sistólica, que se encontró por encima de 155 mm Hg en el 100% de los casos.

La asociación entre el ACV periparto y la trombosis venosa cerebral con la operación cesárea en parte puede reflejar una alta incidencia de partos por cesáreas en mujeres que han padecido un ACV durante el embarazo, en particular en presencia de hipertensión, o si el evento fue una hemorragia intracranial. En contraste, la asociación de ACV posparto con la operación cesárea sugiere que ésta puede aumentar el riesgo de eventos trombóticos.

Las muertes por eventos cerebrovasculares durante el embarazo y el puerperio se producen en general como consecuencia de episodios hemorrágicos o de hipertensión maligna. Las muertes maternas asociadas con lesiones isquémicas son infrecuentes, particularmente en la trombosis venosa, y cuando ocurren, habitualmente resultan de una hemorragia intracranial secundaria.

Hemorragia subaracnoidea

La hemorragia intracraneal es una patología rara pero grave que justifica aproximadamente el 1% de las admisiones de mujeres embarazadas a UTI, asociándose con una mortalidad del 40 al 70%. Las causas habituales incluyen ruptura de un aneurisma cerebral o malformación arteriovenosa, hemorragia intracerebral hipertensiva, eclampsia, efecto de anticoagulantes, trastornos de la homeostasia y rara vez sangrado en un tumor cerebral o intoxicación por cocaína.

El riesgo relativo de hemorragia intracerebral durante el embarazo y las seis semanas que siguen al parto es 5,6 veces mayor que en la mujer no embarazada. El riesgo relativo de sangrado durante el embarazo es de 2,5 y aumenta al 18,2 en el periodo posparto inmediato.

La hemorragia subaracnoidea acompaña a uno o dos de 10.000 embarazos. Existe un riesgo por tres de hemorragia subaracnoidea durante el embarazo, y más del 85% de las hemorragias subaracnoideas se produce en el segundo o tercer trimestre. El riesgo de sangrado continúa en el periodo puerperal.

Se han propuesto distintas explicaciones para justificar el riesgo aumentado de hemorragia durante el embarazo, incluyendo un aumento en el volumen sanguíneo, en el volumen de eyección y en el volumen minuto cardíaco. Aunque no existe un factor único involucrado, es obvio que los cambios hormonales y hemodinámicos del embarazo exponen a la túnica media de las arterias a un nuevo estrés y pueden inducir alteraciones específicas en la organización y contenido de la pared arterial. Los mediadores implicados son los estrógenos, progesterona, HCG, y más importante aún, la relaxina, debido a que predispone potencialmente a la formación, agrandamiento y ruptura de los aneurismas. En el embarazo, la exposición a estas hormonas se asocia con un aumento del riesgo de sangrado.

Las manifestaciones clínicas y el curso de la hemorragia subaracnoidea durante el embarazo son los mismos que en la mujer no embarazada. Clásicamente, el síntoma inicial luego de la ruptura de un aneurisma cerebral es una cefalea severa y súbita localizada en la región occipital o frontal. La cefalea se acompaña por náuseas y vómitos, eventualmente visión borrosa, rigidez de nuca y fotofobia. Puede acompañarse de un rápido deterioro del nivel de conciencia. La mitad de estas pacientes pueden

haber experimentado una cefalea menos intensa horas o días antes del episodio que conduce a la consulta (cefalea centinela). La rigidez de nuca está presente en aproximadamente el 90% de los casos. Es común la presencia de déficits neurológicos focales, como resultado de la injuria parenquimatosa directa por el sangrado o en forma secundaria al aumento de la presión intracraneana causado por la formación de un hematoma, hidrocefalia y edema.

La metodología de diagnóstico de la mujer embarazada con sospecha de hemorragia subaracnoidea no difiere de la de la mujer no grávida. Se debe iniciar la evaluación con una tomografía de cráneo sin contraste, realizada con protección del feto contra las radiaciones. La protección durante una TAC de cráneo limita la exposición fetal a aproximadamente 2 mr. La TAC sin contraste tiene una sensibilidad del 93% en la detección de una hemorragia subaracnoidea en el día de la ruptura, pero disminuye a sólo el 76% y el 58% luego de dos y cinco días, respectivamente (Fig. 138/1). La TAC también es útil para establecer el diagnóstico diferencial con otras patologías intracraneanas (Fig. 138/2). Si la sospecha de hemorragia subaracnoidea es elevada, una TAC negativa o dudosa debe ser seguida por una punción lumbar. La presencia de xantocromía en el líquido cefalorraquídeo, como resultado de la degradación de la hemoglobina, confirma el diagnóstico. La angiografía es el método definitivo para establecer las características del aneurisma; la misma puede ser realizada con una exposición mínima a la radiación, la que disminuye más aún si se utiliza la técnica de sustracción digital.

El tratamiento implica el clipado del aneurisma, aceptándose en la actualidad que el mismo debe ser realizado lo antes posible, en particular en pacientes con escaso o nulo compromiso neurológico. Las pacientes con déficits neurológicos severos deben ser tratadas con terapia de soporte hasta que mejore la condición, debido a que la mortalidad operatoria es extremadamente alta en esta población.

El vasoespasmio secundario puede ser tratado con nimodipina, aunque su seguridad en el embarazo no es conocida. Cuando se utiliza en la embarazada la terapéutica de la triple H (hemodilución, hipertensión, hipervolemia) se debe tener en cuenta que estas pacientes ya presentan un aumento del volumen intravascular y se debe ejercer una vigilancia extrema para evitar la sobrecarga hídrica.

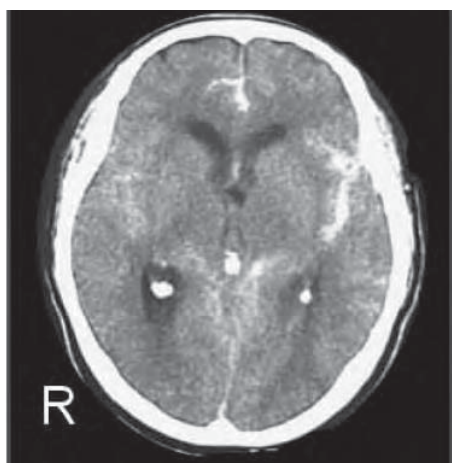


Fig. 138/1.- TAC de cráneo. Hemorragia meníngea en el tercer mes de embarazo.

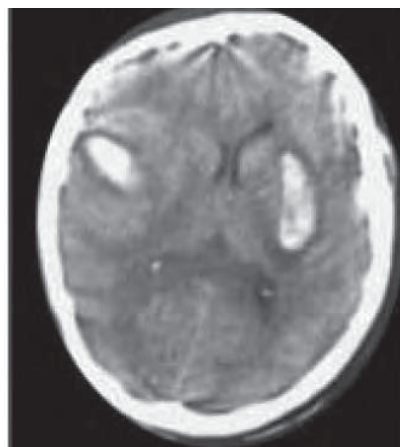


Fig. 138/2.- TAC de cráneo. Hematomas múltiples en el posparto inmediato.

En la década pasada, el tratamiento endovascular de los aneurismas mediante *coils* metálicos y radiología intervencionista se ha utilizado con creciente frecuencia en la población general. La experiencia con esta técnica en mujeres embarazadas es limitada debido a los riesgos de la exposición fetal a los rayos X.

El sangrado a partir de una malformación arteriovenosa cerebral es otra causa importante de hemorragia intracranial en el embarazo (Fig. 138/3). Mientras que las malformaciones arteriovenosas son responsables de sólo el 4 al 5% de las hemorragias intracraniales en pacientes no embarazadas, son responsables del 50% de las hemorragias intracerebrales durante el embarazo. El riesgo de ruptura es máximo durante el primer embarazo, y la hipertensión debida a la preeclampsia puede ser un factor de riesgo adicional. Si se ha producido un sangrado antes del embarazo, el riesgo de resangrado durante el embarazo es del 30%. El diagnóstico se realiza por TAC o angiografía. El tratamiento inmediato consiste en la administración de drogas antiepilépticas y medidas destinadas a reducir la presión intracraneana. El tratamiento definitivo es la excisión quirúrgica. El momento de la cirugía en la mujer embarazada es controvertido, y una reciente revisión sugiere que la cirugía de urgencia puede beneficiar a las pacientes comatosas con grandes hematomas. Las pequeñas hemorragias pueden ser tratadas en forma conservadora y diferir la excisión quirúrgica hasta después del parto.

Trombosis venosa cerebral

La trombosis venosa cerebral, habitualmente asociada con la trombosis de los senos duros, se ha relacionado habitualmente con el embarazo. En una serie de 624 pacientes con trombosis de los senos venosos cerebrales, el 12% correspondieron a pacientes embarazadas (Ferro y col.). La trombosis de los senos venosos cerebrales parece más común en Asia que en Norteamérica y en Europa. No es claro si ello es debido a diferencias étnicas o al cuidado médico subóptimo durante el embarazo y el parto.

Los factores de riesgo asociados con la trombosis de los senos venosos durante el embarazo son la edad materna, la presencia de hiperemesis, parto por cesárea, infección intercurrente e hipertensión materna. En un informe reciente, Jeng y col. observaron que el 64% de las pacientes con trombosis venosa cerebral durante el embarazo presentaban un estado hipercoagulable. Se reconoce que durante el embarazo se produce un aumento del 120 al 300% de los

niveles de factores de coagulación circulantes. Los niveles de factores II, VII y X están aumentados; los niveles de proteína S están disminuidos, y existe una inhibición del sistema fibrinolítico. Este estado hipercoagulable, asociado con condiciones que produzcan deshidratación durante el parto y el puerperio, puede ser responsable de las complicaciones tromboticas del embarazo.

Sólo una pequeña proporción de pacientes desarrollan trombosis de los senos venosos cerebrales durante el embarazo; y el 66 al 80% de los casos se produce durante el puerperio. La cefalea es el síntoma más común, afectando al 95% de las pacientes. Otras manifestaciones incluyen convulsiones focales, paresias, edema de papila, alteración de la conciencia e hipertensión intracraneana aislada. El diagnóstico se realiza por tomografía de cráneo con contraste, donde se puede observar el clásico signo de la trombosis del seno sagital superior o signo delta vacío, además de la presencia de áreas de isquemia o hemorragia en relación a los vasos afectados. La resonancia magnética por imágenes con venografía y la angiografía cerebral pueden brindar un diagnóstico de certeza (Fig. 138/4).

El tratamiento de la trombosis de los senos venosos cerebrales se realiza con heparina no fraccionada o de bajo peso molecular, que es efectiva aun en pacientes con hemorragia intracranial. En pacientes que se encuentran en coma o cuya condición se deteriora a pesar del tratamiento con heparina, se puede utilizar tratamiento fibrinolítico local mediante microcatéteres posicionados en el seno dural trombosado.

La mortalidad hospitalaria en pacientes embarazadas con trombosis de los senos venosos cerebrales alcanza al 25-30%. Un estudio de mujeres embarazadas y pacientes sin embarazo seguidos por una media de 16 meses demostró que el 57% están libres de síntomas, el 22% presentan déficits menores, el 5% presentan déficits moderados o severos y el 8% fallece. El 14% de los pacientes desarrollan convulsiones recurrentes como secuela tardía. La recurrencia en embarazos sucesivos es muy baja.

Tumores cerebrales

Los tumores cerebrales son la quinta causa de muerte de origen neoplásico en las mujeres en edad fértil. En un análisis retrospectivo llevado a cabo en hospitales de California en el periodo entre 1978 y 1998, se reconoció una incidencia de tumores cerebrales malignos en mujeres embarazadas de 3,2 por 100.000 nacimientos en esta

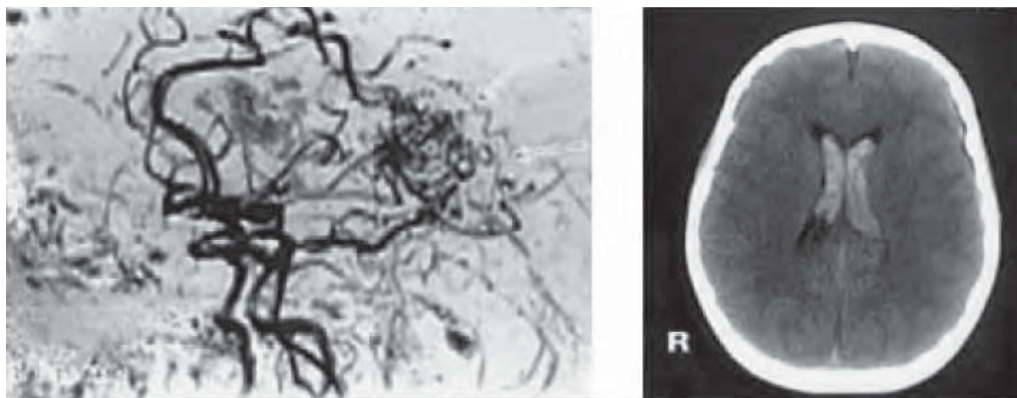


Fig. 138/3.- Angiografía y TAC de cráneo en paciente con hemorragia ventricular por ruptura de una malformación arteriovenosa cerebral durante el trabajo de parto.

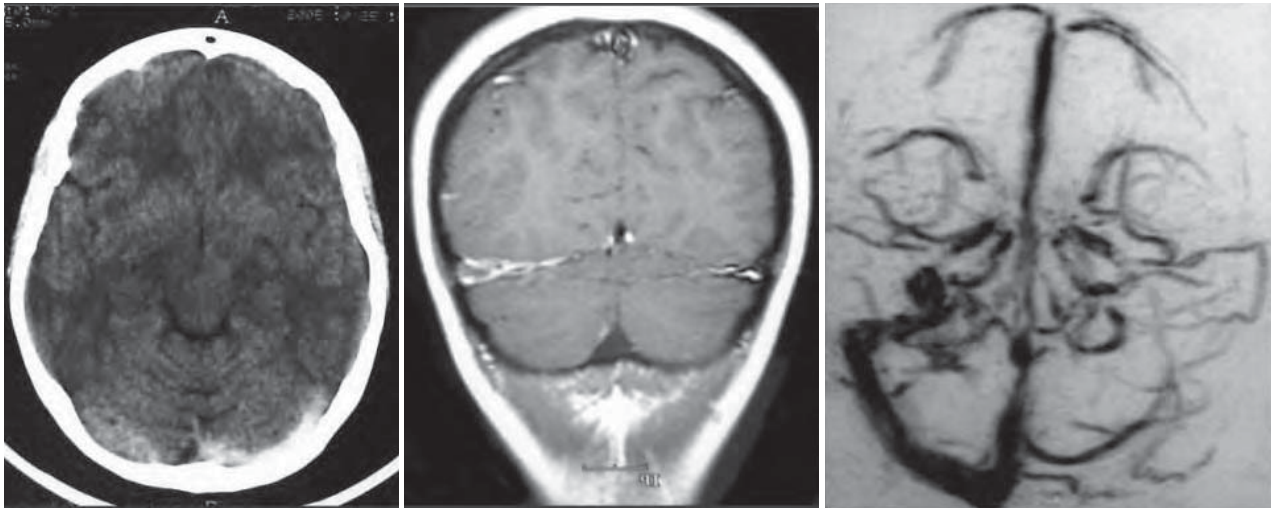


Fig. 138/4.- Trombosis venosa del seno transverso izquierdo. A la izquierda, TAC de cráneo en la que se observa el refuerzo posterior provocado por la trombosis venosa. En el centro, RMI donde se observa la tinción con gadolinio de la vena trombosada. A la izquierda, imagen de sustracción de la angioresonancia donde se observa la ausencia del retorno venoso en el seno transverso izquierdo.

población. El estudio excluyó los tumores intracraneales benignos más frecuentes tales como el meningioma, el neurinoma del acústico y los adenomas pituitarios. Los diferentes tipos de tumores cerebrales reconocidos en las mujeres embarazadas tienen la misma frecuencia relativa observada en mujeres de la misma edad no embarazadas (Tabla 138/2). Los gliomas representan la mayoría de los tumores sintomáticos, seguidos por los meningiomas y los neurinomas del acústico.

Las alteraciones hormonales y fisiológicas que se producen en el embarazo tienen profundos efectos sobre el crecimiento y la conducta tumoral, exacerbando los síntomas neurológicos y precipitando emergencias obstétricas. El edema peritumoral puede agravarse como resultado del aumento generalizado en el fluido intra y extracelular en el segundo y tercer trimestre. Por otra parte, el 70 al 80% de los meningiomas expresan receptores de alta afinidad para la progesterona. Los cambios hormonales del embarazo pueden promover el crecimiento tumoral actuando sobre estos receptores.

Todos los tumores cerebrales primarios o metastásicos presentan una sintomatología común que incluye cefaleas, náuseas y vómitos, y otros síntomas no específicos de déficits neurológicos focales tales como hemiparesia y defectos del campo visual. Los síntomas comunes de aumento de la presión intracraneana, incluyendo náuseas y vómitos, pueden confundirse con patologías comunes del embarazo, tal como la hiperemesis gravídica.

Los síntomas no focales tales como cefaleas, náuseas y vómitos, y cambios visuales inespecíficos son prima-

riamente debidos al efecto de masa local en el cerebro y pueden ser indicativos de un aumento de la presión intracraneana. La cefalea es el síntoma inicial en el 36 al 90% de los pacientes con tumores cerebrales. Las convulsiones son un signo común en pacientes con tumores cerebrales. Las convulsiones de reciente comienzo pueden ser el síntoma inicial en el 20% de los pacientes con un tumor cerebral primario. Estas convulsiones en general tienen un inicio focal, reflejando la localización de la masa responsable. Las convulsiones que aparecen en la segunda mitad del embarazo habitualmente se asocian con la eclampsia, en cuyo caso son habitualmente generalizadas y se acompañan de hipertensión y proteinuria. La localización del tumor puede definir signos y síntomas particulares tales como trastornos cognitivos, hemiparesia contralateral, afasia, ceguera cortical, etcétera.

El diagnóstico de cualquier neoplasia intracraneal requiere de un método de diagnóstico por imágenes, del cual el preferido es la resonancia magnética por imágenes. Es el método más sensible, y en adición, es particularmente útil en la mujer embarazada porque no utiliza radiaciones ionizantes. El gadolinio, material de contraste utilizado durante la RMI, es seguro en el embarazo.

Los prolactinomas son los tumores pituitarios más comunes en la paciente embarazada, y pueden aumentar considerablemente de tamaño durante el embarazo, o presentar hemorragia en su interior. Los macroadenomas pueden causar compresión sintomática del quiasma óptico y de los nervios ópticos. La bromocriptina, un agonista de la dopamina, puede disminuir el tamaño del tumor hasta en un 50% y puede administrarse durante el embarazo. La resección transesfenoidal del tumor puede llevarse a cabo durante el embarazo, cuando se considera que la permanencia del mismo puede comprometer la visión de la paciente.

La mayoría de los tumores intracraneales son tratados por excisión quirúrgica. En los tumores benignos tales como el meningioma y el neurinoma del acústico, así como en los tumores malignos de bajo crecimiento, la cirugía puede diferirse hasta después del parto. Los síntomas debido a aumento de la presión intracraneal pueden reducirse con el empleo de corticoides. Se deben admi-

Tabla 138/2.- Distribución de las neoplasias intracraneales primarias en mujeres embarazadas y no embarazadas (se excluyen tumores pituitarios).

Tumores	Mujer embarazada	Mujer no embarazada
Glioma	38%	36%
Meningioma	28%	29%
Neurinoma del acústico	14%	15%
Astrocitoma pilocítico	7%	5%
Meduloblastoma	3%	3%

nistrar anticonvulsivantes para prevenir las convulsiones. Si la paciente continúa deteriorándose pese al tratamiento adecuado, se debe realizar una resección quirúrgica del tumor. Los gliomas de alto grado, por su parte, deben ser operados aun durante el embarazo.

La presión intracraniana puede aumentar durante el segundo estadio del trabajo de parto, pudiendo contribuir al desarrollo de una hernia cerebral en pacientes con tumores cerebrales con aumento de la presión intracraneana. Algunos expertos consideran contraindicado el parto vaginal en pacientes con esta patología.

Síndrome de Sheehan

La glándula hipófisis normal aumenta de volumen durante el embarazo, como resultado de una hiperplasia inducida por los estrógenos. Por esta razón, la glándula es susceptible al daño isquémico y a la necrosis en pacientes que sufren una severa hemorragia posparto. El hipopituitarismo subsecuente a la necrosis por hemorragia postparto constituye el Síndrome de Sheehan.

Los factores de riesgo para hemorragia posparto son numerosos y pueden ser divididos en factores de riesgo anteparto tales como la sobredistensión uterina, la presencia de desordenes de la coagulación, placenta previa y *abruption placentae*, y factores de riesgo intraparto tales como un trabajo de parto cataclísmico, parto por cesárea, eclampsia o trauma del tracto genital. Más del 80% de los casos de hemorragia posparto se asocian con atonía uterina, aunque las causas de ésta habitualmente son oscuras. Al menos dos tercios de los casos de hemorragia posparto se producen sin que se reconozca ningún factor predisponente.

A partir de los estudios patológicos de Sheehan, se reconoció que en estado agudo, la glándula afectada luego de un shock hemorrágico presenta gran cantidad de tejido necrótico. En los casos más severos, menos del 3% de la glándula contiene tejido pituitario viable. En mujeres que murieron meses o años después del evento, Sheehan halló que el lóbulo anterior de la hipófisis estaba completamente reemplazado por tejido fibroso. En base al estudio de pacientes que mueren poco después del parto, se asume que el aporte sanguíneo fijo, combinado con la hiperplasia glandular existente en el embarazo, convierte a la hipófisis en un órgano altamente susceptible a la necrosis si se produce un estado de shock hipovolémico asociado con el parto.

La descripción original de Sheehan del hipopituitarismo posparto luego de la hemorragia incluye incapacidad de amamantar, rápida involución mamaria, y ausencia de menstruaciones futuras. A pesar del desarrollo de ensayos endocrinológicos sofisticados a partir de esta descripción, la misma continúa teniendo todo su valor. Molitch y col., en 1998, propusieron reconocer dos formas de hipopituitarismo postparto, la forma aguda y la forma

crónica (Tabla 138/3). Como se puede observar, la presentación aguda está dominada por los síntomas y signos de la insuficiencia adrenal, que pueden poner en riesgo la vida. La forma crónica incluye los síntomas típicos de deficiencias de múltiples hormonas, incluyendo cortisol, hormona tiroidea y esteroides sexuales. La forma aguda debe diferenciarse de otras crisis hipofisarias, tales como la apoplejía hipofisaria y el hipopituitarismo de los adenomas de la glándula.

Teniendo en cuenta los hallazgos clínicos inespecíficos, y la naturaleza variable de las deficiencias hormonales presentes, es importante realizar una evaluación adecuada de todas las mujeres en las que se sospecha un síndrome de Sheehan. Un esquema sugerido para la evaluación endocrinológica se presenta en la Tabla 138/4. Se recomienda además realizar una resonancia magnética por imágenes de la región hipofisaria para descartar la presencia de un adenoma hipofisario.

Las deficiencias hormonales del Síndrome de Sheehan generalmente son permanentes, aunque hay algunos casos en la literatura de recuperación parcial de la función glandular. Las deficiencias hormonales deben ser tratadas como en otras causas de hipopituitarismo. La insuficiencia adrenal es mejor tratarla con hidrocortisona oral o un glucocorticoide de acción corta equivalente en una o tres dosis diarias. La deficiencia tiroidea se trata con l-tiroxina. La deficiencia gonadal se trata con combinaciones de estrógenos y progesterona.

Miastenia gravis

La miastenia gravis es un desorden autoinmune crónico caracterizado por grados variables de debilidad de los músculos esqueléticos. Es producido por el desarrollo de anticuerpos dirigidos contra el componente nicotínico del receptor de acetilcolina en la porción postsináptica de la unión neuromuscular. Aunque es una enfermedad rara, la miastenia gravis es el desorden primario más común de la transmisión neuromuscular.

Los hallazgos característicos de la miastenia gravis incluyen debilidad fluctuante y fatigabilidad fácil de los músculos esqueléticos sin anomalías en los reflejos, sensoriales ni de coordinación. La mayoría de los casos comienzan con compromiso de la musculatura ocular exclusivamente, produciendo ptosis o diplopia. La debilidad permanece localizada en los músculos extraoculares y en los párpados en el 15% de los pacientes. La enfermedad puede progresar hasta involucrar los músculos bulbares utilizados para la deglución, articulación y masticación. En el 85% de los casos, existe una progresión general que involucra los músculos de los miembros, en general en distribución proximal. Esta progresión se produce en forma característica dentro de los tres años del comienzo de la enfermedad. El cuadro clínico se caracteriza por pe-

Tabla 138/3.- Presentación clínica del Síndrome de Sheehan

Forma aguda	Forma crónica
Hipotensión	Pigmentación de la piel
Taquicardia	Fatiga
Fracaso en la lactancia	Amenorrea persistente
Hipoglucemia	Disminución del vello
Fatiga extrema	Piel seca
Nauseas, vómitos	Pérdida de la libido
	Intolerancia al frío

Tabla 138/4.- Evaluación endocrinológica sugerida en pacientes con sospecha de Síndrome de Sheehan.

Hormona	Test
ACTH	Test de tolerancia a la insulina o estimulación con baja dosis de ACTH, con determinación de cortisol
TSH	T4 libre, TSH
LH/FSH	Presencia o ausencia de menstruaciones
Prolactina	Presencia o ausencia de lactancia posparto
GH	Test GHRT/arginina o Test de tolerancia a insulina
AVP	Test de privación de agua

riodos de remisión y exacerbación.

El comienzo de la miastenia gravis puede ser desencadenado durante el embarazo o el posparto. En pacientes con miastenia gravis preexistente, las exacerbaciones son frecuentes e impredecibles, pudiendo aparecer durante el embarazo, el parto o en el periodo posparto. En una revisión de 322 embarazos en 225 pacientes miasténicas, se demostró que se producen exacerbaciones en el 41% de las gestaciones, con remisión en el 29% y sin cambios en el curso de la enfermedad en las restantes 32% (Plauche W.). En el 30% de las pacientes se reconocen exacerbaciones en el periodo posparto. Las exacerbaciones de la miastenia gravis se pueden producir en cualquier trimestre del embarazo. El riesgo de mortalidad materna es inversamente proporcional a la duración de la enfermedad, estando el mayor riesgo en el primer año. Por ello, se recomienda que las pacientes miasténicas retarden el embarazo hasta pasados uno o dos años del diagnóstico. Se ha demostrado que la evolución de la enfermedad en un embarazo no predice el curso de la misma en futuros embarazos.

El régimen terapéutico de la mujer miasténica que está embarazada o planea un embarazo debe ser individualizado en base a la severidad y distribución del compromiso muscular. La enfermedad que involucra los músculos respiratorios y bulbares debe ser tratada más agresivamente, debido al potencial de exacerbaciones críticas que pongan en riesgo a la madre o al feto.

El manejo de la miastenia gravis no se debe modificar durante el embarazo. Los compuestos anticolinesterásicos son la base del tratamiento de las pacientes embarazadas con miastenia gravis. Las pacientes afectadas con formas moderadas de la enfermedad pueden ser manejadas adecuadamente con estas drogas exclusivamente. Como el volumen plasmático está expandido y el vaciado gástrico se retarda, las pacientes pueden requerir una mayor dosis de la medicación, lo que se sugiere realizar acortando el intervalo entre las dosis.

Cuando los síntomas no son adecuadamente controlados por los anticolinesterásicos, se debe recurrir al empleo de corticoides, azatioprina o ciclosporina A. El efecto de estos medicamentos ha sido bien estudiado en el embarazo de recipientes de trasplante y en pacientes con otras enfermedades autoinmunes. No se han reconocido anomalías fetales, pero las pacientes que reciben ciclosporina experimentan una mayor incidencia de aborto espontáneo y parto pretérmino. La azatioprina cruza la placenta, y a dosis elevada, puede producir efectos fetales adversos incluyendo teratogenicidad, efectos cromosómicos, bajo peso al nacer, y depresión inmunológica y hematológica. Estos efectos no se han demostrado cuando se utilizan dosis terapéuticas.

La terapéutica con corticoides es efectiva en la mayoría de las pacientes miasténicas y debe ser considerada una opción en las mujeres embarazadas en las cuales la severidad de los síntomas hace necesario el empleo de inmunosupresores. La prednisona no presenta riesgos significativos para el feto, con una incidencia de menos del 1% de paladar hendido. La ruptura prematura de las membranas se ha asociado con el empleo de dosis elevadas de corticoides.

Se han utilizado la plasmaferesis y las dosis elevadas de gammaglobulina (IGIV) para el tratamiento de las crisis miasténicas en el embarazo con resultados variables. En un estudio, se reconoció un agravamiento transitorio

de los síntomas en pacientes embarazadas sometidas a plasmaferesis. Otro estudio, en cambio, informó reversión completa de los síntomas dentro de las 48 horas en pacientes en asistencia respiratoria mecánica. La plasmaferesis está reservada para aquellas pacientes dependientes de respirador que no responden a otros tratamientos.

La seguridad de la IGIV durante el embarazo no ha sido investigada en pacientes con miastenia gravis, pero la literatura obstétrica contiene muchos informes sobre el uso de esta terapéutica en condiciones tales como la púrpura trombocitopénica autoinmune, el síndrome antifosfolípido y la trombocitopenia neonatal autoinmune. Las infusiones de IGIV son bien toleradas y la ocurrencia de efectos colaterales mayores es infrecuente.

No hay ningún rol para la timectomía durante el embarazo debido a sus efectos retardados y el posible riesgo quirúrgico. Si la timectomía está indicada, debe ser planeada para antes del embarazo o luego del periodo posparto.

La incidencia de parto pretérmino o de nacidos de bajo peso en pacientes con miastenia gravis durante el embarazo es variable. En una serie se demostró que el 36,5% de los embarazos resultan en parto prematuro definido por nacimiento antes de las 37 semanas. En otros estudios, no se encontraron estos resultados desfavorables. El efecto de la miastenia gravis en el parto y en la evolución del recién nacido fue evaluado en un estudio de Hoff y col. En este estudio, las mujeres miasténicas tuvieron un aumento de la tasa de complicaciones del parto y una mayor tasa de intervenciones durante el mismo. La ruptura prematura de las membranas fue la única complicación que se demostró más frecuente. El peso gestacional medio, la mortalidad neonatal, y la prematurez no difirió significativamente entre las mujeres miasténicas y el grupo de referencia. Se observaron defectos severos en los recién nacidos en el 3,9% de madres miasténicas en comparación con el 1,9% en madres no miasténicas.

La transferencia pasiva trasplacentaria de IgG antireceptor de acetilcolina puede ser responsable de los síntomas de miastenia transitoria neonatal. Aproximadamente el 10 al 20% de los niños nacidos de madres miasténicas experimentan una miastenia neonatal transitoria. La enfermedad se hace manifiesta aproximadamente 12 horas después del nacimiento y se resuelve en tres meses. La transferencia placentaria de anticuerpos también puede producir artrogrifosis múltiple congénita en algunos niños nacidos de madres miasténicas.

BIBLIOGRAFÍA

- Barret C., Richens A.: Epilepsy and pregnancy: report of an Epilepsy Research Foundation Workshop. *Epilepsy Res* 52:147-2003
- Bateman B., Schumacher H., Bushnell C.: Intracerebral hemorrhage in pregnancy. Frequency, risk factors, and outcome. *Neurology* 67:424-2006
- Brown D., Dueker N., Jamieson D.: Preeclampsia and the risk of ischemic stroke among young women. *Stroke* 37:1055-2006
- Ciafaloni E., Massey J.: Myasthenia gravis and pregnancy. *Neurol Clin* 22:771-2004
- Ferro J., Canhao P., Stam J.: Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the international study on cerebral vein and dural sinus thrombosis. *Stroke* 35:664-2004
- Hansen W., Yankowitz J.: Pharmacologic therapy for medical disorders during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 45:136-2002
- Hoesli I., Louwen F., Holzgreve W.: Medical and obstetric problems complicating pregnancy. *Curr Opin Anaesthesiol* 14:299-2001
- Hoff J., Daltveit A., Gilhus N.: Myasthenia gravis: consequences for

pregnancy, delivery and the newborn. *Neurology* 61:1362-2003

Jaigobin C., Silver F.: Stroke and pregnancy. *Stroke* 31:2948-2000

James A., Bushnell C., Jamison M.: Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium. *Obstet Gynecol* 106:509-2005

Karnad D., Lapsia V., Krishanan A.: Prognostic factors in obstetric patients admitted to an Indian intensive care unit. *Crit Care Med* 34:1294-2004

Karnad D., Guntupalli K.: Neurologic disorders in pregnancy. *Crit Care Med* 33: Suppl 10: S362-2005

Kittner S., Stern B., Feeser B.: Pregnancy and the risk of stroke. *N Engl J Med* 335:768-1996

Lanska D., Kryscio R.: Risk factors for peripartum and postpartum stroke and intracranial venous thrombosis. *Stroke* 31:1274-2000

Martin J., Thigpen B., Moore R.: Stroke and severe preeclampsia and eclampsia: a paradigm shift focusing on systolic blood pressure. *Obstet Gynecol* 105:246-2005

Martin S., Foley M.: Approach to the pregnant patient with headache. *Clin Obstet Gynecol* 48:2-2005

Murugappan A., Coplin W., Al-Sadat A.: Thrombolytic therapy of acute ischemic stroke during pregnancy. *Neurology* 66:768-2006

Plauche W.: Myasthenia gravis in mothers and their newborns. *Clin Obstet Gynecol* 34:82-1991

Pennel P.: Pregnancy in the woman with epilepsy: maternal and fetal outcomes. *Semin Neurol* 22:299-2002

Richmond J., Krishnamoorthy P., Andermann E.: Epilepsy and pregnancy: an obstetric perspective. *Amer J Obst Gynecol* 190:371-2004

Robertson L., Wu O., Greer I.: Thrombophilia and adverse pregnancy outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol* 16:453-2004

Salonen Ros H., Lichtenstein P., Bellocco R.: Pulmonary embolism and stroke in relation to pregnancy: how can high-risk women be identified? *Am J Obstet Gynecol* 186:198-2002

Samuels M.: Sheehan's Syndrome. *The Endocrinologist* 14:25-2004

Sawle G., Ramsay M.: The neurology of pregnancy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64:711-1998

Shehata H., Okosun H.: Neurological disorders in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 16:117-2004

Stafford I., Dildy G.: Myasthenia gravis and pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 48:48-2005

Stevenson C., Thompson R.: The clinical management of intracranial neoplasms in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 48:24-2005

The EURAP Study Group: Seizure control and treatment in pregnancy. *Neurology* 66:354-2006

Tomson T., Battino D.: Teratogenicity of antiepileptic drugs: state of the art. *Curr Opin Neurol* 18:135-2005

Vazquez D., Estenssoro E., Canales H.: Clinical characteristics and outcomes of obstetric patients requiring ICU admission. *Chest* 131:718-2007.

no se esperaba que ello ocurriera. El mismo puede ser revertido por un tratamiento inmediato y adecuado, pero en su ausencia conduce a la muerte. Excepcionalmente se puede producir la reversión espontánea del paro cardiaco.

La resucitación cardiopulmonar de la mujer embarazada es una tentativa de restaurar la vida materna y salvaguardar al producto de la concepción. Es una situación en la cual el tratamiento está dirigido en forma simultánea a dos pacientes. La necesidad de reanimación cardiorrespiratoria en pacientes obstétricas, aun siendo rara, es una situación única, que involucra consideraciones éticas y emocionales, y que requiere una atención especial en urgencia e intensidad.

Los avances de la medicina han permitido que un número cada vez mayor de mujeres portadoras de diferentes enfermedades, alcancen la edad fértil y se embaracen. Ello, asociado a la gran variedad de procedimientos médicos, quirúrgicos y anestésicos, las predisponen a situaciones de alto riesgo de paro cardiaco. En Inglaterra y EE.UU., en la década del '50, aproximadamente el 37% de las muertes maternas se asociaban con la infección, y cerca del 10%, con cardiopatías y eventos anestésicos. En la década del '70, menos del 10% de los óbitos maternos eran debidos a infección, y el 37% se producían por fenómenos tromboembólicos, cardiopatías, enfermedades pulmonares y procedimientos anestésicos. La incidencia calculada de paro cardiaco en la embarazada es de 1 en 30.000 embarazos.

FISIOLOGÍA APLICADA

El embarazo produce cambios significativos en la fisiología cardiovascular (Tabla 139/1). El volumen sanguíneo y el volumen minuto cardiaco de la mujer aumentan en un 150% en relación con los valores basales. Se produce una redistribución del volumen sanguíneo en relación con los cambios en la resistencia vascular periférica y con el crecimiento de la masa uteroplacentaria.

En la mujer no embarazada, el útero recibe menos del 2% del volumen minuto cardiaco. Durante el embarazo, la proporción del volumen minuto que llega al útero aumenta hasta un 20 a 30%.

La presión arterial de la gestante habitualmente disminuye durante el segundo trimestre, momento en el cual la masa uteroplacentaria crece más rápidamente. La progesterona, el factor natriurético y las prostaglandinas vasodilatadoras aumentan durante el embarazo y producen vasodilatación con reducción de la resistencia vascular periférica.

Al final de la primera mitad del embarazo y durante toda la segunda mitad, el lecho uteroplacentario funciona como un sistema de baja resistencia con máxima dilatación, de modo que el flujo sanguíneo uterino queda de-

Tabla 139/1. Efectos anatómicos y fisiológicos del embarazo que pueden afectar la reanimación cardiopulmonar

Aumento del volumen sanguíneo
Aumento del volumen minuto cardiaco
Disminución de la resistencia periférica
Aumento del útero y posición supina
Disminución de la <i>compliance</i> para la asistencia respiratoria
Disminución de la <i>compliance</i> para el masaje cardiaco
Compresión aorto-cava
Aumento del consumo de oxígeno
Aumento del índice metabólico

CAPÍTULO 139

Reanimación cardiopulmonar durante el embarazo

DR. CARLOS LOVESIO

INTRODUCCIÓN

El paro cardiaco debe ser definido como el cese brusco de la función de bomba del corazón en un individuo en el cual

terminado exclusivamente por la presión de perfusión. La hipoxia y la hipotensión pueden sensibilizar este lecho al efecto presor de las catecolaminas, produciendo vasoconstricción uteroplacentaria y disminución del flujo.

Durante la segunda mitad del embarazo, el útero aumentado de tamaño puede ejercer una presión significativa sobre las venas y arterias ilíacas, la vena cava inferior y la aorta abdominal. Se puede producir hipotensión en la posición supina debido a la compresión ejercida por el órgano, secuestrando distalmente hasta un 30% de la volemia. Se ha constatado hasta un 25% de aumento del volumen minuto cardíaco cuando la mujer a término pasa de la posición supina a la posición lateral.

La compresión de la aorta abdominal por el útero grávido puede reducir el flujo sanguíneo uteroplacentario y esto ocurre frecuentemente en situaciones de hipovolemia.

El embarazo también produce cambios en la fisiología respiratoria. El aumento de la ventilación, probablemente debido a la estimulación central por la progesterona, se hace evidente en el primer trimestre, y al final del embarazo puede ser mayor del 50% del valor de la mujer no embarazada. La PaCO_2 disminuye a 30-35 mm Hg, pero la compensación renal de la alcalosis respiratoria producida por la hiperventilación mantiene un pH arterial normal. La hipocapnia materna puede facilitar la remoción del dióxido de carbono y del hidrógeno producidos por el feto y puede constituir un componente esencial del balance ácido base placentario-fetal.

A partir del tercer mes de gestación, el índice metabólico basal de la madre y el consumo de oxígeno comienzan a aumentar hasta el momento del parto, reflejando la actividad metabólica del feto y de la placenta y la hiperventilación de la madre. Los requerimientos de oxígeno aumentan a los efectos de satisfacer las demandas metabólicas de la respiración, útero, placenta y crecimiento fetal. La mujer embarazada es menos tolerante a la hipoxia que la mujer no embarazada. La hipoxia produce una reducción sustancial de la perfusión útero placentaria.

El útero grávido y las mamas hipertrofiadas pueden aumentar el trabajo ventilatorio, especialmente en la posición supina. El tórax puede hacerse menos compresible a la presión externa por el desplazamiento del contenido abdominal por el útero grávido. El aumento progresivo del consumo de oxígeno durante los últimos meses del embarazo se ha atribuido al aumento del trabajo diafragmático.

Aunque no se han realizado estudios sistemáticos sobre la respuesta hemodinámica durante la reanimación cardiopulmonar en animales ni humanos durante el embarazo, la fisiología del embarazo humano probablemente dificulte el éxito de la reanimación cardiopulmonar. El útero grávido en una mujer en posición supina con paro cardíaco actúa en forma similar a una banda de compresión abdominal, produciendo un aumento de la presión intratorácica, una reducción de la capacidad residual funcional, una disminución del retorno venoso y la obstrucción del flujo anterógrado de sangre en la aorta abdominal.

Una de las alteraciones del aparato digestivo de mayor importancia en la mujer gestante es la disminución de la velocidad de vaciamiento gástrico. Para ello contribuyen varios factores, incluyendo los altos niveles de progesterona, el cambio de posición del estómago y otras. Durante la reanimación, las gestantes siempre deben ser

consideradas como personas con el "estómago lleno". La regurgitación con broncoaspiración del contenido gástrico durante la anestesia general y la reanimación es una de las causas de morbilidad materna.

Existen alteraciones anatómicas que dificultan la intubación en las embarazadas a término. El aumento del tejido graso, el aumento del tamaño de las mamas, el edema de la mucosa traqueal, y su mayor vascularización son las principales causas de intubación traqueal dificultosa en esta circunstancia.

ETIOPATOGENIA DEL PARO CARDIORRESPIRATORIO EN EL EMBARAZO

Los eventos precipitantes de paro cardíaco durante el embarazo difieren de los que actúan en las víctimas no embarazadas. Las causas de paro cardiorrespiratorio en la mujer embarazada son múltiples, tal como se indica en la Tabla 139/2. Dentro de las causas no obstétricas, el tromboembolismo pulmonar es el principal responsable de muerte materna durante el embarazo.

FISIOPATOLOGÍA

Durante el paro cardiorrespiratorio, el aporte de oxígeno a los tejidos maternos y al útero se reduce drásticamente o se elimina por completo. Hay pocas adaptaciones maternas o fetales ante esta reducción severa en el aporte de oxígeno que permitan mantener la viabilidad de los tejidos. La muerte celular comienza en pocos minutos.

En la Fig. 139/1 se indica un esquema fisiopatológico del paro cardíaco durante el embarazo, haciendo hincapié en el rol del útero grávido y en las causas de compromiso fetal.

La circulación útero placentaria ofrece una mínima resistencia vascular cuando la oxigenación y el estado ácido base están mantenidos. El gradiente de presión que se puede lograr durante la reanimación es suficiente para mantener la vida del feto. La hipoxia o la acidosis en la madre aumentan la resistencia de los vasos placentarios. El aumento de la resistencia placentaria, asociado a la disminución del aporte de oxígeno al feto, induce acidosis metabólica y respiratoria fetal.

Tabla 139/2. Causas de paro cardiorrespiratorio durante el embarazo

Enfermedad cardíaca preexistente
Enfermedad congénita
Valvulopatías adquiridas
Arritmias: idiopáticas, farmacológicas
Infarto de miocardio
Enfermedad de Marfan: disección aórtica
Miocardopatías del embarazo
Hipertensión inducida por el embarazo: eclampsia y sus complicaciones
Angioedema o anafilaxia
Accidente cerebrovascular
Traumatismos
Asma
Tromboembolismo pulmonar
Embolismo gaseoso
Embolia de líquido amniótico
Neumonía aspirativa
Sepsis
Iatrogenia: hipermagnesemia, terapia tocolítica, anestesia
Hemorragia: <i>abruptio placentae</i>

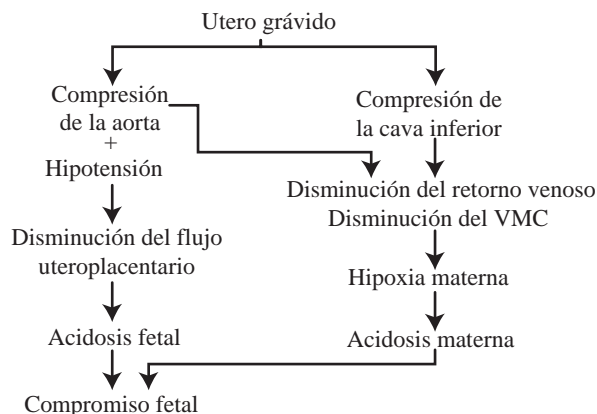


Fig. 139/1. Fisiopatología del daño fetal durante el paro cardíaco materno.

TRATAMIENTO

La reanimación cardiopulmonar en la mujer embarazada debe seguir, en principio, las recomendaciones generales establecidas para el tratamiento de esta situación, de acuerdo a las normas propuestas en los *Estándares para la resucitación cardiopulmonar*. Las recomendaciones especiales para el embarazo se indican a continuación.

La resucitación cardiopulmonar de la gestante requiere la monitorización tanto de la madre como del feto. La medida más fácil y rápida para constatar el estado del feto es la cuidadosa auscultación de los latidos cardíacos fetales, cosa que no siempre es fácil en el momento del tratamiento de un paro cardíaco. Lo ideal es contar con un diagnóstico por ultrasonido. Es de fundamental importancia conocer la edad gestacional, que puede determinar modificaciones significativas en las pautas terapéuticas (ver más adelante).

Los estudios de reanimación cardiopulmonar en las embarazadas demuestran que las alteraciones fisiológicas y anatómicas interfieren claramente con el éxito de las maniobras. El útero, en la posición supina, produce un aumento de la presión intratorácica, limita el retorno venoso y dificulta el flujo de sangre en la aorta abdominal. La remoción de la compresión aortocava, mediante el posicionamiento adecuado del útero o por la cesárea, es un factor importante en la sobrevida materna y fetal.

Rees y Willis realizaron un estudio sobre la mejor posición de la paciente embarazada para mejorar el rendimiento del masaje cardíaco. La compresión torácica externa requerida disminuía del 67% del peso del operador en la posición supina a un 36% en la posición lateral. Con un ángulo de 27° la fuerza de compresión correspondía al 55% del peso del cuerpo del reanimador. Por lo tanto, la inclinación de 30° sobre el lecho de la cama permite una descompresión de la vena cava sin comprometer la eficacia del masaje. Ello se puede lograr colocando debajo de la cadera derecha de la paciente una o dos almohadas, o desplazando manualmente el útero en forma lateral. La compresión torácica, por su parte, se debe realizar en la parte alta del esternón, teniendo en cuenta la elevación del diafragma causada por el útero grávido.

Antes del comienzo de la viabilidad fetal, alrededor de la 24ª semana de gestación, los objetivos de la reanimación cardiopulmonar están dirigidos casi exclusivamente a la recuperación de la madre. Después de esa edad gestacional la orientación de la resucitación debe incluir consideraciones respecto a la posibilidad de sobrevivencia

del feto. La recuperación satisfactoria de las funciones vitales de la madre puede ser, aun en ausencia de una adecuada recuperación neurológica, suficiente para mantener una buena vitalidad fetal.

En las víctimas de paro cardíaco es especialmente importante realizar una inmediata ventilación con máscara y administración de oxígeno suplementario a una concentración del 100%, seguido por un rápido control de la vía aérea a través de la intubación endotraqueal. En adición a la aumentada susceptibilidad de la madre y del feto al desarrollo rápido de hipoxia debido a la reducida capacidad residual funcional materna y al aumento del consumo de oxígeno, la mujer embarazada presenta un riesgo aumentado de aspiración de contenido gástrico debido al vaciado gástrico retardado y a la reducción del tono del esfínter esofágico. Este riesgo de aspiración se exagera por la distensión gástrica secundaria a la insuflación por la prolongada ventilación con máscara. Se debe aplicar presión continua sobre el cricoides durante la ventilación con presión positiva en toda embarazada inconciente.

Si la paciente ha superado la 24ª semana de embarazo, y al cabo de cinco minutos de maniobras adecuadas no se ha obtenido una reanimación satisfactoria, se deberá considerar la necesidad de una conducta intervencionista.

Si el masaje cardíaco no es eficiente y no se logra recuperación al cabo de cinco minutos de asistencia, muchos autores son partidarios de realizar una toracotomía e iniciar masaje cardíaco a tórax abierto. Los estudios en animales y humanos han mostrado que el masaje a tórax abierto puede producir mejores efectos hemodinámicos que el masaje a tórax cerrado.

Lee y Mezzardi proponen que si la edad gestacional es superior a 32 semanas, la primera prioridad es la realización de un parto por cesárea; cuando la edad gestacional es superior a 24 semanas e inferior a 32 semanas, recomiendan una toracotomía con compresión cardíaca interna; si después de uno a cuatro minutos de maniobras no se tiene éxito, el paso siguiente es la realización de un parto por cesárea. Si el masaje a tórax abierto es exitoso, la madre debe ser mantenida independientemente del estado neurológico hasta el momento más propicio para el parto. El manejo adecuado de las heridas operatorias y la cobertura antibiótica son imprescindibles en estas circunstancias de cirugía de rescate.

La decisión de realizar un parto de emergencia por cesárea es compleja. Deben ser tenidas en cuenta consideraciones tales como las circunstancias que precipitaron el paro cardíaco en la madre, la edad gestacional, la posibilidad de sobrevida del feto, el intervalo entre el paro cardíaco y el nacimiento y la disponibilidad de material y de personal entrenado para la atención del recién nacido. A pesar del intervalo ideal propuesto de cuatro o cinco minutos, existen relatos de sobrevida de recién nacidos luego de 20 minutos de paro cardíaco materno. Se debe tener en cuenta, sin embargo, que el riesgo de lesiones neurológicas graves en el niño aumenta a medida que transcurre el tiempo.

Cuanto menor es la edad gestacional, mayor es el riesgo perinatal del parto por cesárea; así, puede ser importante para la sobrevida del feto el mantenimiento de la vida de la madre, independientemente de la condición cerebral de la misma. Después de 34 semanas de gestación, las posibilidades de resucitación materna y fetal mejoran por la realización del parto por cesárea de emergencia. Ciertas causas de parorrespiratorio, como

Tabla 139/3. Reanimación cardiopulmonar durante el embarazo

Tiempo	Acción reanimadora	Acción diagnóstica	Farmacoterapéutica
0	Golpe en el pecho Ventilación boca a boca Masaje cardiaco externo Desfibrilación Obtener vía venosa	Establecer presencia de pulso ECG para establecer el ritmo Determinar edad gestacional	Fluidos endovenosos Fibrilación ventricular: lidocaína, amiodarona, desfibrilación Taquicardia supraventricular: digitálicos, β bloqueantes
1-2 minutos	Intubación endotraqueal ARM con O ₂ 100%	Gases en sangre Evaluar eficiencia del masaje cardiaco	Asistolia, bradicardia: adrenalina Fibrilación ventricular: amiodarona, lidocaína, desfibrilación
2-5 minutos	Desfibrilación Posicionar el útero a izquierda	ECG Pulsos, presión arterial Radiografía de tórax Gases en sangre	Fibrilación ventricular: lidocaína, amiodarona, desfibrilación Asistolia: adrenalina Disociación AV: calcio
8-10 minutos	ARM + masaje cardiaco Línea arterial Desfibrilación Preparar quirófano	Chequear ritmo fetal Ecografía Descartar neumotórax, taponamiento cardiaco, hipovolemia Gases en sangre	Corrección de la acidosis si la misma es extrema (pH<7,00)
15 minutos	Toracotomía con masaje cardiaco interno Si no hay recuperación en cinco minutos: cesárea	Continuar igual	Continuar igual

el envenenamiento por monóxido de carbono, el edema pulmonar por abuso de heroína o la inhalación de gases corrosivos, tienen mejor evolución cuando son tratadas con la inmediata realización del parto.

Existen una serie de recomendaciones a tener presentes con el empleo de las técnicas y drogas habitualmente utilizadas en el tratamiento del paro cardiorrespiratorio.

No existe contraindicación para la desfibrilación externa durante el embarazo. Si la paciente presenta una fibrilación ventricular, se debe realizar un contrashock eléctrico inmediato con los niveles convencionales de energía.

Las medidas farmacológicas deben ser adoptadas íntegramente, sin alteraciones. No se debe evitar el empleo de epinefrina, norepinefrina o dopamina, cuando las mismas están indicadas. La lidocaína cruza la placenta, pero puede ser utilizada sin riesgos en el embarazo. A niveles séricos terapéuticos en la madre, no hay evidencias de efectos tóxicos sobre la frecuencia cardiaca fetal ni sobre la unidad uteroplacentaria.

Los bloqueantes β adrenérgicos por vía intravenosa y la quinidina pueden precipitar contracciones uterinas. La administración intravenosa de bloqueantes cálcicos puede exacerbar la hipotensión en la madre y producir atonía uterina.

En mujeres con eclampsia que reciben sulfato de magnesio, se puede producir una sobredosis iatrogénica, en particular si la mujer está oligúrica. La administración de gluconato de calcio (una ampolla de 1 g), es el tratamiento de elección para la toxicidad por magnesio. La administración empírica de calcio puede ser salvadora en esta circunstancia.

El bicarbonato se utilizó en el pasado para corregir la acidosis metabólica durante el paro cardiorrespiratorio. En la actualidad, se ha comprobado que su empleo no es recomendable en esta situación. En el caso particular de la embarazada, el bicarbonato cruza lentamente la placenta. Con la corrección rápida de la acidosis metabólica en la madre, cesa la compensación respiratoria y aumenta la PaCO₂. A medida que la PaCO₂ materna aumenta

secundariamente al aporte de bicarbonato, la PCO₂ fetal también lo hace, con un concurrente descenso en el pH fetal.

Recientemente se han presentado casos de soporte somático prolongado de madres con muerte cerebral que resultaron en el nacimiento de un niño vivo. Field concluye que la decisión de proceder a un soporte cardiorrespiratorio prolongado en estos casos se debe basar en cada caso en particular, debiendo en ocasiones recurrirse a la justicia para deslindar responsabilidades jurídicas.

En la Tabla 139/3, se indica una secuencia diagnóstico-terapéutica recomendable en presencia de un paro cardiorrespiratorio en una mujer embarazada.

BIBLIOGRAFIA

- 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care: Part 10.8: Cardiac arrest associated with pregnancy. *Circulation*: 112:Suppl 24:IV-150-2005
- Baerga Varela Y., Zietlow S., Bannon M.: Trauma in pregnancy. *Mayo Clin Proc* 75:1243-2000
- Bajo T.: Reanimación cardiopulmonar de la paciente embarazada. En Foley M., Strong T. (Edit.): Cuidados intensivos en obstetricia. Edit. Panamerica, Buenos Aires, 1997
- Chesnut D.: Critical care in obstetric practice. En *Critical Care State of the Art*. Vol 10:Cap 7-SCCM, 1989
- Dildy G., Clark S.: Cardiac arrest during pregnancy. *Obst Gynec Clin N Am* 22:303-1995
- Field P., Gates E.: Maternal brain death during pregnancy: medical and ethical issues. *JAMA* 260:816-1988
- Katz V., Dotters D., Droegemueller W.: Perimorten cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 68:571-1986
- Lapinsky S.: Cardiorespiratory physiology and pathophysiology in pregnancy. En: Vincent J.: *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Springer, Berlín 1997
- Lee R., Rogers B., White L.: Cardiopulmonary resuscitation of pregnant women. *Amer J Med* 81:311-1986
- Lee R., Mezzadri E.: Cardiopulmonary resuscitation of pregnant women. En: Elkayan U., Gleicher N. (Edit.): *Cardiac Problems in Pregnancy*. Alan R.Liss, Inc, New York 1990

- Mallampati A., Powner D., Gardner M.: Cardiopulmonary resuscitation and somatic support of the pregnant patient. *Crit Care Clin* 20:747-2004
- Mallampalli A., Guy E.: Cardiac arrest in pregnancy and somatic support after brain death. *Crit Care Med: Suppl* 10:S325-2005
- Morris S., Stacey M.: Resuscitation in pregnancy. *B M J* 327:1277-2003
- Powner D., Bernstein I.: Extended somatic support for pregnant women after brain death. *Crit Care Med* 31:1241-2003
- Prahlow J., Barnard J.: Pregnancy related maternal deaths. *Am J Forensic Med Pathol* 25:220-2004
- Rotmensch H., Frisham W.: Antiarrhythmic drug therapy during pregnancy. *Ann Intern Med* 98:487-1983
- Shah A., Kilcline B.: Trauma in pregnancy. *Emerg Med Clin N Am* 21:615-2003
- Stallard T., Burns B.: Emergency delivery and perimorten C-section. *Emerg Med Clin N Am* 21:679-2003
- Strong J., Lowe R.: Perimorten cesarean section. *Amer J Emerg Med* 7:489-1989
- Sullivan J., Ramanathan K.: Management of medical problems in pregnancy: severe cardiac disease. *N Engl J Med* 313:304-1985
- Weber G., Postmorten cesarean section: review of the literature and case reports. *Am J Obstet Gynecol* 110:158-1971
- Whitty J.: Maternal cardiac arrest in pregnancy. *Clin Obst Gynecol* 45:377-2002

LA MUERTE CEREBRAL EN TERAPIA INTENSIVA

CAPÍTULO 140

La muerte cerebral y el donante cadavérico

DR. CARLOS LOVESIO

Los avances recientes en la técnica quirúrgica, en la preservación de órganos, en la terapéutica inmunosupresora y en los dispositivos de soporte vital han permitido que el trasplante de órganos se convierta en un método convencional de tratamiento para pacientes con enfermedades terminales. Consecuentemente, la demanda de órganos trasplantables se ha incrementado considerablemente.

En el momento actual, el mayor obstáculo para el trasplante de órganos es la limitada cantidad de órganos ofrecidos. A pesar de que existe un número significativo de donantes potenciales, el porcentaje de donantes reales es muy limitado. Según Overcast la falta de conocimiento en el personal de salud respecto al concepto de donante potencial parece ser la mayor causa de fracaso en la identificación de donantes.

En nuestro país todos los aspectos relacionados con el trasplante de órganos están regulados por la Ley 24.193, con texto actualizado por la Ley 26.066. En su artículo 26, la ley establece que "Todo médico que mediante comprobaciones idóneas tomare conocimiento de la verificación en un paciente de los signos descritos en el artículo 23 (referente a muerte cerebral) está obligado a denunciar el hecho al director o persona a cargo del establecimiento, y ambos deberán notificarlo en forma inmediata a la autoridad de contralor jurisdiccional o nacional, siendo solidariamente responsables por la omisión de dicha notificación". En el artículo 32, por su parte, se establece que "Será reprimido con multa de cinco mil a cien mil pesos e inhabilitación especial de uno a tres años el médico que no diera cumplimiento a las obligaciones previstas en el artículo 26". El tiempo adecuado debe ser definido como el inmediato anterior a la producción de la muerte cerebral o antes de retirar las medidas de soporte vital, de modo que sea posible la evaluación del donante potencial y que la donación pueda ser discutida con la familia.

CONCEPTO DE MUERTE CEREBRAL

Con frecuencia los médicos deben certificar la muerte. La muerte en el hospital requiere la confirmación por parte del médico, y generalmente es el resultado de un fallo cardiorrespiratorio. A partir de la década del '60, y con el advenimiento del soporte cardiorrespiratorio avanzado, se comenzó a hacer necesario el diagnóstico de la muerte cerebral. En los pacientes no soportados por un respirador, el fallo del sistema nervioso central invariablemente lleva al fallo del centro respiratorio medular, con el subsecuente paro respiratorio y la hipoxia progresiva seguida por paro cardíaco, y el cese de la circulación. Este cese permanente de la circulación de la sangre es sin duda el criterio último de muerte en el hombre. En pacientes

que se encuentran sometidos a asistencia respiratoria, la muerte cerebral no es seguida en forma inmediata por el paro respiratorio y cardíaco. Según R. Taylor, surge en este momento, y como una construcción social, el concepto de muerte cerebral.

Muchos pacientes que se encuentran en soporte respiratorio cuando cesa la función cerebral, siguen un curso natural que rápidamente los lleva al colapso cardiovascular y el cese de la circulación. Esto es debido a la pérdida de la actividad simpática y a la subsecuente pérdida del tono vasomotor, y al fallo neurohipofisario, que resulta en una diabetes insípida masiva y disturbios electrolíticos que en última instancia conducen a la detención del corazón. En algunos pacientes, sin embargo, transcurre un tiempo considerable entre el cese de todas las funciones cerebrales y el colapso cardiovascular. En esta situación, el médico suele ser requerido para establecer el diagnóstico de muerte cerebral, que desde el punto de vista médico y legal se ha aceptado como el criterio para la muerte del individuo.

En EE.UU., The President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine (1968) reconoció una definición de muerte que establece que un individuo que presenta ya sea: 1) un cese irreversible de las funciones respiratoria y circulatoria, o 2) el cese irreversible de todas las funciones cerebrales incluyendo las del tronco encefálico, debe ser considerado muerto.

La necesidad de establecer el diagnóstico de muerte cerebral surge cuando el intervalo entre el cese de las funciones cerebrales y el colapso cardiovascular se prolonga, o cuando se considera la donación de órganos con propósito de trasplante. Es necesario establecer el diagnóstico de muerte cerebral por varias razones. Primero, es importante que los familiares del paciente sean informados de la ocurrencia de la muerte cerebral y no se sometan a un intervalo prolongado entre dicha muerte y el cese de la función cardiovascular. El momento del pronunciamiento de la muerte cerebral debe ser asentado en la historia clínica como el momento de la muerte, independientemente del hecho de que no se haya producido el cese de la función cardíaca. Segundo, cuando se planea la donación de órganos es recomendable no retardar el diagnóstico de muerte cerebral a fin de no facilitar el deterioro progresivo del cadáver. En esta situación, el diagnóstico de muerte cerebral debe ser inequívoco, y a partir de allí se debe mantener un adecuado soporte orgánico para la óptima preservación de las funciones orgánicas residuales.

En nuestro país, la ley de Transplante de órganos y tejidos (24.193, modificada por 26.066), establece en su artículo 23: El fallecimiento de una persona se considerará tal cuando se verifiquen de modo acumulativo los siguientes signos, que deben persistir ininterrumpidamente seis horas después de su constatación conjunta:

- Ausencia irreversible de respuesta cerebral, con pérdida absoluta de conciencia;
- Ausencia de respiración espontánea;
- Ausencia de reflejos cefálicos y constatación de pupilas fijas no reactivas;
- Inactividad encefálica corroborada por medios técnicos

y/o instrumentales adecuados a las diversas situaciones clínicas, cuya nómina será periódicamente actualizada por el Ministerio de Salud y Ambiente con el asesoramiento del Instituto Nacional Central Unico Coordinador de Ablación e Implante (INCUCAD).

A los efectos del artículo anterior, la certificación del fallecimiento deberá ser suscrita por dos médicos, entre los que figurará por lo menos un neurólogo o neurocirujano. Ninguno de ellos será el médico o integrará el equipo que realice ablaciones o implantes de órganos del fallecido. Es muy importante que no exista confusión respecto al momento de la muerte. Tanto desde el punto de vista biológico como legal se acepta que la muerte se produce en el momento del diagnóstico de la muerte cerebral y no en el momento del paro cardíaco que sigue a la remoción de los órganos.

EL DIAGNÓSTICO DE MUERTE CEREBRAL

Luego del desarrollo del soporte respiratorio, se hizo progresivamente necesaria la necesidad de la determinación de la muerte cerebral. Uno de los primeros intentos para establecer criterios uniformes en este sentido fue publicado en 1968 luego de la formación e informe del Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School destinado a examinar la definición de muerte cerebral. El criterio aceptado de muerte cerebral es la existencia de una evidencia clínica satisfactoria del cese *total e irreversible* de las funciones corticales y del tronco encefálico. En tal sentido, la American Medical Association establece: "Para todos los propósitos legales, un cuerpo humano con cese irreversible de las funciones cerebrales, de acuerdo con los estándares usuales de la práctica médica, debe ser considerado muerto".

Historia clínica y examen clínico

Es esencial obtener una adecuada historia de los eventos que ocurrieron en el paciente para establecer la posibilidad de la muerte cerebral. Una historia clara de trauma o ictus súbito que sea consistente con condiciones conocidas como capaces de producir una destrucción cerebral masiva es muy útil para establecer un diagnóstico presuntivo. Si existe una historia de ingesta de drogas o hipotermia, y no existen evidencias de destrucción cerebral mayor en la tomografía de cráneo, el médico debe ser muy cuidadoso en cuanto a proponer el diagnóstico de muerte cerebral, y debe asegurar la irreversibilidad del cuadro. En este sentido, el médico puede proceder al diagnóstico de muerte cerebral en forma más segura en presencia de evidencias tomográficas de destrucción cerebral masiva.

El examen clínico del individuo con sospecha de muerte cerebral debe ser realizado por un médico experimentado que esté familiarizado con el examen neurológico completo, y también con los exámenes aceptados legalmente para el establecimiento de la muerte cerebral. Los exámenes deben ser realizados cuando la temperatura corporal sea mayor de 32,2°C. Se debe establecer la ausencia de causas reversibles de coma, tales como el alcohol, barbitúricos u otros sedantes. También deben ser descartadas la presencia de bloqueantes neuromusculares u otras causas de disfunción nerviosa periférica (síndrome de Guillain-Barré, síndrome de enclaustramiento) y trastornos metabólicos agudos.

Se debe insistir que la muerte cerebral se reconoce por el cese de las funciones así como por la irreversi-

bilidad. La muerte cerebral debe diagnosticarse cuando se comprueba el cese irreversible de todas las funciones cerebrales, incluyendo las del tronco encefálico. Para determinar la ausencia de función cerebral, el individuo debe estar en coma profundo, sin posibilidad de respuesta a ningún estímulo. La ausencia de función del tronco encefálico se reconoce cuando tanto la función de los pares craneales como el estímulo respiratorio están ausentes. Los exámenes de los nervios craneales incluyen el reflejo pupilar a la luz, el reflejo corneal, las respuestas oculocefálica y oculoestibular y el reflejo deglutorio. En adición a la evaluación de estos nervios, se debe realizar un test de apnea.

Reflejo pupilar a la luz. Para realizar este test se debe estimular con una luz potente ambas pupilas, y observar la presencia de la respuesta directa y consensual. Las drogas que pueden producir dilatación pupilar son la escopolamina, atropina, glutetimida y dopamina a dosis elevadas.

Reflejo corneano. El reflejo corneano se evalúa tocando con un algodón la córnea de cada lado mientras se observa la contracción de los músculos orbiculares. Durante el examen se debe tener la seguridad de que el individuo no tiene colocados lentes de contacto.

Reflejos oculocefálicos. Los reflejos oculocefálicos se obtienen observando la desviación de los ojos mientras se gira rápidamente la cabeza desde la posición normal hacia cada lado. Cualquier desviación de los ojos de la línea media con esta maniobra indica la presencia del reflejo oculocefálico. Este test no se puede realizar en pacientes con lesiones de la columna cervical.

Reflejos oculoestibulares. Los reflejos oculoestibulares se investigan con la irrigación con solución de agua helada en el conducto auditivo, mientras se comprueba la presencia de desviación tónica de los ojos, que deben dirigirse hacia el lugar estimulado en el paciente inconsciente.

Reflejo orofaríngeo. Estos reflejos se evalúan estimulando la orofaringe con un depresor lingual mientras se observa la aparición de contracciones de los músculos faríngeos o movimientos deglutorios.

Test de apnea. Una vez realizados los exámenes de los pares craneales, se debe realizar un test de apnea. El objetivo del test de apnea es permitir el incremento del nivel de dióxido de carbono al punto en que el centro respiratorio sea estimulado en forma máxima, si aún está funcional. Durante la realización del test se debe asegurar un adecuado aporte de oxígeno, siendo un método aceptado la preoxigenación con 100% de oxígeno al inicio del test, administrando durante toda la duración del examen oxígeno a 6 a 12 litros/min a través de un catéter traqueal. Usualmente un período de apnea de 10 minutos es suficiente para obtener una $PACO_2$ de 60 mm Hg. Si el paciente respira durante el test de apnea, ello es indicativo de que el tronco encefálico está funcionando. Si la historia clínica sugiere una enfermedad respiratoria crónica con dependencia de un estímulo hipóxico para la ventilación, se debe permitir que la PAO_2 disminuya por debajo de 50 mm Hg.

En algunos pacientes se ha notado que durante el test aparecen movimientos periféricos que indican actividad refleja pero que no son demostrativos de actividad cerebral. El signo de Lázaro ha sido descrito en pacientes sometidos al test de apnea. El mismo consiste en la flexión vigorosa de los brazos sobre el tórax en forma unilateral

o bilateral en pacientes en muerte cerebral. También se ha descrito el desencadenamiento de movimientos de los brazos por la flexión de la nuca así como una respuesta flexora en las extremidades inferiores ante la estimulación dolorosa, pero ello no invalida el diagnóstico de muerte cerebral.

Exámenes complementarios

Uno de los exámenes complementarios más utilizados para el diagnóstico de muerte cerebral es el electroencefalograma. El examen se puede realizar a la cabecera del enfermo, no tiene riesgos, pero debe ser interpretado por un médico con experiencia. Se debe practicar siguiendo las recomendaciones de la American Electroencephalographic Society, con requerimientos técnicos específicos. El EEG no mide directamente las funciones del tronco encefálico. La ausencia de actividad eléctrica cerebral indica ausencia de actividad funcional, pero no necesariamente muerte cerebral. En efecto, la inactividad cerebral condicionada por hipotermia o intoxicación no puede diferenciarse de la muerte cerebral. En nuestro país, la ley exige la realización de dos electroencefalogramas con seis horas de diferencia entre ellos, para la confirmación de la muerte cerebral.

La otra categoría de exámenes complementarios son aquellos destinados a establecer la ausencia de flujo sanguíneo cerebral. El *gold standard* para estos estudios es la angiografía cerebral de los cuatro vasos. Este procedimiento ha sido utilizado en Europa, y los criterios de falta de llenado de la circulación intracerebral están bien definidos. Debido a que este test es invasivo y requiere tiempo y un equipamiento adecuado, se han propuestos otros métodos, incluyendo la centellografía cerebral con tecnecio 99 y el ecodoppler transcraneal. Este último presenta una patente característica ante la ausencia de circulación cerebral, la cual puede avalar la muerte cerebral, siempre que el estudio sea realizado por un operador experimentado.

Errores diagnósticos

Errores potenciales acompañan al diagnóstico de muerte cerebral, en particular cuando el coma ocurre en pacientes hospitalizados o que presentan enfermedades crónicas. La mayoría de ellos no conducen a inexactitudes diagnósticas graves si el grupo médico que realiza el examen está alerta sobre su existencia. En la Tabla 140/1 se citan ciertos errores comunes que deben considerarse en este diagnóstico.

En algunos casos se han informado diferencias de resultados entre los hallazgos clínicos y los tests confirmatorios. En tales instancias, los hallazgos deben atribuirse a una destrucción masiva selectiva del tronco encefálico, lo cual condiciona un examen clínico absolutamente compatible con el diagnóstico de muerte cerebral, pero con preservación de la circulación cortical en los exámenes que evalúan flujo sanguíneo cerebral. Por otra parte, se han descrito pacientes en los cuales el flujo sanguíneo supratentorial ha cesado completamente, pero el paciente demuestra cierta actividad de tronco, tal como movimientos respiratorios. En esta situación, las estructuras supratentoriales han sido destruidas, pero persiste cierto flujo sanguíneo residual al tronco encefálico, que justifica la mínima función de las estructuras del mismo. Estos casos, si se espera el tiempo suficiente, terminan con una supresión total de la circulación cerebral y la muerte clínica.

EVALUACIÓN DEL DONANTE POTENCIAL

Las causas habituales de muerte cerebral son la hemorragia intracraneal, el trauma cerebral y el daño hipóxico isquémico. En el donante potencial de órganos, una vez producida la muerte cerebral, la circulación y la respiración se deben continuar manteniendo con soporte farmacológico y asistencia respiratoria, durante el período preoperatorio y durante la ablación orgánica.

En la unidad de terapia intensiva se debe reconocer y mantener al potencial donante de órganos, y lograr la preservación adecuada de las funciones orgánicas. La tarea de los médicos de UTI en este contexto incluyen:

1. Reconocimiento del donante potencial,
2. Determinación y certificación de la muerte cerebral,
3. Requerir el consentimiento familiar para la donación de órganos,
4. Arbitrar las formalidades legales,
5. Soportar al donante potencial y optimizar las funciones orgánicas,
6. Organizar y coordinar a los grupos de procuración de órganos y disponer las áreas quirúrgicas de apoyo,
7. Promover permanentemente la procuración de órganos.

CRITERIOS PARA LA DONACIÓN DE ÓRGANOS

Existen pocas contraindicaciones absolutas para la donación de órganos (Tabla 140/2): infección por hepatitis B o C, demostración de anticuerpos contra el virus de la inmunodeficiencia humana, encefalitis viral, síndrome de Guillain-Barré, historia de consumo de drogas parenterales, neoplasias (excepto los tumores primarios de sistema nervioso), o tuberculosis activa. También se considerarán con mucha cautela los donantes potenciales en los que se sospeche o conozca promiscuidad sexual, ya que es posible presentar capacidad infectiva para el VIH a pesar de que la serología sea negativa. La edad, la diabetes mellitus y la presencia de otros procesos patológicos constituyen contraindicaciones relativas. En caso de necesidad desesperada, pueden utilizarse órganos que no cumplan por completo los criterios habituales, tal el caso de los receptores con insuficiencia hepática fulminante.

El shock séptico contraindica la obtención de órganos para trasplante. Sin embargo, la bacteriemia no es una contraindicación absoluta para la donación. Los órganos trasplantados de donantes bacteriémicos rara vez trans-

Tabla 140/1. Errores potenciales en el diagnóstico de muerte cerebral

Hallazgo	Causas posibles
Pupilas fijas	Drogas anticolinérgicas Bloqueadores neuronales Enfermedad preexistente
Ausencia de reflejos oculovestibulares	Agentes ototóxicos Supresión vestibular Enfermedad preexistente
Test de apnea positivo	Apnea poshiperventilación Bloqueo neuromuscular
Ausencia de actividad motora	Bloqueo neuromuscular Síndrome de enclaustramiento
EEG isoelectrico	Drogas sedantes Coma barbitúrico Anoxia Hipotermia Encefalitis Traumatismo

Tabla 140/2. Criterios de elegibilidad para donación de órganos (Association of Organ Procurement Organizations, 2005)

Un individuo de 70 años de edad o menor y que ha sido declarado legalmente con muerte cerebral se debe considerar elegible para la donación de órganos si no presenta ninguna de las contraindicaciones siguientes:

- Infecciones activas y/o no tratadas (diagnósticos específicos)
- Bacterianas: tuberculosis, sepsis intraabdominal o gangrena intestinal, sepsis (ver más adelante)
 - Virales: infección HIV (detección serológica o molecular), rabia, antígeno de superficie hepatitis B, infección retroviral (HTLV I-II), herpes simple activo, varicella zoster, viremia CMV o neumonía CMV, infección activa por virus Epstein-Barr, infección por virus West Nile, SARS
 - Micóticas: infección activa o no tratada por *Criptococo*, *Aspergillus*, *Histoplasma*, *Coccidioides*, *Candidemia* o infección micótica invasiva
 - Parasitaria: infección activa o no tratada con *Trypanosoma cruzi*, leishmania, strongyloides, o malaria
 - Prion: enfermedad de Creutzfeldt-Jacob
 - Meningitis activa o no tratada micótica, parasitaria, viral o bacteriana o encefalitis
 - Encefalitis o meningitis aséptica o viral
- Neoplasias malignas excepto cáncer de la piel no melanoma o tumor primario del sistema nervioso central sin enfermedad metastásica evidente
- Neoplasia maligna previa con evidencia corriente de enfermedad metastásica
- Historia de melanoma
- Enfermedades hematológicas malignas: leucemia, enfermedad de Hodgkin, linfoma, mieloma múltiple
- Fallo orgánico múltiple sin sepsis definido por tres o más compromisos sistémicos por un periodo de 24 horas o más sin respuesta al tratamiento
- Fallo multiorgánico debido a sepsis

miten una infección, y los datos sugieren que la evolución de los recipientes de estos órganos no es significativamente distinta de la de aquellos cuyos donantes no padecían infecciones. Los órganos de donantes potenciales infectados con los virus de la hepatitis B o C pueden ser trasplantados en recipientes infectados con el mismo virus y pueden ser considerados para aquellos que no están infectados pero que necesitan un trasplante de urgencia.

Los donantes cardiacos potenciales deberán estudiarse cuidadosamente en cuanto a la existencia de cardiopatía isquémica u otras entidades patológicas. La historia o evidencias de una enfermedad coronaria o valvular son excluyentes para la donación de corazón o corazón-pulmón.

El corazón debe ser examinado en la búsqueda de ritmo de galope o soplos que puedan indicar una disfunción. Se debe realizar un ECG para excluir un infarto antiguo o reciente. En pacientes con muerte cerebral pueden aparecer una serie de anomalías electrocardiográficas que no excluyen la donación. El principal hallazgo que contraindica el empleo del corazón es la presencia de ondas Q patológicas. Debe ser obtenida una radiografía de tórax para evaluar el tamaño cardíaco y los campos pulmonares.

La función cardíaca se considera generalmente aceptable sin ulterior evaluación si el donante está normovo-

lémico y requiere una dosis de dopamina de menos de 10 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ para mantener una presión sistólica de más de 90 mm Hg.

El ecocardiograma es recomendable para la evaluación de la función miocárdica en donantes que hayan presentado un paro cardíaco, hipotensión prolongada, trauma torácico directo y soplos de significado incierto, y en donantes que requirieron la administración de más de 10 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ de dopamina para mantener la estabilidad hemodinámica. La angiografía se utiliza para evaluar donantes por encima de la edad estándar, así como en aquellos en que la historia clínica sugiera la posibilidad de enfermedad coronaria.

Una vez obtenido el consentimiento para la donación y luego de haber aceptado al donante potencial, el procedimiento de ablación debe realizarse lo antes posible, ya que se ha comprobado que un periodo prolongado de manejo médico se asocia con una mala evolución del injerto cardíaco.

Los donantes de pulmón requieren una atención especial. La historia de EPOC, alto consumo de cigarrillo, trauma directo de pulmón, tromboembolismo pulmonar o broncoaspiración excluye la donación de pulmón o de corazón-pulmón. El intercambio gaseoso tiene que ser bueno. Utilizada como un índice de intercambio gaseoso, la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ debe ser mayor de 250 mm Hg. La presión pico en la vía aérea debe ser menor de 30 cm H_2O cuando se ventila con un VC de 15 ml/Kg y una PEEP de 5 cm H_2O . Idealmente, la tráquea debería estar intubada por periodos no mayores de 24 horas, para evitar la colonización bacteriana de las vías aéreas que aparece en los pacientes ventilados. La presencia de contusión pulmonar, atelectasias resistentes a la expansión y la neumonía aguda excluyen al pulmón para trasplante. La broncoscopia está indicada cuando se sospecha un cuerpo extraño o para obtener material para exámenes bacteriológicos. Es importante que exista una adecuación entre el tamaño de las cavidades pleurales de ambos individuos, existiendo algunas pautas para medir el tamaño pulmonar a través de la radiografía de tórax.

Los donantes de riñón deben poseer una diuresis superior a 0,5 ml/Kg/h y concentraciones normales de urea y de creatinina en plasma. No deben poseer historia o evidencia clínica de enfermedad renal previa. No obstante, se han trasplantado riñones con éxito tras un periodo de anuria u oliguria en el donante.

El hígado es el órgano más complejo para evaluar en cuanto a su utilidad para ser trasplantado. Los donantes con historia de enfermedad hepática crónica y hepatitis viral se excluyen automáticamente. Si bien se incluyen en forma rutinaria estudios de función hepática en la evaluación del donante, su anormalidad no predice la función ulterior del implante. Pueden producirse elevaciones marcadas de las transaminasas séricas en donantes que presentan periodos transitorios de shock o asistolia. Sin embargo, si las transaminasas disminuyen en exámenes repetidos, el hígado generalmente puede ser utilizado.

La única contraindicación mayor para el trasplante de páncreas es la historia de diabetes mellitus. La hipercalcemia se constata en el 39% de los donantes de páncreas sin evidencias de pancreatitis y no contraindican el trasplante.

En la Tabla 140/3 se indican los requerimientos específicos que hacen utilizables los órganos y tejidos para trasplante.

Tabla 140/3. Criterios específicos para aceptación de órganos para trasplante (Pittsburgh Transplant Foundation)

Órgano	Edad límite	Criterios de aceptación	Evaluación o terapéutica adicional
Córnea	>1 año	Ausencia de úlceras o abrasiones	Gotas oculares Oclusión temporal
Riñón	< 70 años	Ausencia de enfermedad renal previa. Urea y creatinina normal. Volumen minuto urinario > 1,5 ml/kg/h	Hidratación, manitol, furosemida, dopamina
Hígado	< 60 años	Tests de función hepática normales (no excluyente) Tamaño adecuado	Optimización hemodinámica Dopamina < 10 µg/kg/min Considerar glucagón
Corazón	< 60 años	ECG sin ondas Q PAS > 90 mm Hg. Ausencia de soplos orgánicos. Tamaño aceptable	Ecocardiograma Angiografía en mayores de 50 años Optimizar precarga Dopamina < 10 µg/Kg/min
Pulmón	< 60 años	PaO ₂ /FiO ₂ >250 mm Hg Rx. tórax normal Bacteriología de esputo negativa Tamaño correcto	Broncoscopia para eliminar atelectasias
Páncreas	< 60 años	Ausencia de historia de diabetes, pancreatitis o quistes pancreáticos	
Hueso	15-65 años		
Médula ósea	< 50 años		
Piel	15-65 años		
Válvulas	< 55 años	Ausencia de soplos	

EVALUACIÓN DE LABORATORIO

La evaluación de laboratorio del donante incluye la tipificación tisular, la evaluación bioquímica de la función de órganos individuales y la evaluación microbiológica y serológica para prevenir la transmisión de enfermedades infecciosas al recipiente (Tabla 140/4). Si es posible, las muestras de sangre para las determinaciones serológicas deben ser obtenidas antes de realizar transfusiones de sangre al donante potencial.

MANTENIMIENTO DEL DONANTE

Históricamente, el aspecto menos destacado de la medicina de trasplante ha sido el cuidado del potencial donante. Numerosos estudios en animales y humanos han demostrado los complejos cambios fisiológicos que se asocian con la muerte cerebral. En forma universal aparecen complicaciones tales como coagulación intravascular diseminada, diabetes insípida, hipotermia, acidosis, arritmias cardíacas y anormalidades electrolíticas que complican el manejo. Estos disturbios hemodinámicos, endocrinos y metabólicos pueden producir un fallo multiorgánico y subsecuente colapso cardiovascular en más del 60% de los potenciales donantes, si no son tratados. Aun con el soporte cardipulmonar convencional, más del 25% de los potenciales donantes pueden ser perdidos.

En la medida en que la diferencia entre el número de individuos presente en las listas de espera para trasplante y el número de trasplantes realizados cada año continúa aumentando, es obvio que es indispensable aumentar el número de órganos obtenidos para implante. Una de las estrategias sugeridas involucra maximizar el número de órganos obtenidos a partir de los donantes potenciales utilizando protocolos de manejo del donante que optimicen y traten los profundos disturbios fisiológicos que se asocian con la muerte cerebral. En EE.UU., el empleo de protocolos estandarizados de manejo agresivo del donante (ADM), ha permitido aumentar el número de órganos trasplantados y disminuir la cantidad de donantes perdi-

dos como resultado de fallas médicas. Se debe tener presente que el tiempo antes de obtener el consentimiento e incluso antes de que se produzca la muerte cerebral es el que se asocia con mayor inestabilidad fisiológica, por lo que estos protocolos deben implementarse en todos los casos en que se presume la posibilidad de que un paciente se convierta en donante potencial. Desgraciadamente, el manejo agresivo de los donantes potenciales exige un alto grado de trabajo del personal de asistencia y tiene un alto costo.

Injuria de reperfusión en el donante

La muerte cerebral es un estado heterogéneo y dinámico. Como consecuencia de múltiples anormalidades fisiológicas, la supervivencia del injerto de donantes cadavéricos es inferior a la de donantes vivos no relacionados, a pesar de una mejor compatibilidad HLA. La herniación del tronco encefálico es seguida por una tormenta autonómica y una pérdida ulterior del tono simpático. Se produce a continuación una vasodilatación con injuria por reperfusión. Se desarrollan hipotensión, arritmias, deficiencias endocrinas, cambios electrolíticos e hipotermia en la mayoría de los donantes. Se depletan los depósitos de alta energía. El influjo de calcio deteriora las bombas iónicas, se produce

Tabla 140/4.- Evaluación de laboratorio de los donantes de órganos

Serología	VDRL o FTA, HbsAg, VIH, CMV, Chagas, toxoplasmosis
Tipificación tisular	Grupo y factor Rh, HLA, <i>crossmatch</i>
Bioquímica	Gases en sangre, electrolitos y glucosa cada 4 horas Urea y creatinina cada 6 horas Análisis de orina AST, ALT, bilirrubina, TP o INR y aPTT cada 6 horas
Hematología	Hemograma completo cada 8 horas
Microbiología	Sangre, orina, esputo, otros: diariamente

hinchazón endotelial y aparecen especies reactivas de oxígeno como consecuencia de la insuficiente perfusión.

La activación de los mediadores inflamatorios tales como el sistema de complemento, tromboxano, plaquetas y factores leucocitarios desempeña un rol central en los eventos fisiopatológicos que siguen a la muerte cerebral. A medida que pasa el tiempo, se produce una acumulación progresiva de leucocitos en los órganos sólidos con un deterioro inflamatorio continuo que aumenta la inmunogenicidad del injerto. Existe un aumento mensurable de compuestos inflamatorios: moléculas de adhesión (ICAM-1), moléculas de adhesión celular vascular, E-selectina, interleuquina-6, interferón- γ , proteína inflamatoria de macrófagos, factor de necrosis tumoral α y muchos otros.

Aparato cardiovascular

En el individuo con muerte cerebral, es frecuente la producción de un paro cardíaco horas o días después de haber diagnosticado dicha muerte. El tratamiento del paro cardíaco en esta situación, y el tiempo de tratamiento, dependerá de la tolerancia admitida para tal situación por el equipo de trasplante involucrado.

Durante la progresión a la muerte cerebral se puede afectar la función de distintos órganos. Inicialmente se observa una activación parasimpática que sigue al fracaso del reflejo de Cushing para mantener la perfusión cerebral, una vez que se excede el umbral de tolerancia a la isquemia en el cerebro. A medida que la zona isquémica alcanza los centros de control respiratorio en el tronco encefálico se produce una bradicardia e hipotensión progresiva, con alteración concomitante del ritmo respiratorio. Cuando el área de injuria alcanza la parte más distal del tronco, se destruye el centro vagal cardiomotor, aboliendo la actividad parasimpática. La liberación resultante del estímulo simpático, que persiste por minutos u horas, conduce a la clásica "tormenta autonómica", caracterizada por taquicardia, hipertensión, y un aumento dramático en la poscarga cardíaca. Subsecuentemente, se produce una profunda reducción en el estímulo simpático, generando una inestabilidad hemodinámica exacerbada por la hipovolemia, la pérdida de la regulación de la vasculatura periférica y vasodilatación, además de una injuria intrínseca miocárdica.

Las consecuencias de la muerte cerebral y la tormenta autonómica sobre el miocardio son de especial importancia debido a: 1) la tormenta autonómica puede alterar en forma profunda y rápida la función miocárdica aun en sujetos jóvenes previamente sanos, haciendo que el corazón sea impropio para el implante, y 2) la tormenta autonómica puede contribuir a la inestabilidad hemodinámica subsecuente y afectar por ello al resto de los órganos.

Durante el período hipertensivo existe una elevada respuesta catecolamínica. La misma retorna a lo normal algunos minutos después de la muerte cerebral, con descenso ulterior al cabo de tres horas. Durante el período de hipercatecolaminemia, se producen cambios electrocardiográficos que pueden confundir con una isquemia miocárdica. Novitzky comprobó que estos cambios se pueden asociar con una falla precoz del injerto cardíaco, y se pueden reconocer lesiones no diferenciables de las de un rechazo agudo precoz.

Audibert y col. han propuesto recientemente el tratamiento de la tormenta autonómica, lo cual se asocia con un mejor rescate de órganos para trasplante. Se recomien-

da tratar la hipertensión arterial luego de la determinación de la muerte cerebral si la misma supera una presión arterial sistólica de 160 mmHg o una presión arterial media de 90 mmHg. La terapéutica preferible es el nitroprusiato 0,5-5,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ o el esmolol 100-500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en bolo seguido por una infusión de 100-300 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$.

Logigian describió tres patentes de ritmos terminales en individuos con muerte cerebral: 1) los pacientes que desarrollan bloqueo A-V pueden progresar a un bloqueo completo sin una respuesta ventricular de escape, 2) los pacientes que permanecen en ritmo sinusal pueden desarrollar taquicardia ventricular seguida de fibrilación ventricular, y 3) los pacientes con bradicardia sinusal pueden progresar directamente a la asistolia. A fin de minimizar el riesgo de arritmias, cuya frecuencia varía entre el 23 y el 65%, se deben corregir los trastornos electrolíticos y bioquímicos; la hipotensión debe ser tratada agresivamente con fluidos e inotrópicos; y se debe optimizar la disponibilidad de oxígeno con una adecuada asistencia respiratoria mecánica. Las arritmias terminales (fibrilación ventricular, asistolia) tienden a ser muy resistentes a todas las intervenciones terapéuticas, razón por la cual se debe ser expeditivo en la obtención de los órganos para implante.

A medida que transcurre el tiempo, la hipotensión arterial se convierte en el mayor problema en el paciente con muerte cerebral. En un estudio prospectivo realizado sobre 22 donantes de corazón, Griepf constató que la hipotensión sobrevino en 19, en una media de 1,5 horas luego del diagnóstico de muerte cerebral. Todos los pacientes presentaron trastornos del ritmo cardíaco, que se imputaron a hipotermia, trastornos hidroelectrolíticos o empleo de sustancias vasoactivas. La hipotensión es multifactorial en su origen, pudiendo concurrir las causas citadas en la Tabla 140/5.

El primer principio del soporte hemodinámico es la corrección de los déficits de volumen, teniendo en cuenta que la función renal depende pasivamente del lleno intravascular cuando se excluye la insuficiencia renal previa. En el período premortem, a los fines de mantener una presión intracraneana baja, es habitual que los pacientes sean mantenidos en un estado de hipovolemia relativa, el cual deberá ser revertido inmediatamente al diagnóstico de muerte cerebral. El reemplazo de volumen se realizará teniendo en cuenta la presión arterial y las presiones de llenado cardíaco. El objetivo es mantener una presión arterial sistólica ≥ 100 mmHg, una presión arterial media ≥ 70 mmHg, una frecuencia cardíaca entre 60 y 120 latidos por minuto y una PVC entre 8 y 12 cm H₂O, con lo cual se asegura una perfusión adecuada de todos los órganos trasplantables. Si no existen trastornos de coagulación ni anemia severa, el reemplazo se debe realizar con soluciones hidroelectrolíticas equilibradas. Las pérdidas hemáticas deben reemplazarse con sangre total o concentrados de hematíes, de forma que se mantenga un valor de hemoglobina entre 90 y 100 g/L, siendo el nivel más bajo aceptable de 70 g/L. Este valor permitirá que el aporte de oxígeno sea adecuado, ya que se consigue un nivel óptimo de balance entre el transporte por los hematíes y las variaciones del flujo producidas por los cambios de viscosidad.

En este período se debe ser muy meticuloso con el reemplazo de fluidos, ya que es habitual que se requieran grandes volúmenes y puede existir una hipernatremia, debida al tratamiento del edema cerebral y al inicio de

Tabla 140/5.- Causas de deterioro hemodinámico en el donante potencial.

Hipovolemia	Disfunción cardíaca	Vasodilatación
Hipovolemia absoluta	Enfermedad preexistente	Shock espinal
Injuria inicial	Injuria inicial	Depleción de catecolaminas
Inadecuada resucitación	Contusión miocárdica	Pérdida del control vasomotor
Pérdida fluida en el espacio intersticial	Taponamiento cardíaco	Insuficiencia suprarrenal relativa como resultado del trauma o enfermedad crítica
Disminución de la presión oncótica intravascular luego de la resucitación con cristaloides	Isquemia o infarto de miocardio	Endocrinopatía de la muerte cerebral
Tratamiento de la presión intracranial	Proceso de muerte cerebral	Sepsis adquirida
Restricción hídrica, diuréticos	Daño por catecolaminas	
Diuresis osmótica por aumento de la glucemia	Injuria por isquemia-reperusión	
Diabetes insípida	Depresión metabólica	
Diuresis por hipotermia	Acidosis	
Hipovolemia efectiva	Hipotermia	
Pérdida del tono vasomotor y encharcamiento venoso	Hipofosfatemia	
Hipotermia tratada con recalentamiento	Hipocalcemia	
	Hipoxia	
	Endocrinopatía de la muerte cerebral	
	Sobrecarga de volumen por insuficiencia cardíaca	

la diabetes insípida. El empleo de fluidos no calentados agrava la hipotermia. La presencia de hipertermia o hipotermia impide el diagnóstico de certeza de la muerte cerebral. Se debe tener presente que si bien puede ser necesario el empleo de grandes volúmenes de fluidos, se debe evitar la sobrehidratación, debido a que puede determinar congestión hepática y deterioro de la oxigenación como resultado de edema pulmonar. Los líquidos recomendados son las soluciones coloides con dextrosa al 5% o solución estéril de agua destilada, en presencia de hipernatremia. No se recomienda el empleo de almidones, ya que los mismos pueden inducir injuria del epitelio tubular renal y retardar el inicio de la función del injerto. Todos los líquidos de reemplazo deben ser calentados previo a su administración.

Está indicado el monitoreo de la saturación de oxígeno en sangre venosa central en pacientes con inestabilidad hemodinámica. La terapéutica debe ser ajustada para alcanzar un valor de $\geq 60\%$ de saturación. Es recomendable utilizar un catéter de arteria pulmonar cuando el ecocardiograma determina una fracción de eyección de $\leq 40\%$ o el paciente requiere una dosis de dopamina superior a $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ o un soporte vasopresor mayor. Los objetivos son obtener una presión capilar pulmonar entre 6 y 10 mmHg, un índice cardíaco $>2,4 \text{ L}/\text{min}/\text{m}^2$, una resistencia vascular sistémica de $800\text{-}1200 \text{ dinas}/\text{cm}^5$; y un índice de trabajo ventricular izquierdo $> 15 \text{ g}/\text{kg}/\text{min}$.

Si el reemplazo adecuado de volemia no es suficiente para mantener la presión arterial, se deberá recurrir al empleo de vasopresores. El requerimiento de dosis elevadas de drogas vasoactivas en el donante no invalida la donación. Varias series recientes han informado una limitada asociación entre los requerimientos de vasopresores en el donante y el recipiente y la evolución del trasplante. La droga de elección en este caso es la dopamina, en dosis de $2 \text{ a } 5 \mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$, tratando de no superar los $10 \mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$. Aunque no existe consenso sobre la combinación específica de catecolaminas que es más útil, la terapia combinada se ha asociado con una reducción en la incidencia de rechazo agudo luego del

trasplante renal y con una mejor sobrevida del injerto. El hallazgo que las catecolaminas y la dopamina parecen tener efectos inmunomoduladores distintos, tales como la inhibición de la sobreregulación de las moléculas de adhesión, puede ayudar a mitigar la inflamación asociada con el estado de muerte cerebral. La epinefrina no sólo mejora la función hemodinámica sistémica sino que también mantiene la perfusión renal. Sin embargo, las dosis elevadas de un agente único con efectos predominantemente α adrenérgicos se debe evitar. Kinoshita comprobó que la adición de arginina vasopresina ($0,3 \text{ mU}/\text{kg}/\text{min}$) a la adrenalina permite una mejor estabilización hemodinámica con menores dosis de adrenalina, un adecuado mantenimiento de la función renal, y una posibilidad de mantenimiento prolongado del donante. La dosis máxima de vasopresina recomendada es de $0,04 \text{ U}/\text{min}$. Se ha informado que la infusión continua de vasopresina a un ritmo de $1\text{-}2 \text{ U}/\text{h}$ asegura una estabilidad hemodinámica prolongada y un aumento en el tiempo medio de asistolia luego de la muerte cerebral de menos de dos días a más de tres semanas. En la Fig. 140/1 se indica una secuencia de tratamiento para el mantenimiento del donante potencial de corazón.

En forma similar, la hidrocortisona puede aumentar la reactividad vascular en pacientes críticos con insuficiencia adrenal relativa, común en el trauma y la sepsis.

La colocación de catéteres venosos, arteriales y de arteria pulmonar deberá ser coordinada con el equipo de trasplante, ya que de acuerdo a los órganos a utilizar podrá ser conveniente limitar los accesos vasculares.

Aparato respiratorio

Se deben aplicar los principios básicos del cuidado respiratorio de cualquier paciente comatoso.

En individuos con severo trauma encefálico, es frecuente la aparición de un edema agudo de pulmón no cardiogénico. El mecanismo del mismo no ha sido definitivamente establecido, pero es posible que sea secundario a una descarga difusa alfa adrenérgica que produce un aumento significativo y transitorio de la presión pulmo-

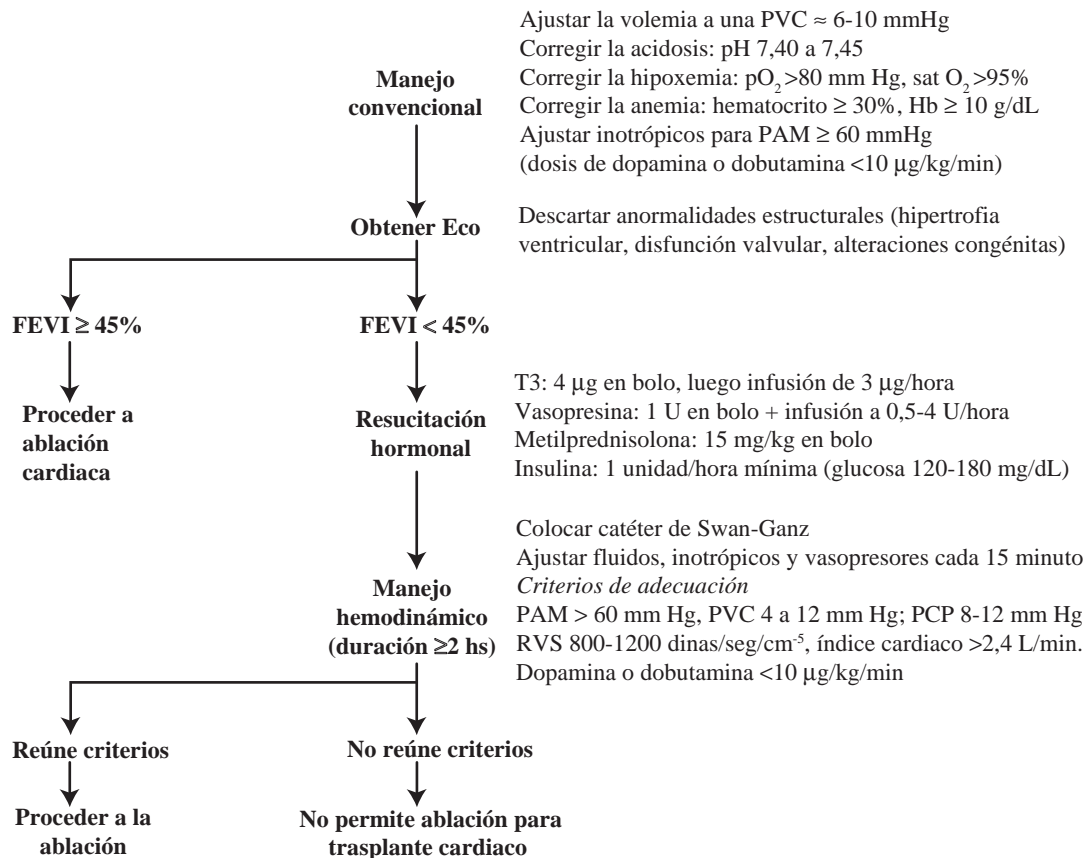


Fig. 140/1.- Algoritmo de manejo del donante potencial de corazón.

nar, con la consiguiente transudación de fluido rico en proteínas. El tratamiento de este edema pulmonar está dirigido a minimizar el volumen circulante y a reducir la presión microvascular al menor nivel consistente con el mantenimiento del volumen minuto cardiaco y la perfusión tisular.

La posición del tubo endotraqueal deberá ser coordinada con el equipo de trasplante si se van a utilizar los pulmones, a los efectos de evitar lesiones traqueales.

Se ha comprobado en animales que el albuterol aumenta el *clearance* de edema pulmonar y puede ser considerado su empleo conjuntamente con diuréticos en los pacientes con aumento del agua pulmonar. Los corticoides (metilprednisolona 15 mg/kg) pueden estabilizar la función pulmonar en este contexto.

La asistencia respiratoria mecánica es obligatoria, ya que la ausencia de respiración espontánea es un requerimiento del diagnóstico de muerte cerebral. Se debe evitar la hiperventilación, que favorece la alcalosis respiratoria y puede agravar la reducción del inotropismo cardiaco y facilitar la poliuria y la hipopotasemia.

El modo ventilatorio a utilizar será la ventilación controlada, con una FiO_2 suficiente para mantener una PaO_2 superior a 100 mm Hg, con un V_T de 8 a 10 ml/Kg, una presión pico inspiratoria ≤ 30 cm H_2O y una frecuencia respiratoria de 12 a 14 por minuto. El gas debe ser calentado a 37 °C y humidificado. Las presiones de insuflación no deben superar los 30 cm de agua.

No deberá utilizarse presión positiva de fin de espiración, excepto que aparezcan problemas de oxigenación que no respondan a los aumentos de la FiO_2 . La PEEP incrementa la presión intratorácica media, provocando el descenso del retorno venoso y la caída del gasto cardiaco

y la perfusión renal. La PEEP debe evitarse en presencia de inestabilidad hemodinámica y en los casos en que no está indicada para mejorar los valores de PaO_2 .

El trasplante pulmonar requiere consideraciones especiales: las concentraciones de oxígeno superiores a 50% deben evitarse por el riesgo de toxicidad pulmonar. En estos casos se aplican como rutina niveles bajos de FiO_2 y PEEP de 5 cm H_2O para preservar el volumen pulmonar e impedir el colapso alveolar. En caso de deterioro de la oxigenación se utilizarán maniobras de reclutamiento. Deberá evitarse la sobrehidratación. Los pulmones se mantendrán libres de infección, utilizando técnicas asépticas de aspiración traqueal. Follette y col. informaron que la administración de altas dosis de corticoides luego de la muerte cerebral mejora la oxigenación y aumenta la utilización de donantes de pulmón limitando la injuria celular mediada por citoquinas.

Aparato urinario

La poliuria es un signo frecuente en los donantes potenciales. La misma puede representar una diuresis fisiológica o un estado patológico. Las causas de poliuria son: diuresis fisiológica, diuresis osmótica (manitol, glucosa), diuresis por hipotermia, diabetes insípida, o empleo de diuréticos. Es frecuente una combinación de causas.

Si bien algunos grupos prefieren una diuresis de 100 ml/h, es conveniente evitar la gran poliuria por cuanto la misma puede provocar hiperosmolaridad, hipokalemia e hipernatremia.

La diabetes insípida es una consecuencia habitual de la muerte cerebral. La pérdida de agua libre puede producir severa hipernatremia e hiperosmolaridad, pérdida secundaria de potasio, hipovolemia e hipotensión. En estos ca-

Es conveniente realizar una rápida reposición de agua y la administración de vasopresina exógena. Un método útil para mantener un balance de agua libre es reemplazar cada hora el volumen urinario de la hora precedente con dextrosa 5%. Si se produce hiperglucemia, se agrega insulina. Una vez que el déficit de volumen ha sido reemplazado, el estado hemodinámico puede ser mantenido administrando solución salina hipotónica a razón de 50 ml/hora y controlando el punto final con presión arterial y presión venosa. Los fluidos de mantenimiento deben contener dextrosa para asegurar la preservación de un adecuado nivel hepático. Si se requieren más de 200 ml/hora de infusión para contrarrestar los efectos de la diabetes insípida, es conveniente agregar arginina vasopresina o desmopresina. Se debe tener presente que la diabetes insípida no tratada adecuadamente produce deterioro metabólico que incluye hiperosmolaridad sérica, hipernatremia, hipomagnesemia, hipokalemia, hipofosfatemia e hipocalcemia. El manejo de estos pacientes requiere de un frecuente monitoreo, no sólo de los electrolitos séricos y la glucosa, sino también del volumen minuto urinario y de los electrolitos urinarios. El reemplazo de potasio y fosfato deberá realizarse en función de las pérdidas estimadas y de los valores séricos.

La diabetes insípida se define por la presencia de un volumen urinario de > 4 mL/kg/h, asociado con un aumento del sodio sérico (≥ 145 mmol/L), de la osmolaridad sérica (≥ 300 mOsm) y una disminución de la osmolaridad urinaria (≤ 200 mOsm). La diabetes insípida debe ser tratada con una infusión intravenosa continua de vasopresina ($\leq 2,4$ U/h) o de desmopresina (DDAVP) en dosis de 1-4 μ g IV seguido por una dosis de 1-2 μ g IV cada seis horas hasta obtener un volumen urinario menor de 4 mL/kg/hora. No existe una dosis máxima de DDAVP, debiendo titularse la dosis para lograr el efecto deseado en cuanto a la reducción del volumen urinario.

El sistema endocrino

Ya se ha analizado la frecuencia de la diabetes insípida, atribuible a la destrucción de la neurohipófisis.

La hiperglucemia es multifactorial y probablemente se relaciona con una combinación de resistencia a la insulina como consecuencia del estrés y de la infusión de catecolaminas, y a la rápida administración de grandes volúmenes de fluidos conteniendo glucosa para reemplazar las pérdidas hídricas de la diabetes insípida.

La hiperglucemia aumenta la osmolalidad y conduce a una diuresis osmótica con mayor pérdida de agua y electrolitos. Se puede evitar administrando una infusión de menos de 200 ml/hora de dextrosa al 5%. Los niveles de glucosa por encima de 180 mg/dl deben ser tratados con insulina en perfusión intravenosa.

En un gran estudio retrospectivo llevado a cabo por la United Network for Organ Sharing (UNOS) en EE.UU., se comprobó un sustancial beneficio de la terapéutica triple hormonal con riesgo mínimo. Un análisis de regresión logística de 18.726 donantes con muerte cerebral mostró un aumento significativo en la utilización de riñón, hígado y corazón de donantes que recibieron esta terapéutica. También se demostró una significativa mejoría en la supervivencia a un año de los implantes de riñón y corazón. La triple terapia hormonal se define por la administración de hormona tiroidea (T4: 20 μ g IV en bolo seguido por 10 μ g/h IV o T3 en bolo de 4 μ g e infusión de 3 μ g/h); vasopresina, 1 U IV en bolo seguida por 2,4 U/h en infusión

IV; y metilprednisolona 15 mg/kg IV cada 24 horas. No se ha llevado a cabo un estudio prospectivo para evaluar la eficacia de esta modalidad terapéutica. Hasta que ello ocurra, es prudente reservar la terapia de reemplazo hormonal para donantes inestables que requieren dopamina a dosis de más de 10 μ g/Kg/min o con una fracción de eyección de menos del 45%.

El control térmico

La hipotermia es una de las complicaciones de la muerte cerebral. La misma favorece la producción de arritmias y de fallo circulatorio, y puede inducir a error en el diagnóstico de muerte cerebral. La hipotermia es consecuencia de la lesión hipotalámica secundaria a la desvascularización central.

Las secuelas descritas de la hipotermia en el curso de la muerte cerebral incluyen: cambios electroencefalográficos, cambios electrocardiográficos (ondas J), arritmias, disminución de la contractilidad cardíaca, reducción de la filtración glomerular, efectos hematológicos, modificaciones gasométricas y pancreatitis.

La mejor manera de evitar las complicaciones tanto de la hipotermia como del recalentamiento en estos pacientes es a través del control continuo de la temperatura central. El tratamiento de la hipotermia requiere el calentamiento pasivo externo o el aumento de la temperatura de los gases inspirados.

En algunos pacientes con severa injuria de tronco, puede aparecer un síndrome neuroléptico maligno con elevadas temperaturas que producen disritmias, rabdomiólisis, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal aguda, CID, injuria hepática, y ulteriores lesiones del SNC. Se deben investigar todas las drogas capaces de desencadenar el síndrome y procurar el descenso de la temperatura con métodos físicos (humidificación con agua fría, compresas heladas, baños con agua y alcohol). Si la temperatura continúa elevada se puede utilizar el dantroleno (2 μ g/kg cada cinco minutos por vía EV) hasta una dosis máxima de 10 μ g/kg.

El control infectológico

La transmisión de infecciones bacterianas es evitable si se realiza una evaluación cuidadosa de los donantes, examinando signos clínicos y de laboratorio en busca de sepsis y aplicando rutinariamente una profilaxis con antibióticos de amplio espectro mientras tiene lugar la ablación de órganos. Las infecciones víricas y por protozoarios constituyen un problema mayor debido a que el donante puede ser un portador sano, y muchas veces no se dispone de métodos rápidos para el diagnóstico. En todos los donantes potenciales se efectuará de rutina una evaluación para los virus de la hepatitis y VIH. Con los exámenes actuales, que permiten el reconocimiento de proteínas específicas de los virus, es posible evitar el riesgo potencial de utilizar donantes en el periodo de ventana, antes de que se produzca la seroconversión.

Tanto el citomegalovirus como el toxoplasma existen bajo formas latentes en la población general, pudiéndose reactivar en los enfermos inmunocomprometidos, particularmente en presencia de otras infecciones. Estos agentes pueden transmitirse a los receptores seronegativos por medio de órganos infectados o transfusiones de sangre, desencadenando un proceso de infección primaria, de gravedad variable. Parece ser que los individuos receptores de trasplante de corazón, corazón-pulmón y

médula ósea se encuentran particularmente expuestos a estos agentes infecciosos. Algunas unidades de trasplante efectúan un chequeo rutinario de todos los donantes, a fin de impedir que se implanten órganos seropositivos a receptores seronegativos.

LA DONACIÓN LUEGO DE LA MUERTE CARDIACA

El aumento de los pacientes en lista de espera para trasplante, y el número limitado de órganos provistos por donantes con muerte cerebral, tiene como consecuencia una cantidad creciente de pacientes que mueren en lista de espera. Ello ha llevado a tratar de aumentar el *pool* de donantes, a través del concepto de donantes de criterio expandido. Un tipo de donante de criterio expandido es el donante con muerte cardiaca, lo que ha generado el concepto de "donación luego de la muerte cardiaca del donante (DCD)".

En la DCD, la muerte cardiaca se produce antes de la ablación, con apnea y paro circulatorio, conduciendo a un periodo de isquemia caliente de los órganos durante el periodo entre la disfunción circulatoria, el paro circulatorio, y la subsecuente perfusión y enfriamiento por el grupo de procuración. Esto está en contraste con el donante cadavérico a corazón batiente, definido por el cese irreversible de todas las funciones cerebrales pero con la conservación de las funciones respiratoria y circulatoria hasta que se produzca la procuración y la perfusión-enfriamiento, resultando en mínima isquemia e injuria orgánica.

En el caso de la DCD, la posibilidad de la procuración de órganos está determinada por múltiples factores incluyendo la edad del donante, la presencia de estados comórbidos, los exámenes específicos de función orgánica y los eventos terminales en el donante. Los criterios demográficos y de función orgánica deben ser los mismos que para donantes luego de la determinación de la muerte cerebral, y deben ser establecidos por los programas individuales de trasplante.

La donación luego de la muerte cardiaca puede ser controlada o no controlada (Fig. 140/2). En la situación no controlada, la donación es considerada luego de producida la muerte, pero no fue anticipada. En este caso, se produce un paro respiratorio y/o circulatorio primero, ya sea porque el paciente no responde a las maniobras de resucitación cardiopulmonar o es declarado muerto al arribo al hospital. Esta es una situación no planeada, con isquemia orgánica cierta y daño visceral ocurriendo antes de la procuración. Ello se refleja en la escasa sobrevida de los injertos obtenidos en esta situación, que en el caso del hígado alcanza al 17 al 55%.

Por el contrario, en la DCD controlada, el donante presenta una enfermedad terminal, habitualmente una injuria neurológica severa, sin posibilidad de recuperación o sobrevida, y la familia plantea la suspensión de las medidas de soporte, y la eventual donación. Estos donantes experimentan un paro circulatorio luego de un proceso de retiro planeado de las medidas de soporte, en general en terapia intensiva o en el departamento de cirugía. Esta metodología, asociada a una procuración inmediata, expone a los órganos a un daño isquémico significativamente menor y se asocia con una función postrasplante superior, en comparación con los donantes provenientes de DCD no controlada. En la experiencia de Manzarbei-

tia y col., el empleo de hígados provenientes de DCD controlada, se asoció con una evolución similar a la obtenida con órganos de individuos con muerte cerebral con corazón batiente.

En las Unidades de Terapia Intensiva de adultos, la mortalidad es variable, pero en general oscila entre el 10 y el 20%, dependiendo en parte de la calidad de pacientes asistidos. La muerte en UTI en general sigue una de cuatro posibilidades:

1. Pacientes que reciben tratamiento pleno sufren un paro cardiaco y se realiza un intento de reanimación cardiopulmonar avanzada, pero este es infructuoso.
2. Pacientes que reciben tratamiento pleno sufren un paro cardiaco, pero no se realiza un intento de reanimación cardiopulmonar (existencia de una orden de no resucitar).
3. Algunos o todos los tratamientos no son implementados o son suspendidos, el paciente sufre un paro cardiaco y no se inician maniobras de reanimación.
4. La muerte se determina en base a criterios neurológicos (muerte cerebral de acuerdo a lo analizado previamente).

La mayoría de las muertes están asociadas con enfermedades irreversibles, y son precedidas por el retiro o la no aplicación de medidas de soporte vital. Esta es una práctica aceptada a través del mundo, aunque existen considerables variaciones regionales. Cuando los inconvenientes del tratamiento continuado exceden francamente los beneficios, luego de discutir con los familiares y lograr el consentimiento, es habitual que se retiren las medidas de soporte para lograr una "muerte digna". Los métodos de retiro del soporte vital están influenciados por la condición del paciente, pero varían entre distintos centros. Por ejemplo, se han descrito distintas maneras de retiro de la ventilación mecánica, incluyendo uno o más de los siguientes: extubación terminal (remoción de la ventilación mecánica y de la vía aérea artificial), discontinuación rápida del soporte ventilatorio mecánico, retiro gradual o disminución del soporte ventilatorio, retiro gradual del soporte hemodinámico, retiro rápido del soporte hemodinámico.

La DCD controlada hace referencia a las circunstancias en las cuales la donación puede ser considerada inicialmente cuando se anticipa la muerte, pero ésta aún no

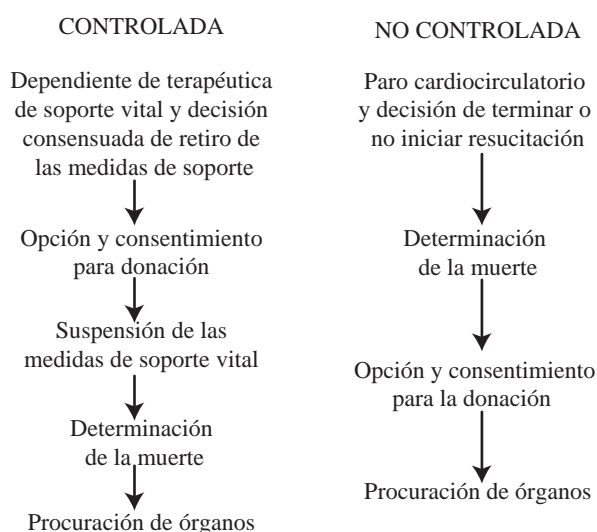


Fig. 140/2.- Secuencia de cuidado en las situaciones de donación controlada y no controlada luego del paro cardiocirculatorio.

ha ocurrido. Antes de considerar la donación, el paciente debe reunir las siguientes condiciones:

1. Presentar una enfermedad o injuria no recuperable
2. Dependencia de terapéutica de sostén vital (drogas vasoactivas, asistencia respiratoria mecánica)
3. Intención de retiro de la terapéutica de soporte vital, y
4. Anticipación de una muerte inminente cuando se retiren las medidas de soporte vital.

Es obvio que los aspectos que se están considerando involucran no solamente aspectos médicos, sino también éticos y legales. En los países en que la práctica está aceptada y validada, existen criterios definidos sobre la metodología de aplicación. Se hará referencia en este sentido al proceso para el retiro de medidas de soporte vital propuesto en Canadá.

- a. El concepto médico y ético del retiro de las medidas de soporte vital en terapia intensiva entra dentro del dominio de las adecuadas prácticas clínicas y no debe ser influenciado por el potencial de donación. Es responsabilidad de la comunidad médica de terapia intensiva asegurar una práctica óptima y segura en este terreno.
- b. Los profesionales responsables de la decisión y procedimiento de retiro de las medidas de soporte vital deben:
 - Contar con el entrenamiento y conocimiento adecuado en este área
 - No tener ninguna asociación con el recipiente de trasplante que pueda influir el juicio
 - Ser independientes del procedimiento de trasplante
 - Actuar de acuerdo con las prácticas corrientes de fin-de-vida en la unidad en la cual se realiza el procedimiento.
- c. La decisión de retirar las medidas de soporte vital se debe llevar a cabo antes de plantear ninguna discusión sobre la donación de órganos. El grupo de donación/procuración/trasplante de órganos no debe estar involucrado en la decisión de la suspensión de las medidas de soporte vital.
- d. El manejo del proceso de muerte, incluyendo los procedimientos de retiro de medidas de soporte y sedación, analgesia y confort, debe seguir las prácticas de la unidad en el mejor interés del paciente y no debe ser influenciado por la potencial donación.
- e. El grupo de tratamiento del paciente en la UTI es responsable de todos los aspectos de manejo durante el intervalo de cuidado que precede a la muerte. El grupo de donación/procuración/trasplante de órganos no debe estar involucrado en el procedimiento de retiro de medidas de asistencia vital ni en el manejo del proceso de la muerte.

En centros donde se desarrollan programas de DCD, la opción para la donación de órganos debe ser presentada a los familiares del paciente *luego* de la decisión consensuada de retiro de las terapéuticas de soporte vital, pero *antes* del acto de retiro de dichas medidas. En efecto, la decisión de suspender las medidas de soporte vital debe ser tomada en forma independiente de cualquier decisión de donación de órganos para trasplante. Estas medidas pueden ser discutidas en cualquier momento si la información es requerida por el paciente o los familiares. Una vez decidida la conducta de retiro del soporte vital y obtención de órganos, el paciente debe ser llevado a quirófano donde se procederá con un protocolo estándar. El paciente será extubado y se suspenderá la administración de todas las drogas vasoactivas. Se realizará un control de la respiración, pulso y presión arterial, esta última preferentemente por medio de una línea arterial.

Una vez constatada la ausencia de respiración y pulso arterial, se tomará un periodo de cinco minutos en los cuales la ausencia de pulsos palpables, presión arterial y respiración será continuamente observada por al menos un médico. La muerte será determinada por dos médicos para documentar la ausencia de pulsos palpables, presión arterial y respiración luego de completarse el periodo de observación de cinco minutos. El propósito de este periodo de observación de cinco minutos es confirmar la irreversibilidad del paro cardiocirculatorio antes de proceder a la procuración de órganos. Una vez transcurrido dicho tiempo, el equipo de trasplante procederá a la canulación para enfriamiento del cadáver y la obtención de órganos según el programa del centro.

BIBLIOGRAFÍA

- Audibert G., Charpentier C., Seguin-Devaux C.: Improvement of donor myocardial function after treatment of autonomic storm during brain death. *Transplantation* 82:1031-2006
- Brayman K., Vianello A., Morel P.: The organ donor. *Crit Care Clin* 6:821-1990
- Broelsch C., Burdelski M., Rogiers X.: Living donor for liver transplantation. *Hepatology* 20:(Suppl)S49-1994
- Darby J., Stein K., Grenvik A.: Approach to management of the heartbeating brain dead organ donor. *JAMA* 261:2222-1989
- Finger E., Feng S.: Central nervous system tumors and organ donation: an update. *Curr Opin Organ Transplant* 11:146-2006
- Foley D., Fernandez L., Levenson G.: Donation after cardiac death. The University of Wisconsin experience with liver transplantation. *Ann Surg* 242:724-2005
- Follette D., Rudich S., Babcock W.: Improved oxygenation and increased lung donor recovery with high-dose steroid administration after brain death. *J Heart Lung Transplant* 17:423-1998
- Freeman J.: Donor selection and maintenance prior to multiorgan retrieval. En Vincent J.: *Year Book of Intensive Care and Emergency Medicine*. Springer Verlag, Berlín 1993
- Gabel H.: Organ donor registers. *Curr Opin Organ Transplant* 11:187-2006
- Hassler W., Steinmetz H., Pirschel J.: Transcranial Doppler study of intracranial circulatory arrest. *J Neurosurg* 71:195-1989
- Helms A., Torbey M., Haccin Bey L.: Standardized protocols increase organ and tissue donation rates in the neurocritical care unit. *Neurology* 63:1955-2004
- Hunt S., Baldwin J., Baumgartner W.: Cardiovascular management of a potential heart donor: a statement from the Transplantation Committee of the American College of Cardiology. *Critical Care Med* 24:1599-1996
- INCUCAI. Instituto Nacional Central Unico Coordinador de Ablación e Implante. www.incucai.gov.ar
- INCUCAI. Instituto Nacional Central Unico Coordinador de Ablación e Implante. Ley 24.193. Ley de trasplante de órganos y tejidos. Texto actualizado por Ley 26.066-2005
- Joshi N., Margulies D.: Aggressive organ donor management: more from less? *Curr Opin Organ Transplant* 11:141-2006
- Mandel M., Zamudio S., Seem D.: National evaluation of healthcare provider attitudes toward organ donation after cardiac death. *Crit Care Med* 34:(12)1-2006
- Manzarbeitia C., Reich D.: Non-heartbeating donors: special considerations for procurement and preservation in liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 10:101-2005
- Mascia L., Bosma K., Pasero D.: Ventilatory and hemodynamic management of potential organ donors: An observational survey. *Crit Care Med* 34:321-2006
- Morath C., Schwenger V., Schmidt J.: Transmission of malignancy with solid organ transplants. *Transplantation* 80:S164-2005

- Opdam H., Silvester W.: Identifying the potential organ donor: an audit of hospital deaths. *Intensive Care Med* 30:1390-2004
- Novitzky D.: Selection and management of cardiac allograft donors. *Curr Opin Cardiol* 11:174-1996
- Pepper J., Khagani A., Yacoub M.: Heart transplantation. *J Antimicrob Chemotherapy* 36: Suppl B, 23-1995
- Power B., van Heerden P.: The physiological changes associated with brain death: current concepts and implications for treatment of the brain dead organ donor. *Anaesth Intens Care* 23:26-1995
- Rosendale J., Kauffman M., McBride M.: Aggressive pharmacologic donor management results in more transplanted organs. *Transplantation* 75:482-2003
- Rosendale J., Kauffman H., McBride M.: Hormonal resuscitation associated with more transplanted organs with no sacrifice in survival. *Transplantation* 78:(Suppl I)S17-2004
- Sako E., La Wayne Miller O., Calchoon J.: Lung donor selection, management, and preservation. *Semin Resp and Crit Care Med* 17:119-1996
- Salim A., Velmahos G., Brown C.: Aggressive organ donor management significantly increases the number of organs available for transplantation. *J Trauma* 58:991-2005
- Salim A., Martin M., Brown C.: The effect of a protocol of aggressive donor management: implications for the National Organ Donor Shortage. *J Trauma* 61:429-2006
- Sanchez Fructuoso A., Marques M., Prats D.: Victims of cardiac arrest occurring outside the hospital: a source of transplantable kidneys. *Ann Intern Med* 145:157-2006
- Schaeffner E., Windisch W., Freidel K.: Knowledge and attitude regarding organ donation among medical students and physicians. *Transplantation*. 77:1714-2004
- Scheinkestel C., Tuxen D., Cooper D.: Medical management of the potential organ donor. *Anaesth Intens Care* 23:51-1995
- Shemie S., Ross H., Pagliarello J.: Organ donor management in Canada: recommendations of the forum on Medical Management to Optimize Donor Organ Potential. *CMAJ* 174:(Suppl)S13-2006
- Shemie S., Baker A., Knoll G.: Donation after cardiocirculatory death in Canada. *CMAJ* 175(8):S1-2006
- Taylor R.: Reexamining the definition and criteria of death. *Sem Neurol* 17:265-1997
- The Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to examine the definition of brain death. A definition of irreversible coma. *JAMA* 205:85-1968
- Wilck M., Fishman J.: The challenges of infection in transplantation: donor-derived infections. *Curr Opin Organ Transplant* 10:301-2005
- Wood K., Becker B., McCartney J.: Care of the potential organ donor. *N Engl J Med* 351:2730-2004
- Zaroff J., Rosengard B.: Consensus Conference Report: Maximizing use of organs recovered from the cadaver donor: cardiac recommendations. *Circulation* 106:836-2002

EL FACTOR PRONÓSTICO

CAPÍTULO 141

El factor pronóstico en terapia intensiva

DR. CARLOS LOVESIO

INTRODUCCIÓN

El poder establecer un pronóstico en relación con la evolución de las enfermedades es una parte integral del cuidado médico. Los médicos necesitan conocer los beneficios de los tratamientos y los efectos tanto de las enfermedades como de las terapéuticas para recomendar un curso de acción, y compartir decisiones con los pacientes y sus familiares. Durante muchos años se utilizaron sistemas pronósticos simples, tales como el score Apgar para anticipar problemas en el recién nacido, la clasificación de Childs-Pugh para predecir la evolución de los pacientes con insuficiencia hepática, y los criterios de Ranson para predecir la sobrevida en la pancreatitis aguda. El empleo exitoso de estos índices de predicción estimuló el desarrollo de modelos pronósticos en otros campos de la medicina, en especial en los pacientes críticos en terapia intensiva.

En el año 1983, una Conferencia de Consenso sobre Cuidados Críticos del NIH formuló las siguientes recomendaciones: “La combinación de enfermedades que comprometen la vida, recursos limitados, técnicas terapéuticas y de monitoreo invasivas y los altos costos imponen la necesidad de contar con datos adecuados en los cuales basar las decisiones y establecer prioridades. Las investigaciones deben estar destinadas a determinar de que manera las UTIs pueden ser utilizadas para el máximo beneficio de los pacientes críticos. Tales investigaciones deben incluir procedimientos destinados a seleccionar a los pacientes (“*triaging*”) de modo de no negar el ingreso a pacientes que pueden beneficiarse de la atención en estas unidades así como excluir a aquéllos que no tienen una chance razonable de beneficiarse con el tratamiento. En este sentido, se deben estimular las investigaciones destinadas a desarrollar predictores pronósticos en función de las condiciones de presentación, diagnósticos y otras variables fisiológicas agudas”.

Los sistemas de score pronóstico en Terapia Intensiva se han desarrollado en parte para satisfacer los requerimientos precedentes. Los sistemas de score pronóstico son herramientas que predicen la evolución de los pacientes basados en parámetros fisiológicos que se considera que se correlacionan con la evolución, en base al análisis estadístico o a la opinión de expertos. Estos sistemas se han desarrollado históricamente para predecir la evolución en grupos poblacionales y no en pacientes individuales.

Los usos propuestos para los sistemas de score pronóstico en los pacientes críticos incluyen: 1) establecer

decisiones respecto al ingreso o descarga de la UTI de pacientes individuales, 2) ayudar en las discusiones con los pacientes y los familiares respecto a la suspensión de medidas terapéuticas, 3) comparar la performance entre distintas UTIs o establecer mejoras de calidad dentro de una unidad individual, 4) evaluar los efectos de nuevos tratamientos, procedimientos, o reorganización de la UTI, 5) asegurar que los grupos de pacientes en los estudios de investigación tengan una severidad de enfermedad similar, y 6) determinar la distribución óptima de las camas de terapia intensiva y de otros recursos del hospital.

DESARROLLO DE LOS SISTEMAS DE SCORE PRONÓSTICOS

Los sistemas de score pronóstico para los pacientes en UTI se han diseñado para establecer una estimación de la probabilidad de mortalidad hospitalaria. Los mismos han evolucionado hasta la actualidad a través de tres generaciones de desarrollo. El primer sistema en aparecer en la literatura fue el *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE). La selección de variables y su peso relativo se basó en decisiones subjetivas de un grupo de expertos. Por sí mismo, el sistema APACHE inicial constituyó la primera generación de sistemas de score en UTI.

La segunda generación está representada por tres sistemas: el APACHE II, el *Simplified Acute Physiology Score* (SAPS I) y el *Mortality Probability Models* (MPM I). El SAPS I y el APACHE II derivaron directamente del APACHE original, por simplificación del número de variables incluidas. El MPM I utiliza un modelo de regresión logística múltiple para la selección de variables y para establecer el peso estadístico apropiado a partir de una gran cantidad de variables posibles. El SAPS I establece solamente un score, mientras que los otros dos sistemas permiten realizar una ecuación para establecer el riesgo de muerte hospitalaria.

La tercera generación de sistemas incluye el APACHE III, el MPM II, y el SAPS II, todos ellos están basados en técnicas de regresión logística. La performance de estos modelos, tanto en sus etapas de desarrollo como de validación, se evalúa a través de medidas de calibración y de discriminación.

La *calibración* evalúa el grado de correspondencia existente entre las probabilidades de mortalidad estimadas por el modelo y la mortalidad actual experimentada por los pacientes. Si un modelo estima que un paciente tiene una probabilidad de muerte hospitalaria de 0,38, ello significa que entre 100 pacientes con probabilidad de morir, 38 se debe esperar que mueran y 62 se debe esperar que sobrevivan. Cuando el número observado de muertes es próximo al número esperado por el modelo, el modelo se considera que está bien calibrado. La existencia de grandes diferencias sugiere que el modelo no refleja correctamente la evolución en esta cohorte de pacientes.

La *discriminación* utiliza la curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para evaluar la capacidad del modelo de distinguir los pacientes que mueren de los que viven, sobre la base de las probabilidades estimadas de

mortalidad. Para construir la curva ROC, se especifica una secuencia de puntos de corte de probabilidad y se construye una tabla de clasificación 2 x 2 de evoluciones predichas y observadas para cada punto de corte. Por ejemplo, si el punto de corte elegido es 0,35, cada paciente cuya probabilidad de mortalidad es 0,35 o más se debe predecir que morirá, mientras que todo paciente cuya probabilidad es menos de 0,35 se predice que vivirá. La mortalidad observada es anotada para cada paciente, y en función de los resultados de la tabla 2 x 2, se determinan los resultados falsos-positivos y falsos-negativos. Todos los pares de la secuencia de puntos de corte son luego distribuidos en una gráfica, resultando en la presentación visual de la curva ROC.

LOS MODELOS DE ESCORE DE PRONÓSTICO

APACHE II. El sistema APACHE, introducido originalmente en el año 1981, constituyó un método válido para la medición de la severidad de la enfermedad en los pacientes críticos y para realizar una estratificación de

riesgo, pero era muy complejo y no fue sometido a una validación multicéntrica. El APACHE II (Tabla 141/1) es una modificación del modelo original, conteniendo tres elementos: 1) puntaje para 12 anomalías fisiológicas potenciales, 2) puntaje para la edad, y 3) puntaje para anomalías crónicas. El APACHE II predice el riesgo de muerte para grupos de pacientes con uno o más diagnósticos en UTI en base a una estimación del impacto de la enfermedad, el riesgo impuesto por la cirugía de emergencia y el score en el primer día. Las limitaciones más importantes del APACHE II son que la predicción de mortalidad se realiza en base a los datos obtenidos en los años 1979-1982, con una incidencia de error de aproximadamente el 15%. El APACHE II no fue diseñado ni intenta predecir la mortalidad de pacientes individuales.

La evaluación de la severidad de la enfermedad en los pacientes críticos se realiza a través del uso de scores de severidad y modelos pronósticos. La diferencia entre ellos es que los scores permiten estratificar a los pacientes en base a la severidad de la enfermedad, asignando a cada paciente un score creciente a medida que la se-

Tabla 141/1.- El sistema APACHE II.

Variables Fisiológicas	Puntaje									
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4	
Temperatura - rectal (°C)	≥41°	39 a 40,9°		38,5 a 38,9°	36 a 38,4°	34 a 35,9°	32 a 33,9°	30 a 31,9°		≤29,9°
Presión arterial media (mmHg)	≥160	130 a 159	110 a 129		70 a 109		50 a 69			≤49
Frecuencia cardiaca (respuesta ventricular)	≥180	140 a 179	110 a 139		70 a 109		55 a 69	40 a 54		≤39
Frecuencia respiratoria (no ventilado o ventilado)	≥50	35 a 49		25 a 34	12 a 24	10 a 11	6 a 9			≤5
Oxigenación : Elegir a o b a. Si FiO ₂ 0,5 anotar P A-aO ₂ b. Si FiO ₂ < 0,5 anotar PaO ₂	≥500	350 a 499	200 a 349		<200 PO ₂ >70	PO ₂ 61 a 70		PO ₂ 55 a 60		PO ₂ <55
pH arterial (Preferido)	≥7,7	7,6 a 7,69		7,5 a 7,59	7,33 a 7,49		7,25 a 7,32	7,15 a 7,24		<7,15
HCO ₃ sérico (venoso mEq/l)	≥52	41 a 51,9		32 a 40,9	22 a 31,9		18 a 21,9	15 a 17,9		<15
Sodio Sérico (mEq/l)	≥180	160 a 179	155 a 159	150 a 154	130 a 149		120 a 129	111 a 119		≤110
Potasio Sérico (mEq/l)	≥7	6 a 6,9		5,5 a 5,9	3,5 a 5,4	3 a 3,4	2,5 a 2,9			<2,5
Creatinina sérica (mg/dl)	≥3,5	2 a 3,4	1,5 a 1,9		0,6 a 1,4		<0,6			
Doble puntuación en caso de fallo renal agudo										
Hematocrito (%)	≥60		50 a 59,9	46 a 49,9	30 a 45,9		20 a 29,9			<20
Leucocitos (Total/mm ³ en miles)	≥40		20 a 39,9	15 a 19,9	3 a 14,9		1 a 2,9			<1
Escala de Glasgow										
Puntuación=15-Glasgow actual										
A. APS (Acute Physiology Score) Total: Suma de las 12 variables individuales										
B. Puntuación por edad (≤44 = 0 punto; 45-54 = 2 puntos; 55-64 = 3 puntos; 65-74 = 5 puntos; ≥75 = 6 puntos)										
C. Puntuación por enfermedad crónica (ver más abajo)										
Puntuación total APACHE II (Suma de A+B+C)										

Puntuación por enfermedad crónica: Si el paciente tiene historia de insuficiencia orgánica sistémica o está inmunocomprometido, corresponde 5 puntos en caso de postquirúrgicos urgentes o no quirúrgicos, y 2 puntos en caso de postquirúrgicos de cirugía electiva.

Definiciones. Debe existir evidencia de insuficiencia orgánica o inmunocompromiso, previa al ingreso hospitalario y conforme a los siguientes criterios:

- **Hígado:** Cirrosis (con biopsia), hipertensión portal comprobada, antecedentes de hemorragia gastrointestinal alta debida a HTA portal o episodios previos de fallo hepático, encefalohepatopatía, o coma.
- **Cardiovascular:** Clase IV según la New York Heart Association
- **Respiratorio:** Enfermedad restrictiva, obstructiva o vascular que obligue a restringir el ejercicio, como por ej. incapacidad para subir escaleras o realizar tareas domésticas; o hipoxia crónica probada, hipercapnia, policitemia secundaria, hipertensión pulmonar severa (>40 mmHg), o dependencia respiratoria.
- **Renal:** Hemodializados.
- **Inmunocomprometidos:** que el paciente haya recibido terapia que suprima la resistencia a la infección (por ejemplo inmunosupresión, quimioterapia, radiación, tratamiento crónico o altas dosis recientes de esteroides, o que padezca una enfermedad suficientemente avanzada para inmunodeprimir como por ej. leucemia, linfoma, SIDA).

veridad de su enfermedad aumenta; los segundos, aparte de estratificar a los pacientes de acuerdo a su severidad, predicen su evolución. El empleo diario de estos sistemas puede ser muy útil para el intensivista, proveyendo una evaluación objetiva de la evolución de la enfermedad y su respuesta a la terapéutica.

A partir de la recolección de los datos del APACHE II se obtiene un score para cada paciente. Cuanto mayor es el score, mayor es la gravedad de la enfermedad. Para transformar el score APACHE II en una probabilidad de muerte, se debe elegir la principal razón de admisión a UTI de una lista de 50 diagnósticos. La ecuación de predicción de la mortalidad es la siguiente:

$$\ln(R/1 - R) = -3,517 + \{(\text{APACHE II}) (0,146) + S + D\}$$

Donde: R: riesgo de muerte hospitalaria; S: riesgo adicional impuesto por la cirugía de emergencia; y D: riesgo (+ o -) impuesto por la enfermedad específica.

APACHE III. El APACHE III fue introducido en 1991 para expandir y mejorar la estimación pronóstica provista por el APACHE II. A pesar de su mayor rendimiento, el APACHE III no ha logrado reemplazar al APACHE II en la mayoría de las Unidades, debido al alto costo para su implementación. El sistema APACHE III consiste de dos partes: un score de APACHE III, que contiene puntos para 17 anormalidades fisiológicas (Tabla 141/2), edad y estado de salud crónico, y una serie de ecuaciones predictivas establecidas a partir del diagnóstico de admisión a UTI, criterios de selección de pacientes y la base de datos del sistema. El score APACHE III puede ser utilizado para medir la severidad de la enfermedad y para estratificar el riesgo de los pacientes dentro de una categoría diagnóstica única o de un grupo definido de pacientes. El score APACHE III también puede ser utilizado para comparar la evolución de grupos de pacientes, pero sólo para aquellas admisiones a UTI que comparten los diagnósticos y los criterios de selección con aquéllos del estudio APACHE III. En tal sentido, el sistema ha individualizado 79 categorías diagnósticas y nueve orígenes posibles de los pacientes.

SAPS. El SAPS fue desarrollado como un método independiente para simplificar el sistema original APACHE. Una versión actualizada, el SAPS II, fue desarrollado y validado utilizando una base de datos internacional similar a la utilizada por el MPM II. El sistema incluye 17 variables: 12 medidas fisiológicas, edad, tipo de admisión (cirugía programada, cirugía de urgencia, o médica) y tres variables de enfermedad crónica (SIDA, cáncer metastásico y enfermedad maligna hematológica). El SAPS II ha sido utilizado para evaluar el pronóstico de grupos de pacientes y para comparar la performance de distintas unidades, pero no es utilizable para establecer el pronóstico de pacientes individuales.

Modelo de admisión SAPS 3. El modelo de admisión SAPS 3 fue desarrollado en Europa y publicado en el año 2005. El estudio utilizó un total de 19.577 pacientes consecutivos provenientes de 307 UTIs de todo el mundo. Esta base de datos fue construida para reflejar la heterogeneidad de las salas de terapia intensiva a través del mundo. El SAPS 3 refleja bien las importantes diferencias en los pacientes y en las características de los sistemas sanitarios, lo cual se sabe que influyen a la evolución. Esto incluye, por ejemplo, diferentes características genéticas, diferentes estilos de vida y una amplia

heterogeneidad en la distribución de las enfermedades entre diferentes regiones, así como aspectos tales como el acceso al sistema sanitario en general y a terapia intensiva en particular; o las diferencias en la disponibilidad y utilización de los recursos diagnósticos y terapéuticos entre las UTIs participantes.

En base a los datos colectados en el momento de la admisión, los autores desarrollaron un coeficiente de regresión utilizando regresión logística de múltiples niveles para estimar la probabilidad de muerte en el hospital. El modelo final, que comprende 20 variables, exhibe un buen poder discriminatorio, sin mayores diferencias entre las distintas tipologías de pacientes; la calibración también es satisfactoria. Es interesante que en forma comparativa en el tiempo, los determinantes de mortalidad hospitalaria cambiaron en forma remarcable desde los años 1990, siendo en la actualidad el estado de salud crónico y las circunstancias de admisión a UTI responsables de más del 75% del poder pronóstico del modelo. El modelo se encuentra disponible para su empleo y análisis en el sitio www.saps3.org.

MPM. El sistema de Probabilidad de mortalidad (MPM) fue revisado recientemente para estimar la probabilidad de mortalidad hospitalaria en el momento de la admisión a UTI y a las 24, 48 y 72 horas luego de la admisión. El MPM se basa en un modelo estadístico objetivo; la información se obtiene a partir de un gran número de variables, seguido por la identificación de un pequeño subgrupo de predictores "pesados" de pronóstico derivados a partir de técnicas de reducción estadística. El modelo de admisión (MPM₀) es el único sistema disponible para estimar la probabilidad de mortalidad hospitalaria en el momento de la admisión. Los modelos a las 24, 48 y 72 horas reflejan el estado del paciente luego del tratamiento y predicen la mortalidad hospitalaria basada en datos coleccionados durante estos períodos de tiempo.

El sistema MPM ha sido utilizado para evaluar la performance clínica y la relación costo/efectividad en el cuidado en UTI para grupos de pacientes, y como un método auxiliar para evaluar la probabilidad de muerte hospitalaria en pacientes seleccionados.

En la Tabla 141/3 se indican las variables incluidas en cada uno de los sistemas de severidad previamente citados.

SOFA. El sistema SOFA (*Sepsis related organ failure assessment* -Vincent y col.-) (Tabla 141/4) fue desarrollado inicialmente para la evaluación de los fallos orgánicos en los pacientes sépticos. Recientemente, con la determinación diaria del mismo y la evaluación del denominado SOFA máximo, este score se ha convertido en un elemento de pronóstico ampliamente utilizado en las unidades de cuidados críticos, debido a su simplicidad y adecuado poder discriminatorio.

A diferencia de los scores de pronóstico del tipo del APACHE II y del SAPS, que en forma característica se realizan al inicio de la estadía en UTI; los scores de disfunción orgánica pueden ser medidos en forma diaria. La utilidad reside en la capacidad de capturar la naturaleza dinámica de la disfunción orgánica durante la estadía en UTI. El cambio en el score de disfunción orgánica durante el periodo de estadía (media/máximo/delta/tendencia de un score de disfunción orgánica) puede ayudar a establecer el impacto de las prácticas de rutina en la UTI y de las nuevas intervenciones sobre el desarrollo, persistencia y regresión de la disfunción orgánica.

El tiempo de duración de los fallos orgánicos se aso-

cia con el pronóstico. Recientemente, el cálculo del escore SOFA máximo total (TMS) se ha propuesto como un refinamiento del SOFA, y se comprobó que es aplicable para la predicción pronóstica. El empleo del escore SOFA diario no ha demostrado ser útil en este sentido, debido a que la evaluación diaria puede subestimar los fallos acumulativos, debido a que algunos de ellos aparecen en forma precoz y mejoran, y otros aparecen en forma tardía.

En contraste con el SOFA máximo diario, el cálculo del escore TMS suma los escores máximos de cada uno de los seis sistemas orgánicos durante toda la estadía en la unidad independientemente de su secuencia en el tiempo. De tal modo cuantifica la severidad de los fallos orgánicos y los combina en una sola figura. El valor máximo teórico del escore TMS es 24.

Los resultados de Suistomaa y col. demuestran que la

Tabla 141/2. Escore APACHE III para signos vitales y anormalidades de laboratorio.

Parámetro	Valor asignado	Parámetro	Valor asignado
Pulso (latidos por minuto)		Hematocrito (%)	
< 39	8	< 40,9	3
40-49	5	41-49	0
50-99	0	> 50	3
100-109	1	Glóbulos blancos (10 ³ x mm ³)	
110-119	5	> 1,0	19
120-139	7	1,0-2,9	5
140-154	13	3,0-19,9	0
> 155	17	20,0-24,9	1
Presión arterial media (mm Hg)		> 25	5
< 39	23	Creatinina (mg/dL) (sin IRA)	
40-59	15	< 0,4	3
60-69	7	0,5-1,4	0
70-79	6	1,5-1,94	4
80-99	0	> 1,95	7
100-119	4	Creatinina (mg/dL) (con IRA)	
120-129	7	0-1,4	0
130-139	9	> 1,5	10
> 140	10	Volumen urinario (cc/día)	
Temperatura (°C)		< 399	15
< 32,9	20	400-599	8
33-33,4	16	600-899	7
33,5-33,9	13	900-1499	5
34-34,9	8	1.500-1.999	4
35-35,9	2	2.000-3.999	0
36-39,9	0	> 4.000	1
> 40	4	BUN (mg/dL)	
Frec. respiratoria (resp/min)		< 16,9	0
< 5	17	17-19	2
6-11	8	20-39	7
12-13	7	40-79	11
14-24	0	> 80	12
25-34	6	Sodio (mEq/L)	
35-39	9	< 119	3
40-49	11	120-134	4
> 50	18	135-154	0
PaO ₂ (mm Hg)		> 155	4
< 49	15	Albúmina (g/dL)	
50-69	5	< 1,9	11
70-79	2	1,0-2,4	6
> 80	0	2,5-4,4	0
DO ₂ (A-a)		> 4,5	4
> 100	0	Bilirrubina (mg/dL)	
100-249	7	> 1,9	0
250-349	9	2,0-2,9	5
350-499	11	3,0-4,9	6
> 500	14	5,0-7,9	8
Glucosa (mg/dL)		> 8,0	16
> 39 (peso corporal 40-59 kg)	8		
40-59	9		
60-199	0		
200-349	3		
> 350	5		

mortalidad es elevada si el escore TMS en cualquier momento es mayor de 15. Por otra parte, si el tiempo entre la admisión y el momento del máximo TMS es mayor de cinco días, la mortalidad también es elevada. Ello sugiere que si el fallo circulatorio que conduce a la disfunción orgánica severa con compromiso progresivo de órganos persiste o se amplifica luego del tratamiento por cinco días, se asocia con mal pronóstico. Cabre y col., en Espa-

ña, comprobaron que en los pacientes por encima de 60 años, la presencia de un SOFA máximo de 13 o más en cualquiera de los primeros cinco días, un SOFA mínimo superior a 10 en cualquier momento, y un SOFA con tendencia estable o en aumento, se asocia con una mortalidad del 100%. Desde un punto de vista práctico conviene recordar que un paciente con un escore SOFA por encima de 10, una edad por encima de 60 años, y una tendencia

Tabla 141/3. Variables incluidas en cada uno de los sistemas de severidad

Variables	MPM II admisión	MPM II a las 24,48, y 72 hs	SAPS II	APACHE III
Estado de salud crónico				
SIDA			∠	∠
Cirrosis	∠	∠		∠
Linfoma				∠
Neoplasia hematológica			∠	
Leucemia, mieloma múltiple				∠
Insuficiencia hepática				∠
Cáncer metastásico	∠	∠	∠	∠
Inmunosupresión				∠
Insuficiencia renal crónica	∠			
Valores fisiológicos				
Temperatura			∠	∠
Frecuencia cardíaca	∠		∠	∠
Frecuencia respiratoria				∠
Presión arterial (media o sistólica)	∠		∠	∠
Hematocrito				∠
Glóbulos blancos			∠	∠
Albúmina				∠
Bilirrubina			∠	∠
Glucosa				∠
Sodio sérico			∠	∠
Potasio sérico			∠	
Bicarbonato sérico			∠	
Urea o BUN			∠	∠
Creatinina		∠		∠
Volumen urinario		∠	∠	∠
PO ₂		∠		
PaO ₂ o (A-a)DO ₂				∠
PaO ₂ o FiO ₂ (ventilado o CPAP)			∠	
pH y PCO ₂ (estado ácido base)				∠
Tiempo de protrombina		∠		
Escala de coma de Glasgow	∠	∠	∠	∠
Diagnósticos agudos				
Insuficiencia renal aguda	∠			
Arritmia cardíaca	∠			
ACV	∠			
Sangrado digestivo	∠			
Infección		∠		
Efecto de masa cerebral	∠	∠		
Selección de uno entre 78				∠
Otros				
Edad	∠	∠	∠	∠
Origen del paciente				∠
Tipo de admisión	∠	∠	∠	∠
CPR antes del ingreso a UTI	∠			
Asistencia respiratoria mecánica	∠	∠		
Terapia vasoactiva		∠		

Tabla 141/4. Escore de evaluación de el fallo orgánico secuencial (SOFA) (Vincent J., y col.: Intensive Care Med 22:707-1996)

Sistema orgánico	1	2	3	4
Respiración (PaO ₂ /FiO ₂ mm Hg)	≤400	≤300	≤200 con ARM	≤100 con ARM
Coagulación (Plaquetas x10 ³ /mm ³)	≤150	≤100	≤50	≤20
Hígado (Bilirubina:mg/dl)	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	>12
Cardiovascular (Hipotensión) (dosis en µg/Kg.min)	PAM < 70 mm Hg	Dopamina ≤ 5 o dobutamina cualquier dosis	Dopamina > 5 o epinefrina ≤0,1 o norepinefrina ≤0,1	Dopamina >15 o epinefrina > 0,1 o norepinefrina >0,1
SNC (Glasgow)	13-14	10-12	6-9	<6
Renal (Creatinina, mg/dl o diuresis)	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 o < 500 ml/día	> 5,0 o < 200 ml/día

positiva o sin cambio en los primeros cinco días tendrá una mortalidad del 100%.

Kajdacsy-Balla y col., evaluando el TMS, comprobaron que existen significativas disparidades en la mortalidad observada y predicha para pacientes infectados y no infectados. Luego de adicionar la infección como una covariable (*SOFA Max-infection model*), la performance mejora. Ello significa que cuando se utiliza el score SOFA para evaluar la gravedad de un proceso, se debe ajustar para la presencia o ausencia de infección.

El diagnóstico de ingreso del paciente a la Unidad también influye el pronóstico para aquéllos que desarrollan disfunciones orgánicas. La mortalidad hospitalaria es generalmente mayor para los pacientes con fallos orgánicos cuyo diagnóstico de ingreso es clínico y para aquéllos que deben ser sometidos a cirugía de urgencia. La mortalidad, por otra parte, es menor en pacientes admitidos por trauma múltiple que en aquéllos ingresados por sepsis o luego de un paro cardiaco.

Score MEDS. En el año 2003, Shapiro y col. desarrollaron el score MEDS (*Mortality in Emergency Department Sepsis*) con el objeto de predecir la mortalidad intrahospitalaria a los 28 días en pacientes que se presentan al departamento de emergencia con sospecha de infección y son admitidos al hospital. El score MEDS asigna puntaje a nueve componentes que son fácilmente obtenibles en el momento de la presentación del paciente en emergencia. El score está organizado de acuerdo a la clasificación PIRO para establecer los componentes del mismo de acuerdo a que representen factores de Predisposición, Infección, Respuesta o disfunción Orgánica (Tabla 141/5). Los autores comprobaron que la mayor mortalidad se produce cuando el rango de puntaje se encuentra dentro de los grupos de riesgo moderado, alto o muy alto. Recientemente, los mismos autores han validado el score para establecer la mortalidad alejada al año, para el mismo grupo de pacientes.

El score MEDS tiene una serie de limitaciones, de la cual quizás la más importante es que sólo fue validado en un único centro, requiriendo una validación externa antes de que sus resultados puedan ser generalizados. Segundo, como con cualquier sistema de score, se debe prestar particular atención en su aplicación como un modelo predictivo, designado para categorizar grupos de pacientes, en pacientes individuales.

EMPLEO DE LOS ESCORES DE SEVERIDAD

Los scores de severidad han sido propuestos para ser utilizados en la predicción evolutiva de pacientes individuales, para evaluar la performance de las UTIs y para facilitar la realización de los ensayos terapéuticos. En general, los

usos propuestos deben ser considerados para un nivel de pacientes individuales y para un análisis de grupos poblacionales. Esto es, los scores se pueden utilizar para tratar de establecer por anticipado el pronóstico de un paciente en particular, o para reconocer la evolución de un grupo de pacientes. A pesar de los numerosos ensayos realizados con los scores precedentes, aún no existe una opinión universalmente aceptada respecto a su utilidad.

Un hecho a destacar es que en muchos estudios observacionales se ha sugerido que los médicos de terapia intensiva discriminan entre sobrevivientes y no sobrevivientes de una manera más adecuada que los sistemas de scores en las primeras 24 horas de admisión. En un estudio reciente, Sinuff y col. evaluaron 12 estudios que comparaban la predicción por el médico y por el sistema de score en pacientes ingresados a UTI. El hallazgo principal fue que tanto los médicos como los sistemas objetivos de score tenían una capacidad moderada para discriminar entre los sobrevivientes y no sobrevivientes, y que los médicos eran más eficientes que los sistemas de scores. Ello plantea difíciles decisiones éticas respecto al rol de estos scores para establecer conductas, y destaca el riesgo de los mismos en cuanto a las decisiones que impliquen suspender medidas de soporte vital.

Tabla 141/5 . Escore MEDS (Mortality in Emergency Department Sepsis)

Características	Puntos asignados
Predisposición	
Edad > 65 años	3
Residencia en guardería	2
Enfermedad comórbida rápidamente terminal	6
Infección	
Infección respiratoria baja	2
Respuesta	
Neutrófilos en banda >5%	3
Disfunción orgánica	
Taquipnea o hipoxemia	3
Shock séptico	3
Recuento plaquetario <150.000/mm ³	3
Alteración del estado mental	2

Rango de puntaje	Grupo MEDS	Predicción de mortalidad a 28 días
0-4	Muy bajo	1,1%
5-7	Bajo	4,4%
8-12	Moderado	9,3%
13-15	Alto	16,1%
>15	Muy alto	39,0%

Predicción para pacientes individuales

Meyer y col. comprobaron que ya sea que se utilice el criterio clínico o un score de riesgo objetivo para establecer la posibilidad de muerte de un paciente en particular, la posibilidad de error es muy elevada. En efecto, de los pacientes en que ambos métodos predijeron la muerte, el 40% sobrevivían en el momento de la evaluación final. La conclusión de los autores es que no existe ningún método para predecir la mortalidad individual. Por lo tanto, un buen sistema de severidad provee una estimación exacta del número de pacientes que se espera que mueran dentro de un grupo de pacientes similares; el mismo no establece ninguna predicción sobre que paciente particular será el que vivirá y cual el que morirá. Utilizando un modelo de severidad bien calibrado, se puede esperar razonablemente que aproximadamente el 75% de los pacientes con una probabilidad de muerte del 0,75 morirá, pero no se puede saber por anticipado cual será el 75% que muera y cual será el 25% que sobreviva.

La posibilidad de que las decisiones clínicas puedan ser facilitadas si se dispone de un método de evaluación pronóstica objetivo es atractiva. Los médicos están interesados en disponer de un sistema de severidad para pacientes individuales como un agregado a su opinión informada pero subjetiva. El empleo de estas herramientas como parte del árbol de toma de decisiones es una elección razonable y prudente. Sin embargo, las decisiones deben continuar siendo de la absoluta responsabilidad de los médicos y deben basarse en múltiples criterios, uno de los cuales puede ser la gravedad, tal como se estima con un sistema de evaluación bien calibrado.

Evaluación de la performance de las Unidades

A la luz de las controversias que involucran la estructura, beneficios y costos de la Medicina Crítica, los sistemas pronósticos proveen un cuerpo de análisis objetivo que puede ayudar a los médicos y a los administradores a analizar y reconocer la eficacia del cuidado médico brindado en su propia unidad, en comparación con una base de datos desarrollada a partir de dichos scores.

Utilizando el sistema APACHE III, Knaus y col. estimaron la probabilidad de mortalidad hospitalaria en una muestra consecutiva de 16.622 pacientes de 42 unidades. Observaron que la relación entre la mortalidad observada y la esperada varía entre el 0,67 y el 1,21 en distintas UTIs. Esto significa que en algunas unidades la mortalidad observada es menor que la esperada por el modelo, y en otras unidades es mayor. Le Gall y col., utilizando el sistema SAPS II con el mismo objetivo, estimaron la probabilidad de mortalidad hospitalaria y observaron la mortalidad real en Unidades de varios países. La relación entre los países varió del 0,74 al 1,31, con algunos países con mayor número de muertes que las esperadas y otros con un número menor.

Los resultados precedentes no significan necesariamente que existan diferencias objetivas entre la calidad de cuidados brindados por distintas unidades o por unidades de distintos países. Las relaciones precedentes deben ser interpretadas como una indicación de que es necesario estudiar más profundamente los factores operativos en las distintas unidades para establecer aquéllos asociados con las diferencias de mortalidad.

Ensayos terapéuticos

Un problema crítico en la realización de los estudios clínicos prospectivos es la capacidad de demostrar que

el grupo control y el grupo bajo tratamiento presenta el mismo grado de gravedad de enfermedad. Los sistemas de score pronóstico permiten establecer una medida de la gravedad de la enfermedad y pueden ser utilizados en forma efectiva en este contexto. Al momento actual, estos scores se han utilizado para la selección de los pacientes en los distintos ensayos terapéuticos realizados en pacientes sépticos.

CONTROVERSIAS RELACIONADAS CON EL EMPLEO DE LOS SCORES PRONÓSTICOS

A pesar del entusiasmo de un grupo de especialistas en Medicina Crítica por los sistemas de score pronóstico, se han realizado críticas y observaciones respecto al empleo de los mismos. A continuación se analizan algunas de las estimaciones.

Aplicación a unidades especializadas

Nadie discute la necesidad de realizar una evaluación extensa de cualquier sistema pronóstico. Como ya se ha indicado, los mismos deben tener un alto grado de discriminación y de calibración. Por lo tanto, se debe tener cuidado con la aplicación de los mismos en Unidades altamente especializadas con poblaciones seleccionadas. Por ejemplo, en unidades de trauma, neuroquirúrgicas o incluso de cirugía general, se debe ser muy cuidadoso en la demostración de los poderes de discriminación y de calibración antes de emplear un modelo pronóstico. El modelo APACHE II ha sido criticado debido a su debilidad para pronosticar en grupos poblacionales específicos: trauma, SIDA, posoperatorio cardiovascular. No se deben aplicar estos modelos en áreas diferentes de aquéllas en las cuales han sido desarrollados y validados.

Evaluación de la calidad de atención

Uno de los motivos principales para lo cual fueron diseñados los scores pronósticos fue para asegurar la calidad de atención. Sin embargo, se debe tener en cuenta el tiempo y el esfuerzo requerido para coleccionar y analizar adecuadamente los datos. Todo dato que es coleccionado en forma manual y entrado en un ordenador debe ser corroborado adecuadamente.

La interpretación de los datos es un hecho problemático, ya que se debe tener en cuenta que estos modelos son útiles en relación al momento y al lugar donde fueron desarrollados. La aplicación de los mismos en países fuera del de origen o su aplicación décadas después de su desarrollo puede resultar en resultados estadísticos en más o en menos con respecto a la calidad de atención. Esto puede significar no que la UTI en análisis es significativamente diferente de lo predicho, sino que el modelo no está adecuadamente calibrado para ser utilizado en ese país o en ese período de tiempo.

Aplicación para evaluar la evolución individual

Los sistemas de score pronóstico fueron desarrollados inicialmente para predecir la evolución en poblaciones de pacientes y no en pacientes individuales. El sistema APACHE III se ha propuesto para predecir el riesgo de mortalidad en pacientes individuales. Los datos del score se ingresan en forma diaria. Cada estimación diaria se basa en el resultado del día de ingreso y en el score APACHE más reciente, así como en la localización del paciente y la categoría de la enfermedad.

El uso de los sistemas pronósticos para predicciones individuales puede ser tentador, pero al mismo tiempo muy riesgoso. En efecto, ningún sistema ha probado ser 100% exacto, lo cual hace que la información colocada en manos inapropiadas puede ser peligrosamente mal aplicada.

Contención de costos

En una situación de demandas crecientes y de costos finitos, la Medicina Crítica se encuentra en estrecha observación a fin de brindar una adecuada relación costos beneficios y costos eficacia. El establecer un escore pronóstico puede ser útil para realizar la selección (*triage*) de los pacientes en cuanto a la alocaación en terapia intensiva, en unidades de cuidados intermedios, o en pisos de atención general. Esto representa una situación desafiante, por cuanto puede hacer que pacientes que se beneficien, aunque sea marginalmente, de los cuidados en terapia intensiva, sean derivados a áreas de menor atención, con los consiguientes riesgos implícitos.

Uso de los sistemas de escore pronóstico en la toma de decisiones éticas

Cuatro premisas éticas básicas gobiernan todas las decisiones medicas: autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia distributiva. Algunos autores han propuesto que los sistemas de escore pronóstico contribuyen positivamente a todos estos preceptos. La autonomía del paciente es aumentada por la información adicional que estos sistemas pueden proveer al mismo, lo cual, como consecuencia, facilita la toma de decisiones. La beneficencia es aumentada a través de la capacidad del médico de recibir información que puede ser utilizada para tomar decisiones en situaciones de falta de certezas. La no maleficencia es aumentada por la capacidad del médico de evitar proponer terapéuticas no beneficiosas. La justicia distributiva es aumentada a través de la capacidad de disponer de los recursos y de las terapéuticas en forma razonable. Se debe tener en cuenta, sin embargo, que dado el grado de debate existente sobre estos sistemas, el uso de los escores pronósticos en aspectos de ética médica continúa siendo muy controvertido.

CONCLUSIÓN

Los sistemas de escore pronóstico permiten al personal médico y administrativo evaluar la performance de una UTI en relación con otras. Estos sistemas se están utilizando en forma creciente en distintos países del mundo. Teniendo en cuenta la complejidad de los pacientes críticos y la variedad de organizaciones de Medicina Intensiva en distintos lugares, los mismos proveen una herramienta mayor para evaluar dichos servicios. Independientemente del modelo de cuidado crítico empleado, los médicos disponen en la actualidad de un instrumento para evaluar su performance. En adición a su empleo en tal sentido, estos sistemas pueden servir otros propósitos potenciales. A pesar de ello, los mismos y sus aplicaciones aún son controvertidos. Se trata de sistemas cada vez más complejos, lo cual hace que puedan ser mal interpretados e incluso mal utilizados.

Al momento actual es importante realizar una evaluación creciente y con una base de datos cada vez más amplia de los distintos sistemas de asistencia médica. Un ejemplo de una base de datos nacional es el Proyecto de la Sociedad Americana de Medicina Crítica (SCCM) de-

nominado IMPACT, el cual se basa en la colección de datos en forma estandarizada en múltiples Unidades de EE.UU. A fines del año 1999, se encontraban en procesamiento los datos de más de 37.000 pacientes. Una necesidad imperiosa es el desarrollo de un sistema que permita establecer pronósticos a más largo plazo, por ejemplo seis meses después del alta de UTI. En este sentido, el modelo SUPPORT (*Study to Understand Prognosis and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments*) se encuentra en pleno desarrollo.

BIBLIOGRAFÍA

- Gullo A., Bianco N., Berlot G.: Management of severe sepsis and septic shock: challenges and recommendations. *Crit Care Clin* 22:489-2006
- Herridge M.: Prognostication and intensive care unit outcome: the evolving role of scoring systems. *Clin Chest Med* 24:751-2003
- Janssens U., Graf C., Graf J.: Evaluation of the SOFA score: a single center experience of a medical intensive care unit in 303 consecutive patients with predominantly cardiovascular disorders. *Intensive Care Med* 26:1037-2000
- Kajdacsy-Balla A., Andrade F., Moreno R.: Use of the Sequential Organ Failure Assessment score as a severity score. *Intensive Care Med* 31:243-2005
- Metnitz P., Rui Moreno R., Almeida E.: SAPS 3. From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 1: Objectives, methods and cohort description. *Intensive Care Med* 31:1336-2005
- Needham D., Dowdy D., Mendez Tellez P.: Studying outcomes of intensive care unit survivors: measuring exposures and outcomes. *Intens Care Med* 31:1153-2005
- Peres Bota D., Melot C., Ferreira F.: The Multiple Organ Dysfunction Score (MODS) versus the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score in outcome prediction. *Intensive Care Med* 28:1619-2002
- Rui Moreno R., Vincent J., Matos R.: The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. *Intensive Care Med* 25:696-1999
- Rui Moreno R.: Outcome prediction in Intensive Care. En Vincent J. (Edit.): 2000 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine, Springer, Berlín 2000
- Rui Moreno R., Metnitz P., Almeida E.: SAPS 3. From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Med* 31:1345-2005
- Rui Moreno R., Jardim A., Godinho R.: Principles of risk-adjustment in the critically ill patient. En Kuhlen R., Rui Moreno R., Ranieri M., Rhodes A. (Eds.): 25 Years of Progress and Innovation in Intensive Care Medicine. European Society of Intensive Care Medicine. Berlín, 2007
- Shapiro N., Wolfe R., Moore R.: Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) score: a prospectively derived and validated clinical prediction rule. *Crit Care Med* 31:670-2003
- Shapiro N., Howell M., Talmor D.: Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) score predicts 1-year mortality. *Crit Care Med* 35:192-2007
- Sinuff T., Adhikari N., Cook D.: Mortality predictions in the intensive care unit: comparing physicians with scoring systems. *Crit Care Med* 34:878-2006
- Suistomaa M., Uusaro A., Parviainen L.: Resolution and outcome of acute circulatory failure does not correlate with hemodynamics. *Critical Care* 7:R52-2003
- Vassar M., Lewis F., Chambers J.: Prediction of outcome in Intensive Care Unit Trauma patients: a multicenter study of APACHE, TRISS, and a 24 hour intensive care unit point system. *J Trauma* 47:324-1999

ÍNDICE ANALÍTICO

A

- Abciximab, 464, 479, 500, 1999, **2002**
Aborto séptico, 1500, 2060, **2084**, 2099
Abruptio placentae, 300, 1949, 1953, 2049, 2060, 2075, 2092, 2148
Absceso abdominal, **774**, 1601
Absceso cerebral, 232, **1271**, 2108
Absceso epidural espinal, 234, **1280**
Absceso pancreático, 781, **789**, 798, 1042
Absceso pulmonar, 214, 261, 308, 407, 1002
Accidente cerebrovascular isquémico, 478, 933, 1130, 1157, **1163**, 1189, 1586, 1968, 2004, 2012, 2076
Aciclovir, 874, 1293, 1509, 1522, 1539, 1684, 1691, 1698, 1702, 1709, 1719, 1733, **1830**, 2025, 2062, 2096
Ácido araquidónico (metabolitos), 141, 297, 734, 933, 983, 1071, 1260, 1529, 1594, 1935, **1999**
Acidosis metabólica, 67, 130, 154, 201, 266, 275, 279, 342, 374, 570, 574, 608, 629, 646, 658, 663, 741, 819, 830, 859, 915, 928, 1067, 1079, 1083, 1096, 1103, 1143, 1212, 1220, 1255, 1299, 1319, 1328, 1342, 1358, 1379, 1385, 1391, 1398, **1403**, 1426, 1507, 1512, 1525, 1545, 1552, 1560, 1599, 1743, 1823, 1908, 1915, 1921, 2045, 2091, 2099, 2117, 2119, 2141
Acidosis con anión gap elevado, 1407, 1433
Acidosis láctica, 64, 93, 103, 265, 275, 349, 423, 613, 632, 646, 742, 830, 849, 913, 1020, 1082, 1209, 1249, 1382, 1398, 1404, **1408**, 1433, 1440, 1458, 1481, 1588, 1593, 1611, 1735, 1745, 1815, 1891, 1965, 2109
Acidosis en la insuficiencia renal, **1407**
Acidosis en las intoxicaciones, **1411**
Acidosis hiperclorémica, 920, 1159, 1404, **1412**, 1433, 1434, 1441, 1525
Acidosis tubular renal, 1358, 1386, 1404, **1413**, 1525, 1823
Acidosis respiratoria, 67, 78, 97, 151, 171, 203, 275, 312, 322, 508, 811, 830, 1358, 1363, 1379, 1394, 1399, 1401, 1420, **1422**, 1768, 2064
Acinetobacter baumannii, 212, 225, 1637, 1816, 1839, **1856**, 1860
Actividad eléctrica sin pulso, 438, 614, **626**
Adrenalina, 280, 335, **613**, 640, 647, 658, 727, 851, 866, 1118, 1249, 1254, 1479, 1486, 1884, 1893, 1942, 2119, 2127, 2141
Agentes acuaréticos, 832, 1353
Agentes antiplaquetarios, 126, **485**, 687, 1184, 1190, 1947, 1977, 2002, 2041
Agentes antitrombóticos, **465**, 471
Agua, **1331**
Ahogamiento, 137, **274**, 622, 1106, 1149, 1344, 1426, 2059, 2060
Albúmina, 105, 115, 141, 161, 170, 183, 211, 304, 377, 632, 639, 661, 707, 769, 776, 793, 817, 830, 837, 847, 858, 861, **919**, 948, 1146, 1193, 1221, 1300, 1366, 1375, 1395, 1400, 1407, 1443, 1516, 1541, 1556, 1605, 1611, 1725, 1786, 1792, 1802, 1869, 1911, 1919, 2001, 2051, 2072, 2091, 2136, 2137
Alcalosis metabólica, 74, 342, 556, 733, 815, 819, 830, 945, 1068, 1300, 1347, 1360, 1385, 1394, **1416**, 1515, 1529, 1547, 1908, 2037
Alcalosis respiratoria, 85, 93, 114, 292, 323, 786, 830, 849, 867, 1081, 1088, 1358, 1379, 1380, 1386, 1394, 1401, 1413, **1425**, 1515, 1601, 1768, 2045, 2063, 2099, 2117, 2128
Algoritmo de vía aérea dificultosa, **245**
Alimentación enteral, 214, 220, 260, 729, 751, 800, 821, 1113, 1214, 1735, 1899, 1900, **1906**, 1926, 2141
Alimentación parenteral, 730, 754, 809, 1113, 1381, 1498, 1509, 1560, 1660, 1882, **1910**
Almidones, 661, **919**, 1523, 1529, 1544, 1611, 1905, 2127
Aminoácidos, 69, 465, 508, 703, 724, 754, 797, 820, 825, 864, 969, 983, 1102, 1126, 1254, 1307, 1337, 1350, 1390, 1421, 1437, 1452, 1472, 1501, 1514, 1548, 1593, 1620, 1804, 1815, 1820, 1843, 1853, 1879, 1880, 1892, 1900, **1910**, 1920, 1930, 1937, 1940, 1971, 1997
Aminofilina, 81, 96, 105, 346, 530, 980, 2064
Aminoglucósidos, 76, 204, 225, 342, 662, 756, 770, 860, 876, 1097, 1121, 1267, 1321, 1369, 1385, 1498, 1507, 1511, 1516, **1523**, 1539, 1572, 1616, 1637, 1653, 1685, 1782, 1784, 1786, **1804**, 1845, 1848, 1849, 1853, 1860, 2024, 2025, 2065, 2066, 2087
Amiodarona, 514, 528, 539, 544, 625, 643, 1469, 1736, 1810, 1994, 2119
Analgésia en el traumatismo de tórax, **1014**
Analgésia y sedación, 24, 686, 949, **1310**, 1315
Análisis de Stewart de evaluación ácido base, 1399
Aneurisma cerebral, **1204**
Aneurisma de aorta abdominal, **601**, 638, 882
Aneurisma disecante de aorta, 305, 478, 583, **588**, 638, 679, 1988
Aneurisma toracoabdominal, **600**
Anfotericina B, 102, 770, 776, 1287, 1361, 1369, 1385, 1515, 1525, 1535, 1544, 1571, 1638, 1654, 1684, 1690, 1931, 1733, 1790, 1806, 1819, **1821**
Anfotericina liposomal, 1669, 1690, 1719, **1828**
Angina inestable, **455**, 489, 494, 503, 577, 1968, 1982, 1998, 2000, 2035
Anión gap, 266, 1395, **1398**, 1400, 1418, 1425, 1441, 1515, 1532
Antibióticos, 19, 82, 97, 102, 131, 142, 153, 167, 171, 181, 196, 201, 210, 233, 252, 263, 270, 280, 329, 407, 434, 457, 549, 607, 619, 654, 682, 694, 707, 711, 718, 725, 730, 743, 749, 788, 795, 803, 816, 832, 861, 866, 898, 918, 957, 965, 984, 1011, 1028, 1039, 1049, 1086, 1096, 1114, 1121, 1150, 1193, 1248, 1263, 1272, 1277, 1308, 1323, 1360, 1414, 1444, 1462, 1468, 1492, 1513, 1522, 1567, 1571, 1582, 1591, 1601, 1609, 1614, 1627, 1643, 1651, 1656, 1660, 1664, 1669, 1681, 1688, 1695, 1704, 1715, 1722, 1728, 1733, 1741, 1752, 1758, 1763, **1785**, 1907, 1943, 1955, 1961, 1994, 2021, 2024, 2030, 2057, 2061, 2087, 2097, 2100, 2129
Anticoagulantes orales, 126, 133, 463, 536, 739, 1183, 1190, 1201, 1229, 1241, 1961, 1966, 1971, 1976, 1977, 1990, **1993**, 2007, 2058
Anticonvulsivantes, 168, 189, 954, 1084, 1180, 1220, 1246, **1254**, 1297, 1303, 1328, 1345, 1369, 1449, 1522, 1783, 1943, 2110
Antifúngicos, 760, 795, 1638, 1670, 1717, **1824**, 1828
Antihipertensivos, **571**, 951, 1157, 1185, 1240, 1304, 1316, 1357, 1907, 1943, 2077
Antimicrobianos, (ver antibióticos)
Antitrombina, 109, 130, 456, 462, 484, 664, 739, 746, 828, 849, 864, 874, 916, 1097, 1164, 1489, 1598, 1606, 1617, 1935, 1939, 1944, 1953, 1960, 1966, 1977, 1984, 1997, 2041, 2058, 2070, 2096
Antivirales, 14, 167, 1248, 1522, 1684, 1699, 1709, 1712, 1775,

- 1785, **1829**, 2018
 APACHE II, 31, 68, 149, 152, 202, 206, 221, 383, 605, 714, 769, 773, 774, 783, 788, 792, 805, 823, 863, 929, 1111, 1127, 1473, 1516, 1564, 1614, 1618, 1661, 1671, 1725, 1805, 1838, 1922, 2036, 2133, **2139**
 ARDS Network, 137, **155**, 161, 332, 1111, 1127, 1473, 1516, 1564, 1614, 1661, 1671, 1725, 1805, 1838, 1922, 2036, 2133
 Asfixia traumática, 994, 1067
 Asistencia ventilatoria, 22, 79, 143, 158, 210, 234, 286, 293, 303, **311**, 320, 333, 368, 376, 381, 414, 654, 694, 954, 977, 982, 1077, 1087, 1160, 1181, 1299, 1320, 1380, 1538, 1578, 1744, 1758, 1783, 1857, 2029, 2060, 2064
 Asistolia, 22, 169, 280, 299, 530, 543, **626**, 975, 1013, 1087, 1319, 1364, 2048, 2124
 Asma bronquial, **97**, 354
 Asma bronquial en el embarazo, **2063**
 Aspectos éticos, **17**, 633
 Aspiración de jugo gástrico, **257**
 Aspirina, 91, 102, 126, 205, 323, 460, 461, 480, 497, 536, 580, 642, 660, 668, 680, 694, 718, 943, 1179, 1193, 1230, 1242, 1541, 1586, 1823, 1878, 1941, 1947, 1976, 1990, **1999**, 2008, 2019, 2056, 2076
 Atenolol, 467, 471, 538, 540, 577, 1329, 1994, 2078
 Atropina, 96, 181, 188, 238, 514, 525, 531, **628**, 976, 981, 1088, 1118, 1300, 1336, 2122
 AutoPEEP, 101, 155, **334**, 357, 373, 651, 878
 Azoemia prerrenal, 1341, 1733, 1914
- B**
- Bacteriemia, 194, 215, 262, 308, 406, 443, 530, 609, 699, 713, 727, 755, 770, 781, 806, 864, 876, 978, 1096, 1259, 1272, 1281, 1572, 1583, 1609, 1615, **1625**, 1664, 1676, 1697, 1702, 1722, 1734, 1746, 1756, 1771, 1792, 1801, 1840, 1914, 1933, 2030, 2061, 2123
 Balance nitrogenado, 797, 819, 832, 851, 868, 1495, 1514, 1548, 1582, **1878**, 1892, 1919
 Balón de contrapulsación aórtica, 22, 301, 452, 497, 644, 658, **667**, 675, 1526, 2050
 Balón de Sengstaken Blakemore, 715
 Barbitúricos, 213, 298, 632, 943, 953, 1083, 1121, 1159, 1189, 1193, 1248, 1255, 1281, 1295, 1300, **1315**, 1318, 1324, 1336, 1430, 1583, 1819, 1923, 1993, 1994, 2122
 Barotrauma, 76, 84, 89, 142, 190, 203, 295, 301, **331**, 346, 356, 367, 382, 767, 952, 988, 1114, 1158, 1424
 Benzodiacepinas, 82, 98, 238, 323, 339, 577, 824, 833, 868, 899, 1029, 1083, 1248, 1300, **1317**, 1481, 1492, 1535, 1768, 1779, 1804, 2067
 Betabloqueantes, 469, 1878
 Biotrauma, 142, **330**, 1538
 BiPAP, 180, 191, 653
 Bloqueantes cálcicos, 181, 523, 562, 627, 913, 983, 1323, 1437, 1449, 1528, 1546, 2119
 Bloqueos auriculoventriculares, 498, **529**, 642
 Botulismo, 168, 1121, 1320, 1766, **1781**
 Bradiarritmias, 175, 189, 475, **527**, 549, 976
 Broncoaspiración, 11, 84, 94, 159, 171, 213, **255**, 375, 639, 711, 730, 852, 982, 1075, 1089, 1181, 1240, 1253, 1434, 2079, 2117, 2124
 Broncodilatadores, 75, 81, 270, 281, 342, 376, 1248, 1319, 2064
 Bronquitis crónica, 71, **82**, 194, 282, 353, 1810, 1846
- C**
- Calcio, 13, 95, 165, 376, 468, 488, 493, 505, 512, 525, 553, 571, 585, 614, 628, 643, 659, 696, 741, 780, 794, 819, 911, 933, 954, 969, 1065, 1083, 1193, 1221, 1248, 1254, 1299, 1327, 1361, **1366**, 1405, 1412, 1444, 1484, 1496, 1505, 1516, 1532, 1547, 1553, 1594, 1604, 1780, 1806, 1820, 1832, 1871, 1881, 1912, 1943, 1961, 1981, 1993, 2002, 2023, 2077, 2103, 2119
 Celulitis clostridial, 1748
 Cándidas, 1672, **1833**
 Capacidad vital, 165, 170, 176, **340**, 355, 607, 977, 982, 1012, 1311, 1467, 1489, 1867, 2045, 2065
 Capnografía, 22, 114, 239, 296, 349, **351** 414, 894
 Carbapenemes, 195, 226, 736, 1524, 1572, 1616, 1789, **1802**, 1839
 Cardiomiopatía periparto, **2051**
 Cardioversión eléctrica, 536, 541, **623**, 644, 1088
 Carvedilol, 515
 Catecolaminas, 105, 111, 142, 161, 275, 335, 393, 423, 498, 512, 568, 571, 589, **613**, 642, 658, 729, 741, 829, 914, 926, 943, 1005, 1084, 1096, 1106, 1180, 1316, 1338, 1357, 1367, 1406, 1424, 1433, 1454, 1467, 1473, 1530, 1545, 1562, 1582, 1613, 1780, 1891, 2047, 2117, 2127
 Catéter de Swan Ganz, **430**
 Cateterismo de la arteria pulmonar, 401
 Cefalosporinas, 102, 195, 204, 212, 223, 654, 752, 770, 776, 1267, 1286, 1524, 1572, 1616, 1637, 1652, 1681, 1729, 1748, 1754, 1768, 1791, **1800**, 2011, 2097
 Cetoacidosis diabética, 766, 786, 1358, 1380, 1408, **1436**, 1509
 Ciclosporina, 102, 178, 734, 861, 875, 1308, 1363, 1386, 1413, 1499, 1515, 1545, 1669, 1677, 1685, 1701, 1823, 1956, 1976, 1994, 2031, 2074, 2115
 Circulación extracorpórea, 20, 132, 160, 281, 291, 379, 404, 420, 437, 514, **638**, 1010, 1087, 1138, 1385, 1511, 1536, 1559, 1960, 1982, 1998, 2001
 Cirrosis hepática, 701, 746, **822**, 840, 848, 856, 867, 870, 1198, 1350, 1428, 1952
 Clasificación de Child-Pugg, 831
 Clasificación de Forrest, 689
 Clasificación de Mallampati, 244
 Clasificación de Denis, 971
 Clasificación de la hemorragia subaracnoidea, 1206
 Clasificación RIFLE, **1497**, 1519
 Clonidina, 571, 1482, 2078
Clostridium difficile, 691, 734, **755**, 1585, 1678, 1705, 1723, 1734, 1789, 1812, 1907
Clostridium perfringens, 805, **1746**, 1766, 1801, 1858
 Coagulopatía en el trauma, 916
 Coagulopatías iatrogénicas, **1964**
 Coagulación intravascular diseminada, 293, 299, 601, 660, 845, 865, 1067, 1079, 1086, 1091, 1249, 1262, 1443, 1499, 1510, 1540, 1594, 1605, 1618, 1710, 1739, **1948**, 1978, 1983, 2021, 2039, 2073, 2086
 Colecistitis aguda, 657, 771, **805**
 Colecistitis alitiásica, 601, 741, **805**, 1106, 1583, 1735
 Colestasis del embarazo, **2088**
 Colecistitis enfisematosa, **804**
 Colistina, 1267, 1321, **1820**, 1857
 Colitis isquémica, 605, 718, 741, **748**, 1583, 1697, 2017, 2030
 Colitis pseudomembranosa, 228, 718, 734, **755**, 795, 1734, 1802, 1810, 1813,
 Colitis ulcerosa, 717, **732**, 765
 Coloides, 68, 103, 142, 161, 279, 339, 584, 647, 878, **919**, 948, 981, 1225, 1444, 1476, 1610, 1768, 1965, 2034, 2127
 Columna cervical, 235, 240, 278, 435, 621, 677, 889, 942, **967**, 1025, 1119, 1239, 2122

- Coma, 1115
 Coma hiperosmolar, 786, 1381, 1440, **1447**
 Coma mixedematoso, 1454, **1469**
 Combitube, 242, 253
 Complicaciones de la videolaparoscopia, 811
 Compliance pulmonar, 76, 98, 104, 140, 260, 275, 327, 342, 378, 400, 651, 950, 1014, 1428, 1467, 1726, 2045
 Consentimiento informado, **42**, 46, 1191
 Constante de tiempo, 89, 320, 356
 Control del daño, 294, 878, 896, 918, 924, **1027**, 1040, 1062, 1075, 1965
 Control estricto de la glucemia, 185, 951, 1113, 1460, 1513, 1620, **1895**, 1918, 1929
 Contusión cardiaca, **986**, 1005
 Contusión cerebral, **936**, 1156, 1277
 Contusión pulmonar, 138, 159, 216, 284, 374, **893**, 905, 945, 988, 1018, 1075, 2059, 2124
 Convulsiones, 1246
 CPAP, 83, 100, 136, 154, 156, 260, 279, 311, 345, 371, 510, 652, 994, 1112, 1493, 2137
 Craniectomía descompresiva, **958**, **1201**
 Crisis colinérgica, 177, **188**
 Crisis hipertensiva, 415, 503, **568**, 1125, 1480
 Crisis miasténica, **176**
 Criterios de Clichy, 843
Cryptococcus neoformans, 1682, 1703, **1717**, 1731, 1828
 Curvas de presión volumen, **145**, 365
- D**
- Delirio, 1323
 Derrame pericárdico, 424, 446, 557, **579**, 650, 875, 989, 1004, 1469, 1732, 2028, 2053
 Derrame pleural, 84, 112, 143, 192, **308**, 508, 580, 641, 653, 713, 778, 781, 856, 989, 1007, 1022, 1034, 1041, 1495, 1706, 1729, 1767, 1772, 2016, 2050, 2085, 2094
 Descontaminación selectiva intestinal, 795
 Desfibrilación, 280, **623**, 1090, 1185, 1301, 2119
 Desmopresina, 614, 660, 1242, 1345, 1997, 2006, 2040, 2129
 Desnutrición calórico-proteica, 1924
 Destete del respirador, 181, **339**, 880, 983
 Dexmedetomidina, 952, 1304, 1319
 Diabetes insípida, 658, 914, 945, 951, 1157, 1273, 1291, **1341**, 1442, 1499, 1525, 1896, 2091, 2121
 Diálisis peritoneal, 281, 762, 797, 862, 1085, 1341, 1373, 1412, 1469, 1515, 1541, **1551**, 1641, 1671, 1719, 1799, 1805, 1817, 1922, 1957
 Diferencia venoarterial de PCO₂, 929
 Disección aórtica, **588**, 1188
 Dobutamina, 65, 128, 161, 472, 498, 509, 525, 561, **615**, 630, 647, 794, 874, 929
 Donación de órganos, 26, 1697, **2121**
 Dopamina, 105, 128, 161, 296, 335, 498, 512, 525, 561, 571, 601, **612**, 630, 647, 659, 851, 866, 880, 951, 981, 1085, 1113, 1157, 1188, 1221, 1240, 1303, 1324, 1427, 1465, 1526, 1561, 1745, 1758, 1775, 2036, 2052, 2086, 2101, 2113, 2119
 Dopexamina, 648
 Drogas fibrinolíticas, 82, 130, 1172, 1236, **2004**
 Drotecogin alfa, 1618
- E**
- Eclampsia, 291, 300, 554, 571, 1164, 1387, 2049, 2061, **2068**, 2091, 2103
 Ecodoppler transcraneano, **1134**
 Ectima gangrenoso, 1602, 1951
 Ecuación de Harris-Benedict, **1878**, 1890
 Ecuación de Henderson-Hasselbach, 66, **1395**
 Edema agudo de pulmón, 96, 113, 148, 192, 257, 296, 346, 374, 415, 425, 438, 475, 495, **503**, 577, 652, 872, 944, 976, 1081, 1187, 1213, 1221, 1428, 1442, 1744, 2030, 2081, 2110, 2127
 Edema cerebral, 1746
 Edema pulmonar por tocolíticos, **2050**
 Elastancia, 75, 89, 326, 359, 607, 1132
 Electroencefalograma, 23, 166, 184, 267, 619, 631, 1119, 1187, 1248, 1269, 1293, 2123
 Embolia gaseosa, **294**, 812, 1003, 1565, 2049
 Embolismo de líquido amniótico, **298**, **2047**, 2108
 Embolismo de pulmón en el embarazo, 2053
 Embolismo graso, 152, **290**, 437, 944, 1060, 1300, 1583
 Embolismo gaseoso arterial, 1003
 Embolismo por microburbujas, 296
 Emergencias hipertensivas, 12, **567**, 578, 1479
 Emergencias hipertensivas en el embarazo, 575, **2068**
 Emergencias oncológicas, **2021**
 Empiema pleural, 207, **261**, 310
 Encefalitis herpética, 1152, 1252, **1293**
 Encefalitis virales, **1288**
 Encefalopatía en la cirugía cardiaca, 655
 Encefalopatía hepática, 685, 706, 765, **822**, 1116, 1300, 1308, 1318, 1428, 1435, 1925, 2090
 Encefalopatía hipertensiva, **573**, 655, 1145, 1187, 2073, 2110
 Encefalopatías metabólicas, 13, 827, 1115, 1138, **1298**, 1732
 Encefalopatía urémica, **1308**
 Endocarditis bacteriana, 609, 743, 1205, 1271, **1640**, 1656
 Endometritis poscesárea, 2086
 Endoscopia digestiva, 435, 706
 Enfermedad de Crohn, 717, **732**, 765, 772, 814, 1198
 Enfermedad por Hanta virus, 1742
 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, 11, **71**, 93, 125, 175, 204, 308, 339, 362, 435, 517, 552, 599, 638, 1423, 1591, 1646, 1847
 Enfermedad ulcerosa péptica, **684**, 697, 737, 817
 Enfisema pulmonar, **72**, 812
 Epiglotitis, 681, 1100, **1765**
 Escala ASIA, 975
 Escala de Fisher, 1208
 Escala de Glasgow, 26, **891**, 900, 907, 937, 943, 1025, 1127, 1152, 1238, 2134
 Escala de Hunt y Hess, 1220
 Escala de lesión tomográfica en pancreatitis aguda, 789
 Escala de Marshall de TEC, 939
 Escala de Ranson, 788
 Score MELD, 831
 Score MODS, 1111
 Score SAPs II, 2135
 Score de Schonfeld, 293
 Score TISS, 893
 Score TRISS, 893
 Score revisado de trauma, **891**, 1025
 Score SOFA, 152, 878, 886, **1112**, 2136
 Esmolol, 467, 514, 571, 594, 1009, 1240, 1469, 2126
 Espectroscopia por polarización ortogonal, 1596
 Estado ácido base, 79, 275, 656, 718, 819, 894, 1027, 1084, 1357, **1391**, 1514, 1741, 1764, 1965, 2080, 2098, 2137, 2066, 2117
 Estados de conciencia, 1129
 Estreptoquinasa, 130, 169, 305, 451, 476, 499, 582, 745, 1616, 1813, 1840, 1858, 1243, 1939, 1957, 1978, 1998, **2004**, 2015, 2058
 Estupor, 655, 685, 827, 938, 1088, 1207, 1084, **1115**, 1200, 1239, 1262, 1291, 1308, 1412, 1442, 2090

- Evaluación Global Subjetiva, **1868**
Evaluación nutricional, 1867, 1925
Extubación, 30, 85, 100, 153, 211, 246, 325, **339**, 576, 642, 1304, 1315, 2130
- F**
- Factor VII recombinante activado, 711, 883, 1240, 2007, **2040**
Fascitis necronizante, 1748
Falla pluriparenquimatosa, 142, 181, 270, 332, 595, 662, 683, 742, 781, 831, 866, 881, 915, 988, 1048, 1060, 1076, 1099, **1105**, 1307, 1501, 1533, 1562, 1602, 1620, 1699, 1739, 1750, 1891, 1948, 2059, 2074
Fenoldopan, 1528, 1546
Farmacodinamia, **1785**, 1847, 1993, 2057
Farmacocinética, 467, 769, 1312, 1460, 1523, 1737, **1785**, 1858, 1990, 2001, 2057, 2065
Fentanilo, 238, 249, 894, 951, 1014, 1029, 1086, 1133, 1157, 1189, **1314**
Fentolamina, 561, 577, 1484
Feocromocitoma, 503, 549, 568, 615, 741, 1080, 1107, 1295, 1372, 1437, **1479**, 1583, 1608, 1778
Fibrilación auricular, 88, 114, 169, 277, 403, 416, 447, 488, 528, **543**, 586, 609, 642, 656, 676, 766, 945, 1049, 1164, 1180, 1192, 1241, 1467, 1468, 1480, 1490, 1990, 1995, 2030, 2052, 2061
Fibrilación ventricular, 22, 275, 299, 486, 503, **533**, 541, 614, 711, 987, 1088, 1301, 1433, 1480, 1823, 2048, 2119, 2126
Fibrinólisis en el ataque cerebral, 1189
Fístulas digestivas, **813**, 1386, 1881
Fluconazol, 549, 770, 875, 1628, 1638, 1664, 1690, 1717, 1731, 1819, **1825**
Fludrocortisona, 1354, 1414
Flumazenilo, 833, **1318**
Fondaparinux, 126, 466, 485, 490, 1987, **2008**
Foscarnet, 1297, 1386, 1522, 1684, 1699, 1710, 1730, **1831**
Fósforo, 13, 66, 815, 845, 1066, **1370**, 1406, 1445, 1515, 1535, 1871, 1908, 2026
Fracturas costales, 76, 236, **990**, 999, 1001
Fracturas de cráneo, **933**, 938, 1273
Fracturas de pelvis, 108, 127, 291, 1046, **1052**
Fracturas expuestas, 1056
- G**
- Gangrena de Fournier, **1749**
Gangrena gaseosa, **1584**, 1745
Gap osmolal, 1334
Gasto energético, 85, 362, 796, 820, 1102, 1391, 1488, 1547, 1585, **1876**, 1890, 1903, 1919, 1922
Gangiclovir, 1830
Gastroduodenopatía erosiva, 694
Gelatinas, **919**
Glicopéptidos, 1572, 1616, 1686, **1787**, 1844
Glucoproteína IIb-IIIa
Golpe de calor, **1079**, 1515, 1960
Gran quemado, **1092**
- H**
- Haloperidol, 549, 655, 1084, 1121, 1301, **1324**, 1350, 1465
Heliox, 97, 101
Hematoma extradural, **936**
Hematoma intracerebral espontáneo, 1152, **1244**
Hematoma pulmonar, 1002
Hematoma retroperitoneal, 126, 608, 879, 1040, 1047, 1057
Hematoma subdural, 934, **941**, 955, 1178, 1216, 1248, 1280, 1308
Hemodiálisis, 20, 25, 199, 210, 428, 574, 599, 653, 741, 848, 1114, 1308, 1373, 1408, 1500, 1515, 1528, 1541, **1551**, 1584, 1603, 1624, 1641, 1661, 1716, 1750, 1758, 1799, 1877, 1922, 1957, 1983, 2003, 2031, 2082
Hemofiltración continua, 1414, **1551**, 1807
Hemoptisis masiva, **282**, 406, 598, 1730
Hemorragia digestiva alta, 371, **683**, 796, 823, 840, 1214, 2090
Hemorragia digestiva baja, 658, **717**
Hemorragia posparto, 2007, 2089, 2098, **2104**, 2114
Hemorragia subaracnoidea, 573, 932, 950, 1116, **1204**, 1277, 1300, 1306, 1342, 1584, 1649, 2074, 2108
Hemotórax, 302, 406, 424, 591, 629, 642, 651, 897, **994**, 903, 1499, 1914
Heparina, 1979
Heparinas de bajo peso molecular, 126, 206, 899, 1063, 1181, 1192, 1222, 1242, 1619, 1944, 1966, 1977, 2056
Hepatitis fulminante, 657, 828, **843**, 1715
Hernias cerebrales, **1152**, 1270
Hidralazina, 159, 561, 571, 1240, 2014, 2051, 2079
Hidratos de carbono, 754, 796, 1331, 1461, 1548, 1891, 1923
Hidrocortisona, 105, 206, 734, 1376, 1469, 1476, 1486, 1582, 1617, 1727, 1822, 2023, 2063, 2086, 2114, 2127
Hígado graso agudo del embarazo, 2069, 2075, **2090**, 2108
Hipercalcemia, 779, 1308, 1071, 1344, **1370**, 1420, 1467, 1476, 1499, 1502, 1516, 1535, 1540, 2022, 2023, 2074, 2103
Hiperfosfatemia, 1067, 1308, 1367, **1381**, 1420, 1507, 1513, 1539, 1547, 1832, 1915, 2024
Hiperglucemia, 95, 185, 280, 613, 632, 659, 782, 796, 873, 910, 914, 946, 1049, 1082, 1089, 1101, 1113, 1157, 1178, 1212, 1240, 1249, 1295, 1299, 1303, 1324, 1358, 1385, **1436**, 1490, 1513, 1535, 1603, 1621, 1664, 1701, 1727, 1883, 1891, 1910, 2050, 2066, 2073, 2129
Hiperlactacidemia, 632, 865, 1139, **1408**, 1753
Hiper magnesemia, 1308, 1370, **1384**, 1398, 1420, 1507, 2117
Hipernatremia, 852, 920, 945, 1212, **1340**, 1381, 1449, 1515, 1535, 1545, 1555, 1561, 1883, 2126
Hiperpotasemia, 239, 275, 405, 511, 630, 663, 1082, 1253, **1357**, 1412, 1434, 1445, 1476, 1515, 1562, 1605, 1915
Hipertensión endocraneana, 104, 280, 848, 852, 933, 936, 942, 949, 1138, **1143**, 1188, 1199, 1222, 1237, 1239, 1315, 1334, 1424, 1442, 2026, 2079, 2081
Hipertensión pulmonar, 551
Hipertermia maligna, 246, **1083**, 1319, 1468
Hipertiroidismo, 78, 176, 534, 552, 561, 1299, 1376, **1466**, 1583, 2089
Hipoglucemia, 1451
Hipofosfatemia, 94, 184, 343, 640, 659, 696, 736, 830, 849, 1081, 1248, 1328, 1363, **1379**, 1434, 1516, 1539, 1605, 1733, 1910, 1927, 2024, 2129
Hipomagnesemia, 76, 94, 619, 640, 659, 736, 830, 849, 867, 1212, 1308, 1328, 1362, **1384**, 1420, 1432, 1445, 1516, 1523, 1733, 1806, 1823, 1915, 2129
Hiponatremia, 1345
Hipotasemia, 76, 343, 630, 830, 1082, 1347, 1348, **1359**, 1413, 1444, 1515, 1823, 1915, 2128
Hipotermia, accidental 1087
Hipotiroidismo, 176, 343, 448, 528, 579, 658, 1087, 1299, 1314, 1348, **1464**, 1819, 2081
- I**
- Iloprost, 561
INCUCAI, 2122
Índice CROP, 341
Índice de Tobin, 341

- Índice de trauma, 891, 1025
 Infarto agudo de miocardio con elevación del ST, 471
 Infarto agudo de miocardio sin elevación del ST, 455
 Infecciones abdominales, **1049**, 1807, 1933
 Infecciones en pacientes cirróticos, **711**
 Infecciones en el paciente neutropénico, 1676
 Infecciones en el paciente trasplantado, 1750
 Infecciones en pacientes esplenectomizados, 1739
 Infecciones nosocomiales, 143, 207, 259, 770, 796, 970, 821, 1048, 1107, 1213, 1492, 1513, 1567, 1604, 1627, 1662, 1705, 1778, 1835, 1895, 1931
 Infecciones por Candida, 788, 1638, **1660**, 1828, 1860
 Infecciones por citomegalovirus, 809, 1701
 Infecciones relacionadas con catéteres intravasculares, **1632**
 Informática en terapia intensiva, 11
 Inhalación de humo, **270**
 Inhalación de asfixiantes, **265**
 Inhalación de gases tóxicos, 137, **265**
 Inhalación de óxido nítrico, **159**
 Inhibidores de la enzima de conversión, 104, 513, 561, 615, 743, 1185, 1363, 1413, 1422, 1499, 1500, 1522, 1617, 2030, 2066, 2078
 Insuficiencia arterial mesentérica, 740
 Insuficiencia cardiaca, 503
 Insuficiencia cardiaca diastólica, **506**
 Insuficiencia hepática aguda, 712, 828, 832, **842**, 865, 881, 924, 1502, 1810, 1952
 Insuficiencia renal aguda, 14, 172, 193, 267, 276, 506, 573, 630, 649, 662, 685, 697, 786, 845, 859, 911, 1010, 1067, 1081, 1251, 1316, 1341, 1412, 1441, 1448, 1481, **1497**, 1733, 1746, 1799, 1827, 1895, 1914, 1951, 1978, 2017, 2023, 2073, 2082, 2088, 2091, 2102, 2129
 Insuficiencia renal aguda no oligúrica, 1510
 Insuficiencia renal en el embarazo, 2102
 Insuficiencia renal prerrenal, 1498
 Insuficiencia suprarrenal, 425, 658, 945, 1299, 1347, 1457, 1467, **1473**, 1499, 1515, 1764, 1794, 2023
 Insuficiencia suprarrenal relativa, **1476**
 Insuflación de gas traqueal, 158, 321, **383**
 Insulinoma, **1455**
 Interleuquinas, 139, 377, 649, 664, 725, 781, 1080, 1096, 1562, 1615, 1673, 1820
 Intoxicación alcohólica, 978, 1326, 1412, 1440, 1509
 Intoxicación con monóxido de carbono, 266
 Intoxicación por cianuro, 266
 Intoxicación por etilenglicol, **1412**, 1532
 Intoxicación por metanol, 1411
 Intoxicación por salicilatos, 1380, 1435
 Intubación de secuencia rápida, 238
 Intubación dificultosa, 238, **243**, 1490
 Intubación endotraqueal, 83, 105, 154, 177, 203, 210, 219, 232, **240**, 288, 370, 475, 510, 621, 677, 682, 710, 852, 893, 949, 967, 982, 1003, 1083, 1181, 1239, 1253, 1321, 1451, 1470, 1494, 1574, 1664, 2030, 2050, 2066, 2118
 Intubación retrógrada, 241
 Isquemia axonal difusa, 940
 Isquemia intestinal aguda oclusiva, 743
 Itraconazol, 875, 1669, 1684, 1696, 1716, 1734, 1786, **1826**, 1994
- L**
- Lavado peritoneal diagnóstico, **792**, 1023, 1038
 Laringoscopios, 236
 Lavado broncoalveolar, 139, 148, 194, 200, 215, 262, 285, 293, 1664, 1678, 1693, 1696, 1712, 2014, 2029
- Lesiones esofágicas por cáusticos, 680
 Lesiones inadvertidas, 1047
 Lesiones laringotraqueales, 966
 Lesiones traqueobronquiales, 1015
 Levosimendan, 512, 616, 647, 1613, 1623, 2052
 Limitación de la terapéutica, 25
 Lípidos, 65, 127, 215, 246, 266, 291, 304, 376, 471, 571, 796, 851, 866, 911, 1070, 1102, 1232, 1317, 1346, 1378, 1390, 1437, 1472, 1514, 1542, 1743, 1786, 1883, 1890, 2071
- M**
- Magnesio, 13, 93, 511, 549, 626, 643, 659, 696, 752, 815, 1089, 1226, 1299, 1308, 1361, **1383**, 1418, 1445, 1512, 1548, 1780, 1784, 1809, 1871, 1907, 1921, 2051, 2077, 2093, 2104, 2119
 Manejo de la vía aérea, 11, 220, **235**, 1090, 1494, 2066
 Máscara laringea, **241**, 1494
 Meningitis bacteriana, 13, 1159, **1257**, 1804, 2108
 Meningococemia, 1761
 Metabolismo en el ayuno, 1884
 Metabolismo en la sepsis, 1890
 Métodos de depuración renal, 1551
 Métodos de retiro de la asistencia respiratoria, 339
 Metronidazol, 223, 263, 696, 736, 756, 770, 795, 807, 1050, 1278, 1280, 1284, 1734, 1754, 1780, 1786, **1817**, 1838, 1858, 1994
 Miastenia gravis, 165, **172**, 1276, 1782, 1806, 1976, 2109, 2114
 Microdiálisis cerebral, 1140
 Micronutrientes, 1880, **1903**, 1912, 1921
 Microorganismos potencialmente patógenos, 1570, 1573
 Midazolam, 655, 899, 952, 1255, **1315**
 Mionecrosis clostridial, 1616, **1745**
 Miopatías, 165, **176**, 1066, 1083, 1121
 Miopatías en el paciente crítico, 185
 Monitoreo hemodinámico, 120, 161, 357, **387**, 1547, 1601, 1768, 2081
 Monitorización de la mecánica respiratoria, 348
 Muerte cerebral, 631, 827, 1124, **2121**
- N**
- Neumomediastino, 94, 146, 252, 277, 295, 682, 989, 999, 2063
 Neumonía adquirida en la comunidad, 192, **196**, 216, 261, 1810, 1846, 1861
 Neumonía asociada con la ventilación mecánica, **210**
 Neumopericardio, 94, 999
 Neumotórax, 306
 Nifedipina, 469, 488, 564, **571**, 1736, 2080, 2081
 Nitroglicerina, 459, 468, 472, 488, 511, 561, **570**, 641, 712, 951, 1157, 1982, 2052
 Nitroprusiato de sodio, 159, 488, **570**, 594, 647, 1180, 1188
 Nutrición enteral, (ver alimentación enteral)
 Nutrición parenteral, (ver alimentación parental)
- O**
- Oligoelementos, 1871, **1882**, 1924
 Osmolalidad plasmática, 1144, **1334**, 1444, 2098
 Oxazolidinonas, 1616, **1814**, 1851
 Oximetría de pulso, 22, 57, 74, 93, 105, 198, 238, 248, 267, 327, **350**, 373, 508, 624, 894, 1025, 1221, 2056
- P**
- Pancreatitis aguda, 778
 Pancuronio, 98, 182, 247, 632, **1321**, 1779

Paro cardiaco en el embarazo, 2116
 Paro cardiorrespiratorio, 51, 128, 238, 278, 400, 405, **618**, 638, 970, 1434, 2117
 Patología por HIV en terapia intensiva, 1724
 Penicilina, 1795
 Pericarditis, 114, 400, 417, 445, 534, **579**, 642, 875, 1512, 1560, 1644, 1663, 1733, 1757, 2028
 Peritonitis bacteriana espontánea, 704, 762, **836**, 1925
 Peritonitis primaria, **762**, 1544
 Peritonitis secundaria, **762**, 836, 879, 1020
 Peritonitis terciaria, **762**, 1050, 1591
 Pimax, 100, 165, 170, 340, 341
Pneumocystis jiroveci, 196, 207, 228, 1462, 1581, 1677, 1680, 1691, 1703, 1718, 1737, 1817
 Polineuropatía del paciente crítico, 168, 170, **181**, 1113, 1126, 1307, 1513, 1895
 Politraumatismos: conducta inicial, 889
 Poliuria, 511, 574, 641, 945, 1049, 1343, 1439, 1449, 1499, 1508, 1523, 1603, 1876, 2023, 2099, 2128
 Potenciales evocados, 601, 619, 630
 Preeclampsia, 571, 2068
 Presión alveolar, 76, 89, 154, 316, 320, 337, 351, 367, 411, 507
 Presión de enclavamiento pulmonar, **410**, 415, 421, 495, 554, 646, 668, 672, 879, 1225, 2051
 Presión de soporte, 85, 100, 155, 171, 313, **322**, 341, 372, 510, 1017
 Presión intraabdominal, 144, 322, 346, 359, 607, 677, 706, 728, 741, 773, 787, 799, 800, 811, **877**, 1014, 1029, 1097, 1149, 1495, 1512, 1533, 2066, 2109
 Procalcitonina, 227, 795, 1606
 Profilaxis antibiótica, 280, 711, 840, 898
 Propofol, 98, 246, 247, 339, 347, 852, 952, 1083, 1103, 1157, 1239, 1304, **1315**, 1492
 Proteína C activada, 109, 141, 876, 1594, 1598, 1606, 1609, **1618**, 1940, 1955, 1970, 2069
Pseudomonas aeruginosa, 77, 194, 201, 309, 653, 760, 944, 977, 1114, 1266, 1279, 1569, 1602, 1616, 1628, 1641, 1654, 1680, 1705, 1722, 1740, 1791, 1832, **1856**, 1862, 1952, 2084, 2100
 Puntaje de Murray, 148
 Púrpura trombocitopénica trombótica, 461, 1510, 1733, 1948, **1976**, 2001, 2032, 2041, 2074, 2092, 2100

Q

Quilotórax, 999
 Quinolonas, 1808

R

Rabdomiólisis, **1066**, 1249, 1319, 1361, 1381, 1441, 1498, 1511, 1543, 1564, 1744, 1778, 1957, 2129
 Reanimación cardiopulmonar, 21, 279, **618**, 1090, 1515, 2116, 2130
 Remifentanilo, 246, 952, **1315**
 Resistencia a los antibióticos, 774, 1572, 1627, 1797, **1834**
 Respiradores, 22, 83, 153, 270, **313**
 Retiro del soporte vital, 1128, 2130
 Rifampicina, 225, 582, 845, 1266, 1360, 1477, 1522, 1573, 1635, 1654, 1722, 1760, 1764, 1786, **1818**, 1857, 1962, 1994, 2063
 Rigidez de decorticación, **1122**, 1300
 Rigidez de descerebración, 827, 848, 946, **1122**, 1300
 Rotura de aorta, 1006
 Rotura de diafragma, 1011
 Rotura esofágica, **678**, 998, 1011

S

Salbutamol, 90, 95, 1365
 SAPS 3, 2135, 2140
 Saturación cerebral NIRS, 1139
 Saturación venosa mixta de oxígeno, 351, 928
 Sepsis sistémica, 138, 157, 232, 350, 680, 776, 849, 1098, 1265, **1590**, 1608, 1751, 1779, 1952
 Sepsis posesplenectomía, 1739
 Shock anafiláctico, 11, **102**, 910, 917, 1608
 Shock cardiogénico, 104, 295, 299, 399, 426, 444, 479, **491**, 561, 630, 653, 667, 727, 823, 874, 911, 918, 1005, 1536, 1743, 1929, 2048, 2099
 Shunt portosistémico, 708, **715**, 822, 862, 870
 Sildenafil, 564, 1736
 SIMV, 85, 317, 640
 Síndrome antifosfolípídico, 1164, 1475, 1962, **1974**, 2093
 Síndrome compartimental abdominal, 148, 727, 786, 799, **877**, 919, 1010, 1097, 1499, 1512, 1534
 Síndrome compartimental cerebral, 1143
 Síndrome de abstinencia alcohólica, 1326
 Síndrome de aplastamiento, 239, 893, 994, **1065**, 1534, 1564
 Síndrome de desequilibrio dialítico, 1308
 Síndrome de dificultad respiratoria aguda, 19, **136**, 203, 272, 292, 377, 437, 509, 517, 649, 782, 852, 881, 928, 977, 988, 1060, 1075, 1096, 1518, 1721, 2038, 2048, 2073
 Síndrome de Guillain Barré, 168
 Síndrome de hipertensión endocraneana, **1149**, 1273
 Síndromes de hipertermia, 1079
 Síndrome de hiperviscosidad, 1164, **2022**
 Síndrome de intoxicación por anticolinérgicos, 1085
 Síndrome de lisis tumoral, 1369, 1382, 1499, 1516, 1539, **2025**, 2031
 Síndrome de Mallory Weiss, 683
 Síndrome de pérdida cerebral de sal, 1212
 Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética, 277, 945, 951, 1157, 1211, 1268, **1348**, 1733, 2023
 Síndrome de shock tóxico estafilocócico, 1759
 Síndrome de shock estreptocócico, 1756
 Síndrome de vena cava superior, 1470, **2027**
 Síndrome del enfermo eutiroideo, 1466
 Síndrome HELLP, 2091
 Síndrome hepatorenal, 704, 841, **856**, 1499, 1515
 Síndrome hiperosmolares, 1340
 Síndrome hipoosmolares, 1345
 Síndrome informático en UTI, 28
 Síndromes coronarios agudos, **457**, 486, 1427, 1992, 1998, 2002
 Síndrome neuroléptico maligno, 1080, **1084**, 1583
 Síndrome urémico hemolítico, 1499, 1510, 1540, 1678, **1955**, 2031, 2041, 2075, 2092, 2100, 2101
 Sinusitis, 88, 97, 213, 327, **232**, 376, 963, 965, 967
 Sistema MARS, 853
 Soluciones salinas, **919**, 1049, 1159, 1341, 1354, 1537, 1611
 Solución salina hipertónica, **920**, 948, 1025, 1100, 1158, 1240, 1336, 1353, 1365, 1406, 1443
 Soporte ventilatorio parcial, 316, 323
 Soporte ventilatorio total, 320, 982
Staphylococcus aureus, 1841
Streptococcus pneumoniae, 194, 261, 308, 944, 1159, 1258, 1568, 1592, 1680, 1728, 1763, 1788, 1815, 1837, **1846**, 1862, 1956, 2062
 Sulfato de magnesio, 97, 549, 1090, 1387, 1780, 2051, 2077, 2104, 2119
Surviving Sepsis Campaign, 614, 1114, 1462, 1479, 1487, **1610**, 2036

T

Taponamiento cardiaco, 400, 417, 446, 492, 581, 627, 641, 895, 909, 986, **1003**, 1498, 1512, 1537, 1952, 2028, 2119

Taquiarritmias, 117, 405, 448, 503, **532**, 616, 628, 645, 976, 1326, 1387, 1467, 1485, 1613

Taquicardias con QRS ancho, 542

Taquicardia ventricular, 169, 416, 501, 509, 514, 541, **618**, 659, 945, 1111, 1480, 2126

Teicoplanina, 759, 1267, 1572, 1616, 1685, 1734, **1811**, 1844

Terlipresina, **615**, 712, 861, 862, 1613

Termorregulación, 1086, 1469, **1580**

Tétanos, 102, 898, 1320, 1704, **1776**, 1818, 1870

Tienopiridinas, 2001

Tigeciclina 225, 1815, **1848**

Tips, 700, 708, 822, 863, 870, 876

Tonometría gástrica, 66

Toracotomía de urgencia, 1015

Tórax flotante, 893, 987, **992**, 1007, 1018

Tormenta tiroidea, 1466

Trabajo respiratorio, 75, 85, 100, 171, 237, 251, 275, 312, 320, 358, **373**, 510, 561, 982, 992, 1013, 1028, 1322, 1411, 1427, 1430, 1489, 1595, 1614, 1878

Transfusión de crioprecipitados, 662, 1960, **2040**

Transfusión de sangre, 15, 691, 922, 1049, 1957, **2034**, 2099

Transfusión de plaquetas, 875, 925, 1114, 1242, 1584, 1612, 1963, **2039**

Transfusión de plasma, 2038

Transfusión masiva, 662, 896, 922, 1028, 1962, 2007, **2037**, 2042, 2105

Traumatismo de bazo, 1034

Traumatismo de colon, 1039

Traumatismo de estómago e intestino delgado, 1037

Traumatismo de hígado, 1032

Traumatismo de páncreas, 1040

Traumatismo de riñón, 1042

Traumatismo de vejiga, 1045

Traumatismo raquímedular, 967

Traqueotomía, 151, 219, 1018, 1494, 1634, 1765, 1924, 2041

Trasplante hepático, 25, 708, 714, 823, 1352, 1669, 1704, 2091, 2096, 2097

Trauma raquímedular, **967**

Traumatismo de bazo, 1035

Traumatismo de páncreas, 1042

Traumatismo encefalocraneano, **931**, 988, 1017, 1059, 1076, 1156, 1289, 1327, 1585, 1923

Traumatismos maxilofaciales, 960

Traumatismo renal, 1044

Trimetoprima sulfametoxazol, 1819

Trombocitopenia, 1961

Trombocitopenia asociada con heparina, 1474, **1983**

Trombosis venosa cerebral, 1149, **1197**, 2073, 2112

Trombosis venosa intestinal, 750

U

Urgencias hipertensivas, 567

V

Valaciclovir, 1297, 1685, 1709, 1710, **1830**

Valvulopatías, 439, 492, 506, 1499, 1657

Vancomicina, 1811

Várices esofágicas, 305, 435, 677, 683, **701**, 823, 840, 859, 880, 1960

Várices gástricas, 685, 699, **706**, 791

Vasopresina, 613

Vasculitis sistémicas, 15, 743, **2010**, 2012, 2020

Vasoespasmos en la hemorragia subaracnoidea, 1133, **1222**

Ventilación de alta frecuencia, 314, **382**, 383, 1003, 1429

Ventilación en posición prona, 158

Ventilación líquida, 160, **379**

Ventilación no invasiva, 25, 36, 83, 100, 153, 180, 203, 211, 221, 247, 344, **370**, 510, 653

Ventilación no invasiva en edema pulmonar, 510

Ventilación no invasiva en el asma, 100

Ventilación no invasiva en EPOC, 83

Ventrículo derecho, 517

VILI, 156, **329**, 1695, 2030, 2066, 1114

Virus de Epstein Barr, 1706

Vitaminas, 1880

Vitamina K, 833, 851, 1241, 1548, 1801, 1872, 1912, 1923, 1940, 1948, 1960, **1985**, 2042, 2059, 2089, 2091

Volutrauma, 98, 326, **331**

Voriconazol, 1670, 1690, 1696, 1716, **1825**

